

[11] Johan van der Wat, Mitch D. Modified virtual colonoscopy: a noninvasive technique for the diagnosis of rectovaginal septum and deep infiltrating pelvic endometriosis[J]. *J Minimally Invas Gynecol*, 2007, 14: 638-643.

[12] Liliana M, Giacomo R, Stefano L. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: short-term morbidity [J]. *J Minimally Invas Gynecol*, 2007, 14: 463-469.

[13] Paul AAR, Francisco C. Laparoscopic resection of intestinal endometriosis a 5-year experience[J]. *J Minimally Invas Gynecol*, 2006, 13: 442-446.

[14] Mara LRD, Carlo De C, Andre D'H, et al Outcome after rectum or sigmoid resection: a review for gynecologists[J]. *J Minimally Invas Gynecol*, 2007, 14: 33-38.

[15] SanchezMM, Guillan MC, Garcia AJ. The treatment of bladder endometriosis[J]. *Arch Esp Urol*, 2005, 58: 189-194.

[16] Kwok A, Lam A, Ford R. Laparoscopic resection of deeply infiltrating endometriosis of the rectovaginal septum: effect on pelvic pain[J]. *Gynecol Endosc*, 2001, 10: 7-11.

[17] Michele V, Stefano B, Massimo C. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence[J]. *J Minimally Invas Gynecol*, 2005, 12: 508-513.

[18] Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis of the rectovaginal septum [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183: 1462-1467.

[19] Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75: 485-488.

(2007 - 10 - 20收稿)

文章编号: 1005 - 2216(2008)01 - 0015 - 05

子宫内膜癌的分型及其临床意义

易晓芳^{1,2}, 郑文新^{3,4}

关键词: 子宫肿瘤; 癌前病变

keywords: uterine neoplasms; precancerous lesion

中图分类号: R71 文献标志码: A

子宫内膜癌是累及女性生殖系统的最常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率仅次于宫颈癌,居第二位。而在美国

作者单位: 1. 复旦大学附属妇产科医院, 上海 200011; 2. Arizona Cancer Center, University of Arizona, Tucson, AZ 85724, USA; 3. Departments of Pathology and Obstetrics and Gynecology, University of Arizona College of Medicine, Tucson, AZ, USA; 4. 复旦大学上海医学院病理系和病理中心, 上海 200032

通讯作者: 郑文新, 电子信箱: zhengw@email.arizona.edu

和欧洲,其发病率高居女性生殖系统癌症的首位。据美国癌症协会最新统计资料,预计 2007年美国将有 39 080例新发子宫内膜癌^[1]。而在欧洲,其发病率最低的为希腊,约每年 8.8/10万,卢森堡最高,约每年 29.7/10万^[2]。

子宫内膜癌根据其临床特征与生物学行为特点分为 2 种类型。这种分型最早于 1983年由 Bokhman^[3]提出。作者通过对 366例子宫内膜癌患者进行前瞻性分析,发现 60% ~ 70%的患者发病与雌激素相关,称为 I型。该型子宫内膜癌多数继发于子宫内膜过度增生,患者于绝经前后发病,往往肥胖,绝经晚 (>50岁),合并一系列内分泌代谢紊乱,包括高雌激素、高血糖、高脂血症,以及与此相关的高血压,卵巢往往表现为间质过度增生或多囊卵巢,子宫可有肌瘤或腺肌病。镜下可见该型子宫内膜癌细胞中分化或高分化,肌层浸润表浅,很少累及脉管。患者症状持续时间长,进展缓慢,对孕激素敏感,预后较好。而另有 30% ~ 40%的患者其发病与雌激素无关,无上述内分泌代谢紊乱的表现,病灶多继发于萎缩性子宫内膜之上,卵巢呈纤维化改变,镜下见肿瘤细胞分化差,多数可见深肌层浸润及脉管受侵,对孕激素无反应,预后不良,称之为 II型子宫内膜癌。该种分型提出后并未引起重视,直到 1995年 Sherman等^[4]通过免疫组化分析 91例子宫内膜癌中 p53表达情况后,发现子宫内膜癌确实存在 2种类型,它们不仅对雌激素的反应性不同,而且 p53表达也存在显著差异。其中 86%的浆液性癌 p53阳性,而内膜样癌仅 20%表现为 p53阳性。由此引发了对子宫内膜癌分型的重新重视。现有资料表明, I型子宫内膜癌约占 85% ~ 90%,其中绝大部分为内膜样癌,少部分为黏液性癌(约占全部子宫内膜癌的 10%),80%的 I型子宫内膜癌细胞分化好,雌、孕激素受体表达阳性。II型子宫内膜癌患者发病年龄晚于 I型约 10年,约占全部子宫内膜癌的 10% ~ 15%^[5]。绝大多数为浆液性癌,少部分为透明细胞癌。癌细胞雌、孕激素受体不表达或弱表达。

