

〔文章编号〕 1007-0893.2023.11-0066-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.11.020

子宫内膜去分化癌 9 例临床特点和预后分析

陈鸿驹 石怀景 江信燕

(福建医科大学肿瘤临床医学院 福建省肿瘤医院, 福建 福州 350000)

〔摘要〕 目的: 分析子宫内膜去分化癌 (DEAC) 患者的临床诊治和预后, 为其诊治提供依据。方法: 回顾性分析福建省肿瘤医院 2017 年 2 月至 2020 年 12 月收治的 9 例 DEAC 患者作为研究对象, 分析患者的一般资料、辅助检查、治疗方法和病理特征, 结合文献复习探讨其诊治方法。结果: 9 例 DEAC 患者中, 4 例临床晚期患者死亡, 平均生存期为 (13.75 ± 8.67) 个月, 其余 5 例临床早期患者生存至 2022 年 12 月; 8 例患者行全子宫切除术+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; 9 例患者中, 7 例患者进行放疗或化疗, 平均生存期为 (28.00 ± 11.97) 个月; 2 例患者未行放疗或化疗, 平均生存期为 (17.50 ± 16.26) 个月。在肿瘤直径的评估中, 肿瘤直径 < 2 cm 者 3 例, > 2 cm 者 6 例, 其平均生存期分别为 (39.30 ± 4.03) 个月, (19.00 ± 10.20) 个月, 两者比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 临床晚期 DEAC 患者的生存期比临床早期患者短且预后差。未进行放疗或化疗患者的生存期较进行放疗或化疗患者短且预后差, 生存期可能与肿瘤大小相关。

〔关键词〕 子宫内膜去分化癌; 子宫内膜; 全子宫切除术

〔中图分类号〕 R 737.33 〔文献标识码〕 B

子宫内膜癌作为女性生殖系统常见恶性肿瘤, 发病率逐年递增, 子宫内膜去分化癌 (dedifferentiated endometrial adenocarcinoma, DEAC) 较罕见, 其恶性度极高, 预后差, 死亡率高^[1]。子宫内膜未分化癌 (undifferentiated endometrial carcinoma, UEC) 和 DEAC 为一个独立的实体肿瘤, 这两者肿瘤的恶性程度比子宫内膜癌 G3 更高, 局部复发及远处转移较其他的子宫内膜样腺癌更常见^[2-4]。而 DEAC 是同时存在高-中分化内膜样癌和未分化癌两种成分的恶性肿瘤, 常伴有高水平微卫星不稳定性^[5-6], 有研究提示, 其恶性程度及预后与未分化成分正相关, 未分化成分越多, 预后越差^[7]。考虑到这种肿瘤的罕见性, 以往发表的研究大多集中于这些罕见肿瘤的病理和免疫组化特征, 关于这种更具侵袭性的子宫内膜癌的疾病特征、治疗和生存结果的发表文献尚缺乏, 因此笔者分析了 9 例 DEAC 患者的临床资料, 总结临床对于 DEAC 的治疗效果和预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取福建省肿瘤医院 2017 年 2 月至 2020 年 12 月收治的 9 例 DEAC 患者作为研究对象, 患者年龄范围 47~66 岁, 平均年龄为 (53.00 ± 6.11) 岁, 其中 7 例已绝经, 在临床表现上, 阴道不规则流血 6 例, 阴道异

常排液 1 例, 下腹闷痛 1 例。5 例浸润肌层 $\geq 1/2$, 4 例浸润肌层 $< 1/2$ 。6 例肿瘤直径 ≥ 2 cm, 3 例肿瘤直径 < 2 cm, 其 1 例患者有淋巴结转移, 2 例患者有远处转移 (IVB 期)。IA 期 2 例, IB 期 2 例, II 期 1 例, IIIA 期 1 例, IIIC 期 1 例, IVB 期 2 例。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1) 术后病理报告结果为 DEAC, 且为子宫内膜来源的单个浸润癌; (2) 子宫内膜癌手术均为初次手术。

