

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.04.026]

# 乳腺癌患者选择性雌激素受体调节剂治疗相关子宫内膜安全管理的中国专家共识(2021版)

(中华预防医学会妇女保健分会; 中国人体健康科技促进会妇科内分泌与生育力促进专委会)

**【摘要】** 激素受体阳性的乳腺癌患者术后需接受内分泌治疗,时间为5~10年。其中选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)是乳腺癌患者,尤其是绝经前患者内分泌治疗的主要药物之一。他莫昔芬(tamoxifen, TAM)是SERMs类药物的代表,在乳腺组织中表现为拮抗作用,能抑制癌细胞的生长和发育,而对子宫内膜的作用是弱雌激素样效应。长期使用标准剂量的TAM可能与子宫内膜息肉、子宫内膜增生、子宫内膜浸润性癌及子宫肉瘤等疾病相关。为了防控在内分泌治疗期间发生的妇科疾病,尤其是使用SERMs类药物的乳腺癌患者,应该有妇科医师共同参与内分泌治疗期间的随访,加强监测与风险管控。首先,接受SERMs类药物治疗的患者,在用药前需充分知情同意,告知有子宫内膜增生、子宫内膜不典型增生甚至子宫内膜浸润性癌和子宫肉瘤的发生风险。其次,在随访过程中,应根据患者的高危因素、妇科相关临床表现进行分层监管。最后,符合手术适应证的患者推荐行宫腔镜检查以及诊断性刮宫术。综上,对于使用SERMs类药物治疗的乳腺癌患者,为筛查妇科疾病与管控相关并发症,应做到尽早识别高危人群,定期监测妇科临床症状,适时干预。

**【关键词】** 乳腺癌; 内分泌治疗; 选择性雌激素受体调节剂; 子宫内膜病变

**【中图分类号】** R737.9

## 1 前言

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,根据全球肿瘤流行病学统计数据库GLOBOCAN 2018年的统计结果<sup>[1]</sup>,乳腺癌2018年世界人口标化(以下简称世标)发病率为46.3/100 000,远高于第二位的结直肠癌(16.3/100 000)。同时,女性乳腺癌病死率居女性恶性肿瘤第五位,全球世标病死率为13.0/100 000<sup>[1]</sup>。全球确诊为恶性肿瘤的女性患者中近1/3为乳腺癌<sup>[2]</sup>,其中一半以上发生在发展中国家<sup>[3]</sup>。

在过去的几十年间,大部分国家女性乳腺癌发病率均呈现上升趋势,中国女性乳腺癌发病率为36.1/100 000<sup>[1]</sup>,占整体女性恶性肿瘤的15%<sup>[4-5]</sup>。但是,随着筛查与诊断手段的进步以及规范治疗的开展,乳腺癌患者的5年生存率显著提高<sup>[5]</sup>。

乳腺癌内分泌治疗的常用药物是选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)和芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)。其中SERMs类代表药物他莫昔芬(tamoxifen,

TAM)结构类似雌激素,与乳腺细胞表面雌激素受体结合,形成稳定的复合物并转运入核内,阻止染色体基因开放,从而使癌细胞的生长和发育受到抑制。而TAM对血脂代谢、子宫内膜和骨的作用则是雌激素性质,不呈拮抗作用。根据2020年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南<sup>[6]</sup>、2018年英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)指南<sup>[7]</sup>以及中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015版)<sup>[3]</sup>,术后5年TAM是绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者标准内分泌治疗方案之一,治疗过程中转为绝经后可改为AIs。近年来的研究<sup>[8-10]</sup>亦推荐高危乳腺癌患者进一步延长内分泌治疗时间,以减少局部复发和改善乳腺癌无病生存期<sup>[11-14]</sup>。

随着内分泌治疗最佳治疗时间理念的转化,患者服药依从性以及风险监管等问题,更加引起乳腺外科以及其他相关科室医生的重视。2016年的《早期激素受体阳性乳腺癌患者应用选择性雌激素受体调节剂类药物辅助治疗的长期管理中国专家共识》<sup>[15]</sup>中,

基金项目:北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助(DFL20190701) 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助(ZYLX202112)。

\* 通信作者:段学宁,北京大学第一医院乳腺疾病中心,北京 100034, E-mail: xuening666@126.com; 白文佩,首都医科大学附属北京世纪坛医院妇科,北京 100038, baiwp@bjsjth.cn

