

Peutz-Jeghers综合征伴宫颈腺癌及甲状腺肿瘤 1例并文献复习

田 翠, 程利华, 姜艳辉*

青岛大学附属医院妇产科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月10日

摘 要

Peutz-Jeghers综合征(PJS)是由STK11/LKB1基因突变导致的罕见常染色体显性遗传病, 以消化道多发息肉、皮肤黏膜色素沉着及高肿瘤易感性为核心特征, 女性患者易合并生殖系统等多器官肿瘤。本文报道青岛大学附属医院诊治的1例50岁PJS合并宫颈胃型腺癌、甲状腺肿瘤及乳腺异常的女性患者病例, 该患者因阴道异常排液就诊, 既往有肠套叠手术及胃肠道息肉切除史, 基因检测提示STK11杂合致病, 最终确诊为宫颈胃型腺癌IIIC2期, 予手术联合放化疗治疗。结合文献复习, 探讨PJS的发病机制、肿瘤易感性特点, 重点分析PJS相关宫颈胃型腺癌的临床特征、筛查难点及诊疗策略。对PJS患者需制定个体化多器官筛查随访方案, 重视遗传咨询与基因检测, 实现相关病变的早发现、早诊断与精准治疗, 同时筛查家属潜在患者, 以改善患者预后。

关键词

Peutz-Jeghers综合征, 宫颈肿瘤, 妇科外科手术, 病例报告

A Case of Peutz-Jeghers Syndrome Complicated with Cervical Adenocarcinoma and Thyroid Tumor and Literature Review

Cui Tian, Lihua Cheng, Yanhui Lou*

Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 10, 2026

Abstract

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by STK11/LKB1

*通讯作者。

文章引用: 田翠, 程利华, 姜艳辉. Peutz-Jeghers 综合征伴宫颈腺癌及甲状腺肿瘤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2347-2351. DOI: 10.12677/acm.2026.1641483

gene mutations, featuring multiple gastrointestinal polyps, mucocutaneous pigmentation and high tumor susceptibility. Female patients are prone to multiple organ tumors, especially those of the reproductive system. This paper reports a case of a 50-year-old female PJS patient complicated with gastric-type endocervical adenocarcinoma, thyroid tumor and breast abnormalities, who presented with abnormal vaginal discharge and had a history of intussusception surgery and gastrointestinal polypectomy. Genetic testing indicated a heterozygous pathogenic STK11 mutation, and she was finally diagnosed with stage IIC2 gastric-type endocervical adenocarcinoma, receiving surgery combined with radiotherapy and chemotherapy. Combined with a literature review, we explored the pathogenesis and tumor susceptibility of PJS, focusing on the clinical features, screening difficulties, diagnosis and treatment strategies of PJS-associated gastric-type endocervical adenocarcinoma. For PJS patients, individualized multi-organ screening and follow-up strategies should be established. Genetic counseling and testing should be emphasized to enable early detection, early diagnosis, and precision treatment of associated lesions. In addition, family members should be screened for potential carriers to improve overall patient prognosis.

Keywords

Peutz-Jeghers Syndrome, Uterine Cervical Neoplasms, Gynecologic Surgical Procedures, Case Reports

