

DOI: 10.19538/j.fk.2021080108

乳腺癌内分泌辅助治疗相关子宫内膜病变 管理指南(2021年版)

中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会

关键词: 乳腺肿瘤; 内分泌辅助治疗; 子宫内膜疾病; 指南**Keywords:** breast neoplasm; adjuvant endocrine therapy; endometrial diseases; guideline

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

1 背景

在我国,乳腺癌发病居女性癌症发病第1位,每年乳腺癌新发病例约7.95万^[1-2]。在诊断年龄上,美国乳腺癌患者的中位诊断年龄为64岁,在我国为48岁,早于美国10~15岁,近60%的患者确诊时为绝经前期。乳腺癌首选手术治疗,术后内分泌治疗为激素受体阳性乳腺癌重要的辅助治疗手段^[3]。2019年版我国指南与规范中,乳腺癌术后内分泌治疗指征为雌激素受体(estrogen receptor, ER)和(或)孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性^[4]。60%~75%的乳腺癌患者ER/PR呈阳性,这类ER/PR阳性表达的肿瘤,ER和PR交互作用在肿瘤生长和增殖中发挥着至关重要的生物学效应。乳腺癌内分泌治疗通过阻断雌激素的来源或阻断ER信号通路减缓或阻断乳腺肿瘤细胞的生长,在降低乳腺癌复发中发挥非常重要的作用。他莫昔芬(tamoxifen, TAM)是最具代表性的药物, TAM为合成的抗雌激素药物,能与雌二醇竞争ER,形成稳定的复合物,并转运入细胞核内,阻止染色体基因开放,从而抑制癌细胞的生长和发育。2015中国乳腺癌内分泌治疗专家共识提出, TAM应用5~10年是绝经前ER阳性早期乳腺癌患者内分泌治疗标准方案,绝经后可改为芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)直至完成10年的治疗;应用AI成为绝经后激素受体阳性早期患者的标准治疗。同时指出低分化(G3)、Ki-67高表达或淋巴结转移者可考虑延长TAM或AI治疗时间。

不容忽视的是,内分泌治疗是一把双刃剑, TAM的类雌激素作用和AI的抗雌激素作用在预防与控制乳腺癌复发中起到至关重要的作用,但全身各器官均有不等水平的ER表达,尤其是子宫和骨骼, TAM和AI对ER阳性的器官产生作用。对于子宫内膜而言可以引起相关病变,如子宫

内膜异常增生、癌前病变和癌,因此,乳腺癌术后内分泌治疗相关子宫内膜病变的管理尤为重要。为此,中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会组织专家制订本指南,旨在指导应用TAM和AI治疗乳腺癌和预防复发的同时,如何管理子宫内膜和减少子宫内膜相关病变的发生。指南采用的推荐级别参考文献^[5]。

2 乳腺癌术后内分泌治疗及策略

2.1 ER/PR阳性绝经前患者

绝经前患者内分泌治疗的主要药物:TAM、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)(如戈舍瑞林、亮丙瑞林),策略为单用TAM或TAM、GnRH-a联合AI。TAM是最早应用于乳腺癌术后内分泌治疗的药物, TAM治疗乳腺癌的适应证:乳腺癌辅助治疗、转移性乳腺癌治疗有乳腺癌高危因素者的预防性用药。

绝经前ER阳性的早期乳腺癌患者术后标准内分泌治疗方案为使用TAM 5~10年, TAM尤其适用于低危患者(淋巴结阴性、G1、肿瘤<2 cm)。口服TAM在降低乳腺癌复发率和病死率同时,降低对侧乳腺癌的发生率^[5]。绝经前患者应用AI存在如下问题: AI相关的绝经前雌激素水平较高使AI疗效降低、失效甚至可能增加乳腺癌复发风险; AI的促排卵作用可以引起意外妊娠^[6-7]。因此,主张高危绝经前乳腺癌患者应用AI必须联合卵巢功能抑制剂或者手术去势(2A类证据)。

