

宫颈原位腺癌 32 例临床诊断分析

付亚娟, 刘娟, 申艳

(南京医科大学附属妇产医院, 江苏 南京 210004)

[摘要] 探讨宫颈原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)的诊疗思考。回顾性分析南京市妇幼保健院 2014 年 1 月~2017 年 12 月收治的 32 例宫颈原位腺癌患者的临床表现、诊断方法、手术方式及病理结果。患者平均年龄(42.75±7.81)岁,其中 9 例有阴道出血、8 例有同房出血、21 例存在细胞学异常、23 例呈现 HPV 阳性,其中 HPV16、18、45 阳性的有 14 例,有个别患者同时存在两种 HPV 阳性,已生育的有 29 例,未生育的 3 例。活检发现 AIS 16 例,锥切或 LEEP 发现 AIS 有 13 例,全子宫切除术后发现 AIS 有 3 例。治疗:32 例患者中 6 例患者直接行全子宫切除+双附件切除和(或)盆腔淋巴结清扫,余患者均行宫颈锥切明确病理后处理,共 29 例行全子宫切除术,术后病理:8 例术后病理 AIS,5 例患者术后病理腺癌,1 例术后病理 AIS,疑有微浸润性癌,2 例术后病理灶性上皮不典型增生,2 例术后病理 AIS 及局灶微浸润癌,2 例术后病理 CIN1-2 级,1 例术后病理灶性 CIN3 级,1 例术后病理 AIS 及 CIN2-3 级,7 例术后病理慢性宫颈炎。所有患者均未发现转移癌。术后随访 4~48 月至今未发现复发病例。其中 3 例患者选择了保守性治疗—宫颈锥切术,1 例 LEEP 术后发现 AIS,切缘 AIS,第二次 CKC 术后病理小灶 CIN2 级,切缘阴性,1 例患者活检 AIS 行 CKC 术后病理慢性宫颈炎小灶符合 CIN2 级,切缘阴性,1 例患者活检病理 AIS 疑有浸润癌,第一次 CKC 术后病理 AIS,病变距离宫颈管外口切缘最近处约 2 mm,第二次 CKC 术后病理慢性炎,少部分腺体示轻度不典型增生,病变腺体距离宫颈内口切缘最近处约 2 mm。这 3 例患者均有生育要求严密随访中。结果显示,鉴于宫颈细胞学筛查和高危型 HPV 敏感性较低、阴道镜检查图像改变轻微、病变大小及位置、跳跃性病变、深部病变、混合型病变等因素均会影响 AIS 的发现和诊断。因此临床工作中对于 AIS 的诊断我们既要结合细胞学、HPV 综合分析,同时作为阴道镜医师又要不断提高识别腺上皮病变的能力和临床警惕性,避免 AIS 漏诊,从而尽可能避免子宫颈腺癌的发生。

[关键词] AIS,宫颈细胞学,高危型 HPV,诊断,阴道镜,宫颈活检,宫颈锥切

[中图分类号] R711 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2018)04-0120-05

The Analysis of Clinical Diagnosis of Cervical Adenocarcinoma in Situ of 32 Cases

Fu Yajuan, Liu Juan, Shen Yan

(Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China)

Abstract: To investigate the clinical diagnostic strategy and treatment method of cervical adenocarcinoma in situ (AIS). The clinical manifestations, diagnostic methods, surgical methods and pathological findings of thirty two cases of cervical adenocarcinoma in situ who treated in our hospital from 2014 to 2017 were analyzed retrospectively. The mean age of the patients was (42.75±7.81) years old, and nine cases showed irregular vaginal bleeding, eight cases showed contact bleeding, twenty one cases had abnormal glandular epithelial cell or squamous epithelial cells, and twenty three cases had high-risk Human Papilloma Virus (HPV) positive (fourteen cases were HPV16, 18, 45 positive; some of them had two HPV types positive). Twenty nine cases had child/children, three cases had no child. Through out biopsy/endocervical curettage under colposcopy, sixteen cases were diagnosed as AIS, thirteen cases underwent cervical conization and the pathological findings were AIS. Three cases were diagnosed AIS after hysterectomy. Treatment: Of thirty-two patients, six cases underwent directly whole hysterectomy with appendix resection and (or) pelvic lymph node resection, others were performed cervical conization and through out the pathological findings to decide the next clinical operation. A total of twenty nine underwent

收稿日期: 2018-01-20.

