

2015 ESGO: 子宫内膜癌患者保留生育功能的临床建议

作者：陈婷婷 张师前, 山东大学齐鲁医院妇科

来源：张师前（微信公众号）

2016-2-19

原文发表于 Int J Gynecol Cancer 2015; Received December 6, 2014, and in revised form May 5, 2015. Accepted for publication May 8, 2015.

子宫内膜癌是常见的妇科肿瘤，在发达国家的发病率逐年递增。1 患者主要是绝经后妇女，平均年龄 61 岁，其中大约 5% 的患者小于 40 岁。1, 2 由于现代女性推迟了生育年龄，有不少绝经前未生育的妇女诊断为 EC。遗传倾向（如 Lynch 综合症），肥胖，多囊卵巢综合征，无排卵周期，这些造成机体高雌激素状态的因素，均为 I 型 EC 的主要诱因。由于早期会出现不规则的阴道出血，90% 的患者发现时为早期高分化子宫内膜样腺癌（FIGO 分期 IA—局限于子宫内膜或浸润到子宫肌层的浅层）。3 EC 的标准治疗是子宫切除+双侧子宫附件切除+/-盆腔或腹主动脉旁淋巴结清扫，可以达到 93% 的总存活率（OS）和 99% 疾病相关存活率。4 但是对于年轻女性，标准疗法会使其丧失生育能力，极大的影响其生活质量。因此对于这类特殊患者，更多的选用大剂量口服避孕药治疗，如甲孕酮（MPA）、甲地孕酮（MA），最近也有利用左旋 18 甲基炔诺酮宫内节育器治疗的报告。

目前大多数研究报告是回顾性研究，并且均为小样本研究，各研究的治疗方法和纳入标准也不同。所以从中总结出适用的结论并非易事。Gallos 等人 2012 年的研究项目是目前最大的相关系统综述 7，其中包括了 34 项原始数据，共纳入 408 名保守治疗 EC 的患者。接着 2013 年，一项来自韩国的大系列研究纳入了 148 名保守治疗的 EC 患者。10 这些数字以及越来越多的事实证明了这种情况很少见，因此我们需要更多的信息，来帮助这类患者得到最佳治疗。

在对 EC 患者施行保守治疗前，主治医师要考虑 2 个问题：第一，评价肿瘤的临床病理和生物学行为，如组织学分型，分级，肌层浸润的程度，有无脉管浸润；第二，确定最佳药物，剂量，治疗时间以及随访方案。

本文将尽量阐述以上提及的问题并制定保留生育功能要求的 EC 患者的治疗指南。尽管数据相对缺乏，证据等级也不高，但有生育要求的 EC 患者将越来越多。本文将总结临床治疗建议，来帮

助对这类 EC 患者的临床建议与治疗。本文通过回顾 EC 患者保守治疗研究的原始数据（包括已经发表的系统综述和未在系统综述内的实验室研究）并与 ESGO 工作组达成共识，总结出相关建议。

1.病人的纳入标准：确诊为 1A 期，G1 的子宫内膜癌患者

几乎所有的临床医生都认为，只有要求保留生育功能的 1A 期（未浸润到子宫肌层）G1 的 EC 患者，才能行保留生育功能的治疗。同时要求患者对孕酮治疗有效，并且发展为晚期疾病的可能性较小。这表示患者有持续性病灶和/或复发后，仍能行简单的子宫切除术治疗，保守治疗不能影响其良好预后。但是除非行子宫切除术，目前没有准确估计 EC 分级分期的诊断工具，因此我们需要劝告那些肿瘤中等分化以及 1A 期以后的病人。总之，医生需要在开始孕酮治疗前尽可能排除晚期病人和肿瘤低分化病人。

通过 20 世纪 80 年代的 GOG 的研究发现，影响 EC 患者出现淋巴结转移的最重要的预后因素是肿瘤的分级和基层的浸润深度。G1 并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%。显然，满足这两项的患者预后很好，5 年无病生存率可达 95%。^{3,11,12} 然而，不通过子宫切除术来准确诊断分级和分期，这并非易事。

2.确定分级：刮宫术 vs 子宫内膜采集术（pipelle biopsies）

EC 的分化程度是预测疾病分级和孕酮疗效反应的最重要的指标。Duska 等人¹³回顾了年龄小于 40 岁的 EC 患者，发现其中只有 G1 的 EC 患者能够预测到疾病 I 期。另外，Thigpen 等人¹⁴发现 G1 EC 患者对 MPA 的反应率为 37%，而 G3 EC 患者仅为 9%。

