

文章编号 1006-8147(2021)06-0655-03

综述

女性生殖系统双原发癌的研究进展

李广宁^{1,2} 综述,曹文枫 审校¹

(1.天津医科大学肿瘤医院病理科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060;2.天津市北辰区中医医院病理科,天津 300400)

摘要 人体内组织和器官的正常细胞在各种内外致癌因素的作用下,经过复杂的分子信号异常性演变,逐步变化为癌细胞,并逐步发展为“原发癌”。女性的生殖系统因其复杂性,往往会出现多种部位的原发癌组合,即双原发癌。女性生殖系统双原发癌种类多样,形成机制复杂,临床鉴别较为困难,给患者的有效治疗带来了诸多困难。本文就常见的几种女性生殖系统双原发癌作一综述。

关键词 双原发癌;子宫内膜癌;卵巢癌;输卵管癌;宫颈癌

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

恶性肿瘤最初起源的部位称为原发癌。原发癌是相对于转移癌而言的,双原发癌指的是两个部位出现了原发癌。在女性生殖系统中,双原发癌的发生概率在1%~2%,有些甚至是组织学类型完全不同的两种相对独立肿瘤,这种现象是女性生殖系统独有的。虽然目前二代基因测序技术的应用为阐明女性生殖系统双原发癌之间的关系提供了条件,但是其具体的发病机制还不清楚。本文就女性生殖系统常见的双原发癌作一综述。

1 子宫内膜癌和卵巢癌

在女性生殖系统双原发癌中,子宫内膜和卵巢是原发癌共存的常见部位^[1]。子宫内膜和卵巢双原发癌占有女性生殖系统双原发癌的50%~70%。据报道,女性发病年龄普遍在41~52岁,年龄<50岁的子宫内膜癌患者同时发生的子宫内膜和卵巢双原发癌的比率较高^[2]。该双原发癌临床上常被诊断为Ⅲ期子宫内膜癌合并卵巢癌,或Ⅱ期卵巢癌合并子宫内膜癌^[3]。临床上,病例多表现为盆腔肿块、盆腔疼痛或其他方式。子宫内膜肿瘤具有以下特征:缺失或仅有浅表肌浸润或扩散更广泛,无血管浸润,存在非典型增生;卵巢肿瘤的特征:单侧性,无血管侵犯,无其他肿瘤扩散,有子宫内膜异位症。大多数大型系列病例报告的子宫内膜肿瘤和卵巢肿瘤都属于子宫内膜样病变,占50%~70%。其余在这两个部位显示混合组织学或不同的组织学^[3]。

目前关于子宫内膜及卵巢双原发癌的病因尚不明。主流的观点包括:(1)延伸的苗勒氏管系统

学说^[4]:患者因输卵管、卵巢上皮、宫颈和子宫内膜均起源于苗勒氏管系统,对致癌刺激具有相似的应答,导致多种原发性恶性肿瘤的同时发生。(2)癌基因突变学说,该学说认为卵巢和子宫内膜对癌基因的易感区域相同。(3)性激素学说,两器官均存在雌孕激素受体,在相同的刺激因素作用下,两者可能同时发生恶变^[5]。

在过去的40年中,临床上已经针对子宫内膜癌和卵巢癌的双原发癌进行了各种回顾性研究。Selvaggi等^[6]提出了诊断子宫内膜和卵巢双原发性癌的特点:(1)两癌病灶无直接联系。(2)通常无子宫肌层浸润或仅有浅表的肌层浸润。(3)无淋巴脉管间隙浸润。(4)肿瘤主要存在于卵巢和子宫内膜。(5)两个肿瘤常局限于原发灶。(6)常伴有子宫内膜不典型增生。(7)卵巢内有时伴有子宫内膜异位症。(8)两个癌灶的组织学类型可以相同,也可以不同。目前针对子宫内膜癌和卵巢癌双发癌首选还是手术治疗,临床包括全子宫切除附带双侧输卵管、卵巢切除以及减瘤术。Solmaz等^[7]研究指出,手术是否达到满意的肿瘤细胞减灭是此双发癌患者的独立预后因素,故应在首次手术时尽量达到满意减灭。Bese等^[8]研究指出,是否行盆腔淋巴结切除术也影响患者的预后。

2 宫颈癌与卵巢癌

宫颈癌和卵巢癌起因主要是人乳头瘤病毒(HPV)诱导的宫颈癌和黏液性卵巢腺癌^[9]。现在已经基本明确这类病例最初的癌变主要由发生于宫颈的腺癌引发^[10]。 α -甲胎蛋白和 β -人绒毛膜促性腺激素检测目前已经在临床上用于绝经后妇女卵巢癌术前诊断。在Ronnett等^[11]进行的最新研究中,

基金项目 天津市卫计委重点攻关项目基金(16G125)

