

· 临床研究 ·

25 例子宫非典型息肉样腺肌瘤的临床特征分析

宋菁华 郭红燕* 韩 钦 于 博

(北京大学第三医院妇产科, 北京 100191)

【摘要】 目的 探讨子宫非典型息肉样腺肌瘤 (atypical polypoid adenomyoma, APA) 的临床病理特征及诊疗方案。方法 回顾性分析 2010 年 1 月 ~ 2022 年 1 月我科收治 25 例 APA 的临床资料, 宫腔镜手术后 18 例保守治疗, 7 例手术治疗, 随访预后情况。结果 宫腔镜下完整切除宫腔内病灶 25 例。术后病理均为 APA, 其中 8 例合并子宫内膜不典型增生, 7 例合并子宫内膜样癌, 2 例合并子宫内膜息肉, 1 例合并子宫颈息肉。18 例宫腔镜手术后进行保守治疗, 7 例宫腔镜手术后切除子宫 (3 例行腹腔镜全子宫切除 + 双侧附件/双侧输卵管切除术, 4 例行腹腔镜全子宫切除 + 双侧附件切除 + 盆腔淋巴结切除 + 腹主动脉旁淋巴结活检术)。24 例术后随访 (42.8 ± 28.7) 月, 1 例宫腔镜术后 (接受保守治疗) 76 个月因多发子宫肌瘤行腹腔镜全子宫切除 + 双侧输卵管切除术, 余 23 例均无异常。结论 APA 多发生于育龄期女性, 需通过病理学确诊。APA 恶性潜能低, 有生育要求者可进行保守性宫腔镜手术治疗, 术后密切随访。全子宫切除术是无生育要求的 APA 患者首选治疗方案。

【关键词】 子宫非典型息肉样腺肌瘤; 宫腔镜

文献标识: A 文章编号: 1009 - 6604 (2023) 10 - 0731 - 05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2023.10.003

Clinical Feature Analysis of 25 Cases of Atypical Polypoid Adenomyoma Song Jinghua, Guo Hongyan, Han Qin, et al.

Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Guo Hongyan, E-mail: bsysghy@163.com

【Abstract】 Objective To study clinical pathological characteristics and diagnosis and treatment of atypical polypoid adenomyoma (APA). Methods A retrospective study was made on 25 patients with APA in our department from January 2010 to January 2022. After hysteroscopic surgery, 18 cases were treated conservatively and 7 cases were treated surgically. The prognosis was followed up. Results All the 25 patients underwent complete hysteroscopic resection of intrauterine lesions. The postoperative pathology was APA, including 8 cases with endometrial dysplasia, 7 cases with endometrial cancer, 2 cases with endometrial polyp, and 1 case with cervical polyp. Conservative treatment was performed in 18 cases and hysterectomy was performed in 7 cases (3 cases of laparoscopic hysterectomy plus bilateral adnexectomy/salpingectomy, 4 cases of laparoscopic hysterectomy plus bilateral adnexectomy plus pelvic lymph node resection plus para-aortic lymph node biopsy). A total of 24 cases were followed up for (42.8 ± 28.7) months after surgery. One case underwent laparoscopic hysterectomy plus bilateral salpingectomy for multiple uterine myoma after conservative treatment for 76 months. And the other 23 cases were normal. Conclusions APA usually occurs in women of childbearing age, and its diagnosis is based on pathological morphology. APA has a low malignant potential, and those who have fertility requirements can undergo conservative hysteroscopy treatment and close follow-ups. Total hysterectomy is the treatment of choice for APA patients without fertility requirements.

