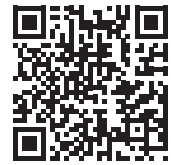


# 直肠子宫内膜异位症恶变2例临床病理观察及分子特征分析



张天铭, 李晓文, 方 娜

湖北省肿瘤医院/华中科技大学同济医学院附属肿瘤医院病理科 (武汉 430079)

**【摘要】** 子宫内膜异位症是一种常见的病变, 而肠子宫内膜异位症恶变则较为罕见, 主要临床表现为盆腔包块、腹部或盆腔疼痛、阴道出血、便血及肠梗阻等症状。在早期患者影像学检查中子宫内膜异位相关肠癌最常累及浆膜或浆膜下层, 无黏膜病变或轻微病变, 而晚期与原发肠癌相似, 易与肠原发腺癌混淆。本文收集直肠 (性腺外) 子宫内膜异位相关子宫内膜样癌 2 例, 旨在探讨其临床病理学特征及分子学改变, 并复习相关文献, 以提高诊断医师的认识, 避免误诊。

**【关键词】** 子宫内膜异位症; 肠子宫内膜异位症; 子宫内膜异位相关癌

**【中图分类号】** R 737.33 **【文献标识码】** B

## Malignant transformation of rectal endometriosis: a clinicopathological study and molecular analysis of 2 cases

ZHANG Tianming, LI Xiaowen, FANG Na

Department of Pathology, Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430079, China

Corresponding author: FANG Na, Email: sunlight52918@163.com

**【Abstract】** Endometriosis is a common disorder, while malignant transformation of endometriosis in the colon is rare. The main clinical manifestations include pelvic masses, abdominal or pelvic pain, vaginal bleeding, rectal bleeding, and intestinal obstruction. In early patients with endometriosis-related colon cancer, the most common involvement on imaging is the serosa or subserosa layer, with no mucosal lesions or minor lesions; while in advanced cases, it resembles primary colon cancer. This paper collected 2 cases of endometrioid carcinoma associated with rectal (extrinsic gonadal) endometriosis to investigate its clinicopathological features and molecular changes, and to review the relevant literature to improve the understanding of diagnostic physicians so as to avoid misdiagnosis.

**【Keywords】** Endometriosis; Intestinal endometriosis; Endometriosis-associated intestinal tumor

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMT) 是一种常见的病变, 表现为子宫体外可见子宫内膜及子宫内膜间质, 在育龄期女性中发病率约 6%~10%<sup>[1-2]</sup>, 最常累及卵巢、输卵管、阴道和子

宫颈。临床上按照发病部位将 EMT 分为卵巢型、浅表腹膜型和深部侵袭性三种亚型<sup>[5]</sup>, 即使深部侵袭性 EMT 罕见转移, 但仍被确定为良性病变。EMT 可发生恶性转化, 发病率达 1%, 卵巢部位

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202404033

通信作者: 方娜, 博士, 副主任医师, Email: sunlight52918@163.com

最为常见，而发生在性腺外部位的 EMT 相关的恶性肿瘤则更为罕见，EMT 罕见发生部位还包括胃肠道、泌尿系统、肺等部位<sup>[4]</sup>，而肠 EMT 发病率约 3%~37%，通常位于腹膜不规则反折区域，如直肠及乙状结肠<sup>[5]</sup>。本文总结 2 例直肠部位的子宫内膜样癌，其临床症状、内镜表现及形态学特征等与原发肠腺癌极为相似，其中 1 例行二代基因测序技术（NGS）检测。本研究已获得湖北省肿瘤医院伦理委员会审核批准（批号：LLHBCH2024YN-043），并获患者知情同意。

