

子宫颈微偏腺癌 8 例临床病理分析

A Clinicopathological Analysis of Minimal Deviation Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: 8 Cases Report // XIE Wei-min, DING Hui, WU Yi-lin, et al.

谢伟民, 丁 晖, 吴宜林, 陶光实, 刘毅智, 刘 巧

(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

摘 要: [目的] 探讨宫颈微偏腺癌(MDA)的临床特征、诊断、治疗及预后。[方法] 回顾性分析 8 例子宫颈微偏腺癌的临床病理资料。[结果] 子宫颈微偏腺癌占同期收治宫颈腺癌的 4.0%, 临床主要症状为阴道分泌物增多及不规则或接触性阴道出血。病理特征为黏液腺体增生浸润肌组织, 细胞异型性小。本组病例均经病理确诊, 其中 4 例行手术+放化疗, 4 例行手术+化疗。[结论] MDA 诊断应结合临床表现、影像学检查及细胞组织学, 对高度怀疑 MDA 者应取深部组织活检或宫颈锥切以明确诊断, 早期诊治预后较好。

关键词: 宫颈微偏腺癌; 临床特征; 诊断

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2015)12-1028-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.12.B017

子宫颈微偏腺癌(minimal deviation adenocarcinoma, MDA) 又称宫颈恶性腺瘤(cervical adenoma malignum, CAM), 是宫颈黏液性腺癌的一种罕见亚型。由于其发病率低, 临床表现缺乏特异性, 组织分化程度高, 常易漏诊及误诊。本文回顾性分析中南大学湘雅二医院 2009 年 6 月至 2013 年 11 月收治的 8 例 MDA 患者的临床病理资料, 并结合文献总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009 年 6 月至 2013 年 11 月共收治 8 例 MDA 患者, 年龄 24~50 岁, 平均年龄 36.4 岁, 其中 1 例为绝经后患者。按照国际妇产科联盟(FIGO, 2009)临床分期标准, I a 期 1 例、I b 期 4 例、II a 期 2 例、II b 期 1 例。同期宫颈腺癌(adenocarcinomas of the uterine cervix, AUC)患者 201 例, 宫颈微偏腺癌占 4.0%。

1.2 临床表现

8 例 MDA 患者中, 主要症状为不规则阴道出血 1 例, 接触性出血 2 例, 阴道排液伴不规则出血 2 例, 阴道排液伴接触性出血 2 例, 因盆腔巨大包块出现尿频 1 例。妇科检查: 宫颈轻度糜烂 2 例, 中—重度糜烂 2 例, 宫颈呈菜花状 3 例, 火山口样溃疡 1 例; 宫颈呈不同程度肥大 7 例, 宫旁组织增厚 1 例。

1.3 辅助检查

8 例患者超声结果发现宫颈肥厚 6 例, 盆腔内非均质包块 1 例, 宫颈多囊性病灶 3 例。4 例患者术前行盆腔 CT 检

查, 结果显示宫颈局部增大 3 例, 盆腔内包块 1 例, 增强后均见不均匀强化, 其中 2 例阴道壁稍增厚。2 例患者术前行盆腔 MRI 检查, 结果显示宫颈增大形成肿块, T1WI 呈等信号, T2WI 呈高信号, 其中 1 例宫旁软组织增厚。7 例患者行 HPV-DNA 分型检测, 结果显示 HPV 阴性 4 例, 阳性 3 例, HPV 阳性者均合并 CIN。

1.4 细胞学活检病理结果

4 例患者行宫颈细胞学检查, 结果显示 3 例阴性, 1 例为意义未明的不典型鳞状细胞(ASCUS)。7 例患者术前行宫颈活检, 确诊 3 例。另 1 例既往有子宫肌瘤手术史, 临床上仅表现盆腔巨大包块及尿频, 术前误诊为子宫肌瘤复发, 未行宫颈活检。

1.5 治 疗

8 例患者均接受手术治疗, 其中 7 例行广泛性子宫颈切除术及盆腔淋巴结切除术。另 1 例术前误诊为子宫肌瘤行全子宫切除术, 术后石蜡病检为 MDA, 故行补充宫颈根治术。术后 4 例辅以放化疗, 4 例辅以化疗, 化疗均采用 TP(多西他赛/奈达铂)三周方案。

