

医学参考报

妇产科学专刊 Obstetrics and Gynecology

第三期 NO.03



2022 年妇科肿瘤学会女性癌症年会

【据《Gynecol Oncol》2022 年 8 月报道】题：2022 年妇科肿瘤学会女性癌症年会的亮点（美国路易斯安那州立大学作者 Amelia Jernigan 等）

妇科肿瘤学会（SGO）主办的 2022 年女性癌症年会于 3 月份在线上举行，以“多样性、健康公平和包容性”为主题，其中三大妇科肿瘤的诊疗进展是本次会议的热点话题。

一、卵巢癌

腹腔内卡铂化疗：目前对晚期卵巢癌行腹腔内或静脉卡铂化疗的选择不一。最初的随机试验认为腹腔内与静脉卡铂化疗加贝伐珠单抗的无进展生存期（progression-free survival, PFS）和总生存期（overall survival, OS）无差异。最近一项针对肿瘤细胞减灭术不理想亚组患者 PFS 的研究发现，腹腔内卡铂化疗对肿瘤细胞减灭术不理想患者更为有益，与预测腹腔内卡铂药动学的研究结果一致。

PARP 抑制剂的维持治疗：研究人员在多项临床试验中观察到了尼拉帕利的益处，PRIME 是一项评估尼拉帕利维持治疗的 III 期试验。尼拉帕利组与安慰剂组的中位 PFS 分别是 24.8 个月和 8.3 个月（HR 0.45, $P < 0.001$ ），并且在多个生物学亚组（80% 患者的肿瘤细胞减灭术达 R0/R1 状态，32% 有胚系 BRCA 突变，67% 有同源重组缺陷）中都观察到了尼拉帕利治疗的明显获益。

SOLO3 是一项针对胚系 BRCA 突变、铂敏感的复发性卵巢癌患者进行的 III 期试验，发现奥拉帕利的客观缓解率（objective response rate, ORR）和 PFS 优于单药非铂化疗，奥拉帕利将复发后的第二次 PFS 延长了 4 个月（HR=0.80, $P=0.22$ ）。此外，有多项研究探索复发性卵巢癌新型 PARP 抑制剂的组合治疗。对 44 例胚系 BRCA 突变携带者进行奥拉帕利 + 曲美木单抗（抗 CTLA-4）治疗的 I / II 期研究表明，ORR 为 39%，临床受益率（clinical benefit rate, CBR）为 48%，中位 PFS 为 3.4 个月。II 期 ANNIE 试验评估了尼拉帕利 + 安罗替尼在 40 例铂类耐药复发性卵巢癌患者中的疗效，ORR 为 55.6%，中位 PFS 为 9.3 个月。安罗替尼单药治疗复发或难治性卵巢癌患者的 II 期研究中，ORR 为 31.2%，中位 PFS 为 5.3 个月。

复发性卵巢癌的免疫治疗：SORAYA 是一项全球性、单臂的 III 期研究，在 106 例叶酸受体 α （FR α ）高的铂耐药复发性卵巢癌患者中评估 Mirvetuximab soravtansine（MIRV）的疗效，ORR 为 32.4%，中位 PFS 为 4.3 个月。MIRV 有望成为 FR α 高铂耐药复发性卵巢癌患者的治疗选择。

二、宫颈癌

早期宫颈癌的手术方式选择：微创手术是否可以用于早期宫颈癌是长期以来的

热点话题。2018 年发表的 LACC 试验报告称，与经腹根治性子宫切除术相比，微创手术的无疾病生存期（disease-free survival, DFS）受损。近期一项研究显示，与经腹手术（DFS 为 97.3%）相比，微创手术的 4.5 年 DFS 较低（86.0%, $P=0.96$ ）。微创手术与较短的 DFS（HR=3.91, $P < 0.001$ ）、PFS（HR=3.99, $P < 0.001$ ）、疾病特异性生存期（HR=2.64, $P=0.02$ ）和 OS（HR=2.71, $P=0.007$ ）相关，增加了局部 / 区域累积复发的风险（HR=4.70, $P=0.001$ ）和癌转移率（24%，开放手术为 0）。

晚期 / 复发性宫颈癌的系统治疗：KEYNOTE-826 研究称，在持续性、复发性或转移性宫颈癌患者中，将帕姆单抗加入紫杉醇和铂类化疗联合或不联合贝伐珠单抗可改善 PFS 和 OS。FDA 据此批准了帕姆单抗组合用于 PD-L1+ 肿瘤患者的一线治疗。此外，多项新型免疫检查点抑制剂的研究也在晚期 / 复发性宫颈癌起到明显治疗效果。

三、子宫内膜癌

晚期子宫内膜癌治疗的新策略：一项 II 期临床研究介绍了来曲唑和阿贝西利在雌激素受体（ER）阳性复发性或转移性子宫内膜癌中的效果，在各亚组包括肿瘤分级、孕激素受体（PR）、错配修复等，均观察到约 30% 晚期子宫内膜癌患者对来曲唑和阿贝西利有反应。ENGOT-EN5/GOG-3055/SIENDO 是一项 III 期试验，观察口服塞利尼索作为复发性子宫内膜癌一线化疗后维持治疗的效果，与安慰剂组（PFS 为 3.8 个月）相比，塞利尼索治疗组 PFS 为 5.7 个月，人群的进展或死亡风险降低了 30%（ $P=0.024$ ）。

生育力保存：对保留生育能力的孕激素治疗完全缓解后复发性子宫内膜癌 / 子宫内膜上皮内瘤变的左炔诺孕酮宫内缓释系统再治疗的相关数据研究表明，50 例患有复发性子宫内膜癌 / 子宫内膜上皮内瘤变的女性再次使用左炔诺孕酮宫内缓释系统，完全缓解率为 78%。第 3 次复发完全缓解率为 60%。在第 1 次、第 2 次和第 3 次保留生育能力治疗后的受孕率分别为 38%、38% 和 66%。

子宫内膜癌的分子分型：子宫内膜癌的分型一直在不断变化，ProMisE 是针对子宫内膜癌的分子分类算法，可以分析 POLE 突变、错配修复缺陷（MMR）和 p53 的免疫组织化学结果。ProMisE 算法将患者分类为 POLE、MSI-H、高拷贝数（CN-H）或拷贝数低（CN-L）。POLE 的 3 年 PFS 为 97%，MSI-H 为 79.5%，CN-L 为 86.9%，CN-H 为 43%。此种分子分型有助于判断患者预后和指导后续治疗决策。

（复旦大学附属金山医院 王煜暖 陆琦 编译）

妇科肿瘤静脉血栓栓塞预防指南的系统评价

【据《Cancers》2022 年 5 月报道】题：妇科肿瘤静脉血栓栓塞预防指南的系统评价（意大利里亚斯特妇幼保健院作者 Federico Romano 等）

癌症相关的静脉血栓栓塞（VTE）是癌症患者死亡的第二大原因。由于肿瘤本身的内在性质，妇科癌症患者被认为是具有 VTE 和出血的高风险人群。然而在妇科肿瘤亚组中，目前暂无标准化预防 VTE 的方案，且现有的关于住院患者 VTE 预防的数据均是基于肿瘤和非肿瘤患者的混合组所得出的。不同亚组患者之间的风险显著不同。本文旨在对选定的国家和国际指南中针对妇科癌症患者的静脉血栓栓塞预防方案进行总结，以帮助临床医生确定在日常实践中将从静脉血栓栓塞预防中受益的患者。

根据 PRISMA 标准对 PubMed、SCOPUS、Web of Science、EMBASE 和 CINHAL 中关于妇科癌症患者 VTE 预防的指南进行系统评价。来自意大利的研究团队比较了 2010 年 1 月至 2021 年 3 月期间发表的肿瘤学和血液学学会关于妇科癌症患者 VTE 预防的建议。最终评估了包括美国、法国、西班牙、意大利、加拿大等国家在内的 10 个学会的指南。

该系统综述主要将妇科肿瘤患者分为三大类：①肿瘤内科住院

患者，②肿瘤外科围术期患者，③肿瘤门诊化疗患者。

针对肿瘤内科住院患者：建议所有肿瘤患者无论 VTE 评分高低住院后即开始进行 VTE 预防；住院期间应用低分子肝素、磺达肝素或普通肝素，有药物禁忌患者使用间歇气压治疗。出院后部分指南建议根据 Khorana 评分， > 2 分者更改口服抗凝药物，持续抗凝 6 个月。

针对外科围术期患者：几乎所有指南均建议术前即开始应用低分子肝素、磺达肝素进行 VTE 预防，手术时间 < 30 分钟者 VTE 预防共持续 7 天，高风险患者（大手术患者）延长使用至 4 周。在纳入分析的 10 个指南中，仅 1 个指南建议从术后开始 VTE 预防。此外该系统综述建议，对于妇科肿瘤患者，药物和机械预防的结合可能使患者获益；对于出血和血栓风险均较高的患者，单纯使用间歇气压治疗是可行的。

针对门诊化疗的肿瘤患者：所有指南均建议针对此类患者，仅在高风险的情况下需要使用低分子肝素或口服抗凝药进行 VTE 预防。例如 Khorana 评分 > 2 分的情况下。用药持续时间 3 ~ 6 个月不等；仅使用激素治疗的患者若无 VTE 则暂不进行抗凝。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 倪婷 郑轩 编译）

