

中华医学会妇科肿瘤学分会

# 中国妇科肿瘤临床实践指南 2024 版

上卷

总主审 马 丁

总主编 孔北华 向 阳

## 子宫肉瘤

主 编 王建六 孔北华

## 《子宫肉瘤》编委会

主 审：马 丁 向 阳

主 编：王建六 孔北华

副主编：刘开江 曲芑芑 王世宣 郑 虹 宋 坤

编 委（按姓氏笔画排序）：

王颖梅 杨 红 杨 萍 汪希鹏 赵卫东

娄 阁 凌 斌 郭红燕 曹冬焱 薛 敏

秘 书：张 果

# 目录

## CONTENTS

### 诊疗路径

一、诊断和初始治疗 .....	1
二、辅助治疗 .....	2
三、随访及复发后治疗 .....	3
四、局部复发后治疗 .....	4

### 诊疗原则

一、病理诊断及分子检测原则 .....	5
（一）病理学评估 .....	5
（二）分子检测 .....	5

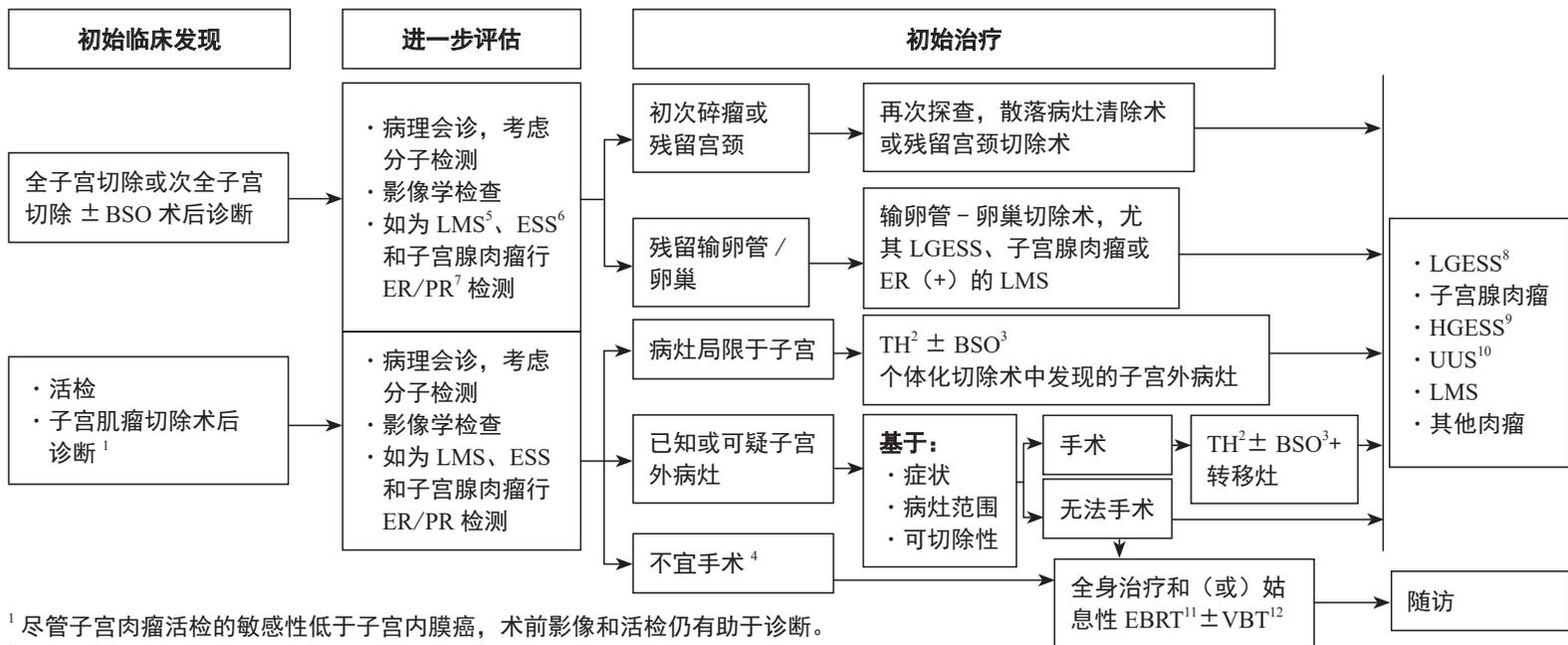
二、影像学评价原则.....	11
(一) 影像学检查推荐.....	11
(二) 影像学特点.....	12
三、分期原则.....	13
四、手术治疗原则.....	15
五、全身治疗原则.....	15
(一) 化疗.....	15
(二) 内分泌治疗.....	16
(三) 免疫和靶向治疗.....	17
六、放射治疗原则.....	19
(一) 放疗适应证.....	19
(二) 放疗的范围.....	19
(三) 外照射放疗.....	19
(四) 阴道近距离放疗.....	20
(五) 手术无法切除的肿瘤.....	20
七、治疗副作用及处理原则.....	20
(一) 子宫肉瘤化疗的副作用及处理.....	20
(二) 子宫肉瘤免疫治疗的副作用及处理.....	27
(三) 子宫肉瘤靶向治疗的副作用及处理.....	27
八、推荐等级.....	28
参考文献.....	29

## 讨 论

一、概述.....	35
二、病理特征.....	36
（一）低级别和高级别子宫内膜间质肉瘤.....	36
（二）未分化子宫肉瘤.....	36
（三）子宫平滑肌肉瘤.....	37
（四）类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤.....	37
（五）横纹肌肉瘤.....	37
三、评估和分期.....	38
四、初始治疗.....	39
（一）子宫肉瘤手术治疗选择.....	39
（二）子宫肉瘤术后辅助治疗的选择.....	39
五、复发或转移患者的治疗.....	43
（一）局部复发患者的治疗.....	43
（二）复发转移患者的治疗.....	43
参考文献.....	45

# 诊疗路径

## 一、诊断和初始治疗



<sup>1</sup> 尽管子宫肉瘤活检的敏感性低于子宫内膜癌，术前影像和活检仍有助于诊断。

<sup>2</sup> 全子宫切除术 (total hysterectomy, TH)：如可疑恶性间叶细胞肉瘤，应避免术中碎瘤，需完整切除并取出子宫。

<sup>3</sup> 双侧输卵管卵巢切除术 (bilateral salpingo-oophorectomy, BSO)：针对育龄期患者，卵巢切除可个体化处理，如 ER/PR 阳性，应行 BSO。

<sup>4</sup> 疾病不适合切除，或者患者有合并症不适合手术。

<sup>5</sup> 平滑肌肉瘤 (leiomyosarcoma, LMS)。

<sup>6</sup> 子宫内膜间质肉瘤 (endometrial stromal sarcoma, ESS)

<sup>7</sup> 雌激素受体 (estrogen receptor, ER)；孕激素受体 (progesterone receptor, PR)。

<sup>8</sup> 低级别子宫内膜间质肉瘤 (low-grade endometrial stromal sarcoma, LGESS)。

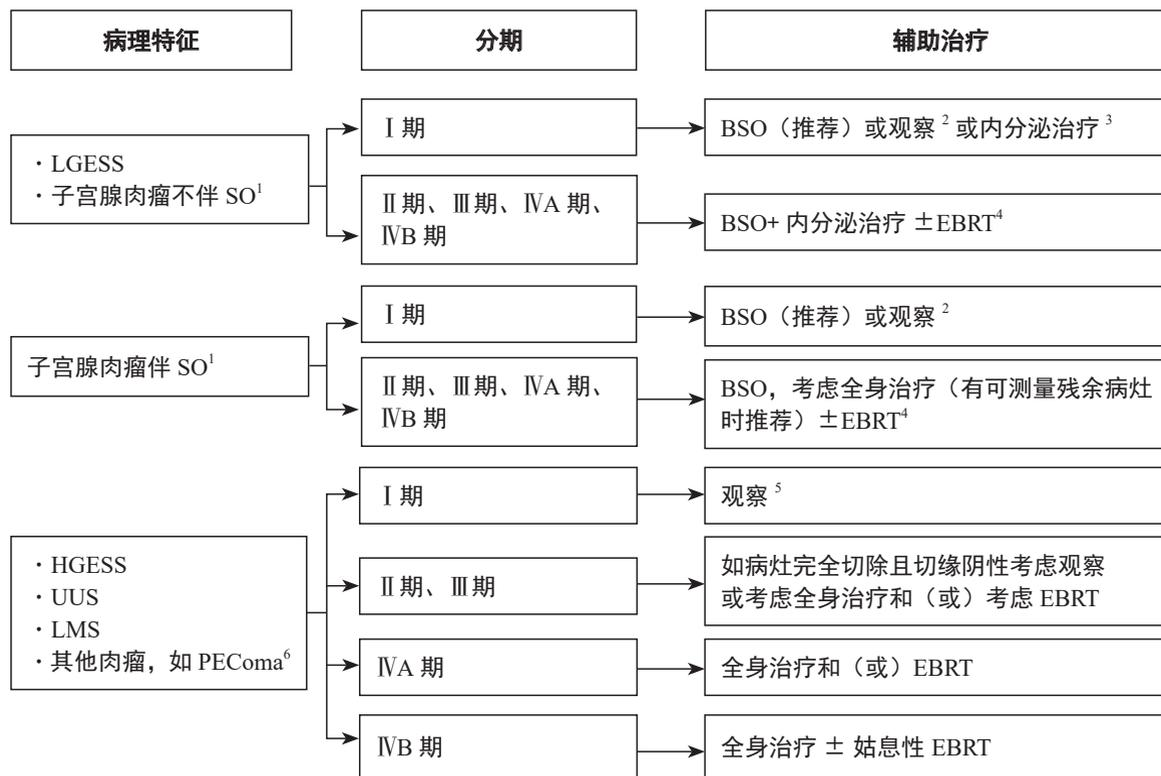
<sup>9</sup> 高级别子宫内膜间质肉瘤 (high-grade endometrial stromal sarcoma, HGESS)。

<sup>10</sup> 未分化子宫肉瘤 (undifferentiated uterine sarcoma, UUS)。

<sup>11</sup> 外照射放疗 (external beam radiation therapy, EBRT)。

<sup>12</sup> 阴道近距离放疗 (vaginal brachytherapy, VBT)。

## 二、辅助治疗



<sup>1</sup> 肉瘤成分过度生长(sarcomatous overgrowth, SO) : 指单纯肉瘤成分超过整个肿瘤的 25%, 此时肿瘤为高级别, 具有高侵袭性, 预后差。

<sup>2</sup> 绝经后或既往已行 BSO。

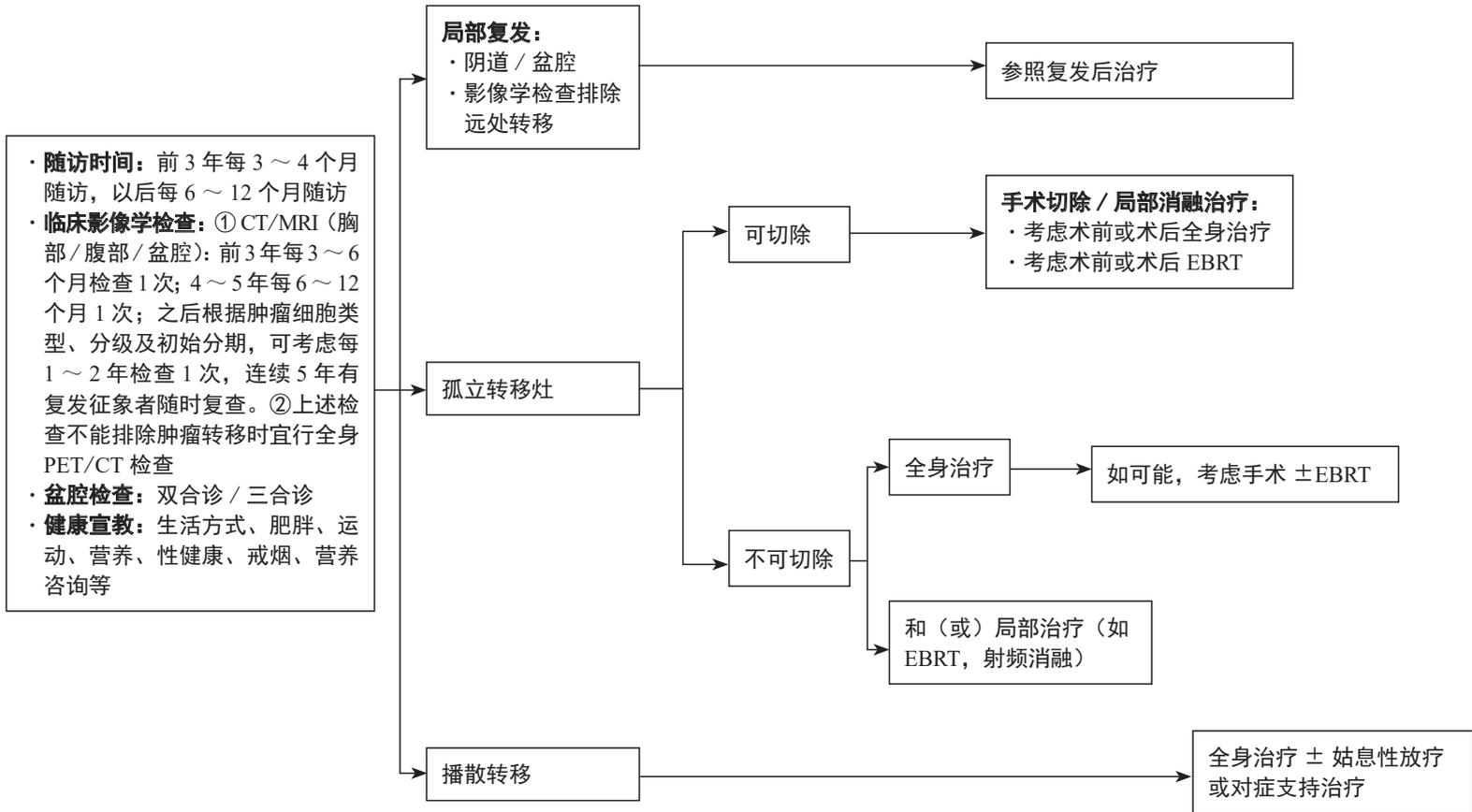
<sup>3</sup> 证据级别 2B 类。

<sup>4</sup> II 期、III 期、IV A 期证据级别 2B 类, IV B 期姑息性治疗。

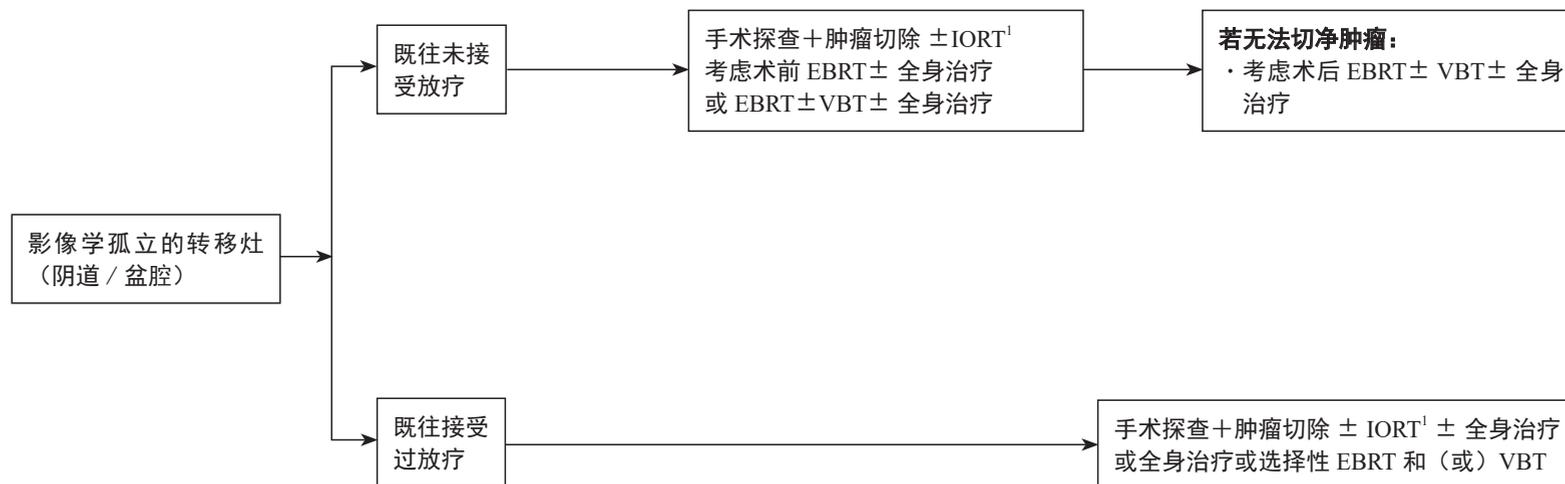
<sup>5</sup> ER 或 PR 阳性的患者可使用内分泌治疗。

<sup>6</sup> 血管周围上皮样细胞肿瘤 (perivascular epithelioid cell tumors, PEComa) 。

### 三、随访及复发后治疗



## 四、局部复发后治疗



<sup>1</sup> 术中放疗 (intraoperative radiotherapy, IORT): 证据级别 3 级。

# 诊疗原则

## 一、病理诊断及分子检测原则

### （一）病理学评估

病理学评估包括子宫平滑肌肉瘤、腺肉瘤、子宫内膜间质肉瘤、未分化子宫肉瘤等，强烈推荐妇科病理学专家阅片。

（1）子宫：子宫切除术类型、标本完整性（完整、开放、碎瘤术后及其他）、肿瘤大小、肌层浸润（仅针对腺肉瘤）、组织学类型、组织学分级（仅针对腺肉瘤）及淋巴脉管间隙浸润、子宫颈浸润、切缘。

