

宫颈腺癌的肿瘤分型： 综述与国际妇科病理学会的推荐

Simona Stolnicu, M.D., Kay J. Park, M.D., Takako Kiyokawa, M.D., Esther Oliva, M.D.,
W. Glenn McCluggage, M.D., and Robert A. Soslow, M.D.

摘要：宫颈腺癌在全球宫颈癌中的发病率位居第二，且呈上升趋势。大多数宫颈癌是与高危人乳头状瘤病毒（HPV）相关的鳞状细胞癌，大约 15% 宫颈腺癌（最近报道约四分之一的宫颈癌）与 HPV 无关。在本综述中，我们将重点介绍以往宫颈腺癌组织学分类系统的缺陷，并强调新的国际宫颈腺癌标准和分类体系的优点，后者是 WHO 2020 年新分类的基础。基于其免疫表型、分子遗传学及 HPV 感染状态，我们将涵盖宫颈腺癌的各种组织学类型、亚型和形态学变异以及相关鉴别诊断，并提供国际妇科病理学会对诊断的推荐。

关键词：宫颈腺癌；宫颈癌；HPV 相关性；非 HPV 相关性；ISGyP；类型；分类

(*IJGP.2021 Mar.;40(2S):S75-S91*)

From the Department of Pathology, University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology of Targu Mures, Romania (S.S.); Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York (K.J.P., R.S.S.); Department of Pathology, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan (T.K.); Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts (S.O.); and Department of Pathology, Belfast Health and Social Care Trust, Belfast, UK (G.M.C.). W.G.M. and R.A.S. are co-senior authors.

K.J.P. and S.S. are funded in part by the NIH/NCI Cancer Center Support Grant P30 CA008748.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Robert A. Soslow, MD, Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065. E-mail: soslowr@mskcc.org. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

与既往的观念不同，宫颈腺癌是一组异质性肿瘤。针对宫颈腺体癌前病变设计的筛查策略以及有效性，都不及宫颈鳞状细胞癌前病变的筛查。根据美国和欧洲的研究^[1-4]，由于以上及多种原因，近年来宫颈腺癌实际和相对发病率，尤其是 ≥ 30 岁患者，从 5% 上升到 20-25%。大多数宫颈腺癌与高危型人乳头状瘤病毒（HPV）相关，最常见的是 HPV18、16 和 45^[5-7]。与宫颈鳞状细胞癌不同，约 15% 的宫颈腺癌与 HPV 不相关（HPV 非依赖型）且携带独特的分子学改变。以上研究及 WHO 2014 年分类存在的缺陷，催生了 WHO 2020 年新的宫颈腺癌分类，这是此文的主题^[14]。本推荐基于 2020 年 WHO 分类、文献综述和国际妇科病理学会（ISGyP）宫颈腺癌工作组的意见。

宫颈腺癌组织学分型

既往分类方案的缺陷

宫颈腺癌在形态学上存在异质性，以前主要依据形态学的特点，即肿瘤的组织结构和胞质内黏蛋白的存在与否进行诊断（WHO 2014 分类系统）。许多纳入 WHO 2014 分类的肿瘤类型，其诊断的可重复性较差^[15]，与临床相关性很小。例如，美国国立综合癌症网络（NCCN）和欧洲妇科肿瘤学会（ESGO）指南推荐，宫颈腺癌的临床管理更应基于肿瘤分期和其他相关因素，如肿瘤大小和淋巴血管侵犯，而非组织学分类、形态学亚型、病因学及临床表现。这些指南对于胃型腺癌和神经内分泌癌并不推荐保留生育能力^[16,17]。

WHO 2014 之前的分类将宫颈腺癌分为以下类型：普通型、黏液性、绒毛腺管状、透明细胞性、浆液性、子宫内腺样和中肾腺癌^[5]。但该分类系统存在以下问题：

- （1）宫颈腺癌普通型指“最常见且相对缺乏黏液的腺癌”，却没有任何具体的界定或定量标准。
- （2）宫颈子宫内腺样癌指形态学上类似子宫内腺样癌的腺癌，与无黏蛋白的普通型相似，但从形态学上区分普通型和子宫内腺样宫颈腺癌尚无标准。在随后的讨论

