

年轻子宫内膜癌患者保留生育功能治疗进展

杜妍妍 (南京中医药大学, 江苏 南京 210023)

摘要: 子宫内膜癌发病率呈逐年上升趋势, 且发病日趋年轻化, 对于有适应证的患者选择保留生育功能的治疗显得尤为重要。文章就年轻子宫内膜癌患者保留生育功能的治疗进展作一综述。

关键词: 子宫内膜癌; 生育力; 内分泌治疗

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)08-0681-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.08.B015

Research Progress on Fertility-preserving Treatment for Young Patients with Endometrial Cancer

DU Yan-yan

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: In recent years, there is an upward trend in the incidence of endometrial cancer, with increasingly younger age of onset. For patients with indications it is particularly important to choose the fertility-preserving treatment. The treatment progress on fertility-preservation for young patients with endometrial cancer is reviewed.

Subject words: endometrial neoplasms; fertility; endocrine treatment

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤, 是女性三大恶性肿瘤之一, 占女性全身恶性肿瘤的 7%, 女性生殖道肿瘤的 20%~30%。治疗子宫内膜癌传统的手术方式是全子宫加双附件切除术, 必要时行腹膜后淋巴结切除术, 部分术后辅以放疗、化疗, 这使得患者彻底失去生育功能。近年来其发病率呈逐年上升趋势, 且发病日趋年轻化^[1]。40 岁以下年轻妇女子宫内膜癌占子宫内膜癌发病总数的 2.1%~14.4%^[2], 其中约 80% 未曾生育或仍有生育愿望。双侧卵巢切除术后出现的潮热、失眠、性欲减退以及脂质和钙磷代谢紊乱给年轻患者生活质量带来了影响^[3,4]。如何保留年轻子宫内膜癌患者的生育功能是目前妇科肿瘤临床及生殖医学领域亟待解决的问题。以下就年轻子宫内膜癌患者保留生育功能的治疗进展作一综述。

1 年轻子宫内膜癌患者临床特点

临床资料表明, 45 岁以下的子宫内膜癌患者多伴有月经不调、不孕、多囊卵巢等, 这提示卵巢功能失调、不排卵或排卵障碍可使女性罹患子宫内膜癌的风险增加。65% 的年轻患者是在做不孕检查时发现子宫内膜癌的^[5]。近年子宫内膜癌年轻患者的比例较高, 导致发病年龄年轻化的原因可能与女性不孕、不育、多囊卵巢综合征及宫腔镜等各种检查手段的应用、食物中外源性激素摄入、医务工作者警惕性和病理诊断水平的提高有关, 因此年轻子宫内膜癌患者的诊治应引起足够重视^[6]。根据子宫内膜癌的发病机制、病理分型及临床特点等因素综合分析, 子宫内膜癌的发生与激素密切相关。一种是雌激素依赖型, 其发生可能是在无孕激素拮抗的雌激素长期作用下, 发生子宫内膜增生症, 甚至癌变。这种类型占子宫内膜癌的大多数, 均为子宫内膜样腺癌, 肿瘤分化好, 雌、孕激素受体阳性率高, 预后良好。患者较年轻, 常伴有肥胖、高血压、糖尿病、不孕

通讯作者: 杜妍妍, 主治医师, 学士; 南京中医药大学在职研究生, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道 138 号 (210023); 现工作单位: 江苏省南京市浦口区中心医院妇产科, 江苏省南京市浦口区上河街 166 号 (211800); E-mail: 342206430@qq.com

收稿日期: 2014-05-14; **修回日期:** 2014-06-13

不育及绝经延迟。另一种是非雌激素依赖型,如子宫内膜浆液性乳头状癌、透明细胞癌等。多见于老年体瘦妇女,肿瘤恶性程度高,分化差,雌、孕激素受体多呈阴性,预后不良。高劲松等^[7]研究显示,45岁以下患者有高危因素的比例是19%,尤其是35岁以下的患者,几乎无高危因素,预后好,对于尚未生育的患者可以考虑保留生育功能。年轻子宫内膜癌患者相比老年患者而言,多数期别早、分化程度高、淋巴转移少。年轻妇女子宫内膜癌绝大部分局限于子宫(I期),其中无肌层浸润和浸润浅肌层(Ia期)多于浸润深肌层(Ib期)^[8]。正是具备了这些特点,所以给临床新治疗方法的应用提供了机会。

