

少见妇科恶性肿瘤诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002828

未婚年轻女性子宫腺肉瘤 2 例临床分析

陈文娟, 唐 郢

(重庆大学附属肿瘤医院、肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030)

Adenosarcoma of the uterus in unmarried young women:
clinical analysis of 2 cases

Chen Wenjuan, Tang Ying

(Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment,
Chongqing University Cancer Hospital)

【中图分类号】R711.74

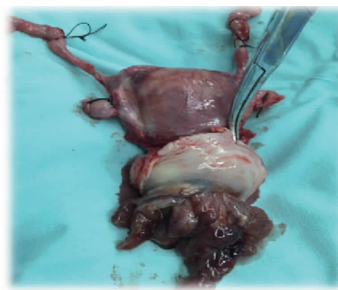
【文献标志码】B

【收稿日期】2021-02-28

1 临床资料

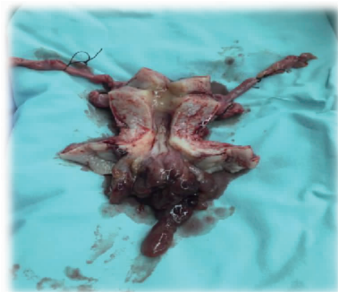
病例 1 患者,女,17 岁,未婚有性生活,以“不规则阴道流血 2 年,加重半年”为主诉于 2016 年 7 月就诊于重庆大学附属肿瘤医院。起病初期,阴道流血色鲜红、量较少,偶有少许鱼肉样组织物排出,半年前,上述症状进行性加重,阴道流血量明显增多,伴血凝块,大量组织物,伴头昏、乏力。否认怀孕史,病程中在外院多次查血 HCG 均为阴性,以“月经失调”接受激素治疗,症状缓解不明显。本次入院妇科检查:外阴:已婚未产式;阴道:见大量组织物似自宫腔脱出,质脆,易脱落,阴道壁未见紫蓝色结节,未扪及结节状肿物;宫颈:因组织物遮挡,无法窥见;子宫:前位,正常大小,活动;附件:双附件区未扪及明显异常(图 1、图 2)。脱出物病检:(阴道脱出物)恶性肿瘤,结合免疫组化考虑苗勒管腺肉瘤(肉瘤为低级别同源性间质肉瘤伴平滑肌分化,部分区域有异源性横纹肌成分)。行 VADC 方案新辅助化疗 2 程(长春新碱+多柔比星+环磷酰胺+达卡巴嗪),于 2016 年 9 月 14 日行剖腹探查:筋膜外全子宫+左附件+右输卵管切除术+右卵巢活检术+右卵巢悬吊术+盆腔淋巴结清扫术。术后病检:①(宫颈)结合本院术前病理结果,符合苗勒管腺肉瘤(肉瘤为低级别同源性间质肉瘤伴平滑肌分化,部分区域有异源性横纹肌及软骨成分)(图 3),肿瘤侵及浅肌层(约 1/3 肌层),左、右宫旁及阴道切缘净。②增殖期样子宫内膜。③双侧输卵管。④(左卵巢)滤泡囊肿(多发)。⑤<部分右卵巢组织>未见明确肿瘤累及。

⑥淋巴结未见明确癌转移(0/34)。免疫组化:CD10(+)(图 4),Desmin(++),Ki67(+)(30%)(图 5),ER(-),PR(-)。术后诊断:子宫苗勒管腺肉瘤 I B 期,术后继续行 VADC 方案化疗 4 程,2016 年 12 月 5 日化疗结束。2018 年 7 月定期复查,胸部 CT 提示:右下肺见一结节影,范围约 1.3 cm × 1.4 cm,边缘清楚,其内见空洞影,考虑转移性病灶的可能性大,盆腔及其余部位未发现转移,手术行“胸腔镜下右肺下叶楔形切除术”。术后病检:(右下肺结节)恶性肿瘤,结合免疫组化及病史符合苗勒管腺肉瘤肺转移。免疫组化结果:ER(+)(80%),PR(+)(80%),HER-2(-),p53(+)<5%,Ki67(+)(30%),CD10(+). 术后给予异环磷酰胺+表柔比星化疗 4 程。治疗结束后 11 个月,因再次出现肺部广泛转移,2019 年 10 月于当地医院去世。