【Key Words】 Atypical polypoid adenomyoma; Hysteroscopy

子宫非典型息肉样腺肌瘤 (atypical polypoid adenomyoma, APA) 是一种含有平滑肌和纤维组织的

间质内嵌不规则增殖内膜腺体的子宫肿瘤, 存在恶变潜能。目前病因不明, 标准的治疗方案及随访尚

* 通讯作者, E-mail: bsysghy@163.com

无共识,也暂无前瞻性临床研究。本文回顾性分析我院 2010 年 1 月~2022 年 1 月 25 例 APA 的临床资料,对临床特点、治疗方案及复发情况进行分析。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 25 例,年龄 21~60 岁, (34.3 ± 6.4) 岁。主要临床表现:异常子宫出血 20 例,包括月经紊乱 8 例,经期延长 5 例,经量增多 4 例,经间期出血 3 例;同房后出血 1 例;绝经后出血 2 例;无明显症状、体检超声提示宫腔内异常回声或子宫内膜增厚 2 例。妇科查体:3 例子官增大如孕 6~10 周,均合并子宫肌瘤;22 例妇科查体无明显异常。盆腔超声检查:子宫腔或宫颈管内异常回声 14 例,子宫内膜增厚或回声不均 11 例;子宫内膜可见少量血流信号 10 例;子宫肌瘤 6 例(单发肌壁间肌瘤 2 例,单发浆膜下肌瘤 1 例,多发子宫肌瘤 3 例),直径 0.8~5 cm,数目 1~3 个;卵巢良性肿瘤 1 例,直径 2.5 cm;双侧卵巢多囊样改变 3 例。合并不孕症 6 例(原发性不孕 4 例,继发性不孕 2 例),原发性高血压 2 例,糖尿病 1 例,甲状腺功能亢进 1 例。既往行宫腔镜子宫内膜息肉/宫颈息肉切除术 3 例。

1.2 方法

均行宫腔镜检查+宫腔内占位病变切除。宫腔镜检查为日本 Olympus 光学株式会社 6.5 mm 诊断用硬性宫腔镜,宫腔电切镜为日本 Olympus 光学株式会社 9 mm 等离子双极电切系统。术前 15~20 min 间苯三酚 80 mg 静脉滴注。静脉全身麻醉。取膀胱截石位,常规消毒铺巾,放置窥阴器,0.5% 碘伏溶液消毒阴道及宫颈,Hegar 扩张器逐号扩张宫颈管至 10 号,等离子双极宫腔镜电切系统环形电极完整切除宫腔内病灶,并全面刮取子宫内膜。灌流液采用生理盐水,膨宫压力 80~100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),流速 260~300 ml/min,电切功率 200 W,电凝功率 120 W。将全部组织送病理检查。根据宫腔镜术后病理结果,结合患者年龄、生育愿望等制定后续治疗方案。患者有保留子宫或者生育愿望可考虑药物保守治疗,常用药物包括高效孕激素(醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮)、孕激素(地屈孕酮、黄体酮胶囊)、口服短效避孕药(妈富

隆、优思明)等,定期复查宫腔镜。如果连续 2 次病理结果评估子宫内膜无异常,不再定期行宫腔镜检查,门诊定期随诊,观察月经情况及复查超声。患者无保留子宫愿望可考虑行子宫切除术。

2 结果

2.1 宫腔镜手术

23 例病变位于宫腔内,其中 19 例位于宫底(图 1),4 例位于宫腔下段;1 例病变位于宫颈管;1 例宫腔及宫颈管均存在病变。19 例为单发息肉样赘生物,其中 2 例病变表面可见丰富血管,1 例病变表面可见粗大的异型血管,病变直径 0.5~5.5 cm, (2.54 ± 1.53) cm;6 例为多发息肉样赘生物或子宫内膜不均匀增厚,其中 1 例病变表面可见丰富血管,2 例病变表面可见粗大的异型血管,病灶直径 0.5~5.0 cm, (2.57 ± 1.77) cm。手术时间 5~30 min, (17.9 ± 5.9) min;术中出血 2~10 ml, (3.12 ± 1.95) ml。宫腔镜手术顺利,无并发症发生。

