

## 妇科肿瘤研究

## ·综述·

### 年轻早期高分化子宫内膜样腺癌患者保守治疗新进展

陈昊, 马晓欣<sup>△</sup>

**【摘要】** 子宫内膜癌(EC)是常见的妇科恶性肿瘤,对年轻未生育的早期高分化子宫内膜样腺癌患者来说,保守治疗显得尤为重要。传统保守治疗药物包括孕激素、促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)和芳香化酶抑制剂(AIs)等。宫腔镜电切术联合孕激素治疗是年轻子宫内膜样腺癌患者保留生育功能的新型治疗方式,在缓解率、妊娠率、不良反应发生率和复发率等方面优于传统保守治疗,但目前关于手术操作及术后激素治疗尚无统一标准。肥胖 EC 患者应治疗肥胖以降低复发风险,其中以减重手术效果最为显著、持久。现已证实减重手术对体质量指数(BMI)≥35 kg/m<sup>2</sup>的早期高分化子宫内膜样腺癌患者是有效干预。建议 BMI≥35 kg/m<sup>2</sup>或 BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>且合并代谢综合征/2 型糖尿病的年轻早期高分化子宫内膜癌患者,若经非手术治疗肥胖疗效不佳,可考虑以减重手术作为辅助治疗。

**【关键词】** 子宫内膜样腺癌;保守治疗;宫腔镜;电外科手术;孕激素类;芳香酶抑制剂;减重手术

#### Fertility-preserving Treatment in Young Women with Early Stage Well-differentiated Endometrioid Endometrial Cancer

CHEN Hao, MA Xiao-xin. Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: MA Xiao-xin, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

**【Abstract】** Endometrial carcinoma is a common invasive malignant neoplasm, and conservative management of endometrioid endometrial carcinoma may be a therapeutic option for young nulliparae. Conventional drugs for conservative treatment include progestin, gonadotropin releasing hormone analogue, aromatase inhibitors. Hysteroscopy combined progestogen therapy is a novel therapeutic treatment for young women with early stage well-differentiated endometrioid endometrial cancer, and gains advantages in regression, pregnancy, relapse and adverse effect over treatment using drugs alone. There is no consensus, however, regarding the surgical procedures and ideal progestin agent, dose, or duration of treatment. Morbidly obese patients should accept obesity therapy to decrease the risk of recurrence, among which bariatric surgery has a better effect. Bariatric surgery is an effective intervention for young patients with early stage well-differentiated endometrioid endometrial cancer whose BMI is over 35 kg/m<sup>2</sup>. Bariatric surgery should be considered for patients who are inadequately controlled by non-surgical treatment with BMI≥35 kg/m<sup>2</sup> or metabolic syndrome/T2DM (BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>).

**【Keywords】** Endometrioid endometrial carcinoma; Fertility-preserving treatment; Hysteroscopes; Electrosurgery; Progestins; Aromatase inhibitors; Bariatric surgery

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:295-300)

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是三大妇科恶性肿瘤之一,在我国发病率逐年提升。尽管其高发于 45~65 岁,但仍有 2%~25%的患者年龄≤40 岁,3.5%以上尚未生育,而年轻患者多为国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) I 期 EC,预后较好,保留生育功能是这类患者治疗的重要考虑因素<sup>[1]</sup>。传统 EC 保守治疗药物包括醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone

acetate, MPA)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate, MA)、左炔诺孕酮宫内节育器(levonorgestrel intrauterine device, LNG-IUD)、促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa)以及芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)。宫腔镜电切术联合孕激素治疗是一种新型保守治疗方式,十几年的研究证实其对渴望保留生育功能的早期高分化子宫内膜样腺癌患者完全有效,且优于传统保守治疗<sup>[2]</sup>。此外建议体质量指数(body mass index, BMI)≥35 kg/m<sup>2</sup>或 BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>且合并代谢综合征或 2 型糖尿病的年轻早期高分化子宫内膜癌患者,若经非手术治疗肥胖疗效不佳,可考虑以减重手术作为辅助治疗来降低复发风险。现对近

