

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2024010116

复发性子宫内膜癌内分泌治疗中国专家共识
(2024年版)

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组

关键词: 复发性子宫内膜癌; 诊断; 内分泌治疗; 专家共识

Keywords: recurrent endometrial cancer; diagnosis; endocrine therapy; expert consensus

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,在世界范围内其发病率仍呈上升趋势^[1]。复发性子宫内膜癌(recurrent endometrial cancer, REC)的5年总生存率约为16%。依据复发部位,50%的REC早期复发灶局限于盆腔,25%为盆腔外转移,25%为盆腔局部复发合并盆腔外转移。REC的治疗手段包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗、免疫治疗和分子靶向治疗等,虽然上述综合治疗已取得一定的进步,但总体疗效未臻理想,预后不佳。内分泌治疗作为子宫内膜癌不同疾病阶段的治疗方式,是目前REC的研究热点之一。研究表明,无孕激素抵抗的内源性或外源性雌激素水平升高,是子宫内膜上皮增生和子宫内膜癌发生发展的主要原因^[2];内分泌治疗对雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)阳性的I型子宫内膜癌有益^[2-3]。ER/PR阳性与子宫内膜癌的细胞学分级和生存率相关^[3]。

基于子宫内膜癌与女性激素的相关性以及内分泌治疗在REC综合治疗中的特殊性,中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组组织国内妇科肿瘤领域专家,通过检索文献,集体讨论并制定了本共识,以期为REC的内分泌治疗提供借鉴。

本共识推荐级别及其代表意义见表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	基于高级别临床研究证据,专家意见基本一致;或基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致
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研究证据,专家意见明显分歧

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82373339)

通讯作者: 马晓欣,中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110004, 电子信箱: maxx@sj-hospital.org; 向阳,中国医学科学院北京协和医院,北京 100730, 电子信箱: xiangyang65@gmail.com; 张师前,山东大学齐鲁医院,山东 济南 250012, 电子信箱: r370112@126.com

1 REC的诊断与评估

REC指子宫内膜癌患者接受初始治疗并获得>6个月的无病生存期(disease free survival, DFS)后任何部位再次出现子宫内膜癌病灶,多发生于初始治疗后的3年内。研究显示,I~II期初治患者复发率约为15%,其中50%~70%以阴道流血、尿血、便血、盆腔及下腹痛等症状为主诉,部分患者可无任何症状,仅在常规随访中得以诊断。初始治疗为III~IV期的患者复发率更高,也更易出现盆腔外复发^[4]。浆液性子宫内膜癌患者初始治疗后,随访中癌抗原125(CA125)水平上升10kU/L,则提示有肿瘤复发的可能^[4]。

应强调子宫内膜癌初始治疗后的规范随访,重视患者的主诉。I/II期患者术后前3年每3~6个月进行1次体检,3年后每6~12个月进行1次体检;III/IV期患者术后前3年每3个月进行1次体检,每6个月进行1次CT检查,3年后每6~12个月进行1次CT检查。妇科检查是评估阴道和盆腔复发的基本手段,并可适当选择相应的影像学检查。无症状随访患者单一辅助检查的检出率分别为:血清癌抗原(CA)125(15%)、盆腔超声(13%)及腹盆腔CT检查(5%~21%)^[5]。颈、胸、腹盆腔增强CT可发现肿大淋巴结、软组织肿块及肺部等脏器转移,对淋巴结转移诊断的敏感度为30%~57%。特异度为92%~98%。因此,对于子宫内膜癌复发的监测,应基于患者症状(主诉)、体征及CA125等辅助检查,当高度可疑或不除外REC以及基于风险分层的随访节点,应进行影像学评估;鉴于无症状患者阴道细胞学阳性率极低,不推荐进行常规阴道细胞学检查。磁共振成像(MRI)可用于协助评估是否存在局部复发以及复发灶与周围组织的关系^[6];拟诊REC时,推荐行颈、胸、腹盆腔增强CT或PET-CT检查以评估有无淋巴结及脏器转移。与单独的PET或单独的增强CT相比,PET-CT被认为是最准确的检查方法^[7]。Ryu等^[8]对127例无症状的子宫内膜癌患者进行常规PET-CT检查,发现32例可疑复发,其中19例(59%)经组织学证实,提示影像学检查在REC诊断中具有重要作用。对于影像学可疑的复发部位,如在阴道残端,

