

基于欧洲妇科肿瘤协会(ESGO)建议的子宫内膜癌保留生育功能研究进展

陈婷婷 综述 黄文倩 张师前* 审校

(山东大学齐鲁医院妇产科, 济南 250012)

【内容提要】 对于有生育要求的子宫内膜癌患者,既可保留生育功能又不降低生存率的保守疗法值得关注。本文基于 2015 年欧洲妇科肿瘤协会(European Society of Gynaecological Oncology, ESGO)的指导建议,结合研究进展,为子宫内膜癌患者保留生育功能治疗提出临床建议。

【关键词】 保留生育能力; 子宫内膜癌; 孕酮; 复发; 生育结果

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2017)01-0080-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2017.01.022

Research Progress of Fertility-sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients Based on ESGO Recommendations

Chen Tingting, Huang Wenqian, Zhang Shiqian. Department of Obstetrics and Gynecology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Zhang Shiqian, E-mail: r370112@126.com

【Summary】 A more conservative approach for endometrial cancer (EC) is desirable in women who have requirement to preserve fertility, without compromising their survival. In this article, we tried to formulate clinical recommendations of preserving fertility based on suggestions of European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) in 2015 and relevant research progress.

【Key Words】 Fertility sparing; Endometrial cancer; Progestins; Recurrence; Obstetric outcomes

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)多发于绝经后妇女,但仍有小部分患者年龄<40岁。由于子宫内膜癌具有早期症状,绝大多数确诊时为早期高分化子宫内膜样腺癌[国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期 I A 期]。目前子宫内膜癌的标准治疗是子宫+双附件切除+/-盆腔或腹主动脉旁淋巴结切除,可达到较高生存率。但是对于年轻患者,标准疗法会使其丧失生育能力,影响生活质量。对于这类患者,可选用大剂量口服避孕药治疗,如甲孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)、甲地孕酮(megestrol acetate, MA),也有利用左旋 18 甲基炔诺酮宫内节育器(levonorgestrel-release intrauterine device, LNG-IUD)治疗的报告。本文基于 2015 年欧洲妇科肿瘤协会(European Society of Gynaecological Oncology, ESGO)的指导建议^[1],对子宫内膜癌患者保留生育功能的相关研究进展予以综述。

1 保守治疗的纳入标准:确诊为 I A 期 G1 子宫内膜癌

在确定行保留生育功能治疗前,首先应对患者

进行临床评估,根据肿瘤的病理和生物学行为,确定治疗方案。目前只对要求保留生育功能的子宫内膜不典型增生、子宫内膜上皮内瘤变^[2]以及 I A 期 G1 子宫内膜癌患者,行保留生育功能的治疗。同时要求患者对孕酮治疗有效(如肿瘤类型为子宫内膜样腺癌),并且发展为晚期肿瘤的可能性较小(如肿瘤的期别早、高分化),排除晚期及低分化肿瘤,避免因保守治疗影响其良好预后。也有研究提出子宫内膜癌可作为林奇(Lynch)综合征(遗传性非息肉病性结直肠癌)的前哨癌,应对患有子宫内膜癌的女性进行遗传风险评估,关于林奇综合征是否应行保守治疗仍无定论^[3,4]。

影响子宫内膜癌淋巴结转移的最重要的预后因素是肿瘤分级和肌层浸润深度。肿瘤低分化且没有肌层浸润的患者盆腔和(或)腹主动脉旁淋巴结受累的风险不到 1%。满足这 2 项的患者预后良好,5 年无病生存率可达 95%^[1]。然而不行子宫切除术,很难准确判断分级和分期。

2 判断肿瘤分级:推荐使用刮宫术

子宫内膜癌的分化程度是预测疾病分级和孕酮

* 通讯作者, E-mail: r370112@126.com

疗效反应的重要指标。Duska 等^[5]回顾了 95 例年龄 <40 岁的子宫内膜癌患者的癌症特点,其中只有 G1 是子宫内膜癌 I 期良好的预测因子。另外, Thigpen 等^[6]观察到 G1 子宫内膜癌对 MPA 的反应率为 37% (22/59), 而 G3 子宫内膜癌仅为 9% (12/127)。

子宫内膜活检是子宫内膜癌确诊的基本检查。近来通过刮宫术和子宫内膜取样进行组织学诊断。两种方法相比,推荐使用刮宫术^[1,2,7]。Leitao 等^[8]的研究显示,对于 G1 子宫内膜癌,通过刮宫术诊断的肿瘤分级结果中只有 8.6% (16/187) 在术后组织学诊断中升级,而子宫内膜取样中有 17.4% (52/298)。Larson 等^[7]的研究显示,通过刮宫术诊断的结果中只有 10% (5/52) 在术后组织学诊断中升级,而在子宫内膜取样诊断的结果中有 26% (34/131)。除此之外,刮宫术有可能完全移除肿瘤,从而降低肿瘤负荷并提高孕酮治疗的疗效^[7]。

