

子宫癌肉瘤的内科治疗现状

秦桂玉¹ 刘志波²

1. 青海大学附属医院 青海西宁 810012

2. 青海红十字医院肿瘤科 青海西宁 810000

摘要: 子宫癌肉瘤是一种起源于子宫组织的恶性肿瘤, 其种类繁多, 可根据肿瘤细胞的起源和组织学特点进行分类。主要包括平滑肌肉瘤、内膜间质肉瘤和未分化肉瘤等类型。平滑肌肉瘤起源于子宫平滑肌, 是最常见的一种类型; 内膜间质肉瘤则起源于子宫内膜的间质组织; 而未分化肉瘤则表现为高度恶性, 细胞分化程度低。子宫癌肉瘤在所有子宫恶性肿瘤中的发病率相对较低^[1], 但其预后较差, 尤其是在疾病晚期。由于早期症状不明显, 患者常在疾病进展到中晚期时才被诊断出来^[2]。总体五年生存率低, 但具体预后还与肿瘤的类型、分期、患者的年龄和整体健康状况等因素有关。子宫癌肉瘤的病理生物学特点复杂多样, 其细胞形态学变异大, 易发生基因突变和染色体异常。30%的肿瘤与RAS基因突变有关, 目前研究表明HER-2过度表达率在女性生殖系统肿瘤中可达45%^[40]。这些肿瘤通常表现为高度恶性, 生长迅速, 容易发生浸润和转移。研究发现, 某些分子标志物的异常表达与子宫癌肉瘤的发生发展密切相关, 这为疾病的早期诊断和靶向治疗提供了可能^[3、4、5]。鉴于子宫癌肉瘤(恶性程度高)的具有高度恶性和预后差的特点, 因此对其进行深入综述具有重要意义。本文旨在全面梳理子宫癌肉瘤的基本概念、分类、发病机制、诊断方法和内科治疗现状, 为临床医生提供科学、系统的参考资料。通过对现有研究的总结和分析, 本文还将探讨子宫癌肉瘤治疗的新策略和未来发展方向, 为提高患者的生存率和生活质量提供理论基础。

关键词: 子宫癌肉瘤; 内科; 诊断; 综述

一、诊断

(一) 影像学诊断

影像学诊断在子宫癌肉瘤的诊断中有着不能或缺的作用。超声检查是初步筛查的重要手段, 能够显示子宫内部的异常情况, 但其对肿瘤性质的判断有限^[6]。磁共振成像(MRI)以其优越的软组织对比度, 能够更为准确地评估肿瘤的大小、形态和与周围组织的关系, 是评估肿瘤浸润深度和判断肿瘤类型的重要手段^[7]。计算机断层扫描(CT)常用于评估肿瘤是否有远处转移, 尤其是对肺和肝脏的转移评估^[8]。此外, 正电子发射断层扫描(PET-CT)能够提供肿瘤的代谢信息, 对于评估肿瘤的活性和监测治疗效果具有重要价值。

(二) 病理学诊断

病理学诊断是确诊子宫癌肉瘤的金标准。通过分段诊刮或手术切除的组织样本, 能够在显微镜下观察肿瘤细胞的形态学特征, 判断肿瘤的类型和恶性程度^[9]。免疫组化染色技术能够检测特定蛋白的表达, 帮助进一步确定肿瘤的起源和类型^[10、11]。分子病理学检测如FISH和PCR等, 能够检测特定基因的突变和重排, 为精准诊断

和靶向治疗提供依据^[12]。(分子检测写在下一段)

(三) 分子生物学诊断

分子生物学诊断近年来在子宫癌肉瘤的诊断中发挥越来越重要的作用。通过检测肿瘤组织中特定基因的突变、表达水平或甲基化状态, 可以揭示肿瘤的分子特征, 为诊断提供更多信息^[13、21]。例如, 某些基因的突变或过表达与子宫癌肉瘤的发生发展密切相关, 可作为诊断的分子标志物^[14、15]。此外, 液体活检技术通过检测血液中的游离DNA或循环肿瘤细胞, 为无创或微创诊断提供了新的可能性^[16]。这些分子生物学方法不仅能够提高诊断的准确性, 还能够为患者的分型和预后评估提供重要信息。