（2）其他组织/器官受累：输卵管、卵巢、阴道、宫旁、腹膜、肠管、大网膜及其他部位。

（3）腹膜/腹水细胞学检查：虽然细胞学本身不影响FIGO分期，但仍应获得细胞学结果，因为细胞学阳性是一个

危险因素。

（4）淋巴结（如切除）：淋巴结受累水平（如盆腔、髂总、腹主动脉旁淋巴结）及淋巴结转移数目。

### （二）分子检测

分子检测对恶性间质肿瘤的精准分类具有重要意义<sup>[1]</sup>。使用经过验证和（或）获批的检测方法进行全面的基因组分析有助于预测罕见的泛肿瘤治疗靶点，检测项目至少应包括POLE、MSI/dMMR、ER/PR、HER-2、NTRK、TMB和BRCA等。

分子检测手段包括：①融合基因的RNA靶向测序。②二代测序特异性靶基因突变检测。③用于基因重排的荧光原位杂交法。

不同病理类型子宫肉瘤组织学、分子、免疫组化及预后特征见表1所示。

表 1 不同病理类型子宫肉瘤组织学、分子、免疫组化及预后特征

肿瘤	组织学特征	分子特征	免疫组化特征	预后特征
子宫平滑肌肉瘤 (LMS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 梭形细胞型 (普通型): 最为常见, 伴有两种或两种以上特征: ①中-重度细胞异型性。②肿瘤凝固性坏死。③核分裂象 <math>\geq 4</math> 个 /mm<sup>2</sup> [相当于有丝分裂指数 (MI) <math>\geq 10</math> 个 /10 HPFs]</li> <li>• 上皮样 LMS: 表现出典型的上皮样形态 (&gt; 50%), 主要由圆形或多角形细胞构成, 具有中-重度核异型, 核分裂象 <math>\geq 1.6</math> 个 /mm<sup>2</sup> (MI <math>\geq 4</math> 个 /10 HPFs)</li> <li>• 黏液型 LMS: 最为少见, 具有丰富的黏液间质, 细胞稀疏, 具有中-重度核异型, 核分裂象 <math>\geq 0.4</math> 个 /mm<sup>2</sup> (MI <math>\geq 2</math> 个 /10 HPFs)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 普通型 LMS 复杂的核型异常 (数量和结构异常) 是典型特征, 常见的染色体缺失包括 10q (PTEN)、12q、2p 和 16q 等, 染色体扩增较少, 主要见于 17p。最常见的突变基因包括 <i>p53</i> (约 60%)、<i>RBI</i> (约 50%)、<i>ATRX</i> (约 30%)、<i>MED12</i> (约 20%) 及 <i>BRC A2</i> 突变 / 缺失</li> <li>• 上皮样 LMS 部分存在 <i>PGR</i> 融合, 检测致病性 <i>TSC1/2</i> 突变或 <i>TFE3</i>、<i>RAD51B</i> 等融合基因改变鉴别 PEComa</li> <li>• 约 25% 黏液型 LMS 存在 <i>PLAG1</i> 融合。鉴别诊断包括炎性肌纤维母细胞瘤、黏液样子宫内膜间质瘤和良性黏液样平滑肌瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 表达平滑肌标志物, 如 desmin、h-caldesmon、SMA 和 HDCA8</li> <li>• 大多数普通型 LMS 具有 p16 和 p53 的弥漫表达。30% ~ 40% 的 LMS 表达 ER, 多数 PR 表达缺失</li> <li>• 表达特征是多样的, 有一个或多个标志物可能表达缺失</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高度恶性肿瘤, 分期是预后最好的预测指标</li> <li>• 组织形态学尚未显示出预测价值</li> <li>• 有限数据表明 PR 高表达可能与早期 LMS 预后较好相关</li> </ul>
低级别子宫内膜间质肉瘤 (LGESS)	<p>细胞学较温和的梭形细胞肿瘤, 细胞类似于增殖期子宫内膜间质, 具有均匀的椭圆或梭形细胞核, 通常细胞质稀少, 没有或轻度核异型性。核分裂象数不是诊断标准, 通常较低。均匀分布的小动脉, 有明显的指样肌层侵蚀或不伴 LVSI</p>	<p>超过 2/3 存在融合基因改变, <i>JAZF1-SUZ12</i> 融合最常见 (&gt; 50%), 其次是 <i>JAZF1-PHF1</i>、<i>EPC1-PHF1</i> 和 <i>MEAF6-PHF1</i> 等</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 弥漫性强表达 CD10、IFTIM1、ER 和 PR</li> <li>• 典型的平滑肌分化时, desmin 和 h-caldesmon 表达阳性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 分期是最重要的预后因素</li> <li>• 相对温和的肉瘤, 即使在复发患者中也具有较长的生存期</li> </ul>

续表

肿瘤	组织学特征	分子特征	免疫组化特征	预后特征
高级别子宫内膜间质肉瘤(HGESS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>具有均匀的高级别圆形和(或)梭形形态,有时具有低级别成分。肿瘤呈现扩张性、渗透性或浸润性生长等多种侵袭模式,典型表现为舌样侵蚀,淋巴脉管浸润,有丝分裂活跃,肿瘤凝固性坏死。<i>YWHAE-NUTM2</i> 阳性肿瘤具有嗜酸性粒细胞质和高级别细胞核的圆形细胞成分,并具有精细的分支血管,核分裂象 <math>\geq 1.6</math> 个/mm<sup>2</sup> (MI <math>\geq 4</math> 个/10 HPFs)</li> <li><i>ZC3H7B-BCOR</i> 阳性肿瘤和 BCOR 内部串联重复(internal tandem duplication, ITD) 肿瘤特征是高级别梭形细胞嵌在黏液样基质中</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>YWHAE-NUTM2</i> 融合</li> <li><i>ZC3H7B-BCOR</i> 融合</li> <li>BCOR 内部串联重复(BCOR-ITD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>建议采用 CD10、ER、PR、cyclin D1、BCOR 等免疫组化指标协助诊断</li> <li>cyclin D1 在所有亚型中均呈弥漫性强表达</li> <li><i>YWHAE-NUTM2</i> 融合阳性肿瘤 BCOR、KIT、CD56 和 CD99 呈阳性,ER、PR、CD10 和 DOG1 呈阴性</li> <li><i>ZC3H7B-BCOR</i> 阳性肿瘤通常弥漫性 CD10 阳性,只有约 50% 的病例表达 BCOR,伴有可变的 ER 和 PR 表达</li> <li><i>BCOR-ITD</i> 肿瘤 BCOR 呈弥漫性阳性,CD10 的阳性率较低,ER 和 PR 呈阴性</li> </ul>	与 LGESS 相比,更具侵袭性,淋巴结转移率略高,预后较差
未分化子宫肉瘤(UUS)	通常表现出破坏性的肌层浸润模式,多形性上皮样细胞和(或)梭形细胞浸润,具有活跃的有丝分裂活性	缺乏特异性分化证据,没有明确的分子特征	<ul style="list-style-type: none"> <li>一种排除性诊断</li> <li>免疫组化检测多为阴性: CD10、cyclin D1、desmin、SMA、h-caldesmon、pan-CK、EMA、BRG1、INI1、pan-Trk、ALK、HMB45、melanA、SOX10、S100、CD34 和 STAT6 可协助鉴别</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>与预后不良有关</li> <li>ER 和(或)PR 表达可能与生存率的提高有关</li> <li>MI <math>\geq 11</math> 个/mm<sup>2</sup> 及细胞外基质表达与生存率降低相关</li> </ul>

续表

肿瘤	组织学特征	分子特征	免疫组化特征	预后特征
恶性血管周围上皮样细胞肿瘤 (PEComa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 由表达黑色素细胞和平滑肌标志物的血管周围上皮细胞组成的间充质肿瘤</li> <li>· 目前的算法将肿瘤分为良性、恶性潜能未定型和恶性，如下所述：               <ol style="list-style-type: none"> <li>① 良性：&lt; 5 cm，无膨胀性生长，无血管侵犯，无高级别核，有丝分裂象 <math>\leq 1/50 \text{ mm}^2</math></li> <li>② 恶性潜能未定型：一般标准：&gt; 5 cm 或存在畸形核 / 多核巨细胞。改良妇科特异性标准：&lt; 3 项标准 (<math>\geq 5 \text{ cm}</math>，高级别核，有丝分裂象 <math>&gt; 1/50 \text{ mm}^2</math>，坏死，血管侵犯)</li> <li>③ 恶性：根据一般标准，至少有 2 个特征；根据改良妇科特异性标准，至少有 3 个特征 (<math>&gt; 5 \text{ cm}</math>，膨胀性生长，高级别核，有丝分裂象 <math>&gt; 1/50 \text{ mm}^2</math>，坏死和血管侵犯)</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>TSC1/TSC2</i> 突变失活导致 mTOR 通路上调，可见 <i>TFE3</i>、<i>RAD51B</i> 或 <i>HTR4-ST3GAL1</i> 基因融合</li> <li>· <i>TSC</i> 突变和 <i>TFE3</i> 融合是互斥的</li> <li>· 原位杂交证实 <i>TFE3</i> 易位相关肿瘤存在 <i>TFE3</i> 重排或融合</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 组织蛋白酶 <i>K</i> 基本上在所有肿瘤中均为阳性</li> <li>· PEComas 表达是黑色素细胞标志物 <i>HMB45</i> 和 <i>melanA</i>，其中 <i>HMB45</i> 是最敏感的，几乎在所有的肿瘤中呈阳性，而 <i>melanA</i> 是更特异的，在至少一半的肿瘤中呈阳性。至少表达一种平滑肌标志物 (<i>SMA</i>、<i>desmin</i> 和 <i>h-caldesmon</i>)</li> <li>· <i>TFE3</i> 易位相关肿瘤 <i>TFE3</i>、<i>HMB45</i> 弥漫性表达，<i>melanA</i> 局灶表达或缺失</li> <li>· 平滑肌标志物表达变化多样，但通常为弱至阴性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 使用 3 种算法来分层恶性潜能，由于 mTOR 信号通路的激活，可以考虑 mTOR 抑制剂</li> <li>· 有限的研究表明 <i>RAD51B</i> 融合的肿瘤可能更具侵袭性</li> </ul>

续表

肿瘤	组织学特征	分子特征	免疫组化特征	预后特征
炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT)	由肌纤维母细胞和纤维母细胞组成的间质肿瘤，伴有炎性浸润（通常是淋巴浆细胞），主要有 3 种组织学模式： ①散在黏液型：以在丰富的黏液样基质中细胞分散为特征，形成筋膜炎样或组织培养样外观 ②束状 / 层状型：特征为细胞排列呈叉束状或较不常见的层状结构 ③透明型：特点是透明化密集的胶原基质，肿瘤细胞不明显	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALK 重排见于大约 75% 病例，常见的融合基因包括 <i>IGFBP5</i>、<i>THBS1</i> 和 <i>TIMP3</i></li> <li>• <i>RANBP2-ALK</i> 和 <i>RRBP1-ALK</i> 融合见于具有上皮样形态的侵袭性 IMT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALK 颗粒状胞质阳性具有高度的特异性和敏感性，见于大约 95% 的病例</li> <li>• ALK 阴性子宫 IMT 很少见</li> <li>• 肌细胞标志物 [desmin、SMA 和 (或) h-caldesmon] 阳性很常见。CD10 通常为阳性</li> <li>• Keratin、S100、CD34 和 CD117 为阴性</li> <li>• P53 是野生型</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常是良性且局限于子宫，可发生复发和宫外播散</li> <li>• 与腹膜 IMT 一样，大于 7 cm 且伴有坏死、淋巴脉管浸润、重度细胞异型和高 MI 的肿瘤具有侵袭性</li> <li>• 具有 ALK 重排特征肿瘤可能对酪氨酸激酶抑制剂有反应</li> </ul>
SMARCA4 缺陷型子宫肉瘤 (SDUS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SDUS 的特征是与透明基质相关的上皮样 / 横纹肌样细胞片，局灶可见小细胞成分或梭形细胞形态</li> <li>• LVSI、高 MI 和坏死常见</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 双等位基因 <i>SMARCA4</i> 突变失活</li> <li>• 应考虑进行胚系 <i>SMARCA4</i> 突变检测</li> </ul>	CK 及 BRG1 (SMARCA4) 表达缺失	
NTRK 重排肉瘤	多见于子宫颈，梭形细胞束状、鱼骨状或无序状增生，可见嵌入的腺体，有时有类似腺肉瘤的息肉样突起，但通常没有腺体周围间质凝集	<i>NTRK1/2/3</i> 融合，融合基因包括 <i>TPR</i> 、 <i>TPM3</i> 、 <i>EML4</i> 、 <i>TFG</i> 、 <i>SPECC1L</i> 、 <i>C16orf72</i> 和 <i>IRF2BP2</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD34 和 (或) S100 通常都阳性，但程度不同</li> <li>• 泛 TRK 通常为阳性，但该标志物对基因融合不具特异性</li> </ul>	通常表现为 I 期，约 1/3 复发或转移。针对酪氨酸激酶受体的靶向治疗已显示出临床效益

肿瘤	组织学特征	分子特征	免疫组化特征	预后特征
类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤 (UTROSCT)	轻度梭形细胞增殖, 广泛性索样分化, 无子宫内膜间质成分	<ul style="list-style-type: none"> <li>在大多数肿瘤中存在 <i>ESR1</i> 或 <i>GREB1</i> 融合</li> <li>该肿瘤不具有低级别子宫内膜间质肉瘤 (<i>JAZF1-SUZ12</i> 融合)、成人颗粒细胞瘤 (<i>FOXL2</i> 突变) 或支持-莱迪格细胞瘤 (<i>DICER1</i> 突变) 中所见的分子改变</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肿瘤具有多表型免疫组化特征, 显示多向分化, 除性索标志物 (<i>inhibin</i>、<i>calretinin</i>、<i>SF1</i>、<i>FOXL2</i>、<i>melanA</i>) 外, 不同程度的表达上皮标记物、ER、PR、平滑肌标志物 (<i>actin</i>、<i>desmin</i> 和 <i>h-caldesmon</i>) 和 <i>CD10</i>。</li> <li>通过 FISH (<i>NCOA1</i>、<i>NCOA2</i>、<i>NCOA3</i>) 和 (或) 靶向 RNA 测序证实 <i>GREB1</i> 或 <i>ESR1</i> 融合是确定性的</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肿瘤恶性潜能不确定, 约 25% 为恶性, 少数良性病例有复发或转移风险, 因此也被认为有低度恶性风险</li> <li>坏死和 MI <math>\geq</math> 2 个/10 HPFs 和 (或) 存在 <i>GREB1</i> 融合可增加恶性行为的可能性</li> </ul>
横纹肌肉瘤 (RMS)	<p>分为 3 个亚型:</p> <p>① 胚胎型横纹肌肉瘤 (embryonic rhabdomyosarcoma, ERMS) 由小的原始间质细胞组成, 可形成类似葡萄簇样肿瘤的“形成层”, 可见带状细胞和胎儿软骨</p> <p>② 腺泡型横纹肌肉瘤 (alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS) 小的原始间质细胞呈巢状排列, 中间被纤维血管隔开, 中心常有细胞聚力消失, 形成不规则的腺泡间隙和不同程度的囊性改变</p> <p>③ 多形性横纹肌肉瘤 (pleomorphic rhabdomyosarcoma, PRMS) 由非典型、多核、梭形或横纹肌状细胞片组成, 细胞浆嗜酸性</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ERMS 来自 <i>DICER1</i> 综合征, 95% 存在 <i>DICER1</i> 突变</li> <li>大于 95% 的 ARMS 中存在 t(2; 13) (q36; q14) 易位导致的 <i>PAX3-FOXO1</i> 和 <i>PAX7-FOXO1</i> 基因融合</li> <li>PRMS 具有复杂的染色体数量和不平衡结构的改变, 但没有特异性特征。多数病例发生 <i>PIK3CA</i> 和 <i>p53</i> 突变</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肌球蛋白和 (或) <i>MyoD1</i> 的 IHC 表达证实了横纹肌肉瘤的分化</li> <li>ERMS 必须广泛取样以排除癌肉瘤或伴肉瘤性过度生长的腺肉瘤。几乎全阳性表达 <i>desmin</i>、<i>MYF4</i> 和 <i>MYOD1</i>。MSA 和 SMA 也通常为阳性</li> <li>ARMS 阳性表达 <i>desmin</i>、<i>myogenin</i> 和 <i>MYOD1</i>。<i>myogenin</i> 的核表达强烈且弥漫性</li> <li>PRMS 通常 <i>desmin</i> 强阳性, <i>MYOD1</i> 和 <i>myogenin</i> 的表达局限</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胚胎型比多形性和腺泡型预后好。年龄和分期是预后因素</li> <li>ARMS 融合阳性者比融合阴性者预后差, <i>PAX3-FOXO1</i> 阳性预后低于 <i>PAX7-FOXO1</i> 阳性者</li> <li>PRMS 是高度侵袭性肉瘤, 死亡率达 80%, 肺转移常见</li> </ul>

