

女性生殖系统来源三原发性癌一例

张明允¹, 姚勤^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

女性生殖系统来源的三原发性癌一例汇报。

关键词

多原发性癌, 卵巢透明细胞癌, 卵巢子宫内膜样癌, 子宫内膜样癌

One Case of Three Primary Cancers of Female Reproductive System

Mingyun Zhang¹, Qin Yao^{2*}

¹Medical Science Center, Qingdao University, Qingdao Shandong

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

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

A case of three primary cancers of female reproductive system origin was reported.

Keywords

Multiple Primary Cancers, Ovarian Clear Cell Carcinoma, Endometrioid Carcinoma of Ovary, Endometrioid Cancer

*通讯作者。

Copyright © 2024 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. 引言

近年来, 有赖于医学诊断技术的进步及早期筛查的推进, 越来越多的多原发癌被明确诊断。既往多原发癌易被误诊为转移, 对其治疗方案的选择及预后有着不利影响[1]。多原发癌发生概率较低, 而同一系统来源的多原发癌更为少见。

2. 病例资料

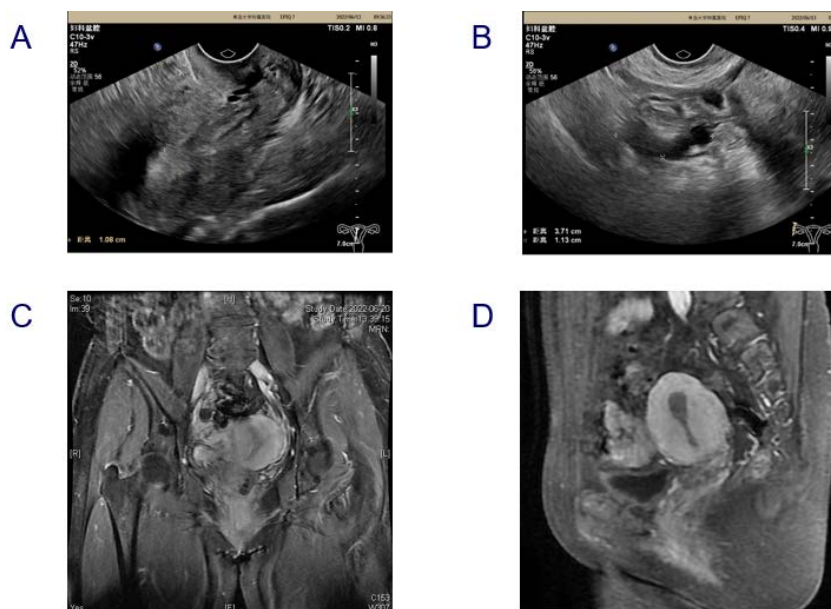
以下为一例女性生殖系统来源的三原发癌汇报:

患者赵某芹, 女, 49岁, 因“阴道流血1月半”入院。患者1月半前无明显诱因出现阴道流血, 量时多时少, 量多时明显多于月经量, 色鲜红, 无恶心、呕吐, 无下腹痛等不适, 完善妇科超声提示: 内膜厚约1.1 cm, 内回声欠均匀, 局部回声增高(见图1(A))。右附件区见3.7 × 1.1 cm无回声, 呈弯曲管状, 内壁欠光整(见图1(B))状, 不排除早期癌变。患者既往体健, 无相关病史、家族史。入院后完善CT、MRI等相关辅助检查检验, 结果如下(影像学表现见图1):

盆腔增强MR: 子宫内膜不均匀增厚(见图1(C)、图1(D))。

全腹CT: 未见明显淋巴结。

肿瘤标志物测定人附睾蛋白4: 104.80 pmol/L; 糖类抗原15-3: 34.66 U/ml; 糖类抗原19-9: 222.60 U/ml。



A 为超声图像下子宫内膜表现; B 为超声图像下右附件区肿物表现; C、D 均为增强核磁图像下子宫内膜图像。

Figure 1. Imaging manifestations

图 1. 影像学表现

于 2022-06-22 全麻下行腹腔镜下全子宫切除术 + 双侧附件切除术 + 盆腔淋巴结清扫术 + 腹主动脉旁淋巴结清扫术 + 大网膜切除术 + 肠粘连松解术 + 腹腔灌注化疗术。术中所见: 子宫略大, 后壁与