3 I 型子宫内膜癌在组织学诊断和分级诊断上存在困难:推荐多位病理学专家联合诊断

在 Kaku 等^[9]的研究中,子宫内膜增生或子宫内膜癌的组织样本经再次诊断后,39 例中只有 19 例最初诊断是正确的,其余 20 例要么升级要么降级。在一项日本的 II 期研究中^[10],47 例中有 7 例前后诊断不一致。病例中包含有很多后来证明为非典型增生的假性子宫内膜癌,所以保守治疗可以有较高的临床缓解率。因此,通过多位病理学专家不断回顾组织学诊断结果,可以提高对子宫内膜癌或子宫内膜不典型增生的组织学评估和分级的准确性和可靠性。

4 判断肿瘤分期:推荐 MRI 增强扫描判断子宫肌层浸润程度

子宫肌层浸润程度是晚期子宫内膜癌的重要预后因素。浅肌层浸润者 5 年总生存率为 80% ~ 90%;如肿瘤浸润至深肌层,5 年总生存率降为 60%^[1]。因此,确定肌层浸润程度对于能否行保守治疗非常必要。大多数研究认为 MRI 增强扫描是术前诊断肌层浸润程度最准确的方法^[1]。Barwick 等^[11]的研究显示,增强 MRI 评估肌层浸润的敏感性和特异性分别为 75% ~ 80% 和 94% ~ 96%,评估宫颈浸润为 75% ~ 80% 和 94% ~ 96%,评估淋巴结转移为 50% 和 95%。

经阴道超声检查 (transvaginal ultrasound scan, TVUS) 可以由有经验的医师较准确地判断肌层浸润程度。在 Savelli 等^[12]的一项前瞻性研究中,TVUS 可达到与 MRI 相当的效能,对于 MRI 检查较困难的地区,TVUS 可以替代 MRI 判断肌层浸润。

5 治疗药物的选择:MPA/MA 均可使用

对于子宫内膜癌的保守治疗,大多数研究应用 MPA 或 MA。但 MPA 和 MA 的疗效比较存在矛盾。Koskas 等^[13]的 meta 分析显示,使用 MPA 治疗的复发率 37.5% (18/48) 高于使用 MA 治疗的复发率 30.8% (8/26)。而 Park 等^[14]的研究显示,接受 MPA 和 MA 治疗的完全缓解率分别为 78.9% (45/57) 和 76.9% (70/91),两者相近 ($P=0.773$);但是复发率分别为 21.4% (15/70) 和 44.4% (20/45),MPA 与复发风险的降低明显相关 ($OR=0.45$, 95% CI 0.23 ~ 0.89, $P=0.021$)。

Minig 等^[15]报道子宫内膜癌患者使用 LNG-IUD 和促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone-analogue, GnRHa), 缓解率可达 57% (8/14), 与口服孕激素效果相近。由于这些结果,韩国妇科肿瘤学组 (Korean Gynecologic Oncology Group, KGOG) 正在进行一项前瞻性多中心试验 (KGOG2009)^[16], 分析 LNG-IUD 联合口服孕激素的治疗价值。

6 孕酮的剂量:建议 MPA 400 ~ 600 mg/d, MA 160 ~ 320 mg/d

使用孕酮是年轻子宫内膜癌患者保守治疗的主要方法,但至今没有确定治疗的最佳剂量。在多个研究中,药物的剂量差别很大,多数研究使用 MPA 400 ~ 600 mg/d, MA 160 ~ 320 mg/d。2015 年 FIGO 报告^[17]建议 MPA 500 mg/d 或 MA 160 mg/d。

Park 等^[14]的研究结果显示,低剂量组 (MPA < 500 mg/d) 与高剂量组 (MPA \geq 500 mg/d) 在保留生育功能的治疗中完全缓解率分别为 76.7% (56/73) 和 78.7% (59/75), 疗效无显著差异 ($P=0.775$)。但是, Eftekhari 等^[18]的 21 例的小样本研究显示,口服 MA 160 mg/d 连续 3 个月,初始反应率为 28% (5/18), 剂量加倍治疗 6 个月后,反应率增加到 50% (9/18)。MA 剂量的增加可能使患者获益。

