

卵巢子宫内膜样癌和卵巢透明细胞癌的特征及合并子宫内膜异位症情况分析

梁 静,姚秋会,李 燕,罗 越,汪 静,唐 波

(西南医科大学附属中医医院,四川 泸州 646000)

【摘要】目的:探讨卵巢子宫内膜样癌(EC)和卵巢透明细胞癌(CCC)的临床、超声、病理特征及与子宫内膜异位症的合并率。方法:对 2017 年 6 月—2022 年 5 月在我院就诊的卵巢 CCC(n=63 例)和 EC(n=53 例)患者的资料进行回顾性分析。收集并分析两组患者的临床特征(年龄、组织学、术前 CA-125 水平、术前 CEA 水平、肿瘤大小、是否合并子宫内膜癌等)、超声及病理特征。结果:两组患者部位、最大径、术前 CA-125 水平、术前 CEA 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),EC 组患者年龄低于 CCC 组($P<0.05$),EC 组合并子宫内膜癌的比例高于 CCC 组($P<0.05$)。两组患者超声特征中病灶最长径、肿块性质、边界、形态、阻力指数(RI)等差异均无统计学意义($P>0.05$)。病灶最长径、肿块性质、边界、形态、RI 等超声特征鉴别 CCC 和 EC 的 AUC 均低于 0.7。EC 组免疫组化表现为 ER、PR、CK7、EMA、Vim 阳性,P63、53 及 P16 阴性或灶性阳性,CK20、CK15、Napsin-A 阴性;CCC 组免疫组化表现为 CK7 和 EMA 阳性,ER、PR、P53、P16、CD125、Napsin-A 阴性或灶性阳性,CK20、P63 和 Vim 阴性。CCC 和 EC 组患者再阅片后子宫内膜异位症比例显著升高($P<0.05$)。结论:卵巢 EC 患者合并子宫内膜异位症、ER 阳性率高于卵巢 CCC 患者,超声检查恶性特征明显,但缺乏鉴别 CCC 和 EC 的特异性表现,卵巢 EC 和 CCC 病理报告中存在子宫内膜异位症低估现象。

【关键词】 卵巢肿瘤;癌;子宫内膜样;子宫内膜异位症;超声检查

【中图分类号】 R737.31;R445.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1008-1062(2024)09-0657-04

DOI:10.12117/jccmi.2024.09.011

Analysis of the characteristics and concurrent endometriosis of ovarian endometrioid carcinoma and ovarian clear cell cancer

LIANG Jing, YAO Qiu-hui, LI Yan, LUO Yue, WANG Jing, TANG Bo

(Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 640000, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical, ultrasound, pathological features, and incidence of endometriosis in ovarian endometrioid carcinoma(EC) and ovarian clear cell carcinoma(CCC). **Methods:** The data of ovarian CCC(n=63) and EC (n=53) patients in our hospital from June 2017 to May 2022 were retrospectively analyzed. The clinical characteristics(age, histology, serum CA-125 levels, preoperative CEA levels, tumor size, presence or absence of endometrial cancer), ultrasound examination, and pathological features of two groups of patients were collected and analyzed. **Results:** There was no significant difference between the two groups in site, maximum diameter, preoperative CA-125 and CEA levels ($P>0.05$). The age of EC group was lower than that of CCC group ($P<0.05$), and the proportion of EC group with endometriosis was higher than that of CCC group($P<0.05$). There was no significant difference in the longest diameter, nature, boundary, shape and resistive index(RI) of the lesion between the two groups($P>0.05$). The AUC for distinguishing CCC and EC based on ultrasound features such as the longest diameter of the lesion, nature of the mass, boundary, morphology, and RI was all below 0.7. In EC group, ER, PR, CK7, EMA and Vim were positive, P63, 53 and P16 were negative or focal positive, and CK20, CK15 and Napsin-A were negative. In CCC group, CK7 and EMA were positive, ER, PR, P53, P16, CD125, Napsin-A were negative or focal positive, CK20, P63 and Vim were negative. After rereading, the proportion of endometriosis in CCC and EC groups increased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** The incidence of ovarian EC combined with endometriosis and ER positive rate are higher than those of ovarian CCC patients. Malignant features are obvious under ultrasound, but there is a lack of specificity in distinguishing between CCC and EC, and there is an underestimation of endometriosis in the pathological reports of ovarian EC and CCC.