肠管致密粘连, 双侧卵巢及输卵管均与子宫后壁致密粘连, 右侧骶韧带局部与子宫粘连、质硬, 右侧输卵管增粗、迂曲, 包绕右侧卵巢, 分离粘连过程中见右侧卵巢表面菜花样肿物, 直径约 2 cm, 盆腔及腹主动脉旁淋巴结未见明显肿大, 肠管、肝区、脾区、膈肌及大网膜表面未见明显肿物, 盆腔内未见明显游离液体。

术后病理: 1) 子宫内膜复杂性增生伴不典型性增生, 局部恶变 - 子宫内膜样癌(G1, 范围 2*2 cm), 侵犯浅肌层(<1/2 肌层), 未累及双侧宫旁组织, 未累及宫颈管。2) 子宫肌腺病, 局部腺体伴不典型增生。3) 慢性宫颈炎。4) (右侧卵巢)腺癌, 结合免疫组化结果符合子宫内膜样癌。5) 送检(右侧卵巢肿物)腺癌, 结合免疫组化结果符合透明细胞癌。6) (左侧)卵巢组织, 未见癌累及。7) (右侧)输卵管组织积水; (左侧)输卵管组织。8) (大网膜)网膜组织内未见癌转移。9) (左侧卵巢血管及右侧卵巢血管)血管腔内未见癌栓。腹主动脉旁淋巴结内见癌转移(2/7); 左盆腔(0/17)、右盆腔(0/11)淋巴结内未见癌转移。10.(腹腔冲洗液)涂片及细胞蜡块切片内未发现恶性肿瘤细胞。免疫组化: 1) 子宫内膜: ER(++), PR(+++), p53(+, 野生型), p16(部分+), Vimentin(+), MLH1(+), MSH2(+), MSH6(+), PMS2(+), 未提示微卫星不稳定性, Ki-67(+, 约 50%), HER2(2+), PD-L1-22C3 (CPS < 1)。2) 右侧卵巢: ER(++), Vimentin(部分+), HNF1b(弱+), NapsinA(-), p53(+, 野生型), p16(部分+), WT-1(-)。3) 右侧卵巢肿物: ER(-), Vimentin(-), HNF1b(+), NapsinA(+), p53(+, 野生型), p16(-), WT-1(-)。分子分型检测低拷贝数变异型。关于患者目前诊断, 请我院病理科会诊: 根据免疫组化结果以及镜下细胞形态分析: 卵巢子宫内膜样癌及卵巢透明细胞癌考虑来源于子宫内膜异位病灶的恶变; 腹主动脉旁淋巴结转移来源于卵巢子宫内膜样癌, 且三者均为原发癌。患者目前诊断: 子宫内膜样癌(IA, G1)、卵巢子宫内膜样癌(IIIa1)、卵巢透明细胞癌(IC2)。术后行紫杉醇 + 卡铂 3 周疗共 6 周期。

