

文章编号:1003-6946(2022)02-0104-03

《子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识(2021年版)》解读

王登凤¹, 石宇¹, 张杰¹, 张国楠¹, 向阳², 狄文³

(1. 电子科技大学医学院附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院 妇科肿瘤中心, 成都 610041; 2. 中国医学科学院北京协和医院 妇科肿瘤中心, 北京 100730; 3. 上海交通大学医学院附属仁济医院 妇产科, 上海 200127)

中图分类号:R737.33

文献标志码:B

2021 年 11 月, 由中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤专业委员会(学组)牵头, 组织国内 48 位妇科肿瘤学专家制定并发布了《子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识》(以下简称临床共识)^[1]。本专家共识对子宫颈胃型腺癌(gastric-type endocervical adenocarcinoma, G-EAC)这一罕见的子宫颈癌的命名演变、前驱病变、临床表现特征、病理学特征以及治疗方法等进行了专家共识推荐, 旨在更好地指导临床实践。在此, 本文从以下几个方面对本专家共识的内容进行解读。

1 制定背景与目的

子宫颈癌是女性生殖系统最为常见的恶性肿瘤, 严重的威胁着广大妇女的身体健康。子宫颈癌的病因明确, 绝大多数子宫颈癌的发生与高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染相关, 但也有少数子宫颈癌(主要是部分腺癌)的发生与高危型 HPV 感染无关。因此, 国际子宫颈腺癌标准和分类(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification, IECC)在 2018 年将子宫颈腺癌分为 HPV 相关型和非 HPV 相关型两大类^[2]。2020 年 11 月 17 日世界卫生组织(WHO)在世界卫生大会上发布了《加速消除子宫颈癌全球战略》^[3], 号召通过三级预防措施, 即实施疫苗接种-正规的筛查-子宫颈病变治疗, 来达到消除子宫颈癌的目的, “消除”的定义为通过防治措施达到子宫颈癌的发病率 < 每年 4/10 万人, 使这一常见的恶性肿瘤的发生率下降到罕见疾病的发生率。随着三级预防措施的广泛实施, HPV 相关型子宫颈癌的发生率势必会大幅度的下降, 而非 HPV 相关型子宫颈癌的发生率或占比就会上升^[4]。因此, 不能忽略这类患者的临床诊治。

G-EAC 是非 HPV 相关型子宫颈腺癌中最常见的类型^[5], 是第 2 种常见的子宫颈原发腺癌, 其发生率仅次于普通型子宫颈腺癌(usual-type endocervical adenocarcinomas, UEA)。其具有胃型分化的黏液腺癌,

有着类似幽门腺上皮的形态学特征。G-EAC 的病因与高危型 HPV 感染无关, 临床表现极不典型, 病灶隐匿致取材困难, 筛查及活检阳性率低, 加之病理学形态特征与良性病变相似, 而生物学特性却呈高度恶性行为, 给确诊带来了极大挑战, 术前诊断率低, 易被漏诊、误诊, 从而延误治疗, 严重影响患者预后^[1~5]。有鉴于此, G-EAC 临床诊治中国专家共识的出台非常必要与及时, 以解临床工作之需。

2 共识的要点

G-EAC 的临床表现与体征极具不典型性, 须提高诊断的警觉性。

2.1 双筛阴性不一定意味着“平安无事” 子宫颈癌三级预防中, HPV 疫苗接种、高危型 HPV 检测和宫颈液基细胞学检查(双筛)是其一、二级预防措施。值得高度重视的是, G-EAC 的发生与高危型 HPV 并无关系, 病变也位于子宫颈管的中上部位, 常规的细胞学取材困难, 加之其细胞形态学表现不典型, 貌似“良性”形态, 因此, 对于 HPV 相关型子宫颈癌十分有效的双筛措施, 对于 G-EAC 并不有效。这意味着, 若患 G-EAC, 双筛阴性并不真正代表着“正常”, 这也是 G-EAC 容易延误诊断的原因。所以, 不可高枕无忧, 须要结合临床表现, 提高诊断的敏锐性^[4,6]。

2.2 重视阴道流血症状 接触性阴道流血是子宫颈癌的典型症状, 但 G-EAC 症状表现却较为多样性, 且不典型。接触性阴道流血少见, 阴道流黏液样或水样分泌物者相对多见。因此, 对于阴道流液的患者, 不能放松警惕而仅仅视为一般的炎性疾病或者输卵管肿瘤等, 要重视非阴道流血的其他症状^[1,4,6]。

2.3 重视多样化的体征 相对于子宫颈鳞癌, 早期 G-EAC 常无子宫颈的“菜花样”特异性体征, 而子宫颈外口多呈光滑或糜烂状, 子宫颈肥大, 病灶多位于子宫颈管中上部, 形成所谓的“桶状”子宫颈, 由于病灶位置隐匿, 常常肉眼不能观察到可见的外生性病灶^[4,6-9], 仅部分晚期患者子宫颈可见菜花状或质硬