续表

肿瘤	组织学特征	分子特征	免疫组化特征	预后特征
苗勒管腺肉瘤 (MAS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 双相肿瘤，由良性肿瘤性腺体成分和肉瘤性间质成分构成的混合性肿瘤，恶性间质成分通常是低级别的，由梭形和（或）圆形细胞组成，前者常排列成漩涡状，而后者排列松散，间质细胞在腺体周围聚集，远离腺体处间质细胞较稀疏，呈套袖样，形成所谓生发层</li> <li>· 肉瘤性过度生长是指腺肉瘤中的纯肉瘤成分占肿瘤体积的 25% 以上</li> <li>· 高级别腺肉瘤具有显著的核异型性和多形性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 缺乏特异性的基因突变或染色体变异等特征</li> <li>· 部分可见 8q13 扩增和 <i>MYBL1</i> 拷贝数增多，与肉瘤性过度生长相关</li> <li>· 小部分可见 <i>NCOA2/3</i> 基因融合</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 无肉瘤性过度生长时，间质成分免疫组化类似于子宫内膜间质肉瘤</li> <li>· 有肉瘤性过度生长时，间质成分类似于高级别子宫肉瘤，有较高的 Ki-67 指数，p53 阳性，ER、PR 和 CD10 通常阴性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 腺肉瘤预后相对较好，但仍有 25% 的患者死亡。约 5% 的病例出现局部复发和远处转移</li> <li>· 高级别、肌浸润和肉瘤性过度生长是不良预后因素</li> <li>· 高级别核异型性也可能预示预后较差</li> </ul>

## 二、影像学评价原则

### （一）影像学检查推荐

（1）初始治疗推荐行胸部 / 腹部 / 盆腔 CT 检查。

（2）对于全子宫切除术后意外发现的子宫肉瘤或子宫 / 附件不完全切除术（如筋膜内全子宫切除术、肌瘤剔除术、可能的肿瘤破裂、腹腔内碎瘤术）后，应行胸部 / 腹部 / 盆腔 CT 或腹部 / 盆腔 MRI 及胸部 CT 平扫以了解有无转移病变。

除非有禁忌证，否则均推荐增强 MRI 和 CT（肺 CT 除外）<sup>[2]</sup>。

（3）对于不全手术后或子宫 / 附件未切除或未完全切除者（如筋膜内全子宫切除术、肌瘤剔除术、可能的肿瘤破裂、腹腔内碎瘤术），建议行盆腔 MRI 检查以明确肿瘤局部扩散范围或有无残余病灶。检查结果不明确者可行颈部 / 胸部 / 腹部 / 盆腔 / 腹股沟 FDG-PET/CT 检查。

（4）肿瘤复发的患者，需根据症状、体征和检查情况额外增加其他影像学检查<sup>[3-5]</sup>。

## （二）影像学特点

### 1. 妇科彩色多普勒超声

妇科彩色多普勒超声目前我国仍然是最常用的影像学检查方法。

（1）子宫平滑肌肉瘤：超声诊断平滑肌肉瘤有难度和局限性，但对于子宫肌层内单发病灶，呈稍高回声或不均质回声，且边界不清，内部回声不均匀，血供丰富，病灶质地柔软，探头加压变形时可能为恶性病变，待病理诊断确诊。

（2）子宫内间质肉瘤：超声检查可表现为来源于子宫内膜的边界不规则低回声团块，呈实性或囊实性，最常见的表现为实性肿块伴囊变和坏死，呈“卵石征”改变。但是，这些特征也可见于良性的子宫肌瘤，因此，盆腔超声检查的鉴别诊断意义有限。

### 2. MRI

MRI 在子宫肉瘤诊断中相比盆腔超声成像，可提供更多的分析细节<sup>[6]</sup>。

（1）子宫平滑肌肉瘤：瘤体较大，形态不规则，边界不清晰，侵袭性生长，瘤内极不均质，瘤内局灶的短  $T_1$  信号（提示出血）高度提示其诊断（广泛的、大片的  $T_1$  高信号区域更倾向于肌瘤的红色变性或脂肪变性）<sup>[7]</sup>。

（2）子宫内间质肉瘤：位于宫腔内，特点为伴不同程度子宫肌层浸润，呈结节状、舌状、蠕虫状广泛地浸润子宫肌层，与肌层  $T_2$  信号相似，与肌层分解不清，当呈蚯蚓状沿血管、淋巴管和阔韧带向子宫外蔓延生长时与子宫平滑肌瘤病变相仿。于肌层的交界面有时可见  $T_2$  低信号索条，代表残余的子宫肌束。瘤体内部可见供血血管影，但无腺上皮特征性的多发微小囊泡<sup>[8]</sup>。

（3）子宫腺肉瘤：肿瘤形态呈肿块型，边界清晰锐利，瘤内不均质，瘤内多见多发微小囊泡影，瘤内血供丰富，甚至可见流空血管影，肿瘤的强化程度随肿瘤直径的增大而增大。DWI 信号较高，ADC 值较低<sup>[9]</sup>。

### 三、分期原则

子宫平滑肌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤、子宫腺肉瘤的分期原则见表 2、表 3。

表 2 子宫平滑肌肉瘤 / 子宫内膜间质肉瘤分期 [AJCC 分期 (2017 年, 第 8 版) 及 FIGO 2009 分期] <sup>[10]</sup>

AJCC 分期			FIGO 分期	原发肿瘤	区域淋巴结	远处转移
T	N	M				
Tx				无法评估原发肿瘤		
T0				无原发肿瘤证据		
	Nx				无法评估区域淋巴结	
	N0				无区域淋巴结转移	
	N0 (i+)				区域淋巴结中孤立肿瘤 细胞团不大于 0.2 mm	
		M0				无远处转移
T1			I	肿瘤局限于子宫		
T1a			IA	肿瘤最大直径 ≤ 5 cm		
T1b			IB	肿瘤最大直径 > 5 cm		
T2			II	肿瘤超出子宫, 局限在盆腔内		
T2a			II A	肿瘤累及附件		
T2b			II B	肿瘤累及其他盆腔组织		
T3			III	肿瘤浸润腹腔组织		
T3a			III A	单个部位		
T3b			III B	多于 1 个部位		
	N1		III C		盆腔或腹主动脉旁淋巴结转移	
			IVA	膀胱和 (或) 直肠转移		
		M1	IVB			远处转移 (不包括附件、盆腔和腹部组织)

表 3 子宫腺肉瘤分期 [AJCC 分期 (2017 年, 第 8 版) 及 FIGO 2015 分期]

AJCC 分期			FIGO 分期	原发肿瘤	区域淋巴结	远处转移
T	N	M				
Tx				无法评估原发肿瘤		
T0				无原发肿瘤证据		
	Nx				无法评估区域淋巴结	
	N0				无区域淋巴结转移	
	N0(i+)				区域淋巴结中孤立肿瘤 细胞团不大于 0.2 mm	
		M0				无远处转移
T1			I	肿瘤局限于子宫		
T1a			IA	肿瘤局限在内膜或宫颈管, 无肌层浸润		
T1b			IB	肿瘤侵犯 $\leq 1/2$ 肌层		
T1c			IC	肿瘤侵犯 $> 1/2$ 肌层		
T2			II	肿瘤超出子宫, 局限在盆腔内		
T2a			IIA	肿瘤累及附件		
T2b			IIB	肿瘤累及其他盆腔组织		
T3			III	肿瘤浸润腹腔组织		
T3a			IIIA	单个部位		
T3b			IIIB	多于 1 个部位		
	N1		IIIC		盆腔或腹主动脉旁淋巴结转移	
			IVA	膀胱和 (或) 直肠转移		

## 四、手术治疗原则

子宫肉瘤的标准术式是全子宫切除术及双侧输卵管卵巢切除术（BSO），一般不常规施行系统性盆腔及腹主动脉旁淋巴结切除术，但术中应给予探查，肿大或可疑转移的淋巴结应予以切除。子宫外有病灶者，需同时行转移病灶切除。子宫肉瘤的手术强调完整切除及取出子宫，切忌在腹腔内施行肿瘤或子宫分碎术，因此通常选择经腹手术途径<sup>[11]</sup>。

对于年轻的绝经前患者，推荐对肿瘤组织标本进行 ER/PR 检测来指导卵巢处理，一般来说，LGESS 或表达 ER/PR 的肿瘤首选 BSO。LGESS 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 LMS 患者，如有保留激素功能的需求，在进行充分评估告知风险后可选择保留卵巢<sup>[12]</sup>。

对于子宫良性疾病手术后病理学检查确诊为子宫肉瘤者，多数需再次手术。术前应尽可能明确病理学类型，同时行影像学检查（增强 CT 或 MRI）明确有无盆腔外转移病灶。再次手术通常需切除残留的子宫、子宫颈或附件，术中探查到的肿大淋巴结、可疑转移淋巴结或子宫外转移病灶应切除干净。对于前次手术行子宫或肌瘤分碎术的患者，应再次手术探查，尽可能地彻底清理散落病灶。

对有生育要求的子宫肉瘤患者实施保留生育功能手术应

格外谨慎。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，仅见于一些个案报道。一般来说，恶性程度高的子宫肉瘤，如 LMS、HGESS 及 UUS 等，均不主张实施保留子宫的手术；仅在少数恶性程度低，如早期的 LGESS、腺肉瘤或横纹肌肉瘤患者中有相关报道，对于 I 期、年轻、有强烈生育需求患者，在充分评估生育能力、不伴有子宫外转移病灶，且患者明确知情同意、愿意承担风险的前提下，可谨慎进行保留生育手术，强调术后需严密随访，推荐完成生育后尽早行标准手术治疗<sup>[13-16]</sup>。

## 五、全身治疗原则

### （一）化疗

#### 1. 化疗适应证

（1）HGESS、UUS 和 LMS：① I 期术后观察。② II 期和 III 期若肿瘤完全切除且切缘为阴性可观察或化疗，若切缘阳性需化疗和（或）放疗。③ IVA 期术后应化疗和（或）放疗。④ IVB 期应化疗和（或）姑息性放疗。

（2）腺肉瘤伴肉瘤过度生长：① I 期术后可观察。② II～IV 期术后化疗和（或）放疗。

（3）复发：无法切除或播散转移及复发术后需考虑化疗。

## 2. 化疗原则

虽然子宫肉瘤复发率高，但化疗的效果尚不明确，需根据适应证酌情选择化疗。

(1) 一线化疗方案的首选包括多柔比星单药、吉西他滨 / 多西他赛、多柔比星 / 曲贝替定（适用于平滑肌肉瘤）、多柔比星 / 异环磷酰胺、多柔比星 / 达卡巴嗪联合治疗。单药方案较联合方案不良反应低。

(2) 二线化疗方案首选曲贝替定单药（适用于既往治疗应用过含蒽环类药物的平滑肌肉瘤），其他化疗方案包括吉西他滨、表柔比星、达卡巴嗪、脂质体多柔比星、异环磷酰胺、替莫唑胺、艾日布林（2B 类）等单药治疗，以及吉西他滨 / 达卡巴嗪、吉西他滨 / 长春瑞滨等联合治疗。

## 3. 一线治疗方案

(1) 单药：多柔比星（推荐首选）在晚期或复发性子宫肉瘤患者中的客观反应率为 19%，中位生存期（median overall survival, mOS）为 11.6 个月（2A 类）<sup>[17-18]</sup>。

(2) 联合用药：多西他赛 / 吉西他滨（联合用药推荐）可作为首选治疗方案，在平滑肌肉瘤患者中客观反应率为 27%，但毒性作用强于吉西他滨单药治疗（2A 类）<sup>[19]</sup>；其他一线化疗联合用药方案：多柔比星 / 曲贝替定推荐用于平滑肌肉瘤患者，LMS-04 的Ⅲ期临床研究结果显示中位无进展生存期（median progression free survival, mPFS）较多柔比星单

药显著延长 6.2 个月。多柔比星联合异环磷酰胺客观反应率为 26%<sup>[20]</sup>；吉西他滨 / 达卡巴嗪 3 个月缓解率可达 56%<sup>[21]</sup>。

## 4. 二线治疗方案

(1) 曲贝替定（平滑肌肉瘤二线治疗首选方案）推荐应用于既往蒽环类药物治疗后的平滑肌肉瘤伴多发转移或无法手术切除的患者。Ⅲ期临床研究结果显示，曲贝替定在平滑肌肉瘤中部分缓解率为 16%<sup>[22]</sup>，PFS 为 4.0 个月，显著优于达卡巴嗪单药的 1.5 个月。

(2) 其他化疗方案：表柔比星单药化疗反应率为 18%<sup>[23]</sup>，异环磷酰胺在成人软组织肉瘤中缓解率为 18%，与环磷酰胺比较有更好的反应率且副作用更少<sup>[24]</sup>；替莫唑胺在软组织肉瘤中的缓解率可达 10.5%<sup>[25]</sup>；达卡巴嗪与艾日布林相比在平滑肌肉瘤中（包含 28% ~ 30%uLMS）OS 分别为 12.7 个月和 13.0 个月，两药 mPFS 均为 2.6 个月，其中艾日布林 12 周无进展率为 32%<sup>[26]</sup>；吉西他滨作为子宫平滑肌肉瘤二线治疗的单药化疗客观反应率为 20.5%<sup>[27]</sup>（2B 类）。

## （二）内分泌治疗

### 1. 适应证

(1) 腺肉瘤不伴肉瘤过度生长和 LGESS：① I 期术后观察或雌激素阻断。② II ~ IVA 期术后使用抗雌激素治疗和（或）放疗。③ IVB 期术后使用抗雌激素治疗和（或）姑息性放疗。

(2) ER/PR 检测阳性的 LMS 和 UUS 患者术后可选用抗雌激素治疗。

## 2. 治疗原则

芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AIs) 是 LGESS, 以及腺肉瘤不伴肉瘤过度生长患者术后的首选辅助治疗方式<sup>[28]</sup>, 其他可选药物有孕激素类 (醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮等) (ER/PR 阳性子宫肉瘤, 证据分类 2B)、氟维司群 (ER/PR 阳性子宫肉瘤, 证据分类 2B)、促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 类似物 (证据分类 2B) 等。

## (三) 免疫和靶向治疗

### 1. 一线治疗

存在 *NTRK* 基因融合的子宫肉瘤推荐应用拉罗替尼或恩曲替尼。携带间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合的炎性肌纤维母细胞瘤推荐应用克唑替尼、色瑞替

尼、布吉他滨、劳拉替尼、阿来替尼<sup>[29-30]</sup>。经病理确诊的血管周上皮样瘤首选应用白蛋白结合型西罗莫司。

### 2. 二线治疗

对 TMB-H 手术无法切除或全身多处转移的初治或复发患者, 在没有更满意的治疗方法时可选择免疫治疗帕博利珠单抗。血管周上皮样瘤的其他治疗建议可选择 mTOR 抑制剂, 如西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司<sup>[31-32]</sup>。携带 *BRCA2* 突变的 uLMS 可使用多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂治疗, 包括奥拉帕利、卢卡帕利和尼拉帕利。帕唑帕尼是特异性靶向血管内皮生长因子受体的新型抗肿瘤药物, 在子宫平滑肌肉瘤中缓解率为 11%, 中位无进展生存期为 3.0 个月, 中位总生存期为 17.5 个月, 总体缓解率低<sup>[33]</sup>。

