

# Peutz-Jeghers 综合征相关宫颈胃型腺癌的研究进展\*

王文莉 综述 叶红\*\* 审校

(首都医科大学附属北京妇产医院 北京妇幼保健院妇科微创中心, 北京 100006)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2022)02-0167-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2022.02.014

宫颈胃型腺癌 (gastric-type endocervical adenocarcinoma, G-EAC) 是特殊类型宫颈腺癌, 属于非人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 相关性腺癌 (non HPV associated adenocarcinoma, NHPVA)<sup>[1]</sup>, 2014 年 WHO 女性生殖器官肿瘤分类指出 G-EAC 与 HPV 感染无关<sup>[2]</sup>, 仅占宫颈腺癌的 1%~3%<sup>[3]</sup>。宫颈癌筛查方法的普及和 HPV 预防性疫苗的出现, 有效降低全球宫颈癌发病率, 2020 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南指出 G-EAC 占有宫颈腺癌比例已上升至 10%~15%<sup>[4]</sup>, 部分 G-EAC 与 Peutz-Jeghers 综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 相关的 *STK11/LKB1* 基因突变相关<sup>[2]</sup>, HPV 疫苗无法降低其发病率, 且较 HPV 相关宫颈癌预后差。本文就 PJS 相关 G-EAC 的诊治进展进行综述, 以期早期发现病变, 改善患者预后。

## 1 Peutz-Jeghers 综合征

PJS 又称黑斑息肉综合征, 是一种常染色体显性遗传病<sup>[5]</sup>。PJS 的发病机制主要为肝激酶 B1 (liver kinase B1, *LKB1*) 基因失活。*LKB1* 又称丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (serine threonine kinase 11, *STK11*), 是一种抑癌基因<sup>[6]</sup>, 位于第 19 号染色体短臂 13.3 区。人类 *STK11/LKB1* 基因参与调控细胞 DNA 损伤反应, 细胞增殖、衰老、凋亡, 细胞分化和有氧糖酵解过程, 抑制肿瘤发生<sup>[7]</sup>。基因突变是造成该基因失活的主要原因, PJS 患者中 *STK11/LKB1* 基因突变率最高可达 94%<sup>[8]</sup>。PJS 患者 *STK11/*

*LKB1* 编码的蛋白失活后癌症发生风险比普通人高约 18 倍<sup>[9]</sup>, 约 85% 的患者会在 70 岁之前罹患恶性肿瘤, 约 93% 的家族性 PJS 患者在平均年龄 43 岁时可进展为癌<sup>[10]</sup>。

PJS 的临床特征为口唇、颜面部、指趾、掌跖等部位有黑色素沉着, 胃肠道多发性错构瘤性息肉。消化道息肉的癌变风险较高, 由错构瘤演变为腺瘤, 最后恶变为腺癌<sup>[11]</sup>。*STK11/LKB1* 胚系突变导致的 PJS 其特征是良性息肉和转移性恶性肿瘤, 常见有结直肠、小肠、胃、胰腺和乳腺等部位的恶性肿瘤; 而 *STK11/LKB1* 胚系突变与肺癌、黑色素瘤、胰腺癌、宫颈癌<sup>[12]</sup> 和子宫内膜癌<sup>[13]</sup> 有关。女性 PJS 相关的生殖系统良恶性疾病包括小叶状宫颈腺体增生、宫颈腺癌, 卵巢环状小管性索肿瘤、支持-间质细胞瘤、粒层细胞瘤和黏液性肿瘤等<sup>[14]</sup>。

