

子宫腺肌病恶变再认识*

郭银树**

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

中图分类号:R71;R6

文献标识:C

文章编号:1009-6604(2025)04-0193-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2025.04.001

子宫腺肌病是妇科常见的良性疾病,多见于 30~50 岁。随着对子宫腺肌病研究的不断深入,子宫腺肌病恶变(endometrial cancer arising in adenomyosis, EC-AIA)受到重视。EC-AIA 患病率低,多为病例报道,但 EC-AIA 仍是威胁女性健康的临床问题,重要的是 EC-AIA 没有特异性症状和有效辅助检查手段,临床诊断困难,不易早期发现且容易漏诊、误诊和延迟诊断,需要不断总结再认识。

1 高危因素及发病机制

Machida 等^[1]文献检索获得 46 例 EC-AIA,年龄(58.9±9.9)岁,而 2 个研究所 350 例行分期手术证实的子宫内膜癌合并腺肌症(endometrial cancer coexisting with adenomyosis, EC-A)年龄为(53.8±0.55)岁($P=0.002$)。Raffone 等^[2]的系统评价包括 31 篇文章共 37 例 EC-AIA,年龄(57.9±9.2)岁,27 例有月经史记录者中 23 例(85%)处于绝经期。此外,激素替代治疗史、伴发子宫平滑肌瘤和(或)良性子宫内膜增生均与 EC-AIA 有关^[3,4],月经初潮早且周期短、早育、多产、人工流产、服用他莫昔芬史^[5]以及子宫内膜癌的高危因素包括肥胖、高血压、高胰岛素血症^[6,7]等也是 EC-AIA 的高危因素。

EC-AIA 发病机制尚不清楚。由于子宫腺肌病具有组织侵袭、快速增殖、血管生成以及远处转移等类似子宫内膜癌的生物特征,因此子宫腺肌病与子宫内膜癌之间可能存在联系^[8]。子宫腺肌症和子宫内膜癌共同的机制包括激素、生长因子、基因突变、炎症、免疫系统失调^[7]。雌激素主要通过

胞内的雌激素受体相结合,激活下游一系列信号通路,如 PI3K/AKT/mTOR 通路,该通路的过度激活能够抑制细胞凋亡,促进细胞无限增殖,为恶变的发生奠定基础。同时,雌激素还能上调血管内皮生长因子等血管生成相关因子的表达,为肿瘤细胞的生长提供充足的营养支持,促进肿瘤血管生成,助力恶变组织的浸润与侵袭。p53 是一种肿瘤抑制基因,p53 蛋白通过调节细胞周期避免癌变发生,p53 基因突变后失去对细胞生长、凋亡和 DNA 修复的调控作用,p53 基因由抑癌基因转变为癌基因^[9]。Yoshida 等^[10]在 689 例子宫内膜癌中鉴定出 3 例 EC-AIA,其中 2 例癌组织中 p53 弥漫性强表达。磷酸酶张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)基因是重要的肿瘤抑制基因,其突变或缺失在恶变进程中频繁出现。PTEN 能够通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,调控细胞的生长、增殖与凋亡。一旦 PTEN 基因发生突变,该抑制作用失效,细胞便加速增殖并向恶性转化。子宫腺肌病可出现 PTEN 基因缺失,促进细胞侵袭和转移,增加恶变风险^[10]。此外,子宫腺肌病出现错配修复基因(如 MLH1、MSH2 等)突变,会引发 DNA 错配修复功能障碍,致使细胞基因组稳定性下降,基因突变不断累积,极大地增加了恶变的可能性^[11]。

2 临床诊断

2.1 临床症状

EC-AIA 没有特异性临床症状,往往被忽视而延误诊断。EC-AIA 主要的临床症状是异常子宫出血、

* 基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7232063)