化疗、内分泌治疗、免疫和靶向治疗的一、二线治疗方案的总结见表 4。

表 4 化疗、内分泌治疗、免疫和靶向治疗的一、二线治疗方案的总结

治疗方案	一线治疗方案	二线治疗方案
化疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 多柔比星</li> <li>· 吉西他滨 / 多西他赛</li> <li>· 多柔比星 / 曲贝替定 (适用于平滑肌肉瘤)</li> <li>· 多柔比星 / 异环磷酰胺</li> <li>· 多柔比星 / 达卡巴嗪</li> </ul>	<p><b>首选：曲贝替定</b></p> <p><b>其他治疗方案</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 吉西他滨 / 达卡巴嗪</li> <li>· 吉西他滨 / 长春瑞滨</li> <li>· 达卡巴嗪</li> <li>· 吉西他滨</li> <li>· 表柔比星</li> <li>· 异环磷酰胺</li> <li>· 脂质体多柔比星</li> <li>· 帕唑帕尼</li> <li>· 替莫唑胺</li> <li>· 艾立布林 (2B 类)</li> </ul>
免疫和靶向治疗	<p><b><i>NTRK</i> 基因融合阳性肿瘤 (2B 类)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 拉罗替尼</li> </ul> <p><b>携带间变性淋巴瘤激酶融合的炎性肌纤维母细胞瘤</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 克唑替尼</li> <li>· 色瑞替尼</li> <li>· 布吉他滨</li> <li>· 劳拉替尼</li> <li>· 阿来替尼</li> </ul> <p><b>血管周上皮样瘤</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 白蛋白结合型西罗莫司</li> </ul>	<p><b>TMB-H 肿瘤</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 帕博利珠单抗</li> </ul> <p><b>血管周上皮样瘤</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 依维莫司</li> <li>· 西罗莫司</li> <li>· 替西罗莫司</li> </ul> <p><b>PARP 抑制剂治疗携带 <i>BRCA2</i> 基因突变的 LMS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 奥拉帕利</li> <li>· 卢卡帕利</li> <li>· 尼拉帕利</li> </ul>
内分泌治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 芳香化酶抑制剂 (用于 LGESS 或腺肉瘤不伴肉瘤过度生长术后)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 芳香化酶抑制剂 (ER/PR 阳性的 uLMs, 证据分类 2B 类)</li> <li>· 醋酸甲地孕酮 (ER/PR 阳性的 uLMs, 证据分类 2B 类)</li> <li>· 醋酸甲羟孕酮 (ER/PR 阳性的 uLMs, 证据分类 2B 类)</li> <li>· 氟维司群 (ER/PR 阳性子宫肉瘤, 证据分类 2B 类)</li> <li>· 促性腺激素释放激素类似物 (用于 LGESS、腺肉瘤不伴肉瘤过度生长、ER/PR 阳性的 uLMs, 证据分类 2B 类)</li> </ul>

## 六、放射治疗原则

### （一）放疗适应证

放射治疗不作为子宫肉瘤治疗的首选，主要用于 FIGO 分期 II 期及以上有肿瘤残留或有亚临床转移患者的补充治疗，以及复发、转移病灶的姑息性治疗，需要成像来评估局部范围<sup>[34-36]</sup>。放疗还可用于术前病灶较大的患者，用以提高手术的切除率<sup>[37]</sup>。除此之外，对于经活检或子宫肌瘤切除术后确诊，并且不能耐受手术者，放疗可联合全身治疗改善患者预后。

### （二）放疗的范围

范围包括外照射放疗和阴道近距离放疗。外照射放疗主要用于播散和转移病灶的治疗，照射范围除了盆腔淋巴结引流区外，扩大照射范围应包括髂总动脉旁淋巴引流区和腹主动脉旁淋巴引流区，延伸野的上边界视临床情况而定，但至少应在肾血管水平以上 1 ~ 2 cm 处。亚临床病灶一般给予 45 ~ 50 Gy；明确的病灶，至少需给予 60 ~ 70 Gy；对于部分较大病灶，可采用精准放疗技术（如调强放疗、立体定向放疗），总剂量达到 70 Gy 以上，应注意保护危及器官。

阴道近距离放疗多用于子宫切除术后阴道局部的放疗、阴道复发病灶的放疗。此时参照点可设于放射源外 1 cm 处，剂量为 1 ~ 2 周 10 ~ 20 Gy。腔内照射极少情况用于子宫

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。对于复发或转移病灶可选用组织间插植治疗。

### （三）外照射放疗

#### 1. 术前放疗

术前放疗的主要目的是缩小癌灶创造手术机会或缩小肿瘤范围，提高手术切除率。对于不适宜手术且不适合腔内照射者（如子宫 > 10 ~ 12 周，或有宫腔外播散），盆腔外照射剂量为 45 ~ 50 Gy，5 周完成，6 ~ 8 周后再次评估是否手术切除。

#### 2. 术后放疗与复发转移灶放疗

外照射放疗首选调强放疗以最大限度地减少毒性，在治疗实施时，建议采用图像引导放射治疗以确保靶区的覆盖和正常组织的保护。术后外照射总剂量为 45 ~ 50 Gy，5 ~ 6 周完成，如果有明显残余病灶且该区域可以充分定位，在考虑正常组织敏感性的情况下，可以将外照射总剂量提高至 60 ~ 70 Gy。对于术后辅助放疗，可结合 1 ~ 2 次高剂量率腔内照射使总剂量达到 75 ~ 80 Gy，一般剂量为 4 ~ 6 Gy/次。盆腔外照射放疗的靶区应包括肿瘤术后残余病灶 / 复发病灶、盆腔淋巴结引流区（髂总、髂外、髂内、闭孔淋巴结区）、子宫旁、阴道上段（包含阴道旁组织）和骶前淋巴结区。腹主动脉区延伸野应包括整个腹主动脉旁淋巴引流区域，其上

界取决于肿瘤累及的范围，至少应达左肾血管水平并位于肿瘤上 2 ~ 3 cm<sup>[38]</sup>。

#### （四）阴道近距离放疗

##### 1. 术前放疗

阴道近距离放疗完成后 8 ~ 10 周评估能否手术；部分腔内术前放疗：A 点及 F 点总剂量不低于 20 Gy，分 2 ~ 3 次完成，每周 1 次，放疗后 10 ~ 14 天切除子宫及双侧附件<sup>[39]</sup>。

##### 2. 术后放疗

近距离放疗作为术后辅助治疗可在阴道切口痊愈后开始实施，一般应于术后 6 ~ 8 周开始，不应晚于术后 12 周。术后阴道近距离放疗范围为阴道上 2/3，在广泛脉管瘤栓或切缘阳性的情况下，可延长阴道照射范围。照射剂量参考点一般选阴道黏膜面或黏膜下 0.5 cm，阴道黏膜面给予 6 Gy × 5 次，或阴道黏膜下 0.5 cm 处给予 7 Gy × 3 次或 5.5 Gy × 4 次。对于术后阴道切缘阳性或安全边界不足的情况，应采用外照射放疗联合近距离放疗的方式，如前所述。若术前已行体外放疗，应减少术后照射近距离放疗的剂量，通常可采用阴道黏膜面给予 (4 ~ 6) Gy × (2 ~ 3) 次。

#### （五）手术无法切除的肿瘤

对手术无法切除的肿瘤应根据部位采用外照和（或）阴

道近距离放疗<sup>[40]</sup>。如果条件允许，宜采用图像引导的放射治疗（特别是图像引导下的近距离放疗）。不能手术的患者，如果单独使用近距离放疗，子宫体、子宫颈、阴道上段 1 ~ 2 cm 的 90% 体积至少照射 48 Gy (EQD2)。如果阴道近距离放疗联合外照射，剂量必须增加至 65 Gy (EQD2)。如果采用 MRI 做近距离放疗计划，可见肿瘤区 (gross tumor volume, GTV) 的 D90 剂量应 ≥ 80 Gy (EQD2)。

## 七、治疗副作用及处理原则

### （一）子宫肉瘤化疗的副作用及处理

#### 1. 恶心、呕吐的防治

化疗是子宫肉瘤治疗的基石之一，占据不可替代的地位。但化疗所致的恶心、呕吐是最常见且最令患者畏惧的不良反应<sup>[41]</sup>。据统计，如果在化疗过程中没有接受预防呕吐的治疗，70% ~ 80% 的患者会出现恶心、呕吐，可导致厌食、营养不良、代谢紊乱、脱水、自理能力下降等不良后果，显著降低患者的生活质量及后续抗肿瘤治疗的依从性，严重时影响化疗的剂量和疗程，甚至导致患者不得不终止治疗<sup>[42]</sup>。因此，化疗止吐的防治十分重要，应根据化疗药物的不同致吐风险分级

进行不同程度的化疗止吐预防和治疗，以确保化疗的顺利实施。

子宫肉瘤常用药物的致吐风险及单日化疗的止吐防治推荐见表 5。如果接受多日化疗方案，应给予和每天化疗药物致

吐风险相匹配的止吐药物至化疗结束后 2 ~ 3 天；当两种或以上化疗药物联合使用时，致吐风险等级由联合方案中风险最高的药物决定<sup>[42]</sup>。

表 5 子宫肉瘤系统治疗所致恶心、呕吐的风险级别及防治<sup>[41-42]</sup>

致吐风险级别	药物	止吐防治推荐
轻微 (呕吐发生率 < 10%)	靶向药物 长春瑞滨	不推荐常规预防
低度 (呕吐发生率 10% ~ 30%)	吉西他滨 多西他赛 艾立布林 脂质体多柔比星	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂</li> <li>• 地塞米松</li> <li>• 氯丙嗪</li> <li>• 甲氧氯普胺</li> </ul>
中度 (呕吐发生率 30% ~ 90%)	替莫唑胺 依达比星 阿柔比星 吡柔比星 表柔比星 ≤ 90 mg/m <sup>2</sup> 多柔比星 < 60 mg/m <sup>2</sup> 环磷酰胺 ≤ 1500 mg/m <sup>2</sup> 异环磷酰胺 < 2 g/m <sup>2</sup> (每剂)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂 + 地塞米松<sup>a</sup></li> <li>• NK-1 受体拮抗剂 + 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂 + 地塞米松<sup>b</sup></li> <li>• 帕洛诺司琼 + 地塞米松 + 奥氮平<sup>c</sup></li> </ul>
高度 (呕吐发生率 > 90%)	氮烯咪胺 表柔比星 > 90 mg/m <sup>2</sup> 多柔比星 ≥ 60 mg/m <sup>2</sup> 环磷酰胺 > 1500 mg/m <sup>2</sup> 异环磷酰胺 ≥ 2 g/m <sup>2</sup> (每剂) AC 方案 (含蒽环类、环磷酰胺的联合方案)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂 + 地塞米松 + NK-1 受体拮抗剂</li> <li>• 奥氮平 + 地塞米松 + 帕洛诺司琼</li> <li>• 奥氮平 + NK-1 受体拮抗剂 + 地塞米松 + 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂</li> </ul>

注：①中度致吐风险的治疗推荐：先选<sup>a</sup>方案，<sup>b、c</sup>方案适合呕吐高危患者或者接受<sup>a</sup>方案仍有恶心、呕吐的患者。

②止吐防治推荐证据级别：轻微及低度 2A 类，中度及高度 1 类。

## 2. 骨髓抑制的防治

化疗引起的骨髓抑制是常见副作用，与化疗药物类型及剂量相关，通常对粒细胞的影响最大；其次是血小板，而红细胞由于半衰期长，影响有滞后性。骨髓抑制可能会导致化疗被迫延迟、减量或更换药物方案，影响肿瘤的治疗效果及预后，甚至导致严重感染、大出血等危及患者生命的并发症。

(1) 化疗导致的中性粒细胞减少症的防治：子宫肉瘤常用化疗药物多柔比星是细胞周期非特异性药物，吉西他滨是细胞周期特异性药物，两者都有引起中性粒细胞减少症的风险。多西他赛联合吉西他滨的化疗方案有中度致中性粒细胞减少性发热（febrile neutropenia, FN）的风险，FN 导致肿瘤患者感染和死亡的风险增加<sup>[43]</sup>。

根据化疗初治患者的 FN 发生风险，将化疗方案分为 3 类，建议结合 FN 的发生风险及患者的个体差异，实施分层管理（表 6）。接受 FN 高风险的化疗方案，推荐预防性使用粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）

促进造血干细胞增殖、增加粒细胞生成与成熟。接受 FN 低风险化疗方案的患者，不建议预防性使用 G-CSF。接受 FN 中风险化疗方案的患者，要结合自身的风险因素 [包括年龄 > 65 岁且接受足剂量化疗、既往化疗或放疗、持续性中性粒细胞减少、肿瘤累及骨髓、近期外科手术和（或）开放性创伤、肝功能不全（胆红素 > 2.0 mg/dL）、肾功能不全（肌酐清除率 < 50 mL/min）、既往发生过 FN、恶性血液淋巴系统疾病、慢性免疫抑制（如 HIV、营养 / 体能状况差）]，个体化预防<sup>[43]</sup>。

子宫肉瘤全身治疗过程中，如果出现严重的中性粒细胞缺乏（中性粒细胞计数 <  $0.1 \times 10^9/L$ ），或预计中性粒细胞缺乏持续 > 7 天，可以使用抗生素预防感染，抗生素的使用参考《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》，推荐从中性粒细胞计数 <  $0.1 \times 10^9/L$  开始使用，至中性粒细胞计数 >  $0.5 \times 10^9/L$  或出现明显的血细胞恢复证据，不推荐对低危患者预防性应用抗生素<sup>[43]</sup>。

表 6 子宫肉瘤系统治疗相关中性粒细胞减少症的分层预防推荐<sup>[43-44]</sup>

FN 发生风险	药物	预防推荐
低风险 (发生率 < 10%)	靶向药物	不推荐预防性使用 G-CSF
中风险 (发生率 10% ~ 20%)	吉西他滨、曲贝替定、艾日布林、吉西他滨 + 多西他赛	合并任何一条 FN 风险因素者，建议预防性使用 G-CSF 全部不满足则不建议预防性使用 G-CSF
高风险 (发生率 > 20%)	多柔比星单药、高剂量表柔比星、多柔比星 + 异环磷酰胺、 大剂量异环磷酰胺、氮烯咪胺	建议预防性使用 G-CSF

注：① FN 定义：口腔温度 > 38.3 °C（腋温 > 38.1 °C）或 2 小时内连续 2 次测量口腔温度 > 38.0 °C（腋温 > 37.8 °C），并且中性粒细胞绝对值低于或预计低于  $0.5 \times 10^9/L$ 。

② 预防推荐证据级别<sup>[45]</sup>：中、低风险 2A 类，高风险 1 类。

(2) 化疗导致的小血小板减少症 (chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT) 的防治：① CIT 的发生机制是化疗药物抑制骨髓巨核细胞，减少血小板生成、增加血小板破坏、引起血小板分布异常。不同化疗药物及方案导致 CIT 的发生率和严重程度不同，蒽环类是引起 CIT 的常见化疗药物，子宫肉瘤常用的联合化疗方案（包含异环磷酰胺、多柔比星、氮烯咪胺）导致 CIT 发生率高达 79%<sup>[46]</sup>。② CIT 的治疗包括输注血小板和给予促血小板生长因子，输注血小板是快速且有效的方法，降低了重度血小板减少患者大出血的风险和死亡率，但其作用维持时间短，且增加血液传播性疾病的风险，还可能产生血小板抗体造成无效输注或输注后产生免疫反应。

重组人白细胞介素 -11 (recombinant human interleukin-11, rhIL-11)、rhIL-11 衍生物 [ rhIL-11 ( I ) ] 和重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 是目前中国国家食品药品监督管理局批准的用于治疗肿瘤相关血小板减少的药物 (表 7)<sup>[46]</sup>。

(3) 化疗相关贫血 (chemotherapy-related anemia, CRA) 的防治：CRA 的发病机制尚未明确，研究发现有些化疗药物可阻断红系前体细胞的合成，有些促进红细胞凋亡，或者通过肾脏损伤减少内源性促红细胞生成素<sup>[47]</sup>。CRA 的发生率及程度与化疗药物、方案、肿瘤类型和化疗周期等均有关，且随着化疗周期的重复而逐渐蓄积和加重。CRA 的防治主要包

