

# 医学参考报

## 妇产科学专刊 Obstetrics and Gynecology

第四期 NO.04

### 子宫内膜癌规范化诊疗与新进展

山东大学齐鲁医院 郇潇潇 张师前

**【摘要】**子宫内膜癌为妇科生殖系统最常见的恶性肿瘤，随着临床发病率增高，临床初步诊治也尤为重要，对于不同的病理类型手术范围也略微区别。与此同时分子分型也被越来越多的临床工作者所熟知，其对子宫内膜癌的治疗及预防也有重要意义，免疫组化也越来越多地帮助我们进行内膜癌病理学分类或分子分型分类，希望能为越来越多的临床患者提供精准治疗及预防。

**【关键词】**子宫内膜癌 病理分型 免疫组化 分子分型 治疗

子宫内膜癌是常见的女性生殖道三大恶性肿瘤之一，是一组发生于子宫内膜的上皮恶性肿瘤，最常见为子宫内膜样腺癌，以老年女性多见，现在年轻患者有增加趋势。近年来，子宫内膜癌在人口老龄化和肥胖女性增加的情况下，发病率也逐年上升，子宫内膜癌分子分型的出现为患者预后及治疗提供了重要价值。本篇从发病相关因素、病理分型、分子分型、诊断及治疗与预防等方面对子宫内膜癌进行文献总结。

#### 一、子宫内膜癌的发病相关因素

子宫内膜癌多发于绝经后女性，多发生在50岁以上女性，以50~59岁为主要发病年龄高峰，我国妇女平均发病的年龄为55岁。Bokhman提出，根据发生机制将子宫内膜癌分为I型和II型。I型为雌激素依赖型，其发生可能是在无孕激素抵抗的雌激素的长期作用下，发生子宫内膜增厚、不典型性增生、进而发生子宫内膜癌。I型子宫内膜癌多见，常见于年轻女性，以子宫内膜样癌为主，低级别子宫内膜样癌及其亚型的危险因素均相似。绝经后妇女罹患子宫内膜癌的风险性增高，其风险原因还包括多囊卵巢综合征、产雌激素的卵巢肿瘤、月经初潮年龄小、绝经晚、未产或肥胖。有子宫内膜癌家族史、Lynch综合征或Cowden综合征患子宫内膜癌的危险性也增加。保护性因素包括初产和末次生产时间晚、连续的复合性激素替代治疗、口服避孕药(高效孕激素)、孕激素注射、宫内避孕器、吸烟和输卵管结扎。II型子宫内膜癌为非雌激素依赖性，发病与雌激素无明确关系。病理类型主要包括浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤等。

#### 二、子宫内膜癌分子分型

2013年，癌症基因组图谱(TCGA)收集了373例患者的肿瘤标本和相应的生殖细胞DNA，通过阵列和测序技术对其进行了整合的基因组、转录组和蛋白质组特征分析，研究结果将子宫内膜癌分为4个亚型，即新的分子分型：POLE突变型、微卫星不稳定型(microsatellite instability, MSI)、低拷贝型(copy number low)和高拷贝型(copy number high)。该分子分型对子宫内膜癌的预后具有较高的预测价值，其中POLE突变型预后较好，而高拷贝型预后较差。TCGA研究中用于识别这4个基因组亚组(包括基因组测序)的方法成本高、复杂，不适合更广泛的临床应用。2015年，Talhouk等进一步简化了TCGA检测方法，提出了子

内膜癌前瞻性分子危险分类法(proactive molecular risk classifier for endometrial cancer, ProMisE)，研究选入了温哥华总医院的OVCARE组织库自2002—2009年间被诊断为子宫内膜癌的152例患者，排除了1例接受新辅助化疗的患者，排除了7例测序失败或没有用于POLE或TP53测序DNA的患者，1例剩余肿瘤组织不足以确定错配修复(mismatch repair, MMR)免疫组化状态，最终剩余143例完全可评估的患者，该团队对143例患者首先进行MMR蛋白免疫组化检测dMMR组，第二步测序鉴定POLE突变情况确定POLE突变型，第三步再采用P53免疫组化法检测确定P53突变型与P53野生型。TransPORTEC分子分型则首先评估POLE核酸外切酶结构域突变状态，再通过免疫组化(immunohistochemistry, IHC)联合测序判断MMR蛋白表达，最后经过IHC评估P53，分为p53突变型和NSMP型。2018年，Rajmohan等建议对ProMisE分型流程略作改动，建议首先行POLE测序分组，再行MMR免疫组化检测。2020版WHO女性生殖器官肿瘤将子宫内膜癌分为：POLE超突变型、错配修复缺陷性、p53突变型和无特异性分子特征。

大多数子宫内膜癌为散发性，但约有5%与遗传有关。以错配修复系统基因胚系为特征的Lynch综合征最为常见，另外一种是以PTEN基因胚系突变为主的Cowden综合征。

#### 三、子宫内膜癌病理分型及免疫组织化学标记

第5版WHO女性生殖器官肿瘤对临床病理学类型划分进行了修订，将黏液癌划分为子宫内膜样癌伴黏液分化，剔除了浆液性子宫内膜上皮内癌及神经内分泌肿瘤，新增中肾管样腺癌及鳞状细胞癌。子宫内膜样癌还有伴鳞状分化、伴黏液分化、分泌型、绒毛膜型4个亚型。典型的子宫内膜样癌表现为腺性或绒毛膜性结构，衬覆复层柱状上皮，并伴有拥挤、复杂的分支结构。衬覆细胞一般为柱状，相邻细胞的顶部边界平齐，间质浸润是区分高分化子宫内膜样癌与AH/EIN的关键，表现为缺乏分隔间质(腺体融合或筛状结构)、子宫内膜质改变(促结缔组织反应)或乳头状结构(绒毛膜性结构)。子宫内膜样癌可见局灶鳞状分化，其识别特征包括角化珠形成、细胞间桥，或由胞质丰富、致密嗜酸性、胞膜清楚的多角形细胞构成的实性巢团。一部分子宫内膜病例的柱状细胞不表现为嗜酸性胞质，而是出现单个大的核下或核上糖原空泡，类似于分泌期子宫内膜腺体。黏液性癌中超过50%的癌组织为黏液上皮成分，一般为低级别癌，黏液癌倾向于排列成腺样或绒毛膜性结构，衬覆一致的黏液柱状上皮。黏液表现为嗜碱性小球，或为稍淡染的颗粒状胞质，黏液卡红和CEA阳性，常见鳞状分化，核有轻至中度非典型性；子宫内膜浆液性癌均为高级别癌，复杂的乳头状结构是纯型子宫浆液性癌的典型特征。乳头可为短而分支，并伴透明变性，也可为长而纤细的乳头。衬覆乳头纤维血管轴心的上皮细胞胞质稀少，核大，有非典型性，核仁显著。由于细胞顶部边缘不整齐，腔面常呈扇贝样或破损。可见大量核分裂像。肿瘤浸润肌层时，常形成裂隙状腺体；未分化癌指癌细胞分化极差，不具有上述任何类型上皮特征；去分化癌则为未分化癌和低级别癌成分共同构成；癌肉瘤属于一种

下转第2版

#### 执行主编简介



张师前 主任医师

山东大学齐鲁医院三级教授，博士研究生导师，博士后合作导师。

山东省人民政府妇女儿童智库专家，山东省卫生健康委员会妇幼健康专家组组长，中国医师协会微创妇科肿瘤专业委员会主任委员，中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会副主任委员，山东省疼痛医学会副会长兼妇产科专业委员会主任委员。

全国优秀科技工作者、山东省优秀科技工作者，《医学参考报妇产科学专刊》执行主编。

擅长妇科疑难、复杂性疾病的诊治及妇科肿瘤的综合治疗。

#### 导读

一项卵巢癌治疗与结局的真实世界研究

3版

子宫内膜异位症和子宫腺肌症真的影响子宫内膜癌预后吗

4版

HPV非相关性宫颈癌的前驱病变是否存在

5版

对于HPV A宫颈腺癌患者，HPV竟不可提示预后

6版

妊娠滋养细胞肿瘤化疗后意外妊娠——如何抉择

7版

如何让子宫内膜癌患者获得孕育希望

8版

## 上接第1版

化生性癌，而非上皮-间叶混合性肿瘤；混合性癌由两种或两种以上的癌构成且至少一种为II型癌，但混合性癌不包括去分化癌和癌肉瘤。

免疫组织化学标记时，低级别子宫内膜样癌一般表现为强阳性表达ER和PR，p53不表达，但是也有一些低级别内膜癌中p53呈局灶弱阳性，高级别子宫内膜样癌一般为p53野生型，个别也存在p53突变，75%的子宫内膜样腺癌表现为PTEN表达缺失，子宫内膜样腺癌中CTNNB1突变率为14%~44%，部分子宫内膜样腺癌病例存在β-catenin核表达；子宫颈管内膜癌多不表达ER、PR，弥漫性表达p16或HPV原位杂交阳性；浆液性癌大多存在TP53突变，表现为p53异常表达，超过75%瘤细胞弥漫强阳性表达，但是也有一部分因为p53的截短突变而完全不表达，因此p53在浆液性癌中表现为“全有/全无”的表达形式，并弥漫表达p16，p16可以用来鉴别浆液性癌与其他类型的内膜癌，Ki-67指数非常高者比较倾向于浆液性癌，但是也不能完全除外高级别的子宫内膜样癌，浆液性癌一般存在PTEN表达，无CTNNB1突变以及β-catenin核表达；透明细胞癌一般不表达ER、PR，罕见过表达p53，p53阳性率高于子宫内膜样腺癌，显著低于浆液性癌，仅为25%（阳性界值为50%时），Ki-67指数至少为25%~30%；浆液性癌阴性或弱表达ER、PR，弥漫阳性表达p53，多数病例表达HNF-1B；SCNEC可阳性表达CgA、Syn、CD56、vimentin和CK（点状模式）；未分化癌中仅散在的部分上皮分化细胞强阳性表达EMA和CK18，表达vimentin，不表达ER、PR、E-cadherin、pan-CK。少数细胞可表达嗜铬粒蛋白和Syn。CEA一般可以用来鉴别子宫内膜癌与宫颈腺癌，宫颈腺癌CEA阳性表达。