会介绍, 研究表明子宫内膜样癌是一种非常罕见的原发性宫颈腺癌^[13]。

- (3) 宫颈黏液腺癌包括胃型、肠型、印戒细胞型, 病因各不相同 (HPV 相关或非 HPV 相关)。例如, 杯状细胞型 (肠型) 腺癌既可能与 HPV 相关, 也可能与 HPV 无关。此外, 现在已经确定, 胃型黏液腺癌是一种高度侵袭性肿瘤, 其病因与 HPV 感染无关, 但既往的肿瘤分类并未考虑到这一点^[18,19]。
- (4) 宫颈浆液性癌形态学与与子宫内膜或附件的浆液性癌相同, 但如 WHO 2014 分类系统描述, 它们既可能是 HPV 阳性年轻患者的“浆液样”表现, 也可能是年老患者 TP53 突变的表现, WHO 2014 实际上是将两种不同的肿瘤“简单地”归为一类。在目前新分类中, 浆液性癌并不是原发性宫颈腺癌的一个类型。

国际宫颈腺癌标准和分类 (IECC) 系统和 WHO 2020 分类

2018 年首次描述的 IECC 构成了 WHO 2020 分类^[14]的基础, 该分类根据肿瘤是否与 HPV 相关将宫颈腺癌分为不同类型。IECC 与临床特征、p16 表达和 HPV 感染状态、预后参数、生存状态和治疗反应等因素相关^[13,19,20]。与 WHO 2014 年的分类系统相比, IECC 在妇科病理学家中具有高度观察者间一致性, 并且与 HPV 状态密切相关, 这表明它是一种更具有生物学意义和临床价值的宫颈腺癌分类系统^[15]。需要注意的是, 一些非常罕见的宫颈腺癌并不能从形态学上进行分类【如腺癌非特指 (NOS)】, 这些腺癌可能与 HPV 相关或不相关。WHO 2014 与 IECC/WHO 2020 分类系统的总结见表 1。

IECC 系统基于 40-100 倍显微镜下, 在苏木精-伊红染色 (HE 染色) 切片上识别核分裂像和凋亡小体, 易于掌握。在此倍数下, 如果核分裂像及凋亡小体易见, 肿瘤可能是 HPV 相关的; 若缺乏核分裂像和凋亡小体甚至在高倍镜下难以找见, 则肿瘤很可能是非 HPV 相关的^[13,21]。HPV 相关性癌的前体病变包括普通型宫颈原位腺癌 (AIS) 和产生黏液的复层上皮内病变。非 HPV 相关性癌如胃型腺癌的前体病变是不典型小叶型宫颈腺体增生和胃型 AIS (gAIS)^[22-25], 另外, 一些中肾腺癌 (也是非 HPV 相关的) 可能发生在中肾管增生的背景下。根据细胞内黏液、组织结构模式 (例如 HPV 相关性黏液性癌可出现复层细胞结构) 和既有标准 (非

表1. 根据 WHO 2014 和 IECC 2018/WHO 2020 分类系统进行宫颈腺癌分类

| WHO 2014 | IECC 2018/WHO 2020 |
|-------------|----------------------------|
| 宫颈腺癌, 普通型 | HPV相关性宫颈腺癌 |
| 黏液腺癌, NOS | 普通型 |
| 黏液腺癌, 胃型 | 黏液型 (NOS, 肠型, 印戒细胞型, ISMC) |
| 黏液腺癌, 肠型 | |
| 黏液腺癌, 印戒细胞型 | 腺癌, NOS |
| 绒毛腺管状癌 | 非HPV相关性宫颈腺癌 |
| 中肾腺癌 | 胃型 |
| 浆液性癌 | 中肾腺癌 |
| 透明细胞癌 | 子宫内膜样癌 |
| 子宫内膜样癌 | 透明细胞癌 |
| 腺癌 NOS | 腺癌, NOS |