Key words: Ovarian Neoplasms; Carcinoma, Endometrioid; Endometriosis; Ultrasonography

卵巢子宫内膜样癌(Endometrioid carcinoma, EC)占卵巢恶性肿瘤的 15%~20%,15%~37%的患者伴子宫内膜异位症^[1-2]。透明细胞癌(Clear cell carcinoma,

CCC)占原发性卵巢恶性肿瘤的 5%~10%,与盆腔子宫内膜异位症关系密切,可以与子宫内膜异位症同时存在^[3-4]。虽然 EC 和 CCC 均与子宫内膜异位症关

【收稿日期】 2023-12-13; **【修回日期】** 2024-03-11

【作者简介】 梁静(1981-),女,四川泸州人,主治医师。E-mail:Liangjing10208@126.com

【通信作者】 唐波,西南医科大学附属中医医院病理科,646000。E-mail:364975698@qq.com

【基金项目】 2020 年度西南医科大学-西南医科大学附属中医医院联合项目(编号:西南医大科[2020]6 号(2020XYLH-043))。

系密切,但其预后存在差异。早期卵巢 CCC 预后良好,晚期卵巢 CCC 对一线铂类化疗敏感度较低,与同期 EC 相比,预后更差^[9]。因此 CCC 和 EC 作为与子宫内膜异位症密切相关的肿瘤,其预后不尽相同^[6-7]。本研究对过去 5 年在我院就诊的卵巢 CCC 和 EC 患者的超声、宏观和组织学特征进行分析,旨在总结临床经验,为临床工作提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经医院伦理委员会批准(医科伦审[2022]第 012 号),对 2017 年 6 月—2022 年 5 月在我院就诊的卵巢 CCC 和 EC 患者的资料进行回顾性分析,所有患者均明确诊断为 CCC 或 EC,在我院接受手术治疗,术前检查和术后病理资料完整。排除接受新辅助化疗、数据不全等患者。共纳入患者 117 例,其中卵巢 EC 患者 54 例,卵巢 CCC 患者 63 例。

1.2 资料收集

记录临床特征、超声特征及病理特征。临床特征包括年龄、组织学、术前 CA-125 水平、术前 CEA 水平、肿瘤大小、是否合并子宫内膜癌等。收集超声特征,采用 GE LOGIQ 7(美国 GE 公司)超声扫描仪进行检查,经腹检查探头频率为 3.5~5.0 MHz,患者保持膀胱充盈,经腹探查卵巢形态、肿块大小、位置、回声改变、与周围组织关系等。经腹超声检查完后行

经阴道超声检查,探头频率为 7~9 MHz,用无菌避孕套包裹探头,缓慢轻柔置于阴道内,全方位、多角度扫查卵巢形态、肿块大小、位置、内部回声、与周围组织关系等,并储存图像。病理特征由 2 位病理专家对切片重新进行审核,重点观察是否合并子宫内膜异位症。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料表示为中位数(四分位数)(M(P25,P75)),组间比较采用非参数检验。计数资料用率或百分比表示,组间比较采用卡方检验。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic,ROC)曲线下面积(Area under curve,AUC)确定检测的效能,AUC 为 0.5~<0.7 诊断效能低,AUC 为 0.7~<0.9 诊断效能中等,AUC ≥0.9 诊断效能高。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者部位、最大径、术前 CA-125 水平、术前 CEA 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),EC 组患者年龄低于 CCC 组(*P*<0.05),EC 组合并子宫内膜癌的比例高于 CCC 组(*P*<0.05)(表 1)。