子宫内膜活检是 EC 确诊的基础检查。近来多通过刮宫术和子宫内膜采集术来获取子宫内膜组织进行组织学诊断。在研究中通过这两种方法得到的最初诊断的结果，和患者行子宫切除术后样本的组织学最终诊断结果进行比较，两结果的不符率可达到 20%。¹⁵ 两方法进行比较，刮宫术的准确率要高于子宫内膜采集术。雷涛等人¹⁵研究发现，对于 G1 EC，通过刮宫术诊断的肿瘤分级结果中只有 8.7%在最终诊断中升级，而子宫内膜采集术的结果中有 17.4%，两者具有统计学差异（ $P=0.007$ ）。除此之外，刮宫术更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，但是还未有前瞻性研究来证明。¹⁶

建议：推荐使用刮宫术进行组织学诊断。

3.I 型 EC 在组织学诊断和分级诊断上存在的困难

在 Kaku 等人 17 的研究中，子宫内膜增生或 EC 患者的组织样本由 3 名病理学专家再次诊断，39 例中只有 19 例最初诊断是正确的，剩余 20 例要么升级要么降级。另外，在来自日本的 2 期研究中，47 例中有 7 例前后组织学诊断不一致，其中 5 例从 G1 降为非典型增生，2 例从 G1 升级为 G2。18 进一步证明了，比较和解释保守治疗 EC 的研究结果的困难，尤其是现有的大部分研究都没有对最初诊断进行集中地病理回顾。因此，很多分析的病例中包含有假性 EC（后证明仅仅是非典型增生），所以可以有较高的临床缓解率。因此对最初的病理诊断，由多位经验丰富的组织病理学专家进行回顾，对于提高组织学诊断的准确性很有必要。

建议：所有样本应由两位病理专家进行诊断。如果只有 1 位病理学家，可以考虑显微照片的数字图像传输，远程会诊。

4.判断分期：根据影像学判断子宫肌层浸润程度

子宫肌层浸润程度是晚期 EC 患者第二个重要的预后因素。3,19 浅肌层浸润的患者，5 年总生存率为 80%~90%。当肿瘤浸润至深肌层，5 年总生存率降为 60%。20 因此，确定肌层浸润程度对于能否行保守治疗非常必要。经阴道超声波检查（TVUS），CT 扫描以及 MRI 扫描的敏感性及其特异性已经有研究报道。20,21 大多数研究认为加强 MRI 扫描是术前诊断肌层浸润程度最准确的方法，并且已有相关的 meta 分析证明。22 来自于同组的另一个 meta 分析发现，若 MRI 检查为阴性，仅有不到 1% 后来证明为 GI。

TVUS 也可以由有经验的医师较准确地判断肌层浸润程度。在一项前瞻性研究中，TVUS 可达到与 MRI 相当的效能，对于 MRI 检查较困难的地区，TVUS 可以作为替代 MRI 判断肌层浸润的方法。

然而，能够 100% 准确判断肌层浸润的影像方法是不存在的。对于要求保留生育功能的 EC 患者，其中小部分患者有一定程度的肌层浸润，但利用现有的影像学工具还检测不到。例如，Kaku 等人的研究发现，接受保守治疗的 12 名患者，最初认定是没有肌层浸润的，然而，有 2 例因对孕酮治疗没有反应，行子宫切除术后，组织学最终诊断为早期肌层浸润。2 例最初诊断与最终诊断之间只相隔 1 个月。同组的前瞻性研究发现，45 名患者中有 19 名患者，由于复发或保守治疗疗效不佳而行子宫切除术，其中 7 例，行子宫切除术后诊断为早期肌层浸润。18

建议：强化 MRI 是判断肌层浸润程度的最佳选择。

5.治疗药物，剂量，治疗时间的选择以及随访

MPA/MA 和 LNG-IUD 的作用

对于 EC 的保守治疗，在文献中已经描述了多种不同的药物治疗。大多数应用 MPA 或 MA。也有应用促性腺激素释放激素类似物、羟孕酮、来曲唑、他莫昔芬、口服避孕药和 LNG-IUD。几乎没有报道用宫腔镜肿瘤切除术+口服孕激素类药物的治疗方法。然而，至今没有以上方案的疗效比较的前瞻性研究。

比较 MPA 和 MA 的数据存在矛盾。根据一项 meta 分析，使用包括 MPA 在内的其他药物治疗复发的风险要高于使用 MA 治疗的。⁹ 与此相反，此项 meta 分析没有包含的，目前规模最大的研究证明：接受 MPA 和 MA 治疗的患者的完全缓解率相近，但是前者与复发风险的降低明显相关。