2.2 病理诊断

25 例病理均为 APA(图 2),其中 8 例合并子宫内膜不典型增生,7 例合并子宫内膜样癌,2 例合并子宫内膜息肉,1 例合并宫颈息肉。

2.3 宫腔镜术后治疗

18 例保守治疗:年龄 21~37 岁, (30.9 ± 4.1) 岁。13 例有生育愿望。6 例合并子宫内膜非典型增生,3 例合并子宫内膜样癌(2 例高分化子宫内膜样癌,1 例高-中分化子宫内膜样癌);口服高效孕激素(醋酸甲羟孕酮 250 mg/d 或醋酸甲地孕酮 160 mg/d)治疗 3 个月,行宫腔镜检查+分段诊刮术,病理提示子宫内膜部分腺体萎缩,间质蜕膜样变,符合药物性子宫内膜,继续高效孕激素治疗,3 个月后再次复查宫腔镜检查+分段诊刮术,子宫内膜均无异常。其余 9 例:月经后半周期口服孕激素(地屈孕酮/黄体酮胶囊)10~14 d 4 例,口服短效避孕药(妈富隆/优思明)3 例,未药物治疗定期随访 2 例。均间隔 3~6 个月行宫腔镜检查+分段诊刮术,子宫内膜均无异常。

7 例手术治疗:年龄 38~60 岁, (43.8 ± 5.7) 岁。3 例行腹腔镜全子宫切除+双侧附件/双侧输卵管切除术,其中 2 例合并子宫内膜非典型增生,1 例合并子宫肌瘤。4 例行腹腔镜全子宫切除+双

侧附件切除 + 盆腔淋巴结切除 + 腹主动脉旁淋巴结活检术,均合并子宫内膜样癌(1 例高分化子宫内膜样癌,1 例高 - 中分化子宫内膜样癌,1 例中分化子宫内膜样癌,1 例中 - 低分化子宫内膜样癌),根据子宫内膜癌美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南术后相应辅助治疗。

2.4 随访

失访 1 例(接受手术治疗者),24 例术后随访 12 ~ 142 个月, (42.8 ± 28.7) 月。有生育愿望 13 例;宫腔镜术后妊娠 10 例,其中自然妊娠 4 例,促排

卵治疗或辅助生殖技术助孕成功妊娠 6 例,其中 3 例合并子宫内膜样癌均行辅助生殖技术助孕成功妊娠;辅助生殖技术助孕失败放弃生育 3 例,其中合并异常子宫出血 - 排卵障碍 2 例[口服孕激素后半周期治疗 1 例,放置左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel releasing intrauterine system, LNG-IUS)1 例]。1 例接受保守治疗者宫腔镜术后 76 个月因多发子宫肌瘤行腹腔镜全子宫切除 + 双侧输卵管切除术。其余保守治疗的 4 例(包括未药物治疗 2 例),无生育愿望,术后定期随访均无异常。6 例手术治疗后随访无异常。

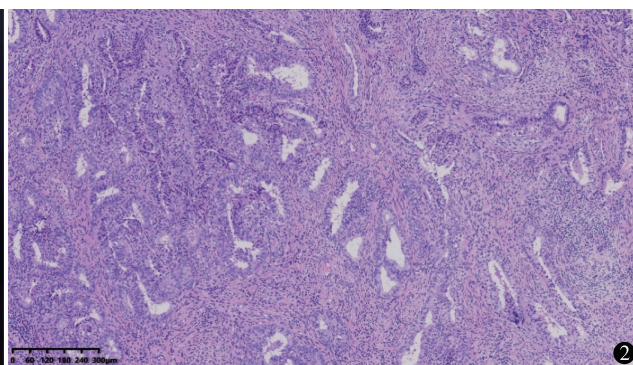
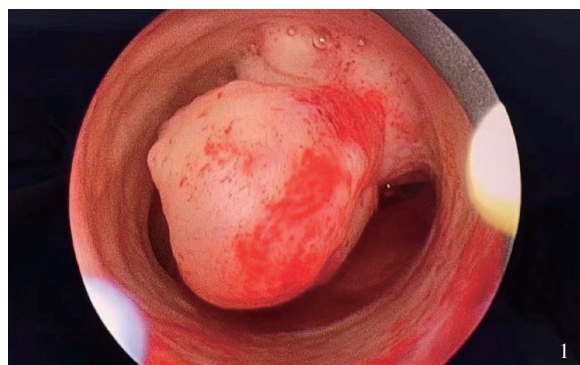


