

# 同步子宫内膜癌和卵巢癌1例并文献回顾

刘思园, 王畅, 袁芳\*

青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月24日; 发布日期: 2024年3月31日

## 摘要

报道并分析青岛大学附属医院病理确诊的1例同步子宫内膜癌和卵巢癌(SEOC)患者的临床表现、病理特点及治疗方法。该例SEOC患者临床表现不典型, 诊断主要依靠术前及术后病理。术后病理示: 1) 子宫内膜样癌, 侵达浅肌层(<1/2肌层), 未累及双侧宫旁组织, 未累及宫颈管。2) 右侧卵巢子宫内膜样癌。3) 右侧卵巢透明细胞癌(OCCC)。SEOC临床较少见, 诊断主要依靠病理诊断, 目前首选手术治疗, 术后仍需要辅助治疗, 密切随访。

## 关键词

同步子宫内膜癌和卵巢癌, 子宫内膜癌, 卵巢透明细胞癌, 卵巢子宫内膜样癌

# Synchronous Endometrial Cancer and Ovarian Cancer: A Case Report and Literature Review

Siyuan Liu, Chan Wang, Fang Yuan\*

Department of Gynaecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 24<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

To report and analyze the clinical manifestations, pathological characteristics and treatment methods of a case of synchronous endometrial and ovarian carcinomas diagnosed by pathology in the Affiliated Hospital of Qingdao University, the clinical manifestations of this patient with synchronous endometrial and ovarian carcinomas are not typical, and the diagnosis mainly depends on pre-

\*通讯作者。

perative and postoperative pathology. Postoperative pathology showed: 1) Endometrioid carcinoma of the uterus, invading superficial muscularis (<1/2 muscularis), not involving bilateral parametrial tissues, not involving cervical canal. 2) Right ovarian endometrioid carcinoma. 3) Clear cell carcinoma of the right ovary. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas is rare in clinical practice, and its diagnosis mainly depends on pathological diagnosis. At present, surgical treatment is the first choice, and adjuvant treatment and close follow-up are still needed after surgery.

## Keywords

Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer, Endometrial Cancer, Ovarian Clear Cell Carcinoma, Endometrioid Carcinoma of the Ovary

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

在女性生殖系统中，原发性双癌较为罕见，约占女性生殖系统所有恶性肿瘤的 2%~23% [1]。其中以同步子宫内膜癌和卵巢癌(SEOC)最为常见，约占 40%~51.7% [2]。原发性双癌在临床中经常被误诊为转移性癌，导致临床医生和病理学家难以准确区分原发性和转移性病例[3]。这种区分对于临床管理、治疗决策和患者预后至关重要。通过总结、分析、讨论该病例以提高对 SEOC 的认知，从而减少漏诊或误诊。

## 2. 病例资料

患者女，49 岁，2022 年 6 月 13 日因“阴道流血 1 月余”于我院妇科门诊就诊。患者平素月经规律，经期 4 天，月经周期 28 天，末次月经 2022 年 04 月 26 日，既往经量未见异常，无痛经现象。妊娠 1 次，顺产。门诊行 B 超提示：内膜厚约 1.1 cm，内回声欠均匀，局部回声增高。右附件区见 3.7 × 1.1 cm 无回声，呈弯曲管状，内壁欠光整，考虑输卵管积水可能，余未见明显异常。遂行诊断性刮宫术，术后病理提示：(宫腔)子宫内膜复杂性增生伴不典型增生，部分区域呈筛状、乳头状筛状，不排除早期癌变，以“子宫内膜非典型增生”收入院。

入院时患者一般情况好，神志清，精神可，饮食睡眠可，大小便无明显异常，体重无明显改变。追问病史患者既往体健，无基础疾病。个人史及家族史无特殊。查体：身高 164 cm，体重 66 kg，BMI 24.54 kg/m<sup>2</sup>，专科查体：外阴、阴道无异常，宫颈轻度糜烂状，触血阴性，宫体前位，大小、形态正常，质中，活动，无压痛，双附件区未扪及异常。三合诊：双侧主骶韧带弹性可，子宫直肠陷凹未扪及明显触痛结节。