POLE超突变型60%为高级别，重度异型性，84%有丰富的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL），免疫反应强，16%形态学与浆液性癌交叉，肿瘤分期较早，患者较年轻。微卫星不稳定型（MSI）肿瘤周围有显著的淋巴细胞浸润，肿瘤细胞巢或腺体中淋巴细胞≥42/10HPF，肿瘤异质性，多为未分化癌或去分化癌。低拷贝型（CN-low）为排除性诊断，常规却反特征型指标，微卫星稳定，FIGO分级为G1、G2。高拷贝型（CN-high）多见于浆液性癌、3级的子宫内膜样癌，预后较差，术后需辅助治疗。

## 四、子宫内膜癌诊断

大部分早期子宫内膜癌患者以异常阴道流血或异常阴道排液为主要症状就诊，异常阴道流血多以绝经后阴道流血最常见，未绝经女性也可表现为月经失调，如经期延长、经量增多以及月经周期紊乱等等。异常阴道排液可为浆液性、血性分泌物甚至脓性分泌物等。其他症状还可表现为下腹痛等，若肿瘤累及宫旁、骨盆、侵犯神经还可直接引起腰骶部疼痛，远处转移至骨骼可引起骨疼痛等。

妇科检查早期可无异常发现，晚期可有癌组织自阴道内流出或累及宫颈、阴道、宫旁、骨盆壁，甚至远处淋巴结转移等。

辅助检查可分为检验和影响学检查，子宫内膜癌的肿瘤标记物一般显示为CA125增高。但是若存在子宫内膜病变或炎症，也会存在CA125增高的情况。影像学检查通过超声可对子宫大小、子宫内膜有无增厚，宫腔内有无不均质回声及肌层有无浸润等有大体判断。盆腹腔CT和MRI也对治疗前评估，肌层浸润或宫颈间质有无浸润及淋巴结情况有较准确的判断。主要诊断依据还是依靠病理，来源可以是诊断性刮宫或宫腔镜取材，但是诊断性刮宫和宫腔镜对子宫内膜活检取材的漏诊率也应高度重视，当多次诊刮取得的病理结果与临床怀疑不一致时，推荐行宫腔镜进行直视下取材，必要时可以二次取样给予病理学检查。宫腔镜检查

可直接观察宫腔或宫颈管情况，尤其对取材部位也会有更细致的观察，可以更清楚地帮助临床医生辨别来源宫颈管或宫腔的病变，宫腔镜操作时也应注意对宫腔压力的控制，防止医源性癌细胞播散种植。

使用宫腔镜评估异常出血是常见的。当子宫内膜癌在标准癌症分期期间通过宫腔镜检查腹膜液后被诊断为子宫内膜癌时，手术有时会导致阳性细胞学检查结果。临床意义的恶性细胞学和潜在的肿瘤扩散后宫腔镜诊断子宫内膜癌是不确定的。

## 五、子宫内膜癌治疗

子宫内膜癌治疗的基本原则是以手术为主，放疗、化疗为辅，无论采取微创还是经腹手术，术中都应遵循无瘤原则。对于肿瘤局限于子宫者应进行以基本术式为子宫+双附件±盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除术的全面分期手术，前哨淋巴结切除也可作为系统性淋巴结切除的替代方案，但是对于该侧未存在显影淋巴结的情况，推荐仍需对该侧进行系统性淋巴结的切除。术中需全面探查盆腹腔脏器、腹膜及膈肌情况，对于病理类型为子宫内膜浆液性癌、癌肉瘤及未分化癌还应切除大网膜或切除部分大网膜予以活检，无法进行手术者可选择行盆腔外照射±阴道近距离放疗或考虑内分泌治疗。对于子宫体外有转移的晚期患者或高龄合并症多的患者须经多学科会诊充分评估患者能否耐受手术及术中能否完全切除病灶，也可考虑行肿瘤细胞减灭术。对于存在手术禁忌，无法进行手术的患者可行盆腔外照射±阴道近距离放疗±系统治疗。术后根据病理学危险分级决定术后辅助治疗，潜在高危因素包括年龄≥60岁、深肌层浸润、淋巴管间隙浸润，是补充放疗或系统治疗的指征，I期患者术后以补充放疗为主。ESGO/ESTRO/ESP也针对子宫内膜癌分子分型未知和分子分型已知进行了危险分组，低危患者不推荐进行辅助治疗；中危子宫内膜癌患者行近距离腔内放疗可减少复发风险，也可不进行辅助治疗；高-中危子宫内膜癌患者推荐盆腔外照射，考虑添加辅助化疗，但对于高级别不伴LVS1或子宫内膜样腺癌II期G1的患者可选择单纯阴道近距离放疗；高危患者推荐盆腔外照射联合化疗，化疗首选方案推荐卡铂联合紫杉醇，对于III期或IV期或复发的HER2阳性的浆液性腺癌可加用曲妥珠单抗。对于广泛转移、雌孕激素受体阳性、分化好的子宫内膜样癌患者可进行激素治疗，高效孕酮作为激素治疗药物的首选药物，其他药物包括他莫昔芬、来曲唑等。

随着医疗水平及科技的进步，免疫治疗也随着临床试验的不断验证，逐步进入临床工作中，越来越多地被我们应用到子宫内膜癌的治疗中。抗PD-1抗体帕博利珠单抗在MSI-H/dMMR肿瘤患者和子宫内膜癌患者中显示出抗肿瘤活性。帕博利珠单抗在KEYNOTE-028研究中首次在子宫内膜癌患者中证明了抗肿瘤活性，在PD-L1阳性患者中观察到13%的客观缓解率，在KEYNOTE-016研究的一项前瞻性分析中，帕博利珠单抗对15例dMMR子宫内膜癌患者中的8例产生了客观缓解，提供了在这种情况下抗肿瘤活性的早期证据。KEYNOTE-158是一项开放标签、多队列、II期研究，用于多种类型的晚期实体瘤患者，2016年2月1日至2020年9月23日期间，每3周期的第1天给予帕博利珠单抗200mg，共35周期，研究共纳入90例MSI-H/dMMR子宫内膜癌患者，有18例（20%）完成了35个周期的帕博利珠单抗治疗，在疗效人群中，客观缓解率为48%，MSI-H患者治愈有效率达57.1%，完全缓解率8%。KEYNOTE-146是一项仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗晚期子宫内膜癌的II期临床研究，结果显示无论肿瘤MSI状态如何，仑伐替尼联合帕博利珠单抗在既往全身治疗后经历疾病进展的晚期子宫内膜癌患者中显示出良好的抗肿瘤活性。联合治疗具有可控的毒性。

下转第3版

## 医学参考报

## 妇产科学专刊

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明  
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷  
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦  
B0403  
邮编：100055  
总机：010-63265066  
网址：www.yxckb.com

名誉主编：魏丽惠 黄荷凤 张淑兰 张为远 王建六  
主编：王建东  
执行主编：张师前

副主编（按姓氏笔画排序）：  
王玉东 向阳 吴令英 林仲秋 郝明蓉 崔满华 薛凤霞

常务编委（按姓氏笔画排序）：  
丁岩 王丹波 王沂峰 王武亮 王淑珍 尤志学 孔为民  
代荫梅 冯力民 刘晓巍 安瑞芳 李斌 李小平 李长忠  
杨冬梓 吴素慧 宋静慧 张瑜 陈必良 范江涛 范建霞  
赵扬玉 胡元晶 郭红燕 郭瑞霞 程晓东 程蔚蔚 蔡红兵  
熊光武 魏正强

编委（按姓氏笔画排序）：  
马宏生 王永军 王英红 王烈宏 王晓慧 孔宪超 石彬  
卢美松 付艳 冯凤芝 边巴卓玛 毕蕙 吕秋波 朱天垣  
朱根海 任琛琛 刘芸 刘志强 刘彩霞 江静 汤惠茹  
孙黎明 阳志军 李小毛 李长东 李爱华 李银凤 杨林青  
吴大保 吴晓梅 张军 张颐 张三元 陆安伟 林蓓  
卓嘎 罗喜平 金平 赵昀 赵小峰 赵晓东 哈春芳  
耿力 郭清 黄守国 鹿群 商宇红 谢兰 谭文华

谭先杰 熊员焕  
企业编委（按姓氏笔画排序）：  
任海涛 刘燕 武英志  
编辑部主任：费秀珍  
编辑（按姓氏笔画排序）：  
吕讷男 李玉宏 宋芳 姜艳 葛宇 董延磊

## 医学参考报妇产科学专刊第一届青委会名单

主任编委：王建东

副主任编委（按姓氏笔画排序）：

许天敏 陈雄 赵丹 魏代敏

青年编委（按姓氏笔画排序）：

于浩 马莉 王芳 王稳 王春芳 王瑞哲 王颖梅  
毛洪鸾 石宇 卢建军 白茹 曲景瑶 吕讷男 刘大我  
刘淑娟 刘新莲 孙晓燕 杜蓉 李 晓 李 圃 李 蓁  
李 颖 李玉宏 肖冰冰 吴 怡 邱海峰 邹冬玲 宋 芳  
张 岱 张 晶 张 燕 张丽瑞 张雪芳 陆 琦 陈 泓  
陈 亮 陈晓莉 陈高文 林 杨 赵 虎 饶群仙 姜 艳  
徐 浩 黄 涛 黄玉秀 董延磊 舒 桐 谭智慧 滕 飞  
戴梦源

## 一项卵巢癌治疗与结局的真实世界研究

【据《Cancer》2022年8月报道】  
题：晚期卵巢癌治疗与结局的真实世界研究：一项观察性、多中心、队列研究（奥地利因斯布鲁克医科大学妇产科作者 Marth C 等）