通过近 10年临床资料的积累和分子生物学的发展,子宫内膜癌的分型日趋成熟,现今的分型已充分肯定,但又不仅仅局限于各型子宫内膜癌与雌激素的关系,更加强调各型子宫内膜癌的病理组织学特点及其相关分子改变,希望藉此揭示子宫内膜癌的发病机制。现将近年来子宫内膜癌分型的分子病理与临床研究进展综述如下。

1 子宫内膜癌分型的病理研究进展

癌前病变是一种可能发展为癌但还不是癌的特殊病变,癌前病变的研究有助于揭示肿瘤发生发展的机制。自子宫内膜癌分型被广泛认可以来,有关 2种类型子宫内膜癌癌前病变的研究就一直是热点和焦点所在。

1.1 型子宫内膜癌的癌前病变 癌前病变的研究起始于 I型子宫内膜癌中。1985年由 Kuman等^[6]提出“子宫内膜增生过长”(endometrial hyperplasia, EH)这一概念, EH与雌激素密切相关,根据子宫内膜腺体的密集程度和结构

的复杂程度,分为“简单性”和“复杂性”2类,根据细胞是否不典型,又分为“非不典型”和“不典型”2类,由此造成4种命名组合,已纳入WHO分类中^[7]。“子宫内膜不典型增生过长”(atypical endometrial hyperplasia, AEH)是目前广泛应用的“假定的子宫内膜癌(型)癌前病变,包括“简单性不典型增生过长”和“复杂性不典型增生过长”。但在实际操作中几乎所有“不典型增生过长”的腺体大多呈复杂性或腺瘤样形态,故而“简单性不典型增生过长”这一诊断的合理性一直受到挑战。此外,该诊断的可重复性也一直受到质疑。最近的一项COG前瞻性研究针对社区医院确诊的306例子官内膜活检诊断为AEH的病例进行重新评估,对每个病例都由3位病理医生分别作出诊断,结果表明不同病理专科医生之间,至少2名对同一病理切片一致同意诊断为AEH的比例仅占40%,而26%的AEH诊断被降调为非不典型EH或良性子宫内膜,29%的诊断被上调为子宫内膜癌^[8]。此外,其中289例患者未经药物干预而在12个月内做了全子宫切除术,结果发现约43%的病例有子宫内膜癌病灶,其中11%病灶已是深肌层浸润,而由活检诊断为AEH到全子宫切除发现子宫内膜癌时间最短者可以为1个月。

2000年以Mutter^[9]为主的美国子宫内膜癌研究小组提出了“子宫内膜上皮内瘤变”(endometrial intraepithelial neoplasia, EN)这一概念,希望取代AEH,并保持与其他组织癌前病变类似的命名,如宫颈(CN)、阴道(VaN)、外阴(VN)及前列腺(PN)等。EN的诊断主要基于形态学,要求子宫内膜腺体区域>间质区域,细胞结构改变,病灶>1mm,且除外癌和形态学相似的其他病变。PTEN失活可见于约55%的EN,是EN诊断的一个有效标志物。有关EN的分子改变和病理特征详见Hecht等^[10]的综述。与AEH相比,EN更为简单实用,诊断的可重复性更高。有报道由3位病理医生分别独立对97例以往诊断为子宫内膜增生过长的病例重新按EN的标准进行诊断,结果3位医生诊断EN的一致性达到75%^[11]。另一项多中心研究将EN诊断标准应用于477例子官内膜增生过长者,发现EN诊断癌前病变的敏感性达92%,高于AEH(67%),且在多变量分析中显示EN为最强的预测子宫内膜癌的独立因素,EN患者发生子宫内膜癌的危险性较正常人高出45倍^[12]。

