

子宫平滑肌肉瘤发生远处转移的相关危险因素

姜倩倩¹, 于 壮^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院肿瘤内科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年12月18日; 录用日期: 2022年1月7日; 发布日期: 2022年1月21日

摘 要

目的: 探讨子宫平滑肌肉瘤发生远处转移的相关危险因素。方法: 本研究利用美国国立研究所监测、流行病学和最终结果(The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER), 回顾性分析2010~2015年由组织学确诊的子宫平滑肌肉瘤(uterine leiomyosarcoma, ULM)患者的人口学及临床病理特征。采用单因素和多因素logistic回归分析来确定与远处转移相关的危险因素。同时, 采用Kaplan-Meier生存曲线分析不同转移部位的预后。结果: 从SEER数据库中共收集1521例原发性ULM患者。445例(29.3%)患者初诊时存在远处转移。其中, 年龄较大、肿瘤直径较大、肿瘤组织病理学分级III级及黑种人发生远处转移的风险较高。常见的转移部位为肺, 其次是肝和骨。Kaplan-Meier绘制生存曲线分析结果提示仅肺转移与两个或两个以上部位转移两组之间无统计学差异。结论: 年龄较大、肿瘤体积较大、肿瘤病理III级或黑种人患者发生转移的可能性较高, 需早警惕、早诊断、早治疗。

关键词

子宫平滑肌肉瘤, 远处转移, 危险因素, SEER数据库

Risk Factors for Metastasis with Uterine Leiomyosarcoma

Qianqian Jiang¹, Zhuang Yu^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 18th, 2021; accepted: Jan. 7th, 2022; published: Jan. 21st, 2022

*通讯作者 yuzhuang2002@163.com

Abstract

Aim: To identify risk factors of metastasis at initial diagnosis in uterine leiomyosarcoma patients. **Methods:** We collected uLMS patients from the Surveillance, Epidemiology and End Results database between 2010 and 2015, using the SEER*Stat software (version 8.3.5). The following data were collected for each included patient: age, race, marital status, tumor size and tumor pathological grade. Univariate and multivariate logistic regression analysis were utilized to determine risk factors associated to metastasis. Meanwhile, different metastatic sites were analyzed using the Kaplan-Meier method. **Results:** A total of 1521 primary uLMS patients diagnosed from 2010 to 2015 were collected from the SEER database. And distant metastasis was present in 445 (or 29.3%) of the patients at diagnosis. Patients with older ages, a larger tumor size, tumor pathological grade III or black patients had a higher risk of metastasis. Besides, the common metastatic site was lung, followed by liver and bone. The survival analysis had no statistically significant differences between lung metastasis alone and two or more metastatic sites. **Conclusion:** uLMS patients with older ages, a larger tumor size, tumor pathological grade III or black patients were associated with higher possibility of metastasis, requiring early vigilance, early diagnosis and early treatment.

Keywords

Uterine Leiomyosarcoma, Metastasis, Risk Factor, SEER Database

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

子宫肉瘤是一种罕见的侵袭性肿瘤,可分为平滑肌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤和未分化子宫肉瘤,约占所有女性生殖道恶性肿瘤的1%,占有所有子宫恶性肿瘤的3%~7% [1]。虽然子宫平滑肌肉瘤(ULM)是最常见的子宫肉瘤类型,但它只占有所有子宫恶性肿瘤的1%,每年发生于约0.4/10万妇女[2]。子宫平滑肌肉瘤好发的中位年龄为51岁,大多数患者处于围绝经期[3]。许多子宫平滑肌肉瘤患者没有症状,通常在子宫切除术后偶然诊断,往往初诊时则为肿瘤晚期。目前,随着基于手术综合治疗的发展,I、II、III、IV期ULM患者的5年总生存率(OS)分别为55.4%、32.6%、24.6%和13.1% [4]-[9]。手术治疗虽明显提高了患者生存率,但晚期远处转移ULM患者生存率仍有待提高。因此,本研究探讨子宫平滑肌肉瘤发生远处转移的相关危险因素十分重要,实现早警惕、早诊断、早治疗。

