

女性生殖道同步性粘液化生和肿瘤病例报告 1例并文献回顾

李可馨^{1*}, 王妍², 宁莹², 刘荟婷³, 殷广洁^{2#}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院病理科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月18日; 发布日期: 2025年1月30日

摘要

女性生殖道同步性粘液化生和肿瘤(synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract, SMMN-FGT)是一种女性生殖道多部位同时发生粘液性病变的疾病。目前国内外对于该疾病的发生原因及诊疗无明确的标准。本文主要介绍了一例因“盆腔肿物”为首发症状就诊发现女性生殖道同步粘液化生和肿瘤的患者, 详细报告了其术前的各项检验检查及术后组织病理, 并对目前国内外女性生殖道同步粘液化生和肿瘤的报道进行回顾分析, 以期提高临床医师对该疾病的认识, 并探索相应的诊疗措施。

关键词

女性生殖道, 同步性, 子宫颈肿瘤, 胃型分化, 卵巢肿瘤, 临床病理特征

Synchronous Mucinous Metaplasia and Neoplasia of the Female Genital Tract: A Case Report and Literature Review

Kexin Li^{1*}, Yan Wang², Ying Ning², Huiting Liu³, Guangjie Yin^{2#}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 18th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李可馨, 王妍, 宁莹, 刘荟婷, 殷广洁. 女性生殖道同步性粘液化生和肿瘤病例报告 1 例并文献回顾[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1972-1977. DOI: 10.12677/acm.2025.151262

Abstract

Synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract is a disease in which mucinous lesions occur in multiple parts of the female genital tract at the same time. At present, there are no clear standards for the causes and diagnosis and treatment of this disease at home and abroad. This article mainly introduces a patient who was found to have synchronized mucinous metaplasia and tumor in the female genital tract due to “pelvic mass” as the first symptom, reports in detail the preoperative examinations and postoperative histopathology, and reviews and analyzes the current reports of synchronous mucinous metaplasia and tumor in the female genital tract at home and abroad, in order to improve clinicians’ understanding of the disease and explore corresponding diagnosis and treatment measures.

Keywords

Female Reproductive Tract, Synchronicity, Cervical Tumors, Gastric Differentiation, Ovarian Tumors, Clinicopathologic Features

Copyright © 2025 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

子宫颈、子宫体、输卵管或卵巢至少两处同步发生的粘液性病变称为女性生殖道同步性粘液化生和肿瘤(SMMN-FGT) [1]。SMMN-FGT 主要表现为一系列良性、恶性及非肿瘤性的多灶粘液性病变。由于该疾病十分罕见,其临床表现并不典型,容易漏诊、误诊,目前尚无无标准的治疗方案,预后亦不明确。本研究主要介绍一例因盆腔肿物就诊意外发现的 SMMN-FGT 病例。

2. 病历资料

患者,50岁女性,因“自扪及下腹部肿物2月”入院。患者2月前自扪及下腹部肿物,约鸡蛋大小,质硬,有压痛,可活动,偶有腹胀,伴排尿、排便费力,无异常阴道流血流液。于当地医院行B超示:子宫前方和后方见 $15.1 \times 7.5 \times 15.5$ cm、 4.5×3.8 cm囊性包块,内透声差。患者已婚,G1P1,既往月经规律(7/25天),量中等,无痛经史,末次月经:2023年8月9日。既往体健,无家族遗传病史。