全世界每年约有 239 000 例新诊断卵巢癌患者和 152 000 例死亡卵巢癌患者。在欧洲，卵巢癌是癌症死亡的第五大常见原因，可能与卵巢癌发现时大部分为晚期有关。卵巢癌标准治疗方案为初始肿瘤细胞减灭术 + 以铂类 + 紫杉醇为基础的化疗，或新辅助化疗 + 间歇性肿瘤细胞减灭术，或姑息性治疗。术中完全性切除肿瘤是晚期卵巢癌最重要的预后因素，此外，BRCA1/BRCA2 突变（BRCAm）也是已知的预测卵巢癌患者对以铂类为基础的化疗方案敏感性的生物标志物。贝伐珠单抗已经批准作为早期高风险卵巢癌患者、III 期肉眼残留病灶  $\geq 1$  cm 的卵巢癌患者、IV 期卵巢癌患者的铂类联合紫杉类维持治疗的一线药物（GOG0218、ICON7）。支持 PARPi 如尼拉帕利、奥拉帕利作为一线维持治疗的数据来自几项 PFS、OS 显著改善的临床试验，但其对照组、纳入标准、使用时间各不相同，欧洲各国应用也有很大差异。尚无一线化疗后达到完全缓解或部分缓解的卵巢癌患者维持治疗的真实世界研究数据。因此，本文主要研究新

诊断的晚期高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌患者结局，以及 BRCA 状态和应用贝伐珠单抗对临床结局的影响。

本文是一项观察性、纵向、真实世界研究，数据来自 8 个国家（奥地利、比利时、丹麦、芬兰、以色列、荷兰、挪威和葡萄牙），纳入标准包括：年龄  $\geq 18$  岁，晚期（FIGO III - IV 期）高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌。每个国家根据纳入标准随机纳入 120 例患者，并进行至少 20 个月的前瞻性随访。排除过去 5 年内有其他恶性肿瘤或对治疗不知情的患者。

8 个国家共纳入 1 119 例符合标准的卵巢癌患者，大多数患者组织学类型为浆液性（97.5%，1 091/1 119）；肿瘤最常见于卵巢（66.7%，746/1 119）；66.9% 为 FIGO III 期（749/1 119）；66.0% 进行了 BRCA 检测（739/1 119），其中 11.6% 为胚系突变，5.8% 为体细胞突变，83.9% 无 BRCA 基因突变；41% 患者（456/1 119）接受了初始肿瘤细胞减灭术，39.3%（440/1 119）接受了间歇性肿瘤细胞减灭术；约 1/4 患者（26.6%；298/1 119）在一线化疗和维持治疗中均应用贝伐珠单抗。

在接受初始肿瘤细胞减灭术的患者中，55.5%（253/456）无肉眼残留病灶，15.1%（69/456）肉眼残留病灶  $\leq 1$  cm。在接受间歇性肿瘤细胞减灭术的患者

中，63.9%（281/440）无肉眼残留病灶，20.9%（92/440）肉眼残留病灶  $\leq 1$  cm。全部纳入患者中（包括 223 例未行手术治疗患者），22.6%（253/1 119）接受初始肿瘤细胞减灭术后无肉眼残留病灶，6.2%（69/1 119）接受初始肿瘤细胞减灭术后肉眼残留病灶  $\leq 1$  cm，25.1%（281/1 119）接受间歇性肿瘤细胞减灭术后无肉眼残留病灶，8.2%（92/1119）接受间歇性肿瘤细胞减灭术后肉眼残留病灶  $\leq 1$  cm，18.0%（201/1119）肉眼残留病灶  $\geq 1$  cm 或状态未知。

66.2%（363/548）患者 CA125 降至正常或下降  $> 90\%$  基线。根据医生疗效评估，53.2%（595/1 119）患者评价为 CR 或 NED，25.7%（288/1 119）患者评价为 PR。78.9%（883/1 119）例患者可能有资格接受 PARPi 维持治疗。两种评价方式在 75% 患者中结果相同。

对所有患者进行至少 20 个月的随访（自确诊开始，中位随访时间：OS 为 24.0 个月，PFS 为 23.1 个月，芬兰除外）。化疗完成后的 6 个月，71.9%（718/999）患者病免，26.2%（262/999）患者疾病进展，1.9%（19/999）患者死亡。在 20 个月的随访中，32.9%（329/999）患者病免，46.4%（464/999）患者疾病进展，20.6%（206/999）患者死亡。

贝伐珠单抗可延长 OS（单变量对数秩分析  $P < 0.01$ ；调整后的 Cox 回

归分析风险比（HR），0.62；95% CI，0.42 - 0.91； $P = 0.01$ ），但对 PFS 效果无显著意义。

BRCA 突变可以延长 PFS（单变量对数秩分析  $P < 0.01$ ；HR=0.60，95%CI 0.41 ~ 0.84， $P < 0.01$ ）。在单变量对数秩分析中，BRCA 突变可以延长 OS（ $P = 0.015$ ），但在调整后的 Cox 回归中无显著意义。

此项研究填补了新诊断的晚期高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌患者临床实践的重要空白。优势在于大样本、多国环境、数据来源可靠，提供了欧洲治疗的重要数据。但仍存在一定偏倚，如不能连续入组、组织类型为浆液性患者比例较高、一些数据未知（如 BRCA 和 HRD 状态）等。总而言之，此大型回顾性观察性研究解释了 8 个欧洲代表性国家的新诊断的晚期高级别浆液性癌和子宫内膜样癌的治疗策略，初始肿瘤细胞减灭术或间歇性肿瘤细胞减灭术后应用一线方案化疗使 79% 患者达到临床缓解或部分缓解，提示有很大一部分患者可能有资格接受 PARPi 维持治疗。贝伐珠单抗可延长 OS 以及 BRCA 突变患者 PFS，但最终结局及疾病状态最新评估表明此类人群较差预后，亟须寻找更好的治疗方法。

（山东大学齐鲁医院 王佳晰 编译）

## 肥胖会增加卵巢癌转移风险吗？

【据《Obesity (sliver spring)》2022年8月报道】  
题：肥胖促进卵巢癌腹膜隐匿转移：一项多中心、回顾性、队列研究（日本名古屋大学医学部妇产科作者 Shoher I 等）

卵巢癌被称为“沉默的杀手”，早期无特异性症状，诊断时大多数患者已有腹膜转移，包括富含较多脂肪的大网膜和肠系膜。已证明脂肪细胞可通过充当“燃料来源”、去分化等方式促进癌细胞增殖。来源于脂肪组织的基质细胞与卵巢癌细胞相互作用并促进肿瘤进展。大多数荟萃分析表明 BMI 较高的患者预后更差，但有研究表明肥胖与卵巢癌患者预后无关，也有研究表明 BMI 较高的晚期卵巢癌患者预后更佳。因此，需要更多研究阐明肥胖与卵巢癌预后的关系。

在卵巢癌中，腹膜转移很常见，即使是完全切除，仍有一些肿瘤细胞。有研究表明腹膜脂肪组织可促进化疗后残余肿瘤细胞的存活和增殖。因此，本文作者研究了肥胖对有腹膜转移病史、初始手术完全切除的卵巢癌患者腹膜复发的影响。

低 BMI 组、正常组和高 BMI 组 Kaplan-Meier 曲线表明，每组在腹膜特异性无复发生存期和总生存期方面显著不同，但腹膜特异性复发后生存期无显著差异。

低 BMI 组患者的预后相对较差，但直接比较低 BMI 组和正常 BMI 组，腹膜特

异性无复发生存期无显著差异（ $P = 0.224$ ）。高 BMI 组腹膜特异性无复发生存期和总生存期均低于正常组，但腹膜特异性复发后生存期和腹膜特异性无复发间隔无显著差异。此外，复发部位，包括腹膜、淋巴结和远处器官，无显著差异。

对腹膜特异性无复发生存期进行单变量和多变量分析，结果表明，肥胖、腹水细胞学阳性、分期为 pT3（与 pT2b 相比）是不良生存结局独立预后因素。将所有患者分为 pT3/腹水细胞学阳性（ $n = 75$ ）、pT3/腹水细胞学阴性（ $n = 54$ ）、pT2b/腹水细胞学阳性（ $n = 40$ ）和 pT2b/腹水细胞学阴性（ $n = 69$ ）4 个亚组分析肥胖对腹膜复发的影响，结果表明肥胖缩短了 pT3/腹水细胞学阳性组患者腹膜特异性无复发生存期。

综上所述，肥胖与较差的腹膜特异性无复发生存期相关，这提示妇科肿瘤医生在治疗肥胖患者时还需要考虑腹膜转移的潜在风险。

（山东大学齐鲁医院 王佳晰 编译）

### 上接第 2 版

KEYNOTE-775 对既往接受过至少一种铂类化疗方案的晚期子宫内膜癌患者进行 1:1 随机分配为仑伐替尼联合帕博利珠单抗或化疗（阿霉素或紫杉醇），研究结果显示在晚期子宫内膜癌患者中，仑伐替尼联合帕博利珠单抗比化疗可显著延长无进展生存期和总生存期。

### 六、子宫内膜癌的预防

三级预防是指在疾病的病前、病中和病后各个阶段采取预防。随着现在越来越多的科普节目或公众号的出现，对于子宫内膜癌，一级预防可以对公众开展健康知识的相关普及，增加群众对相关问题的咨询途径。虽然子宫内膜癌的确切病因目前尚不清楚，但是绝大多数雌激素依赖性子宫内膜癌还是与激素有关，而且部分患

者会合并肥胖、糖尿病等，所以要养成健康的生活方式和适当的锻炼，对于 Lynch 综合征、Cowden 综合征，以及有子宫内膜恶性肿瘤家族史的人群更应做好相关科普及遗传咨询工作；二级预防强调“早发现、早诊断、早治疗”，对于绝经后异常子宫出血、生育期月经失调且 B 超提示子宫内膜增厚的患者应做好充分筛查，同时强调出现异常子宫出血的患者应及时就诊，避免内膜癌的漏诊、误诊，约有 80% 以上的子宫内膜癌在早期（I、II 期）确诊，早期内膜癌患者的预后较好，5 年生存率约 95% 以上，治疗中也强调临床医师的理论及手术功底；三级预防的要点是防治疾病的复发，尤其对于恶性肿瘤来讲，我们医务工作者能做的往往是延缓疾病的复发时间而非阻止疾病复发，为此就需要我们遵循诊疗规范及指南推荐意见进行相关疾病的系统治疗，同时分子分型的出现也为我们的治疗提供了新的方向。

