

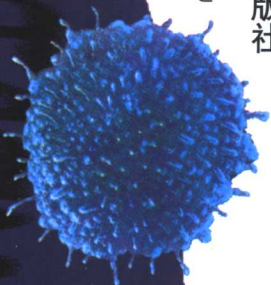
● 妇科肿瘤学临床丛书

子宫体恶性肿瘤

● 陈惠祯 孙建衡 张帆 主编

■ 湖北科学技术出版社

● ZIGONGTI EXING ZHONGLIU



R737.33

CH2a

C.2

124184

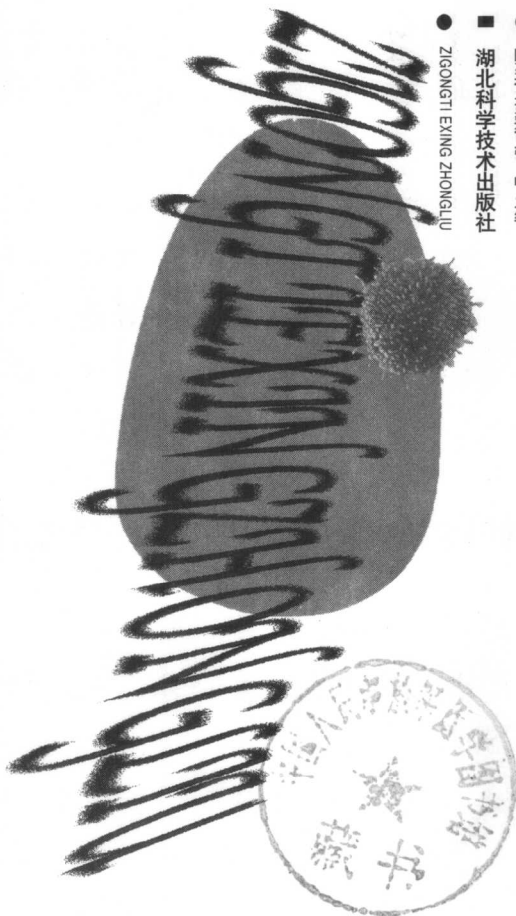
• 妇科肿瘤学临床丛书

子宫体恶性肿瘤

陈惠楨 孙建衡 张帆 主编

湖北科学技术出版社

ZIGONGTI EXING ZHONGLIU



SAM40 101



C0233229 解放军医学图书馆(书)

图书在版编目 (CIP) 数据

子宫体恶性肿瘤/陈惠祯主编. —武汉: 湖北科学技术出版社, 2003.9

(妇科肿瘤学临床丛书)

ISBN 7-5352-2785-6

I. 子… II. 陈… III. 子宫肿瘤 IV. R737.33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 077136 号

妇科肿瘤学临床丛书

子宫体恶性肿瘤

©陈惠祯 孙建衡 张帆 主编

策 划: 陈兰萍

封面设计: 王梅

责任编辑: 陈兰萍

出版发行: 湖北科学技术出版社

电话: 87679468

地 址: 武汉市雄楚大街 268 号湖北出版文化城 B 座 12-14 层

邮编: 430070

印 刷: 湖北新华印务有限公司

邮编: 430034

督 印: 刘春尧

787 毫米×1092 毫米

16 开

13.75 印张

5 插页

336 千字

2003 年 9 月第 1 版

2003 年 9 月第 1 次印刷

ISBN 7-5352-2785-6/R·612

定价: 40.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

谨以此丛书献给武汉大学 110 周年华诞，

武汉大学医学院 60 周年华诞！

《妇科肿瘤学临床丛书》编辑委员会

主任委员 陈惠祯

副主任委员 孙建衡 高永良 吴绪峰 蔡红兵 张帆 张蔚
委员 (按姓氏笔画为序)

丁悦	于世英	马丁	王小平	王浩	毛永荣	江森
汤春生	刘树范	刘植华	邬东平	杨伟红	张元珍	陈沂
郑英	郑虹	柯昌庶	洛若愚	彭勉	夏婷	黄若玲
程晶	楼洪坤	熊永炎	熊艳	廖美焱	颜琳	

《妇科肿瘤学临床丛书·子宫体恶性肿瘤》编者名单

主编 陈惠祯 孙建衡 张帆

副主编 张元珍 熊永炎 廖美焱 夏婷 彭勉 丁悦
洛若愚 熊艳

编者 (按姓氏笔画为序)