患者入院后进一步检查,妇科查体示:外阴发育正常,阴道通畅,宫颈肥大,轻糜样,子宫前位,大小正常,盆腔可扪及20 cm大小包块,边界清,张力大,压痛。患者入院后查血常规、血凝常规、肝功、肾功、电解质、阴道分泌物检测均未见明显异常,肿瘤标记物CA199升高为46.4 U/mL,CEA、AFP、NSE、CA153、CA724、CA125、HE4、ProGRP、HCG、SCC均在正常范围。妇科超声示:子宫上方和左附件区见 $7.7 \times 16.2 \times 10.6$ cm、 $3 \times 5.2 \times 5.2$ cm囊性包块,内见多发分隔,透声尚可,隔上见条状血流信号。宫颈见数个囊性回声,较大者 $3.9 \times 3.6 \times 2.5$ cm,透声欠佳(见图1(A))。宫颈液基细胞学检查(TCT)结果为不典型腺细胞(AGC),高危型HPV检测未见异常。进一步行阴道镜检查并于宫颈1、2、4点取多点活检及宫颈管搔刮,病理示:宫颈粘膜见核大深染异型细胞团呈巢团样排列,结合形态学及免疫组化结果,意见为宫颈腺癌(HPV相关型),癌组织极少,免疫组化:Pax-8(+),P16(+),Ki-67(+,30%),P53(+,40%,野生型),CK5/6(-),CK7(+),CDX-2(-)。腹部增强CT示:腹盆腔160 mm×102 mm、子宫

后方 51 mm × 49 mm 囊状低密度影, 内见分隔, 考虑腹盆腔囊腺类肿瘤可能性大(见图 1(B))。盆腔 MR 平扫 + 增强示: 子宫颈部见范围约 51 mm × 49 mm 多发囊状信号影, 边界清。左侧附件区见多发囊状信号影, 大者大小约 160 mm × 102 mm, 增强扫描可见分隔强化。考虑左侧附件区多发囊性占位囊腺类肿瘤可能性大, 子宫颈部多发囊肿可能(见图 1(C))。

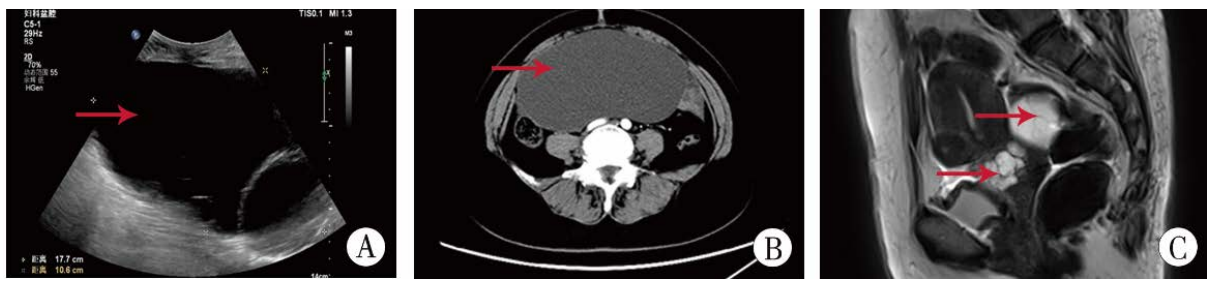


Figure 1. Imaging figure, Figure A: ultrasonic image, the arrow points to the ovarian mass; Figure B: CT image, arrows pointing to ovarian masses; Figure C: MR image, with the upper arrow pointing to the ovarian mass and the lower arrow pointing to the cervix showing multiple cyst-like changes

图 1. 影像学图片, 图 A: B 超图像, 箭头所指为卵巢肿物; 图 B: CT 图像, 箭头所指为卵巢肿物; 图 C: MR 图像, 上方箭头所指卵巢肿物, 下方箭头所指为呈多发囊肿样改变的宫颈

患者术前诊断宫颈腺癌(Ib1 期)、盆腔肿物性质待诊, 遂接受广泛子宫切除 + 双附件切除 + 盆腔淋巴结清扫术, 术中见: 右卵巢内见直径约 20 cm 囊性肿物, 左卵巢内见直径约 7 cm 囊性肿物, 均表面光滑, 膀胱表面直径约 5 mm 粘液样结节, 宫颈增粗, 直径约 5 cm。因术中冰冻示: (左及右侧附件)粘液性肿瘤, 部分上皮呈交界性改变, 遂进一步加行大网膜切除术。

