

多种组织学类型混合性子宫内膜癌一例并文献复习

卢常裕¹, 韩侠慧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1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月5日

摘要

混合性子宫内膜癌(mixed endometrial carcinomas)是一组独特的具有诊断挑战性的子宫内膜肿瘤。本文报道1例包含多种组织学类型的混合性子宫内膜癌病例,并结合病例复习相关文献,分析其临床表现、诊断、治疗及预后,将有助于提高研究者对于混合性子宫内膜癌的认识,为临床诊治提供依据。

关键词

子宫内膜恶性肿瘤, 混合性子宫内膜癌

Multiple Histologic Types of Mixed Endometrial Carcinoma: A Case Report and Literature Review

Changyu Lu¹, Xiahui Han¹, Qin Yao^{2*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Jan. 31st, 2024; published: Feb. 5th, 2024

Abstract

Mixed endometrial cancers are a unique group of endometrial tumors with diagnostic challenges. This paper reports a case of mixed endometrial cancer with multiple histological types,

*通讯作者。

文章引用: 卢常裕, 韩侠慧, 姚勤. 多种组织学类型混合性子宫内膜癌一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2513-2517. DOI: 10.12677/acm.2024.142353

and reviews the relevant literature combined with the case to analyze its clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis, which will help to improve the understanding of researchers for mixed endometrial cancer and provide basis for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Malignant Neoplasm of Endometrium, Mixed Endometrial Carcinomas

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

混合性子宫内膜癌(mixed endometrial carcinomas)是一组独特的具有诊断挑战性的子宫内膜肿瘤。它们被定义为两种或两种以上不同的组织亚型的组合,其中一种必须是 II 型肿瘤,占有子宫内膜癌的 3% 到 10% [1]。子宫内膜恶性肿瘤的组织学类型以子宫内膜样癌最常见且预后较好,而 II 型肿瘤分化较差,侵袭性较强,对孕激素反应性差,预后不良[2]。在已发表的文献中,最常见的组织学类型组合是浆液性癌(serous carcinoma)和子宫内膜样癌(endometrioid carcinoma),其次是子宫内膜样癌和透明细胞癌(clear cell carcinoma) [3] [4]。本文所阐述的病例的组织学类型并非前文中两种最常见的组合,在混合性子宫内膜癌较为罕见的基础上,对本例同时包括了子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌以及肉瘤样变的病例进行阐述,以提高人们对于混合性子宫内膜癌的认识。

2. 病例资料

患者程某某,75岁。患者因“腰骶部酸痛伴排尿不畅1年”于2023年7月23日收入青岛大学附属医院。患者25年前自然绝经。1年前无明显诱因出现腰骶部酸痛伴排尿不畅,偶有血尿,近半年出现下腹痛,程度轻,自觉腹部肿块,无阴道流血、流液,未见异味分泌物,无外阴瘙痒及疼痛,就诊于当地医院行超声检查,提示:宫腔内见13.9 cm无回声,边界清,形态规则,内回声不均匀,内见2个实性包块,形态不规则,考虑子宫内膜恶性肿瘤,建议上级医院就诊。2023年7月17日就诊于我院门诊,专科查体:外阴发育正常,阴道通畅,黏膜皱襞未见异常,未见溃疡及赘生物,阴道内分泌物量少,色白,无异味。宫颈大小正常,轻度糜烂,接触性出血阴性,无举痛及摇摆痛。宫体平位,如孕4月大,形态饱满,质中,活动可,无压痛。双侧附件区未见明显异常。妇科超声提示:子宫增大,大小约14.5×9.4×8.9 cm。宫腔分离扩张,内充满透声差的液性回声,范围约12.7×8.3×7.6 cm,宫腔内另见2处略高回声,大小分别约4.8×2.6 cm(前壁近宫底)、3.6×2.1 cm(后壁近宫底),宽基底,表面菜花样,CDFI:内见血流信号。宫颈大小尚可,回声欠均匀,CDFI:宫颈内血流分布未见明显异常。右侧卵巢隐约见,大小约2.1×0.7 cm。左侧卵巢未探及。子宫直肠陷凹未见明显液性回声。宫腔积液并其内略高回声,考虑子宫内膜Ca,建议进一步检查。盆腔MR提示:子宫内膜内可见多发结节状等T1稍长T2信号,DWI呈高信号影,边界欠清,较大者大小约为34×29 mm,局部结合带不规整,侵犯肌层小于1/2。宫颈可见小类圆形长T2信号,DWI呈高信号影,边界清。双侧附件区未见明显异常信号影。膀胱充盈欠佳,壁不厚。所示肠管形态、信号未见明显异常。盆腔内未见明显增大淋巴结影。盆腔可见液性密度影。1、子

