

70例宫颈原位腺癌患者临床特征及诊断

刘语瞳^{1*}, 于凤胜², 董世祥¹, 王文杰², 王言奎^{2#}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年1月11日; 录用日期: 2022年2月4日; 发布日期: 2022年2月15日

摘要

目的: 对70例经宫颈冷刀锥切术诊断为宫颈原位腺癌患者进行临床特征分析, 为宫颈原位腺癌诊断提供参考。方法: 对2016年1月至2020年7月于青岛大学附属医院收治的70例经宫颈锥切及LEEP术后病理诊断为宫颈原位腺癌(*adenocarcinoma in situ*, AIS)的患者进行回顾性分析其临床症状、HPV检查结果、宫颈液基细胞学(TCT)检查结果、阴道镜活检及宫颈锥切病理结果进行分析。结果: 共有70例患者纳入本研究, 发病年龄在28~70岁, 平均年龄 41.34 ± 7.84 岁; 无症状患者46例(65.7%), 接触性出血患者14例(20%), 阴道分泌物异常患者6例(8.6%), 异常阴道流血患者4例(5.7%); 宫颈HPV分型阳性率88.2%, TCT阳性率79.2%, 其中腺细胞异常阳性率5.2%; 阴道镜宫颈活检阳性患者有46例, 其中单纯AIS 22例(31.4%), AIS合并CIN (I~III)级27例(38.6%), HSIL 20例(28.6%), 炎症1例(1.4%), 宫颈锥切病理结果为单纯AIS患者35人, AIS合并HSIL患者28人, AIS合并LISL患者7人。结论: 宫颈原位腺癌起病较隐匿, 因此单纯依靠临床症状与临床检查很难明确诊断。HPV检测与细胞学联合筛查有助于AIS的早期发现。阴道镜下宫颈多点活检有助于提高AIS诊断率, 宫颈锥切组织病理活检是确诊AIS的主要方法。

关键词

宫颈原位腺癌, 阴道镜液基细胞学, HPV感染宫颈锥切

Clinical Features and Diagnosis of 70 Patients with Cervical Adenocarcinoma *in Situ*

Yutong Liu^{1*}, Fengsheng Yu², Shixiang Dong¹, Wenjie Wang², Yankui Wang^{2#}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 11th, 2022; accepted: Feb. 4th, 2022; published: Feb. 15th, 2022

*第一作者。

#通讯作者 Email: qdwangyk@163.com

文章引用: 刘语瞳, 于凤胜, 董世祥, 王文杰, 王言奎. 70例宫颈原位腺癌患者临床特征及诊断[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 914-920. DOI: 10.12677/acm.2022.122133

Abstract

Objective: The clinical characteristics of 70 patients diagnosed with cervical adenocarcinoma *in situ* by cold knife conical resection were analyzed to provide reference for the diagnosis. **Methods:** Seventy cases of adenocarcinoma *in situ* of the cervix were pathologically diagnosed after cervical conical resection and LEEP in Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2016 to July 2020. Clinical symptoms, HPV test results, cervical fluid based cytology (TCT) test results, colposcopy biopsy and cervical conical biopsy results were retrospectively analyzed. **Results:** A total of 70 patients were included in this study. The onset age ranged from 28 to 70 years, with an average age of 41.34 ± 7.84 years. There were 46 asymptomatic patients (65.7%), 14 contact bleeding patients (20%), 6 abnormal vaginal discharge patients (8.6%), and 4 abnormal vaginal bleeding patients (5.7%). The positive rate of cervical HPV typing was 88.2%, the positive rate of TCT was 79.2%, and the positive rate of adenosine cell abnormality was 5.2%. There were 46 patients with positive cervical biopsy under colposcopy, including 22 patients with simple AIS (31.4%), 27 patients with AIS combined with CIN (I~III) grade (38.6%), 20 patients with HSIL (28.6%), and 1 patient with inflammation (1.4%). The pathological result of cervical conical resection was simple AIS in 35 patients. There were 28 patients with AIS combined with HSIL, and 7 patients with AIS combined with LISL. **Conclusion:** Adenocarcinoma *in situ* of cervix is insidious, so it is difficult to make a definite diagnosis only by clinical symptoms and clinical examination. The combination of HPV testing and cytology screening contributes to the early detection of AIS. Cervical multipoint biopsy under colposcopy is helpful to improve the diagnosis rate of AIS, and cervical conical biopsy is the main method to diagnose AIS.