2. 材料和方法

2.1. 一般资料

美国国立研究所监测、流行病学和最终结果(The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) (<https://seer.cancer.gov/>)是美国权威的癌症统计数据库,该数据库记录了美国部分州县上百万恶性肿瘤患者的发病率、死亡率和患病情况等信息。本研究纳入2010~2015年由组织学确诊的子宫平滑肌肉瘤(uterine leiomyosarcoma, ULM)患者的人口学及临床病理特征。排除标准:1) ULM非原发肿瘤或为多原发肿瘤;2) 种族、婚姻状况和转移状态未知患者。最终,本研究共纳入1521例子宫平滑肌肉瘤患者。

2.2. 研究变量

收集 ULM 患者的基本临床信息: 年龄、种族、婚姻状况、肿瘤大小及肿瘤组织病理学分级。鉴于 ULM 多好发于围绝经期, 我们所有 ULM 患者分为 18~45 岁、46~60 岁和 >60 岁三个年龄组。种族分为白种人、黑种人和其他(印第安人, 亚洲人/太平洋岛民)。婚姻状况分为已婚、未婚、离婚和寡妇四类。我们也对肿瘤的大小和肿瘤的病理分级进行分析。根据既往研究[5] [10], 肿瘤直径分为三组: 0~5 cm, 5~10 cm, >10 cm。肿瘤细胞的分化程度分为四级: I 级——高分化, II 级——中分化, III 级——低分化, IV 级——未分化。同时, 我们还收集了 445 例患者的转移部位, 根据转移部位不同及转移部位数量不同分为仅肺转移、仅肝转移、仅骨转移、仅脑转移和两个或两个以上部位转移以及相应的生存时间(月)和结局(存活或死亡)等信息(表 1)。

Table 1. Clinical characteristics of ULM patients from Surveillance, Epidemiology and End Results database

表 1. 来自 SEER 数据库的 ULM 患者临床资料

组别	总例数 (n = 1521)	远处转移 (n = 445)	未远处转移 (n = 1076)	P 值
年龄(岁)				<0.001
18~45	279 (18.3)	53 (11.9)	226 (21.0)	
46~60	782 (51.4)	239 (53.7)	543 (50.5)	
>60	460 (30.2)	153 (34.4)	307 (28.5)	
种族				<0.001
白种人	1046 (68.8)	274 (55.5)	772 (71.7)	
黑种人	344 (22.6)	135 (30.3)	209 (19.4)	
其他	131 (8.6)	36 (8.1)	95 (8.8)	
婚姻状态				0.058
已婚	799 (52.5)	211 (47.4)	588 (54.6)	
未婚	432 (28.4)	143 (32.1)	289 (26.9)	
离异	166 (10.9)	49 (11.0)	117 (10.9)	
寡妇	124 (8.2)	42 (9.4)	82 (7.6)	
肿瘤直径(cm)				<0.001
≤50	185 (12.2)	34 (7.6)	151 (14.0)	
51~100	426 (28.0)	89 (20.0)	337 (31.3)	
>100	675 (44.4)	230 (51.7)	445 (41.4)	
未知	235 (15.5)	92 (20.7)	143 (13.3)	
肿瘤组织病理学分级				<0.001
I	35 (2.3)	5 (1.1)	30 (2.8)	
II	99 (6.5)	12 (2.7)	87 (8.1)	
III	228 (15.0)	79 (17.8)	149 (13.8)	
IV	395 (26.0)	125 (28.1)	270 (25.1)	
未知	764 (50.2)	204 (50.3)	540 (50.2)	

2.3. 统计分析

利用单因素变量和多因素变量 logistic 回归模型分析晚期发生远处转移 ULM 患者与所有变量(年龄、种族、婚姻状况、肿瘤大小和肿瘤病理分级)之间的相关性。采用 Kaplan-Meier 进行不同转移部位的生存分析。所有统计分析均采用 R 3.6.3 版本进行, P 值 < 0.05 被认为有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床特征

自 SEER 数据库中共收集 1521 例原发性 ULM 患者。445 例(29.3%)患者初诊时存在远处转移(表 1)。所有患者的中位年龄为 50 岁(范围: 18~93 岁), 肿瘤直径中位数为 11 cm。半数以上为 46~60 岁、白种人及已婚 ULM 患者。此外, 除肿瘤病理分级不明的患者外, ULM 患者肿瘤组织病理学分级多为 IV 级(26%), 其次为 III 级(15%)。