** 通讯作者,E-mail:dgl1308@ccmu.edu.cn

腹痛、不孕症和贫血,约 35% 无典型症状^[12,13],术前做出正确诊断是有难度的^[14]。Raffone 等^[2]的系统评价包括 37 例 EC-AIA,最常见的临床表现为异常子宫出血(40.5%)和盆腔痛(27%),21.6% 无症状,提醒临床医生对有上述表现的子宫腺肌病,应选择辅助检查确定有无恶变;术前诊断子宫肉瘤 12 例(32.4%),非典型肌瘤 6 例(16.2%),卵巢癌 6 例(16.2%),肌瘤和(或)腺肌瘤 8 例(21.6%),子宫内癌 2 例(5.4%),3 例(8.1%) 术前未发现病变,均未在术前明确诊断。如遇绝经后阴道出血、子宫肿块短期内迅速增大、CA125 水平升高,尤其当子宫腺肌病的病史很长时,应提高警惕。

2.2 辅助检查

2.2.1 宫腔镜活组织检查或诊断性刮宫

EC-AIA 的最常见症状是异常子宫出血,因此宫腔镜活组织检查或诊断性刮宫是重要的辅助诊断手段。但只有当恶变的异位内膜累及在位于子宫内膜时,活组织检查才会发现病变^[15],并常误认为原发的子宫内膜癌^[16]。Chikumi 等^[17]报道一例 63 岁 EC-AIA,子宫内膜细胞学检查阳性,MRI 提示子宫内膜癌的小病灶,伴浅层浸润和子宫腺肌病,而子宫内膜活检仅显示化生,密切随访,重复活检未发现恶性肿瘤,初次就诊后 19 个月行诊断性全子宫切除术,病理证实为 EC-AIA。EC-AIA 多发生于宫体,正常位置的子宫内膜多不受累,宫腔镜活组织检查或诊断性刮宫往往会漏诊,应定期和及时选择影像学检查。

2.2.2 彩色多普勒超声

王海静等^[16]报道的 9 例 EC-AIA 中,6 例经阴道彩色多普勒超声提示子宫腺肌症,其中 4 例同时存在内膜回声异常,1 例提示内膜癌变,认为超声对于 EC-AIA 的诊断价值有限,除非病灶侵及子宫内膜。经阴道超声可以识别出类似于肌瘤的肿瘤样形成,但伴有囊性变性,并且可以观察到毛玻璃回声^[18]。但由于此超声不具特异性,且 EC-AIA 临床罕见,医生缺乏经验,超声的异常表现往往被医生忽视,而致延误诊断。

2.2.3 MRI

EC-AIA 的典型 MRI 表现尚未明确。Nakai 等^[19]报道 6 例子宫腺肌病伴腺体增生的 MRI 表现:T2WI 均显示子宫内膜增厚和子宫肌层高信号区域,并且从子宫内膜病灶到肌层广泛分布着连续的高信号区域,在肌层中,高信号区域被肌肉中的低信号带网格分割,称为“网中之鱼”外观,并提出子宫腺肌病 MRI 高信号区域数量增加或扩大,可能是

由于腺体组织增多、蜕膜化、出血、水肿或恶性转化所致,应引起临床医生关注。Izumi 等^[20]分析自己的 1 例和文献报道的 8 例 EC-AIA 的 MRI 表现,将其分为 3 种类型:①T2WI 显示子宫壁增厚伴不能明确意义的高信号;②T2WI 显示子宫壁清晰明确的高信号肿块;③附着于子宫浆膜下的囊性肿块内有实性乳头状突起,囊性成分在 T1WI 和 T2WI 上呈高信号,实性乳头状突起在 T1WI 上增强。目前国内 MRI 不是常规检查手段,但是对于绝经后反复阴道出血或超声提示“毛玻璃回声”的子宫腺肌病患者,有必要定期行 MRI 检查,以便早期发现 EC-AIA。

3 病理诊断

EC-AIA 诊断的金标准是病理诊断。Colman 等^[21]1959 年提出其病理学诊断标准:①子宫内膜和盆腔其他部位无恶性病变存在;②确定恶性病变起源于子宫腺肌病病灶处的上皮或间质,而非其他部位恶性病变侵犯;③恶变病灶周围证实有子宫腺肌病存在的证据,或找到子宫内膜腺体或间质细胞。Chao 等^[22]在上述基础上提出病理诊断中有证据表明腺体结构由良性转变为恶性,证明 EC-AIA 是由腺肌灶内子宫内膜转化引起的。王海静等^[16]报道 9 例 EC-AIA 临床病理分析,提出 EC-AIA 的病理诊断要求异位子宫内膜病灶周围可以找到向癌变发展的连续病理变化(复杂性增生、非典型增生),需要与子宫内膜癌累及腺肌症进行鉴别诊断,其中 6 例在位于子宫内膜癌变,但 9 例标本共同特点是在腺肌病的病灶中可以观察到腺体从复杂性增生、非典型增生到癌变的连续过程,因此确诊为 EC-AIA。子宫内膜癌与子宫腺肌病共存(EC-A)并肌层浸润与 EC-AIA 容易混肴,以上诊断标准可以对二者进行鉴别。除此之外,EC-AIA 免疫组化显示 CD44、CD133 和 CD10 表达,CK7(细胞角蛋白)、p53、Pax8 蛋白和 Ki67 阳性,孕激素和雌激素受体阳性^[18]。

