

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.10.1167

• 病例报告 •

子宫内膜异位症相关的卵巢恶性肿瘤 1 例报告

闻笔伟, 李勤, 惠宁*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院妇产科, 上海 200433

[关键词] 子宫内膜异位症; 卵巢肿瘤; 发病机制

[中图分类号] R 737.31

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2019)10-1167-03

Endometriosis-associated ovarian cancer: a case report

WEN Bi-wei, LI Qin, HUI Ning*

Department of Gynaecology and Obstetrics, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Key words] endometriosis; ovarian neoplasms; pathogenesis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(10): 1167-1168, inside back cover]

1 病例资料 患者女, 42岁, 孕1产1, 因“发现右侧附件包块9年, 自觉腹部膨隆半年”于2017年7月30日收入我院。患者2008年因“痛经”行超声检查示右侧附件区有一直径约7cm的包块, 口服药物治疗, 痛经缓解后未再复查。2017年1月起自觉腹部进行性膨隆, 偶有腹胀, 无腹痛、恶心等不适。2017年7月25日至我院就诊, 体格检查发现腹部膨隆如孕足月, 触诊呈囊实性, 边界不清, 无明显触痛。实验室检查示糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125为102 U/mL, CA19-9为258.05 U/mL, 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)均正常。近半年来患者精神状态良好, 体力情况良好, 食欲、食量较差。1998年因“双侧卵巢巧克力囊肿”行腹腔镜卵巢囊肿剥除术, 2003年因“子痫前期”行剖宫产术, 其余既往史、个人史、婚育史、家族史无特殊。

于2017年8月3日行手术探查。术中所见: 盆腔巨大包块, 表面局部呈紫黑色, 与周围腹壁、直肠、阑尾、大网膜致密粘连, 包块呈多房, 囊内为巧克力色黏稠液体(总量约13 000 mL), 囊内壁见多处菜花样乳头状突起, 探查包块来源于右侧卵巢。子宫直肠凹封闭, 盆腹腔腹膜、子宫表面、肠管表面及大网膜满布

大小不一紫黑色病灶。盆腔少量咖啡色积液。子宫中位, 大小正常。左侧卵巢囊肿直径约5cm, 囊内含黏稠巧克力样液体, 该侧囊内壁未见明显乳头状突起。双侧输卵管未见明显异常。肝脏表面触及散在粟粒样结节。切除右侧附件, 术中冰冻切片病理提示癌变。遂行全子宫+双侧附件+阑尾+大网膜切除+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结清扫术。术后病理检查示: 低相对分子质量细胞角蛋白(CAM5.2)阳性(图1A)、肝细胞核因子1 β (hepatocyte nuclear factor-1 β , HNF1 β)阳性(图1B)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)阳性、雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性、孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性、P53阴性, 符合卵巢透明细胞癌。腹水内可见大量吞噬含铁血黄素的巨噬细胞, 未查见癌细胞; 子宫及左侧附件、右输卵管、盆腔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结均未见异常。术后诊断为右卵巢透明细胞癌Ic期。患者术后于我院行多西他赛+卡铂化学治疗6次, 定期门诊随访。随访至2019年1月, 患者一般情况良好, 未见复发和转移。

2 讨论 1925年, Sampson首次报道了1例由子宫内膜异位症恶变的卵巢癌病例^[1]。1953年, Scott^[2]补充, 子宫内膜异位症相关的卵巢恶性肿瘤

[收稿日期] 2019-03-09

[接受日期] 2019-09-10

[作者简介] 闻笔伟, 住院医师. E-mail: wenbiwei1990@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162044, E-mail: huin1956@163.com

(endometriosis associated ovarian cancer, EAO) 的病理学诊断需符合以下 4 点: (1) 肿瘤与子宫内膜异位症共存; (2) 排除转移瘤; (3) 子宫内膜异位症与恶性肿瘤的组织学形态相似; (4) 肿瘤中有良性向恶性转化的过渡形态。1979 年, Czernobilsky 和 Morris^[3]首次提出不典型子宫内膜异位症 (atypical endometriosis, AE) 的概念, 即介于典型的子宫内膜异位症及卵巢癌之间的轻度增生活跃的交界性状态 (细胞核/质比增加, 核深染、轻到中度异型性), 并称之为癌前病变。有研究认为 80% 的 EAO 中存在 AE, 但由于可重复性差、病理诊断主观性强, 对于 AE 的诊断仍有较大争议^[4]。目前对于 EAO 的诊

