

文章编号: 1003-6946(2023)02-0182-06

ESMO 子宫内膜癌诊断、治疗和随访临床指南 解读

陈晓军

(复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200090)

中图分类号: R737.33

文献标志码: B

欧洲肿瘤内科学会(ESMO) 基于其开发的临床诊疗指南制定标准方案[ESMO standard operating procedures for Clinical Practice Guidelines development (<https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>)] 在 2022 年 6 月推出了子宫内膜癌诊断、治疗和随访临床指南^[1]。该指南与 2020 年底欧洲妇科肿瘤学会(ESGO) - 欧洲放射肿瘤学会(ESTRO) - 欧洲病理学会(ESP) 子宫内膜癌指南大体相近,整合了子宫内膜癌分子分型和传统临床病理因素,对子宫内膜癌进行了危险分层,并结合相关的最新临床证据,对子宫内膜癌诊疗给出了更为精准、清晰的建议。

本指南建议的证据等级和推荐分级参照美国感染病学会公共卫生服务分级系统(infectious diseases society of America-United States Public Health Service grading system),以下指南建议后括号内分别为证据等级和推荐分级。

1 病理诊断和分子分型

1.1 指南建议 所有子宫内膜癌病理标本均应描述组织类型、国际妇产科联盟(FIGO) 分级、肌层浸润和淋巴脉管间隙浸润(substantial lymphovascular space invasion, LVSI) (局灶或广泛) (V, A)。应对所有子宫内膜癌病理标本(无论病理类型) 利用质量良好的免疫组化(IHC) 进行 p53 和 DNA 错配修复(MMR) 蛋白(MLH1、PMS2、MSH2、MSH6) 染色,联合定向肿瘤组织测序(*POLE* 热点分析) 进行分子分型(IV, A)。

1.2 解读 广泛 LVSI 是影响患者预后的主要不良因素之一,应予以高度重视^[2]。临床诊疗中应要求病理科给出 LVSI 的定量诊断。广泛 LVSI 定义为至少 1

张 H & E 染色切片上存在 ≥ 4 个 LVSI 阳性脉管。L1 细胞黏附分子(L1 cell adhesion molecular, L1CAM) 阳性也是不良预后因素^[3]。L1CAM 阳性多见于 p53 异常(p53abn) 肿瘤,但也见于无特异性分子谱(NSMP) 型肿瘤。

子宫内膜癌分子分型检测方法仍未统一,可根据不同机构的资源采用恰当的方法^[4]。*POLE* 致病性突变应至少对其核酸外切酶区域的 5 个热点进行检测^[5]。MMR 可采用 IHC 检测,或采用聚合酶链反应(PCR) 或高通量测序(next-generation sequencing, NGS) 进行微卫星不稳定(MSI) 检测。p53 检测可采用 IHC 或 NGS。

应当对所有子宫内膜癌进行分子分型检测,但在条件有限时,可省略对低危患者的 *POLE* 检测,但仍应进行 MMR 和 p53 检测,以发现那些可能存在遗传性子宫内膜癌或高危因素的患者。

未行完整分子分型的子宫内膜癌,应被命名为子宫内膜癌未另行分类(EC not otherwise specified, EC-NOS) 对这些患者继续使用基于组织学的分类系统[如内膜样类型子宫内膜癌(EEC-NOS)] 见表 1。

不同分子分型病例预后不同,对不同的治疗反应也不同。如对 p53abn 子宫内膜癌增加辅助化疗获益更大。*POLE* 超突变(*POLE*mut) 子宫内膜癌预后极好,且与是否存在其他危险因素、肿瘤类型、肿瘤分级或辅助治疗方案无关。ESMO 建议应当进一步探索对 *POLE*mut 患者治疗降级。探索不同分子分型子宫内膜癌患者治疗方案的前瞻性临床研究,如 PORTEC-4a、RAINBO 临床试验正在进行中。