网络出版时间:2021-07-14 9:44 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3662.R.20210713.0955.050.html

提出了关于选择性雌激素受体调节剂妇科相关不良反应的管理方案。在此基础上,妇科、乳腺外科、肿瘤内科等多学科领域专家共同制定此《乳腺癌患者选择性雌激素受体调节剂治疗相关子宫内膜安全管理的中国专家共识(2021版)》,旨在规范乳腺癌患者选择性雌激素受体调节剂应用的子宫内膜病变风险监控的综合管理,加强三级预防,提高患者用药依从性。

## 2 SERMs 与子宫内膜病变的相关性与利弊选择

以 SERMs 类代表药物 TAM 为例,TAM 对子宫内膜的作用是弱雌激素活性,而不是抗雌激素作用,标准剂量的 TAM 可能和子宫内膜增生、子宫内膜不典型增生、息肉形成、浸润性癌及子宫肉瘤相关<sup>[16]</sup>。接受 TAM 治疗的妇女发生子宫内膜癌的风险是未用 TAM 者的 2~3 倍,呈剂量和时间依赖性<sup>[17]</sup>。长期使用 TAM 可使子宫肉瘤的发病风险增加 3 倍<sup>[18]</sup>。子宫肉瘤是一类恶性间叶组织源性肿瘤,约占所有女性生殖道恶性肿瘤的 1%,占子宫体恶性肿瘤的 3%~7%<sup>[19-20]</sup>。

虽然使用 TAM 可能与子宫内膜病变有一定关系,但使用 TAM 的乳腺癌患者与服用安慰剂者相比,5 年无病生存率有显著提高,并且耐受性好,依从性高。由此可见服用 TAM 的乳腺癌患者获得的生存改善超过子宫内膜病变的发生风险。所以对于绝经前激素受体阳性的乳腺癌患者来说,使用 TAM 是利大于弊的。

因此,如何进一步使患者获益,减少 TAM 使用过程中的子宫内膜病变发生,重在监管与风险筛查。推荐在乳腺癌内分泌治疗过程中的监管工作需要妇科医师的共同参与。

## 3 高危因素与监管

SERMs 类药物对子宫内膜的影响是同时呈时间依赖性与剂量依赖性的,所以治疗期间的管理与监测十分重要<sup>[21-24]</sup>。对于使用 SERMs 类药物治疗的乳腺癌患者,在使用前应筛查具有高危因素的人群,加强监管;在随访过程中,应重视妇科相关临床症状的监测与管理<sup>[25]</sup>。

### 3.1 高危因素

#### 3.1.1 子宫内膜病变史

研究<sup>[26-27]</sup>显示,TAM 初始治疗前有子宫内膜病变(包括子宫内膜息肉、子宫内膜增生等)的患者,与

初始没有子宫内膜病变的患者相比,在进行 TAM 的治疗过程中发生子宫内膜不典型增生等病变的概率明显增加,且病变更为严重,说明子宫内膜病变史是使用 TAM 治疗患者的子宫内膜病变的高危因素。

#### 3.1.2 绝经

研究<sup>[28]</sup>显示,大多数接受 TAM 治疗的患者发展为子宫内膜恶性肿瘤是在绝经后。绝经前使用 TAM 者,其超声检查或内膜组织学检查提示内膜异常的发生率明显低于绝经组,说明乳腺癌内分泌治疗患者子宫内膜病变的发生率与绝经状态相关。并且有研究<sup>[29]</sup>显示,使用 TAM 的年轻患者( $\leq 49$ 岁)子宫内膜癌风险与安慰剂组相比差异无统计学意义,而使用 TAM 的年龄 $> 49$ 岁的患者子宫内膜癌则明显增加。

对于具有上述高危因素的患者,在 SERMs 类药物治疗前,应进行充分评估,完善妇科超声、超声造影或盆腔磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,如果怀疑子宫内膜病变,建议行宫腔镜检查+诊断性刮宫。评估后无异常,应完善知情同意,充分告知有发生子宫内膜增生、不典型增生甚至子宫内膜癌和子宫肉瘤的风险,并进行子宫内膜恶性肿瘤相关症状的教育。具有高危因素的患者,在 SERMs 类药物治疗的过程中,也应该加强监管。