HPV: 人乳头状瘤病毒; IECC: 国际宫颈腺癌标准和分类; ISMC: 浸润性复层黏液性癌; NOS: 非特指; WHO: 世界卫生组织。

HPV 相关性肿瘤) 将 HPV 相关性和非 HPV 相关性的宫颈腺癌进一步分类。分类系统还包括新描述的组织学亚型, 如浸润性复层黏液性癌 (invasive stratified mucinous carcinoma, ISMC) 和具有微乳头特征的癌 (微乳头状腺癌)^[22,26,27]。此分类系统的主要优点是通常只需要 HE 染色切片, 而不需要昂贵和复杂的额外检测, 所以易于在全球实验室的常规实践中应用。

关于宫颈腺癌分类的建议

在 2020 年美加病理学 (USCAP) 年会之前, ISGyP 在洛杉矶组织了一个宫颈腺癌的研讨会, 并给出以下的要点和建议:

- 宫颈腺癌应按照 WHO 2020 分类系统进行分类并包含 IECC 系统。
- 两种分类系统都仅使用形态学将宫颈腺癌分为 HPV 相关性和非 HPV 相关性。
- WHO 2020 和 IECC 系统包括新描述的 HPV 相关性宫颈腺癌的显微镜下形态学亚型。
- 诊断性辅助检测 (如 p16) 不是必须检测的项目, 因为镜下形态与 HPV 感染状态紧密相关。在诊断困难或模棱两可的病例如核分裂和凋亡小体偶见, 应当做 p16 和高危 HPV 检测。

- 对于疑难病例，基于胞质内黏液量和辅助检测（如 HPV 检测、p16 和 GATA3 免疫组化）的诊断策略，可能有助于对各亚型及相似病变进行鉴别诊断^[28]。
- 与 HPV-DNA 聚合酶链反应（PCR）相比，基于 RNA 的原位杂交方法在检测高危 HPV 中具有更高的敏感性和特异性^[29]。
- 对于 HPV 相关的宫颈腺癌，虽然大多数机构不采用以 RNA 为基础的原位杂交技术，但它用于高危 HPV 筛查，与 p16 相比可能具有更高的敏感性、特异性和阳性及阴性预测值^[13]。

HPV 相关性宫颈腺癌

HPV 相关性宫颈腺癌包括普通型、黏液型和腺癌 NOS，可能来自于原位病变，如普通型宫颈原位腺癌和产黏液的复层上皮内病变，但也并非全部如此。

普通型宫颈腺癌（包括绒毛腺管状和微乳头亚型）

是最常见的 HPV 相关性宫颈腺癌，占有宫颈腺癌的 75%-80%^[13]。这种类型在以前如果有明显细胞内黏液称颈管型，当缺乏黏液时称为子宫内膜样型。IECC 规定普通型在 HE 染色下具有明显胞质内黏液的肿瘤细胞不超过 50%^[13]。

关于普通型宫颈腺癌的问题

- 当缺乏胞质内黏液时，“假宫内膜样”形态可引起宫颈或子宫内膜样癌的鉴别诊断。
- 绒毛腺管状和微乳头状结构是普通型腺癌的亚型，可以单

独存在，也可以与典型的普通型腺癌伴发。

- 可能具有“浆液样”形态，必须考虑来自其他器官转移性浆液性癌的可能。
- 很少含有良性鳞状成分，但如果有鳞化时，很难与腺鳞癌或子宫内膜样癌伴鳞状分化相互区分。

普通型宫颈腺癌具有特征性的柱状肿瘤细胞，假复层拉长深染的细胞核，胞质通常较少黏液，不典型的核分裂像和基底凋亡小体是特征性病理表现（虽然不是所有病例都可见）。可见细胞内黏液（未达 50%）或肿瘤内局灶黏液。在罕见情况下，广泛的鳞状上皮化生与腺鳞癌或子宫内膜样癌伴鳞化类似。间质常常但并非必须伴纤维组织增生，有时伴有炎症浸润、坏死或黏液聚集（图 1）。

从结构上看，普通型宫颈腺癌主要由形状和大小不规则、腔内边界光滑的腺体组成，可出现乳头状、筛状和实性模式。不常见的形态包括绒毛腺管状、微乳头状、大囊状、微囊状、小梁状和印戒细胞癌样模式（类似乳腺小叶癌）（图 2）^[30]。