丁悦	王春华	毛永荣	邓敏	孙为民	孙建衡	邬东平
刘树范	汤春生	李少莲	李孝琼	余桂梅	阮菲	杨文武
杨忆庆	张元珍	张帆	张蔚	吴华	吴绪峰	肖永莲
陈惠祯	陈刚	陈沂	周序四	项兰	郑卫芳	胡海燕
洛若愚	祝家珍	莎比娜	夏婷	袁运水	梁辰	程红
彭勉	蔡红兵	廖美焱	熊永炎	熊艳	颜琳	

序

由三所著名肿瘤医院及三位知名 (famous) 妇产科肿瘤诊、治专家主编的《妇科肿瘤学临床丛书》——《子宫颈癌》、《子宫体恶性肿瘤》及《卵巢恶性肿瘤》, “不言而喻” (it goes without saying), 肯定会受到妇产科及肿瘤医院, 特别是妇瘤科工作者的大为欢迎的。

三位主编者就是闻名全国 (well-know throughtout country) 的武汉大学中南医院妇瘤科陈惠祯教授、中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院孙建衡教授及浙江省肿瘤医院高永良教授。三位专家在国内虽未至“家喻户晓” (they make known to every family), 但至少已得到妇产科及肿瘤科工作者的公认 (general acknowledged)。

的确如此 (indeed so)! 因为我详细阅读了该系列丛书的目录, 虽有些用词不准确, 我也做了一些增、删的建议, 但这些是“瑕不掩瑜” (one flaw cannot obscure the splendor of the jade) 的!

陈教授来信告诉我: 估计每册 35~45 万字 (未涉及图多少幅)。如此巨著 (monumental work), 无怪 (no wonder) 其为同道们 (person of the occupation) 所吸引, 则该系列丛书的“不胫而走” (spread like wildfire), 是“十拿九稳” (90 percent sure) 的, 因为该系列丛书理应成为各级大专院校妇产科与肿瘤医院师生及工作者必备的教学与参考文献, 从中可汲取到很多丰富的理论与实践经验, 真可谓“何乐而不为” (why not go ahead with it)?! 故乐而为之“序”。



(山东大学齐鲁医院, 济南 250012)

2003.7.12 夜于山东泉城

前 言

近年来,妇科肿瘤的基础和临床研究取得了很大的进展。笔者在先前出版的几本专著中虽对相关知识有所收录,但由于各本书的侧重点不同以及篇幅所限,很多内容不够详尽,讨论不够深入……,总觉有不足之处。恰逢湖北科学技术出版社热情约稿,我们遂邀我国妇科肿瘤界著名的孙建衡教授、高永良教授共同商讨,决定将妇科肿瘤学中三个主要恶性肿瘤,以《妇科肿瘤学临床丛书》的形式编写出版。

该丛书分为《子宫颈癌》、《子宫体恶性肿瘤》、《卵巢恶性肿瘤》三册,独立成书,合成一套,共130余万字。该丛书内容新颖全面,重点突出,资料丰富,信息量大,尊重经典,有所创新,实用性强。全书收集了近年大量的新资料,并结合了作者多年的经验编写而成,全面反映了三种癌症在基础研究、临床诊断和治疗方面的最新进展,并进行了深入的讨论。特别是在治疗方面,既详尽介绍了前人的成果,也介绍了作者的创新,其中某些新技术为国内领先,或达国际先进水平。本丛书不仅具有较高的理论参考价值,而且具有很强的实用性。如诊断操作,化疗方案的实施,手术方案的选择,手术步骤、手术技巧及手术并发症的处理等,力求表达清楚,可操作性强,同时附有大量图片,便于理解。

本丛书的撰写与出版得到了各级领导、同行专家及同仁的大力支持和帮助,在此一并表示衷心感谢!如果读者在读完本书后有所收益的话,那将是对我们最大的鼓励。我们诚恳希望读者对该丛书的不足之处提出宝贵的意见,以便再版时借鉴。