3.2. 单因素及多因素分析

利用卡方检验分析, 结果表明年龄较大患者(>46 岁)、白种人或黑种人, 肿瘤直径 > 10 cm, 肿瘤组织病理学分级 III/IV 级 ULM 患者更易发生远处转移($P < 0.05$), 婚姻状况($P = 0.0576$)无显著差异(表 1)。对患者的临床资料进行单因素分析, 结果表明, 与 ULM 发生远处转移相关的因素有年龄>46 岁($P < 0.001$)、黑种人($P < 0.001$)、未婚患者($P = 0.013$)、肿瘤直径 > 10 厘米($P < 0.001$)和肿瘤组织病理学分级 III 级($P = 0.021$)或 IV 级($P = 0.039$) (表 2)。

将有统计学意义的单因素纳入多因素分析中, 结果显示, 年龄>46 岁($P < 0.001$)、黑种人($P < 0.001$)、未婚患者($P = 0.013$)、肿瘤直径 > 10 厘米($P < 0.001$)和肿瘤组织病理学分级 III 级($P = 0.021$)或 IV 级($P = 0.037$) (表 2)。

3.3. Kaplan-Meier 生存曲线

ULM 患者发生远端转移部位的分布情况见表 3。我们发现 ULM 患者最常见的转移部位是肺(216), 其次是肝(23)、骨(11)和脑(2)。此外, 有 93 例患者伴有二个或两个以上的转移部位。最常见的双位点转移是肺和肝(40), 其次是肺和骨(26)、肝和骨(3)、肺和脑(2)、骨和脑(1)。更常见的三位点联合转移发生在肺、肝、骨(17)和肺、骨、脑(2)。四个部位的转移是罕见的(2)。考虑到肝、脑和骨单独转移的患者数量有限, Kaplan-Meier 生存曲线仅在肺转移和两个或两个以上部位转移之间进行。结果表明, 仅肺转移与两个或两个以上部位转移两组之间无统计学差异($P = 0.22$) (图 1)。

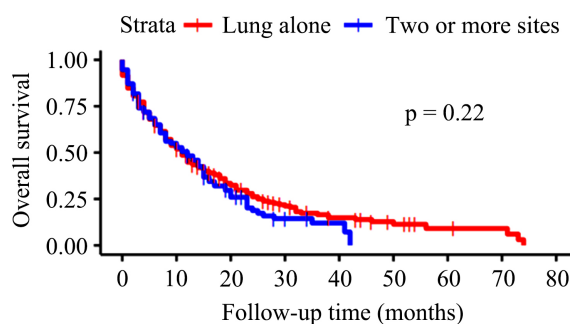


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve of ULM patients' lung alone metastasis and two or more sites metastasis and patients' OS

图 1. ULM 患者肺转移和两个或两个以上部位转移的 Kaplan-Meier 生存曲线

Table 2. Univariate and multivariate logistic regression for ULM patients with metastasis at diagnosis from Surveillance, Epidemiology and End Results database**表 2.** 发生远处转移的 ULM 患者临床特点进行单因素和多因素 logistic 回归分析

组别	单因素 logistic 回归		多因素 logistic 回归	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
年龄(岁)				
18~45	-		-	
46~60	1.88 (1.35~2.65)	<0.001	1.97 (1.40~2.81)	<0.001
>60	2.13 (1.50~3.06)	<0.001	2.13 (1.46~3.13)	<0.001
种族				
白种人	-		-	
黑种人	1.82 (1.41~2.35)	<0.001	1.77 (1.34~2.32)	<0.001
其他	1.07 (0.70~1.59)	0.753	1.13 (0.73~1.70)	0.575
婚姻状态				
已婚	-		-	
未婚	1.38 (1.07~1.79)	0.013	1.26 (0.95~1.65)	0.104
离异	1.17 (0.80~1.68)	0.412	1.07 (0.73~1.57)	0.715
寡妇	1.43 (0.95~2.13)	0.084	1.10 (0.71~1.70)	0.658
肿瘤直径(cm)				
≤50	-		-	
51~100	1.17 (0.76~1.84)	0.477	1.17 (0.75~1.86)	0.486
>100	2.30 (1.55~3.49)	<0.001	2.17 (1.45~3.32)	<0.001
未知	2.86 (1.83~4.55)	<0.001	2.88 (1.82~4.64)	<0.001
肿瘤组织病理学分级				
I	-		-	
II	0.83 (0.28~2.76)	0.74	0.78 (0.26~2.69)	0.679
III	3.18 (1.29~9.62)	0.021	2.93 (1.15~9.06)	0.037
IV	2.78 (1.14~8.30)	0.039	2.59 (1.04~7.92)	0.061
未知	2.49 (1.04~7.38)	0.063	2.16 (0.88~6.54)	0.124

