

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.14.031

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.r.20230629.1853.004.html>(2023-06-30)

非典型子宫内膜异位症伴淋巴结转移 1 例

卢湘怡^{1,2}, 贾文娟¹, 赵天岑², 计金双¹, 倪洋洋¹, 张 淳^{2△}

(1. 江汉大学医学院, 武汉 430056; 2. 湖北省武汉市中心医院妇科 430014)

[关键词] 子宫内膜异位症; 卵巢非典型子宫内膜异位症; 盆腔淋巴结转移

[中图分类号] R711.71 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2023)14-2237-04

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)指子宫内膜组织出现在子宫体以外的部位,是一种有恶变概率的良性疾病^[1-2]。非典型子宫内膜异位症(atypical endometriosis, AEMs)指异位的子宫内膜腺体呈现异型性,是 EMs 恶变过程的中间状态,被认为可能是 EMs 相关卵巢癌(endometriosis associated ovarian cancer, EAO)的癌前病变^[3-5]。根据国内外研究报道,在卵巢 EMs 中, AEMs 的发病率为 1.2%~12.2%^[6-8]。AEMs 伴淋巴结转移更为罕见,临床表现无特异性,容易漏诊。现将武汉市中心医院妇科收治的 1 例卵巢 AEMs 伴盆腔淋巴结转移病例报道如下。

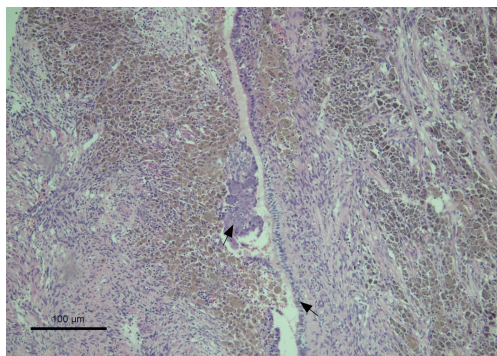
1 临床资料

患者 50 岁,因“体检发现左侧附件包块 1 d”于 2021 年 11 月 30 日入院。末次月经 2021 年 11 月 22 日,平素月经欠规则,经量中等,无痛经。武汉市中心医院门诊妇科彩色多普勒超声检查显示:子宫肌层质地不均,子宫多发肌瘤,左侧附件区非均质囊肿(大小约 5.8 cm×3.4 cm×5.7 cm),考虑为左侧卵巢巧克力囊肿?右侧附件区未见明显异常,盆腔未见积液。入院妇科检查:外阴、阴道未见明显异常,宫颈肥大、中度糜烂,子宫后方偏左侧附件区可及一直径约 6 cm 大小包块,无压痛,右侧附件区未见明显异常。辅助检查:宫颈人乳头瘤病毒(HPV)81(+),液基薄层细胞学检查(TCT)无异常。12 月 1 日复查盆腔彩色多普勒超声检查显示:子宫肌层质地不均,考虑为子宫腺肌病,子宫肌瘤、腺肌瘤,左侧附件区囊性非均质性包块(大小约 6.0 cm×3.9 cm×5.4 cm),考虑为:(1)黏液性囊腺瘤?(2)巧克力囊肿?右侧附件区未见明显异常,盆腔未见积液。12 月 4 日盆腔磁共振成像(MRI)显示:(1)子宫体积增大,结合带增厚,考虑

子宫腺肌症;肌层信号混杂,多处结节样表现,考虑子宫肌瘤、腺肌瘤可能。(2)左侧附件区占位,巧克力囊肿可能,建议必要时病理明确。胃镜、肠镜检查未见异常。泌尿系彩色多普勒超声检查、肝胆胰脾彩色多普勒超声检查未见明显异常。糖类抗原(CA)125 135.60 U/mL(正常范围:0~35.00 U/mL),CA199 39.60 U/mL(0~25.00 U/mL),抗缪勒氏管激素(AMH)<0.01 ng/mL。血液分析、肝功能、电解质、心肌酶谱、肌钙蛋白正常,血人绒毛膜促性腺激素(HCG)阴性。