1.6 随 访

随访时间自确诊之日开始, 截止至 2015 年 5 月, 所有患者均通过定期门诊复查及电话进行随访。

2 结 果

2.1 病理诊断

8 例患者均经病理检查确诊为 MDA, 其中术前确诊 3 例, 术后确诊 5 例, 8 例 MDA 中有 4 例合并 CIN。术后病理检查结果: 癌组织浸润宫颈深肌层 5 例, 占 62.5%; 脉管内癌栓阳性 2 例, 占 25.0%; 盆腔淋巴结转移 2 例, 占 25.0%; 宫旁组织转移 2 例, 占 25.0%。所有病例均无卵巢病变。镜下组织学: ①黏液腺体不规则增生, 浸润肌组织, 可见成角或分枝状结构及黏液腺腔样结构; ②腺上皮细胞异型性小, 细胞质内含富含黏液; ③可伴有腺上皮或鳞状上皮非典型增生。

2.2 随访结果

8 例患者随访时间 17~58 个月不等。7 例健在, 其中 1 例术后 5 个月阴道活检示阴道鳞状上皮内瘤变 2 级(VAIN2), 行全阴道切除术。另 1 例术后 36 个月死于盆腔中心性复发(Table 1)。

通讯作者: 吴宜林, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 中南大学湘雅二医院妇产科, 湖南省长沙市人民中路 139 号(410011); E-mail: wuyilinlaoshi@126.com

收稿日期: 2015-09-10; **修回日期:** 2015-09-23

Table 1 Clinical data of 8 cases of minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix

Cases	Age (years)	Stage	Punch biopsy	Postoperative pathology	Adjuvant therapy	Follow-up
1	45	I b1	Benign	MD and CIN2	SCT	NED (32 months)
2	50	I b2	MDA	MDA	CT	NED (31 months)
3	36	I a	AUC	MDA and CIN2	CT	NED (36 months)
4	24	I b2	—	MDA	CT	NED (40 months)
5	37	II a	MDA and CIN2	MDA and CIN2	SCT	NED (58 months)
6	32	I b1	AUC and CIN3	MDA and CIN3	CT	NED (17 months)
7	36	II b	MDA	MDA	SCT	DOD (36 months)
8	31	II a	AUC	MDA	SCT	NED (55 months)

Note: SCT:synchronous chemoradiation therapy; CT: chemical therapy; NED: no evidence of the disease; DOD: died of disease.

3 讨论

宫颈微偏腺癌发病率低,文献报道占宫颈腺癌的1%~3%^[1,2],本文统计占同期收治宫颈腺癌(201例)的4.0%,略高于文献报道。宫颈微偏腺癌伴CIN极罕见,文献仅有零星报道^[3-5],本文8例MDA中有4例合并CIN,占50.0%。近年来宫颈腺癌发病有年轻化趋势,本文MDA患者平均年龄为36.4岁,40岁以下患者6例,占75.0%。

MDA的主要症状为阴道异常排液及不规则或接触性阴道出血^[3]。Lim等^[6]报告77.7%的MDA患者有主要症状(18中8例有大量阴道排液,6例有不规则阴道出血)。由肿瘤分泌的大量黏液性白带作为MDA的主要症状,具有一定的特征性。妇科检查常发现宫颈明显肥大,呈结节状或桶状,可有溃疡、菜花状肿物。另外,MDA有时与Peutz-Jeghers综合征(5.51%)、卵巢肿瘤(6.36%)同时存在^[7],Peutz-Jeghers综合征又称黑斑息肉病,以皮肤黏膜色素斑和胃肠道多发性息肉为主要特征。