EN的诊断标准完全符合2006年NH制定的癌前病变5大标准,成为可能取代AEH的型子宫内膜癌癌前病变(见表1)。当然也有学者持保守意见,认为没有必要改变命名现状。但正如Silverberg^[13]在其最近的综述中指出,解决争议的手段有2种:其一是找到现有命名体系存在问题的根源并加以纠正,以提高诊断的可重复性和阳性预测值;其二是用一种重复性更好、阳性预测值更高的全新命名系统替代现有AEH。EN能否取代AEH还有助于更大规模的多中心临床研究。

表 1 癌前病变诊断标准及其在型和型子宫内膜癌中的应用

癌前病变诊断标准	EN	EmGD
1. 癌前病变不同于正常组织	与良性子宫内膜细胞相比,EN细胞腺体含量>间质含量,细胞结构改变	与静止型子宫内膜细胞相比,EmGD细胞轻度核异型,可伴或不伴有化生
2. 癌前病变与癌之间有部分相同的分子生物学特征	PTEN失活更多见于型EC中,部分见于EN	p53基因等位性缺失、MB-1和MP3表达增强等更多见于ESC,部分见于EmGD
3. 当癌变时,癌细胞起自癌前病变	克隆分析提示EN与型EC克隆起源相同	克隆分析显示EmGD与ESC之间克隆起源一致
4. 癌前病变有相应的诊断方法	常规镜检可以从形态学上诊断EN,必要时辅助PTEN基因突变或启动子甲基化检测有助于确诊	常规镜检可从形态学上诊断EmGD,必要时辅助p53,MB-1或MP3免疫组化染色有助于确诊
5. 病变具有发展到癌的危险性	EN发生型EC的危险性约45倍	EmGD发生ESC的危险性约9倍

注:EN:子宫内膜上皮内瘤变;EmGD:子宫内膜腺体异型增生;EC:子宫内膜癌;ESC:子宫内膜浆液性癌

1.2 型子宫内膜癌的癌前病变 寻找型子宫内膜癌的癌前病变一直是研究热点。以往认为子宫内膜浆液性上皮内癌(serous endometrial intraepithelial carcinoma, EIC)由子宫内膜浆液性癌(endometrial serous carcinoma, ESC)细胞组成,但不伴有子宫肌层或间质浸润,可能为ESC的癌前病变。这一概念一经提出就引起激烈讨论,因为发生在其他组织(如乳腺或宫颈)的上皮内癌都是局限于上皮内,不伴有转移灶存在,而研究表明14%~25%的EIC伴有宫颈浸润,33%~67%的EIC伴有子宫外转移灶,预后不良;即使是病灶局限的EIC,子宫外有病灶的患者的生存期都在36~38个月左右^[14]。Zheng等^[15]曾提出子宫内膜表面癌(uterine surface carcinoma, USC),Wheeler等^[14]提出子宫微小浆液性癌(minimal uterine serous carcinoma, MUSC)的概念,认为更能直接代表EIC实质,但目前WHO仅认可浆液性EIC这一命名^[7]。近15年来不断有学者质疑EIC能否代表癌前病变,一系列临床病理证据表明EIC实际由癌细胞组成,它在形态学、分子生物学、临床表现和处理方案上都与ESC一致,只不过代表的是子宫内膜浆液性癌的一种早期形式^[16]。

浆液性EIC为何引起子宫外转移?其机制尚不明确,可能为子宫内病灶经输卵管转移所致,也可能是子宫外病灶并存的双癌。但现有研究检测EIC在子宫内、子宫外病灶的p53突变情况,以及WT-1表达情况,发现它们都高度一致,提示至少部分子宫外病灶很可能为转移所致^[17]。当然,有必要进行更深入的克隆分析,结合干细胞研究,才能进一步揭示子宫外病灶的发生机制。

自2004年Zheng等^[18]发现在子宫内膜由良性或静止状态进展到EIC之前还存在一种病变,其细胞异型性介于良性与EIC之间,这一病变目前被命名为“子宫内膜腺体