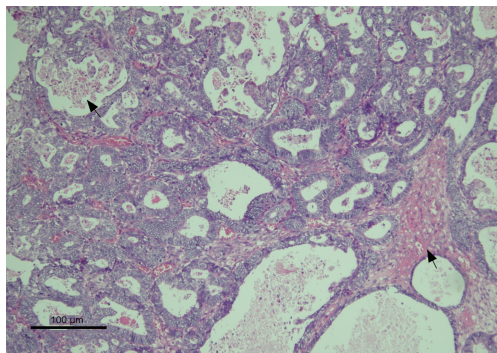
于 2021 年 12 月 6 日在全身麻醉下行腹腔镜探查术,术中见:子宫增大如孕 1⁺月大小,表面光滑,质硬,呈子宫腺肌病改变,左侧卵巢肿瘤增大直径约 5 cm,呈多房性囊性变,表面光滑,内为巧克力样液体,左侧附件与子宫体部左后壁及侧壁致密粘连,右侧卵巢萎缩,双侧输卵管外观无明显异常,部分肠管与左盆壁较广泛粘连,阑尾外观无明显异常,盆壁腹膜及部分大网膜表面可见散在陈旧性巧克力样液体,大网膜局部有直径约 1 cm 质硬组织,余未见明显异常,肝脏表面未见明显病灶,盆腹腔内未见明显新生物,无明显腹水,将腹腔冲洗液送细胞学检查。先行腹腔镜下全子宫切除术+双侧卵巢动静脉高位结扎术+双侧附件切除术+盆腔粘连松解术,切除双侧附件组织予家属过目后送快速切片检查,术中快速切片显示:左侧卵巢子宫内膜异位症(ovarian endometriosis, OEMs)伴异位内膜腺体复杂非典型增生,右侧卵巢巢良性病变。向家属交代术中情况,告知目前快切提示左侧卵巢肿瘤伴异位内膜腺体复杂非典型增生,交界性及恶性不能排除,需术后常规病理检查确诊,家属因担心恶性且不愿再次手术坚决要求手术同时行腹腔镜下盆腔淋巴结清扫术+部分大网膜切除术。

手术顺利,剖视标本:左侧卵巢囊性肿瘤,多房性,囊内未见明显实性组织,囊液为巧克力样物,左侧输卵管及右侧附件外观未见明显异常,子宫肌壁间多发性肌瘤,与子宫肌层分界清楚,子宫肌层明显增厚,呈腺肌病表现,宫腔内未见明显新生物,宫颈肥大,大网膜局部有直径约 1 cm 质硬组织,余未见明显异常,双侧盆腔各组淋巴结组织未见明显异常。术后病理检查显示:(1)结合术中冰冻切片,诊断为左侧卵巢子宫内膜异位囊肿(图 1),局部异位内膜腺上皮增生活跃,呈复杂性增生伴复杂非典型增生形态,即 AEMs(图 2)。(2)右侧 OEMs,右侧输卵管腔内见异位的子宫内膜组织。(3)左侧盆腔淋巴结 14 枚未见肿瘤转移,其中 1 枚淋巴结可见子宫内膜异位;右侧盆腔淋巴结清扫 11 枚未见肿瘤转移。(4)子宫腺肌瘤及腺肌症。(5)双侧圆韧带、双侧骨盆漏斗韧带、大网膜未见肿瘤。(6)腹水镜下未见肿瘤细胞。出院后患者恢复良好,至今检查未提示异常。



左箭头所示:AEMs 腺上皮细胞;右箭头所示:典型 EMs 腺上皮细胞。

图 1 患者左侧卵巢子宫内膜异位囊肿成分常规病理(苏木素-伊红染色)



左箭头所示:可见局部鳞状上皮化生;右箭头所示:可见嗜酸性的细胞质。

图 2 患者左侧卵巢子宫内膜复杂非典型增生成分常规病理(苏木素-伊红染色)