术后病理示: 宫颈灰白色质韧肿物大部分为非 HPV 相关性胃型腺癌(肿瘤范围约 4 × 3 cm), 小灶为 HPV 相关性普通型腺癌(约占 5%); Silva C 型浸润, 侵达宫颈纤维肌壁 > 2/3 层, 未见确切脉管癌栓, 累及宫颈管内口; 免疫组化结果: P53(++80%), CK7(+), MUC6(+), CD34(示脉管癌栓-), S-100(-), P16(小灶+), Ki-67(热点区 + 80%), CK5/6(部分+), CEA(+), Pax-8(+); (双侧附件)卵巢交界性粘液性肿瘤; 免疫组化结果: CK7(+), MUC6(+), Pax-8(+), WT-1(-), CDX-2(少量+), P16(-), Ki-67(+, 约 5%); 腹水内未见癌组织, 送检左侧盆腔 1 枚淋巴结见癌转移、右侧盆腔 1 枚淋巴结见癌转移; (膀胱表面结节)少许纤维脂肪组织内见癌浸润(见图 2)。

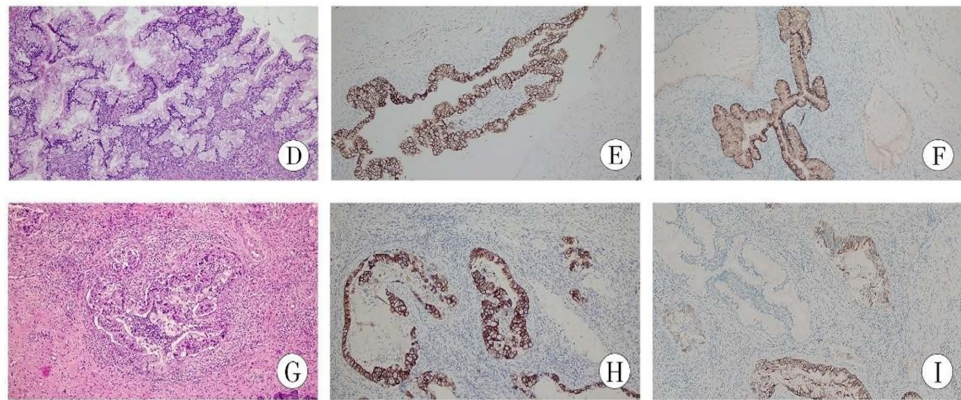


Figure 2. Pathology figure, Figure D: Ovarian HE ×100; Figure E: Ovarian CK7 ×100 positive; Figure F: Ovarian MUC6 ×100 positive; Figure G: Cervical HE × 100, Figure H: Cervical CK7 ×100 positive; Figure I: Cervical MUC6 ×100 positive

图 2. 病理图片, 图 D: 卵巢 HE ×100; 图 E: 卵巢 CK7 × 100 阳性; 图 F: 卵巢 MUC6 × 100 阳性; 图 G: 宫颈 HE × 100; 图 H: 宫颈 CK7 × 100 阳性; 图 I: 宫颈 MUC6 × 100 阳性

该患者术后给予放疗 28 次, CTV: 阴道断端 3 cm, 宫旁组织及引流淋巴结区域(包括髂总、髂内外血管引流区、闭孔淋巴引流区、骶前区); PTV: CTV 头脚方向外放 1 cm, 前后左右外扩 5 mm; PTV: 5040 cGy/28F, 180 cGy/F, 同步每周顺铂增敏, 后行后装 2 次, 550 cGy/次, 参考点为粘膜下 5 mm, 后维持性紫杉醇脂质体 210 mg + 顺铂 80 mg 化疗 2 次, 辅助腹部热疗治疗 2 次, 据随访结果表示, 截至目前术后 12 个月存活且未见复发。