可选择经阴道活检;如在腹盆腔,可选择超声或CT引导下穿刺获取组织病理学诊断。有研究表明,复发病灶与原发病灶的病理学、免疫组化等可能存在不同程度的差异,对于复发癌组织除行常规组织病理学诊断外,推荐行ER、PR、程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)、人表皮生长因子受体-2(HER2)等检测。有研究表明,约20%的REC患者ER/PR阳性表达与初始治疗存有差异,故再次病理学检查能够为后续治疗提供更为精确的病理学证据^[9]。

推荐意见:推荐首选颈、胸及腹盆腔的增强CT对可疑复发病例进行影像学检查(推荐级别:2A类),MRI可作为局部复发病灶的评估手段(推荐级别:2A类)。不推荐PET-CT作为子宫内膜癌监测的主要手段,可用于评估全身其他部位转移情况(推荐级别:2B类)。推荐对可疑复发部位活检并检测ER、PR、PD-L1、HER2等(推荐级别:2A类)。

2 REC与内分泌治疗概要

子宫内膜癌内分泌治疗的主要目标人群包括早期要求保留生育功能的年轻患者及晚期复发者。研究表明,内分泌治疗对I型REC患者有益,而对II型REC效果较差。KELLEY等^[10]最早使用孕激素拮抗雌激素方案治疗晚期子宫内膜癌,随后内分泌治疗引起了妇科肿瘤医生的广泛关注。2018年日本子宫内膜癌治疗指南推荐:对I型子宫内膜癌或PR阳性的晚期和复发性子宫内膜癌患者,可考虑使用孕酮疗法^[11]。Whitney等^[12]发现,他莫昔芬和醋酸甲羟孕酮(MPA)联合使用可有效治疗晚期和复发性子宫内膜癌;米非司酮、达那唑等也用于晚期和复发性子宫内膜癌患者的治疗。长期以来,内分泌治疗一直是子宫内膜癌手术、化疗、放疗等综合治疗后的替代方案或晚期复发患者的姑息治疗手段,但始终未得到足够的重视。近年来,在如何提高药物反应率、延长药效持续时间和克服耐药性等问题上有不少的相关研究和探索,在此基础上内分泌治疗方案也得以改进。

子宫内膜癌分子分型的引入逐渐改变了子宫内膜癌的治疗方式,内分泌治疗或作为靶向治疗的组成部分,成为REC重要的治疗选择之一。对于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂正在进行相关的临床试验,有可能最大限度地提高联合治疗的疗效。mTOR和CDK4/6以外的靶向治疗与内分泌治疗相结合,有可能提高药物活性,达到疾病控制率高、药物反应率高、药效持续时间长、易耐受性的目的,使内分泌治疗有望成为REC患者的最佳选择^[12]。

3 REC内分泌治疗机制

雌激素与子宫内膜癌的发生发展密切相关^[13]。雌激素水平升高而无孕激素抵抗时,雌激素刺激子宫内膜上皮增生,进而导致子宫内膜癌的发生及发展^[2]。目前已知的

ER有3种:ER α 、ER β 和G蛋白耦联相关雌激素受体(GPER)^[13-15]。在这3种受体中,子宫内膜癌往往表现出ER α 水平的升高,同时促进PR的表达^[13,16]。子宫内膜癌ER/PR阳性者往往肿瘤分化良好,并且可能对激素治疗有反应,因而预后相对较好。