导读

- 开腹 vs 微创根治性子宫切除术对早期宫颈癌患者的预后影响 **2**版
- 子宫内膜癌患者的精准诊疗机遇——子宫内膜癌的分型 **3**版
- 卢卡帕利——晚期卵巢癌患者的福音 **4**版
- 新型甲基化标志物检测在子宫内膜癌早期诊断中的应用 **5**版
- P16/Ki67 双染在转化区 3 型患者中的临床应用 **6**版
- 早期宫颈病变也会影响生殖功能？ **7**版
- 超声多普勒对异常胎盘的评估作用 **8**版



开腹 vs 微创根治性子宫切除术 对早期宫颈癌患者的预后影响

【据《Gynecol Oncol》2022年7月报道】题：MEMORY研究：微创手术与开腹根治性子宫切除术在早期宫颈癌治疗中的多中心研究：生存结果（美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心作者 Mario M Leitao Jr 等）

关于宫颈癌根治手术入路目前仍存在很多争议，2018年，涉及全球33个临床中心的RCT研究（LACC研究）显示腹腔镜组比开腹组有更高的死亡率和复发率。尽管LACC研究的结果遭到了一些质疑，但NCCN和许多其他协会已经根据该研究结果修改了指南，指出根治性子宫切除术的首选和标准方法应是开腹手术。

为进一步评估微创根治性子宫切除术和开腹根治性子宫切除术治疗早期宫颈癌的肿瘤结局，来自美国纪

念斯隆-凯特琳癌症中心的Mario M Leitao Jr等研究者在美国和加拿大的15个临床中心进行了该多中心的回顾性队列研究。研究对象为2007年1月至2016年12月的FIGO（2009）IA1期（伴有淋巴脉管间隙浸润）至IB1期宫颈癌患者，病理类型包括鳞状细胞癌、腺癌和腺鳞癌，排除神经内分泌肿瘤和胃型腺癌，排除接受过术前治疗的患者。本研究的手术医生均为经进修培训的有微创手术经验的妇科肿瘤学专家，可熟练进行微创根治性子宫切除术。

研究共纳入1093例患者，其中715例接受微创手术（包括558例行机器人手术，占78%），378例患者接受开腹手术。开腹手术队列中有更多肿瘤>2cm、子宫切除标本中有残留疾病的

患者，并且更有可能接受过辅助治疗。微创手术组和开腹手术组的中位随访时间分别为38.5个月（0.03~149.51）和54.98个月（0.03~145.20）。3年PFS分别为87.9%（95%CI 84.9%~90.4%）和89%（95%CI 84.9%~92%）（P=0.6）。在多变量分析中，手术方法与PFS无关（HR=0.70，95%CI 0.47~1.03；P=0.07）。3年OS分别为95.8%（95%CI 93.6%~97.2%）和96.6%（95%CI 93.8%~98.2%）（P=0.8）。在多变量分析中，手术方法与OS无关（HR=0.81，95%CI 0.43~1.52，P=0.5）。

微创组和开腹组的中位估计失血量（EBL）分别为100ml（0~2500ml）和300ml（50~3000ml）（P<0.001）；中位住院时间（LOS）分别为1天（0~29天）和4天（1~17天）（P<0.001）；

中位手术时间分别为222分钟（65~562分钟）和205分钟（69~381分钟）（P=0.05）；总体并发症发生率相似（P=0.39）。

这项多中心分析表明，与开腹根治性子宫切除术相比，微创根治性子宫切除术并未影响早期宫颈癌患者的预后，具有相似的PFS和OS。

需要认识到的是回顾性分析的结果并不优于RCT研究的结果，但RCT研究也并非真正的“黄金标准”，外部有效性始终是一个重要问题，尤其是手术干预方面的研究。本研究及其他系列的研究结果引发了对LACC研究结果的一些怀疑，突出了外科医生之间结果的可变性。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 杨孝明 编译）

局部晚期宫颈癌常规行腹主动脉旁淋巴结切除 yes or no

【据《The International Journal of Gynecology and Obstetrics》2022年7月报道】题：接受放疗晚期宫颈癌患者的主动脉旁淋巴结手术分期的肿瘤结局（美国宾夕法尼亚大学妇科肿瘤科作者 Nawar A Latif 等）

宫颈癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤，腹主动脉旁淋巴结（para-aortic lymph node, PLAN）转移被认为是晚期宫颈癌患者预后不良的一个独立因素。2018年国际妇产科联盟（FIGO）将影像学或组织病理学证实的PLAN转移患者定为III C2期。美国国立综合癌症网

络（NCCN）宫颈癌指南指出，I B1~II A2宫颈癌患者可选择PLAN取样术，II B~IV A期患者可先行PLAN切除术的分期手术。

由于PET-CT的敏感性、特异性分别为75%、92%，有学者建议通过“手术分期”确定PLAN是否转移，甚至常规切除PLAN。然而，尚无研究全面探讨切除病理阴性PLAN的影响，以及切除病理阳性PLAN是否比标准化疗+扩大范围的放射治疗更具有优势。

美国宾夕法尼亚大学妇科肿瘤科 Nawar A Latif 教授的研究团队使用

美国国家癌症数据库（National Cancer Database, NCDB）的数据，纳入2010年1月至2015年12月诊断为局部晚期宫颈癌（FIGO 2009 IB2-IVA期）的3540例患者，这些患者均接受了放疗并进行了随访，但未行子宫切除术。研究人员根据PLAN的评估方法将患者分为两组：放射学评估组（90.6%）与淋巴结切除术评估组（9.4%），在生成Kaplan-Meier曲线后，将两组的总生存期进行log-rank检验，并通过Cox回归模型控制混杂因素。

研究结果显示，接受PLAN切除

术的患者与仅接受影像学检查的患者相比，PLAN阳性率增加（27.3% vs 13.2%，P<0.001）；但两组患者的总生存率没有差异（P=0.80），4年总生存率分别为62.9%和63%。控制混杂因素后，PLAN切除术与生存获益无关（HR=1.07，95%CI 0.88~1.31）。

本研究认为常规行PLAN手术分期对患者预后的价值很小，可能增大患者下肢淋巴水肿等手术并发症的风险，并推迟放射治疗时间。

（复旦大学附属金山医院 王煜暖 陆琦 编译）

医学参考报

妇产科学专刊

理事长兼总编辑：巴德年
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等
理事会秘书长：周赞

社长：魏海明
副社长：吕春雷
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 李素
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

子宫内膜癌患者的精准诊疗机遇——子宫内膜癌的分子分型

【据《Cancer》2022年8月报道】题：子宫内膜癌的分子分型：多变环境下肿瘤精准医疗的机遇（加拿大哥伦比亚大学妇产科作者 Jamieson A 等）

子宫内膜癌（EC）是一种很常见的恶性肿瘤，其发病率和死亡率逐年上升，全球每年有约42万新发病例。EC目前诊疗的最大挑战之一是预测哪些患者有复发风险，需要更积极地进行手术和辅助治疗，哪些患者可能只通过手术治愈。传统的风险分层系统依赖于病理学家主观指定的组织形态学特征，其中一些特征的可重复性较差。这种不一致性意味着，根据对病理标本的解读不同，同一个患者

可能被分配到不同的风险组，并接受不同的治疗方案。诊断的不一致也意味着在临床试验中不同类型性的肿瘤被归类在一起，这使得治疗疗效的解释存疑。为了解决这些不足，2013年，癌症基因组图谱项目应用了深入的基因组、蛋白质组学和转录组学方法，对373例子宫内膜癌病例的肿瘤标本进行研究，确定了4种具有不同预后的分子亚型：POLE超突变型、微卫星不稳定型（MSI-H）、低拷贝数型（CNL）和高拷贝数型（CNH）。随后，两个研究团队独立开发并验证了一个实用的EC分类系统，即 ProMisE 模型和 TransPORTEC 团

队的分类器结合 NGS 方法检测致病性 POLE 突变和免疫组化评估错配修复蛋白和 p53 状态，将 EC 病例归为4个分子亚型之一：POLEmut、错配修复缺陷（MMRd）、p53abn 和无特异性分子谱（NSMP）。

来自哥伦比亚大学的 Jamieson A 及威斯康星大学 Barroilhet LM 等人结合目前期刊报道、同行评议、ESGO、ESTRO、ESP 等社会指南推荐，对子宫内膜癌的分子分型系统的应用及推广关键问题进行了研究分析。

研究结果提示：应用该分类系统的关键后续问题包括：①国际合作。②定义什么是致病性 POLE 突变（与

不被定义为 POLEmut 的非致病性突变相比）。③如何对具有多个分子特征的约3%的EC进行分类。④证明子宫切除标本和活检标本之间的分子亚型分配高度一致，支持使用任一标本类型进行分子分类，并证明实验室间一致性和可行性。同时指出目前存在的问题：并不是所有治疗EC患者的中心都能获得分子分型中使用的所有三种检测方法，而且最终用户（临床医生、研究人员和患者）仍然存在知识缺陷，这对分子分型的全面应用可能产生影响。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 袁锦 编译）

前哨淋巴结活检在 T3 期子宫内膜癌中的应用

【据《Gynecology Oncology》2022年3月报道】题：前哨淋巴结活检在 T3 期子宫内膜癌中的应用（美国加利福尼亚州洛杉矶南加州大学妇产科妇科肿瘤科作者 Matsuo K 等）

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，近年来发病率逐渐上升。手术仍是子宫内膜癌的主要治疗方法，手术分期包括全子宫切除和双附件切除及盆腔淋巴清扫。淋巴结评估可用于术后辅助治疗的选择。由于系统性淋巴清扫围手术期并发症发生率高，且缺乏生存效益，在早期子宫内膜癌中，前哨淋巴结（sentinel lymph node, SLN）活检已成为降低围术期并发症的替代方法。2014年NCCN指南增加了对病灶局限于子宫的内膜癌患者可考虑行前哨淋巴结活检。对于宫颈受累者T2期患者，SLN活检的使用率逐步增加。但对于存在子宫外病变的T3期子宫内膜癌患者是否可采用SLN尚不明确。

