

肾移植术后并发子宫内膜和卵巢双原发性癌 1 例

A Case of Double Primary Carcinoma of Endometrium and Ovary After Renal Transplantation

WANG Li, YANG Xian-zhen, SUN Qing-hua, ZHU Tong-yu

王 丽¹, 杨先振², 孙清华³, 朱彤宇³

(1. 山东省第二人民医院, 山东 济南 250021; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014;

3. 解放军第九六〇医院, 山东 济南 250031)

主题词: 子宫内膜肿瘤; 卵巢肿瘤; 肾移植术; 双原发性癌
中图分类号: R737.33, R737.31 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2021)07-0597-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.07.B015

随着肾移植技术的成熟和新型免疫抑制药物的应用,肾移植术后患者的生存时间逐渐延长。然而,肾移植术后新发恶性肿瘤的发病率也随之逐渐升高。肾移植术后患者新发恶性肿瘤的概率约为正常人群 5 倍以上^[1-2],其中人乳头瘤病毒相关恶性肿瘤的风险增加了 15 倍^[3-4],肾移植术后女性生殖道恶性肿瘤约占肾移植术后新发肿瘤的 3.6%^[5]。

同一患者同时或相继发生两种或两种以上原发性恶性肿瘤称为多原发性恶性肿瘤 (multiple primary carcinoma, MPC)。女性生殖系统 MPC 极为少见,约占女性生殖道肿瘤 1%~6%^[6],其中大部分为子宫内膜和卵巢双原发性癌,大多数组织类型为子宫内膜样腺癌^[7-8]。肾移植术后女性生殖系统 MPC 更为罕见,不易与Ⅲ期子宫内膜癌及Ⅱ期卵巢癌相鉴别,易误诊^[9]。本文分析 1 例肾移植术后并发子宫内膜和卵巢双原发性癌患者的诊治过程,以提高对该疾病的认识。

1 临床资料

患者,女性,62 岁,因“查体发现盆腔包块 4 个月”于 2019 年 3 月 27 日收入解放军第九六〇医院。既往 1999 年 2 月 4 日因“慢性肾功能不全”行肾移植术,术后口服吗替麦考酚酯分散片、环孢素、强的

松行免疫抑制治疗,定期复查,肾功能稳定。妇科检查:外阴发育正常,已婚已产式;阴道通畅,黏膜无充血;宫颈光滑,无举摆痛;宫体前位、常大、质软、无压痛;附件:子宫后方触及一质硬包块,大小约 12 cm×10 cm,张力小,活动度欠佳,轻压痛;双附件未触及明显异常。妇科超声:子宫内膜增厚,宫腔积液,子宫后方囊实性包块,大小 128 mm×117 mm×72 mm。实验室检查:血肌酐 115 μmol/L,糖链抗原 125(CA125)为 595.2 μ/ml,人附睾蛋白 4(HE4)为 1 095 pmol/L,卵巢癌风险预测值(ROMA 值)为 97.9%,宫颈液基薄层细胞检测示中度炎症,宫颈人乳头瘤病毒阴性。入院后完善各项术前准备,于 2019 年 3 月 29 日在全身麻醉下行开腹手术。术中探查盆腹腔内巨大囊实性包块,大小约 16 cm×15 cm,与周围肠管及盆底直肠间粘连,分离粘连过程中囊壁破裂,吸出黄色囊内液约 2 000 ml,见包块来源于左侧卵巢,右侧卵巢及输卵管外观未见明显异常,宫体略增大,大网膜增厚,缩短呈饼状,可触及质硬包块,切除包块送快速病理示左侧卵巢腺癌(病理号 B1903043),故行经腹筋膜外全子宫及双附件切除术+大网膜部分切除术,手术过程顺利。术后复查血肌酐 68 μmol/L,于 2019 年 4 月 6 日给予奈达铂 100 mg 腹腔灌注,多西他赛 120 mg+奈达铂 20 mg 静脉化疗。