表 1 子宫内膜癌分子亚型的分子和临床病理特征

	<i>POLE</i> mut (即 <i>POLE</i> EDM)	dMMR (即 MSI)	NSMP (即 p53wt)	p53 异常 (即 p53abn、p53mut)
TCGA 队列中比例(%)	5~15	25~30	30~40	5~15
相关分子特征	>100 mut/Mb SCNA - 非常低, MSS	10~100 mut/Mb, SCNA - 低, MSI	<10 mut/Mb, SCNA - 低, MSS	<10 mut/Mb, SCNA - 高, MSS
最常见的组织学类型	内膜样 常见其他高级别 模棱两可的病理形态 显著的 TILs 和 TLSs	内膜样 常见其他高级别 广泛 LVSI 显著的 TILs MELF 浸润	大多数低级别 显著缺少 TILs 鳞状分化 ER/PR 弥漫	所有病理亚型 大多数高级别 高度细胞核非典型 低水平 TILs
相关临床特征	更低的 BMI 早期(IA~IB) 发生早	更高的 BMI Lynch 综合征	更高的 BMI	更低的 BMI 晚期 发生晚
诊断检测	NGS/Sanger/热点: P286R, V411L, S297F, A456P, S459F	MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 MSI 检测		p53-IHC 似突变/异常染色
预后	极好	中等	中等 依赖分期	差

dMMR: 错配修复缺陷; NSMP: 无特异分子谱; EDM: 核酸外切酶区域突变; p53wt: p53 野生型; p53mut: p53 突变; mut/Mb: 突变/兆碱基; SCNA: 体系拷贝数变异; MSS: 微卫星稳定; TILs: 肿瘤浸润淋巴细胞; TLSs: 三级淋巴样结构; MELF: 微囊性延长和碎片状浸润; ER: 雌激素受体; PR: 孕激素受体; BMI: 体质指数

2 分期和危险评估

2.1 指南建议 通过活检或 D&C 获取子宫内膜样本进行子宫内膜癌组织学诊断是可接受的初始方案(IV, A)。术前评估应包括临床和妇科、经阴道超声、盆腔磁共振成像(MRI)、全血计数和肝肾功能检查评估(IV, B)。在盆腔外病灶累及风险高的患者,可考虑额外的影像学检查,如胸部和腹部 CT 扫描和(或)正电子发射计算机断层显像(PET-CT)(IV, C)。

2.2 解读 子宫在位时,增强 MRI 是子宫内膜癌的首选影像学评估方案。动态对比增强 MRI 和 T2-加权显影评估深肌层浸润和子宫颈间质浸润的准确率分别达 98% 和 90%^[6]。

3 局灶和局部区域疾病的处理

3.1 指南建议 全子宫双输卵管卵巢切除是早期子宫内膜癌的标准手术方案(I, A)。微创手术是 I 期 G1~G2 子宫内膜癌推荐的方案(I, A)。微创手术也可能是 I 期 G3 子宫内膜癌首选的方案(II, A)。绝经前 IA G1 EEC 妇女可考虑保留卵巢(IV, A)。在低危/中危内膜癌(如 IA 期 G1~G3 和 IB 期 G1~G2)前哨淋巴结切除可以被作为淋巴结评估的方法(II, A)。在没有肌层浸润的患者可省略淋巴结评估。在这组患者不建议进行系统淋巴结切除(II, D)。在高-中危或高危子宫内膜癌应行手术淋巴结分期。前哨淋巴结活检是 I~II 期高-中危或高危子宫内膜癌可接受的系统淋巴结切除替代方案(III, B)。在浆液性和癌肉瘤应考虑全面手术分期,包括大网膜切除、腹膜活检和淋巴结分期(IV, B)。如可行并且术后病率可接受,应考虑对 III 期和 IV 期子宫内膜

行最大程度手术减瘤(IV, B)。

3.1.1 低危子宫内膜癌 对 IA 期(G1 和 G2)内膜样癌(dMMR 和 NSMP)、没有或局灶 LVSI 者,不建议辅助治疗(I, E)。对 IA 期非内膜样类型和(或)p53abn 不伴肌层浸润,没有或局灶 LVSI 者,不建议辅助治疗(III, E)。II 期 *POLE*mut 患者,不建议辅助治疗(III, D)。III 期 *POLE*mut 患者,建议在临床试验范围内进行治疗,但不给予辅助治疗也是一个选择(III, C)。