异型增生”(endometrial glandular dysplasia, EmGD)。EmGD基本符合癌前病变的5大要求,成为最有可能的子宫内膜浆液性腺癌的癌前病变(表1)。此外,该研究小组还首次报道在子宫内膜透明细胞癌(endometrial clear cell carcinoma, ECCC)中也见到了类似于EmGD的异型腺体^[19]。作者分析了14例单纯ECCC与16例混合型ECCC(在子宫内膜样癌的基础上有>10%的ECCC成分),在其中27例ECCC周围“良性”子宫内膜中至少发现了1个腺体具有核异型性伴胞浆透明,免疫组化染色显示p53和MB-1表达介于良、恶性之间。而在对照组(38例良性子宫内膜和30例子官内膜样癌)中则见不到这种异型腺体。由此进一步提示EmGD很可能为包括ESC和ECCC在内的型子宫内膜癌的癌前病变。

2 子宫内膜癌分型的分子病理学研究进展

Lax^[20]和Liu^[5]近年都综述了各型子宫内膜癌的相关基因改变。在型子宫内膜癌中存在多种基因改变,例如抑癌基因PTEN失活、 β -catenin突变以及K-ras突变等都可同时见于子宫内膜的癌前期病变,而微卫星不稳定性也常见于分化好的型子宫内膜癌,往往由于DNA错配修复基因(MLH1, MSH2, MSH6等)启动子甲基化失活而引起,这些变化都被称为型子宫内膜癌的早期分子事件。而型子宫内膜癌中分化差的癌细胞也可以表现为p53基因突变, Her2/Neu基因高表达,以及p16基因失活等,这些被视为晚期分子事件。其中最重要的相关基因仍然是PTEN。

在型子宫内膜癌中,p53抑癌基因的突变是其最重要的特征之一。p53异常高表达与癌细胞核分级以及疾病的分期密切相关。90%的型子宫内膜癌都可见p53基因突变,主要见于浆液性癌,在透明细胞癌中p53基因突变的频率介于型与浆液性癌之间,其意义并不显著。此外,代表增殖活跃的基因Ki67高表达, Her2/Neu基因高表达, p16基因失活以及E-cadherin表达下降等都常见于型子宫内膜癌。值得一提的是,最近的研究发现一种胰岛素样因子mRNA结合蛋白(MP3)在型子宫内膜癌中异常高表达,很可能成为一种新的除p53以外的肿瘤标志物^[21]。表2小结了各型子宫内膜癌相关基因的改变。

表 2 型子宫内膜癌相关基因改变频率的比较

相关基因及其改变	型子宫 内膜癌 (%)	型子宫 内膜癌 (%)
PTEN 失活	50 ~ 80	10
微卫星不稳定性	20 ~ 45	<5
K-ras 突变	10 ~ 30	<5
β -catenin 突变	25 ~ 40	<5
p53 突变	10 ~ 20	90
Her2/Neu 高表达	10 ~ 30	45 ~ 80
p16 失活	10	40 ~ 45
E-cadherin 表达下降	10 ~ 20	80 ~ 90
MP3 高表达	<10	>90 ¹⁾