EC-AIA 病理类型主要为子宫内膜样腺癌,其次为透明细胞癌、浆液性癌和低分化腺癌^[1,3,23-25]。EC-AIA 起源于子宫腺肌病肌层内的异位内膜,其癌灶累及肌层,因此 FIGO 分期至少为 I B^[12]。与单纯子宫内膜癌相比,EC-AIA 似乎更倾向于低分期、低组织学分级^[3]。Sun 等^[26]检索文献获得 56 例 EC-AIA,FIGO I 期 32 例(57.1%),II 期 1 例(1.8%),III 期 11 例(19.6%),IV 期 6 例(10.7%),

未提及 6 例。

由于 EC-AIA 的临床特点,宫腔镜检查或诊断性刮宫常为阴性结果,EC-AIA 的病理诊断会被延迟,常在子宫腺肌病全子宫切除术后意外发现。术中局部病灶或全子宫切除的快速冰冻病理有助于明确诊断,但需要临床医生提高对 EC-AIA 临床特征的重视及影像学异常的认识,以提高术中冰冻病理检查的送检率,尽量获得术中诊断。

4 治疗和预后

4.1 治疗

EC-AIA 采用手术为主、化疗和放疗为辅的综合治疗,放化疗的具体方案需结合患者高危因素确定。手术范围建议为全子宫、双侧输卵管和卵巢以及盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除,必要时术后辅以紫杉醇和卡铂联合化疗^[27]。李东林等^[5]的综述建议采用扩大全子宫切除+双附件切除+盆腔淋巴结切除术,术后辅以紫杉醇+顺铂化疗。Liu 等^[28]报道的 1 例行腹腔镜全面分期手术,术后辅以紫杉醇+顺铂化疗。

Sun 等^[26]的 meta 分析共纳入 38 项研究 56 例 EC-AIA,其中 44 例有预后结果,Kaplan-Meier 曲线显示,与未接受淋巴结切除术(16 例)相比,接受淋巴结切除者(28 例)具有更好的无进展生存率(progression-free survival, PFS) ($P = 0.016$),但总生存率(overall survival, OS)无显著差异($P = 0.393$),多变量 Cox 回归分析显示淋巴结切除术是 PFS 的独立保护因素($HR = 0.13, 95\% CI: 0.020 \sim 0.930, P = 0.042$),建议对于因良性病行子宫切除术后诊断为 EC-AIA 者,行补充淋巴结清扫术。Yang 等^[29]报道 2 例 EC-AIA,1 例子宫切除术中快速冰冻病理学诊断为 EC-AIA,行双侧输卵管卵巢切除、盆腔淋巴结清扫术,术后放疗和化疗,另一例经阴道子宫切除术后病理确诊 EC-AIA,补充腹腔镜双附件切除和淋巴结清扫术,术后放疗,2 例均为 FIGO I B 期,分别随访 9、10 年,无复发转移。因此,术前或术中明确诊断 EC-AIA 者,手术可一步到位;对于术后明确 EC-AIA 诊断而手术范围不足者,建议补充手术。

4.2 预后

EC-AIA 预后需要同单独的子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)和 EC-A 相比较。

EC-A 大多为子宫内膜样腺癌,极少数为高分化

腺癌、透明细胞癌及其他类型的癌^[30]。多项研究^[12,31,32]表明,与 EC 相比,EC-A 临床分期更早,组织分化程度更高,肌层及淋巴脉管浸润更少,无病生存率(disease-free survival, DFS)、总生存率(overall survival, OS)和疾病特异性生存率(disease specific survival, DSS)差异无统计学意义,EC-A 不是预后风险因素,也不会影响生存结局,甚至认为 EC-A 可以考虑作为子宫内膜癌预后良好的独立预测因素^[12,32]。