此外,具有子宫内膜癌其他高危因素的患者,如肥胖、糖尿病、高血压、无孕激素拮抗的雌激素使用史、多囊卵巢综合征、初潮早、晚绝经、功能性卵巢肿瘤(分泌雌激素的卵巢肿瘤)、肿瘤家族史(包括子宫内膜癌或肠道肿瘤)等<sup>[30]</sup>,也应做好患者的教育,充分知情同意,并在治疗中加强监管。

### 3.2 妇科监管频率

没有妇科相关症状的患者,有高危因素者,每 3~6 个月进行一次妇科就诊;没有高危因素者,每 6~12 个月进行一次妇科就诊。出现妇科相关症状(如异常子宫出血或绝经后出血)者,建议立即妇科就诊<sup>[30-32]</sup>。

## 4 监测指标与监测方法

### 4.1 妇科临床症状

在 SERMs 类药物的治疗过程中需要警惕妇科相关临床症状,包括异常子宫出血或绝经后出血症状<sup>[14]</sup>。

绝经后出血是指绝经 1 年以后发生的阴道出血。绝经后出血最常见的原因包括生殖道萎缩、子宫内膜息肉、子宫内膜增生和子宫内膜癌,其中子宫内膜癌

占 5% ~ 10%<sup>[33]</sup>。所以针对绝经后女性,应高度警惕绝经后出血症状,如有发生,立即妇科就治疗。

异常子宫出血是指育龄期女性非妊娠相关的源自子宫腔的出血,其出血特点与正常月经的周期、频率、规律、经期长度或经期出血量至少有一项不符合。正常月经具有周期性,月经周期一般为 21 ~ 35 d,经期 3 ~ 7 d。常见的异常子宫出血表现如表 1 所示。

表 1 常见异常子宫出血

| 月经的临床评价指标            | 范围        |
|----------------------|-----------|
| 周期频率                 |           |
| 月经频发                 | < 21 d    |
| 月经稀发                 | > 35 d    |
| 周期规律性(近 1 年的周期之间的变化) |           |
| 不规律月经                | ≥ 7 天     |
| 闭经                   | ≥ 6 个月无月经 |
| 经期长度                 |           |
| 经期延长                 | > 7 d     |
| 经期过短                 | < 3 d     |
| 经期出血量                |           |
| 月经过多                 | > 80 mL   |
| 月经过少                 | < 5 mL    |

在随访过程中,需要详细询问乳腺癌患者月经情况。针对绝经前女性,应根据月经周期频率、规律性、经期长度、经期出血量来判断是否有异常子宫出血的情况。有异常子宫出血者,发生子宫内膜恶变和癌前病变的概率约为 8% ~ 10%;无异常子宫出血者,无论子宫内膜厚度,发生子宫内膜癌的概率均 < 0.25%<sup>[33]</sup>。有异常子宫出血症状者(包括任何经期的延长、经量的增多、月经周期的缩短、月经间期出血、阴道淋漓出血、阴道血性分泌物、点滴样出血或血性白带等)必须及时于妇科就诊评估并密切随诊。

#### 4.2 子宫内膜厚度

SERM<sub>s</sub> 类药物引起的内膜增厚,大部分与刺激内膜下腺体增生有关,往往并不引起症状。有研究<sup>[34]</sup>显示随着 TAM 治疗时间的延长,子宫内膜约每年增厚 0.75 mm, TAM 治疗 5 年后,子宫内膜平均厚度为 12 mm(波动于 6 ~ 21 mm)。

子宫内膜的厚度与绝经状态是密切相关的,所以针对子宫内膜厚度的监测分为绝经前和绝经后两种情况。

##### 4.2.1 绝经后患者

绝经后女性,无绝经后出血症状,内膜厚度 < 5 mm 者,恶变风险小<sup>[17]</sup>;无绝经后出血症状,内

膜厚度 ≥ 5 mm 者,推荐密切随访或行宫腔镜检查 + 诊断性刮宫<sup>[35-36]</sup>;有绝经后出血症状的患者,若内膜厚度 ≥ 5 mm,需要宫腔镜检查 + 诊断性刮宫;有绝经后出血症状的患者,若内膜厚度 < 5 mm,恶变风险低,可以密切随访或行宫腔镜检查 + 诊断性刮宫;如果出现阴道反复出血或持续出血者,或超声提示内膜不均、异常血流信号、明显占位等异常情况,无论内膜厚度是多少,都应该做宫腔镜检查 + 诊断性刮宫<sup>[30,37]</sup>。