注: 1)数据来自子宫内膜浆液性癌

3 各型子宫内膜癌的诊断要点

无论是型还是型子宫内膜癌,在诊断过程中均应注意以下几点:(1)送检标本量应充足,子宫内膜活检标本应包括来自宫底部的腺体和间质。(2)对待萎缩性子宫内膜时诊断应格外小心,不能忽略EmGD或EIC的存在,一旦漏诊,数月或数年以后患者若发生子宫内膜癌,往往是型,进展迅速,后果严重;同样,对于老年妇女的息肉也应全面进行镜检,如息肉很大,则须每厘米制作切片进行检查。(3)在检测子宫内膜癌时应包括周围正常子宫内膜,这样有助于评价肌层浸润的深度,因为子宫内膜和肌层之间没有十分明确的界线,尤其是当癌灶出现在子宫腺肌病病灶中时,如何与肌层浸润鉴别,则应根据前者往往癌巢呈圆形,而非多角形,基底膜完整,邻近间质没有间质反应(desmoplastic reaction),癌巢周围往往有残余的良性腺体或间质。(4)宫颈、卵巢、输卵管连续切片检查,对于型子宫内膜癌如伴有卵巢癌变,结合患者年龄及病灶情况,往往再决定转移或多原发癌;型子宫内膜癌如伴有卵巢癌变,目前认为多由于转移所致。(5)在诊断时应注意“子宫浆液性乳头状癌”的诊断已经不强调“乳头”而重视浆液性细胞类型;此外,关于“砂粒体”在宫颈涂片中的意义也需重新考虑,单纯砂粒体不伴有细胞异型性并无特殊意义。(6)对于存在EmGD的子宫内膜活检标本应进行连续切片,对于全子宫标本则需每间隔3~5mm连续切片,检测全部子宫内膜,即使肉眼见不到子宫外病灶,也应对全部的卵巢和输卵管组织进行间隔3mm的连续切片,对大网膜组织作至少10张切片检查。全部淋巴结都行镜检。如果对EmGD诊断有疑问时,则辅助p53、MB-1及MP3等免疫组化检测。

4 各型子宫内膜癌的治疗要点

4.1 子宫内膜癌前病变的处理

对于EN的处理与AEH相同。一般主张行全子宫切除术,术中要求冰冻切片进一步检查子宫病变情况,以决定是否分期手术治疗。对于强烈要求保留生育功能的EN患者也可采用连续孕激素治疗,每3个月做1次子宫内膜活检,以评价子宫内膜对激素的反应性。需注意的是约30%的EN患者对孕激素连续治疗无效。相反,周期性孕激素治疗更能通过Fas/FasL死亡受体通路促进细胞凋亡,故而有学者主张采用孕激素周期疗法,现行相关GOG临床试验可能会在近几年内得出结论。

由于EmGD是一个新名词,在临床处理方面尚无公认的方案。作者所在的亚利桑那大学与耶鲁大学采用的处理模式为:如果子宫内膜活检标本诊断为EmGD,则首先推荐行全面分段诊刮以排除EIC或ESC;如果无阳性发现,则应建议患者每3个月做1次阴道超声检查,连续随访1年。期间如有异常阴道出血,或子宫内膜增厚,则再次行分段诊刮术。对于有高危因素的患者,如乳腺癌史,特别是采用了他莫西芬治疗的患者,则应权衡利弊,酌情考虑行全子宫切除术,术中辅助冰冻切片检查。如果在分段诊刮或全子宫

标本中找到 EC 或 ESC 病灶,则应行全面分期手术,即盆腔冲洗液送检 +全子宫 +双附件切除,加行大网膜切除 +淋巴结清扫;如发现子宫外病灶存在,则需行辅助治疗^[22]。

4.2 子宫内膜癌的处理 全面分期手术是子宫内膜癌最重要的治疗手段。对于病变局限于子宫的患者,如果子宫运动性尚可,超声下子宫最大径线不超过 10cm,体重指数不超过 35kg/m²,则可考虑行腹腔镜辅助下经阴道全子宫切除(LAVH)+淋巴结清扫术,但在 LAVH 时不建议使用举宫器,否则可能造成更多的盆腔细胞学阳性和阴道顶复发机会^[23]。在最近的一项前瞻性队列研究中,比较 80 例 LAVH 与 105 例经腹全子宫切除术治疗 Ⅰ期子宫内膜癌,发现手术方式并非独立因素,与经腹手术相比,LAVH 费时更长,但手术出血和住院时间明显缩短^[23]。

对于是否行腹主动脉旁淋巴结清扫一直存在争议,目前尚无能改善存活率的报道^[24]。肿瘤的大小、组织学分级、病理类型以及血清 CA125 水平等都对淋巴结转移率有影响。目前对于 Ⅰ型子宫内膜癌,其淋巴结转移率约 5%,且 90% 局限于盆腔,多见于闭孔淋巴结,故术中一般不要求行腹主动脉旁淋巴结清扫,除非有肉眼可见的盆腔淋巴结转移灶或附件转移,或冰冻切片发现病灶浸润子宫深肌层或累及宫颈黏膜或间质时才做。对于 Ⅱ型子宫内膜癌,由于其子宫外转移率高,手术范围一般参照卵巢癌的瘤体减灭术,即全子宫 +双附件 +大网膜切除 +可疑病灶活检 +盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫。对于 Ⅲ期型子宫内膜癌,术前行新辅助化疗有助于促进病灶缩小,但目前仅有小样本报道^[25]。