## 1 临床资料

病例 1, 女性, 49 岁, 因“体检发现盆腔肿物 5 天”入院, 既往因“月经不规则伴月经量较多”于外院行子宫曼月乐环植入术, 术后绝经; 内镜示距肛缘 8~12 cm 直肠见团块状黏膜下肿物, 表面黏膜略粗糙, 局部见小片状溃疡, 溃疡边缘黏膜充血, 触之易出血; MRI 示直肠中上段癌, 累及直肠系膜、子宫直肠凹陷及子宫后壁 (图 1-A); 实验室检查示 CA125: 247.30 U/mL, CA199: 0.64 U/mL; 行全子宫 + 双附件 + 直肠切除术; 大体检查: 直肠标本于腹膜返折线下可见 3.5 cm × 3.5 cm × 3 cm 溃疡型肿物, 切面灰白质硬; 子宫宫颈外口光滑, 于宫内膜稍增厚, 厚约 0.5 cm, 肌壁厚 2.5 cm, 肌壁间可见散在出血点, 未见明显结节, 子宫后壁粗糙, 可见 2.8 cm × 2 cm 粗糙区, 灰白质软。镜检: 活检时诊断为高级别上皮内瘤变 (图 1-B); 手术标本肠壁全层可见腺癌浸润, 主呈腺管、筛状结构 (图 1-C), 被覆单层或复层柱状上皮 (图 1-D), 胞质丰富、淡染, 细胞核位于基底部或居中, 有明显的小核仁, 核分裂象易见, 类似肠原发中分化腺癌; 宫颈及阴道穹隆可见癌累及; 淋巴结及其余部位未见癌; 卵巢、输卵管等部位可见 EMT。免疫表型: 肿瘤细胞均弥漫表达 PAX8 (图 1-E), 同时表达 ER、PR、Vimentin、CK7 局灶阳性, 消化系统来源标志物 Villin、CDX-2、SATB-2 及 CK20 等阴性, 同时错配修复蛋白 MLH1、PMS2 缺失。分子检测出 *BRCAl* (c.329dup, p.Glu111fs)、*KRAS* (c.35G > T, p.Gly12Val)、*PIK3CA* (c.3140A > G, p.His1047Arg)、*PTEN* (c.464A > G, p.Tyr155Cys; c3750\_751del, p.Cys250fs)、*ERBB2* (c.874G > A, p.Gly292Ser) 基因突变以及微卫星高度不稳定型 (MSI-H)。

患者术后按卡铂 + 紫杉醇方案化疗 5 周期, 身体情况较好, 未发现肿瘤复发和转移。

病例 2, 女性, 38 岁, 因“大便带血 2 周”入院, 内镜示距肛门 10~13 cm 见结节样新生物, 管腔狭窄, 内镜尚可通过; MRI 示直肠上段增厚, 考虑恶性肿瘤累及周围脂肪间隙及腹膜反折, 子宫、附件及子宫直肠窝未见累及; 实验室检查示 CA199: 49.33 U/mL, CA50: 38.30 IU/mL, CA242: 7.847 U/mL; 遂行直肠癌根治术; 大体检查: 直肠标本于腹膜返折线上可见 1.7 cm × 1.7 cm × 1.5 cm 的溃疡型肿块, 切面灰白质硬, 其余黏膜未见明显异常。镜检: 活检时诊断为高级别上皮内瘤变; 手术标本肠壁全层同样可见腺癌浸润, 形态学与患者 1 类似, 但肠壁及肠周可见子宫内膜异位 (图 1-F), 淋巴结可见癌转移。免疫表型: 肿瘤细胞均弥漫表达 PAX8, 表达 ER、PR、Vimentin、CK7 局灶阳性, Villin、CDX-2、SATB-2 及 CK20 等阴性。

2 例患者术后定期复查, 未发现肿瘤复发和转移。

## 2 讨论

1925 年, John Sampson 首次报道 EMT 恶性转化, 并提出诊断标准<sup>[6]</sup>: ①在同一器官中, 癌组织周围存在异位的子宫内膜; ②缺乏原发性肿瘤以及排除其他来源肿瘤转移的证据; ③子宫内膜腺体及子宫内膜间质均存在; ④组织学可见良性子宫内膜组织向恶性转化的现象。发生于胃肠道的病例归为子宫内膜异位相关肠肿瘤 (endometriosis-associated intestinal tumor, EAITs), 最常见的部位依次为乙状结肠、直肠和回肠<sup>[7]</sup>。绝经后女性发生 EAITs 并不常见, 可能因为雌激素水平降低后无法促进子宫内膜异位, 相关研究证实了这一主要因素, 并提到脂肪组织会促进雄烯二酮向雌激素转化, 所以肥胖患者患 EAIT 的风险更高<sup>[8]</sup>。随着研究的进展, 基因作用、免疫微环境因素的影响也逐渐被研究探索。