Copyright © 2026 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

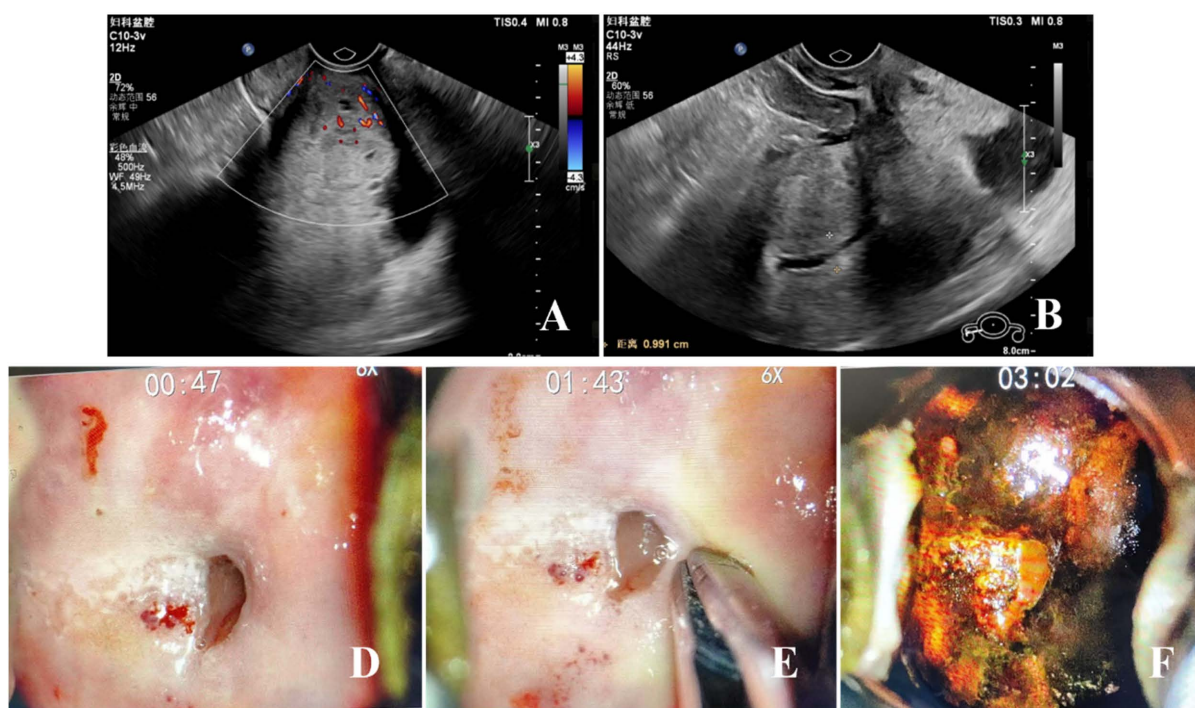
1. 引言

Peutz-Jeghers 综合征(Peutz-Jeghers Syndrome, PJS)是一种罕见的、由丝氨酸/苏氨酸激酶 11 或肝激酶 B1 (STK11/LKB1)基因突变引起常染色体显性遗传病;其典型的三大临床特征包括:消化道内多发性息肉、皮肤和口腔黏膜的色素沉着斑及显著的肿瘤易感倾向[1];肠道出血、梗阻、肠套叠是 PJS 患者常见并发症。目前认为, PJS 患者发生某些肿瘤的危险性较常人更高,常见的为胃癌、大肠癌、宫颈癌、乳腺癌等,其他罕见的有肺癌、甲状腺癌及胰腺癌等[2]。女性 PJS 患者生殖系统常见疾病包括小叶状宫颈腺体增生、宫颈腺癌,支持-间质细胞瘤、卵巢环状小管性索肿瘤和黏液性肿瘤等[3]。青岛大学附属医院诊治 1 例 PJS 综合征合并多器官病变(宫颈腺癌及乳腺、甲状腺、肺肿瘤)患者,现结合文献复习报道如下。

2. 病例资料

患者,女,50岁,G3P1,因“阴道异常排液3月”于2025年5月17日就诊于我院,患者3月前出现阴道排液增多,呈水样,伴间断性左下腹痛。入院查体示:手足腹侧见多量黑斑,宫颈肥大,偏硬,表面光滑;B超提示:宫颈后唇见 $3.9 \times 3.1 \times 2.5$ cm囊性回声,壁厚,透声欠佳,内见细密点状回声,血流信号增多,如图1;PET-CT提示:宫颈不均质肿块,符合宫颈腺癌表现,病灶累及宫颈全程、子宫峡部、阴道上段,与膀胱后壁及直肠前壁关系密切,两侧宫旁浸润,子宫内膜增厚,浸润不排除;肿瘤标志物检查示:CA125: 92.8 U/ml, SCC: 1.40 ng/ml, CA199: >1200 U/ml, CEA、NSE、HE4均在正常范围内;阴道镜检查提示:TZII型,未见明显醋白上皮,碘实验部分阴性?如图1;宫颈活检病理示:(宫颈1点、7点、9点、ECC)倾向于胃型腺癌,免疫组化结果示(宫颈1、7、9点)p16(-)。患者既往20年前因肠套叠行局部小肠切除术;14年前发现PJS综合征,此后每年定期行胃、结肠、小肠镜检查并行息肉切

