

高级别子宫内膜间质肉瘤1例及文献复习

朱瑞森, 邹存华, 刘絮影, 赵淑萍*

青岛大学附属青岛妇女儿童医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月15日

摘要

目的: 探讨高级别子宫内膜间质肉瘤(HGESS)病理分型、病因、临床特征、诊断、治疗方案及预后。背景: 子宫内膜间质肉瘤(ESS)是一种罕见的间质瘤, 高级别子宫内膜间质肉瘤(HGESS)是恶性程度高、发病率极低、临床表现非特异的恶性肿瘤。方法: 报道一例高级别子宫内膜间质肉瘤的病例, 患者术前月经量异常, 行宫腔镜检查及取子宫内膜病理活检, 术后病理确诊为高级别子宫内膜间质肉瘤, 行二次手术(经腹全子宫切除术 + 双侧附件切除术 + 盆腔粘连松解术 + 盆腔淋巴结清扫术 + 腹主动脉旁淋巴结切除术 + 阑尾切除术 + 大网膜切除术), 术后给予化疗, 于术后第3个月肿瘤复发, 口服靶向药物抗肿瘤治疗。查阅文献对高级别子宫内膜间质肉瘤病理、病因、临床特征、诊断、治疗及预后进行探讨分析。结果: 本例高级别子宫内膜间质肉瘤患者术后第3个月复发, 后续口服靶向药物维持治疗。结论: 高级别子宫内膜间质肉瘤恶性程度高, 临床症状不典型, 需依据病理确诊, 目前明确诊断后可选择的处理手段包括: 手术治疗、术后放化疗; 分子靶向治疗或许是HGESS患者复发维持治疗的不错方式。

关键词

子宫内膜间质肉瘤, 化疗, 肿瘤复发转移, 分子靶向治疗

High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma: A Case Report and Review of Literature

Ruisen Zhu, Cunhua Zou, Xuying Liu, Shuping Zhao*

Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 13th, 2022; accepted: Jul. 6th, 2022; published: Jul. 15th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the pathological classification, etiology, clinical features, diagnosis, treat-

*通讯作者。

ment and prognosis of high-grade endometrial stromal sarcoma (HGESS). Background: Endometrial stromal sarcoma (ESS) is a rare stromal carcinoma. High-grade HGESS is a malignant tumor with high degree of malignancy, low incidence and non-specific clinical presentation. **Methods:** A case of high-grade endometrial stromal sarcoma was reported. The patient had abnormal menstrual volume before surgery and underwent hysteroscopy and endometrial pathological biopsy. The patient was diagnosed as high-grade endometrial stromal sarcoma by postoperative pathology. A second operation (total abdominal hysterectomy + bilateral adnexectomy + pelvic adhesiolysis + pelvic lymph node dissection + para-aortic lymph node resection + appendectomy + greater omentum resection) was performed, chemotherapy was given after surgery, and tumor recurrence occurred in the third month after surgery, and oral anti-tumor therapy with targeted drugs was performed. The pathology, etiology, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of high-grade endometrial stromal sarcoma were analyzed by literature review. **Results:** In this case, high-grade endometrial stromal sarcoma recurred 3 months after surgery, followed by oral maintenance therapy with targeted drugs. **Conclusion:** High-grade endometrial stromal sarcoma has a high degree of malignancy and atypical clinical symptoms, which needs to be confirmed according to pathological diagnosis. Molecular targeted therapy may be a good way to maintain the recurrence of HGESS patients.

Keywords

Endometrial Stromal Sarcoma, Chemotherapy, Tumor Recurrence and Metastasis, Molecular Targeted Therapy

