

早期子宫内膜样腺癌术后复发危险因素及辅助治疗研究进展

罗 丹, 孔为民

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要: I~II 期子宫内膜癌的初始治疗方案为分期性手术及术后选择性放化疗。术后适当的辅助治疗可一定程度延长患者的生存期。全文回顾分析有关于子宫内膜癌术后辅助治疗的文献, 主要分析影响子宫内膜癌预后的危险因素以及不同分期和危险因素下辅助治疗的选择。

关键词: 子宫内膜癌; 预后危险因素; 辅助治疗; 放化疗

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)03-0231-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B015

Progress on Risk Factors of Postoperative Recurrence and Adjuvant Therapy for Early Endometrioid Adenocarcinoma

LUO Dan, KONG Wei-min

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: Endometrial cancer is one of common malignant tumors of female reproductive system. Surgery and postoperative selective chemoradiotherapy are the main treatment for stage I~II endometrial cancer. Appropriate adjuvant therapy can improve the survival of patients with early-stage endometrioid carcinoma after surgical treatment. This article reviews the progress on risk factors of postoperative recurrence and selection of adjuvant therapy for patients with early endometrial cancer.

Subject words: early endometrial cancer; prognostic factors; adjuvant treatment; chemoradiotherapy

子宫内膜癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤^[1]。子宫内膜癌诊断多为早期, 且治疗后预后较好。手术是子宫内膜癌的主要治疗方法, 许多早期子宫内膜癌和低复发风险的患者术后不需要额外的治疗^[2]。但仍有部分早期子宫内膜癌患者存在复发风险, 并且复发后预后较差, 死亡率较高。对于这些患者, 适当的辅助治疗可一定程度上防止复发, 延长生存期和维持生活质量^[3-4]。早期子宫内膜癌包括 FIGO 手术病理分期 I~II 期 (FIGO2009)。子宫内膜样腺癌是子宫内膜癌最主要的类型。本文综述近年来的文献, 讨论早期子宫内膜样腺癌术后危险因素以及相应的辅助治疗方案。

1 早期子宫内膜样腺癌术后危险因素

早期子宫内膜样腺癌复发的危险因素包括年龄、组织学分级、淋巴脉管间隙受侵 (lymph-vascular space invasion, LVSI)、子宫肌层侵犯深度及子宫下段受侵等^[5]。这些因素影响了早期子宫内膜样腺癌患者的生存率和生活质量。

1.1 年 龄

年龄是影响子宫内膜样腺癌患者预后的危险因素之一, 高龄常与子宫内膜癌较低生存率相关^[6]。Blackburn 等^[7]一项回顾性研究分析了 2994 例子宫内膜癌患者, 结果表明年龄是影响预后的重要因素。一项来自法国的多中心回顾性研究^[8]发现了类似的结果, 老年子宫内膜癌患者的预后较年轻患者差。老年患者的癌症特异生存率 (cancer-specific survival, CSS) 明显较低。因此, 临床医生需要在治疗后对老年

通信作者: 孔为民, 主任, 博士生导师, 博士; 首都医科大学附属北京妇产医院妇科, 北京市东城区骑河楼大街 17 号 (100006); E-mail: kwm1967@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2020-09-08; **修回日期:** 2020-10-25

子宫内膜癌患者进行具体的指导以改善其预后。一项随机临床试验表明年龄是子宫内膜癌的主要预后因素^[9]。研究分析了两组患者(淋巴结清扫组和无淋巴结清扫组)的年龄(≤ 65 岁和 >65 岁)和整个试验人群的生存结果,结果显示年龄较大者无论是否接受淋巴结切除术其生存期都较差。NCCN指南将 ≥ 60 岁作为危险因素来指导辅助治疗方案的选择^[10]。

1.2 组织学分级

组织学分级是影响子宫内膜样癌预后的重要因素,低分化子宫内膜样腺癌的预后往往较差。Tanaka等^[11]的一项回顾性研究168例I型子宫内膜癌患者,组织学分级2级(G2)是无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)的独立影响因素;组织学分级G2的患者更有可能远处复发。此外,Tejerizo-Garcia等^[12]的回顾性单中心研究也得出了相似的结论,多变量Cox回归模型显示肿瘤复发的预测因子包括肿瘤分级G2(HR=4.79, 95%CI: 1.73~13.27, $P=0.003$)和G3(HR=7.56, 95%CI: 2.75~20.73, $P<0.001$),同时组织学分级也与肿瘤相关死亡率有关。

1.3 子宫肌层侵犯深度

大部分研究认为肌层浸润深度与生存率相关,肌层受侵越深,生存率越低。文献表明子宫内膜侵犯深度是子宫内膜样腺癌最重要的预后指标之一,也是子宫内膜样腺癌治疗的决定因素。研究中肌层侵犯深度超过50%的患者无进展生存期(progression free survival, PFS)和OS在58个月和60个月分别为67%和66%^[13]。大部分研究显示,子宫肌层浸润深度超过1/2是影响预后的高危因素^[14-15]。