基金项目:国家自然科学基金(81472438, 81272874);辽宁省科技厅科研项目(2013225079);盛京自由研究者基金(201601)

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院妇产科

通信作者:马晓欣, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

<sup>△</sup>审校者

年来国内外宫腔镜电切术联合孕激素治疗早期高分化子宫内膜样腺癌的具体流程、治疗效果与注意事项进行综述,并归纳减重治疗在早期 EC 中的作用。

## 1 宫腔镜电切术联合孕激素治疗

宫腔镜电切术联合孕激素治疗是年轻子宫内膜样腺癌患者保留生育功能的新型治疗方式,较传统疗法有如下突出优势:①宫腔镜直视下可对病灶的大小范围进行更精确的综合评估,切除的病变组织经病理诊断有助于确诊并制定相应治疗方案<sup>[3]</sup>;②无需开腹,子宫无切口;③持续缓解时间可为妊娠提供足够时间;④与单纯应用孕激素相比,不良反应发生率和复发率降低,术后缓解率、妊娠率及活产率升高,疗效更理想<sup>[2]</sup>。

### 1.1 纳入标准与排除标准

**1.1.1 纳入标准** 目前普遍采用的纳入标准为:①年龄 $\leq 40$ 岁,有保留生育功能要求;②签署知情同意书;③组织学分级为 G1 级的高分化子宫内膜样腺癌;④经阴道超声(transvaginal ultrasound, TVUS)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和诊断性宫腔镜活检确认无肌层浸润、宫颈受累、宫外扩散和淋巴结转移;⑤MRI、腹腔镜检查确认无附件区病变;⑥免疫组织化学法证实孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性;⑦血清 CA125 $< 35$  IU/mL;⑧无孕激素禁忌;⑨能长期随访。

EC 分化程度应作为首要考虑条件。Falcone 等<sup>[2]</sup>纳入了一位强烈渴望保留生育功能的 G2 级子宫内膜样腺癌患者,但术后效果并不理想,最终行经腹子宫全切术与双侧输卵管-卵巢切除术(total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, TAH-BSO),病理显示病情在 6 个月内进展为 I A 期 G3 级。但杨斯钠等<sup>[4]</sup>纳入的 2 例 I A 期 G2 级子宫内膜样腺癌患者均成功妊娠且术后无复发。故对超出 I A 期 G1 级的 EC 患者应慎重考虑其治疗方案(以上 3 例患者满足其余纳入标准,宫腔镜电切术操作与保守治疗规范)。

对比增强 MRI 是检查肌层浸润最准确的方法,TVUS 也有一定价值,二者联用漏诊率低。术前宫腔镜活检可进一步确诊,在诊断性宫腔镜直视下评估病变,取少许可疑病变组织行活检,由两位妇科病理专家各自独立给出结果,发现患者的术前诊断与电切术后病理结果完全一致<sup>[2,5]</sup>。一些研究也采用诊断性刮宫术(诊刮),由于盲法操作,诊刮的组织学分级可能低于电切术后病理组织学分级,且 EC 级别越

低,二者符合率越低,故在早期 EC 诊断中不建议仅行诊刮<sup>[6]</sup>。

**1.1.2 排除标准** 一些研究明确列出以下排除标准<sup>[7]</sup>:①同时合并其他肿瘤;②合并 Lynch 综合征,即遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)<sup>[2,7-8]</sup>;③既往患有除皮肤基底细胞癌之外肿瘤;④乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)突变<sup>[2]</sup>;⑤血栓栓塞<sup>[5]</sup>;⑥肝肾功能异常。

