

# 保留生育功能法治疗年轻早期高分化子宫内膜癌和复杂性不典型增生<sup>\*</sup>

王朕华<sup>\*\*</sup> 张珂<sup>①</sup> 王悦 井佳雨 张艳 刘梁

(河南省人民医院妇科, 郑州 450003)

**【摘要】 目的** 探讨宫腔镜病灶切除、促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)联合左炔诺孕酮宫内节育系统(曼月乐)或来曲唑治疗早期高分化子宫内膜癌和复杂性不典型增生的年轻患者的有效性和安全性。 **方法** 对2013年1月~2018年10月34例小于42岁的早期高分化子宫内膜腺癌(局限于黏膜内,无明显肌层侵犯,16例)或复杂性不典型增生(18例),行宫腔镜双极电刀病灶切除术,术后戈舍瑞林3.75 mg皮下注射28天一次共3次。19例手术结束时置入曼月乐,另15例术后口服来曲唑2.5 mg每天一次。所有患者每隔3个月复查阴道超声、宫腔镜诊刮术。 **结果** 随访9~68个月,平均34.6月。完全反应率子宫内膜癌为87.5%(14/16),复杂性不典型增生为100%(18/18);疾病稳定2例,均为子宫内膜癌。完全反应的子宫内膜癌和复杂性不典型增生各有1例复发。2例复发和2例疾病稳定者均行子宫切除术。随访期间11例获得12次妊娠。 **结论** 宫腔镜病灶切除、GnRHa联合曼月乐或来曲唑的保留生育功能方法治疗早期高分化子宫内膜癌和复杂性不典型增生安全、有效。完成生育后应该行子宫切除,尤其子宫内膜癌患者。

**【关键词】** 子宫内膜癌; 保留生育功能

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2020)08-0704-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.08.008

**Fertility-sparing Treatment for Young Patients With Early Stage Well Differentiated Endometrial Cancer or Complex Atypical Hyperplasia** Wang Zhenhua\*, Zhang Ke, Wang Yue\*, et al. \*Department of Obstetrics and Gynecology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Wang Zhenhua, E-mail: wzh0371@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of hysteroscopic lesionectomy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) combined with levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) or letrozole in young women with early stage well-differentiated endometrial carcinoma (EC) or complex atypical hyperplasia (CAH). **Methods** We performed a retrospective analysis on the clinical characteristics of 34 patients younger than 42 years old with early stage well-differentiated EC (localized in the mucosa without obvious muscularis invasion, 16 cases) or CAH (18 cases) from January 2013 to October 2018. All the patients underwent hysteroscopic bipolar electrosurgical resection, and received goserelin 3.75 mg subcutaneous injection once every 28 days for 3 times. A total of 19 cases were treated with Mirena at the end of the operation, while the other 15 cases were given letrozole 2.5 mg once a day. All the patients underwent follow-ups with endometrial sampling by hysteroscopy and curettage and transvaginal ultrasound (TVS) for every 3 months. **Results** The patients were followed up for 9-68 months (mean, 34.6 months). The complete response (CR) rate of EC was 87.5% (14/16) and that of CAH was 100% (18/18); the disease was stable in 2 cases, both of which were endometrial carcinoma. Among the women who achieved CR, 1 case of CAH and 1 case of EC had relapsed. Hysterectomy was performed in 2 patients with recurrence and 2 patients with stable disease. During the follow-up period, 11 cases got 12 pregnancies. **Conclusions** Hysteroscopic lesionectomy and GnRHa combined with levonorgestrel intrauterine hormonal system or letrozole is an

\* 基金项目:河南省科技厅科技攻关项目(162102310022);河南省高等学校重点科研项目计划(13A320639);河南省医学科技攻关计划项目(201203120)

\*\* 通讯作者, E-mail: wzh0371@163.com

① (河南省许昌市人民医院妇科, 许昌 461000)

effective fertility-sparing strategy for young women with early stage well-differentiated EC or CAH. Hysterectomy should be performed after childbirth, especially in patients with EC.