Table 3. The distribution of different metastatic sites
表 3. 不同转移部位分布

转移部位	例数	百分率(%)
肺转移	216	62.6
骨转移	11	3.2
肝转移	23	6.7
脑转移	2	0.6
两个及两个以上部位转移	93	27.0
肺 + 肝转移	40	43.0
肺 + 骨转移	26	28.0
肺 + 脑转移	2	2.2
骨 + 肝转移	3	3.2
骨 + 脑转移	1	1.1
肺 + 肝 + 骨转移	17	18.3
肺 + 骨 + 脑转移	2	2.2

4. 讨论

子宫平滑肌肉瘤是一种罕见且预后差的恶性肿瘤[5] [8] [11]。Kapp 等人分析 1396 例 ULM 患者, 结果表明 I、II、III、IV 期 uLMS 患者的 5 年生存率分别为 75.8%、60.1%、44.9% 和 28.7% [8]。此外, 2000 年至 2012 年在日本 53 家机构接受治疗的 307 例 ULM 患者, 5 年生存率分别为 57.1%、44.6%、20.4% 和 23.2%。总体上, 晚期 ULM 患者 5 年 OS 不足 30%。因此, 早期诊断和预防是改善患者预后的必要条件。然而, 目前关于 ULM 患者发生远处转移的相关危险因素研究甚少。在我们的研究中, 我们分析了 2010 年至 2015 年来自 SEER 数据库中的 1521 例 ULM 患者, 结果表明 29.3% 的 ULM 患者初诊时已发生远处转移。其中, 年龄较大(>45 岁)、肿瘤直径较大(>10 cm)、肿瘤组织病理学分级 III 级或黑种人的子宫平滑肌肉瘤患者发生远处转移风险更大。

年龄是 ULM 远处转移的重要因素。George 等人曾报道绝经状态是 ULM 患者不良的预后因素, 因为绝经前和绝经后患者的激素水平不同[12]。在我们研究中, 由于年龄已经被考虑在内, 绝经状态的信息不包括在转移的危险因素中。因此, 年龄与激素水平变化、激素水平与转移之间的关系需要进一步研究。

种族是 ULM 远处转移的重要因素。一项流行病学研究表明黑种人的软组织肉瘤的发病率明显高于白种人[13]。其中, ULM 患者中黑种人发病率是白种人的 2 倍, 其生存率亦明显低于白种人。其原因可能是由于黑种人较低的社会经济地位, 不能得到很好医疗。同样, 亦解释为什么在我们的研究中, 黑种人远处转移性率更高。

此外, 我们发现肿瘤特征也与 ULM 患者发生远处转移有关。在我们的研究中, 肿瘤中位直径为 11 cm, 大多数患者肿瘤组织病理学分级 III/IV 级。大量回顾性研究曾报道, 更大的肿瘤直径和较高的肿瘤分级与较差的生存期相关[6] [8] [14]。有趣的是, 在我们的研究中, 较大的肿瘤直径(>10 cm)和肿瘤组织病理学分级 III 级更易发生远处转移。肿瘤大小可能与其生物学行为密切相关, 肿瘤体积越大表明有更多血管供血, 肿瘤细胞随之分裂, 从而肿瘤组织病理学分级越高, 恶性程度亦越高。

因此, 如果可以提前警惕筛查、早诊断、早治疗则可有效避免发生远处转移, 从而提高患者生存期。本研究没有探讨 ULM 的治疗指导和预后因素, 但我们的研究结果在临床上具有指导意义。对于年龄 > 46 岁围绝经期妇女, 建议每年进行妇科查体, 已确诊但尚未发生远处转移患者, 若年龄较大、肿瘤直径 > 10 cm、黑种人和病理学分级 III 级, 建议手术治疗后在早期阶段被指导定期进行筛查, 警惕肺、肝等部位转移。