##### 4.2.2 绝经前患者

绝经前女性,子宫内膜厚度在月经周期的不同阶段存在显著差异,可以从月经干净后的 3 mm 左右增厚到黄体期的 15 mm 左右<sup>[33]</sup>。目前国际上对绝经前女性的子宫内膜增厚的临界值尚无明确定论。美国妇产科医师学会(The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 意见 NO. 601<sup>[16]</sup> 以及加拿大妇产科医生学会(The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC) No. 249<sup>[31]</sup> 关于无症状子宫内膜增厚的 2018 年修改版意见均不推荐对绝经前无症状的使用 TAM 的女性进行常规超声测量子宫内膜厚度。但是超声检查除了测量子宫内膜厚度外,也可用于评估宫腔形态、内膜是否均匀以及内膜血运情况,以及评估双侧附件情况。所以,国内仍建议无症状的使用 SERM<sub>s</sub> 类药物治疗的绝经前患者,每 6 ~ 12 个月行妇科超声检查<sup>[30]</sup>。

对于使用 SERM<sub>s</sub> 类药物治疗的绝经前无症状的女性,如果超声提示子宫内膜增厚伴有血运丰富或子宫内膜不均匀等阳性结果,建议宫腔镜检查 + 诊断性刮宫<sup>[31]</sup>;如果超声检查提示单纯子宫内膜增厚(子宫内膜厚度 > 15 mm),推荐可继续服药观察,或换用对子宫内膜影响较小的药物,如托瑞米芬,并且提高随访频率,如果观察过程中出现异常子宫出血,建议宫腔镜检查 + 诊断性刮宫。

对于单纯子宫内膜增厚的患者,虽然使用孕激素可以拮抗雌激素,从而降低女性发生子宫内膜癌的风险,但是乳腺癌患者 SERM<sub>s</sub> 类药物治疗过程中孕激素的影响还不明确。因此,目前孕激素治疗暂不作推荐。

针对子宫内膜的检测手段包括经阴道超声检查、经腹超声检查、经阴道超声联合血流多普勒成像和超声造影等,其中经阴道超声检查最常用<sup>[25,32,38]</sup>。经阴道超声检查可以了解子宫大小、宫腔内有无占位、内膜厚度、肌层有无浸润、附件肿物大小及性质等,为最常用的无创辅助检查方法。绝经后妇女内膜厚度

<5 mm 时,其阴性预测值可达 96%<sup>[33]</sup>,并且超声检查过程中加入弹性成像模式可以进一步提高诊断准确性<sup>[36]</sup>。

所以,对于绝经后使用 SERMs 类药物治疗的患者,推荐每 6 个月进行一次常规超声检测;对于绝经前无症状的使用 SERMs 类药物治疗的患者,过于频繁的超声检测并不增加获益,反而会增加医疗成本和非必须检查的风险,目前建议使用 SERMs 类药物治疗的绝经前无症状的患者,每 6~12 个月行妇科超声检查<sup>[16,32]</sup>;对于有症状的患者,建议立即妇科就诊,进行超声等进一步检查。

#### 4.3 内膜病理

内膜病理是诊断子宫内膜病变的金标准。子宫诊断性刮宫是获取子宫内膜病理的必要方法。但是子宫诊断性刮宫可能有约 10% 的假阴性,所以子宫诊断性刮宫阴性者仍不能完全除外子宫内膜恶性病变。在宫腔镜辅助下子宫诊断性刮宫,可直接观察宫内及颈管内病灶的外观形态、位置和范围,对可疑病灶进行直视下定位活检或切除,有助于降低假阴性率和漏诊率,适用于病变局限者<sup>[39]</sup>,故宫腔镜检查+定位刮宫是内膜病理检查的金标准方法。

值得注意的是,子宫诊断性刮宫并不能精确判断子宫内膜病变浸润深度,也不能鉴别子宫肌层的恶性肿瘤(如间质来源肿瘤)。

### 5 妇科随访推荐

#### 5.1 推荐等级评价标准

本共识推荐的推荐等级采取以下评价标准(表 2)。

表 2 本共识推荐级别及代表意义

| 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                  |

#### 5.2 治疗前评估

乳腺癌患者在接受 SERMs 类药物治疗前,须由妇科医师进行评估,筛查高危因素,排除禁忌(图 1)。初次就诊推荐评估项目:病史采集(包括详细月经情况)、妇科查体、妇科超声、性激素六项、宫颈细胞学检