宫腔内膜 Ca (IA)可能; 2、宫颈纳氏囊肿; 3、盆腔积液。肿瘤标志物: CA125: 63.15 U/mL; CA199: 44.72 U/mL; HE4: 137.10 pmol/L。患者于 2007 年因乳腺癌行手术治疗, 术后口服他莫昔芬, 3 年前停药。患者既往月经规律, 孕 2 产 2, 其余无特殊病史。

入院诊断: 宫腔占位: 子宫内膜恶性肿瘤? 乳腺恶性肿瘤治疗后。于 2023 年 7 月 25 日行腹腔镜下筋膜外全子宫 + 双附件切除术 + 盆腔淋巴结清扫术 + 腹主动脉旁淋巴结清扫术, 术中见: 盆腔内无腹水, 子宫体稍大, 表面光滑, 双侧附件外观无异常, 肝胆胰脾、胃肠及大网膜表面未见明显异常, 遂决定行腹腔镜下筋膜外全子宫切除加双侧附件切除术。决定先行腹腔镜下筋膜外全子宫 + 双附件切除术, 术中冰冻病理提示: 中分化子宫内膜样癌, G2, 侵及浅肌层(<1/2 肌壁); (双侧)卵巢组织。向家属交代病情, 决定继续行腹腔镜下盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结清扫术。术后病理提示: 子宫内膜癌, III 级, 2 处, 范围 3 * 1.8 cm、大小 0.8 * 0.8 * 0.3 cm, 浸润子宫浅肌层(<1/2 层), 结合 HE 形态及免疫组化结果, 考虑混合性癌, 可见子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌, 局灶区域可见肉瘤变, 脉管内未见癌栓; 周围萎缩期状态子宫内膜, 双侧宫旁组织均未见癌累及。双侧卵巢及输卵管组织, 未见癌累及。慢性子宫颈炎。免疫组化示: 癌细胞 ER (-), PR (-), Vimentin (部分+), D2-40 示间质脉管癌栓(-), p16 (+), p53 (+, 约 80%, 突变型), WT-1 (局灶+), HNF1b (部分+), NapsinA (-), PTEN (-), DPC4 (部分+), 错配修复蛋白: MLH1 (+), MSH2 (+), MSH6 (+), PMS2 (+), 未提示微卫星不稳定性, HER2 (1+), PD-L1-22C3 (CPS < 1), PD-L1-22C3 (阳控: +), PD-L1-22C3 (阴控: -), Ki-67 (+, 约 90%), HER2 (0); CD8 (T 细胞 +, 约 5%)。病理学分期: pT1aN0Mx。左盆腔(0/16)、右盆腔(0/13)、腹主动脉旁(0/5)、右侧髂总(0/1)淋巴结内未见癌转移。(腹腔冲洗液)涂片内未发现恶性肿瘤细胞。基因检测结果: 根据 POLE、MSI、TP53 的基因检测结果, 该病例的分子分型为高拷贝数变异型(或 p53 abn 型)。患者术后开始行白蛋白紫杉醇+卡铂方案化疗, 第 1 周期化疗前复查肿瘤标志物: CA125: 66.74 U/ml; CA199: 32.40 U/ml; HE4: 86.86 pmol/L, 第 2 周期化疗前复查肿瘤标志物: CA125: 21.45 U/ml; CA199: 31.20 U/ml; HE4: 100.70 pmol/L, 第 3 周期化疗前复查肿瘤标志物: : CA125: 11.89 U/ml; CA199: 31.74 U/ml; HE4: 103.80 pmol/L。患者术后定期复查, 随访至今, 恢复良好, 未见复发征象。