在细胞水平上,雌激素具有基因组效应和非基因组效应^[13]。非基因途径在子宫内膜癌的发展中发挥作用^[13,16-17],在ER阳性的子宫内膜癌中经常被激活的一个途径是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)-蛋白激酶B(AKT)-mTOR途径^[13,18-20]。ER与PI3K的p85调节亚基结合,导致AKT的激活,随后抑制mTOR^[20]。mTOR的下游效应包括进入细胞周期、核糖体翻译和血管生成^[14]。磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)是mTOR的负调节因子,子宫内膜癌通常合并PTEN突变,导致mTOR的表达不受抑制^[21]。因此,通过直接抑制mTOR来调节ER阳性途径为子宫内膜癌的潜在治疗选择。ER上调的第2个途径是RAS-RAF-MEK途径,当该途径被激活时,会刺激并促进细胞生长和增殖^[22-23],表达ER的子宫内膜癌的潜在靶点是RAF和MEK抑制剂。PI3K-AKT-mTOR和RAS-RAF-MEK途径通过直接影响细胞周期蛋白D(cyclin D, CD)和CDK4/6导致细胞周期激活和细胞增殖^[13,24-25]。因此,ER阳性的子宫内膜癌患者目前对其治疗的另一个关注领域是CDK4/6水平的抑制^[22,26-27],其与子宫内膜癌的内分泌治疗密切相关。

4 REC内分泌治疗的药物选择

REC进行化疗与内分泌治疗的对照研究表明,挽救性化疗的疗效有限,故而内分泌治疗成为REC的可选择疗法之一^[28]。REC内分泌治疗的主要适应证为:机体状态较差、不能耐受手术或放化疗者,特别是经过手术、化疗、放疗后有盆腔以外复发者;肿瘤分化程度G1~G2级;ER/PR阳性;疾病进展缓慢;无重要器官受累者。应用激素调节药物治疗ER/PR阳性REC,目的是降低雌激素水平进而抑制ER上调^[29]。一项系统性回顾研究对晚期和复发性子宫内膜癌患者的内分泌治疗进行分析,结果发现,内分泌治疗的平均总缓解率为21.6%,中位无进展生存期(PFS)为2.8个月,总生存期(OS)为10.2个月^[30]。内分泌治疗REC的药物主要包括孕激素[MPA、醋酸甲地孕酮(MA)]、选择性雌激素受体调节剂(他莫昔芬)、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)、芳香化酶抑制剂(来曲唑)、雌激素受体拮抗剂(氟维司群)、mTOR抑制剂(依维莫司)等单药治疗^[31]。药物联合治疗方案包括MPA/MA联合他莫昔芬;芳香化酶抑制剂(来曲唑)与mTOR抑制剂(依维莫司)或CDK4/6抑制剂(阿贝西利)联合治疗等。与化疗相比,内分泌治疗副反应少且症状轻,最常见的副反应为肥胖和肝功能异常;孕激素虽无化疗药物的骨髓抑制等严重不良反应,但可能引起水钠潴留、体重增加,同时可能存在血栓栓塞风险,水肿、皮疹、过敏反应等副反应相对少见。因此,内分泌

泌治疗过程中应注意对肝功能的监测和血栓形成的预防。

4.1 孕激素 孕激素治疗曾是20世纪70年代子宫内膜癌的标准一线治疗选择,其作用机制为:(1)间接作用于垂体,抑制卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)。(2)抑制肿瘤细胞DNA、RNA合成,减少肿瘤细胞核分裂,逆转细胞分化程度乃至逆转为增生或萎缩的子宫内膜。2018年日本子宫内膜癌治疗指南推荐:PR阳性的晚期和复发性子宫内膜癌患者可考虑使用孕酮疗法^[11]。孕激素治疗REC的有效率可高达55%^[30]。

van Weelden等^[32]对REC的内分泌治疗进行Meta分析,共纳入26项研究包括1639例REC患者,孕激素治疗的总有效率(overall response rate, ORR)为30%,临床获益率为52%;PR阳性者总有效率为55%,PR阴性者的总有效率为12%,严重毒副反应发生率为6.5%。该Meta分析提示,孕激素是晚期和复发性子宫内膜癌患者的治疗选择之一,尤其是PR阳性患者,具有毒性低、总有效率高的特点。Ethier等^[30]对转移性/复发性子宫内膜癌应用孕激素一线治疗的总结分析发现,总缓解率为23.3%,中位PFS为2.9个月,中位OS为9.2个月。

