

辅助治疗在子宫内膜癌中的应用

刘旭丽¹综述,王琳^{2*}审校

作者单位:830001 新疆 乌鲁木齐,1. 新疆医科大学;2. 新疆维吾尔自治区人民医院妇科

作者简介:刘旭丽,新疆医科大学研究生在读,医师,主要研究方向为妇科肿瘤

* 通信作者,E-mail:wang930208@163.com

【关键词】子宫内膜癌;放疗;化疗;靶向治疗
【中图分类号】R 737.33 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)01-031-04
doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.01.08

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)占女性全身恶性肿瘤总数的 7%,占女性生殖道恶性肿瘤的 20% ~ 30%,是女性生殖系统最常见的 3 种恶性肿瘤之一。在发达国家 EC 是最常见的妇科恶性肿瘤,这几年其发病率呈逐年上升的趋势。据悉,2017 年美国新增病例 61 380 例,死亡 10 920 例,其新发病率与死亡率分别占女性恶性肿瘤的 7% 和 4%^[1-2]。根据国家癌症中心的报告^[3],2015 年,中国新增病例 63 400 例,死亡 21 800 例。约 70% 的患者能够早期诊断主要因最初临床症状表现不规则阴道出血。有研究报道认为因 EC 诊断较晚、高危组织学类型较多和多数患者发病年龄较大等因素,导致近年来其死亡率增长快于发病率^[4]。EC 早期诊断和及时手术干预,5 年生存率一般可达 87% ~ 98%^[5-6]。但是,术后早期高危因素患者往往需要辅助治疗以达到手术目的和术后治疗效果,而晚期和手术并发症较多的患者则需要辅助治疗以减少疼痛,延长生命时间。本文查阅相关文献,对 EC 的辅助治疗进行综述。

1 放疗

辅助治疗中放疗是 EC 术后应用最普遍的方法之一。放疗的主要目的有以下 3 个:① 减少高危患者术后的复发,尽量达到手术治疗的目的;② 对于晚期且其他因素导致不能耐受化疗的患者;③ 作为肿瘤细胞减术后的补充治疗。目前放疗的方式有两种:盆腔外照射和阴道近距离照射。关于两种方式的治疗效果相关研究结果如下:一项前瞻性联合研究(ASTEC 和 EN.5)发布了试验结果,观察组中 52% 的患者接受了阴道近距离照射(vaginal brachytherapy, VB),而盆腔外照射组中 54% 接受了 VB,两组的总生存期(overall survival, OS)是

相似的(84%),就 5 年局部复发率而言盆腔外照射组较 VB 低^[7]。国际妇产科学组(GOG)99 研究的结果表明,盆腔外照射只能降低局部的复发率,对总生长率没有显著提高^[8]。PORTEC-2 研究结果表明通过 VB 后盆腔复发率更高(3.8% vs 0.5%, $P=0.02$),并且多数患者局部复发的同时伴远处转移(盆腔以外),5 年远处转移率及总生存率两组间未见差异。中高危的 EC 患者 VB 已成为标准辅助治疗的方法。主要原因有:① 在局部控制复发率方面 VB 与盆腔外照射效果相似;② VB 有毒性反应更小,远期的生活质量更高的优势。而对于高危 I 期子宫内膜样腺癌患者在 PORTEC-1 研究中发现术后放疗对 5 年总的生存率没有影响,但是能降低局部复发率^[9]。相关临床医学研究结果显示,对于 I ~ II 期 EC 患者手术组与根治性放疗组的存活率两组间无显著差异^[10]。所以,在有手术禁忌或不能手术的情况下,选择放疗也是很好的一种替代治疗。晚期 EC 因其复发风险较高,因此,为降低癌细胞的转移及复发,对于术后有辅助治疗指征患者个性化的治疗方案尤为重要。研究表明,放疗联合化疗可以降低复发风险,提高无进展生存率(progression free survival, PFS);对组织分级差的患者,先化疗再适当的结合放疗可改善患者的生存期^[6]。无法行手术治疗的患者相关的回顾性队列研究疗效报告表明^[11],其 5 年生存率约为 75.4% ~ 100%。