除术,曾发现胃底、小肠、结肠多发息肉;1年前乳腺X线摄影提示:左侧乳腺多发异常钙化BI-RADS分类4A,4月前乳腺MR平扫提示:右乳头内及内上象限导管扩张,BI-RADS分类3;甲状腺超声提示:左叶0.4*0.2cm低回声结节,右叶0.4*0.2cm囊性结节,内均见点状强回声,考虑结节性甲状腺肿(TI-RADS:3类),且患者2022年、2023年、2024年TCT筛查均阴性。患者于2025年6月13日行腹腔镜广泛全子宫切除+双侧输卵管卵巢切除+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结活检术+大网膜部分切除术+肠粘连松解术;术中见:子宫大小7.5*7.6cm,宫颈呈囊性膨大,凸向膀胱,后方见占位突起,直径约3cm,双附件未见异常;术后病理示:胃型腺癌,浸润纤维全层,达脂肪,脉管阳性,侵及阴道壁、宫体,卵巢表面见癌转移,送检淋巴结多枚转移;免疫组化结果:AE1/AE3/CD31(脉管内见癌栓),AE1/AE3/D240(脉管内见癌栓),P63(-),P16(-),P53(野生表型),Ki67(+,10%),Muc6(+),Claudin18.2(-);基因检测示:STK11杂合致病,最终诊断为宫颈胃型腺癌(IIIC2期)。术后予放疗28次、阴道后装治疗1次及5周期力朴素+卡铂化疗(每21d1次)。



(A)和(B): B超提示宫颈血流信号增多、宫颈后唇囊性回声;(D):阴道镜检查宫颈外观,(E):冰醋酸,(F):卢戈士碘。

Figure 1. Preoperative ultrasonographic images and colposcopic images

图 1. 术前超声影像图片及阴道镜检查图片

3. 讨论

黑斑息肉综合征(PJS)是由STK11/LKB1基因突变引发的罕见常染色体显性遗传病,发病率约1/5万~20万[4]。其典型临床特征为口唇、颜面部等部位黑色素沉着及胃肠道多发性错构瘤性息肉,且消化道息肉存在较高癌变风险[5]。患者的肿瘤发生风险呈现明显的年龄相关性,随着病程的延长,其恶性肿瘤转化概率呈渐进性上升趋势。据统计50岁以后升高的较快,70岁时患者的癌变风险可超过90%,不仅是消化系统的息肉容易恶变,其他系统也有较高的癌变风险,如肺癌、胰腺癌、宫颈癌、乳腺癌等[6]。对于女性PJS患者,除需关注常规肿瘤风险外,还应重点警惕乳腺及妇科肿瘤的发生,其中35岁前乳腺

癌发病风险达 32%，宫颈腺癌风险较普通人群增加 10 倍。

宫颈胃型腺癌(Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma, G-EAC)作为宫颈腺癌的罕见亚型(占有宫颈腺癌的 10%~15%、全部宫颈癌的 1%~2%)，其发病与 STK11 基因突变密切相关，约 10%的 G-EAC 病例合并 PJS，而女性 PJS 患者中 G-EAC 的发生率高达 15%~30% [7]，另有研究显示约 50%的 G-EAC 与 PJS 及 STK11/LKB1 基因突变相关[7]。与非 PJS 相关性 G-EAC 相比，PJS 相关 G-EAC 发病年龄更轻(平均 33 岁 vs 55 岁) [8]，且因病灶多位于宫颈上段及宫颈内腺体深部，常表现为桶状宫颈[9]，宫颈外口无明显病灶，因其发病与 HPV 感染无关，现有 HPV 筛查体系敏感性不足，漏诊率高达 60%~80%，就诊时多已处于进展期，伴较高的深层间质浸润、淋巴结转移及腹腔播散发生率。