Milshkin等^[33]研究表明,内分泌治疗对于低级别的REC的预后更好,ER/PR高表达的患者更能从内分泌治疗中获益,进一步的研究发现,ER/PR低表达患者也可能对内分泌治疗有反应^[34],甚至部分ER/PR阴性患者也可通过内分泌治疗获益。值得注意的是,原发肿瘤和复发肿瘤之间激素受体表达可能有所差异。Tangen等^[35]在研究子宫内膜癌的内分泌治疗时发现,PR丢失随着疾病的进展而增加,23%的原发性子宫内膜癌和76%的REC均有不同程度的PR丢失。Concin等^[36]发现,约20%的REC患者失去了ER/PR的阳性表达,故推荐在对REC治疗前,应重新评估复发灶ER/PR状态^[37]。

孕激素包括天然、合成及其他孕激素(地屈孕酮、屈螺酮)。推荐使用合成孕激素治疗REC,但需注意乳腺疾病风险。MPA和MA是最常用的治疗REC的孕激素药物,用法为:MPA 200mg,1次/d,口服;或MA 160mg,1次/d,口服。

推荐意见:推荐REC在内分泌治疗前需重新评估ER/PR状态,但ER/PR阴性不是内分泌治疗的绝对禁忌。推荐肿瘤低级别、ER/PR阳性、疾病进展缓慢且无重要脏器受累的REC患者接受内分泌治疗,其中孕激素首选药物为MPA 200mg,1次/d,口服;或MA 160mg,1次/d,口服(推荐级别:2A类)。

4.2 他莫昔芬 他莫昔芬为选择性雌激素受体调节剂(SERM),具有明显的雌激素拮抗作用,其用于ER阳性或G1级REC的缓解率为31%^[38-40]。Kailasam等^[29]对子宫内膜癌的内分泌治疗进行系统综述,认为ER是REC内分泌治疗的靶点,可通过大剂量的抗雌激素效应发挥作用。Whitney等^[12]发现,联合使用他莫昔芬及MPA可有效治疗REC。多项研究均提示,MPA联合他莫昔芬治疗REC是一

种合理的选择。Slomovitz等^[41]进行了一项II期临床试验,选取37例REC患者为观察对象,使用他莫昔芬(20mg,2次/d,口服,单周)和MPA(200mg,2次/d,口服,双周)交替应用,结果显示,既往未接受过化疗的患者中位PFS为5个月,既往接受化疗的患者PFS为3个月;常见的副反应为贫血和黏膜炎。Fiorica等^[42]发现,他莫昔芬能够增加孕酮的拮抗雌激素效应,MA 80mg,口服,3次/d,治疗3周,之后接受他莫昔芬20mg,口服,3次/d,治疗3周,6周为1个疗程,结果发现该交替用法的总缓解率为27%,PFS为2.7个月,OS为14.0个月,其中G1、G2、G3级患者的有效率分别为38%、24%、22%。2023年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南对晚期和复发性子宫内膜癌推荐治疗方案:首选方案为MPA和他莫昔芬,交替应用,直至疾病进展或不良反应患者无法耐受^[43]。