## 2 PJS 相关 G-EAC 的临床特点

2020 年第 5 版 WHO 女性生殖肿瘤分类中明确 G-EAC 的发生与 HPV 感染无关<sup>[15]</sup>。研究显示, 约 50% 的 G-EAC 与 PJS 有关, 存在 *STK11/LKB1* 基因突变<sup>[16]</sup>, 而非 PJS 相关性 G-EAC 则存在 19p13.3 区域基因杂合性缺失<sup>[17]</sup>。PJS 女性患者中发生 G-EAC 的比例为 15%~30%<sup>[16]</sup>。PJS 患者中 G-EAC 发病年龄较轻, 平均 33 岁, 而非 PJS 相关性 G-EAC 的平均发病年龄约为 55 岁<sup>[18]</sup>。G-EAC 患者多因大量水样阴道分泌物或阴道出血就诊, 与普通型宫颈腺癌 (usual-type endocervical adenocarcinoma, UEA) 不同的是, G-EAC 通常位于宫颈上段、宫颈内腺体的深

\* 基金项目: 科技创新服务能力建设-高精尖学科建设项目(市级)(1192070309)

\*\* 通讯作者, E-mail: yehong@ccmu.edu.cn

部,具有高度浸润性,病灶多位于宫颈管内,表现为桶状宫颈<sup>[19]</sup>,宫颈外口无病灶,常规体检宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)、HPV 早期无异常发现,极易漏诊。Park 等<sup>[20]</sup>选择 2010 年 1 月~2016 年 12 月 15 例 G-EAC 和 45 例 UEA(按照年龄进行 1:3 匹配,46.3 ± 13.4 岁 vs. 45.5 ± 11.8 岁),术前均行 MRI 检查,并接受根治性子宫颈切除、盆腔淋巴结或主动脉旁淋巴结取样。G-EAC 患者 FIGO 分期较高(I B1 期 7 例, I B2 期 2 例, II A1 期 1 例, II A2 期 0 例, II B 期 4 例, III A 期 1 例, UEA 分别为 30、10、2、1、2、0 例);MRI 表现有较多的浸润性(93.3% vs. 22.2%,  $P < 0.001$ ),边界不清(93.3% vs. 31.8%,  $P < 0.001$ ),阴道受累(40.0% vs. 4.4%,  $P = 0.002$ ),宫旁浸润(66.7% vs. 22.2%,  $P = 0.003$ );中位随访 696 d(9 ~ 4407 d),G-EAC 患者后续放疗治疗率更高(80.0% vs. 46.7%,  $P = 0.036$ ),虽然肿瘤复发率无统计学差异(46.7% vs. 22.2%,  $P = 0.069$ ),但 G-EAC 患者癌症相关死亡率较高(20.0% vs. 2.2%,  $P = 0.045$ )。大多数 G-EAC 患者在就诊时已经为进展期,宫颈深层间质浸润、淋巴结转移和腹腔播散的发生率高<sup>[20,21]</sup>。宗丽菊等<sup>[22]</sup>报道 2 例 PJS 伴 G-EAC,一例 24 岁,确诊为 PJS 10 年后出现不规则阴道流血,行宫颈活检确诊为 G-EAC;一例 50 岁,确诊为 PJS 15 年后出现阴道水样分泌物增多,行宫颈冷刀锥切确诊为 G-EAC。综上,临床上如发现患者有口唇部黑斑或消化道多发息肉、错构瘤,需警惕 PJS 的发生,而且确诊为 PJS 的女性患者,后续随访时如出现异常阴道出血、排液,需警惕 PJS 相关 G-EAC 的发生,减少漏诊。

在治疗上,G-EAC 遵循宫颈腺癌的治疗原则。Karamurzin 等<sup>[23]</sup>回顾 3 个医疗机构 20 年的病理数据库,共 40 例 G-EAC,其中 38 例有临床随访资料,包括 1 例合并 PJS。38 例 G-EAC 就诊时,41% 为 I 期,59% 为晚期(FIGO II ~ IV 期),相比之下,139 例 UEA 中 89% 为 I 期,差异有统计学意义( $P < 0.0001$ );38 例 G-EAC 随访时间 1.4 ~ 136 月(平均 33.9 月),52.6% (20 例)无病生存,7.9% (3 例)带病生存,39.5% (15 例)因病死亡,G-EAC 的 5 年疾病特异性生存率为 42%,而 UEA 为 91% ( $P < 0.0001$ ),其中 I 期患者 G-EAC 和 UEA 的 5 年疾病特异性生存率分别为 62% 和 96% ( $P = 0.0003$ ),显示 G-EAC 预后更差。Kojima 等<sup>[24]</sup>的研究显示 G-EAC 对化疗的敏感性也低于 UEA,在多西他赛和