2.2 ER/PR阳性绝经后患者

绝经后内分泌治疗药物主要包括:芳香化酶抑制剂如阿那曲唑、来曲唑和依西美坦和托瑞米芬、氟维司群。绝经后患者AI通过抑制芳香化酶活性,阻断体内雄激素转化为雌酮和雌二醇,抑制癌细胞生长,减少复发和转移风险。

第3代AI适用于所有绝经后ER/PR阳性患者,尤其存在下列情况者:(1)高复发风险者。(2)对TAM有禁忌或使用TAM出现中、重度不良反应者。(3)使用TAM 20mg/d×5年后的高风险者。相比安慰剂,5年AI作为初始治疗或TAM治疗后转为AI治疗者,延长AI治疗至10年,能够显著改善患者无进展生存期(PFS)。用药过程中,如出现无法

基金项目:国家科技部重大研发计划“慢性非传染性疾病防控研究专项”(2016YFC1303702)

通讯作者:周琦,重庆大学附属肿瘤医院,重庆 400030, 电子信箱:qizhou9128@163.com;张师前,山东大学齐鲁医院,山东济南 250012,电子信箱:370112@126.com

耐受的AI相关不良反应或复发风险不高者也可以考虑更替为5年TAM治疗(2B类证据)。

2.3 晚期患者 原则上只要晚期乳腺癌患者ER/PR阳性,均适合内分泌治疗。受体不明或阴性者,如临床病程发展缓慢,也可以使用内分泌治疗^[8]。可以选择TAM治疗,AI较TAM延长晚期乳腺癌患者PFS 3~4个月,氟维司群与AI类药物相比,进一步延长了晚期乳腺癌患者的PFS 3个月左右,因此,氟维司群推荐作为TAM或AI治疗失败后晚期乳腺癌一线标准内分泌治疗药物(2B类证据)。

3 乳腺癌内分泌治疗相关的子宫内膜病变问题

3.1 TAM对子宫内膜的作用 TAM作为一种选择性雌激素受体拮抗剂(selective estrogen receptor modulators, SERM),依赖于靶组织发挥雌激素受体拮抗剂和(或)激动剂的作用,并能调节雌激素反应基因的信号转导途径。在乳腺癌细胞中,TAM作为内质网拮抗剂与雌二醇竞争结合,并通过诱导构象变化阻止内质网与共激活蛋白的相互作用来预防和控制乳腺癌。然而,子宫内膜组织中的ER在TAM的雌激素样作用下,刺激内膜生长,可引起内膜病变。服用TAM后子宫内膜厚度以每年0.75 mm速度递增;服用TAM 5年后,平均子宫内膜厚度12 mm(6~21 mm);停止服用TAM后每年按1.27 mm速度变薄^[9]。长期使用TAM可引起子宫内膜息肉、子宫内膜增生、不典型增生、子宫内膜癌和子宫肉瘤(2B类证据)^[10]。

3.1.1 TAM所致子宫内膜病变 Neven等^[11]报道乳腺癌术后口服TAM引起子宫内膜增生的发生率为4.7%~16%,其中包括单纯性增生、复杂性增生和不典型增生。袁芳等^[12]报道,TAM引起子宫内膜增生发生率为27.5%。无论是在绝经前还是绝经后妇女,子宫内膜息肉是TAM相关的最常见的子宫内膜病变,发生率从8%~36.0%不等^[13],但大多数子宫内膜息肉患者缺乏临床症状。在接受TAM治疗的绝经后妇女中,子宫内膜息肉往往较大(>2cm)、多发,绝经后患者子宫内膜息肉的恶变率为3.0%~10.7%,高于健康对照组0.7%^[13]。

TAM引起子宫内膜病变的机制普遍认为与TAM的雌激素样作用有关,刺激子宫内膜细胞增生,子宫内膜腺体表现囊性扩张样水肿或形成息肉,间质胶原丰富,而腺上皮细胞萎缩或化生,使子宫内膜呈现出息肉-增生-恶变等多样性变化。