## 子宫内膜异位症和子宫腺肌症真的影响子宫内膜癌预后吗

【据《International Journal of Cancer》2022年5月报道】题：子宫内膜异位症和子宫腺肌症的女性子宫内膜癌预后：一项40840名女性的回顾性全国队列研究（荷兰埃因霍温卡萨琳娜医院妇产科作者 Marjolein Hermens 等）

子宫内膜癌是发达国家最常见的妇科癌症，子宫内膜癌发病率正在上升，这与全球肥胖、预期寿命和激素替代治疗的增加有关。最近发表了一项包括约13万名女性的研究，表明子宫内膜异位症或子宫腺肌症的女性有更高的子宫内膜癌发病率，表明子宫内膜异位症/子宫腺肌症与子宫内膜癌之间可能存在联系。由于绝经后出血，子宫内膜癌通常在早期被发现，因此有较高的总体生存率，导致预后较差的因素为肿瘤分期或分级高、子宫内膜样以外的组织学亚型、宫颈间质受侵及淋巴脉管侵犯（LVSI），子宫内膜异位症和子宫腺肌症常与低度肿瘤、早期疾病相关，子宫内膜样组织学可能导致子宫内膜异位症/子宫腺肌症患者子宫内膜癌预后较好。最近的一项荟萃分析显示，与没有子宫腺肌病的女性相比，子宫腺肌症和子宫内膜癌女性的总生存期增加。另一项研究表明，在103例子宫内膜癌伴子宫腺肌症患者中校正混

杂因素后，子宫腺肌症不是一个独立的预后因素。此外，最近的一项病例对照研究没有发现子宫内膜异位症或子宫腺肌症和子宫内膜癌患者的生存率有差异，由于样本量小且缺乏对混杂因素的校正，需要更大的研究来研究子宫内膜异位症和子宫腺肌症在子宫内膜癌生存中的作用。因此，本研究的目的是比较组织学证实子宫内膜异位症或子宫腺肌症的女性子宫内膜癌患者的生存率。

本研究由（荷兰埃因霍温卡萨琳娜医院妇产科 Marjolein Hermens 等）从荷兰癌症登记处（NCR）中确定了1990年至2015年间所有患子宫内膜癌的女性。数据与荷兰病理数据库（PALGA）相关联，选择所有组织学证实子宫内膜异位症/子宫腺肌症的女性。比较伴或不伴子宫内膜异位症或子宫腺肌症的子宫内膜癌患者的总生存率。研究使用多变量Cox比例风险分析来估计风险比。

研究纳入了1990年至2015年间的40840例子宫内膜癌患者，其中1701例组织学证实子宫内膜异位症或子宫腺肌症，子宫内膜异位症/子宫腺肌症组包括1236例（72.7%）子宫腺肌症，320例（18.8%）子宫内膜异位症，145例（8.5%）组织学

证实子宫内膜异位症和子宫腺肌症。研究将这些女性与39139名没有子宫内膜异位症或子宫腺肌症的子宫内膜癌患者进行比较。

研究发现子宫内膜异位症或子宫腺肌症联合队列中的女性诊断子宫内膜癌较年轻，疾病分期较早，多患子宫内膜样癌和低级别肿瘤。患者的5年生存率如下，子宫内膜异位症队列为82.5%，子宫腺肌症队列为87.2%，同时患有子宫内膜异位症和子宫腺肌症女性为89.6%，对照组为71.6%。整个子宫内膜异位症/子宫腺肌症队列为84.8%。由于缺失值，5298名妇女没有纳入Cox比例危害分析。结果有35542名女性符合分析条件。与对照组相比，子宫内膜异位症队列表生存期的粗风险比为0.68（95%CI 0.57~0.82），子宫腺肌症队列为0.65（95%CI 0.59~0.71），子宫内膜异位症或子宫腺肌症队列为0.45（95%CI 0.33~0.61）。校正混杂因素后，子宫内膜异位症/子宫腺肌症状态的风险比均不显著。混杂因素包括子宫内膜癌诊断的年龄、分期、组织学亚型、分级、子宫内膜癌手术和化疗。将子宫内膜异位症或子宫腺肌症状态作为二元因素，导致子宫内膜癌女性的总生存期的粗风险比为0.63（95%CI 0.59~0.69）。校正混

杂因素后，危险比为0.98（95%CI 0.90~1.06）。包括子宫内膜异位症或子宫腺肌症状态作为导致相似HR的分类因素。

研究结果显示组织学证实子宫内膜异位症或子宫腺肌症的女性子宫内膜癌女性与没有子宫内膜异位症或子宫腺肌症的女性相比，有更好的总体生存期。这种较好的生存率与分期、分级、年龄和组织学亚型有关，但与子宫内膜异位症或子宫腺肌症无关。

与没有子宫腺肌症的女性子宫内膜癌患者相比，子宫腺肌症和子宫内膜癌患者是否有更好的总体生存率仍不清楚。在这项涉及超过40000名子宫内膜癌女性的全国性研究中，组织学证实子宫内膜异位症或子宫腺肌症的女性子宫内膜癌女性被发现在癌症诊断后比没有子宫内膜异位症或子宫腺肌症的女性存活更长。子宫内膜异位症或子宫腺肌症的女性在较年轻的时候被诊断为子宫内膜癌，并具有肿瘤特征，包括分期、分级和组织学亚型，这些通常与更有利的癌症预后相关。校正混杂因素后，子宫内膜异位症或子宫腺肌症状态不是子宫内膜癌的独立预后。

（山东大学齐鲁医院 郇潇潇 编译）

## 子宫内膜癌的未来：SLN

【据《An International Journal of Obstetrics and Gynaecology》2022年7月报道】题：接受子宫内膜癌微创手术的妇女前哨淋巴结定位的摄取和结果（美国哥伦比亚大学外科医学院作者 Shayan Dioun 等）

子宫内膜癌最初的治疗通常采用子宫+双附件切除术+淋巴结切除。此前，两项评估淋巴结切除术治疗子宫内膜癌的随机研究证明淋巴结切除术对生存无利。然而，区域淋巴结的状态是影响预后的重要因素，可用于指导这些患者辅助治疗。最近，前哨淋巴结（SLN）定位+超分期已被提出作为淋巴结切除术的替代选择，可行淋巴结评估，将淋巴结切除术的风险降到最低。在一项针对1期子宫内膜癌患者的多中心、前瞻性、队列研究中，发现SLN定位对发现淋巴结阳性的敏感性为97.2%，阴性预测值为99.6%。我们研究的目的是检查评估女性子宫内膜癌淋巴结的模式，探讨了淋巴结清扫（LND）和淋巴结定位在接受微创子宫切除术的子宫内膜癌患者中的应用、发病率和成本。

本研究（哥伦比亚大学外科医学院的 Shayan Dioun 等）选取 Premier Perspective Healthcare Database 中2012年1月至2018年6月行单纯子宫切除术的子宫内膜癌患者。子宫

切除术的类型分为机器人辅助或腹腔镜。研究纳入45381例患者，7768例（17.1%）进行了SLN标测，23214例（51.2%）进行了淋巴结清扫，14399例（31.7%）未进行淋巴结评估。评估每个患者的围术期结局，包括资源利用、发病率和死亡率，围术期并发症分为术中（输尿管、膀胱、肠道、血管或其他损伤）、手术部位（脓肿、胃肠道并发症、出血或其他伤口并发症）和内科（泌尿系统并发症、深静脉血栓、肺栓塞、肺并发症、心血管并发症、神经系统并发症、休克和感染），合并任何并发症。

结果显示，SLN定位从2012年的1.8%上升到2018年的35.3%，而淋巴结清扫率从63.5%下降到39.1%。在接受淋巴结评估的女性中，居住在西方、白种人和使用机器人辅助子宫切除术与SLN定位相关。SLN定位的并发症发生率为5.9%，而淋巴结清扫的并发症发生率为7.3%，无淋巴结评估为7.4%。接受SLN标测和淋巴结清扫的妇女的住院费用中位数高于未接受淋巴结评估的妇女。

研究结果提示SLN定位在子宫内膜癌中的应用越来越广泛。与淋巴结清扫相比，SLN定位与较低的并发症发生率相关。与单纯子宫切除术相比，SLN定位显著增加了成本。

（山东大学齐鲁医院 郇潇潇 编译）

## 公益广告

# 勤洗手 预防新冠肺炎



外出归来，口罩戴前摘后，餐前便后，接触公共设施或物品后等，请及时洗手。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导  
中国健康教育中心 制作

## HPV 非相关性宫颈癌的前驱病变是否存在

【据《Am J Surg Pathol》2022年2月报道】题: HPV非相关性宫颈癌的上皮内前驱病变(奥地利格拉茨医科大学 作者 Regauer.S 等)

人乳头瘤病毒(HPV)感染是目前公认的宫颈鳞癌(SCC)的致病因素。高危 HPV E6/E7 癌基因整合至宿主基因组中,编码的致癌蛋白可与抑癌蛋白 p53、pRb 结合,并调控细胞周期,从而引起高级别鳞状上皮内病变(HSIL)的发生,并伴有 p16INK4a 在胞质中的过表达。《WHO 女性生殖系统肿瘤分类》(2020年版)中首次承认了 HPV 非相关性宫颈癌的存在,但在对瑞典、加泰罗尼亚、美国(Athena Trial)队列的研究中并未发现 HPV 非相关性宫颈癌的前驱病变。因此,其并未将 HPV 非相关性宫颈癌的前驱病变纳入分类中。本研究在 474 例宫颈锥切标本中发现了 3 例不伴有 SCC 的前驱病变,以及 6 例 HPV 非相关性宫颈鳞癌(32 种 HPV DNA、14 种 HR-HPV mRNA 均为阴性),并将详细描述 HPV 非相关性宫颈前驱病变及侵袭性病变的组织形态学和免疫组织化学特征。

材料与方法:① HPV 检测:对每位患者进行了三种不同的 HPV 检测。对液基细胞学标本进行 Aptima HPV 检测和 Cobas HPV 检测;对手术标本进行 HPV 基因分型。② 突变分析:使用 AmpliSeq library Kit 2.0 (Thermo Fisher Science) 和 Ion Ampliseq Cancer Hotspot Panel V2 (Cat Nr: 4475346) 引物池构建了用于突变筛查的下一代测序(NGS)文库,该库涵盖了 50 个与癌症有关的基因的热点突变;采用低密度全基因组测序方法测定染色体拷贝数变异。