EAIT 患者通常表现为盆腔包块、腹部或盆腔疼痛、阴道出血、便血及肠梗阻等症状, 与直肠癌相似, 由于结直肠癌远比 EAIT 常见, 这类肿瘤误诊为结直肠癌并不罕见, 特别是在消化道活检时。本文 2 例因发现较晚, 影像学均提示为肠病变并累及周围组织可能; 在活检时与肠腺癌形态十分相似, 未见明显子宫内膜间质, 因组织较

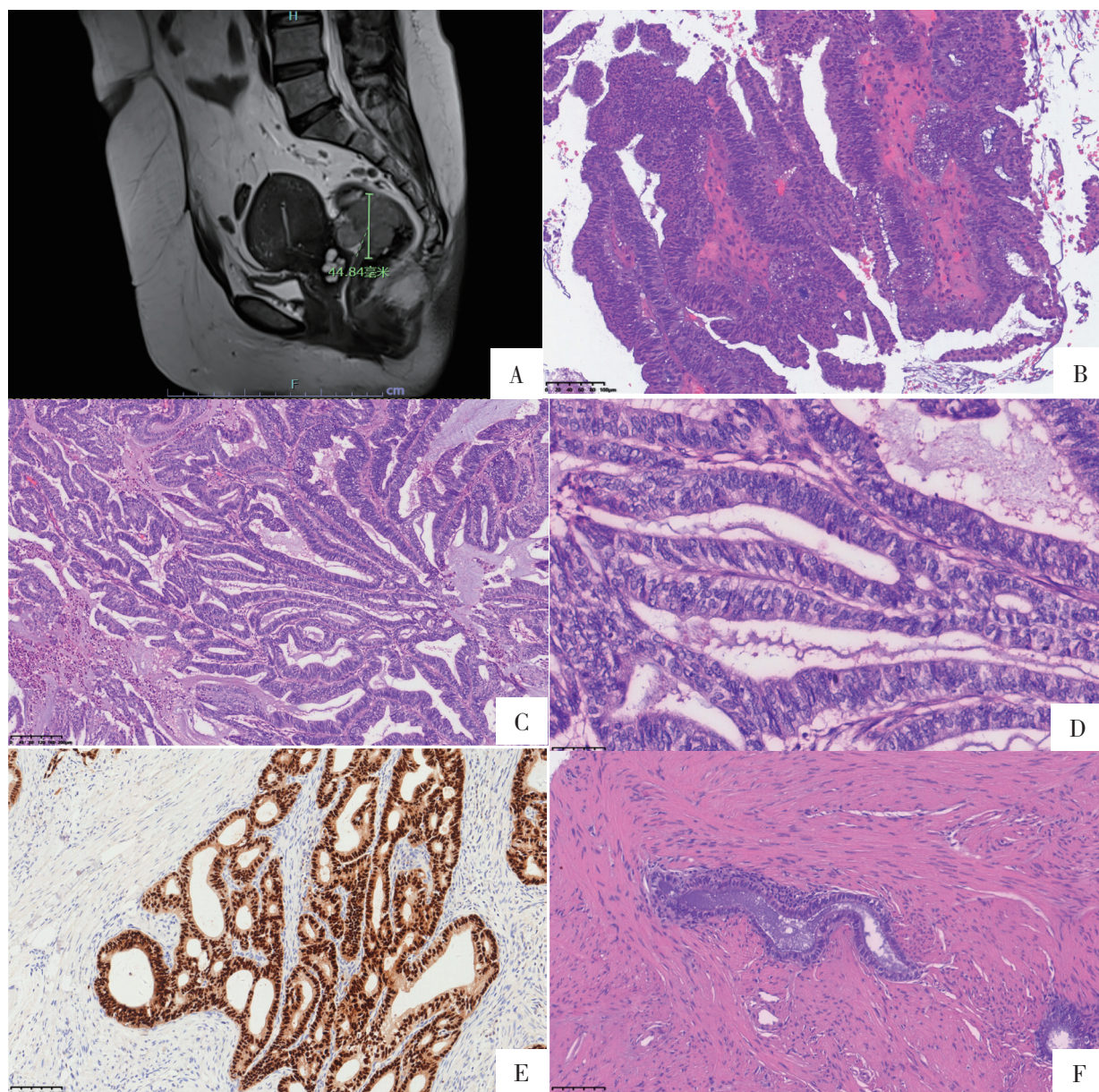


图1 患者检查图片

Figure 1. Examination pictures of patients

注：A. MRI提示直肠上段肿瘤；B. 直肠活检示“高级别上皮内瘤变”（200倍）；C. 肿瘤由互相融合的腺管构成（100倍）；D. 肿瘤细胞呈被覆单层或复层柱状上皮（400倍）；E. 免疫组化示肿瘤细胞PAX8阳性（200倍），EnVision两步法；F. 肠管肌壁间异位的子宫内膜（200倍）。

局限，均诊断为高级别上皮内瘤变，临床医生遂行直肠癌根治术。在手术切除标本中，2例肠黏膜均见上皮内瘤变，病例1虽然在直肠标本中未找见EMT，但在卵巢、输卵管等部位可见EMT，结合MRI提示子宫受累及CA125升高，存在Villin等消化道相关标志物，癌细胞表达PAX8、ER、PR等，不表达消化道标志物，因此诊断为子宫内膜样癌，NGS检测结果检测出*BRC1*、*PTEN*等女性生殖系统常见基因突变，而结直肠癌中最常见*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*等基因突变<sup>[9]</sup>，

也可证实肿瘤起源于苗勒氏管。病例2中癌组织形态学与病例1相似，且表达PAX8、ER、PR等标志物，不表达消化道源性标志物，同时在直肠壁中找见EMT，支持EAIT诊断标准。EAITs与消化道原发性腺癌鉴别时需充分了解临床病史、实验室检查及免疫组化等检查<sup>[7]</sup>：①了解患者是否有子宫内膜异位的病史；②实验室检测CA125是否异常；③在早期患者影像学检查中，原发性肠腺癌通常以黏膜病变开始逐步浸润至浆膜；而子宫内膜异位相关肠癌最常累及浆膜或浆膜下

层, 无黏膜病变或轻微病变。必要时可行基因检测。所以了解临床病史(如患者首发症状及实验室检测结果)并辅以免疫组化检测有助于鉴别 EAIT 和原发性肠腺癌。

