

# 早期子宫内膜癌诊疗研究

彭端龙<sup>1,2</sup>, 黄浩<sup>1,2</sup>

(1.广东医科大学,广东 湛江 524000;

2.南方医科大学附属南海人民医院妇科,广东 佛山 528000)

**摘要:**多数子宫内膜癌早期可有症状,根据发病的危险因素、临床症状、体征、辅助检查及术中的相关手段进行评估,及早发现并治疗,预后良好。低危患者实施淋巴结的切除,对其预后可能无影响,还可能增加术中及术后并发症。而子宫内膜癌淋巴结转移的特征为跳跃性转移,术前诊断存在局限性,手术病理分期仍是评估其转移状态的最佳方法,并为其预后及辅助治疗提供了一定的帮助。本文就子宫内膜癌的诊断及淋巴结切除指征、手术、预后及保留生育功能的治疗作一综述。

**关键词:**子宫内膜癌;全面分期手术;淋巴结切除;淋巴转移

**中图分类号:**R737.33

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2020.01.017

**文章编号:**1006-1959(2020)01-0051-03

## Research on Diagnosis and Treatment of Early Endometrial Cancer

PENG Duan-long<sup>1,2</sup>, HUANG Hao<sup>1,2</sup>

(1.Guangdong Medical University,Zhanjiang 524000,Guangdong,China;

2.Department of Gynecology,Nanhai People's Hospital,Southern Medical University,Foshan 528000,Guangdong,China)

**Abstract:**Most endometrial cancers may have symptoms at an early stage. They are evaluated according to the risk factors, clinical symptoms, signs, auxiliary examinations and related methods during the operation. Early detection and treatment have a good prognosis. Resection of lymph nodes in low-risk patients may have no effect on their prognosis and may increase intraoperative and postoperative complications. Lymph node metastasis of endometrial cancer is characterized by skipping metastasis, and there are limitations in preoperative diagnosis. Surgical pathological staging is still the best method to evaluate the metastasis status, and it provides certain help for its prognosis and adjuvant treatment. This article reviews the diagnosis of endometrial cancer and indications for lymphadenectomy, surgery, prognosis, and fertility-preserving treatment.

**Key words:**Endometrial cancer;Comprehensive staging;Lymph node resection;Lymphatic metastasis

子宫内膜癌(endometrial cancer)是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,主要表现为不规则阴道出血、异常阴道排液等,约 73%的子宫内膜癌患者在 I 期即可确诊,且术后 5 年总生存率为 85%~91%<sup>[1]</sup>。因此,初期的预防、尽早的发现和及时的治疗对于子宫内膜癌患者的预后非常重要。而早期内膜癌的术前及术中诊断、高、低危因素的准确识别、淋巴结切除的指征及其预后的意义尚存在争议,本文现就其进行综述,以期为该病的诊治提供一定的参考。

### 1 诊断

**1.1 临床表现** 子宫内膜癌常发病于绝经后,约 90%的患者初期可有不规则阴道流血或排液等症状,少数可出现下腹痛及不适。查体:子宫轻度至中度增大,宫体稍软,偶可见阴道的癌组织,子宫及附件区可伴有压痛。而对于有不孕症、月经淋漓不尽、多囊卵巢综合征、卵巢颗粒细胞瘤、卵泡细胞肿瘤、肥胖、糖尿病、高血压、长期使用他莫昔芬,有乳腺癌、子宫内膜癌和林奇综合症家族史的患者更应警惕。

**1.2 组织学诊断与细胞学筛查** 子宫内膜活检术评估子宫内膜癌病理状态较为直接、易行且高效,但存在准确性不高,较局限等缺点;诊断性刮宫具备分段诊刮的特点,在病理上诊断子宫内膜癌的价值可观,但值得注意的是诊刮为盲刮,对较小的、位于子宫角

的病灶,仍可能漏诊,且诊刮无法判断肌层浸润和分期,术后病理分期上升率达 20%左右<sup>[2,3]</sup>。临床对于疑似内膜病变但病理诊刮阴性的患者,需注意随访;宫内毛刷、宫腔细胞吸引器、子宫冲洗等方法可作为细胞学筛查的重要手段,筛查的准确率较客观。