许多研究表明巴氏涂片在检测MDA中并不重要^[1,6],这与其病灶位于颈管深层且罕见发病、细胞学涂片阳性率低有关。本组4例行细胞学检查,3例为阴性,仅1例报告为ASCUS,提示细胞学检查对该病的诊断价值有限。MDA发病机制可能与HPV感染无关^[8]。Toki等^[5]对6例MDA的石蜡组织标本行HPV16/18检测,结果仅1例为HPV16阳性,原位PCR检测发现HPV16定位于覆盖在MDA上的低级别鳞状上皮内病变而并非MDA本身。本文中7例行HPV-DNA分型检测示HPV阳性3例,术后证实均为MDA合并CIN,提示该3例患者HPV感染可能与CIN的发病相关。影像学检查包括盆腔经阴道或经腹B超、CT、MRI。当患者伴有主要症状而宫颈表现正常时,超声下宫颈呈多灶囊性包块有助于MDA的临床诊断^[6],而MRI最能详细地显示本病的特点^[7],是早期发现MDA的首选。由于MDA多为内生型,位于被覆柱状上皮及间质腺体内,常规活检常被误诊为正常的宫颈腺体或是宫颈的良性病变,宫颈和颈管的深层活检(>5mm)或宫颈锥切则有助于明确诊断^[7,8]。本文中7例患者术前行宫颈活检,仅

3例诊断为MDA。本文2例患者行宫颈锥切,1例确诊为MDA伴CIN2,1例因肿块位于宫颈管上段(靠近峡部),宫颈锥切仅示CIN2,分段诊刮提示高级别宫颈腺上皮异型增生,术后确诊为MDA伴CIN2。由此可见,临床上宜对怀疑宫颈微偏腺癌的患者行宫颈深层活检或宫颈锥切术,必要时行分段诊刮,以免漏诊。

因MDA发病率低、术前误诊率高,其治疗方式目前尚无统一的标准。多数学者^[7-10]认为MDA的治疗与普通宫颈腺癌相同,早期患者手术仍是主要治疗方式,多采用广泛性全子宫切除术+盆腔淋巴结

清扫术,术后酌情辅以放、化疗;晚期患者则应用同步放化疗。本文中7例行广泛性子宫颈切除及盆腔淋巴结清扫术,1例因术前误诊为子宫肌瘤行全子宫切除术,术后行补充宫颈癌根治术。术后4例辅以放化疗,4例辅以化疗。MDA的预后尚存在争议。以往的研究认为MDA预后较差^[3],近年来有学者认为早期诊断、临床分期和手术方式是影响预后的主要因素^[8,9]。Lim等^[6]报道18例MDA患者的5年生存率达88.8%,提示其预后良好,可能与其他类型分化好的宫颈腺癌相同。本组7例I a~II a患者均健在,1例II b患者虽行广泛性子宫颈切除及盆腔淋巴结清扫术且辅以放化疗,仍于术后36个月死亡。本研究分析认为,MDA早期患者予以手术为主的综合治疗,预后良好,晚期患者预后较差。

宫颈微偏腺癌病例罕见,临床表现缺乏特异性,常易漏诊及误诊。MDA诊断应结合临床表现、影像学及细胞组织学,对高度怀疑MDA者应取深部组织活检或宫颈锥切,必要时行分段诊刮以早期诊断。如何提高MDA的早期诊断、改善预后将有待于我们进一步探讨。

参考文献:

- [1] Nishii Y, Fukuda T, Imai K, et al. Minimal deviation mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix that proved difficult to differentiate from endometrial cancer: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(6):2481-2484.
- [2] Semczuk A, Tomaszewski J, Gogacz M, et al. Well-differentiated mucinous uterine adenocarcinoma predominantly diagnosed as adenoma malignum: a case report with an immunohistochemical analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):7600-7604.
- [3] Ki EY, Byun SW, Park JS, et al. Adenoma malignum of the uterine cervix: report of four cases [J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11:168.
- [4] Papastefanou I, Panagopoulos P, Samolis S, et al. Minimal deviation adenocarcinoma of the cervix in a patient with a