Keywords

Adenocarcinoma *in Situ* of Cervix, Colposcope, Liquid Based Cytology, HPV Infection, The Cervical Cone Cutting

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是一种常见的妇科恶性肿瘤，每年有超过 26 万名妇女死于宫颈癌，占有癌症死亡妇女的 7.5% [1]。宫颈腺癌约占 10%~15% [2]，早期发现、早期诊断和治疗可以有效阻断病程进展，改善患者预后，切实提高患者生存率[3]。

随着宫颈癌筛查的普及，浸润性鳞癌的发病率下降得益于宫颈 HSIL 的早发现早治疗。浸润性腺癌发病率在上升[4]，而宫颈原位腺癌是宫颈腺癌唯一已知的癌前病变[5]，AIS 诊断过晚是引起腺癌发病率上升的原因之一。AIS 的发病机制普遍认为与 HPV 感染、女性性生活过早、有多个性伴侣等原因有关[6]。AIS 的正确诊断应该遵循规范的“三阶梯”，既宫颈细胞学检查、阴道镜活检及宫颈锥切手术[7]。由于病灶隐匿、现有筛查方法不敏感、临床表现不典型，并且年轻患者多有保留生育功能的意愿，AIS 的诊断和治疗一直存在诸多困难和挑战。本文旨在通过回顾性分析 70 例 AIS 患者临床特征，为其早期诊断提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 病例来源及资料收集

选取 2016 年 1 月至 2020 年 7 月于青岛大学附属医院收治的 70 例经宫颈锥切及 LEEP 术病理诊断为

AIS 患者作为研究对象。对其一般情况、细胞学检查、HPV 检测、阴道镜检查及宫颈锥切病理进行统计分析。

2.2. 统计学处理

应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 采用 logistic 回归模型进行相关性分析。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况

本组宫颈原位腺癌患者共 70 例, 发病年龄在 28~70 岁, 平均年龄 41.34 ± 7.84 岁。46 名患者(65.7%)无症状, 于体检时发现, 14 患者(20.0%)因接触性出血就诊, 4 名患者(5.7%)有异常阴道流血, 6 名患者(8.6%)因阴道分泌物异常就诊。

3.2. HPV 检查结果

70 例患者中有 64 例患者具有 HPV 分型或 HC2 检测报告, 仅行 HPV 分型检测患者共有 45 例, 仅行 HC2 检测患者有 13 例, 行 HC2 及 HPV 分型两种检测患者有 6 例, 见表 1。

Table 1. HPV test results

表 1. HPV 检查结果

HPV 分型	数量	百分比%
16 阳性	20	44.5
单一 16 型阳性	17	37.8
16 型合并其它型阳性	3	6.7
18 型阳性	17	37.8
单一 18 阳性	12	26.7
18 型合并其它型阳性	5	11.1
16 及 18 阳性	5	11.1
45 阳性	3	6.6

3.3. 宫颈液基细胞学(TCT)结果

本组 70 例患者中, 有 58 例患者具有 TCT 检测报告, 见表 2。

Table 2. Results of cervical fluid-based cytology

表 2. 宫颈液基细胞学检查结果

结果	例数(58)	百分比(%)
ASC-US	10	17.2
ASC-H	14	24.1
HISL	17	29.3

Continued

LISL	2	3.4
AGC	3	5.2
NILM	12	20.8

3.4. TCT 结果与 HR-HPV 关系

70 例患者中同时具有 HPV 及 TCT 报告患者共 55 例，见表 3。

Table 3. Relationship between HR-HPV and TCT results of cervical adenocarcinoma *in situ*