**[Key Words]** Endometrial carcinoma; Fertility-sparing treatment

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC) 14% 发生于绝经前, 其中 5% ~ 30% 发生在 42 岁前<sup>[1,2]</sup>。罹患子宫内膜癌者若无生育要求, 均需要行全子宫切除术, 年轻有生育要求的患者治疗比较棘手。2013 年 1 月 ~ 2018 年 10 月, 我们对 34 例年龄 < 42 岁早期高分化子宫内膜癌或复杂性不典型增生(complex atypical hyperplasia, CAH) 行保留生育功能的治疗(河南省人民医院 25 例, 许昌市人民医院 9 例, 均统一诊治流程), 包括病变内膜宫腔镜切除联合促性腺激素释放激素类似物(GnRHa) 及其他药物, 并严格随访, 进行回顾性分析, 探讨其有效性和安全性。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 一般资料

本组 34 例, 年龄 22 ~ 42 岁, 平均 30.5 岁。25 例未生育, 其中 11 例不孕。月经不规则 22 例, 子宫内膜回声不均 3 例, 宫腔高回声 9 例。均行盆腔 MRI、全腹 CT、阴道超声、宫腔镜检查, 诊断早期高分化子宫内膜癌 16 例, 局限于黏膜, 无明显肌层侵犯; 子宫内膜复杂性不典型增生 18 例。肥胖 21 例(BMI 30 ~ 35), 糖尿病 9 例, 高血压 6 例, 多囊卵巢综合征(PCOS) 7 例。

病例选择标准: ①年龄 < 42 岁; ②有生育要求; ③宫腔镜检查 + 分段诊刮病理类型为复杂性不典型增生或子宫内膜样腺癌 G1 级; ④MRI 提示病灶局限在子宫内膜; ⑤无药物治疗或妊娠禁忌证; ⑥经充分沟通, 患者明白保留生育功能治疗方法并非子宫内膜癌的标准治疗方式。

### 1.2 治疗和随访方法

全身麻醉, 使用奥林巴斯宫腔电切镜, 宫腔灌流液为氯化钠注射液, 膨宫压力 100 ~ 120 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 电切环能量 280 W。术中仅切除可视病变部分, 且切除深度不能太深, 尽可能保留周围正常内膜组织。根据患者意愿决定是否术中放置左炔诺孕酮宫内节育系统(曼月乐)。术后每隔 28 天注射戈舍瑞林 3.75 mg, 共 3 次。未放置曼月乐的 15 例术后口服来曲唑 2.5 mg 每天一次。

所有患者每隔 3 个月复查阴道超声(了解子宫

内膜厚度, 是否有子宫外病变) 和宫腔镜诊刮术(病理检查了解子宫内膜对治疗的反应, 放置曼月乐者诊刮前先取出, 诊刮后再置入)。效果评价<sup>[3]</sup>: 完全反应(complete response, CR), 治疗后子宫内膜完全退缩, 间质蜕膜样变, 未见任何子宫内膜增生或癌; 部分反应(partial response, PR), 子宫内膜病变降低级别, 或子宫内膜不完全退化, 或不规则增殖期子宫内膜; 疾病稳定(stable disease, SD), 治疗后子宫内膜无变化; 疾病进展(progressive disease, PD), 子宫内膜癌患者出现新的癌变、肌层浸润和子宫外病变, 子宫内膜不典型增生患者转变为子宫内膜癌; 疾病复发, 完全反应后再次出现治疗以前的病变。后续处理<sup>[4]</sup>: 子宫内膜复杂性不典型增生患者出现疾病进展或子宫内膜癌患者出现疾病稳定持续 6 ~ 12 个月、进展或复发, 均行子宫 + 盆腔淋巴结切除术; 若肿瘤侵犯深肌层、淋巴血管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI) (+)、盆腔淋巴结阳性, 加行腹主动脉旁淋巴结切除术; 对于卵巢外观正常, 无乳腺/卵巢癌或 Lynch 家族史者, 推荐切除双侧输卵管, 保留双侧卵巢。放置曼月乐者完全反应后 6 个月取出, 口服来曲唑者完全反应 1 个月停药。完全反应 6 个月后让患者自然受孕或辅助受孕, 尽快完成生育。完成生育后每 3 个月复查阴道超声和宫腔镜, 并行内膜活检, 或手术切除子宫(对于子宫内膜癌患者强烈建议切除子宫, 必要时双附件切除、盆腔及腹主动脉旁淋巴结切除术)。

## 2 结果

行宫腔镜 + GnRHa + 曼月乐治疗 19 例, 宫腔镜 + GnRHa + 来曲唑治疗 15 例。平均随访 34.6 月(9 ~ 68 个月)。术后每隔 3 个月行阴道超声和宫腔镜诊刮, 疗效见表 1, CR 时间见表 2。CR 率术后 3 个月 58.8% (20/34), 6 个月 70.6% (24/34), 9 个月 85.3% (29/34), 12 个月 94.1% (32/34)。2 例 PD 均为子宫内膜癌。完全反应的子宫内膜癌和复杂性不典型增生各有 1 例于宫腔镜术后 6 个月、9 个月复发。2 例复发和 2 例 SD 均行子宫切除术。随访期间 11 例获得 12 次妊娠。其中 1 例复杂性不典型增生行宫腔镜 + GnRHa + 来曲唑治疗, 术后 3