3.1.2 TAM引起的恶性子宫内膜肿瘤 1985年由Killackey等^[14]提出,TAM的使用与子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)的发生可能存在联系,并在一系列研究中得到证实^[15-16]。Cohen^[13]发现TAM使用者患EC的风险增加了1.5~6.9倍。并具有其独特的临床特点:(1)子宫内膜癌的风险与TAM的日剂量无关,与用药持续时间和累积使用量有关^[17]。(2)TAM使用者EC的风险随着绝经后女性体重的增加而显著增加^[18]。(3)TAM引起的EC通常属于不良的病理亚型,预后相对较差^[19]。有研究发现,乳腺癌术后TAM治

疗引起的EC,3年生存率显著降低,应用TAM5年以上的EC患者3年生存率为76%,未应用TAM的EC患者则为94%^[17]。荷兰TAM相关恶性肿瘤研究小组(TAMARISK)分析了332例乳腺癌患者,发现长期服用TAM患子宫内膜浆液性癌(endometrial serous carcinoma, ESC)和子宫恶性混合米勒管肿瘤(mixed malignant Mullerian tumour, MMT)的比例高于未服用者(分别为32.7%、14.4%)。通过大型病例对照研究发现,长期服用TAM的患者发生FIGO III期和IV期子宫内膜恶性肿瘤的比例为20%,未服用者为11.3%^[20],病理类型以非子宫内膜样癌比例高。(4)TAM引起EC风险增加只在TAM治疗期间才明显,停药后逐渐降低。(5)绝经后妇女恶性肿瘤发生率高于绝经前妇女(分别为4.67%和1.95%)^[21]。

TAM及其衍生物诱发EC的确切机制尚不清楚,涉及许多不同的生物分子机制和途径。可能与TAM的雌激素激动作用与多种信号通路的上调有关,包括丝裂原活化蛋白激酶、c-MYC和胰岛素样生长因子1^[10];DNA损伤和错配修复引起的微卫星不稳定及K-ras^[22]、 β -catenin^[23]和p53基因突变^[23]发挥重要作用。研究表明,UPR和mTOR信号可能在长期接触TAM诱发的子宫内膜癌中发挥作用^[10]。TAM与罕见侵袭性子宫体癌,尤其是MMT之间的相关性尚不清楚,原因在于该类肿瘤通常是非雌激素反应性肿瘤。

3.2 其他药物

3.2.1 枸橼酸托瑞米芬(toremifene citrate tablets, TOR)

该药与ER有更高的亲和力,具有更强的抗雌激素作用,类雌激素样作用较轻微。适用于绝经后ER阳性或ER不详的转移性乳腺癌患者。TOR导致子宫内膜病变的发生率低于TAM,临床使用中未发现,子宫内膜增厚、阴道流血等症状仍有发生^[24-25]。因此,应用TOR治疗仍需监测其对子宫内膜的影响。

3.2.2 AI 第1代AI及第2代AI副反应大,现已基本停用;第3代AI包括来曲唑、依西美坦和阿那曲唑,具有药

物活性高、选择性和特异性强、副反应小等优点,现广泛应用于绝经后乳腺癌患者。与TAM相比,AI引起的子宫内膜增厚减轻,子宫内膜病变发生率明显降低。如阿那曲唑治疗期间,子宫内膜厚度较应用TAM者平均减少4.5mm^[26],子宫内膜癌发生率降低48%^[27]。Markovitch等^[28]的一项前瞻性临床研究表明,绝经后长期使用AI可逆转与TAM相关的子宫内膜增厚。

4 乳腺癌内分泌治疗的子宫内膜病变监测

4.1 治疗前常规监测子宫内膜 由于共同的风险因素,包括肥胖^[29-31]、基础遗传学^[32-33]和激素因素^[34]。乳腺癌患者子宫内膜发生增生性疾病的风险较正常人群明显增加^[35]。Garuti等^[36]调查了146例绝经后乳腺癌拟接受TAM治疗的患者,发现31例(21%)有子宫内膜病变,其中4例(2.7%)为不典型增生和癌(3例不典型增生,1例EC),27例为良性子宫内膜病变(子宫内膜息肉或良性增生)。在27例良性子