HNPCC 患者是否应排除目前尚无定论。Marton 等<sup>[9]</sup>研究的 2 例 HNPCC 患者,均合并 I A 期 G1 级子宫内膜样腺癌。1 例患者术后口服 MPA 400 mg/d 3 个月。激素治疗 1 个月后宫腔镜活检病理呈阴性,3 个月后自然受孕,足月顺产,产后 3 个月行 TAH-BSO,术后病理呈不典型增生与子宫内膜上皮内瘤变(endometrial intraepithelial neoplasia, EIN);另 1 例患者术后予 LNG-IUD 治疗 3 个月,自然受孕失败后经辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)助孕足月顺产,产后 3 个月行 TAH-BSO,术后病理呈 I A 期 G1 级子宫内膜样腺癌。

De Marzi 等<sup>[7]</sup>认为采用保留生育功能治疗方式的患者 BMI 上限为 36 kg/m<sup>2</sup>。其余研究未对 BMI 做过多要求。目前研究表明,肥胖患者术后完全缓解率较理想,但复发率显著高于非肥胖患者<sup>[2,5]</sup>。

**1.2 手术方式** 多数研究采用三步切除:病灶、病灶周围子宫内膜(至少距病灶 5 mm<sup>[10]</sup>)及病灶下 2~3 mm 子宫浅肌层。其他研究仅切除病灶与病灶下子宫浅肌层<sup>[4,11-18]</sup>或行广泛子宫内膜切除(包括宫腔镜清宫术<sup>[8]</sup>和多发病灶切除<sup>[9]</sup>)。Shan 等<sup>[8]</sup>研究中患者的总妊娠率(25%)低于其他研究(57.1%~93.3%)<sup>[11-7,10-17]</sup>;Marton 等<sup>[9]</sup>研究中多发病灶切除患者亦在自然受孕失败后行 ART。提示内膜切除过多可能对自然妊娠影响较大,故建议采取 ART。

为避免宫腔内癌细胞播散至腹腔,术中宫内压力不宜过大。膨宫虽会增加癌细胞污染腹腔的风险,但腹腔冲洗液细胞学阳性仅对发生宫外转移的患者造成不良影响<sup>[19]</sup>。目前尚无文献表明宫腔镜电切术联合孕激素疗法会导致患者预后更差<sup>[9,20]</sup>。

单发或多发不融合子宫内膜病变需评价病灶周围子宫内膜切缘;弥漫性病灶不评价切缘,于子宫底和子宫前、后、侧壁多处进行大块活检。一旦病理结果证实患者为无肌层浸润的高分化子宫内膜样腺癌且切缘阴性,证明完整的宫腔镜电切术已完成,可开始激素巩固治疗;若术后切缘阳性但无肌层浸润,可

行二次手术;若始终无法准确评估切缘,建议行 TAH-BSO<sup>[7]</sup>。

若病变位于宫角及子宫峡部,应注意电极功率、局部停留时间及对内膜的破坏深度,必要时可环状和球状电极交替使用,保证无病灶残留的同时应避免穿孔,术前可酌情使用 GnRHa 类药物薄化子宫内膜。对于病灶范围较大的患者,可考虑术前应用激素类药物缩小病灶,再行宫腔镜电切术与后续激素治疗。

**1.3 激素巩固治疗及随访** 目前关于孕激素起始治疗时间与剂量尚无明确标准。Mazzon 等<sup>[9]</sup>研究的患者术后 5 d 开始口服 MA, 160 mg/d, 6 个月。De Marzi 等<sup>[7]</sup>研究的患者术后 2 周内开始口服 MA, 160 mg/d, 6 个月。Falcone 等<sup>[2]</sup>研究的 6 例(22%)患者术后 7 d 开始口服 MA 160 mg/d, 6 个月;21 例(78%)患者术后 7 d 置入 LNG-IUD, 至少 6 个月, MA 剂量从 40 mg/d 逐渐增至 160 mg/d, 所用 LNG-IUD 释放左炔诺孕酮 20 mg/d, 放置时间据妊娠意愿而定。李春梅等<sup>[11]</sup>及大部分国内研究<sup>[4, 12, 15, 17]</sup>的患者均于术后 7 d 开始放置 52 mg LNG-IUD 12 个月, 少数使用 MA<sup>[13-14]</sup>、MPA<sup>[14]</sup>和地屈孕酮<sup>[16]</sup>等药物。