该研究通过回顾性队列研究分析了于2010年至2018年期间接受手术分期的7004例T3期子宫内膜癌患者，采用多项回归分析评估与SLN活检相关的趋势和特征及患者结局。根据FIGO的定义，T3期包括累及子宫浆膜、附件、阴道或宫旁的子宫内膜癌。排除标准：肉瘤或其他罕见组织学亚型、T1-2、T4或Tx分期、M1分期、无组织病理学、未知子宫切除术、未知淋巴结评价、术前放化疗的病例。淋巴结评估类型包括淋巴结切除术（n=5276, 75.3%）、SLN活检（n=287, 4.1%）、无淋巴结活检（n=1441, 20.6%）。2010—2018年SLN活检的使用率从0.4%增加到12.9%（ $P < 0.001$ ）。在多变量分析中，与2010—2012年相比，校正比值比2013—2015年为2.63（95%CI 1.57 ~ 4.42），2016—2018年为10.1（95%CI 6.30 ~ 16.2）。SLN组和淋巴结切除组淋巴结转移率相似（44.9% vs 44.9%，调整后OR=1.06, 95%CI 0.82 ~ 1.37），两组患者术后接受化疗（78.0%和72.9%）和放疗（51.6%和51.9%）相似（两者 $P > 0.05$ ）。在加权模型中，SLN活检组的3年总生存率为66.3%，淋巴结切除术组为64.7%（风险比0.85, 95%CI 0.69 ~ 1.05）。根据该研究显示，没有远处转移、腹膜受累或淋巴结明显异常的情况下，T3期子宫内膜癌患者SLN活检使用率在美国呈逐年增加趋势。但对于这些患者随访有限的，仍需谨慎随访患者的长期肿瘤生存结局。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 范琼 编译）

Talazoparib 联合 Avelumab：错配修复完整型子宫内膜癌的新疗法

【据《JAMA Oncology》2022年7月报道】题：Talazoparib 联合 Avelumab 治疗复发性错配修复完整型（MMRP）子宫内膜癌的疗效评估（美国马萨诸塞州波士顿德纳-法伯癌症研究所作者 Konstantinopoulos PA 等）

单一免疫抑制剂对 MMRP 型子宫内膜癌的治疗效果较差。尽管帕博利珠单抗和乐伐替尼是经 FDA 批准的唯一用于 MMRP 型子宫内膜癌的免疫治疗方法。但是，目前仍没有有效的生物标志物，而且大多数患者对这种治疗方法不耐受、无反应或产生耐药性。

Konstantinopoulos PA 等人发起了一项临床试验（NCT02912572），目的是评估聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂（PARPi）Talazoparib 联合程序性细胞死亡蛋白配1抑制剂（PD-L1）Avelumab 对复发性 MMRP 型子宫内膜癌的治疗作用及其安全性评估。自2019年2月21日至2019年12月4日，选取35例经免疫组化确定，诊断为复发性或持续性 MMRP 型子宫内膜癌的患者，进行每2周静脉注射10mg/kg Avelumab，联合每天口服1mg Talazoparib 治疗，直到疾病进展或不能耐受。所有患者之前都接受过卡铂/紫杉醇化疗。对客观缓解率和6个月无进展生存率这2个主要目标进行了统计分析，采用两阶段设计，允许因无效而提前停药。次要目标包括无进展生存期（PFS）和毒性作用。

研究显示，4例患者（11.4%）表现为经确认的客观缓解（均为部分缓解），20例患者（57.1%）在观察的任何期间病情稳定（中位时间为3.8个月），9例患者（25.7%）病情进展，另有2例患者在第一次基线后成像前因病情进展转为临终关怀而离开试验，因此无临床价值。总体而言，9例患者（25.7%）在达到2个主要目标中的至少1个后获得临床益处，8例患者（22.9%）在第6个月时为无进展存活。截至2020年11月30日的日期截止，中位PFS为3.6个月（95%CI 2.4 ~ 5.4），中位随访时间为12.9个月（范围为1.3 ~ 20.9个月）。此外，最常见的3级和4级治疗相关毒性反应是贫血[16（46%）]、血小板减少[10（29%）]和中性粒细胞减少[4（11%）]，没有患者因为毒性作用而停止接受治疗。

生物标志物分析显示，PD-L1 状态、肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）和肿瘤突变负荷与结果之间没有关联。与非同源重组修复（HRR）改变的肿瘤相比，同源重组修复（HRR）改变的肿瘤患者更有可能获得临床益处（83.3% vs 17.4%， $P=0.01$ ），并经历更好的PFS（ $P=0.03$ ）。

这项非随机对照试验的结果表明，Talazoparib 联合 Avelumab 治疗表现出良好的抗肿瘤作用及安全性，符合预定标准，值得在 MMRP 型子宫内膜癌患者的治疗中进一步评估。

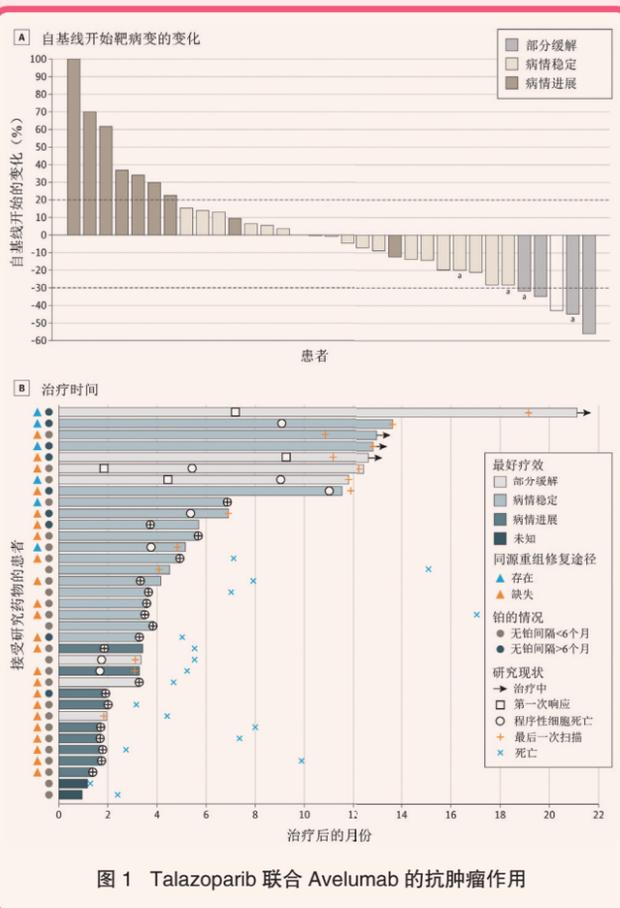


图1 Talazoparib 联合 Avelumab 的抗肿瘤作用

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 王丽娅 编译）



卢卡帕利——晚期卵巢癌患者的福音

【据《Journal of Clinical Oncology》2022年6月报道】题：一项随机Ⅲ期临床试验：评估卢卡帕利单药应用于晚期卵巢癌患者维持治疗的疗效和安全性（美国荣誉健康研究组织 作者 Bradley J. Monk 等）

卵巢癌仍是最致命的妇科恶性肿瘤之一，70%以上患者在确诊时已届晚期，患者易对化疗药物产生耐药，70%以上患者会在1~2年内复发。维持治疗对减少卵巢癌患者治疗后近期的复发，发挥了重要作用。近年来，聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly-ADP ribose polymerase, PARP）抑制剂已经越来越多的用于卵巢癌维持治疗。PARP是一类存在于真核细胞中的核酶，在DNA单链损伤修复过程中发挥重要作用。BRCA作为重要的抑癌基因，其突变后发生同源重组修复缺陷（homologous

recombination deficiency, HRD）。BRCA和PARP两条信号通路共同参与DNA损伤修复。继化疗药物损伤了肿瘤细胞DNA后，PARP抑制剂通过阻断参与修复受损DNA的PARP酶活性，使BRCA突变型肿瘤细胞DNA单链损伤无法修复，双链DNA断裂增加，DNA复制叉停止，通过合成致死效应发挥靶向杀伤肿瘤细胞作用，延缓卵巢癌复发，改善预后。目前NCCN指南推荐应用于卵巢癌维持治疗的PARP抑制剂包括：奥拉帕利（olaparib）、尼拉帕利（niraparib）和卢卡帕利（rucaparib）。

应用于卵巢癌维持治疗时，奥拉帕利、尼拉帕利疗效受到肿瘤分子生物学特征影响，在携带BRCA突变的卵巢癌患者获益最大，其次是其他类型的HRD患者。而令人惊喜的是，临床试验ARIEL3研究显示，无论患者HRD状态，卢卡帕利应用于复发性卵巢癌患者的维持治疗时，均取得显著疗效。因

此研究人员推测卢卡帕利有望作为卵巢癌一线维持治疗药物，并为此开展了一项国际、多中心、随机、双盲、Ⅲ期临床试验：ATHENA（ClinicalTrials.gov：NCT03522246），旨在评估对于广泛群体而言，卢卡帕利作为卵巢癌单药维持治疗的疗效和安全性。