基金项目: 江苏省卫生厅资助项目(F201440).

通讯联系人: 申艳, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 宫颈病变及外阴疾病. E-mail: shenyanfy@163.com

total hysterectomy, postoperative pathology: eight cases of postoperative pathology AIS, five patients with postoperative pathological cervical adenocarcinoma, one case AIS with suspected micro invasive carcinoma, two cases had focal epithelial dysplasia, two cases were AIS and focal micro infiltrating carcinoma, two cases were CIN1-CIN 2, one case was focal CIN3, one case was AIS combined with CIN2 -CIN3, seven cases just were chronic cervicitis. Metastatic carcinoma was not found in all patients. No recurrence was found during four-forty eight months of postoperative follow-up. Three of the patients chose conservative treatment of cervical conization, one case of Loop electrosurgical excision (LEEP) surgery found that AIS, conization margin was AIS, the second postoperative pathological of Cold-Knife Conization (CKC) showed CIN2, negative margins, one AIS case diagnosed by biopsy underwent CKC with chronic cervicitis combined with CIN2, negative margin, one case diagnosed by biopsy of AIS patients with suspected invasive cancer, the first CKC showed AIS, the lesion from the margin recently was about two mm, after the second CKC, postoperative pathology showed chronic inflammation, a small gland in mild atypical hyperplasia, pathological glands intracervical margin was about two mm. All the three patients had fertility requirements and were in follow-up. In view of the low sensitivity of cervical cytologic screening and high-risk HPV, slight changes in colposcopy images, lesion size and location, jumping lesions, deep lesions, mixed lesions and other factors will affect the discovery and treatment of AIS. Therefore, the diagnosis of AIS in clinical work should be combined with the comprehensive analysis of cytology and HPV, and at the same time, as a vaginal speculator, we should constantly improve the ability and clinical vigilance to identify adenoepithelial lesions and avoid AIS misdiagnosis, so as to avoid the occurrence of cervical adenocarcinoma as much as possible.

Key words: cervical adenocarcinoma in situ, cytologic screening, High-risk HPV, diagnosis, colposcopy, biopsy, cervical conization

随着筛查技术的不断发展,目前宫颈鳞癌的发病率逐年降低,但宫颈腺癌的发病率则有逐渐上升的驱势,根据目前现有研究,子宫颈腺癌在人群中的年平均发病率为 1.2/10 万,2014 年版女性生殖系统肿瘤 WHO 分类认可 AIS 这一名词,宫颈腺上皮高级别上皮内瘤变与 AIS 是同义词。AIS 如不治疗,病变具有发展为浸润癌的危险性,有研究发现 AIS 有时与宫颈腺癌共存,且 AIS 治疗后的 5 年生存率明显高于宫颈腺癌(约 75%)近 100%,因此在临床工作中对 AIS 的早期发现、早期诊断和早期治疗,对患者的预后具有重要的意义。

1 材料和方法

1.1 一般材料

选取 2014 年 1 月-2017 年 12 月在南京市妇幼保健院就诊经阴道镜活检病理或锥切术或全子宫切除确诊为宫颈原位腺癌,并接受子宫切除术或宫颈锥切术的患者共计 32 例,平均年龄(42.75 ± 7.81)岁,经体检发现,其中 9 例表现为阴道不规则出血,8 例同房出血,15 例无自觉症状。

1.2 研究方法

(1)从病案室电子病历系统及病理科信息系统中采集患者信息,搜集 32 例患者宫颈细胞学、HPV、阴道镜诊断、活检病理,宫颈锥切术包括 LEEP 和 CKC,宫颈锥切术后病理,手术方式(子宫切除术或宫颈锥切术)及手术后病理结果。