宫腔内病变中,有7例(26%)在服用TAM 5年期间发现复发性子宫内膜病变,未发现不典型增生或EC病例。在接受TAM治疗前子宫内膜正常的114例患者中,43例(31.5%)在治疗期间出现子宫内膜病变(息肉和良性增生),未见不典型病变。本指南推荐在开始TAM治疗前应监测子宫内膜基础病变(2A类证据)。

4.2 乳腺癌内分泌治疗中的子宫内膜监测 乳腺癌术后内分泌治疗的患者中绝经后和老年患者的EC风险高于绝经前和年轻女性,并且随着体重的增加而增加^[10,16]。绝经后乳腺癌患者子宫内膜增生性疾病的发生率为20%,包括增生、息肉、不典型增生(2%),甚至EC(0.6%)^[10,36]。因此,绝经后且口服TAM前肥胖(BMI≥30)、有子宫内膜异常的患者属于高危人群,必须严密监测。绝经前患子宫内膜癌的风险较低^[15,37]。Jeon等^[38]回顾性分析TAM使用史的绝经前乳腺癌患者,发现子宫内膜息肉的发生率为41.7%,恶变率低于绝经后患者,建议在TAM治疗期间每12个月进行1次子宫内膜监测。2014年美国妇产科医师学会(ACOG)指出,绝经前患者乳腺癌术后使用TAM与安慰剂相比,子宫内膜癌发病风险无差异,故绝经前使用TAM较为安全,不建议对无阴道流血等症状患者进行超出常规妇科检查以外的额外监测,但建议所有患者口服TAM前都需要进行关于子宫内膜病变相关风险的咨询及预处理,在治疗过程中报告任何可能出现的异常妇科症状(阴道流血或分泌物增多),并且TAM治疗期间出现异常妇科症状的患者均需接受子宫内膜监测。推荐服用TAM期间,应每6~12个月进行1次妇科检查,以了解子宫内膜厚度(2A类证据)。

4.3 子宫内膜监测的方法

4.3.1 经阴道超声(trans-vaginal ultra-sonography, TVUS)

TVUS检查子宫内膜病变是最方便和最可重复的技术。目前,临床上已广泛应用于乳腺癌术后内分泌治疗患者的随访和监测。但由于TAM的雌激素样作用,通常会引起子宫内膜间质肥大,以及子宫内膜腺体囊性扩张,子宫内膜常水肿^[39],超声下见子宫内膜增厚、回声增强,增厚的内膜回声均匀或见斑点状、点状低回声或无回声^[40],这一特性提高了TVUS的假阳性率。Saccardi等^[41]研究发现,以子宫内膜厚度5mm作为超声阈值具有100%的灵敏度,15%的特异度。将阈值调整为10mm时,敏感度和特异度则分别为84%和69%。Gao等^[42]研究结果表明,TVUS的特异度为

63.6%,敏感度为81.8%。Gerber等^[43]观察到1例子宫内膜癌,子宫内膜厚度仅为3mm。目前,关于在接受TAM治疗的患者中使用TVUS的争论仍在继续。目前,也有研究发现超声造影在乳腺癌术后内分泌治疗患者子宫内膜的监测中具有优势,有待于临床大规模研究证实。

4.3.2 宫腔镜检查 宫腔镜检查被认为是一种安全、耐受性好的诊断试验,对宫腔内息肉、增生性病变和肿瘤性病变的诊断更为准确。对于组织学诊断的敏感度为97%,特异度为100%^[44]。Chiofalo等^[45]认为超声检查发现的TAM引起的子宫内膜囊性增厚,宫腔镜下常显示为子宫内膜囊性萎缩或增生,在组织学上与充满液体的囊性扩张腺体相对应,腺体内衬扁平的低萎缩上皮。宫腔镜检查下子宫内膜活检是诊断子宫内膜病变的金标准。但是由于宫腔镜检查及诊刮的侵入性及有创性,不适用于临床常规监测。