入院后完善相关检验及辅助检查，肿瘤标记物：人附睾蛋白 4 (HE4) 104.80 U/ml (0~74.3 U/ml)、糖类抗原 19-9 (CA19-9) 222.60 U/ml (0~39 U/ml)、糖类抗原 15-3 (CA15-3) 34.66 U/ml (0~25 U/ml)、甲胎蛋白 3.04 U/ml (0~7.02 U/ml)、癌胚抗原 1.10 U/ml (0~5.0 U/ml)、糖类抗原 72-4 (CA72-4) 1.27 U/ml (0~6.9 U/ml)、糖类抗原 125 (CA125) 19.13 U/ml (0~35 U/ml)，宫颈人乳头瘤病毒 HPV53+、HPV42+，宫颈液基细胞学提示：不典型腺细胞。2022 年 6 月 20 日行增强 MR 提示：子宫内膜不均匀增厚。子宫颈见多发囊状长 T2 信号影，DWI 信号稍高，边界清，增强扫描未见明显强化。右侧输卵管扩张，内见液性长 T2 信号，增强扫描无明确强化。双侧髂血管旁可见多发小淋巴结影。子宫内膜不均匀增厚，可疑右侧输卵管积水。余未见明显异常。行胸部 CT 未见明显异常。2022 年 06 月 21 日行腹部增强 CT 未见增大淋巴

结, 未见明显异常。血尿便常规、肝肾功、电解质、血凝常规均未见明显异常。

完善术前准备, 行腹腔镜探查术, 术中见: 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内菜花样肿物, 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。荧光腹腔镜下见腹主动脉旁淋巴结 2 枚显影, 右侧髂外动静脉之间 1 枚淋巴结显影, 左侧闭孔 1 枚淋巴结显影, 余淋巴结未见明显显影。留取腹腔冲洗液送检, 先行腹腔镜下全子宫切除术 + 双侧卵巢动静脉高位结扎术 + 双侧附件切除术 + 盆腔粘连松解术, 切除标本予家属过目后送快速切片检查。术中冰冻病理示: 1) 子宫内膜复杂性增生伴不典型性增生, 局部恶变 - 宫内膜样癌, 侵达浅肌层(<1/2 肌层)。2) (右侧卵巢)腺癌。3) 送检(右侧卵巢肿物)腺癌。4) (左侧)卵巢组织。向患者家属交代病情, 加行盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫术 + 大网膜切除术 + 腹腔灌注化疗术。手术顺利。术中标本肉眼见: 全切子宫标本一件, 带双侧附件, 子宫大小 10\*7\*5 cm, 宫颈外口直径 3.8 cm, 宫颈管长 2.8 cm, 内膜厚 0.1 cm, 于宫腔内见一粗糙区, 范围 2\*2 cm, 肌壁厚 2.2~2.9 cm, 局灶肌壁略粗糙。左输卵管长 7.5 cm, 最大径 0.5 cm, 伞端可见, 左卵巢大小 2.5\*1.5\*0.7 cm, 切面灰红实性; 右输卵管长 10 cm, 最大径 2 cm, 似积水改变, 伞端可见, 右卵巢大小 3\*2.5\*1.1 cm, 切面灰白灰红实性。右侧卵巢肿物: 灰白碎组织一堆, 合计大小 2\*1.5\*0.7 cm, 大网膜: 网膜样组织多块, 合计大小 20\*20\*1 cm, 未扪及明显质硬区。左侧卵巢血管: 灰黄组织一块, 大小 3.5\*2\*1.5 cm, 其中扪及血管一段, 长 3.5 cm, 最大径 0.3 cm。右侧卵巢血管: 灰黄组织一块, 大小 4\*2\*1 cm, 其中扪及血管一段, 长 4 cm, 最大径 0.3 cm。另送检淋巴结三组。术后病理回报: 1) 子宫内膜复杂性增生伴不典型性增生, 局部恶变 - 宫内膜样癌(G1, 范围 2\*2 cm), 侵达浅肌层(<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。冰对及冰余组织。免疫组化结果: 宫腔: ER(++), PR(+++, 90%), 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)。(右侧卵巢)ER(++), Vimentin(部分+), HNF1b(弱+), NapsinA(-), p53(+, 野生型), p16(部分+), WT-1(-)。(右侧卵巢肿物)ER(-), Vimentin(-), HNF1b(+), NapsinA(+), p53(+, 野生型), p16(-), WT-1(-)。(大网膜)网膜组织内未见癌转移。(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。(腹腔冲洗液)涂片及细胞蜡块切片内未发现恶性肿瘤细胞。