二、内科治疗方法

内科治疗方法主要包括化学治疗、靶向治疗、免疫治疗和内分泌治疗等多种手段。化学治疗依赖于药物杀伤肿瘤细胞, 靶向治疗则针对肿瘤细胞的特定分子进行干预。免疫治疗旨在激活人体免疫系统对抗癌症, 而内分泌治疗主要用于激素受体阳性的患者。这些方法可以单独使用, 也可以结合使用, 以提高治疗效果, 延长患者生存时间。

（一）化学治疗

子宫癌肉瘤的化学治疗主要依赖于多种抗癌药物的组合使用。常用的药物包括多柔比星、异环磷酰胺、卡铂和紫杉醇等。2020版NCCN指南提出早期子宫癌肉瘤患者应进行CHT，首选卡铂联合紫杉醇方案^[17]。也有学者认为TIP方案比TC方案在DFS方面有优势^[18]。紫杉醇因其对多种肉瘤细胞株具有较强的杀伤作用，也被纳入治疗方案中。这些药物的组合使用能够提高治疗效果，延长患者的生存时间。化学治疗的响应率因肿瘤类型和患者个体差异而异，但总体来说，子宫癌肉瘤对化学治疗的敏感性较低，通常在20%–40%之间。治疗期间，患者可能会经历一系列的药物相关副作用，包括恶心、呕吐、脱发、骨髓抑制和神经毒性等。骨髓抑制尤为常见，可能导致贫血、感染和出血倾向的增加。因此，在进行化学治疗时，需密切监测患者的血液学参数和生命体征，及时调整药物剂量或方案，以确保治疗的安全性^[18]。同时，对于化学治疗引起的副作用，需给予相应的支持性治疗和对症处理，以提高患者的耐受性和生活质量^[28]。

（二）靶向治疗

靶向治疗通过作用于肿瘤细胞表面或内部的特定分子，阻断肿瘤生长和转移的关键信号通路。在子宫癌肉瘤的治疗中，多种靶向药物已经展现出潜在的疗效。其中，抗血管生成药物如贝伐珠单抗，通过抑制血管内皮生长因子（VEGF）通路，减少肿瘤的血供，从而抑制其生长^[19]。另一类药物是mTOR抑制剂，如依维莫司，它们通过抑制mTOR信号通路，阻断肿瘤细胞的增殖和生存^[20, 23]。此外，帕唑帕尼也可以作为晚期子宫癌肉瘤患者的选择，但由于本病发病率低，数量较少，所以此方案仅见于个别报道，确切的疗效还需要试验研究^[22]。虽然靶向治疗在其他类型的癌症中取得了显著成效，但在子宫癌肉瘤中的应用仍处于探索阶段。临床试验结果显示，靶向药物在某些患者群体中能够带来生存的延长和疾病的稳定。例如，贝伐珠单抗联合化疗在一些试验中显示出较好的疗效，但其对总体生存的影响仍需进一步研究。mTOR抑制剂和CDK4/6抑制剂在早期临床试验中也显示出一定的活性，但仍需大规模随机对照试验来验证其疗效和安全性。总体来说，靶向治疗为子宫癌肉瘤的治疗提供了新的机会，但仍需深入研究以确定最佳的治疗方案和患者筛选标准^[38]。

（三）免疫治疗

免疫检查点抑制剂通过解除肿瘤对免疫系统的抑制，

激活机体对癌细胞的攻击。PD-1和CTLA-4抑制剂是目前应用最广泛的两类药物，已在多种癌症中显示出显著疗效^[24, 33]。在子宫癌肉瘤中，这些药物的应用仍处于初步探索阶段，但已有研究表明，部分患者对这类药物有良好的反应^[25]。免疫治疗的疗效因个体差异较大，部分患者可能获得长期生存的机会，但也有患者对治疗无反应。治疗相关的副作用包括但不限于皮疹、肝功能异常和肺炎等免疫相关不良事件，需要医生的密切监测和及时处理。总体来说，免疫治疗为子宫癌肉瘤的治疗提供了新的可能，但仍需进一步的临床研究来明确其在这一领域的地位^[26]。