2.2 两组超声结果比较

表 1 两组患者临床资料比较

临床资料	CCC 组(n=63 例)	EC 组(n=54 例)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	54.03±11.48	46.54±8.47	2.446	0.018
部位(单侧/双侧,例)	54/9	53/11	0.201	0.654
最大径(cm)	12.32±4.48	11.85±4.23	0.432	0.667
术前 CA-125 水平(U/mL)	208.4(32.1,1 508.4)	198.5(18.9,1 600.3)	0.666	0.505
术前 CEA 水平(ng/mL)	23.54±10.38	25.09±12.47	0.826	0.413
合并子宫内膜癌	4	11	5.114	0.023

EC 组 54 例患者,超声诊断卵巢癌 44 例,卵巢囊腺瘤 3 例,其余 7 例患者仅提示卵巢囊实性或实性占位病变。卵巢 EC 的超声声像图多表现为囊实混合性或实性,可有坏死液化,边界不规则,其内见无回声区及分隔,隔膜厚度不一,回声杂乱,并可见乳头(图 1)。卵巢 CCC 的超声声像图可表现为囊实混合性(无回声区内见乳头状及团块状中等回声,边界尚清,周边及乳头状回声内部见点状血流信号)、低回声占位(低回声为主的实性回声,内回声不均,形

态不规则,可探及低阻血流信号)、囊性占位(边界清晰的无回声区,见包膜,内可见散在点状回声,周边可探及血流信号)(图 2)。两组患者超声特征中病灶最长径、肿块性质、边界、形态、阻力指数(Resistive index,RI)等差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表 2)。

2.3 超声特征鉴别 CCC 和 EC 的临床价值

病灶最长径、肿块性质、边界、形态、RI 等超声特征鉴别 CCC 和 EC 的 AUC 均<0.7(*P*>0.05),提示这些超声特征鉴别 CCC 和 EC 的效能较差(表 3,图 3)。

表 2 两组患者超声特征比较

组别	n	病灶最长径(cm)	肿块性质(实性/囊性/混合性,例)	边界(清晰/不清晰,例)	形态(规则/不规则,例)	RI
CCC	63	11.83±5.06	15/21/27	55/8	51/12	0.52±0.18
EC	54	11.54±4.85	12/18/24	48/6	46/8	0.50±0.15
χ^2 / <i>t</i>		0.577	0.049	0.070	0.368	0.826
<i>P</i>		0.566	0.976	0.792	0.544	0.413

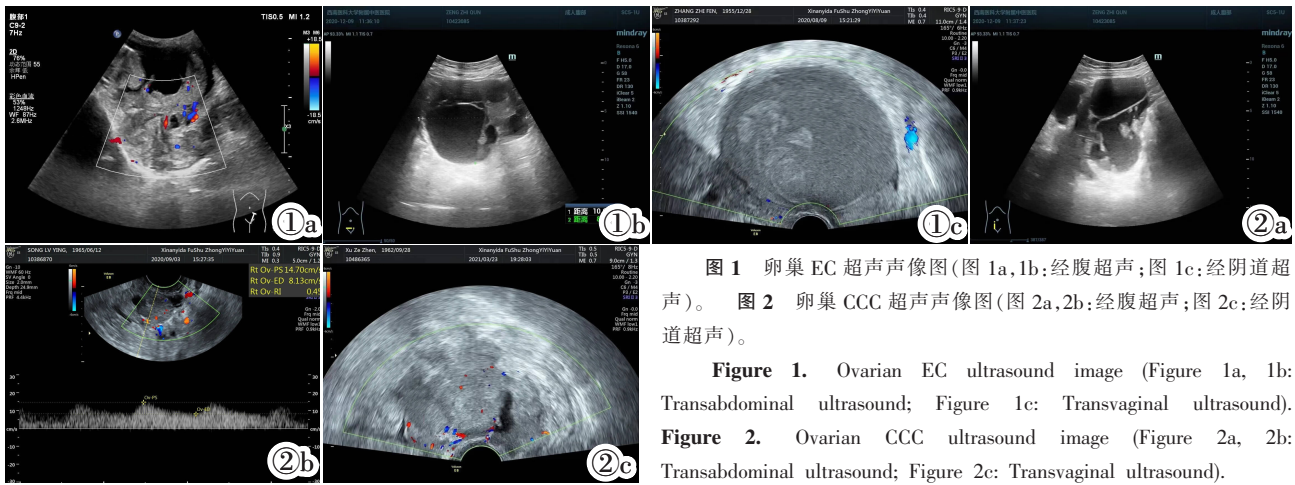


图 1 卵巢 EC 超声声像图(图 1a,1b:经腹超声;图 1c:经阴道超声)。图 2 卵巢 CCC 超声声像图(图 2a,2b:经腹超声;图 2c:经阴道超声)。