2 化疗

目前研究认为 EC 的辅助治疗仍然是以放疗为主,但是,随着近几年来对化疗的研究越来越多使得其应用也越来越广。EC 分期手术后,根据术后病理及术后相关高危因素及术前患者的情况,综合各个因素考虑,制

定合理的个体化的化疗方案,因而达到预防远处微转移灶的目的。相关研究表明大约有 86.5% 的早期 EC (I 期和 II 期) 为子宫内膜样癌,其 5 年生存率分别为 90.1% 和 79.5%,而总体生存分别为 76% ~ 85% 和 46% ~ 85%,但局部复发率可达 15%^[12]。Aoki 等^[13] 的随机试验研究表明,分期手术后辅助化疗组与单纯手术组相比在 5 年 OS 和 PFS 均有明显改善;Hogberg 等^[14] 研究比较了术后放疗与化疗的治疗效果发现,术后化疗较术后放疗有更好的生存优势,术后化疗 5 年未复发率为 50% (全腹外照射组 38%),OS 率为 55% (全腹外照射组 42%);Kodama 等^[15] 研究发现,对于低分化的患者,术后辅助化疗较单纯手术治疗效果好;日本妇科肿瘤学组(JGOG)研究发现^[16],术后辅助放疗治疗组与术后辅助化疗治疗组的复发率相近(17.2% vs 15.5%),不论 5 年 OS 率还是 PFS 率均没有显著的差异。有研究指出对高危 EC 患者术后放疗结合化疗可能是更好的选择^[17]。郝曼等^[18] 研究认为,就高危早期 EC 而言,术后化疗在减少局部和远处转移方面有优势,而放疗可降低局部的复发率。在 GOG 的一项研究中,结果显示放疗和化疗的治疗效果有明显差异,与放疗组相比,化疗明显提高了患者的 5 年 PFS 率和 2 年 OS 率(5 年 PFS 率: 50% vs 38%;2 年 OS 率:55% vs 42%, $P < 0.01$),而复发局限于骨盆的约为 35%^[19];美国临床肿瘤学学会的一项 III 期临床试验发现,术后放疗联合化疗对高危因素(I、II、III A、III C 期)EC 患者的治疗效果较单纯放疗组好^[20]。肿瘤放疗协作组(RTDG)的 II 期临床研究发现 7.4% 的 I C ~ II B 期和 29.6% 的 III 期患者有局部或远处复发,而对于病灶范围局限于子宫体的患者,结果表明联合治疗可显著减少不论是局部还是远处的复发^[21]。Ashley 等^[22] 对 109 例晚期 EC 患者进行了回顾性、多中心的队列研究,而结果表明夹心治疗不论不良反应发生率、剂量调整或疗程延迟均较其它两组好。Bishop 等^[23] 的研究结果能表明“夹心疗法”在晚期 EC 中应用有明显的效果并且有较好的耐受性。大多数研究表明,对于晚期及复发性 EC 术后给予辅助化疗,可显著改善患者的 5 年 PFS 率和 OS 率,并且可降低骨盆局部及远端复发率及转移率。新辅助化疗(NACT)又称先期化疗,是指依据患者症状结合病史及辅助检查综合评估手术可能达不到满意肿瘤减灭术的患者,先给予有效的全身或局部的化疗,其主要目的是缩小肿瘤大小同时减轻盆腔的粘连,再行手术治疗以增加满意肿瘤细胞减灭的概率,达到满意的肿瘤细胞减灭术以提高患者的预后。1996 年 Resnik^[24] 是第一个描述新辅助化疗的研究者。在接下来的 13 年里又发表了 3 例病例报告^[25-27],描述了辅助化疗对浆液性 EC 新的初步反应,大大的提高了手术切除率并在一定程度上延长了患者的生存期。Vandenput 等^[28] 对 30 例 IV 期 EC 患者给予先期化疗,研究结果为先期化疗能明显的提高晚期 EC 患者的生存

时间。Rabinovich 等^[29] 证实晚期 EC 患者,先期化疗能提高患者的生存率,在一定程度上提高了手术切除率,并且降低术后复发率。胡兰等^[30] 研究发现在新辅助化疗中有部分患者可能出现耐药或不敏感等问题,但是张和平等^[31] 研究证实在行新辅助化疗前可通过检测 P-糖蛋白表达的程度来了解患者的耐药程度。目前的研究表明,对于晚期 EC 患者,特别是特殊类型 EC 患者,选择 NACT 可以有效地提高手术的满意度,缩小残留肿瘤的体积,改善患者的预后^[26]。