绒毛腺管状结构值得特别注意，因为以前认为它是一种独立的宫颈腺癌，预后良好^[5,31]。绒毛腺管状癌的特点是在肿瘤的浅表部分有明显的外生性乳头，呈不同厚度和长度的乳头包含中央纤维轴心，被覆伴低级别核异型性的假复层柱状上皮细胞。单纯的绒毛腺管状外生性生长结构并不常见，当绒毛腺管状增生的基底部存在间质浸润时则与 HPV 相关性普通型腺癌相似。即使是单纯的绒毛管状腺癌，也总是 HPV 阳性，具有特征性的不典型的核分裂像和凋亡小体，免疫组化特征与普通型相似。因此，我们认为这些肿瘤是普通型宫颈腺癌的亚型，而不是单独的肿瘤类型，当这种生长模式突出时，我们推荐将

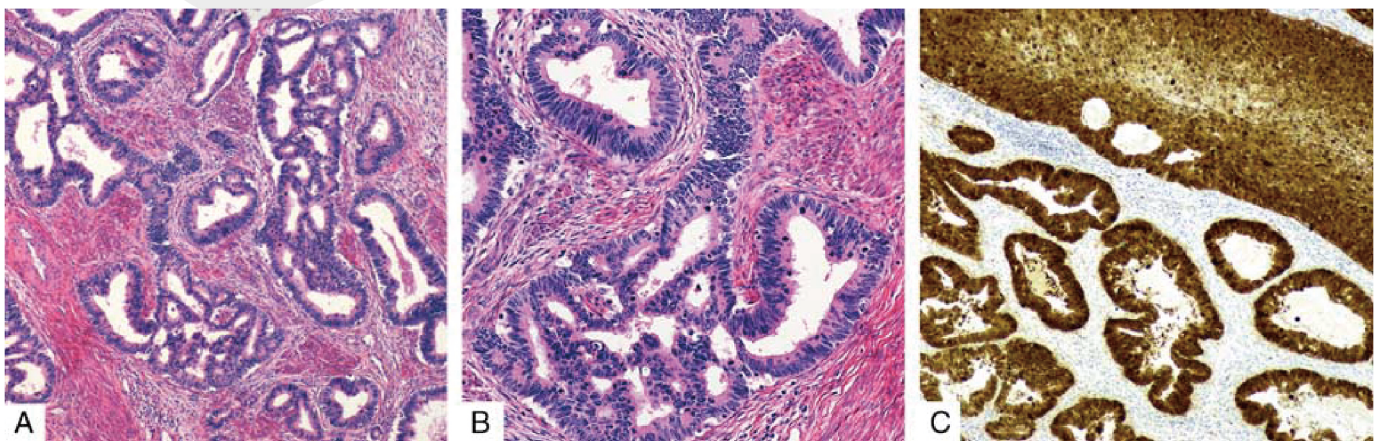


图1. HPV 相关性普通型宫颈腺癌。腺体腔面核分裂像和凋亡小体（A, B）；腺癌和高级别鳞状上皮内病变 p16 染色弥漫强阳性（C）。

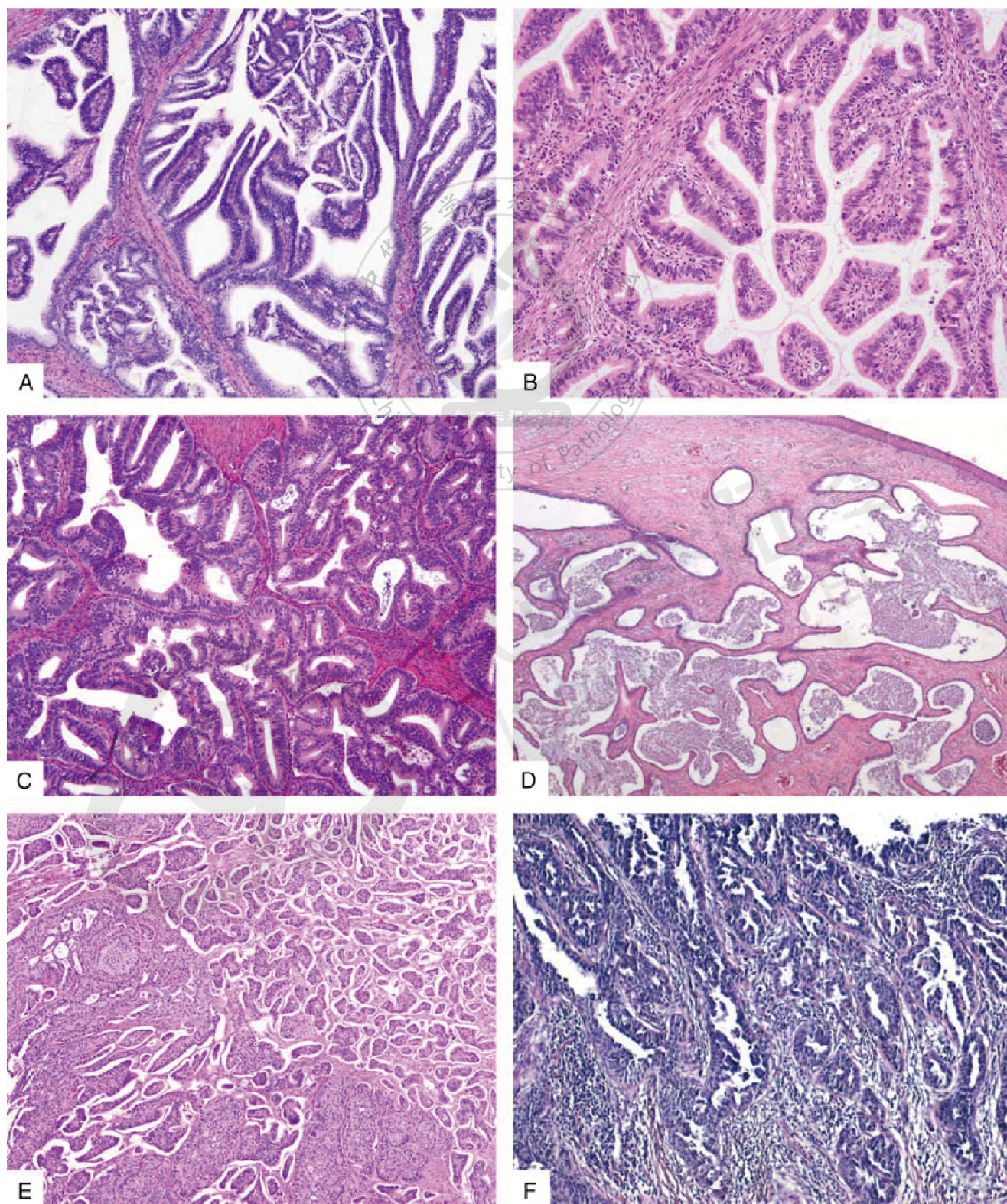


图2.HPV 相关性宫颈腺癌，亚型：(A) 绒毛腺管状，(B) 乳头状，(C) 筛状，类似“子宫内膜样癌”，(D) 囊腺样，(E) 浆液样（微乳头状），(F) 浆液样（乳头状和微乳头状，高级别核异型，管腔轮廓不规则）。