有少量的初始报告示 EC 患者使用 LNG-IUD，可以在缓解率上达到与口服孕激素相同的效果。同样，一项前瞻性观察研究发现 14 名接受保守治疗的 EC 患者，只使用了宫内孕酮缓释装置和 GnRH 类似物，也可以达到与 MPA 或 MA 相当的效果，其完全缓解率可达到 57%，复发率为 25%。由于这些有价值的结果，KGOG 正在实行一项前瞻性多中心试验（KGOG2009），分析宫内节育器（LNG-IUD）+口服孕激素的治疗价值。

建议：MPA 和 MA 均可使用。LNG-IUD 的效果还需要更多的试验证明。初始结果令人鼓舞。

6.孕酮的剂量

尽管孕酮的使用已经是年轻 EC 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，药物的剂量各不相同，MPA 为 100~1200mg/d，MA 为 40~600mg/d。但是大部分研究都是小样本和回顾性研究，由于这些研究固有的非均质性，所以很难得出用药剂量的明确结论。一项来自 GOG 研究，治疗晚期 EC 和复发 EC，口服大剂量 MPA 治疗（200 vs1000mg）并没有明显获益。¹⁴

相反，对于 MA，Eftekhari 等人的 21 例的小样本研究可能证明，MA 剂量的增加可使患者获益。以口服 MA 160mg/d 连续治疗 3 个月，初始反应率为 28%，剂量加倍治疗 6 个月后，增加了 56%的反应率。但是增加的反应率是由于药物剂量加倍还是治疗时间的延长所致，目前还不清楚。

29

大多数研究没有报道高剂量孕酮治疗有明显的毒性反应。然而，一项来自日本的研究结果中，有 3 名患者发生了 3 级毒性反应——2 名体重增加，1 名肝功能障碍。没有研究报道有病人发生治疗相关的血栓栓塞或死亡。

建议：根据大多数研究报告，建议 MPA 400~600mg/d，或者 MA 160~320mg/d。

7.治疗时间

孕酮的最佳治疗时间至今还没有决定。在一篇包含 231 例文献的综述中，47%的治疗时间不超过 6 个月，17%在 7 到 9 个月之间，13%超过 9 个月，剩余 23%没有治疗时间的数据。6 一项来自韩国的回顾性队列研究，孕酮中位治疗时间为 8 个月（范围 2~31 个月），达到完全缓解的中位治疗时间为 18 周（范围 8~55 周）。10 一项日本的前瞻性研究，孕酮治疗时间为 26 周，12 名完全缓解患者中，治疗 8 周只有 6 名（50%）即达到完全缓解，治疗 16 周有 11 名（91%）达到完全缓解。

18Koskas 等人 9 研究中，72.4%的患者 6 个月内得到缓解，并且治疗时间的延长意义不大（78%的患者 12 个月内缓解）。由于不同研究的治疗方案的异质性，不容易对治疗时间达成一致。然而，大多数研究同意治疗时间应至少持续 6 个月。

建议：孕酮连续治疗至少 6 个月可能得到缓解。治疗时间超过 6 个月发生“迟发缓解”的证据不足。

8.治疗期间及缓解后的随访

在最大的回顾性队列研究以及前瞻性队列研究中，完全缓解定义为没有任何形式的增生。10,18 两项研究的随访间期是 2 到 6 个月。然而，两项研究结果表明，治疗结束后的前 6 个月没有发生疾病进展的患者。因此，较早的随访不是必要的。

目前，还没有随访的标准方案。为了证明完全缓解，必须要有子宫内膜活检的组织学诊断。根据一项小样本前瞻性观察型的研究，随访行子宫内膜抽吸活检的可靠性不如传统的刮宫术。30

因为复发率可达到 40%，假如患者完全缓解，建议尽量及早怀孕。7 虽然还没有复发的确切时间，但完全缓解 1 个月后开始随访还是可取的。一旦怀孕，要对患者密切随访，每 6 个月查看症状和行子宫内膜取样活检，监测肿瘤的早期复发。

完成生育后，研究者建议患者行子宫切除术（切除或不切除双侧子宫附件）以免晚期复发。17 另外，由于 PCOS 等疾病，使用非对抗雌激素等诱发因素若未被纠正，可能会导致 EC。对所有完成生育的 EC 患者，医生应与患者讨论是否行子宫切除术并且签署知情同意书。