卡铂新辅助化疗治疗 I B2 ~ II B 期非鳞状宫颈癌 2 期研究的 52 例中,选择 13 例 G-EAC 和 20 例 UEA,对比新辅助化疗前的活检标本和化疗后的手术标本,结果显示 G-EAC 的应答率明显低于 UEA (46.2% vs. 85.0%,  $P = 0.048$ );16 例 II 期 UEA 中,11 例 (68.8%) 术后标本降级,但 8 例 II 期 G-EAC 均无应答 ( $P < 0.01$ );2 例不能手术者均为 G-EAC;中位随访时间 56 个月,G-EAC 的 5 年无进展生存率和总生存率均显著低于 UEA (38.5% vs. 75.0%,  $P = 0.011$ ; 36.9% vs. 90.0%,  $P < 0.001$ )。刑艳等<sup>[25]</sup>报道我院 2016 年 5 月~2021 年 4 月 18 例 G-EAC,平均发病年龄 51.5 岁(35 ~ 65 岁);首发症状为阴道排液 8 例,接触性出血或异常阴道出血 5 例,腹痛 1 例,无症状 4 例;10 例行 HPV 检测,均为阴性;FIGO 分期 I 期 3 例, II 期 4 例, III 期 8 例, IV 期 3 例;行根治性手术 10 例(其中 4 例联合新辅助化疗),筋膜外全子宫切除 1 例,全子宫 + 双附件 + 大网膜切除 1 例,分期手术 1 例,根治性同步放疗 5 例;12 例术后全身化疗和(或)同步放疗;13 例手术患者的术后病理,卵巢转移 6 例,盆腔淋巴结转移 6 例,腹主动脉旁淋巴结转移 1 例,大网膜转移 2 例,腹膜转移 1 例;随访至 2021 年 7 月,1 例失访,5 例肿瘤相关死亡。Wingo 等<sup>[12]</sup>观察到 LKB1 突变的宫颈癌患者中位生存期仅为 13 个月,而 LKB1 野生型宫颈癌患者中位生存期超过 100 个月 ( $P = 0.015$ )。由于 PJS 相关 G-EAC 患病率较低,其预后多在 G-EAC 中合并报道,故 PJS 是否影响 G-EAC 患者预后尚未可知。

### 3 女性 PJS 患者相关妇科肿瘤的筛查策略

随着科技的进步,基因诊断已成为恶性肿瘤个体化精准治疗不可或缺的组成部分。与 PJS 相关的癌症多达 96 种,患者在 20 岁、30 岁、40 岁、50 岁、60 岁和 70 岁时患癌症的风险分别为 2%、5%、17%、31%、60% 和 85%<sup>[22]</sup>。鉴于 PJS 患者发病年龄早,患癌风险高,美国胃肠病学学会(ACG)推荐 PJS 患者从年轻时期就应该进行定期监测,从 8 岁起进行上消化道及小肠系列检查,每 3 年应进行一次肠镜检查<sup>[26]</sup>。

PJS 女性患者易发生与 HPV 感染无关的宫颈腺癌,早期确诊存在困难,且预后较 HPV 感染相关宫颈癌更差,故对于妇科恶性肿瘤的定期筛查包括:从 8 岁开始每年进行体格检查,观察是否出现性早

熟;从 18 ~ 20 岁开始每年进行包括经阴道超声、盆腔影像学检查和宫颈细胞学检查等一系列相关检查<sup>[26,27]</sup>;自 21 岁起,每年进行包括盆腔影像学检查和宫颈检查,血清 CA125 等一系列相关检查<sup>[26]</sup>,如有异常阴道排液,出现黑斑、息肉等,或家族聚集肿瘤发病等,需提高警惕,及时进行肿瘤相关遗传学咨询,以期早发现、早诊断、精准治疗,并筛查家属中潜在的患者,改善预后。

