

子宫恶性苗勒氏混合瘤

——36例临床病理分析(1958—1988)

中国医学科学院肿瘤研究所、肿瘤医院妇瘤科 李慎仪 王思育 病理科: 李泰生

〔摘要〕中国医学科学院肿瘤医院在1958年至1988年间共收治36例恶性苗勒氏混合瘤。作者认为疾病的分期以及肌层侵犯的多少都是影响预后的重要因素。因此, 本文作者认为应采用临床分期和手术分期相结合以确定肿瘤侵犯的范围以及选择合理的治疗方案。

子宫恶性苗勒氏混合瘤是一种较少见的肿瘤, 仅占子宫恶性肿瘤的2%〔2〕。该肿瘤恶性度高、发病年龄晚, 迄今尚无有效的治疗方案, 且各家报道的例数较少, 往往不能进行精确的统计学分析。本文对我院1958年至1988年30年间收治的36例子宫恶性苗勒氏混合瘤进行临床病理分析, 并对影响预后的因素进行讨论。

临床资料

中国医学科学院肿瘤医院自1958年至1988年共收治36例子宫体恶性苗勒氏混合瘤。同期收治子宫体恶性肿瘤789例, 女性生殖器恶性肿瘤17000例。故子宫体恶性苗勒氏混合瘤占子宫体恶性肿瘤的4.5%, 占女性生殖器恶性肿瘤的0.2%。

临床特点 首次就诊时患者年龄自47至75岁, 平均年龄为59.8岁。其中16例(44.4%)患者为50至59岁, 14例(38.9%)患者为60至69岁, 50岁以下仅2例, 70岁以上4例。32例为绝经后期患者, 4例为绝经期前患者, 2例(5.5%)为未产妇, 10例为1产及2产妇, 3产以上22例。12例既往因妇科恶性肿瘤行放射治疗, 其中6例宫颈癌Ⅲ期, 5例为宫颈癌Ⅱ期, 1例为宫内膜癌。自既往放射治疗至本病的诊断时间为5年至19年, 平均为12.6年。

症状及诊断 从表一所示主要症状为阴道出血, 占61.1% (22/36例), 其次为腹部肿块, 占44.4%及阴道分泌物增多, 占22.2%。22例阴道出血中18例为绝经后阴道出血。

妇科检查的主要发现是子宫增大, 自妊娠6周大小直至巨大肿物。

24例于术前行分段刮宫。其中18例术前病理诊断为恶性苗勒氏混合瘤, 3例为宫内膜癌, 1例为宫内膜间质肉瘤, 1例为子宫平滑肌肉瘤, 1例无阳性发现。术前刮宫的阳性率为75%。

病理切片均经我院病理科核实。子宫恶性苗勒氏混合瘤系指包含有恶性上皮成分及恶性间质成分

表1 子宫恶性苗勒氏混合瘤的症状

症状	例数	%
阴道出血	22	61
腹部肿物	16	44
阴道分泌物增加	8	22
腹痛	3	8
阴道排出组织块	2	6
高烧	1	3

的子宫恶性肿瘤。如间质成分来源于子宫本身的组织(如: 肌肉及纤维)则称为同源性恶性苗勒氏混合瘤, 亦可称为癌肉瘤。如间质来源于子宫以外的组织(如: 软骨、横纹肌, 骨样组织, 脂肪)则为异源性恶性苗勒氏混合瘤。其中25例(69%)属于异源性恶性苗勒氏混合瘤。11例(31%)属于同源性恶性苗勒氏混合瘤。

分期 根据临床分期的标准, 25例(69%)为Ⅰ期, 5例(14%)为Ⅱ期, 4例(11%)为Ⅲ期, 2例为Ⅳ期。36例患者中有4例因晚期病例(其中3例为Ⅲ期, 1例为Ⅳ期)仅行放射治疗及化疗, 故仅有32例行手术分期。于手术探查中发现临床Ⅰ、Ⅱ期者中, 8例的病变范围已超出子宫范围。根据手术分期的标准, 18例(56.2%)为Ⅰ期, 6例(18.8%)为Ⅱ期, Ⅲ期及Ⅳ期者各为4例(12.5%)。临床分期及手术分期情况见表2。