3 例患者有上皮内前驱病变而无相关的侵袭性鳞癌,6 例患者为鳞状细胞癌(pT1a1 n=1; pT1b n=2; pT2a n=2; pT3b n=1)。9 例患者的 32 种 HPV 基因和 14 种 HPV 基因的 mRNA 均为阴性。对所有 NGS 读数的病原体存在进行分析,只显示了已知的污染物。上皮内前驱病变、pT1a1 SCC 和 pT1b SCC 通过细胞学涂片和活检确诊,并行宫颈锥切治疗。2 例 pT1b SCC 进行了子宫切除+淋巴清扫;其余 4 例患者接受了手术+放疗。2 例患者接受了放疗后病情仍有所进展,并在初次诊断后 24 个月和 36 个月内死于广泛的局部盆腔/腹部转移,但无淋巴或血液转移。

关于上皮内前驱病变: HPV 阴性的前驱病变发生在整个转化区,部分深入宫颈管内。前驱病变可累及宫颈表面上皮,但也可深入宫颈腺体,部分位于宫颈管内。上皮厚度 3~20 个细胞层不等,但通常约为 10 个细胞层。在 HE 染色切片中,伴有极性丢失的低分化增殖、核异型性、大量有丝分裂难以与 HPV 相关性 HSIL 相鉴别。所有前驱病变 p63 的核表达均为阳性;1 例前驱病变 CK7 为阴性。2 例 HPV 阴性的上皮内前驱病变在包括基底角形成细胞在内的所有发育不良细胞中均可见弥漫的 p16INK4a 阻断染色,与 HPV 相关性 HSIL 中 p16INK4a 的过度表达无法区分。单个基底核的 p53 核染色与野生型 P53 蛋白一致。50 个癌基因热点区域均无体细胞基因突变,但有 1 例前驱病变获得了染色体 3q。

关于 SCC:① pT1a1 SCC:是唯一 1 例在 HPV 测序后显示 HPV16 E1 DNA 病例。其 p53 广泛阳性,CK7 阴性,上皮内病变累及 ≥ 10 个细胞层, p16INK4a 块状阳

性,主要累及宫颈腺体;多个浸润灶,部分为角化型;间质内可见以淋巴细胞为主的炎性浸润,可见浆细胞,偶有嗜酸性粒细胞;间质高度血管化(尤其在基底细胞样侵袭灶周围)。50 个基因热点区域没有体细胞基因突变,但出现染色体 3q。② ≥ pT1b SCC:均为 p63 阳性、p16INK4a 阴性,角化型,无腺体分化;炎性浸润以淋巴细胞和浆细胞为主,3 例 SCC 间质和(或)瘤内可见大量的嗜酸性粒细胞;4 例 SCC 间质内可见大量上皮微血管;所有 5 例均可观察到原位成分;在诊断活检中,偶尔会出现以孤立的条状混合侵袭性 SCC 的片段。在锥切标本中可观察到,非鳞状上皮和原位癌灶之间急剧突然地转变。原位成分/前驱病变的组织病理学表现出异质性。大多数为全层基底样上皮内增殖,伴有极化丧失、核异型性和有丝分裂活性,上皮厚度在 5~10 层之间。前驱病变还可出现高度分化和角化,类似于外阴 HPV 阴性的前驱病变,即高分化的上皮内瘤变,其特点是基底和基底上角形成细胞的不典型增殖,大量有丝分裂和过早的鳞状上皮化,浅层鳞状细胞表现为角化不全和角化过度。除了 TP53 基因突变的鳞癌和核 P53 的过度表达,其他原位成分为野生型的 p53 染色。仅 1 例 SCC 在除基底层外的其他浅层原位成分中表现为 p16INK4a 染色不均匀。

关于基因突变:3 例 SCC(2 例 pT1b, 1 例 pT2a)中存在体细胞基因突变。1 例 SCC 同时发现 TP53 基因(G154S,意义不明)和 SMARCB2 基因(R377H,可能致病)的体细胞突变。1 例 SCC 在 3 周内进行了 2 次活检,GNAS 基因发生了相同的突变(S848C,可能致病)。有 4 次活检的 SCC 患者的初次活检中发现,E545K 热点基因以低等位基因频率出现不一致的 PIK3CA 基因突变,并且热点基因 E542K 在之后的 3 次活检随访中出现了一次 STK11 基因伴随突变。2 例携带体细胞基因突变的患者死于广泛盆腔转移灶并发症,不伴有淋巴或血液转移。另外 3 例 SCC 未发现体细胞基因突变,但其中 2 例中发现了复杂的染色体拷贝数变异。

关于上皮内前驱病变和 SCC 的种系突变:所有患者都携带 1~4 个不同基因的可能致病性种系变异。根据 dbSNP,与普通人群相比,我们的患者队列中 TP53、KDR 和 KIT 基因中的常见种系变异发生百分比更高。TP53 基因中的种系变异 P72R 存在于所有患者中,总 MAF 为 72%,而普通人群中为 54%。在 7 例患者中发现了由 VEGF-2 编码的激酶插入结构域受体(KDR)基因中的致病性 Q472H 多态性。50% 的 MAF 高于 HPV 相关性 HSIL/SCC 对照组的 21%,以及普通人群的 21%。在 2 例上皮内前驱病变患者中检测到了 KIT 基因中的 M541L 变体,MAF 为 12.5%,而在一般人群中为 6.45%。

总之,本研究认为 HPV 非相关性宫颈癌前驱病变存在,要么表现为高度分化的角化上皮内增殖,类似于高分化的外阴上皮内瘤变,要么表现为未分化的基底样上皮内病变,偶有 p16INK4a 块状染色,类似于 HSIL。致密的炎性细胞浸润和 KDR 基因中的致病性种系变异 Q472H 可能与肿瘤血管生成,以及 HPV 非相关性 SCC 的进展相关。

(山东大学齐鲁医院 王星语 编译)

## 宫颈透明细胞癌的治疗,需要有所改变了

【据《Am J Surg Pathol》2022年7月报道】题:宫颈透明细胞癌是一种预后不良的 HPV 非相关性肿瘤;对 58 例患者的综合分析(罗马尼亚塔古·穆尔斯医科大学 作者 Stolnicu S 等)

《WHO 女性生殖系统肿瘤分类》(2020年版)将宫颈腺癌(ECA)分为 HPV 相关性(HPVA ECA)及 HPV 非相关性(HPVI ECA)。宫颈鳞状细胞癌基本上都是由 HPV 感染引起的,但约有 15% 宫颈腺与 HPV 感染无关。HPVI ECA 常见的病理类型有胃型(最常见, GTA)、透明细胞癌(CCC)、中肾癌和子宫内膜样癌。己烯雌酚是 CCC 的高危致病因素,也有研究表明 CCC 可能是由宫颈子宫内膜异位症或管状子宫内膜样化生发展而来。但其并无明确的病因及发病机制,亦无明确的前驱病变。本研究旨在分析 CCC 与 HPVI GTA 和 HPVA ECA 的临床病理和预后。

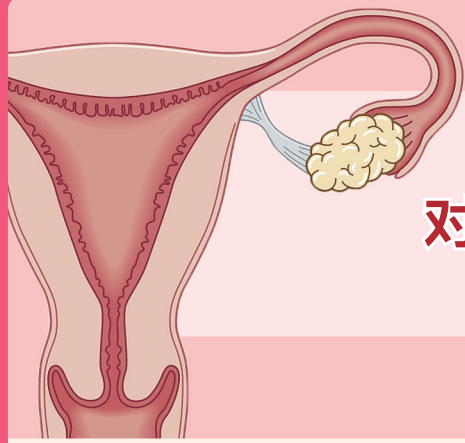
本研究共收集了 14 个国际机构的 58 例 CCC,用单因素和多因素方法进行回顾性分析,与 36 例 HPVI GTA 和 173 例 HPVA ECA 进行了总体生存率(OS)和无复发生存率(RFS)的比较。这 58 例患者多为 I 期(72.4%)。5 例(8.6%) Silva B 型、2 例(3.4%) A 型 CCC、45 例(77.6%) C 型;A 型或 B 型为 I-IIA 期,且部分为外生生长。84.5% 的患者行根治性手术,55.2% 接受了辅助治疗。31% 的患者有淋巴血管侵犯,24.1% 有淋巴结转移,10.3% 确诊时有腹腔转移。32.8% 复

发,19% 死于疾病。大部分病例 Napsin A(100%)和 HNF1β(80%)呈阳性表达, p16 多数呈阴性或片状阳性,仅 2 例(7.7%)呈弥漫性强表达(异常)。HPV 原位杂交均为阴性。ER 阴性者占 16.7%,P53 表达异常(弥漫性强)者占 10.5%。所有病例的 vimentin、p63、PR 和高危 HPV 均为阴性,DNA 错配修复蛋白均为阳性。

结果发现:CCC 和 GTA 在 5 年和 10 年 OS 或 RFS 方面差异无统计学意义( $P=0.313$  和  $0.508$ );CCC 和 HPVA ECA 之间存在显著差异( $P=0.003$  和  $0.032$ )。COX 单因素分析显示,患者是否接受手术治疗( $P=0.037$ )、FIGO 分期( $P=0.001$ )、有无淋巴结转移( $P=0.001$ )、有无复发( $P=0.001$ )是影响 OS 的主要因素。接受辅助治疗( $P=0.022$ )、FIGO 分期( $P=0.00001$ )、是否存在左心室( $P=0.038$ )和肺转移( $P=0.00001$ )是 RFS 的影响因素。多因素分析显示,复发对 OS 有影响( $P=0.009$ ),而 RFS 受 FIGO 分期( $P=0.025$ )的影响。

宫颈 CCC 的预后比 HPVA ECA 差,而与 HPVI GTA 的预后相似。分期是影响预后的重要因素,晚期预后明显差于 I 期,肿瘤治疗(化疗/放疗、术后辅助化疗/放疗)对 RFS 有显著影响,单因素分析中手术治疗影响 OS,但在多因素分析中不是独立的预后因素。由于目前的治疗并不能改善晚期 CCC 患者的预后,需在未来的研究中进一步研究更具有针对性的治疗方法。