3.1.2 中危子宫内膜癌 对 IA 期 G3 内膜样癌(dMMR 和 NSMP),无或局灶 LVSI 者,建议辅助 VBT 降低阴道复发风险(I, A)。对 IB 期 G1~G2 内膜样癌(dMMR 和 NSMP),无或局灶 LVSI 者,建议辅助 VBT 降低阴道复发风险(I, A)。对 II 期 G1 内膜样癌(dMMR 和 NSMP),无或局灶 LVSI 者,建议辅助 VBT 降低阴道复发风险(II, B)。上面所有情况(尤其是 <60 岁的患者),如充分与患者沟通并能进行恰当的随访,可考虑不进行辅助 VBT(III, C)。

3.1.3 高-中危子宫内膜癌已行淋巴结分期(pN₀)

对 IA 和 IB 期患者伴广泛 LVSI, IB 期 G3, II 期 G1 伴广泛 LVSI 和 II 期 G2~G3(dMMR 和 NSMP): 推荐辅助外照射放疗(EBRT)(I, A)。可考虑在 EBRT 的基础上增加(同步或序贯)化疗,尤其是 G3 和/或广泛 LVSI(II, C)。辅助 VBT 代替 EBRT 可被推荐,以降低阴道顶复发风险,尤其是没有广泛 LVSI 的病例(II, C)。在严密随访的情况下,在与患者充分沟通共同决策的前提下,省略任何辅助治疗也是一个选择(IV, C)。

3.1.4 高-中危子宫内膜癌未行淋巴结分期 对 I

期和 I B 期伴广泛 LVSI、I B 期 G3、II 期 G1 伴广泛 LVSI 和 II 期 G2 ~ G3 (dMMR 和 NSMP) 患者: 推荐辅助 EBRT (I A)。可考虑在 EBRT 的基础上增加 (同步和/或序贯) 化疗, 尤其是广泛 LVSI 和 G3 患者 (II, C)。I B 期 G3 不伴广泛 LVSI 者可考虑阴道后装放疗 (VBT), 以降低阴道顶复发风险 (II, C)。

3.1.5 高危子宫内膜癌 推荐辅助 EBRT 加同步或辅助化疗 (I A), 可使用序贯化疗和放疗 (I, C), 单纯化疗也是一个替代方案 (I, B)。

3.2 解读

3.2.1 手术 绝经前 FIGO 分期 I A 期 G1 子宫内膜样癌 (EEC) 可考虑保留卵巢。但对遗传性卵巢癌 (如胚系 BRCA 突变、Lynch 综合征) 患者, 不建议保留卵巢。在癌肉瘤和浆液性癌, 应考虑用于分期的大网膜切除。由于 FIGO I A 期 G1 ~ G2 EEC 淋巴结累及风

险非常低 (<5%) [7], 可省略淋巴结评估。但对存在高危因素患者, 仍应进行淋巴结评估。

前哨淋巴结定位切除可用于低危、中危子宫内膜癌淋巴结评估, 也可能是高-中危或高危临床 I ~ II 期子宫内膜癌淋巴结切除的替代方案。但仍需前瞻性研究提供前哨淋巴结定位切除对患者预后影响的高质量证据。前哨淋巴结 (SLN) 阳性时是否需要进一步进行后腹膜淋巴结切除并不清楚。

如果在术前经过充分评估认为能够实施并且有可接受的病率, 应对 III ~ IV 期子宫内膜癌 (包括癌肉瘤) 进行肿瘤细胞减灭术达到完全切除肿瘤的目的。

3.2.2 辅助治疗 对子宫内膜癌的风险分层应充分考虑到肿瘤的分子特征, 从而指导术后辅助治疗决策。所有对 FIGO I ~ IV 期子宫内膜癌的建议适用于接受手术且无肉眼可见残留病灶的患者, 见表 2。