陈惠祯 张 帆

2003年9月11日

于武汉大学中南医院

目 录

导言	(1)
1 子宫内膜癌的流行病学及危险因素	(3)
1.1 发病率	(3)
1.2 危险因素	(4)
1.3 子宫内膜癌的分子生物学特点	(7)
2 子宫内膜癌病理学	(11)
2.1 子宫内膜癌的发生	(11)
2.2 子宫内膜癌的病理学特征	(16)
3 子宫内膜癌的扩散、转移与分期	(22)
3.1 子宫内膜癌的扩散、转移	(22)
3.2 分期	(25)
4 子宫内膜癌的临床演变	(28)
4.1 阴道出血	(28)
4.2 阴道排液	(29)
4.3 下腹疼痛	(29)
4.4 其他症状	(29)
5 子宫内膜癌的诊断	(31)
5.1 病史	(31)
5.2 临床检查	(31)
5.3 细胞学检查	(31)
5.4 宫腔镜检查	(56)
5.5 子宫内膜标本活检术及分段诊刮术	(58)
5.6 影像学检查	(64)
6 子宫内膜癌的预防	(73)
6.1 病因预防	(73)
6.2 早发现, 早诊断	(74)
6.3 子宫内膜癌前病变的治疗	(75)
7 子宫内膜癌治疗原则及治疗方案的选择	(81)
7.1 治疗原则	(81)
7.2 治疗方案的选择	(81)
8 子宫内膜癌手术治疗及其术后辅助治疗	(88)
8.1 实用解剖	(88)
8.2 手术探查及手术病理分期	(95)
8.3 手术方式、方法及适应证	(97)
8.4 手术并发症	(108)

8.5	术后辅助治疗	(109)
9	子宫内膜癌的放射治疗	(120)
9.1	子宫内膜癌放射治疗方法	(120)
9.2	子宫内膜癌放射治疗方案	(122)
9.3	子宫内膜癌放射治疗的并发症	(124)
10	子宫内膜癌的化学药物治疗	(126)
10.1	早期子宫内膜癌的化学治疗	(126)
10.2	晚期、复发或转移性子宫内膜癌的化学治疗	(128)
11	子宫内膜癌的内分泌治疗	(137)
11.1	子宫内膜癌的生物学	(137)
11.2	子宫内膜癌内分泌治疗的作用机制	(140)
11.3	子宫内膜癌的孕激素治疗	(141)
11.4	他莫昔芬治疗晚期/复发性子宫内膜癌	(145)
11.5	长效促性腺激素释放激素类似物	(146)
11.6	氨基导眠能	(146)
12	复发性子宫内膜癌的治疗	(153)
12.1	复发问题	(153)
12.2	治疗	(154)
12.3	预后	(160)
13	子宫内膜癌合并妊娠	(162)
13.1	临床表现	(162)
13.2	处理	(162)
13.3	预后	(163)
14	子宫内膜癌的激素替代治疗	(164)
14.1	激素与子宫内膜癌	(164)
14.2	子宫内膜癌的激素替代治疗	(164)
14.3	激素替代治疗的益处	(165)
14.4	激素替代治疗的临床应用	(165)
15	子宫内膜癌的预后及预后因素	(168)
15.1	病理类型	(168)
15.2	组织学分级	(169)
15.3	疾病分期	(170)
15.4	子宫肌层浸润	(170)
15.5	腹腔细胞学	(171)
15.6	淋巴结转移	(172)
15.7	附件转移	(172)
15.8	分子生物学指标	(173)
15.9	其他因素	(174)
16	子宫内膜癌治疗后的随访	(176)
16.1	随访时间	(176)

16.2	病史和体检·····	(176)
16.3	巴氏涂片·····	(177)
16.4	胸片·····	(177)
16.5	CA125 ·····	(177)
16.6	推荐随访方案·····	(177)
17	子宫体间叶(质)性肿瘤·····	(179)
17.1	发病率及流行病学·····	(180)
17.2	自然史及播散方式·····	(181)
17.3	临床表现·····	(184)
17.4	诊断检查·····	(184)
17.5	分期·····	(185)
17.6	子宫体间质肿瘤病理学·····	(185)
17.7	子宫肉瘤的分子生物学·····	(195)
17.8	治疗·····	(195)

导 言

子宫体恶性肿瘤包括来源于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤，又称子宫体癌，或称子宫内膜腺癌。来源于子宫肌层或肌层内结缔组织的恶性肿瘤称子宫肉瘤，比较少见。

子宫内膜癌为女性生殖道常见恶性肿瘤，发病率占女性生殖道恶性肿瘤的 20%~30%。在女性所有恶性肿瘤的发生率中，子宫内膜癌仅次于乳腺癌、肺癌和结肠癌，居于第 4 位。近 20 年来，子宫内膜癌的发病率呈世界性的持续上升趋势。据资料，美国 2000 年有近 36 100 子宫内膜癌新发病例，6 500 人死于此病。我国目前尚无子宫内膜癌流行病学调查的资料报道。

