

子宫内膜和卵巢原发性双癌与子宫内膜癌卵巢转移的临床特征对比及分析

王睿琦¹, 王海燕^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院妇科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月9日; 发布日期: 2023年11月20日

摘要

子宫内膜和卵巢原发性双癌在临床上较为少见, 易被误诊为原发性子宫内膜癌卵巢转移或原发性卵巢癌子宫内膜转移, 其鉴别诊断是临床的一大难点, 治疗和预后也存在一定的差异。近几年众多研究表明子宫内膜和卵巢原发性双癌实质是一种转移性疾病, 更可能是来源于子宫内膜转移至卵巢, 但其预后显著好于原发性子宫内膜癌伴卵巢转移。本文旨在对子宫内膜和卵巢原发性双癌与子宫内膜癌伴卵巢转移的临床表现、分子学特征及治疗对比作综述。

关键词

子宫内膜和卵巢原发性双癌, 子宫内膜癌伴卵巢转移, 临床特征, 分子学特征, 治疗

Comparison and Analysis of the Clinical Features of SEOC and ECOM

Ruiqi Wang¹, Haiyan Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 16th, 2023; accepted: Nov. 9th, 2023; published: Nov. 20th, 2023

Abstract

Synchronous primary endometrial and ovarian cancer is relatively rare in clinic, easily misdiagnosed as primary endometrial cancer with ovarian metastasis or primary ovarian cancer with

*通讯作者。

文章引用: 王睿琦, 王海燕. 子宫内膜和卵巢原发性双癌与子宫内膜癌卵巢转移的临床特征对比及分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17951-17956. DOI: 10.12677/acm.2023.13112519

endometrial metastasis, and its differential diagnosis is a major difficulty in clinic, and its treatment and prognosis also have certain differences. In recent years, many studies have shown that synchronous primary endometrial and ovarian cancer is essentially a metastatic disease, which is more likely to originate from the endometrium and metastasize to the ovary, but its prognosis is significantly better than that of primary endometrial cancer with ovarian metastasis. The purpose of this article is to review the clinical manifestations, molecular features and treatment of synchronous primary endometrial and ovarian cancer compared with primary endometrial cancer with ovarian metastasis.

Keywords

Synchronous Primary Endometrial and Ovarian Cancer, Endometrial Cancer with Ovarian Metastasis, Clinical Characteristics, Molecular Characteristics, Treatment

Copyright © 2023 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

子宫内膜癌(Endometrial cancer, EC)在我国女性生殖系统恶性肿瘤中发病率为第二位, 仅次于子宫颈癌。随着经济水平、生活习惯及环境因素的改变, 其发病年龄趋于年轻化且发病人数呈增加趋势[1]。原发性双癌是指原发于不同部位的两个独立性肿瘤。在妇科生殖系统中以子宫内膜与卵巢原发性双癌(Synchronous primary endometrial and ovarian cancer, SEOC)最为多见, SEOC是指原发于子宫内膜和卵巢的两个独立性肿瘤, 在临床上常与转移性癌相混淆[2] [3]。近几年相关研究表明 SEOC 实质上是一种转移性疾病, 可能是来源于子宫内膜转移至卵巢, 然而与子宫内膜癌伴卵巢转移(Endometrial cancer with ovarian metastasis, ECOM)相比较, SEOC 通常发病早, 预后较好, 二者的治疗也存在一定区别[4] [5], 本文就 SEOC 与 ECOM 的临床表现、治疗与预后等方面对比作综述。

2. 诊断标准

对于子宫内膜和卵巢同时发生恶性肿瘤存在三种可能: 原发性子宫内膜癌伴卵巢转移、原发性卵巢癌伴子宫内膜转移以及子宫内膜与卵巢原发性双癌。Scully 和 Young 等[6]将 SEOC 的诊断标准定义为: ① 两部位癌灶无直接联系; 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为相同, 也可不同。ECOM 的诊断标准于 1985 年由 Ulbright [7]等人提出: ① 卵巢小, 其直径 < 5 cm; ② 双侧卵巢受累, 卵巢呈多结节状; ③ 子宫深肌层浸润; ④ 血管浸润; ⑤ 输卵管浸润, 若病理发现符合以上标准中的两项即诊断为 ECOM。

