

- ed States: A cross-sectional National inpatient study [J]. *Medicine (Madr)*, 2022, 101 (49): e32231.
- [2] MENIER C A, RHEAUME P, BERNATCHEZ J. Two consecutive cases of mycotic aneurysms resulting from Whipple's disease [J]. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*, 2023, 9(3): 101182.
- [3] DOLMANS R A V, BOEL C H E, LACLE M M, et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of tropheryma whipplei infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(2): 529-555.
- [4] MARTINETTI M, BIAGI F, BADULLI C, et al. The HLA alleles DRB1 \* 13 and DQB1 \* 06 are associated to Whipple's disease [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7): 2289-2294.
- [5] EL-ABASSI R, SOLIMAN M Y, WILLIAMS F, et al. Whipple's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 377: 197-206.
- [6] BOUMAZA A, BEN AZZOUZ E, ARRINDELL J, et al. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: From bench to bedside [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(10): e280-e291.
- [7] LAGIER J, RAOULT D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: When to suspect them and how to diagnose and treat them [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(6): 463-470.
- [8] KEINATH R D, MERRELL D E, VLIETS TRA R, et al. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients [J]. *Gastroenterology*, 1985, 88(6): 1867-1873.
- [9] MARTH T, MOOS V, MÜLLER C, et al. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(3): e13-e22.
- [10] FEURLE G E, MOOS V, BLÄKER H, et al. Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease [J]. *J Infect*, 2013, 66(3): 263-270.
- [11] HOFMANN P, DURISCH N, BUETIKOFER C, et al. Granulomatous lung disease and immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(6): e243633.
- [12] VAYSSADE M, TOURNADRE A, D'INCAN M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome during treatment of Whipple's disease [J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82(2): 122-124.
- [13] LAGIER J C, FENOLLAR F, LEPIDI H, et al. Successful treatment of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease using Thalidomide [J]. *J Infect*, 2010, 60(1): 79-82.
- [14] LAGIER J, RAOULT D. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with bacterial infections [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(3): 341-350.

(收稿日期: 2023-08-19 修回日期: 2023-11-22)

## • 案例分析 •

# 恶性中胚叶混合瘤复发 1 例报告及诊治方案\*

杨海英, 路会侠<sup>△</sup>

(大理大学临床医学院, 云南 大理 671000)

**[摘要]** 子宫恶性中胚叶混合瘤(MMMT)恶性程度极高, 预后较差, 辅助检查可以预估病变范围、浸润深度及淋巴转移, 确诊主要依靠术后病理检查。以手术治疗为主, 术后辅助放化疗, 但术后易复发。该文报道 1 例以腹痛、腹部包块为主要表现、术后 3 年复发的子宫 MMMT, 并结合文献探讨复发子宫 MMMT 的诊断及治疗进展。提高临床医生对复发 MMMT 的认识, 争取早诊断、早治疗, 提高患者生存率。

**[关键词]** 恶性中胚叶混合瘤; 复发; 诊断; 治疗; 病例报告

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.039

**中图法分类号:** R737.33

**文章编号:** 1009-5519(2024)06-1077-04

**文献标识码:** B

子宫恶性中胚叶混合瘤(MMMT)又称子宫癌肉瘤(UCS), 约占子宫内膜恶性肿瘤的 5%<sup>[1]</sup>, 主要表现

为不规则阴道流血流液、下腹坠痛、腹部包块、盆腔积液等<sup>[2]</sup>。子宫 MMMT 术后 2 年内复发率极高, 主要

\* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2023Y0977); 大理市科技项目(2022KGB016)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 422938271@qq.com。

以手术治疗+化疗或放化疗辅助治疗,目前无有效的根除治疗方式。本文报道了 1 例 69 岁女性患者,初次因腹痛、盆腔包块就诊,术后病理提示子宫 MMMT。3 年后再次出现腹痛、腹部包块,再次手术治疗,术后病理提示子宫 MMMT 累及。通过回溯并结合文献进一步认识复发子宫 MMMT,为临床诊治