表 2 子宫内膜癌风险分组

风险分组	描述 ^①
低危	I A 期 (G1 ~ G2) 子宫内膜样癌 (dMMR ^② 和 NSMP), 无或局灶 LVSI I / II 期 POLEmut 癌; III 期 POLEmut 癌 ^③
中危	I A 期 G3 内膜样癌 (dMMR 和 NSMP), 无或局灶 LVSI I A 期非内膜样癌 (浆液性、透明细胞、未分化癌、癌肉瘤、混合) 和/或 p53abn 癌不伴肌层浸润, 无或局灶 LVSI I B 期 (G1 ~ G2) 内膜样癌 (dMMR 和 NSMP), 无或局灶 LVSI II 期 G1 ~ G2 内膜样癌 (dMMR 和 NSMP), 无或局灶 LVSI
高-中危	I 期内膜样癌 (dMMR 和 NSMP), 任何级别或浸润深度, 伴广泛 LVSI I B 期 G3 内膜样癌 (dMMR 和 NSMP), 无论 LVSI II 期 G1 内膜样癌 (dMMR 和 NSMP) 伴广泛 LVSI II 期 G2 ~ G3 内膜样癌 (dMMR 和 NSMP)
高危	所有期别和所有病理类型, 伴 p53abn 和肌层浸润 所有期别浆液性或未分化癌, 包括癌肉瘤, 伴肌层浸润 所有 III 期和 IV A 期, 不伴残留肿瘤, 无论组织和分子亚型 ^②

① III ~ IV A 期, 如手术满意切除, 无残留病灶; 表格不适用于 III ~ IV A 伴残留病灶或 IV B 期病例; ② dMMR 和 MSI-H: 两种命名界定的是一个类似的内膜癌人群。通过 IHC (即 dMMR) 或微卫星不稳定检测 (即 MSI-H) 判断错配修复缺陷; ③ POLEmut III 期可以被认为是低危。然而, 目前没有放弃辅助治疗的安全性数据

3.2.3 低危子宫内膜癌 回顾性研究显示 POLEmut 患者预后良好, 且与术后辅助治疗与否或辅助治疗方案无关。因此 I ~ II 期 POLEmut 子宫内膜癌、术后无残留病灶者被认为是低危类型^[8], 术后建议随访。对于 III 期 POLEmut 子宫内膜癌可否省略辅助治疗并不清楚, 强烈建议在这一人群中进行观察性临床研究。

3.2.4 中危子宫内膜癌 中危患者以阴道顶复发为复发的主要表现。PORTEC-2 研究评估了 VBT 或 EBRT 对中危患者的预后影响^[9]。10 年的生存数据确认了两组均有极好的阴道复发控制率 (>96%), 同时两组孤立盆腔复发率、远处转移和总生存率 (OS) 相似。因此, VBT 是这类患者术后首选辅助治疗方案。丹麦的研究显示省略 VBT 后局部复发风险更高 (约 14%), 但由于复发后可进行有效治疗, 因此 OS 没有差异^[10]。因此, 在充分沟通后, 可在部分病例考虑省

略辅助治疗。

在中危患者中还包含 I A 期非子宫内膜样癌和 (或) p53abn 癌不伴肌层浸润, 无或局灶 LVSI 病例。应注意这些患者未被纳入随机试验, 因此这些患者辅助治疗的可能获益并不清楚。应当在多学科团队讨论后对这些患者给予个体化随访或辅助治疗的建议。

3.2.5 高-中危子宫内膜癌 GOG249 III 期临床试验^[11] 比较了在高-中危子宫内膜癌进行盆腔放疗与 VBT 后加 3 疗程卡铂 + 紫杉醇 (TC) 方案化疗对无复发生存率 (RFS) 的影响。该研究纳入的患者符合 GOG99 高-中危标准和 (或) II 期或 I ~ II 期浆液性或透明细胞癌, 5 年 RFS 和 OS 两组差异无统计学意义。急性不良反应 ≥ 2 级在 94% 接受化疗联合 VBT 的患者中发生, 而在放疗组为 44%。随访 24 个月时, 神经毒性 ≥ 2 级在化疗和 (或) VBT 组显著高于放疗组

(10% vs. <1%)。PORTEC-3^[12,13] 研究评估了放疗同步化疗对比盆腔放疗对高-中危和高危子宫内膜癌(I A 期 G3 伴 LVSI; I B 期 G3; II 期任何分级; III 期内膜样癌和 I A ~ III 期子宫浆液性或透明细胞癌)的影响。长期随访数据(中位随访时间 72.6 月)未显示 5 年 OS 和无失败生存率(FFS)的显著改善。因此,基于以上两项研究为主的证据,盆腔放疗仍是早期高-中危子宫内膜癌的首选辅助治疗方案。

3.2.6 高危子宫内膜癌 在子宫内膜癌风险分层列表中,高危类型中未提及透明细胞癌,但根据该指南文字描述,所有非子宫内膜样癌病理类型伴肌层浸润者应被列入高危类型子宫内膜癌。