在既往研究中, 部分 EMT 携带体细胞的突变, 包括 *ARID1A*、*PIK3CA* 和 *KRAS* 等基因<sup>[10-12]</sup>。EMT 相关肿瘤中, 也有 *KRAS* 和 *PIK3CA* 等致癌基因突变, 同时还有 *ARID1A*、*PTEN* 和 *p53* 等抑癌基因突变<sup>[13]</sup>。因此 *ARID1A*、*PIK3CA* 和 *KRAS* 等基因突变可能促使子宫内膜异位。病例 1 不仅检测出 *PIK3CA*、*KRAS*、*PTEN* 基因的突变, 同时还有 *BRCA1*、*ERBB2* 基因突变。*BRCA1/2* 基因在乳腺癌、卵巢癌中的临床意义已经被证实。有研究表明, 子宫内膜癌患者携带 *BRCA1* 基因突变相比于携带 *BRCA2* 基因突变者存在更多的预后不良因素<sup>[14]</sup>, 但由于在子宫内膜癌中的研究相对较少, 推测 *BRCA1/2* 基因可能是子宫内膜癌的中度或低风险因素<sup>[15]</sup>。*PTEN* 基因是一种肿瘤抑制因子, 编码一种在控制 PI3K/AKT 和 MAPK 通路中起关键作用的蛋白。*PTEN* 功能缺失会导致多种肿瘤遗传综合征(如 Cowden 综合征), 子宫内膜癌是 Cowden 综合征的主要诊断标准, 青少年 Cowden 综合征患者中, *PTEN* 相关的子宫内膜癌发病风险预计从 25 岁开始显著增加<sup>[16]</sup>。*PIK3CA* 在子宫内膜癌中突变频率为 26%<sup>[17]</sup>, 作为 *PTEN* 的下游分子, 与其相同的分子途径起作用<sup>[18]</sup>。*ERBB2* 属于表皮生长因子家族一员, 当其突变过表达时, 抑制细胞凋亡, 导致细胞无限制生长, 进而发展为恶性肿瘤。研究显示, *ERBB2* 在子宫内膜癌中的过表达与患者生存期降低、远处转移及耐药相关<sup>[19]</sup>。林奇综合征患者通常为 dMMR 和(或) MSI-H 表型, 被认为是子宫内膜癌最重要的遗传危险因素<sup>[15]</sup>。对于被确证为林奇综合征的患者, 需每 1 至 2 年进行一次结肠镜检查, 以及每年进行一次妇科检查。本文中病例 1 存在与文献报道的相同基因突变, 支持 EAIT 中存在这些基因突变的观点。