1.4 淋巴脉管间隙受侵

淋巴脉管间隙受侵(LVSI)是子宫内膜样腺癌重要的不良预后因素,同时也是淋巴结转移和远处复发的独立危险因素^[16]。部分研究对LVSI和半定量评分方法(LVSI存在或无)进行了更详细的描述,包括三阶梯和四阶梯评分系统^[17-18]。Bosse等^[19]一项研究中使用了三阶梯评分系统,包括无(无LVSI)、轻度(局灶LVSI)或重度(肿瘤周围弥漫或多灶性LVSI)。研究发现子宫内膜癌术后LVSI是盆腔区域复发、远处转移和总体生存的独立预后因素。Ayhan等^[20]的研究分析了912例低风险子宫内膜癌患者(肌层受侵 $<50\%$ 并且组织学分级为G1或G2),结果表

明行盆腔和腹主动脉旁淋巴结清扫等完整手术以及病理分期的低风险子宫内膜癌患者,淋巴脉管间隙浸润受侵是重要的预后因素。

1.5 子宫下段受侵

有关子宫下段受侵(lower uterine segment involvement, LUSI)是否为子宫内膜癌独立预后因素是有争议的。有部分研究认为,LUSI并不是生存不良的独立预后因素,但其与其他不良预后因素相关,如深部肌层侵犯、子宫浆膜累及、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移和FIGO分期升高^[21-22]。研究表明LUSI与较差的组织病理学特征之间存在明显的相关性。存在LUSI患者无复发生存期及OS都偏低,尽管这种差异在Cox比例风险模型上未达到统计学意义差异。LUSI可被认为是宫颈受累的危险因素。因此需要更大样本量来确定LUSI与较高的复发率和较差的总生存率是否相关^[23]。

1.6 其他

还有一些因素包括子宫腔深度、子宫大小、腹水及腹腔冲洗液细胞学、子宫腔内肿瘤大小等,但这些因素对于早期子宫内膜样腺癌患者预后的影响仍存在争议。

2 早期子宫内膜样腺癌术后的辅助治疗

对于I~II期子宫内膜样腺癌患者,在选择辅助治疗时应考虑危险因素的存在。对于高级别子宫内膜样腺癌、子宫肌层和/或宫颈受侵严重的患者,NCCN指南倾向于更积极的辅助治疗方案^[10,24]。国内现有临床实践指南^[25]中早期子宫内膜样腺癌术后辅助治疗原则与NCCN相似。

2.1 I期子宫内膜样腺癌

如果明确排除了宫外受侵,无论宫内肿瘤特征如何,手术病理分期I期的子宫内膜样腺癌患者辅助治疗的选择仍存在争议。为选择出可能受益于辅助放疗的患者群体,GOG99和PORTEC试验定义了复发的中高危险因素(high-intermediate risk, HIR)^[26]。这些危险因素包括年龄、深肌层受侵、肿瘤组织学分级和LVSI。GOG99试验中,HIR中组织学危险因素为:组织学分级G2~3、淋巴脉管间隙受侵、外三分之一肌层受侵。小于50岁的患者必须具有全部3种组织学危险因素才被认为有复发中高危险因素;50~70

岁,具有2种组织学危险因素就被认为有复发中高危险因素;70岁及以上的患者,有一个组织学危险因素为复发中高危险因素^[27]。PORTEC-1研究中,患者必须至少存在3个危险因素中的2个(即年龄为>60岁、深部肌层侵犯和3级组织学)才算存在复发的中高危险因素^[9,28]。

2.1.1 I A 期子宫内膜样腺癌

对于手术分期 I A 期并且组织病理分级为 G1 或 G2 的子宫内膜样腺癌患者,辅助治疗方案首选观察。一项有关子宫内膜癌辅助放疗的 Meta 分析,对来自 7 个国家(英国、加拿大、波兰、挪威、新西兰、澳大利亚、美国)112 个中心的 905 例中高风险 I ~ II 期子宫内膜癌患者进行了研究,结果表明,无证据显示外照射治疗组的总生存优于观察组,两组 5 年总生存率均为 84%。因此,中高风险早期子宫内膜癌患者,不建议将外照射放疗(external beam radiotherapy, EBRT)作为常规辅助治疗的一部分^[29]。另一项 Meta 分析显示,术后辅助 EBRT 显著性降低了局部复发率,但并不提高总生存期。同时 EBRT 与严重急性毒性、严重晚期毒性的风险增加和生活质量评分降低有关^[4]。因此手术病理分期为 I A 期,组织病理学高中分化的低危子宫内膜癌患者,术后可定期随访观察。