查等(2B 类)。

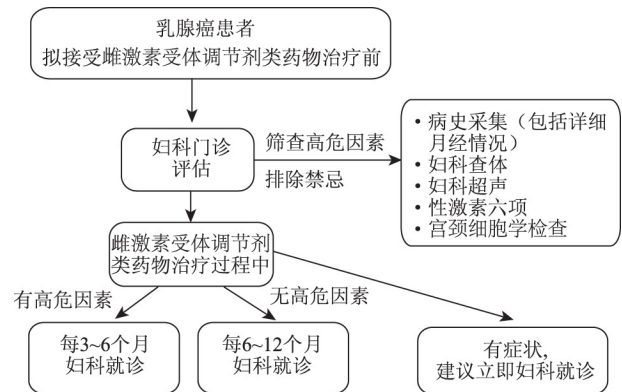


图 1 妇科随访评估流程图

接受 SERMs 类药物治疗过程中,建议由同一妇科医师或者同一妇科医师团队进行规律随访评估(2B 类)。

#### 5.3 治疗中随访推荐

出现下列情况时,建议立即妇科就诊:①异常子宫出血:包括经期延长、经量的增多、月经周期的缩短、月经间期出血、阴道淋漓出血、阴道血性分泌物、点滴样出血或血性白带等;②绝经后出血;③子宫内膜异常:绝经后女性子宫内膜厚度 $\geq 5$  mm;绝经前女性子宫内膜增厚( $> 15$  mm)或伴有丰富血运或子宫内膜不均匀或明显占位等阳性结果(2A 类)。

##### 5.3.1 绝经前患者随访

绝经前、没有异常子宫出血症状的女性,每 6~12 个月进行妇科随访;绝经后或者伴有其他高危因素的患者,建议每 3~6 个月进行妇科随访(2B 类)。

绝经前有异常子宫出血症状且子宫内膜厚度 $\geq 15$  mm 患者,直接建议宫腔镜检查+诊断性刮宫;绝经前有异常子宫出血症状且子宫内膜厚度 $< 15$  mm 患者,可在严密监测下观察或直接宫腔镜检查+诊断性刮宫,若反复出现异常子宫出血症状,应直接建议宫腔镜检查+诊断性刮宫(2B 类)。

绝经前没有异常子宫出血症状的患者,如果超声提示子宫内膜增厚伴有血运丰富或子宫内膜不均匀或明显占位等阳性结果,直接建议宫腔镜检查+诊断性刮宫(2A 类)。

##### 5.3.2 绝经后患者随访

绝经后患者有出血症状、内膜厚度 $\geq 5$  mm 者,直接建议宫腔镜检查+诊断性刮宫(1 类)。

绝经后有出血症状、内膜厚度  $< 5$  mm 者,可在严密监测下观察或直接建议宫腔镜检查 + 诊断性刮宫,若反复出现绝经后出血症状,应直接建议宫腔镜检查 + 诊断性刮宫(2B 类)。

绝经后无出血症状,内膜厚度  $\geq 5$  mm 者,推荐密切随访或行宫腔镜检查 + 诊断性刮宫(2B 类)。

总之,激素受体阳性早期乳腺癌患者的术后辅助内分泌治疗,是个体化、综合治疗原则的一个重要组成部分。对于接受 SERMs 类药物治疗的患者,建议用药前知情同意,告知有子宫内膜增生、不典型增生甚至子宫内膜癌和子宫肉瘤的发生风险;用药过程中出现异常子宫出血、绝经后出血症状,建议及时就诊妇科,予以进一步评估和治疗。