3. 讨论

女性生殖道同步性粘液化生和肿瘤疾病十分罕见, 常于子宫颈、子宫体、输卵管或卵巢至少两处同步发生的粘液性病变, 其发生常常与 HPV 感染无关, 目前对于女性生殖道同步性粘液化生和肿瘤的原因暂无明确结论, 有研究表明 SMMN-FGT 可能是幽门腺化生的结果[1], 其同步性、多灶性粘液化生的形成与胃化生密切相关, 有分子遗传学的研究表明 SMMN-FGT 的发生可能与 SKT11 和 KRAS 的突变有关[2]。

SMMN-FGT 的最初临床症状不具有特异性, 据国内外文献报道, 共有 38 例 SMMN-FGT 患者[3]-[10], 其中大多数患者因阴道排液(16 例, 42.1%)及发现盆腔肿物(14 例, 36.8%)就诊, 此外有 4 例患者最初临床表现为异常子宫出血, 另 4 例患者因宫颈液基细胞学筛查异常就诊, 进而发现宫颈腺癌。33 例患者病变累及宫颈, 23 例患者病变累及子宫内膜, 17 例患者病变累及输卵管, 22 例患者病变累及卵巢。Ikeda Y.等人[10]发现 SMMN-FGT 可能不仅仅发生于女性生殖道, 还可能发生在尿道等多个部位。这可能与泌尿系统及生殖系统在分化时均来源于胚胎早期的间介中胚层相关。

SMMN-FGT 的诊断常常依赖于病理诊断, 宫颈病变常隐匿发生, 当宫颈病变与卵巢病变同时发生时, 需鉴别卵巢肿瘤是否为宫颈肿瘤转移。有研究显示[11]肿瘤的大小和偏侧性有助于区分卵巢肿瘤是否为转移瘤: 单侧肿瘤 ≥ 10 cm 常考虑为原发性肿瘤; 双侧卵巢受累、体积较小、卵巢表面受累、结节性受累模式和间质浸润的浸润模式, 常考虑为转移性肿瘤。根据 Young 和 Scully [7] [12]报道的宫颈癌转移性卵巢粘液腺癌的特征包括: 1、宫颈和卵巢肿瘤的组织学相似程度; 2、卵巢肿瘤的偏侧性; 3、卵巢的受累程度, 包括是否存在表面植入, 是否存在与肿瘤相关的血管或淋巴浸润; 4、宫颈肿瘤的浸润深度; 5、子宫内膜或输卵管是否存在粘液性上皮。本病例卵巢表面未见肿瘤种植, 无脉管浸润, 无癌细胞浸润及侵犯, 子宫内膜及输卵管未见病变, 双侧卵巢组织病理示交界性粘液性肿瘤。我们所报告的病例最终病理显示宫颈处为非 HPV 相关性胃型腺癌及小灶 HPV 相关性普通型腺癌, 卵巢肿瘤虽为双侧, 但病理类型为交界性粘液性肿瘤, 符合宫颈及卵巢双原发肿瘤。

免疫组化中 MUC6 阳性表达是 SMMN-FGT 比较突出的特征, 而 P16 则表达水平不一。Lu LH 等人[8]收集的 25 例患者 MUC6 均呈不同程度的阳性表达, 14 例患者呈 P16 阴性, 2 例患者 P16 块状阳性; Mikami 等人[1]收集的患者的粘液性病变表现出 MUC6 阳性, P16 呈阴性。MUC6 粘蛋白在正常上皮细胞表面中具有重要的保护功能, 它常消化系统以及男性和女性生殖器官中的表达[13], 并且在一些胃肠道恶性肿瘤的进展过程中异常表达[14]。MUC6 经常在消化道恶性肿瘤中表达, 但它仅在宫颈癌中稀疏表达[15]。然而, 目前综合国内外文献病例资料分析, SMMN-FGT 患者病灶的 MUC6 高表达, 因此免疫组化 MUC6 阳性表达在诊断 SMMN-FGT 疾病中具有一定的诊断意义及价值。本病例免疫组化呈 CK7 及 MUC6 阳性, P16 小灶阳性。病理科医师通常用免疫组化 P16 的表达情况鉴别 HPV 相关及非 HPV 相关宫颈腺癌。P16 在非 HPV 相关腺癌中大部分呈阴性、部分呈斑驳阳性, 有 37% 的非 HPV 相关腺癌表达了弥漫性 P16 [16], 因此其用于鉴别是否为 HPV 相关型宫颈腺癌准确度并非 100%。本例患者查宫颈 HPV 阴性, 宫颈病灶存在小灶状 HPV 感染相关型宫颈腺癌, 不排除 HPV 病毒负荷较低导致假阴性或既往曾 HPV 感染。