对于不想立即怀孕的患者，应行低剂量孕酮维持治疗或放置含有孕酮的宫内节育器。放置节育器的另一个优点是可以保证患者依从性。一项来自韩国的研究分析到，以上提及的维持治疗方案与降低复发率显著相关。¹⁰

建议：在患者开始治疗 6 个月之后，行第一次刮宫术判断疾病缓解程度。如果不计划近期怀孕，推荐维持治疗。由于 EC 的高复发率，一旦生育完成，建议及早行子宫切除术。

9.特殊问题与困境：检测孕激素受体

部分研究试图确定，雌激素和/或孕激素受体 PgR 的存在对于预测 EC 的内分泌治疗，是否是一项可靠因素。Duska 等人¹³的研究发现，雌激素/孕激素受体的存在与否，在缓解者和未缓解者上具有可比性。然而，有些研究表示，孕酮的反应性与孕激素受体的存在与否显著相关。Ehrlich 等人³¹详细检查孕酮治疗的晚期和复发 EC 患者发现，60%PgR 阳性及 18%PgR 阴性的患者对孕酮反应良好。因此，Ingram 等人³²研究认为 PgR 缺失是 EC 的最重要预后因素。最后，一个 Yamazawa 等人³³所做的包含 9 例的前瞻性研究发现，表达 PgR 的患者和 50%的 PgR 阴性的患者可以达到完全缓解。

建议：没有必要做常规 PgR 表达的检测。尽管其表达可能是疾病缓解的预后因素。对 PgR 阴性的患者采取内分泌治疗也是可行的，因为其中有相当的一部分患者治疗是有效的。

10.并发卵巢癌或发生卵巢转移

年轻的 EC 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。³⁴一项多中心回顾性研究发现，在 102 名 EC 患者，有 25%同时发生卵巢癌或有卵巢转移。³⁵但是这个比例包含了各期各级的 EC。在 26 名接受保守治疗的患者中（假定为 G1 或无肌层浸润），只有 1 名在治疗失败后发现同时存在卵巢癌。另一项相似的研究中，37 名 EC 患者，有 4 名（11%）发现存在卵巢恶性肿瘤。³⁶然而，没有研究根据分级分期进行分层，所以很难计算 1A 期 G1 EC 同时发生卵巢癌或卵巢转移的发生率。在一项多中心回顾性研究中，手术治疗的 471 名年轻 EC 患者，没有同时发生卵巢癌或卵巢转移的病例。³⁷

Signorelli 等人的研究认为，要求保留生育功能的 EC 患者最初应常规行腹腔镜检查，排除卵巢肿瘤同时存在的可能。在 21 名行保守治疗的患者中，尽管之前做了加强 MRI 扫描和腹腔镜检查，仍有 2 名患者在治疗失败后发现卵巢癌的存在，直径大小分别 15mm 和 12mm。³⁸Laurelli 等人³⁹也采用了腹腔镜检查来排除患者同时存在卵巢肿瘤，并且至今没有发现有患者出现卵巢肿瘤。最

后，Yamazawa 等人报告了 2 名发展为复发 EC 的患者，开始 MPA 治疗得到完全缓解后，之后在行子宫切除术时发现存在卵巢肿瘤，其中 1 名患者的病变大小仅为 1cm。³²

建议：必须用影像学工具，如 MRI、经阴超声，来排除可疑的卵巢疾病。应与患者讨论是否行诊断性的腹腔镜手术，但没有证据支持其作为常规检查。

11.无效者及部分缓解者

保守治疗的 EC 患者行 MPA 或 MA 治疗最有可能在治疗的前六个月缓解。6 个月仍未缓解者即为无效者，未完全缓解即为部分缓解者。

建议：病人病灶长期存在，建议行子宫切除术根治。应与患者讨论并决定双侧子宫附件是否切除，病人尤其是要了解发生卵巢癌和卵巢转移的风险。治疗 6 个月后病人部分缓解，可以继续给予甲孕酮治疗 3 到 6 个月。

12.复发

保守治疗的 EC 的复发率一直在 30%~40%之间，中位复发时间为 15 个月（4~66 个月）。^{5-7,10} 另外，最近的 Koska 等人⁹ 做的 meta 分析发现，在至少 5 年内，随着时间的延长，复发的可能性越高。以上意味着有相当一部分患者会在疾病缓解后不久，还未完成生育就会复发。