3. 讨论

原发癌是指恶性肿瘤最初起源部位, 是相对于转移癌而言的概念, 多原发癌是指多个部位出现了原发癌[2]。而妇科生殖道来源的双原发癌较为少见, 发生概率在 1%~2%, 其中以子宫内膜和卵巢同时发生癌症最为常见[3]。本例为原发于卵巢和子宫内膜的三原发癌, 极为少见, 因而以下讨论主要以卵巢及子宫内膜双原发癌展开, 其临床上易误诊断为子宫内膜癌 III 期或卵巢癌 II 期[4]。卵巢与子宫内膜的多原发恶性肿瘤, 其病理类型 50%~70%为子宫内膜样癌[4]。其病因目前并不明确, 主流观点主要包括: ① 延伸的苗勒氏管系统学说: 输卵管、卵巢、子宫内膜均起源于苗勒氏管系统, 对于致癌刺激有着相似的反应, 导致了多原发癌的发生。② 癌基因突变学说: 卵巢和子宫内膜对癌基因的易感区域相似。③ 性激素学说: 卵巢及子宫内膜均为雌孕激素调控, 相同刺激下可能同时发生恶变[5]。临床上也已经对子宫内膜癌和卵巢癌的多原发癌进行了很多回顾性研究, 子宫内膜和卵巢双原发癌的临床表现主要以不规则阴道出血和盆腔包块为主, 且发病年龄多为 40~50 岁, 尤其未生育过的女性发病可能性更大[6] [7] [8] [9]。区分 SEOC 与孤立性子宫内膜癌或转移性卵巢癌至关重要, 因为它决定了辅助治疗策略和预后。同时发生 EC 和 OC 的患者预后好于单器官癌伴卵巢或子宫内膜扩散的患者。如果在早期诊断出 SEOC, 则总生存率极好, 可达 90%, 而转移性疾病的预后较差[10] [11] [12]。所以正确早期诊断 SEOC 至关重要。早在 1985 年 Ulbright [13]等首次提出 SEOC (子宫内膜和卵巢双原发癌)与 ECO (子宫内膜癌卵巢转移)的病理鉴别标准: ① 卵巢小体积肿瘤(直径 < 5 cm); ② 累及双侧卵巢, 卵巢呈多结节状改变; ③ 子宫深肌层浸润; ④ 累及血管; ⑤ 累及双侧输卵管。病理标本中发现≥2 项以上者, 可诊断为 ECO, 如均未提示, 则诊断为 SEOC。后来 SCULLY [14]等归纳总结出的卵巢和子宫内膜双原发癌的诊断标准现已被大家广泛采用, 其中前 5 项为主要诊断标准, 具体包括: ① 2 个肿瘤比较孤立; ② 分别位于子宫内膜和卵巢 2 个部位; ③ 病变位于原发部位或存在微小的转移病变; ④ 不浸润子宫肌层或只浸润浅肌层; ⑤ 无血管或

淋巴管受侵。Zaino [10]等人根据组织病理类型状态将卵巢和子宫内膜双原发癌分为3组: A组两者病理类型均为子宫内膜样癌; B组两者病理均不为子宫内膜样癌,但两者病理类型相同; C组两者为完全不同的组织学类型。并且其中以A组即两者病理类型均为子宫内膜样癌为多见,约占60%,发现时多为I期,约为59%。总之,其诊断困难,需综合分析临床表现、病理、分子生物学特点等,进行诊断[15]。本病例结合以上诊断标准以及临床表现、术中情况和术后病理免疫组化细胞学形态综合分析,符合原发癌诊断。另外,SEOC可能于某些基因突变有关,对于病理类型相同的SEOC,诊断存在更大困难,已有研究表明:CTNNB1、TP53、KRAS、PIK3CA和PTEN基因突变以及微卫星不稳定性、 β -catenin表达的分子分析可能有助于在临床和病理参数不确定的情况下对SEOC进行分类[11]。 β -catenin的核定位和CTNNB1突变的存在与SEOC有关[16]。在诊断困难的病例中,肿瘤病灶的分子分析可能有助于精确诊断和确定起源细胞[12]。Irving等发现CTNNB1突变仅限于SEOC,在所有转移性肿瘤中均不存在,这为SEOC亚群的分子癌发生机制存在差异提供了直接证据[17]。总之,目前对于女性生殖道来源的多原发癌缺乏高特异性敏感性的诊断方法,日益发展的基因检测技术有望在不久的将来对多原发癌的诊断做出更多贡献。