术后病理:子宫内膜、左附件及右侧卵巢混合性腺癌(中分化子宫内膜样腺癌并透明细胞癌),浸润 1/2 子宫肌壁;下切缘未见癌;大网膜查见癌,右侧输卵管未见癌(病理号 1903043)(Figure 1~3)。术后病理诊断为子宫内膜腺癌(ⅠB 期)、卵巢透明细胞癌(ⅢC 期)、肾移植术后。术后定期复查,将免疫抑制方案调整为西罗莫司+环孢素+强的松,并根据化验结果调整剂量。化疗每 3 周为 1 个周期,共 6 个周

通信作者: 杨先振,主治医师,硕士;山东中医药大学附属医院泌尿外科,山东省济南市历下区经十路 16369 号(250014);E-mail: yangxianzhen0830@163.com

收稿日期: 2021-03-17; **修回日期:** 2021-05-12

期,化疗过程顺利,无恶心、呕吐等不适,无骨髓抑制等明显毒副作用。复查肾功能稳定,血肌酐维持在103~129 $\mu\text{mol/L}$ 。随访至2020年3月,患者一般情况好,无明显不适,CT检查未见肿瘤复发、转移征象。

2 讨 论

新型免疫抑制药物的应用降低了肾移植患者排斥反应的风险,患者的存活时间得以延长,但是移植后恶性肿瘤发生率升高,已经成为仅次于心血管疾病的肾移植受者死亡的第二大原因。肾移植术后新发肿瘤的发病率是正常人群的3~5倍,甚至高达100倍。国外报道肾移植术后恶性肿瘤发生率达2%

~31%^[10],国内报道其发生率为1.7%~5.2%^[5];且肾移植术后恶性肿瘤的恶性程度相对更高,分期较晚,预后较差^[11]。

肾移植术后女性生殖系统MPC的发病率文献较少报道。子宫内膜及卵巢双原发性癌的发病机制目前尚不明确。由卵巢上皮、输卵管、子宫体和子宫颈组成的第二苗勒氏系统可能作为一个形态单位,在多个部位产生原发性癌^[12-13]。第二苗勒氏系统的肿瘤同时具有上皮性和间叶性两种特性,病理表现多样,子宫内膜和卵巢对致癌物的接受性不同,导致了双原发性癌的组织类型不同。这些肿瘤起源于生殖道和腹膜组织学上相似的上皮化生^[14]。其与性激素相关,如果单一雌激素长时间作用于子宫内膜和卵

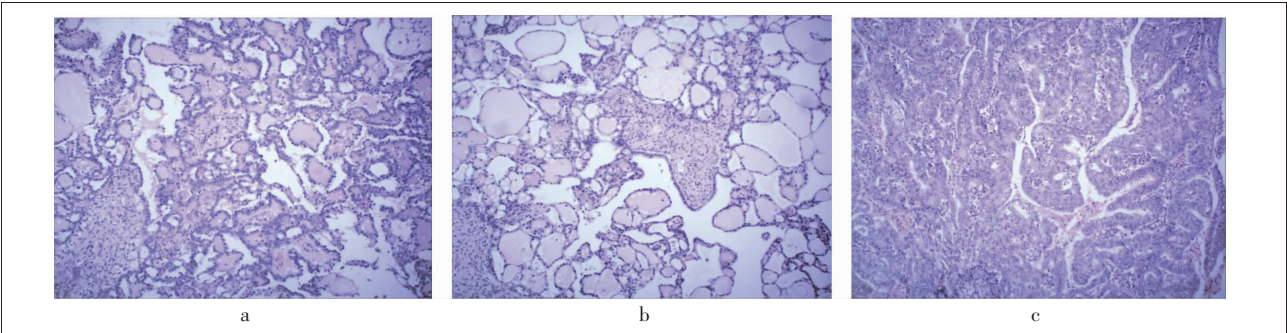


Figure 1 Postoperative pathology of left ovary(a) and right ovary(b) and endometrium(c) carcinoma(HE×100)