关于宫腔镜检查的适应证,Love等^[46]鉴于超声检查的假阳性结果,指出使用TAM治疗妇女的正常子宫内膜截止点(绝经后妇女为5mm)应相应增加,可能高达8mm。Fung等^[47]指出即使将截止值设置为10mm,TVUS诊断精确度也不是特别高。绝经前子宫内膜的外观与月经周期有关,难以确定一个合适的临界值作为异常子宫内膜的“金标准”。

Chiofalo等^[45]建议口服TAM的乳腺癌患者子宫内膜厚度≥7mm时行宫腔镜检查,而对其他乳腺癌患者(接受AI或不接受治疗)行宫腔镜检查的阈值为4mm。宫腔镜检查的其他适应证包括超声检查怀疑子宫内膜/子宫肌层改变,如怀疑子宫内膜息肉、黏膜下肌瘤或怀疑子宫内膜恶性肿瘤等。也有研究认为,在接受激素替代治疗的无症状绝经后妇女中,8mm被用作活检的阈值是合理的^[48-49]。本指南基于有益于临床管理,兼顾敏感度和特异度,经阴道超声检查子宫内膜厚度阈值以8mm为标准(3类证据)。

4.3.3 盆腔磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)

MRI由于软组织分辨率高,可以清晰识别子宫内膜及肌层结构。近年来随着MRI功能成像技术,如动态增强MRI、弥散加权成像(DWI)、磁共振波谱、图像纹理分析等技术的广泛应用,使得MRI成为可靠的诊断手段,用于明确子宫恶性肿瘤的范围及肌层浸润深度有明显优势。但由于耗时及昂贵,不推荐作为常规监测手段(2B类证据)。

如果乳腺癌内分泌治疗的患者已经宫腔镜检查联合诊断性刮宫,未发现增生或癌变,可以间隔1年后复查超声检查,有异常者应行宫腔镜检查。见图1。

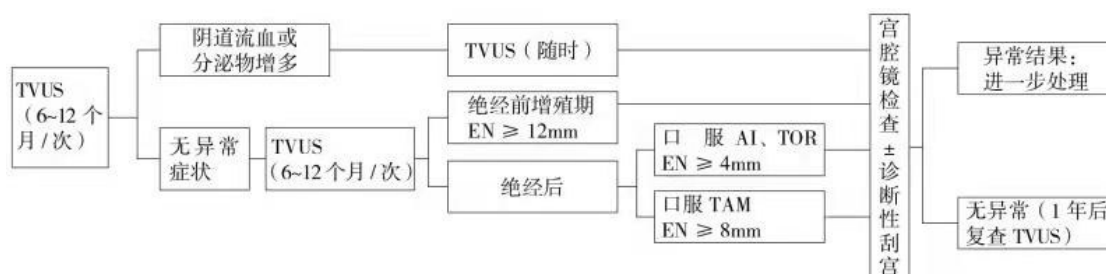


图1 乳腺癌内分泌辅助治疗子宫内膜监测流程图

5 TAM后子宫内膜病变的处理

5.1 子宫内膜息肉 Takama等^[50]发现TAM所致的子宫内膜息肉的恶变率为3%，而普通内膜息肉的恶变率为0.48%，相比于绝经前患者，绝经后患者有更高的恶变可能。因此，患者用药前应先筛查，一旦发现子宫内膜息肉，应该先予以切除。用药过程中定期筛查，发现子宫内膜息肉可行宫腔镜子宫内膜息肉电切术，术后根据病理结果作相应处理(2B类证据)。