表 3. 宫颈原位腺癌 TCT 结果与 HR-HPV 关系

	HPV (+)或 HC2 (+)	HPV (-)或 HC2 (-)
TCT 正常	12 (22.6%)	0
ASC-US	10 (18.9%)	0
ASC-H	11 (20.7%)	0
HSIL	15 (28.3%)	0
LSIL	2 (3.8%)	0
AGC	3 (5.7%)	0

3.5. 阴道镜检查结果

70 名患者均行阴道镜检查，阴道镜宫颈活检诊断为 AIS 有 49 例(70%)，阴道镜检查中行 ECC 检测患者有 41 例，诊断 AIS 患者 5 例，见表 4。

Table 4. Results of colposcopy and biopsy

表 4. 阴道镜检查及活检结果

	数量	百分比%
宫颈活检结果		
单纯 AIS	22	31.4
AIS 合并 CIN (I-3)级	27	38.6
HSIL	20	28.6
炎症	1	1.4

3.6. 锥切术后病理结果

70 例患者均行宫颈锥切术，见表 5。

Table 5. Pathological results after conical resection

表 5. 锥切术后病理结果

	数量(70)	百分比%
AIS	35	50

Continued

AIS + HSIL	28	40
AIS + LISL	7	10

4. 讨论

女性宫颈组织分化中, 宫颈组织的上皮结构过度活跃, 受外来物质和环境的影响而诱导体内尚未成熟的鳞状上皮细胞出现间质性改变而诱发 AIS [8]。宫颈 AIS 是未穿破基底膜向深部侵犯的腺癌。不会远处转移, 所以病变部位相对局限[9]。

在本研究中, AIS 发病年龄 28~70 岁, 平均发病年龄 41.34 ± 7.84 岁, 近年来宫颈腺癌具有年轻化趋势, 其中 AIS 发病年龄为 30~35 岁, 浸润腺癌高发年龄为 45~55 岁[10]。AIS 早期临床症状无明显表现, 有时也可出现阴道分泌物增多、血性分泌物, 接触性出血等, 临床检查可见宫颈肥大、充血糜烂样改变、息肉等, 也有的患者宫颈表面光滑, 无明显改变[11]。宫颈上皮内瘤变患者临床表现主要表现为阴道出血(接触性、绝经后)或分泌物异常, 其中阴道流血者(接触性出血及异常阴道流血)占总比例的 28.3%, 分泌物异常患者总比例的 17.92%, 其他症状患者占总比例 13.21% [12]。本研究中仅有 24 人(34.3%)因出现临床症状而就诊, 与宫颈上皮内瘤变相比, AIS 临床表现相对隐匿, 单纯依靠临床症状难以发现。

HPV 感染与子宫颈 AIS 发病密切相关, 93.9% 的子宫颈 AIS 呈 HPV 阳性表达, 其中高危型 HPV 感染率为 80.4%。在子宫颈 AIS 患者中 HPV18 阳性检出率高于 HPV16, 约占 50%。39% 的子宫颈 AIS 患者 HPV16 阳性[13]。而在本研究中, 宫颈原位腺癌 HPV 分型检测阳性率仅 88.2%, 以 HPV 单亚型感染为主, 单亚型中又以 HPV16 型感染占首位, 阳性率 44.5%, HPV18 型感染次之, 阳性率 37.8%, 这可能与样本量较少和地域差异有关。一些研究报道的 AIS 病例 HPV45 呈阳性率为 3%~8% [14], 本研究与之结果相符合, HPV45 是除 HPV16 及 18 分型外阳性率较高的分型, 可根据患者情况考虑是否行进一步阴道镜检查。据报道 HSIL 患者的 HPV 检测阳性率为 77.1% [15], HPV 分型检测在宫颈原位腺癌中阳性率明显高于与宫颈上皮内瘤变。TCT 单独检测 CIN2/3 及宫颈癌的阳性率明显高于 AIS 检出阳性率。根据石杏先等[16]报道 TCT 联合 HPV 分型检测, 检出宫颈 CIN2/3 阳性率明显提高, 两者联合筛查阳性率达到 98.43%, 本研究中选取病例为宫颈锥切确诊宫颈原位腺癌患者, 其 HPV 分型或 HC2 阳性联合 TCT 检测(任何一项异常即为阳性)阳性率为 100%。HPV 检测联合 TCT 对于宫颈原位腺癌及宫颈上皮内病变的诊断价值高于单独检测。