G-EAC 具有特征性的免疫表型，表现为 MUC6 弥漫阳性及 p16 阴性，这反映了其胃型分化特征及 HPV 非依赖性肿瘤发生机制[10]。该肿瘤类型与 PJS 综合征密切相关，而 PJS 主要由 STK11 基因胚系突变所致。作为经典抑癌基因，STK11 在调控细胞增殖、分化及维持细胞极性等方面发挥关键作用，其突变可导致多条信号通路失衡，从而促进肿瘤发生发展[11]。在分子机制层面，STK11 突变主要通过多通路协同作用驱动 G-EAC 的发生与进展。其中，STK11-AMPK-mTOR 通路是研究最为深入的机制之一：STK11 作为 AMP 依赖蛋白激酶(AMP-Activated Protein Kinase, AMPK)的上游激酶，可通过激活 AMPK 负向调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mTOR (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR)信号通路；当 STK11 突变时，mTOR 通路失去抑制而异常激活，进而通过核糖体蛋白 S6 激酶(ribosomal protein S6 Kinases, S6K)和 4E 结合蛋白-1 (4E-Binding Protein-1, 4E-BP1)等下游效应分子促进细胞代谢重编程与异常增殖。此外，STK11 突变还可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤恶性转化：其通过削弱糖原合成酶激酶 3β (GSK3 β)活性导致 β -连环蛋白(β -catenin)异常积累并发生核转位，进一步诱导 Cyclin D1、c-Myc 等致癌基因表达，从而增强肿瘤细胞增殖与侵袭能力。在细胞周期调控方面，STK11 可与 p53 协同作用维持 G1 期阻滞，而其突变可削弱 p53 功能，使肿瘤细胞逃避凋亡并获得持续增殖能力。与此同时，STK11 缺失还可通过 TGF- β 及 Wnt 等通路诱导上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)，降低细胞黏附性并增强迁移与侵袭能力，从而促进肿瘤浸润及远处转移，这也可能解释部分 PJS 相关 G-EAC 患者初诊即出现多部位转移的临床特征[11]。尽管上述研究从分子层面揭示了 STK11 突变在 G-EAC 发生发展中的重要作用，但目前证据提示该肿瘤分子特征具有高度复杂性，其发生发展往往涉及多基因异常，如 TP53 突变及 HER2 扩增等，而非由单一 STK11 突变所决定。更为重要的是，现有研究尚未建立 STK11 突变与其特征性免疫表型(p16 阴性及 MUC6 阳性)之间的直接机制联系。STK11 主要参与细胞代谢及增殖相关信号通路调控，而 p16 表达及 MUC6 阳性分别反映 HPV 感染状态及细胞分化方向，二者属于不同生物学层面的表现。因此，遗传改变与免疫表型之间仍缺乏系统整合分析，这在一定程度上限制了对 G-EAC 发生机制的全面理解，也提示未来研究需进一步从“基因改变-信号通路-表型表达”的多层级角度进行深入探索。

当前关于 PJS 综合征相关肿瘤早期筛查的潜在生物标志物研究仍较为有限，现有肿瘤标志物如 CEA、CA-125、HE4 等检测手段，在敏感性与特异性方面均存在明显不足。PJS 的临床治疗策略，目前仍以消化道息肉及其并发症的对症处理和继发肿瘤的预防为主，尚未形成针对病因的根治方案。早期诊断与及时干预仍是改善 PJS 患者长期生存的关键。近年来免疫治疗发展迅速，免疫检查点抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂及过继性免疫细胞治疗等手段，是否能为 PJS 治疗提供新方向，仍有待大规模临床研究进一步验证。

本例患者手足腹侧见多量黑斑，多次胃肠镜检查提示胃肠道多发性息肉，基因检测 STK11 杂合突变，既往肠套叠手术史，PJS 综合征诊断明确，合并宫颈胃型腺癌且伴随胃肠道、乳腺、甲状腺等多器官病变，进一步印证了 PJS 综合征可累及多系统、增加多器官病变风险的特点，临床较为罕见。患者既往多