子宫内膜癌的发病因素目前尚无确切的结论。经病因流行病学调查，危险因素包括：外源性雌激素，未生育，多囊卵巢综合征，产生雌激素的肿瘤，肥胖和他莫昔芬的应用等。目前认为不是全部的子宫内膜癌均经过不典型增生阶段，也不一定都与雌激素的刺激有关。与雌激素无关的内膜癌恶性程度较与雌激素相关的内膜癌高，预后差，多见于老年患者。目前关于子宫内膜癌病理发生的遗传事件的知识主要限于所谓的 I 型肿瘤（子宫内膜样癌），而对 II 型肿瘤（浆液性癌）的相关知识还知之不多。

在早期诊断方面，细胞学检查远不如宫颈癌脱落细胞学检查那样有价值，尚不能用于筛查。分段诊断性刮宫采取内膜组织进行病理检查，结果最为可靠，但仅用于有症状的患者。影像学技术可提供辅助诊断。在治疗方面，由于近年来对子宫内膜病理组织学研究的不断深入，以及对转移播散途径和预后有关因素认识的提高，倾向于先手术病理分期，再选择性地施行术后辅助治疗，其中多采用术后放疗。主要手术方式是经腹行全子宫及双附件切除，但也有其他术式，意见尚不一致。仍有学者主张术前放疗。无手术指征的患者以放射治疗为主。有学者主张行雌、孕激素受体（ER，PR）检查，阳性者可考虑辅以内分泌治疗，但能否提高疗效其证据不足，术后千篇一律应用是没有意义的；另一方面，抗雌激素药物他莫昔芬的应用已受到重视。但经证实，内分泌治疗仅对子宫内膜癌晚期和复发有一定疗效，其有效率为 18%~48% 不等。化学治疗有一定疗效，主要用于晚期和复发癌。

一般认为宫体癌疗效好，主要是因为发展慢，早期（I 期、II 期）病人多，但晚期（III 期、IV 期）疗效并不理想，所以早期诊断仍显得很重要，对晚期患者应探索更有效的综合治疗方案。子宫内膜癌的预后与一些临床及病理参数有关，但每项参数影响预后的程度仍不确定。有一些特殊病理类型及分化不好的腺癌，早期就出现淋巴转移，盆腔内甚至盆腔外转移。诊断和治疗等方面的问题仍然很多，仍需我们进一步研究。

与宫体上皮性癌相比，子宫间质肉瘤较少见。各种组织类型的肉瘤占所有宫体恶性肿瘤的比例不到 4%，多发生于 40 岁以上妇女。自然史及播散方式因组织学类型不同会有所不同。通常这类肿瘤的特点要么是浸润癌生长，早期就有淋巴结、血行扩散；要么生长缓慢，有一段较长的潜伏期。癌肉瘤，高度恶性的子宫平滑肌肉瘤及子宫内质肉瘤具有侵袭性，总的存活率低。尚缺乏早期诊断方法，术前常与良性子宫肌瘤相混淆。迅速增大的平滑肌瘤可能是一个恶性过程。因疑诊为良性子宫肌瘤而进行首次手术，从而发现为子宫肉瘤的可能性很小。手术仍然是子宫肉瘤标志性治疗手段。手术范围因组织学类型而异。然而，标

准的处理程序是经腹全子宫切除及双侧附件切除。放射治疗作为子宫肉瘤术后辅助治疗的作用仍然在探索之中。但已有资料表明，术后放射可以降低局部复发率。目前并没有任何的依据证实辅助化疗在子宫肉瘤中有任何价值。术后采用化、放疗联合治疗，或治疗晚期和复发肿瘤，特别是横纹肌肉瘤，效果较好。

1 子宫内膜癌的流行病学及危险因素

子宫内膜癌 (endometrial carcinoma) 又称子宫体癌 (carcinoma of uterine corpus), 为女性生殖器官三大恶性肿瘤之一。据 1980 年世界统计学资料^[1], 子宫内膜癌每年新发生数为 1 488 000 人, 占女性恶性肿瘤的 4.8%, 居第五位。美国 1999 年新发病例 37 400 例, 死亡约 6 400 例^[2]。中国每年新发生数为 15 900 人, 占女性恶性肿瘤的 3%。近年来内膜癌的发生率有上升之势, 在某些欧美国家其发生率已居生殖恶性肿瘤的首位。子宫内膜癌多发于绝经后妇女, 发病高峰在 50~70 岁, 40 岁以下发病者不到 2%, 但目前年轻妇女所占比例有所增加。

