指　　南

DOI:10.19538/j.fk2018100110

子宫肉瘤诊断与治疗指南(第四版)

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会

关键词:子宫肉瘤;指南;子宫平滑肌肉瘤
Keywords: uterine sarcomas;guideline; uterine leiomyosarcoma
中图分类号:R737.3　　文献标志码:C

扫一扫下载指南原文

子宫肉瘤约占所有女性生殖道恶性肿瘤的1%,占子宫体恶性肿瘤的3%~7%。其病因尚不明确,有研究表明长期使用他莫昔芬可使子宫肉瘤的发病风险增加3倍,盆腔接受放射治疗者远期可能继发子宫肉瘤。由于影像学检查难以在术前辨别子宫体部肿瘤的良恶性,许多患者就诊时常诊断为子宫良性疾病,手术后病理检查才得以确诊为子宫肉瘤。肿瘤分期是子宫肉瘤最重要的预后因素。基于该病少见且临床缺乏高级别证据支持,尚未有最佳治疗方案共识。

1　子宫肉瘤的组织病理分类

子宫肉瘤是一类恶性间叶组织源性肿瘤,病理类型及治疗方案的选择与预后关系密切,主要包括以下几种类型。

1.1　子宫平滑肌肉瘤(uterine leiomyosarcoma,uLMS)　是最常见的类型,约占子宫肉瘤的63%。uLMS被认为是一种真性肉瘤。病理特征表现为平滑肌分化的细胞呈多形性、核异型性明显,有丝分裂象常大于15个/10个高倍镜视野(HPF)。其中上皮样平滑肌肉瘤和黏液样平滑肌肉瘤是2个罕见变种,病理学特征与普通梭形细胞平滑肌肉瘤难以区分,但核异型轻微且有丝分裂象少见(<3个/10 HPF)。

1.2　子宫内膜间质肉瘤(endometrial stromal sarcoma,ESS)　较为少见,大约占子宫肉瘤的7%~21%,占所有子宫恶性肿瘤的0.2%~0.5%。该肿瘤是指来源于子宫内膜间质细胞的肿瘤,包括以下2种类型。

1.2.1　低级别子宫内膜间质肉瘤(low-grade endometrial stromal sarcoma,LGESS)　发病仅次于子宫平滑肌肉瘤,其瘤细胞形态由分化较好的小细胞构成,类似于增生期的子宫内膜间质细胞。通常有丝分裂象少见(<5个/10 HPF),但常伴有脉管浸润,肿瘤细胞坏死罕见。免疫组化多显示雌/孕激素受体(ER/PR)阳性。分子病理学可见JAZF1-SUZ12基因融合现象。

1.2.2　高级别子宫内膜间质肉瘤(high-grade endometrial stromal sarcoma,HGESS)　瘤细胞形态由高级别的圆形细胞构成,常常伴有坏死且有丝分裂活跃(>10个/10 HPF)。HGESS中可含有LGESS的成分。YWHAE-FAM22 A/B基因重排是其典型特征。

1.3　未分化子宫肉瘤(undifferentiated uterine sarcoma,UUS)　瘤细胞显示高度的多形性及核异形、有丝分裂活跃、子宫肌层严重受侵并伴坏死,形态上缺乏平滑肌或子宫内膜间质分化,更像癌肉瘤中的间叶成分。

1.4　其他罕见的类型　包括腺肉瘤、血管周上皮样细胞肿瘤及横纹肌肉瘤等。

2　分期

采用国际妇产科联盟(FIGO)2009年修订的分期标准。见表1和表2。

3　诊断

子宫肉瘤常缺乏特异的临床表现,对短期内明显增大的子宫肌瘤应引起重视,尤其在绝经后妇女。尽管诊断性刮宫或子宫内膜活检有助于诊断部分子宫内膜间质肉瘤,但敏感性较差。影像学无论超声(US)、电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)或正电子发射计算机断层显像