临床上对于同时性子宫内膜癌和卵巢癌诊断相对较难, 尤其是相同病理类型的同时性子宫内膜癌和卵巢癌。2023 年国家癌症中心网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南子宫内膜癌 IA3 期定义为同时存在局限于子宫和卵巢的低级别子宫内膜样癌, 同时符合以下标准: ① 肌层浸润 < 50%; ② 缺乏实质性/广泛性 LVSI; ③ 不伴其他部位转移; ④ 局限于单侧卵巢, 无包膜浸润/破裂[8] [9]。但由于其取材及病理评定存在一定误差, 临床对 SEOC 和 ECOM 的鉴别仍然存在一定困难, 需要更可靠的

区分标准进行诊断。

3. 分子学特征

从组织胚胎学上来说, 子宫内膜起源于中胚层, 由副中肾管(苗勒管)在受精卵形成后第 8~9 周融合形成, 卵巢的起源与子宫内膜相似, 亦起源于中胚层。因此, 在同一致癌因素影响下, 子宫内膜和卵巢可以发生相同反应, 导致同时性子宫内膜癌和卵巢癌的发生。最近的分子研究表明, 在大多数同时性子宫内膜癌和卵巢癌中, 子宫内膜肿瘤和卵巢肿瘤间存在克隆关系, 更多证据表明肿瘤来源于子宫内膜转移至卵巢, 但其良好的临床预后与分子学表现相矛盾[10][11][12]。Sakamoto 等[11]的研究通过基因测序、免疫组化染色表明 SEOC 更可能是子宫内膜原发肿瘤转移至卵巢。将根据分子学特征, TCGA 图谱将子宫内膜癌分为四类: ① POLE 突变型; ② 微卫星不稳定型(MSI); ③ 低拷贝型(CN-low); ④ 高拷贝型(CN-high)。其分子特征可用于评估复发风险和生存率, 其中 POLE 突变型预后较好, 高拷贝型预后最差[13]。与此同时, 大量研究表明 SEOC 的预后明显较 ECOM 预后好[5][14]。因此在临床诊疗过程中, 鉴别子宫内膜肿瘤与卵巢肿瘤同时发生时相互间的关系, 明确诊断, 对临床治疗的指导起着至关重要的作用。

鉴于 SEOC 和 ECOM 临床鉴别诊断的困难性, 近几年部分研究致力于从分子学层面对其做一区分, 包括微卫星不稳定检测(microsatellite instability, MSI)、全基因组杂合性缺失(LOH)、基因特异性分析、全外显子测序、 β -catenin 表达、NGS 分析、DNA 流式细胞测定等方法[10][11][15][16], 但目前尚无研究明确何种检测方法最优。

4. 临床特征

Wang 等[14]的研究发现在 EC 患者中 SEOC 的发病率为 0.05, ECOM 的发病率为 0.06, 从统计学来看, 在同期 EC 患者中 SEOC 与 ECOM 的发病率无明显差异, 其诊断时的平均年龄分别为 53.96 岁和 55.42 岁, 两组在年龄、月经状态、BMI、CA125 水平及临床症状中没有差别。这与 Heitz 等的研究不同, 其研究表明 SEOC 患者在首次诊断时较 ECOM 患者年轻, 且年龄是影响其预后的因素, 除此以外, SEOC 患者的 BMI 略小于 ECOM 患者[17]。Reijnen 等[12]的研究表明 30% 的 SEOC 患者患有子宫内膜异位症, 10.5% 的 ECOM 患者患有子宫内膜异位症, 82.0% 的 SEOC 患者组织病理学为子宫内膜样, 52.6% 的 ECOM 患者组织病理学为子宫内膜样, 且有 82.0% 的 SEOC 患者子宫内膜癌和卵巢癌病理类型一致, 都为子宫内膜样癌, 这与大部分国内外研究结果相符[18]。Moro 等[19]的研究发现在超声检查中, SEOC 患者的卵巢肿块更多表现为单侧多房实体肿块, 双侧肿块较少, 而在 ECOM 患者中, 其卵巢肿块多为双侧实体肿块。