结节状外观^[5]。由于女性生殖道常同期发生 2 个及以上的部位黏液性病变,称之为生殖道同期发生的黏液上皮化生与肿瘤(synchronous mucinous metlasia and neoplasia of the female genital tract, SMMN-FGT),所以,G-EAC 常表现为盆腔包块的体征,但也可能是发生的卵巢转移性肿瘤,二者均酷似卵巢癌的体征^[6]。所以,患者常常容易以盆腔包块而就诊,也可能误诊为卵巢肿瘤。临床诊治中,面对盆腔包块的患者,要重视患者的临床表现、妇科检查、盆腔包块体征以及肿瘤标记物等综合分析。对表现为阴道流血或伴有盆腔包块的患者,应警惕 G-EAC 的可能。

G-EAC 的临床表现与体征极具不典型性,临床工作中容易漏诊,因此,临床共识特别强调以下注意点:在对子宫颈癌的筛查中,对于高危型 HPV 阴性、宫颈细胞学未见异常者,还应警惕非 HPV 相关型宫颈病变的可能性,要有宫颈胃型腺癌的诊断意识,要注意询问与观察患者是否有长期阴道流液的病史、“桶状”宫颈等。对可疑患者,尚需结合血清 CA₁₉₉ 和 CA₁₂₅、盆腔 MRI 检查是否有胃型黏液性病变特异性的“宇宙征”(cosmos pattern)^[1,6,10]。最终,对疑为 G-EAC 者,应进行阴道镜检查并行宫颈活检以明确诊断。由于 G-EAC 病变隐匿,有时一次活检难以明确诊断,而需多次多点深部位活检。建议在彩超引导下穿刺活检,必要时须行宫颈锥形切除才能明确诊断。

3 病理形态学和免疫组化是诊断的金标准

病理学是诊断 G-EAC 的金标准,获取早期病变组织是关键。对于生物学行为高度侵袭性的 G-EAC 来说,如何通过活检准确获取到病变组织是十分关键的,这是由于早期患者:①病变隐匿,常规筛查时宫颈细胞学取材困难,加之 G-EAC 的细胞形态学貌似“良性”,容易误诊。②宫颈肉眼观常无病变,加之宫颈细胞学阴性、高危 HPV 阴性,故没有转诊阴道镜检查的指征。对于宫颈肥大和(或)“桶状”宫颈且伴有阴道流血、阴道不规则流血者,或伴有阴道流血或阴道不规则流血的盆腔包块者,应警惕 G-EAC 的可能。加强宫颈脱落细胞学的取材,结合肿瘤标记物,并行盆腔 MRI 时注意了解宫颈局部情况、排查 SMMN-FGT,适时行多次多点深部活检(必要时超声引导下活检)、宫颈管搔刮术,甚至行宫颈锥形切除术。对于接受手术治疗的患者,术中应全面仔细探查,包括整个盆腹腔,特别是宫颈管,检查离体标本时也应注意观察宫颈及颈管,如有无蜂窝状改变,以减少 G-EAC 的漏诊。MUC6 和 HIK1083 是经典的胃型黏液的免疫标志物^[1,4,6],可用于 G-EAC 及其谱系病变的诊断免疫

组化检测有助于确诊。

4 治疗方法亟待规范

G-EAC 相对少见,文献多为个案或小宗病例报道,缺乏前瞻性的临床研究,对其的认知还存在局限性,因此,治疗无规范化标准。目前,包括 NCCN 在内的各指南并无专门针对 G-EAC 的治疗推荐,而是参照鳞癌与 UEA。而 G-EAC 与鳞癌及 UEA 的临床病理特征、预后截然不同,G-EAC 的侵袭性更强,患者确诊时处于中晚期者居多,且更易侵犯神经和脉管,发生远处转移,p53 突变型表达率高,对放化疗的敏感性较差,易耐药,预后差^[4,11-13]。因此,G-EAC 的治疗应具有其特殊性。

目前无 G-EAC 的治疗标准,应在遵循子宫颈癌治疗规范的基础上,进行个体化治疗^[1,2,6]。①局部早期患者以手术治疗为主,因该病高度侵袭性,容易远处转移,且有 SMMN-FGT 存在的可能,因此术中应仔细全面探查盆腹腔,包括腹腔冲洗液或者腹水行细胞学检查,行广泛性子宫颈切除术+盆腔淋巴结±腹主动脉旁淋巴结切除术,同时建议行双侧附件、大网膜、阑尾及盆腹腔内转移病变切除,尤其需要注意腹膜种植病变的处理,类似于卵巢癌的早期分期手术。术后辅以放化疗±靶向治疗。②局部晚期患者行同步放化疗±靶向治疗;合并盆腔包块者,可行盆腔包块切除术,术后放化疗。③当因盆腔肿块行手术而意外发现 G-EAC 时,即使宫颈局部为早期病变,仍应警惕卵巢转移的可能;对于确诊存在卵巢转移或可切除的其他盆腹腔转移灶者,行肿瘤细胞减灭术,并尽量达到无肉眼残留,有利于缓解症状、减轻肿瘤负荷和术后的放化疗。化疗方案参照卵巢癌的化疗方案,如紫杉醇联合铂类药物。④鼓励参加临床试验研究。