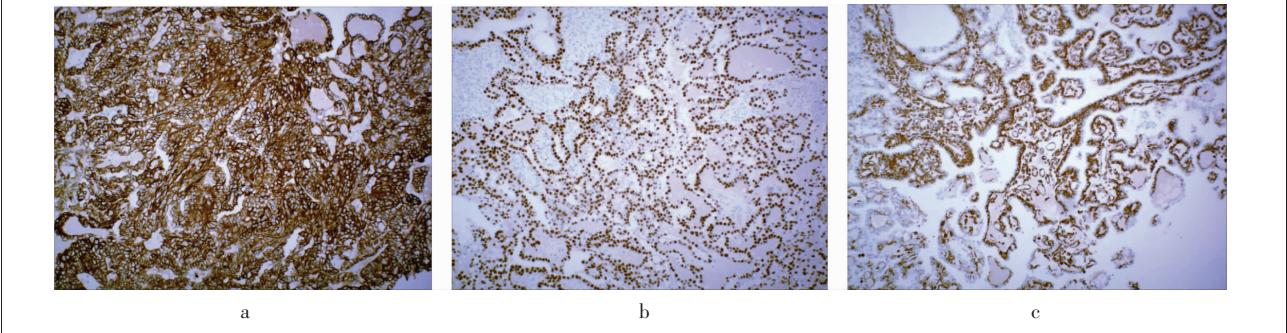


Figure 2 Expression of CK(a), Ki-67(b) and vimentin(c) in left ovary carcinoma(IHC×100)

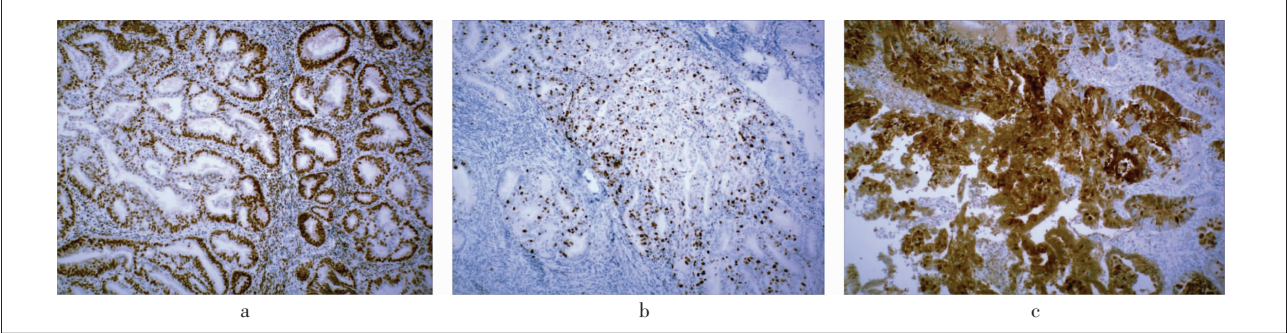


Figure 3 Expression of ER(a), Ki-67(b) and p16(c) in endometrium carcinoma(IHC×100)

巢,可能导致子宫内膜和卵巢同时发生恶性肿瘤^[15]。另外,Soliman 等^[16]发现年轻、肥胖、绝经前状态和未生育是子宫内膜和卵巢双原发性癌相关危险因素;也有文献报道其与遗传因素有关^[17]。