表2 子宫恶性苗勒氏混合瘤的临床分期及手术分期

期别	临床分期		手术分期	
	例数	%	例数	%
Ⅰ	25	69	18	56.2
Ⅱ	5	14	6	18.8
Ⅲ	4	11	4	12.5
Ⅳ	2	6	4	12.5
合计	36	100	32★	100

★3例Ⅲ期, 1例Ⅳ期, 仅行放疗, 故无手术分期

首次治疗方式 手术治疗主要为全子宫, 双附件切除术, 根据具体情况再行大网膜切除术及阑尾切除术。放射治疗包括术前腔内治疗, 术后体外放射, 腔内治疗已从腔内人工置镭、置铯, 发展为后装腔内治疗。体外放射源自 Co^{60} 发展为 $8MVX$ 线。化

疗方案变化很大, 现主要采用综合治疗方案, 如: 长春新碱, 更生霉素及环磷酰胺 (VAC) 及长春新碱、阿霉素及氮烯咪胺 (VAD)。本组患者首次治疗的详细情况见表3。由表3可见单纯手术者14例 (36%), 其中I期13例, II期1例。手术及放

表3 子宫恶性苗勒氏混合瘤的首次治疗方式

期别	例数	手术 例数	手术及放疗 例数	手术及化疗 例数	手术, 放疗及化疗 例数	放疗 例数	放疗及化疗 例数
I	25	13	3	2	7	0	0
II	5	0	3	0	2	0	0
III	4	1	0	0	0	2	1
IV	2	0	0	1	0	1	0
总计	36	14 (36%)	6 (17%)	3 (8.5%)	9 (25%)	3 (8.5%)	1 (5%)

疗者6例 (17%), 其中I期及II期各3例。手术及化疗者3例 (8.5%), 其中I期2例, IV期1例。手术, 放疗及化疗者9例 (25%), 其中I期7例, II期2例。单纯放疗者3例 (8.5%), 其中III期2例, IV期1例。放疗及化疗者1例 (5%) 为III期。

临床分析

本组36例患者中有32例随访至2年, 22例随访至5年, 其2年生存率为44% (14/32例), 5年生存率为18% (4/22例), 仅1例存活至15年。36例患者的生存情况见图1。

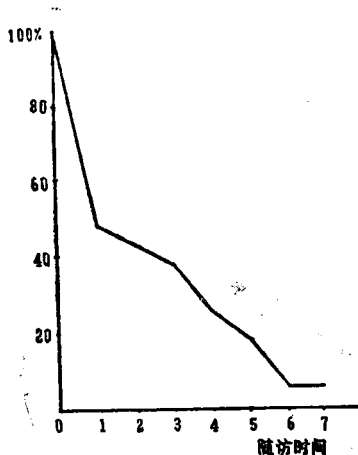


图1 子宫恶性苗勒氏混合瘤的生存率

组织学与生存率 异源性及同源性恶性苗勒氏混合瘤的比较见表4。异源性恶性苗勒氏混合瘤患

者的生存时间为30月, 而同源性恶性苗勒氏混合瘤的生存时间为18月。异源性恶性苗勒氏混合瘤患者的2年生存率及5年生存率分别为54% (12/22例) 及25% (4/16例), 而同源性恶性苗勒氏混合瘤患者的2年生存率及5年生存率分别为40%及0。确诊时肿瘤扩散至子宫以外的发生率在异源性恶性苗勒氏混合瘤组为24% (6/25例) 而在同源性恶性苗勒氏混合瘤组为54% (6/11例)。

分期与生存率 I期患者的2年生存率及5年生存率分别为56.5% (13/23例) 及18.7% (3/16例); II—IV期患者的2年生存率及5年生存率分别为30% (3/10例) 及16.7% (1/6例)。

肌层侵犯与生存率 本组患者中仅11例有肌层侵犯情况的记载, 8例肌层侵犯超过1/3者均于

表4 同源性恶性苗勒氏混合瘤及异源性恶性苗勒氏混合瘤的比较

	同源性恶性 苗勒氏混合瘤	异源性恶性 苗勒氏混合瘤
例数	11	25
年龄 (年)	55—72 (平均60.5)	47—75 (平均59.5)
死亡数月 (至少随访1年)	8	17
生存时间	5月—4年 (平均18月)	1月—15年 (平均30月)
2年生存率	40%	54%
5年生存率	0	25%
诊断时子宫外 播散情况	6 (54%)	6 (24%)