目前,在靶向治疗方面的研究较少,Shi 等^[14]报道,与一般的宫颈腺癌相比,G-EAC 中更常见人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)高表达,并且多见于有卵巢转移和分期较晚的患者。这提示抗 HER-2 单克隆抗体,如曲妥珠单抗等,或许对 G-EAC 是有效的,这可能是治疗 G-EAC 的潜在靶点之一。今后应以探索更多的针对分子病理特征的靶向治疗为方向,并鼓励参加临床试验,可能有望改善该病的预后。

5 结语

尽管 G-EAC 是一种罕见的非 HPV 相关型的黏液性腺癌,但是,随着子宫颈癌三级预防的普遍开展,HPV 相关型子宫颈癌的发生率肯定会逐渐下降,而以 G-EAC 为代表的非 HPV 相关型子宫颈癌的发生率或占比势必会上升,这应该引起高度重视。认识与提高

诊断 G-EAC 的警惕性与准确性势在必行。G-EAC 的以下临床病理特点应该重视:高危型 HPV 检测阴性;早期患者的子宫颈外观通常肥大,而无“菜花状”新生物可见,子宫颈脱落细胞学阳性率低,甚至阴道镜检查也多未见异常;临床表现症状与体征不典型,以阴道流血为主要常见症状;晚期患者因常出现卵巢转移,常表现为盆腔包块的体征。可伴有血清 CA₁₉₉、CA₁₂₅ 值升高, MRI 具有较为特异性的“宇宙征”;病理组织学特征和免疫表型复杂、病理诊断仍是 G-EAC 最终确诊手段。病理形态学通常表现似良性病变, Ki67 指数也不高,但 G-EAC 生物学行为却呈高度恶性、侵袭性强、易转移、易耐药、预后差,容易漏诊和误诊,这是临床诊治 G-EAC 的矛盾点与风险点,须引起临床医师和病理医师的高度重视,提高对该病的认识与警惕性,才能提高诊断率,这对于制定患者治疗方案以及患者的预后都具有重要意义。未来主要的诊断研究目标是寻找并发现诊断 G-EAC 的高特异性抗体,探索更多针对分子病理特征的靶向治疗是治疗研究的方向,这些是实现 G-EAC 精准诊断、精准治疗的关键所在。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤专业委员会(学组). 子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识(2021年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(11): 1133 - 1138.
- [2] Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification(IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(2): 214 - 226.
- [3] WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem[EB/OL]. (2020 - 12 - 07) [2021 - 07 - 14]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- [4] 张国楠, 王登凤. 重视子宫颈胃型腺癌, 提高精准诊治水平[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(1): 25 - 28.
- [5] Park E, Kim SW, Kim S, et al. Genetic characteristics of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(3): 637 - 646.
- [6] 王登凤, 张国楠, 石宇, 等. 子宫颈胃型腺癌 11 例临床分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(5): 431 - 437.
- [7] Pirog EC, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: tumor with wide range of histologic appearances[J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(1): 1 - 12.
- [8] Talia KL, Mc Cluggage WG. The developing spectrum of gastric-type cervical glandular lesions[J]. *Pathol*, 2018, 50(2): 122 - 133.
- [9] Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix-An aggressive tumor with a poor prognosis; a multi-institutional study[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 13 - 19.
- [10] Ohya A, Kobara H, Miyamoto T, et al. Usefulness of the 'cosmos pattern' for differentiating between cervical gastric-type mucin-positive lesions and other benign cervical cystic lesions in magnetic resonance images[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(2): 745 - 756.
- [11] Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix-An aggressive tumor with a poor prognosis; a multi-institutional study[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 13 - 19.
- [12] Lj G, Jiang W, Gui S, et al. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010, 110(2): 89 - 92.
- [13] Nakamura A, Yamaguchi K, Minamiguchi S, et al. Mucinous adenocarcinoma, gastric type of the uterine cervix; clinical features and HER2 amplification[J]. *Med Mol Morphol*, 2019, 52(1): 52 - 59.
- [14] Shi H, Shao Y, Lu W, et al. An analysis of HER2 amplification in cervical adenocarcinoma; correlation with clinical outcomes and the international endocervical adenocarcinoma criteria and classification[J]. *J Pathol Clin Res*, 2021, 7(1): 86 - 95.

(收稿日期: 2021-12-27; 修回日期: 2022-01-12)