孕激素治疗第 3 个月进入随访期,行妇科检查、TVUS、CA125 测定及宫腔镜下活检,每 3 个月一次。第 6 个月行电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查,每 6 个月一次。根据宫腔镜活检结果将患者分为 5 类:完全缓解,部分缓解,疾病稳定,疾病进展,术后复发。完全缓解即子宫内膜活检中无 EC 或不典型增生(atypical hyperplasia, AH)。部分缓解即子宫内膜活检中出现 AH。病情稳定即孕激素治疗起始 6 个月内病情仍未好转。病情进展即子宫内膜活检超出 FIGO I A 期和(或)G1 级 EC。术后复发是指完全缓解患者后续子宫内膜活检出现 EC 或 AH。

若患者完全缓解,建议尽早妊娠<sup>[10]</sup>,对既往有不孕史者,建议采用 ART;若出现单纯性增生,口服 MPA 20 mg/d 3 个月<sup>[7]</sup>;若病情稳定或部分缓解(不典型增生),继续口服 MA 160 mg/d 3 个月;若 6 个月激素治疗仍未见效,建议行 TAH-BSO;若随访期间复发,行 TAH-BSO;随访 2 年后,若始终为完全缓解且仍希望保留生育功能,妇科检查、TVUS、CA125 测定及宫腔镜下活检可调整为 6 个月 1 次。

**1.4 妊娠方案** 完全缓解的患者建议尽早妊娠。子宫内膜厚度、患者年龄和复发与否皆是影响妊娠的因素,故对子宫内膜过薄、高龄和既往复发的患者,应在条件允许时尽早妊娠<sup>[21]</sup>。

考虑 EC 患者的不孕风险,如小于 40 岁的 EC 患者中 19%~25% 合并多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS),故对有妊娠意愿的患者可建议 ART。研究显示早期 EC 患者中,ART 受孕率较自然妊娠更高<sup>[22-23]</sup>,目前未发现 ART 药物与 EC 复发有关<sup>[24]</sup>。

## 1.5 评价指标

**1.5.1 缓解与复发** 术后 6 个月, LNG-IUD、MPA 和 MA 的缓解率差异无统计学意义,但两种激素联合治疗的缓解率高于单纯激素治疗<sup>[14]</sup>。各研究组缓解率与复发率具体数据见表 1<sup>[2, 4-5, 7-18]</sup>。

Fan 等<sup>[25]</sup>的 Meta 分析显示宫腔镜电切术联合孕激素治疗的疗效优于单纯孕激素疗法。单纯孕激素保守疗法的完全缓解率为 76.3%(95%CI:70.7%~81.1%),复发率为 30.7%(95%CI:21.0%~42.4%)。宫腔镜电切术联合孕激素疗法完全缓解率为 95.3%(95%CI:87.8%~100%),复发率为 14.1%(95%CI:7.1%~26.1%)。目前,宫腔镜电切术联合孕激素疗法的相关数据较少,期待未来有更多数据来支持这一结论。

EC 复发与肌层浸润程度、病理分级密切相关。亦有文献提出 BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> 的患者复发率显著上升<sup>[26]</sup>,故建议将肥胖治疗纳入 EC 的治疗方案中。Falcone 等<sup>[2]</sup>还发现既往妊娠(含流产)患者复发率较初产妇低,提示妊娠是 EC 预后的有利因素。