2年内死亡,而3例浅肌层侵犯者均存活2年以上。

首次治疗方式与生存率 32例手术治疗者的2年生存率及5年生存率分别为52%及20%,32例手术治疗者中25例(78%)为I期。手术辅以放疗和/或化疗及手术辅以放疗对生存率无明显改善。手术辅以放疗的2年生存率为33%,且无一例患者存活至5年。手术辅以放疗者中50%(3/6例)为I期,而单纯手术者中92%(12/13例)为I期。

既往放射治疗与生存率 既往有放射治疗史。患者的生存时间为22月,5年生存率为10%(1/10例);既往无放射治疗史患者的生存时间为30月,5年生存率为23%(3/13例)。既往放射治疗的作用详见表5。

表5 子宫恶性中胚叶混合瘤:既往放疗史对肿瘤恶性程度的影响

	既往有放疗史	既往无放疗史
例数	12	24
年龄(年)	50—75(平均64)	47—72(平均58)
	15天—7月	4天—3年
症状出现时间	(平均4月)	(平均10月)
死亡数目		
(至少随访1年)	12	15
	3月—5年	1月—15年
生存时间	(平均22月)	(平均30月)
5年生存率	10%(1/10例)	23%(3/13例)
诊断时子宫外播散的情况	33%(4/12例)	33%(8/24例)

复发 20例患者发生复发,其中7例(35%)为局部复发,11例(55%)为远处转移,2例(10%)为局部复发及远处转移。

I期患者的复发率为57%(13/23例),其中85%(11/13例)于2年内复发,II—IV期患者的复发率为78%(7/9例),7例患者均于2年内复发。本组患者2年内总的复发率为90%。

14例行单纯手术治疗的患者中有3例(21.5%)出现局部复发,4例(28%)发生远处转移;15例行手术辅以放疗、化疗或放疗及化疗的患者中有4例(26%)出现局部复发,5例(33%)发生远处转移

13例远处转移中,5例(38.5%)为上腹部转移,3例(23%)为肺及肝转移,2例为肺转移,还有肺及脑转移,纵膈及上腹转移各1例。根据临床分期及治疗方式对复发类型进行的分析,详见表6。

复发后生存率 复发后生存率极低。20例术后复发并随诊至2年的患者,仅1例生存期超过2年,为2年4月,还有1例生存至2年。总的生存时间为7月,首次治疗为I期患者的生存时间为7.7月,II—IV期的生存时间为5.7月。

讨 论

本文30年回顾性研究显示子宫恶性苗勒氏混合瘤的发生率占子宫体恶性肿瘤的4.5%,占所有女性生殖器恶性肿瘤的0.2%。说明该种恶性肿瘤并不象文献报道的是一种罕见的恶性肿瘤。

表6 子宫恶性苗勒氏混合瘤的复发类型及复发率(至少随访2年)

分期	单纯手术	手术和/或放疗和/或化疗	放疗和/或化疗	总复发率
I 单纯局部复发	2/13	3/10	0/0	5/23
单纯远处转移	4/13	4/10	0/0	8/23
局部复发/远处转移	0/13	0/10	0/0	0/23
总 计	6/13	7/10	0/0	13/23(57%)
II—IV 单纯局部复发	1/1	1/5	0/3	2/9
单纯远处转移	0/1	1/5	2/3	3/9
局部复发/远处转移	0/1	2/5	0/3	2/9
总 计	1/1	4/5	2/3	7/9(78%)
局部复发±远处转移	3/14	6/15	0/3	9/32(28%)
远处转移±局部复发	4/14	7/15	2/3	13/32(40%)

本文报道的36例患者中主要症状为阴道出血(61%),72%的患者于症状出现后6个月内就诊,且69.4%的患者属于临床I期,这与大多数文献报道一致。[2, 3, 8, 11]

24例患者曾于术前分段取内膜行病理组织学检查,18例(75%)于术前诊为恶性苗勒氏混合瘤,5例误诊为其它类型的恶性肿瘤,1例为假阴性。Chuang等人于1970年报道38例患者于术前行诊刮