7 治疗时间:连续治疗至少 6 个月可能得到缓解

孕酮的最佳治疗时间还没有定论,大多数研究认为治疗时间应至少持续 6 个月。Erkanli 等^[19]的一项 231 例子宫内膜癌保守治疗的数据分析显示,47% (109/231) 的治疗时间不超过 6 个月,17% (40/231) 为 7 ~ 9 个月,13% (30/231) 超过 9 个月。Park 等^[14]的一项 148 例子宫内膜癌的回顾性研究显示,孕酮中位治疗时间为 8 个月,达到完全缓解的中位治疗时间为 18 周。另一项 370 例子宫内膜癌的前瞻性研究^[13]中,在完全缓解的患者中,治疗 8 周只有 50% (185/370) 的患者达到完全缓解,治疗 16 周则有 91% (337/370) 的患者达到完全缓解。延长治疗时间的意义不大。

8 治疗期间及缓解后的随访

在大型回顾性以及前瞻性队列研究^[14,20]中,随访时间是停药后 2~6 个月,治疗结束后的前 6 个月没有发现疾病进展者,因此,没有必要做较早的随访。

但 Park 等^[21]的另一项研究认为,应在开始治疗后 3 个月开始行刮宫术进行病理学评估,每 3 个月进行一次,直到完全缓解。由于病理学评估诊断效力不高,还会导致宫腔粘连和基底层破坏,只推荐用于有症状或有复发征象的患者。

子宫内膜癌复发率较高,建议患者完全缓解后及早怀孕。完成妊娠前要密切随访,每 6 个月进行查体和子宫内膜取样活检,监测肿瘤早期复发。

患者一旦完成生育,应及早行子宫切除术以免晚期复发。对于不想立即怀孕者,应行低剂量孕酮维持治疗或放置含有孕酮的宫内节育器。

9 不建议常规检测子宫内膜的孕激素受体(PgR)

Duska 等^[5]的研究显示,PgR 的存在与否,在保守治疗缓解者和未缓解者中确有区别。Ehrlich 等^[22]检查 175 例孕酮治疗的晚期和复发子宫内膜癌患者,结果显示 60% (55/92) PgR 阳性及 18% (15/83) PgR 阴性的患者对孕酮反应良好。Yamazawa 等^[23]观察到,5/5 例 PgR 阳性和 2/4 例 PgR 阴性患者可以达到完全缓解。

尽管 PgR 的表达可能是疾病缓解的预后因素,但对相当一部分 PgR 阴性的患者采取内分泌治疗也是有效的,因此不建议做常规 PgR 表达的检测。

10 建议通过影像学检查排除子宫内膜癌并发卵巢疾病的可能

年轻子宫内膜癌患者同时有卵巢癌或发生卵巢转移的情况并不常见,但是这对保留生育功能的治疗很重要。目前很难计算 I A 期 G1 子宫内膜癌同时发生卵巢癌或卵巢转移的发生率。

Signorelli 等^[24]的研究认为,行保守治疗的子宫内膜癌患者应常规行腹腔镜检查,排除同时存在卵巢肿瘤的可能。在 21 例行保守治疗的患者中,尽管之前做了 MRI 增强扫描和腹腔镜检查,仍有 2 例在治疗失败后发现存在卵巢癌,直径分别为 15 mm 和 12 mm。Laurelli 等^[25]也采用腹腔镜检查排除患者同时存在卵巢肿瘤,14 例中位随访 40 个月(13~79 个月),没有发现卵巢肿瘤。Yamazawa 等^[23]报道 2 例 MPA 治疗后发展为复发子宫内膜癌,在行子宫切除术时发现卵巢肿瘤,其中 1 例病变大小仅为 1 cm。

建议使用影像学工具,如 MRI、经阴道超声,来排除可疑的卵巢疾病。目前不常规行诊断性腹腔镜

手术。

11 保守治疗无效及部分缓解者的治疗方案

子宫内膜癌行 MPA 或 MA 保守治疗最有可能在治疗的前 6 个月缓解。6 个月仍未缓解者即为无效,未完全缓解即为部分缓解。

若病灶长期存在,建议行子宫切除术。治疗 6 个月后部分缓解,可以继续给予 MPA 治疗 3~6 个月。

12 复发的治疗方案

保守治疗的子宫内膜癌的复发率一直在 30%~40%,中位复发时间为 15 个月左右^[14,19,24]。这意味着有相当一部分患者会在疾病缓解后不久还未完成生育就复发。

Perri 等^[26]报道 24 例初始治疗有效的患者中 15 例在第一次孕酮治疗后复发,这其中有 11 例继续孕酮治疗仍然有效,并有 3 例成功妊娠。Park 等^[21]报道 33 例初始治疗有效的患者复发后再次孕酮治疗,5 例成功妊娠,并且随后 51 个月的随访中,没有人死于子宫内膜癌。

建议初始治疗有效后复发者,可以继续孕酮治疗。

13 保守治疗的成功率和妊娠结果

目前孕酮治疗的患者大约 75% 有效^[13,14,27]。Gallos 等^[27]的 meta 分析显示,保守治疗的总缓解率为 76.2%。另一项前瞻性研究^[12]显示 12 个月的缓解率为 78%。