注:病灶位于宫颈,息肉状,范围较大

图 1 病例 1 肿瘤巨检图片



注:子宫内膜肉眼未见异常

图 2 病例 1 肿瘤巨检图片

作者介绍:陈文娟,Email:ewjdoctor2010@163.com,

研究方向:妇科肿瘤研究与诊治。

通信作者:唐 郢,Email:cwewj2004@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:51807016);重庆市科

委社会事业与民生保障科技创新专项资助项目(编号:

cstc2016shmszx130062)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.2144.062.html

(2021-05-16)

病例 2, 患者, 女, 21 岁, 未婚有性生活, 以“阴道分泌物增多 2 个月”为主诉于 2019 年 1 月初次就诊, 当地医院行妇科检查考虑宫颈息肉, 行宫腔镜检查+宫颈赘生物电切术+诊刮术, 术后病理报告示: (宫腔) 异型子宫内膜间质细胞增生, 围绕正常内膜腺体呈袖套状生长, 核分裂象多见, 局部见异型软骨组织增生, 结合肉眼黏液息肉样形态, 初步考虑为腺肉瘤伴异源型 (软骨肉瘤) 分化, 子宫内膜腺肉瘤累及宫颈。2019 年 2 月 22 日在重庆大学附属肿瘤医院行经腹广泛子宫切除+双附件切除术+盆腹腔淋巴结清除术+腹主动脉旁淋巴结清扫术, 术后病检: ①(宫腔) 苗勒管腺肉瘤, 肉瘤为低级别同源性间质肉瘤, 部分区域伴异源性软骨肉瘤成分(图 6), 脉管内未见明确瘤栓, 肿瘤侵及浅肌层(约 1/3 肌层), 颈体交界处见肿瘤累及, 左、右宫旁及阴道切缘净。②区域淋巴结未见肿瘤转移(0/43)。免疫组化结果: CD10(+) (图 7), Ki67(+) 40%~60% (图 8), ER(+) 5%~10%, PR(+) 约 5%, Desmin(-), p53(+) 10%。术后诊断: 子宫苗勒管腺肉瘤 II B 期, 行异环磷酰胺+顺铂化疗 3 程, 补充盆腔放疗: 使用 6MV-X 照射, 范围及剂量: 阴道残端、阴道旁、部分阴道、盆腔(包括闭孔、髂内、髂外、髂总、骶前) 淋巴引流区, PTV 45 Gy/25F(1.8 Gy/F)。化疗过程中因心电图提示频发室性早搏, 后续化疗未能继续进行。术后半年患者因“下腹胀痛 1 周”入院, 盆腹腔 MRI 示: 子宫腺肉瘤术后改变, 阴道残端未见异常。腹膜、网膜及系膜多发结节及肿块, 考虑转移。于 2019 年 8 月 29 日在全麻下行剖腹探查: 大网膜切除+盆腹腔肿物切除+左半结肠切除+肠吻合远端封闭+近端结肠造瘘术。术后病理报告示: (大网膜及盆腹腔肿物、左半结肠及肿瘤) 符合转移性子宫颈苗勒管腺肉瘤(考虑未分化肉瘤, 未见腺上皮成分) 侵犯肠壁浆膜层及肠系膜组织。肠系膜结节镜下为脂肪组织伴局灶坏死, 局灶见肿瘤累及。术后行 VADC 方案(长春新碱+脂质体多柔比星+环磷酰胺+达卡巴嗪) 静脉化疗 4 程。目前在随访阶段。

