

子宫内膜和卵巢原发性双癌 18 例临床分析

周金华, 王蕾, 余雪姣, 黄亚珍, 奚玲

苏州大学附属第一医院妇产科, 江苏 苏州 215006

【摘要】目的 分析子宫内膜和卵巢原发性双癌患者的临床表现、病理特征、治疗策略及预后。**方法** 回顾性分析 2013 年 9 月至 2020 年 3 月在苏州大学附属第一医院妇产科诊治的 18 例子宫内膜和卵巢原发性双癌患者的临床资料。**结果** 18 例患者主要的临床表现为阴道出血 11 例、盆腔包块 9 例、腹痛腹胀 8 例;所有患者均接受手术治疗,并在术后根据病理得以确诊;术后病理报告提示子宫内膜与卵巢病理类型均为子宫内膜样癌者 10 例,子宫与卵巢分期均为 I 期者 10 例;截止到 2020 年 7 月 30 日,因疾病死亡 2 例,其余患者均存活。**结论** 子宫内膜和卵巢原发性双癌在临床少见,术前诊断困难,诊断主要依靠术后病理,多数两者病理类型相同且以子宫内膜样癌为主,且两者分期多均为 I 期,主要治疗方式为手术,多数患者预后良好。

【关键词】 原发性双癌;子宫内膜癌;卵巢癌;手术;预后

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)24-3225-03

Clinical analysis on 18 cases of synchronous primary cancer of endometrium and ovary. ZHOU Jin-hua, WANG Lei, YU Xue-jiao, HUANG Ya-zhen, XI Ling. First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To demonstrate the clinical manifestations, pathological features, treatment strategies, and prognosis of synchronous primary cancer of endometrium and ovary. **Methods** A retrospective analysis of 18 pathological proven cases of synchronous primary cancer of endometrium and ovary (SEOC) diagnosed between September 2013 and March 2020 were carried out. **Results** The main clinical manifestations were vaginal bleeding (11 cases), pelvic mass (9 cases), abdominal pain or abdominal distension (8 cases). All patients received operation and were pathologically proved after surgery. The pathological types of endometrium and ovary were endometrioid carcinoma in 10 cases, and 10 patients were at FIGO stage I of both endometrial cancer and ovarian cancer. During the following-up period up to July 30, 2020, 2 patients died due to progression of disease, and the rest of the patients survived. **Conclusion** Synchronous primary cancer of endometrium and ovary is rare in clinic. It is difficult to diagnose before operation, and the diagnosis mainly depends on postoperative pathology. Endometrioid carcinoma was the major pathological type in both endometrium and ovary, and most patients were diagnosed at FIGO stage I. Operation was the main treatment for the patients, and the prognosis were mostly favorable.

【Key words】 Synchronous primary cancer of endometrium and ovary (SEOC); Endometrial cancer; Ovarian cancer; peration; Prognosis

子宫内膜和卵巢原发性双癌 (synchronous primary cancer of endometrial and ovary, SEOC) 临床较为少见,术前诊断有一定困难,经常被诊断为子宫内膜癌发生卵巢转移或者卵巢癌发生子宫转移。本研究旨在回顾性分析我院近年来诊治的同时性子宫内膜和卵巢双癌患者的临床表现、病理特征、治疗策略等,为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2020 年 3 月在苏州大学附属第一医院妇产科行手术治疗并经病理组织学确诊的 18 例子宫内膜和卵巢原发性双癌患者。诊断标准:我院采用 Scully 和 Young 提出的标准:(1)两癌病灶是独立的,同时发生且互无联系;(2)没有累及或仅累及于子宫浅肌层;(3)一般无淋巴脉管浸润;(4)肿瘤原发于子宫内膜及卵巢;(5)两肿瘤分别局限于

原发灶没有转移,或仅有微小转移。这 5 项为主要诊断标准,另外 3 条标准包括常同时有不典型增生的子宫内膜、卵巢常伴有异位内膜病灶以及两个癌灶有相同或者不同的病理学类型。并与子宫内膜癌伴卵巢转移的诊断标准相鉴别。

