

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.005

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.005>

## 11例宫颈胃型黏液性癌的临床病理分析

朱亚宁<sup>1</sup>, 张连美<sup>1</sup>, 周武碧<sup>1</sup>, 张媛媛<sup>2</sup>

(南京医科大学附属淮安第一医院 1. 病理科; 2. 儿科, 江苏 淮安 223300)

**[摘要]** **目的:** 探讨宫颈胃型黏液性癌(gastric-type mucinous carcinoma, GAS)的临床病理学特征。**方法:** 对11例宫颈GAS进行回顾性分析, 对其临床表现、病理学形态、免疫组织化学等进行观察。**结果:** 患者年龄37~69(平均42.4)岁。大多有白带增多或水样白带史, 其中1例伴有阴道流血, 无一例伴有高危型HPV感染。肉眼观病灶多位于子宫颈和宫颈管, 大多数肿瘤向上累及子宫肌层, 宫颈外口光滑或糜烂。镜下见结构简单、单管状, 胃型分化的腺体, 杂乱的分布于宫颈间质中。免疫组织化学显示11例p16均阴性, MUC6阳性或局灶阳性, 6例p53呈错义模式表达, 1例无义模式表达, 4例为野生型模式表达。**结论:** 宫颈GAS是一种特殊类型的、与HPV感染无关的高侵袭性宫颈腺癌, 它的发生可能与p53基因突变有关。

**[关键词]** 宫颈肿瘤; 胃型黏液性癌; 病理学

## Gastric-type mucinous carcinoma of cervix: A clinicopathologic analysis of 11 cases

ZHU Yaning<sup>1</sup>, ZHANG Lianmei<sup>1</sup>, ZHOU Wubi<sup>1</sup>, ZHANG Yuanyuan<sup>2</sup>

(1. Department of Pathology; 2. Department of Pediatrics, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an Jiangsu 223300, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinicopathological features of gastric-type mucinous carcinoma (GAS) of the cervix. **Methods:** A retrospective analysis was performed in 11 cases with GAS of the cervix by comparing clinical manifestations, pathological morphology and immunohistochemical changes. **Results:** The mean age of patients was 42.4 years (37 to 69 years). Most of them had a history of increased leucorrhea or watery leucorrhea, including one with vaginal bleeding and none with high-risk HPV infection. The gross lesions were mostly located in the cervix and cervical canal, most of which upward involving the uterine myometrium with a smooth or erosion cervical orifice. Microscopically, simple tubular glands exhibiting gastric differentiation were found in the cervical stroma. Immunohistochemistry showed that p16 was negative in 11 cases, MUC6 was positive or locally positive, p53 indication missense mutation in 6 cases, nonsense mutation in 1 case and wild type in 4 cases. **Conclusion:** GAS of the cervix is a special type of highly invasive cervical adenocarcinoma, which is unrelated to HPV infection and may be related to the mutation of p53 gene.

**Keywords** cervical neoplasms; gastric-type mucinous carcinoma; pathology

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-30

通信作者 (Corresponding author): 朱亚宁, Email: hayzzy@njmu.edu.cn

2014年女性生殖器官肿瘤WHO分类中, 宫颈黏液性癌中新增加了胃型黏液性癌(gastric-type mucinous carcinoma, GAS)这一亚型, 并将其定义为一种显示胃型分化的黏液腺癌, 微偏腺癌是其高分化形式<sup>[1]</sup>。宫颈腺体“胃型分化”, 早前也称为“幽门腺化生”, 可表现为一组病变, 包括普通型胃型腺体化生、小叶状宫颈腺体增生、隧道样腺丛、GAS等<sup>[2-4]</sup>。而宫颈GAS由于其“良善”的组织学形态及高侵袭性的生物学行为<sup>[5]</sup>, 成为这组病变诊断中的最大风险点。本文收集了11例宫颈GAS的资料, 对其临床病理特征及免疫组织化学结果进行深入分析, 以期进一步提高对这一高度恶性肿瘤的认识。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

2名高年资病理科医师对南京医科大学附属淮安第一医院2015年1月至2018年5月全子宫切除的宫颈腺癌病例进行重新阅片。参照2014 WHO宫颈GAS诊断标准<sup>[1]</sup>, 最终11例临床资料完善的病例入选本组研究。本研究已获得南京医科大学附属淮安第一医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组织化学

所有标本经4%甲醛固定, 继常规脱水, 石蜡包埋, 4 μm厚连续切片后, 分别行HE及SP法免疫组织化学染色, 光镜观察。所用一抗MUC6, p16, p53, ER, PR, Ki-67, CD31, D2-40及二抗均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组织化学染色步骤按各抗体相关说明书进行。