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. 病例简介

患者中年女性，因“经量增多伴经期延长 3 个月”于 2020-05-21 入院。月经量增多为既往月经量的 3 倍，经期由 7 天延长为 20 天，月经周期无明显改变。2020-05-21 B 超：子宫前位，宫体大小 $96 \times 89 \times 98$ mm，形态欠规则，肌层内回声欠均匀，前后壁探及多个低回声包块，大者约 61×46 mm (前壁，凸向宫腔)、 36×33 mm (后壁)、 16×9 mm、 12×8 mm。宫腔内探及长条状不均回声带，宽约 17.5 mm。盆腔增强核磁：子宫前位，体积增大，形态不规则，子宫肌层多发异常信号，前壁较大者不均匀强化，实质部分强化同子宫肌层，内多发小囊未见强化，大小约 $62 \times 50 \times 55$ mm，凸向宫腔；子宫右后壁病变强化各期同子宫肌层，大小约 $50 \times 40 \times 31$ mm。子宫内膜受压变薄，宫腔内条索状信号未见强化。妇科检查：外阴发育正常，阴道畅，见少量暗红色积血，宫颈肥大，光滑，子宫如孕 4 个多月大小，质硬，活动可，无压痛，双附件区未扪及明显异常。既往史：10 年前于外院行“宫腔镜子宫粘膜下肌瘤切除术”，手术顺利，术后病理不详。末次月经：2020-05-02，余既往史及月经婚育史无特殊。

于 2020-05-22 行宫腔镜下子宫内膜活检术，术后病理：(宫腔)送检标本内查见梭形细胞间叶组织肿瘤，部分区域细胞异型性显著、核分裂像易见，结合组织形态及免疫组化结果，考虑为高级别子宫内膜间质肉瘤，待切除标本进一步明确诊断；另见增殖期状态子宫内膜。免疫组化结果：1) 瘤细胞 Desmin 灶(+)，Caldesmon(-)，SMA(-)，P16(+)，CD10(+)，MelanA(-)，HMB45(-)，P53 野生型，S100(-)，Ki67 阳性率约 30%。2) (宫颈管)少许增殖期状态子宫内膜。

于 2020-5-29 经腹全子宫切除术 + 双侧附件切除术 + 盆腔粘连松解术 + 盆腔淋巴结清扫术 + 腹主

动脉旁淋巴结切除术 + 阑尾切除术 + 大网膜切除术，手术顺利，术后病理：1) (子宫)高级别子宫内膜间质肉瘤，切面大小 $6.5 \times 6 \text{ cm}$ ，侵及肌壁全层，查见脉管侵犯；肿瘤累及右宫旁，左宫旁、双侧圆韧带及大网膜未见肿瘤累及；送检的“左盆腔”淋巴结(0/13)、“右盆腔”淋巴结(0/6)、“左髂总”淋巴结(0/3)、“右髂总”淋巴结(0/3)及“腹主动脉旁”淋巴结(0/2)内未查见肿瘤转移。免疫组化结果：瘤细胞 ER(-)，PR(-)，CD10(+)，Caldesmon(-)，SMA(-)，Desmin(-)，P16(+)，WT-1(-)， β catenin(-)，P53 野生型，CD117 部分(+)，Dog-1(-)，CD34(-)，S100(-)，CyclinD1(+)，HMB-45(-)，MelanA(-)，Ki67 阳性率约 30%。2) 子宫多发性平滑肌瘤；增殖期状态子宫内膜。3) 慢性宫颈炎。4) (双侧)卵巢内见多个囊状滤泡；输卵管未见明显异常。5) 慢性阑尾炎。6) (腹腔冲洗液)涂片内未查见肿瘤细胞。pTNM 分期：T2bN0Mx。(如图 1~4 所示)

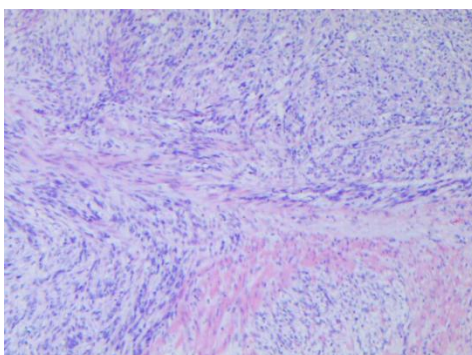


Figure 1. HE $\times 50$ times tumor cell destructive growth, invasion of muscle layer
图 1. HE 染色 $\times 50$ 倍肿瘤细胞破坏性生长，侵入肌层

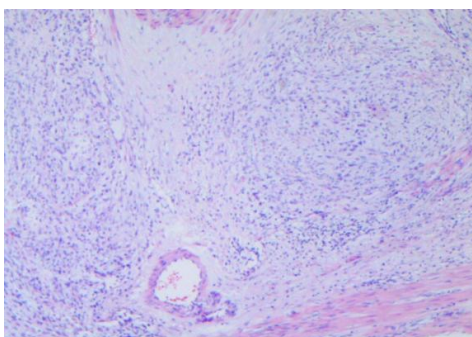


Figure 2. HE $\times 50$ times tumor blood vessels are of different sizes and disordered distribution
图 2. HE 染色 $\times 50$ 倍肿瘤血管大小不一，杂乱分布