这些肿瘤称为具有绒毛腺管结构的普通型 HPV 相关性宫颈腺癌。

微乳头状结构可单独出现或与其他 HPV 相关性生长模式混合出现，可见于 HPV 相关性宫颈腺癌中（特别是普通型）。显微镜下表现为小而紧密的乳头状肿瘤细胞群，具有嗜酸性胞质和非典型核，周围环绕着血管样腔隙^[26]。这种结构模式通常与淋巴血管浸润、淋巴结受累相关，预后不良。因此，认识到这种模式并将其纳入病理报告是很重要的。

普通型腺癌几乎都表现为弥漫性 p16 阳性，免疫表达为肿瘤细胞核和/或胞质弥漫染色，其他 p16 的免疫表达都不支持高危 HPV 相关腺癌。RNA 原位杂交检测是检测高危 HPV 最敏感的方法^[13]。值得注意的是，在固定不良的组织和陈旧的石蜡块中，HPV 原位杂交和 p16 都可以呈阴性（阴性指 p16 完全阴性或斑驳状表达）。普通型 HPV 相关腺癌的典型免疫组化为 ER、PR、vimentin、MUC6、HNF1 β 、Napsin A、GATA3、AR、HER2 等阴性表达；p53 通常是野生型。然而，这些标记有时是阳性/不确定的；例如，ER 呈局部弱阳性的情况并不少见^[28]。这些标记对于普通型与其他宫颈腺癌类型或宫颈以外来源的肿瘤相鉴别尤为重要。