#### 1.2.2 结果判定

以细胞质或细胞膜或细胞核出现棕黄色颗粒为阳性信号。MUC6阳性信号定位于胞质, p53, ER, PR, Ki-67定位于细胞核, p16定位于胞核和胞质。CD31, D2-40标记肿瘤细胞血管淋巴管侵犯。判定标准: p53强弱不等表达判为野生型模式, 60%以上弥漫表达判为阳性, <5%表达为阴性; p16斑驳状表达判为阴性, 弥漫表达判为阳性<sup>[1]</sup>; ER出现1%以上核表达为阳性表达, PR出现10%以上核表达为阳性表达, 否则为阴性表达;

MUC6以细胞质出现任何比例的阳性颗粒为阳性表达。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

本组患者年龄37~69(平均42.4)岁。临床主诉大多为白带增多或水样白带, 其中1例伴有阴道流血。6例患者术前曾行宫颈液基细胞学检测, 其中3例结果报告为阴性, 2例见非典型腺细胞, 1例诊断为腺癌。术前患者均进行过高危型HPV检测, 包括HPV16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59及66型, 无一例阳性。11例患者中1例行全子宫切除, 1例行全子宫加双附件切除术, 1例行全子宫、双附件切除及盆腔淋巴结清扫术, 其余8例均行广泛全子宫、双附件切除及盆腔淋巴结清扫术。

### 2.2 组织学检查

肉眼观病灶多位于宫颈管, 宫颈外口光滑或糜烂。表现为宫颈管周围黏膜的粗糙增厚或局部内生型肿块, 或宫颈管周围弥漫性增厚而呈桶状宫颈外观, 病灶局部偶呈外生性生长(图1)。肿块切面大多呈实性灰白灰褐色, 或呈蜂窝状改变。在显微镜下, 宫颈纤维平滑肌组织内见肿瘤性腺体散在或弥漫浸润, 杂乱分布, 超过正常腺体隐窝水平。大部分腺体结构简单, 呈单管状, 个别腺体上皮可增生形成折叠或局部乳头状突起(图2A)。腺体大小不等, 外观不规则, 管腔可扩张或拉长成角, 腔内可充满坏死细胞碎屑和/或黏液(图2B)。腺体可破裂伴腔内黏液溢入周围间质。腺体上皮黏液样, 细胞边界清楚, 胞质丰富透明或淡嗜酸性。核扁平或柱状, 位于细胞基底或基底上方, 排列拥挤, 异型不明显或轻-中度异型伴小核仁, 核分裂少见, 多呈近腔缘分布(图2C)。周围间质可见促纤维结缔组织反应, 部分区无此改变或反应轻微。11例病例中3例癌组织浸润宫颈浅1/3纤维肌层, 2例浸润深1/3纤维肌层, 6例浸润宫颈全层, 其中8例肿瘤向上累及子宫肌层。11例中4例出现神经侵犯, 5例见脉管内癌栓。除胃型黏液腺癌外, 2例伴有宫颈腺体不典型叶状增

生(图2D), 1例输卵管黏膜弥漫黏液上皮分化, 1例卵巢交界性黏液性肿瘤伴微浸润。在9例淋巴结切除病例中, 5例伴有淋巴结转移, 其中1例同时伴有双侧卵巢转移。

### 2.3 免疫组织化学

11例病例均进行了MUC6, p16, p53, Ki-67, CD31, D2-40表达的检测, 3例病例另行了ER和PR检测。MUC6, 10例病例弥漫阳性(图3A), 1例局部阳性; p16均阴性(图3B); p53, 6例阳性(图3C), 1例阴性, 4例为野生型。ER和PR均为阴性。Ki-67增殖指数5%~40%, 总体较低。CD31, D2-40染色显示6例伴有脉管内癌栓。

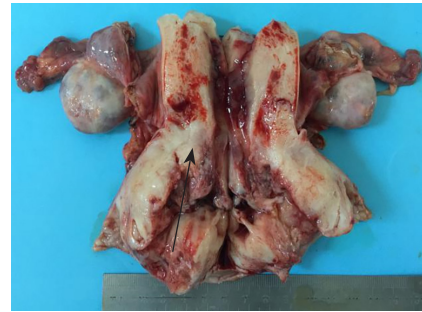


图1 手术切除标本: 宫颈外口至子宫下段内生浸润型肿块(箭头)

Figure 1 Surgical excision specimen: infiltrating mass (arrow) from the cervical orifice to the lower segment of the uterus