## 参考文献

- 1 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. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(2): 214 - 226.
- 2 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. 185 - 186.
- 3 Lee MH, Kim ES, Choi MC, et al. Minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the uterine cervix: clinicopathological analysis of 17 cases. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61(5): 590 - 597.
- 4 徐红, 张静. 美国国立综合癌症网络《2020 年宫颈癌临床实践指南》病理内容更新解读. *中华病理学杂志*, 2021, 50(1): 9 - 13.
- 5 Boudeau J, Sapkota G, Alessi DR. LKB1, a protein kinase regulating cell proliferation and polarity. *FEBS Lett*, 2003, 546(1): 159 - 165.
- 6 Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(7): 606 - 611.
- 7 Karuman P, Gozani O, Odze RD, et al. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol Cell*, 2001, 7(6): 1307 - 1319.
- 8 Daniell J, Plazzer JP, Perera A, et al. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review. *Fam Cancer*, 2018, 17(3): 421 - 427.
- 9 Shorning BY, Clarke AR. Energy sensing and cancer: LKB1 function and lessons learnt from Peutz-Jeghers syndrome. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 52: 21 - 29.
- 10 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 2000, 119(6): 1447 - 1453.
- 11 Dhroove G. Peutz-Jeghers syndrome (PJS). *Int J Clin Pract*, 2017, 71(12): e13038.
- 12 Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, et al. Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5137.
- 13 Contreras CM, Akbay EA, Gallardo TD, et al. Lkb1 inactivation is sufficient to drive endometrial cancers that are aggressive yet highly

responsive to mTOR inhibitor monotherapy. *Dis Model Mech*, 2010, 3(3-4): 181 - 193.

- 14 Kim EN, Kim GH, Kim J, et al. A pyloric gland-phenotype ovarian mucinous tumor resembling lobular endocervical glandular hyperplasia in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *J Pathol Transl Med*, 2017, 51(2): 159 - 164.
- 15 郑晓丹, 陈光勇, 黄受方. WHO 女性生殖肿瘤分类第 5 版关于子宫颈及宫颈腺癌分类的解读. *中华病理学杂志*, 2021, 50(5): 437 - 441.
- 16 Banno K, Kisu L, Yanokura M, et al. Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome (Review). *Oncol Lett*, 2013, 6(5): 1184 - 1188.
- 17 Lee JY, Dong SM, Kim HS, et al. A distinct region of chromosome 19p13.3 associated with the sporadic form of adenoma malignum of the uterine cervix. *Cancer Res*, 1998, 58(6): 1140 - 1143.
- 18 Meserve EE, Nucci MR. Peutz-Jeghers syndrome: pathobiology, pathologic manifestations, and suggestions for recommending genetic testing in pathology reports. *Surg Pathol Clin*, 2016, 9(2): 243 - 268.
- 19 董喆, 夏伟, 韩肖彤, 等. 宫颈胃型腺癌 2 例报告. *中国微创外科杂志*, 2021, 21(4): 377 - 381.
- 20 Park KJ, Kim MH, Kim JK, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix: magnetic resonance imaging features, clinical outcomes, and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(6): 1203 - 1210.
- 21 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. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 13 - 19.
- 22 宗丽菊, 成宁海, 张明, 等. Peutz-Jeghers 综合征伴子宫颈腺癌二例并文献复习. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(9): 630 - 632.
- 23 Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma: an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(11): 1449 - 1457.
- 24 Kojima A, Shimada M, Mikami Y, et al. Chemoresistance of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: a study of the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(1): 99 - 106.
- 25 邢艳, 邹运, 吴玉梅. 宫颈胃型腺癌 18 例研究分析. *中国微创外科杂志*, 2021, 21(11): 1001 - 1005.
- 26 Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2): 223 - 262.
- 27 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf) (Accessed on July 27, 2020).

(收稿日期: 2021 - 08 - 22)

(修回日期: 2021 - 12 - 05)

(责任编辑: 王惠群)