有研究表明, ECOM 患者以不规则阴道流血为首发症状的比例较 SEOC 患者高(82.69% vs 57.89%), 此外, 子宫增大比例(51.02% vs 16.67%)及合并糖尿病比例(21.15% vs 5.26%)均高于 SEOC 患者[20]。这可能是由于 SEOC 患者一般较年轻、未绝经、BMI 指数较小。SEOC 患者大多分期较早, 分级较好, 且发生宫颈间质浸润、子宫肌层浸润、淋巴结转移的风险明显小于 ECOM 患者, 其 1 年生存率、3 年生存率、5 年生存率明显优于 ECOM 患者[21]。在一项研究中, SEOC 和 ECOM 的 5 年生存率分别为 58.8% 和 36.7% [14]。Hoorshad 等[22]的研究表明, 与 ECOM 患者(10.61%)相比, SEOC 患者的 3 年生存率更高(36.6%), 且其肿瘤分期、卵巢病变组织学、网膜转移和淋巴血管浸润与无病生存期有显著关联。

Li 等[23]认为卵巢转移在低风险子宫内膜癌患者的预后中起着更重要的作用, 而对于高风险子宫内膜癌患者, 卵巢转移对预后的影响较弱, 淋巴结转移对整体预后的影响可能更大。在 EC 患者中, 子宫肌层深层侵犯与卵巢受累风险增加有关, 是卵巢转移的最重要预测因素, 年轻患者淋巴管间隙浸润和淋巴结转移阳性与卵巢转移有关。癌症分子特征和子宫外卵巢疾病的存在都可以作为疾病预测因素,

混合组织学类型在 EC 的组织形态学评估中并不罕见, 近几年许多辅助型标记分析已与形态学评估相结合, 用于区分 EC 的分子亚型, 并可能预测其生物学行为[18]。无论其组织病理学如何, 这些预测因素在未来都可用于指导患者的辅助治疗[12]。

5. 治疗

临床对 EC 患者的治疗以手术为主, 放化疗为辅。手术分期是子宫内膜癌初步管理的一部分, 用于诊断分层以及确定可能受益于放化疗的患者, 对其进行更有益的治疗[14] [18]。对于病变已超出子宫的 ECOM 患者, 可行肿瘤细胞减灭术(包括全子宫切除 + 双附件切除术 ± 淋巴结切除术 ± 腹盆腔内肿物切除术 ± 大网膜切除术), 术后给予系统治疗, 也可以考虑新辅助化疗后行手术治疗, 手术治疗的目的是尽可能达到 R0 切除。目前的治疗多以开腹或腹腔镜为主。Juhasz-Bos 等[24]的研究表明与传统的开腹手术相比, 腹腔镜手术更具有优势, 其围手术期并发症发生率更低, 失血量更少, 输血率更低, 住院时间更短, 术后的生活质量更好, 这与 Mouraz 等人的研究结果一致[25], 且腹腔镜治疗子宫内膜癌是可行并安全的, 与开腹手术相比较, 患者术后的生存率无统计学差异。Brooks 等[18]的研究表明与仅进行盆腔淋巴结切除术的患者相比, 接受主动脉旁淋巴结+盆腔淋巴结清扫术的中危或高危子宫内膜癌患者的疾病特异性生存率有所提高(8年无病生存率提高了15%), 死亡风险也较低。