**1.5.2 妊娠结局** 妊娠是保守治疗的主要目的之一,也是评价疗效的重要指标。各研究妊娠率与活产率具体数据见表 1, 本文涉及的妊娠率及活产率均只考虑有妊娠意愿的患者。

宫腔镜电切术联合孕激素治疗的妊娠率与活产率高于单纯孕激素疗法。大样本单纯孕激素保守疗法的文献(见表 2)中妊娠率为 28%~46%,活产率为 26%~40%<sup>[21, 26-28]</sup>。而在采用宫腔镜电切术联合孕激素疗法的文献中妊娠率为 25%~93.3%,活产率为 12.5%~86.6%(Marton 等<sup>[9]</sup>、Arendas 等<sup>[18]</sup>和 De Marzi 等<sup>[7]</sup>研究例数 $<$ 5,不参与比较)。

Park 等<sup>[20]</sup>认为宫腔镜可能会导致宫腔粘连、内膜纤维化等并发症进而影响妊娠,但已知研究并无宫腔粘连发生,且各组妊娠率及活产率也较理想,由此推断操作规范的宫腔镜电切术对妊娠结局无明显不良影响<sup>[2]</sup>。

## 2 肥胖的治疗

EC 患者中约 2/3 为肥胖女性,肥胖与糖尿病、

表 1 宫腔镜电切术联合孕激素治疗年轻早期高分化子宫内膜样腺癌患者文献报道

手术方法	文献	n	孕激素治疗方法(mg/d)	孕激素治疗时间(个月)	术后 6 个月表现	复发例数	无病间期(个月)	妊娠例数	活产例数	随访时间(个月)	目前状态
三步切除	Mazzon 等 <sup>[5]</sup> (2010)	6	术后 5 d 始服 MA(160)	6	完全缓解	0	-	4	4	50.5(21~82)	无瘤存活
	De Marzi 等 <sup>[7]</sup> (2015)	3	术后 14 d 始 MA(160)/LNG-IUD	6	完全缓解	1	6	1	1	25(8~37)	无瘤存活
	Wang 等 <sup>[9]</sup> (2015)	6	MA(160~320)	6	完全缓解	0	-	3	3	48(26~91)	无瘤存活
	Falcone 等 <sup>[3]</sup> (2017)	28	术后 7 d 始 MA(160)/LNG-IUD	6	26 例(93%)完全缓解, 1 例(3.5%)病情进展, 1 例(3.5%)病情稳定	2	8~41	14	13	93.5(6~172)	无瘤存活
广泛子宫内膜切除	Shan 等 <sup>[8]</sup> (2013)	14	MA(160~200)	6	11 例完全缓解, 3 例病情稳定	3	10~24	2	1	34.7(15~66)	无瘤存活
二步切除	Marton 等 <sup>[9]</sup> (2014)	2	MPA(400)/LNG-IUD	3	完全缓解	2	13~15	2	2	16.5(11~22)	-
	郭奇桑等 <sup>[13]</sup> (2012)	6	MA	3	完全缓解	0	-	3	2	23	无瘤存活
	李春梅等 <sup>[11]</sup> (2013)	8	术后 7 d 开始放置 52 mg LNG-IUD	12	完全缓解	2	5~6	4	3	39(11~26)	无瘤存活
	曾敏 <sup>[12]</sup> (2014)	20	术后 7 d 开始放置 52 mg LNG-IUD	12	-	1	-	11	9	24	无瘤存活
	罗敏 <sup>[5]</sup> (2015)	5	术后 7 d 开始放置 52 mg LNG-IUD	12	均部分缓解,完全缓解时间为(9.0±0.6)个月	0	-	4	4	>12	无瘤存活
	胡春艳等 <sup>[6]</sup> (2015)	30	地屈孕酮(10,3次/d)	3	21 例(70.0%)完全缓解, 4 例(13.3%)部分缓解, 2 例(6%)病情进展, 3 例(10%)病情稳定	1	-	18	18	36(24~48)	-
	Arendas 等 <sup>[18]</sup> (2015)	2	MPA(300)/周期性 MPA(20~100)	12	完全缓解	1	48	1	1	52.5(48~57)	无瘤存活
	杨斯纳等 <sup>[4]</sup> (2016)	7	术后 7 d 开始放置 52 mg LNG-IUD	12	6 例(85.7%)完全缓解	1	4	4	3	42(26~57)	无瘤存活
	俞玫君等 <sup>[17]</sup> (2016)	5	术后 7 d 开始放置 52 mg LNG-IUD	12	完全缓解	0	-	4	4	24	无瘤存活
邓泽文等 <sup>[14]</sup> (2017)	16	MPA(250)/MA(160)	6~12	12 例(75%)完全缓解, 3 例(18.8%)部分缓解, 1 例(6.2%)病情稳定	3	27~68	8	5	54(17~90)	无瘤存活	