2 讨论

2.1 临床特点

子宫腺肉瘤又称苗勒管腺肉瘤, 是一种罕见类型子宫肉

瘤, 占有子宫肉瘤的 5%~7%。苗勒管腺肉瘤是一种具有低度恶性潜能的混合性肿瘤, 由良性的腺上皮和低级别肉瘤紧密混合而成, 肉瘤常为子宫内间质成分, 主要发生在绝经后妇女(平均 58 岁), 青春期或者年轻女性也有发生(30%)^[1]。绝大多数来源于子宫内膜(包括子宫下段), 少数发生于宫颈管内膜(5%~10%)以及子宫外部位。最常见的症状是不规则阴道流血, 有些患者表现为阴道分泌物增多、阴道流液、下腹疼痛、宫颈或阴道肿块脱出以及因子宫增大导致的压迫症状^[2]。这些非特异性的症状给术前诊断带来一定的困难。由于不规则阴道流血是妇科疾病中最常见的症状之一, 特异性不强, 而年轻女性引起阴道流血的常见原因主要有异位妊娠、流产、功能失调性子宫出血、子宫内膜息肉、宫颈息肉、黏膜下肌瘤等, 因此需要与上述疾病相鉴别^[3]。子宫腺肉瘤缺乏特异性肿瘤标志物, 部分患者可以表现为 CA125、CA199 轻到中度升高。一般来说, 仅仅依靠临床症状、专科检查及辅助检查, 苗勒管腺肉瘤在术前诊断相对困难, 容易误诊, 确诊需要依靠手术病理结果。为了进一步明确病变性质, 可以行宫腔镜检查及病理活检。术前病理活检对于判断肿瘤的性质以及部位具有重要的意义, 但同时, 活检取材局限, 可能导致漏诊, 因此, 在病理活检时应广泛取材或彻底切除病灶。本文的 2 例患者初次就诊时均按照常见疾病进行过诊治。

腺肉瘤外观为息肉样肿瘤, 直径 5~6 cm(1~20 cm 不等), 占据宫腔, 如果肉瘤成分过度增生(8%~54%), 则肿瘤的体积可能更大, 外观鱼肉状、出血, 并且切面有坏死灶, 比肉瘤成分少的腺肉瘤更容易侵犯肌层, 约 15% 的患者出现肌层浸润, 但仅有 5% 为深部浸润。25%~30% 的患者 5 年内出现阴道或盆腔复发。复发几乎仅见于原来有子宫肌层浸润和肉瘤成分过度增生的患者^[4]。

2.2 病理特点

腺肉瘤镜下病理学改变表现为: 肿瘤由良性腺体和恶性间叶成分组成, 是一种双相性肿瘤^[5]。腺上皮可表现为静止期、增生期子宫内膜腺上皮, 间叶成分一般为低级别同源性肉瘤, 但也可以合并高级别肉瘤如软骨肉瘤、横纹肌肉瘤等。肿瘤细胞核分裂象多为 2~4 个/10 高倍视野, 坏死不常见。致

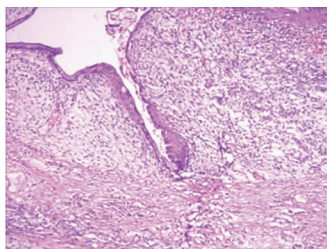


图 3 病例 1 肿瘤镜检图片
(HE 染色, 200×)

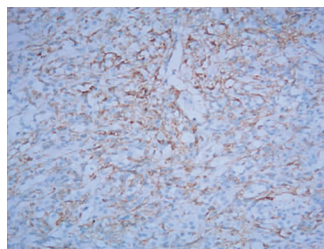


图 4 病例 1 肿瘤镜检图片
CD10(+))

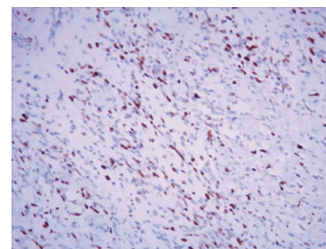


图 5 病例 1 肿瘤镜检图片
Ki67(+))

