

早期年轻子宫内膜癌患者 孕激素治疗的疗效及安全性分析

邢洁 谢幸 于爱军 高永良

浙江省肿瘤医院肿瘤妇科, 浙江 杭州 310022

[摘要] **背景与目的:** 随着近年来子宫内膜癌在年轻人中发病率的上升, 孕激素保守治疗受到关注。本研究探讨孕激素保守治疗年轻早期子宫内膜癌患者的效果及对预后的影响。**方法:** 回顾性分析2002—2014年浙江省肿瘤医院及浙江大学附属妇产科医院共19例早期年轻子宫内膜癌患者激素治疗的相关资料。**结果:** 19例患者中首次治疗完全缓解率为68.4%, 复发率为15.4%, 妊娠生育率为46.2%, 平均随访时间为87.9个月。**结论:** 激素治疗是有生育要求的早期子宫内膜癌患者实现妊娠的有效方案, 但相比传统治疗方案存在一定的复发风险。

[关键词] 子宫内膜癌; 孕激素; 保留生育功能

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.12.009

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)12-0931-05

Efficacy and safety of fertility-sparing treatment with progesterone in young patients with early endometrial carcinoma XING Jie, XIE Xing, YU Ai-jun, GAO Yong-liang (Department of Gynecology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Zhejiang 310022, China)

Correspondence to: GAO Yong-liang E-mail: ylgaoqq@msn.com

[Abstract] **Background and purpose:** The morbidity rate of endometrial cancer is increasing in young patients these years. Fertility-sparing treatment with progesterone was concerned. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of fertility-sparing treatment with progesterone in young patients with early endometrial carcinoma. **Methods:** The data of 19 early endometrial cancer patients fertility-sparing treatment with progestin was reviewed. These patients were treated and followed up at Zhejiang Cancer Hospital and Zhejiang Women's Hospital from 2002 to 2014. **Results:** After primary treatment, 68.4% of patients achieved complete response. The recurrence rate was approximately 15.4% in a median follow-up period of 87.9 months, 46.2% of the patients succeed in giving birth. **Conclusion:** Fertility-sparing treatment with progesterone is an effective method to preserve fertility for early endometrial cancer patients. But it has inherent risks, comparing with the traditional treatment.

[Key words] Endometrial carcinoma; Progesterone; Fertility-sparing treatment

子宫内膜癌是妇科常见恶性肿瘤之一, 约占女性全部新发恶性肿瘤病例的6%, 40岁以下患者占2.1%~14.4%^[1]。年轻患者发病率上升^[2], 许多患者尚未生育, 有保留生育功能的强烈要求, 并且年轻患者术后失去卵巢内分泌功能, 往往需长时间采用激素替代治疗, 增加了患者的痛苦。

由于子宫内膜癌多在早期即出现症状, 将近70%的子宫内膜癌患者在疾病发现时处于临床

I期。并有研究证实, 40岁以下患者子宫内膜癌组织常具有分化程度高、分期早和预后好的特征, 并且孕激素受体阳性率高于40岁以上患者, 激素治疗往往有效。因此, 子宫内膜癌患者保留生育功能及卵巢内分泌功能, 成为近年来较为关注的问题。目前已有不少早期子宫内膜癌采用激素(孕激素、抗雌激素药物、芳香化酶抑制剂、GnRH激动剂)治疗成功且保留生育功能的报道^[3-5]。

1 资料和方法

1.1 病例选择

2002年7月—2014年7月浙江省肿瘤医院和浙江大学附属妇产科医院收治的19例40岁以下早期子宫内膜癌患者。

1.1.1 患者入选标准

①有生育要求,且近期内可实行生育计划;②无肿瘤以外影响生育能力且辅助生殖技术不能解决的因素;③知情同意,由主诊医师详细告知接受子宫内膜癌孕激素治疗可能产生的风险;④良好的依从性,严格依从治疗计划,了解持续性用药的重要性,并且能做到严格遵照医嘱。