研究方法：研究纳入已接受肿瘤细胞减灭术（RO）并对一线含铂双药化疗有反应的Ⅲ~Ⅳ期高级别卵巢癌患者，按4：1随机分配，分别口服卢卡帕利（600 mg, bid）或安慰剂。分层因素为有无HRD、化疗后残留病灶、手术时机等。主要终点为研究者评估PFS（investigator-assessed progression-free survival, IA-PFS），首先在HRD人群中进行评估，然后在意向治疗人群（intent-to-treat population, ITT）中进行评估。

研究结果：截至2022年3月23日，427例患者和111例患者分别被随机分配到卢卡帕利或安慰剂组（HRD人群：

185 vs 49）。在HRD人群中，卢卡帕利组的中位PFS为28.7个月（95%CI 23.0~NR），安慰剂组为11.3个月（95%CI 9.1~22.1）（log-rank $P=0.0004$ ； $HR=0.47$ ；95%CI 0.31~0.72）。在意向治疗人群中，卢卡帕利组的中位PFS为20.2个月（95%CI 15.2~24.7），安慰剂组为9.2个月（95%CI 8.3~12.2）（log-rank $P<0.0001$ ； $HR=0.52$ ；95%CI 0.40~0.68）。在HRD阴性人群中，卢卡帕利组的中位PFS为12.1个月（95%CI 11.1~17.7），安慰剂组为9.1个月（95%CI 4.0~12.2）（ $HR=0.65$ ；95%CI 0.45~0.95）。治疗期间最常见的 ≥ 3 级的不良事件是贫血（卢卡帕利组28.7% vs 安慰剂组0%）和中性粒细胞减少（14.6% vs 0.9%）。

结论：无论晚期卵巢癌患者有无HRD，将卢卡帕利作为单药维持治疗，患者都能获得显著获益。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 顾胜蓝 郑轩 编译）

奥拉帕利剂量减少或中断对铂敏感复发卵巢癌患者治疗结局的影响

【据《Annals of Oncology》2022年2月报道】题：奥拉帕利剂量减少或中断对铂敏感复发卵巢癌患者治疗结局的影响（澳大利亚悉尼大学国家卫生和医学研究委员会临床试验中心 作者 KE Francis 等）

随着PARP抑制剂治疗作为晚期卵巢癌的一种有效的维持治疗。SOLO2试验显示，奥拉帕利维持治疗可使BRCA突变的铂敏感复发性卵巢癌患者中位无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）显著延长。

治疗耐受性对维持治疗的影响尤为重要。在该项研究中，研究者计算了相对剂量强度（RDI），旨在确定不良事件（AE）相关的奥拉帕利剂量变化是否对PFS和OS有影响。RDI定义为在治疗的前12周内接受的剂量占标准剂量（300 mg，每天2次）的百分比。患者分为RDI $> 98\%$ 、RDI $90\% \sim 98\%$ 和RDI $< 90\%$ 。使用12周标志Cox回归分析检查RDI类别与PFS和OS之间的关联。逻辑回归分析用于将基线因素与12周时的RDI相关联。

该研究招募了295例BRCA突变铂敏感复发性卵巢癌患者，这些患者对铂类化疗有反应。在完成化疗后，他们被随机分配接受奥拉帕利片剂（ $n=196$ ）或匹配安慰剂（ $n=99$ ）作为维持治疗。在分配接受奥拉帕利的196例患者中，对185例在治疗前12周内没有进展的患者（94.4%）进行了分析，其中111例、29例和45例分别被分配到RDI $> 98\%$ 、RDI $90\% \sim 98\%$ 和RDI $< 90\%$ 的组内，平均12周RDI为91.4%，中值为100%。RDI $> 90\%$ 的患者中位RDI为100%（IQR：98.8%~100%）。对于治疗前12周RDI $\leq 90\%$ 的患者，中位RDI为76.2%（IQR：62.3%~82.7%）。大多数患者（94.6%）在前12周发生AE。在前12周内，共有26例患者（14%）至少减少1次剂量，53例（29%）中断治疗，5例（3%）停止治疗。大多数（ $n=80, 57.6\%$ ）的RDI $> 98\%$ ，26例（18.7%）和33例（23.7%）的RDI分别 $> 90\% \sim 98\%$ 和90%。RDI $> 90\%$ 的患者中位RDI为100%（IQR：97.4%~100%）。在RDI 90% 的患者组中，中位RDI为79.6%（IQR：65.6%~85%）。50%AE发生在治疗24周内。共有152例（98%）患者发生AE，51例（33%）为高级别AE事件。治疗中断或剂量减少的最常见原因是贫血（分别为26%，43%）。导致剂量减少的次要原因是疲劳（21%），而中断治疗的原因是白细胞减少症（13%）。在12周RDI $> 98\%$ （110例）、RDI $90\% \sim 98\%$ （29例）和RDI $< 90\%$ （45例）的组别内，PFS和OS均无显著差异。

该研究表明，奥拉帕利治疗的依从性高，大多数患者12周RDI $\geq 90\%$ 。当发生不良事件需要中断或减少奥拉帕利剂量时，对患者治疗结局不受影响。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 刘瑶 编译）

Ⅲ期卵巢癌患者化疗后“治愈”的比例有多少

【据《Gynecologic Oncology》2022年7月报道】题：Ⅲ期卵巢癌患者经腹腔化疗后“治愈”的比例是多少：一项NRG/GOGⅢ期卵巢癌患者腹腔和静脉化疗的长期生存率（ ≥ 10 年）分析（澳大利亚悉尼威尔逊亲王医院和威尔逊亲王临床学校肿瘤内科 作者 Pitiyarachchi O 等）

卵巢癌是常见的妇科系统恶性肿瘤，也是致死率最高的妇科肿瘤。据报道，Ⅲ期和Ⅳ期上皮性卵巢癌（EOC）患者10年生存率为13%~25%，其中大多数患者为Ⅲ期。晚期EOC患者从最初诊断开始生存时间超过10年而没有复发，其预期寿命与同年龄段非卵巢癌女性人群相似，被认为是“治愈”。这些生存期超过10年的EOC患者群体具有很大异质性，其中包括初次治疗后无疾病生存、接受多种治疗方案后肿瘤复发等。尽管在过去的30年里，EOC患者的5年病死率显著下降，但12年病死率仅下降了1.2%。这意味着虽然晚期EOC患者中位生存期得到改善，但长期无瘤生存（LTDFS） > 10 年的患者数量并不一定增加。目前尚无临床试验报道Ⅲ期EOC患者的10年无瘤生存率，该数据在一线化疗后使用PARP抑制剂维持治疗的年代具有越来越重要的意义，因为它为评估其对LTDFS的影响以及一线化疗后使用维持治疗治愈的患者比例是否大幅增加提供了一个基准。

该研究分析了来自NRG/GOG的三项随机试验（104 114 172）的数据，对1174例符合条件的Ⅲ期EOC患者的临床资料进行回顾性分析，这些患者均接受了充分的手术且大多数肿瘤体积较小，适合纳入腹腔或静脉化疗方案，并接受长期随访。其中584例接受静脉（IV）化疗，590例接受腹腔（IP）化疗。在10年的随访时间里，IV化疗组475例（81.3%）死亡或失访，25例（4.28%）存活但有肿瘤复发，84例（14.4%）LTDFS ≥ 10 年；IP化疗组478例（81%）死亡或失访，36例（6%）存活但有肿瘤复发，76例（12.9%）LTDFS ≥ 10 年。1174例患者的10年总生存率（OS）为26%（95%CI 23%~28%），LTDFS ≥ 10 年的患者占比18%（95%CI 16%~20%）。LTDFS ≥ 10 年的患者中位年龄为54.6岁（ $P<0.001$ ）。肿瘤确诊时更小的年龄是LTDFS ≥ 10 年的唯一独立预后因素。

该研究首次报道了Ⅲ期EOC患者LTDFS ≥ 10 年的比例为18%。患者长期生存率与肿瘤确诊时较年轻的年龄有关，与组织学类型、有无肿瘤残留或化疗方式无关。SEER数据库显示，尽管80%的卵巢癌死亡发生在诊断后的5年内，但近50%存活5年的患者将在5年后死亡，其中大多数死亡是由于卵巢癌。故该研究提出将LTDFS ≥ 10 年作为临床试验观察的终点，这也为评估PARP抑制剂在一线维持治疗中对生存结果的影响提供了一个比较基准。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 孟凡会 编译）

新型甲基化标志物检测在子宫内膜癌早期诊断中的应用

【据《Frontiers in Molecular Biosciences》2022年1月报道】题：高甲基化 *PCDHGB7* 是一种可在子宫内膜刷和宫颈抹片中早期检测子宫内膜癌的生物标志物（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院妇科 作者 Yuan J.J 等）

子宫内膜癌（endometrial cancer, EC）是全球女性生殖道最常见的恶性肿瘤之一。早期诊断 EC 至关重要，可降低女性死亡率并争取年轻患者保留生殖内分泌功能的机会。患者往往在出现异常子宫出血（AUB）或绝经后出血（PMB）等症状之后就诊，由于缺乏无创或微创分诊诊断，患有 AUB 或 PMB 的女性必须接受侵入性手术，通过宫腔镜活检获得子宫内膜组织以排除 EC。B 超检查内膜厚度是无症状绝经后妇女常用的筛查内膜癌方法，但是假阳性率很高，不推荐作为子宫内膜癌单独筛查的方法。因此，有必要开发一种无创或微创有效的分子方法，用于早期检测有症状和无症状高危人群中的 EC，以避免对大多数患有良性子宫内膜疾病的女性进行大量不必要的侵入性诊断检查。

来自上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院的 Yuan J.J 等人探究了使用来自子宫内膜刷（使用“Tao 刷”）和宫颈抹片样本（使用“Pap 刷”）中的 DNA