次宫颈癌筛查未见异常，入院查体宫颈外观未见明显异常，阴道镜检查无典型异常表现，提示 PJS 综合征患者合并宫颈病变时，常规筛查的敏感性下降，漏诊率升高。基于此，临床中若发现患者存在 PJS 典型体征(黑色素沉着、胃肠道多发息肉)，需全面排查乳腺、宫颈、甲状腺、肺部等多部位病变，尤其警惕恶性肿瘤的发生；对于确诊 PJS 患者，应制定个体化筛查及随访方案，参考相关指南：8 岁起每年行体格检查监测性早熟；18~20 岁起每年行经阴道超声、盆腔影像学及宫颈细胞学检查；21 岁起加做血清 CA125 检测[12]，同时定期行乳腺、甲状腺及肺部影像学检查，及时行遗传咨询及基因检测，实现多病变的早发现、早诊断、精准治疗，同时筛查家属中潜在患者，改善预后。

声 明

本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(审批号：QYFYWZLL42267)。

参考文献

- [1] Tacheci, I., Kopacova, M. and Bures, J. (2021) Peutz-Jeghers Syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*, **37**, 245-254. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000718>
- [2] van Lier, M.G.F., Wagner, A., Mathus-Vliegen, E.M.H., Kuipers, E.J., Steyerberg, E.W. and van Leerdam, M.E. (2010) High Cancer Risk in Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Surveillance Recommendations. *American Journal of Gastroenterology*, **105**, 1258-1264. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>
- [3] 王玮, 刘从容. Peutz-Jeghers 综合征相关妇科肿瘤的研究现状及展望[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(2): 216-219.
- [4] Gordhandas, S.B., Kahn, R., Sassine, D., Aviki, E.M., Baltich Nelson, B., Catchings, A., et al. (2022) Gastric-Type Adenocarcinoma of the Cervix in Patients with Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review of the Literature with Proposed Screening Guidelines. *International Journal of Gynecological Cancer*, **32**, 79-88. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002997>
- [5] Amru, R.L. and Dhok, A. (2024) Peutz-Jeghers Syndrome: A Comprehensive Review of Genetics, Clinical Features, and Management Approaches. *Cureus*, **16**, e58887. <https://doi.org/10.7759/cureus.58887>
- [6] Wang, Z., Wang, Z., Wang, Y., Wu, J., Yu, Z., Chen, C., et al. (2022) High Risk and Early Onset of Cancer in Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 900516. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.900516>
- [7] Banno, K., Kisu, I., Yanokura, M., Masuda, K., Ueki, A., Kobayashi, Y., et al. (2013) Hereditary Gynecological Tumors Associated with Peutz-Jeghers Syndrome (Review). *Oncology Letters*, **6**, 1184-1188. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1527>
- [8] Meserve, E.E.K. and Nucci, M.R. (2016) Peutz-Jeghers Syndrome: Pathobiology, Pathologic Manifestations, and Suggestions for Recommending Genetic Testing in Pathology Reports. *Surgical Pathology Clinics*, **9**, 243-268. <https://doi.org/10.1016/j.path.2016.01.006>
- [9] 董喆, 夏伟, 韩肖彤, 等. 宫颈胃型腺癌 2 例报告[J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(4): 377-381.
- [10] Yoshida, H., Higuchi, D., Takigawa, W., Kikkawa, N., Yamanaka, T., Nagao, A., et al. (2026) Gastric-Type Cervical Adenocarcinoma: Clinicopathologic Features, Molecular Landscape, and Therapeutic Challenges. *Journal of Personalized Medicine*, **16**, Article 72. <https://doi.org/10.3390/jpm16020072>
- [11] Kitajima, S., Ivanova, E., Guo, S., Yoshida, R., Campisi, M., Sundararaman, S.K., et al. (2019) Suppression of STING Associated with LKB1 Loss in Kras-Driven Lung Cancer. *Cancer Discovery*, **9**, 34-45. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0689>
- [12] Syngal, S., Brand, R.E., Church, J.M., Giardiello, F.M., Hampel, H.L. and Burt, R.W. (2015) ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology*, **110**, 223-262. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435>