通讯作者:朱笕青,浙江省肿瘤医院妇科,浙江 杭州 310022,电子信箱:zjq-hz@126.com

医脉通 medlive.cn
http://guide.medlive.cn/

(PET-CT),都难以在术前区分肿瘤的良恶性。磁共振弥散加权成像(DWI)对肿瘤的定位和定性有帮助,但结果尚待证实。临床诊断应包括如下步骤。

表1 FIGO子宫平滑肌肉瘤和子宫内膜间质肉瘤的分期标准(2009年)

分期	定义
Ⅰ期	肿瘤局限于子宫体
ⅠA	≤5 cm
ⅠB	>5 cm
Ⅱ期	肿瘤超出子宫但局限在盆腔
ⅡA	侵犯附件
ⅡB	侵犯其他盆腔组织
Ⅲ期	肿瘤侵犯腹腔组织(并非仅凸向腹腔)
ⅢA	1个部位
ⅢB	2个或以上部位
ⅢC	转移至盆腔或(和)腹主动脉旁淋巴结
Ⅳ期	
ⅣA	肿瘤侵犯膀胱或(和)直肠
ⅣB	远处转移

注:若子宫体和卵巢或盆腔同时发生与卵巢或盆腔子宫内膜异位症相关的子宫内膜间质肉瘤,应归类为独立的原发性肿瘤

表2 FIGO子宫腺肉瘤的分期标准(2009年)

分期	定义
Ⅰ期	肿瘤局限于子宫
ⅠA	肿瘤局限于子宫内膜/颈管内膜,未侵及肌层
ⅠB	肌层侵犯≤1/2
ⅠC	肌层侵犯>1/2
Ⅱ期	肿瘤超出子宫但局限在盆腔
ⅡA	侵犯附件
ⅡB	侵犯其他盆腔组织
Ⅲ期	肿瘤侵犯腹腔组织(并非仅凸向腹腔)
ⅢA	1个部位
ⅢB	2个或以上部位
ⅢC	转移至盆腔或(和)腹主动脉旁淋巴结
Ⅳ期	
ⅣA	肿瘤侵犯膀胱或(和)直肠
ⅣB	远处转移

3.1 详细的病史采集

3.1.1 绝经前后异常阴道流血 子宫肉瘤患者中绝经前出血者占43%,表现为经量多、经期长、阴道不规则流血;绝经后出血者占52%,表现为阴道流血,量多或量少。

3.1.2 子宫肿物快速增大及疼痛 如出现子宫肌瘤迅速增大(6个月内增大1倍),应怀疑子宫平滑肌肉瘤可能。尤其是绝经后肌瘤增大者更应高度怀疑。腹部或盆腔疼痛是多见伴随症状(占25%),有的为隐痛(子宫过度膨胀或压迫邻近器官),有的则表现为急腹痛(瘤内出血、坏死或肉瘤破裂出血)。

3.1.3 异常阴道排液 常表现为稀薄、浆液性或血性、伴恶臭的阴道排液或伴有组织样物排出。

3.2 全面的体格检查(包括妇科检查) 体检时需注意有无皮下包块,全身浅表淋巴结有无异常等。妇检应包括双合诊和三合诊,了解子宫大小、形状、质地及活动度,检查子宫直肠窝有无结节等。

3.3 影像学检查 彩色多普勒超声及胸、腹、盆腔的CT或MRI检查很重要,必要时PET-CT检查。

3.4 病理检查 部分有症状的患者行诊断性刮宫或子宫内膜活检,可提高LGESS的诊断率。术中怀疑恶性子宫肿瘤者应行冰冻切片检查,术后确诊子宫肉瘤者需做雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)检测。

3.5 其他检查 根据患者情况可选择的检查还包括X线、静脉肾盂造影、膀胱镜、胃肠造影或胃肠镜等。

3.6 uLMS需重视与其他类型子宫平滑肌肿瘤鉴别 如富细胞性平滑肌瘤、不典型平滑肌瘤、奇异型平滑肌瘤、核分裂活跃的平滑肌瘤、上皮样平滑肌瘤以及不能确定恶性潜能的平滑肌瘤等。

