

子宫内膜浆液性癌诊治的中国专家共识(2022年版)

中国医师协会微创医学专业委员会妇科肿瘤学组, 中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组, 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会

摘要: 子宫内膜浆液性癌(USC)是非雌激素依赖型子宫内膜癌, 具有高度侵袭性, 确诊时多为晚期, 复发率高, 预后不良。基于USC的临床特征、病理特征、分子生物学的特殊性, 中国医师协会微创医学专业委员会妇科肿瘤学组、中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组、中国优生科学协会肿瘤生殖学分会联合制定本共识, 旨在规范和提高USC的诊治水平。

关键词: 子宫内膜癌; 子宫内膜浆液性癌; 诊断; 治疗; 专家共识

中图分类号: R737.33 **文献标志码:** A **doi:** 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.09.01

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of uterine serous carcinoma (2022 Edition)

Gynecologic Oncology Group of Minimally Noninvasive Medical Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Gynecologic Oncology Specialty Group of Obstetrics and Gynecology Hospital Branch of Chinese Hospital Association, Cancer Reproduction Branch of China Healthy Birth Science Association

Abstract: Uterine serous carcinoma (USC) is an estrogen-independent endometrial carcinoma, which is highly aggressive and is mostly diagnosed at the advanced stage with high recurrence rate and poor prognosis. Based on the clinical and pathological characteristics, and the particularity of molecular biology of USC, the Gynecologic Oncology Group of Minimally Noninvasive Medical Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Gynecologic Oncology Specialty Group of Obstetrics and Gynecology Hospital Branch of Chinese Hospital Association, Cancer Reproduction Branch of China Healthy Birth Science Association jointly formulated this consensus to standardize and improve the diagnosis and treatment of USC.

Key words: endometrial cancer; uterine serous carcinoma; diagnosis; treatment; expert consensus

Oncol Prog, 2022, 20(9)

子宫内膜浆液性癌(uterine serous carcinoma, USC)既往命名为子宫乳头状浆液性癌(uterine papillary serous carcinoma, UPSC), 最早由Hendrickson等^[1]于1982年报道。1983年Bokhman在此基础上将子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)分为I型(雌激素依赖型)和II型(非雌激素依赖型), 并将USC归属于II型EC。USC的发病例数仅占EC的10%, 死亡例数却占EC的39%^[2]。USC组织发生来源于米勒管(Müllerian duct), 形态学特征与输卵管-卵巢高级别浆液性癌相似, 具有高度侵袭性, 早期即向深肌层浸润、淋巴脉管腔隙侵犯、淋巴结转移及子宫外播散, 致使确诊时多为晚期, 复发率高, 预后不良^[3]。2014年世界卫生组织(WHO)第4版女性生殖器官肿瘤分类中, 正式将其命名为USC, 其目录及疾病编码(浆液性癌NOS: 8441/3)在第5版中亦未有改动^[4]。基于USC的临床特征、病理特征、分子生物学的特殊性, 中国医师协会微创医学专业委员会妇科肿瘤学组、中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组、中国优生科学协会肿瘤生殖学分会联合制定

本共识, 旨在规范和提高USC的诊治水平。本共识推荐级别及其代表意义, 详见表1。

表1 本共识推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据, 专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据, 专家意见高度一致; 或基于高级别证据, 专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据, 专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床证据, 专家意见明显分歧

注: 本共识推荐级别参考美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南的证据级别

1 发病高危因素

与I型EC不同, USC几乎均发生于绝经后, 发病年龄为65~72岁, 与雌激素无关, 很少合并肥胖、高血压、糖尿病、不孕或绝经延迟等高危因素^[5], 病因尚不明确, 目前认为可能与抑癌基因p53突变及人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达有关。

2 临床表现

USC多见于绝经后萎缩性或静止期子宫内膜, 大多表现为绝经后阴道出血、异常阴道排液、

通信作者(corresponding author), 王玉东, 邮箱: owangyudong@126.com; 张师前, 邮箱: r370112@126.com

腹痛、盆腔包块,晚期患者可表现为下腹及腰骶部疼痛、腹腔积液等,个别患者可无症状。无症状 USC 患者可表现为常规体检时宫颈细胞学异常。Skaznik-Wikiel 等^[6]的研究发现,含 USC、透明细胞癌、低级别子宫内膜样腺癌的 101 例患者中,有 45.5% 巴氏涂片检查异常。其中非典型腺细胞占 41.3%,非典型子宫内膜细胞占 6.5%,无明确意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US)占 6.5%,低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)占 4.3%,这些患者中绝大多数最终证实为 USC(34/46, 73.9%)。

3 病理特征

3.1 组织病理学特征

USC 组织病理学特征包括复杂的乳头状结构和簇状分层、显著的核异型性、高核质比、高有丝分裂率等,但砂粒体和乳头状结构不是诊断 USC 的必要条件。大多数 USC 的发生过程包括良性上皮→过渡性病变→上皮内瘤变或原位癌→浸润癌几个阶段。传统观点认为子宫内膜上皮内瘤变(endometrial intraepithelial neoplasia, EIN)是 USC 的癌前病变,但近年的研究发现,子宫内膜腺体异型增生(endometrial glandular dysplasia, EmGD)是介于静止期子宫内膜与 EIN 之间的、形态学上可识别的 USC 癌前病变,这一理论符合 2006 年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)制定的癌前病变诊断标准。EmGD 细胞核轻度异型性,超过良性子宫内膜和内膜反应性增生,伴或不伴有上皮化生,存在 *p53* 基因等位缺失和突变。在同一子宫标本中,EmGD 的 *p53* 基因改变与相应的 EIN、USC 同步,表明 EmGD 与 USC 克隆起源一致^[7-8]。另有研究表明,EmGD 患者发生 USC 的风险增加约 9 倍,EIN 和 USC 的 *p53* 基因突变率分别为 72% 和 96%^[9-10]。

p53 是 USC 最常见的基因突变。免疫组化发现只有 10%~25% 的高级别子宫内膜癌存在 *p53* 突变型表达,而 USC 的 *p53* 表达率高达 80%。进一步研究发现 USC 肿瘤周围组织也出现 *p53* 高表达,提示 *p53* 基因突变早于 USC 的发生,通过 *p53* 的免疫染色及 *p53* 基因突变分析有助于 USC 的早期监测。回顾性研究表明,USC 肿瘤组织 *HER2* 过表达或扩增率为 26%,*HER2* 阳性的 USC 患者复发率明显升高,患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)更差^[11]。30%~60% 的 USC 发生磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)通路基因的突变或扩增,而 PI3K/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT)的负调节因子磷酸酶张力蛋白同