患者最终诊断为卵巢透明细胞癌(IC2)、卵巢宫内膜样癌(IIIA1)、子宫内膜样癌(IA1, G1)。于 2022 年 06 月 29 日行 BRCA 基因检测, 结果提示: 根据 POLE、MSI、TP53 的基因检测结果, 该病例的分子分型为低拷贝数变异型。遂行“力朴素 + 卡铂”方案静脉化疗 6 疗程, 于第一次化疗后肿瘤标记物恢复正常, 后偶有稍升高。患者化疗过程中出现多次肝功能异常, 给予保肝对症治疗后好转, 多次检验肿瘤坏死因子及白细胞介素均未见明显异常。患者治疗结束后至今恢复良好, 检查未见异常。

### 3. 讨论

#### 3.1. 子宫内膜异位症恶变的机制

子宫内膜异位症恶变的机制较为复杂。子宫内膜异位囊肿的内容物可能与癌变有关, 但其潜在机制在很大程度上是未知的。铁诱导的氧化还原失衡在子宫内膜异位症的病理生理学中发挥重要作用, 导致细胞死亡(抗肿瘤性)或生存(促肿瘤性) [4] [5]。高浓度的铁通过氧化还原反应产生氧自由基又到细胞发生

癌变,此外,脂质活性氧的过度积累以铁依赖的方式触发细胞死亡[4]。发生在子宫内膜异位囊肿和月经期间腹膜腔的反复出血导致血红蛋白、血红素和铁在溶血后从红细胞中释放出来[4]。据报道,铁含量在子宫内膜异位症女性的腹膜腔、子宫内膜异位囊肿、贯穿子宫内膜异位囊肿间质的巨噬细胞以及输卵管菌毛中升高。通过氧化还原反应从亚铁转化为铁,过程中产生大量的超氧自由基和羟自由基,诱导氧化还原失衡,导致持续的DNA损伤诱发癌变[6]。子宫内膜异位症具有常见的代谢改变,主要代谢改变包括增加葡萄糖摄取、厌氧糖酵解、乳酸生成以及线粒体的代谢改变[7]。子宫内膜异位症创造了一个独特的微环境,由上皮细胞、基质、间质和浸润性免疫细胞组成。由于高水平的血红蛋白、血红素、铁、血管生成因子(如血管内皮生长因子)、炎症细胞因子的激活,子宫内膜异位细胞适应并在缺氧和氧化应激条件下生存,这些关键介质将巨噬细胞募集到子宫内膜异位症病变[8]。富含铁的巨噬细胞,特别是M2巨噬细胞,遍布子宫内膜异位囊肿和透明细胞癌病变的间质。M2巨噬细胞分泌抗氧化剂,以缓解和消除周围环境中的过量氧化应激。在卵巢癌中,肿瘤相关的M2巨噬细胞有助于肿瘤生长、侵袭、转移和治疗抵抗[9]。因此,氧化还原失衡、能量代谢和肿瘤免疫微环境的变化可能是某些子宫内膜异位细胞克隆恶性转化的关键因素[5][10]。