2 年轻子宫内膜癌妇女保留生育功能治疗的安全性

子宫内膜癌患者保留生育功能治疗的结果应该是既能获得成功的妊娠,又不会发生肿瘤所引起的不良结局^[9]。对于具有子宫内膜癌高危因素的患者,以不规则阴道流血为主诉就诊时,应考虑到子宫内膜癌的可能,详细询问病史,必要时行诊断性刮宫、宫腔镜等检查排除子宫内膜癌,以免漏诊和误诊。对于子宫内膜的病理诊断需慎重对待,并应结合临床作出正确决策^[10]。由于子宫内膜癌发展缓慢,在诊治过程中要加强子宫内膜活检的监测,对孕激素治疗反应不好的顽固病例,及时发现,及时手术切除子宫,不会影响预后^[9]。Yoo等^[11]比较了45岁以下I期子宫内膜样腺癌患者保留卵巢者同切除卵巢患者,卵巢癌的发生、无瘤生存和总生存时间无明显差异。Lee等^[12]研究495例绝经前早期子宫内膜腺癌患者(其中176例保留卵巢,319例双附件切除),结果显示,保留卵巢并不影响患者的无瘤生存时间、总生存时间及复发率。Kim等^[13]报道16例放置左炔诺孕酮宫内节育器联合口服醋酸甲羟孕酮(MPA)的Ia期子宫内膜癌年轻患者,随访16~50个月,总的完全缓解率高达87.5%(14/16),无一例出现病情进展。由此可见,依据子宫内膜癌的临床特征及病例对照研究结果,保留生育功能的治疗是可行的。但是在保留生育功能治疗的过程中,不仅需要密切监测子宫病灶的局部复发,而且还应密切监测卵巢微转移的风险和卵巢分泌的雌激素对于促子宫内膜癌

复发的作用。每3~6个月进行1次阴道超声、宫腔镜检查或子宫内膜诊刮,出现可疑症状或体征,应随时就诊,进行超声或其他影像学检查^[9]。如病变进展,应再行全面评估,对不符合保守治疗指征者,应及时手术,以便早期发现复发,减少远期的发病率和死亡率。

3 内分泌治疗的理论基础和适应证

子宫内膜癌往往是在子宫内膜增生过长或非典型增生的基础上发展而来,对子宫内膜非典型增生用孕激素治疗已有多年历史。自20世纪60年代早期就有人将孕激素类药物应用于子宫内膜癌的治疗并获得成功^[14]。孕激素治疗子宫内膜癌的作用机制主要是降低雌激素受体表达以及通过细胞内酶系统拮抗雌激素的作用,并通过对性激素结合蛋白及生长因子产生影响,直接干扰癌细胞代谢^[15]。Laurelli等^[16]报道14例子宫内膜癌患者,其治疗包括宫腔镜下切除病变组织和病灶下肌层,术后6例(43%)口服甲地孕酮(MA)160mg/d,连服6个月,8例(57%)子宫内放置含52mg的左炔诺孕酮宫内节育器12个月。3例尝试妊娠。1例成功,足月分娩一名健康婴儿。Perri等^[17]研究27例早期子宫内膜癌长期大剂量孕激素治疗和(或)左炔诺孕酮宫内节育器治疗患者,其中14例(51.8%)妊娠,5例多次妊娠,已有17次活产。虽然目前年轻妇女子宫内膜癌保留生育功能安全性的有关证据尚不十分充分,但综合国内外研究结果和学者专家的意见,认为早期子宫内膜癌患者保留卵巢功能的适应证为:①年龄小于40岁,有强烈的生育要求;②组织学类型为子宫内膜样腺癌;③高分化;④孕激素受体阳性;⑤临床期别早(Ia期),MRI检查无肌层浸润和宫颈受累的证据;⑥无肿瘤因素引起的血清CA125升高;⑦无相关药物和器具使用禁忌;⑧有条件密切随访,依从性好;⑨自愿选择保留生育功能的治疗并签订知情同意书。大剂量高效孕激素持续治疗仍然是目前子宫内膜癌内分泌治疗的主要方法。具体制剂、剂量及给药时间并不尽统一,应用最多的是MPA和MA^[18]。Eftekhar等^[19]研究应用MA治疗21例Ia期高分化子宫内膜癌,初始剂量160mg/d,连用3个月。治疗过程中,所有患者每个月行宫腔镜检查、子宫内膜细胞学检查及超声