放疗在子宫内膜癌治疗中占次要地位,对于有高危因素(Ⅲ期及以上、组织学 3 级、Ⅱ型子宫内膜癌、年龄 >60 岁)的子宫内膜癌患者,放疗可降低复发率,但并不能改善存活率;而对于不能手术的子宫内膜癌患者可行根治性放疗 +子宫腔内插植放疗^[26]。

至于手术 +激素治疗或术后化疗的综合治疗,目前认为它并不能改善 Ⅱ型子宫内膜癌 ~ Ⅲ期患者的存活率,但对于晚期或复发性子宫内膜癌,辅助卡铂和紫杉醇化疗可以改善疗效^[27]。

5 存在的问题与展望

与几乎所有的分型一样,现有的子宫内膜癌分型也存在一些问题。其一, Ⅱ型子宫内膜癌中并非都与雌激素相关,临床实践中可见少部分 Ⅱ型子宫内膜癌患者没有任何内分泌代谢紊乱的表现,其肿瘤细胞分化差,周围内膜呈萎缩性表现。有学者认为应将这类子宫内膜癌归入 Ⅰ型;而相反, Ⅱ型子宫内膜癌中也有少部分继发于增生性子宫内膜之上,似乎与雌激素相关。其二,在子宫内膜癌的 WHO 分类中还存在其他类型的子宫内膜癌,如混合型子宫内膜癌,移行细胞癌,小细胞癌及未分化癌,它们虽然罕见,但并不应排除在子宫内膜癌的分型之外^[7]。

现有的子宫内膜癌分型是基于流行病学研究之上的临

床病理分型,它揭示了子宫内膜癌最常见的 2 种临床表象。但子宫内膜细胞是如何癌变,又是如何赋予对雌激素的不同反应性的?除了上述提及的 2 型子宫内膜癌以外,是否还有其他类型的子宫内膜癌存在,尤其是对于非激素依赖的 Ⅰ型子宫内膜癌,是否还可以进一步划分为各种亚型,发现更为精确的分子特性?若要对进一步研究子宫内膜癌发病的分子实质,还需要深入研究这 2 型子宫内膜癌的细胞起源。近年来悄然兴起的成体干细胞研究为未来子宫内膜癌的分型提供了新的研究空间。

与胚胎干细胞一样,成体干细胞也是一组原始的未分化细胞,具有自我更新和分化潜能。机体的多种分化成熟的组织和器官中都存在成体干细胞,如造血干细胞、皮肤干细胞、肝脏干细胞及神经干细胞等,它们在组织修复和再生中起重要作用。子宫内膜由于存在周期性脱落与修复,一直以来被认为与干细胞的支持有关。但直到 2004 年才由 Gargett^[28]通过体外实验找到了可能的子宫内膜上皮干细胞与间质干细胞。这一发现也为子宫内膜癌的研究打开了新窗口,如果能分离出各种类型子宫内膜癌患者体内的子宫内膜干细胞,甚至肿瘤干细胞,并比较其相应特性,势必有可能找到子宫内膜细胞癌变的“源头”细胞,并有可能对子宫内膜癌进行更为细致的“分子分型”,从而真正揭开子宫内膜癌的发生发展之谜。

参 考 文 献

- [1] Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al SEER cancer statistics review, 1975 - 2004, National Cancer Institute Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2004/>, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
- [2] Kitchener H. Management of endometrial cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32: 838-843.
- [3] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 1983, 15: 10-17.
- [4] Sheman ME, BurME, Kuman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis[J]. Hum Pathol, 1995, 26: 1268-1274.
- [5] Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2007, 46: 26-32.
- [6] Kuman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients[J]. Cancer, 1985, 56: 403-412.
- [7] Silverberg SG, Kuman RJ, Nogales F, et al Tumors of the uterine corpus[M]. Tavassoli FA, Devilee P, editors Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs World Health Organization classification of tumours, Lyon, France: IARC Press, 2003: 217-232.
- [8] Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study[J]. Cancer, 2006, 106: 812-819.