3 靶向治疗

到目前为止,孕激素是唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)批准的靶向药物,其对表达孕激素和雌激素受体的肿瘤有较好的治疗作用^[32]。众所周知,I 型 EC 为雌激素依赖性,故有研究表明肿瘤雌激素受体拮抗剂和芳香化酶抑制剂就是通过雌激素信号通路而达到治疗的目的。Slomovitz 等^[33] 的 II 期临床试验显示,用来曲唑和依维莫司治疗的 35 例复发性晚期 EC 患者的反应率为 37%,临床受益率为 40%,是单用依维莫司治疗的 2 倍。据 De Haydu 等^[34] 报道,对于部分复发的子宫内膜样腺癌患者来说,来曲唑联合依维莫司治疗作用的客观反应率可达 31%。Bradford 等^[35-36] 的研究报道 PTEN 通过 mTOR 途径调节细胞增殖及生长,而在 EC 患者中 PTEN 缺失导致细胞功能障碍约占 30% ~ 60%。少数临床 II 期试验结果表明^[37-41],MTOR 抑制剂能使 33% ~ 53% 转移或复发患者的病情趋于稳定,6 个月 PFS 范围在 38% ~ 43% 之间,但其客观应答率约为 4% ~ 24%,大多数达不到 10%。当今现实世界的抗血管生成治疗面临诸多障碍。目前还没有关于这些药物临床益处的相关研究,并且价格较昂贵。我国为发展中国家,经济欠发达,在治疗的同时可能会给患者及家庭带来较重的经济负担,因此大大制约了其在我国的使用。Aghajanian 等^[42] 以复发或持续性 EC 患者为研究对象,研究贝伐单抗对此类患者的影响,结果表明贝伐单抗对此类患者的治疗有效。部分研究表明,应用贝伐单抗联合替西罗莫司治疗晚期 EC 患者,其反应率可达 24%,但是毒副反应中肠瘘和肠穿孔的发生率达 8%^[43-45]。另一项 II 期临床研究^[45] 认为,针对晚期或复发性 EC 的患者而言紫杉醇和卡铂联合贝伐单抗可能是最佳的治疗方案。但是关于这类治疗方案的研究数量较少,具体效果无法知晓。目前的相关研究表明,血管生成在恶性肿瘤发生发展中的作用明显比原先认为的要复杂。抗血管生成药物与肿瘤、血管及肿瘤微环境的关系尚不得而知,此方面的研究还需不断探索。目前关于 PARP 抑制剂在 EC 治疗中的应用大多数在试用阶段。但是在国外,Lheureux 等^[46] 的 1 例报道提示,对于复发和转移的 EC 患者经奥拉帕尼治疗后脑转移明显减少,并且肿瘤相关症状也得到明显缓解,其肿瘤组织存

在 PTEN 缺失但没有 BRCA 突变,表明在临床中倘若没有 PTEN 缺失则考虑应用奥拉帕尼。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)致癌的分子机制是表皮生长因子的高表达,导致细胞分化的失控,引起细胞持续增殖并向恶性转化^[47]。近几年研究表明^[48-49]单用 EGF 抑制剂吉非替尼和厄洛替尼治疗持续性或复发性 EC,客观反应率低,约 5%~12.5%,但患者耐受性好,故研究者认为可与其他化疗药物联合应用。但 Morris 等^[50]的临床研究得到相反的结果,他们认为单用 EGF 抑制剂,几乎没有任何治疗效果。表明对于 EGF 抑制剂治疗 EC 的方案目前尚无统一建议,仍然需要在临床过程中不断发现相关问题,进行大量的临床试验才有可能得到相关的结果。