注:三步切除指切除病灶、病灶周围子宫内膜和病灶下子宫浅肌层;二步切除指切除病灶、病灶下子宫浅肌层;广泛子宫内膜切除包括宫腔镜清宫术和多发病灶切除。随访时间为中位随访时间(最短随访时间~最长随访时间)。

表 2 大样本孕激素保守治疗年轻早期高分化子宫内膜样腺癌患者文献报告

文献	n	孕激素治疗方法(mg/d)	缓解率(%)	复发率(%)	妊娠率(%)	活产率(%)	随访时间(个月)	目前状态
Kalogiannidis 等 <sup>[27]</sup> (2011)	154	MPA/MA	73	36	40	40	22(6~73)	无瘤存活
Gallos 等 <sup>[28]</sup> (2012)	408	MA/MPA/LNG-IUD	76.2	40.6	28	28	40(3~358)	2 例死亡
Park 等 <sup>[26]</sup> (2013)	148	MPA(30~1 500)/MA(40~240)	77.7	35	44	26	66(14~194)	无瘤存活
Inoue 等 <sup>[21]</sup> (2016)	98	MPA(600)	-	61	46	-	67	无瘤存活

注:随访时间为中位随访时间(最短随访时间~最长随访时间)。

高血压并称为 EC 三联征。世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 将肥胖定义为 BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, 国内标准为 BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>。肥胖的治疗方法包括饮食控制、运动疗法、针灸拔罐、药物治疗和减重手术等, 其中以减重手术效果最为显著、持久。BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> 的高分化早期子宫内膜样腺癌患者可建议尽早采取以减重手术为主的治疗作为辅助治疗, 因对于这类患者来说心脑血管等肥胖相关疾病所造成损害远大于癌症本身及其复发的危害; 晚期患者则恰恰相反, 故不推荐减重手术<sup>[29]</sup>。

**2.1 减重手术的分类与手术指征** 减重手术根据原理可分 3 类, 目前临床广泛应用有以下术式<sup>[30]</sup>: ①限制摄入型:袖状胃切除术等; ②吸收不良型:胆胰旷置-十二指肠转位术; ③混合型:Roux-en-Y 胃旁路术。BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> 或 BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 且合并代谢综合征/2 型糖尿病的年轻早期高分化 EC 患者, 若经非手术治疗疗效不佳, 可将减重手术作为辅助治疗<sup>[31]</sup>。

**2.2 减重手术的治疗效果** Ward 等<sup>[32]</sup>的一项回顾性队列研究证实减重手术能显著降低 EC 患病和

复发风险。该研究纳入手术组 103 797 例,对照组 832 372 例,发现减重手术可使重度肥胖女性患 EC 风险至少下降 71%,若术后体质量保持平稳,这一数值可高达 81%。Upala 等<sup>[33]</sup>纳入 3 个回顾性队列研究,共 890 110 例的荟萃分析也证实这一结论,且发现与药物治疗相比,减重手术能显著降低 EC 患病风险。

个案报告证实减重手术是一种可行的早期 EC 保守治疗的辅助方法。Benito 等<sup>[34]</sup>报道 1 例 17 岁、BMI 为 36.2 kg/m<sup>2</sup>、合并双侧多囊卵巢的 FIGO I A 期子宫内膜样腺癌患者,在采用传统减肥方式同时放置 LNG-IUD 治疗无效后行腹腔镜袖状胃切除术,术后 9 个月 BMI 为 20.3 kg/m<sup>2</sup>,宫腔镜活检阴性。Neff 等<sup>[35]</sup>历时 15 年,通过研究 96 232 例患者建立马尔科夫状态转移模型,从存活时间、生存质量、治疗费用和手术结局等方面对减重手术进行成本效益分析,证实减重手术对 BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> 的高分化早期子宫内膜样腺癌患者是有效干预。