**1.3 宫腔镜** 宫腔镜下活检具有直观、视野清晰等优势,对部分早期隐匿性的癌变患者的价值较高,如行阴道 B 超内膜厚度正常,或诊断性刮宫、活检阴性有出血等症状的围绝经期患者均可考虑实施。有研究显示<sup>[4]</sup>,术前宫腔镜的使用与否可间接影响腹腔液细胞的播撒;而术中宫腔压力控制小于 10.7 kPa,可明显降低宫腔癌细胞的扩散率。陈娇等<sup>[5]</sup>将 84 例高危型子宫内膜癌患者分成诊刮组与宫腔镜活检组,术后随访的 5 年总生存率及无进展生存率均无明显差异。尽管如此,尚无前瞻性研究表明腹腔细胞学阳性对患者预后有影响,诊刮对已明确诊断或高度怀疑子宫内膜癌的患者还需慎用<sup>[6,7]</sup>。

**1.4 影像学诊断** 经阴道 B 超可通过组织声抗不同形成的界面清晰显示癌变子宫有无轮廓增大,宫腔内膜厚度(绝经后 $\geq 5$  mm,绝经前 $\geq 10$  mm)、有无实质不均回声等情况,并能提示子宫肌层有无浸润或浸润深度等情况,但对于子宫内膜癌中血流信号差的小病灶仍存在较多的漏诊。有研究表明<sup>[8]</sup>,在判断宫颈间质受累或子宫肌层深度浸润时,增强 MRI 的敏感性、特异性均表现出优势;但对于子宫外病灶的检出率相对较低,如其对大于 1 cm 的腹膜后淋巴结转移的敏感性仅为 50%,极易漏诊。另有研究显示<sup>[9]</sup>,

**作者简介:**彭端龙(1992.12-),男,江西吉安人,硕士研究生,主要从事妇科肿瘤方向的研究

**通讯作者:**黄浩(1962.11-),男,广东佛山人,本科,主任医师,硕士生导师,主要从事妇科肿瘤方向的研究

PET/CT 对淋巴结检测的整体特异性为 94.7%,而敏感度仅为 63.0%,对判断淋巴结转移也不敏感,但对于不能耐受大手术的患者可作为不切除淋巴结的评判依据之一。

**1.5 CA125、HE4** 目前 CA125 也是一个诊断及观察子宫内膜癌疗效的临床指标。研究表明<sup>[9]</sup>,CA125 虽对子宫内膜癌患者具有一定的筛查价值,但在早期患者中的总体阳性率仅有 14%~33%。此外,如合并其他的良恶性疾病,可能影响该指标的判断。人附睾分泌蛋白 E4(HE4)是一种新的肿瘤标志物。研究显示<sup>[10]</sup>,肿瘤直径>2 cm 和肌层浸润深度>50%与 HE4 水平升高密切相关,如以 70 pmol/L 为界时,灵敏度为 59.4%,特异度为 100.0%,阳性预测值可达 100.0%,阴性预测值仅为 71.5%。而联合检测 CA125 及 HE4 对发现早期病变、判断肿瘤浸润深度等均有益。

**1.6 术中评估** 有研究显示<sup>[11]</sup>,术中发生腹膜后转移淋巴结中直径<2 mm 的肿瘤患者可达 37%,仅通过术中的触视觉而去判断淋巴结转移的情况,漏诊率高达 36%。另有研究显示<sup>[12]</sup>,术中冰冻切片与术后病理的对照发现早期患者的子宫肌层浸润深度、组织学级别及术后病理的误差率分别可达 33%、42%及 18%。因此,仅依靠术中冰冻结果而决定是否行手术分期至今仍存在争议。