综上所述,高危早期 EC 患者盆腔复发率及远处转移率较高,随着对 EC 辅助治疗的不断探索,联合放化疗的作用日益受到重视。就晚期的或特殊类型的 EC 而言,放疗联合化疗疗效更佳,对于晚期的 EC,目前研究认为紫杉醇和卡铂联合使用疗效佳,并且毒副反应较小,故是标准治疗方案。对于转移的 EC,对于孤立盆腔内的复发或单一的转移病灶,可以行盆腔外照射,对于那些复发并未治疗的患者给予紫杉醇联合卡铂治疗,主要原因是此方案毒性反应小,疗效确切。目前关于 EC 放疗、化疗疗效比较的试验正在进行中,相关问题等结果进一步证实。目前 EC 的靶向治疗方面仍没有被完全认可。目前相关的多项相关研究在不断进行中,相信会不断刷新临床工作者对 EC 辅助治疗的认识,为患者提供最佳的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-1108.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistic in China, 2015 [J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] 王镇南,唐志.新辅助化疗治疗晚期子宫内膜癌的效果观察[J].*齐齐哈尔医学院学报*,2015,7:958-960.
- [5] Tejerizo-Garcia A, Jimenez-Lopez JS, Munoz-Gonzalez JL, et al. Endometriosis: Alternative methods of medical treatment [J]. *Int J Womens Health*,2015,11:595-603.
- [6] Hyun J P, Eun J N, Sunghoon K, et al. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta-analysis [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013, 170(1): 39-44.
- [7] Aalders J, Abeler V, Kostand P, et al. Mindfulness and fear of hypoglycaemia in parents of children with type 1 diabetes: results from diabetes MILES Youth-The Netherlands: clinical and histopathologic study of 540 patients [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2018, 35(5): 650-657.
- [8] 王艺霖,张溪,姜洁.化疗在子宫内膜癌中的应用进展[J].*现代妇产科进展*,2018,27(4):314-317.
- [9] Creutzberge L, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-I trial for endometrial carcinoma [J]. *Radiat Oncol Biol Phys*,2011, 81(4): e 631-e 638. z.
- [10] Rose P G, Baker S, Fern M, et al. Management strategies for recurrent endometrial cancer: case controlled study [J]. *Expert Rev*, 2018(9): 873-885.
- [11] Tuntipumiamorn L, Lohasammakul S, Dankulchai P, et al. Comparison of impact of target delineation of computed tomography- and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy on dose distribution in cervical cancer [J]. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 2018, 10(5): 418-424.
- [12] 侯晓蓉,张福泉.子宫内膜癌的放射治疗[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2017,5(33):465-468.
- [13] Aoki Y, Watanabe M, Amikura T, et al. Modeling endometrial cancer: past, present and future [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(8): 785-789.
- [14] Hogberg T, Signorelli M, De Oliveira C F, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer: results from two randomised studies [J]. *European Journal of Cancer*, 2010, 46(13): 2422-2431.
- [15] Kodama J, Seki N, Ojima Y, et al. Efficacy and prognostic implications of administering adjuvant chemotherapy to patients with endometrial cancer that is confined to the uterus [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2017,131(1):76-80.
- [16] Angiolo G, Carlo G. The evolving role of adjuvant therapy in endometrial cancer [J]. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2011, 78(2): 79-91.
- [17] Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Ascietto KC, et al. A population-based registry study evaluating surgery in newly diagnosed uterine cancer [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2016,95(8):901-11.
- [18] 郝曼,金平.子宫内膜癌化疗进展[J].*国际妇产科学杂志*, 2014, 8(41):414-417.
- [19] Marzi P D, Bergamini A, Stefania L, et al. Reply to "hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer: how important are intrauterine adhesions?" [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2016, 23(3): 454-455.
- [20] Egawa-Takata T, Ueda Y, Chie K, et al. Chemotherapy for endometrial carcinoma (GOGO-EMI study): TEC (paclitaxel, epirubicin, and carboplatin) is an effective remission-induction and adjuvant therapy [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2011, 68(6): 1603-1610.
- [21] 刘婵楨,张清洁.新辅助化疗治疗晚期子宫内膜癌疗效分析[J].*中国实用妇产科杂志*,2016,9:831-834.
- [22] Ashley E V, Foote J, Ehrisman J, et al. Associations between lymphovascular space invasion, nodal recurrence, and survival in patients with surgical stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2019, 17(1): 80.
- [23] Bishop E A, James J J, Kathleen N M, et al. Surgical outcomes among elderly women with endometrial cancer treated by laparoscopic hysterectomy: a NRG/Gynecologic Oncology Group