(山东大学齐鲁医院 王星语 编译)



## 对于 HPV A 宫颈腺癌患者，HPV 竟不可提示预后

【据《The American Journal of Surgical Pathology》2022年3月报道】题：HPV 基因型和肿瘤 PD-L1 表达对于 HPV 相关型宫颈腺癌患者的预后价值（中国浙江大学医学院附属妇产科医院病理科 作者 Feng Zhou 等）

在过去几十年中，宫颈腺癌（ECA）的发病率及在宫颈癌中的占比都呈上升趋势。与几乎均由人乳头瘤病毒（HPV）感染引起的鳞状细胞癌（SCC）相比，ECA 患者的生存率较低，尤其是转移癌患者，且 10% ~ 25% 的 ECA 与 HPV 感染无关。2020 年世界卫生组织（WHO）女性生殖器肿瘤分类将 ECA 分为人乳头瘤病毒相关组（HPVA）和人乳头瘤病毒独立组（HPVI）。HPVA ECA 的预后通常取决于多个因素。临床分期是最重要和公认的预后变量。基于 Silva 模式的分类系统（PBCS）也已被证明与肿瘤预后密切相关。近期，有研究指出细胞程序性死亡配体-1（PD-L1）表达极有可能也是 ECA 的不利预后标志物，Rivera Colon 等人的一项研究即可加以佐证。尽管高

危型人乳头状瘤病毒（hrHPV）基因型对 ECA 的致病作用已经得到证实，但尚未确定其对 HPVA ECA 患者的预后价值及与其他预后变量的相关性。约 95% 的 HPVA ECA 与 HPV16、18 和 45 型有关，且大约 90% 的 HPVA ECA 为常见类型，故作者根据 hrHPV 状态将常见类型的 HPVA ECA 病例分为 3 组（HPV16+、HPV18/45+ 和其他基因型 + 组）。比较 3 组之间的临床分期、侵袭模式（Silva）和细胞程序性死亡配体-1（PD-L1）表达。此外，使用对数秩检验和 Kaplan-Meier 生存曲线来比较三组之间的无进展生存率（PFS）。以研究 hrHPV 基因型对于 HPVA ECA 患者的预后价值及与其他预后变量的相关性。

该研究共纳入 120 例 hrHPV 阳性的 ECA 病例。其中 HPV16+ 组 51 例（42.5%），HPV18+ 或 18/45+ 组 50 例（41.7%），其他 hrHPV 基因型 +（不包括 HPV16/18/45）组 9 例（7.5%）。此外，由于 10 例患者在 HC2 试验中同时检测到 HPV16+ 与 18+，因此被排除在统计分析之外。所有病例

均为 p16 阳性。其中，107/120 名患者根据 FIGO 2018 系统进行了临床分期，119/120 例患者有完整的随访信息。

最终，此项研究数据显示，不同 hrHPV 基因型组的患者在临床分期（ $P=0.51$ ）和 PFS（ $P=0.59$ ）方面没有显著差异。且未发现 hrHPV 基因型与其他已知预后因素（包括侵袭模式  $P=0.55$  和 PD-L1 表达）之间存在相关性，PD-L1 表达在不同基因型组之间无显著差异（ $P=0.35$ ）。所以该研究提示 hrHPV 基因型对于 HPVA ECA 没有预后价值。

此外，作者研究了 PD-L1 在 HPVA ECA 中的表达率及其预后价值。组合阳性评分（CPS）和肿瘤比例评分（TPS）用于评估实体瘤中 PD-L1 表达。CPS 即为 PD-L1 染色阳性细胞（肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞）的数量 / 肿瘤细胞总数。TPS 即为膜 PD-L1 表达阳性的肿瘤细胞的百分比。2 个分数都在 0 ~ 100 之间， $CP \geq 1$  和  $TPS \geq 1\%$  即为 PD-L1 阳性。结果显示 HPVA ECA 中 PD-L1 的表达率相对较高（TPS 为 25%，CPS 为 55%）。当分

别对不同侵袭模式组进行生存分析时，发现 SilvaC 型患者的 PFS 明显低于 A 型或 B 型肿瘤患者（ $P=0.03$ ）。有趣的是无论是 TPS 还是 CPS，B 型和 C 型肿瘤的 PD-L1 表达率均显著高于 A 型，B 型和 C 型肿瘤之间 PD-L1 表达率并无显著差异。即与非破坏性浸润的肿瘤（SilvaA 型）相比，破坏性浸润肿瘤（SilvaB 和 C 型）的 PD-L1 表达增强。另外，PD-L1 表达与 ECA 患者的 PFS 呈负相关。经 TPS 检测出的 PD-L1 阳性肿瘤患者的 PFS 明显低于 PD-L1 阴性肿瘤患者 [ $P=0.001$ ，PD-L1 阳性组校正 HR 为 36.89（95%CI 4.23 ~ 321.4），PD-L1 阴性组为 0.03（95%CI 0.003 ~ 0.24）]；同样，经 CPS 检测出的 PD-L1 阳性肿瘤患者的 PFS 明显低于 PD-L1 阴性肿瘤患者 [ $P=0.025$ ，PD-L1 阳性组校正 HR 为 7.48（95%CI 1.29 ~ 43.48），PD-L1 阴性组为 0.13（95%CI 0.02 ~ 0.78）]。故该组研究数据支持 PD-L1 表达在 HPVA ECA 中是一个不良预后标志物，意味着不良结局。

该研究严格制定标准，仅

以 HPVA ECA 患者作为研究对象，极大程度减小了因组织学和病因学所带来的偏差。其次这项研究探讨了 hrHPV 基因型的预后意义及与其他预后因素（包括临床分期、侵袭模式和 PD-L1 表达）的相关性。最重要的是该研究不仅调查了 PD-L1 在各组患者中的表达率，研究了其与 HPVA ECA 中 hrHPV 基因型和侵袭模式的关系，更证实了 PD-L1 表达与 ECA 患者的 PFS 呈负相关。但因病例数相对较少及 HPV 检测方式的局限性，结论有待进一步商榷验证。

总之，该项研究结果表明，hrHPV 基因型对 HPVA ECA 患者并没有预后价值，与其他预后因素（包括临床分期、侵袭模式和 PD-L1 表达）之间也未发现显著相关性。另外，PD-L1 在 HPVA ECA 中的表达率相对较高，尤其在 SilvaB 型和 C 型肿瘤中。PD-L1 阳性表达与患者的 PFS 呈负相关，故该研究支持 PD-L1 作为 HPVA ECA 患者的潜在治疗靶点和不良预后标志物。

（山东大学齐鲁医院  
倪新雨 编译）

## IB3 期宫颈癌患者，手术或许是更好的选择

【据《Frontiers in Oncology》2022年7月报道】题：接受经腹根治性子宫切除术与放化疗的 IB3 期宫颈癌患者的生存结果（中国南方医科大学南方医院妇产科作者 Zhi-Qiang Li 等）

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤，为全世界女性癌症死亡的第四大原因，尤其是在发展中国家。2018 年，FIGO 更新了临床分类系统，当前 IB 期包括三个亚组：IB1 期（ $\leq 2$  cm），IB2 期（ $> 2$  到  $\leq 4$  cm）和 IB3 期（ $> 4$  cm）。那么针对旧分期系统的 IB2 期的治疗建议是否仍然适用于新分期系统？本文基于 FIGO 2018 分期系统，比较接受经腹根治性子宫切除术

（ARH）+ 盆腔淋巴结切除术 ± 主动脉旁淋巴结清扫术与放化疗（R-CT）的 IB3 期宫颈癌患者的生存结果，并探讨了适合该患者群体的治疗策略。

共有 590 例患者符合纳入和排除标准（RH 组 470 例，R-CT 组 120 例）。基线分析表明，ARH 组（ $47.11 \pm 8.294$  岁）与 R-CT 组（ $50.54 \pm 10.855$  岁）的年龄基线参数存在差异（ $P < 0.001$ ）。在纳入的 590 名患者中，组织学类型和年龄的基线分布不平衡。为了减少混杂因素的影响，1 : 3 倾向得分匹配后再次进行生存分析，匹配后 280 例患者纳入 ARH 组，108 例患者纳入 R-CT 组，两组之间的基

线分析差异没有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。结果表明，ARH 组（470 例）和 R-CT 组（120 例）的生存结果差异具有统计学意义（OS: 92.1% vs 78.1%,  $P < 0.001$ ; DFS: 90.3% vs 71.6%,  $P < 0.001$ ）。通过 Cox 多变量分析，R-CT 与更差的 5 年 OS（HR=3.401, 95%CI 1.875 ~ 6.167,  $P < 0.001$ ）和 DFS（HR=3.440; 95%CI 2.075 ~ 5.703;  $P < 0.001$ ）相关。倾向得分匹配后，R-CT 组（108 例）的 5 年 OS 和 DFS 低于 RH 组（280 例）（OS : 76.4% vs 94.0%,  $P < 0.001$ ; DFS : 69.3% vs 92.6%,  $P < 0.001$ ）。通过 Cox 多变量分析，R-CT 同样与更差的 5 年 OS（HR=4.071, 95%CI 2.042

~ 8.117;  $P < 0.001$ ）和 DFS（HR=4.450, 95%CI 2.441 ~ 8.113;  $P < 0.001$ ）相关。

对于 FIGO IB3 期宫颈癌，NCCN 指南建议首选同时放化疗（证据级别 1），而该研究结果表明，选择经根治性子宫切除术治疗的 IB3 期宫颈癌患者（FIGO 2018 期）具有良好的生存结果。同时，既往研究通过分析 FIGO IB2 期（FIGO 2009 期）宫颈癌患者的治疗效益成本表明，与初级放疗或新辅助化疗相比，早期根治性子宫切除术是最具成本效益的策略，其次是根治性子宫切除术和辅助放化疗。目前的研究也为支持这一发现提供了证据。