4 治疗

治疗原则:以手术为主,内分泌治疗、化疗或(和)放疗为辅。

4.1 初始治疗

4.1.1 手术

4.1.1.1 术中诊断为子宫肉瘤的处理 子宫肉瘤的标准术式是全子宫及双附件切除术,是否行盆腔或腹主动脉旁淋巴结清扫尚存有争议。(1)局限于子宫者:全子宫+双附件切除;不能手术者:盆腔放疗±阴道近距离放疗和(或)全身系统性治疗。(2)子宫外有病灶者:全子宫+双附件切除+转移病灶切除,包括转移淋巴结切除;不能手术者:盆腔外照射放疗±阴道近距离放疗和(或)全身系统性治疗。某些特殊情况下,如宫颈肌瘤肉瘤变或肉瘤侵及子宫颈,可行广泛性全子宫切除术,必要时行盆腔及腹主动脉旁淋巴结切除术。由于LGESS

医脉通 medlive.cn http://guide.medlive.cn/

患者保留卵巢复发率极高，故建议双侧附件切除，也不提倡术后雌激素替代治疗。对于年轻的、ER阴性的早期uLMS患者，可谨慎保留一侧附件。子宫肉瘤的手术强调完整切除子宫肿瘤，切忌在腹腔内施行肿瘤粉碎术。

4.1.1.2　子宫良性疾病手术后病理确诊为肉瘤的处理　由于子宫肉瘤常被误诊为子宫良性疾病，在实施手术以后病理检查才得以确诊，故多数患者需补做手术。再次手术之前应尽可能明确病理类型，同时影像学检查（CT或MRI）有无盆腔以外的转移灶。盆腔MRI对于判断子宫外受侵或局部肿瘤残留有优势。组织病理做ER和PR检测有助于决定年轻妇女是否可能保留卵巢。通常再次手术需切除遗留的子宫、宫颈或附件等。对于宫外转移病灶应予以切除。对于前次手术行子宫或肌瘤粉碎术的患者，应再次进腹清理散落病灶，尽可能彻底减灭肿瘤细胞。

4.1.1.3　保留生育功能问题　对有生育要求者实施保留生育功能手术应谨慎。目前没有高级别证据支持子宫肉瘤患者实施保留生育功能手术的安全性，仅见于一些个例报道。一般认为恶性程度高的子宫肉瘤，诸如uLMS、HGESS及UUS等均不主张实施保留子宫的手术；而仅在少数恶性程度低，如早期的LGESS、腺肉瘤或横纹肌肉瘤的患者中有所报道。如患者愿意承担风险，在充分知情同意下，临床检查无转移灶发现，可以选择保守性手术。术后需严密随访，并建议完成生育后切除子宫。

4.1.2　术后辅助治疗　子宫肉瘤的处理常需根据临床病理等预后因素进行修正，手术病理标本需如实记录肿瘤大小（大于或小于5 cm）、有丝分裂象（大于或小于10个/10 HPF）、以及有无脉管浸润等。年龄应区分大于或小于50岁。

4.1.2.1　LGESS　对于Ⅰ期的LGESS可以术后观察，尤其是绝经后或已实施双附件切除的患者，也可行内分泌治疗（雌激素阻断剂）。对于Ⅱ～Ⅳ期的LGESS应在术后给予雌激素阻断剂治疗，必要时应给予体外放疗。

4.1.2.2　uLMS、UUS或HGESS　对于Ⅰ期的uLMS、UUS或HGESS可以术后观察，也可术后辅助化疗，但不建议常规辅助放疗。对ER阳性的患者也可使用雌激素阻断剂。对于Ⅱ～Ⅳ期的uLMS、UUS或HGESS应术后辅助化疗或（和）体外放疗。