源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)突变率仅为 7%~11%^[12-13]。对高拷贝数型的 USC 进行分析,提示存在同源重组缺陷,可伴有致病性乳腺癌易感基因 1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)胚系突变,或具有不确定意义的 *BRCA1* 或 *BRCA2* 胚系突变,表明 *BRCA* 突变和 USC 在某种程度上存在关联^[14]。另有研究发现,大约 20% 的 USC 存在含 F-框 WD 重复域蛋白 7 (F-box and WD repeat domain containing 7, FBXW7)突变,*FBXW7* 缺失与 USC 的癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)突变相似^[15]。

综上所述,USC 与 I 型 EC 在发病高危因素、癌前病变、临床表现及组织病理学特征方面均有较大差异(表 2)。

表 2 USC 与 I 型 EC 的临床特点

项目	USC	I 型 EC
发病高危因素	绝经老年女性 乳腺癌病史	未绝经女性 雌激素相关或无雌激素抵抗
癌前病变	EmGD	子宫内膜不典型增生或 EIN
临床表现	多为晚期,伴有盆腔 外扩散或转移	诊断时常为早期
组织病理学特征	ER/PR 多不表达 <i>p53</i> 突变 <i>HER2</i> 过表达 <i>PIK3CA</i> 突变或扩增 <i>FBXW7</i> 突变 <i>PPP2R1A</i> 突变 <i>CCNE1</i> 扩增	ER 阳性,PR 阳性 <i>PTEN</i> 突变 <i>KRAS</i> 突变 微卫星不稳定(<i>MLH1</i> 启动 子超甲基化最常见)

缩略语:USC=子宫内膜浆液性癌;EmGD=子宫内膜腺体异型增生;ER=雌激素受体(estrogen receptor);PR=孕激素受体(progesterone receptor);*HER2*=人表皮生长因子受体 2;*PIK3CA*=磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚单位 α (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha);*FBXW7*=含 F-框 WD 重复域蛋白 7;*PPP2R1A*=蛋白磷酸酶 2 支架亚基 α (protein phosphatase 2 scaffold subunit Aalpha);*CCNE1*=细胞周期蛋白 E1 (cyclin E1);EC=子宫内膜癌;EIN=子宫内膜上皮内瘤变;PTEN=磷酸酶张力蛋白同源物;*KRAS*=Kirsten 鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, *KRAS*);*MLH1*=mutL 同源物 1 (mutL homolog 1)

3.2 USC 的分子分型特征

2013 年 TCGA 发现 EC 与浆液性卵巢癌、乳腺癌(基底细胞样型)和结直肠癌具有相同的基因组特征,并将 EC 分为 4 型:DNA 聚合酶催化亚基(DNA polymerase epsilon, catalytic subunit; POLE)超突变型、微卫星不稳定性超突变型、低拷贝数型、高拷贝数型^[16]。但 TCGA 通过高通量测序进行分型,测序技术费用高昂且操作复杂,临床应用性差。2015 年 Talhouk 等^[17]通过错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白、*p53* 蛋白和 *POLE* 基因检测进行 ProMisE 分型,将其分为 4 型:*POLE* 突变型、MMR-D 型、*p53* 野生型和 *p53* 突变型,此分型贴合临床实践,简单易操作。高拷贝数型或 *p53* 突变型包含大多数 USC。USC 分子分型特征还包括癌基因 *MYC* (8q24.12)、*erb-b2* 受体酪氨酸激酶 2 (*erb-b2* receptor tyrosine kinase 2, ERBB2) (17q12) 和 *CCNE1* (19q12) 的局灶性

扩增以及体细胞拷贝数变异[成纤维细胞生长因子受体3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)(4p16.3)、SRY-盒转录因子17(SRY-box transcription factor 17, SOX17)(8q11.23)]。高拷贝数型包含细胞周期失调增加[如*CCNE1*、*MYC*、*PPP2R1A*和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)]和肿瘤蛋白53(tumor protein p53, TP53)突变(90%)^[18]。USC微卫星不稳定和*PTEN*突变发生率均低于EC。*ERBB2*和*PIK3CA*局灶性突变分别为27%和42%，同时也有LDL受体相关蛋白1B(LDL receptor related protein 1B, LRP1B)缺失的报道^[19]。

USC的复发死亡风险与术后接受的辅助治疗措施相关。若初始手术时即完善分子分型，不仅能够指导术后辅助治疗，甚至可以协助决策复发后治疗方式的选择。分子分型一方面有助于区分形态学相近的EC(如G₃级子宫内膜样癌和浆液性癌)，结合组织病理学鉴别更多罕见的组织学类型，有助于发现新的驱动基因，从而重新定义亚型分类；另一方面分子分型还可预判患者的肿瘤结局并进行相应的靶向治疗，因此，推荐USC常规行分子分型检测。

推荐意见：EmGD是USC的癌前病变，*p53*是最常见的突变基因之一，分子分型中的高拷贝数型USC占大多数，推荐USC常规进行分子分型检测。(推荐级别：1类)

4 诊断

4.1 影像学诊断

超声检查是子宫内膜恶性肿瘤最常用的辅助检查手段，可初步评估子宫体大小、子宫内膜厚度、肌层是否浸润、附件有无占位等，经阴道彩超检查准确度更高。不同指南对经阴道超声判断绝经后异常子宫内膜厚度的截断值有所差异，国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)推荐以子宫内膜5 mm为截断值，欧洲肿瘤内科协会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南则推荐以3 mm为截断值。一般情况下，内膜厚度>5 mm，绝经后阴道出血罹患EC的风险增加^[20]。一项对52例II型EC(包括USC)的研究表明，约20%的患者子宫内膜厚度<4 mm^[21]。因此USC的诊断以症状学为主要依据，兼顾超声图像，当超声不能排除肿瘤，尤其合并其他超声异常(如子宫内膜息肉)时，推荐子宫内膜取样。一旦确诊USC，建议行CT或正电子发射计算机断层显像(position emission tomography, PET)-CT检查排除远处转移。盆腹腔增强MRI或增强CT可协助评估肿瘤累及范围、盆腹腔淋巴结及其他器官有无受累，首选增强MRI评估

EC病灶子宫肌层浸润深度、子宫间质有无受累。

推荐意见：USC多发生于绝经后萎缩性子宫内膜，经阴道超声评估是最常用的辅助检查手段。对于确诊后的USC，推荐增强盆腹腔MRI、CT或PET-CT检查。(推荐级别：1类)