提供参考。

### 1 临床资料

本院于 2019 年 9 月收治 1 例 66 岁子宫 MMMT 患者,2022 年 9 月复发再次入院。原发和复发入院情况及诊疗经过见表 1。

表 1 患者原发、复发入院情况及诊疗经过

发生情况	主诉	辅助检查	术中所见
首发	下腹痛 4 d,彩色多普勒超声发现盆腔包块 2 d	术前肿瘤标记物:NSE 281.1 ng/mL ↑,HE4 162.60 pmol/L ↑,AFP、CEA、CA125、CA153、CA199、CA724、CYFRA211、ProGRP、TG 均正常。术后肿瘤标记物:NSE 64.4 ng/mL ↑,HE4 90.56 pmol/L。阴道彩色多普勒超声:盆腔实质低回声包块声像(大小约 16.3 cm×9.7 cm,性质待查)	子宫如孕 4 个月余,宫底前壁组织槽胞与小肠粘连,有活动性出血,小肠表面被子宫组织浸润约 5 cm×15 cm。子宫后壁下段组织槽胞与直肠粘连,直肠表面被子宫组织浸润,约 3 cm×4 cm,左右侧盆腔腹膜可见多处浸润,最大约 2 cm×3 cm
复发	腹部隐痛半月	术前肿瘤标记物:CYFRA 211 4.3 ng/mL,HE4 167.5 pmol/L ↑,AFP、CEA、CA125、CA153、CA199、CA724、NSE、ProGRP、TG 均正常。术后肿瘤标记物:CYFRA 211 3.0 ng/mL,HE4 68.49 pmol/L。腹部 CT 平扫+增强:盆腔囊实性肿块,性质待定,结合临床病史,考虑转移?泌尿系统 CT 结果示:1. 双侧输尿管明显纤细,呈不均匀、阶段性显示;2. 右侧肾盂微小结石;3. 盆腔囊实性占位,考虑肿瘤复发	盆腔包块约 10 cm×9 cm,周围肠管与之包裹粘连,亦与膀胱后壁粘连,大网膜触及砂砾感,有 3 枚直径 0.8~1.0 cm 硬结,小肠浆膜层见 1 枚 3 cm×2 cm 质硬结节,系膜见数枚肿大淋巴结 0.8~1.5 cm,阑尾系膜、膀胱浆膜见散在粟粟样结节。右肝叶表面触及 1 枚约 0.2 cm 质硬结节
发生情况	病理诊断	免疫组织化学	治疗
首发	MMMT(含神经内分泌癌 60%、高级别浆液性腺癌 30%、胚胎性横纹肌瘤 10%)	CA125(腺样结构+),CEA(-),CK20(-),CK7(腺样结构+),Ki-67(+60%),ER(腺样结构+10%),PR(±),CK-P(腺样+),CD56(实性区+),CgA(实性区+),Syn(实性区+),WT-1(腺样+),P53(-),MyoD1(实性区+),myogenin(±),myoglobin(-),Bcl-2(-),CD117(-),CD34(-),CK-P(-),Desmin(-),Dog1(-),HHF-35(-),S-100(-),SMA(-),Vimentin(-),CD10(-)	腹式子宫全切术+双侧附件切除术+小肠与子宫粘连松解术+直肠与子宫粘连松解术。化疗方案:多西他赛 100 mg d1,卡铂注射液 700 mg d2。共 3 次
复发	[盆腔肿物]见浆液性腺癌和神经内分泌癌,结合病史考虑子宫 MMMT 累及。小肠:浆膜层见恶性肿瘤,考虑盆腔恶性肿瘤转移至小肠。肠周淋巴结见肿瘤转移(1/8)并见 2 枚癌结节。[小肠包块]查见浆液性腺癌和神经内分泌癌,结合病史考虑 MMMT 累及	盆腔肿物:CA125(-),CDX-2(-),CEA(-),CK20(-),CK7(-),ER 机染(-),GATA3(-),Ki-67 机染(+70%),PR 机染(-),Villin(-),WT-1(+),P53(+). 小肠包块:CA125(-),CK7(-),CK-P(-),Ki-67 机染(+80%),P16(+),P53(+20%),PAX-8(+),Vimentin(+),WT-1(+),CD56(+),CgA(-),ER(-),PR(-),Syn(-),Desmin(+),MyoD1(-),myogenin(-),S-100(-),SMA(-)	盆腔肿物切除+小肠切除+小肠吻合术+大网膜切除术+阑尾切除术+肠粘连松解术。化疗方案:依托泊苷 0.15 g d1~3,奈达铂 110 mg d1。共 6 次