2 讨论

EMs 是常见的妇科良性疾病,发病率日益增高,

具有一定的恶变潜能,卵巢是 EMs 最常累及的部位,也是 EMs 恶变的高发部位^[2],SAMPSON 于 1925 年提出 EMs 可以恶变,随后越来越多的研究表明,AEMs 可能是介于 EMs 与卵巢癌的中间过渡状态,即具有明显恶变潜能的癌前病变,并被多数学者认可^[3-4,9]。EMs 或 AEMs 淋巴结转移相关报道极少,其发病率未明确统计,且由于多数 EMs 或 AEMs 患者术中未行区域淋巴结切除,可能导致 EMs 及 AEMs 的淋巴结转移发病率被低估。有必要对 AEMs 进行深入探讨及研究,及时发现 AEMs 并给予恰当的治疗和管理是预防 EMs 恶变及复发的关键所在。本病例术前评估无特殊,术中行快速切片及时诊断出 AEMs,与患者家属充分沟通病情后行病灶切除加区域淋巴结切除,并于术后病理检查发现盆腔淋巴结转移,有效降低复发率及恶变风险。

2.1 诊断

2.1.1 临床表现

EMs 恶变的高发年龄约为 50 岁^[2],AEMs 是 EMs 的进一步发展,临床表现无特异性,可能与 EMs^[10]相似,主要表现为继发性痛经,呈进行性加重,但 27%~40% 的患者可无痛经。部分患者可出现月经异常、不孕、慢性盆腔痛、性交痛或性交后疼痛等。内膜组织异位于盆腔外其他部位时,可出现周期性疼痛等,甚至 AEMs 可类似于卵巢癌的早期表现。因此,术前根据临床表现评估和诊断 AEMs 较为困难。

2.1.2 辅助检查

盆腔超声可区分早期卵巢透明细胞癌与 AEMs,如年龄较大(>47.5 岁)、囊肿较大(最大径>11.55 cm)、含乳头状结构或实体成分较大(最大径>1.37 cm)、磨玻璃回声的丧失、病灶血流丰富提示卵巢透明细胞癌^[11]。血清 CA125、CA199、盆腔 CT 和 MRI 可作为彩色多普勒超声检查以外的补充检查,可疑常见转移部位时行相应内镜检查等。AEMs 确诊依据是组织病理学标准,但对于术前检查是否有淋巴结转移,尚无特异性指标。

2.1.3 病理检查

术中快速冰冻切片在妇科肿瘤手术中应用广泛,是术中快速确定诊断和决定手术范围的重要手段,但其本身有一定的局限性。有研究表明,术中冰冻切片诊断准确率约为 98.2%^[12]。而诊断的金标准通常依赖术后常规病理检查。目前公认的 AEMs 诊断标准^[3,9]是在 EMs 的基础上增加:大而深染或苍白核伴中-重度异型性;核质比增大;细胞密集复层或簇状突;具有嗜酸性细胞质的特征。组织学特征是异位的子宫内膜

样腺体伴细胞或结构的明显异型性。EMs 或 AEMs 淋巴结转移部位常为肠周淋巴结及盆腔前哨淋巴结^[13]。因卵巢、腹膜型 EMs 手术中极少行淋巴结切除,罕见有腹主动脉旁淋巴转移病例报道。因此,术中仔细的腹盆腔探查及充分取样,病理医生广泛取材及仔细阅片,严格掌握 AEMs 的诊断标准,能有效避免漏诊的发生。

本病例 50 岁,处于 EMs 恶变高危年龄段,无 EMs 相关临床症状及体征,体检盆腔彩色多普勒超声检查发现盆腔占位性病变,盆腔 MRI 支持彩色多普勒超声检查诊断,CA125 及 CA199 均升高,术中快速切片诊断 OEMs 伴异位内膜腺体复杂非典型增生。患者家属要求同时行盆腔淋巴结清扫术,术后偶然发现左侧盆腔淋巴结转移,表明 AEMs 伴淋巴结转移发病率可能被低估。因此,强化临床医生及病理医生对 EMs 恶变的关注,重视肉眼可见病灶的完全切除很有必要。术后患者常规病理切片中可见子宫内膜异位囊肿背景,囊内见乳头状赘生物,子宫内膜腺体增生、拥挤、背靠背,局部见鳞状上皮化生,部分腺腔内见坏死,核质比升高,细胞核大而深染,呈中-重度异型性,上皮层次增加,类似于子宫内膜非典型增生。本例符合病理诊断标准。