1.2 手术-病理分期 双癌患者的手术-病理分期分别参照 2009 年 FIGO 子宫内膜癌指南和 2006 年 FIGO 卵巢癌指南。根据子宫内膜和卵巢两者病理类型将患者分为三组,即卵巢及子宫内膜均为子宫内膜样腺癌组(A组)、卵巢及子宫内膜均为非子宫内膜样腺癌组(B组)、子宫内膜及卵巢为不同病理类型组(C组)。

1.3 随访 定期通过门诊/电话/微信等方式随访,随访时间截止至 2020 年 7 月 30 日,详细记录患者症状、生命体征、妇科检查、影像学检查(盆腔超声,必要时完善 CT、MRI、PET-CT 检查)、肿瘤标记物等结果。

2 结果

2.1 患者一般资料 患者首诊年龄 41~67 岁,平均(56±7.5)岁;13 例已绝经,其中 4 例年龄<50 岁;体质指数(BMI) 20.76~29.59 kg/m²,平均(23.326±2.59) kg/m²;高血压 6 例,糖尿病 4 例。

2.2 临床表现、合并症及辅助检查 11 例出现阴道流血,8 例出现腹痛或腹胀,6 例合并高血压,4 例合并糖尿病;9 例患者合并盆腔大包块,通过影像学检查(超声或 CT)发现。盆腔占位者 4 例,子宫内膜相关病变(宫腔内异常回声,内膜增厚,内膜回声不均)者 14 例。瘤标记物以糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、人附睾蛋白 4(HE4)升高为主,其中出现 CA125 升高者 10 例,CA125>100 mIU/mL 者 7 例,出现 HE4 升高者 6 例,HE4>1 000 pmol/L 者 1 例,出现 CA199 升高者 10 例,CA199>100 mIU/mL 者 5 例,CA199>1 000 mIU/mL 者 1 例。

2.3 治疗情况 所有患者均直接手术治疗,均未行新辅助化疗。所有患者均行全子宫切除+双侧卵巢输卵管切除,其中 5 例补充切除了大网膜阑尾以及盆腔及腹主动脉旁淋巴结,3 例补充切除了大网膜及盆腔淋巴结,5 例未切除盆腔淋巴结,6 例未行大网膜阑尾切除术。所有患者在术后都继续治疗,主要治疗方案为化疗,选用的药物为紫杉醇联合铂类。其中 6 例患者术后补充放疗。补充放疗患者中因肿瘤病理类型为透明细胞癌而放疗者 2 例,因子宫内膜肿瘤为低分化而放疗者 2 例,因深肌层浸润而放疗者 2 例。

2.4 患者的病理特征和 FIGO 分期 18 例患者病理中卵巢及子宫内膜两者病理类型相同者 16 例,其中 A 组 10 例,B 组 6 例,B 组中 4 例均为透明细胞癌者,2 例均为浆液性癌;C 组有 2 例,其中子宫部分均为子宫内膜样癌,卵巢部分 1 例为腺鳞癌(腺癌部分是子宫内膜样癌),另 1 例为卵巢交界性浆黏液性肿瘤,部分癌变。子宫内膜肿瘤病理中有 4 例透明细胞癌(22.22%)、2 例浆液性癌(11.11%)、9 例中低分化子宫内膜样癌(50.00%)、3 例 G₁ 子宫内膜样癌(16.67%)。卵巢肿瘤 9 例发生于左侧,4 例发生于右侧,5 例发生于双侧,双侧卵巢肿瘤组织病理学类型均相同,无一例发生输卵管受累。两种癌分期均为 I 期者 10 例(55.56%),仅 2 例(15.38%)浸润到子宫深肌层。所有行淋巴结切除的病例均未见淋巴结转移。免疫组化显示 ER 阳性者占 15 例,其中 ER 染色程度中-强阳性者占 10 例。PR 阳性者占 11 例,ER 及 PR 同时阳性者有 11 例(61.11%),Vimentin 阳性者占 2 例,Ki67(>50%)者占 10 例。