甲基化标志物来早期检测 EC 的可能性。首先，分析了来自 TCGA 和 GEO 数据集的 EC 和正常子宫内膜组织的甲基化数据；其次，应用优化的 MSRE-qPCR 技术进行甲基化检测。训练集中包括 143 个子宫内膜组织、103 个 Tao 刷和 109 个 Pap 刷样本。验证集包括 110 个 Tao 刷和 112 个 Pap 刷样本。与 TCGA 和 GEO 数据集中的正常子宫内膜组织相比，*PCDHGB7* 在 EC 中显著高甲基化（ $AUC > 0.95$ ），这一结果在临床样本中得到了验证。在 Pap 刷样本中， AUC 为 0.86，敏感性为 80.65%，特异性为 82.81%，而 Tao 刷样本表现出更高的特异性（95.31%）。Tao 和 Pap 刷样本的组合将灵敏度显著提高至 90.32%。在验证集中，最终诊断模型的灵敏度为 98.61%，特异性为 60.53%，阳性预测值为 82.56%，阴性预测值为 95.83%。

该研究证明了新型 DNA 甲基化标志物—*PCDHGB7* 可作为子宫内膜癌早期甚至癌前病变阶段的诊断标志物，并且可经临床微创取样包括宫颈抹片和宫腔毛刷检测，为子宫内膜癌的早期诊断提供了一种可行的、无创或微创的方法。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 袁江静 编译）

尿液检测可以筛查子宫内膜癌了

【据《Cancers》2022年7月报道】题：尿液 CA125 和 HE4 对有症状的可疑子宫内膜癌患者的分诊（英国曼彻斯特大学医学院 作者 Njoku K 等）

子宫内膜癌是高收入国家最常见的妇科恶性肿瘤，在全球女性确诊的癌症中排名第六位。早期子宫内膜癌预后良好，据国际妇产科联合会（FIGO）的数据显示：I 期患者的 5 年生存率估计为 90% ~ 95%，然而，有相当一部分晚期女性患者 5 年生存率低于 20%。为了改善高危妇女的预后，迫切需要新方法早期发现子宫内膜癌。

绝经后出血是子宫内膜癌的一种症状，通常采用阴道超声扫描、宫腔镜检查 and 子宫内膜活检等序贯侵入性诊断策略。这些诊断方法将健康女性暴露于令人不快、痛苦和焦虑中，而在 90% 以上病例中是可以避免的，同时也对卫生服务提供者产生了巨大财务影响。患者、临床医生和公众的首要任务是找到无创的、易于管理的子宫内膜癌检测方法，既可以准确地对有症状的女性进行分诊并作出明确诊断，同时让大多数未患癌症的女性放心。

2022 年 7 月来自曼彻斯特大学医学院的 Kelechi Njoku 等人评估尿液中 CA125 和 HE4 水平对有症状妇女子宫内膜癌的检测作用。这项横断面研究纳入了 2018 年 4 月至 2020 年 3 月在曼彻斯特大学国民保健服务基金会信托基金圣玛丽医院妇科门诊就诊的有症状的 153 名妇女。在常规的临床操作前收集尿液，采用全自动化学发光酶免疫分析法测定尿液 CA125 和 HE4 水平，并进行单变量和多变量受试者工作特征（ROC）曲线分析。与对照组相比，子宫内膜癌患者的尿液 CA125 和 HE4 显著升高，分别为 $P < 0.001$ 和 $P = 0.01$ 。尿液 CA125 和 HE4 检测子宫内膜癌的 ROC 曲线下面积（AUC）分别为 0.89 和 0.69。CA125 对 I 型子宫内膜癌和早期肿瘤具有良好的鉴别潜能，AUC 分别为 0.93 和 0.90。一个结合尿液 CA125 和经阴道超声测量的子宫内膜厚度的诊断模型预测子宫内膜癌的 AUC 为 0.96。

可见，尿液 CA125 显示了作为可疑子宫内膜癌有症状妇女的诊断工具的潜力。当与经阴道超声测量的子宫内膜厚度相结合时，这种对患者友好的、基于尿液的检测可以帮助分诊妇女进行侵入性诊断或安全保障，从而降低成本并改善患者体验。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 谷维周 编译）

外泌体 miRNA 检测对子宫内膜癌淋巴转移意义有多大

【据《Clin Transl Med》2022年5月报道】题：外泌体 miR-26a-5p 低表达促进子宫内膜癌淋巴生成及淋巴转移（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 作者 Wang J 等）

子宫内膜癌（endometrial cancer, EC）的发病率和死亡率均逐年增高。据最新中国肿瘤数据统计，子宫内膜癌发病率为 82.00/10 万人，死亡率为 16.60/10 万人，已成为危害我国女性生命健康的重要疾病之一。早期患者以手术治疗为主，全子宫 + 双附件 + 腹膜后淋巴结切除是子宫内膜癌的标准术式。由于早期患者淋巴结阳性率较低及淋巴结清扫术后并发症多，使得是否行淋巴结切除及清扫的范围亦存在争议。另外，约 20% 子宫内膜癌患者确诊时已发生淋巴转移，其 5 年生存率由 95% 大幅降低为 69%，严重影响患者预后。因此，寻找可预测 EC 淋巴转移的分子靶标，探究子宫内膜癌发生发展机制，指导患者治疗具有临床意义。

来自上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院的 Wang J. 等人通过超速离心法提取 4 例健康人及 4 例子宫内膜癌患者血浆外泌体，提取总 RNA，

采用二代测序对外泌体 miRNA 进行分析，筛选差异 miRNA。采用实时定量 PCR 进行验证，并行外泌体 miR-26a-5p 表达水平与临床病理参数分析。

结果发现子宫内膜癌患者血浆外泌体 miR-26a-5p 与 FIGO 分期及淋巴结转移具有相关性，并通过受试者工作特征曲线分析发现血浆外泌体 miR-26a-5p 在区分子宫内膜癌伴淋巴结转移患者具有较高的诊断价值（曲线下面积为 0.834），是一个非常具有潜力的预测指标。后续通过一系列体内外实验发现，转录因子 TFEB 可调控 miR-26a-5p 的转录。子宫内膜癌细胞分泌的外泌体 miR-26a-5p 较正常子宫内膜上皮细胞亦降低，使转运至淋巴管内皮细胞中的 miR-26a-5p 对 LEF1 抑制转录作用减弱，从而活化 LEF1/c-myc/VEGFA 信号轴促进淋巴管生成。并且，通过体内实验也证明了小鼠瘤内注射过表达 miR-26a-5p 的外泌体可抑制肿瘤生长及淋巴转移。

可见，本文探究外泌体 miR-26a-5p 调控 EC 淋巴转移的作用及机制，为 EC 临床诊治提供新线索。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 王晶 袁江静 编译）

甲基化标志物检测在早期宫颈癌筛查中的意义有多大

【据《Clin Transl Med》2021年6月报道】题：*PCDHGB7* 高甲基化作为泛癌标志物在早期宫颈癌筛查中的应用（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院妇科 作者 Wang Y 等）

宫颈癌是全球范围排名第 4 位的女性常见恶性肿瘤，发病率在我国女性恶性肿瘤中居第二位。据世界范围内统计，每年约有 50 万左右的宫颈癌新发病例，其中 80% 以上的病例发生在发展中国家。TCT 和 HPV 检测是目前常用的宫颈癌筛查手段。TCT 检测成本较低，但受取样和检测者主观人为因素的影响较大，检测灵敏度急需提高。HPV 检测灵敏度高，但多数 HPV 感染是一过性的，导致 HPV 检测特异性差。DNA 甲基化变异发生在癌症进展过程中并已成为各种癌症有潜力的诊断、预后和预测生物指标。然而，准确地针对宫颈癌的 DNA 甲基化分子靶标却尚未被用于临床。

来自上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院的王玉东教授团队通过多年的深入研究，发现

PCDHGB7 基因在宫颈癌中发生异常高甲基化，可以作为宫颈癌检测的分子标志物。研究人员发现在高级别鳞状上皮内病变（HSIL）或宫颈癌（定义为“ \geq HSIL”）中，*PCDHGB7* 的甲基化水平显著高于低级别鳞状上皮内病变（LSIL）和正常样本（定义为“ \leq LSIL”），这意味着可将宫颈癌的筛查提前到癌前病变阶段，真正做到“防癌于未癌”。在 404 例宫颈涂片样本中，与 \leq LSIL 组相比， \geq HSIL 组中 *PCDHGB7* 基因甲基化显著升高，对宫颈癌的检测特异性高达 94.3%，灵敏度高达 96.0%。研究还发现 *PCDHGB7* 联合 hrHPV 或 TCT 的特异性分别提高到 95.7% 和 96.2%，高于 hrHPV（20.3%）或 TCT（51.2%），或 hrHPV 和 TCT 的组合（57.8%）。

以上研究结果表明 *PCDHGB7* 基因异常高甲基化是一种新的宫颈癌分子标志物，可用于区分 HSIL 和 LSIL 病变，为宫颈癌早期筛查、临床干预及复发监测等方面提供了新的线索。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 袁江静 编译）

阴道癌放射治疗的应用

【据《IJGC》2022年3月报道】题：阴道癌治疗的最新进展（美国得克萨斯大学作者 Jhingran 等）

原发性阴道癌是一种罕见的癌症，仅占所有阴道恶性肿瘤的10%，所有妇科癌症的1%~2%。阴道癌的诊断需排除宫颈和（或）外阴的任何受累，以及宫颈癌治疗后5年内阴道内出现的任何恶性病变。阴道癌跟宫颈癌类似，与人乳头瘤病毒（HPV）密切相关，通常在老年和绝经后妇女中更常见，但近年来年轻女性的发病率呈上升趋势。