3. 讨论

3.1. 临床表现

大部分早期子宫内膜癌患者会出现绝经后不规则阴道流血、流液的症状。肿瘤侵犯宫颈口的患者可能伴有下腹胀痛及痉挛样疼痛。晚期患者会出现子宫明显增大, 也可因肿瘤组织的侵犯引起下腹及腰骶部疼痛。结合本病历, 患者以腰骶部疼痛伴排尿不畅为首发症状, 偶有血尿, 截至就诊时下腹部可扪及增大的子宫, 自述无阴道流血、流液。大多数患者因发现绝经后阴道不规则流血就诊, 与本例患者的情况不同, 而腹部可扪及增大子宫、腰骶部疼痛提示本例患者子宫内膜癌的分期偏晚或组织学类型侵袭性较强, 这与术后病理相互印证。

3.2. 诊断

与单纯性子宫内膜癌相比, 混合性子宫内膜癌预后相对更差, 因此准确诊断十分重要[5] [6]。混合型子宫内膜癌(MEC)被定义为一种癌症由两种或两种以上空间上不同的肿瘤亚型组成, 并且至少其中之一是浆液性或透明细胞癌。子宫内膜癌中即使有少量浆液性或透明细胞成分, 其预后也比单纯低级别子宫内膜样癌差, 因此, 任何数量的浆液性或透明细胞癌成分都值得因此任何数量的浆液性或透明细胞癌成分都可作为诊断 MEC 的依据[4] [7]。本文病例术后病理结果已明确病理类型为子宫内膜癌, 包括子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌以及肉瘤变, 符合混合性子宫内膜癌的诊断。

3.3. 治疗及预后

关于子宫内膜癌的治疗, 欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)建议所有子宫内膜癌均应描述组织类型、国际妇产科联盟(FIGO)分级、肌层浸润和淋巴脉管间隙浸润(substantial lymphovascular space invasion, LVSI) (局灶或广泛) [8]。根据 ESMO 的建议, 本例病例的组织类型为混合性子宫内膜癌, 包括宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌及肉瘤变; 根据 2023 年新版 FIGO 分期, FIGO 分期为 IIC 期[9]; 浸润子宫浅肌层(<1/2 层); 脉管内未见癌栓。因为广泛 LVSI 是影响患者预后的主要不良因素之一, 应予以高度重视[10]。子宫内膜癌基于 TCGA 的分子分型分组已经被整合到欧洲妇科肿瘤学会(ESGO)、欧洲放射肿瘤学会(ESTRO)和欧洲病理学会(ESP) ESGO-ESTRO-ESP 指南中[11]。当前子宫内膜癌分子分型检测方法仍未统一, 可根据医疗机构硬件条件选择最恰当的方法[12]。本例病例以基因检测方法得出分子分型为高拷贝数变异型即 p53 abn 型。按照 ESMO 提供的子宫内膜癌风险分组, 所有期别和所有病理类型, 伴 p53 abn 和肌层浸润的子宫内膜癌, 均应分入高危组[8]。高危型子宫内膜癌患者辅助放化疗对比单纯放疗后的毒性及生活质量的研究(PORTEC-3)研究对不同分子分型子宫内膜癌的回顾性研究显示, 该研究纳入 410 例子宫内膜癌患者, 根据基因检测结果分为 p53 异常(p53 abn)、POLE 超突变(POLE mut)、MMR 缺陷(MMRd)和无特异性分子谱(NSMP)4 个分组, 以无复发生存期为研究终点, 将病例按照辅助盆腔外放射治疗和同步放化疗以 1:1 的比例分组, 最终结论为对于任何组织学亚型和分期的子宫内膜癌, p53 abn 型的子宫内膜癌患者对同步放化疗收益最高[13]。本例患者拒绝放疗, 遂行白蛋白紫杉醇 + 卡铂方案静脉化疗。