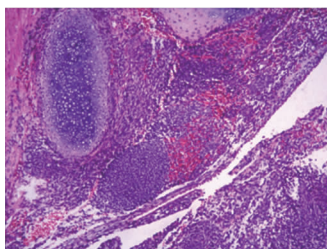


图 6 病例 2 肿瘤镜检图片
(HE 染色, 200×)

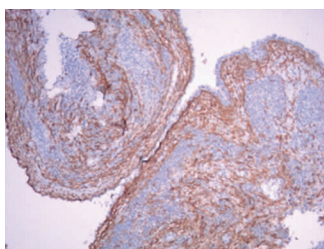


图 7 病例 2 肿瘤镜检图片
CD10(+))

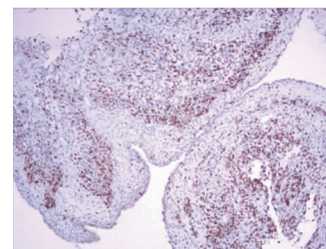


图 8 病例 2 肿瘤镜检图片
Ki67(+))

密环绕腺体的间质成分,形成腺体周围富含细胞的“袖口状”结构。肉瘤的过度增生定义为镜下可见单纯的肉瘤成分,至少占肿瘤的 25%,通常为高级别,不含腺体成分,肉瘤成分过度增生的腺肉瘤会表达更强的细胞增殖相关标志物(Ki67 和 P53),细胞分化相关的标志物(CD10 和 PR)高表达^[6]。

分子水平上,大约 72%的伴随有肉瘤成分过度增生的腺肉瘤中存在 PI3K/Akt/PTEN 信号通路的改变,并且基因拷贝数的变异数量明显增加,尤其以 CDK4 和 MDM2 基因扩增的频率最高^[7]。

2.3 治疗

子宫苗勒管腺肉瘤首选手术治疗,但目前对于腺肉瘤的最优手术方案尚未达成共识。有研究者建议行全子宫切除+双侧卵巢及输卵管切除术(FIGO I 期)和肿瘤细胞减灭术(FIGO II~IV 期),建议完成取出子宫,避免粉碎组织导致的播散转移^[8]。有研究报道,实施了局部肿瘤切除术,术后复发率高达 50%,而行全子宫切除术患者的术后复发率明显降低,约为 25%^[9]。然而,对于育龄期女性,行全子宫双附件切除,会带来生育能力减退、性功能下降、围绝经期综合征等^[10]。因此,有学者提出,对于年轻、有生育要求的女性,在疾病分期为 I A 期并且无深肌层浸润、肉瘤成分过度生长等高危因素时,可以仅行局部肿瘤切除术,术后密切随访,定期复查,当完成生育功能后尽快行全子宫双附件切除术^[11]。因为腺肉瘤的淋巴结转移率较低,仅为 0~6.5%,目前不推荐常规行淋巴结清扫,仅在证据表明存在淋巴结转移时进行^[12]。Carroll A 等^[13]的相关研究显示,常规行淋巴结清扫对患者的无进展生存期和总生存期没有影响。