也有研究表明, EMT 与其相关卵巢癌的微环境存在相似的细胞因子, 包括肿瘤坏死因子、血管内皮生长因子、白细胞介素 -1 等; 因子宫内膜异位引起的炎症反应及免疫失调, 炎症因子增加、淋巴细胞及巨噬细胞被激活, 导致释放肿瘤坏死因子等, 促进细胞的增生及恶变<sup>[7]</sup>。直肠子

宫内膜异位恶变与其相关卵巢癌相似, 因此, 这类微环境可能在直肠子宫内膜异位恶变过程中起着相似作用。

在 EAIT 中, 最常见的是子宫内膜样癌, 也可出现其他类型的癌和肉瘤, 以及恶性中胚叶混合瘤, 癌的成分可以是透明细胞癌、鳞状细胞癌等, 肉瘤成分可包括子宫内膜间质肉瘤、平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、软骨肉瘤和横纹肌肉瘤等<sup>[20]</sup>。这类肿瘤比较罕见, 需要临床医生及病理医师高度怀疑才能做出正确诊断, 特别是有 EMT 病史的患者出现类似结直肠恶性肿瘤的时候, 需结合免疫组化进行鉴别诊断。

目前对于 EAIT 的治疗方案缺乏共识, 但文献中建议尽可能行根治切除手术, 是否行术后辅助治疗还未明确<sup>[21]</sup>; 目前卵巢发生子宫内膜异位相关的癌首选铂类加紫杉醇联合化疗, 该方案辅以盆腔放疗可能使 EAIT 患者受益<sup>[20]</sup>; 内分泌治疗在子宫内膜癌中有一定的作用, 因此激素治疗在 EAIT 未来的研究中可能有一定价值。本文中病例 1 患者术后按卡铂+紫杉醇方案化疗 5 周期, 目前情况尚可; 病例 2 患者术后复查, 未出现复发和转移; 对于术前新辅助放疗和化疗的效果, 仍需进一步研究确定。此外, 随着病例数的增多、经验积累, 以及研究的进展, 这类患者的预后可能随着靶向药物或免疫治疗的应用而得到改善。

## 参考文献

- 1 Li Y, Liu H, Ye S, et al. The effects of coagulation factors on the risk of endometriosis: a Mendelian randomization study[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 195. DOI: [10.1186/s12916-023-02881-z](https://doi.org/10.1186/s12916-023-02881-z).
- 2 李睿, 刘璇, 李晓燕, 等. 地诺孕素治疗子宫内膜异位症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24. [Li R, Liu X, Li XY, et al. Efficacy and safety of dienogest in the treatment of endometriosis: a Meta-analysis[J]. Chin J Evid-Based Med, 2024, 24.] DOI: [10.7507/1672-2531.202401009](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202401009).
- 3 Dawson A, Fernandez ML, Anglesio M, et al. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development[J]. Ecancermedicalscience, 2018, 12: 803. DOI: [10.3332/ecancer.2018.803](https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.803).
- 4 Kobayashi S, Sasaki M, Goto T, et al. Endometrioid