作者简介 李广宁(1981-),医师,硕士在读,研究方向:妇产科病理学;通信作者:曹文枫,E-mail:caowenfeng2017@163.com。

20例妇科恶性肿瘤患者中有1例被诊断为同步卵巢癌和宫颈癌。在这种情况下,最重要的问题是两个病变是否真正同步。诊断为宫颈腺癌的病例淋巴结转移与基质浸润和淋巴管浸润相关,而不是与肿瘤的大小相关。此类肿瘤早期由于生物学行为更具侵略性,不应考虑保留生育能力的手术。

在宫颈癌和卵巢癌双原发癌患者中,宫颈管的肿瘤表现为上皮内存在微小的侵袭病灶;卵巢肿瘤存在原发性交界性黏液肿瘤的特征。根据一项针对194例宫颈癌和卵巢癌双发癌患者的回顾,65例患者的肿瘤组织表现为大面积且单侧没有明显的间质侵犯^[12]。目前关于宫颈癌和卵巢癌双原发癌发生的主流假设主要归咎于卵巢的肿瘤性。据推测,卵巢的肿瘤性改变是由于生殖年龄的妇女排卵损伤造成人乳头状瘤病毒感染或转化细胞的转移以及卵巢表面的破坏。今后,更详细的克隆分析将有可能阐明这些肿瘤之间的确切关系。

宫颈腺癌的治疗类似于鳞状细胞癌。靶向治疗如单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂血管生成激酶、免疫检查点程序性细胞死亡和T淋巴细胞相关分子抑制剂的联合治疗可能显著改善这些患者的预后,特别是用于晚期或复发性疾病^[12]。分子检测可以提供有价值的辅助信息,但必须结合临床病理学而不是孤立地进行。基因表达谱可能为未来同步肿瘤的准确分期提供特定的诊断信息。

3 输卵管癌和卵巢癌

输卵管癌和卵巢癌的双原发癌在近几年的临床中也屡有报道。该双原发癌的类型常见于输卵管癌和卵巢癌中的高级浆液性癌(high-grade serous carcinoma, HGSC)^[13]。根据患者的病理标本结合流行病学以及分子学证据,研究者认为该双原发癌更多的源于输卵管。该结论主要依据是HGSC起源于输卵管分泌细胞,而形成上皮内癌^[14]。输卵管癌和卵巢癌双原发癌常常伴随有早期的TP53突变^[15]。完全一致的TP53位点突变同时出现在输卵管和卵巢,说明该类型肿瘤具有克隆性^[16]。通过全面的分子分析技术以及小鼠研究,研究者发现了浆液癌变的关键驱动因素,提出了新的分子靶标^[17]。目前临床上尚无诊断的“金标准”。

输卵管癌和卵巢癌双原发癌的治疗主要采取双侧输卵管卵巢切除术(bilateral salpingo-oophorectomy, RRSO)^[18-19]。但是,目前临床治疗中尚不清楚后续手术或化学疗法在预防浆液性癌中的作用。基于RRSO而导致的手术绝经给患者术后生活带来了诸多不便,临床研究者正在评估利用激素替代手术的

风险和益处,特别是对于没有乳腺癌史的女性^[20]。另外,临床上已经提出了另一种外科手术选择,即输卵管切除术和延迟输卵管切除术,以防止手术绝经。

4 子宫内膜癌和输卵管癌

子宫内膜和输卵管的双原发癌在普通人群中相对较少见,初期临床报道病例并不多。Terzckis最早报道1例54岁孕妇,接受了双侧输卵管、卵巢切除术和全网膜切除术的全腹子宫切除术。组织病理学显示子宫内膜和右输卵管同时发生原发癌。患者接受了术后化疗和放疗。子宫内膜和输卵管的双原发癌患者中位总生存期较好,或许与早期检测诊断相关^[21]。后期一个研究报告了13例子宫内膜和输卵管的双原发癌患者病例情况^[22]。这项研究排除了腔内肿瘤扩展和明显转移,支持独立原发的观点。所有患者的中位年龄为54岁(34~77岁),所有患者均为高体重指数(BMI),绝大多数为围绝经期异常出血。子宫内膜癌均为1级或2级,其中1例表现为轻微的浆液性成分,而输卵管癌为1级至3级。与其他女性生殖系统双原发癌相比,该双原发癌患者生存率较低。这些病例的临床病理特征与独立的原发性输卵管癌相似,也与同时发生的子宫内膜癌和卵巢癌双原发癌患者相似。目前临床医生认为,子宫内膜和输卵管的双原发癌通常具有高级别浆液性癌的特征性表现。最近在一项关于161例患者子宫内膜的浆液性癌的研究中,研究者详细描述了输卵管的病理特征^[23]。其中30例(19%)患者中可见输卵管黏膜受累。基于两种肿瘤具有相同的P53免疫特征,可以得出结论,这两种肿瘤为克隆性。由于经常是双侧输卵管受累,常常不累及伞部,且WT1的免疫标记常常缺乏或微弱表达。