PORTEC-3 研究亚组分析显示^[12],III 期子宫内膜癌及浆液性癌患者在放疗的基础上加用化疗获益更大。GOG258 研究中^[14] 813 例 III ~ IV A 期子宫内膜癌患者被随机分配到盆腔放疗加同步化疗及辅助化疗组(方案与 PORTEC-3 一致),或分配到单纯化疗组(6 周期卡铂加紫杉醇)。尽管 RFS 和 OS 没有差异,单纯化疗组存在显著增加的阴道和盆腔和(或)腹主动脉旁复发。综合这两项研究的结果,放化疗是高危子宫内膜癌的建议方案。对于无法耐受化疗者,单纯放疗也是一个选择^[12]。

PORTEC-3 研究根据分子分型的回顾性分析显示^[15] p53mut 子宫内膜癌对同步放化疗获益最大,无论其组织学亚型和分期。dMMR 子宫内膜癌放化疗或放疗两组预后无差异。NSMP 倾向于对放化疗获益。

4 复发和(或)转移疾病

4.1 指南建议 对手术后局部复发,未接受过辅助治疗的患者,首选方案应为放疗加 VBT(IV, A)。也可考虑挽救性放疗加全身治疗(IV, C)。对接受过放疗的复发性患者,只有在能完全切除肿瘤,且有可接受的病率的前提下才考虑手术治疗(IV, C)。手术后可考虑补充全身治疗(IV, C)。一线标准化疗为卡铂 AUC 5~6 加紫杉醇 175 mg/m²,每 21 天 1 次共 6 疗程(I, A)。对低级别子宫内膜样癌,可考虑将激素治疗作为一线全身治疗方案(III, A)。孕激素(醋酸甲羟孕酮 200 mg 和醋酸甲地孕酮 160 mg)是推荐的药物(II, A)。激素治疗的其他选择包括芳香化酶抑制剂、他莫昔芬和氟维司群(III, C)。二线化疗没有标准方案。阿霉素和紫杉醇周疗被认为是最有效的方案(IV, C)。免疫检查点抑制剂单药治疗可被考虑用于铂类为基础化疗失败的 MSI-H/dMMR 子宫内膜癌(III, B)。多塔利单抗最近被欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)批准上述适应症(III, B)。帕博丽珠单抗被 FDA 批准用于治疗前线治

疗后进展的 TMB-H 实体肿瘤(III, B)。帕博丽珠单抗-仑伐替尼被 EMA 批准用于前线含铂化疗失败,没有可治愈的手术或放疗方案的子宫内膜癌患者。FDA 批准其用于非 dMMR/MSI-H 子宫内膜癌患者(I, A)。

4.2 解读 对复发和(或)转移性子宫内膜癌的治疗应当基于患者情况、疾病范围、前期治疗和分子特征,由专业肿瘤中心的多学科团队实施。影响复发性子宫内膜癌肿瘤局部控制以及生存的重要预后因素包括复发部位、累及范围(如阴道孤立复发、盆腔腹膜癌)、肿瘤大小(≤2 cm 或 >2 cm)、前次放疗、无复发间期以及组织学类型。更长的无复发生存期、低级别肿瘤、孤立阴道复发和内膜样病理类型与更长的生存期有关。

4.2.1 放疗 局部或区域复发、复发部位未接受过放疗者,适合采用放疗治疗。无放疗史的阴道复发采用放疗联合 VBT 疗效最佳,这类患者复发后放疗治疗 5 年 OS 为 33%~84%,5 年疾病特异性生存率为 51%~77%^[16]。无放疗史的患者复发后采用放疗治疗预后更好。PORTEC-1 研究显示^[17],阴道局部复发患者接受过放疗的 5 年生存率为 43%,未接受过放疗的为 65%。

复发部位也是影响患者预后的重要因素^[16,17]。盆腔复发患者 3 年生存率为 8%,而阴道复发者为 73%。盆腔复发的生存率与远处复发相近。对盆腔复发患者可考虑局部放疗联合全身治疗以改善患者预后。

4.2.2 手术 对接受过放疗的局部复发病例,包括寡转移病灶(定义为局限的 1~5 个转移肿瘤),经评估可完全切除并有可接受病率的,应考虑手术切除。中心性局部复发可考虑廓清手术。回顾性数据显示,满意的瘤体减灭手术与 OS 改善有关^[18]。