4.2 子宫内膜活检

结合临床表现和辅助检查，当高度怀疑USC及其他子宫内膜病变时，推荐子宫内膜活检。子宫内膜活检方式包括子宫内膜吸取活检、诊断性刮宫或宫腔镜直视下子宫内膜活检等。诊断性刮宫简单易行，但因盲视操作难以准确评估内膜病变范围与位置、宫腔形态，更无法实施病变定位取材，特别容易遗漏一些较小的局限性病灶，漏诊率可达10%~20%^[22]。Pipelle子宫内膜采集器是子宫内膜吸取活检的经典代表，病理诊断与诊断性刮宫的一致率可达84.4%，灵敏度、特异度和阳性预测值分别为88.9%、100%和100%^[23]，缺点是可能存在获取组织量不足而造成漏诊，对于合并息肉或肌瘤导致不规则宫腔、萎缩性内膜以及病灶局限的患者也存在一定的缺陷。宫腔镜直视下子宫内膜活检可精确评估病灶位置、大小，精准定位取样，准确度明显高于前两者。Trojano等^[24]研究发现，宫腔镜检查诊断EC的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为100%、99%、75%和100%。宫腔镜是否会导致肿瘤细胞播散存有争议。前瞻性队列研究表明，宫腔镜手术对EC患者的预后没有不良影响^[25]。尽管如此，为了降低因膨宫压力所致肿瘤细胞扩散风险，本共识推荐低压膨宫^[26]。美国妇科腹腔镜医师协会(American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL)宫腔镜膨宫介质管理实践报告认为，随着宫内压的增加，尤其超过平均动脉压时，会增加全身吸收量，将宫内压维持在≤75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)将减少通过输卵管溢出到腹腔的介质量^[27]。

子宫内膜活检病理是确诊USC的“金标准”。病理检查报告需要详细描述病理学特征，必要时需进行免疫组化检测。USC常与其他高级别子宫内膜样癌混合存在，提醒要慎重对待活检报告，必要时会诊及补充免疫组化检测^[28]。

推荐意见：USC的诊断包括诊断性刮宫、子宫内膜吸取活检、宫腔镜直视下子宫内膜活检。当子宫内膜吸取活检和诊断性刮宫结果阴性而不能排除恶性病变可能时，推荐宫腔镜直视下子宫内膜活检或病灶切除，但需注意低压膨宫(≤75 mmHg)。(推荐级别：2A类)

4.3 肿瘤标志物

目前，尚无特异敏感的肿瘤标志物可用于USC的诊断。合并子宫外病变者，糖类抗原125

(carbohydrate antigen 125, CA125)有助于监测临床治疗效果。回顾性队列研究显示, I~IV期USC患者术前中位CA125分别为12.2、19.6、22.6、177.5 U/ml, CA125水平与腹腔积液/腹腔冲洗液细胞学阳性、大网膜受累、盆腔或主动脉旁淋巴结转移及附件受累均显著相关($P < 0.01$)^[29]。推荐新诊断USC患者常规检测CA125水平,用以辅助诊断和随访监测。

近年来,人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)被视为妇科肿瘤诊断、预后和复发监测的肿瘤标志物。Dewan等^[30]研究发现,HE4水平与EC的严重程度存在相关性。Yilmaz等^[31]发现HE4水平在淋巴管受累、深部肌层浸润、淋巴管间隙受累和非子宫内膜样癌患者中显著升高($P < 0.01$),HE4诊断EC的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为72.7%、84.4%、80.0%和78.4%。一项Meta分析纳入12项HE4在EC患者中单独评估或与CA125比较的研究,其中包括1106例患者和1480名对照。HE4的合并灵敏度为0.71(95%CI: 0.56~0.82),特异度为0.87(95%CI: 0.80~0.92),受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.88(95%CI: 0.85~0.91),CA125的合并灵敏度、特异度和AUC分别为0.35(95%CI: 0.25~0.46)、0.83(95%CI: 0.71~0.91)和0.58(95%CI: 0.54~0.63)。在不考虑分期和组织学类型的情况下,血清HE4诊断EC的灵敏度显著高于CA125^[32]。

推荐意见:USC生物学行为与卵巢高级别浆液性癌相似,具有高度侵袭性,早期即可发生子宫外转移,治疗前后及治疗期间推荐行CA125、HE4检测,协助USC的全面评估和动态监测。(推荐级别:2A类)

4.4 分期

USC分期遵循2009年FIGO EC手术病理分期,详见表3。

表3 2009年FIGO EC手术病理分期

分期	描述
I	肿瘤局限于子宫体
IA	侵犯子宫肌层深度<1/2
IB	侵犯子宫肌层深度≥1/2
II	肿瘤侵犯宫颈间质,但未超出子宫外
III	肿瘤局部和(或)区域扩散
IIIA	肿瘤侵犯子宫浆膜和(或)附件受累
IIIB	阴道和(或)宫旁受累
IIIC	盆腔淋巴结和(或)腹主动脉旁淋巴结转移
IIIC1	盆腔淋巴结阳性
IIIC2	腹主动脉旁淋巴结阳性(伴或不伴盆腔淋巴结阳性)
IV	肿瘤侵犯膀胱和(或)肠道黏膜,和(或)远处转移
IVA	肿瘤侵犯膀胱和(或)肠道黏膜
IVB	远处转移,也包括腹腔内转移和(或)腹股沟淋巴结转移

注:宫颈黏膜、腺体受累视为I期,不再归为II期;细胞学阳性需要单独描述,但不改变分期

5 治疗

5.1 手术治疗

手术是USC的主要治疗手段,手术理念和方式同卵巢浆液性癌:早期(FIGO分期为I~II期)行全面分期手术,包括全子宫切除术+双侧附件切除术+盆腔淋巴结清扫术(pelvic lymph node dissection, PLND)+肾血管水平腹主动脉旁淋巴结清扫术+大网膜切除术,仔细检查盆腹腔浆膜面(包括膈肌、腹膜、肠壁等),对所有可疑病灶进行活检,推荐常规留取腹腔冲洗液行细胞学检查,根据手术病理有无高危因素选择辅助治疗;晚期(FIGO分期为III~IV期)行肿瘤细胞减灭术,肿瘤残存大小是预后的独立危险因素^[29]。

具有高危因素(如侵犯深肌层、淋巴脉管浸润等)的早期USC全面分期手术后,37.5%~50.0%的患者术后常规病理提示有子宫外转移,2%~17%伴大网膜转移,推荐常规行大网膜切除术^[33]。腹腔冲洗液细胞学检查结果虽然不参与临床病理分期,但研究显示,细胞学阳性是USC预后的独立影响因素^[34],推荐腹腔冲洗液细胞学阳性的I期患者术后选择辅助化疗^[35]。回顾性分析显示,USC的盆腔和腹主动脉旁淋巴结转移率分别为15.7%和13.3%,显著高于I型EC,因此USC手术应强调包含肾血管水平以下的系统性腹膜后淋巴结切除术。一项前瞻性、多中心队列研究(SENTOR)招募了3个癌症中心的156例患者,包含52例(33.3%)USC患者,所有患者均接受了前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)和PLND,前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)检出率为97.4%(95%CI: 93.6%~99.3%),双侧检出率为77.6%(95%CI: 70.2%~83.8%),灵敏度为96%(95%CI: 81.0%~100%),假阴性率为4%(95%CI: 0%~19.0%),阴性预测值为99%(95%CI: 96.0%~100%)。研究结果表明,SLN示踪技术用于检测EC盆腔淋巴结转移具有高灵敏度和高阴性预测值,I/II期中高危EC,也可进行淋巴结分期,SLN示踪技术是系统性淋巴结切除术的可替代方案^[36-37]。