## 6 参考文献

- [1] Bragy F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] DeSantis C E, Fedewa S A, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 31-42.
- [3] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 755-759.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [5] 马飞, 徐兵河, 邵志敏, 等. 乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 29-41.
- [6] Gradishar W J, Anderson B O, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 452-478.
- [7] Hancock M J. Appraisal of Clinical Practice Guideline: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG101] [J]. *J Physiother*, 2019, 65(1): 57.
- [8] Nelson H D, Fu R, Zakher B, et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force [J]. *JAMA*, 2019, 322(9): 868-886.
- [9] Buzdar A. The place of chemotherapy in the treatment of early breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 1998, 78 Suppl 4 (Suppl 4): 16-20.
- [10] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378(9793): 771-784.
- [11] Burstein H J, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(21): 2255-2269.
- [12] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9869): 805-816.
- [13] 刘强, 李舜颖. 乳腺癌内分泌治疗是否已全面进入十年时代? [J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(1): 1-5.
- [14] Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(21): 1529-1542.
- [15] 徐兵河, 冯继锋, 胡夕春, 等. 早期激素受体阳性乳腺癌患者应用选择性雌激素受体调节剂类药物辅助治疗的长期管理中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(40): 3201-3205.
- [16] No author listed. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(6): 1394-1397.
- [17] No author listed. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(4): 1006-1026.
- [18] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫肉瘤诊断与治疗指南(第四版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(10): 1106-1110.
- [19] Engin H. High-grade endometrial stromal sarcoma following tamoxifen treatment [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(1): 253-254.
- [20] Fleming C A, Heneghan H M, O'Brien D, et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(9): 1098-1106.
- [21] Marshall K, Senior J. A study on the effect of a single dose

- of tamoxifen on uterine hyperaemia and growth in the rat [J]. *Br J Pharmacol*, 1987, 92(2): 429-435.
- [22] Schweikart K M, Eldridge S R, Safgren S L, et al. Comparative uterotrophic effects of endoxifen and tamoxifen in ovariectomized Sprague-Dawley rats [J]. *Toxicol Pathol*, 2014, 42(8): 1188-1196.
- [23] Ismail S M. Pathology of endometrium treated with tamoxifen [J]. *J Clin Pathol*, 1994, 47(9): 827-833.
- [24] Fisher D E. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold [J]. *Cell*, 1994, 78(4): 539-542.
- [25] Berliere M, Charles A, Galant C, et al. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening [J]. *Obstet Gynecol*, 1998, 91(1): 40-44.
- [26] Chalas E, Costantino J P, Wickerham D L, et al. Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(4): 1230-1239.
- [27] Berliere M, Radikov G, Galant C, et al. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36 Suppl 4: S35-36.
- [28] Cheng W F, Lin H H, Torng P L, et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients [J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 66(2): 233-237.
- [29] Fisher B, Costantino J P, Wickerham D L, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(18): 1371-1388.
- [30] 子宫内膜癌筛查专家委员会. 子宫内膜癌筛查和早期诊断专家共识(草案) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(10): 1050-1052.
- [31] Wolfman W. No. 249-asymptomatic endometrial thickening [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 40(5): e367-e377.
- [32] Fung M F, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 91(1): 154-159.
- [33] Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 24(5): 558-565.
- [34] Fishman M, Boda M, Sheiner E, et al. Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy [J]. *J Ultrasound Med*, 2006, 25(4): 469-473.
- [35] Fong K, Kung R, Lytwyn A, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen [J]. *Radiology*, 2001, 220(3): 765-773.
- [36] Gultekin I B, Imamoglu G I, Gultekin S et al. Elastosonographic evaluation of endometrium in women using tamoxifen for breast cancer [J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(1): 92-100.
- [37] Giannella L, Mfuta K, Setti T, et al. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 177: 29-33.
- [38] Gerber B, Krause A, Muller H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(20): 3464-3470.
- [39] 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(第四版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志* 2018, 34(8): 880-886.
- 共识编写专家组组长: 段学宁(北京大学第一医院乳腺疾病中心)、白文佩(首都医科大学附属北京世纪坛医院妇科)
- 共同执笔人: 杨慕坤(首都医科大学附属北京世纪坛医院妇科)、顾蓓(首都医科大学附属北京世纪坛医院妇科)
- 共同参与编写专家:(按姓氏拼音顺序排列) 范志民(吉林大学第一医院乳腺外科)、黄向华(河北医科大学第二医院妇产科)、李艳萍(首都医科大学附属北京世纪坛医院乳腺科)、刘淼(北京大学人民医院乳腺中心)、莫雪莉(北京大学首钢医院乳腺疾病)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院妇科内分泌科)、王建东(中国人民解放军总医院普通外科医学部乳腺外科)、王临虹(中国疾病预防控制中心)、王殊(北京大学人民医院乳腺中心)、谢梅青(中山大学孙逸仙纪念医院妇科)、杨敏(首都医科大学附属北京世纪坛医院超声科)、杨欣(北京大学人民医院妇科)、余之刚(山东大学第二医院乳腺外科)、周应芳(北京大学第一医院妇产科)
- 利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
- (收稿日期: 2021-05-04)
- 编辑 孙超渊