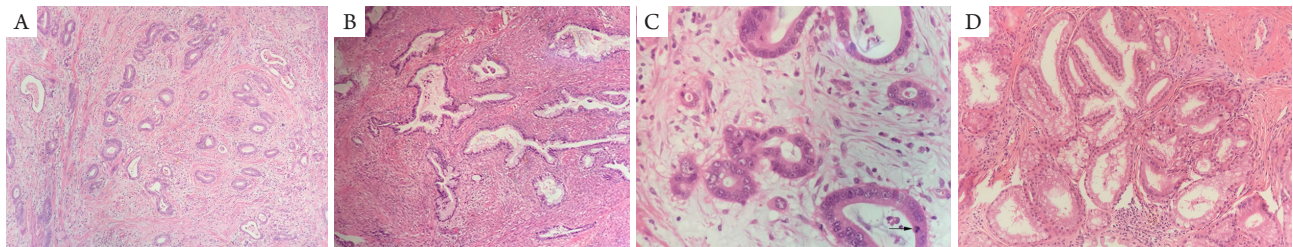


图2 宫颈胃型黏液腺癌

### Figure 2 Gastric-type mucinous carcinoma of the cervix

(A)纤维平滑肌组织中见杂乱分布的腺体, 腺体结构简单(HE,  $\times 100$ ); (B)囊性腺体, 腺腔可见黏液及坏死细胞碎屑(HE,  $\times 100$ ); (C)肿瘤细胞质丰富, 略嗜酸, 轻度异型, 见个别核分裂(箭头), 周围间质轻微促纤维结缔组织反应(HE,  $\times 400$ ); (D)宫颈腺体不典型叶状增生(HE,  $\times 400$ )。

(A) Disorderly glands in fibrous smooth muscle tissue with simple structure (HE,  $\times 100$ ); (B) Cystic glands with mucus and necrotic cell debris in the glandular cavity (HE,  $\times 100$ ); (C) Tumor cells have abundant, slightly eosinophilic cytoplasm with mild atypia. Single mitosis (arrow) is seen. The surrounding stroma show minimal desmoplasia (HE,  $\times 400$ ); (D) Lobular endocervical glandular hyperplasia with cytological atypical (HE,  $\times 400$ ).

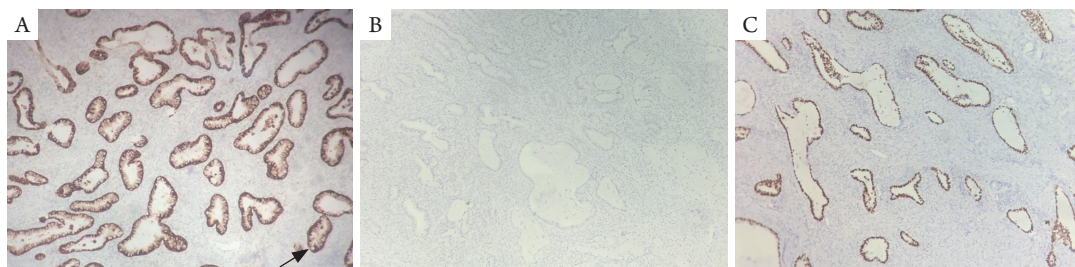


图3 宫颈胃型黏液腺癌(SP,  $\times 100$ )

### Figure 3 Gastric-type mucinous carcinoma of the cervix (SP, $\times 100$ )

(A)肿瘤细胞质MUC-6弥漫阳性; (B)肿瘤细胞p16阴性; (C)肿瘤细胞核p53弥漫阳性。

(A) Diffusely positive expression of MUC-6 in cytoplasm of tumor cells; (B) Negative expression of p16 in tumor cells; (C) Diffusely positive expression of p53 in nuclear of tumor cells.