晚期USC(FIGO分期为III/IV期)肉眼可见病灶行完全切除的初始肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS),可延长患者生存时间,不建议行系统性淋巴结切除术,只需切除增大及可疑转移淋巴结^[38]。新辅助化疗可降低肿瘤负荷,中间性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)是晚期EC患者的合理选择^[39]。

LACE试验比较了随机接受经腹子宫切除术或腹腔镜下子宫切除术的I期EC患者,最新公布的数据(760例患者)表明,两组患者的复发率和OS无显著差异^[40]。另有多项研究表明,腹腔镜手

术患者的手术部位感染、输血、静脉血栓栓塞发生率均较低,住院时间减少,护理成本较低,生活质量更好^[41-43]。

推荐意见:早期USC推荐同卵巢浆液性癌的全面分期手术,SLN示踪技术是系统性淋巴结切除术的可替代方案,晚期患者推荐尽可能达到R₀切除的肿瘤细胞减灭术,晚期可行先期化疗联合IDS。(推荐级别:1类)

5.2 术后辅助治疗

USC生物学行为与卵巢浆液性癌相似,具有早期即可发生远处转移的特点,手术后的治疗选择包括全身系统治疗(化疗、靶向治疗及免疫治疗等)及不同形式的放疗(阴道近距离放疗、盆腔外照射放疗、放化疗结合等),目前对放化疗的联合辅助治疗模式尚无一致意见。

化疗方案首选紫杉醇 175 mg/m²+卡铂 AUC=5,21天为一个周期,高龄或不良反应较重的患者可适当减量(紫杉醇可减量至135 mg/m²,卡铂可减量至AUC=4),对于紫杉醇禁忌的患者,可以考虑卡铂联合多西紫杉醇。其他可选方案包括多柔比星 45~60 mg/m²+顺铂 50 mg/m²,紫杉醇 135~175 mg/m²+顺铂 50 mg/m²等^[44-49]。术后放疗包括盆腔外照射放疗及阴道近距离放疗,单纯放疗尚有争议。

5.3 各期USC的辅助治疗

5.3.1 IA期 大部分IA期USC患者经全面分期手术后推荐铂类+紫杉醇类的辅助化疗,有浅肌层侵犯者考虑补充盆腔外照射放疗±阴道近距离放疗;局限于子宫内膜且腹腔冲洗液细胞学检查阴性患者,建议术后行阴道近距离放疗或选择观察,若腹腔冲洗液细胞学检查阳性,则建议行辅助化疗+阴道近距离放疗;局限于子宫内膜且无残留病灶可选择观察,前提是需要充分的知情同意^[50]。

推荐意见:病灶局限于子宫内膜,术后子宫内膜无病灶残留者充分知情同意后可观察,侵犯浅肌层推荐术后辅助放化疗,需要重视腹腔冲洗液细胞学检查阳性患者的管理。(推荐级别:1类)

5.3.2 IB~II期 IB~II期患者复发风险明显增加,通过辅助治疗可获益。IB期USC观察随访者复发率为25%~80%,辅助化疗联合或不联合放疗者复发率为0%~28%。Fader等^[51]回顾性分析发现I期USC患者术后单纯放疗对复发率无影响。而Obermair等^[52]研究发现,I期和II期USC患者术后行盆腔外照射放疗的中位OS较单纯手术组延长。Lin等^[53]对9354例USC患者进行Meta分析发现,与单纯化疗组相比,无论疾病早期还是晚期联合放化疗均显著降低患者病死率,具有潜在的生存优势。因此,任何类型的辅助治疗(放疗、单独

化疗或放化疗)均能改善IB~II期USC的OS^[54],尤其推荐联合全身化疗±盆腔外照射放疗±阴道近距离放疗,采用“三明治”疗法,即术后进行3个周期的紫杉醇类+铂类化疗后补充放疗,放疗结束后再进行3个周期化疗^[59]。

推荐意见:FIGO分期为IB~II期的USC患者术后均推荐联合全身化疗±盆腔外照射放疗±阴道近距离放疗,推荐“三明治”疗法,即术后进行2~3个周期的紫杉醇类+铂类化疗后补充放疗,放疗结束后再进行3个周期化疗。(推荐级别:1类)

5.3.3 III~IV期 GOG-122研究中,具有微小残留病灶的III期和IV期患者被随机分配接受全腹盆腔放疗和多柔比星(60 mg/m²)+顺铂(50 mg/m²)联合治疗,研究结果表明,辅助化疗在改善FIGO分期为III~IV期EC(21%为USC)患者的生存率方面优于全腹放疗^[49]。PORTEC-3试验比较盆腔放疗+同步顺铂增敏化疗继以4个周期紫杉醇+卡铂化疗与单独盆腔放疗对EC的疗效,结果显示,联合放化疗患者的5年OS和PFS均显著优于单独盆腔放疗患者。最大获益人群为III期或USC亚组,放化疗组患者5年生存率为71.4%,而单纯放疗组为52.8%(HR=0.48,95%CI:0.24~0.96,P=0.037),放化疗组和单纯放疗组患者的5年无进展生存率分别为59.7%和47.9%(HR=0.42,95%CI:0.22~0.80,P=0.008)^[55]。

美国国家癌症数据库(National Cancer Database,NCDB)对FIGO分期为IIIC期的USC研究发现,术后单纯化疗组患者平均生存时间为33.6个月,而化疗+放疗组患者平均生存时间为42.6个月,差异有统计学意义(P<0.01)^[56]。另一项NCDB的回顾性分析表明,III~IV期USC放化疗较单独化疗更有益。在按分期和组织学分层的多变量分析中,IIIB期和IIIC期高风险组的获益最大:IIIB期HR=0.49(95%CI:0.28~0.85),P=0.011;IIIC1期HR=0.65(95%CI:0.53~0.79),P<0.01;IIIC2期HR=0.71(95%CI:0.58~0.88),P<0.01^[57-58]。上述研究提示,对于FIGO分期为III期的USC患者,术后联合放化疗可提高生存获益;IV期USC患者术后推荐辅助化疗,特别是已伴有远处转移,放疗无法覆盖所有转移病灶,难以通过盆腔放疗获得更多生存获益的患者。

USC患者在联合全身化疗+盆腔外照射放疗±阴道近距离放疗治疗期间,盆腔外照射放疗是否需要铂类药物增敏化疗,有待更深入研究。PORTEC-3试验在放疗第1周、第4周进行顺铂(50 mg/m²)增敏化疗,但在GOG-122、RAINBO伞形研究等研究中均未进行增敏化疗。