然而,上述这些试验存在局限性,因为研究中大多数患者存在低风险的宫内病理危险因素。因此,对于有高危因素的患者,证据不足。对于手术分期 I A 期并且组织病理分级为 G3 的患者,NCCN 指南建议辅助治疗方案首选阴道近距离放疗,尤其是淋巴管间隙受侵和/或年龄≥60 岁的患者;但如果患者无肌层浸润可选择观察处理,若有复发中高危险因素考虑 EBRT。有研究表明,I 期子宫内膜样腺癌术后放疗可减少局部复发,但对总生存期无影响。有研究表明 60 岁以下的 I 期子宫内膜样腺癌和组织学分级 G2 合并浅表浸润的患者术后辅助放疗并不能改善患者总生存期,并且会增加放疗相关疾病的发生率^[26]。

2.1.2 I B 期子宫内膜样腺癌

I B 期子宫内膜样腺癌患者,组织学分级为 G1 或 G2 时,辅助治疗首选阴道近距离放疗。有研究表明,随着年龄的增加(尤其是>60 岁)、广泛的 LVSI 和更深的肌层浸润者复发的风险更高^[31]。如果患者无

上述危险因素(包括复发中高危险因素),可考虑观察,而存在上述因素 G2 患者应考虑 EBRT。一项对子宫内膜癌患者的大型回顾性分析发现,辅助放疗(阴道近距离放疗和 EBRT)可改善存在中高危险因素子宫内膜癌患者的 OS^[26]。PORTEC-2 研究将早期子宫内膜癌患者随机分配到 EBRT 组和阴道近距离放疗组接受相应辅助治疗。两种辅助放疗方法的阴道和盆腔控制率均较好,OS 无统计学差异。考虑到阴道近距离放疗的毒性明显小于 EBRT (12.6% vs 53.8%, $P<0.05$),阴道近距离放射治疗是大多数患者的合理选择^[32]。

存在肌层浸润等危险因素的 G3 子宫内膜样腺癌患者[2009 FIGO 期 I B, G3(原 1988 FIGO 期 I C, G3)]预后常较差。尽管进行了盆腔放疗的辅助治疗,部分患者仍然有远处转移的风险。因此,一些临床医生认为,在辅助放疗的同时中增加系统治疗可能会增加治疗效果(即减少远处转移)^[33]。最近的一项临床试验(GOG249)对高危子宫内膜癌患者($n=601$)辅助阴道近距离放疗和卡铂/紫杉醇治疗(放疗+化疗)与盆腔 EBRT 进行了对比研究。与 PORTEC-2 不同的是,GOG249 报告显示,与盆腔 EBRT 组相比,近距离放疗+化疗组淋巴结复发率(主要是盆腔)明显增加(9% vs 4%)。在评估的临床病理变量中(包括分期、年龄、种族、组织学和淋巴结切除术),两组间无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)和 OS 无统计学差异。平均随访 53 个月,两组 3 年 RFS 均为 82%;近距离放疗+化疗组 3 年 OS 为 88%,盆腔 EBRT 组为 91%。与 EBRT 组相比,近距离放疗+化疗组的优越性并未被证实,并且该治疗方式的急性毒性更大。因此盆腔放疗是一种有效并适用于高危早期子宫内膜样腺癌患者的辅助治疗方案。相比于 EBRT,放疗加全身治疗并没有体现出在预后上的优势,不推荐存在危险因素的 I B 期患者辅助全身治疗^[34]。

2.2 II 期子宫内膜样腺癌

尽管进行了完整的手术切除,II 期子宫内膜样腺癌患者的复发风险仍然较高。对于 II 期子宫内膜样腺癌患者,不论组织学分级,辅助治疗首选 EBRT 和/或阴道近距离治疗±系统性治疗。NCCN 专家组普遍认为,如果施行了筋膜外子宫切除术,则辅助治疗对宫颈受侵的患者是有作用。若行根治性子官切

除术的Ⅱ期子宫内膜样腺癌患者,手术切缘阴性,且未发现宫外受侵,辅助治疗可选择观察或阴道近距离放疗^[5]。在Elshaikh等^[35]的一项多中心研究发现,对于Ⅱ期子宫内膜样癌患者,辅助治疗选择阴道近距离放疗或EBRT在预后上无统计学差异。另外,PORTEC-3比较了放疗期间和放疗后辅助化疗与单纯盆腔放疗对高危子宫内膜癌患者的益处。最新的分析结果表明,对于Ⅰ~Ⅱ期子宫内膜癌患者而言,放疗辅助化疗并不能显著提高总生存率和无失败生存率(failure-free survival)^[36]。因此对于存在高危因素的Ⅱ期子宫内膜样癌患者,辅助治疗应选择单纯放疗以改善预后。