### 3.2. 子宫内膜异位症恶变的早期诊断

超声是评估卵巢肿块的一种有效的影像学技术[11],而磁共振成像可用于鉴别超声不能确定的病变。肿瘤体积增大、快速生长的壁结节、乳头状赘生物、不规则和厚分隔是高度可疑恶变的特征[12]。在囊肿出现各种形态和解剖改变之前,传统的诊断方法无法区分良恶性病变。因此,在影像学监测中,形态学改变不明显的早期疾病可能会被遗漏[3]。组织学检查是诊断的金标准,但它是一个有创性检查。囊液中的总铁、血红素铁和游离铁水平是确诊子宫内膜异位症恶变的有用标记物,磁共振成像横向弛豫测量采用非侵入性技术量化子宫内膜异位囊肿中的铁浓度,增加了早期发现子宫内膜异位症恶性转化的可能性。血清生物标志物可以区分卵巢良恶性肿瘤并提高卵巢癌的诊断准确性。CA-125广泛应用于卵巢癌患者的诊断和监测[14]。然而,CA-125的使用受限于其对卵巢透明细胞癌(OCCC)的低敏感性和子宫内膜异位症的高假阳性率[15]。人附睾蛋白4(HE4)水平在子宫内膜异位症等良性疾病中不会升高,也不受月经周期或激素治疗的影响[4]。HE4的特异性也高于CA-125。因此,HE4可用于区分卵巢疑似恶性肿瘤和子宫内膜异位症。然而,HE4亦受到几个因素的影响,包括绝经状态、年龄、吸烟和肾功能不全。最新进展显示,一种丝氨酸蛋白酶抑制剂TFPI2可作为检测卵巢癌,特别是OCCC的潜在生物标志物。TFPI2在CCC患者血清和肿瘤组织中升高,提示血清TFPI2可能是临床诊断CCC的有用生物标志物[15]。

### 3.3. SEOC的研究现状

同步肿瘤是妇科癌症的一种罕见变异,其中SEOC最为常见,占有同步肿瘤的50%~70%[16]。SEOC的病因和发病机制尚不清楚,一些研究提出,SEOC的发生可能与不孕症和低产次、肥胖等有关[17][18]。SEOC通常具有挑战性的临床诊断。它可能被误认为是转移性癌症,影响治疗决定和预后。诊断通常包括临床评估、影像学研究和子宫内膜和卵巢组织标本的病理检查[18]。准确的诊断对于指导治疗和改善患者的预后至关重要。此后有研究对其进行了更新,但由于样本量较小,未得到广泛认同。SEOC患者往往临床症状不典型,最常见的症状为阴道异常出血,其次为腹痛、腹胀、盆腔肿块。在晚期,SEOC还可表现为腹水、恶病质和压迫症状[16][18][19]。

由于SEOC发病率低,术前诊断难以确定,加之小样本量回顾性研究的局限性,目前SEOC的治疗尚无统一的标准或共识[20]。Scully和Young总结诊断子宫-卵巢同步性癌的标准共7项,分别为:1)两个部位的癌灶无直接联系;2)通常无或仅有子宫浅肌层浸润;3)无淋巴脉管间隙浸润(LVSI);4)肿瘤

主要局限于卵巢实质和子宫内膜,无卵巢表面浸润;5) 常伴子宫内膜非典型增生;6) 肿瘤常局限于原发部位,或仅伴微小转移;7) 可伴卵巢型子宫内膜异位症;8) 两处肿瘤的病理类型可相同,也可不同[21]。根据此诊断标准可区分大多数术后病理发现子宫内膜癌及卵巢癌并存肿瘤为转移癌或 SEOC,本病例患者为子宫内膜宫内膜样癌及右侧卵巢透明细胞癌并发,两个部位的癌灶未见明显联系,术中见及术后病理均提示肿瘤局限于子宫内膜及卵巢,术后病理提示:子宫内膜不典型性增生,局部恶变-宫内膜样癌,仅侵达浅肌层(<1/2 肌层),且未见脉管癌栓,一些研究表明,对于早期和低级别 SEOC 患者,单纯手术治疗的患者预后良好。临床医生需要根据每个患者的具体情况和病理诊断来定制个性化的治疗策略。临床医生可以根据子宫内膜癌或卵巢癌的治疗方案以及患者的个人情况制定具体的手术计划。手术后,医生将评估危险因素,以确定是否需要辅助治疗,并根据需要制定具体的辅助放疗或化疗计划。这种个性化的治疗策略能够更好地满足患者的需求,提高治疗效果和预后。