(2)32 例诊断为 AIS 的患者中,其中 27 例患者的细胞学及 5 例患者的 HPV 在外院完成,27 例患者的细胞学或 HPV 在南京市妇幼保健院实验室完成。患者接受的阴道镜检查全部由我院阴道镜门诊完成,所有锥切手术均有副主任医师完成,手术范围根据患者转化区类型以及病灶大小、向颈管内延伸程度等选择,年龄大于 35 岁女性均行诊断性刮宫+病理排除子宫内膜病变,锥切术后子宫切除术均由妇科肿瘤科医师完成。

2 结果

2.1 宫颈细胞学

32 例患者中宫颈细胞学结果显示,其中 7 例患者 TCT 正常,9 例 ASCUS,2 例 LSIL,2 例 ASC-H,5 例 HSIL,3 例 AGC,4 例无 TCT 报告。如表 1 所示。

表 1 32 例患者中宫颈细胞学结果

Table 1 Cytologic screening results of 32 patients

细胞学结果	TCT	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL	AGC	无 TCT
数量/例	7	9	2	2	5	3	4

2.2 HPV 检测结果

32 例患者中高危型 HPV 检测结果显示,8 例无 HPV 报告,7 例 HPV16 阳性,6 例 HPV18 阳性,1 例 HPV45 阳性,12 例其他 HPV 阳性. 个别患者同时存在 2 种 HPV 阳性. 如表 2 所示.

表 2 32 例患者中高危型 HPV 检测结果

Table 2 Hr-HPV results of 32 patients

HPV 结果	无 HPV	HPV16 阳性	HPV18 阳性	HPV45 阳性	其他 HPV 阳性	同时存在 2 种 HPV 阳性
数量/例	8	7	6	1	12	2

2.3 阴道镜下多点活检、ECC

32 例患者均行阴道镜检查,28 例提示不同程度的鳞状上皮异常,其中 LSIL 20 例,HSIL 8 例. 4 例阴道镜下未见异常. 29 例患者均行阴道镜下多点活检+ECC,活检病理 5 例(5/32,15.6%)提示单纯宫颈鳞状上皮异常,17 例(17/32,53.1%)提示单纯腺上皮异常,7 例(7/32,21.9%)提示鳞状上皮合并腺上皮异常. 2 例患者建议直接行诊断性锥切术或 LEEP 术.

2.4 锥切术后病理

32 例患者中 2 例阴道镜评估后直接接受 LEEP 术/宫颈锥切术的患者,术后病理,2 例诊断 AIS. 活检病理发现 AIS 16 例,其中 AIS 4 例,AIS+伴有浸润癌 1 例,AIS+CINⅢ级 1 例,AIS+高分化腺癌 1 例,AIS+绒毛状腺癌 1 例,AIS+CINⅢ+腺癌 1 例,AIS+可疑浸润癌 4 例,AIS+CINⅡ级 1 例,AIS+CINⅠ级 2 例;宫颈锥切或 LEEP 术发现 AIS 13 例,全子宫切除术后发现 AIS 3 例.

2.5 治疗后结果

32 例患者中 6 例患者直接行全子宫切除+双附件切除和(或)盆腔淋巴结清扫,余患者均行宫颈锥切明确病理后处理,共 29 例行全子宫切除术,术后病理:8 例术后病理 AIS,5 例患者术后病理腺癌,1 例术后病理 AIS,疑有微浸润性癌,2 例术后病理灶性上皮不典型增生,2 例术后病理 AIS 及局灶微浸润癌,2 例术后病理 CIN1-2 级,1 例术后病理灶性 CIN 3 级,1 例术后病理 AIS 及 CIN2-3 级,7 例术后病理慢性宫颈炎. 所有患者均未发现转移癌. 术后随访 4~48 月至今未发现复发病例.