推荐意见:他莫昔芬可单药或联合孕激素治疗REC。单药推荐剂量为20mg,2次/d(推荐级别:2A类)。联合孕激素治疗方案可选择:(1)他莫昔芬(20mg,2次/d)联合MPA(200mg,2次/d),直至疾病进展或不良反应患者无法耐受(推荐级别:2A类)。(2)MA(80mg,2次/d×3周),桥接应用他莫昔芬(20mg,2次/d×3周),共计6周为1个疗程,直至疾病进展或不良反应患者无法耐受(推荐级别:2B类)。

4.3 GnRH-a 促性腺激素释放激素(GnRH)是由下丘脑分泌的由10个氨基酸组成的肽类激素,其重要的生理作用是促进性腺激素的释放,即LH和FSH^[44]。已有研究显示,大多数子宫内膜癌表达GnRH及其受体(GnRH-R)。GnRH-a如亮丙瑞林已应用于治疗子宫内膜癌,常规剂量的GnRH-a抑制垂体促性腺素分泌和卵巢雌激素生成,已成为早期子宫内膜癌或其癌前病变(不典型子宫内膜增生)保留生育功能治疗的一部分^[45-46]。常规剂量的GnRH-a也可用于治疗晚期和复发性子宫内膜癌。Jeyarajah等^[47]对32例经常规治疗进展的REC患者行GnRH-a治疗,其中28例患者客观缓解,缓解率与之前的PR是否阳性无关,并且未发现疾病进展。GnRH-a治疗REC的系统综述表明,作为单剂治疗,常规剂量显示出有限的治疗反应,更高剂量或更强效的GnRH-a尚未在临床上使用^[48]。在GnRH-R表达阳性的REC患者中使用GnRH-a联合细胞毒性药物(唑坦瑞林-多柔比星)治疗,I期和II期临床试验结果显示客观有效率为23%,临床获益率为67%,毒性很低^[49]。在针对既往铂类化疗失败的复发或转移性子宫内膜癌的III期临床试验中,唑坦瑞林-多柔比星联合治疗不优于单药多柔比星治疗,鉴于REC的GnRH-R状态尚不清楚,加之唑坦瑞林-多柔比星对不表达GnRH-R的子宫内膜癌无效^[50-52],且5%~50%的子宫内膜癌无GnRH-R的表达^[49],有理由推测,对表达GnRH-R的子宫内膜癌患者,唑坦瑞林-多柔比星更有可能考虑应用于临床。

推荐意见:GnRH-a可用于REC的治疗,首选常规剂量(3.75mg/次,皮下注射,每28d 1次)。唑坦瑞林-多柔比星

可用于表达 GnRH-R 的 REC 患者(推荐级别:2B类)。

4.4 芳香化酶抑制剂 芳香化酶是细胞色素 P450 酶,可将雄激素转化为雌激素^[32]。芳香化酶是绝经后女性催化雄激素转化为雌激素的关键酶;芳香化酶抑制剂是芳香化酶的非甾体竞争性抑制剂,可降低全身和瘤内的雌激素水平。研究表明,芳香化酶在子宫内膜肿瘤组织中的表达和活性高于周围正常组织;芳香化酶抑制剂可抑制外周雄激素转化为雌激素,下调雌激素的产生^[32]。

在一项 II 期临床试验中,32 例晚期和复发性子宫内膜癌患者(10 例既往接受过黄体酮治疗)服用来曲唑(2.5mg, 1 次/d,连续服用)治疗,中位治疗周期为 3 个周期,每个周期为 28d,结果显示,32 例患者中有 1 例完全缓解,2 例部分缓解,11 例病情稳定(病情稳定中位时间为 6.7 个月);32 例患者中位 OS 为 8.8 个月,疾病进展中位时间为 3.9 个月,表明来曲唑耐受性良好,但对晚期和复发性子宫内膜癌的治疗价值有限^[53]。Barker 等^[54]分析 4 例转移性子宫内膜癌患者,认为阿那曲唑临床治疗效果差,平均 5.0 个月即有疾病进展。GOG 评估了 23 例既往采用不超过 1 种激素治疗方案且无化疗史的患者,单用阿那曲唑治疗的总体缓解率仅为 9%,无完全缓解病例^[24]。