5.2 子宫内膜增生不伴不典型增生 乳腺癌术后内分泌治疗指征为ER/PR阳性，对于乳腺癌肿瘤的生长和增殖，ER和PR交互作用发挥着重要的作用，故乳腺癌患者患有子宫内膜增生不伴有不典型增生时，不宜选用口服孕激素治疗(2A类证据)。与口服孕激素相比，左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)在宫腔内释放孕激素，局部作用于子宫内膜，全身反应轻微^[51]。英国皇家妇产科医师学院(Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG)2016年发布的《子宫内膜增生管理指南》认为对于服用TAM妇女的子宫内膜增生，LNG-IUS对乳腺癌复发风险的影响尚不确定，因此，不能推荐常规使用，也不推荐避孕药、子宫内膜消融术。本指南推荐：(1)绝经前患者联合GnRH-a+AI(2B类证据)。(2)绝经后患者更换为AI或TOR(2B类证据)，严密随访，定期复查，适当放宽子宫+双侧附件切除术指征(3类证据)。

5.3 子宫内膜不典型增生

5.3.1 无生育要求者 腹腔镜子宫+双侧附件切除术为标准术式(2A类证据)，术中送快速冰冻病理检查，若病理诊断为恶性，需按照子宫内膜癌治疗，行全面分期手术。

5.3.2 强烈要求保留生育功能者 要充分告知、全面评估、多学科会诊、制定管理和随访方案。首选GnRH-a治疗，也可联合应用LNG-IUS与AI，应严密随访，每3个月进行1次子宫内膜组织学评估，直至2次组织学结果阴性(2B类证据)。对于无症状、组织学连续2次阴性结果，评估间隔时间延长至6~12个月。子宫内膜活检随访至放弃或完成生育后行子宫+双侧附件切除术(2B类证据)。

TAM引起子宫内膜增生患者，后续进展为子宫内膜癌的风险更高。目前，解决这一问题的研究数据较少，临床实践中建议与乳腺肿瘤医生一起重新评估和管理，并在适当的情况下寻求替代治疗。在缺乏有限证据的情况下，根据增生的组织学分类进行治疗是合理的。

5.4 子宫内膜癌 无论期别早晚，子宫内膜癌的治疗不推荐保留生育功能和保留卵巢，推荐行BRCA1/2和林奇综合征基因突变检测(2A类证据)。其治疗原则同普通子宫内膜癌。

I期子宫内膜癌首选腹腔镜筋膜外子宫全切+双侧附件切除术。术后结合分期、组织分化及高危因素选择辅助治疗。

II期子宫内膜癌首选筋膜外子宫全切+双侧附件+盆腔淋巴结+腹主动脉旁淋巴结切除术，术后首选盆腔外照射放疗和(或)阴道近距离放疗±化疗。

III期、IV期子宫内膜癌，根据影像学及CA125检查进行评估，若病变局限于盆腹腔内时，行子宫+双附件切除+手术分期+减瘤术，手术目标是尽可能达到没有肉眼可见病灶；也可考虑新辅助化疗后再手术；若出现远处转移病变，可行全身治疗和(或)外照射放疗，也可考虑姑息性子宫+双附件切除术。不适合手术者可行外照射放疗±阴道近距离放疗±全身治疗，也可单纯全身治疗后再次评估是否可以手术治疗，或者根据治疗效果选择放疗。晚期或复发患者可根据BRCA1/2、PD-L1、MSI-H/dMMR、TMB等分

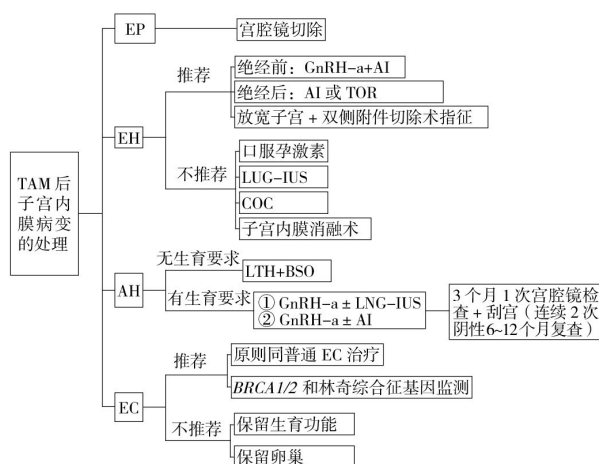


图2 TAM后子宫内膜病变的处理

子标志物选用靶向治疗提高疗效。见图2。

本指南参与制订专家无利益冲突，更新时间暂定2年。

指南专家组组长：周琦(重庆大学附属肿瘤医院)

