

子宫肉瘤治疗新进展

杨静¹, 李美蓉², 胡晶晶¹

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001;

2. 山西医科大学第一医院妇科, 山西 太原 030001

关键词: 子宫肉瘤; 子宫平滑肌肉瘤; 子宫内间质肉瘤; 子宫恶性中胚叶混合瘤; 治疗

中图分类号: R 737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)06-0814-03

子宫肉瘤是一种罕见的恶性肿瘤,在所有子宫恶性肿瘤中占 2%~4%。根据其组织来源不同,可分为子宫平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma, LMS)、子宫内间质肉瘤(endometrial stromal sarcoma, ESS)、子宫恶性中胚叶混合瘤(malignant mixed mesodermaltumor, MMTT)。子宫肉瘤术前诊断困难,易复发、转移,且预后差。目前,治疗方式主要是手术治疗,术后辅以放疗、化疗及激素治疗等。本文将对子宫肉瘤治疗的新进展进行综述。

1 LMS

LMS 最常见,多数患者无临床症状,但也可表现为不规则阴道出血,绝经后阴道出血及迅速增大的盆腔包块等。LMS 早期易发生转移, I、II 期平滑肌肉瘤的复发率高达 70%, 并常转移至肺和肝脏。

1.1 手术治疗 目前, LMS 的标准手术方式为筋膜外全子宫+双附件切除术。是否保留卵巢, 以及是否行盆腔淋巴结、腹主动脉旁淋巴结切除术仍存在争议。Nam^[1] 的研究发现, 早期 LMS 仅 3.4%~3.9% 累及卵巢, 卵巢组织的保留对患者预后无明显影响。Kapp 等^[2] 通过对 1 396 例 LMS 患者的回顾性研究发现, 保留卵巢不是影响 LMS 患者预后的独立因素; 348 例切除盆腹腔淋巴结的患者中, 有 23 例发生转移(6.6%), 其中 I、II 期患者均未发现转移。淋巴结切除与否对患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)并无影响。因此, 未绝经妇女可考虑保留卵巢, 但其风险有待进一步研究。早期 LMS 患者可不行淋巴结清扫术, 晚期 LMS 患者, 术前影像学资料显示淋巴结肿大者或术中探查发现肿大的淋巴结, 应行淋巴结切除术。

1.2 放射治疗 多项研究表明, 术后放射治疗能有效减少盆腔复发, 但目前仍无明确的证据表明放疗能提高 LMS 患者生存率。近年来, 有学者通过临床试验发现, 盆腔放疗不能改善 I、II 期子宫肉瘤患者的 PSF 及总生存期(overall survival, OS)。因此, 早期 LMS 患者不常规给予放射治疗^[3]。

1.3 化学治疗 LMS 易发生血管、淋巴结转移, 即便是早期患者术后转移率也极高。因此术后辅助化疗越来越受到重

视。目前一线药物为阿霉素(ADM)、异环磷酰胺(IFO)和氮稀唑胺。一项 III 期临床试验报道, 单独或联合应用阿霉素可以提高 LMS 患者的生存率^[4]。有报道, LMS 单药化疗最有效的是 ADM, 有效率为 10%~25%, 而单独应用 IFO 有效率约为 17%。ADM 与 IFO 联合治疗有效率约为 30%。有研究提出, 使用剂量为 50 mg/m² 的 ADM 脂质体代替 ADM 单药化疗, 可减少 ADM 引起的副作用, 如脱发、心脏毒性等, 其有效率为 16%^[5]。因此, 难以耐受 ADM 的患者可考虑用 ADM 脂质体做替代。

近年来, 新型化疗药物如吉西他滨、多西他赛、曲贝替定等逐渐被报道。在一项 45 名患者的 II 期临床试验中, 在试验的第 1、8、15 天给予单独使用吉西他滨, 有效率为 20%, 其中位生存时间为 4.9 个月^[6]。基于这项研究, 2008 年, 有学者报道了吉西他滨与多西他赛联合应用于 LMS 患者的研究成果^[7-8]。试验将 21 d 定为 1 个疗程, 疗程的第 1 天和第 8 天用吉西他滨, 剂量为 900 mg/m²; 疗程第 1 天同时用多西他赛, 剂量为 100 mg/m²。实验组有效率为 36%, 高于 ADM 组和 ADM+IFO 组。2013 年, Hensley 等^[9] 报道了新的研究成果, 研究对象为 47 名高度恶性 LMS 患者, 均已行手术治疗, 且经影像学证实无复发转移, 给予其 4 个疗程吉西他滨+多西他赛, 之后再给予 4 个疗程 ADM, 2 年 PFS 为 78%, 3 年 PFS 为 57%, 与未使用辅助化疗的历史对照组相比有统计学差异。吉西他滨、多西他赛已被认为是治疗 LMS 的一、二线药物。