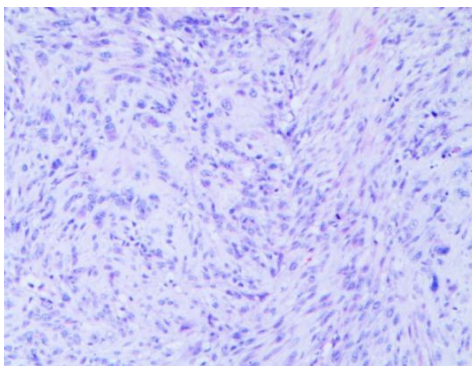


Figure 3. HE $\times 100$ times the tumor cells were round and oval with obvious atypia
图 3. HE 染色 $\times 100$ 倍肿瘤细胞呈圆形、卵圆形，异型性明显

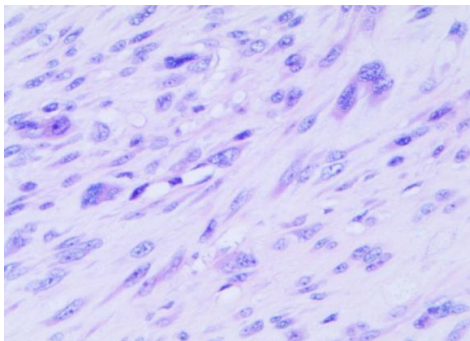


Figure 4. HE $\times 200$ times the tumor has large, irregular nuclei, obvious nucleoli and rough chromatin
图 4. HE 染色 $\times 200$ 倍肿瘤细胞核较大, 形态不规则, 核仁明显, 染色质粗糙

术后给予“多柔比星脂质体 + 异环磷酰胺”, 化疗过程中出现过敏反应, 给予更换“紫杉醇脂质体 + 卡铂”, 于 2020.08.20 第三次化疗后复查 B 超: 阴道残端探及一低回声包块, 范围约 19×11 mm, 边界不清, 形态不规则, 边缘可见血流信号; 考虑复发, 术后共化疗 3 个周期。

于 2020.10 开始服安罗替尼 12 mg, qd, 期间包块变化不大, 直至 2021.4.8 包块发生变化, 并出现阴道少量出血, B 超: 阴道残端探及一低回声包块, 范围约 13×11 mm, 边界不清, 形态不规则, 未见明显血流信号。盆腔内偏右见低回声包块, 大小约 12×9 mm, 未见血流信号。2021.5.17 再次复查 B 超: 阴道残端探及不均质回声团, 范围约 31×21 mm, 形态不规则, 盆腔内偏右见不均质低回声团, 大小约 38×13 mm, 形态不规则, 内探及少许血流信号。共口服安罗替尼靶向治疗 8 个月。

患者于 2021.8.5 行 PET-CT 检查提示: 盆腔两侧软组织密度影, 代谢增高, 考虑肿瘤复发累及阴道残端及直肠, 腹主动脉旁、两侧髂血管周围、纵隔淋巴结转移, 腹膜转移、多发性骨转移、肝脏转移、右侧胸膜转移。(如图 5、图 6 所示)

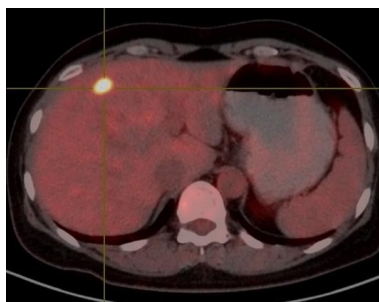


Figure 5. PET-CT: Liver metastasis of tumor cells
图 5. PET-CT: 肿瘤细胞肝转移

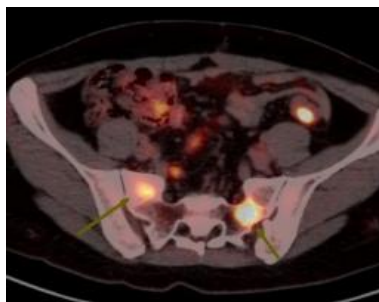


Figure 6. PET-CT: Bone metastasis of tumor cells
图 6. PET-CT: 肿瘤细胞骨转移

于 2021 年 12 月 24 日开始盐酸安罗替尼 10 mg 联合派安普利单抗 200 mg, 每周 3 次。于 2022 年 5 月出现全身疼痛, 以腰背部为著, 偶有排便困难和便中带血, 考虑肿瘤复发所致。现给予靶向药物抗肿瘤的同时给予盐酸羟考酮缓释片止痛, 益生菌调节胃肠道菌群等对症支持治疗。