推荐意见:推荐FIGO分期为III期的USC患者术后选择联合全身化疗+盆腔外照射放疗±阴道近

距离放疗,酌情放疗增敏,IV期患者术后接受全身化疗。(推荐级别:1类)

5.4 靶向治疗与免疫治疗

5.4.1 抗HER2治疗 美国食品药品监督管理局(FDA)已批准的EC用药靶点有HER2。约30%的子宫浆液性癌存在HER2过表达^[59]。一项II期临床研究比较卡铂/紫杉醇化疗联合与不联合曲妥珠单抗对HER2过表达USC的疗效,结果发现,与单独化疗相比,曲妥珠单抗联合卡铂/紫杉醇化疗后PFS更获益(中位PFS:17.9个月 vs 9.3个月, $P=0.013$, HR=0.40)。该研究更新的生存分析表明,与单纯化疗患者相比,曲妥珠单抗联合化疗患者的OS显著延长,中位OS分别为29.6个月和24.4个月(HR=0.58, 90%CI: 0.34~0.99, $P=0.046$), FIGO分期为III~IV期患者获益最为显著,曲妥珠单抗联合化疗组尚未达到中位OS,而单纯化疗组为24.4个月(HR=0.49, 90%CI: 0.25~0.97, $P=0.041$)^[59]。推荐卡铂/紫杉醇/曲妥珠单抗作为HER2阳性晚期或复发性USC的首选方案。

5.4.2 免疫治疗 免疫治疗已获批用于复发或转移性EC患者的治疗,目前获批的药物主要是针对程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PDCD1, 也称PD-1)靶点的单克隆抗体。2017年, FDA批准派姆单抗(Pembrolizumab)用于不可手术或转移的错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)/微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)实体瘤的后线治疗。Marabelle等^[60]的研究纳入既往治疗失败的27种肿瘤患者233例,其中主要为EC、胃癌、胆管癌和胰腺癌,患者每3周接受一次派姆单抗200 mg治疗,持续2年,或直至疾病进展、出现不可接受的不良反应或患者退出。中位随访时间13.4个月,客观缓解率为34.3%(95%CI: 28.3%~40.8%),中位PFS为4.1个月(95%CI: 2.4~4.9个月),中位OS为23.5个月(95%CI: 13.5个月~未达到)。纳武利尤单抗(Nivolumab)是dMMR复发、转移或高危EC的可选治疗方案^[61-62]。2021年6月, FDA批准Dostarlimab-gxly用于既往接受铂类药物化疗或化疗进展的dMMR EC患者,客观缓解率为42.3%,中位PFS为8.1个月。

KEYNOTE-158研究对来自21个国家的晚期、治疗后进展或不耐受的1066例患者,采用每3周静脉注射派姆单抗200 mg的治疗方案,总疗程 ≤ 35 个周期。其中纳入了15例肿瘤基因突变负荷(tumor mutational burden, TMB) ≥ 10 muts/Mb的EC患者,客观缓解率达到46.7%^[60]。2020年, FDA批准TMB作为派姆单抗的泛癌种生物标志物。NCCN指南推荐,对于复发、转移或高危的

EC患者,可考虑进行TMB检测,用于指导派姆单抗用药。

单臂II期临床试验KEYNOTE-146联合派姆单抗/乐伐替尼[Lenvatinib, 血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1/2/3、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1/2/3、血小板衍生生长因子受体 α (platelet derived growth factor receptor α , PDGFR α)、ret原癌基因(ret proto-oncogene, RET)、KIT原癌基因受体酪氨酸激酶(KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase; KIT)的多激酶抑制剂]治疗包括33例(35.1%)错配修复完整(mismatch repair proficient, pMMR)的USC患者,在pMMR/非MSI-H队列中,37.2%的患者客观缓解,完全缓解率为7.4%,84.0%的患者表现为肿瘤不同程度缩小。pMMR/非MSI-H队列的中位OS为16.4个月。最终的主要疗效分析中,31例USC患者实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)评估为不同程度肿瘤缩小,其中2例USC患者的病灶完全消失,另有7例USC患者病灶缩小超过50%^[61]。2019年, FDA批准派姆单抗联合乐伐替尼治疗既往治疗进展的pMMR/非MSI-H EC。推荐派姆单抗/乐伐替尼联合方案治疗先前治疗失败的pMMR/非MSI-H复发USC患者。

5.4.3 其他靶向治疗 ①双抗HER2抑制剂:恩美曲妥珠单抗(Trastuzumab Emtansine, T-DM1)是以曲妥珠单抗为核心的抗体-药物耦联物(antibody-drug conjugate, ADC),已被批准用于治疗乳腺癌,并在HER2阳性的EC中开展了研究。在接受T-DM1治疗的18例EC患者中,4例客观缓解(客观缓解率为22%),其中2例完全缓解^[63]。SYD985(Synthon Biopharmaceuticals)是一种新型HER2靶向ADC,由曲妥珠单抗与多卡霉素(倍癌霉素)共价结合而成^[64],它对USC具有活性,在表达HER2的I期试验中,13例(39%)EC患者中有5例对治疗有反应^[65]。②PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin kinase, MTOR)信号通路抑制剂:大部分USC存在PI3K通路相关基因的改变,PIK3CA、AKT和MTOR特异性抑制剂成为人们关注的焦点。AZD8055(MTORC1/2抑制剂)、GDC-0980(I类PI3K和MTORC1/2抑制剂)和GDC-0032(taselisib, PIK3CA抑制剂)的临床前研究取得了良好的结果^[66-67]。PIK3CA抑制剂copanlisib(BAY80-6946)在PIK3CA突变的持续性或复发性EC患者的II期临床试验(NRG-GY008)中进行了评估,参加第一阶段试验的11例患者中有6例为浆液性或混合性浆液性癌,其中5例使用copanlisib治疗后肿瘤体积缩小,6例总体反应好,其中

包括3例USC,中位PFS为2.8个月,中位OS为15.2个月^[68]。③WEE1 G2检查点激酶(WEE1 G2 checkpoint kinase, WEE1)抑制剂: Adavosertib (AZD1775)是一种有效的、高选择性的ATP竞争性WEE1激酶小分子抑制剂,已在体外和患者肿瘤中证实了Adavosertib诱导的DNA损伤,Adavosertib在临床前模型中能够增强DNA损伤诱导剂的活性,还可作为放疗增敏剂,增强辐射诱导的DNA损伤^[69]。一项正在进行的Adavosertib单药治疗研究(NCT03668340)表明,针对*FBXW7*突变的复发性子宫浆液性癌患者,采用Adavosertib治疗,客观缓解率达29.4%,中位PFS达6.1个月^[70]。

推荐意见:推荐卡铂/紫杉醇/曲妥珠单抗用于HER2过表达的晚期或复发性USC患者(推荐级别:2B类)。抗血管生成药物、ADC和PI3K/AKT/MTOR抑制剂、WEE1抑制剂等在持续性或复发性患者临床试验中初见成效,可酌情推荐。(推荐级别:2B类)