曲贝替定作为治疗软组织肉瘤的新药, 已在欧洲上市。可用于 ADM 和 IFO 治疗失败或不耐受这些药物的进展期软组织肉瘤。Sanfilippo 等^[10] 报道曲贝替定用于 66 例转移性 LMS 的回顾性研究, 11 例患者(16.7%) 达到部分缓解, 23 例(34.8%) 稳定, PFS 为 3.3 个月, 3 个月和 6 个月的无进展生存率分别为 53.0% 和 33.3%, 认为曲贝替定可以作为转移性 LMS 患者姑息治疗的一个选择。Gadducci 等^[11] 报道, 曲贝替定能使复发性 LMS 患者获得长期的无病生存, 3 个月和 6 个月无进展生存率分别为 50% 和 30%。目前, ADM 与曲贝替定联合用药的研究正在进行。

1.4 激素治疗 Lantta 等^[12] 研究 360 例 LMS 发现雌激素受体阳性率为 42%, 孕激素受体阳性率为 19%。因此, 激素治疗对 LMS 应有一定的疗效。有学者研究发现, 来曲唑作为一线药物治疗 LMS, 中位 PFS 为 14 个月, 低度恶性 LMS 的长期 PFS 为 20 个月, 高度恶性 LMS 长期 PFS 为 11 个月, 且 PFS 与

雌孕激素受体阳性率呈正比^[13]。George 等^[14]报道,27 例雌/孕激素受体阳性的不能手术 LMS 患者,PFS 为 12 周;口服来曲唑 2.5 mg/d,12 周后无进展生存率约为 50%。作者强调,生存时间最长的患者其雌/孕激素受体表达率也最高。

1.5 分子靶向治疗 帕唑帕尼是唯一批准的靶向治疗晚期软组织肉瘤药物,其批准是基于一项随机双盲Ⅲ期安慰剂对照临床试验。治疗组 246 例用帕唑帕尼,对照组 123 例使用安慰剂。帕唑帕尼组 PFS 为 4.6 个月,安慰剂组为 1.6 个月,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。但两组 OS 比较无统计学差异(帕唑帕尼 vs 安慰剂组:12.5 个月 vs 10.7 个月)^[15]。舒尼替尼和索拉替尼是多蛋白酪氨酸激酶抑制剂。有学者研究证实其在 LMS 治疗中的作用机理是影响血管内皮生长因子通路,从而抑制肿瘤生长^[16-17]。目前还在研究阶段。2012 年,25 名软组织肉瘤妇女接受了吉西他滨、多西他赛及贝伐单抗联合化疗,有效率为 44%,但化疗带来了严重的副反应:肠穿孔(4%)、气胸(4%)、疲劳(8%)、伤口裂开(4%)、出血(4%)等^[18]。一项随机双盲Ⅲ期安慰剂对照临床研究正在进行(GOG 250, nct01012297),实验组给予吉西他滨、多西他赛及贝伐单抗,安慰剂组给予同剂量的吉西他滨、多西他赛和安慰剂。研究旨在评价贝伐单抗治疗 LMS 的效果,研究结果令人期待。此外,mTOR 抑制剂、Alisertib (MLN8237)、极光激酶 A 等靶向药物正处于研究阶段。

2 ESS

ESS 来源于子宫内间质细胞,约占子宫肉瘤的 30%。主要包括子宫内间质结节,低度恶性 ESS(LG-ESS),高度恶性 ESS(HG-ESS)。最常见的症状是阴道出血、腹痛和腹围增加。手术为主要治疗手段。由于 ESS 雌、孕激素受体阳性率较高,近年来,激素治疗的地位越来越重要。

2.1 手术治疗 目前,ESS 的标准术式为全子宫+双附件切除术。ESS 对激素敏感,切除卵巢理论上是合理的治疗手段,但年轻患者是否应切除卵巢,仍值得妇科医师深思。Shah 等^[19]提出保留卵巢不会使患者预后更差,淋巴结清除术也不能提高患者的生存率。近期有学者提出保留生育的治疗案例,Choi 等^[20]报道,1 例 31 岁妇女在宫颈息肉切除术后被诊断出患有 LG-ESS,她接受保留生育功能的手术:腹腔镜下盆腔淋巴结清扫术、宫腔镜子宫内息肉、宫颈管刮术等。术后接受辅助治疗与非甾体芳香酶抑制剂,99 个月的随访中无复发迹象。Dong 等^[21]报道,1 例 19 岁的 ESS Ⅲ期患者,接受局部肿块切除术,术后给予高剂量的孕激素(孕酮)治疗,随访 33 个月无复发迹象。这些保留生育功能的个案报道令人振奋,但值得注意的是,以上两例患者均为 LG-ESS。而对于 HG-ESS,卵巢及淋巴结切除不失为一种安全的治疗手段。

2.2 放射治疗 盆腔外照射治疗广泛应用于早期子宫内间质肉瘤的辅助治疗。但没有明确的证据显示放射治疗能够提高患者的生存率。Reed 等^[22]随机将 103 例子宫内肉瘤患者(其中 28 例 ESS)分为观察组和放疗组,通过观察,未发现放疗对局部复发率和生存率有改善。