检查。诊断性刮宫病理结果正常可治疗3个月;病理仍为异常,剂量增加至320mg/d,连用3个月再次诊刮,若异常建议手术治疗,正常继续治疗3个月。结果显示18例(85.71%)治疗有效,13例320mg/d治疗有效,5例妊娠,3例复发。认为对于保守治疗无效患者提高MA剂量至320mg可能有效,并无严重不良反应。但是长期服用可有体重增加、肝脏损害、血栓性静脉炎、肺栓塞等不良反应。因此,严重的肝肾功能不全和心功能不全、有血栓病史、糖尿病未控制好、脑膜瘤、精神抑郁、对孕激素类药物过敏者不建议使用^[20]。关于MPA的合适剂量,美国妇科肿瘤协作组(GOG)的一项针对进展期或复发子宫内膜癌的研究显示^[21],低剂量口服MPA(200mg/d)比高剂量(1000mg/d)有效;对于保守治疗,200~400mg/d剂量也许已足够,且能减少血管事件的发生风险。也可选择孕激素合用他莫昔芬,后者能促使子宫内膜产生孕激素受体,可抵抗连续单纯应用孕激素所引起的孕激素受体下降。孕激素治疗无效者,也有用他莫昔芬(20mg/d)和皮下注射醋酸亮丙瑞林(每个月3.75mg)治疗的报道^[22]。

4 保守治疗后生育问题

妊娠是保留生育功能的最终目的。Jadoul等^[23]报道,1970~2001年期间26例子宫内膜癌患者经保守治疗后获得31次妊娠,其中15例至少17次妊娠均经促排卵治疗或IVF(体外受精—胚胎移植)获得。随访2~90个月,有1例发现卵巢腺癌,2例子宫内膜癌复发。认为经诊刮病理学完全缓解后,巩固治疗1~2个疗程(3~6个月),可以停止针对肿瘤的治疗。对于无其他合并不孕因素的患者,可以尝试自然妊娠。但是等待的时间不宜过长,如果3个月仍未妊娠,应及时进行夫妻双方生育力的评估,选择相应的辅助生殖技术,目前暂无辅助生殖技术增加子宫内膜癌风险的证据。毛愉燕等^[24]报道3例子宫内膜癌保守治疗成功获得妊娠,并且首次生育后随访时间均已超过5年;其中2例接受性激素维持治疗,1例未服用任何药物并再次足月分娩。然而,患者体内的一些使雌激素长期维持高水平的因素未能纠正或存在促使细胞癌变的细胞因子,使得患者有发生复发及卵巢转移的可能,所以现有文献基本推荐患者在

完成1次生育后应接受标准的分期手术。

综上所述,年轻妇女子宫内膜癌多分化良好,且局限于子宫内膜,在做好病情沟通及知情选择的情况下,对分化良好的子宫内膜癌患者行保留生育功能的治疗是安全有效并且切实可行的,但同时严密随访是必不可少的。

参考文献:

- [1] Peng ZL. The standard treatment of endometrial carcinoma [J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2012, 4(1): 14-18. [彭芝兰. 子宫内膜癌的规范化治疗[J]. 中国癌症防治杂志, 2012, 4(1): 14-18.]
- [2] Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5): 1419-1424.
- [3] Lv L, Peng ZL. Preserving ovarian function in young patients with endometrial cancer [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2008, 9(24): 544-546. [吕琳, 彭芝兰. 年轻子宫内膜癌I期患者保留卵巢功能探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 9(24): 544-546.]
- [4] Wang YX, Wu YL. The choice of treatment in patients with carcinoma of endometrium [J]. Medicine and Philosophy, 2009, 30(10): 27-28. [王映霞, 吴宜林. 子宫内膜癌患者治疗方式的选择[J]. 医学与哲学, 2009, 30(10): 27-28.]
- [5] Elizur SE, Beiner ME, Korach J, et al. Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma [J]. Fertil Steril, 2007, 88(6): 1562-1567.
- [6] Xie YH. Clinical analysis of 180 cases with endometrial carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 16(11): 858-860. [谢艳华. 180例子宫内膜癌临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(11): 858-860.]
- [7] Gao JS, Shen K, Lang JH, et al. Clinical analysis of 45 patients with endometrial carcinoma [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004, 39(3): 159-161. [高劲松, 沈铿, 郎景和, 等. 45岁子宫内膜癌患者的临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(3): 159-161.]
- [8] Li XM, Zhang Y. Clinical and pathologic characteristics of young women with endometrial carcinoma [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2012, 28(7): 513-515. [李小毛, 张宇. 年轻妇女子宫内膜癌的临床与病理特点[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(7): 513-515.]
- [9] Feng FZ, Xiang Y. Several problems in endometrial carcinoma in young women [J]. Journal of Practical Obstetrics

- and Gynecology, 2012, 28(7):528-530. [冯凤芝, 向阳. 年轻妇女子宫内膜癌治疗中的几个问题[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(7):528-530.]
- [10] Li XM, Liu JH, He M, et al. Clinical analysis of 626 cases of young women with carcinoma of endometrium[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2012, 28 (7):541-545.[李小毛, 刘继红, 何勉, 等. 年轻妇女子宫内膜癌 626 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(7):541-545.]
- [11] Yoo SC, Yoon JH, Kim WY, et al. Premenopausal early stage endometrial carcinoma patients with low CA125 levels and low tumor grade may undergo ovary-saving surgery [J]. J Gynecol Oncol, 2009, 20(3): 181-186.
- [12] Lee TS, Lee JY, Kim JW, et al. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer; a Korean Gynecologic Oncology Group Study[J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(2):289-293.
- [13] Kim MK, Seong SJ, Kim YS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer [J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 209(4):358-362.
- [14] Kempson RL, Polorny GE. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger [J]. Cancer, 1968, 21(1):650-662.
- [15] Yang XH, Li XM. The endocrine therapy of endometrial carcinoma [J]. Journal of Chinese Physician, 2014, 16(2): 280-282.[杨晓辉, 李小毛. 子宫内膜癌的内分泌治疗进展[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(2):280-282.]
- [16] Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, et al. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot[J]. Gynecol Oncol, 2011, 120(1):43-46.
- [17] Perri T, Korach J, Gotlieb WH, et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients; more than 1 pregnancy can be achieved[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(1):72-78.
- [18] Gao YL. Preserving fertility in the management of gynecologic cancers[J]. Journal of Chinese Oncology, 2006, 12(2): 84-87.[高永良. 妇科肿瘤患者的保留生育功能问题[J]. 肿瘤学杂志, 2006, 12(2):84-87.]
- [19] Eftekhari Z, Izadl-Mood N, Yarandi F, et al. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2009, 19(2):249-252.
- [20] Wang JL. Endometrial cancer[M]. Beijing: Peking University Medicine Press, 2010. 209.[王建六. 子宫内膜癌[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010. 209.]
- [21] Niwa K, Takamaki K, Lianz, et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas[J]. BJOG, 2005, 112(3):317-320.
- [22] Huang SY, Jung SM, Ng KK, et al. Ovarian metastasis in a nulliparous woman with endometrial adenocarcinoma failing conservative hormonal treatment[J]. Gynecol Oncol, 2005, 97(2):652-655.
- [23] Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma[J]. Fertil Steril, 2003, 80(6):1315-1324.
- [24] Mao YY, Xie X, Lv WG. Management after successful conservative treatment and giving birth in early endometrial cancer patient[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012, 47(12):934-935.[毛愉燕, 谢幸, 吕卫国. 早期子宫内膜癌保守治疗成功并完成生育后的处理探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(12):934-935.]