**1.7 前哨淋巴结** 近年来该技术发展迅速,特别是对于子宫内膜癌早期患者,确定各个部位有无淋巴结转移或进行个体化的淋巴结切除都具有重要的意义。NCCN 指南也推荐前哨淋巴结检测技术可应用于早期或不能耐受大面积淋巴结切除的患者,但是仍存在染料示踪剂的选择、用量、注射部位、腹主动脉周围前哨淋巴结采样及病理超分期意义不明等问题<sup>[13]</sup>。因此,前哨淋巴结检测能否替代子宫内膜癌全面分期手术仍需进一步研究。

## 2 淋巴结切除及预后

**2.1 切除指征** 早期子宫内膜癌行淋巴结的切除及范围的界定,对患者的合理化治疗有重要意义。研究表明<sup>[11,14]</sup>,临床分期 I 期中术后发现盆腔淋巴结的转移率可达 9%~10%,而临床 II 期则可达 35%。尽管如此,低危型患者淋巴结转移率极小,根据梅奥标准对于满足以下局限于子宫的低危患者可以不切除淋巴结以减少手术的并发症<sup>[15]</sup>:①没有增大的淋巴结;②肿瘤浸润肌层不超过 1/2,宫颈(-);③肿瘤直径小于 2 cm;④高、中分化。因此,根据术前和术中患者的具体情况行选择性、个性化的淋巴结切除似乎更加合理。Karalok 等<sup>[16]</sup>研究表明,如有肿块直径≥2 cm,深肌层浸润,G3 等高危因素同时存在时,其腹膜后淋巴结转移风险率可高达 30%,而对于特殊类型子宫内膜癌(浆液性乳头状癌或透明细胞癌)即使没有肌层浸润,淋巴结转移率也高达 30%~50%。此时术前、

术中仍无法准确识别这些高危因素的方法,而完整的手术病理分期仍有必要<sup>[2]</sup>。

此外,腹主动脉旁淋巴结的转移与 II 型子宫内膜癌、盆腔淋巴结转移(+)、深肌层浸润及 G3 等因素存在相关性,满足以上条件的淋巴转移率会明显升高<sup>[17]</sup>。因此,根据 NCCN 指南建议对于以上高危患者行腹主动脉旁淋巴结应清扫至肾静脉下缘,但如病灶>2 cm、浅肌层、G1~G2 可考虑仅切除盆腔淋巴结。亦有学者认为,若已发生腹主动脉旁淋巴结转移,不排除会有全身转移的可能,手术治疗仍属于局部治疗,此时后续的辅助治疗至关重要。

**2.2 手术方式及预后** 早期子宫内膜癌更趋向于行腹腔镜手术治疗<sup>[18]</sup>。杨纪实等<sup>[19]</sup>比较了不同方式内膜癌的手术疗效,发现腹腔镜手术组术中、术后并发症少于开腹手术组,患者的康复时间更短。说明腹腔镜具有精准、微创等优势,但前提是术者需具备成熟手术经验及无瘤原则的实施,才能使得全面分期术在早期子宫内膜癌患者中的治疗变得安全、可行。

就早期患者而言,手术对其预后的影响可以从是否需行淋巴结的切除、切除的个数及术式的选择等方面进行探讨。研究表明<sup>[20]</sup>,早期患者行淋巴结切除对其预后的影响价值较小,但在高危患者中术后病理淋巴结的阳性转移率高,此时术前分期指导术后的补充治疗仍值得重视。此外,关于淋巴结切除的数量的明确规范尚罕见。有研究显示<sup>[21]</sup>,全面分期术中盆腔、腹主动脉旁淋巴结的切除数应分别多于 15、10 个,而腹主动脉旁淋巴结的切除数少于 10 个可能会成倍增加淋巴结在高危型子宫内膜癌患者中的复发及转移率等风险。但淋巴结数量可作为衡量淋巴切除术是否充分的一种方法,但并不代表淋巴清扫术能够将所有相关区域的淋巴结均切除,且腹膜后淋巴结到底切除多少更有利于患者的预后,仍需进一步研究。