1.1 发病率

子宫内膜癌的发生率因地区、人种、社会经济状况不同而相差悬殊。发病最高的是美国和加拿大, 在欧洲则以瑞士和德国发生率最高。亚洲如日本、印度及除南非外的绝大部分非洲地区发病率相对较低^[3]。据 JEdunn 的调查发现在美国居住的日本人子宫内膜癌的发生率较日本国内居民明显上升, 尤其是居住在美国的日本人的后代更是明显上升, 接近于美国白人的发病率。

在种族差异上, Ries LAG^[4]等的调查表明, 白色人种的发病率 (22.0/10 万) 较黑色人种 (13.1/10 万) 高。Matthews 等在 1997 年的一篇回顾性分析中也指出, 子宫内膜癌在白人妇女中发病率较黑人妇女高, 但黑人妇女患内膜癌者其存活率低, 病死率为白人的 4 倍。恶性程度较高的子宫内膜浆液性乳头状癌及透明细胞癌在黑人妇女较白人妇女多见。

一般说来, 子宫内膜癌在经济发达国家发病率高于不发达国家, 城市高于农村。据世界 18 个地区的统计资料, 城市人口子宫内膜癌的发生率高于农村人口, 无论是高发地区还是低发区, 城市子宫内膜癌的发生率高出农村 20%~40%^[5]。经济收入高、社会阶层高及受教育较高的人发病率较文化水平低, 经济收入低者明显要高。

近 20 多年来在世界范围内子宫内膜癌的发病率呈上升趋势。在美国子宫内膜癌的发病率由 1965 年的 17.5/10 万上升至 1980 年的 23.4/10 万; 1991 年美国子宫内膜癌新增加病例数为 31 000 例, 因内膜癌死亡人数为 57 000 例, 1996 年新发病 34 000 例, 高于同期卵巢癌和宫颈癌 (26 700 例及 15 700 例)。近 10~20 年来子宫内膜癌的发生率保持在 20 世纪 70 年代早期的 2 倍。我国目前尚缺乏大范围确切的流行病学资料, 但各医院报道的相对发病率明显增加。上海医科大学妇产科医院报道从 1952~1980 年间收治子宫内膜癌的病例由 0.6% 上升为 1.2%。由于子宫颈疾病的早期治疗, 宫颈癌的发病率有明显下降。内膜癌与宫颈癌的发病比例已由 20 世纪 50 年代的 1:5~10 变为 1:3 或 1:1.1~1.5。在国内中国医学科学院肿瘤医院 1985~1991 年间内膜癌与宫颈癌收治比为 1:44; 郎景和 1994 年报道为 1:18.5; 彭芝兰 1997 年报道 1955~1991 年间三阶段中内膜癌与宫颈癌的收治比分别为 1:18, 1:6.1, 1:1.6^[6]。子宫内膜癌发病率的增高原因有多种: 人类寿命延长使高龄妇女增多即内膜癌高发年龄人群基数增大; 医疗保健知识的普及及诊断技术的进步, 使内膜癌能早期发现

确诊；外源性雌激素的广泛应用。

1.2 危险因素

目前子宫内膜癌的确切病因尚不清楚，多年实验研究与临床资料表明雌激素对子宫内膜的长期刺激及缺乏有效的孕激素对抗可能是主要病因之一。近年来关于雌激素、孕激素、雄激素及相应受体在子宫内膜癌中的作用研究进展迅速，但其致病机理有待进一步阐明。此外子宫内膜癌的危险因素尚包括：初潮年龄过早、绝经后延、未产、肥胖、高血压、糖尿病等，并与子宫内膜不典型增生等病理改变密切相关，见表 1-1。

表 1-1 子宫内膜癌发病的相关危险因素

危险因素	相对危险度 (RR)
口服避孕药 (不含雌激素)	0.5
经期 > 7 天 (与 < 4 天相比)	1.9
多毛症	2.0
初潮年龄 < 12 年	2.4
未孕妇	2.8
应用雌激素 < 5 年	1.4
应用雌激素 ≥ 5 年	6.0
体重 > 74.6kg	7.2
绝经后延 (> 52 岁)	2.4
糖尿病	2.8
高血压	1.5
复合型不典型增生	29

(引自: Hoskins WJ. Principles and practice of Gynecologic Oncology. 3rd ed. 1999. 1989)