在我们的研究中 58 例细胞学结果中提示腺上皮异常患者仅 3 例(5.2%), 与其他学者研究基本相当[17] [18], 而国外研究 AIS 患者细胞学提示非典型腺细胞比例略高, Andersson 等人的研究中[19]腺细胞异常的比率为 27%, 这可能与样本量较少及地域差异有关。宫颈 AIS 病灶隐匿, 呈多灶性和跳跃性, 活检取材相对困难, 常规临床检查手段敏感度不高, AIS 依靠腺细胞异常检出率较低漏诊率较高是由于鳞状上皮病变有可能覆盖于腺上皮病变之上, 同时进行宫颈细胞学筛查离心时细胞破碎, 镜下未见完整腺细胞, 不能轻易诊断是导致漏诊的可能原因。为降低 AIS 漏诊率, 在进行细胞学检查时应尽量获取宫颈管内细胞进行筛查。细胞学往往对腺体病变发现不及时, 可能致使宫颈 AIS 患者延误诊治, 因此, 可考虑采用双筛减少 AIS 漏诊率。

本研究中有 1 例阴道镜检查结果为炎症患者, 阴道镜评估为 III 型转化区, III 型转化区病灶位于宫颈管内, 阴道镜检查不充分, ECC + 宫颈多点活检不能提供足够可靠的信息, 存在漏诊的可能, 特别是 HPV16、18 型持续感染, 细胞学高度异常, 颈管见醋白者, 必要时应考虑切除包括病灶在内的足够范围的宫颈管。本例患者因 HPV16 持续感染, 阴道镜评估不充分, 遂行诊断性锥切, 锥切病理结果为宫颈原

位腺癌。

本研究中 70 例患者均接受阴道镜活组织病理检查及宫颈锥切术病理检查, 阴道镜宫颈活检病理阳性患者有 47 例, 其病理诊断阳性率为 67.1%。ECC 诊断阳性率仅有 12.2%。有研究结果显示, 以锥切术后病理检查结果为金标准, 阴道镜检查结果的准确率为 60.7% [20], 与本研究中 AIS 阴道镜检查病理诊断阳性率结果相似。有研究显示, 宫颈上皮内病变患者, 其阴道镜病理诊断阳性率达 90.57% [12], 而本研究中阴道镜宫颈活检病理诊断阳性率仅 67.1%, 可能是由于 AIS 在形态学上无特异性, 阴道镜检查通常仅能发现宫颈表面的病变, 深层病变行检测是无法获取样本, 阴道镜下宫颈活组织检查主要是在可见病变部位进行取材, 故取材的范围及深度是有局限性的, 并且 AIS 可合并 CIN 存在, 病理学家经常观察到 AIS 与鳞状细胞异常共存, 因鳞状上皮病变有可能覆盖于腺上皮病变之上导致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, 因此对于有多处病变的女性需要仔细监测, 一部分患者是在随后进行的宫颈锥切术后发现的 AIS。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[18]。在诊治 AIS 中宫颈锥切术占主导地位。根据 2020 年 ASCCP 指南建议: 宫颈活检诊断为 AIS 的患者, 细胞学为 AIS 或 AGC-倾向肿瘤但宫颈活检和宫颈管搔刮阴性的患者, 均推荐行诊断性宫颈锥切[21]。因此临床工作中对于 AIS 的诊断要结合患者病史、细胞学、HPV 综合分析、阴道镜以及镜下多点活检病理结果, 对于任何提示腺上皮异常或 HSIL 的结果均建议行诊断性锥切术确诊, 避免 AIS 漏诊, 从而尽可能避免子宫颈腺癌的发生[18]。