术, 其中29例(75%)获得正确诊断, 其他9例中5例报告为子宫内膜癌, 3例为子宫内膜肉瘤, 1例为非典型增生^[2]由此可见术前诊断性刮宫有较大的诊断价值, 尤其对绝经后出血者更应行术前

诊刮术。

关于放射治疗后发生恶性苗勒氏混合瘤的问题仍有争论, 现将20篇文献中关于该种恶性肿瘤患者既往放射治疗的情况列于表7。共收集366例患者,

表7. 文献中关于子宫恶性中胚叶混合瘤患者既往放疗情况的分析

作者	年代	既往放疗患者数/总数	百分比	放疗至诊断间隔(年)	放疗方式	放疗原因
HERTIG等	1949	3/4	75	7	²²⁶ Ra	不清
KLEIN	1953	11/29	38	不清	不清	不清
SYMMONDS等	1955	3/9	33	6, 14, 14	不清	不清
CHARACHE	1960	1/4	25	15	²²⁶ Ra	阴道出血
KRUPP等	1961	2/30	7	11, 13	不清	宫颈癌
VELLIOS等	1963	1/9	11	不清	不清	不清
EDWARDS等	1963	2/7	29	6, 10	不清	宫颈癌
NORRIS等	1966	9/31	29	7—26	不清	不清
BUKOWSKI等	1966	1/1	100	10	180KV	宫颈癌
PILLERON等	1968	2/6	33	10, 10	X线+ ²²⁶ Ra 600KV	宫颈癌
THOMAS等	1969	3/3	100	10, 13, 8	上镭 上镭+X线	宫颈癌
SCHAEPMAN VAN GVENS	1970	3/32	11	7—31	不清	放射去势卵巢 癌, 畸胎瘤
CHUANG等	1970	8/49	17	9, 10, 20, 12, 9.5, 29, 15, 7.	X线+ ²²⁶ Ra 上镭	宫颈癌 宫体癌
WILLIAMSON等	1972	2/20	10	不清	不清	不清
FEHR等	1974	2/2	100	12, 12,	400KV	宫颈癌 I b I b
SHAW等	1983	5/28	18	4—25	上镭	功能性子宫出血
DOSS等	1984	11/49	22	16	²⁵⁰ KV± ²²⁶ Ra ²⁵⁰ KV ²¹⁸ KV ²³ MV电子 ³² P	子宫出血 去势
张世玮等	1984	2/6	33	16, 21,	不清	不清
于凤玲等	1988	2/11	18	不清	不清	不清
李镇仪等	1989	12/36	33	5—19	Co ⁶⁰ 四野垂直照射 及腔内镭疗 Co ⁶⁰ 四野垂直照射 及体腔管X线照 射	宫颈癌 I 宫颈癌 II 宫体癌
总 计		85/366	23	4—31		

既往有放射治疗史者85例, 占23.2%, 放射治疗至发生恶性苗勒氏混合瘤的时间自4年至31年, 平均为14年^[1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16], 本文36例患者中既往有放射史者12例(33.3%) 12例均已死亡, 其中8例(66.7%)于1年内死亡, 其中4例死于盆腔局部复发, 6例死于腹腔转移, 2例死于肺转移, 本文报道与文献报道基本一致, 故认为放射治疗在该肿瘤发生中的作用应予以重视。Norris及Taylor于1965年曾报道放射治疗至继发性子宫恶性肿瘤发生时间至少为4年, 以便除外首次放射治疗时, 该种恶性肿瘤已存在的可能性^[7]。

Chuang等人于1970年曾报道继发于放射治疗的恶性苗勒氏混合瘤的恶性度高, 84%的患者于诊断时已有子宫外播散, 且生存期很短。^[2]本文12例继发于放射治疗的恶性苗勒氏混合瘤与24例无放射治疗史的恶性苗勒氏混合瘤相比较, 其生存期较短, 但子宫外播散的发生率无明显差异。

Norris等人曾提出将恶性苗勒氏混合瘤分为同源性及异源性两种, 且报道同源性恶性苗勒氏混合瘤的生存率明显高于异源性苗勒氏混合瘤的生存率。^[8]但 Symmonds 等人及 Chuang等人认为两组的临床过程相似, 且生存率与预后无明显差异。^[2 9 10]本组11例同源性恶性苗勒氏混合瘤