但 EC-AIA 生存预后较差。Machida 等^[1]比较文献检索 46 例 EC-AIA 和 2 个研究所 350 例 EC-A,结果显示,2 组肿瘤分级、分期和淋巴结转移风险相似($P > 0.05$),EC-AIA 更多出现非子宫内膜样组织学类型[23.9% (11/46) vs. 14.9% (52/350), $P = 0.002$]和深肌层肿瘤浸润[51.6% (16/31) vs. 19.4% (68/350), $P < 0.001$],5 年 DFS 显著降低(72.2% vs. 85.5%, $P = 0.001$),控制年龄、组织学、肿瘤分级和分期后,EC-AIA 仍然是 DFS 降低的独立预后因素($HR = 2.87, 95\% CI: 1.44 \sim 5.70, P = 0.031$)。但 Chao 等^[22]回顾性分析 1301 例子宫切除病理确诊为子宫内膜样癌患者,其中 FIGO I A 期不合并腺肌症 1043 例,EC-A 230 例,EC-AIA 28 例,结果显示,EC-AIA 表现出更有利的组织学预后因素,如细胞分化 I 级占比高[分别为 67.69% (706/1043)、76.52% (176/230)、85.71% (24/28), $P = 0.028$],最大径较小[分别为 (23.26 ± 18.02) mm、(20.53 ± 18.06) mm、(18.29 ± 9.03) mm, $P = 0.047$],错配修复蛋白表达较少[分别为 28.46% (251/882)、21.51% (40/186)、14.33% (4/28), $P = 0.047$],而且 EC-AIA 无复发或死亡[复发分别为 3.36% (35/1043)、6.17% (14/227)、0% (0/27),死亡分别为 1.53% (16/1043)、3.96% (9/227)、0% (0/27)]。

由于 EC-AIA 病例较少,多为小样本研究,其生存预后仍需进一步研究。

5 小结

EC-AIA 虽然患病率低,但由于其没有特异性症状,容易延误诊断,多为术后病理诊断确诊。宫腔镜检查、诊断性刮宫及超声检查不易发现早期病变,MRI 检查对诊断有一定价值。与 EC 和 EC-A 相比,EC-AIA 预后可能相对较差。因此,应重视 EC-AIA,对其进行更加深入的研究。

