

- bopag: a phase 2 study[J]. Blood, 2022,139(1):34-43.
- [10] Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(1):35-47.
- [11] 张婷,陈洋,李瑞鑫,等.再生障碍性贫血骨髓系肿瘤基因突变靶向测序临床研究[J].临床血液学杂志,2021,34(3):168-171.
- [12] Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring

after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party[J]. N Engl J Med, 1993, 329(16):1152-1157.

[收稿日期 2023-05-13][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

顾蔚,胡海波,朱伟,等.再生障碍性贫血继发恶性实体肿瘤二例[J].中国临床新医学,2023,16(10):1082-1084.

原发性宫颈印戒细胞癌一例

· 病例报告 ·

敖基兴, 张建飞, 刘国华

作者单位: 410004 湖南,长沙珂信肿瘤医院妇瘤科

作者简介: 敖基兴,大学本科,住院医师,研究方向:妇科肿瘤的诊治。E-mail:13574884025@163.com

通信作者: 刘国华,大学本科,学士学位,主任医师,研究方向:妇科肿瘤的诊治。E-mail:976010277@qq.com

[关键词] 原发性; 宫颈印戒细胞癌; 分子标志物检测

[中图分类号] R 737 [文章编号] 1674-3806(2023)10-1084-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.20

1 病例介绍

患者,女,66岁,因“反复阴道排液2个月”于2021年6月13日至长沙珂信肿瘤医院就诊。初诊体格检查发现宫颈上唇一直径约5 cm 肿块,宫颈管呈桶状增粗,质地硬,触之出血。血小板 $319 \times 10^9/L$ 。血浆D-二聚体 $4.52 \mu g/ml$ 。血清肿瘤标志物结果示:鳞状细胞癌抗原(SCC) $3.32 ng/ml$;糖类抗原-199(CA-199) $10.48 IU/ml$;糖类抗原-125(CA-125) $350.20 IU/ml$;癌胚抗原(CEA) $109.30 ng/ml$ 。双下肢静脉彩超检查示:左侧腘静脉及双侧肌肉间静脉低回声物,考虑血栓形成。盆腔MRI检查示:宫颈及宫颈管巨大肿块影,大小约 $8.3 cm \times 5.3 cm \times 4.7 cm$,符合宫颈癌;双侧宫旁未见明显受侵(见图1)。宫颈人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)18型阳性。宫颈液基细胞学检查示意义不明确的非典型鳞状细胞。宫颈活检病理结果示(宫颈3、6、9、12点方位)低分化腺癌,大部分为印戒细胞癌。因患者病理类型特殊,且部分消化道肿瘤标志物增高,为排除消化道来源转移性恶性肿瘤,继续行电子胃镜、肠镜检查,胃镜下胃底息肉样赘生物,镜下活检病理结果示胃底腺息肉;肠镜下未见肠黏膜明显占位性病变。结合患者病史及上述检查,初步诊断为:(1)宫颈印戒细胞癌I B3期;(2)双下肢静脉血栓。经过长沙珂信肿瘤医院多

学科诊疗模式讨论认为,本例患者应积极行根治性手术治疗,且术后需补充治疗;术前可局部给予介入血管栓塞治疗阻断肿瘤血供,并同时行新辅助化疗缩小瘤体。患者合并下肢静脉血栓,为了降低围术期远处器官栓塞风险,术前应处理血栓。综合以上情况,本例患者于2021年6月17日行下腔静脉滤器植入术,术后给予低分子肝素钠皮下注射。于6月18日行子宫动脉造影下栓塞术+灌注化疗术(化疗为TP方案:多西他赛+顺铂)。在介入治疗1周后复查盆腔MRI示:宫颈肿块较前缩小,大小约 $6.9 cm \times 4.3 cm \times 4.1 cm$ 。患者于7月1日完成根治手术(经腹广泛性子宫切除术+双侧附件切除术+盆腔淋巴结清扫术)。术后大体标本可见:宫颈肿块大小为 $6.0 cm \times 4.0 cm \times 2.5 cm$,侵犯宫颈管及宫腔。术后病理结果示:宫颈、宫颈管低分化黏液腺癌,符合印戒细胞癌(见图2)。宫颈浸润深度约1.4 cm(宫颈间质厚约1.5 cm),宫颈管浸润深度约1.0 cm(此处宫颈管深度约1.5 cm),宫颈管腔面见癌组织侵犯,双侧宫旁未见癌,阴道残端未见癌。盆腔淋巴结均未见癌转移。免疫组化结果示:CDX-2、CD10、AFP、CD30、p40、Vimentin、ER、PR、HER-2均为阴性,p16(弥漫2+,见图3)、CK7(弥漫3+)、CK20(灶性+)、Ki-67(阳性指数30%)、CEA(2+)、CK-P(3+)、CK5/6(2+)、