2.2 鉴别诊断

AEMs 既不是良性病变,也不表现为完全恶性。其鉴别主要依靠组织病理学诊断^[14]。(1)反应性非典型和炎性非典型性改变。二者易被误诊为 AEMs,但它们的非典型改变是由于 EMs 病灶伴炎症或出血所致,病灶的腺上皮呈单层,细胞异型轻度,核多形性轻微,炎性病变间质中炎性反应明显。而 AEMs 所表现的核异型性呈中至重度,但其间质的炎性反应较轻^[3]。(2)卵巢子宫内膜样癌。异位的子宫内膜及子宫内膜样癌均为雌激素的靶器官。AEMs 伴有子宫内膜样上皮与间质,核分裂象少,无间质侵犯,不呈复杂乳头状生长^[15]。(3)卵巢肿瘤出血所致的囊性变、出血性滤泡囊肿或不典型皮质包含囊肿。这些病变有腺体的异型性,但与 AEMs 不同的是,它们没有子宫内膜样间质^[16]。

2.3 治疗及预后

2.3.1 治疗原则

AEMs 是 EMs 的进一步发展,所具有的肿瘤倾向及恶变潜能更高^[17],因而一经诊断,应首选手术为主、药物为辅的综合治疗。查阅国内外相关文献,尚无 AEMs 标准治疗的专家共识。现对 AEMs 的临床管理是基于 EMs 的治疗方法实施,主要有保守治疗

和手术治疗。由于缺乏证据支持其有效性,尚不建议术后化疗^[9]。手术可以最大限度地切除病灶,阻止病灶的进一步恶变,术后辅助药物治疗可缓解患者症状,提高生活质量,降低复发及恶化风险,但治疗方案的选择还需大量随机对照研究结果来指导。因 AEMs 在术前难以确诊,目前治疗参照 EMs 治疗方案。

本病例处于围绝经期,平素未行常规体检,包块病史持续时间不详,因术中快速切片提示左侧 OEMs 伴异位内膜腺体复杂非典型增生,经充分沟通术后中行根治术加盆腔淋巴结清扫术以积极治疗。提示对围绝经期妇女应加大宣传定期妇科检查的重要性,以期早期发现异常,及时治疗或手术。

2.3.2 预后

TANASE 等^[9]在 2006 年 1 月至 2018 年 1 月评估了 9 例接受手术治疗的 AEMs 患者预后,在其团队随访期间,1 例患者术后 48 个月发展成 1c 期子宫内膜样癌,另外 8 例患者没有出现恶性上皮肿瘤。WON 等^[18]回顾性分析了 2008 年 1 月至 2019 年 9 月 2 681 例患者(AEMs 组 86 例,EMs 组 2 595 例),结果显示:AEMs 术后复发率高于 EMs,无 AEMs 及 EMs 患者发生恶变;同时,研究表明 AEMs 的高复发率可能与初次手术残余的异位非典型子宫内膜组织有关,且囊肿越大 AEMs 复发率越高。此外,AEMs 预后与病灶是否彻底清除相关。2013 年,TANASE 等^[19]报道了 1 例 10 年内经历 3 次腹腔镜手术的 33 岁患者,该患者从良性子宫内膜异位囊肿发展为 AEMs,最后发展为子宫内膜样腺癌。以上研究提示,可能由于手术未能完全清除病灶,导致疾病复发或无法阻断由 AEMs 发展为 EAOC 的进程。EMs 患者的预后可能与其包块大小、手术方案的选择、病灶是否彻底清除及术者技术水平相关,所以 EMs 复发的长期管理重在初治规范、预防复发。关于 AEMs 的预后目前没有统一定论,尚需更多研究进一步阐明。本病例术后恢复良好,至今复查未提示复发。但目前随访时间较短,尚需长期的密切随访来评估预后。