2.5 随访及预后 18 例患者随访时间最短 4 个月,最长 83 个月,中位随访时间 53 个月,无一例失访。随访期死亡 2 例,发生结肠癌 1 例,术后仍存活,

目前无疾病进展。2 例死亡患者分别为透明细胞癌和浆液性癌。10 例 FIGO I 期患者全部存活。除死亡患者外,其余患者近一年肿瘤指标及影像学检查均正常,所有患者 CA199 及 CA125 均小于 20,14 例患者 CA199 及 CA125 检测值<10。

3 讨论

SEOC 较为少见,仅占总体妇科肿瘤中的 1%~2%,且在卵巢癌(OC)和子宫内膜癌(EC)中占比亦较低,分别为 10%和 5%,但其属于最为常见的生殖道原发双癌,占比可达 50%以上^[1]。此类原发性双癌目前尚无明确的诱发机理,相关学说较多,但尚无定论^[2]。第二苗勒氏系统学说认为卵巢表面和苗勒氏管在胚胎发育期起源相同,在相同致癌因素影响之下、子宫内膜与卵巢发生相同的化生改变,从而造成原发性双癌^[3]。子宫内膜异位灶恶变学说则认为,在位和异位的子宫内膜在相同因素作用下同时发生癌变,既往研究也提示同时为子宫内膜样癌的双癌患者最多见,据临床统计表明原发性双癌 50%合并有子宫内膜异位症^[4],本研究中子宫内膜样癌的原发性双癌患者占 55%。激素受体学说认为,雌激素有可能在双癌的发生中起了关键作用,长期雌激素的刺激使卵巢和子宫内膜同时发生癌变,原发性双癌患者中不孕症的比例高达 33%~44%^[5]。基因突变学说认为,女性生殖系统的各个器官有可能具有相同的癌基因易感区域,如该易感区域发生基因突变,就有可能同时发生肿瘤^[6]。

随着二代测序技术的发展,近年来发现了 SEOC 患者中 EC 和 OC 之间的克隆联系,提示大部分 SEOC 非独立形成而为转移性肿瘤^[4]。EC 和 OC 显示出相似的体系突变模式和基因拷贝数的变化,提示这些肿瘤是克隆相关的,SECO 的发生可能为肿瘤转移造成^[5-6]。一般认为转移性肿瘤的预后较差,但 SEOC 的临床预后良好,与其转移性肿瘤的特征不相符。因此,有学者提出“限制性”转移潜能,即虽然肿瘤从原发灶分离播散,但由于在新发病灶处“限制性”微环境的作用,使播散转移的肿瘤只能局限在新病灶中。SEOC 的这种特点非常重要,尽管肿瘤是转移来源,但这种限制性转移使其预后区别于转移性肿瘤。

研究表明,单发的子宫内膜癌或卵巢癌患者主要为 50~60 岁的绝经后妇女,而子宫内膜和卵巢原发性双癌患者的中位年龄较其小 10 岁左右,多为绝经前妇女,文献报道约有 30%的患者尚未生育^[7],本研究也显示病理免疫组化中 ER 阳性率为 83.33%,提示雌激素可能起着至关重要的作用^[8]。本研究中患者 BMI 为(23.36±2.94) kg/m²,这与文献报道中日本女性患者的水平接近[(22.6±3.4) kg/m²]^[9],但低于美国女性患者的报道^[8],提示不同人种间差异有关。与此相符的是,本

研究中双癌患者患有糖尿病和高血压比例均不高,提示肥胖,糖尿病及高血压很可能都不是双癌患者的高危因素。本研究纳入的病例中,患者的首发症状主要是不规则阴道出血和盆腔包块,多数伴有CA125,HE4,CA199等肿瘤标志物的升高,与既往研究相符合。