考虑到芳香化酶抑制剂本身的适度活性,可考虑与其他药物联合使用,如与激素信号通路相关的 PI3K-AKT-mTOR 通路联合^[55]。来曲唑和依维莫司(雷帕霉素类似物,可选择性抑制 mTOR)联合应用的临床研究显示了治疗 REC 的有效性。Slomovitz 等^[55]分析了来曲唑联合依维莫司治疗 35 例转移或复发性子宫内膜癌的效果,依维莫司 10mg/d,来曲唑 2.5mg/d,结果显示有 11 例缓解,包括 9 例完全缓解和 2 例部分缓解,临床受益率(CBR)为 40%,缓解率为 31%;中位 PFS 为 3 个月,中位 OS 为 14 个月。最近一项 II 期临床试验观察来曲唑与阿贝西利联合治疗 30 例 ER 阳性的转移或复发性子宫内膜癌患者的疗效,结果发现,来曲唑联合阿贝西利的 ORR 为 30%,其中 50% 的患者曾接受过激素治疗,中位缓解时间为 7.4 个月,最常见的严重不良事件是骨髓抑制^[26]。

目前多个临床试验表明,单剂芳香化酶抑制剂可作为二线激素治疗选择,对 REC 的治疗具有适度活性,临床获益有限,联合 CDK4/6 抑制剂或 mTOR 抑制剂或为芳香化酶抑制剂治疗 REC 的方向^[39,56-59]。

推荐意见:(1)单药治疗。单一芳香化酶抑制剂治疗 REC 的临床益处有限,可作为二线激素治疗选择,使用剂量为来曲唑 2.5mg/d 或阿那曲唑 1mg/d,直至疾病进展或不良反应患者无法耐受(推荐级别:2B类)。(2)联合治疗。芳香化酶抑制剂(来曲唑)与 mTOR 抑制剂(依维莫司)或 CDK4/6 抑制剂(阿贝西利)联合治疗,使用剂量为来曲唑 2.5mg/d+依维莫司 10mg/d(推荐级别:2B类);来曲唑 2.5mg/d+阿贝西利 300mg/d,直至疾病进展或不良反应患者无法耐受(推荐级别:2B类)。

4.5 氟维司群 氟维司群为雌激素受体拮抗剂,当其雌激素受体单体结合时,受体向细胞核的易位减少,雌激素受体的降解加速,从而产生抗雌激素作用。GOG 的一项针对氟维司群治疗子宫内膜癌的 II 期临床试验研究显示,转移/复发性子宫内膜癌的部分缓解率为 13%^[60],单药缓解率低,通常仅作为 ESR1 突变者的选择,期待与靶向 CDK4/6 通路药物联合疗效。Covens 等^[60]发现,ER 阳性较阴性患者对氟维司群的反应增加(ORR 为 16% vs. 0),中位无进展生存期延长(10 个月 vs. 2 个月),总生存期延长(26 个月 vs. 3 个月)。氟维司群对于转移性及复发性子宫内膜癌的治疗效果尚待进一步证实。

推荐意见:氟维司群 250mg,肌肉注射,每 4 周 1 次,持续治疗(治疗至少 8 周),直至疾病进展或不良反应患者无法耐受(推荐级别:3类)。

5 声明

本共识旨在规范化增强临床医师对 REC 内分泌治疗的认知,为临床诊疗提供可借鉴的意见,但并非唯一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔专家:马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);张师前(山东大学齐鲁医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院);郭瑞霞(郑州大学附属第一医院);张国楠(四川省肿瘤医院);薛凤霞(天津医科大学总医院);庞丽(中国医科大学附属盛京医院)