基于足够大的样本量、长期有效的随访以及在分析过程中通过倾向得分匹配法严格控制偏差、平衡基线差异，本研究分析具有较高的可信度。该研究是较早分析接受 ARH 与 R-CT 的 IB3 期宫颈癌患者 5 年 OS 和 DFS 差异的研究之一。根据 FIGO 2018 分期系统，接受 ARH 治疗的 IB3 期宫颈癌患者的 5 年 OS 和 DFS 优于经 R-CT 治疗的患者，这表明 ARH 可能为宫颈癌患者提供更好的肿瘤学结果，但仍需更多的前瞻性临床研究来确定 IB3 期宫颈癌患者的最佳治疗策略。

（山东大学齐鲁医院  
倪新雨 编译）

## 妊娠滋养细胞肿瘤化疗后意外妊娠——如何抉择

【据《American Journal of Obstetrics and Gynecology》2022年5月报道】题：妊娠滋养细胞肿瘤化疗后首次妊娠围产期结局：观察性研究的系统综述和荟萃分析（巴西南卡希亚斯妊娠滋养细胞肿瘤研究中心作者 Jose Mauro Madi, MD 等）

妊娠滋养细胞肿瘤（GTN）是起源于绒毛膜或绒毛外滋养细胞的一类侵袭性肿瘤病变，包括侵袭性葡萄胎、绒癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤（placental site trophoblastic tumor, PSTT）、上皮样滋养细胞肿瘤（epithelioid trophoblastic tumor, ETT）和混合性滋养细胞肿瘤。此类肿瘤对化疗极其敏感，即使是播散性疾病，大部分也可被治愈。根据国际妇产科联盟（The International Federation of Gynecology and Obstetrics FIGO）的评分系统，低危组患者（≤6分）可采用甲氨蝶呤（MTX）或放线菌素-D（Act-D）等单药化疗方案，高危组患者（≥7分）可采用联合化疗方案。

虽然大部分 GTN 患者在规范化治

疗后可痊愈，但此类患者对再次妊娠产生恐惧，尤其担心 GTN 复发、异常妊娠结局或化疗药物导致的胎儿结构异常等问题。先前研究对 GTN 患者治疗后第一次妊娠围产期结局的结果并不一致，尤其是化疗结束后间隔不到 6 ~ 12 个月的妊娠结局。因此，本研究的目的是评估 GTN 化疗缓解后第一次妊娠的围产期结局及化疗结束与随后妊娠之间时间的影响。

Jose Mauro Madi 等人检索了截至 2019 年 4 月在 Embase、LILACS、MEDLINE、Cochrane Central Register of Controlled Trials 和 Web of Science 中的所有参考文献，检索词为与围产期结局、化疗和 GTN 相关的医学主题词单独或联合使用。

该研究最终共确定 763 项研究，23 项原始研究纳入系统评价和荟萃分析。来自亚组荟萃分析的综合数据显示 GTN 化疗后再次妊娠的自然流产发生率为 15.28%，畸形率为 3.30%，早产的发生率为 6.19%，死产发生率为 1.73%。在

大多数研究结果中，畸形、早产、死产的发生率不受化疗结束后与随后妊娠时间间隔的影响，然而，在化疗后 6 个月内发生的妊娠中自然流产的发生率更高（ $P < 0.01$ ,  $I^2 = 73\%$ ）。

该项荟萃分析表明，即使妊娠发生在化疗结束后的 12 个月内，其围产期结局良好。化疗后畸形、早产和死产的汇总估计值很低，与之前未接受过化疗的妊娠结局相当。然而，与结束化疗后 12 个月发生妊娠的患者相比，化疗后 6 个月发生妊娠的患者自然流产发生率较高。

此前在日本和巴西进行的研究同样发现，在化疗结束后随访的前 6 个月内妊娠的患者自然流产的发生率高于 6 个月后妊娠的患者。这些研究认为，GTN 化疗后 6 个月内自然流产的发生率较高可能是配子发生异常的结果，胚胎异常严重到足以导致妊娠早期自然流产。然而，在化疗后 6 ~ 12 个月妊娠不会出现此情况，原因

可能是已有足够时间让新募集的卵母细胞替换之前被化疗药物损坏的卵母细胞。

然而，Williams 等人研究了英国人群中 GTN 治疗后的妊娠结局，其比较了 1998—2012 年及 1969—2012 年间接受治疗的患者，并没有发现自然流产率显著增加，但死产率较前增加。但该研究并未评估在化疗结束后 6 个月内发生妊娠的亚组患者。

根据 *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 的这项研究，鼓励所有 GTN 患者在化疗后 12 个月内的随访期间采取有效避孕措施，确保 hCG 标志物检测肿瘤复发的可靠性。然而，如果患者在随访完成之前妊娠，其妊娠结局通常仍与一般人群相当。在化疗结束后 6 个月妊娠的自然流产可能性较高。若此类患者在妊娠的前 3 个月未发生自然流产，其围产期结局与 GTN 化疗后 12 个月妊娠的患者相似，同样与未患病人群相似。

（山东大学齐鲁医院 孔文志 编译）

## 腹腔热灌注，或是一种更优的选择

【据《JAMA Surg》2022年3月1日报道】题：卵巢癌腹腔热灌注化疗和初始或间歇性肿瘤细胞减灭术后的生存率：一项随机临床试验（韩国高阳妇科癌症中心作者 Myong Cheol Lim 等）

腹腔热灌注化疗（HIPEC）由 Sparrt 等在 1980 年首次报道，作为一种针对胃癌、结直肠癌、卵巢癌等腹腔恶性肿瘤的腹膜种植及继发性腹水的治疗手段。其机理在于运用癌细胞和正常组织对温度耐受的差异性，将药物加热至一定温度，灌注到患者盆腹腔内，达到清除微小病灶的目的。

自首次报道以来，国内外学者就其相关技术手段进行不断探索，因其减少癌组织负荷、作用面积广等优势，逐渐成了一种较为完善的临床治疗手段。

但是，尽管很多研究表明腹腔热灌注化疗对卵巢癌患者是获益的，但缺乏关于腹腔热疗（HIPEC）对接受初始或间歇性肿瘤细胞减灭术的卵巢癌女性患者的生存是否获益的证据。因而，本文主要目的在于评估 HIPEC 对 III 期或 IV 期原发性卵巢癌女性初始或间歇性肿瘤细胞减灭术后的获益水平。

在这项单盲随机临床试验中，共有 184 例 III 期或 IV 期卵巢癌患者，其中残余肿瘤体积较小，即  $< 1 \text{ cm}$  的患者以 1 : 1 随机分配到 HIPEC（ $41.5^\circ\text{C}$ ， $75 \text{ mg/m}^2$  顺铂，90 分钟）组或对照组。

结果显示，在中位随访 69.4 个月后，对照组中位无进展生存期为 18.8 个月，HIPEC 组为 19.8 个月。中位总生存期在对照组为 61.3 个月，HIPEC 组为 69.5 个月。两组间差异无统计学意义。在新辅助化疗后间期细胞减少手术亚组中，对照组中位无进展生存期为 15.4 个月，HIPEC 组中位无进展生存期为 17.4 个月，对照组的中位总生存期为 48.2 个月，HIPEC 组为 61.8 个月。在初始肿瘤细胞减灭术亚组中，对照组中位无进展生存期为 29.7 个月，HIPEC 组为 23.9 个月，中位总生存期对照组没有达到，HIPEC 组为 71.3 个月（IQR 45.6 个月至未报道）。

由此不难看出，肿瘤细胞减灭术中加入 HIPEC 并未明显改善晚期上皮性卵巢癌患者的 PFS 和 OS；但在间歇性肿瘤细胞减灭术中加入 HIPEC 可提高 PFS 和 OS。

对于国内而言，仅有少数治疗中心将腹腔热灌注化疗作为一种治愈手段，但其作为针对不同病情患者进行的一项辅助治疗手段，随着在理论和技术方面的不断突破，逐渐与其他治疗手段互为补充，最终导向提高恶性肿瘤的综合治疗水平，不失为我们的一种美好愿景。

（山东大学齐鲁医院 王晨 编译）

## 所有 IA 期以上外阴癌患者都需要切除腹股沟淋巴结吗

【据《Gynecologic Oncology》2022年6月报道】题：外阴癌腹股沟淋巴结转移的术前预测因素（丹麦哥本哈根大学医院作者 Tine Henriksen Schnack 等）

外阴癌的标准手术治疗方案为根治性外阴切除术联合腹股沟淋巴结切除术或前哨淋巴结活检术。早期（I - II 期）患者的 5 年特异性生存率在 90% ~ 97% 之间，若出现腹股沟淋巴结转移，生存率可降低至 50% ~ 75%；若远处转移，则生存率进一步降低至 20% ~ 30%。腹股沟淋巴结切除术有造成患者发生感染、伤口破裂、慢性淋巴水肿等严重并发症的可能，近年来，外阴癌研究重点是采用不激进的手术方法在确保预后的同时，尽量减少并发症。因此，本研究的目的是评估肿瘤大小、位置、分级及既往外阴疾病对淋巴结转移风险的影响，以识别低风险淋巴结转移的患者。

基于人群的前瞻性数据来自丹麦妇科癌症数据库（Danish

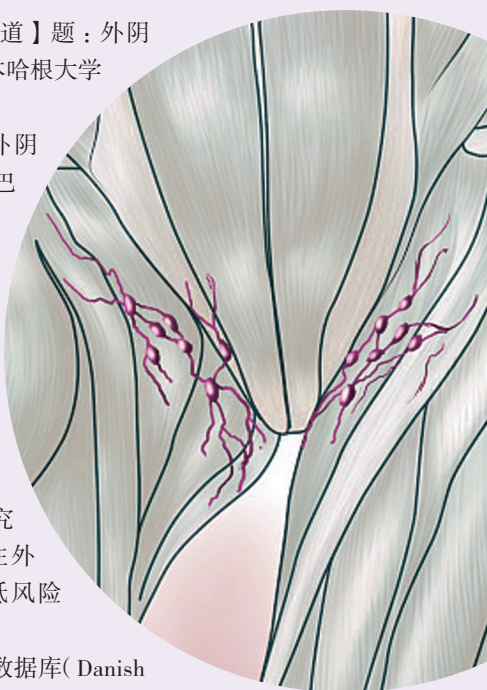
Gynaecological Cancer Database DGCD），共纳入 2011 年 1 月至