括补充铁剂、促红细胞生成和输血治疗。当血红蛋白  $< 60 \text{ g/L}$ ，且出现心动过速、呼吸急促等症状或者心脏病等合并症时，

建议红细胞输注，促红细胞生成素和补充铁剂适合所有程度的贫血患者<sup>[47]</sup>。

表 7 子宫肉瘤化疗相关血小板减少症的治疗<sup>[46]</sup>

是否出血	不同状态血小板减少	治疗推荐*
伴有出血	出血量大且与 CIT 高度相关	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 输注血小板</li> <li>• 血小板 +rhTPO</li> </ul>
	出血量不大且与 CIT 相关性低	处理同不伴出血
不伴出血	血小板计数 $< 10 \times 10^9/\text{L}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 预防性输注血小板</li> <li>• 血小板 +rhTPO</li> </ul>
	$10 \times 10^9/\text{L} < \text{血小板计数} < 75 \times 10^9/\text{L}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rhTPO</li> <li>• rhIL-11</li> </ul>
	$75 \times 10^9/\text{L} < \text{血小板计数} < 100 \times 10^9/\text{L}$	密切观察血小板及出血情况

注：\* 治疗推荐：1 类。

### 3. 蒽环类药物所致心脏毒性的防治

蒽环类药物是子宫肉瘤常用的化疗药，疗效确切，占据重要的治疗地位。但蒽环类药物具有严重而独特的心脏毒性。尤其需要警惕的是蒽环类药物的心脏毒性呈渐进性和不可逆性，特别是初次使用就可能造成心脏损伤，因此，蒽环类药物没有绝对的“安全剂量”<sup>[48]</sup>。患者接受蒽环类药物化疗前需常规进行心脏功能的检测和评估，以兼顾化疗方案的有效性和安全性。

心脏评估的常用方法包括体格检查、生物标志物、心电图和超声心动图检查，而心脏磁共振成像、放射性核素显像和心内膜心肌活检等方法的局限性明显，应用受限。体格检查可以发现心律失常和心衰的体征。生物标志物 cTnI、cTnT、BNP 和 NT-proBNP 等是评估和辅助诊断心脏毒性的重要指标，用于心肌损伤的早期识别和预后判断，但是，这些指标的最佳阳性阈值和监测频率尚无定论<sup>[49]</sup>。

心电图检查可以发现心律失常和 QT 间期变化，并提供心

肌缺血、梗死等信息。超声心动图检查左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 是评估左心室功能, 监测心脏毒性的最常见工具, 如有条件可加做左心室总体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 检查, GLS 是目前早期监测心脏毒性的最敏感指标<sup>[50]</sup>。当 LVEF 下降  $\geq 10\%$  且 LVEF  $< 50\%$ , 提示出现肿瘤治疗相关心功能不全, 即化疗心脏毒性, 建议暂停蒽环类药物, 同时启动心脏保护治疗<sup>[51]</sup>。而 LVEF 下降  $\geq 10\%$  且 LVEF  $\geq 50\%$  和 (或) GLS 下降  $\geq 15\%$  为亚临床心肌损伤, 可在心脏保护治疗的基础上继续给予蒽环类药物治疗<sup>[52-53]</sup>。当 LVEF 下降  $< 10\%$  且 LVEF  $< 50\%$ , 或者基线 LVEF  $< 40\%$ , 积极进行心脏保护治疗, 肿瘤科和心血管内科医师协作, 评估是否继续抗肿瘤治疗<sup>[52-53]</sup>。当基线  $40\% \leq \text{LVEF} < 50\%$ , 肿瘤科和心血管内科医师协作, 进行心脏保护治疗的同时, 评估是否调整化疗药物剂量或方案<sup>[51]</sup>。

蒽环类药物导致心脏毒性的机制尚未明确, 研究发现其可以通过产生氧自由基和抑制拓扑异构酶 II  $\beta$  导致 DNA 双链断裂这两个途径损伤心脏<sup>[48]</sup>。根据心脏毒性出现的时间, 分为急性、慢性和迟发性; 临床表现包括心力衰竭、冠状动脉疾病、心动过缓、窦性心动过速、房室传导阻滞、心房颤动、室上性心动过速、室性心动过速/心室颤动、急性心肌炎等<sup>[51]</sup>。蒽环类药物心脏毒性的防治策略包括限制/降低最大累积剂量 (多柔比星  $< 360 \text{ mg/m}^2$ 、表柔比星  $< 720 \text{ mg/m}^2$ ), 采用持续泵注改变传统静脉滴注的给药方式, 改变药物剂型 (脂质体

多柔比星), 应用心脏保护药物  $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂、右雷佐生等<sup>[48]</sup>。目前只有右雷佐生经验证有效, 且国内外指南广泛推荐用于预防蒽环类药物导致的心脏毒性, 每次用蒽环类药物化疗前先用右雷佐生, 30 分钟内静脉滴注完后立即给予蒽环类药物, 推荐剂量比为右雷佐生: 多柔比星为 20:1, 右雷佐生: 表柔比星或脂质体多柔比星为 10:1。一旦出现了蒽环类药物导致的心脏毒性, 肿瘤科医师应该和心内科医师积极协作, 力争安全处理相关心脏毒性。

#### 4. 蒽环类药物外渗的防治

蒽环类药物属于发泡性化疗药, 如果渗到血管外间隙, 可产生由药物-细胞 DNA 复合物介导的组织损伤的连续循环, 导致更广泛的损伤, 造成局部组织红肿、硬结及疼痛, 严重者可出现局部皮肤及皮下组织溃疡、坏死, 甚至损伤肌腱、神经和血管, 导致神经压迫综合征、永久性关节僵硬、挛缩和神经功能障碍<sup>[54]</sup>。因此, 意外渗漏是蒽环类药物的严重并发症, 推荐通过中心静脉通路装置 (central venous access devices, CVAD) (包括中心静脉导管、经外周置入中心静脉导管和输液港) 而不是外周静脉输注蒽环类药物, 以尽量减少药物外渗的风险。

蒽环类药物化疗前需充分评估患者静脉输液外渗的风险因素, 包括: ①静脉小和 (或) 脆弱, 或可用的静脉有限。②肥胖患者, 建立静脉通路的难度大或穿刺导管移位风险高。

③既往多次化疗或多次静脉穿刺导致静脉硬化。④输注时间较长。⑤短时间内大量输注。⑥患者存在认知或神经系统缺陷，无法感知给药部位的疼痛或不能对这种疼痛做出反应。合并风险因素的患者使用蒽环类药物，确保通过 CVAD 输注。但 CVAD 不能绝对避免意外渗漏，尤其是 CVAD 长时间留置、移位、反复穿刺放置等情况下，仍有外渗损伤的病例报道。

(1) 预防措施：预防是避免药物外渗损伤的最佳方法。欧洲肿瘤护理协会 (European Oncology Nursing Society, EONS) 制定了化疗药物外渗预防指南<sup>[55]</sup>。相关预防措施包括采用外周静脉通路给药时，要选择大而完好的静脉，首选前臂的贵要静脉、头静脉和前臂正中静脉，发泡性化疗药不应选择肘前窝或手背静脉，要避免硬化、血栓或瘢痕形成的部位，以及有循环障碍的肢体或既往放疗的区域。针头要固定牢靠且易于观察。CVAD 置入患者，给药前应确认 CVAD 位置正确，若注入冲洗液不顺畅、不能回抽血液或患者诉疼痛，应仔细评估导管位置。输注前后，用生理盐水或 5% 葡萄糖溶液冲洗静脉通路。嘱患者若输注部位出现疼痛、渗漏或其他感觉变化，以及出现胸痛或呼吸困难，应立刻通知医护。

(2) 处理步骤：①立即停止输液，避免冲管增加外渗部位的压力。②将针头留置在原位，尽量回抽外渗液体。③抬高患肢，局部冰敷或冷敷，可使血管收缩，减少药物扩散及局部损伤范围，减轻局部炎症和疼痛。④伴有中度至重度疼

痛的患者，给予药物镇痛。⑤药物解毒，欧洲药物评审组织和美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 都已批准右雷佐生用于治疗蒽环类药物外渗所致损伤。应在外渗后 6 小时内尽快静脉注射右雷佐生解毒，选非外渗侧的肢体静脉通路输注右雷佐生 3 次，前 2 次剂量均为  $1000 \text{ mg/m}^2$ ，第 3 次剂量为  $500 \text{ mg/m}^2$ ，首次在外渗后 6 小时内输注，随后在外渗后 24 小时和 48 小时分别输注，每次输注持续 1 ~ 2 小时，3 次的最大剂量分别不超过 2000 mg、2000 mg 和 1000 mg<sup>[56]</sup>。如外周静脉通路外渗后不能立即使用右雷佐生，则用二甲亚砜 (99%) 涂抹于渗漏区的皮肤，4 ~ 8 小时重复 1 次，连续 7 ~ 14 天<sup>[57]</sup>。目前尚无证据表明右雷佐生联合二甲亚砜会有额外获益，因此不推荐两者同时使用。⑥外科干预，当外渗部位出现组织坏死或溃疡时，需要清创、植皮或皮瓣移植，外科干预的最佳时机仍有争议。尽管保守治疗能解决程度较轻的外渗而避免外科干预，但 EONS 指南推荐尽快请外科会诊，酌情切除受损组织或者皮下积液外科引流。一些医师建议尽早进行外科干预，防止发生溃疡，减少后续复杂的外科手术治疗。但最终导致溃疡的发疱剂外渗事件占比不到 1/3，因此通常推荐保守治疗。手术指征包括保守治疗失败、红斑和肿胀及疼痛持续、存在大面积组织坏死或溃疡。目前有关 CVAD 外渗外科干预的研究很少，只有病例报道。纵隔的浆膜层可能很好地防御了外渗导致的损伤，

因此发生在纵隔的外渗，可采取抗生素、镇痛药和胸膜腔引流的保守治疗。

## （二）子宫肉瘤免疫治疗的副作用及处理

子宫肉瘤免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗的相关毒性及处理：皮肤不良事件、胃肠毒性、肝脏毒性、关节痛和肌肉痛是ICI的常见不良反应，发生率取决于ICI的种类、剂量及是否联合使用，其中胃肠毒性是ICI治疗中断的常见原因。ICI治疗相关的内分泌毒性、胰腺炎、肺炎、神经毒性、血液毒性、肾脏毒性、心脏毒性和眼毒性等较少发生。多数ICI相关的毒性可以通过糖皮质激素治疗而改善，且不影响ICI的继续使用。如果发生严重或危及生命的毒性反应，则应永久停止使用ICI<sup>[58]</sup>。如果出现ICI输注反应，症状轻微或中等时，减慢输液速度或暂停输注等对症处理，严重输注反应，参照各种输注反应指南迅速处理。

## （三）子宫肉瘤靶向治疗的副作用及处理

子宫肉瘤的靶向治疗主要包括抗血管生成小分子酪氨酸

激酶抑制剂(TKI)和PARP抑制剂。

TKI的常见不良反应为高血压、蛋白尿、手足综合征、肝脏毒性、胃肠道反应、口腔炎、黏膜炎、疲劳乏力等，不同TKI药物和不同联合给药方式，不良反应的发生率也不同，在TKI治疗过程中需严密监测患者的出血相关症状和体征，以及血小板、凝血酶原时间等实验室检查结果，有出血风险及凝血功能异常的患者应慎用TKI<sup>[59]</sup>。如果出现严重(3~4级)不良反应，应暂停使用TKI治疗，对症处理，不良反应缓解后，可继续或减量使用<sup>[59]</sup>。

PARP抑制剂不良反应具有剂量相关性，常见副作用包括血液学毒性、胃肠道毒性及疲劳，多出现在开始服药的前3个月。在重度或危及生命的不良反应中，大部分是血液毒性，这也是导致减量、中断或停止用药的最常见原因。绝大多数神经系统毒性、胃肠道毒性和心血管毒性通过对症治疗可缓解，无须减量或停药，其他少见毒性包括呼吸道毒性、背痛和关节痛、色素沉着等。不良反应多表现为轻度或中度，可通过减量、暂停药物及对症治疗缓解<sup>[60]</sup>。

## 八、推荐等级

推荐等级及其意义见表 8。

表 8 中华医学会妇科肿瘤学分会推荐等级及其意义

推荐级别	代表意义
1 类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
2A 类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见存在争议
3 类	无论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧

注：如无特殊说明，均为 2A 类推荐。

## 参考文献

- [1] HENSLEY M L, CHAVAN S S, SOLIT D B, et al. Genomic landscape of uterine sarcomas defined through prospective clinical sequencing[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 ( 14 ) : 3881–3888.
- [2] VARGAS H A, AKIN O, ZHENG J, et al. The value of MR imaging when the site of uterine cancer origin is uncertain[J]. *Radiology*, 2011, 258: 785–792.
- [3] SOHAIB S A, HOUGHTON S L, MERONI R, et al. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis[J]. *Clin Radiol*, 2007, 62: 28–34, discussion 35–36.
- [4] LAKHMAN Y, KATZ S S, GOLDMAN D A, et al. Diagnostic performance of computed tomography for preoperative staging of patients with non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23: 1271–1278.
- [5] COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, et al. ESMO–ESGO–ESTRO endometrial consensus conference working group. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 16–41.
- [6] SALA E, ROCKALL A G, FREEMAN S J, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know[J]. *Radiology*, 2013, 266: 717–740.
- [7] 张璐芳, 蔡晶, 黄邦杏, 等. 术前如何鉴别诊断子宫肉瘤与子宫肌瘤[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35 ( 8 ) : 861–864.
- [8] 于澜, 王刚, 李志明, 等. 子宫内膜间质肉瘤的 CT 及 MRI 影像学表现 [J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39 ( 4 ) : 715–719.
- [9] 赵阳. 子宫腺肉瘤的 MRI 影像特征分析 [J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2021, 61 ( 1 ) : 52–56.
- [10] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [11] GHIRARDI V, BIZZARRI N, GUIDA F, et al. Role of surgery in gynaecological sarcomas[J]. *Oncotarget*, 2019, 10 ( 26 ) :

- 2561–2575
- [12] SHUSHKEVICH A, THAKER P H, LITTELL R D, et al. State of the science: uterine sarcomas. From pathology to practice[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159 ( 1 ) : 3–7.
- [13] LHEVEDER A, JONES B P, SASO S, et al. Conservative management of uterine adenosarcoma: lessons learned from 20 years of follow-up[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300( 5 ) : 1383–1389.
- [14] RICCIARDI E, PLETT H, SANGIORGIO V, et al. Adult primary cervical rhabdomyosarcomas: a multicentric cross-national case series[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30 ( 1 ) : 21–28.
- [15] KOSTOV S, KORNOVSKI Y, IVANOVA V, et al. New aspects of sarcomas of uterine corpus—a brief narrative review[J]. *Clin Pract*, 2021, 11 ( 4 ) : 878–900.
- [16] FRIEDLANDER M L, COVENS A, GLASSPOOL R M, et al. Gynecologic cancer intergroup ( GCIG ) consensus review for mullerian adenosarcoma of the female genital tract[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24 ( 9 Suppl 3 ) : S78–S82.
- [17] MUSS H B, BUNDY B, DISAIA P J, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide ( a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group ) [J]. *Cancer*, 1985, 55 ( 8 ) : 1648–1653.
- [18] KANJEEKAL S, CHAMBERS A, FUNG M F, et al. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 97 ( 2 ) : 624–637.
- [19] HENSLEY M L, BLESSING J A, 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.
- [20] JUDSON I, VERWEIJ J, GELDERBLOM H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 ( 4 ) : 415–423.
- [21] GARCIA-DEL-MURO X, LOPEZ-POUSA A, MAUREL J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a spanish group for research on sarcomas study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 ( 18 ) : 2528–2533.
- [22] DEMETRI G D, CHAWLA S P, VON MEHREN M, et al.

- Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 ( 25 ) : 4188–4196.
- [23] MOURIDSEN H T, BASTHOLT L, SOMERS R, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II /phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group[J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1987, 23 ( 10 ) : 1477–1483.
- [24] KUSHNER D M, WEBSTER K D, BELINSON J L, et al. Safety and efficacy of adjuvant single-agent ifosfamide in uterine sarcoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 78 ( 2 ) : 221–227.
- [25] ANDERSON S, AGHAJANIAN C. Temozolomide in uterine leiomyosarcomas[J]. *Gynecologic oncology*, 2005, 98 ( 1 ) : 99–103.
- [26] SCHOFFSKI P, CHAWLA S, MAKI R G, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387 ( 10028 ) : 1629–1637.
- [27] LOOK K Y, SANDLER A, BLESSING J A, 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.
- [28] FRIEDLANDER M, BENSON C, O'CONNELL R L, et al. Phase 2 study of anastrozole in patients with estrogen receptor/progesterone receptor positive recurrent low-grade endometrial stromal sarcomas: the PARAGON trial ( ANZGOG 0903 ) [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161 ( 1 ) : 160–165.
- [29] MOSSE Y P, VOSS S D, LIM M S, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a children's oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 ( 28 ) : 3215–3221.
- [30] PALMERI M, MEHNERT J, SILK A W, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high ( TMB-high ) and microsatellite instability ( MSI ) confirms their utility as immunotherapy biomarkers[J]. *ESMO Open*, 2022, 7 ( 1 ) : 100336.
- [31] WAGNER A J, RAVI V, RIEDEL R F, et al. Nab-sirolimus for patients with malignant perivascular epithelioid cell tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 ( 33 ) : 3660–3670.
- [32] DAMIROV F, MENGE F, HOHENBERGER P. Retroperitoneal perivascular epithelioid cell neoplasm ( Pecoma ) response to

- mtor kinase inhibition. A case report with literature review[J]. Georgian Med News, 2022, 332: 56–59.
- [33] BENSON C, RAY-COQUARD I, SLEIJFER S, et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: a retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072[J]. Gynecol Oncol, 2016, 142 ( 1 ) : 89–94.
- [34] KLOPP A, SMITH B D, 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.
- [35] ROBERTS M E, AYNARDI J T, CHU C S. Uterine leiomyosarcoma: a review of the literature and update on management options [J]. Gynecol Oncol, 2018, 151 ( 3 ) : 562–572.
- [36] 陶胜男, 周颖, 孙金, 等. 子宫肉瘤研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46 ( 3 ) : 249–252.
- [37] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms, V.1.2022 [ EB/OL ] .[2024–06–01]. <http://www.nccn.org/>.
- [38] MEYER L A, BOHLKE K, POWELL M A, et al. Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the american society for radiation oncology evidence-based guideline[J]. J Clin Oncol, 2015, 33: 2908–2913.
- [39] COON D, BERIWAL S, HERON D E, et al. High-dose-rate Rotte “Y” applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71: 779–783.
- [40] DE BOER S M, POWELL M E, MILESHKIN L, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17: 1114–1126.
- [41] RAZVI Y, CHAN S, MCFARLANE T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients[J]. Support Care Cancer, 2019, 27 ( 1 ) : 87–95.

- [42] 张玉. 化疗所致恶心呕吐的药物防治指南 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42 ( 5 ) : 457-473.
- [43] 秦叔逵, 马军. 中国临床肿瘤学会 ( CSCO ) 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南 ( 2021 ) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26 ( 7 ) : 638-648.
- [44] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 软组织肉瘤诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [45] BECKER P S, GRIFFITHS E A, ALWAN L M, et al. NCCN guidelines insights: hematopoietic growth factors, version 1.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18 ( 1 ) : 12-22.
- [46] 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 ( 2019 版 ) [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46 ( 18 ) : 923-929.
- [47] 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识 ( 2019 年版 ) [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46 ( 17 ) : 869-875.
- [48] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 蒽环类药物心脏毒性指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [49] PUDIL R, MUELLER C, CELUTKIENE J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the cardio-oncology study group of the heart failure association and the cardio-oncology council of the european society of cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22 ( 11 ) : 1966-1983.
- [50] ARMENIAN S H, LACCHETTI C, BARAC A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: american society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2017, 35 ( 8 ) : 893-911.
- [51] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [52] CURIGLIANO G, LENIHAN D, FRADLEY M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations[J]. Ann Oncol, 2020, 31 ( 2 ) : 171-190.
- [53] ZAMORANO J L, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUNOZ D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European society of cardiology ( ESC ) [J]. Eur Heart J, 2016, 37 ( 36 ) : 2768-2801.

- [54] SUSSER W S, WHITAKER-WORTH D L, GRANT-KELS J M. Mucocutaneous reactions to chemotherapy[J]. J Am Acad Dermatol, 1999, 40 ( 3 ) : 367-398, quiz 399-400.
- [55] PEREZ FIDALGO J A, GARCIA FABREGAT L, CERVANTES A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS clinical practice guidelines[J]. Ann Oncol, 2012, 23 ( Suppl 7 ) : vii167-173.
- [56] MOURIDSEN H T, LANGER S W, BUTER J, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene ( dexrazoxane ) : results from two prospective clinical multicentre studies[J]. Ann Oncol, 2007, 18 ( 3 ) : 546-550.
- [57] PEREZ-FIDALGO J A, CERVANTES A. Reply to comment on: management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS clinical practice guidelines[J]. Ann Oncol, 2013, 24 ( 4 ) : 1129-1130.
- [58] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南 ( 2023 版 ) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2023, 9 ( 2 ) : 67-98.
- [59] 中国临床肿瘤协会 ( CSCO ) 妇科肿瘤专家委员会. 抗血管生成小分子酪氨酸激酶抑制剂在复发转移或晚期妇科肿瘤临床应用的中国专家共识 ( 2022 版 ) [J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15 ( 1 ) : 1-10.
- [60] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南 ( 2022 版 ) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8 ( 3 ) : 67-77.

# 讨论

## 一、概述

子宫肉瘤是罕见的恶性间充质肿瘤，约占所有子宫体恶性肿瘤的3%，组织学类型包括高级别和低级别子宫内膜间质肉瘤（ESS）、未分化子宫肉瘤（UUS）、子宫平滑肌肉瘤（uLMS）和其他类型，如血管周上皮样细胞肿瘤（PEComa）<sup>[1]</sup>。据2012年对1970—2011年数据的系统回顾显示，LMS是最常见的亚型（63%），其次是ESS（21%）和不太常见的亚型，如UUS<sup>[2]</sup>，更罕见的亚型包括腺肉瘤、横纹肌肉瘤（rhabdomyosarcoma, RMS）和PEComa<sup>[3]</sup>。癌肉瘤既往被归类于肉瘤中，但目前认为其中肉瘤成分可能来源于上皮细胞前体，因此被视为高级别上皮性癌，并据此进行治疗<sup>[4]</sup>。

子宫肉瘤病因尚不明确。流行病学资料显示，uLMS在非洲裔美国女性中发病率更高<sup>[5]</sup>，长期使用他莫昔芬可使发病风险增加3倍<sup>[6]</sup>；接受盆腔放射治疗者远期继发子宫肉瘤风险也明显升高<sup>[7]</sup>；此外，遗传性视网膜母细胞瘤<sup>[8]</sup>及遗传性p53突变[利-弗劳梅尼综合征（Li-Fraumeni syndrome）]<sup>[9]</sup>患者发生LMS的风险均增加。对子宫肉瘤患者通常不进行林

奇综合征筛查。

由于影像学检查难以在术前辨别子宫体肿瘤的良恶性，许多患者就诊时常被诊断为子宫良性疾病<sup>[10]</sup>，术前活检及术中冰冻在诊断子宫肉瘤方面也具有一定局限性，子宫肉瘤常在术后病理学检查时才得以确诊，这为子宫肉瘤规范诊治带来一定难度。子宫肉瘤组织学类型复杂，一些类型（uLMS、HGESS、UUS、伴有肉瘤过度生长的腺肉瘤）预后较差，而另一些类型（LGESS、无肉瘤过度生长的腺肉瘤）则预后良好<sup>[11]</sup>。肿瘤分期是子宫肉瘤患者最重要的预后因素。基于子宫肉瘤发病率低且缺乏高级别循证医学证据支持，目前尚未达成最佳治疗方案的共识，病理学家的经验对于准确诊断至关重要。同时，分子检测也成为子宫肉瘤诊断的重要依据。

在子宫肉瘤诊断中，强烈推荐妇科病理专家对不同组织病理学特征进行评估。既往子宫肉瘤的诊断主要依赖组织病理学标准，但由于这些肿瘤的组织病理学特征可有重叠，常出现组织病理学分类困难的病例。近年，由于二代测序等技

术的发展, 鉴定出多个子宫肉瘤亚型的遗传特征, 分子检测(如特征性的基因易位)可帮助鉴别组织学诊断分类困难的病例, 并提供可能的治疗靶点。对于转移性肿瘤, 全面的基因组分析和(或)FDA批准的检测可为罕见泛肿瘤靶向治疗提供有用信息, 建议至少检测 NTRK、MSI 和 TMB。

## 二、病理特征

### (一) 低级别和高级别子宫内膜间质肉瘤

ESS 由类似增殖期子宫内膜间质的细胞组成<sup>[3, 12]</sup>。2014 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类(第 4 版)》中首次将 LGESS 和 HGESS 视为不同组织学类型, 二者具有不同的组织病理学特征、临床行为和分子特征。2020 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类(第 5 版)》将 *BCOR* 基因异常的肉瘤认定为 HGESS 的一个独特亚型<sup>[13]</sup>。LGESS 通常表现为较低级别的早期肿瘤, 有明显的指状肌层浸润模式, 通常存在 LVSI, 很大一部分 (> 50%) 出现 *JAZF1*、*PHF1* 或 *EPCI* 基因融合<sup>[14-17]</sup>。LGESS 的诊断可通过 FISH 和(或)靶向 RNA 测序鉴定相关基因融合来确定, 但缺乏基因重排或融合也不能排除诊断。值得注意的是, 极少数情况下, LGESS 可转化为 HGESS (无论是在初次诊断还是复发时), 需组织病理学和分子检测确

定(如 *JAZF1* 或 *PHF1* 易位)。

与 LGESS 相比, HGESS 更具侵袭性, 淋巴结转移率略高, 预后较差, 呈扩张性、渗透性或浸润性生长等多种侵袭模式。最新研究发现, HGESS 主要包括 YWHAE 型和 BCOR 型。YWHAE 型基因特征是 *YWHAE-NUTM2* (又称 *YWHAE-FAM22A/B*) 基因融合, 可见 LGESS 成分; BCOR 型基因特征是 *ZC3H7B-BCOR* 基因融合和 BCOR 内部串联重复 (BCOR-ITD)。BCOR 型肿瘤的组织病理学特征表现为高级别梭形细胞镶嵌在黏液样基质中, cyclin D1 呈弥漫强阳性, CD10、ER 和 PR 呈不同程度阳性<sup>[18]</sup>。BCOR 型 LGESS 和黏液型 LMS 在组织形态学上具有相似性, 某些情况下, cyclin D1、BCOR、CD10 免疫组化 (IHC) 检测和 *BCOR* 基因异常的分子检测有助于鉴别诊断。目前尚不清楚不同类型 HGESS 在预后和(或)对化疗反应性方面是否有差异。

### (二) 未分化子宫肉瘤

UUS 是一类异源的、高级别、高侵袭性肉瘤, 其镜下特征是上皮样细胞和(或)梭形细胞均匀或多形性的肌层浸润, 无法达到其他子宫间质肿瘤特征性的诊断标准, 通常作为排除性诊断。使用多种检测途径(病理特征结合大量 IHC 分析和 NGS 分子检测等)排除其他类型子宫间质肿瘤后, 可考虑诊断 UUS。如缺乏平滑肌分化的 HGESS 常被误诊为 UUS<sup>[19]</sup>,

在做出 UUS 诊断之前，需对 *BCOR* 基因异常进行分子检测，有助于排除 HGESS 诊断。

SMARCA4 缺陷型子宫肉瘤（SMARCA4-deficient uterine sarcoma, SDUS）是 UUS 的一个亚群，具有独特的组织形态学特征（如栅栏状结构），同时存在双等位基因 *SMARCA4* 突变失活，导致 *SMARCA4/BRG1* 表达缺失。这些肿瘤极具侵袭性，好发于较年轻的患者<sup>[20]</sup>。建议通过 IHC 和（或）DNA 测序分析 *SMARCA4/BRG1* 以确诊具有其他形态学和免疫表型特征的 SDUS。然而，单纯 *SMARCA4/BRG1* 蛋白表达缺失并不能支持 SDUS 的诊断，其他侵袭性恶性肿瘤（如未分化子宫内膜癌）也可出现该蛋白的缺失表达。

### （三）子宫平滑肌肉瘤

LMS 根据形态学特征分为 3 种亚型：普通型、上皮样和黏液型。主要诊断标准依赖细胞异型性、有丝分裂象和肿瘤凝固性坏死情况。虽然不同亚型形态学特征不同，但均不同程度表达平滑肌标志物，如 desmin、SMA 和 caldesmon。建议行平滑肌标志物的 IHC 以支持 LMS 诊断，特别是怀疑黏液型或上皮样 LMS 时。

黏液型 LMS 在形态学上可能与 *BCOR* 基因异常的 HGESS 或炎性肌纤维母细胞瘤相似，因 *BCOR* 蛋白在 HGESS 中常高表达，建议 IHC 检测 cyclin D1 和（或）*BCOR* 协助鉴别

HGESS。约 25% 黏液型 LMS 存在 *PLAG1* 基因融合，因此，平滑肌标志物阳性（IHC 测定）及 *PLAG1* 重排（FISH 检测或 RNA 测序）支持黏液型 LMS 的诊断。

上皮样 LMS 在形态学和平滑肌标志物表达方面与 PEComa 相似，应用 IHC 检测 HMB45 和 melanA 可协助诊断 PEComa，HMB45 阳性对诊断 PEComa 敏感度好，而 melanA 阳性具有特异性。然而，具有肌黑色素细胞分化的子宫间叶肿瘤仅通过 IHC 进行分类仍具有挑战性，有研究支持应用基因组分析协助分类<sup>[21]</sup>。

### （四）类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤

UTROSCT 是一类罕见的性索样分化肿瘤，缺少 ESS 中常见的基质成分。大多数肿瘤可测出 *ESR1* 或 *GREB1* 基因融合<sup>[22-23]</sup>。UTROSCT 常对多种生物标志物呈阳性反应，建议采用包括性索间质标志物（如 inhibin、calretinin、SF1、FOXL2）在内的多种生物标志物进行 IHC 检测。应用 FISH 检测或 RNA 测序对 *ESR1* 或 *GREB1* 基因融合进行检测有助于确定诊断。这类肿瘤中约 25% 是恶性的，凝固性坏死、高有丝分裂指数和 *GREB1* 基因融合可能与恶性行为有关。

### （五）横纹肌肉瘤

横纹肌肉瘤（RMS）是一种侵袭性、异质性肿瘤，在成

年患者中极为罕见。RMS 分为腺泡型、胚胎型和多形型，3 种亚型均表达肌源性生物标志物（如 myogenin、MyoD1）<sup>[24]</sup>，因此肌源性生物标志物的弥漫性表达有助于确诊 RMS。不同亚型预后不同，胚胎型 RMS 预后最好。不同亚型的分子特征亦不相同，*FOXO1* 融合出现在腺泡型 RMS 中，而 *PIK3CA* 和 *p53* 突变则出现在多形型 RMS 中，高达 95% 的胚胎型 RMS 存在 *DICER1* 突变。进行病理诊断时应进行广泛取样，以排除上皮成分，以及伴有异源性横纹肌肉瘤分化的癌肉瘤和腺肉瘤。对于伴横纹肌肉瘤分化的腺肉瘤，应用 FISH 检测和（或）RNA 测序对 *FOXO1* 融合进行分析可帮助鉴别腺泡型 RMS。

### 三、评估和分期

子宫肉瘤历来分期较为复杂，美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）肿瘤-淋巴结-转移（TNM）分期<sup>[25]</sup>是目前国际上最为通用的分期系统，最早由法国人 Pierre Denoix 于 1943—1952 年提出，随后 AJCC 和国际抗癌联盟逐步开始建立国际性的分期标准，并于 1968 年

正式出版了第 1 版《恶性肿瘤 TNM 分期》手册，每隔 6~8 年更新 1 次，以纳入国际医学研究者自分期研究得出的新结论。

FIGO 为妇科肿瘤专门制定了一套分期系统——FIGO 临床分期，是世界上应用最广泛的妇科恶性肿瘤分期系统。2009 年，FIGO 首次对子宫肉瘤进行了单独分期；2015 年，FIGO 根据组织学起源将子宫肉瘤分为子宫内间质肉瘤、平滑肌肉瘤和子宫腺肉瘤，并分别应用不同的分期标准，对此部分专家组存在争议。平滑肌肉瘤来源于子宫肌层或子宫血管的平滑肌细胞，可单独存在或与平滑肌瘤并存；子宫内间质肉瘤来源于子宫内间质细胞；子宫腺肉瘤来源于苗勒管衍生物中分化最差的子宫内间质组织。若以组织学起源分类，子宫内间质肉瘤与子宫腺肉瘤均来源于子宫内间质，且临床上直径超过 5 cm 的子宫内间质肉瘤较少见，故可否将子宫内间质肉瘤与子宫腺肉瘤归于同一分期标准值得深入探讨。

子宫肉瘤初始治疗的实验室检查需包含血五分类、生化检验及 CA12-5；推荐行肺功能及胸部、腹部、盆腔 CT/MRI 检查<sup>[26]</sup>；检查结果不明确者可行颈部、胸部、腹部、盆腔、腹股沟 FDG-PET/CT 检查；对于肿瘤转移患者需根据症状等临床表现选择其他影像学检查。