### 3 结语与展望

尽管宫腔镜电切术联合孕激素并非 EC 的标准治疗方法,但经过十几年来积极的临床探索与研究验证,宫腔镜电切术联合孕激素治疗已取得了比传统保守治疗更理想的效果,尤其适用于无法耐受大剂量药物不良反应的患者。对渴望保留生育功能的年轻早期高分化子宫内膜样腺癌患者,应于术前仔细评估其是否符合手术适应证,术中规范操作,术后定期随访观察复发情况。应注意保守治疗主要目的是为妊娠争取更多时间,一旦分娩成功,建议尽快(6 个月内)切除子宫。肥胖是 EC 复发的高危因素,故对符合宫腔镜电切术联合孕激素治疗适应证且 BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> 的患者,建议尽早采取以减重手术为主的治疗作为辅助治疗。作为一种新型保守治疗方式,目前有关宫腔镜电切术联合孕激素治疗与减重手术的相关资料还很有限,进一步研究应聚焦于以下 3 点:①术前准确评估保守治疗风险,制定补救措施;②提高患者完全缓解率和妊娠率,降低痊愈患者复发率;③关注患者术后卵巢功能及生活质量。期待未来有更多多中心、大样本、前瞻性研究来指导临床 EC 保守治疗。

### 参 考 文 献

- [1] Ota T, Yoshida M, Kimura M, et al. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(4):657-662.
- [2] Falcone F, Laurelli G, Losito S, et al. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(1):e2.
- [3] 孙馥管,段华. 子宫内膜癌保留生育功能治疗的现状与存在的问题[J]. *中国微创外科杂志*, 2015, 15(1):73-76.
- [4] 杨斯纳,刘翊,王宁. 早期子宫内膜癌手术联合孕激素保留患者生育功能探讨[J]. *现代仪器与医疗*, 2016, 22(3):86-88.
- [5] Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4):1286-1289.
- [6] 黄子婴,汪希鹏,狄文. 分段诊刮诊断子宫内膜癌临床价值分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008, 24(6):434-436.
- [7] De Marzi P, Bergamini A, Luchini S, et al. Hysteroscopic Resection in Fertility -Sparing Surgery for Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Safety and Efficacy [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(7):1178-1182.
- [8] 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 [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(5):1115-1123.
- [9] Marton I, Vranes HS, Sparac V, et al. Two cases of successful pregnancies after hysteroscopic removal of endometrioid adenocarcinoma grade I, stage IA, in young women with Lynch syndrome[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2014, 15(1):63-66.
- [10] 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[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8):13804-13810.
- [11] 李春梅,罗颖,毛邱娟,等. 宫腔镜电切术联合孕激素对早期子宫内膜癌保留生育功能治疗 8 例分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(3):224-226.
- [12] 曾敏. 宫腔镜电切术联合孕激素对早期子宫内膜癌患者生育功能的影响[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(36):123-124.
- [13] 郭奇桑,隋龙. 子宫内膜癌保留生育功能的宫腔镜切除联合孕激素治疗(附 6 例报道)[C]. 中华医学会第十次全国妇产科学术会议妇科内镜会场(妇科内镜学组),中国福建厦门, 2012.
- [14] 邓泽文,赵祎琪,曾玺,等. 宫腔镜联合孕激素治疗年轻患者早期子宫内膜癌的疗效及预后分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(5):366-369.
- [15] 罗敏. 宫腔镜电切术联合孕激素治疗早期子宫内膜癌患者 5 例临床分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(13):1902-1903.
- [16] 胡春艳,田燕妮,刘晨,等. 地屈孕酮联合宫腔镜电切治疗早期子宫内膜癌 30 例及对生育功能的影响[J]. *中国药业*, 2015, 24(19):102-103.
- [17] 俞玫君,刘巧英. 采用宫腔镜电切术联合孕激素对早期子宫内膜癌保留生育功能治疗患者 5 例观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016(S2):258-259.
- [18] Arendas K, Aldossary M, Cipolla A, et al. Hysteroscopic resection in the management of early-stage endometrial cancer: report of 2 cases and review of the literature [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22