副组长：向阳(中国医学科学院北京协和医院)；王丹波(辽宁省肿瘤医院)；王树森(中山大学附属肿瘤医院)；陈兵(陆军军医大学第一附属医院)；蔡建良(首都医科大学附属北京世纪坛医院)

执笔人：周琦(重庆大学附属肿瘤医院)；张师前(山东大学齐鲁医院)；王晓红(山东第一医科大学附属济南人民医院)；孟宪华(山东第一医科大学附属济南人民医院)

专家组成员(依姓氏笔画排序)：万沁(西南医科大学附属医院)；于常华(深圳大学总医院)；王晓红(山东第一医科大学附属济南人民医院)；王丹波(辽宁省肿瘤医院)；王树森(中山大学附属肿瘤医院)；王莉(河南省肿瘤医院)；王承正(河南省肿瘤医院)；向阳(中国医学科学院北京协和医院)；孙蓬明(福建省妇幼保健院)；陈兵(陆军军医大学第一附属医院)；陈洁(复旦大学附属肿瘤医院)；李乃适(中国医学科学院北京协和医院)；邹冬玲(重庆大学附属

肿瘤医院);张友忠(山东大学齐鲁医院);张师前(山东大学齐鲁医院);吴绮楠(重庆大学附属肿瘤医院);孟宪华(山东第一医科大学附属济南人民医院);周坚红(浙江大学医学院附属妇产科医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院);徐书杭(江苏省中西医结合医院);娄阁(哈尔滨医科大学肿瘤医院);蔡红兵(武汉大学中南医院);蔡建良(首都医科大学附属北京世纪坛医院);鹿斌(复旦大学附属华山医院)

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 国家癌症中心. 2019中国肿瘤登记年报[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021: 156-157.
- [3] Ventzke MM. Primary therapy of patients with early breast cancer: evidence, controversies, consensus[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 2015, 75(6): 556-565.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 56-127.
- [5] Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S, et al. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 cancer care ontario systemic therapy guideline[J]. *Curr Oncol*, 2015, 22(Suppl 1): S95-S113.
- [6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 中国卵巢上皮性癌维持治疗指南(2021年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(6): 640-649.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2018年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(11): 871-880.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗规范(2018年版)[EB/OL]. [2018-12-21]. <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtm>.
- [9] 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.
- [10] Hu R, Clarke LH, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (review)[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4): 1495-1501.
- [11] Neven P, Muylder XD, Belle YV, et al. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment[J]. *Lancet*, 1998, 351(9095): 36.
- [12] 袁芳,王福玲,马福花,等. 乳腺癌患者术后服用三苯氧胺后子宫内膜病变的临床病例分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(8): 970-972.
- [13] Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 94(2): 256-266.
- [14] Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens[J]. *Cancer Treat Rep*, 1985, 69(2): 237-238.
- [15] Potkul RK, Unger JM, Livingston RB, et al. Randomized trial of medroxyprogesterone acetate for the prevention of endometrial pathology from adjuvant tamoxifen for breast cancer: SWOG S9630[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2016, 2: 16024.
- [16] Fleming CA, Heneghan HM, 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.
- [17] Bergman L, Beelen ML, Galtee MP, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following tamoxifen[J]. *Lancet*, 2000, 356(9233): 881-887.
- [18] Swerdlow AJ, Jones ME, Group BTSCS. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(5): 375-384.
- [19] 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.
- [20] Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH, et al. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(1): 99-108.
- [21] Paiva LC, Jr CEG, Jr AA, et al. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics[J]. *Menopause*, 2011, 18(12): 1278-1282.
- [22] Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression[J]. *Oncogene*, 2013, 32(4): 403-413.
- [23] Turbinder J, Bueno GM, Dahiya S, et al. Clinicopathological and molecular analysis of endometrial carcinoma associated with tamoxifen[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(8): 925-936.
- [24] Yasue A, Hasegawa K, Udagawa Y. Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity[J]. *Hum Cell*, 2011, 24(2): 65-73.
- [25] 李羽禾,何玥,吴玉梅. 乳腺癌术后内分泌药物治疗对子宫内膜影响及监测的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(3): 261-263.
- [26] Menada MV, Costantini S, Moiola M, et al. Evaluation of endometrial thickness in hormone receptor positive early stage breast cancer postmenopausal women switching from adjuvant tamoxifen treatment to anastrozole[J]. *Breast*, 2008, 17(6): 631-636.
- [27] Chlebowski RT, Schottinger JE, Shi J, et al. Aromatase inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors[J]. *Cancer*, 2015, 121(13): 2147-2155.