断倾向于 2 种观点: (1) 病理学证实病灶中存在恶性转化的中间形态; (2) 仅在病灶中同时找到子宫内膜异位症与卵巢癌 2 种形态学依据。但一部分学者认为诊断标准全部依赖组织学证据过于严苛, 由于肿瘤的侵蚀破坏作用及标本取材的局限性, 很难满足所有的病理学标准, 因此, EAO 的发病率可能被低估。本病例既往有双侧卵巢子宫内膜异位囊肿及剖宫产史, 病史长达 9 年余, 异位的子宫内膜组织被恶性肿瘤细胞破坏, 结合以上情况及术中探查所见, 符合子宫内膜异位症与卵巢癌共存的临床诊断, 因此诊断为 EAO。

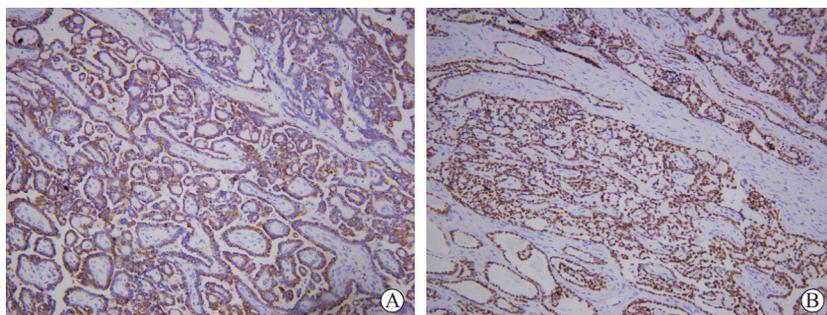


图 1 术后病理检查

A: 低相对分子质量细胞角蛋白(CAM5.2)染色阳性; B: 肝细胞核因子 1β(HNF1β)染色阳性. 免疫组织化学染色. Original magnification: ×100

关于 EAO 的病因学, 目前研究较多的有以下几种机制: (1) *PTEN*、*ARID1A* 突变。Sato 等^[5]于 2000 年提出位于染色体 10q23.3 的肿瘤抑制基因 *PTEN* 突变与卵巢内膜样腺癌及透明细胞癌的发生相关, 且 *PTEN* 基因的失活仅作为恶性转化的初始因素。卵巢透明细胞癌中也存在 *ARID1A* 基因突变, *ARID1A* 基因编码的 BAF250a 蛋白在卵巢透明细胞癌及同样本中的子宫内膜异位病灶均低表达, 而且 *ARID1A* 可能在子宫内膜异位病灶向透明细胞癌恶变的早期就表达下调^[6-7]。(2) 氧化应激及慢性炎症。子宫内膜异位病灶中含有大量的单质铁, 单质铁在氧化过程中产生的大量自由基损伤 DNA, 造成细胞死亡、恶变^[8]。子宫内膜异位症可造成盆腔慢性炎症状态, 长期的慢性炎症造成免疫失调, 白细胞介素 (interleukin, IL) -2、IL-4、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNF-α) 等各种细胞因子在细胞分化、增殖中相互作用, 共同促进了子宫内膜异位病灶恶变的发展过程。(3) 激素作用。高雌激素血症能通过 IL-8、调节性激活因子 (RANTES) 刺激细胞增殖, 最终造成子宫内膜异位病灶内发生

DNA 损伤、恶性转化; 同时雌激素刺激前列腺素 E2 生成, 而前列腺素 E2 可以促进肿瘤进一步生长^[9]。

(4) 其他。有学者通过对健康对照、子宫内膜异位症患者和 EAO 患者进行对照研究, 发现微 RNA (microRNA, miRNA) -191 在子宫内膜异位症及 EAO 组织中高表达, 并认为 miRNA-191 可通过下调金属蛋白酶抑制因子 3 (metalloproteinase inhibitor 3, TIMP3) 的表达促进肿瘤的侵袭转移, 在异位子宫内膜的恶变中起主要作用^[10]。而 ER 表达的缺失及 polycomb 介导的与细胞多能性相关的转录重编程在最终的恶性转化中起关键作用^[11]。

EAO 常见的病理类型为子宫内膜样腺癌、透明细胞癌和低级别浆液性腺癌。EAO 患者常合并子宫内膜异位症的症状, 因此平均就医时间较早, 常于绝经前发病, 平均就诊年龄为 (48.3±10.8) 岁, 较普通卵巢癌患者早 5.5 年^[12]。由于 EAO 患者发现一般较早 (FIGO 分期 I~II 期、组织学分级 I~II 级), 不伴有明显腹水, 因此其复发率相对较低^[13-14]。目前认为 FIGO 分期是影响患者生存的独立影响因素, 2014 年一项 meta 分析发现, 在 FIGO 分期相同的情况下, EAO 患