- (1): 34–39.
- [19] Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease [J]. *Gynecol Oncol*, 1992, 46(2): 145–149.
- [20] Vilos G A, Edris F, Al-Mubarak A, et al. Hysteroscopic surgery does not adversely affect the long-term prognosis of women with endometrial adenocarcinoma[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2007, 14(2): 205–210.
- [21] 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[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14: 2.
- [22] Tong XM, Lin XN, Jiang HF, et al. Fertility-preserving treatment and pregnancy outcomes in the early stage of endometrial carcinoma [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2013, 126(15): 2965–2971.
- [23] Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives[J]. *Int J Womens Health*, 2014, 6: 691–701.
- [24] Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2): 288–293.
- [25] Fan Z, Li H, Hu R, et al. Fertility-Preserving Treatment in Young Women With Grade 1 Presumed Stage IA Endometrial Adenocarcinoma: A Meta-Analysis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(2): 385–393.
- [26] 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)[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 868–874.
- [27] Kalogiannidis I, Agorastos T. Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31(1): 13–17.
- [28] Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(4): 261–266.
- [29] Jernigan AM, Maurer KA, Cooper K, et al. Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(3): 350–351.
- [30] 关炳生, 王存川. 内镜下减肥手术的研究进展[J]. *中华肥胖与代谢病电子杂志*, 2015, 1(3): 153–156.
- [31] Kasama K, Mui W, Lee WJ, et al. IFSO-APC consensus statements 2011[J]. *Obes Surg*, 2012, 22(5): 677–684.
- [32] Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(1): 63–66.
- [33] Upala S, Anawin S. Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2015, 11(4): 949–955.
- [34] Benito V, Lopez-Tomassetti E, Esparza M, et al. Bariatric Surgery: Does It Play a Role in Fertility-Preserving Treatment Among Obese Young Women With Endometrial Cancer? [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(5): 906–909.
- [35] Neff R, Havrilesky LJ, Chino J, et al. Bariatric surgery as a means to decrease mortality in women with type I endometrial cancer – An intriguing option in a population at risk for dying of complications of metabolic syndrome[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(3): 597–602.

(收稿日期: 2017-09-29)

[本文编辑 杨晓园]

(上接 p282)

志, 2016, 32(2): 113–116.

- [31] Ding D, Liu X, Duan J, et al. Platelets are an undicted culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(4): 812–832.
- [32] Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(10): 2698–2704.
- [33] Bulun SE, Yang S, Fang Z, et al. Estrogen production and metabolism in endometriosis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 955: 75–85.
- [34] Trukhacheva E, Lin Z, Reierstad S, et al. Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2): 615–622.
- [35] Zhang Y, Zhang Y, Zhao C, et al. Reduced alternative splicing of estrogen receptor alpha in the endometrium of women with endometriosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 110176–110186.
- [36] Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis [J]. *Semin Reprod Med*, 2010, 28(1): 36–43.
- [37] Zhang Q, Ding D, Liu X, et al. Activated Platelets Induce Estrogen Receptor  $\beta$  Expression in Endometriotic Stromal Cells [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 80(3): 187–192.
- [38] 宋晓峰, 王宁, 李亚莎, 等. 雌二醇对 EOMA 细胞增殖、ER $\alpha$ 、ER $\beta$  及 VEGF 表达的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(14): 1878–1880.

(收稿日期: 2018-01-10)

[本文编辑 王琳]