## 3 保留生育治疗

部分病灶仅局限于子宫内膜,并未侵及肌层、低分化且有生育要求的内膜腺癌患者不能接受在该阶段行手术分期治疗<sup>[22]</sup>。针对此类患者现有的保守治疗方法有激素治疗、光动力治疗及宫腔镜联合激素治疗等。

激素治疗的基础源于雌、孕激素受体(ER/PR)的阳性表达率,而相关研究表明早期患者 ER、PE 两者阳性者约 41%~80%<sup>[6]</sup>。孕激素对 ER 有降调作用,并增加 PR 亚基 mRNA 在子宫内膜间质细胞的表达水平,通过受体水平及细胞内酶系统等拮抗雌激素作用,依靠结合蛋白及生长因子等抑制癌细胞的代谢。高效孕激素可作为早期患者的治疗方案之一,包括醋酸甲地孕 160~320 mg/d、醋酸甲羟孕酮 200 mg/d 或局部使用左炔诺孕酮宫内节育器等治疗<sup>[23]</sup>。

光动力学治疗(PDT)是一种新型的治疗方法,其原理在于通过一种无毒的光敏剂于特定的光线下产生具有一定的杀灭癌细胞作用的活性氧。宗丽菊等<sup>[24]</sup>研究发现,PDT可能通过下调 Bcl-2、NF- $\kappa$  的活性引起 Ishikawa 细胞 S 期阻滞和细胞凋亡,可作为一种保守的方法应用于早期子宫内膜腺癌的治疗中,具有一定的成功妊娠率、低复发率,不足之处在于部分患者可表现出面部血管性水肿等过敏反应。

宫腔镜下电切术可提供良好的手术视觉效果,有助于对病灶大小及范围的准确识别,切除病灶并根据病理结果制定治疗的方案。此外,宫腔内操作创伤较小,术后配合孕激素治疗,其不良反应及复发率较低,妊娠率较高,存在一定优势。Ohyagi-Hara C 等<sup>[25]</sup>研究表明,部分早期患者可获益于该方法,少数患者也可因此而完全缓解。

#### 4 总结

对于早期子宫内膜癌,需要注重早期高危发病者的预防,可根据相关症状、术前及术中的诊断结果进行综合性的评估、腹腔镜下手术治疗具有明显优势,高危者可配合辅助治疗来改善预后。部分年轻与生育要求的早期患者也可考虑保守治疗。但目前如何合理评估淋巴结转移的状态仍离不开手术的病理分期,切除淋巴结的分期和指导辅助治疗的意义大于其治疗的价值,相关结果仍有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1]Wang ZQ,Wang JL,Shen DH,et al.Should all endometrioid uterine cancer patients undergo systemic lymphadenectomy?[J]. Eur J Surg Oncol,2013,39(4):344-349.
- [2]魏丽惠,吴小华,刘继红,等.关于《子宫内膜癌腹主动脉旁淋巴结切除的相关问题》和《I 期低危型子宫内膜癌是否需要切除淋巴结?》的专家点评 [J]. 中华妇产科杂志,2016,51(4): 318-320.
- [3]张清鹏.子宫内膜癌术前诊断性刮宫与术后病理诊断差异的研究[J].中国医药指南,2019,17(9):152-153.
- [4]Dovnik A,Crnobrnja B,Zegura B,et al.Incidence of positive peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma after hysteroscopy vs.dilatation and curettage [J].Radiol Oncol,2016, 51(1): 88-93.
- [5]陈娇,孔为民,宋丹,等.宫腔镜检查对 II 型子宫内膜癌患者腹腔细胞学结果及预后的影响 [J]. 现代妇产科进展,2016,25 (4):257-260.
- [6]刘琦,尤志学,李秀琴,等.妇科肿瘤诊疗新进展[M].第 3 版.北京:科学出版社,2018.
- [7]李姣玲,耿秀平,伍素卿,等.经阴道彩色多普勒超声联合血 浆肿瘤标志物检测在子宫内膜癌诊断中的应用[J].中华医学 超声杂志,2015,12(11):894-900.
- [8]陈鸣,刘建华.磁共振成像与术中病灶探查诊断子宫内膜癌 肌层浸润及盆腔淋巴结转移临床价值研究[J].中国实用妇 科与产科杂志,2016,32(2):159-162.
- [9]Presl J,Ovesna P,Novotny Z,et al.Importance of preoperative knowledge of the biomarker HE4 in early-stage endometrial