目前国际上对于 SMMN-FGT 的治疗并未有明确统一的规范。Mikami 等人[1]收集了 6 例 SMMN-FGT 患者的临床资料,两位术后行辅助治疗,其中一位接受了 3 个周期的顺铂-阿霉素-环磷酰胺和放疗的患者初诊 62 个月后死亡,另一位因严重的骨髓毒性及无法控制的糖尿病仅行 1 个周期的多西他赛-卡铂治疗,后随访 13~102 个月均存活无复发。Lu LH 等人[8]收集的 25 例 SMMN-FGT 患者均接受了手术治疗,其中有 3 名患者因年轻且卵巢未见病变,遂保留卵巢,后续随访未见复发,8 名患者术后未接受辅助治疗,13 例接受术后辅助治疗的患者,3 例死亡,余患者随访无病生存 15~127 个月。本例患者术后行紫杉醇+卡铂化疗并给予放疗,辅助腹部热疗治疗,随访其术后 12 个月未见复发。SMMN-FGT 的预后常取决于最严重的肿瘤的分级[1],对于早期 SMMN-FGT 且年轻的双侧卵巢无病变的患者,可予以保留卵巢,但后期应定期随访,对于晚期的 SMMN-FGT 患者,加行辅助治疗获益的可能性较大。因此 SMMN-FGT 的手术方式范围及是否行术后辅助治疗应基于患者年龄、其病灶病变的病理类型分期及肿瘤的分期综合决定。

4. 总结

综上所述, SMMN-FGT 疾病十分罕见,其发生与高危 HPV 感染无明确相关性,若宫颈液基细胞学检测结果异常,应警惕女性生殖道其他部位的病变。SMMN-FGT 的诊断依赖于病理检查,免疫组化 MCU6 的表达对于 SMMN-FGT 的诊断有一定的帮助。SMMN-FGT 患者术后应根据肿瘤的恶性程度决定是否进一步行放化疗等辅助治疗措施。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Mikami, Y., Kiyokawa, T., Sasajima, Y., Teramoto, N., Wakasa, T., Wakasa, K., *et al.* (2009) Reappraisal of Synchronous and Multifocal Mucinous Lesions of the Female Genital Tract: A Close Association with Gastric Metaplasia. *Histopathology*, **54**, 184-191. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03202.x>
- [2] Kuragaki, C., Enomoto, T., Ueno, Y., Sun, H., Fujita, M., Nakashima, R., *et al.* (2003) Mutations in the STK11 Gene Characterize Minimal Deviation Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Laboratory Investigation*, **83**, 35-45. <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000049821.16698.d0>
- [3] 许周毅, 吴景, 宋雪雪, 等. 伴 KRAS 基因突变女性生殖道同期发生的黏液上皮化生和肿瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(9): 1147-1148.
- [4] Nagahama, K., Yamanaka, S., Nakayama, T., Tokinaga, A., Asai-Sato, M., Miyagi, E., *et al.* (2013) A Case of Synchronous Mucinous Metaplasia and Neoplasia of the Female Genital Tract without an STK11 or KRAS Mutation. *Gynecologic Oncology Case Reports*, **5**, 4-5. <https://doi.org/10.1016/j.gynor.2013.02.005>
- [5] Wang, R., Yu, H., Liu, M., Hao, T., Wang, X. and Cao, L. (2023) Synchronous Mucinous Metaplasia and Neoplasia of the Female Genital Tract with Both Pulmonary Metastases and STK11/KRAS Gene Mutations: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1246821. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1246821>
- [6] Lu, J., Gao, L., Yu, H., Xia, L., Guo, X. and Zheng, F. (2019) A Patient from Zhejiang, China, with Synchronous Mucinous Metaplasia and Neoplasms of the Female Genital Tract: A Case Report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **45**, 1382-1385. <https://doi.org/10.1111/jog.13959>
- [7] Xu, H., Chen, Y., Zhou, S., Zhao, C., Wang, Q., Tang, M., *et al.* (2022) Synchronous Mucinous Metaplasia and Neoplasia of the Female Genital Tract (SMMN-FGT): A Case Report and Literature Review. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **25**, Article No. 73. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11772>
- [8] Lu, L.H., Chen, Y.Q., Li, J., *et al.* (2024) [Clinicopathological Features and Prognostic Analysis of Synchronous Mucinous Meta-Plasia and Neoplasia of the Female Genital Tract]. *Chinese Journal of Oncology*, **46**, 1-14.
- [9] Zhou, Y., Wang, X., Li, Y., Zhang, W., Xu, X., Pang, Y., *et al.* (2024) When Synchronous Mucinous Metaplasia and Neoplasia of the Female Genital Tract and Peutz-Jeghers Syndrome Meet: A Case Report and Literature Reviews. *BMC Women's Health*, **24**, Article No. 375. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03184-y>