4.2.3 全身治疗 无法手术和(或)放疗的复发病例,标准的治疗方法仍是化疗或激素治疗。根据 GOG209 研究^[19],TC 方案每 21 天 1 次,共 6 疗程是晚期或复发肿瘤的一线治疗方案,总体反应率(ORR) 40%~50%,中位无进展生存期(PFS)和总生存期分别为 14 月和 32 月。TC 联合抗血管生成药物贝伐单抗与标准方案相比未显示出 PFS 的明确获益(10.5 月 vs. 13.7 月,HR 0.84, P = 0.43)及总生存期获益(29.7 月 vs. 40.0 月,HR 0.71, P = 0.24)。一线以外的化疗方案选择有限,没有标准方案,如紫杉醇和阿霉素的 ORR 为 20%。

一些回顾性研究分析了复发性子宫内膜癌中铂敏感和用铂再次治疗的病例^[20],这些研究显示再次使用铂类为基础的化疗可被考虑用于距上次铂类为基础化疗结束后 >6 月复发的患者。

激素治疗由于其安全性和用药便捷性被正式纳入晚期子宫内膜癌的一线治疗。低级别内膜样癌病理类型,以及更高水平的雌孕激素受体状态与更好的激素治疗疗效有关。孕激素作为一线方案治疗转移和(或)复发子宫内膜癌,其 ORR 为 23.3%,中位 PFS 为 2.9 月,中位 OS 为 9.2 月^[21]。其他方案包括他莫昔芬、氟维司群、芳香化酶抑制剂等。最近的 PARAGON 研究中,阿那曲唑显示了 44% 临床获益率和 7% 总体反应率^[22]。

4.2.4 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blockade, ICB) 单药治疗晚期子宫内膜癌 不断涌现的临床试验证据显示^[23],抗 PD-1/PD-L1(anti-programmed cell death protein 1(PD-1)) 药物如帕博丽珠单抗、阿维单抗(avelumab)、度伐单抗(durvalumab)、多塔利单抗(dostarlimab)、Atezolizumab(PD-L1 抑制剂)和纳武单抗(nivolumab)等对晚期/复发 MSI-H 或 dMMR 或肿瘤突变负荷高(TMB-H)(定义为 $\geq 10\text{mut}/\text{Mb}$)的实体肿瘤具有令人鼓舞的治疗活性。

4.2.5 ICB 联合多靶点酪氨酸激酶抑制剂 多靶点酪氨酸激酶抑制剂除其本身的抗肿瘤效果以外,还可能通过促进局部淋巴细胞浸润等机制增加 ICB 的治疗效果。在 pMMR 患者也有良好的治疗效果。帕博丽珠单抗联合仑伐替尼已被 FDA 批准用于治疗非 MSI-H/dMMR、前线全身治疗进展,无有效治愈性手术或放疗方案的晚期子宫内膜癌。KEYNOTE-146 研究^[24]分析了仑伐替尼联合帕博丽珠单抗治疗包括子宫内膜癌在内的实体肿瘤。在 pMMR($n=94$)和 dMMR($n=11$) 病例中 ORR 分别为 36% 和 64%。无论 MSI 状态、PD-L1 状态或组织类型均可见治疗反应。治疗相关不良反应主要是高血压、疲乏和腹泻较为常见,总的剂量降低或中断分别发生在 65% 和 72% 的患者。

KEYNOTE-775 研究^[25]证实,在经前线治疗的晚期子宫内膜癌,帕博丽珠单抗联合仑伐替尼较阿霉素或紫杉醇单药化疗可显著改善 OS($HR 0.62$, 95% CI 0.51~0.75, $P<0.0001$)、PFS($HR 0.56$, 95% CI 0.47~0.66, $P<0.0001$)和 ORR(31.9% vs. 14.7%)。在 pMMR 患者,中位 PFS 由 3.8 月延长至 6.6 月($HR 0.60$, 95% CI 0.50~0.72, $P<0.001$)。