图 1 宫腔镜见病变位于宫腔左前壁,单发,大小约 2.0 cm × 1.0 cm,形态欠规则

图 2 显微镜下见子宫内膜局灶腺体呈非典型性增生伴桑葚样化生,周围绕以增生的纤维肌性组织,符合 APA(HE 染色 × 10)

3 讨论

3.1 临床特点

APA 通常发生在育龄期女性,但也可发生于绝经后妇女。本研究生育年龄患者居多,年龄 (34.3 ± 6.4) 岁,其中绝经前 23 例(92.0%),绝经后 2 例(8.0%)。本组 25 例 APA 合并不孕症 6 例,不孕症发生率 24.0%(6/25)。Zhu 等^[1]报道 39 例 APA 合并不孕症 12 例(30.8%),本组合并不孕症 6 例(24.0%)。本组最常见的临床表现为异常子宫出血(20/25,80.0%),其次为无明显症状、体检超声提示宫腔内异常回声或子宫内膜增厚(2/25,8.0%),其他症状如腹痛、阴道分泌物异常等较罕见。本研究结果与既往研究^[2-4]一致。

3.2 诊断及鉴别诊断

虽然所有患者均行阴道或腹部超声检查,但宫腔镜手术前很难对 APA 进行诊断及鉴别诊断。宫

腔镜检查需要全面评估子宫内膜,术中应仔细观察子宫内膜厚度、质地、血管形态及宫腔内有无占位性病变。根据 APA 患者宫腔镜检查结果,APA 病变通常发生在子宫底,也可见于子宫下段或宫颈管。病变通常为单发,偶有多发,病灶直径 0.1 ~ 6.5 cm。APA 的外观形态与子宫内膜息肉、宫颈息肉或子宫黏膜下肌瘤相似,颜色多为黄褐色或灰白色,边界清晰,质地中等,带蒂或蒂宽,凸向宫腔,表面可能有丰富、粗大血管^[1,5]。然而,宫腔镜无法准确区分 APA 与子宫内膜息肉,APA 均需术后病理检查确诊^[6,7]。

3.3 病理特征

根据世界卫生组织 2020 年第 5 版女性生殖肿瘤分类,APA 被归类为混合性上皮 - 间叶肿瘤^[8]。组织学上,APA 由结构复杂、细胞具有非典型性的子宫内膜腺体和平滑肌瘤或纤维肌瘤性间质组成。腺体结构复杂,大小不一,疏密不等,腺上皮细胞具有不典型性,细胞核大、深染,排列极向紊乱,常伴有

鳞状化生,局灶可能出现类似分化好的腺癌样结构,其周围间质为富于细胞的平滑肌或纤维平滑肌组织^[9]。本组 25 例病理组织均具有这些特征,符合 APA 的诊断标准。

近年来,越来越多的研究探讨 APA 的免疫表型和免疫组化模式,以发现更多有针对性的鉴别诊断标志物。研究结果显示,ER 和 PR 在 APA 腺体中广泛表达,Ki-67 有不同程度的表达。APA 间质成分中 α -SMA 和 SATB2 强阳性,CD10 阴性或部分阳性,h-caldesmon 阴性或局灶阳性^[7,10,11]。p16 是另一个主要的间质标记物,在大多数 APA 间质成分中呈弥漫阳性^[6]。