注:NSE为神经元特异性烯醇酶;HE4为人附睾蛋白;AFP为甲胎蛋白;CEA为癌胚抗原;TG为甲状腺球蛋白;ER为雌激素受体;PR为孕激素受体。

## 2 讨论

**2.1 概论** 子宫 MMMT 在病因、临床表现及流行病学上与子宫内膜癌更相似,但预后不如高级别子宫内膜癌<sup>[3]</sup>。子宫 MMMT 恶性程度高,更易发生淋巴结转移及远处转移,复发概率大。

**2.2 诊断** 子宫 MMMT 侵袭性强,临床表现无特异性,术前肿瘤标记物常常处于正常范围,确诊时多已盆腔转移<sup>[4]</sup>。病理结果显示,肿瘤组织由恶性上皮和间叶成分共同构成,上皮成分可以表现子宫内膜样癌、浆液性癌、鳞状细胞癌或混合存在;间叶成分为同

源性或异源性分化,可以由子宫内间质肉瘤、平滑肌肉瘤或软骨肉瘤构成<sup>[5]</sup>。分段诊刮、宫腔镜下活检可有效诊断 MMMT,但取材需同时含有癌和肉瘤 2 种成分,较为困难,术前确诊率仍然偏低。辅助检查可评估病变浸润程度、淋巴结受累和转移情况,为手术方式提供参考。正电子发射断层显像-X 线计算机体层成像常提示子宫形态增大,对淋巴结及子宫外转移灵敏度较高,可用检测远处转移和疾病复发<sup>[6]</sup>。复发 MMMT 临床表现无特异性,可根据辅助检查及既往首发情况考虑诊断。

有研究表明,国际妇产科联合会(FIGO)分期、癌灶浸润肌层深度、淋巴血管间隙浸润(LVSI)、附件和浆膜受累、细胞学检查阳性和淋巴结转移均是 MMMT 复发相关的危险因素<sup>[7]</sup>。该例患者首次发病以腹痛、腹部包块为主要表现,肿瘤标志物 CEA、CA125 均不高,术前未行 MRI 及诊断性刮宫,未能确诊并分期。根据术后病理结果确诊为子宫 MMMT,浸润至子宫浆膜层,局部脉管内见癌栓,临床病理分期为Ⅲ期。患者 3 年后再次出现腹痛、腹部包块,临床表现无特异性。CEA、CA125 仍不高,但结合临床病史,考虑 MMMT 复发。

MMMT 无论首次发病还是复发,主要依靠术后病理结果确诊。该患者 2 次免疫组织化学表现出一定差异,首发以 CA125、ER、PR 阳性表现为主,复发以 Vimentin、P16、P53 阳性表现为主。目前很少有研究描述癌肉瘤的免疫组织化学特征,认识主要来自子宫内腺癌。CA125 在 MMMT 中染色阳性<sup>[8]</sup>。术后血清 CA125 与 MMMT 患者死亡风险呈正相关<sup>[9]</sup>。免疫组织化学中 CA125 是否有同样的意义尚属未知。UCS 上皮成分可以表现内膜样癌,受雌激素影响,ER 及 PR 往往呈阳性<sup>[10]</sup>。P53 在浆液性癌表现为强阳性,被推荐用于评估子宫内膜癌复发风险<sup>[11]</sup>。大部分 MMMT 属于 P53 异常,具有侵袭性<sup>[12]</sup>。P16 基因用于评估子宫内膜癌患者的预后<sup>[13]</sup>。CHEN 等<sup>[14]</sup>证明在 UCS 中 P16、P53 可见表达,且在上皮细胞和间充质细胞成分中无差异。肉瘤及部分上皮成分表达 Vimentin 及 Ki-67 阳性率大于 60%,提示癌和肉瘤共同起源于中胚叶<sup>[3]</sup>。2 次术后病灶免疫组织化学的差异,对治疗及预后是否有意义,还需进一步明确。

**2.3 治疗** 回顾患者诊疗经过,3 年前拒绝行盆腔淋巴结清扫术,手术未达 R0(无肿瘤残余)切除,术后共化疗 3 次,未定期化疗及复查。3 年后子宫 MMMT 复发,在评估复发部位、包块大小、患者个人身体情况等因素后再次手术及化疗。术中见癌灶广泛转移,累及盆腔、膀胱、肝脏等,复发手术治疗未达 R0 切除。