4.2.6 其他靶向治疗方案 在 17%~33% 子宫癌肉瘤和浆液性癌中存在 HER2(*ERBB2*) 基因扩增。一个小型随机对照 II 期研究比较了卡铂加紫杉醇加或不加曲妥珠单抗治疗 HER2/neu 阳性浆液性癌,结果显示接受曲妥珠单抗治疗组 PFS 和 OS 均延长^[26]。

选择性 CDK4/CDK6 抑制剂帕博西尼(Palbociclib)被发现可逆转雌激素受体阳性乳腺癌细胞耐药或与雌激素药物协同抑制其生长。ENGOTEN3PALEO II 期

临床研究的中期结果显示,接受过一线治疗的 ER 阳性子宫内膜样癌,帕博西尼联合来曲唑与来曲唑加安慰剂对比,可显著改善 PFS,中位 PFS 8.3 月 vs. 3.0 月($HR 0.56$, 95% CI 0.32~0.98, $P=0.041$)^[27]。

一些 II 期临床研究评估了 PI3K 抑制剂单药或联合治疗对复发子宫内膜癌的疗效,结果显示 ORR 在 4%~32%,但其不良反应阻碍了对其进一步研发。

一项研究报道了 WEE1 抑制剂 adavosertib 在 34 例接受过多线治疗的浆液性子官内膜癌患者中 29.4% 的 ORR 和 38.2% 的临床获益率^[28],支持对其进一步研究。

5 随访,对生存者的长期管理

5.1 指南推荐 对低危患者,建议的随访方案前 2 年是每 6 月 1 次,此后每年 1 次直至 5 年。随访内容为体检和妇科检查(V,C)。在低危人群,可采用电话随访替代在医院随访(II,B)。对高危人群,建议前 3 年每 3 月 1 次体检和妇科检查,此后每半年 1 次直至 5 年(V,C)。CT 扫描或 PET-CT 可考虑在高危人群使用,尤其是淋巴结阳性的患者(V,D)。应鼓励所有子宫内膜癌生存者接受规律的检查,健康饮食和体重管理(II,B)。

5.2 解读 大于 80% 的患者在疾病早期得到诊断,预后很好(I 期 5 年生存率 $>95\%$),可以获得长期生存。因此,应对子宫内膜癌生存者进行有效的长期管理,提升其长期生存质量。

5.2.1 随访 大多数子宫内膜癌在初始治疗 3 年内复发,且复发时多有症状,无症状患者按医嘱常规随访发现复发的可能性很低。没有来自随机研究的证据评估密集到医院随访的作用,也没有随访中应实施哪些检查的共识。因此,应根据风险因素调整医疗随访方案。

由于 CT 检查只能发现约 15% 的复发,不建议常规 CT 检查。然而,在低危人群,尤其是那些有淋巴结转移的人群,也可考虑进行 CT 扫描(如前 3 年内每半年 1 次,此后根据患者情况个体化决定)。PET-CT 对可疑复发病灶的评估敏感度和特异度更高,应根据患者具体情况决定是否使用 PET-CT 检查。癌抗原 125(CA125)的敏感度和特异度比较低,不建议常规随访中进行 CA125 检测。阴道脱落细胞学检查无助于发现局部复发。

5.2.2 长期不良反应和促进健康生活 除了评估复发以外,应当鼓励患者继续进行乳腺癌和直肠癌的筛查,并积极治疗肥胖、老龄相关及心血管合并症等。

针对子宫内膜癌治疗可能出现的长期症状,如乏力、社会心理障碍、性和生殖泌尿道紊乱、慢性疼痛、

淋巴囊肿和神经病变(如化疗造成的周围神经病变)等,应通过促进规律的锻炼、健康饮食和体质量管理等进行有效干预。应与有围绝经期症状的患者充分讨论获益和风险后决定是否激素替代。