子宫苗勒管腺肉瘤由于是 2 种成分的混合性肿瘤,每种成分所占比例不同,恶性程度也有差别,因此,补充治疗的方案也不尽相同。目前尚无前瞻性或随机对照研究证明辅助治疗可改善子宫腺肉瘤总体生存率。对于有肌层浸润或者肉瘤成分过度生长的患者,可辅助放疗或者化疗,以降低患者复发风险,阴道残端的复发灶接受近距离放疗也可以获得一定的疗效^[14]。有文献报道,辅助化疗方案可考虑选择对间质肿瘤有效的药物,如多柔比星/异环磷酰胺/顺铂或吉西他滨/多西紫杉醇^[15]。另外,由于大多数苗勒管腺肉瘤的基质成分表达雌、孕激素受体(ER/PR 阳性),因此高效孕激素治疗可能使患者获益,但目前对于激素疗法的研究资料较少,疗效尚不明确。但本文 2 例患者的 PR 均为阳性,特别是病例 1,肺部转移病灶免疫组化结果提示 PR 呈强阳性,后续治疗未能补充高效孕激素的治疗也是一大遗憾。2020 年 NCCN《子宫肿瘤临床实践指南》对于子宫肉瘤复发的治疗建议,认为排除了远处转移的阴道和盆腔局部复发,且既往未接受放疗的患者可以有如下选择:①手术探查+病灶切除±术中放疗(3 级证据),以及考虑术前外照射±全身治疗;②外照射±阴道近距离放疗±全身治疗。分子靶向药物以及 PD-1 等免疫治疗药物研究用于子宫肉瘤并无显著获益^[16]。

这 2 例病例提醒我们,苗勒管腺肉瘤缺乏有特异性的临床症状及体征,术前诊断相对困难,容易导致误诊、漏诊等严重后果,因此,积极手术并病理取材对于明确诊断至关重要。因其发病率较低且日益年轻化,导致部分患者丧失生育能力。而目前总体临床诊治经验不足,亟待积累和研究更多的病例进行观察并总结,制定规范的诊治流程,总结有效的治疗方案。总体来说,子宫腺肉瘤以手术治疗为主,放化疗为

辅。手术的范围、术后补充治疗的方案应该个体化,化疗、放疗及高效孕激素治疗,需要根据患者的实际病情进行选择。

参 考 文 献

- [1] Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a gynecologic oncology group study[J]. *Cancer*, 1993, 71(S4): S1702-S1709.
- [2] Margherita N, Giulia D, Donatella S, et al. A single-centre experience on the management of adenosarcoma: a successful report of an integrated medical and surgical approach[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2018, 12: 1179554918782477.
- [3] Gallardo A, Prat J. Mullerian adenosarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 55 cases challenging the existence of adenofibroma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(2): 278-288.
- [4] Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations[J]. *Pathology*, 2018, 50(2): 162-177.
- [5] L'Heveder A, Jones BP, Saso S, et al. Conservative management of uterine adenosarcoma: lessons learned from 20 years of follow-up[J]. *Arch Gynecol Obst*, 2019, 300(5): 1383-1389.
- [6] Piscuoglio S, Burke KA, Ng CK, et al. Uterine adenosarcomas are mesenchymal neoplasms[J]. *J Pathol*, 2016, 238(3): 381-388.
- [7] Rekhi B, Deodhar KK, Maheshwari A, et al. Clinicopathological spectrum of 19 adenosarcomas of female genital tract, including uncommon clinical associations and immunohistochemical profile, reviewed at a single institution[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2012, 55(3): 326-332.
- [8] Zhang Y, Li Y, Huang H, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma and uterine adenosarcoma: a comparison of clinical manifestations and outcomes[J]. *J Cancer*, 2019, 10(15): 3352-3360.
- [9] Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM, et al. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 140-144.
- [10] Marcus JZ, Klobocista M, Karabakhtian RG, et al. Female sex hormone receptor profiling in uterine adenosarcomas[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(3): 500-504.
- [11] Nathenson MJ, Conley AP, Lin H, et al. The importance of lymphovascular invasion in uterine adenosarcomas[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(7): 1297-1310.
- [12] Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM, et al. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 140-144.
- [13] Carroll A, Ramirez PT, Westin SN, et al. Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(3): 455-461.
- [14] Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: a review of the literature and update on management options[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(3): 562-572.
- [15] 张琛, 崔恒, 沈丹华. 子宫肉瘤治疗新进展[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(2): 142-144, 148.
- [16] 谢玲玲, 林荣春, 林仲秋. 《2020 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(4): 333-339.

(责任编辑:唐秋姗)