致 谢

感谢国家自然科学基金资助项目(项目编号: 50902110)。

参考文献

- [1] Reijnen, C., Küsters-Vandeveldel, H.V.N., Ligtenberg, M.J.L., Bulten, J., Oosterwegel, M., Snijders, M., Sweegers, S., de Hullu, J.A., Vos, M.C., van der Wurff, A.A.M., van Altena, A.M., Eijkelenboom, A. and Pijnenborg, J.M.A. (2020) Molecular Profiling Identifies Synchronous Endometrial and Ovarian Cancers as Metastatic Endometrial Cancer with Favorable Clinical Outcome. *International Journal of Cancer*, **147**, 478-489. <https://doi.org/10.1002/ijc.32907>
- [2] 李广宁, 曹文枫. 女性生殖系统双原发癌的研究进展[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(6): 655-657.
- [3] Gilks, C.B. and Kommos, F. (2018) Synchronous Tumours of the Female Reproductive Tract. *Pathology*, **50**, 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.007>
- [4] Jain, V., Sekhon, R., Pasricha, S., Giri, S., Modi, K.B., Shrestha, E., Ram, D. and Rawal, S. (2017) Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors of Synchronous Endometrial and Ovarian Cancers: A Single-Institute Review of 43 Cases. *International Journal of Gynecological Cancer*, **27**, 938-946. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000971>
- [5] 杨孝明, 王玉东. 子宫内膜及卵巢双原发癌的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 431-433.
- [6] 莫艳萍. 同时性子官内膜和卵巢原发性双癌的临床病理特点及预后影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021.
- [7] 苏博. 子宫内膜与卵巢双原发癌病理学分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(17): 164-166.
- [8] Shin, W., Park, S.Y., Kang, S., Lim, M.C. and Seo, S.S. (2021) How to Manage Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer Patients? *BMC Cancer*, **21**, 489. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08220-w>
- [9] Amaral, P.I., Silva, A., Lacerda, A. and Barros, C. (2015) Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Cancer in a 34-Year-Old Woman. *BMJ Case Reports*, **2015**, bcr2015210940. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210940>
- [10] Zaino, R., Whitney, C., Brady, M.F., DeGeest, K., Burger, R.A. and Buller, R.E. (2001) Simultaneously Detected Endometrial and Ovarian Carcinomas: A Prospective Clinicopathologic Study of 74 Cases: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, **83**, 355-362. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6400>
- [11] Singh, N. (2010) Synchronous Tumours of the Female Genital Tract. *Histopathology*, **56**, 277-285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03367.x>
- [12] Žilovič, D., Čiurlienė, R., Šidlovská, E., Vaicekauskaitė, I., Sabaliauskaitė, R. and Jarmalaitė, S. (2023) Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer: A Case Report. *World Journal of Clinical Cases*, **11**, 4341-4349. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i18.4341>
- [13] Ulbright, T.M. and Roth, L.M. (1985) Metastatic and Independent Cancers of the Endometrium and Ovary: A Clinicopathologic Study of 34 Cases. *Human Pathology*, **16**, 28-34. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(85\)80210-0](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(85)80210-0)

- [14] Young, R.H. and Scully, R.E. (1991) Metastatic Tumors in the Ovary: A Problem-Oriented Approach and Review of the Recent Literature. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **8**, 250-276.
- [15] 徐志宏, 李芳, 吴小华, 赵喜娃. 同时性卵巢和子宫内膜双原发癌 1 例[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(9): 137-139.
- [16] Valcheva, N., Lang, F.M., Noske, A., Samartzis, E.P., Schmidt, A.M., Bellini, E., Fink, D., Moch, H., Rechsteiner, M., Dedes, K.J. and Wild, P.J. (2017) Tracking the Origin of Simultaneous Endometrial and Ovarian Cancer by Next-Generation Sequencing: A Case Report. *BMC Cancer*, **17**, 66. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3054-6>
- [17] Irving, J.A., Catasús, L., Gallardo, A., Bussaglia, E., Romero, M., Matias-Guiu, X. and Prat, J. (2005) Synchronous Endometrioid Carcinomas of the Uterine Corpus and Ovary: Alterations in the Beta-Catenin (CTNNB1) Pathway Are Associated with Independent Primary Tumors and Favorable Prognosis. *Human Pathology*, **36**, 605-619. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.03.005>