参与共识制定与讨论专家(按姓氏笔画排序):马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);王世军(首都医科大学宣武医院);王国云(山东省立医院);王泽华(华中科技大学同济医学院附属协和医院);牛菊敏(沈阳市妇婴医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);白文佩(北京世纪坛医院);尧良清(复旦大学附属妇产科医院);朱颖军(天津市中心妇产科医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);刘木彪(珠海市人民医院);刘崇东(首都医科大学附属北京朝阳医院);米鑫(北京儿童医院顺义妇儿医院);孙阳(空军军医大学西京医院);李奇灵(西安交通大学第一附属医院);李斌(首都医科大学附属北京安贞医院);杨清(中国医科大学附属盛京医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院);汪宏波(华中科技大学同济医学院附属协和医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张国楠(四川省肿瘤医院);张瑜(中南大学湘雅医院);陈晓军(复旦大学附属妇产科医院);庞丽(中国医科大学附属盛京医院);赵卫东(安徽省立医院);陶敏芳(上海市第六人民医院);谭布珍(南昌大学第二附属医院)

参考文献

[1] MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer [J]. Gynecol

- Oncol, 1974, 2(2): 122-129.
- [2] Smith D, Stewart CJR, Clarke EM, et al. ER and PR expression and survival after endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 258-266.
- [3] Backes FJ, Walker CJ, Goodfellow PJ, et al. Estrogen receptor-alpha as a predictive biomarker in endometrioid endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2): 312-317.
- [4] 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.
- [5] Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101(3): 520-529.
- [6] 张师前. 基础为本, 夯实基本功: 对盆腔检查的临床建议 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(12): 1132-1136.
- [7] Del Carmen MG, Boruta DM, Schorge JO. Recurrent endometrial cancer [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2011, 54(2): 266-277.
- [8] Ryu SY, Kim K, Kim Y, et al. Detection of recurrence by 18F-FDG PET in patients with endometrial cancer showing no evidence of disease [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(7): 1029-1033.
- [9] Vanderstraeten A, Tuyaeerts S, Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development [J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 109: 7-16.
- [10] Kelley RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium [J]. *N Engl J Med*, 1961, 264: 216-222.
- [11] Yamagami W, Mikami M, Nagase S, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology 2018 guidelines for treatment of uterine body neoplasms [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(1): e18.
- [12] Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(1): 4-9.
- [13] Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, et al. Estrogen signaling in endometrial cancer: a key oncogenic pathway with several open questions [J]. *Horm Cancer*, 2019, 10(2-3): 51-63.
- [14] Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(35): 4225-4230.
- [15] Gompel A. Progesterone and endometrial cancer [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 69: 95-107.
- [16] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 67-73.
- [17] Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 76.
- [18] Slomovitz BM, Coleman RL. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(21): 5856-5864.
- [19] Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(23): 5415-5419.
- [20] Lee YR, Park J, Yu HN, et al. Up-regulation of PI3K/Akt signaling by 17beta-estradiol through activation of estrogen receptor-alpha, but not estrogen receptor-beta, and stimulates cell growth in breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4): 1221-1226.
- [21] Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/ mTOR signaling in cancer [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 64.
- [22] Caduff RF, Johnston CM, Frank TS. Mutations of the Ki-ras oncogene in carcinoma of the endometrium [J]. *Am J Pathol*, 1995, 146(1): 182-188.
- [23] Westin SN, Sill MW, Coleman RL, et al. Safety lead-in of the MEK inhibitor trametinib in combination with GSK2141795, an AKT inhibitor, in patients with recurrent endometrial cancer: an NRG Oncology/GOG study [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(3): 420-428.
- [24] MacKay HJ, Freixinos VR, Fleming GF. Therapeutic targets and opportunities in endometrial cancer: update on endocrine therapy and nonimmunotherapy targeted options [J]. *Am Soc Clin Oncol educ Book*, 2020, 40: 1-11.
- [25] Tanaka T, Terai Y, Ashihara K, et al. The efficacy of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in endometrial cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177019.
- [26] Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: from discovery to therapy [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(4): 353-367.
- [27] Konstantinopoulos PA, Lee EK, Xiong N, et al. A phase II, two-stage study of letrozole and abemaciclib in estrogen receptor-positive recurrent endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 599-608.
- [28] Soliman PT, Westin SN, Iglesias DA, et al. Everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced or recurrent endometrioid endometrial cancer: a multi-center, single arm, phase II study [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(3): 581-587.
- [29] Kailasam A, Langstraat C. Contemporary Use of hormonal therapy in endometrial cancer: a literature review [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(12): 1818-1828.
- [30] 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.
- [31] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南 (2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 501-512.
- [32] van Weelden WJ, Birkendahl PB, Lalisang RI, et al. The effect of progestin therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *BJOG*,