1.2.2 排除标准 (1) 在术中死亡的病例; (2) 术中存在其他脏器损伤的病例; (3) 失访、资料不完整的病例。

1.3 方法

1.3.1 诊断方法 通过诊断性刮宫明确诊断, 均通过诊断性刮宫取得标本后明确病理结果为 G2 或 G3 子宫内膜癌。

1.3.2 治疗方式 (1) 手术治疗: 1 例肾转移病例手术解除梗阻, 仅切除全子宫及双附件。5 例患者行腹腔镜下全子宫切除+双附件切除术+腹腔镜盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结清扫术。剩余 3 例患者行经腹全子宫+双附件切除+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结清扫, 并且其中 1 例 IIIA 期、1 例 IIIC 期患者加行大网膜切除, 1 例 IVB 期患者同时行大网膜切除及阑尾切除,

〔收稿日期〕 2023-03-28

〔作者简介〕 陈鸿驹, 男, 主治医师, 主要研究方向是妇科肿瘤。

1 例 IIIA、1 例 IIIC、1 例 IVB。(2) 术后联合放疗或化疗: 共 7 例在术后行放化疗, 化疗方案为 TC 方案(紫杉醇+卡铂)。(3) 2 例术后未进行放化疗: 1 例为 IVB 期患者(肾转移、肾功能不全), 不耐受化疗; 另 1 例 IB 期抗拒放化疗。

1.4 观察指标

1.4.1 辅助检查 初诊时 5 例患者查血, 糖类抗原 125 (cancer antigen 125, CA125) 升高: IA 期 1 例 ($54 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$); IB 期 1 例 ($46 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$); II 期 1 例 ($51 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$); IIIA 期 1 例 ($40 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$); IVB 期 1 例 ($125 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)。所有患者彩色多普勒超声均提示宫腔内占位或子宫内膜增厚, 其中团块偏大者 5 例, 回声大小为 ($3.1 \sim 6.8$) $\text{cm} \times$ ($2.0 \sim 3.6$) cm ; 根据磁共振报告, 有 5 例患者子宫内膜增厚, 病变侵犯子宫结合带, 或侵犯子宫肌层, 在磁共振检查中发现淋巴结有肿大者 2 例。另有 1 例发现时影像学即提示肾转移, 进一步发现肾功能不全, 未行后续化疗。

1.4.2 病理特征 (1) 镜检结果: 子宫内膜癌区和未分化癌区占据所有肿瘤区域, 两者分界清。腺管分化见于子宫内膜癌野, 间质清晰, 近细胞基部位置常见细胞核。未分化癌区中肿瘤细胞呈片状生长, 无腺样结构, 间质不清, 由小到中等单一细胞组成, 突出的嗜酸核仁, 粗染色质, 具有明显的异型性和大量有丝分裂的形态, 1 例患者的未分化癌区中也可以看到横纹细胞。

(2) 免疫组织化学结果: 9 例均经免疫组织化学检测证实为 DEAC, 雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、配对盒基因 8 (paired-box8, PAX8) 和上皮膜抗原 (epithelial membrane antigen, EMA) 在子宫内膜癌区呈阳性, 阳性比例分别为 7:9、8:9、7:9 和 8:9; ER、PR、PAX8 和 EMA 在未分化癌区呈阴性, 阴性比例为 8:9、8:9、8:9 和 9:9; P16 和 P53 在 4 例未分化癌区呈阳性; 4 例未分化癌区的嗜铬素 (chromogranin A, CgA)、2 例突触素 (synaptophysin, Syn) 呈阳性、3 例分化抗原决定簇 (cluster of differentiation, CD) CD56 呈局灶阳性。(3) 脉管癌栓情况: 7 例术后病理提示脉管癌栓, 2 例未见明显癌栓。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

截至 2022 年 12 月, 随访的 9 例患者资料完整, 其中 4 例死亡, 死亡的患者为 1 例 IIIA 期, 1 例 IIIC 期, 2 例 IVB 期, 其生存期分别为 12、27、6 及 10 个月, 平

均生存期为 (13.75 ± 8.67) 个月, 5 例 I~II 期病例生存至 2022 年 12 月, 平均生存期为 (35.40 ± 6.11) 个月。其中 1 例 IB 期患者术后 4 个月腹壁转移, 后再次手术切除及放化疗, 治疗后存活至 2022 年 12 月。