普通型 HPV 相关性宫颈腺癌的一个重要鉴别诊断是子宫内膜样癌。宫颈子宫内膜样癌非常罕见，一般认为起源于子宫内膜异位症，HPV 阴性，稍后会讨论。通常具有显著核分裂像和凋亡小体的宫颈浸润性黏液缺失的腺癌不应诊断为子宫内膜样癌，因为这些病变几乎都是黏液缺失的 HPV 相关腺癌，这两种病变的鉴别诊断关乎临床处理，所以非常重要。鉴别诊断在活检标本和刮宫术标本中可能比较复杂，因为刮宫术标本中通常仅含有限的组织。ER、PR 和 Vimentin 在子宫内膜样癌中通常呈阳性，而 p16 为斑片状/阴性，HPV 检测为阴性。这些标记物应谨慎解释，因为高级别子宫内膜样癌可出现 ER 和 PR 阴性，极少病例可能出现 p16 弥漫强阳性，相反，普通型 HPV 相关宫颈肿瘤不常出现 ER、PR 和 vimentin 阳性，极少数 p16 阴性。在肿瘤细胞中丢失一个或多个错配修复 (MMR) 蛋白 (MLH1, PMS2, MSH2 和 MSH6) 强烈提示宫体的子宫内膜样癌伴微卫星不稳定。CEA 的诊断价值有限，因为两种肿瘤中都可以出现局灶染色。在疑难病例中，高危 HPV mRNA 原位杂交结合临床特征可以帮助诊断。

具有乳头状结构和高级别核特征（包括微乳头状亚型）的普通型 HPV 相关宫颈腺癌可类似宫颈浆液性癌，这需要与输卵管/卵巢或子宫内膜浆液性癌直接累及或脱落转移至宫颈进

行鉴别。宫颈浆液性癌不再被认为是原发性肿瘤类型，所有这些肿瘤都是 p16 阳性和 HPV 阳性，p53 多为野生型，与真正的浆液性癌相比，这些肿瘤是 HPV 相关的宫颈腺癌而不是浆液性癌。

最近的研究表明，区分普通型和黏液型 HPV 相关的宫颈腺癌可能很重要，因为可能存在临床行为和生存结局的差异（黏液型肿瘤与更差的预后相关），这一点将在未来队列研究中证实^[20,32,33]。IECC 提出诊断黏液型肿瘤的阈值是大于 50% 的肿瘤细胞有胞质内黏液。

普通型 HPV 相关宫颈腺癌中常见的分子改变包括 *PIK3CA*、*KRAS* 和 *PTEN* 突变，以及 PI3K/Akt/mTOR 信号级联通路异常，其中一些具有预测和预后价值^[34-37]。

黏液型宫颈腺癌（包括黏液 NOS 型、肠型、印戒细胞型和 ISMC 等亚型）

WHO 2014 分类系统将具有丰富胞质内黏液的 HPV 阳性和 HPV 阴性肿瘤（如胃型腺癌）都归入黏液性肿瘤，而 IECC 和 WHO 2020 分类系统将黏液腺癌（非胃型）归类为 HPV 相关性腺癌，包括以下亚型：

- 黏液 NOS 亚型：≥50% 的肿瘤细胞具有胞质内黏液。
- 肠型：普通型或黏液型背景中杯状细胞 ≥50%，偶尔也能看到潘氏细胞。
- 印戒细胞型：在普通型背景中，≥50% 的圆形细胞，其胞质中的黏液泡将细胞核推向一侧。
- ISMC 亚型：浸润的复层柱状上皮细胞巢，具有大量胞质内黏液，外周呈栅栏状排列。

这些肿瘤在日常工作中并不常见，表现多种组织结构，如腺样、岛状、实性、小梁样和单个细胞，但都与人乳头状瘤病毒 (HPV) 相关，所以在 40-100 倍镜下均可见核分裂像活跃和凋亡小体，间质可见黏液湖和炎性细胞浸润。