的生存期,生存率低于25例异源性苗勒氏混合瘤,且诊断时子宫外播散的发生率高,由此并不支持异源性成分可降低生存率的想法。

本组Ⅰ期患者的2年生存率及5年生存率分别为56.5%及18.7%,而Ⅱ—Ⅳ期患者的2年生存率及5年生存率为30%及16.7%(1/6例),说明分期是影响预后的重要因素。本组中有深肌层侵犯者均于2年内死亡,而浅肌层肌层侵犯者均存活至2年以上,说明肌层侵犯的深度与生存率有关。

8例(27%)Ⅰ期及Ⅱ期患者于手术探查时,发现肿瘤已播散至子宫以外。Doss等人于1984年报道一组癌肉瘤患者,其中25例患者行开腹探查术,但有14例(56%)于术中发现肿瘤已播散至子宫以外。^[8]本文作者认为恶性苗勒氏混合瘤临床分期未能反映肿瘤真正的播散范围的情况是经常发生的,从而影响该种恶性肿瘤的治疗效果。本文作者强调应采用临床分期及手术分期相结合的分期方法,以确定肿瘤的真正侵犯范围及选择合理的治疗方案。

因为各家报道的病例数目有限,很难对治疗方式与预后的关系进行精确的分析,因此化疗做为一种辅助治疗手段的意义尚待研究。本组14例行单纯手术者中,3例(21.5%)局部复发,4例(28%)远处转移;15例手术辅以化疗和/或放疗者中,6例(40%)局部复发,7例(46%)远处转移,可见手术辅以化疗和/或放疗并未显示明显的优越性,但因例数太少,且化疗方案于30年中变化较大,故不能做出结论。Smith等人于1975年报道采用VAC、(VCR,ActD,CTX)方案及放射治疗可使18例晚期及复发的恶性苗勒氏混合癌患者中的4例达到完全反应。^[12]Piver等人于1979年报道一组随

机研究的病例,发现采用阿霉素的辅助化疗对生存率无影响⁽⁹⁾。

本文作者认为应在国内对该种恶性肿瘤采取协作组研究,汇集更多的病例,以对预后因素进行充分的分析研究,并选择更合理的治疗方案。

参考文献

1. Charache H, AM J Surg 100:522 1960
2. Chuang JT, et al, Obstet Gynecol 35:769 1970
3. Doss LL, et al, Gynecol Oncol 18:43 1984
4. Edwards D et al, Am J Obstet Gynecol 85:1002 1963
5. Fehr PE, Prem KA, Am J Obstet Gynecol 119:685 1974
6. Hertig AT, et al, Cancer 2:946 1949
7. Norris HJ, et al, Obstet Gynecol 26:689 1965
8. Norris HJ, et al, Obstet Gynecol 28:57 1966
9. Piver MS et al, J Surg Oncol 12:263 1979
10. Schaepman-van Genus EJ, Cancer 25:72 1970
11. Shaw RW, et al Brit J Obstet Gynecol 90:562 1983
12. Smith JP et al, Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med 123:571 1975
13. Symmonds RE, Dockerty MB, Surg Gynecol Obstet 100:322 1955
14. Thomas WD, et al, Am J Obstet Gynecol 104:209 1969
15. Vellions F, et al, Am J Clin Pathol 39:505 1963
16. Williamson ED, et al, Cancer 29:585 1972
17. 于凤玲等, 中华病理杂志 15:80, 1988
18. 张士伟等, 中华妇产科杂志, 19:32, 1984

A CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY OF MALIGNANT MIXED MULLERIAN TUMORS OF THE UTERUS

1958—1988

Li Shen-yi et al

Thirty-six patients with malignant mixed mullerian tumors (MMMT) of the uterus were treated in Cancer Institute (Hospital), Chinese Academy of Medical Sciences, between 1958 and 1988. The mean age of the patients was 59.8 years. We think that either the stage or myometrial invasion was the most important prognostic indicator. we suggest that the combination of clinical and surgical staging is recommended to estimate the area of extensive tumor and guide treatment planning.

key words, Malignant mixed mullerian tumors, clinical staging, surgical staging, myometrial invasion, survival rate.