值得一提的是, 我们研究仍存在多个局限性。首先, 我们没有包括其他潜在的危险因素, 如收入、贫困、教育状况、患者的生育状况或肿瘤标志物等。其次, 仅在肝、骨、脑内发生转移的患者数量太少, 无法对不同的转移部位进行生存分析。最后, 基于回顾性数据, 我们的研究可能存在选择偏倚的风险。因此, 还需要更多的研究来探索 and 解决这些问题。

5. 结论

综上所述, 年龄较大(>45 岁)、肿瘤直径较大(>10 cm)、肿瘤组织病理学分级 III 级或黑种人的子宫平滑肌肉瘤患者发生远处转移风险大, 需早警惕、早诊断、早治疗。

参考文献

- [1] D'Angelo, E. and Prat, J. (2010) Uterine Sarcoma: A Review. *Gynecologic Oncology*, **116**, 131-139. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.023>
- [2] Brown, L. (2008) Pathology of Uterine Malignancies. *Clinical Oncology*, **20**, 433-447. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.04.005>
- [3] Leitao, M.M., Sonoda, Y., Brennan, M.F., et al. (2003) Incidence of Lymph Node and Ovarian Metastases in Leiomyosarcoma of the Uterus. *Gynecologic Oncology*, **91**, 209-212. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00478-5](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00478-5)
- [4] Arend, R.C., Tognoni, M.D., Montgomery, A.M., et al. (2018) Systemic Treatment of Metastatic/Recurrent Uterine Leiomyosarcoma: A Changing Paradigm. *Oncologist*, **23**, 1533-1545. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0095>
- [5] Seagle, B.L., Sobocki-Rausch, J., Strohl, A.E., et al. (2017) Prognosis and Treatment of Uterine Leiomyosarcoma: A National Cancer Database Study. *Gynecologic Oncology*, **145**, 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.012>
- [6] Lu, Y.J., Wang, H., Fang, L.Y., et al. (2020) A Nomogram for Predicting Overall Survival in Patients with Uterine Leiomyosarcoma: A SEER Population-Based Study. *Future Oncology*, **16**, 573-584. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0674>
- [7] Li, D., Yin, N., Du, G.B., et al. (2020) A Real-World Study on Diagnosis and Treatment of Uterine Sarcoma in Western China. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 388-395. <https://doi.org/10.7150/ijbs.39773>
- [8] Kapp, D.S., Shin, J.Y. and Chan, J.K. (2008) Prognostic Factors and Survival in 1396 Patients with Uterine Leiomyosarcomas: Emphasis on Impact of Lymphadenectomy and Oophorectomy. *Cancer*, **112**, 820-830. <https://doi.org/10.1002/cncr.23245>
- [9] Zivanovic, O., Jacks, L.M., Iasonos, A., et al. (2012) A Nomogram to Predict Postresection 5-Year Overall Survival for Patients with Uterine Leiomyosarcoma. *Cancer*, **118**, 660-669. <https://doi.org/10.1002/cncr.26333>
- [10] Zivanovic, O., Leitao, M.M., Iasonos, A., et al. (2009) Stage-Specific Outcomes of Patients with Uterine Leiomyosarcoma: A Comparison of the International Federation of Gynecology and Obstetrics and American Joint Committee on Cancer Staging Systems. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 2066-2072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8366>
- [11] Takehara, K., Yamashita, N., Watanabe, R., et al. (2020) Clinical Status and Prognostic Factors in Japanese Patients with Uterine Leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology*, **23**, 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.022>
- [12] George, M., Pejovic, M.H. and Kramar, A. (1986) Uterine Sarcoma: Prognostic Factors and Treatment Modalities—Study on 209 Patients. *Gynecologic Oncology*, **24**, 58-67. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90008-9](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90008-9)
- [13] Polednak, A.P. (1986) Incidence of Soft-Tissue Cancers in Blacks and Whites in New York State. *International Journal of Cancer*, **38**, 21-26. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910380105>
- [14] Pellenda, A.F., De Bari, B., Deniaud-Alexandre, E., et al. (2017) Outcome and Prognostic Factors in 110 Consecutive Patients with Primary Uterine Leiomyosarcoma: A Rare Cancer Network Study. *Chinese Journal of Cancer Research*, **29**, 521-532. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.06.06>