- 2023, 130(2): 143–152.
- [33] Mileskin 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.
- [34] Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(5): 964–978.
- [35] 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.
- [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] Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2021, 478(2): 153–190.
- [38] Pinelli DM, Fiorica JV, Roberts WS, et al. Chemotherapy plus sequential hormonal therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: a phase II study[J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 60(3): 462–467.
- [39] Lentz SS, Brady MF, Major FJ, et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(2): 357–361.
- [40] Krauss T, Huschmand H, Hinney B, et al. Hormonund Chemotherapie beim Endometriumkarzinom [Hormonal therapy and chemotherapy of endometrial cancer][J]. *Zentralbl Gynakol*, 2002, 124(1): 45–50.
- [41] Slomovitz BM, Filiaci VL, Walker JL, et al. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: a GOG Foundation study[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3): 481–491.
- [42] Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(1): 10–14.
- [43] Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1. 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(2): 181–209.
- [44] Kullander S. Treatment of endometrial cancer with GnRH analogs[J]. *Recent Results Cancer Res*, 1992, 124: 69–73.
- [45] Emons G, Schally AV. The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynaecological cancers[J]. *Hum Reprod*, 1994, 9(7): 1364–1379.
- [46] Emons G, Gründker C. The role of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in endometrial cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 292.
- [47] Jeyarajah AR, Gallagher CJ, Blake PR, et al. Long-term follow-up of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 63(1): 47–52.
- [48] Miller DS, Scambia G, Bondarenko I, et al. phase III randomized controlled study comparing zoletarelin with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer (NCT01767155)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15-suppl): 5503.
- [49] Nagai N, Oshita T, Mukai K, et al. GnRH agonist inhibits human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in endometrial cancer cells[J]. *Int J Mol Med*, 2002, 10(5): 593–597.
- [50] Gründker C, Völker P, Griesinger F, et al. Antitumor effects of the cytotoxic luteinizing hormone-releasing hormone analog AN-152 on human endometrial and ovarian cancers xenografted into nude mice[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(3): 528–537.
- [51] Schally AV, Nagy A. Cancer chemotherapy based on targeting of cytotoxic peptide conjugates to their receptors on tumors[J]. *Eur J Endocrinol*, 1999, 141(1): 1–14.
- [52] Westphalen S, Kotulla G, Kaiser F, et al. Receptor mediated antiproliferative effects of the cytotoxic LHRH agonist AN-152 in human ovarian and endometrial cancer cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2000, 17(5): 1063–1069.
- [53] Ma BB, Oza A, Eisenhauer E, et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers—a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14(4): 650–658.
- [54] Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(5): 1105–1109.
- [55] 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.
- [56] 刘川, 李秀琴. 晚期/复发子宫内膜癌的免疫靶向治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(11): 1095–1098.
- [57] 缪艺菲, 周怀君. 子宫内膜癌内分泌治疗研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(10): 1049–1053.
- [58] 郎景和. 关于妇科复发性疾病与疑难性疾病的若干问题[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5): 481–483.
- [59] 曹瑾瑾, 李佳, 李奇灵, 等. 子宫内膜癌筛查策略[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(11): 1062–1065.
- [60] Covens AL, Filiaci V, Gersell D, et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(2): 185–188.