参 考 文 献

- [1] Oaknin A ,Bosse TJ ,Creutzberg CL ,et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis ,treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol* 2022 ,33(9) : 860 - 877.
- [2] Peters EEM ,Leon-Castillo A ,Smit V ,et al. Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol* 2022 ,41(3) : 220 - 226.
- [3] Van Gool IC ,Stelloo E ,Nout RA ,et al. Prognostic significance of LICAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer [J]. *Mod Pathol* 2016 ,29(2) : 174 - 181.
- [4] Vermij L ,Smit V ,Nout R ,et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management [J]. *Histopathology* 2020 ,76(1) : 52 - 63.
- [5] Leon-Castillo A ,Britton H ,McConechy MK ,et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma [J]. *J Pathol* 2020 ,250(3) : 323 - 335.
- [6] Peungjesada S ,Bhosale PR ,Balachandran A ,et al. Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma [J]. *J Comput Assist Tomogr* 2009 ,33(4) : 601 - 608.
- [7] Katsoulakis E ,Mattes MD ,Rineer JM ,et al. Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer using the SEER registry [J]. *Int J Gynaecol Obstet* 2014 ,127(3) : 293 - 296.
- [8] Stelloo E ,Nout RA ,Osse EM ,et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts [J]. *Clin Cancer Res* 2016 ,22(16) : 4215 - 4224.
- [9] Wortman BG ,Creutzberg CL ,Putter H ,et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy [J]. *Br J Cancer* 2018 ,119: 1067 - 1074.
- [10] Ortoft G ,Hansen ES ,Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish endometrial cancer study [J]. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ,23(8) : 1429 - 1437.
- [11] Randall ME ,Filiaci V ,McMeekin DS ,et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/ carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol* 2019 ,37: 1810 - 1818.
- [12] de Boer SM ,Powell ME ,Mileshkin L ,et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer(PORTEC-3) : patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol* 2019 ,20(9) : 1273 - 1285.
- [13] de Boer SM ,Powell ME ,Mileshkin L ,et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer(PORTEC-3) : final results of an international open-label multicentre ,randomised ,phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol* 2018 ,19(3) : 295 - 309.
- [14] Matei D ,Filiaci V ,Randall ME ,et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer [J]. *N Engl J Med* , 2019 ,380(24) : 2317 - 2326.
- [15] Leon-Castillo A ,de Boer SM ,Powell ME ,et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy [J]. *J Clin Oncol* 2020 ,38(29) : 3388 - 3397.
- [16] Creutzberg CL ,van Putten WL ,Koper PC ,et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial [J]. *Gynecol Oncol* 2003 ,89(1) : 201 - 209.
- [17] Creutzberg CL ,van Putten WL ,Koper PC ,et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma [J]. *Lancet* 2000 ,355(9213) : 1404 - 1411.
- [18] Shikama A ,Minaguchi T ,Takao W ,et al. Predictors of favorable survival after secondary cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer [J]. *Int J Clin Oncol* 2019 ,24(10) : 1256 - 1263.
- [19] Miller DS ,Filiaci VL ,Mannel RS ,et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial(NRG Oncology/GOG0209) [J]. *J Clin Oncol* 2020 ,38(33) : 3841 - 3850.
- [20] Nagao S ,Nishio S ,Michimae H ,et al. Applicability of the concept of " platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SCGS-012/ GOTIC-004/ Intergroup study [J]. *Gynecol Oncol* ,2013 ,131(3) : 567 - 573.
- [21] Ethier JL ,Desautels DN ,Amir E ,et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and Meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol* 2017 ,147(1) : 158 - 166.
- [22] Mileshkin L ,Edmondson R ,O'Connell RL ,et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen(ER) /progesterone(PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial-ANZGOG 0903 [J]. *Gynecol Oncol* 2019 ,154(1) : 29 - 37.
- [23] O'Malley DM ,Bariani GM ,Cassier PA ,et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol* ,2022 ,40(7) : 752 - 761.
- [24] Makker V ,Taylor MH ,Aghajanian C ,et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol* 2020 ,38(26) : 2981 - 2992.
- [25] Makker V ,Colombo N ,Casado Herraez A ,et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer [J]. *N Engl J Med* 2022 ,386(5) : 437 - 448.
- [26] Fader AN ,Roque DM ,Siegel E ,et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu [J]. *J Clin Oncol* 2018 ,36(20) : 2044 - 2051.
- [27] Slomovitz BM ,Jiang Y ,Yates MS ,et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma [J]. *J Clin Oncol* 2015 ,33(8) : 930 - 936.
- [28] Liu JF ,Xiong N ,Campos SM ,et al. Phase II study of the WEE1 inhibitor adavosertib in recurrent uterine serous carcinoma [J]. *J Clin Oncol* 2021 ,39(14) : 1531 - 1539.

(收稿日期: 2022-12-05)