## 参考文献

- [1] Gezer, Ş. and Bayrak, B.Y. (2021) Metastatic and Synchronous Ovarian Involvement in Low-Risk Endometrial Cancer; Clinicopathological Analysis with Detection of DNA Mismatch Repair Deficiency. *Ginekologia Polska*, **92**, 599-606. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0150>
- [2] Daley, D., et al. (2022) Case Report: Spontaneous Remission of Synchronous Endometrial and Ovarian Cancers Following Pregnancy. *Frontiers in Oncology*, **12**, 489. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1001677>
- [3] 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**, Article Number: 489. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08220-w>
- [4] Kobayashi, H. (2023) Clinicopathological Characteristics, Molecular Features and Novel Diagnostic Strategies for the Detection of Malignant Transformation of Endometriosis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **25**, Article Number: 279. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11978>
- [5] Fadare, O. and Parkash, V. (2019) Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Surgical Pathology Clinics*, **12**, 529-564. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.009>
- [6] Kobayashi, H., et al. (2019) Integrating Modern Approaches to Pathogenetic Concepts of Malignant Transformation of Endometriosis. *Oncology Reports*, **41**, 1729-1738.
- [7] Kato, N. (2020) Pathology of Clear Cell Carcinoma of the Ovary: A Basic View Based on Cultured Cells and Modern View from Comprehensive Approaches. *Pathology International*, **70**, 591-601. <https://doi.org/10.1111/pin.12954>
- [8] Shigetomi, H., Imanaka, S. and Kobayashi, H. (2021) Effects of Iron-Related Compounds and Bilirubin on Redox Homeostasis in Endometriosis and Its Malignant Transformations. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **43**, 187-192. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0065>
- [9] Kohno, T. and Kojima, T. (2022) Atypical Macropinocytosis Contributes to Malignant Progression: A Review of Recent Evidence in Endometrioid Endometrial Cancer Cells. *Cancers*, **14**, 5056. <https://doi.org/10.3390/cancers14205056>
- [10] Hsu Lin, L., et al. (2023) DNA Methylation Signature of Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas. *Modern Pathology*, **36**, Article ID 100321. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100321>
- [11] Moro, F., et al. (2019) Synchronous Primary Cancers of Endometrium and Ovary vs Endometrial Cancer with Ovarian Metastasis: An Observational Study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **53**, 827-835. <https://doi.org/10.1002/uog.20213>
- [12] Morioka, S., et al. (2019) Magnetic Resonance Imaging Findings for Discriminating Clear Cell Carcinoma and Endometrioid Carcinoma of the Ovary. *Journal of Ovarian Research*, **12**, Article Number: 20. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0497-1>
- [13] Mikhaleva, L.M., et al. (2020) Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, **37**, 2580-2603. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01363-5>
- [14] Hoorshad, N., et al. (2023) Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer and Its Recurrent Risk Factors: Case Series. *Cancer Treatment and Research Communications*, **36**, 100731. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100731>
- [15] Mikhaleva, L., et al. (2020) Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, **37**, 2580-2603. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01363-5>
- [16] Žilovič, D., et al. (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>

- 
- [17] Khalid, N., *et al.* (2020) Synchronous Primary Endometrial and Ovarian Cancers: Trends and Outcomes of the Rare Disease at a South Asian Tertiary Care Cancer Center. *Cureus*, **12**, e9163. <https://doi.org/10.7759/cureus.9163>
- [18] Gan, W.L. and Bian, C. (2023) The Research Progress on Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **13**, 1291602. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1291602>
- [19] Zhou, L., *et al.* (2021) Ovarian Endometrioid Carcinoma and Clear Cell Carcinoma: A 21-Year Retrospective Study. *Journal of Ovarian Research*, **14**, Article Number: 63. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00804-1>
- [20] Zhan, X., Li, L., Wu, M. and Lang, J.H. (2019) The Prognosis of Stage IA Synchronous Endometrial Endometrioid and Ovarian Carcinomas. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **300**, 1045-1052. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05288-5>
- [21] Young, R.H., Clement, P.B. and Scully, R.E. (2000) Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament: Atlas of Tumor Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **124**, 477.