2. 讨论

子宫内间质肉瘤(endometrial stromal sarcoma, ESS)是一种来源于子宫内间质细胞的少见的恶性肿瘤, 目前病因及发病机制都尚不明确。根据组织病理学特点主要分为低级别子宫内间质肉瘤(low-grade endometrial stromal sarcoma, LGESS)和高级别子宫内间质肉瘤(high-grade endometrial stromal sarcoma, HGESS)两种类别。它的发病率为子宫恶性肿瘤的 0.2%, 子宫肉瘤的 10% [1]。高级别子宫内间质肉瘤是极为罕见的高度恶性肿瘤, Abeler [2]等人报道 HGESS 仅占有所有子宫肉瘤的 6%。另有研究[3]显示, HGESS 的患病率为 4.0%。HGESS 肿瘤组织镜下可见多由高级别的圆形或梭形细胞组成, 它们缺乏均匀一致性, 核分裂象活跃, 有时肿瘤组织中可见 LGESS 成分, 肿瘤的生长具有膨胀性、穿透性及浸润性[4]。

子宫内间质肉瘤无特异性的临床症状, 多以腹痛、异常阴道流血或体检发现子宫内低回声结节就诊, CD10 阳性表达有助于诊断[5], 该患者术前表现为阴道持续性多量阴道出血, 导致重度贫血而就诊; 多数往往手术后才能确诊, 如术中不行冰冻切片病理检查, 二次手术率较高, 术前诊断性刮宫可以协助诊断。目前国内外 HGESS 的 MRI 表现报道较少, 术前诊断困难, 严重影响患者的临床治疗及预后。HGESS 与子宫肌瘤变性临床表现近似, 极易误诊, 该患者核磁临床表现与肌瘤变性相似, 术前 MRI 提示: 前壁肌瘤变性出血可能性大, 我们行诊断性刮宫, 术后病理考虑为高级别子宫内间质肉瘤, 为我们的诊断和手术提供了宝贵的参考意见, 使患者避免了二次手术。有研究表明[6], HGESS 的病灶相对较大, 以边界部分不清楚为主, T2 WI 以长 T2 信号为主, 伴坏死时坏死面积 > 50%者相对多见, 强化程度大多高于正常子宫肌层, 可协助诊断, 以免误诊为肌瘤变性。

由于 HGESS 较罕见, 尚无高级别循证医学证据提供规范化诊断及治疗方案, 目前临床上诊断后多根据临床经验进行治疗。HGESS 常生长迅速, 具有膨胀性、穿透性及浸润性, 转移早, 预后较差, 总体生存年限较短。通常在晚期诊断, 5 年生存率为 35% [7]。由于缺乏特征, HGESS 常在术前被误诊为子宫平滑肌瘤或子宫内膜癌。自然过程和最佳治疗目前尚不清楚。根据 2020 年 NCCN 指南手术是治疗的基石, 对于手术方式多认为根治性切除子宫的同时应切除双侧卵巢, 因多名学者认为卵巢可能促进肿瘤的生长, 可能导致术后肿瘤的复发及转移, 但对于淋巴结的清扫问题尚无统一的意见; 支持或反对淋巴结切除术的证据不足; Seagle 等报道, 19.8%的 HGESS 患者存在淋巴结转移, 该组患者未行淋巴结切除术是独立的不良预后因素[8]。同样, Malouf 等人报道, 18%的 HGESS 患者术后淋巴结检测出现阳性[9]。Seagle 等同时指出, 虽然淋巴结受累的预后较差, 未行淋巴结切除术的患者与淋巴结阳性患者的生存率相似[8]。术后多采用放、化疗, 化疗方案常依据子宫肉瘤化疗方案。根据指南与共识[4]对于 I 期的 HGESS 患者可术后观察, 不建议常规辅助放疗; 对于 ER 或 PR 阳性的患者可使用雌激素阻断剂。对于 II~IV 期的 HGESS 患者可进行术后辅助化疗和(或)体外放疗。在一项回顾性研究中[9], 外束放射治疗(EBRT)伴或不伴近距离放射治疗已被证明与改善无病生存期(DFS)和总生存(OS)相关, 目前尚无明确证据支持辅助化疗在高级别子宫内间质肉瘤和未分化子宫肉瘤患者中的作用。尽管缺乏强有力的证据, 有效的辅助化疗和放疗是有必要的。在一项随机研究[10]中结果显示, 与单纯放疗相比, 联合化疗和放疗可显著提高 3 年无病生存率(55% vs 41%, $P = 0.048$), 但 3 年总生存率无显著改善(81% vs 69%)。总体来说, 广泛的手术和辅助放化疗治疗, HGESS 的预后仍然较差, 5 年 OS 率大约为 25%~31%, 中位总生存期和无病生存期分别为 32.7 个月(95% CI: 16.3~49.1)和 23 个月(4.4~41.6) [11]。