## 四、初始治疗

### （一）子宫肉瘤手术治疗选择

经病理学专家审核确认子宫肉瘤的类型至关重要。初始评估应包括胸部、腹部、盆腔 CT 或 MRI/CT 联合检查，以确定肉瘤是否局限于子宫或存在子宫外病变。盆腔 MRI 用于评估局部肿瘤的范围，或用于子宫或附件未切除或未完全切除（即子宫次全切除术、子宫肌瘤切除术、可能的肿瘤破碎、腹腔内碎瘤）者评估有无肿瘤残留。可使用全身 FDG-PET/CT 判断有无远处转移。

若经全面评估可手术，子宫肉瘤首选初始治疗是行全子宫切除术联合（或不联合）双侧输卵管卵巢切除术（bilateral salpingo-oophorectomy, BSO），需确保子宫完整切除，禁忌腹腔内碎瘤<sup>[27]</sup>。对于全子宫切除术后意外诊断的子宫肉瘤，或存在标本破碎的病例，建议行影像学检查并考虑再次探查，再次手术切除范围应根据临床情况和术中发现个体化决定。是否进行淋巴结切除仍存争议<sup>[28-30]</sup>，高级别子宫肉瘤倾向于血行转移至肺部，淋巴结转移并不常见。

推荐对 LMS、ESS 和腺肉瘤进行 ER/PR 检测来指导卵巢处理，特别是对于年轻未绝经患者。一般来说，LGESS 和（或）表达 ER/PR 的肿瘤首选 BSO。一项针对 786 例患者的系统评价和荟萃分析报告指出，保留卵巢组的肿瘤复发率为 46.8%，

而 BSO 组的复发率为 24.2%<sup>[31]</sup>。另一项多中心回顾性研究中，接受 BSO 组与保留卵巢组的 PFS 分别为 38 个月和 11 个月（ $P=0.071$ ）<sup>[32]</sup>。对希望保留内分泌功能的早期 LMS 患者，在进行充分评估告知风险后，ER/PR 阴性者可选择保留卵巢<sup>[33]</sup>。

对有生育要求的子宫肉瘤患者实施保留生育功能的手术应格外谨慎。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，仅见于一些个案报道。一般来说，恶性程度高的子宫肉瘤，如 uLMS、HGESS 及 UUS 等，均不主张实施保留子宫的手术，仅在少数恶性程度低，如早期 LGESS、腺肉瘤或横纹肌肉瘤患者中有相关报道。对于 I 期、年轻、有强烈生育需求的患者，在充分评估生育能力、不伴有子宫外转移病灶，且患者明确知情同意、愿意承担风险的前提下，可谨慎进行保留生育手术，强调术后需严密随访，推荐完成生育后尽早行标准手术治疗<sup>[34]</sup>。

对于无法手术的子宫肉瘤，可选择的治疗包括全身治疗和（或）姑息性 EBRT 联合（或不联合）近距离放疗。

### （二）子宫肉瘤术后辅助治疗的选择

#### 1. 低级别子宫内间质肉瘤

LGESS 是激素依赖性低度恶性肿瘤，ER/PR 表达约 80%。I 期 ESS 推荐辅助治疗方案包括全子宫 BSO 或观察（尤其针对绝经或已行 BSO 患者）。建议对 II~IV 期 ESS 术后辅

助雌激素阻断治疗<sup>[35]</sup>。II~IV A 期患者可考虑辅助放疗。对于 IV B 期患者可尝试姑息性放疗。放疗有助于降低局部复发，但对于总生存无明显改善<sup>[36-37]</sup>。

基于子宫腺肉瘤与 LGESS 的组织学相似性，辅助治疗的选择建议参考 LGESS。对于晚期子宫腺肉瘤伴肉瘤过度生长，建议行全子宫及双附件切除术后辅助化疗和放疗。

芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors, AIs）是 LGESS 及腺肉瘤不伴肉瘤过度生长患者术后首选辅助治疗方式<sup>[38]</sup>，不推荐 LGESS 接受雌激素替代疗法及他莫昔芬治疗<sup>[39]</sup>。对于复发或不可切除的 LGESS，也建议使用雌激素阻断剂<sup>[40]</sup>。雌激素阻断治疗尤其适用于肿瘤负荷小、生长缓慢的 ER/PR 阳性子宫肉瘤。芳香化酶抑制剂在子宫内间质肉瘤中 3 个月缓解率达 73%<sup>[38]</sup>。一项在 ER 和（或）PR 阳性子宫 LMS 患者中使用来曲唑的小型前瞻性研究表明，12 周无进展生存率为 50%<sup>[41]</sup>；ER/PR 阳性 LGESS 对孕激素的反应时间可达 18~180 个月<sup>[42]</sup>；二线药物还可选择促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone, GnRH）类似物，疾病控制率达 72.7%<sup>[41]</sup>。此外，还可使用醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮（2B 类），有效率达 86.9%<sup>[43]</sup>。

## 2. 高级别子宫内间质肉瘤、平滑肌肉瘤、未分化子宫肉瘤、血管周上皮样瘤

高级别子宫内间质肉瘤、平滑肌肉瘤和未分化子宫肉

瘤的辅助放疗目前尚存争议，有限的回顾性研究提示放疗有助于控制局部病变，但不改善总体生存<sup>[44-45]</sup>。I~II 期平滑肌肉瘤术后行盆腔放疗较观察组预后无明显改善<sup>[46]</sup>。因此，I 期平滑肌肉瘤和未分化子宫肉瘤不推荐放疗，晚期患者辅助放疗需个体化。

同样，目前高级别子宫内间质肉瘤、平滑肌肉瘤和未分化子宫肉瘤辅助化疗的作用尚不明确。尽管如此，对于高复发风险的子宫肉瘤仍建议应用全身治疗。对于 I 期高级别子宫内间质肉瘤、平滑肌肉瘤和未分化子宫肉瘤完全切除后的辅助治疗的选择包括：①观察（最优选）。②化疗（2B 类）。③若 ER 阳性可考虑雌激素阻断。对于 II~III 期患者复发风险增加，可适当选择辅助放疗 / 化疗，完全切除术后切缘阴性者可考虑观察随访。

## 3. 晚期、转移 / 复发或手术无法切除子宫肉瘤的全身治疗

高级别子宫肉瘤全身治疗推荐的一线治疗方案包括多柔比星单药、吉西他滨 / 多西他赛、多柔比星 / 异环磷酰胺、多柔比星 / 达卡巴嗪联合治疗。多柔比星单药是治疗 uLMS 的有效方案，研究表明其缓解率达 22%（5% 完全缓解、17% 部分缓解）、疾病稳定率为 55%、中位无进展间隔为 3.2 个月、中位生存期为 6.7 个月，其优点为毒性作用小，单药用药方案简单易操作，患者依从性更好<sup>[47]</sup>。吉西他滨 / 多西他赛联合治疗推荐作为平滑肌肉瘤的首选方案，总体客观缓解率为 27%，

完全缓解率为 6.3% (3/48)，部分缓解率为 20.8% (10/48)，其中 50% (24/48) 的患者病情稳定（中位持续时间为 5.4 个月）；73% 的患者在 12 周时无进展，52% 的患者在 24 周时无进展，中位无进展生存期（mPFS）为 5 个月以上，有客观反应的患者中位持续时间为 9 个月以上。但联合用药全身毒性作用显著强于单药治疗，主要表现为骨髓抑制，包括血小板减少、中性粒细胞减少、贫血，以及少见的肺毒性<sup>[48]</sup>。

多柔比星 / 曲贝替定推荐作为平滑肌肉瘤的一线治疗。一项针对 150 例平滑肌肉瘤患者（包括 67 例子宫平滑肌肉瘤和 83 例软组织平滑肌肉瘤）的 III 期临床研究（LMS-04）结果显示，多柔比星 / 曲贝替定联合治疗的 mPFS 较多柔比星单药显著延长 6.2 个月。

多柔比星联合异环磷酰胺适用于平滑肌肉瘤，客观反应率为 26%<sup>[49]</sup>。一项大型随机对照 III 期试验显示，多柔比星联合异环磷酰胺与多柔比星单药相比总生存期（OS）无显著差异，PFS（7.4 个月）显著高于多柔比星单药组（4.6 个月），客观反应率（26%）高于多柔比星单药，但白细胞减少发生率（43%）显著高于多柔比星单药组（18%）<sup>[49]</sup>。

曲贝替定作为二线推荐治疗用药，应用于先前接受过含蒽环类药物治疗的不可切除或转移性 uLMS。III 期临床研究数据显示，在蒽环类药物治疗后转移进展的平滑肌肉瘤患者中应用曲贝替定单药治疗，mPFS 为 4.2 个月，较达卡巴嗪单药

治疗的 1.5 个月显著延长了 2.7 个月，但二者 OS 无统计学差异（14.4 个月 vs. 12.9 个月）<sup>[50-51]</sup>。曲贝替定单药治疗的客观缓解率为 16%，疾病稳定率为 35%，33% 的患者 6 个月无临床进展<sup>[52]</sup>。

其他二线化疗方案包括吉西他滨、表柔比星、达卡巴嗪、异环磷酰胺、替莫唑胺、艾日布林等单药治疗，以及吉西他滨 / 达卡巴嗪、吉西他滨 / 长春瑞滨等联合治疗。其中表柔比星单药的缓解率为 18%，但相比多柔比星，表柔比星毒性作用更小，常有骨髓抑制和脱发、呕吐等，两者 mOS 无统计学差异（41 周 vs. 48 周， $P=0.363$ ）<sup>[53]</sup>。吉西他滨单药化疗在子宫平滑肌肉瘤中不作为一线用药，吉西他滨单药客观反应率为 20.5%，在持续性或复发性子宫平滑肌肉瘤患者中表现出较好的反应率，可考虑作为二线联合用药<sup>[54]</sup>。替莫唑胺在 19 例软组织肉瘤患者的治疗中，2 例患者实现了客观缓解，疾病稳定率为 42%，其常见副作用有恶心、贫血、疲劳、碱性磷酸酶水平升高等，患者耐受性较好且副作用少，但反应率较低<sup>[55]</sup>。

艾日布林作为一种新型微管抑制剂，平滑肌肉瘤中有 31.6% 的患者 PFS 持续 12 周以上，脂肪肉瘤中为 46.9%（2B 类）<sup>[56]</sup>。目前正在开展的一项随机多中心 III 期试验，旨在比较艾日布林与达卡巴嗪单药在晚期脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤患者中的疗效，目前已发表的数据显示艾日布林 OS（13.5 个

月) 优于达卡巴嗪 (11.5 个月), 但艾日布林组发生不良事件和死亡比例 (67% 和 4%) 高于达卡巴嗪组 (56% 和 1%)<sup>[57]</sup>。

吉西他滨 / 达卡巴嗪联合治疗 3 个月缓解率可达 56%, mPFS 为 4.2 个月, mOS 为 16.8 个月, 且严重毒性症状并不常见, 作为二线治疗方案具有一定作用价值<sup>[58]</sup>, 其他联合用药方案包括多柔比星 / 达卡巴嗪、吉西他滨 / 长春瑞滨 (2B 类)。

#### 4. 靶向与免疫治疗

存在 *NTRK* 基因融合的子宫肉瘤推荐应用拉罗替尼或恩曲替尼。文献报道, 存在 *NTRK* 基因融合的实体肿瘤患者中应用拉罗替尼, ORR 为 75%, 中位缓解持续时间 (median duration of remission, mDOR) 为 49.3 个月, 中位 PFS 为 35.4 个月, 36 个月的 OS 为 77%; 恩曲替尼反应率为 57%, mDOR 为 10.4 个月, mPFS 为 11.2 个月, mOS 为 21 个月; 但使用酪氨酸激酶抑制剂前仍需基因测序以确定 *NTRK* 基因融合<sup>[59]</sup>。

携带间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合的炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT) 推荐应用克唑替尼、色瑞替尼、布吉他滨、劳拉替尼、阿来替尼。文献报道, 使用克唑替尼的总体反应率达 86%, 36% 的患者完全缓解, 大多数患者在 4 周内部分缓解; 最常见的药物相关不良事件是中性粒细胞计数减少, 在 IMT 患者中发生率为 43%, 但该研究样本量少, 且需进行基因测序以明确是否存在 ALK 重排<sup>[60]</sup>。

经病理确诊的 PEComa 一线治疗首选白蛋白结合型西罗莫司, 其他二线治疗可选择 mTOR 抑制剂, 如西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司。文献报道, 西罗莫司反应率为 39%, 药物起效迅速且不良事件为 1 级或 2 级, mPFS 为 10.6 个月, mOS 为 40.8 个月, 但该治疗方式依赖于 *TSC2* 基因突变的鉴定<sup>[61]</sup>。

研究显示, 帕唑帕尼是特异性靶向血管内皮细胞生长因子受体的新型抗肿瘤药物, 在子宫平滑肌肉瘤中缓解率为 11%, mPFS 为 3.0 个月, mOS 为 17.5 个月, 总体缓解率低<sup>[62]</sup>。

TMB-H 手术无法切除或全身多处转移的初治或复发患者, 在没有更满意的治疗方法时可选择帕博利珠单抗治疗。FDA 基于多中心单臂研究结果批准了帕博利珠单抗用于 TMB-H 和微卫星不稳定性肉瘤患者, 研究结果显示其缓解率达 29%; 另一项研究显示, 57% 的患者反应持续  $\geq 12$  个月, 但前期需进行二代测序以明确适用患者<sup>[63-64]</sup>。

携带 *BRCA2* 突变的 uLMS 可使用 PARP 抑制剂治疗, 包括奥拉帕利、卢卡帕利和尼拉帕利。研究显示, 所有参与者均获得不同程度的缓解, 但研究例数少, 仍需大规模前瞻性研究验证, 且治疗依赖基因测序以确定 *BRCA2* 突变<sup>[65]</sup>。对于晚期复发患者, 常规治疗失败的情况下, 可进行基因检测, 尝试个体化靶向治疗, 并鼓励患者参加临床试验。

## 五、复发或转移患者的治疗

各种类型的子宫肉瘤复发率均较高<sup>[66]</sup>。针对晚期复发的患者，需在综合考虑肿瘤可切除性、既往有无放疗史、肿瘤复发部位和肿瘤恶性程度的前提下，制定个体化治疗策略。

### （一）局部复发患者的治疗

局部复发是指复发部位在阴道/盆腔，影像学显示没有远处转移，建议手术和放疗。既往未接受过放疗的局部复发患者可选择手术 ± 术中放疗。术前可考虑先行盆腔外照射放疗和（或）全身治疗，如患者无法达到满意减瘤，术后残余病灶可考虑术后盆腔外照射放疗（± 近距离放疗）和（或）全身治疗。对于不适合手术的患者，可选择放疗，盆腔外照射放疗应与近距离放疗和全身治疗并用。无论是手术治疗还是放疗，均应在初始治疗后考虑进一步的全身辅助治疗。

既往接受过放疗的局部复发患者，治疗选择包括：①手术切除的同时，联合术中放疗和（或）全身治疗；②全身治疗。③再次盆腔外照射放疗和（或）近距离放疗。回顾性分析子宫内间质肉瘤患者资料表明，肿瘤细胞减灭术改善了复发患者的总生存率<sup>[67-68]</sup>。

### （二）复发转移患者的治疗

对于出现远处转移的患者，建议全身治疗 ± 姑息性盆腔外照射放疗和（或）最佳支持治疗。对于孤立的、可切除的转移灶，选择手术切除或其他消融治疗，如射频消融术、立体定向放疗。孤立性转移病灶切除是治疗转移性复发子宫平滑肌肉瘤患者的有效方法，复发时间较长的子宫平滑肌肉瘤患者在转移病灶切除术后的生存率可能会提高，患者在术前或术后可选择辅助放疗和（或）全身治疗<sup>[69]</sup>。对于术后影像学提示无残余病灶、达到完全切除的患者，可随访观察。对于低级别子宫内间质肉瘤和腺肉瘤患者，复发后再次手术仍可获益<sup>[3, 70]</sup>。癌肉瘤和高级别子宫内间质肉瘤复发后支持再次手术的相关证据较少。

对于转移灶无法切除的患者，可考虑全身治疗和（或）局部治疗，包括肿瘤定向体外放疗或局部射频消融<sup>[71-74]</sup>。对于复发的低级别子宫内间质肉瘤，全身治疗首选抗雌激素疗法。

高级别子宫肉瘤全身治疗首选方案包括单药多柔比星、吉西他滨联合多西他赛、多柔比星联合异环磷酰胺和多柔比星联合达卡巴嗪。多柔比星是治疗子宫平滑肌肉瘤的有效单一药物，其毒性低于联合用药方案<sup>[2]</sup>。

LMS-04 III期临床随机试验纳入了150例患者（67例子

宫平滑肌肉瘤和 83 例软组织平滑肌肉瘤），比较分析使用多柔比星联合曲贝替定与多柔比星单药作为一线治疗的益处，结果表明联合治疗组 mPFS 显著高于多柔比星单药治疗组（12.2 个月 vs. 6.2 个月， $HR=0.41$ ，95%  $CI$  0.29 ~ 0.58， $P < 0.0001$ ）。基于上述发现，专家组推荐采用多柔比星联合曲贝替定治疗平滑肌肉瘤患者。