如上文所述, 混合性子宫内膜癌患者的预后相对单纯性子宫内膜癌更差, 尤其是其中浆液性和透明细胞的成分会对患者的预后产生不利影响[4] [6]。对高危人群, 建议前 3 年每 3 月进行 1 次体检和妇科检查, 此后每半年检查 1 次直至 5 年, 除此之外应鼓励所有子宫内膜癌生存者接受规律的检查, 健康饮食和体质量管理[8]。

4. 总结

综上所述, 混合性子宫内膜癌发病率较低, 像本例病例由宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌及肉瘤变组成的混合性子宫内膜癌则更为稀有。鉴于混合性子宫内膜癌预后较单纯性子宫内膜癌更差, 混合性子宫内膜癌患者的诊治应该更加慎重, 而当前暂时没有针对各种混合性子宫内膜癌的诊疗指南。本文阐述了此患者的诊疗全过程, 旨在为混合性子宫内膜癌的诊治提供参考, 但将来仍需要进一步研究其发病机制并探索有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Matrai, C., Motanagh, S., Mirabelli, S., et al. (2020) Molecular Profiles of Mixed Endometrial Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, **44**, 1104-1111. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001519>
- [2] Amălinei, C., Aignătoaei, A.M., Balan, R.A., et al. (2018) Clinicopathological Significance and Prognostic Value of Myoinvasive Patterns in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **59**, 13-22.
- [3] Köbel, M., Meng, B., Hoang, L.N., et al. (2016) Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 166-180. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000536>
- [4] Quddus, M.R., Sung, C.J., Zhang, C., et al. (2010) Minor Serous and Clear Cell Components Adversely Affect Prognosis in "Mixed-Type" Endometrial Carcinomas: A Clinicopathologic Study of 36 Stage-I Cases. *Reproductive Sciences*, **17**, 673-678. <https://doi.org/10.1177/1933719110368433>
- [5] Ida, N., Nakamura, K., Saijo, M., et al. (2021) DNA Mismatch Repair Deficiency and p53 Abnormality Are Age-Related Events in Mixed Endometrial Carcinoma with a Clear Cell Component. *Pathology - Research and Practice*, **220**, Ar-

ticle ID: 153383. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153383>

- [6] Coenegrachts, L., Garcia-Dios, D.A., Depreeuw, J., *et al.* (2015) Mutation Profile and Clinical Outcome of Mixed Endometrioid-Serous Endometrial Carcinomas Are Different from that of Pure Endometrioid or Serous Carcinomas. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, **466**, 415-422. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1728-5>
- [7] Rabban, J.T., Gilks, C.B., Malpica, A., *et al.* (2019) Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-Grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, **38**, S25-S39. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000512>
- [8] Oaknin, A., Bosse, T.J., Creutzberg, C.L., *et al.* (2022) Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **33**, 860-877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>
- [9] Berek, J.S., Matias-Guiu, X., Creutzberg, C., *et al.* (2023) FIGO Staging of Endometrial Cancer: 2023. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, **162**, 383-394. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
- [10] Peters, E.E.M., León-Castillo, A., Smit, V., *et al.* (2022) Defining Substantial Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, **41**, 220-226. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000806>
- [11] Arciuolo, D., Travaglino, A., Raffone, A., *et al.* (2022) TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article ID: 11684. <https://doi.org/10.3390/ijms231911684>
- [12] Vermij, L., Smit, V., Nout, R., *et al.* (2020) Incorporation of Molecular Characteristics into Endometrial Cancer Management. *Histopathology*, **76**, 52-63. <https://doi.org/10.1111/his.14015>
- [13] León-Castillo, A., de Boer, S.M., Powell, M.E., *et al.* (2020) Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit from Adjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **38**, 3388-3397. <https://doi.org/10.1111/his.14015>