cancer regarding surgical management[J].Anticancer Res,2017,37 (5):2697.

[10]Angioli R,Plotti F,Capriglione S,et al.The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study[J].Tumour Biol,2013,34(1):571-576.

[11]SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM,Orr J,et al.Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I [J].Gynecol Oncol,2014,134 (2): 385-392.

[12]张英兰,吕昌帅,郎景和,等.子宫内膜癌患者术前诊断与术后 大体病理对比研究[J].国际妇产科学杂志,2016,43(2):187-189.

[13]王延洲,梁志清.前哨淋巴结检测在子宫内膜癌中的临床 意义[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,5(33):451-454.

[14]Koh WJ,Greer BE,Abu -Rustum NR,et al.Uterine neo- plasms, version 1.2014 [J].J Natl Compr Canc Netw,2014,12(2): 248-280.

[15]李状,李力.子宫内膜癌淋巴结转移的评估与处理的现状 [J].国际妇产科学杂志,2018,45(5):500-503.

[16]Karalok A,Turan T,Basaran D,et al.Lymph node metastasis in patients with endometrioid endometrial cancer:overtreatment is the main issue[J].Int J Gynecol Cancer,2017,27(4):748-753.

[17]赵静静,姚丽军,张洁清,等.系统淋巴结切除在子宫内膜癌治 疗中的临床意义探讨[J].实用妇产科杂志,2015,31(5):369-371.

[18]夏玲芳,吴小华.子宫内膜癌的手术治疗[J].中国实用妇科 与产科杂志,2017,33(5):461-465.

[19]杨纪实,周留林,周秋霞,等.腹腔镜下腹主动脉旁淋巴结切 除在子宫内膜癌诊治中的临床研究[J].实用妇产科杂志,2015, 31(3):225-228.

[20]Dowdy SC.Improving oncologic outcomes for women with endometrial cancer: realigning our sights [J].Gynecol Oncol, 2014,133(2):370-374.

[21]May T,Shoni M,Vitonis AF,et al.The role of para -aortic lymphadenectomy in the surgical staging of women with inter- mediate and high -risk endometrial adenocarcinomas [J].Int J Surg Oncol,2013(2013):858-916.

[22]Win AK,Lindor NM,Winship I,et al.Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome[J].J Natl Cancer Inst,2013,105(4):274-279.

[23]Yamagami W,Susumu N,Makabe T,et al.Is repeated high- dose medroxyprogesterone acetate (MPA)therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endome- trial hyperplasia who desire preserving fertility?[J].J Gynecol On- col,2018,29(2):21.

[24]宗丽菊,王颀,刘洪丽,等.光动力学疗法对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞系细胞周期和凋亡的影响[J].基础医学与临床,2015,7(35): 868-872.

[25]Ohyagi-Hara C,Sawada K,Aki I,et al.Efficacies and pregnant outcomes of fertility -sparing treatment with medroxyproges- terone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: Our experience and a review of the litera- ture[J].Arch Gynecol Obstet,2015,291(1):151-157.

收稿日期:2019-10-21;修回日期:2019-11-05

编辑/肖婷婷