目前对子宫内膜癌的治疗方法正在不断更新, 正在进行的试验正在验证新基因组预测因子的结合对子宫内膜癌的诊疗益处, 以减少过度治疗和治疗不足。子宫内膜癌新的治疗方向包括抗血管生成治疗和 PARP 抑制剂的使用, 目前的试验正试图将免疫抑制剂的益处扩大到更广泛的子宫内膜癌症患者群体[18]。

对 SEOC 患者的治疗尚缺乏统一的标准, 手术是主要治疗方法, 目前较为公认的手术方式为全子宫切除 + 双附件切除术 + 大网膜切除术 + 盆腔淋巴结切除术, 必要时可行阑尾切除术, 根据肿瘤分期和分化程度决定术后辅助治疗方案[26]。对于年龄较大、绝经后、子宫内膜肿瘤网膜转移的 SEOC 患者, 可考虑进行辅助治疗[14]。有研究认为虽然术中无法识别 SEOC 和 ECOM, 但建议对每位患者都进行淋巴结清扫术[14] [18]。Heitz 等[17]研究表明 SEOC 患者的治疗应考虑其相应肿瘤复发的风险。未来临床可以对高复发风险的患者进行试验(包括化疗、放疗及分子靶向治疗), 来评估提高生存与优化生活治疗之间取得最佳平衡的方式。

6. 总结与展望

综上所述, SEOC 患者在发病年龄、临床病理特征等方面与 ECOM 有所差异, 且 SEOC 患者预后优于 ECOM 患者[21] [26] [27]。在临床诊疗工作中, 由于 SEOC 的诊断较困难, 易被误诊为 III 期子宫内膜癌或 II 期卵巢癌, 临床医师应把握其临床特征, 加强对 SEOC 的了解, 提高对 SEOC 的诊断, 这有助于对患者进行合理治疗, 避免治疗不足或过度治疗, 提高患者生存率及生活质量, 改善其预后。近几年随着分子生物学的不断发展, 各种分子生物学检测方法(如微卫星不稳定性检测(MSI)、全基因组杂合性缺失(LOH)、基因特异性分析、全外显子测序、 β -catenin 表达、NGS 分析、DNA 流式细胞测定等)可能用于辅助 SEOC 与 ECOM 的鉴别诊断, 但由于缺乏临床大样本研究以及其检测的局限性, 尚未在临床诊疗过程中普及[11] [28]。未来研究可通过扩大样本量、延长随访时间、完善相关分子生物学检测, 以进一步探索 SEOC 与 ECOM 的分子生物特征、临床病理特征及预后情况, 为这类疾病的诊治提供参考和依据。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and

- Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Gilks, C.B. and Kommoss, F. (2018) Synchronous Tumours of the Female Reproductive Tract. *Pathology*, **50**, 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.007>
- [3] Tong, S., Lee, Y., Park, J., et al. (2008) Clinical Analysis of Synchronous Primary Neoplasms of the Female Reproductive Tract. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **136**, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.09.010>
- [4] Dogan, A., Schultheis, B., Reznicek, G.A., et al. (2017) Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer in Young Women: Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Research*, **37**, 969-978. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11406>
- [5] Sadidi, H., Izadi-Mood, N., Sarmadi, S., et al. (2015) Comparison of Clinicopathologic Variables in Coexistence Cancers of the Endometrium and Ovary: A Review of 55 Cases in an Academic Center in Iran. *Journal of Research in Medical Sciences*, **20**, 727-732. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.168315>
- [6] Selvaggi, S.M. (2000) Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **124**, 477. <https://doi.org/10.5858/2000-124-474-TOTOMG>
- [7] 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)
- [8] 谢玲玲, 林仲秋. 《2023 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第1版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(2): 197-204.
- [9] Berek, J.S., Matias Guiu, X., Creutzberg, C., et al. (2023) FIGO Staging of Endometrial Cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **162**, 383-394. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
- [10] Hájková, N., Tichá, I., Hojný, J., et al. (2019) Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas Are Biologically Related: A Clinico-Pathological and Molecular (Next Generation Sequencing) Study of 22 Cases. *Oncology Letters*, **17**, 2207-2214. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9855>
- [11] Sakamoto, I., Hirotsu, Y., Amemiya, K., et al. (2023) Elucidation of Genomic Origin of Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer (SEO) by Genomic and Microsatellite Analysis. *Journal of Gynecologic Oncology*, **34**, e6. <https://doi.org/10.3802/jgo.2023.34.e6>
- [12] Reijnen, C., Kusters-Vandeveld, H., Ligtenberg, M., et al. (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>
- [13] Yen, T., Wang, T., Fader, A.N., et al. (2020) Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, **39**, 26-35. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000585>
- [14] Wang, T., Zhang, X., Lu, Z., et al. (2019) Comparison and Analysis of the Clinicopathological Features of SEO and ECOM. *Journal of Ovarian Research*, **12**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0485-5>
- [15] Yang, L., Zhang, L., Huang, Q., et al. (2018) Combination of Scoring Criteria and Whole Exome Sequencing Analysis of Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **28**, 704-712. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001227>
- [16] Guerra, F., Girolimetti, G., Perrone, A.M., et al. (2014) Mitochondrial DNA Genotyping Efficiently Reveals Clonality of Synchronous Endometrial and Ovarian Cancers. *Modern Pathology*, **27**, 1412-1420. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.39>
- [17] Heitz, F., Amant, F., Fotopoulou, C., et al. (2014) Synchronous Ovarian and Endometrial Cancer—An International Multicenter Case-Control Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, **24**, 54-60. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000019>
- [18] Brooks, R.A., Fleming, G.F., Lastra, R.R., et al. (2019) Current Recommendations and Recent Progress in Endometrial Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 258-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21561>
- [19] Moro, F., Leombroni, M., Pasciuto, T., 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>
- [20] 邓泽文, 赵玮琪, 罗古坡, 等. 子宫内体和卵巢原发性双癌与原发性子官内膜癌伴卵巢转移的临床特征及分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(2): 268-271.
- [21] Matsuo, K., Machida, H., Blake, E.A., et al. (2018) Trends and Outcomes of Women with Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer. *Oncotarget*, **9**, 28757-28771. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25550>
- [22] Hoorshad, N., Nassiri, S., Najibi, S., et al. (2023) Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer and Its Recurrent Risk Factors: Case Series. *Cancer Treatment and Research Communications*, **36**, Article ID: 100731.

- <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100731>
- [23] Li, Q. and Zhang, X. (2023) Prediction of High-Risk Factors for Ovarian Metastasis in Patients with Endometrial Cancer: A Large-Sample Retrospective Case-Control Study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **161**, 144-150. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14606>
- [24] Juhasz-Böss, I., Haggag, H., Baum, S., *et al.* (2012) Laparoscopic and Laparotomic Approaches for Endometrial Cancer Treatment: A Comprehensive Review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **286**, 167-172. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2254-1>
- [25] Mouraz, M., Ferreira, C.S., Gonçalves, S., *et al.* (2019) Laparoscopic Approach in Surgical Staging of Endometrial Cancer. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, **41**, 306-311. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688461>
- [26] Mehmet, S.B., Özer, B., Ceyda, K., *et al.* (2021) Clinicopathological Risk Factors and Survival Analysis of Ovarian Cancer with Synchronous Endometrial Cancer Diagnosed after Surgery. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **42**, 499-505. <https://doi.org/10.31083/j.ejgo.2021.03.2336>
- [27] Shin, W., Park, S.Y., Kang, S., *et al.* (2021) How to Manage Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer Patients? *BMC Cancer*, **21**, Article No. 489. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08220-w>
- [28] 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.