由于阴道癌发病率较低，诊断主要依赖影像学检查，特别是磁共振成像（MRI），治疗则以放射性治疗为主。有关阴道癌的诊断到分期，治疗管理再到随访监测，都有待进一步研究。近日，美国学者 Jhingran 整理了二十多年来有关阴道癌治疗的最新进展。

由于肿瘤靠近膀胱、直肠和尿道等正常组织，手术在治疗阴道癌中的作用有限。对于局限于阴道近端的I期肿瘤（直径 $< 2\text{ cm}$ ）可以考虑手术。手术类型包括局部切除、阴道部分切除术、根治性子宫颈切除术和盆腔脏器切除术。术后的辅助性放疗需要结合肿瘤的分期及淋巴结状态评估。

放射治疗是大多数阴道癌患者的首选治疗方法，尤其是晚期疾病患者，其优点是能够保存阴道及其他器官，有助于提高患者的生存质量。在过去的二十年中，放射治疗取得了许多进展，根据局部晚期宫颈癌患者的治疗数据，同步放化疗（CCRT）已被用于治疗阴道癌。目前放射治疗的主要分为以下几类。

CCRT：一项 Cochrane 评价显示，CCRT 可使宫颈癌患者的绝对死亡风险降低6%，绝对无病生存获益为8%。美国国家癌症数据库（NCDB）研究表明，CCRT 是一个独立的预后因素，有助于提高阴道癌患者总生存期（CCRT 为56个月，而单纯放射治疗为41个月）。最常用的方案是每周一次的顺铂，剂量为 40 mg/m^2 。

近距离放射治疗：是治疗阴道癌的重要组成部分，是指对残余病灶用直接或靠近病灶的放射源进行治疗，有利于保护正常组织。Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 的一项研究发现，接受近距离放射治疗的阴道癌患者的中位总生存期（6.1年），比未接受近距离放射治疗的患者（3.6年）长2年以上，其中肿瘤大小 $> 5\text{ cm}$ 的患者从近距离放射治疗中获益最显著。以往近距离放射治疗是使用正交X射线和点剂量以统一的规划方法在两个维度上进行的。如今已经转向使用两者或CT或MRI扫描（三维计划）的图像引导近距离治疗，更有助于对病灶体积进行划定，从而采取最佳放射范围和剂量，以减少对正常组织的伤害。与宫颈癌患者二维近距离放射治疗相比，三维图像引导近距离放射治疗的生存率提高了10%，毒性有所下降。

外照射增强：对于一些可能太大或对近距离放射治疗没有有利解剖结构的肿瘤，可以使用外照射作为增强。Frank 等人报告了63例阴道癌患者用66~70 Gy 剂量进行外照射治疗取得较好的疗效。尽管近距离放射治疗在许多阴道癌患者的治疗中起着重要作用，但应根据肿瘤部位、大小及治疗的反应进行个体化治疗。随着新技术的出现，对于未来无法接受近距离放射治疗的患者，使用外照射增强可能是一个可行的治疗选择。

目前，大多数阴道癌患者都在进行CCRT治疗，放射及影像技术的发展不仅对控制局部病灶发展有所帮助，还提高了患者的总生存期。最后，文中推荐的部分观点为初步共识，尚需有力的循证医学证据予以验证。而且除放射治疗外，全身治疗如使用免疫疗法及开发其他靶向药物等，也应得到进一步研究发展。

（复旦大学附属金山医院 刘怡婷 陆琦 编译）

P16/Ki67 双染在转化区 3 型患者中的临床应用

【据《BJOG—An International Journal of Obstetrics and Gynecology》2022年5月报道】题：P16/Ki67 双染对转化区3型的女性检测 CIN2+ 病变的临床应用：一项横断面研究（帝国理工学院医学院代谢、消化和生殖外科及癌症系生殖和发育生物学研究所作者 LW Gustafson 等）

宫颈癌筛查旨在检测和治疗宫颈癌前病变，从而降低宫颈癌发病率。乳头状瘤病毒（HPV）检测能筛选出患宫颈癌的高危人群，阴道镜检查 and 活检是诊断检查的重要组成部分。绝经后妇女由于阴道萎缩，转化区的可视性有限，阴道镜下活检具有局限性，增加宫颈上皮内病变（CIN）漏诊的风险。根据指南，当宫颈转化区（TZ）不完全可见时，筛查结果异常的妇女可以考虑进行诊断性大环状宫颈移行带切除术（large loop excision of transformation zone—conization, LLETZ）。既往研究提示，如果对所有 TZ3 型的筛查阳性患者进行 LLETZ，将会造成明显的过度治疗。因此迫切需要一种用于风险分层的生物标志物，将需要接受切除治疗的 TZ3 型患者从只需接受随

访的患者中分流出来。有证据证明，p16/Ki67 双染色细胞学（DS）与细胞学检查相比，是针对 HPV 阳性妇女更好的风险分层手段。然而，目前尚不清楚 DS 是否可以指导阴道镜下 TZ3 型患者的临床管理。

本研究是一项横断面研究，招募了在丹麦中部妇产科就诊的年龄45岁的宫颈筛查异常的患者。所有患者均进行宫颈细胞学检查和 DS 检测，并接受了 LLETZ。比较 DS 与细胞学检查对 CIN2+ 的敏感性、特异性、阴性（NPV）和阳性（PPV）预测值。

在166例符合条件的妇女中，93例（56.0%）被纳入最终分析，中位年龄为68岁。大多数患者已绝经（95.7%），因 HPV 阳性（86.0%）而转诊阴道镜。52例患者（55.9%）DS 阳性，其中29例（55.8%）被检出了 CIN2+。27例（29.0%）患者细胞学结果为 ASC-US+，其中21例妇女（77.8%）被检出 CIN2+。与细胞学检查相比，通过 DS 检测 CIN2+ 具有更高的灵敏度（96.7% vs 70.0%， $P=0.021$ ）和 NPV（97.6% vs 86.4%， $P=0.018$ ）。相比之下，DS 的特异性（63.5% vs 90.5%， $P < 0.001$ ）和 PPV（55.8% vs 77.8%， $P=0.001$ ）低于细胞学检查。

本研究得出以下结论：p16/Ki67 双染色可能可以作为 TZ3 型女性临床风险分层管理的一个有价值的标志物。它的 NPV 较高，提示 DS 阴性的女性可以安全地避免诊断性切除。（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 曹丹 编译）

子宫平滑肌瘤的表观基因组学和增强子失调

【据《Hum Reprod Update》2022年6月报道】题：子宫平滑肌瘤的表观基因组学和增强子失调（芝加哥西北大学范伯格医学院妇产科生殖科学系作者 Oliwia W Mlodawska 等）

子宫平滑肌瘤也称为子宫肌瘤或肌瘤，是最常见的良性妇科肿瘤。常见于育龄和绝经后妇女。与白种人女性相比，黑种人女性发病率增加，发病年龄较早，肌瘤生长更大，生长速度更快，症状更严重。虽然在引起子宫肌瘤的遗传和环境因素方面的研究取得了一定进展，但直到最近才考虑到表观基因组学在子宫肌瘤发病机制中的作用。

近年来，研究已经确定了存在多种表观基因组的畸变有助于平滑肌瘤的发生发展。本文中介绍了子宫肌瘤中发现的三类表观基因组变化的最新发现，即异常 DNA 甲基化，组蛋白尾巴修饰和组蛋白变异交换，以及它们转化为改变的靶基因结构和转录结果。此外，还将解决这些发现的转化意义和平滑肌瘤治疗中的潜在障碍。

在不改变潜在 DNA 序列的情况下，DNA 结构和核小体组蛋白的化学改变与子宫平滑肌瘤的表型表现有关。全基因组 DNA 甲基化分析揭示了伴有异常启动子甲基化的抑制或过表达基因的亚群。此外，研究表明由改变 3D 染色质结构和组蛋白修饰会引起差异启动子访问，这将在与平滑肌瘤病因学有关的关键基因的转录方面起作用。失调基因在肿瘤抑制、细胞凋亡、血管生成、ECM 形成、多种癌症相关信号通路和干细胞分化中发挥作用。在改变增强子结构时也观察到异常 DNA 甲基化或组

蛋白修饰，这导致了增强子-启动子接触强度的变化，为高迁移率基团 AT-hook 2 的过表达和在介质复合物亚基 12 突变肌瘤中发现的基因失调提供了新的解释。

这些发现将拓宽我们对表观基因组学在与子宫平滑肌瘤发展相关的机制中的作用的认知，并突出预防和鉴定表观基因组靶点的新方法，用于疾病的长期非侵入性的治疗方案。

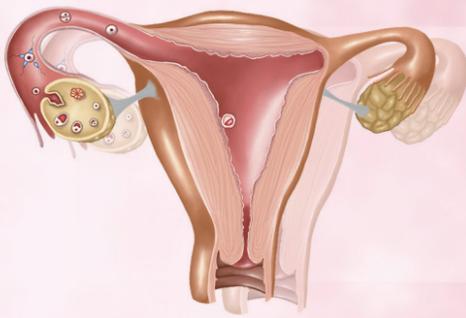
（复旦大学附属金山医院 刘心仪 陆琦 编译）

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。



早期宫颈病变也会影响生殖功能？

【据《Front Oncol》2022年3月报道】题：早期宫颈病变影响女性卵巢功能储备及辅助生殖妊娠结局（中国华中科技大学附属同济医院生殖中心 作者 Qiyu Yang 等）