5.5 复发性USC的治疗

复发性USC的治疗基于合并症、体力状况、对既往治疗的反应以及转移病灶的大小、位置而进行个体化选择。通过多学科团队(multiple disciplinary team, MDT)制订复发性肿瘤的多模式治疗策略,包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等。

5.5.1 孤立性病灶 对于仅限于阴道或盆腔的复发,二线治疗[通常采用放疗和(或)手术或全身治疗]可能是有效的。对于复发部位未接受过放疗或既往仅接受近距离放疗的患者,建议行放疗加近距离放疗或手术。对于孤立的阴道复发,放疗能获得良好的局部控制,5年生存率为50%~70%。对于先前仅在复发部位接受近距离放疗的患者,建议手术±术中放疗。对于先前复发部位接受过外照射放疗的患者,推荐的治疗包括:①手术±术中放疗;②全身治疗±姑息性放疗。对于可切除的孤立转移灶,考虑手术切除和(或)放疗或消融治疗,也可以考虑全身治疗(2B类)。

5.5.2 播散性病灶 对于低级别、无症状和激素受体阳性的播散性转移患者,可选择内分泌治疗,出现进展时进行全身治疗。有症状、高级别或大体积的转移灶可选择全身治疗±姑息性放疗。对于持续进展的播散性转移患者,建议进行支持治疗或参加临床试验。

卡铂联合紫杉醇是治疗晚期、转移性或复发性USC的首选化疗方案。其他常用方案或药物包括:多西他赛联合卡铂、多柔比星联合顺铂、卡铂+紫杉醇联合贝伐珠单抗、脂质体多柔比星、白蛋白结合型紫杉醇、拓朴替康等。对于一线含铂药物治疗失败后的患者,目前尚未有高级别的证据确

定有效的二线标准治疗方案。

内分泌治疗常用于有生育需求的复发患者。ER/PR阳性的患者获益更大,但ER表达状态并不是内分泌治疗的决定性标志物,ER阴性患者同样可受益^[71]。内分泌治疗首选大剂量孕激素,最常用的是醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)250~500 mg/d和醋酸甲地孕酮(megestrol acetate, MA)160~320 mg/d,每天2~3次。也可选用或联合应用促性腺激素释放激素激动剂和芳香化酶抑制剂。转移性肿瘤进展过程中ER和PR的表达会发生变化,原发灶ER和PR状态不能反映复发病灶或转移灶的实时状态,因此对于复发或转移USC推荐进行活检,进一步确认ER和PR表达情况^[72-73]。

推荐所有患者在初始治疗时即完善分子分型和(或)基因检测,若未能完成的复发患者,应尽可能行复发病灶的取样或切除,也可对初始手术切除的原肿瘤组织标本完善检测及分型,以便指导后续的靶向治疗和免疫治疗。

复发性/转移性USC可考虑进行HER2过表达检测,检测方式可采用免疫组化法、荧光原位杂交(fluorescence situ hybridization, FISH)检测、高通量测序技术等,HER2阳性患者可考虑曲妥珠单抗靶向治疗。由于绝大多数USC为*p53*突变和*pMMR*/微卫星稳定型,抗PD-1单药治疗通常无效。建议派姆单抗/乐伐替尼的联合治疗用于微卫星稳定的EC(包括USC)^[74]。复发性/转移性USC也可考虑TMB、MSI、神经营养受体酪氨酸激酶(neurotrophic receptor tyrosine kinase, NTRK)融合基因检测,推荐采用高通量测序技术进行检测,可同时检测*PIK3CA*、*KRAS*、*FGFR2*重排或融合,*AKT1*、*FBXW7*、*PTEN*等基因突变和*ERBB2*基因扩增等靶点,寻求跨癌种用药适应证及泛癌种临床试验入组机会。

推荐意见:推荐复发性USC完善分子分型或基因检测后予MDT模式制订诊疗策略(推荐级别:2B类)。推荐复发性/进展性USC选择包括化疗和(或)靶向药物和(或)免疫治疗等全身治疗,并鼓励积极参与临床试验(推荐级别:2A类)。

6 随访

随访的主要目的是早期发现复发或疾病进展。大多数复发发生在主要治疗结束后的两三年内,建议治疗结束后前3年每3~6个月进行一次胸部/腹部/盆腔的CT或MRI影像学检查,接下来的2年每6~12个月进行一次影像学检查。根据症状或体格检查发现疑似复发或转移,建议进行腹部/盆腔CT和(或)胸部CT。对可能适合手术或局部治疗的患者进行PET-CT评估^[75]。肿瘤标志物

CA125、HE4在预测肿瘤复发方面也有一定的有效性^[76]。随访期间,注意患者健康教育、心理辅导和生活方式调整。

7 小结

本共识旨在为USC的临床诊疗提出指导性建议,在具体实施过程中需要根据患者的自身情况、不同地区的医疗卫生水平以及资源制订合适的诊治方案,本共识不排除其他干预措施的合理性。

执笔专家:贺红英(广西医科大学附属柳铁中心医院,广西壮族自治区卫生健康委员会重点培育实验室,柳州市医学分子诊断重点实验室);方双(广西医科大学第四附属医院);袁航(山东省妇幼保健院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);张师前(山东大学齐鲁医院);孙阳(福建省肿瘤医院);王莉(河南省肿瘤医院);蔡红兵(武汉大学中南医院)

讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):蔡红兵(武汉大学中南医院);陈坤(广西医科大学附属柳铁中心医院);崔满华(吉林大学第二医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);方双(广西医科大学

第四附属医院);郭玉琪(河南省人民医院);贺红英(广西医科大学附属柳铁中心医院,广西壮族自治区卫生健康委员会重点培育实验室,柳州市医学分子诊断重点实验室);李长忠(北京大学深圳医院);李玉宏(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);陆琦(复旦大学附属金山医院);孟亚丽(河北医科大学第一附属医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);孙阳(福建省肿瘤医院);王冬(重庆大学附属肿瘤医院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王莉(河南省肿瘤医院);王平(四川大学华西第二医院);王武亮(郑州大学第二附属医院);王延洲(陆军军医大学第一附属医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);吴强(江苏省肿瘤医院);谢咏(中山大学附属佛山市第一人民医院);杨英捷(贵州省肿瘤医院);于浩(山东第一医科大学附属肿瘤医院);于云海(山东大学第二医院);袁航(山东省妇幼保健院);张师前(山东大学齐鲁医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);张颖(首都医科大学附属北京妇产医院)

学术秘书:方双(广西医科大学第四附属医院);袁航(山东省妇幼保健院)