1.1.2 治疗条件

①妇科肿瘤医师根据患者各项情况,评估孕激素治疗风险及受益可能,并具有管理此类患者的经验;②专职妇科病理学医师与临床治疗医师合作,专职病理医师复习所有病理切片,给予准确而完整的描述,着重评估激素治疗的高危因素,与临床医师协定治疗期间病理复查的可行性方案;③放射科医师与临床治疗医师配合,仔细读片,判断肿瘤侵犯情况;④生殖内分泌科医师充分了解内分泌治疗对患者的风险,并制定最合适的肿瘤治疗后生殖计划。

1.1.3 完善检查后患者入组情况

①分化程度:除少数为低分化腺癌外,皆为高、中分化肿瘤,并严格排除特殊病理类型,如透明细胞癌、浆液性乳头状腺癌;②肿瘤临床分期 I A期;③肿瘤部位:多数为子宫底病变,排除子宫峡部及子宫下端病变;④影像学检查:未发现合并卵巢癌等其它生殖系统恶性肿瘤。

1.2 治疗方案

采用醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)250 mg/d或醋酸甲地孕酮(megestrol acetate, MA)160 mg/d,首次疗程为3

个月,治疗期间每3个月复查,针对存在中、低分化肿瘤成分的患者,若首次复查为部分缓解,且患者对药物可耐受,则给予药物剂量加倍,达到完全缓解后可选择立即停药或巩固用药3个月。完全缓解后建议患者尽早试孕,如有不孕病史或3~6个月内未试孕成功的患者建议及早行辅助生殖,完成生育后由患者自行选择严密随访或行子宫切除术。完全缓解患者均严密随访,如出现复发则由患者选择再次孕激素治疗或手术治疗。

2 结果

2.1 治疗疗效及转归

在19例早期子宫内膜癌患者中,13例经过激素治疗后达到完全缓解(68.4%),平均用药时间为5.5个月,最长时间为9个月。平均随访时间为87.9个月(随访时间自9~145个月不等)。在完全缓解的患者中,6例实现妊娠(46.2%),均未复发。未实现妊娠的患者复发率为42.9%。

在高分化患者中:病例1达部分缓解,继续激素治疗;病例5、6疾病复发,病例5直接行分期手术,病例6再次激素治疗6个月后达到完全缓解。在非高分化患者中:病例15在达到部分缓解后MA剂量加倍治疗无效,行分期手术。在完全缓解的患者中,病例4、14肿瘤复发,病例4选择再次行激素治疗无效,行分期手术,病例14立即行分期手术,2名患者随访期间均未出现再次复发。病例16用药3个月后,MA加量至320 mg/d继续治疗6个月,最终实现妊娠。病例2激素治疗前曾行宫腔镜电切割,病理提示子宫内膜不典型增生,伴子宫内膜息肉,息肉组织内见中-低分化子宫内膜样腺癌(表1、2)。

2.2 不良反应

病例6口服MPA期间出现空腹血糖升高,改用MA后恢复正常。病例19激素治疗5个月间体重增加15 kg。其余病例均未发现严重不良反应。

表 1 浙江省肿瘤医院和浙江大学附属妇产科医院19例子宫内膜癌患者孕激素治疗结果

Tab. 1 Outcomes of 19 endometrial carcinoma patients from Zhejiang cancer hospital and Zhejiang women's hospital

Case	Age/year	Infertility	Grade	First treatment time/month	PR/month	CR/month	Subsequent treatment	Recurrence treatment	Pregnance
1	25	No	G ₁	9	9	-	MA 160 mg/d	-	0
2	30	No	G ₂₋₃	6	6	6	-	-	0
3	30	Yes	G ₁	6	3	3	-	-	2
4	25	Yes	G ₁₋₂	6	3	3	-	Hysterectomy	0
5	33	Yes	G ₁	12	3	9	-	Hysterectomy	0
6	34	Yes	G ₁	9	3	6	-	MA 160 mg/d*6 months	0
7	39	Yes	G ₁	6	3	3	-	-	0
8	36	Yes	G ₂	9	9	-	-	-	0
9	30	Yes	G ₁	9	3	9	-	-	4
10	31	Yes	G ₁	3	3	3	-	-	1
11	27	Yes	G ₁	6	3	3	-	-	1
12	28	No	G ₁	9	3	6	-	-	1
13	31	Yes	G ₁	9	3	9	-	-	0
14	29	No	G ₁₋₂	3	3	3	Hysterectomy	-	0
15	31	No	G ₁₋₂	17	3	-	MA 320 mg/d Hysterectomy	-	0
16	25	No	G ₂	9	3	9	MA 320 mg/d	-	2
17	30	Yes	G ₁₋₂	3	-	-	Hysterectomy	-	0
18	28	No	G ₂	16	-	-	Hysterectomy	-	0
19	25	No	G ₂₋₃	5	-	-	Hysterectomy	-	0