综上所述,EMs 具有一定的恶变率,而 AEMs 是 EAOC 的癌前病变,具有更高的肿瘤倾向及恶变潜能,但由于其临床表现及术前评估无特异性,限制了术前对 AEMs 及淋巴结转移的诊断,手术方式的个体化导致淋巴结转移发病率被低估。临床医生对于该类疾病应谨慎管理,采取积极的治疗策略,对于有手术指征或 EMs 恶变可能的病例首选手术为主的综合性治疗,对伴有 AEMs 及淋巴结转移的患者应进行长

期的密切随访,最大限度降低复发及恶变风险。但目前关于 EMs 进展为 AEMs 及淋巴结转移的研究仍有诸多争议,尚需更多的临床病例及动物实验研究,探索 EMs-AEMs-EAOC 发展的机制,提出切实可行的预防和早期诊断方法,并在研究的基础上制订标准化治疗方案。

参考文献

- [1] SMOLARZ B, SZYŁŁO K, ROMANOWICZ H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10554.
- [2] 王丹波. 非典型子宫内膜异位症及其恶变的处理[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(12):888-889.
- [3] 庞淑洁, 郭东辉. 非典型子宫内膜异位症[J]. *国外医学(妇产科学分册)*, 2007, 34(1):40-43.
- [4] BARTIROMO L, SCHIMBERNI M, VILLANACCI R, et al. A systematic review of atypical endometriosis-associated biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):4425.
- [5] 王立宏, 李亚里. 子宫内膜异位症恶变的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2002, 11(5):369-371.
- [6] NISHIDA M, WATANABE K, SATO N, et al. Malignant transformation of ovarian endometriosis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2000, 50(Suppl. 1):18-25.
- [7] BAYRAMOĞLU H, DÜZCAN E. Atypical epithelial changes and mutant p53 gene expression in ovarian endometriosis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2001, 7(1):33-38.
- [8] FUKUNAGA M, NOMURA K, ISHIKAWA E, et al. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours[J]. *Histopathology*, 1997, 30(3):249-255.
- [9] TANASE Y, KAWAGUCHI R, UCHIYAMA T, et al. Long-term follow-up after surgical management for atypical endometriosis: a series of nine cases[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(1):76-83.
- [10] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第 3 版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(12):812-824.
- [11] HUANG K J, LI Y X, WU C J, et al. Sonographic features differentiating early-stage ovarian clear cell carcinoma from endometrioma with atypical features[J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1):84.
- [12] GOLAM M, QUEEN Z. Surgical Pathology and intraoperative consultation: an audit[J]. *Malays J Med Sci*, 2015, 22(4):32-39.
- [13] JERMAN L F, ANDERSON L, MARKHAM R, et al. The lymphatic system in endometriosis: a pilot study of endometrial-like cells and immune cell populations in lymph nodes associated with deep infiltrating bowel lesions[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(4):977-987.
- [14] 李伟大, 陈艳, 王煜晖, 等. 卵巢子宫内膜样癌的 CT、MRI 诊断与病理分析[J]. *温州医科大学学报*, 2014, 44(3):209-212.
- [15] 郭东辉, 庞淑洁, 申彦. 非典型子宫内膜异位症 163 例临床病理分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(11):831-834.
- [16] 郭丽娜, 刘彤华, 郎景和. 卵巢不典型子宫内膜异位症的恶变潜能研究[J]. *中华病理学杂志*, 2001, 30(3):169-172.
- [17] SAINZ DE LA CUESTA R, EICHHORN J H, RICE L W, et al. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 60(2):238-244.
- [18] WON S, CHO Y J, LEE N, et al. Atypical endometriosis is related to a higher recurrence rate[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 254:44-51.
- [19] TANASE Y, FURUKAWA N, KOBAYASHI H, et al. Malignant transformation from endometriosis to atypical endometriosis and finally to endometrioid adenocarcinoma within 10 years[J]. *Case Rep Oncol*, 2013, 6(3):480-484.

(收稿日期:2022-11-18 修回日期:2023-03-28)

(编辑:冯甜)