- [28] Markovitch O, Tepper R, Fishman A, et al. Long-term "protective" effect of aromatase inhibitors on the endometrium of postmenopausal breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(2):321-326.
- [29] Montes EM, Requena M, Cantalejo ES, et al. Risk of second cancers cancer after a first primary breast cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(1):158-171.
- [30] Dietz AT, Newcomb PA, Nichols HB, et al. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105(2):195-207.
- [31] Pecollo ND, Touvier M, Barrandon E, et al. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and Meta-analysis of prospective studies [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(3):647-654.
- [32] Segev Y, Rosen B, Lubinski J, et al. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a case control study [J]. *Fam Cancer*, 2015, 14(3):383-391.
- [33] Lee YC, Milne RL, Lheureux S, et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84:114-120.
- [34] Bland AE, Calingaert B, Secord AA, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1):150-154.
- [35] Garuti G, Cellani F, Centinaio G, et al. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 98(1):63-67.
- [36] Garuti G, Grossi F, Centinaio G, et al. Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 132(1):101-106.
- [37] Group EBCTC, 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.
- [38] Jeon SJ, Lee JI, Lee M, et al. Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2017, 60(1):26-31.
- [39] Wood CE, Kaplan JR, Fontenot MB, et al. Endometrial profile of tamoxifen and low-dose estradiol combination therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3):946-956.
- [40] Schmidt D. Changes in the endometrium after tamoxifen therapy [J]. *Pathologie*, 2006, 27(1):27-32.
- [41] Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS, et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(4):455-462.
- [42] Gao WL, Zhang LP, Feng LM. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(15):2335-2339.
- [43] Gerber B, Krause A, Müller 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.
- [44] Ceci O, Bettocchi S, Nappi L, et al. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings to assess the diagnostic accuracy of office hysteroscopy in tamoxifen-treated patients with breast cancer [J]. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2003, 10(3):392-395.
- [45] Chiofalo B, Mazzon I, Antonio SDA, et al. Hysteroscopic evaluation of endometrial changes in breast cancer women with or without hormone therapies: results from a large multicenter cohort study [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(4):832-839.
- [46] Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(7):2050-2054.
- [47] Fung MFK, 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.
- [48] Nalaboff KM, Pellerito JS, Ben-Levi E. Imaging the endometrium: disease and normal variants [J]. *Radiographics*, 2001, 21(6):1409-1424.
- [49] Levine D, Gosink BB, Johnson LA. Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy [J]. *Radiology*, 1995, 197(3):603-608.
- [50] Takama F, Kanuma T, Wang D, et al. Oestrogen receptor beta expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(4):545-549.
- [51] Wan YL, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review [J]. *Climacteric*, 2011, 14(6):622-632.

(2021-04-30收稿)