该患者行全子宫切除术 + 双侧附件切除术 + 盆腔淋巴结清扫术 + 腹主动脉旁淋巴结切除术 + 阑尾切除术 + 大网膜切除术, 手术范围较大, 术后给予多柔比星脂质体 + 异环磷酰胺化疗, 出现过敏反应, 给予更换紫杉醇脂质体 + 卡铂化疗方案, 共三个疗程化疗后, 患者阴道残端出现复发, 给予靶向治疗药物安罗替尼口服, 服药 8 个月后再次出现复发, PET-CT 显示已多处转移。给予联合应用派安普利单抗维持治疗至今。总之: HGESS 恶性程度较高, 复发率也较高, 值得临床医师高度重视, 早发现、早治疗。

参考文献

- [1] Ali, R.H. and Rouzbahman, M. (2015) Endometrial Stromal Tumours Revisited: An Update Based on the 2014 WHO classification. *Journal of Clinical Pathology*, **68**, 325-332. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202829>
- [2] Abeler, V.M. and Nenodovic, M. (2011) Diagnostic Immunohistochemistry in Uterine Sarcomas: A Study of 397 Cases. *International Journal of Gynecological Pathology*, **30**, 236-243. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318200caff>
- [3] Ali, A., Tunc, M., Boran, N., et al. (2021) High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma Versus Undifferentiated Uterine Sarcoma: A Turkish Uterine Sarcoma Group Study-001. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **304**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05915-6>
- [4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫肉瘤诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 513-519.
- [5] 尚士宣. 低度恶性子宫内膜间质肉瘤误诊为富细胞性子宫平滑肌瘤 1 例[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(13): 2296.
- [6] 宋媛. 子宫内膜间质肉瘤与子宫肌瘤变性的影像鉴别[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(21): 55-57.
- [7] Ferrandina, G., Aristei, C., et al. (2020) Italian Consensus Conference on Management of Uterine Sarcomas on Behalf of S.I.G.O. (Societa' italiana di Ginecologia E Ostetricia). *European Journal of Cancer*, **139**, 149-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.016>
- [8] Seagle, B.L., Shilpi, A., Buchanan, S., Goodman, C. and Shahabi, S (2017) Low-Grade and High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma: A National Cancer Database Study. *Gynecologic Oncology*, **146**, 254-262. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.036>
- [9] Malouf, G.G., Lhommé, C., Duvillard, P., et al. (2013) Prognostic Factors and Outcome of Undifferentiated Endometrial Sarcoma Treated by Multimodal Therapy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **122**, 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.01.025>
- [10] Pautier, P., Rey, A., Haie-Meder, C., et al. (2004) Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin, Ifosfamide, and Doxorubicin Followed by Radiotherapy in Localized Uterine Sarcomas: Results of a Case-Control Study with Radiotherapy Alone. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **14**, 1112-1117.
- [11] Meurer, M., Floquet, A., et al. (2019) Localized High Grade Endometrial Stromal Sarcoma and Localized Undifferentiated Uterine Sarcoma: A Retrospective Series of the French Sarcoma Group. *International Journal of Gynecological Cancer*, **29**, 691-698. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000064>