其中 3 例患者选择了保守性治疗宫颈锥切术,1 例 LEEP 术后发现 AIS,切缘 AIS,第二次 CKC 术后病理小灶 CIN 2 级,切缘阴性,1 例患者活检 AIS 行 CKC 术后病理慢性宫颈炎小灶符合 CIN 2 级,切缘阴性,1 例患者活检病理 AIS 疑有浸润癌,第一次 CKC 术后病理 AIS,病变距离宫颈管外口切缘最近处约 2 mm,第二次 CKC 术后病理慢性炎,少部分腺体示轻度不典型增生,病变腺体距离宫颈内口切缘最近处约 2 mm. 这 3 例患者均有生育要求严密随访中.

3 讨论

1952 年 Hepler 等在宫颈浸润性腺癌病理切片中发现存在宫颈原位腺癌^[1],同年 GILBERT H FRIEDEL^[2]通过临床案例分析初步描述了宫颈原位腺癌的概念:组织学和癌相似,但不浸润间质;在宫颈浸润性腺癌边缘存在类似的形态学改变. 2003 年 WHO^[3]将 AIS 定义为正常位置的腺体部分或全部被细胞学恶性的细胞取代,如为部分取代,则两者界限清楚,说明 AIS 病变的腺体需在正常位置,即在宫颈管内膜 5 mm 以内,但偶尔也可在更深的位置,病变腺体形态应相对正常,基底膜完整,腺体可出现折叠、外凸、乳头状结构,但无实性区或复杂乳头结构,受累的腺上皮细胞重度异型,由单层柱状上皮变为假复层柱状上皮,细胞核增大变长、染色加深、染色质粗糙、核仁明显、核分裂相多见,在假复层上皮内排列拥挤. 细胞类型依次为宫颈管型、子宫内膜型和肠型^[4],根据本院病理结果显示发现的 AIS 多为宫颈管型.

在 2014 版 WHO 分类中对宫颈上皮性肿瘤的重要变化是关于宫颈上皮内肿瘤的分类,专家们决定采用和宫颈细胞学诊断一致的 2 级分类,即 LSIL(相当于 CIN1)和 HSIL(相当于 CIN2 和 CIN3),2014

版 WHO 分类认可原位腺癌(AIS)这一名词,宫颈腺上皮高级别上皮内瘤变与 AIS 是同义词,原位腺癌的 ICD-O 编码为/2,代表原位癌或高度癌前病变,意味着如果不治疗,病变可能发展为浸润癌的危险性^[4]。有研究发现 AIS 平均发病年龄较宫颈腺癌早 10~15 年^[5],目前被认为是宫颈腺癌的癌前病变。AIS 发病年龄通常在 40 岁左右,与临床观察到的中位年龄 42 岁相当。因此如何在临床工作中筛查这一部分人通过早期干预避免腺癌的发生至关重要。

目前我国宫颈癌综合防控策略包括一级预防,主要措施有开展健康教育和接种 HPV 预防性疫苗;二级预防,主要措施包括对所有适龄妇女定期开展子宫颈癌筛查,对确定子宫颈癌前病变患者及早进行治疗,对于已经接种 HPV 疫苗女性如果已经到筛查年龄,仍然需要定期进行筛查;三级预防主要措施是根据临床分期开展适宜的手术、放疗、化疗以及姑息疗法^[6]。目前筛查仍是最主要的防控策略,推荐的筛查方案有 4 种,即细胞学、VIA、HPV 检测以及 HPV 和细胞学联合筛查。由于 AIS 患者大多没有临床症状,常见的临床症状为异常阴道出血及排液^[7],患者病变常常是在筛查时偶然发现。这在我们的观察中也发现 9 例患者有阴道出血,8 例患者有同房出血,还有 15 例患者无不适症状,仅在宫颈癌筛查时发现结果异常,进一步检查发现病变。