2.3 激素治疗 雌激素与 ESS 的发生密切相关,激素治疗在

其治疗中起到越来越重要的地位。常用药物有黄体酮、芳香酶抑制剂、GnRH 类似物等。Lantta 等^[12]研究 360 例 ESS 发现雌激素受体阳性率为 78%,孕激素受体阳性率为 60%。一项系统的文献回顾显示,15 例 ESS 患者,整体有效率为 67%^[23]。Dahhan 等^[24]通过观察研究 13 例残留或复发的低级别 ESS 患者,发现其激素疗法的有效率为 82%。GnRH 类似物已被用于复发性 ESS 治疗的研究^[25]。因此,对于不易行手术或术后复发病例可以考虑激素治疗。

2.4 化学治疗 如果雌孕激素受体缺乏,或者被证实是高度恶性病变,而激素治疗无效时,可以考虑化学治疗,药物有吉西他滨,多西他奇和 ADM 等。

3 MMMT

MMMT 又称子宫癌肉瘤(CS),同时具有恶性的上皮成分和间质成分,是恶性度最高的子宫肉瘤,早期易发生远处转移。

3.1 手术治疗 MMMT 的标准术式为筋膜外全子宫+双附件切除术+盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫术+大网膜切除术。Nemani 等^[26]报道早期癌肉瘤淋巴结转移率高达 30%,因此,淋巴结清扫术必不可少。

3.2 化学治疗 约 35% MMMT 患者确诊时已发生子宫以外的转移^[27]。为了预防或延缓局部复发或远处转移,手术后应常规给予化学治疗。目前尚无统一的化疗方案,一般认为 MMMT 对 IFO、顺铂、紫杉醇较敏感。一项随机Ⅲ期临床试验对联合化疗与单药化疗进行比较。联合化疗组给予 IFO+紫杉醇,有效率为 45%,单药组给予 IFO,有效率为 29%。更重要的是,在控制毒性反应的情况下,联合用药组的 PFS 和 OS 分别为 5.8 个月和 13.5 个月,也长于单用 IFO 组(分别 3.6 个月和 8.4 个月)^[28]。一项前瞻性Ⅱ期临床试验研究了紫杉醇、卡铂联合化疗的疗效。MMMT 或 CS 患者接受了 6 个疗程的紫杉醇+卡铂联合化疗,2 年无进展生存率和总生存率分别为 78.2% 和 87.9%。4 年无进展生存率和总生存率分别为 67.9% 和 76%^[29]。

综上所述,子宫肉瘤恶性程度高,易发生远处转移及复发,且发病率低,缺乏大样本研究,给临床治疗带来极大的困难。目前,其治疗仍以手术为主。新型化疗药物及靶向治疗药物的出现给子宫肉瘤患者带来希望,但研究仍处于起步阶段,需要研究人员不断探索。

参考文献

- [1] Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011, 25(6): 751-760.
- [2] Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy [J]. Cancer, 2008, 112(4): 820-830.
- [3] Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for

- Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874) [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(6): 808-818.
- [4] Omura GA, Blessing JA, Major F, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 1985, 3(9): 1240-1245.
- [5] Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 62(2): 226-229.
- [6] Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(2): 644-647.
- [7] Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(3): 323-328.
- [8] Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(3): 329-334.
- [9] Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005) [J]. *Cancer*, 2013, 119(8): 1555-1561.
- [10] Sanfilippo R, Grosso F, Jones RL, et al. Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(3): 553-556.
- [11] Gadducci A, Guerrieri ME. Pharmacological treatment for uterine leiomyosarcomas [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(3): 335-346.
- [12] Lantta M, Kahanpää K, Kärkkäinen J, et al. Estradiol and progesterone receptors in two cases of endometrial stromal sarcoma [J]. *Gynecol Oncol*, 1984, 18(2): 233-239.
- [13] Thanopoulou E, Thway K, Khabra K, et al. Treatment of hormone positive uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors [J]. *Clin Sarcoma Res*, 2014, 4: 5.
- [14] George S, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors [J]. *Cancer*, 2014, 120(5): 738-743.
- [15] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- [16] Hensley ML, Sill MW, Scribner DR Jr, et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 115(3): 460-465.
- [17] Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19): 3133-3140.
- [18] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- [19] Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma [J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(5): 1102-1108.
- [20] Choi MC, Kim G, Hwang YY. Fertility-sparing management combined with photodynamic therapy for endometrial stromal sarcoma: a case report [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, 11(4): 533-536.
- [21] Dong R, Mao H, Zhang P. Conservative management of endometrial stromal sarcoma at stage III: A case report [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1234-1236.
- [22] Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874) [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(6): 808-818.
- [23] Altman AD, Nelson GS, Chu P, et al. Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker Cancer Centre experience and review of the literature [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(6): 1006-1012.
- [24] Dahhan T, Fons G, Buist MR, et al. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 144(1): 80-84.
- [25] Alkasi O, Meinhold-Heerlein I, Zaki R, et al. Long-term disease-free survival after hormonal therapy of a patient with recurrent low grade endometrial stromal sarcoma: a case report [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 279(1): 57-60.
- [26] Nemani D, Mitra N, Guo M, et al. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(1): 82-88.
- [27] Galaal K, Godfrey K, Naik R, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(1): CD006812.
- [28] Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 526-531.
- [29] Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, et al. Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus: a phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(1): 92-97.