-
- [10] Ikeda, Y., Yasuda, M., Kato, T., Yano, Y., Kurosaki, A. and Hasegawa, K. (2015) Synchronous Mucinous Metaplasia and Neoplasia of the Female Genital Tract with External Urethral Meatus Neoplasm: A Case Report. *Gynecologic Oncology Reports*, **12**, 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2015.02.001>
- [11] Yemelyanova, A.V., Vang, R., Judson, K., Wu, L. and Ronnett, B.M. (2008) Distinction of Primary and Metastatic Mucinous Tumors Involving the Ovary: Analysis of Size and Laterality Data by Primary Site with Reevaluation of an Algorithm for Tumor Classification. *American Journal of Surgical Pathology*, **32**, 128-138. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3180690d2d>
- [12] Young, R.H. and Scully, R.E. (1988) Mucinous Ovarian Tumors Associated with Mucinous Adenocarcinomas of the Cervix. a Clinicopathological Analysis of 16 Cases. *International Journal of Gynecological Pathology*, **7**, 99-111. <https://doi.org/10.1097/00004347-198805000-00001>
- [13] Dwertmann Rico, S., Schliesser, S.J.A., Gorbokon, N., Dum, D., Menz, A., Büscheck, F., et al. (2023) Pattern of MUC6 Expression across 119 Different Tumor Types: A Tissue Microarray Study on 15,412 Tumors. *Pathology International*, **73**, 281-296. <https://doi.org/10.1111/pin.13322>
- [14] Leir, S. and Harris, A. (2011) MUC6 Mucin Expression Inhibits Tumor Cell Invasion. *Experimental Cell Research*, **317**, 2408-2419. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.07.021>
- [15] Bartman, A.E., Buisine, M., Aubert, J., Niehans, G.A., Toribara, N.W., Kim, Y.S., et al. (1998) The MUC6 Secretory Mucin Gene Is Expressed in a Wide Variety of Epithelial Tissues. *The Journal of Pathology*, **186**, 398-405. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199812\)186:4<398::aid-path192>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199812)186:4<398::aid-path192>3.0.co;2-x)
- [16] Park, K.J. (2019) Cervical Adenocarcinoma: Integration of HPV Status, Pattern of Invasion, Morphology and Molecular Markers into Classification. *Histopathology*, **76**, 112-127. <https://doi.org/10.1111/his.13995>