（四）内分泌治疗

内分泌治疗主要用于激素受体阳性的子宫癌肉瘤患者，通过抑制激素的作用来减缓肿瘤的生长^[27]。常用的药物包括抗雌激素药物如他莫昔芬和芳香酶抑制剂。这类治疗通常适用于疾病缓慢进展的患者，尤其是绝经后妇女。内分泌治疗的优势在于其相对较低的毒性，使得患者能够耐受较长时间的治疗。内分泌治疗的疗效评价主要依赖于临床症状的改善和影像学检查的结果。治疗期间需定期进行血液检查和影像学评估，和调整治疗方案。虽然内分泌治疗在某些患者中能够带来疾病（控制）稳定和生存（期）的延长，但其总体响应率相对较低，仍需结合其他治疗手段以提高疗效。

（五）综合治疗

综合治疗方案根据患者的具体情况，将化学治疗、靶向治疗、免疫治疗和内分泌治疗等多种手段有机结合，旨在提高治疗效果，延长患者生存时间^[28]。通过个体化的治疗计划，根据肿瘤的生物分子生物学特征和患者的身体状况，选择最合适的药物和治疗方案。这种多学科综合治疗策略能够最大限度地发挥各种治疗手段的优势，同时减少不良反应，提高患者的耐受性和生活质量。

三、疗效评估

治疗反应评估是通过一系列检测和评价方法，对患者接受治疗后的病情变化进行系统分析。这包括利用生物标志物进行血液检测，以及运用影像学手段进行肿瘤大小和活性的评估^[29]。这些方法能够帮助医生判断治疗的有效性，调整治疗方案，以及预测患者的预后。治疗反应评估对于确保患者获得最佳治疗效果，延长生存时间具有重要意义^[30]。

（一）肿瘤标志物

生物标志物在治疗反应评估中发挥着至关重要的作

用。通过检测患者血液中特定蛋白质或基因的表达水平,医生能够及时了解治疗的效果,并对患者的预后作出更准确的判断^[31]。例如,某些肿瘤标志物的水平下降可能表明治疗有效,而其水平的升高则可能预示着疾病的复发或进展^[35、36、37]。此外,通过分析肿瘤组织中的分子特征,医生还能够识别出可能对特定治疗产生抵抗的患者,从而及时调整治疗方案。生物标志物的检测为实现精准医疗提供了有力的工具,有助于提高治疗的个体化水平和效果。

(二) 影像学评估

影像学评估是治疗反应评估中不可或缺的一环。通过CT、MRI等影像学检查,医生能够直观地观察肿瘤的大小、形态和位置的变化,评估治疗的效果^[32]。RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 标准是目前广泛应用于固态肿瘤治疗反应评估的一套标准,通过测量肿瘤的最大直径来判断其对治疗的反应。此外,PET-CT等功能性影像学检查能够提供肿瘤的代谢信息,对评估治疗效果和早期发现复发具有重要价值。影像学评估为医生提供了直观、可靠的数据支持,是治疗反应评估中不可或缺的一部分。

四、未来展望

随着医学研究的不断深入,子宫癌肉瘤治疗领域正涌现出一系列新药物和新治疗策略。基因编辑技术的应用使我们能够更精准地针对肿瘤细胞的特定突变进行治疗,提高治疗的靶向性和效果。免疫疗法的快速发展,尤其是CAR-T细胞疗法,为治疗难治性和复发性子宫癌肉瘤提供了新的可能^[34]。此外,个体化的药物疗法和联合治疗策略也在不断探索中,旨在提高治疗效果,减少不良反应。个体化治疗方案根据患者的基因组信息、肿瘤的分子特征和患者的身体状况制定治疗计划,是未来癌症治疗的重要发展方向。通过深入分析患者肿瘤的基因和蛋白质表达谱,医生能够为患者选择最合适的药物和治疗方案,提高治疗效果,减少不必要的副作用。个体化治疗不仅能够提高治疗的精准度,还有助于提升患者的生活质量。多学科综合治疗(MDT)是指由来自不同学科的医生和专家组成的团队,共同参与患者治疗决策的过程^[28]。这种模式能够充分发挥不同学科优势,为患者提供全面、个性化的治疗方案。在子宫癌肉瘤的治疗中,MDT尤为重要,因为这种疾病的治疗涉及到外科、放疗、化疗等多个领域。通过MDT的协作,能够确保患者得到最合适的治疗,提高治疗效果,提升患者