1.2.1 内外源性雌激素

多年来文献报道内分泌紊乱可引起子宫内膜癌，几项关于应用雌激素而不使用其他药物拮抗其副作用的研究表明，内外源性雌激素是内膜癌的重要诱因。绝经前妇女很少患内膜癌，但如果其雌激素水平高，如患多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 或颗粒—卵泡膜细胞瘤 (granulosa-theca cell tumors)，那么其患病危险也较大。应用外源性雌激素而不用孕激素拮抗者患内膜癌的危险增加 5 倍，应用 3 年后其相对危险度为 5.7。危险度与雌激素的使用时间有关，且停用雌激素后不降低其危险度。在临床上发现子宫内膜癌多发生在以下人群：

(1) 卵巢功能异常 与卵巢功能异常有关的子宫内膜癌主要见于年轻妇女及绝经前子宫内膜癌患者。多囊卵巢综合征又称施-李氏综合征，表现为月经不规则、闭经、不孕、多毛、肥胖、男性化等。有统计表明在 40 岁以下的内膜癌患者中，大约有 19% ~ 25% 的患者有 PCOS，此类患者卵巢滤泡持续时间长且不排卵，使子宫内膜长期处于雌激素的刺激之下缺乏孕酮的调节和周期性内膜剥脱，导致子宫内膜异常增生和癌变。此外，PCOS 患者体内雄激素水平增高，比一般人约高 3~4 倍，而雄激素经芳香化可转化为雌酮，进一步刺激子宫

内膜^[7]。Creasman^[8]指出, 患 PCOS 的女孩以后发生内膜癌的可能性是正常月经周期同龄女孩的 4 倍。

排卵性功血如黄体功能不全或黄体萎缩不全的患者, 子宫内膜持续受雌激素刺激, 无孕酮对抗或孕酮不足, 子宫内膜缺少正常周期性改变而长期处于增生状态以至癌变。

(2) 初潮早、绝经延迟、不孕及肥胖 子宫内膜癌的多元危险因素包括不孕、肥胖、绝经延迟, 见表 1-2。

表 1-2 子宫内膜癌的多元危险因素

不孕	} 5 倍于	{	生育
超重 15%			正常体重 2/3
绝经晚于 52 岁			绝经小于 49 岁

(引自 DiSaia PJ, Creasman WT. Clinic gynecologic oncology, 1984. 147)

有研究比较, 初潮年龄小于 11 岁较大于或等于 15 岁者发生内膜癌的相对危险度增至 3.9。初潮晚可使子宫内膜癌的危险性减少 50%, 其原因可能是初潮延迟可减少雌激素对子宫内膜的持续刺激。据有关报道^[9]绝经年龄超过 52 岁者子宫内膜癌的危险性是 45 岁以前绝经者的 1.5~2.5 倍。上海医科大学妇产科医院在 1952~1975 年间收治子宫内膜癌共 516 例, 其中超过 50 岁尚未绝经及 50 岁以后绝经者 134 例, 占 25.79%; 而 50 岁以上尚未绝经者就有 76 例, 占病例总数的 14.73%。不孕尤其是卵巢不排卵引起的不孕, 因缺乏孕酮的拮抗或协调, 子宫内膜受到雌激素长期刺激而处于增殖状态。在子宫内膜癌患者中, 约有 15%~20% 的患者有不孕不育史^[10]。

肥胖尤其是绝经后的肥胖, 明显增加子宫内膜癌的危险性。Swanson 等报告体重超过 78kg 者患内膜癌的风险为体重小于 58kg 者的 2.3 倍; 体重超过 96kg 的妇女其相对危险值增至 4.3。肾上腺分泌的雄烯二酮可在脂肪组织内经芳香化酶的作用转化为雌酮, 脂肪组织越多, 转化能力越强, 此外含脂肪高者血中孕激素及性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平降低, 血浆中雌酮水平更高。一般将肥胖—高血压—糖尿病称为子宫内膜癌三联征, 北京医科大学第一附属医院妇产科于 1970~1991 年共收治以手术为主要治疗的子宫内膜癌患者 153 例, 其中 20% 伴有肥胖, 44.4% 患有高血压, 11.1% 患有糖尿病。高血压、糖尿病及肥胖者子宫内膜癌的发病率增加可能与代谢紊乱导致体内雌激素增高有关。