- high-grade cervical squamous intraepithelial lesion: case report and review of the literature[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2010, 31(2):227-229.
- [5] Toki T, Zhai YL, Park JS, et al. Infrequent occurrence of high-risk human papillomavirus and of p53 mutation in minimal deviation adenocarcinoma of the cervix[J]. Int J Gynecol Pathol, 1999, 18(3):215-219.
- [6] Lim KT, Lee IH, Kim TJ, et al. Adenoma malignum of the uterine cervix: clinicopathologic analysis of 18 cases[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2012, 28(3):161-164.
- [7] Yi XL, Lin B, Zhu LC, et al. Meta-analysis of 269 minimal deviation adenocarcinoma of cervix [J]. Journal of China Medical University, 2009, 38(5):369-372. [伊喜苓, 林蓓, 朱连成, 等. 269 例子宫颈微偏腺癌的 meta 分析[J]. 中国医科大学学报, 2009, 38(5):369-372.]
- [8] Zhu L, Yi X, Lin B, et al. A clinicopathological and immunohistochemical study of minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Medical Hypotheses, 2013, 80(5): 643-648.
- [9] Li G, Jiang W, Gui S, et al. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 110(2):89-92.
- [10] Du YY, Xue WJ, Wang TC, et al. Clinical analysis on 4 cases with minimal deviation adenocarcinoma of cervix[J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(9):708-710. [杜妍妍, 薛卫娟, 王天成, 等. 宫颈微偏腺癌 4 例临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(9): 708-710.]

《肿瘤学杂志》投稿须知

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论点清楚, 论据充足, 结论明确。

2. 文字通顺、准确和简练, 重点突出, 层次清楚。论著需附结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字; 英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。

3. 图表请附中英文各一份, 包括图表的题目、内容及注释。

4. 所列参考文献以作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在正文内引文处右上角以 [] 号注明序号。

注意所有中文文献, 需同时附原刊物中的英文翻译。

具体格式举例如下:

① 英文期刊文献: [1] Arap W, Kolonin MG, Trepel M, et al. Steps toward mapping the human vasculature by phage display[J]. Nat Med, 2002, 8(2): 121-127.

② 中文期刊文献: [2] Huang GJ, Fang DK, Cheng GY, et al. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with (N2) mediastinal lymph node metastasis[J]. Chinese Journal of Oncology, 2006, 28(1):62-64. [黄国俊, 方德康, 程贵余, 等. 非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移(N2)的外科治疗选择[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(1):62-64.]

③ 书籍: [3] He J, Chen WQ. Chinese cancer registry annual report 2012 [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012. [赫捷, 陈万青. 2012 年中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.]

④ 学位论文: [4] Li YH, Zhang SW. Studies of intensity-modulated radiation therapy in patients with early-stage breast cancer after breast-conserving[D]. Beijing: Peking University, 2008. [李永恒, 张珊文. 早期乳腺癌保乳术后调强放疗研究[D]. 北京: 北京大学, 2008.]

⑤ 电子文献: WHO. Preparing to confront Ebola—just in case[EB/OL]. <http://www.who.int/en/2014-12-14>.

5. 有通讯作者的文稿, 请在文章首页左下角注明通讯作者职务、职称、学位、工作单位(详细到科室)、详细通讯地址、邮编)和 E-mail。

6. 本刊启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 网址为 <http://www.chinaoncology.cn>。不再接收电子邮件投稿和纸质稿。第 1 次使用本系统投稿的作者, 必须在“作者登录”中注册后才能投稿。已注册过的作者, 请不要重复注册, 否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码, 可以致电编辑部查询。投稿成功后, 系统自动发送回执邮件, 作者投稿后请随时关注邮箱提示, 也可随时点击“作者登录”, 获知该稿件的审理情况等。

7. 来稿需附单位介绍信。介绍信应注明作者单位对稿件的审查意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。来稿不收审稿费, 一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志 2 册。

8. 来稿一经采用, 由作者亲笔签署肿瘤学杂志社论文著作权转让协议书, 该论文的著作权及相关财产权即归肿瘤学杂志社所有。杂志社有权以电子期刊、光盘版、网络出版等其他方式出版该论文。未经杂志社允许, 该论文的任何部分不得转载他处。

如有任何问题, 请与《肿瘤学杂志》编辑部联系。

地址: 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022)

E-mail: zlxzz04@126.com

咨询电话: 0571-88122280

<http://www.chinaoncology.cn>