2017 年 12 月接受初始手术治疗、病理诊断明确的 IA 期以上鳞状细胞癌患者 388 例，采用单变量卡方和多变量逻辑回归的统计学分析方法。研究数据显示 388 例患者中，264 例（63.3%）淋巴结阴性，121 例（36.7%）为淋巴结阳性。增加肿瘤大小（直径  $\leq 2 \text{ cm}$  及  $> 2 \sim 4 \text{ cm}$ ）、肿瘤分级升高（1 级及 2 ~ 3 级）和肿瘤位置侵及阴蒂与腹股沟淋巴结转移的风险显著增加相关，既往外阴疾病不影响外阴癌患者的腹股沟淋巴结转移。

根据该研究结果，研究者结合以下肿瘤特征确定了无淋巴结转移的低风险组，即低风险组的患者特征为肿瘤分级 1 级、肿瘤大小  $\leq 2 \text{ cm}$  且无阴蒂受累。随访发现低风险组患者的 5 年无复发生存率、总生存率、局部复发率分别为 84.6%、82.2% 和 13.7%，均低于其他风险组患者，随访期间未发现孤立性腹股沟复发或远处转移。

该研究得出结论：分化 1 级、大小  $\leq 2 \text{ cm}$  且无阴蒂受累的外阴鳞癌患者腹股沟淋巴结转移的风险较低，这些患者可能无需进行腹股沟淋巴结分期，以减少未来的手术时间和围术期和术后发病率，具有临床指导意义。

（山东大学齐鲁医院 孔文志 编译）



## 如何让子宫内膜癌患者获得孕育希望

【据《Hum Reprod Update》2022年2月报道】题：早期子宫内膜癌女性接受保守治疗后的妊娠率与活产率：一项系统回顾和荟萃分析（西班牙加迪斯大学作者 Herrera Cappelletti E 等）

子宫内膜癌发病率逐渐增加，而随着社会生育延迟，存在保留生育功能需求的女性数量也在逐渐增加，子宫内膜癌的保守治疗（CMEC）方法，大多通过口服孕激素/宫内孕激素，适用于分化良好的早期子宫内膜癌（临床IA期，理想情况下无子宫肌层受累）的年轻女性，旨在避免或推迟标准手术治疗，有缓解可以尝试妊娠，一旦完成生育后/复发则应立即行子宫切除术。

来自西班牙加迪斯大学妇产科学的 Herrera Cappelletti E 等人收集了至2021年6月13日之前的数据，进行了一项系统回顾和荟萃分析，本研究的目的是通过对已发表数据的系统回顾和荟萃分析，评估CMEC的生殖结果。主要目的是评估早期子宫内膜癌（EEC）患者为保留生育能力而接受保守治疗后的妊娠率和活产率。次要目标是描述CMEC后的肿瘤结局、受孕方式和妊娠结局。

遵循关于系统回顾和meta分析的PRISMA建议，检索PubMed、Embase和Cochrane图书馆，日期截止于2021年6月13日，纳入标准：IA期，分化好，子宫内膜样腺癌，接受保守治疗后的妊娠率和活产率。排除标准：无法获取有效数据，持续/复发疾病的二线保守治疗，合并其他肿瘤的保守治疗，病例报告，非原始/重复数据，非英文文章。最终共评估文章133篇，纳入了46项研究，包含861例接受子宫内膜癌保守治疗的患者。纳入研究的一般特征：相关比例的文章分别自2010年（82.6%）和2015年（45.7%）以来发表。大多数研究来自亚洲（69.6%），其次是欧洲（23.9%）、北美（4.3%）和大洋洲（2.2%）。总的来说，861名接受CMEC的女性被确定为研究对象，84.8%的研究系统地排除了子宫肌层侵犯。所有研究的平均年龄在25.1~38.5岁之间；4项研究（8.7%）包括45岁或以上的女性，而32项（69.6%）仅选择40岁或以下的女性。46项研究中有43项（93.5%；836名女性）CMEC方法基于孕激素。在37项研究中，每日口服醋酸甲羟孕酮（MPA；最高800毫克）或醋酸甲地孕酮（MA；最高480毫克），最常见的是至少3~6个月。孕激素的替代或补充给药途径为宫内（11项研究）和肌注（3项研究）。在五项研究中，GnRH促性腺激素释放激

素激动剂与孕激素联合使用。在12项研究中，以孕激素为基础的治疗在宫腔镜手术之前进行。仅仅3项研究替代了孕激素，包括静脉注射光敏剂和光动力疗法（11例患者；Choi等人，2013），GnRH激动剂和宫腔镜电切术结合（8例患者；Tock等人，2018），以及GnRH激动剂和芳香化酶抑制剂结合（6例患者；Zhang等人，2019）。所有研究的平均随访时间为16.7~196.5个月。研究采用队列（47.8%）或病例系列（52.2%）设计，其中大多数为回顾性（67.4%）。质量评估的平均质量分数为6.6分（中位数6.5；范围3~9）。

除了三项研究，其他报告均是基于孕激素的保守治疗（93.5%；836例），79.7%达到完全缓解（CR），35.3%在随访期间复发。在保守治疗后的286例成功妊娠女性中，69.4%活产（其中9%为多胞胎），66.7%借助了辅助生殖。经meta分析，基于孕激素的保守治疗中，妊娠率为26.7%，活产率为20.5%，样本量、平均年龄、发表年份、研究设计和质量分数与基于孕激素的CMEC的结果无关。然而，平均随访时间（以月为单位）与妊娠率和活产率呈正相关。在敏感性分析中，估计活产率最高的研究子集，包括35岁或以下的女性（30.7%）、孕激素联合宫腔镜电切术（30.7%）或至少3年的随访（42.4%）。

在基于孕激素的子宫内膜癌保守治疗对有生育需求的IA期，分化好，子宫内膜样腺癌女性是可行的，但是根据这项meta分析，仅1/5实现活产，所以仍有改进空间，为了改善CMEC的生殖结局，仍需要进一步研究影响预后的因素，并且长期监测。

关于治疗，可推荐口服（MPA或MA）或宫内（左旋炔诺孕酮）孕酮，因为它们是目前为止研究最多的选择。已经提出了口服和宫内孕激素的组合，但没有足够的证据表明其优于单一给药途径。同样，几位作者提出了在孕激素治疗前进行宫腔镜切除的建议。

此外，宫腔镜检查似乎与这些患者组的较高缓解率相关（Guillon等人，2019）。然而，宫腔镜的实施可能具有挑战性（Gambadauro等人，2018年），需要进行大型随机试验，以评估实际效果增益。除孕激素外，还建议对这些患者使用二甲双胍（Yang等人，2020年），尽管对其对生殖结果的增量影响知之甚少，但这似乎是未来研究的一个有趣话题。

（山东大学齐鲁医院原艳妮编译）

## 去分化子宫内膜癌的治疗新思路

【据《Hum Reprod Update》2022年2月报道】题：子宫内膜癌的罕见亚型：未分化/去分化子宫内膜癌，从遗传到临床实践（中国台湾长庚纪念医院妇科癌症研究中心作者 Tung HJ 等）

癌症基因组图谱（TCGA）研究网络新的EC分子分类包括透明细胞癌、浆液癌和癌肉瘤，而没有提及未分化/去分化EC（UDEEC），而且大多数EC的临床试验也没有包括UDEEC。Silva等人报道，EC包括71%低级别子宫内膜样癌（1级和2级）和29%的高级别非子宫内膜样癌，在剩下的29%的非子宫内膜样癌中，未分化EC（UEC）的发生率为9%。UEC是一种固体形态肿瘤，没有特异性上皮分化的形态学证据。所以UDEEC很罕见，侵袭性强，往往在诊断时已是晚期，并对常规化疗有耐药性。UDEEC具有与子宫内膜样癌不同的特异性遗传特征。一般来说，子宫内膜样癌是一种激素依赖性肿瘤，其表达的激素受体可能对激素治疗有反应。遗憾的是，UDEEC很少有可检测的激素受体，其肿瘤发生途径具有明显的特征，如微卫星不稳定（MSI-H）/错配修复（MMR）蛋白和SWI/SNF染色质重塑复合物核心成分的基因组失活。

来自中国台湾长庚纪念医院妇科癌症研究中心的Tung HJ等人搜索了PubMed、UpToDate、Google Scholar等数据库截至2022年2月发表的文章。使用以下关键词：子宫未分化癌或去分化癌、遗传分析、分子标记、UDEEC的预后和治疗。针对未来的发展方向，提出了最新的病例报告或特殊或靶向治疗的临床前数据。

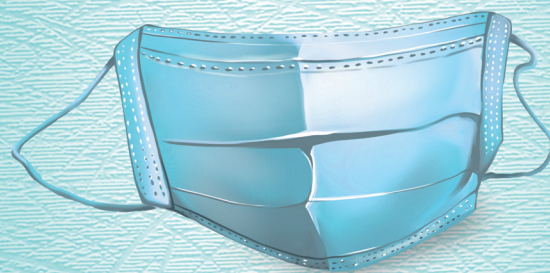
靶向SWI/SNF复合物可能是治疗UDEEC的下一步，因为2/3的UDEEC患者存在SWI/SNF缺陷。一些抑制SWI/SNF ATP酶活性的分子已被报道。第一种已发表的抑制剂是PFI-3，但由于缺乏化学稳定性，其他几种SMARCA2/4 BRD抑制剂目前正在开发中。

应鼓励UDEEC患者参加EC临床试验，发起者应能够对UDEEC进行亚组分析。由于这些肿瘤中约有50%具有MMR-d特征和PD-L1的表达，免疫疗法可能是合适的治疗选择。SWI/SNF复合物起着至关重要的作用，尤其是在预后不良的患者中。靶向SWI/SNF通路和亚基可能为UDEEC打开一个新的治疗窗口。全面的基因测序也有助于找到可能的有效药物。

（山东大学齐鲁医院原艳妮编译）

## 公益广告

# 戴口罩 预防新冠肺炎



去人员密集的公共场所、办公场所，  
乘公共交通工具、电梯，家有医学观察者，  
到医疗机构就诊等，请佩戴口罩。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导  
中国健康教育中心 制作