- adenocarcinoma arising from endometriosis of the rectosigmoid[J]. *Dig Endosc*, 2010, 22(1): 59–63. DOI: [10.1111/j.1443-1661.2009.00925.x](https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2009.00925.x).
- 5 Muşat F, Păduraru DN, Bolocan A, et al. Endometriosis as an uncommon cause of intestinal obstruction—a comprehensive literature review[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(19): 6376. DOI: [10.3390/jcm12196376](https://doi.org/10.3390/jcm12196376).
- 6 Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ[J]. *Arch Surg*, 1925, 10: 1–72. DOI: [10.1001/archsurg.1925.01120100007001](https://doi.org/10.1001/archsurg.1925.01120100007001).
- 7 李宁宁, 赵林. 结直肠子宫内膜异位症恶变的研究进展[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(2): 165–169. [Li NN, Zhao L. Research progress of malignant transformation of intestinal endometriosis[J]. *Chinese Journal of Colorectal Disease (Electronic Edition)*, 2019, 8(2): 165–169.] DOI: [10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.02.012](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.02.012).
- 8 Agito MD, Rehmus EH, Powell AT. Mullerian carcinosarcoma arising from intestinal endometriosis[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11): e175–177. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.1600](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1600).
- 9 沈琳. 二代测序技术在消化系统肿瘤临床应用的中国专家共识[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2024, 10(1): 69–92. [Shen L. Chinese expert consensus on next generation sequencing for gastrointestinal cancers[J]. *Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version)*, 2024, 10(1): 69–92.] DOI: [10.12151/JMCM.2024.01-11](https://doi.org/10.12151/JMCM.2024.01-11).
- 10 Pejovic T, Cathcart AM, Alwaqfi R, et al. Genetic links between endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer—a narrative review (endometriosis-associated cancer)[J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(6): 704. DOI: [10.3390/life14060704](https://doi.org/10.3390/life14060704).
- 11 Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 719–724. DOI: [10.1038/nature07943](https://doi.org/10.1038/nature07943).
- 12 Forbes SA, Bindal N, Bamford S, et al. COSMIC: mining complete cancer genomes in the catalogue of somatic mutations in cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: D945–950. DOI: [10.1093/nar/gkq929](https://doi.org/10.1093/nar/gkq929).
- 13 Kurose S, Nakayama K, Razia S, et al. Whole-exome sequencing of rare site endometriosis-associated cancer[J]. *Diseases*, 2021, 9(1): 14. DOI: [10.3390/diseases9010014](https://doi.org/10.3390/diseases9010014).
- 14 Dai YB, Wang JY, Zhao LY, et al. BRCA1/2 mutations and survival of high-grade endometrioid endometrial cancer[J]. *Gynecol Obstet Clin Med*, 2021, 1(1), 19–24. DOI: [10.1016/j.gocm.2020.10.006](https://doi.org/10.1016/j.gocm.2020.10.006).
- 15 Spurdle AB, Bowman MA, Shamsani J, et al. Endometrial cancer gene panels: clinical diagnostic vs research germline DNA testing[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(8): 1048–1068. DOI: [10.1038/modpathol.2017.20](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.20).
- 16 Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2): 400–407. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-11-2283](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283).
- 17 郭红燕, 刘露. 围绝经期子宫内膜异位症及其恶变问题[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(3): 290–292. [Guo HY, Liu L. Perimenopausal endometriosis and endometriosis-associated malignancy[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2021, 37(3): 290–292.] DOI: [10.19538/j.fk2021030106](https://doi.org/10.19538/j.fk2021030106).
- 18 Orloff MS, He X, Peterson C, et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(1): 76–80. DOI: [10.1016/j.ajhg.2012.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.021).
- 19 Saito A, Yoshida H, Nishikawa T, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 targeted therapy in endometrial cancer: clinical and pathological perspectives[J]. *World J Clin Oncol*, 2021, 12(10): 868–881. DOI: [10.5306/wjco.v12.i10.868](https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i10.868).
- 20 Tsolakian IG, Crim A, Lynn A, et al. Endometriosis-associated colorectal carcinosarcoma: a case report and review of the literature[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2021, 35: 100696. DOI: [10.1016/j.gore.2021.100696](https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100696).
- 21 Li N, Zhou W, Zhao L, et al. Endometriosis-associated recto-sigmoid cancer: a case report[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 905. DOI: [10.1186/s12885-018-4797-4](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4797-4).

收稿日期: 2024 年 04 月 08 日 修回日期: 2024 年 07 月 23 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 张天铭, 李晓文, 方娜. 直肠子宫内膜异位症恶变2例临床病理观察及分子特征分析[J]. *医学新知*, 2024, 34(10): 1178–1182. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202404033](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202404033).  
Zhang TM, Li XW, Fang N. Malignant transformation of rectal endometriosis: a clinicopathological study and molecular analysis of 2 cases[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(10): 1178–1182. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202404033](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202404033).