根据《子宫癌肉瘤诊治中国专家共识(2020 年版)》<sup>[15]</sup>,早期患者参照子宫内膜癌行全面手术分期(含淋巴结),但淋巴结清扫仍有异议。该患者 3 年前术中未行淋巴结或大网膜切除,GOKCE 等<sup>[16]</sup>报道主动脉旁转移淋巴结的存在、子宫浆膜扩散、盆腔外转移及病理分期与 MMMT 疾病 3 年总生存期(OS)相关。ŞÜKÜR 等<sup>[17]</sup>认为淋巴结转移与 MMMT 患者无病生存期(DFS)和 OS 相关。欧阳婧等<sup>[18]</sup>报道淋巴结切除术对疾病分期有指导作用,但与 MMMT 疾病复发及预后无相关性。淋巴结清扫能否改变疾病预后、预防复发,仍需进一步研究讨论。

MMMT 患者术后可以选择化疗、放疗或联合多模式治疗(CMT),有可能提高 OS<sup>[19]</sup>。该例患者 3 年

前术后化疗 3 次,方案为“多西他赛 100 mg d1,卡铂 700 mg d2”,符合《子宫癌肉瘤诊治中国专家共识(2020 年版)》<sup>[15]</sup> MMMT 患者一线用药。在术后第 3 年再次复发,术后化疗方案为“依托泊苷 0.15 g d1~3,奈达铂 110 mg d1”共 6 次。患者第 6 次化疗 2 个月后死亡。针对复发 MMMT 相关治疗尚无统一共识,复发性和持续性 MMMT 的化疗方案可选择卡铂联合紫杉醇,有一定的疗效<sup>[20]</sup>。WONG 等<sup>[21]</sup>报道 CMT 治疗比单独化疗或放疗的患者 5 年 OS 明显改善。但 CMT 的顺序仍存在争议。有报道预先使用辅助化疗,然后进行放疗,包括外束放疗和阴道近距离放射治疗,再接受化疗的“三明治”疗法可能是 MMMT 患者的有效治疗方案<sup>[22]</sup>。也有报道同时给予放化疗可获得更好的生存终点<sup>[23]</sup>。该例患者若使用 CMT 或“三明治”疗法,能否减少复发或推迟复发时间不得而知。

MMMT 靶向治疗、免疫治疗处于临床试验阶段。曲妥珠单抗在 HER 表达异常的 MMMT 患者中有抗肿瘤作用,且在复发性 UCS 中疗效超过其他药物<sup>[24]</sup>。叶酸受体 α 在 HER2 缺失的 MMMT 患者中的表达可能是新的治疗靶点<sup>[25]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)在 MMMT 的癌性成分中高表达,抗 VEGF 治疗有望用于 MMMT<sup>[26]</sup>。BOSTROM 等<sup>[27]</sup>开发出可同时识别 HER2 和 VEGF 的单抗 bH1,可能为 MMMT 的治疗提出新策略。这些新的治疗方向尝试用于复发病例,能否改善预后需进一步探讨。

综上所述,子宫 MMMT 复发主要表现为腹部疼痛和腹部包块,诊断无特异性,影像学检查可以帮助评估疾病浸润程度和制定手术方式。手术仍然是主要治疗方案,但淋巴结清扫能否减少复发仍有异议。CMT 是很好的辅助治疗,靶向治疗和抗血管治疗也已有一些探索性研究,但针对复发 MMMT 研究甚少,诊疗方案仍在探索中。

## 参考文献

- [1] 周延,王丰,刘剑羽,等. 子宫癌肉瘤和子宫肉瘤的 MR 影像特征在术前手术方案评估中的意义初探[J]. 中国微创外科杂志,2022,28(7):559-564.
- [2] 石丽鑫,程爱英,杜英. 以腹痛为主要表现的子宫癌肉瘤 1 例[J]. 中国乡村医药,2022,29(8):45-46.
- [3] TU J, XU J Z, ZHANG Y S, et al. Clinicopathological and gene mutation characteristics of uterine carcinosarcoma[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2023, 103(24):1864-1867.
- [4] 赵阳. 子宫癌肉瘤的 MRI 影像特征分析[J]. 宁夏医科大学学报,2021,43(9):894-898.
- [5] 吴林林,白杨,胡艳萍. 子宫癌肉瘤临床病理特征及分子分型[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23