4.1.3　姑息治疗　姑息治疗适用于无法耐受手术或手术无法切除，以及有远处转移的患者。一般LGESS给予雌激素阻断剂治疗，酌情选用放化疗。uLMS、UUS或HGESS则给予全身化疗，酌情选用姑息性放疗。

4.2　复发性子宫肉瘤的治疗　复发性子宫肉瘤的治疗策略主要取决于2个因素：（1）是否可能再次手术切除。（2）以前有无放疗史。此外，需根据复发的部位及肿瘤的恶性程度选择治疗方法。选择全身系统性治疗时，LGESS首先考虑雌激素阻断剂，而uLMS、UUS或HGESS则采用化疗。有证据表明肿瘤细胞减灭术可以改善复发性子宫内膜间质肉瘤患者的生存期，因此，切除可以切除的病灶对于复发性患者仍然有益。可分为以下情况分别处理。

4.2.1　对于阴道或盆腔局部复发，影像学排除远处转移，既往未接受放疗者　治疗选择包括：（1）手术切除±术中放疗+全身系统性治疗。（2）术前放疗和（或）全身系统性治疗+手术切除+全身系统性治疗。（3）若术中无法切净肿瘤，术后盆腔外照射±腔内放疗和（或）全身系统性治疗。（4）盆腔外照射±腔内放疗+全身系统性治疗。对于既往接受过放疗者，治疗选择包括：（1）手术切除±术中放疗+全身系统性治疗。（2）全身系统性治疗。（3）选择性盆腔外照射和（或）腔内放疗。

4.2.2　对于孤立转移灶的患者　应争取手术切除，并在术后辅以体外放疗或（和）全身系统性治疗。对于转移灶无法切除者，可选择全身系统性治疗或（和）局部治疗（如射频消融，立体定向放疗等）。

4.2.3　对于全身多处转移的患者　则考虑全身系统性治疗或（和）姑息性放疗。也可考虑对症支持治疗。

4.3　治疗方案选择

4.3.1　全身系统性治疗　见表3。

4.3.1.1　雌激素阻断剂　主要用于LGESS，首选芳香化酶抑制剂（来曲唑、阿那曲唑或依西美坦等），也可使用高剂量孕酮或促性腺激素释放激素（GnRH）类似物（亮丙瑞林，曲普瑞林等）。目前已不使用他莫昔芬。此外，一些ER和PR阳性的uLMS、HGESS也可选用雌激素阻断剂治疗。雌激素阻断剂的使用方法并未达成共识，如芳香化酶抑制剂或孕激素的最佳剂量、用药方案及治疗持

医脉通 medlive.cn　http://guide.medlive.cn/

续时间等均不明确。有人认为需用2年，也有人认为需终生使用。

4.3.1.2 化疗 主要用于uLMS、UUS或HGESS，可以选择单药化疗，也可选择联合化疗。一般推荐uLMS的一线化疗方案为多西他赛+吉西他滨，有随机对照研究显示在该方案中加入贝伐单抗并不能提高疗效。单药化疗最常用多柔比星。

化疗方案：(1)多柔比星 60 mg/m^2，静注，第1天。每3周重复。(2)吉西他滨+多西他赛：吉西他滨900 mg/m^2，静注，第1、8天 + 多西他赛75 mg/m^2，静注，第8天。每3周重复。

表3 子宫肉瘤的全身系统性治疗

首选方案	其他联合化疗	其他单药方案	其他雌激素阻断剂
多柔比星	多柔比星+异环磷酰胺	氮烯咪胺	甲地孕酮(用于ER和PR阳性的uLMS)
吉西他滨+多西他赛	多柔比星+氮烯咪胺	吉西他滨	甲羟孕酮(用于ER和PR阳性的uLMS)
多柔比星+奥拉单抗(olaratumab)	吉西他滨+氮烯咪胺	表柔比星	芳香化酶抑制剂(用于ER和PR阳性的uLMS)
芳香化酶抑制剂(用于LGESS)	吉西他滨+长春瑞滨	异环磷酰胺	GnRH类似物(用于LGESS和ER和PR阳性的uLMS)
		脂质体多柔比星	
		帕唑帕尼	
		替莫唑胺	
		曲贝替定	
		艾日布林(eribulin)	
		长春瑞滨	
		多西他赛	