通过分析患者资料发现 21 例患者存在细胞学异常,3 例细胞学提示 AGC,腺细胞异常检出率仅有 (3/21,14.2%),与其他学者研究基本相当^[8-9]。而国外研究 AIS 患者细胞学提示非典型腺细胞比例略高^[10],国外研究发现单独 AIS 诊断时间比 CIN 和 AIS 共存的患者滞后约 4.8 年^[11]。本研究中 23 例患者存在 HPV 阳性,其中 7 例 HPV16 阳性,6 例 HPV18 阳性,1 例 HPV45 阳性。科学研究已经证实超过 80% 的子宫颈腺癌存在高危型 HPV16 或 HPV18 感染,尽管 HPV18 在子宫颈腺癌中比子宫颈鳞癌更为常见,但从全球范围看,HPV6 也是 AIS 中最常见的亚型^[12],另一种常见类型是 HPV45,它在种系发生上与 HPV18 很接近^[13]。众所周知,HPV18 是子宫颈浸润癌第二大常见的 HPV 类型(约占 1/4),但是在临床观察中发现各等级 CIN 中检测到 HPV18 则较少,有学者分析可能 HPV18 感染引起的子宫颈癌可能是从头开始,没有经过上皮内瘤变过程,亦或者病变过程太快,呈现跳跃式发展。HPV16 被认为是迄今为止致癌性最强的 HPV 病毒,也是 HPV 相关肿瘤的最重要类型^[14],有研究发现常见的引起子宫颈鳞状上皮细胞癌的 HPV 类型按照发生频率排序依次为 HPV16、HPV18、HPV45、HPV31、HPV33、HPV52、HPV58 和 HPV35。我们的研究与此也一致。国外研究^[15]发现在诊断的 AIS 患者中,95% 的 HPV 阳性患者均为 HR-HPV 阳性,其中 HPV 16 阳性约占 27%,HPV18/45 阳性约占 77%,这与我们观察的 HPV6 阳性约 30.4% 基本一致。同时观察到的 HPV8/45 阳性只有 30.4%,这与另一篇研究^[16]发现的 HPV18/45 在 AIS 占 50% 相似。

基于子宫颈癌防控中三阶梯筛查方案一旦临床发现宫颈细胞学异常或 HPV 病毒异常,阴道镜检查是必要的。阴道镜对 AIS 有重要的诊断价值。已有的研究发现子宫颈腺上皮疾病在阴道镜下有几种表现形式^[17]:最常见的形式是类似不成熟转化区的乳头表现,此表现容易漏诊未行活检;第二种常见的形式是扁平红白相间的变化类似不成熟转化区,临床中最不常见的表现包括单个或多个单独、隆起的致密醋酸白病变突起在柱状上皮表面^[17-19]。因此大多数病例腺上皮病变和鳞状上皮病变同时存在时,鳞状上皮病变容易被阴道镜医师发现,而腺上皮病变则不容易被观察到。这与我们观察到的阴道镜下情况基本一致。基于此,2017 年 9 月美国阴道镜与宫颈病理学会发布了阴道镜检查在宫颈癌预防中的共识建议,其中基于风险的阴道镜检查中建议任何程度的醋白、化生和其他可见的异常表现都要活检,避免漏诊。这个共识对于化生部位的活检结合腺上皮病变的特点不难理解。

以往的研究发现 AIS 病灶常位于颈管内,且具有多灶性和跳跃性。多灶性 AIS 是指完全正常的子宫颈管上皮组织将 2 个或 3 个区域的 AIS 病变分开^[20-21],6.5%~15% 的 AIS 病变呈跳跃性改变,因此对于跳跃性病变,即使诊断性锥切 AIS 切缘阴性也不能说明病变已全部被切除^[22]。因此对于 AIS 的治疗,一旦无生育要求,建议行全子宫切除术,前提是确诊的 AIS 是由子宫颈锥切术组织病理确诊。我们观察的病例中,32 例患者中 29 例行全子宫切除术,术后病理均未发现转移癌,术后随访至今未发现复发病例。有生育要求的 3 名女性仍在严密随访中,参照中国子宫颈癌综合防控指南,长期随访。但 2006 年 ASCCP 指南建议除严密随访,一旦完成生育,仍建议全子宫切除^[22]。