针对子宫内膜和输卵管的双原发癌的治疗,目前临床仍然推荐以双侧输卵管、卵巢切除术作为主要的治疗方式^[24-25]。除了手术切除以外,临床上已经开展了多项辅助治疗,其中包括:辅助化疗治疗、阴道近距离治疗、化疗和放疗单独和联合、激素治疗以及新的靶向治疗。但是由于病例较少,有效的预后评价尚未完全展开。

随着女性生殖系统双原发癌临床病例的逐步增加,人们对于其认识也更加深入。医学的不断进步已经将双原发癌的诊断和治疗从最初的“千篇一律”向个性化问诊模式进行转变。更有效的分子成像和基因组表达谱技术,与先进的外科技术和放射疗法相结合,将可以最大程度地提高女性生殖系统双原发癌预后,减少复发率。相信在不远的将来,女性生殖系统双原发癌治疗将会得到更大的突破。

参考文献:

- [1] GILKS C B, KOMMOSS F. Synchronous tumours of the female reproductive tract[J]. *Pathology*, 2018, 50(2):214
- [2] ZAINO R, WHITNEY C, BRADY M F, et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas: a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(2):355
- [3] VANDANA J, RUPINDER S, SUNIL P, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of synchronous endometrial and ovarian cancers—A single-institute review of 43 cases[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(5):938
- [4] VAN NIEKERK C C, BULTEN J, VOOIJS G P, et al. The association between primary endometrioid carcinoma of the ovary and synchronous malignancy of the endometrium[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2010, 3(1):122
- [5] 杨孝明, 王玉东. 子宫内膜及卵巢双原发癌的研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(4):431
- [6] SELVAGGI S M. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124(3):477
- [7] SOLMAZ U, KARATASLI V, MAT E, et al. Synchronous primary endometrial and ovarian cancers: a multicenter review of 63 cases[J]. *Tumori*, 2016, 102(5):508
- [8] BESE T, SAL V, KAHRAMANOGLU I, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary with the same histopathologic type versus endometrial cancer with ovarian metastasis: a single institution review of 72 cases[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(2):394
- [9] BOUSSIOS S, SERAJ E, ZARKAVELIS G, et al. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: where do we stand? A literature review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 108(1):164
- [10] ZHANG C, LI Y, JI R, et al. The prognostic significance of pretreatment albumin/alkaline phosphatase ratio in patients with stage IB–IIA cervical cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(1):9559
- [11] RONNETT B M, YEMELYANOVA A V, VANG R, et al. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(12):1835
- [12] GADDUCCI A, GUERRIERI M E, COSIO S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 135(1):103
- [13] CHATTERJEE A, GROVER S, CURRAM L, et al. Patterns of cervical cancer brachytherapy in India: results of an online survey supported by the Indian Brachytherapy Society[J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2019, 11(6):527
- [14] ZHANG D, YANG Z, JIANG S, et al. Individualized and inverse optimized needle configuration for combined intracavitary–interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(7):1589
- [15] MORRISON J C, BLANCO L Z, VANG R, et al. Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the nonprophylactic setting: analysis of a case series[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(4):442
- [16] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. *Nature*, 2011, 474(7353):609
- [17] AHMED A A, ETEMADMOGHADAM D, TEMPLE J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary[J]. *J Pathol*, 2010, 221(1):49
- [18] TERZAKIS E, ANDROUTSOPOULOS G, GRIGORIADIS C, et al. Synchronous primary endometrial and fallopian tube cancers[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31(4):467
- [19] KOMMOSS F, FARUQI A, GILKS C B, et al. Uterine serous carcinomas frequently metastasize to the fallopian tube and can mimic serous tubal Intraepithelial carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(2):161
- [20] MATTA R, CHAPPLE C R, FISCH M, et al. Pelvic complications after prostate cancer radiation therapy and their management: an international collaborative narrative review[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(3):464
- [21] PELLINO G, BIONDO S, CODINA CAZADOR A, et al. Pelvic exenterations for primary rectal cancer: analysis from a 10-year national prospective database[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(45):5144
- [22] FUGLSANG K, BLAAKARR J, PETERSEN L K, et al. Detection of high-risk human papillomavirus DNA in tissue from primary cervical cancer tumor, pelvic lymph nodes and recurrent disease[J]. *Papillomavirus Res*, 2019, 7(1):15
- [23] BAI S, ZHU W, COFFMAN L, et al. CD105 is expressed in ovarian cancer precursor lesions and is required for metastasis to the ovary[J]. *Cancers*, 2019, 11(11):1710
- [24] HARRIS H R, CUSHING-HAUGEN KL, WEBB P M, et al. Association between genetically predicted polycystic ovary syndrome and ovarian cancer: a Mendelian randomization study[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3):822
- [25] JACOBS I. Steady, relentless progress towards effective, safe screening for early detection of cancer of the ovary[J]. *BJOG*, 2018, 125(5):526

(2021-01-07 收稿)