综上所述,子宫内膜癌术后辅助治疗强调个体化治疗,对于有危险因素的患者应选择合适的辅助治疗方案。目前认为ⅠA期G1~2患者辅助治疗首选观察;ⅠA期G3及ⅠB期G1~2患者首选EBRT;ⅠB期G3及Ⅱ期患者首选EBRT和/或阴道近距离治疗±系统性治疗。早期子宫内膜癌术后危险因素及术后辅助治疗尚有较大争议,仍需要更多的循证医学证据来确定早期子宫内膜癌术后的辅助治疗方案。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2009, 19(5): 873-878.
- [3] Popovic V, Milosavljevic N, Radojevic MZ, et al. Analysis of postoperative radiotherapy effects within risk groups in patients with FIGO I, II, and III endometrial cancer[J]. Indian J Cancer, 2019, 56(4): 341-347.
- [4] Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(21): 1625-1634.
- [5] Gadducci A, Cosio S, Fabrini MG, et al. Patterns of failures in endometrial cancer: clinicopathological variables predictive of the risk of local, distant and retroperitoneal failure[J]. Anticancer Res, 2011, 31(10): 3483-3488.
- [6] Bregar AJ, Alejandro Rauh-Hain J, et al. Disparities in receipt of care for high-grade endometrial cancer: a National Cancer Data Base analysis[J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(1): 114-121.
- [7] Blackburn BE, Soisson S, Rowe K, et al. Prognostic factors for rural endometrial cancer patients in a population-based cohort[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 921.
- [8] Poupon C, Bendifallah S, Ouldamer L, et al. Management and survival of elderly and very elderly patients with endometrial cancer: an age-stratified study of 1228 women from the FRANCOGYN group [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(6): 1667-1676.
- [9] Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210(4): 363.e1-363.e10.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Uterine neoplasms[EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf. 2020-03-09.
- [11] Tanaka K, Kobayashi Y, Sugiyama J, et al. Histologic grade and peritoneal cytology as prognostic factors in type I endometrial cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(3): 533-540.
- [12] Tejerizo-García A, Jiménez-López JS, Muéoz-González JL, et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients [J]. Onco Targets Ther, 2013, 9: 1305-1313.
- [13] Dane C, Bakir S. The effect of myometrial invasion on prognostic factors and survival analysis in endometrial carcinoma[J]. Afr Health Sci, 2019, 19(4): 3235-3241.
- [14] Aalders JG, vd Syde R, Poppema S, et al. Prognostic factors and changing trends in the treatment of stage I endometrial cancer: a clinical and histopathological study of 182 patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984, 10(11): 2083-2088.
- [15] Daghri R, Yahyaoui Y, Gabai A, et al. Endometrial carcinoma: an histopathological and histoprognostic study about 62 patients in a center in the Tunisian north[J]. Ann Pathol, 2018, 38(2): 85-91.
- [16] Sadozye AH, Harrand RL, Reed NS. Lymphovascular space invasion as a risk factor in early endometrial cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(4): 24.
- [17] Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, et al. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma [J]. Cancer, 1999, 86(10): 2090-2097.
- [18] Fujimoto T, Nanjo H, Fukuda J, et al. Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(2): 342-347.

- [19] Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(13):1742–1750.
- [20] Ayhan A, Şahin H, Sari ME, et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in low-risk endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(3):505–512.
- [21] Erkaya S, Öz M, Topçu HO, et al. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(1):300–306.
- [22] Doll KM, Tseng J, Denslow SA, et al. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1):44–49.
- [23] Lavie O, Uriev L, Gdalevich M, et al. The outcome of patients with stage I endometrial cancer involving the lower uterine segment[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(5):1079–1083.
- [24] 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.
- [25] 谢幸, 马丁, 孔北华, 等. 中国妇科恶性肿瘤临床实践指南[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.74–75.
Xie X, Ma D, Kong BH, et al. Chinese Guidelines for clinical Practice of gynecological malignant Tumors[M]. 6th; Beijing: People's Medical Publishing House (PMPH), 2020.74–75.
- [26] Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5):1872–1879.
- [27] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(3):744–751.
- [28] Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4):e631–e638.
- [29] ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2009, 373(9658):137–146.
- [30] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. post operative radiation therapy in endometrial carcinoma[J]. *Lancet*, 2000, 355(9213):1404–1411.
- [31] Takahashi K, Yunokawa M, Sasada S, et al. A novel prediction score for predicting the baseline risk of recurrence of stage I ~ II endometrial carcinoma[J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(1):e8.
- [32] Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9717):816–823.
- [33] Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends[J]. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13:472–478.
- [34] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(21):1810–1818.
- [35] Elshaikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2):235–239.
- [36] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(9):1273–1285.