PR: Partial response; CR: Complete response.

表 2 19例子宫内膜癌患者不同分化程度的治疗及疗效比较

Tab. 2 Efficacy of Fertility-sparing treatment with progesterone in different grade of endometrial carcinoma

Item	I										II-III								
	1	3	5	6	7	9	10	11	12	13	2	4	8	14	15	16	17	18	19*
Consolidation treatment	-	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	-	-	-	-	-
Recurrence	-	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes	-	-	-	-	-
The rate of CR(%)	90.0										44.0								
The average time to CR/month	5.7										4.0								
Recurrence rate(%)	15.4										50.0								

*: The sequence number of the patient; CR: Complete response.

3 讨 论

子宫内膜癌孕激素治疗常用药物有MPA、MA等^[6-7]。它们常见的不良反应有肥胖、肝功能损害、糖尿病、血栓形成等。本研究未出现致死性并发症和不可逆不良反应，仅小部分患者出现体重增加及轻度肝功能损害，因此，激素治疗是安全的。

高雌孕激素状态能抑制激素敏感的肿瘤^[8]，因此，妊娠可能存在巩固治疗作用。本研究患者实现妊娠后均选择严密随访，未出现复发转移。有报道认为对于已完成生育的年轻、低危的患者可长期严密随访^[9]。结合本研究，妊娠后的患者可选择保留子宫及卵巢。

根据Borrow等^[10]的报道，早期子宫内膜癌患者按照NCCN指南治疗，复发率为1%，而ACOG报道孕激素治疗后复发率达50%。Ramirez等^[11]发现高分化子宫内膜癌患者经孕激素治疗复发率为24%，复发时间平均为19个月，且有报道患者死于肿瘤多脏器转移^[12]，故孕激素治疗存在风险。报道的多种巩固治疗方案(如宫内置入曼月乐、GnRHag、口服避孕药、口服黄体酮等^[13-15])，均未证实有显著疗效。因此，复发后的二次治疗非常重要，对19例患者中的复发患者均及时予以治疗，且在随访期间未再次复发，无死亡病例。可见严格筛选、积极的二次治疗及严密随访，可明显增加安全性。

有报道宫腔镜电切割结合小剂量孕激素,也是保守治疗方式之一^[16]。特别是分化程度较低的肿瘤组织,孕激素治疗疗效往往不理想^[17],切除肿瘤更为重要。甚至有报道仅采用多次刮宫,达到肿瘤完全缓解,并实现妊娠^[18]。因此,对于此类患者小区分化程度低,且可切除病灶的患者,可适当放宽保守治疗入选指征。

研究中1例患者复发后予原方案治疗6个月,再次达到完全缓解。在Duska等^[19]的报道中曾有复发患者二次治疗后实现生育。因此,对于首次治疗疗效好的患者,二次治疗可再次选择原方案。

Ramirez等^[11]的研究发现孕激素对癌细胞的作用最早出现在10周后,与本研究相符,故治疗后3个月的首次评估有重要价值。尽管曾有持续用药15个月达到完全缓解后成功妊娠的报道^[20],但本研究结果显示,孕激素保守治疗9个月未能达到完全缓解的患者继续治疗均无效,故可将孕激素治疗期限设为9个月。针对初始治疗有反应,但存在不利因素(如分化程度低、二次诊刮异常组织多等)的患者,应尽早增加药物剂量。