5. 结论

- 1) 宫颈原位腺癌起病较隐匿, 常无明显临床症状, 因此单纯依靠临床症状很难明确诊断。
- 2) 本研究中 HPV16 型诊断阳性率高于 HPV18 型阳性, 细胞学检测阳性率较低, HPV 分型检测与细胞学联合筛查有助于 AIS 的早期发现。
- 3) 阴道镜下宫颈多点活检有助于提高 AIS 诊断率, 宫颈锥切手术是确诊 AIS 的主要方法。

声 明

该文章中病例资料已获得病人及家属知情同意。

参考文献

- [1] Tsu, V. and Jerónimo, J. (2016) Saving the World's Women from Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 2509-2511. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604113>
- [2] Cohen, P.A., et al. (2019) Cervical Cancer. *The Lancet*, **393**, 169-182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
- [3] 李惠凤, 袁娅芦, 张渡. 宫颈液基细胞检查在宫颈癌诊断中的应用分析[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(20): 2900-2901.
- [4] 葛彦君, 吴红, 诸海燕. 美国妇科肿瘤学会宫颈原位腺癌诊断治疗指南解读[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(11): 859-862.
- [5] 龚子元, 等. 宫颈原位腺癌诊治研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(11): 1278-1281.
- [6] 吴玉梅, 徐晓红, 邓小虹. 子宫颈原位癌确诊与处理方式的探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(3): 155-157.
- [7] 杨佳欣, 等. 宫颈原位癌 118 例临床分析[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(5): 300-302.
- [8] Andersson, S., Mints, M. and Wilander, E. (2013) Results of Cytology and High-Risk Human Papillomavirus Testing in Females with Cervical Adenocarcinoma *in Situ*. *Oncology Letters*, **6**, 215-219. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1350>
- [9] 刘慧敏. 宫颈原位腺癌的临床病理分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(8): 189.
- [10] Ferlay, J., et al. (2019) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [11] Martirosian, T.E., et al. (2010) Depot Medroxyprogesterone Acetate: A Risk Factor for Cervical Stenosis after Loop

Electrosurgical Excisional Procedure Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia? *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **14**, 37-42. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181b0f73f>

- [12] 张爱先. 宫颈上皮内瘤变 106 例临床分析应用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(81): 73+76.
- [13] 马晓欣, 等. 子宫颈原位腺癌诊断与管理的中国专家共识(2021 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(12): 1209-1213.
- [14] Cleveland, A.A., *et al.* (2020) Cervical Adenocarcinoma *in Situ*: Human Papillomavirus Types and Incidence Trends in Five States, 2008-2015. *International Journal of Cancer*, **146**, 810-818. <https://doi.org/10.1002/ijc.32340>
- [15] 林晓红, 等. HPV E6/E7 mRNA 和 DNA 分型检测在宫颈病变筛查中的临床价值[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(8): 865-869.
- [16] 石杏先, 余立群, 高国兰. 318 例高级别宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者的 TCT 和 hrHPV 检测分析[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(2): 73-76.
- [17] 米兰, 张岱, 毕蕙. 宫颈原位腺癌 24 例病例报道及文献复习[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(3): 230-233.
- [18] 付亚娟, 刘娟, 申艳. 宫颈原位腺癌 32 例临床诊断分析[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2018, 41(4): 120-124.
- [19] Srisomboon, S., *et al.* (2019) Cervical Screening Results Leading to Detection of Adenocarcinoma *in Situ* of the Uterine Cervix. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **20**, 377-382. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.2.377>
- [20] 江维, 等. 宫颈液基细胞学检查与 hTERT 基因检测联合应用对阴道镜活检漏诊高级别上皮内瘤变的诊断效能[J]. 山东医药, 2018, 58(3): 62-64.
- [21] Marcus, J.Z., *et al.* (2021) The ASCCP Cervical Cancer Screening Task Force Endorsement and Opinion on the American Cancer Society Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **25**, 187-191.