参考文献

- 1 Machida H, Maeda M, Cahoon SS, et al. Endometrial cancer arising in adenomyosis versus endometrial cancer coexisting with adenomyosis; are these two different entities? *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295 (6) :1459 – 1468.
- 2 Raffone A, Raimondo D, Maletta M, et al. Endometrial cancer arising in adenomyosis (EC-AIA): a systematic review. *Cancers*, 2023, 15 (4) :1142.
- 3 袁航, 张师前. 子宫腺肌病恶变的诊治及注意事项. *中国计划生育和妇产科*, 2019, 11 (4) :12 – 14.
- 4 Yuan H, Zhang S. Malignant transformation of adenomyosis: literature review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299 (1) :47 – 53.
- 5 李东林, 梁文通. 子宫腺肌病的特殊类型及恶变的诊治. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33 (2) :160 – 163.
- 6 Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer; ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022, 33 (9) :860 – 877.
- 7 Szubert M, Kozirog E, Wilczynski J. Adenomyosis as a risk factor for myometrial or endometrial neoplasms-review. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (4) :2294.
- 8 Raffone A, Travaglino A, Raimondo D, et al. Histological prognostic factors of endometrial cancer in patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Pathobiology*, 2022, 89 (3) :127 – 134.
- 9 段拽林, 魏丽军. 波形蛋白和突变型 P53 在子宫内膜腺癌和浆液性癌中的表达研究. *中国药物与临床*, 2020, 20 (21) :3552 – 3554.
- 10 Yoshida H, Asami Y, Kobayashi-Kato M, et al. Genetic features of endometrioid-type endometrial carcinoma arising in uterine adenomyosis. *Virchows Arch*, 2021, 481 (1) :117 – 123.
- 11 Habiba M, Pluchino N, Petignat P, et al. Adenomyosis and endometrial cancer: literature review. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83 (4) :313 – 328.
- 12 Erkilinc S, Taylan E, Gülseren V, et al. The Effect of adenomyosis in myometrial invasion and overall survival in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28 (1) :145 – 151.
- 13 Stefanko DP, Eskander R, Aisagbonhi O. Disseminated endometriosis and low-grade endometrioid stromal sarcoma in a patient with a history of uterine morcellation for adenomyosis. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2020, 2020 :7201930.
- 14 高阳, 宋誌. 子宫腺肌病恶变的研究进展. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45 (2) :171 – 174.
- 15 Bang YJ, Lee JM, Pyeon SY. Endometrial adenocarcinoma arising in adenomyosis: case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2020, 41 (6) :858 – 862.
- 16 王海静, 王悦, 祝洪澜, 等. 子宫腺肌病恶变 9 例临床病理分析. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18 (5) :388 – 391.
- 17 Chikumi J, Oishi T, Nakaso T, et al. Endometrial cancer arising in adenomyosis that could not be diagnosed by endometrial biopsy: a case report. *Yonago Acta Med*, 2022, 65 (1) :106 – 110.
- 18 Moraru L, Mitranovici MI, Chiorean DM, et al. Adenomyosis and its possible malignancy: a review of the literature. *Diagnostics*, 2023, 13 (11) :1883.
- 19 Nakai Y, Maeda E, Kanda T, et al. Uterine adenomyosis with extensive glandular proliferation: case series of a rare imaging variant. *Diagn Interv Radiol*, 2020, 26 (3) :153 – 159.
- 20 Izumi Y, Yamamoto T, Matsunaga N, et al. Endometrial cancer arising from adenomyosis: case report and literature review of MRI findings. *Radiol Case Rep*, 2020, 15 (4) :427 – 430.
- 21 Colman HI, Rosenthal AH. Carcinoma developing in areas of adenomyosis. *Obstet Gynecol*, 1959, 14 :342 – 348.
- 22 Chao X, Wu M, Ma S, et al. The clinicopathological characteristics and survival outcomes of endometrial carcinoma coexisting with or arising in adenomyosis: a pilot study. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) :5984.
- 23 Baba A, Yamazoe S, Dogru M, et al. Clear cell adenocarcinoma arising from adenomyotic cyst: a case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42 (2) :217 – 223.
- 24 Talwar A, Behera P, Ahuja A, et al. Endometrial serous carcinoma arising from adenomyosis: a clinico-pathological insight. *J Fam Reprod Health*, 2021, 15 (2) :125 – 129.
- 25 Talia KLF, Naaman YM, McCluggage WGF. Uterine adenocarcinoma originating in adenomyosis: report of an extremely rare phenomenon and review of published literature. *Int J Gynecol Pathol*, 2021, 40 (4) :342 – 348.
- 26 Sun Y, Lin S, Wu W, et al. Whether surgical procedure can improve the prognosis of endometrial cancer arising in adenomyosis (EC-AIA)? A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2024, 110 (5) :3072 – 3080.
- 27 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会. 子宫腺肌病诊治中国专家共识. *中华妇产科杂志*, 2020, 55 (6) :376 – 383.
- 28 Liu CH, Chang WH, Liu WM, et al. Serous carcinoma arising from adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56 (5) :706 – 707.
- 29 Yang J, Wang Q, Han X, et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis: two case reports and a literature review. *Front Surg*, 2023, 10 :1142749.
- 30 杨惠娟, 于婷, 韩旭. 子宫腺肌病诊治及其与子宫内膜癌关系的研究进展. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47 (2) :212 – 216.
- 31 丁逸雯, 李莉. 子宫腺肌病与子宫内膜癌相关性的研究进展. *癌症进展*, 2023, 21 (24) :2681 – 2686.
- 32 Aslan K, Sari ME, Yalçın HR, et al. Coexistence of uterine adenomyosis is not associated with a better prognosis in endometrioid-type endometrial cancer. *Ir J Med Sci*, 2020, 189 (3) :835 – 842.

(收稿日期: 2025-01-27)

(修回日期: 2025-03-09)

(责任编辑: 王惠群)