- study [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, 218(1): 109.e1-109.e11.
- [24] Resnik E, Taxy JB. Neoadjuvant chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 62(1): 123-127.
- [25] 洪婷, 罗晨辉. 妇科恶性肿瘤的精准治疗研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2017, 7(1): 1-7.
- [26] 张凯, 郭飞, 王颖梅, 等. 新辅助化疗在中晚期子宫内膜癌治疗中的研究进展 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(1): 87-89.
- [27] Bolton K L, Tyrer J, Song Honglin, et al. Corrigendum: common variants at 19p13 are associated with susceptibility to ovarian cancer [J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(1): 101.
- [28] Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment [J]. *Br J Cancer*, 2017, 101(2): 244-249.
- [29] Rabinovich A. Neo-adjuvant chemotherapy for advanced stage endometrial carcinoma: a glimmer of hope in select patients [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2016, 293(1): 47-53.
- [30] 胡兰. 卵巢癌新辅助化疗的研究进展 [J]. *中国医药指南*, 2016, 20(14): 27-29.
- [31] 张和平, 金海红, 王智文. P-糖蛋白与新辅助化疗治疗子宫内膜癌疗效的相关性分析 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(2): 116-118.
- [32] 冯凤芝, 范辰辰, 林仲秋. 子宫内膜癌靶向治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 5(33): 472-475.
- [33] Slomovitz B M, Jiang Yun-yun, Yates M S, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(8): 930.
- [34] De Haydu C, Black J D, Schwab C L, et al. An update on the current pharmacotherapy for endometrial cancer [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2016, 17(4): 489-499.
- [35] Bradford L S, Rauh-Hain A, Clark R M, et al. Assessing the efficacy of targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mTOR signaling pathway in endometrial cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2014, 133(2): 346-352.
- [36] 刘辉, 赵艳晖. 遗传性子宫内膜癌的研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(6): 972-974.
- [37] Tsoref D, Welch S, Lau S, et al. Phase II study of oral ridaforolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2014, 135(2): 184-189.
- [38] Fleming G F, Virginia L F, Marzullo B, et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: A gynecologic oncology group study [J]. *Gynecologic Oncology*, 2014, 132(3): 585-592.
- [39] Powles T, Lackner M R, Oudard S, et al. Randomized open-label phase II trial of apitolisib (GDC-0980), a novel inhibitor of the PI3K/mammalian target of rapamycin pathway, versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(14): 1660-1668.
- [40] Vicky M, Fernando O R, Ling Ma, et al. A multicenter, single-arm, open-label, phase 2 study of apitolisib (GDC-0980) for the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma (MAGGIE study) [J]. *Cancer*, 2016, 122(22): 3519-3528.
- [41] Amit M O, Pignata S, Poveda A, et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus in advanced endometrial carcinoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(31): 3576-3582.
- [42] Abhajian C, Sill MW, Darcy IBM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2259-2265.
- [43] Anselmo P, Eleonora Z, Davide C, et al. Targeting angiogenesis in endometrial cancer - new agents for tailored treatments [J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2016, 25(1): 31-49.
- [44] Viswanathan A N, Moughan J, Brigitte E M, et al. NRG oncology/RTOG 0921: A phase 2 study of postoperative intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin and bevacizumab followed by carboplatin and paclitaxel for patients with endometrial cancer [J]. *Cancer*, 2015, 121(13): 2156-2163.
- [45] Simpkins F, Drake R, Escobar P F, et al. A phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA) [J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 136(2): 240-245.
- [46] Lheureux S, Oza A M. Endometrial cancer-targeted therapies myth or reality Review of current targeted treatments [J]. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 2016, 59: 99-108.
- [47] 李小平, 王建六. 化疗在晚期和复发性耐药性子宫内膜癌治疗中的作用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 3(31): 216-219.
- [48] Seoud M, Lundqvist E Å, Fujiwara K. Targeted therapy in gynecologic cancers: Ready for prime time [J]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2015, 131(Suppl 2): S150-S152.
- [49] Menderes G, Clark M, Santin A D. Novel targeted therapies in uterine serous carcinoma, an aggressive variant of endometrial cancer [J]. *Discovery Medicine*, 2016, 21(116): 293-303.
- [50] Morris P, Leary A, Creutzberg C, et al. Income cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-1108.

(收稿日期: 2020-03-02 编辑: 舒砚)