3.4 恶变

虽然 APA 以前被认为是良性病变,但越来越多的研究表明 APA 具有恶性潜能。APA 可以和子宫内膜不典型增生或子宫内膜癌共存^[12]。本组宫腔镜术后病理提示 APA 合并子宫内膜样癌 7 例(28.0%),明显高于国外文献报道,导致此结果最可能的原因是本研究病例数较少。如何识别具有恶性潜能的 APA? 首先,APA 和子宫内膜癌有许多相同的危险因素,包括肥胖、糖尿病、高血压和雌激素刺激^[2,5]。共同的危险因素可能导致了这两种疾病的发生。其次,与子宫内膜不典型增生或子宫内膜癌相关的分子改变可用于 APA 恶性潜在风险分层,因为这 2 种病变具有相似的分子改变。已知的异常包括错配修复蛋白缺失、MLH-1 启动子高甲基化及 PTEN 表达缺失^[13,14]。此外,在一些 APA 患者中也发现了 CTNNB1 和 KRAS 基因突变^[13,15]。然而,从 APA 发展到癌症的分子遗传机制在很大程度上仍然未知,需要进一步探索。Longacre 等^[16]在组织形态学上发现 55 例 APA 中有 25 例的结构复杂性与分化良好的子宫内膜腺癌难以区分,因此提出将腺体复杂程度显著(结构指数高)的 APA 命名为“低恶性潜能 APA”(APA of low malignant potential, APA-LMP),以强调其侵犯子宫肌层的潜在风险及与子宫内膜癌的关联。但目前该方案尚未在临床上得到进一步推广。因此,评估危险因素、分子或遗传改变以及形态学可以帮助我们识别 APA 恶性潜能,从而指导临床治疗。

3.5 治疗

目前,尚无 APA 的标准治疗方案,可根据患者

年龄、婚姻状况、生育要求、个人情况及术后病理结果等制定个体化治疗方案^[9,12]。建议绝经期或围绝经期 APA 患者行全子宫切除术。如果患者年轻或希望保留生育功能或保留子宫,可选择保留生育功能的治疗方案但术后严密随访。

目前,宫腔镜被广泛应用于 APA 的保守治疗。Di SpiezioSardo 等^[17]描述的“四步诊疗法”具有最低的疾病进展和复发率,包括步骤 1:APA 病变完全切除;步骤 2:切除病变邻近的子宫内膜;步骤 3:切除病变处浅表肌层组织;步骤 4:其他部位子宫内膜多点活检。因此,“四步诊疗法”对于希望保持生育功能的 APA 患者是一个很好的治疗选择。本组 18 例有生育要求者接受宫腔镜保守性手术,均无复发。

雌激素的持续刺激和孕激素的缺乏可能是 APA 的主要病理机制。APA 的腺体成分 ER 和 PR 呈强阳性,提示激素治疗可能对 APA 患者具有保护作用。药物特别是孕激素,虽不是一线治疗,但可以防止 APA 复发^[12]。最常见的保守治疗方法包括醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮和 LNG-IUS。

3.6 随访

接受保守治疗的 APA 患者有较高的复发率和子宫内膜癌发生率。一旦患者被诊断为 APA,需要进行长期随访,但各项研究的随访模式和持续时间各不相同。考虑到 APA 复发、进展和合并子宫内膜不典型增生、子宫内膜癌的风险,建议行基于病理学的密切随访。Nomura 等^[18]研究显示宫腔镜术后 2~5 年是 APA 复发或恶变的高峰期,建议术后密切随访 5 年,前 2 年每 3 个月行经阴道超声检查、刮宫或宫腔镜活检,此后 3 年每 4~6 个月行经阴道超声检查,此后每年行经阴道超声检查。此外,如果患者在随访期间出现异常子宫出血、宫腔占位性病变等症状,应同时进行宫腔镜检查 and 子宫内膜活检。