对于既往接受过蒽环类药物治疗、病灶广泛转移或存在不可切除转移灶的晚期或复发患者，二线药物曲贝替定被列为首选方案。统计表明，曲贝替定已成为常规化疗方案治疗无效后的首选<sup>[75]</sup>。Ⅲ期临床试验数据显示，蒽环类药物治疗后仍进展的转移性脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤患者中，曲贝替定与达卡巴嗪相比，PFS 多获益 2.7 个月<sup>[51]</sup>。对 232 例子宫平滑肌肉瘤的随访亚组分析显示，曲贝替定组 PFS 为 4 个月、达卡巴嗪组为 1.5 个月（ $HR=0.57$ ，95%  $CI$  0.41 ~ 0.81， $P=0.012$ ），但两组总生存期无显著差异（13.4 个月 vs. 12.9 个月， $HR=0.89$ ，95%  $CI$  0.65 ~ 1.24， $P=0.51$ ）。其他推荐方案包括吉西他滨联合达卡巴嗪、吉西他滨联合长春瑞滨、达卡巴嗪、吉西他滨、表柔比星、异环磷酰胺、脂质体多柔比星、帕唑帕尼、替莫唑胺和艾瑞布林（2B 类）。

一项Ⅲ期临床试验分析比较了艾瑞布林和达卡巴嗪对 452 例

晚期平滑肌肉瘤或脂肪肉瘤患者生存结局的影响<sup>[76]</sup>，结果表明艾瑞布林和达卡巴嗪的 mOS 分别为 13.5 个月和 11.5 个月（ $HR=0.77$ ，95%  $CI$  0.62 ~ 0.95， $P=0.017$ ）。经专家组对成熟试验数据进行小组审查后，艾瑞布林被指定为 2B 类。

常规治疗失败的情况下，可行基因检测，尝试个体化靶向治疗。对于间变性淋巴瘤激酶融合基因阳性的炎性肌纤维母细胞瘤，专家组根据非小细胞肺癌文献证据，增加了克唑替尼、塞瑞替尼、布加替尼、氯拉替尼和阿勒替尼作为治疗药物。对于 *NTRK* 融合基因阳性的肿瘤，采用拉罗替尼或恩曲替尼治疗。对于 PEComa，白蛋白结合型西罗莫司被推荐为一线治疗方案，西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司被建议为二线或后续治疗方案。对于 TMB-H 不可切除或转移性晚期复发患者，在治疗无效且没有令人满意的替代治疗选择时，可选择帕博利珠单抗进行免疫治疗。对于 *BRCA2* 阳性患者，奥拉帕利、鲁卡帕利和尼拉帕利被列入二线 / 后续治疗选择<sup>[77]</sup>。

鼓励参加临床试验。参加严格设计的临床试验，不但有助于推动整体诊疗策略的发展，也为患者提供了优先使用新药物的机会，特别对于晚期多种治疗方法失败后的患者，临床试验可能为其提供一线生机<sup>[10]</sup>。

## 参考文献

- [1] Cancer facts and figures 2017[R].Atlanta, GA: American Cancer Society.
- [2] TROPÉ C G, ABELER V M, KRISTENSEN G B.Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus.A review[J].Acta Oncol, 2012, 51 ( 6 ) : 694–705.
- [3] AMANT F, COOSEMANS A, DEBIEC–RYCHTER M, et al. Clinical management of uterine sarcomas[J].Lancet Oncol, 2009, 10 ( 12 ) : 1188–1198.
- [4] KERNOCHAN L E, GARCIA R L.Carcinosarcomas ( malignant mixed Mullerian tumor ) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics[J].J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7 ( 5 ) : 550–556.
- [5] BROOKS S E, ZHAN M, COTE T, et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999[J].Gynecol Oncol, 2004, 93 ( 1 ) : 204–208.
- [6] LAVIE O, BARNETT–GRINESS O, NAROD S A, et al. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use[J].Int J Gynecol Cancer, 2008, 18 ( 2 ) : 352–356.
- [7] ROBINSON E, NEUGUT A I, WYLIE P.Clinical aspects of postirradiation sarcomas[J].J Natl Cancer Inst, 1988, 80 ( 4 ) : 233–240.
- [8] VENKATRAMAN L, GOEPEL J R, STEELE K, et al. Soft tissue, pelvic, and urinary bladder leiomyosarcoma as second neoplasm following hereditary retinoblastoma[J].J Clin Pathol, 2003, 56 ( 3 ) : 233–236.
- [9] OGNJANOVIC S, OLIVIER M, BERGEMANN T L, et al. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database[J].Cancer, 2012, 118 ( 5 ) : 1387–1396.
- [10] PARKER W H, FU Y S, BEREK J S. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma[J].Obstet Gynecol, 1994, 83 ( 3 ) : 414–418.
- [11] SHUSHKEVICH A, THAKER P H, LITTELL R D, et al. State of the science: uterine sarcomas: from pathology to

- practice[J].Gynecol Oncol, 2020, 159 ( 1 ) : 3-7.
- [12] NOVETSKY A P, POWELL M A.Management of sarcomas of the uterus[J].Curr Opin Oncol, 2013, 25 ( 5 ) : 546-552.
- [13] HÖHN A K, BRAMBS C E, HILLER G G R, et al. 2020 WHO classification of female genital tumors[J].Geburtshilfe Frauenheilkd, 2021, 81 ( 10 ) : 1145-1153.
- [14] LAX S F.Molecular genetic changes in epithelial, stromal and mixed neoplasms of the endometrium[J].Pathol, 2007, 39 ( 1 ) : 46-54.
- [15] HUANG H Y, LADANYI M, SOSLOW R A.Soslow, molecular detection of JAZF1-JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal neoplasms with classic and variant histology: evidence for genetic heterogeneity[J].Am J Surg Pathol, 2004, 28 ( 2 ) : 224-232.
- [16] LEATH C A, HUH W K, HYDE J Jr, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma[J].Gynecol Oncol, 2007, 105 ( 3 ) : 630-634
- [17] KOONTZ J I, SORENG A L, NUCCI M, et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98 ( 11 ) : 6348-6353.
- [18] LEWIS N, SOSLOW R A, DELAIR D F, et al. ZC3H7B-BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity[J].Mod Pathol, 2018, 31( 4 ) : 674-684.
- [19] BINZER-PANCHAL A, HARDELL E, VIKLUND B, et al. Integrated molecular analysis of undifferentiated uterine sarcomas reveals clinically relevant molecular subtypes[J].Clin Cancer Res, 2019, 25 ( 7 ) : 2155-2165.
- [20] KOLIN D L, QUICK C M, DONG F, et al. SMARCA4-deficient uterine sarcoma and undifferentiated endometrial carcinoma are distinct clinicopathologic entities[J].Am J Surg Pathol, 2020, 44 ( 2 ) : 263-270.
- [21] SELENICA P, CONLON N, GONZALEZ C, et al. Genomic profiling aids classification of diagnostically challenging uterine mesenchymal tumors with myomelanocytic differentiation[J].Am J Surg Pathol, 2021, 45 ( 1 ) : 77-92.
- [22] GOEBEL E A, HERNANDEZ BONILLA S, DONG F, et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor ( UTROSCT ) : a morphologic and molecular study of 26 cases confirms recurrent NCOA1-3 rearrangement[J].Am J Surg Pathol, 2020, 44 ( 1 ) : 30-42.
- [23] LEE C H, KAO Y C, LEE W R, et al. Clinicopathologic

- characterization of GREB1-rearranged uterine sarcomas with variable sex-cord differentiation[J].*Am J Surg Pathol*, 2019, 43 ( 7 ) : 928-942.
- [24] LEINER J, LE LOARER F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update[J].*Virchows Arch*, 2020, 476 ( 1 ) : 97-108.
- [25] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Uterine Neoplasms v.2.2024 [C/OL].[2024-08-03].[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf).
- [26] KATZ V L. Diagnostic procedures. Imaging, endometrial sampling, endoscopy: indications and contraindications, complications[M]//KATZ V L, LENTZ G M, LOBO R A, et al. *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby, 2007: chap 11.
- [27] RAUH-HAIN J A, DEL CARMEN M G. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review[J].*Obstet Gynecol*, 2013, 122 ( 3 ) : 676-683.
- [28] BARNEY B, TWARD J D, SKIDMORE T, et al. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19: 1232-1238.
- [29] SHAH J P, BRYANT C S, KUMAR S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma[J].*Obstet Gynecol*, 2008, 112 ( 5 ) : 1102-1108.
- [30] SIGNORELLI M, FRUSCIO R, DELL'ANNA T, et al. Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma: an analysis of 19 cases and a literature review[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20 ( 8 ) : 1363-1366.
- [31] NASIOUDIS D, KO EM, KOLOVOS G, et al. Ovarian preservation for low-grade endometrial stromal sarcoma: a systematic review of the literature and meta-analysis[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29 ( 1 ) : 126-132.
- [32] STEWART L E, BECK T L, GIANNAKOPOULOS N V, et al. Impact of oophorectomy and hormone suppression in low grade endometrial stromal sarcoma: a multicenter review[J].*Gynecol Oncol*, 2018, 149 ( 2 ) : 297-300.
- [33] European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J].*Ann Oncol*, 2012, 23 ( Suppl 7 ) : vii92-99.
- [34] DONDI G, PORCU E, DE PALMA A, et al. Uterine preservation treatments in sarcomas: oncological problems and reproductive results: a systematic review[J].*Cancers*

- (Basel), 2021, 13 (22): 5808.
- [35] 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; author reply 414.
- [36] BERCHUCK A, RUBIN S C, HOSKINS W J, et al. Treatment of endometrial stromal tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 1990, 36 (1): 60–65.
- [37] WEITMANN H D, KNOCKE T H, KUCERA H, et al. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49 (3): 739–748.
- [38] FRIEDLANDER M, BENSON C, O'CONNELL R L, et al. Phase 2 study of anastrozole in patients with estrogen receptor/progesterone receptor positive recurrent low-grade endometrial stromal sarcomas: the PARAGON trial (ANZGOG 0903) [J]. *Gynecol Oncol* 2021, 161 (1): 160–165.
- [39] CUI R, CAO G, BAI H, et al. The clinical benefits of hormonal treatment for LG-ESS: a meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300 (5): 1167–1175.
- [40] CUI R, YUAN F, WANG Y, et al. Clinicopathological characteristics and treatment strategies for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (15): e6584.
- [41] 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.
- [42] CHU MC, MOR G, LIM C, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 90 (1): 170–176.
- [43] ZANG Y, DONG M, ZHANG K, et al. Hormonal therapy in uterine sarcomas[J]. *Cancer Med*, 2019, 8 (4): 1339–1349.
- [44] MAHDAVI A, MONK B J, RAGAZZO J, et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19 (6): 1080–1084.
- [45] GIUNTOLI R L, METZINGER D S, DIMARCO C S, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89 (3): 460–469.
- [46] DUSENBERY K E, POTISH R A, JUDSON P. Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the

- uterus[J].Gynecol Oncol, 2004, 94 ( 1 ) : 191-196.
- [47] MUSS H B, BUNDY B, DISAIA P J, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma.A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide ( a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group ) [J].Cancer, 1985, 55 ( 8 ) : 1648-1653.
- [48] HENSLEY M L, BLESSING J A, 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.
- [49] JUDSON I, VERWEIJ J, GELDERBLUM H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15 ( 4 ) : 415-423.
- [50] DEMETRI G D, CHAWLA S P, VON MEHREN M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules[J].J Clin Oncol, 2009, 27 ( 25 ) : 4188-4196.
- [51] DEMETRI G D, VON MEHREN M, JONES R L, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34 ( 8 ) : 786-793.
- [52] SANFILIPPO R, GROSSO F, JONES R L, et al. Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers[J].Gynecol Oncol, 2011, 123 ( 3 ) : 553-556.
- [53] MOURIDSEN H T, BASTHOLT L, SOMERS R, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II /phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group[J].Eur J Cancer Clin Oncol, 1987, 23 ( 10 ) : 1477-1483.
- [54] LOOK KY, SANDLER A, BLESSING J A, 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.
- [55] ANDERSON S, AGHAJANIAN C. Temozolomide in uterine leiomyosarcomas[J].Gynecol Oncol, 2005, 98 ( 1 ) : 99-103.
- [56] SCHOFFSKI P, RAY-COQUARD I L, CIOFFI A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue

- sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes[J].Lancet Oncol, 2011, 12 ( 11 ) : 1045-1052.
- [57] SCHOFFSKI P, CHAWLA S, MAKI R G, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J].Lancet, 2016, 387 ( 10028 ) : 1629-1637.
- [58] GARCIA-DEL-MURO X, LOPEZ-POUSA A, MAUREL J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a spanish group for research on sarcomas study[J].J Clin Oncol, 2011, 29 ( 18 ) : 2528-2533.
- [59] CARLSON J J, ITALIANO A, BROSE M S, et al. Comparative effectiveness of larotrectinib and entrectinib for TRK fusion cancer[J].Am J Manag Care, 2022, 28 ( 2 Suppl ) : S26-S32.
- [60] MOSSE Y P, VOSS S D, LIM M S, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a children's oncology group study[J].J Clin Oncol, 2017, 35 ( 28 ) : 3215-3221.
- [61] WAGNER A J, RAVI V, RIEDEL R F, et al. Nab-Sirolimus for patients with malignant perivascular epithelioid cell tumors[J].J Clin Oncol, 2021, 39 ( 33 ) : 3660-3670.
- [62] BENSON C, RAY-COQUARD I, SLEIJFER S, et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: a retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer ( EORTC ) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group ( STBSG ) clinical trials 62043 and 62072[J].Gynecol Oncol, 2016, 142 ( 1 ) : 89-94.
- [63] PALMERI M, MEHNERT J, SILK A W, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high ( TMB-high ) and microsatellite instability ( MSI ) confirms their utility as immunotherapy biomarkers[J].ESMO Open, 2022, 7 ( 1 ) : 100336.
- [64] MARCUS L, FASHOYIN-AJE L A, DONOGHUE M, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors[J].Clin Cancer Res, 2021, 27 ( 17 ) : 4685-4689.
- [65] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J].Lancet Oncol, 2020, 21 ( 2 ) : 271-282.
- [66] D'ANGELO E, PRAT J. Uterine sarcomas: a review[J].Gynecol Oncol, 2010, 116 ( 1 ) : 131-139.
- [67] YOON A, PARK J, PARK J, 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.
- [68] AMANT F, FLOQUET A, FRIEDLANDER M, et al. Gynecologic cancer ntergroup ( GCIG ) consensus review forendometrial stromal sarcoma[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24 ( Suppl 3 ) : S67–S72.
- [69] LEITAO M M, BRENNAN M F, HENSLEY M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma[J].*Gynecol Oncol*, 2002, 87 ( 3 ) : 287–294.
- [70] THIEL F C, HALMEN S. Low–grade endometrial stromalsarcoma—a review[J].*Oncol Res Treat*, 2018, 41( 11 ) : 687–692.
- [71] BERNSTEIN–MOLHO R, GRISARO D, SOYFER V, et al. Metastatic uterine leiomyosarcomas[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20 ( 2 ) : 255–260.
- [72] SHARMA S, TAKYAR S, MANSON S C, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second– or later–line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review[J].*BMC Cancer*, 2013, 13: 385.
- [73] DHAKAL S, CORBIN K S, MILANO M T, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft–tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival[J].*Int J Radiation Oncol Biol Physics*, 2012, 82 ( 2 ) : 940–945.
- [74] MEHTA N, SELCH M, WANG P, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy in the treatment of pulmonary metastases from high grade sarcoma[J].*Sarcoma*, 2013, 2013: 360214.
- [75] PAUTIER P, FLOQUET A, CHEVREAU C, et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first–line treatment of advanced uterine or soft–tissue leiomyosarcoma ( LMS–02 ) : a non–randomised, multicentre, phase 2 trial[J].*Lancet Oncol*, 2015, 16 ( 4 ) : 457–464.
- [76] SCHOFFSKI P, MAKI R G, ITALIANO A, et al. Randomized, open–label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients ( pts ) with leiomyosarcoma ( LMS ) and adipocytic sarcoma ( ADI ) [J].*J Clin Oncol*, 2015, 33: LBA10502.
- [77] HENSLEY M L, CHAVAN S S, SOLIT D B, et al. Genomic landscape of uterine sarcomas defined through prospective clinical sequencing[J].*Clin Cancer Res*, 2020, 26 ( 14 ) : 3881–3888.