Figure 1. Ovarian EC ultrasound image (Figure 1a, 1b: Transabdominal ultrasound; Figure 1c: Transvaginal ultrasound). Figure 2. Ovarian CCC ultrasound image (Figure 2a, 2b: Transabdominal ultrasound; Figure 2c: Transvaginal ultrasound).

表 3 超声特征鉴别 CCC 和 EC 的临床价值

超声特征	敏感性	特异性	约登指数	AUC	95%CI	P
病灶最长径	88.89%	20.63%	0.095	0.509	0.415~0.602	0.870
肿块性质	77.78%	33.33%	0.111	0.574	0.479~0.665	0.139
边界	88.89%	12.70%	0.016	0.508	0.414~0.602	0.793
形态	85.19%	19.05%	0.042	0.521	0.427~0.614	0.544
RI	51.85%	61.90%	0.138	0.535	0.441~0.628	0.515

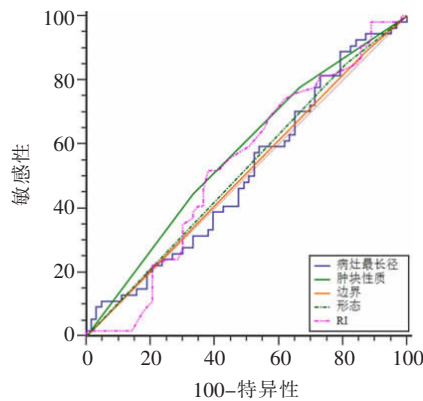


图 3 超声特征鉴别 CCC 和 EC 的 ROC 曲线。

Figure 3. ROC curves for distinguishing CCC and EC using ultrasound features.

2.4 两组大体组织、镜下和免疫组化观察结果

CCC 肿瘤多为单侧,最长径 5.7~21.4 cm,平均(12.32±4.48) cm,肿瘤具有包膜,呈分叶状,切面多种多样,部分患者表现为囊性伴实性壁内结节,囊内含有浑浊血性胶样液或黏液,实质部分呈鱼肉样,质韧,黄色或灰黄色,常伴出血、坏死。CCC 组镜下有 两种不同的类型,透明细胞和鞋钉细胞。透明细胞呈多边形或圆形,胞浆丰富透明或呈空泡状,富于糖原,细胞排列成实性片状、巢状、条索状、腺状或乳头状,可见肾小球样结构突入小的囊腔内,细胞核异形性明显,染色质粗,核仁明显。鞋钉细胞核明显突出,胞质少,多见于管状结构和囊内壁。部分 CCC 胞浆不透明,呈嗜酸性颗粒状。

EC 多为单侧,最长径 5.1~20.8 cm,平均(11.85±4.23) cm,肿瘤包膜光滑或有外生乳头,切面为囊实

性或大部分为实性,质脆且软,囊内可有乳头突起,实性部分可有出血、坏死。EC 组镜下有管状或分支状腺体,癌细胞为柱状、核圆形、卵圆形或杆状,染色质颗粒粗或致密深染,核分裂 0~1/高倍,单层或复层癌细胞呈腺状或乳头状排列(图 4)。部分肿瘤内有乳头形成,其乳头钝而宽,部分肿瘤内可出现鳞化,可见腺腔内鳞化桑葚球或角化的鳞状上皮巢。部分细胞黏液分泌明显,可见明显的核下空泡或核上空泡的分泌型腺癌灶。