9 例患者均行全子宫+双附件切除, 8 例患者行全子宫切除术+双侧附件切除术+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结清扫术, 保留有大网膜的病例有 6 例, 平均生存期 (30.50 ± 13.17) 个月, 大网膜切除的病例有 3 例, 平均生存期 (16.33 ± 9.30) 个月, 两者生存期比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

根据术前 CA125 结果, CA125 $< 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 者 4 例, 平均生存期为 (26.25 ± 16.18) 个月, 而 CA125 $> 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 者 5 例, 平均生存期为 (25.40 ± 11.51) 个月。在术后进行放化疗的 7 例患者分析中, 其平均生存期为 (28.00 ± 11.97) 个月, 其余 2 例未补充术后放化疗, 其平均生存期为 (17.50 ± 16.26) 个月。在肿瘤直径的评估中, 肿瘤直径 $< 2 \text{ cm}$ 者 3 例, $> 2 \text{ cm}$ 者 6 例, 平均生存期分别为 (39.30 ± 4.03) 个月及 (19.00 ± 10.20) 个月, 两者比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

DEAC 的预后结果与其未分化成分相关, 未分化成分越多, 预后越差, 之所以称之为未分化癌, 是因为其癌细胞不具备任何类型上皮分化的特征, 且分化极差。DEAC 在女性生殖器官肿瘤分类中已命名为子宫内膜癌的独立类型, 1988 年国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 修订子宫内膜癌分期, 其中把与预后相关的病理高危因素纳入分期中, 包括有肿瘤累计宫颈、肿瘤大于 1/2 肌层浸润、腹腔冲洗液细胞学阳性、盆腔淋巴结转移。同时发现了腹腔冲洗液细胞学阳性与子宫内膜癌患者的预后不相关, 之后发现如肿瘤分化程度、非子宫内膜样腺癌、脉管神经浸润、肿瘤大小、年龄等为高危因素^[8]。

有研究^[9-10]示: 在分化良好的子宫内膜癌中 EMA 呈弥漫性阳性表达, 而在未分化的子宫内膜癌中无 EMA 表达或表达明显降低。在大多数子宫内膜癌中 ER 和 PR 均有表达, 但在未分化的区域不表达或表达极少。PAX8 是一种核转录因子, 通常不表达, 在子宫内膜癌中表达, 表达频率约为 95%。雷青艳等^[11]报道了 12 例 DEAC 患者的诊治, 晚期 5 例平均生存期为 10 个月, 早期病例均无瘤生存, 与本研究随访结果相符。可以判断, DEAC 等生存率与肿瘤分期明显相关, 因此做好肿瘤的早期诊断, 对于提高 DEAC 患者的生存率极为重要。而临床工作中经常发现, 子宫内膜去分化的诊断常常在术后病理报告中才能发现, 术前的诊断性刮宫常无法明确, 大概

是因为其高分化成分主要位于肿瘤表面，而未分化组分存在于更深区域^[12]，这增加了早期诊断 DEAC 的难度。在临床工作中，可以运用盆腔磁共振、彩色多普勒超声、血清肿瘤标志物及正电子发射计算机断层显像 T 等协助诊断，为进一步做到早诊断、早治疗提供参考。

在 DEAC 的治疗中，因为目前尚未有针对 DEAC 的诊疗规范，大体治疗上同 FIGO 3 级子宫内膜癌，即以手术为主，放化疗为辅的综合治疗。然而此方法的效果不理想，有研究显示^[13-14]：诊断为 DEAC 后，其生存期基本在 1 年之内。本研究多数患者采用全子宫+双附件切除及盆腔、腹主动脉旁淋巴结清扫，大网膜及阑尾是否需要切除目前尚无定论，本研究中大网膜未切除者有 6 例，平均生存期（30.50 ± 13.17）个月，切除大网膜者 3 例，平均生存期（16.33 ± 9.30）个月，大网膜切除及阑尾切除并非标准的手术方式，往往因为肿瘤晚期而迫使切除大网膜及阑尾，是否需要常规切除大网膜及阑尾有待更多数据支持。本研究中，术后补充放化疗的患者生存期高于未补充放化疗的患者，提示在手术后应该常规补充放化疗。CA125 升高往往提示存在肿瘤子宫外转移，而在本研究中，以 CA125 是否超过 35 U · mL⁻¹ 分组，两组平均生存期比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），因此笔者认为在 DEAC 的诊治中，CA125 不能作为判断疗效的指标。而在本研究中，肿瘤直径 < 2 cm 者与 > 2 cm 的生存期比较，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），但笔者认为本研究病例数少，肿瘤直径是否影响生存期尚需要大样本量的临床资料以验证。