的生存质量。未来,MDT将在治疗中发挥越来越重要的作用。

结论

子宫癌肉瘤作为一种罕见且恶性程度较高的肿瘤,其内科治疗领域近年来取得了显著进展。化学治疗作为传统治疗手段,在缓解症状和延长患者生存时间方面发挥着重要作用。靶向治疗和免疫治疗的引入为治疗提供了新的方向,显示出良好的潜力和前景。内分泌治疗在特定患者群体中也展现出其独特优势。尽管如此,子宫癌肉瘤的内科治疗仍面临着诸多挑战,包括药物耐药性的问题和治疗效果的个体差异。深入研究子宫癌肉瘤的分子机制和治疗反应机制,对于提高治疗效果、延长患者生存时间具有重要意义。未来个体化治疗和多学科综合治疗将成为癌症治疗的重要趋势^[39]。通过不断优化治疗方案,结合新兴的治疗手段,我们有望为子宫癌肉瘤患者提供更为精准和有效的治疗选择。同时,加强基础和临床研究,不断提高对这一疾病的认识,将为子宫癌肉瘤的预防、诊断和治疗提供坚实的科学基础。

参考文献

- [1]Kurnit KC,Previs RA,Soliman PT,et al.Prognostic factors impacting survival in early stage uterine carcinosarcoma[J].Gynecol Oncol,2019,152(1):31-37
- [2]Matsuo K,Takazawa Y,Ross MS,et al.Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma[J].Ann Oncol,2016,27(7):1257-1266
- [3]Cherniack AD,Shen H,Walter V,et al.Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma[J].Cancer Cell,2017,31(3):411-423
- [4]Gotoh O,Sugiyama Y,Takazawa Y,et al.Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma[J].Nat Commun,2019,10(1):4965
- [5]Crane E,Naumann W,Tait D,et al.Molecular variations in uterine carcinosarcomas identify therapeutic opportunities[J].Int J Gynecol Cancer,2020,30(4):480-484
- [6]张苗,许文静,任晓楠等.子宫癌肉瘤研究进展[J].现代妇产科进展,2022,31(12):952-955.DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2022.12.012.