宫颈癌在女性肿瘤中发病率排名第4。近年来，由于宫颈癌疾病筛查的逐渐普及，很多早期宫颈病变（early cervical lesions, ECL）的患者可以尽早地被筛查出来。宫颈癌的早发现早治疗，使女性患者的生育功能得以保存。因而早期宫颈病变患者治疗后的生育结局，逐渐开始被人们关注。本文中的ECL包括CIN至早期宫颈浸润癌（IA1-IB1）。上皮内瘤变（CIN）是一种病理诊断术语，属于上皮恶性肿瘤的癌前状态。宫颈的上皮内瘤变分为三个等级（CIN 1/CIN2/CIN3），CIN通常与HPV感染相

关。CIN1通常可自行缓解。HSIL（CIN2/CIN3）至早期侵袭性宫颈癌通常需要手术治疗，例如宫颈锥切术、LEEP术或者宫颈切除术等。

一项2013年的来自美国Iowa大学的病例对照研究报告，经过CIN治疗后的女性，其不孕症发病率是未行CIN治疗的正常女性的2倍。但也有2008和2019年分别来自芬兰和美国的学者的研究认为，目前没有足够的证据表明罹患CIN及CIN的治疗会对不孕症的发生产生影响。对早期浸润癌和不孕症关系的研究缺乏数据，且早期宫颈病变是否会影响患者的辅助生殖治疗结局亦未见报道。本研究选取了行IVF/ICSI辅助生殖治疗的人群进行回顾性研究，对早期宫颈病变人群和对照组人群进行了比较，目的是评估早期宫颈病变与卵巢储

备功能及IVF/ICSI周期治疗结局之间的关联性，用于指导临床。

来自武汉同济医院生殖中心 Qiyu Yang 等人共纳入了该中心2014年1月至2019年12月期间37例罹患ECL治疗前行IVF/ICSI辅助生殖的患者，其中CIN1 6例（16.2%），CIN2 11例（29.7%），CIN3 14例（37.8%），Cancer（IA1-IB1 stage）6例（16.2%）。ECL相关治疗包括宫颈锥切术、LEEP术及部分宫颈切除术等。采用严格的统计学方法为每例患者按照年龄、BMI、不孕症病因等因素进行1:2匹配，纳入相同时期行IVF/ICSI辅助生殖的正常患者74例为对照组。对两组之间的人口学资料、卵巢储备功能、基础FSH值、AMH值、AFC数、获卵数、成熟卵子数、正常受精率、胚胎率、囊胚率、着床率、妊娠

率、累积妊娠率等进行评估和比较。

结果发现：和对照组相比，ECL组的人群罹患卵巢储备功能不良的概率更高（27.0% vs 10.8%， $P=0.003$ ）；行IVF/ICSI辅助生殖治疗后，ECL组的人群妊娠率更低（38.5% vs 58.8%， $P=0.021$ ）；ECL组的人群活产率更低（28.9% vs 48.2%， $P=0.025$ ）。

研究结果提示：ECL对不孕症女性卵巢储备功能及IVF/ICSI周期结局带来负面影响，这可能与HPV持续感染、ECL疾病本身及治疗ECL的手术相关。针对ECL患者的卵巢储备功能评价和辅助生殖个体化治疗方案需要引起妇科肿瘤医生及辅助生殖医生的重视，具有临床指导意义。

（上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 陶昱 编译）

线粒体置换在不孕症中的作用

【据《Cells》2022年6月报道】题：线粒体置换在不孕症中的作用（西班牙瓦伦西亚不孕症研究基金会 作者 Rodr í guez-Varela C 等）

卵母细胞质量差是高龄孕妇和既往有体外受精（IVF）尝试卵母细胞来源失败的患者不孕的常见原因，富集或替换卵母细胞的全部线粒体可能会提高其质量。鉴于线粒体在卵母细胞成熟、受精和随后的胚胎发育中的关键作用，研究者提出线粒体置换技术可作为克服不育患者卵母细胞质量差的新的潜在策略，以提高这类患者的IVF治疗成功率。

线粒体置换技术通过替换整个细胞的线粒体或增加卵母细胞内健康细胞器的数量来提高卵母细胞的质量。线粒体置换技术包括来自自体（自体转移）或来自患者（自体转移）的线粒体置换到患者的细胞中。以提高卵母细胞质量为目的的研究已在动物模型中显示出较好的结果，为线粒体置换技术在人类临床研究中的设计和实施奠定了基础。

自体线粒体置换一方面将供体的一部分卵母细胞胞质转移到患者的配子中；另一方面，患者的遗传物质转移到去核供体的卵母细胞中，将患者自身留下的细胞器数量减少到最低限度。卵质转移或细胞转移技术已经成功地在人体进行了研究，有卵母细胞不良史和反复植入失败的患者在细胞移植后有了健康后代，可能是由于细胞移植对整体细胞质功能的积极作用，但这项技术仍存在巨大争议。

自体线粒体置换已作为一种避免在卵母细胞中引入第三种DNA来源的替代方法而出现。干细胞是最合适的自体线粒体的细胞类型来源，与成熟的卵母细胞共享代谢适应能力，因此具有非常相似的线粒体，而不受年龄的影响。卵巢干细胞构成了来自卵母细胞同一谱系的高质量种系自体线粒体的来源。通过从腹腔镜获得的卵巢皮质中分离出卵巢干细胞来源的线粒体，并在ICSI时将它们和精子一起注射到患者的卵母细胞中，从而实现自体种系线粒体转移。但卵巢干细胞较难获得，并且线粒体含量少，尚未被证明能改善患者的生殖结局。而从未成熟的卵母细胞中分离线粒体似乎是一个很有希望的选择，但这种技术尚未应用于人类。颗粒细胞随着卵母细胞的生长而衰老，已有研究证明从颗粒细胞中分离出的线粒体可以改善胚胎质量和妊娠率。另外，来自其他谱系的干细胞已被认为是自体线粒体的潜在来源，其中一种是脂肪来源的干细胞，但是目前尚未在人类研究中进行测试。

综上所述，自体线粒体置换技术的线粒体是自体起源的，能避免异质性，可能是一种理想的方法，但该技术并没有得到充分的研究。相比之下，异源线粒体置换技术的研究更为广泛、充分，核转移技术的优化成功减少了mtDNA的携带量，其主要的限制是在转移的卵母细胞中产生mtDNA异质性。后者对技术要求高，而且操作者需要有丰富的经验，才能够在不损害卵母细胞的情况下获得高成功率。考虑到对提高人类卵母细胞质量新方法的迫切需求，需要进一步的临床研究以便将这些技术纳入常规实践，并让这些患者有机会用自己的卵母细胞实现生育。

（复旦大学附属金山医院 何玉欣 邢彦彦 编译）

选择性冷冻胚胎移植 or 新鲜胚胎移植？

【据《Human Reproduction》2022年5月报道】题：体外受精中选择性冷冻胚胎移植与新鲜胚胎移植：一项多中心随机对照试验（英国阿伯丁生育中心 作者 Maheshwari A 等）

与新鲜胚胎移植相比，选择性冷冻胚胎移植是否会在第一次胚胎移植后有更高的健康婴儿率？选择性冷冻胚胎后进行冷冻胚胎移植与高应答者的高活产率相关，与卵巢过度刺激综合征（OHSS）、早产和低出生体重儿的风险较低相关，但发生巨大儿和子痫前期的风险较高，长期结果也存在不确定性。因此，考虑到胚胎移植延迟和冷冻胚胎的额外费用，转向选择性冷冻胚胎移植的政策仍然存在争议。

这是英国首次将新鲜胚胎移植与选择性冷冻胚胎移植比较的临床研究。从2016—2019年，Maheshwari A 等人在英国的18家机构进行了一项实用的双臂平行随机对照试验。共有619对夫妇被随机分配（选择性冷冻组309对，新鲜胚胎组310对），使用供体配子、接受植入前基因检测和计划冷冻所有胚胎的人排除在外。主要结局指标是第一次胚胎移植后的健康婴儿率（足月、单胎活产、新生儿体重适当）。次要结局指标包括OHSS、活产、临床妊娠率、妊娠并发症和成本效益。IVF/ICSI根据当地方案进行。

在随机分组后，对第一次胚胎移植后的妇女进行妊娠结局的随访。ITT分析显示，选择性冷冻组的健康婴儿率为20.3%（62/307），新鲜胚胎组为24.4%（75/309）。选择性冷冻组的OHSS风险为3.6%（11/307），而新鲜胚胎组为8.1%（25/309）。选择性冷冻组OHSS的严重程度均为轻、中度，新鲜胚胎组有6例（1.9%）出现重度OHSS。选择性冷冻组和新鲜胚胎组的活产率分别为28.3%和34.3%，临床妊娠率分别为33.9%和40.1%，差异均无统计学意义。两组的流产风险、产前出血风险、早产、妊娠期糖尿病和妊娠高血压疾病患病率无差异。此外，选择性冷冻组的分配依从性较差，成本更高，不具有成本效益。

该研究考虑了两种方案的有效性、安全性和成本效益，其结果并不支持对所有人进行选择性冷冻胚胎移植的政策，认为只有胚胎移植需延迟的临床指征时，才应采用冷冻胚胎移植。但研究只报道了第一次胚胎移植后结局，关于累积活产率的数据有待进一步的随访。

（复旦大学附属金山医院 何玉欣 邢彦彦 编译）

超声多普勒对异常胎盘的评估作用

【据《Ultrasound in Obstetrics and Gynecology》2022年7月报道】题：多普勒评估正常和异常胎盘（美国得克萨斯大学麦戈文医学院妇产科和生殖科学系作者 E. Hernandez-Andrade 等）