希望生育的女性应在完全缓解后及早妊娠,妊娠可以明显降低复发风险。Park 等^[28]观察到,生育过与未生育患者的 5 年无病生存率分别为 76% 和 62%,前者明显高于后者($P=0.028$)。Gallos 等^[27]的 meta 分析中,325 例孕酮治疗,其中 75 例完成了至少一次妊娠,合并活产率(pooled live birth rate) 28% (95% CI 21.6~36.3)。

Gallos 等^[27]的研究显示,利用辅助生殖技术的活产率为 39.4% (56/142),自然妊娠的仅为 14.9% (46/309)。Park 等^[28]报道,接受辅助生殖技术和自然妊娠的患者 5 年无病生存率分别为 73% (32/44) 和 62% (60/97),无明显差别($P=0.335$)。因此,子宫内膜癌患者保守治疗完全缓解后,有不孕史或不孕高危因素者,采取辅助生殖技术更安全。

综上所述,将来会有越来越多的子宫内膜癌患者考虑保留生育功能的治疗。鉴于目前只有小部分子宫内膜癌患者要求保守治疗,所以很难从已发表的文章中提取出有用的结论。虽然子宫内膜癌患者保守治疗复发率高,但复发患者可以行子宫切除术挽救,所以病死率很低。孕酮的使用也许可以使早期子宫内膜癌患者的治疗和妊娠取得不错的结果。

目前保守治疗最重要的是与患者充分讨论。在开始治疗前,必须告知患者有关保守治疗的所有问题和风险,并获得知情同意。以上所有建议都需要更多的研究去完善。这些建议可以指导年轻子宫内膜癌患者的保守治疗,但不能替代个体化治疗的基本原则,应考虑每一个患者自身不同的特点、生育需求和疾病预期。

参考文献

- 1 Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation. Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25 (7): 1258 – 1265.
- 2 Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*, 2015, 117 (3): 559 – 581.
- 3 Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Society of Gynecologic Oncology. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol*, 2014, 124 (5): 1042 – 1054.
- 4 Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee. *Gynecol Oncol*, 2007, 107 (2): 159 – 162.
- 5 Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. EC in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*, 2001, 83 (2): 388 – 393.
- 6 Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (6): 1736 – 1744.
- 7 Larson DM, Johnson KK, Broste SK, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 1995, 86 (1): 38 – 42.
- 8 Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 2009, 113 (1): 105 – 108.
- 9 Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett*, 2001, 167 (1): 39 – 48.
- 10 Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (19): 2798 – 2803.
- 11 Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, et al. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol*, 2006, 61 (7): 545 – 555.
- 12 Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31 (5): 560 – 566.
- 13 Koskas M, Uzan J, Lutan D, et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2014, 101 (3): 785 – 794.
- 14 Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with EC (KGOG 2002). *Eur J Cancer*, 2013, 49 (4): 868 – 874.
- 15 Minig L, Franchi D, Boveri S, et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol*, 2011, 22 (3): 643 – 649.
- 16 Kim MK, Seong SJ, Lee TS, et al. Treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel-releasing intrauterine system for early-stage EC in young women: single-arm, prospective multicenter study: Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG2009). *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42 (12): 1215 – 1218.
- 17 Denny L, Quinn M. FIGO Cancer Report 2015. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131 Suppl 2: S75.
- 18 Eftekar Z, Izadi-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. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19 (2): 249 – 252.
- 19 Erkanli S, Ayhan A. Fertility-sparing therapy in young women with EC; 2010 update. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20 (7): 1170 – 1187.
- 20 Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (19): 2798 – 2803.
- 21 Park JY, Nam JH. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist*, 2015, 20 (3): 270 – 278.
- 22 Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, et al. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 158 (4): 796 – 807.
- 23 Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, et al. Fertility-preserving treatment with progestin and pathologic criteria to predict responses, in young women with EC. *Hum Reprod*, 2007, 22 (7): 1953 – 1958.
- 24 Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, et al. Fertility-sparing treatment in young women with EC or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG*, 2009, 116 (1): 114 – 118.
- 25 Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, et al. Conservative treatment of early EC: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol*, 2011, 120 (1): 43 – 46.
- 26 Perri T, Korach J, Gotlieb WH, et al. Prolonged conservative treatment of EC patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21 (1): 72 – 78.
- 27 Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for EC and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207 (4): 266. e1 – e12.
- 28 Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early EC. *Obstet Gynecol*, 2013, 121 (1): 136 – 142.

(收稿日期: 2016-04-21)

(修回日期: 2016-09-09)

(责任编辑: 王惠群)