p53(灶 5%+)。四项错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白:MSH2(+)、MSH6(+)、MLH1(+)、PMS2(+),提示 pMMR 状态(微卫星稳定状态)。综上,患者术后明确诊断为宫颈低分化印戒细胞癌 I B3 期。患者术后接受了 1 周期 TC 方案(多西他赛+卡铂)全身静脉化疗,拟定补充盆腔外照射放疗[临床靶体积(CTV)包括:阴道残端、部分阴道、阴道旁组织、原子宫旁及盆腔淋巴引流区,上界 L4 上缘,下界双侧闭孔下缘,

95% 计划靶体积(PTV),46Gy:2Gy/23F]。患者于 2021 年 10 月 18 日开始放疗,由于放疗过程中反复出现“尿频、尿急、尿痛”等副反应,患者拒绝继续放疗,因此实际仅执行 5 次放疗,未能完成全部照射计划。结束治疗后患者于长沙珂信肿瘤医院规律完成复查及随访,目前生化检查及影像学资料仍无疾病进展及复发证据。自患者初诊至 2023 年 4 月,总随访生存时间为 22 个月。

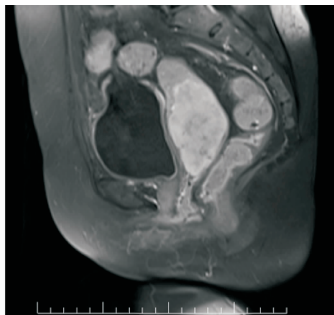


图 1 患者宫颈肿块在盆腔 MRI 的影像学所见

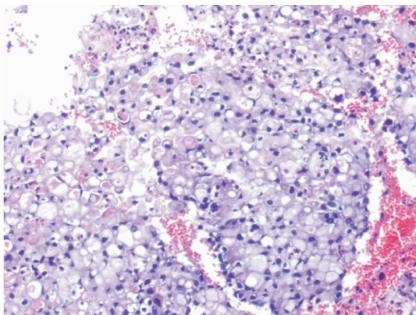


图 2 患者术后组织病理学印戒细胞癌表现图(HE × 50)

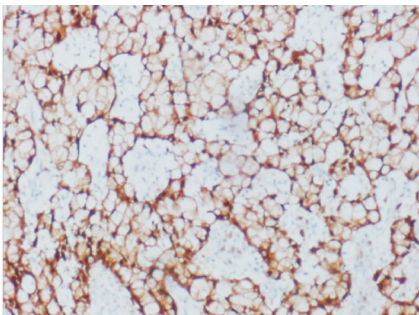


图 3 患者 p16 蛋白的免疫组化染色图(HE × 50)