(3) 功能性卵巢肿瘤 产生雌激素的卵巢肿瘤主要是卵巢颗粒细胞瘤和卵泡膜细胞瘤。较高水平的雌激素常引起月经不调, 绝经后出血及子宫内膜异常增殖, 其合并内膜癌的几率为 4% (2.5%~27%)。卵泡膜细胞瘤较颗粒细胞瘤有更强的雌激素刺激作用, 前者合并内膜癌为后者的 4 倍^[11]。因此凡考虑卵巢颗粒细胞瘤或卵泡膜细胞瘤的患者均应行子宫内膜活检。

(4) 外源性雌激素 随着全球老龄化的发展趋势及女性经济地位的改善, 越来越多的女性开始接受激素替代疗法 (HRT), 以改善进入更年期出现的由于性激素水平下降所致的各种相关疾病。健康绝经妇女使用雌激素替代疗法 (ERT) 较未用者其相关风险升至 3.0, 而长期 (6 年以上) 服用则升至 12.3 (可信区间 CI 2.6~59.8)^[12]。大多数资料表明停用外源性雌激素后, 其患内膜癌的风险明显降低, 但亦有资料显示雌激素停用后其诱导内膜癌的作用仍将持续一段时间^[13]。此外周期性与持续性给药, 结合型雌激素 (倍美力) 与口服合成激素患内膜癌的风险无显著差异^[14]。自 70 年代 HRT 应用之初, 美国 USAF 医疗中心就提

出绝经妇女应用 ERT 同时周期性加用孕激素使子宫内膜剥脱以防子宫内 膜癌的观点。经过 30 多年的实践, Beresford 报道, 使用 ERT 的妇女内 膜癌 RR 为 1.3 (CI 0.8~2.2) 而服用 5 年以上的 RR 为 2.5。上述调查有力 支持了 USAF 的观点, 同时也说明了孕激素的加入并不能完全将雌激素 的致癌风险降至与非 HRT 人群一样。

总之, 内膜癌的发生与雌激素密切相关。雌激素水平过高的高危病人 67% 的内 膜癌患者有雌激素受体 (ER), 而雌激素正常者仅 29% 存在 ER, 并且依赖于雌 激素的肿瘤趋向于低分级。张振国^[15]等报道 ER 含量与子宫内膜癌的组织学 分级有关 ($p<0.05$), 见表 1-3。高分化 ER 含量高, 低分化的 ER 含量低, 表明 ER 含量在一定程度上反映了癌的分化程度。韩守威^[16]等认为子宫内 膜癌组织中 PR 阳性或 ER、PR 同时阳性时, 患者生存时间较 PR 阴性或 ER、PR 均为阴性的患者生存时间长。

表 1-3 性激素受体与子宫内膜癌组织学分级的关系

级别	ER 阳性率 (%)	PR 阳性率 (%)
1	82	82
2	72	60
3	46	59

(引自 Creasman WT, Soper JT, et al. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol, 1985, 151: 922)

孕激素通过何种机制拮抗雌激素尚未明确。Jasonni^[17]等发现孕激素可使雌 激素的摄取量减少, 还可以提高间质细胞中 N⁶-三甲基赖氨酸内盐和 IV 胶原蛋 白的含量并改变表皮生长因子受体的水平。此外孕激素诱导一种使雌二 醇转化为雌酮的酶, 药理剂量的孕激素抑制子宫内 膜的生长。孕激素还能使雌激素引起的增生子宫内 膜发生假蜕膜效应, 使子宫内 膜腺体萎缩。

1.2.2 他莫昔芬 (Tamoxifen, TMX)

TMX 是一种合成的非类固醇的抗雌激素制剂, 在 20 世纪 70 年代引入临床实验, 并于 1978 年被美国 FDA 批准作为绝经后妇女晚期乳腺癌的治疗药物, 现已被广泛应 用于乳腺癌的辅助治疗。由于它与 ER 竞争, 故也有刺激卵巢雌激素合成的作 用, 对子宫内 膜癌有微弱雌激素样作用。自 1985 年 Killackey^[18]首次报道 3 例服用 TMX 的乳腺癌患者后期导致子宫内 膜癌, 此后 10 年内在世界范围内又有 250 例内 膜癌相关报道^[19], Fornander^[20]等对 1846 名乳腺癌的瑞典妇女进行调查的结果表明, 用 TMX 长达 2 年以上者, 与无辅助治疗或用其 他化疗者相比, 子宫内 膜癌的发生率前者是后者的 2 倍。而应用 TMX 长达 5 年者内 膜癌的发生率是不用者的 6.4 倍。美国乳腺及肠国家手术辅助治疗计划署 (NSABP) 对 2843 例淋 巴结阴性而 ER 阳性浸润性乳腺癌随机给予安慰剂 (1424 例) 和随机接受 TMX 20mg/d 治 疗 (1419 例) 8 年; 另对已给予 TMX 治疗的患者继续使用 TMX5 年, 结果安慰剂组平均每 年患病风险率为 0.2/1000, 随机给予 TMX 治疗组为 1.6/1000, 而先前已接受 TMX 组继续 使用者为 1.4/1000。该计划署 的研究同时表明随机给予 TMX 治疗组较安慰剂组乳腺癌 的复发率从 227.8/1000 降至 123.5/1000。因此 TMX 对乳腺癌治疗的好处远远超过后期子 宫内 膜癌发病的潜在危险。此外, Barakat、Fisher 等不同工作组研究表明, 乳腺癌患者应 用 TMX 与不用者后来发生的内 膜癌在分期、病理特征及预后等方面无明显差异。但多数作者