月 CR,术后 8 个月自然受孕,足月剖宫产发现卵巢恶性肿瘤(高级别浆液性癌)腹腔广泛种植转移,剖宫产的同时行卵巢肿瘤细胞减灭术,左侧盆腔及腹主动脉旁淋巴结阳性。其余 11 次妊娠:9 次正常分

娩,1 次胚胎停育流产,1 次早产。完成生育的 5 例内膜癌均于产后 3 个月行子宫或子宫双附件切除术。其他病人都在严格随访中。

表 1 34 例 EC 或 CAH 保留子宫治疗的疗效

病种	疗效				CR 率	复发
	CR	PR	SD	PD		
EC( <i>n</i> = 16)	14	0	2	0	87.5% (14/16)	1
CAH( <i>n</i> = 18)	18	0	0	0	100% (18/18)	1
合计( <i>n</i> = 34)	32	0	2	0	94.1% (32/34)	2

EC,子宫内膜癌;CAH,复杂性不典型增生;CR,完全反应;PR,部分反应;SD,疾病稳定;PD,疾病进展

表 2 32 例完全反应(CR)的时间

病种	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
EC( <i>n</i> = 14)	9	2	2	1
CAH( <i>n</i> = 18)	11	2	3	2
合计( <i>n</i> = 32)	20	4	5	3

EC,子宫内膜癌;CAH,复杂性不典型增生

3 讨论

子宫内膜癌的治疗主要是子宫内膜癌分期手术,随着结婚和生育年龄的延迟,很多年轻的子宫内膜癌患者尚未生育或尚有生育要求,给子宫内膜癌的治疗提出更高的要求——保留生育功能。在生育年龄发生的内膜癌一般是高分化和早期,基本都是 I 型子宫内膜癌(雌激素和孕激素受体阳性)<sup>[5]</sup>,为保留生育功能的治疗提供了理论基础。子宫内膜复杂性不典型增生是子宫内膜癌的癌前病变,约 30% 的患者在 5 年内会发展成癌<sup>[6]</sup>。美国国立癌症综合网(national comprehensive cancer network, NCCN)<sup>[7]</sup>、欧洲妇科肿瘤学会保留生育功能工作组<sup>[8]</sup>和中华医学会妇科肿瘤学分会<sup>[9]</sup>及中国研究型医院学会妇产科专业委员会<sup>[10]</sup>,分别对子宫内膜癌保留生育功能治疗制定了相关的指南。目前对于子宫内膜癌保留生育功能治疗已达成共识,但对于如何最大限度地保留生育能力、增加完全缓解率、降低复发率仍存在很多争议。

早在 1959 年 Kistner 利用孕激素治疗子宫内膜重度不典型增生和早期子宫内膜癌,并获得治疗及妊娠的成功,之后对早期子宫内膜癌(局限于黏膜,无明显肌层侵犯)和复杂性不典型增生采用高效孕激素、口服避孕药、他莫昔芬和来曲唑等药物进行保留生育功能的治疗,均获得一定的效果。Tock 等<sup>[1]</sup>

回顾性分析 1999 年 1 月~2016 年 12 月 18 例年龄 <41 岁要求保留生育功能的子宫内膜癌或子宫内膜复杂性不典型增生,在宫腔镜下切除子宫内膜病变后应用 GnRHa 3 个周期,中位随访 40.7 月,12 例(66.7%)完全缓解(其中 3 例复发),6 例(33.3%)疾病稳定;8 例怀孕 14 次。Zhou 等<sup>[11]</sup>回顾性分析 2012 年 1 月~2016 年 4 月北京协和医院 29 例年龄 <45 岁要求保留生育功能的早期高分化子宫内膜癌(17 例)和子宫内膜复杂性不典型增生(12 例),GnRHa 联合曼月乐 18 例,GnRHa 联合来曲唑 11 例,每 3 个月行宫腔镜检查+诊刮,中位随访 18.7 月(5.6~54.9 月),15 例(88.2%)子宫内膜癌和 12 例(100%)复杂性不典型增生获得 CR,2 组 CR 时间相似。随着对 GnRH 和 GnRH 受体介导的信号传导通路研究的深入,更特异性的 GnRHa 药物的研制,GnRHa 很可能成为治疗子宫内膜癌的重要药物。来曲唑是一种芳香化酶抑制剂。芳香化酶是雌激素合成的限速酶,抑制芳香化酶功能可以抑制雌激素的产生,从而达到治疗子宫不典型增生和早期子宫内膜癌的目的。大剂量口服孕激素通过拮抗和抑制雌激素的作用而抑制内膜生长,使病变内膜发生萎缩,同时,孕激素对子宫内膜的抗肿瘤作用还体现在使子宫内膜向分泌期转化、抑制内膜细胞有丝分裂等方面,达到治疗子宫内膜癌和子宫内膜不典型增生的目的。但大剂量口服孕激素副作用相对较大,依从性较差。曼月乐在宫腔局部持续释放大剂量孕激素直接作用于病变组织,取得良好效果,并且避免大剂量口服孕激素的副作用。