APA 是一种少见的发生于育龄期女性的子宫肿瘤。异常子宫出血和不孕是 APA 的主要临床症状。妇科超声检查只能用于对子宫状况的初步评估,建议在宫腔镜下进行子宫内膜病理学检查。免疫组织化学标记物的检测有助于 APA 的诊断和鉴别诊断。虽然 APA 组织学上是良性疾病,但有复发和恶变的倾向。因此,子宫切除术是围绝经期及绝经后女性的首选治疗方案。对于希望保留生育功能的 APA 患者,宫腔镜手术完全切除病变是首选治疗

方案,术后需密切随访,定期进行妇科超声、宫腔镜检查 and 子宫内膜活检。本研究为回顾性研究,且样本量小,保守治疗方案不统一,对于 APA 的发病机制及治疗方案仍需要前瞻性、长期、大样本临床研究进一步验证。

参考文献

1 Zhu H, Bai T, Tian Z, et al. A clinicopathological study of 39 cases of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *Gynecol Obstet Clin Med*,2021,1:138 – 143.

2 王 欣,金 佟,郭银树. 子宫非典型息肉样腺肌瘤 49 例临床分析. *中国微创外科杂志*,2020,20(10):887 – 890.

3 Ma B, Zhu Y, Liu Y. Management of atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A single center’s experience. *Medicine*, 2018,97:e0135.

4 Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Management of women with atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A quantitative systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2019,98:842 – 855.

5 Wang X, Guo Y. Clinical analysis of 44 cases of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *BMC Womens Health*,2022,22(1):60.

6 Kihara A, Amano Y, Yoshimoto T, et al. Stromal p16 expression helps distinguish atypical polypoidadenomyoma from myoinvasiveendometrioid carcinoma of the uterus. *Am J Surg Pathol*, 2019,43:1526 – 1535.

7 Lu B, Yu M, Shi H, et al. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A reappraisal of the clinicopathological and immunohistochemical features. *Pathol Res Pract*,2019,215:766 – 771.

8 Kathrin HA, Brambs CE, Hill Er G, et al. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2021,81:1145 – 1153.

9 Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Immunophenotype of atypical polypoid adenomyoma of the uterus: Diagnostic value and insight on pathogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2020,28:646 – 653.

10 McCluggage WG, Van de Vijver K. SATB2 is consistently expressed in squamous morules associated with endometrioid proliferative lesions and in the stroma of atypical polypoid adenomyoma. *Int J Gynecol Pathol*,2019,38:397 – 403.

11 Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, et al. Significance of stromal markers in atypical polypoid adenomyoma. *Pathol Res Pract*, 2020,216:153133.

12 Mikos T, Tsolakidis D, Grimbizis GF. Clinical presentation and management of atypical polypoid adenomyomas: Systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2019,236:14 – 21.

13 Němejcová K, Kenny SL, Laco J, et al. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: an immunohistochemical and molecular study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*,2015,39:1148 – 1155.

14 Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Loss of PTEN expression as diagnostic marker of endometrial precancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019,98:275 – 286.

15 Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Immunohistochemical nuclear expression of β -catenin as a surrogate of CTNNB1 Exon 3 mutation in endometrial cancer. *Am J Clin Pathol*,2019,151:529 – 538.

16 Longacre TA, Chung MH, Rouse RV, et al. Atypical polypoidadenomyofibromas (atypical polypoidadenomyomas) of the uterus. A clinicopathologic study of 55 cases. *Am J Surg Pathol*, 1996,20(1):1 – 20.

17 Di Spiezio Sardo A, Mazzon I, Gargano V, et al. Hysteroscopic treatment of atypical polypoid adenomyoma diagnosed incidentally in a young infertile woman. *Fertil Steril*,2008,89(2):456. e9 – e12.

18 Nomura H, Sugiyama Y, Tanigawa T, et al. Long-term outcomes of fertility-sparing treatment of atypical polypoid adenomyoma with medroxyprogesterone acetate. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293: 177 – 181.

(收稿日期:2023 – 05 – 05)

(修回日期:2023 – 09 – 13)

(责任编辑:李贺琼)