EC 组免疫组化表现为 ER、PR、CK7、EMA、Vim 阳性,P63、53 及 P16 阴性或灶性阳性,CK20、CK15、Napsin-A 阴性;CCC 组免疫组化表现为 CK7 和 EMA 阳性,ER、PR、P53、P16、CD125、Napsin-A 阴性或灶性阳性,CK20、P63 和 Vim 阴性。CCC 和 EC 组患者再阅片后子宫内膜异位症比例显著升高(P<0.05)(表 4,图 4)。

表 4 两组子宫内膜异位症比例比较

组别	n	原始报告	再阅片	χ^2	P
CCC	63	4	18	10.794	0.001
EC	54	6	21	11.111	0.001
χ^2		0.844	1.393		
P		0.358	0.238		

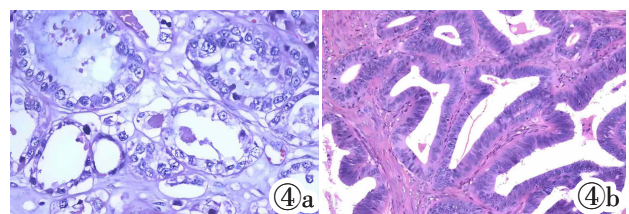


图 4 CCC 和 EC 病理图片(图 4a:CCC;图 4b:EC)。

Figure 4. Pathological images of CCC and EC (Figure 4a: CCC; Figure 4b: EC).

3 讨论

本研究结果显示,卵巢 EC 患者的年龄低于卵巢 CCC。既往研究^[3-4]显示,CCC 多见于更年期女性。

本研究结果与之一致,但鉴于本研究样本量较小,为进一步确定本地区卵巢癌患者的分布和具体趋势,未来需要进行多中心、大样本研究。

研究^[8]显示,与同期别上皮性卵巢癌其他亚型相比,EC 并发子宫内膜癌的风险明显增加。EC 的形态学特征与子宫内膜组织高度相似,常见的分子变化包括 CTNNB1、PIK3CA、ARID1A 和 PP2R1A 突变,多数情况下,这些变化与子宫内膜癌相似^[8-9]。近年来基于靶向和外显子测序的研究^[10]证实,卵巢癌和子宫内膜癌之间存在克隆相关性。有学者^[11]认为,卵巢 EC 可能是惰性子宫内膜癌的卵巢植入物,转移可能是由患病子宫内膜通过输卵管逆行进行而非通过血液或淋巴途径转移;也可能存在“假转移”的情况,仅在特定的微环境中重新定植,没有广泛转移的能力。甚至有学者认为 EC 可被看作在卵巢中生长的子宫内膜癌。本研究显示,20.34%的 EC 患者合并子宫内膜癌,结果提示,对希望保留生育能力的 EC 患者,需要对子宫内膜状态进行全面评估。

CCC 在超声检查中恶性特征明显,表现为肿块较大,形态不规整,边界模糊,内部回声杂乱。CCC 和 EC 均以囊实混合性多见,EC 和 CCC 患者病灶大小、肿块性质、边界、血流、RI 等差异均无统计学意义,ROC 曲线分析结果显示病灶大小、肿块性质、边界、形态、RI 等鉴别 EC 和 CCC 的能力均较低。本研究结果提示,EC 和 CCC 超声声像图表现多样,无特异性表现,单纯靠超声检查鉴别卵巢 EC 和 CCC 较困难。本研究显示,EC 患者合并子宫内膜癌和子宫不典型增生的发生率高于 CCC 患者,与既往研究^[12-13]中 EC 常合并子宫内膜癌的结果一致,提示子宫内膜癌术后再发卵巢肿瘤应高度怀疑卵巢 EC 的可能。