- [7] Li L, Huang W, Xue K, et al. Clinical and imaging features of carcinosarcoma of the uterus and cervix[J]. *Insights Imaging*, 2021, 12(1):142
- [8] 陆志华, 陈宏伟, 石双任. 子宫癌肉瘤CT及MRI表现[J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(9): 1352-1355.
- [9] 朱安娜, 关明飞, 朱彦, 等. 子宫恶性苗勒氏管混合瘤的临床病理特征及预后[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(9): 1299-1302.
- [10] HOANG L N, ALI R H, LAU S, et al. Immunohistochemical survey of mismatch repair protein expression in uterine sarcomas and carcinosarcomas[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2014, 33(5):483-491.
- [11] 冷旭, 王敏. SMA, Desmin, CD10和Vimentin在特殊类型子宫肿瘤诊断中的应用[J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(11): 812-814.
- [12] ARTIOLIG, WABERSICHJ, LUDWIGK, et al. R are uterine cancer: carcinosarcomas. Review from histology to treatment[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94(1):98-104.
- [13] Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4965
- [14] AN Y, WANG Q, SUN F, et al. OSucs: An Online Prognostic Biomarker Analysis Tool for Uterine Carcinosarcoma[J]. *Genes(Basel)*, 2020, 11(9):1040-1053.
- [15] BHARWANI N, NEWLAND A, TUNARIU N, et al. MRI appearances of uterine malignant mixed müllerian tumors[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(5):1268-1275.
- [16] Fantappiè G, Malentacchi F, Turrini I, et al. Detection of PIK3CA E545A mutation in circulating tumor DNA of a patient affected by uterine carcinosarcoma[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2020, 31(8):880-883
- [17] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: uterine neoplasms (V1, 2020.3)[EB/OL]. [2021-09-20]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- [18] Maheshwari U, Rajappa SK, Talwar V, et al. Adjuvant chemotherapy in uterine carcinosarcoma: comparison of a doublet and a triplet chemotherapeutic regimen[J]. *Indian J Cancer*, 2021, 58(2):179-184
- [19] 于敏, 孙苗苗, 贾相奇等. 子宫内膜癌抗血管生成靶向药物治疗进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(06): 659-661. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.06.034.
- [20] Venkata PP, Chen Y, Alejo S, et al. KDM1A inhibition augments the efficacy of rapamycin for the treatment of endometrial cancer[J]. *Cancer Lett*, 2022, 524(1):219-231. DOI:10.1016/j.canlet.2021.10.019.
- [21] den Helder RV, Wever BM, van Trommel JA, et al. DNA methylation markers for endometrial cancer detection in minimally invasive samples: a systematic review[J]. *Epigenomics*, 2020, 12(18):1661-1672.
- [22] Campos SM, Brady WE, Moxley KM, et al. A phase II evaluation of pazopanib in the treatment of recurrent or persistent carcinosarcoma of the uterus: A gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(3):537-541.
- [23] 袁冰, 李晓蕊, 谭煌英. mTOR抑制剂依维莫司在肿瘤临床中的应用进展[J]. *中日友好医院学报*, 2020, 34(2): 101-103. Yuan B, Li X K, Tan H Y. Progress in clinical application of mTOR inhibitor everolimus[J]. *J China-Japan Friendship Hosp*, 2020, 34(2):101-103.
- [24] 叶因涛, 王晨, 孙蓓. PD-1/PD-L1抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(24): 1178-1182.
- [25] 李莉, 芦小珊, 辛佳纯等. 免疫与靶向治疗联用: 子宫内膜癌治疗新视角[J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(01): 5-9.
- [26] 刘绍颖, 范典, 郑博豪等. 子宫内膜癌靶向治疗新进展与前沿展望[J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(02): 121-125.
- [27] 高福锋, 李锡瑞, 于浩等. 子宫内膜癌内分泌治疗的现状与进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(11): 693-698. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2023.11.09.
- [28] 谢玲玲, 林仲秋. 《2023 NCCN子宫肿瘤临床实践指南(第1版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(02): 197-204. DOI: 10.19538/j.fk2023020116.
- [29] 李爱华, 张师前, 孙阳等. 子宫癌肉瘤诊治中国专家共识(2020年版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(06): 599-605.
- [30] 袁航. 47例子宫癌肉瘤临床回顾性分析[D]. 山东大学, 2020. DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2020.002971.

- [31] 欧阳婧, 李小毛. 术前病理联合血清CA125诊断子宫癌肉瘤的价值[J]. 广东医学, 2015, 36(8): 1210-1212.
- [32] 张旭垠, 丁景新, 谢梦等. 女性生殖道癌肉瘤37例临床及预后分析[J]. 复旦学报(医学版), 2008(02): 199-203.
- [33] Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, et al. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106221
- [34] 彭倩, 吕琳. CAR-T细胞治疗实体瘤的现状研究[J]. 广州医药, 2023, 54(09): 1-10.
- [35] NIE D, GONG H, MAO X, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A retrospective study[J]. Gynecol Oncol, 2019, 152(2): 259-264.
- [36] BIZZARRI N, D'INDINOSANTE M, MARCHETTI C, et al. The prognostic role of systemic inflammatory markers in apparent early-stage ovarian cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(2): 314-320.
- [37] FAROLFI A, PETRONE M, SCARPI E, et al. Inflammatory indexes as prognostic and predictive factors in ovarian cancer treated with chemotherapy alone or together with bevacizumab. A multicenter, retrospective analysis by the MITO group (MITO 24)[J]. Target Oncol, 2018, 13(4): 469-479.
- [38] 王懿琴, 陈晓军. 子宫内膜癌的分子诊断与靶向治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(08): 565-569.
- [39] 陈姝宁, 孔为民. 子宫内膜癌规范化治疗与新进展[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(03): 263-267.
- [40] 张金玲, 李岩. 子宫内膜癌的分子生物学进展[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(15): 3588-3590.