综上所述,鉴于宫颈细胞学筛查和高危型 HPV 敏感性较低、阴道镜检查图像改变轻微、病变大小及位置、跳跃性病变、深部病变、混合型病变等因素均会影响 AIS 的发现和及时处理。因此临床工作中对于 AIS 的诊

断既要结合细胞学、HPV 综合分析,同时作为阴道镜医师又要不断提高识别腺上皮病变的能力和临床警惕性,避免 AIS 漏诊,从而尽可能避免子宫颈腺癌的发生。

[参考文献]

- [1] HEPLER T K, DOCKERTY M B, RANDALL L M. Primary adenocarcinoma of the cervix[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1952, 63(4):800-808.
- [2] FRIEDEL G H, MC K D. Adenocarcinoma in situ of the endocervix[J]. *Cancer*, 1953, 6(5):887-897.
- [3] 鲍冬梅, 沈丹华. 宫颈腺上皮肿瘤性病变[J]. *中华病理学*, 2006, 35(12):744-746.
- [4] 石一复. 《第四版 WHO 女性生殖器官肿瘤组织学分类》解读[J]. *国际妇产科学*, 2014, 41(6):696-704.
- [5] COLGAN T J, LICKRISH G M. The topography and invasive potential of cervical adenocarcinoma in situ, with and without associated squamous dysplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 1990, 36(2):246-249.
- [6] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008.
- [7] OSTOR A G, DUNCAN A, QUINN M, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix; an experience with 100 cases[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 79(2):207-210.
- [8] POLTRAUER S, REINTHALER A, HORVAT R, et al. Cervical adenocarcinoma in situ; update and management[J]. *Current obstetrics and gynecology reports*, 2013, 2:86-93.
- [9] 米兰, 张岱, 毕蕙. 宫颈原位腺癌 24 例病例报道及文献复习[J]. *中国妇产科临床*, 2016, 3(17):230-231.
- [10] SCHOOLLAND M, SEGAL A, ALLPRESS S, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix. sensitivity of detection by smears[J]. *Cancer(cancer cytopathol)* 2003, 96(6):330-337.
- [11] CULLIMORE J E, LUESLEY D M, ROLLASON T P, et al. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN)—a preliminary report[J]. *Br J Obstet Gynecol* 1992, 99(4):314-318.
- [12] CASTELLAGUE X, DIAZ M. International agency for research on cancer multicenter cancer study group. world-wide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors; implications for screening and prevention[J]. *J Nat Cancer Inst*, 2006, 98(5):303-315.
- [13] MUNOZ N, BOSCH F X. International agency for research on cancer multicenter cervical cancer study group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6):518-527.
- [14] CHRISTOPHERSON W M, NEALSON N, GRAY L SR. Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenocarcinoma of the cervix uteri[J]. *Cancer*, 1979, 44(3):975-983.
- [15] ANDERSSON S, MINTS M, WILANDER E. Results of cytology and high risk human papillomavirus testing in females with cervical adenocarcinoma in situ[J]. *Oncology letters*, 2013, 6(1):215-219.
- [16] PIROG E C, KLETER B, OLGAC S, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(4):1055-1062.
- [17] WRIGHT V C. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the uterine cervix; differentiation from other cervical lesions[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 1999, 3(2):83-97.
- [18] WRIGHT V C. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia; identification and current management approaches[J]. *Salud Publica Mex*, 2003, 45(suppl 3):S417-S429.
- [19] WRIGHT V C. Colposcopic features of cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma and management of preinvasive disease[C]//Colposcopy—Principles and Practice. Philadelphia, PA:WB Saunders, 2001.
- [20] WENTZENSEN N, MASSAD L S. Evidence-based consensus recommendations for colposcopy practice for cervical cancer prevention in the United States[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21(4):216-222.
- [21] OSTOR A G, PAGANOR, DAVORAN A M. Adenocarcinoma in situ of the cervix[J]. *Int J Obstet Gynecol Pathol*, 1984, 3(2):179-190.
- [22] WRIGHT T C J R, MASSAD L S, DUNTON C J, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4):340-345.

[责任编辑:黄敏]