参 考 文 献

- [1] Hendrickson M, Ross J, Eifel P, et al. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1982, 6(2): 93-108.
- [2] Xu Y, Hanna RK, Elshaikh MA. Adjuvant therapy of uterine clear cell carcinoma: a review[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(3): 485-492.
- [3] Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2053-2064.
- [4] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: female genital tumours[M]. 5th. International Agency for Research on Cancer, 2020.
- [5] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20): 2607-2618.
- [6] Skaznik-Wikiel ME, Ueda SM, Frasure HE, et al. Abnormal cervical cytology in the diagnosis of uterine papillary serous carcinoma: earlier detection of a poor prognostic cancer subtype?[J]. *Acta Cytol*, 2011, 55(3): 255-260.
- [7] Jia L, Liu Y, Yi X, et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(8): 2263-2269.
- [8] Zheng W, Yi X, Fadare O, et al. The oncofetal protein IMP3: a novel biomarker for endometrial serous carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(2): 304-315.
- [9] Kuhn E, Wu RC, Guan B, et al. Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome-wide analyses[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(19): 1503-1513.
- [10] Tolcher MC, Swisher EM, Medeiros F, et al. Characterization of precursor lesions in the endometrium and fallopian tube epithelium of early-stage uterine serous carcinoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2015, 34(1): 57-64.
- [11] Erickson BK, Najjar O, Damast S, et al. Human epidermal growth factor 2 (HER2) in early stage uterine serous carcinoma: a multi-institutional cohort study[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(1): 17-22.
- [12] Cuevas D, Valls J, Gatus S, et al. Targeted sequencing with a customized panel to assess histological typing in endometrial carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2019, 474(5): 585-598.
- [13] Mahdi H, Xiu J, Reddy SK, et al. Alteration in PI3K/mTOR, MAPK pathways and Her2 expression/amplification is more frequent in uterine serous carcinoma than ovarian serous carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(2): 188-194.
- [14] Pennington KP, Walsh T, Lee M, et al. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(2): 332-338.
- [15] Zhao S, Choi M, Overton JD, et al. Landscape of somatic single-nucleotide and copy-number mutations in uterine serous carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(8): 2916-2921.
- [16] Kandath C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 67-73.
- [17] Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 299-310.
- [18] Cocco E, Lopez S, Black J, et al. Dual CCNE1/PIK3CA

- targeting is synergistic in CCNE1-amplified/PIK3CA-mutated uterine serous carcinomas in vitro and in vivo[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(3): 303-311.
- [19] Cowin PA, George J, Fereday S, et al. LRP1B deletion in high-grade serous ovarian cancers is associated with acquired chemotherapy resistance to liposomal doxorubicin [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16): 4060-4073.
- [20] Rauh-Hain JA, Connor SC, Clemmer JT, et al. Trends in treatment of uterine serous cancer in the medicare population[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(6): 1023-1030.
- [21] Mahdi H, Nutter B, Abdul-Karim F, et al. The impact of combined radiation and chemotherapy on outcome in uterine papillary serous carcinoma compared to chemotherapy alone[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(2): e19.
- [22] 马欣欣, 王建六. 子宫内膜癌诊断方法[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(4): 410-413; 447.
- [23] 徐丕丽, 文佳, 张慧, 等. 宫腔取样与子宫内膜癌筛查研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(9): 911-914.
- [24] Trojano G, Damiani GR, Casavola VC, et al. The role of hysteroscopy in evaluating postmenopausal asymptomatic women with thickened endometrium[J]. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 2018, 7(1): 6-9.
- [25] Vilos GA, Edris F, Al-Mubarak A, et al. Hysteroscopic surgery does not adversely affect the long-term prognosis of women with endometrial adenocarcinoma[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2007, 14(2): 205-210.
- [26] Chen J, Clark LH, Kong WM, et al. Does hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma?[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174226.
- [27] AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide, Munro MG, Storz K, et al. AAGL practice report: practice guidelines for the management of hysteroscopic distending media: (replaces hysteroscopic fluid monitoring guidelines)[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013, 20(2): 137-148.
- [28] Hong JC, Foote J, Broadwater G, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy on management of early stage clear cell and papillary serous carcinoma of the uterus[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(4): 720-729.
- [29] Schmidt M, Segev Y, Sadeh R, et al. Cancer antigen 125 levels are significantly associated with prognostic parameters in uterine papillary serous carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(7): 1311-1317.
- [30] Dewan R, Dewan A, Hare S, et al. Diagnostic performance of serum human epididymis protein 4 in endometrial carcinoma: a pilot study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(7): XC01-XC05.
- [31] Yılmaz SA, Altinkaya SÖ, Kerimoglu ÖS, et al. The role of human epididymis secretory protein E4 in patients with endometrial cancer and premalignant endometrial lesions [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(1): 58-63.
- [32] Li J, Wang X, Qu W, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: a meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 488: 215-220.
- [33] Bayrak M, Yılmaz A, Yılmaz F, et al. Omental micrometastasis in endometrial cancer[J]. *Oncol Res Treat*, 2019, 42(9): 466-469.
- [34] Zhong XZ, Wang JL, Kaku T, et al. Prognostic factors of uterine serous carcinoma-a multicenter study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(6): 1138-1144.
- [35] Tate K, Yoshida H, Ishikawa M, et al. Prognostic factors for patients with early-stage uterine serous carcinoma without adjuvant therapy[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(3): e34.
- [36] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(1): 12-39.
- [37] Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(2): 157-164.
- [38] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(2): 170-199.
- [39] Fields AL, Einstein MH, Novetsky AP, et al. Pilot phase II trial of radiation "sandwiched" between combination paclitaxel/platinum chemotherapy in patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(1): 201-206.
- [40] Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(12): 1224-1233.
- [41] Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32): 5337-5342.
- [42] Fader AN, Weise RM, Sinno AK, et al. Utilization of minimally invasive surgery in endometrial cancer care: a quality and cost disparity[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(1): 91-100.
- [43] Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32): 5331-5336.
- [44] Miller D, Filiaci V, Flemming G. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic and recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2012(125): 771.
- [45] Zanotti KM, Belinson JL, Kennedy AW, et al. The use of paclitaxel and platinum-based chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 74(2): 272-277.
- [46] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 1114-1126.