本研究显示,EC 主要表现为 ER 阳性,而 CCC 中 ER 表达低于 EC,因此考虑 CCC 病变进展可能需要类似于 ER 表达缺失等额外的因素影响。其发病机制可能是研究雌激素依赖性疾病向非雌激素依赖性疾病进展的模型,雌激素功能丧失可能是 CCC 发展的重要促进因素^[14]。本研究结果显示,经过病理专家对切片重新进行审核后,卵巢子宫内膜异位症比例明显升高,表明在临床上 EC 和 CCC 与子宫内膜异位症共存的比例被低估,其原因可能是^[15]:①肿瘤细胞侵袭性较强,可侵入并破坏子宫内膜异位组织;②病理报告主要关注恶性肿瘤而非子宫内膜异位症。本研究结果显示,随着分期进展,子宫内膜异位症明显减少,子宫内膜异位症在早期肿瘤中共存率较高,与既往研究结果^[13]一致。晚期癌症患者中,子宫内膜异位症共存率低可能是因为子宫内膜异位组织被破坏。子宫内膜异位症可侵入卵巢组织并扩

散到其他组织,并伴随免疫调节因子的异常分泌和补体系统的异常激活,导致免疫逃逸的发生,为肿瘤复发创造了有利环境^[16]。综合上述结果提示诊断为 CCC 或 EC 的患者,病理医师应尽量明确是否合并子宫内膜异位症,为临床预后预测提供依据。

综上所述,卵巢 EC 合并子宫内膜癌、ER 阳性率高于卵巢 CCC,卵巢 EC 和 CCC 病理报告中存在子宫内膜异位症低估现象,二者在超声上恶性特征明显,但缺乏鉴别 CCC 和 EC 的特异性表现。

[参考文献]

- [1]张丽,董冰莹,袁小丽,等. 卵巢子宫内膜样腺癌手术后生存时间预测模型建立[J]. 现代妇产科进展,2023,32(4):254-257.
- [2]张敏,陈慧,杨玉婵,等. 卵巢子宫内膜样癌与高级别浆液性癌临床及 MRI 特征的对照分析 [J]. 中国中西医结合影像学杂志,2023,21(1):39-43.
- [3]周晓楠,毕蕊. HDACs 及其抑制剂在卵巢透明细胞癌中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2023,39(1):88-91.
- [4]陈蔚,叶双,向礼兵,等. 复发性卵巢透明细胞癌的治疗进展[J]. 实用妇产科杂志,2023,39(9):664-667.
- [5]赵丽梅,郭俊男,黄新发,等. 卵巢透明细胞癌的磁共振影像诊断 [J]. 现代医用影像学,2022,31(3):453-455.
- [6]庄夏莲,凌文,徐秋晨,等. 卵巢子宫内膜样癌的超声表现及临床特征[J]. 现代医用影像学,2021,30(12):2364-2366.
- [7]杨学丽,魏娉,安欣,等. 原发子宫内膜样癌伴卵巢原发类癌及成熟性囊性畸胎瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志,2021,37(3):371-372.
- [8]Williams MG, Bandera EV, Demissie K, et al. Synchronous primary ovarian and endometrial cancers: a population-based assessment of survival[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(4): 783-789.
- [9]Rambau PF, Duggan MA, Ghatage P, et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific lynch syndrome screening in ovarian carcinomas[J]. Histopathology, 2016, 69(2): 288-297.
- [10]Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B, et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups[J]. Mod Pathol, 2017, 30(12): 1748-1759.
- [11]Anglesio MS, Wang YK, Maassen M, et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of Clonality [J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(6): djv428.
- [12]Yasuhito T, Yoshihiko Y, Hiroshi S, et al. Modulation of estrogenic action in clear cell carcinoma of the ovary(review)[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(1): 18-24.
- [13]Cochrane DR, Tessier-Cloutier B, Lawrence KM, et al. Clear cell and endometrioid carcinomas: are their differences attributable to distinct cells of origin?[J]. J Pathol, 2017, 243(1): 26-36.
- [14]Kim HS, Kim TH, Chung HH, et al. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2014, 110(7): 1878-1890.
- [15]Huang KJ, Li YX, Wu CJ, et al. Sonographic features differentiating early-stage ovarian clear cell carcinoma from endometrioma with atypical features[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 84.
- [16]Zhou L, Yao L, Dai L, et al. Ovarian endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma: A 21-year retrospective study[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1):63.