仍认为服用 TMX 者应每年做一次妇科检查,以便及早发现子宫内膜癌。

1.2.3 子宫内膜增生

国际妇科病理学会 (ISGP) 根据子宫内膜细胞的异型性将子宫内膜增生分为单纯性增生、复合性增生及不典型增生。Kurman^[21]等回顾性分析了 170 例子宫内膜增生患者的刮宫标本,并随访了平均 13.4 年,结果 1% 单纯性增生发展为癌;3% 复合增生发展为癌,8% 非典型单纯性增生发展为癌,29% 非典型复合增生发展为癌,对非典型增生者,若手术切除子宫,有 25% 同时伴有分化较好的内膜癌。由此可见,不典型增生的恶变率明显升高。

1.2.4 其他因素

饮食因素:在发达国家中可见摄入肉、蛋、牛奶等脂肪和总蛋白的量与子宫内膜癌的发生呈正比,使子宫内膜癌发生的相对危险度增加 5 以上,而蔬菜和水果则具有保护作用,可使其相对危险度降低^[22]。

口服避孕药 (Oral Contraceptives OCs):美国疾病控制中心对年龄在 20~54 岁间 187 例内膜癌患者和 1320 例对照组研究发现:OCs 可降低发生内膜癌危险的 50%。该作用的发生至少要求使用 OCs 1 年且其保护作用在停药后持续 10 年。但 Weiss^[23]等的研究表明其保护作用在停药后 3 年内逐渐消失。据不完全统计,美国每年约有 2000 例因使用 OCs 而使内膜癌的发生得以避免。

吸烟:有研究显示,吸烟者的内膜癌危险性降低,其机理尚不清楚。有人认为,在使用雌激素和肥胖的妇女中,吸烟者患病危险度不同程度的下降,可能与吸烟影响激素的吸收和代谢有关。值得注意的是,吸烟可诱发肺癌及其他疾病。在妇女中肺癌的死亡占恶性肿瘤的首位。

X 线暴露史:我国天津通过多因素条件 Logistic 回归分析,认为体重指数与 X 线暴露史为子宫内膜癌的主要危险性因素。但此类报道极少,其与子宫内膜癌的确切关系尚待肯定。

家族及遗传因素:有报道^[21]易患子宫内膜癌的家族呈常染色体显性遗传。Aarnio 等选择 40 个遗传性非息肉性结肠直肠癌 (HNPCC) 家族中的 293 例癌患者进行统计,结果发现,占第一位的肿瘤为结肠癌,第二位为子宫内膜癌。女性 HNPCC 患者 60 岁时,发生子宫内膜癌的风险为 36%,终生风险为 43%。因此,对女性中有 MMR 基因突变者,应定期进行妇科检查。另外,肥胖是子宫内膜癌的重要因素,而肥胖往往伴有家族遗传性。

1.3 子宫内膜癌的分子生物学特点

1.3.1 染色体异常及微卫星不稳定

通过对子宫内膜癌组织进行染色体分析,发现 76.9% 存在染色体畸变,其中主要为染色体重排、易位、插入与缺失,畸变主要集中在 1, 2, 7, 10, 12, 22 号染色体上。Ohwda 等通过检测子宫内膜癌及子宫内膜复合型非典型增生的 DNA 错误复制时发现,其与肿瘤分期及病变进展有关。如在子宫内膜癌中 DNA 错误复制发生率为 34%, I、II 期检出率为 25%, III、IV 期为 55%,而在复杂型非典型增生中无 DNA 错误复制。

染色体的增加和丢失可导致细胞内 DNA 含量的改变。Newbury 等用流式细胞仪