原发性双癌患者如两者病理类型不同,较好诊断,而两者病理类型相同,则较难与转移性肿瘤相区分。现常按照临床标准区分,既往也有报道双癌患者中ER和PR同时阳性率较低,为37.5%,较转移性肿瘤ER和PR同时阳性率较高,达100%,差异有统计学意义^[10]。而本研究中ER及PR同时阳性者为11例(61.11%),与既往报道有所不同。但免疫组化结果容易受肿瘤分化程度等多种因素影响,对于免疫组化区分肿瘤来源,需进一步证实与研究。

原发性双癌至今尚无规范化治疗模式,目前国内广泛采用的是手术治疗,术后根据情况再加用放化疗^[11]。因术前诊断不明确,手术范围往往需根据术前评估、术中情况及快速病理等共同决定。术后的辅助治疗一般选用化疗,紫杉醇加铂类为一方案。术后放疗首选全盆腔照射,放疗指征与子宫内癌术后放疗指征相同,如合并有肿瘤深肌层侵犯、盆腔淋巴结转移等均需辅助放疗。

SEOC患者一般都具有较为良好的预后,据临床统计该类患者5年的生存率高达86%^[12]。本研究中,子宫与卵巢病理均为内膜样癌患者预后最好,随访至今均存活,与其他研究结论相符^[11]。随访患者肿瘤控制良好,CA199及CA125均小于20,无生化或者影像学复发证据。死亡两例病例中一例为透明细胞癌伴腹水见癌细胞,另一例为浆液性癌且伴深肌层浸润,均提示组织学类型,卵巢癌分期及子宫内膜癌分期等影响预后^[12]。

总而言之,SEOC具有相对较低的临床发病率,虽然基因组测序提示原发性双癌可能是子宫内膜癌伴卵巢转移的特殊形式,但其生物学行为与传统的转移性肿瘤有所不同,治疗模式及预后均与转移性肿瘤也有明显差别,因此临床诊断时必须予以甄别,且目前尚未形成成熟统一的诊疗规范以应对子宫内癌和卵巢原发性双癌,因此仍需进一步积累相关证据。

参考文献

- [1] TONG SY, LEE YS, PARK JS, et al. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 136: 78-82.
- [2] KELEMEN LE, RAMBAU PF, KOZIAK JM, et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: predictors of risk and associations with survival and tumor expression profiles [J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(5): 447-457.
- [3] HERRINTON LJ, VOIGT LF, WEISS NS, et al. Risk factors for synchronous primary endometrial and ovarian cancers [J]. *Ann Epidemiol*, 2001, 11(8): 529-533.
- [4] WANG T, ZHANG X, LU Z, et al. Comparison and analysis of the clinicopathological features of SCEO and ECOM [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 10.
- [5] DOGAN A, SCHULTHEIS B, REZNICZEK GA, et al. Synchronous endometrial and ovarian cancer in young women: case report and review of the literature [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 969-978.
- [6] STEWART CJR, CRUM CP, MCCLUGGAGE WG, et al. Guidelines to aid in the distinction of endometrial and endocervical carcinomas, and the distinction of independent primary carcinomas of the endometrium and adnexa from metastatic spread between these and other sites [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1): S75-S92.
- [7] ALHILLI MM, DOWDY SC, WEAVER AL, et al. Incidence and factors associated with synchronous ovarian and endometrial cancer: a population-based case-control study [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125: 109-113.
- [8] SOLIMAN PT, SLOMOVITZ BM, BROADDUS RR, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 94: 456-462.
- [9] NISHIMURA N, HACHISUGA T, YOKOYAMA M, et al. Clinicopathologic analysis of the prognostic factors in women with coexistence of endometrioid adenocarcinoma in the endometrium and ovary [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2005, 31: 120-126.
- [10] LIM YK, PADMA R, FOO L, et al. Survival outcome of women with synchronous cancers of endometrium and ovary: a 10 year retrospective cohort study [J]. *J Gynecol Oncol*, 2011, 22: 239-243.
- [11] ZAINO R, WHITNEY C, BRADY MF, et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas—a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83: 355-362.
- [12] JAIN V, SEKHON R, PASRICHA S, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of synchronous endometrial and ovarian cancers—A single-institute review of 43 cases [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27: 938-946.

(收稿日期:2020-08-30)