- (1):67-68.
- [6] 张茁,许文静,任晓楠,等. 子宫癌肉瘤研究进展[J]. 现代妇产科进展,2022,31(12):952-955.
- [7] CHIANG C Y, HUANG H J, CHANG W Y, et al. Adjuvant therapy and prognosis in uterine carcinosarcoma[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(11): 1977-1987.
- [8] PODCZASKI E, KAMINSKI P, HACKETT T E, et al. Tissue CA125 and CA19-9 in malignant, mixed mesodermal tumors of the uterus[J]. Gynecol Oncol, 1993, 49(1): 56-60.
- [9] HUANG G S, CHIU L G, GEBB J S, et al. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma[J]. Gynecol Oncol, 2007, 107(3): 513-517.
- [10] 张晓芳,张廷国. 免疫组化在妇科肿瘤诊断和鉴别诊断中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(11):812-815.
- [11] SINGH N, PISKORZ A M, BOSSE T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies[J]. J Pathol, 2020, 250(3): 336-345.
- [12] BOGANI G, RAY-COQUARD I, CONCIN N, et al. Endometrial carcinosarcoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2023, 33(2): 147-174.
- [13] 黄艳艳,贾利萍,娄雪玲. P16、Ki-67 在子宫内膜癌组织中的表达及与患者预后的关系[J]. 癌症进展, 2023, 21(10): 1110-1113.
- [14] CHEN X W, AREND R, HAMELE-BENA D N, et al. Uterine carcinosarcomas: Clinical, histopathologic and immunohistochemical characteristics[J]. Int J Gynecol Pathol, 2017, 36(5): 412-419.
- [15] 李爱华,张师前,孙阳,等. 子宫癌肉瘤诊治中国专家共识(2020 年版)[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(6): 599-605.
- [16] GOKCE Z K, TURAN T E, KARALOK A, et al. Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma: Results of 94 patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(2): 279-287.
- [17] ŞÜKÜR Y E, TAŞKIN S, VARLI B, et al. Prognostic factors for disease-free and overall survival of patients with uterine carcinosarcoma[J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(1): 114-120.
- [18] 欧阳婧,李小毛,杨晓辉. 淋巴结切除术在子宫癌肉瘤治疗中的价值[J]. 中国现代手术学杂志, 2016, 20(4): 241-245.
- [19] ELSHAIKH M A, MODH A, JHINGRAN A, et al. Executive summary of the American Radium Society® Appropriate Use Criteria for management of uterine carcinosarcoma[J]. Gynecol Oncol, 2020, 158(2): 460-466.
- [20] OHTAKE Y, SUDO K, KOJIMA Y, et al. Ifosfamide and paclitaxel for recurrent or metastatic uterine carcinosarcoma[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2019, 46(10): 1525-1529.
- [21] WONG A T, LEE Y C, SCHWARTZ D, et al. Use of adjuvant chemotherapy, radiation therapy, or combined modality therapy and the impact on survival for uterine carcinosarcoma limited to the pelvis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(6): 1171-1177.
- [22] EINSTEIN M H, KLOBOCISTA M, HOU J Y, et al. Phase II trial of adjuvant pelvic radiation “sandwiched” between ifosfamide or ifosfamide plus cisplatin in women with uterine carcinosarcoma[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(1): 26-30.
- [23] GUNTHER J R, CHRISTENSEN E N, ALLEN P K, et al. Role of radiation therapy in the multidisciplinary management of uterine carcinosarcoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(1): 114-121.
- [24] NISHIKAWA T, HASEGAWA K, MATSUMOTO K, et al. Trastuzumab deruxtecan for human epidermal growth factor receptor 2-Expressing advanced or recurrent uterine carcinosarcoma (NCC11615): The STATICE trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(15): 2789-2799.
- [25] SAITO A, NISHIKAWA T, YOSHIDA H, et al. Folate receptor alpha is widely expressed and a potential therapeutic target in uterine and ovarian carcinosarcoma [J]. Gynecol Oncol, 2023, 176: 115-121.
- [26] ETOH T, NAKAI H. Prognostic factors and status of hormone receptors and angiogenic factors in uterine carcinosarcoma[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(3): 820-825.
- [27] BOSTROM J, YU S F, KAN D, et al. Variants of the antibody herceptin that interact with HER2 and VEGF at the antigen binding site [J]. Science, 2009, 323(5921): 1610-1614.

(收稿日期:2023-08-16 修回日期:2023-11-21)