2 讨论

2.1 宫颈癌是我国最常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一。在组织病理类型上,宫颈鳞癌最为常见且预后最好,约占 80%;宫颈腺癌虽仅占 15%~20%,但其恶性程度高,且近年来发生率呈上升趋势^[1]。2014 年世界卫生组织将宫颈黏液性腺癌分为胃型、肠型及印戒细胞型 3 种类型,其中以原发性宫颈印戒细胞癌(primary cervical signet-ring cell carcinoma, PCSRCC)这类型最为罕见^[2-3]。印戒细胞癌常见于消化道恶性肿瘤(比如胃癌),其余部位多为转移瘤。也有报道自肺癌、乳腺癌、阑尾癌、胆管癌或卵巢癌转移^[4],而 PCSRCC 罕见^[5-6]。自 1990 年报道 PCSRCC 以来^[5],目前国内外已发表的文献较少,缺乏对 PCSRCC 的诊断及治疗经验。

2.2 病理学诊断是宫颈印戒细胞癌诊断的金标准。绝大部分宫颈癌患者的症状为不规则阴道流血或性交后阴道流血,其主要病理类型为鳞癌。除上述症状外,部分宫颈腺癌患者还可出现不规则阴道排液。在已报道文献中,有 2 例主诉为“异常阴道排液”^[7-8]。本例患者主诉“不规则阴道排液 2 个月”就诊,符合既往文献的报道。除此之外,PCSRCC 患者在体格检查、实验室检验及 MRI/CT 等影像学检查等方面,与其他病理类型的宫颈癌患者比较并无特异性差异,增加了 PCSRCC 诊断的难度。

2.3 基于病理诊断的结果,宫颈发现的印戒细胞癌必须与其他部位来源的转移瘤相鉴别^[3],除了采用内

镜手段排除胃肠道原发肿瘤之外(如本例患者),检测 HPV 的感染和生物标记蛋白的表达可为 PCSRCC 的鉴别诊断提供依据^[7]。HPV 16 型和 18 型感染与宫颈癌发生最为密切^[9],以往文献报道中,大部分 PCSRCC 患者为 HPV 18 型阳性^[4,7,9-11]。本例患者亦为 HPV 18 型阳性,推测 HPV 18 型感染可能与 PCSRCC 的发病及进展密切相关,但还需更多样本量研究证实。通过免疫组化检测生物标记蛋白表达量在分子层面为 PCSRCC 的鉴别诊断提供了重要依据。文献提示 p16 可作为一个重要的诊断标志物^[7]。本例患者 p16 表达阳性且范围弥漫,阳性程度高。本例患者 CK20 为阳性表达,ER 及 PR 为阴性表达,与文献^[4,11-13]报道相符合。有文献指出 CDX-2 在 PCSRCC 中为阳性表达^[8,13],而本例患者 CDX-2 为阴性。本例患者的 CK7 为阳性表达,有文献指出胃转移及乳腺转移的宫颈印戒细胞癌中 CK7 亦为阳性表达^[7],故 CK7 无法作为鉴别肿瘤来源的分子标志物。本例检测了 MMR 标志物(MSH2、MSH6、MLH1、PMS2),因 PCSRCC 尚无有效的治疗方案,检查微卫星稳定状态、PDL1 表达量、MMR 标志物及肿瘤突变负荷等基因检测十分重要,为 PCSRCC 患者提供可能的免疫治疗选择。

2.4 PCSRCC 总体预后较差,从现有报道文献来看,预后与患者国际妇产科学联合(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期相关^[14]。PCSRCC 的治疗主要依据鳞癌、腺癌、腺鳞癌 3 种病理类型的方案推荐^[1]。文献显示,晚期患者疾病进展迅速,3 例

IV期患者生存期均不到3个月^[10-11],其中1例确诊后7周内死亡^[11]。1例ⅢC期患者在接受姑息化疗后随访生存期超过半年^[15]。大部分早期患者都接受了手术治疗,其中3例I B期患者仅接受手术并未补充放疗^[9,11,16],仅接受手术的1例患者随访期内生存时间达25个月^[16]。有2例I B期患者接受了手术,术后辅助同步放疗,生存期超过8年(其中1例生存期长达10年)^[13,17]。本例患者FIGO分期为I B期,术前给予介入治疗及新辅助化疗以缩小瘤体,术后计划补充同步放疗,但由于患者无法耐受未能完成所有巩固治疗计划,截至2023年4月,随访期内生存时间达22个月。