子宫内膜及卵巢双原发性癌术前较难诊断。其发病年龄较子宫内膜癌和卵巢癌早,Chiang 等^[18]报道发病年龄为 47.2 岁,Tong 等^[19]报道发病年龄为 45.2 岁,Saatli 等^[6]报道发病年龄为 53.6 岁。临床表现主要为异常阴道流血,可合并盆腔包块或盆腔疼痛。CA125 在卵巢癌患者中高表达,但特异性差;而 HE4 在卵巢癌患者中也高表达,马晓洁等^[20]报道,HE4 诊断卵巢癌的灵敏度为 83.3%,特异性为 96.2%。妇科彩超检查是首选的影像学检查,其检出率高且无创。文献报道妇科彩超对子宫内膜癌的检出率达 78.6%,对卵巢癌的检出率甚至达 100%^[21]。CT、MRI 检查可以检查整个盆腔,明确肿瘤浸润深度,有助于术前诊断及评估肿瘤的分期,制定手术方案。宫腔镜能观察宫腔及宫颈管病变并可同时取活检,对子宫内膜癌的检出率高。因此,对于异常阴道流血的绝经前女性,如合并盆腔包块,妇科彩超、盆腔 CT/MRI 及宫腔镜活检提示子宫内膜恶性肿瘤合并卵巢肿瘤,且有 CA125、HE4 升高,术前应考虑子宫内膜和卵巢双原发性癌的可能。如患者子宫内膜恶性肿瘤与卵巢恶性肿瘤的组织学类型不同,则可诊断为子宫内膜和卵巢双原发性癌。如患者子宫内膜恶性肿瘤与卵巢恶性肿瘤的组织学类型相同,目前仍采用 Young 等^[22]的诊断标准:①两个或癌灶相对独立;②子宫内膜无或仅有浅肌层浸润;③无淋巴或血管浸润;④两种癌仅存在于各自原发部位,或有微小转移;⑤子宫内膜恶性肿瘤通常伴有子宫内膜不典型增生;⑥卵巢恶性肿瘤常为单侧,可有子宫内膜异位病灶。

本例患者的临床表现为盆腔包块,CA125 为 595.2 μml ,HE4 为 1 095 pmol/L ,均升高;妇科超声提示子宫内膜增厚,盆腔囊实性包块;术后病理:子宫内膜、左附件及右侧卵巢混合性腺癌(中分化子宫内膜样腺癌并透明细胞癌);符合肾移植术后子宫内膜和卵巢双原发性癌的诊断标准。

肾移植术后恶性肿瘤往往进展快、转移早,提高肿瘤治愈率的关键在于早发现、早治疗^[23]。肾移植术后子宫内膜和卵巢双原发性癌的治疗,若全身情况

可以耐受,以根治性手术为主,术后如移植肾功能稳定,可辅以放化疗。同时,免疫抑制药物环孢素、他克莫司可降低机体的免疫监视功能,导致免疫系统不能及时清除癌变细胞,使肿瘤发生率提高;但停用或减少免疫抑制剂,又可能出现排异反应、移植肾丧失功能等。西罗莫司是一种 mTOR 抑制剂,通过抑制 T 淋巴细胞对抗原和细胞因子(IL-2、IL-4 和 IL-15)刺激的应答反应,从而抑制 T 淋巴细胞的活化和增殖,具有免疫抑制作用。同时,其具有抗肿瘤的双重作用,越来越多地被应用于肾移植术后恶性肿瘤的患者。本例患者首先行全子宫及双附件切除术+大网膜部分切除术,术后辅以多西他赛+奈达铂静脉化疗治疗,同时将免疫抑制药物更换为西罗莫司。

子宫内膜和卵巢双原发性癌病理分期往往较早,预后明显优于子宫内膜癌Ⅲ期转移至卵巢或卵巢癌Ⅱ期转移至子宫内膜。Soliman 等^[16]发现,MPC 患者的生存期接近 10 年。Zaino 等^[24]发现,子宫内膜和卵巢双原发性癌的患者总体预后良好,5 年生存率为 86%,10 年生存率为 80%。本例患者随访 1 年,肿瘤无复发、转移,移植肾功能稳定。

综上,对于肾移植术后女性患者有异常阴道流血合并盆腔包块者,要注意女性生殖道双原发性癌的可能。一旦诊断,及早行手术治疗。如移植肾功能无明显异常,术后辅以放化疗,同时可将免疫抑制药物更换为西罗莫司,但需注意,放化疗时应保护移植肾功能,其安全性还需更多病例进行临床观察。

参考文献:

- [1] 周锐,陈斌,卢一平. 肾移植术后肿瘤[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2009,6(3):182-184.
Zhou R, Chen B, Lu YP. Tumor after renal transplantation [J]. Journal of Contemporary Urologic and Reproductive Oncology, 2009, 6(3): 82-184.
- [2] Watorek E, Boratynska M, Smolska D, et al. Malignancy after renal transplantation in the new era of immunosuppression[J]. Ann Transplant, 2011, 16(2): 14-18.
- [3] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis [J]. Lancet, 2007, 370(9581): 59-67.
- [4] Hinten F, Meeuwis KAP, van Rossum MM, et al. HPV-related(pre) of the female anogenital tract in renal transplant

- recipients[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 84(2): 161–180.
- [5] 王超, 李涛, 张健, 等. 中国肾移植术后并发恶性肿瘤趋势分析[J]. *器官移植*, 2015, 6(3): 169–173.
Wang C, Li T, Zhang J, et al. Trend analysis of malignant tumor after renal transplantation in China[J]. *Organ Transplantation*, 2015, 6(3): 169–173.
- [6] Saatli B, Yildirim N, Ozay AC, et al. Synchronous tumors of the female genital tract: a 20-year experience in a single center[J]. *Ginekolo Pol*, 2014, 85(6): 441–445.
- [7] Guerra F, Girolimetti G, Perrone AM, et al. Mitochondrial DNA genotyping efficiently reveals clonality of synchronous endometrial and ovarian cancers[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(10): 1412–1420.
- [8] Song T, Seong SJ, Bae DS, et al. Prognostic factors in women with synchronous endometrial and ovarian cancers [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(3): 520–527.
- [9] Liu Y, Li J, Jin H, et al. Clinicopathological characteristics of patients with synchronous primary endometrial and ovarian cancers: a review of 43 cases[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1): 267–270.
- [10] Elserwy NA, Lotfy EE, Fouda MA, et al. Postrenal transplant malignancy: incidence, risk factors, and prognosis[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017, 28(3): 579–588.
- [11] 张健, 马麟麟, 孙雯, 等. 肾移植术后肿瘤的发病特点及危险因素[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(22): 2277–2280.
Zhang J, Ma LL, Sun W, et al. Characteristics and risk factors of tumor after renal transplantation[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2016, 15 (22): 2277–2280.
- [12] Eifel P, Hendrickson M, Ross J, et al. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus[J]. *Cancer*, 1982, 50(1): 163–170.
- [13] Woodruff JD, Julian CG. Multiple malignancy in the upper genital canal [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1969, 103(6): 810–822.
- [14] Ayhan A, Yalçın OT, Tuncer ZS, et al. Synchronous primary malignancies of the female genital tract [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992, 45(1): 63–66.
- [15] Liu Y, Li J, Jin H, et al. Clinicopathological characteristics of patients with synchronous primary endometrial and ovarian cancers: a review of 43 cases[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1): 267–270.
- [16] Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 94(2): 456–462.
- [17] Melahat A, Bulent Y, Gulay D, et al. Synchronous primary carcinoma in 5 different organs of a female genital tract: an unusual case and review of the literature[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(4): 802–807.
- [18] Chiang YC, Chen CA, Huang CY, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(1): 159–164.
- [19] Tong SY, Lee YS, Park JS, et al. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 136 (1): 78–82.
- [20] 马晓洁, 王倩, 谭榜宪. 人附睾蛋白 4 与卵巢癌的研究新进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(1): 88–90.
Ma XJ, Wang Q, Tan BX. New research progress of human epididymis protein 4 and ovarian cancer[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 16(1): 88–90.
- [21] 强韩英. CT 与 B 超在诊断妇科盆腔肿瘤中的应用价值对比[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(18): 86–87, 158.
Qiang HY. Comparison of application value of CT and B Ultrasound in diagnosis of gynecological pelvic tumors[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2014, 4(18): 86–87, 158.
- [22] Young RH, Scully RE. Metastatic tumor of the ovary[A]. Kurman RJ. Blumstein's gynecologic pathology of the female genital tract[M]. 5th edition. New York: Springer, 2002: 1063–1101.
- [23] Wong G, Chapman JR. Cancers after renal transplantation [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2008, 22(2): 141–149.
- [24] Zaino R, Whitney C, Brady MF, 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): 355–362.