- [47] Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041)[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 636-642.
- [48] Cella D, Huang H, Homesley HD, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: results from GOG 184[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(3): 538-542.
- [49] Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 36-44.
- [50] Cham S, Huang Y, Tergas AI, et al. Utility of radiation therapy for early-stage uterine papillary serous carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 269-276.
- [51] Fader AN, Drake RD, O'Malley DM, et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma[J]. *Cancer*, 2009, 115(10): 2119-2127.
- [52] Obermair A, Mileschkin L, Bolz K, et al. Prospective, non-randomized phase 2 clinical trial of carboplatin plus paclitaxel with sequential radical pelvic radiotherapy for uterine papillary serous carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(2): 179-184.
- [53] Lin Y, Zhou J, Cheng Y, et al. Comparison of survival benefits of combined chemotherapy and radiotherapy versus chemotherapy alone for uterine serous carcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(1): 93-101.
- [54] Vogel TJ, Knickerbocker A, Shah CA, et al. An analysis of current treatment practice in uterine papillary serous and clear cell carcinoma at two high volume cancer centers[J]. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26(1): 25-31.
- [55] de Boer SM, Powell ME, Mileschkin 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.
- [56] Lin JF, Muñoz K, Sukumvanich P, et al. Survival advantage associated with multimodal therapy in women with node-positive (stage-IIIC) uterine papillary serous carcinoma: a National Cancer Database study[J]. *BJOG*, 2016, 123(11): 1846-1852.
- [57] Lester-Coll NH, Park HS, Rutter CE, et al. Who benefits from chemoradiation in stage III-IVA endometrial cancer? an analysis of the National Cancer Data Base[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 54-61.
- [58] Xiang M, English DP, Kidd EA. Defining the survival benefit of adjuvant pelvic radiotherapy and chemotherapy versus chemotherapy alone in stages III-IVA endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(3): 487-494.
- [59] Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that over-express human epidermal growth factor receptor 2/neu[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2044-2051.
- [60] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10.
- [61] Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 711-718.
- [62] 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.
- [63] Li BT, Makker V, Buonocore DJ, et al. A multi-histology basket trial of ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 2502.
- [64] Black J, Menderes G, Bellone S, et al. SYD985, a novel duocarmycin-based HER2-targeting antibody-drug conjugate, shows antitumor activity in uterine serous carcinoma with HER2/neu expression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(8): 1900-1909.
- [65] Banerji U, van Herpen CML, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1124-1135.
- [66] English DP, Roque DM, Carrara L, et al. HER2/neu gene amplification determines the sensitivity of uterine serous carcinoma cell lines to AZD8055, a novel dual mTORC1/2 inhibitor[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(3): 753-758.
- [67] Lopez S, Schwab CL, Cocco E, et al. Taselisib, a selective inhibitor of PIK3CA, is highly effective on PIK3CA-mutated and HER2/neu amplified uterine serous carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(2): 312-317.
- [68] Santin AD, Filiaci V, Bellone S, et al. Phase II evaluation of copanlisib, a selective inhibitor of PI3kca, in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma harboring PIK3CA hotspot mutations: an NRG oncology study (NRG-GY008)[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 31: 100532.
- [69] Takebe N, Naqash AR, Coyne GO, et al. Safety, antitumor activity, and biomarker analysis in a phase I trial of the once-daily WEE1 inhibitor adavosertib (AZD1775) in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 3834-3844.
- [70] 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.
- [71] Fraison E, Kostova E, Moran LJ, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8: CD005552.

(下转第 879 页)

- cell-free DNA of therapy-resistant breast or ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(21): 6708-6720.
- [27] Lin KK, Harrell MI, Oza AM, et al. BRCA reversion mutations in circulating tumor DNA predict primary and acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 210-219.
- [28] Swisher EM, Kwan TT, Oza AM, et al. Molecular and clinical determinants of response and resistance to rucaparib for recurrent ovarian cancer treatment in ARIEL2 (Parts 1 and 2)[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2487.
- [29] Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, et al. Rucaparib versus chemotherapy in patients with advanced, relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA mutation: efficacy and safety from ARIEL4, a randomized phase III study[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(1): S3-S4.
- [30] Quigley D, Alumkal JJ, Wyatt AW, et al. Analysis of circulating cell-free DNA identifies multiclonal heterogeneity of BRCA2 reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 999-1005.
- [31] Goodall J, Mateo J, Yuan W, et al. Circulating cell-free DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 1006-1017.
- [32] Tobalina L, Armenia J, Irving E, et al. A meta-analysis of reversion mutations in BRCA genes identifies signatures of DNA end-joining repair mechanisms driving therapy resistance[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 103-112.
- [33] Mateos-Gomez PA, Gong F, Nair N, et al. Mammalian polymerase theta promotes alternative NHEJ and suppresses recombination[J]. *Nature*, 2015, 518(7538): 254-257.
- [34] Ceccaldi R, Liu JC, Amunugama R, et al. Homologous-recombination-deficient tumours are dependent on Polθ-mediated repair[J]. *Nature*, 2015, 518(7538): 258-262.
- [35] van Schendel R, van Heteren J, Welten R, et al. Genomic scars generated by polymerase theta reveal the versatile mechanism of alternative end-joining[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(10): e1006368.
- [36] Wood RD, Doublé S. DNA polymerase θ (POLQ), double-strand break repair, and cancer[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2016, 44: 22-32.
- [37] Zatreanu D, Robinson HMR, Alkhatib O, et al. Poltheta inhibitors elicit BRCA- gene synthetic lethality and target PARP inhibitor resistance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3636.
- [38] Zhou J, Gelot C, Pantelidou C, et al. A first-in-class polymerase theta inhibitor selectively targets homologous-recombination-deficient tumors[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(6): 598-610.
- [39] Pettitt SJ, Frankum JR, Punta M, et al. Clinical BRCA1/2 reversion analysis identifies hotspot mutations and predicted neoantigens associated with therapy resistance[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(10): 1475-1488.
- [40] Kim H, Xu HN, George E, et al. Combining PARP with ATR inhibition overcomes PARP inhibitor and platinum resistance in ovarian cancer models[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3726.
- [41] Shah PD, Wethington SL, Pagan C, et al. Combination ATR and PARP Inhibitor (CAPRI): a phase 2 study of ceralasertib plus olaparib in patients with recurrent, platinum-resistant epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(2): 246-253.
- [42] Wethington SL, Shah PD, Martin LP, et al. Combination of PARP and ATR inhibitors (olaparib and ceralasertib) shows clinical activity in acquired PARP inhibitor-resistant recurrent ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 5516-5516.
- [43] Fok JHL, Ramos-Montoya A, Vazquez-Chantada M, et al. AZD7648 is a potent and selective DNA-PK inhibitor that enhances radiation, chemotherapy and olaparib activity[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5065.
- [44] Westin SN, Coleman RL, Fellman BM, et al. EFFORT: Efficacy of adavosertib in parp Resistance: a randomized two-arm non-comparative phase II study of adavosertib with or without olaparib in women with PARP-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 5505.

(收稿日期: 2022-02-10)

(上接第 874 页)

- [72] Tangen IL, Werner HM, Berg A, et al. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(17): 3003-3010.
- [73] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 16-41.
- [74] Arora S, Balasubramaniam S, Zhang W, et al. FDA approval summary: pembrolizumab plus lenvatinib for endometrial carcinoma, a collaborative international review under project orbis[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19): 5062-5067.
- [75] Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 3-10.
- [76] Frimer M, Hou JY, McAndrew TC, et al. The clinical relevance of rising CA-125 levels within the normal range in patients with uterine papillary serous cancer[J]. *Reprod Sci*, 2013, 20(4): 449-455.

(收稿日期: 2022-04-08)