本研究 34 例均行宫腔镜病灶切除+GnRHa 3 个周期,联合曼月乐 19 例,来曲唑 15 例(至完全缓解 1 个月后停药)。术后 3 个月完全缓解率 58.8%

(20/34), 术后 12 个月达到 94.1% (32/34), 效果良好。11 例获得 12 次妊娠, 其中 10 次正常分娩, 1 次胚胎停育流产, 1 次早产, 安全有效。宫腔镜病灶切除对生育影响最严重并发症是宫腔粘连和子宫内膜重度损伤, 要求术者具备丰富的宫腔镜手术经验, 随诊宫腔镜诊刮前要有目的性, 针对可疑病变内膜组织, 仅切除可视病变部分, 且切除深度不能太深, 尽可能保留周围正常内膜组织。本组一例 41 岁早期子宫内膜癌, 术后 3 个月复查宫腔镜左侧宫角粘连, 术后 6 个月复查宫腔镜左侧宫角粗大肌性粘连, 右侧宫角变浅。当然, 宫腔粘连也可能与患者的年龄和激素水平等有关。另外, 本组一例足月剖宫产时发现卵巢高级别浆液性癌, 腹腔广泛种植转移合并左侧盆腔及腹主动脉旁淋巴结阳性, 给临床医生敲响警钟: 早期子宫内膜癌也有合并其他妇科恶性肿瘤的可能。早期子宫内膜癌也有远处转移和复发的可能, 我科 1 例局限于子宫黏膜层的中分化内膜癌, 分期手术后 40 天出现颅内转移。所以在早期高分化内膜癌患者保留生育功能治疗前, 应详细告知风险。Tock 等<sup>[1]</sup>在保留生育功能治疗前行腹腔镜探查子宫、附件, 了解腹腔冲洗液和子宫外是否异常。

本研究结果显示, 宫腔镜病灶切除 + GnRHa 联合曼月乐或来曲唑治疗要求保留生育功能的早期高分化内膜癌和复杂性不典型增生是安全、有效和可行的, 但例数较少, 随访时间尚短, 需待积累更多病例并进行长期随访。

## 参考文献

- 1 Tock S, Jadoul P, Squifflet JL, et al. Fertility sparing treatment in patients with early stage endometrial cancer, using a combination of surgery and GnRH agonist: a monocentric retrospective study and review of the literature. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 240.
- 2 Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer*, 2013, 49 (4): 868 – 874.
- 3 Shan BE, Ren YL, Sun JM, et al. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288 (5): 1115 – 1123.
- 4 林仲秋, 谢玲玲, 林荣春. 《2016 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南》解读. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32 (2): 117 – 122.
- 5 Wang Q, Guo Q, Gao S, et al. Fertility-conservation combined therapy with hysteroscopic resection and oral progesterone for local early stage endometrial carcinoma in young women. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 13804 – 13810.
- 6 Inoue O, Hamatani T, Susumu N, et al. Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14: 2.
- 7 Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (2): 170 – 199.
- 8 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.
- 9 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科恶性肿瘤保留生育功能临床诊治指南. *中华妇产科杂志*, 2014, 49 (4): 243 – 248.
- 10 中国研究型医院学会妇产科专业委员会. 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识. *临床医学研究与实践*, 2019, 4 (23): 封 3.
- 11 Zhou H, Cao D, Yang J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a levonorgestrel-releasing intrauterine system or letrozole for fertility-preserving treatment of endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia in young women. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27 (6): 1178 – 1182.

(收稿日期: 2020 - 06 - 02)

(修回日期: 2020 - 07 - 02)

(责任编辑: 王惠群)