4.3.2 放射治疗 放射治疗不作为子宫肉瘤治疗的首选，主要用于有肿瘤残留或有亚临床转移区域的补充治疗。包括外照射放疗和近距离腔内放疗。影像学检查可以评估局部肿瘤累及的范围，并可排除远处转移。盆腔或腹主动脉旁区域一般选用外照射放疗。微小病灶一般给予45～50 Gy；对于部分较大病灶，可采用高剂量率放疗在肿瘤靶区再增加1～2次照射量，使总剂量达到相当于低剂量率放疗75～80 Gy的等效剂量。腔内放疗多用于子宫切除术后阴道局部的放疗，或者用于子宫切除前的新辅助放疗。新辅助放疗有助于降低术后切缘不足或切缘阳性的风险。

4.3.2.1 外照射靶区 盆腔外照射的靶区应包括肿瘤原发病灶，髂总下段、髂外、髂内血管，宫旁，阴道上部(包含阴道旁组织)和骶前淋巴结等区域。腹主动脉区延伸野应包括整个髂总淋巴链和腹主动脉旁淋巴引流区域，其上界取决于肿瘤波及的范围，至少应达肾血管水平上1～2 cm。建议采用适形放疗或调强放疗以减少对正常组织的损伤。

4.3.2.2 腔内放疗 可在阴道切口痊愈后开始实施，最佳开始时间是术后6～8周，不应晚于术后12周。照射参考点一般选阴道黏膜面或黏膜下0.5 cm。术后腔内放疗范围不宜超过阴道上2/3。如果术后辅助放疗仅采用腔内放疗，建议使用高剂量率腔内放疗，阴道黏膜面给予6 Gy×5次，或阴道黏膜下0.5 cm给予7 Gy×3次或5.5 Gy×4次。如果术后辅助放疗选择外照射联合腔内放疗，除了外照射的剂量外，再用高剂量率腔内放疗给予阴道黏膜面4～6 Gy×2～3次的补充量。

对于手术无法切除的肿瘤。可采用外照射联合腔内放疗或者单独腔内放疗。腔内放疗的剂量需个体化制定。如果条件允许，宜采用图像引导放射治疗(IGRT)。如果单独使用腔内放疗，子宫体、宫颈、阴道上段1～2 cm的90%体积至少照射48 Gy(等效剂量EQD2)。如果腔内放疗联合外照射，剂量须增加至65 Gy(等效剂量EQD2)。如果采用MRI做放疗计划，可见肿瘤区(GTV)的剂量应大于或等于80 Gy(等效剂量EQD2)。

5 随访

5.1 随访计划 前2～3年每3个月随访1次，以后每6～12个月随访1次；复查内容包括全身体检及妇科检查、影像学检查和健康宣教。

5.2 影像学检查 胸部、腹部和盆腔CT检查(也可选择胸部CT结合腹部和盆腔MRI)，前3年内每3～6个月1次，第4～5年每6～12个月检查1次，第6～10年根据肿瘤初始分期和病理分级，每1～2

医脉通 medlive.cn http://guide.medlive.cn/

年检查1次。当上述检查不能排除肿瘤转移时，宜行全身PET-CT检查。

执笔者：周琦（重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院）、吴小华（复旦大学肿瘤医院）、刘继红（中山大学附属肿瘤医院）、李力（广西医科大学附属肿瘤医院）、朱筧青（浙江省肿瘤医院）、白萍（中国医学科学院肿瘤医院）、盛修贵（山东省肿瘤医院）