多普勒超声技术是评价胎盘内循环和诊断胎盘异常的重要手段。高灵敏度的多普勒技术可以描绘母体（螺旋动脉）和胎儿部分（脐动脉的胎盘内分支）的胎盘循环和胎盘功能单位的形成。

表 1 超声多普勒有助于诊断和管理的临床情况

	多普勒表现	作用
胎盘异常插入	胎盘陷窝、血管形成增加、胎盘内血流速度加快、血管鼓胀、绒毛和膀胱桥接血管（轨道征）、血液灌注增加	重要：多普勒检查结果是诊断和临床处理的关键
前置血管	宫颈内口附近或上方的血管结构、静脉或胎儿动脉多普勒血流	重要：诊断基于多普勒发现
胎盘血窦	附着于螺旋动脉，血窦内血流流动、形状和大小动态变化	重要：血窦通常为良性，较大的血窦可能会影响胎儿的生长
胎盘梗死	未连接到螺旋动脉，低回声区内或周围无血液运动，形状和大小无动态变化	重要：多普勒评估可以区分血窦和梗死
胎盘梗死/血肿	大面积混合回声，病灶内及周围血流减少	辅助：诊断主要基于二维图像，多普勒技术可以起作用
母体底板梗死	胎盘增大，有多个小囊，无血流。具有与梗死相似特征的大囊性区域	重要：缺乏血流流动是区别胎盘间质发育不良的关键
胎盘肿瘤	绒毛膜血管瘤，肿瘤内外的血液流动	辅助：多普勒技术可有助于区分血管瘤和实体肿瘤

表 2 超声多普勒作用有限的临床情况

	多普勒表现	作用
胎盘早剥	胎盘后间隙和胎盘内缺少血液流动	低：诊断主要基于临床症状，超声对胎盘早剥有很低的检出率
胎盘血肿	血肿内或周围缺少血流	低：诊断基于 2D 超声，多普勒评估作为辅助
胎盘间质增生不良	胎盘增大伴囊性区域内血流增加	中等：诊断基于 2D 超声，多普勒在鉴别胎盘床梗死有价值
单绒毛膜双胎	识别胎盘血管吻合	低：采用彩色多普勒识别胎盘血管吻合无助于诊断和处理

来自得克萨斯大学麦戈文医学院妇产科和生殖科学系的 E. Hernandez-Andrade 等的文章对多普勒超声评估正常和异常胎盘进行了系统描述。文章提出胎盘多普勒评价对胎盘粘连、前置血管、胎盘梗死、母体底板梗死、胎盘血肿、绒毛周围大量纤维蛋白沉积、胎盘肿瘤的诊断和临床处理有重要作用（表 1），但对胎盘早剥、胎盘血肿、胎盘间质增生不良、单绒毛膜双胎胎盘吻合的诊断和临床处理作用有限（表 2）。

超声多普勒模式可用于诊断不同的胎盘异常，高灵敏度功率多普勒技术可以描绘出胎盘功能单位，胎盘功能单位的数量可能与胎儿生长受限等产科并发症有关。能量多普勒超声和定向能量多普勒可以提供蜕膜血管和血流动力信息，而蜕膜循环异常会增加胎盘异常的风险。

（复旦大学附属金山医院 黄燕春 编译）

增加静脉补液速率可以加速初产妇引产产程

【据《American Journal of Obstetrics and Gynecology》2022年8月报道】题：增加静脉补液影响初产妇引产过程的一项双盲随机对照试验（美国加州大学欧文分校作者 Jennifer Y. D 等）

在过去的十年中，引产率不断增加，呈持续上升趋势，有研究显示选择性引产并不增加低风险初产妇的剖宫产率。但在临床中引产产程比自然临产产程时间更长，因此发生产时和产后并发症的风险也相应增加，如宫腔感染、长时间使用催产素而导致产后出血等。引产还可能对医院资源利用和病人周转率产生负面影响，可能导致医疗成本增加。所以，缩短引产产程，以降低医疗成本及母婴风险十分重要。

以往的文献已经从补液速率和葡萄糖含量两个方面评价了静脉补液与自然临产产程之间的关系。多项研究表明，较高的静脉补液速率（250 ml/小时）与较低的剖宫产率和较短的产程有关，添加葡萄糖静脉补液可以缩短第一产程。研究的理论基础是充分的水合和葡萄糖可以优化肌肉功能，因此，子宫肌层充分的水合作用可以改善子宫收缩力，缩短产程，提高阴道分娩的成功率。然而，产程中增加静脉补液是否可以加速初产妇引产过程以期改善母婴安全，减少医疗保障成本，仍有待证实。

来自美国加州大学欧文分校妇产科的 Jennifer Y. D 等进行了一项双盲随机对照试验，对 2016—2020 年

在附属社区医院的 Bishop 评分 ≤ 6 分（有或没有胎膜破裂）的待产初产妇进行研究。主要结果是分娩时间（定义为从产程开始到分娩的时间）。次要结果包括每个分娩阶段的时长、24 小时内分娩的百分比、产妇和新生儿结局。两组基线人口统计学特征相似，两组平均产程时间相似（250 ml/小时组：27.6 小时，125 ml/小时组：27.8 小时），各分娩阶段的产程时长无差异。入院 Bishop 评分、BMI 和其他人口学特征都没有影响分娩时间或阴道分娩。在产妇或新生儿结局方面没有差异，包括总体剖宫产率、绒毛膜羊膜炎、Apgar 评分等。

作者对研究结果进行讨论，认为引产过程中耗时最长的部分是宫颈成熟，而静脉补液速率的增加可能对宫颈成熟的作用有限，故增加补液速率对引产时间的总体影响较小。在该研究中，大多数引产指征是延期妊娠，而妊娠 40 周前的择期引产病例仅占少数。既往研究表明引产的获益集中在妊娠 39 ~ 40 周的选择性引产，所以可能对研究结果造成影响。增加静脉补液速率是一种临床适用的、基于生理学的干预措施，有证据支持其用于缩短自发性产程。然而，静脉补液速率的增加似乎与引产产程的缩短无关，这可能是由于它对宫颈成熟的作用有限所致。

（复旦大学附属金山医院 黄燕春 陆琦 编译）

肩难产的预测新模型

【据《American Journal of Obstetrics and Gynecology》2022年6月报道】题：以胎儿超声资料为重点预测肩难产的产前风险评估（德国柏林圣约瑟夫医院妇产科作者 Antonia M. Du 等）

肩难产（SD）是分娩过程中最具威胁性的产科并发症之一，严重危害母婴安全，发病率 0.2% ~ 3.0%。

SD 有各种不同的定义，最常见的定义是头位阴道分娩时，胎头娩出后经过轻柔的牵引仍无法将胎儿娩出，需要额外的产科干预来完成分娩。SD 可导致一些严重的母儿并发症，如产后出血，会阴 III 度、IV 度裂伤，以及宫颈裂伤，新生儿臂丛神经损伤、锁骨和肱骨骨折、酸中毒和缺氧性神经损伤等，严重危及母婴健康。虽然已经发现了一些危险因素来预测 SD 的发生，如既往有肩难产史，母亲患有糖尿病（DM）、肥胖、分娩时的孕周、产程过长、器械助产及巨大儿，其中既往有肩难产史及巨大儿分娩史将显著增加肩难产的风险。由于缺乏可靠指标，大部分的肩难产仍难以预测，所以接生人员必须时刻警惕肩难产的发生。现有数据表明 SD 率随胎儿实际出生体重（BW）的增加而增加。美国妇产科医师学会（ACOG）指南建议，当胎儿估计体重（EFW）在没有糖尿病的情况下超过 5 000 g，在妊娠合并糖尿病的情况下超过 4 500 g 时，应考虑剖宫产来预防 SD。然而，正常体重的新生儿也会出现 SD，体重 4 500 g 的新生儿出生时也可以不发生 SD，所以亟需寻找有效的预测指标和易于应用的预测工具。

来自德国柏林圣约瑟夫医院妇产科柏林糖尿病与妊娠中心的 Antonia M. Du 等对柏林的 3 个三级医疗中心进行了一项纳入 15 000 例阴道分娩的回顾性研究，纳入标准为单胎妊娠、妊娠 ≥ 37 周、头位阴道分娩、可获得分娩前 2 周内胎儿超声测量数据。发现 EFW ≥ 4250 g，分娩前 14 天内 B 超显示胎儿腹围（AC）- 头围（HC） ≥ 2.5 cm，以及母亲 DM 与 SD 的发生独立相关。在这些预测因子的基础上，开发了一个风险评估来预测肩难产。在影响强度的基础上，制定了风险评估分别为 2 分、2 分、1 分，故确定了 6 个危险类别（0 ~ 5 分），得分越高，发生 SD 风险越高。根据评分模型，对于评分为 ≤ 2 分的孕妇，即仅 EFW ≥ 4250 g，或 AC-HC ≥ 2.5 cm，或有 DM 的孕妇，不建议采用剖宫产来预防肩难产。相反，在得分 ≥ 4 分的患者中，无论是否合并 DM，都可以考虑剖宫产。然而，约 40% 的肩难产病例并没有危险因素存在，所以 SD 仍然难以预测。该研究的风险评分工具可以将产妇分配到个人风险类别，特别是对于那些 SD 高危人群可能会改善 SD 预测率，在产前可提供分娩方式的咨询。

（复旦大学附属金山医院 黄燕春 陆琦 编译）



（复旦大学附属金山医院 黄燕春 陆琦 编译）