者相较于普通卵巢癌患者的无进展生存期及总生存期差异并无统计学意义^[15]。临床上常将血清 CA125 作为子宫内膜异位症及卵巢癌患者的监测指标, 但子宫内膜异位症患者和早期卵巢癌患者的血清 CA125 通常仅轻度升高, 而有研究表明 EAO 患者与子宫内膜异位症患者的 CA125 水平差异无统计学意义^[16-17], 因此, 血清 CA125 对异位子宫内膜恶变的诊断缺乏特异性。

有研究认为由于复发性巧克力囊肿更可能恶变, 因此建议 40 岁以上无生育要求且有临床症状的女性患者行患侧附件切除^[16]。另外, 因子宫内膜异位病灶呈雌激素依赖性, 绝经后子宫内膜异位症长期存在或仍增长者需积极干预。同时, 目前认为卵巢包块 ≥ 8 cm 或 9 cm 者应积极采取手术治疗, 但卵巢包块增大趋势与 EAO 的发生是否相关尚无明确结论^[16,18]。

总之, EAO 较普通卵巢癌有着特殊的发病机制及临床特征, 而目前的治疗方案仍同普通上皮性卵巢癌。因此, 亟待更多相关的动物实验和临床试验进一步阐明 EAO 的发病机制, 为 EAO 的预防、标准化治疗及绝经后激素补充治疗方案的制定提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] SAMPSON J A. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation[J]. *Am J Pathol*, 1927, 3: 93-110.
- [2] SCOTT R B. Malignant changes in endometriosis[J]. *Obstet Gynecol*, 1953, 2: 283-289.
- [3] CZERNOBILSKY B, MORRIS W J. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes[J]. *Obstet Gynecol*, 1979, 53: 318-323.
- [4] KRAWCZYK N, BANYS-PALUCHOWSKI M, SCHMIDT D, ULRICH U, FEHM T. Endometriosis-associated malignancy[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2016, 76: 176-181.
- [5] SATO N, TSUNODA H, NISHIDA M, MORISHITA Y, TAKIMOTO Y, KUBO T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene *PTEN* in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary[J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 7052-7056.
- [6] JONES S, WANG T L, SHIH Ie M, MAO T L, NAKAYAMA K, RODEN R, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene *ARID1A* in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Science*, 2010, 330: 228-231.
- [7] WIEGAND K C, SHAH S P, AL-AGHA O M, ZHAO Y, TSE K, ZENG T, et al. *ARID1A* mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1532-1543.
- [8] YAMAGUCHI K, MANDAI M, TOYOKUNI S, HAMANISHI J, HIGUCHI T, TAKAKURA K, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 32-40.
- [9] WORLEY M J, WELCH W R, BERKOWITZ R S, NG S W. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 5367-5379.
- [10] DONG M, YANG P, HUA F. MiR-191 modulates malignant transformation of endometriosis through regulating TIMP3[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 915-920.
- [11] WORLEY M J Jr, LIU S, HUA Y, KWOK J S, SAMUEL A, HOU L, et al. Molecular changes in endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51: 1831-1842.
- [12] AKBARZADEH-JAHROMI M, SHEKARKHAR G, SARI ASLANI F, AZARPIRA N, HEIDARI ESFAHANI M, MOMTAHAN M. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovarian tumor[J]. *Arch Iran Med*, 2015, 18: 844-848.
- [13] MCMEEKIN D S, BURGER R A, MANETTA A, DISAIA P, BERMAN M L. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis[J]. *Gynecol Oncol*, 1995, 59: 81-86.
- [14] ZIOGAS A, GILDEA M, COHEN P, BRINGMAN D, TAYLOR T H, SEMINARA D, et al. Cancer risk estimates for family members of a population-based family registry for breast and ovarian cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9: 103-111.
- [15] KIM H S, KIM T H, CHUNG H H, SONG Y S. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110: 1878-1890.
- [16] TANIGUCHI F. New knowledge and insights about the malignant transformation of endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43: 1093-1100.
- [17] HE Z X, SHI H H, FAN Q B, ZHU L, LENG J H, SUN D W, et al. Predictive factors of ovarian carcinoma for women with ovarian endometrioma aged 45 years and older in China[J/OL]. *J Ovarian Res*, 2017, 10: 45. doi: 10.1186/s13048-017-0343-2.
- [18] KOBAYASHI H, SUMIMOTO K, KITANAKA T, YAMADA Y, SADO T, SAKATA M, et al. Ovarian endometrioma—risks factors of ovarian cancer development[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 138: 187-193.