指南编写专家（排名不分先后）：蔡红兵（武汉大学中南医院）、高国兰（北京航空总医院）、高雨农（北京大学肿瘤医院）、郝敏（山西医科大学附属第二医院）、黄曼尼（中国医学科学院肿瘤医院）、柯桂好（复旦大学附属肿瘤医院）、孔为民（首都医科大学附属北京妇产医院）、李广太（北京煤炭总医院）、李隆玉（江西省妇幼保健院）、林仲秋（中山大学孙逸仙纪念医院）、娄阁（哈尔滨医科大学肿瘤医院）、曲芃芃（天津市中心妇产科医院）、王珂（天津市肿瘤医院）、王莉（河南省肿瘤医院）、王丹波（辽宁省肿瘤医院）、王建六（北京大学人民医院）、王淑珍（首都医科大学附属北京朝阳医院）、吴强（江苏省肿瘤医院）、吴令英（中国医学科学院肿瘤医院）、吴绪峰（湖北省妇幼保健院）、向阳（中国医学科学院北京协和医院）、谢幸（浙江大学医学院附属妇产科医院）、杨宏英（云南省肿瘤医院）、张国楠（四川省肿瘤医院）、张师前（山东大学齐鲁医院）

秘书：邹冬玲（重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院）、刘芳容（重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院）

主 要 参 考 文 献

[1] Prat J, Mbatani N.Uterine sarcomas[J].Int J Gynaecol Obstet, 2015,131(Suppl 2):S105-S110.

[2] Oliva E, Carcangiu ML, Carinelli SG, et al.Mesenchymal tumours[A].//Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs[M].4th ed.Lyon:IARC,2014:135-147.

[3] Tropé CG1, Abeler VM, Kristensen GB.Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus:a review[J].Acta Oncol,2012,51(6): 694-705.

[4] Prat J.FIGO staging for uterine sarcomas[J].Int J Gynaecol Obstet, 2009, 104(3): 177-178.[Erratum in: Int J Gynaecol Obstet,2009,106(3):277]

[5] Rauh-Hain JA, del Carmen MG.Endometrial stromal sarcoma:a systematic review[J].Obstet Gynecol,2013,122(3):676-683.

[6] Yoon A, Park JY, Park JY, et al.Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system:a multicenter review of 114 cases[J].Gynecol Oncol,2014, 132(1):70-75.

[7] Reich O, Regauer S.Estrogen replacement therapy and tamoxifen are contraindicated in patients with endometrial stromal sarcoma[J].Gynecol Oncol,2006,102(2):413-414.

[8] Bogani G, Cliby WA, Aletti GD.Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma:a systematic review and meta-analysis[J].Gynecol Oncol, 2015,137(1):167-172.

[9] Reichardt P.The treatment of uterine sarcomas[J].Ann Oncol, 2012,23(Suppl 10):x151-x157.

[10] 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.

[11] Amant F, Floquet A, Friedlander M, et al.Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for endometrial stromal sarcoma[J].Int J Gynecol Cancer,2014,24(9 Suppl 3):S67-72.

[12] Hyman DM, Grisham RN, Hensley ML.Management of advanced uterine leiomyosarcoma[J].Curr Opin Oncol,2014,26 (4):422-427.

[13] Pautier P, Nam EJ, Provencher DM, et al.Gynecologic Cancer InterGroup(GCIG)consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus[J].Int J Gynecol Cancer,2014,24 (9 Suppl 3):S73-77.

[14] Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, et al.Randomized phase Ⅲ trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study[J]. J Clin Oncol,2015,33(10):1180-1185.

[15] Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al.The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer:executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline[J].Pract Radiat Oncol,2014,4(3):137-144.

[16] 郝敏，杨婧.子宫肉瘤的诊治进展和争议问题[J].实用肿瘤杂志，2016,31(6):502-504.

（2018-08-20收稿）

医脉通 medlive.cn　http://guide.medlive.cn/