### 3 讨论

宫颈癌主要分为宫颈鳞癌和腺癌, 大多数宫颈癌的发生都与高危型HPV感染有关<sup>[6]</sup>。近年来由于HPV联合宫颈细胞学的筛查, 宫颈癌的一些前驱病变被早期识别, HPV疫苗的接种也对宫颈癌起到了一定的预防作用, 宫颈癌的发病率和病死率整体呈持续下降趋势<sup>[7]</sup>。然而大宗数据<sup>[8]</sup>显示: 宫颈腺癌所占比例却由过去的5%~10%, 提高到10%~25%。究其原因, 部分宫颈腺癌与HPV感染无关, 常规筛查不能识别早期病变, 也达不到预防作用, 这部分宫颈腺癌包括透明细胞型、中肾管型及胃型黏液性腺癌<sup>[9-10]</sup>。宫颈GAS不仅与HPV感染无关, 且其形态学在宫颈活检和细胞学检查中改变轻微, 极易漏诊, 给临床和病理诊断增加了难度。本文通过对11例宫颈胃型黏液腺癌的临床病理资料进行回顾性分析发现, 所有病例均未检测到高危型HPV感染, 与文献<sup>[9-10]</sup>报道相符。本研究结果显示: 临床表现主要为白带异常-白带增多或水样白带, 只有1例伴有阴道出血。病灶位置通常较深, 深达宫颈管内口或向上侵犯子宫体, 而宫颈外口或光滑或糜烂。肿块大多呈内生浸润性生长, 使得部分宫颈呈现“桶状”外观。这些特点也是临床上容易漏诊的原因。在6例进行了术前细胞学检测的病例中, 有3例(50%)报告为细胞学阴性, 2例见非典型腺细胞, 1例诊断为腺癌。常规的细胞学筛查诊断率较低, 可能与胃型黏液腺癌的细胞学改变轻微, 认识不足有关。

胃型腺癌的组织学特征最早由Kojima等<sup>[5]</sup>描述, 包括: 1)细胞质丰富, 透明或淡嗜酸性; 2)细胞边界清晰。胃型分化的腺体结构简单, 呈单管状, 杂乱的分布于宫颈间质中。腺体大小不等, 腺腔扩张或成角。其组成细胞边界清楚, 胞质丰富, 淡嗜酸或透明, 核轻至中度异型, 可见小核仁, 核分裂少见。周围宫颈间质促纤维反应多少不等。这些特点使得宫颈活检中较难区分肿瘤性胃型腺体和宫颈正常腺体, 容易漏诊。在本组病例中, 11例胃型黏液腺癌中3例癌组织浸润宫颈浅1/3纤维肌层, 2例浸润深1/3纤维肌层, 6例浸润宫颈全层, 其中8例肿瘤向上累及子宫肌层, 4例出现神经侵犯。在9例淋巴结切除病例中, 5例伴有淋巴结转移, 其中1例同时伴有双侧卵巢转移。根据2018 FIGO宫颈癌分期原则<sup>[11]</sup>, 11例中有6例病例病理学分期为III期及以上, 说明胃型黏液腺癌具有较强的侵袭性。免疫组织化学结果显示: 肿瘤细胞MUC6阳性或局部阳性, p16全部阴

性, p53染色模式提示6例错义模式表达, 1例无义模式表达, 4例野生型模式, 而ER, PR均阴性, KI-67增殖指数较低, 5%~40%。文献<sup>[12]</sup>显示: GASMUC6阳性或局灶阳性, 但其特异性并不很好, 其他部位一些腺癌也可以有表达。相较而言HIK1083更为特异性, 但该抗体国内购买较为困难<sup>[13]</sup>。此外, 特殊染色AB-PAS对于诊断也有帮助, 可以联合使用以明确胃型腺体分化<sup>[14]</sup>。p16阴性说明其同HPV感染的关系不大。p53的染色模式提示本组肿瘤主要表现为p53基因的错义突变, 这可能是肿瘤发生的主要分子机制。ER, PR阴性表明肿瘤与患者的激素水平可能无关。Ki-67增殖指数较低, 容易给人造成肿瘤比较温和的错觉。

除胃型黏液腺癌外, 本组病例中有2例伴有宫颈腺体不典型叶状增生。宫颈腺体叶状增生首先于1999年由Nucci等<sup>[15]</sup>描述, 为一种类似微偏腺癌的一种良性的假瘤性的宫颈改变。微偏腺癌也叫恶性腺瘤, 为一种高分化的黏液腺癌。1998年日本团队首先描述并命名<sup>[16]</sup>。一些学者<sup>[2]</sup>发现宫颈腺体叶状增生同微偏腺癌一样。具有胃幽门腺的化生及胃型免疫组织化学特点。且叶状增生可以表现为不同程度的非典型, 即宫颈腺体不典型叶状增生, 促使一些学者<sup>[17]</sup>认为叶状增生是微偏腺癌和胃型黏液腺癌的前期病变, 而微偏腺癌是胃型腺癌的高分化形式。笔者在胃型腺癌中发现了宫颈腺体不典型叶状增生, 在一定程度上印证了这些学者的推理。