综上所述，对于 DEAC 的疗效极差，其生存率低，该病诊断后常常为晚期，晚期病例较早期 DEAC 疗效更低，且生存率极低。DEAC 的治疗仍以手术为主，放化疗为辅的综合治疗，大网膜切除和阑尾切除并非 DEAC 的常规手术方式，因其对患者生存期可能无明显影响。对于肿瘤直径较大，特别是大于 2 cm 的患者，其术后复发的风险可能更大、生存期更短，这需要更多的临床病例深入分析。

〔参考文献〕

- (1) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 (J). *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- (2) Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, et al. TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated/Dedifferentiated Carcinoma (J). *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1411-1416.
- (3) Wu ES, Shih IM, Diaz-Montes TP. Dedifferentiated endometrioid

adenocarcinoma: An under-recognized but aggressive tumor? (J). *Gynecologic Oncology Case Reports*, 2013, 5(1): 25-27.

- (4) Han J, Ki EY, Rha SE, et al. Dedifferentiated endometrioid carcinoma of the uterus: report of four cases and review of literature (J). *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 17.
- (5) 王昀, 晋薇, 宋欣, 等. 子宫内膜未分化及去分化癌 8 例临床病理特点 (J). *诊断病理学杂志*, 2017, 24(4): 252-257.
- (6) Ramalingam P, Masand RP, Euscher ED, et al. Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium: An Expanded Immunohistochemical Analysis Including PAX-8 and Basal-Like Carcinoma Surrogate Markers (J). *Int J Gynecol Pathol*, 2016, 35(5): 410-418.
- (7) Hu S, Hinson JL, Matnani R, et al. Are the uterine serous carcinomas underdiagnosed? Histomorphologic and immunohistochemical correlates and clinical follow up in high-grade endometrial carcinomas initially diagnosed as high-grade endometrioid carcinoma (J). *Mod Pathol*, 2018, 31(2): 358-364.
- (8) 任春梅. 高危子宫内膜癌术后应用 TC 化疗方案联合放疗治疗疗效及降低肿瘤复发的影响分析 (J). *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(71): 1-2, 4.
- (9) Vroobel KM, Attygalle AD. Sarcomatous Transformation in Undifferentiated/ Dedifferentiated Endometrial Carcinoma: An Underrecognized Phenomenon and Diagnostic Pitfall (J). *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 39(5): 485-492.
- (10) Busca A, Parra-Herran C, Nofech-Mozes S, et al. Undifferentiated endometrial carcinoma arising in the background of high-grade endometrial carcinoma-Expanding the definition of dedifferentiated endometrial carcinoma (J). *Histopathology*, 2020, 77(5): 769-780.
- (11) 雷青艳, 王玲, 王博蔚, 等. 子宫内膜去分化癌患者的临床诊治和预后分析 (附 12 例报告) (J). *吉林大学学报 (医学版)*, 2019, 45(3): 688-691.
- (12) Tung HJ, Wu RC, Lin CY, et al. Rare Subtype of Endometrial Cancer: Undifferentiated/Dedifferentiated Endometrial Carcinoma, from Genetic Aspects to Clinical Practice (J). *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3794.
- (13) Berretta R, Patrelli TS, Faioli R, et al. Dedifferentiated endometrial cancer: an atypical case diagnosed from cerebellar and adrenal metastasis: case presentation and review of literature (J). *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(8): 1652-1657.
- (14) Cao J, Hacking S, Chavarria-Bernal HD, et al. Androgen Receptor Immunohistochemical Expression in Undifferentiated/Dedifferentiated Endometrial Carcinoma (J). *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(1): 28-34.