[9] Mutter GL. The Endometrial Collaborative Group Study: endometrial intraepithelial neoplasia (EN): will it bring order to chaos? [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 76: 287-290.

[10] Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4783-4791.

[11] Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis [J]. *Mod Pathol*, 2005, 18: 324-330.

[12] Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system [J]. *Cancer*, 2005, 103: 2304-2312.

[13] Silverberg SG. The endometrium [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131: 372-382.

[14] Wheeler DT, Bell KA, Kuman RJ, et al Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24: 797-806.

[15] Zheng W, Khurana R, Farahmand S, et al p53 immunostaining as a significant adjunct diagnostic method for uterine surface carcinoma: precursor of uterine papillary serous carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22: 1463-1473.

[16] Zheng W, Liang SX, Yi X, et al Occurrence of endometrial glandular dysplasia precedes uterine papillary serous carcinoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2007, 26: 38-52.

[17] Zheng W, Schwartz PE. Serous EIC as an early form of UPSC: recent progress of its pathogenesis and current opinions of clinical management [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 95: 579-583.

[18] Zheng W, Liang SX, Yu H, et al Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I morphologic features [J]. *Int J Surg Pathol*, 2004, 12: 207-223.

[19] Fadare O, Liang SX, Ulukus EC, et al Precursors of endometrial clear cell carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 1519-1530.

[20] Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification [J]. *Virchows Arch*, 2004, 444: 213-223.

[21] Zheng W, Yi X, Fadare O, et al The oncofetal protein MP3: a novel biomarker for endometrial serous carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, In press.

[22] Kelly MG, O'Malley DM, Hui P, et al Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 98: 353-359.

[23] Kagogiannidis I, Lambrechts S, Amant F, et al Laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in clinical stage I endometrial cancer: safety, recurrence, and long-term outcome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196: 248: e241-248.

[24] Yaegashi N, Ito K, Niikura H. Lymphadenectomy for endometrial

cancer: is paraaortic lymphadenectomy necessary? [J]. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12: 176-180.

[25] Despierre E, Moerman P, Vergote I, et al Is there a role for neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage IV serous endometrial carcinoma? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16 (Suppl 1): 273-277.

[26] Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, et al A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (corpus uteri) [J]. *Acta Oncol*, 2003, 42: 557-561.

[27] Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 2159-2166.

[28] Garrett CE. Stem cells in gynaecology [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2004, 44: 380-386.

(2007 - 10 - 20收稿)

文章编号: 1005 - 2216(2008)01 - 0019 - 04

保留神经的子宫颈癌根治术

李子庭

关键词: 子宫肿瘤; 子宫切除术

keywords: uterine neoplasms; hysterectomy

中图分类号: R71 文献标志码: A

自从 100年前 Wertheim 开创了宫颈癌根治手术以来, 一直是早期宫颈癌的主要治疗方式, 5年存活率达到 80% ~ 90%, 但是一味强调根治后损伤盆腔自主神经引起的术后膀胱功能、直肠功能紊乱以及性生活失调, 越来越引起患者及妇科工作者的重视。特别是在宫颈癌发病年轻化的趋势下, 一种既能保证治愈率又能有效提高患者生活质量的手术技巧—保留神经的子宫颈癌根治术, 自然成为当今世界妇科医师研究的热点之一。

1 保留神经的生理及解剖基础

自主神经损伤的程度与根治的程度密切相关, 1980年 Fomey^[1]证实如果根治术中适当限制宫旁切除的宽度, 则受到损伤的神经会有所减少, 因而膀胱和尿道功能的紊乱有所减少。而 Asmussen^[2]证实根治术中如果保留支配膀胱底部和尿道的神经和血管的主要部分, 则对患者的膀胱功能有明显的益处。副交感神经损伤可以引起膀胱对压力敏感性降低, 交感神经损伤则引起膀胱顺应性降低和高存储压力, 交感神经损伤还可以引起膀胱颈关闭机能不全和尿失禁, 损伤支配直肠的自主神经会引起直肠功能紊乱, 自

作者单位: 复旦大学肿瘤医院妇科, 上海 200032

电子信箱: zitinglee@yahoo.com.cn