本组还有1例伴发输卵管黏膜弥漫黏液上皮分化, 1例伴发卵巢交界性黏液性肿瘤伴微浸润。根据定义, 2例都符合女性生殖道同期发生的黏液上皮化生和肿瘤<sup>[18]</sup>。据报道, 这些患者中有一些与P-J综合征有关, 通常伴有染色体19p的肿瘤抑制基因STK11突变, P-J综合征在女性生殖道可以表现为多种肿瘤, 包括卵巢黏液性肿瘤、宫颈胃型腺癌、卵巢环状小管性索肿瘤<sup>[19]</sup>。本组病例中未发现伴有结直肠息肉、皮肤色素斑等P-J综合征相关表现。

由于宫颈GAS分化程度高, 异型不明显, 需要同下列疾病相鉴别: 1)宫颈良性腺体, 一般为分枝状腺体, 当有炎症修复等刺激, 可出现变异, 但不会出现GAS中的小叶状结构, 并且细胞缺乏异型和胃型分化特点; 2)宫颈良性腺性病变, 包括叶状增生、隧道样腺丛, 三者都可以有胃型腺体分化, 但宫颈良性腺性病变细胞缺乏异型及核分裂; 3)原位胃型腺癌, 缺乏间质浸润, 无促纤维结缔组织反应; 4)普通型宫颈腺癌, 肿瘤细

胞异型更明显, 缺乏胃型分化特点, 通常同HPV感染有关, 免疫组织化学p16, HIK1083及PAS染色可有助于鉴别; 5)其他转移性腺癌, 一般有相关临床病史, 缺乏胃型分化特点, 组织学特征与原发部位肿瘤相似, 借助相关免疫组织化学及特殊染色可行鉴别诊断。

宫颈GAS是宫颈腺癌的一种特殊类型, 具有高侵袭性的生物学行为, p53基因突变可能是其主要发病机制。研究<sup>[5]</sup>显示: 普通型宫颈腺癌的5年生存率约70%, 而胃型的5年生存率只有30%。由于其与HPV感染无关, 患者并不能从HPV疫苗中获益。其临床症状与普通宫颈癌有所不同, 组织形态学相对温和, 容易被忽视。病理医师及临床医师应对其提高认识, 时刻警惕这种病变的存在。

## 参考文献

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014.
2. Mikami Y, Hata S, Fujiwara K, et al. Florid endocervical glandular hyperplasia with intestinal and pyloric gland metaplasia: worrisome benign mimic of "adenoma malignum"[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 74(3): 504-511.
3. Kawachi S, Kusuda T, Liu XP, et al. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(12): 1807-1815.
4. Kondo T, Hashi A, Murata SI, et al. Gastric mucin is expressed in a subset of endocervical tunnel clusters: type A tunnel clusters of gastric phenotype[J]. *Histopathology*, 2010, 50(7): 843-850.
5. Kojima A, Mikami Y, Sudo T, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(5): 664-672.
6. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1048-1056.
7. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, et al. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival[J]. *Cancer*, 2010, 103(6): 1258-1264.
8. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis[J]. *Histopathology*, 2002, 41(3): 185-207.
9. Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(5): 633-646.
10. Pirog EC, 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.
11. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2018, 143(Suppl 2): 22-36.
12. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions[J]. *Histopathology*, 2013, 62(1): 138-160.
13. Utsugi K, Hirai Y, Takeshima N, et al. Utility of the monoclonal antibody HIK1083 in the diagnosis of adenoma malignum of the uterine cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(3): 345-348.
14. Hayashi I, Tsuda H, Shimoda T. Reappraisal of orthodox histochemistry for the diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma of the cervix[J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(4): 559-562.
15. Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum[J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23(8): 886-891.
16. Ishii K, Hosaka N, Toki T, et al. A new view of the so-called adenoma malignum of the uterine cervix[J]. *Virchows Archiv*, 1998, 432(4): 315-322.
17. Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, et al. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and "adenoma malignum"[J]. *Mod Pathol*, 2004, 17(8): 962-972.
18. Mikami Y, Kiyokawa T, Sasajima Y, et al. Reappraisal of synchronous and multifocal mucinous lesions of the female genital tract: a close association with gastric metaplasia[J]. *Histopathology*, 2009, 54(2): 184-191.
19. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management[J]. *Gut*, 2010, 59(7): 975-986.

本文引用: 朱亚宁, 张连美, 周武碧, 张媛媛. 11例宫颈胃型黏液性癌的临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(6): 1187-1191. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.005

Cite this article as: ZHU Yaning, ZHANG Lianmei, ZHOU Wubi, ZHANG Yuanyuan. Gastric-type mucinous carcinoma of cervix: A clinicopathologic analysis of 11 cases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1187-1191. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.005