尽管孕激素对各种分化程度的肿瘤均有疗效,但针对高分化肿瘤治疗疗效明显优于中、低分化。因此,对于子宫内膜癌保留生育功能指征的制定和提高中、低分化患者的治疗疗效,仍需进一步探索。

在本研究患者中,已有46.2%在随访期间完成生育,因随访期间有限仍有部分在试孕或辅助生殖治疗过程中,故实际数值可能更高。由此可见,激素治疗在早期子宫内膜癌患者保留生育功能方面有很好的疗效。

综上所述,保留生育功能的治疗对于有生育要求的早期子宫内膜癌患者是一个有效的选择,尤其对于高分化患者疗效确切,但存在一定风险。其最终的有效率、复发率、死亡率等安全性数据及实现妊娠后保留子宫及双附件的安全性仍需更多前瞻性、大样本、多中心研究来进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] PARK H, SEOK J M, YOON B S, et al. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(2): 473-478.
- [2] 徐单红, 项永兵, 金凡. 上海市区女性生殖系统恶性肿瘤发病趋势分析 [J]. *肿瘤*, 2003, 23(4): 268-271.
- [3] 单波儿, 任玉兰, 孙建民, 等. 年轻早期高分化子宫内膜样腺癌或子宫内膜不典型增生保留生育功能的II期临床研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(6): 424-429.
- [4] 汪丽萍, 乔娟, 李海叶, 等. 16例早期子宫内膜癌患者保留生育功能的疗效观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(2): 164-167.
- [5] NEENA P, MICHAEL T, JENNIFER S, et al. Differential Regulation of growth factors and matrix metalloproteinase-1 by estrogen, progesterone, and tamoxifen in normal and cancerous endometrial cells [J]. *J Cancer Mol*, 2009, 4(6): 169-173.
- [6] YAHATA T, FUJITA K, AOKI Y, et al. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(1): 1070-1075.
- [7] PARK J C, CHO C H, RHEE J H. A successful live birth through in vitro fertilization program after conservative treatment of FIGO grade I endometrial [J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 21(1): 567-571.
- [8] 陈晨, 华祖德, 金晓龙, 等. 孕激素治疗子宫内膜癌的形态学观察与治疗机理探讨 [J]. *中华妇产科杂志*, 1997, 32(7): 415-417.
- [9] NIWA K, TAGAMI K, LIAN Z, et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas [J]. *BJOG*, 2005, 1(1): 317-320.
- [10] BORROW C P, BUNDY B N, KU RMAN R J, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 1991, 40(1): 55-65.
- [11] RAMIREZ P T, FRUMOVITZ M, BODURKA D C, et al. Hormonal therapy for the management of grade I endometrial adenocarcinoma: a literature review. [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(1): 133-138.
- [12] CORMIO G, MARTINO R, LOIZZIO V, et al. A rare case of choroidal metastasis presented after conservative management of endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 2044-2048.
- [13] 邓柳枝, 叶青剑, 李小毛. 孕激素或左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜癌的疗效分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(2): 135-138.
- [14] GOTLIEB W H, BEINER M E, SHALMON B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(4): 718-725.

- [15] RANDALL T C, KURMAN R J. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40 [J] . Obstet Gynecol, 1997, 90(3): 434-440.
- [16] 李春梅, 罗颖, 毛邱嫻. 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.
- [17] THIGPEN J T, BRADY M F, ALVAREZ R D, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group [J] . J Clin Oncol, 1999, 17(1): 1736-1744.
- [18] SHIBAHARA H, SHIGETA M, TOJI H, et al. Successful pregnancy in an infertile patient with conservatively treated endometrial adenocarcinoma after transfer of embryos obtained by intracytoplasmic sperm injection [J] . Hum Reprod, 1999, 14(1): 1908-1911.
- [19] DUSKA L R, GARRETT A, RUEDA B R, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger [J] . Gynecol Oncol, 2001, 83(1): 388-393.
- [20] PARK H, SEOK J M, YOON B S, et al. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium [J] . Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(2): 473-478.

(收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-11-10)

《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

来稿请寄: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032 电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766 E-mail: anti-cancer@163.com