数据表示复发 EC 孕酮治疗仍然有效。Perri 等人包含 27 例样本的研究中，24 名初始治疗有效的患者有 15 名在第一次孕酮治疗后复发，这其中有 11 名继续孕酮治疗仍然有效，并有 3 例妊娠。⁴⁰ 另外，Park 等人研究了 33 名初始治疗有效的患者复发后再次孕酮治疗，5 名患者共生育了 6 个健康的后代，随后 51 个月的随访中，没有人死于 EC。⁴¹

建议：初始治疗有效后复发的患者，继续孕酮治疗仍然有效。

13.成功率和妊娠结果

目前发表的关于 EC 保守治疗的综述大多认为孕酮治疗的患者，大约 75%有效。Gallos 等人的 meta 分析结果报告，总缓解率为 76.2%（95%置信区间，68%~85.3%）。⁷ 另一篇综述报告 12 个月的缓解率为 78%。⁹ 前两者与来自韩国研究的 77.7%的缓解率具有可比性。¹⁰

希望生育的女性应在达到完全缓解后尽早妊娠。一项韩国的研究发现，妊娠与复发风险的降低明显相关。⁴² 可能与妊娠可以阻止非对抗性雌激素引起复发的恶性循环有关。Gallos 等人的研究

中，325 名孕酮治疗的患者中，75 名完成了至少一次妊娠，活产率 28%（95%CI，21.6~36.3）。在同一个 meta 分析中，利用辅助生殖技术的活产率为 39.4%，自然妊娠的仅为 14.9%。⁷

现有的数据显示，保守治疗 EC 患者完全缓解后，辅助生殖可能是安全的。

Park 等人⁴²报告，接受辅助生殖的患者和自然妊娠的患者 5 年无病生存率具有可比性。另外，至少 1 次妊娠的患者的无病生存率明显高于没有妊娠的患者。Ichinose 等人也证明了妊娠可以使患者受益，在此项研究中，生育过的患者复发的可能性要低于没有生育过的患者。另外，排卵药物使用与否的差异并不重要。⁴³

建议：完全缓解率可达 75%。鼓励患者肿瘤完全消退后尽早怀孕。病人若有不孕史或不孕的高危因素（肥胖，PCOS，糖尿病，不排卵综合征），应推荐辅助生殖。

14.最后的注意事项/未来的发展方向

将来越来越多的 EC 患者将考虑保留生育功能的治疗。妇科肿瘤协会需要对如何在不损害生存率的情况下保守治疗 EC 患者的问题上达成共识。但是，由于生育年龄的但未生育的 EC 患者很罕见，所以达成共识并不容易。因为只会有一小部分的 EC 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。孕酮的使用也许可以为早期 EC 患者的治疗和妊娠取得不错的结果。

尽管 EC 患者保守治疗复发率很高，但死亡率很低，这是因为复发患者只能行子宫切除术挽救。在报告的 408 名保守治疗的患者中只有 2 例死亡，一例是由于反复复发后同时发生子宫内膜癌、卵巢癌和原发性腹膜癌，另一例是由于复发后为避免绝经症状，只行子宫切除术未切除双侧子宫附件而发生卵巢癌。⁷ 因此，死亡率很低并且是可以接受的，然而，也有可能更多的死亡病例未被记录。

EC 细胞系的转化研究最近有一个关于使用降糖药二甲双胍对 EC 细胞的作用的有趣发现。这些研究发现二甲双胍可抑制 EC 细胞的生长，在有胰岛素抵抗的 EC 患者身上具有抗肿瘤活性。⁴⁴⁻⁴⁷ 尽管研究很少，但这些研究结果可以为 EC 保守治疗提供更多的靶点，尤其是对同时有 PCOS 和胰岛素抵抗的患者。一项前瞻性 II 期试验已经启动，这项研究有可能阐明二甲双胍与孕酮合用的作用以及 EC 早期积极控制体重的意义。⁴⁸

依据癌症家族史⁴⁹和错配修复蛋白的表达⁵⁰（微卫星不稳定性检测和免疫组化分析）情况，建议年轻的 EC 患者做针对 Lynch 综合症的基因检测。这提醒患 Lynch 综合症的患者需要密切随访

和治疗。关于患 Lynch 综合症的患者是否应行保守治疗仍无定论，高雌激素状态可能是早期 EC 的诱因使这个问题更加复杂。

治疗的主要部分是与患者充分讨论。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。所有之前的建议都需要完善解释，因为这些研究大多数是基于回顾性的低等级证据。这些建议可以指导年轻 EC 患者的保守治疗，但不能替代个体化治疗的基本原则，因为每一个患者都有不同的特点，需求和预期。

英文原文：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 Jul 16.