2.5 PCSRCC的恶性程度高,预后差。由于病例较少,治疗手段和方案尚未形成专家共识。通过不断累积的案例报道,笔者认为通过HPV感染状态、分子标志物检测等手段,可为PCSRCC的诊断及鉴别诊断提供有力的依据。

参考文献

- [1] 彭巧华,吕卫国. 2022年第1版《NCCN子宫颈癌临床实践指南》解读[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(3): 205-214.
- [2] 赵东奇,李森,朱继红,等. 原发性宫颈印戒细胞癌1例报告[J]. 西南国防医药, 2021, 31(2): 181-182.
- [3] Lazhar H, Slaoui A, Rostoum S, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the cervix: about an uncommon case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2023, 105: 107950.
- [4] Washimi K, Yokose T, Noguchi A, et al. Diagnosis of primary pure signet-ring cell carcinoma of the cervix[J]. Pathol Int, 2015, 65(7): 393-395.
- [5] Moll UM, Chumas JC, Mann WJ, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the uterine cervix[J]. N Y State J Med, 1990, 90(11): 559-560.
- [6] Cardosi RJ, Reedy MB, Van Nagell JR, et al. Neuroendocrine signet ring cell adenocarcinoma of the endocervix[J]. Int J Gynecol Cancer, 1999, 9(5): 433-437.
- [7] Giordano G, Pizzi S, Berretta R, et al. A new case of primary signet-ring cell carcinoma of the cervix with prominent endometrial and myometrial involvement: immunohistochemical and molecular studies and

review of the literature[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 7.

- [8] Suárez-Peñaranda JM, Abdulkader I, Barón-Duarte FJ, et al. Signet-ring cell carcinoma presenting in the uterine cervix: report of a primary and 2 metastatic cases[J]. Int J Gynecol Pathol, 2007, 26(3): 254-258.
- [9] Balci S, Saglam A, Usubatun A. Primary signet-ring cell carcinoma of the cervix: case report and review of the literature[J]. Int J Gynecol Pathol, 2010, 29(2): 181-184.
- [10] Cracchiolo B, Kuhn T, Heller D. Primary signet ring cell adenocarcinoma of the uterine cervix—a rare neoplasm that raises the question of metastasis to the cervix[J]. Gynecol Oncol Rep, 2016, 16: 9-10.
- [11] Sal V, Kahramanoglu I, Turan H, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the cervix: a case report and review of the literature[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 21: 1-5.
- [12] Veras E, Srodon M, Neijstrom ES, et al. Metastatic HPV-related cervical adenocarcinomas presenting with thromboembolic events (trousseau syndrome): clinicopathologic characteristics of 2 cases[J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28(2): 134-139.
- [13] Insabato L, Simonetti S, De Cecio R, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the uterine cervix with long term follow-up: case report[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2007, 28(5): 411-414.
- [14] Purwoto G, Nuryanto KH, Wibowo TA, et al. Could combination of radical hysterectomy and radiation effective in the treatment of primary cervical signet ring cell carcinoma?: a rare case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2022, 94: 107083.
- [15] Moritani S, Ichihara S, Kushima R, et al. Combined signet ring cell and glassy cell carcinoma of the uterine cervix arising in a young Japanese woman: a case report with immunohistochemical and histochemical analyses[J]. Pathol Int, 2004, 54(10): 787-792.
- [16] Mayorga M, García-Valtuille A, Fernández F, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix with massive signet-ring cell differentiation[J]. Int J Surg Pathol, 1997, 5(3-4): 95-100.
- [17] Lowery WJ, Difurio MJ, Sundborg MJ, et al. Cervical signet-ring cell carcinoma presenting as a synchronous primary carcinoma with uterine adenocarcinoma[J]. Mil Med, 2009, 174(2): 212-213.

[收稿日期 2023-07-29][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

敖基兴,张建飞,刘国华. 原发性宫颈印戒细胞癌一例[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(10): 1084-1086.