关于黏液型宫颈腺癌的几个问题

- 所有亚型均可表现出广泛的组织学和细胞学多样性。
- 印戒细胞型非常罕见，如果单独出现，可能提示转移癌。
- 印戒细胞型可与普通型混合。
- 胃型肿瘤中可出现小肠分化，而前者是非 HPV 相关性的（见下文）。
- 黏液型由于胞质内黏液的存在，可误诊为胃型腺癌、黏液分化的子宫内膜样腺癌及其他器官的转移癌。

- ISMC 可独立存在，也可与普通型或黏液型 HPV 相关的宫颈腺癌、腺鳞癌或神经内分泌癌混合存在。

最近报道 ISMC 型 HPV 相关的宫颈黏液腺癌预后比其他 HPV 相关类型差。ISMC 可以单独发生，也可出现于普通型或黏液型分化的腺癌、腺鳞癌或神经内分泌癌。ISMC 表现出广泛的结构多样性，包括岛状、腺状、实性、乳头状、小梁状、微乳头状和单个细胞结构。细胞学表现也不同，有不同数量的黏蛋白（从富含到少量）、细胞质空亮、组织细胞样、“玻璃样细胞”状、印戒样、奇异核，而“鳞状细胞分化”表现为胞质嗜酸性，缺乏细胞间桥和角化，上皮内中性粒细胞浸润、凋亡小体和大量的核分裂像常见。这些是区别其他肿瘤亚型的特征，在诊断 ISMC 时很重要。

基本上所有黏液型 HPV 相关性宫颈腺癌的 p16 呈阳性、HPV 阳性。这些肿瘤 ER、PR、vimentin、MUC6、GATA3 和 CK20 阴性，但是 CAIX、HNF1 β 和 Napsin A 可以阳性。肠型亚型 CDX2 和 CK20 可以阳性。ISMC 中 P63 和 P40 局灶阳性，特别是外周的细胞巢可阳性，与其他 HPV 相关肿瘤不同，ISMC 可能显示 p53 突变型染色，PAX8 阳性率较低。

各种 HPV 相关的黏液型宫颈腺癌有时被误诊为胃型宫颈腺癌，小活检标本的鉴别可能特别困难。大多数与 HPV 相关的黏液型肿瘤在 40-100 倍镜下可见明显的核分裂像和凋亡小体，而核分裂像和凋亡小体在典型的胃型肿瘤中罕见，但两者均可见肠化。p16 和 HPV 检测有助于诊断，但在罕见情况中 HPV 相关性腺癌 p16 呈阴性，而在胃型腺癌中呈阳性。

HPV 相关的黏液型宫颈腺癌可误诊为伴有广泛黏液分化的子宫内膜样腺癌，目前可利用 HPV 检测和 ER 免疫组化染色对胞质内富含黏蛋白的肿瘤进行鉴别诊断。此外，p16 可以用来区分这两类肿瘤，而且它比 HPV 检测更便捷。最后，在含有丰富胞质内黏液的肿瘤中，应利用临床相关信息以及辅助检查，包括使用一组免疫组化染色和 HPV 检测排除其他器官的转移。

HPV 相关腺癌 NOS

非常罕见，也与人乳头状瘤病毒（HPV）相关，但在形态学上不能归纳入任何已知的类别中（图 4B、C），这个诊断应该慎用。镜下，主要呈实性，具有高度的核异型性和少量的胞质内黏液，核分裂像和凋亡小体通常易见，p16 呈阳性，HPV 阳性。

鉴别诊断包括其他 HPV 相关及非 HPV 相关的子宫内膜样癌和低分化鳞状细胞癌，后者通常为 p63、p40 阳性，而这些标记物在 HPV 相关腺癌中为阴性。NOS 型腺癌也可类似腺鳞癌，但后者在 HE 切片中可见两种不同的成分——鳞状分化和腺管状分化。

HPV 相关的宫颈腺癌的诊断建议

- 缺乏胞质内黏液的普通型肿瘤不应诊断为子宫内膜样肿瘤。
- HPV 相关的宫颈腺癌伴有绒毛腺管状和微乳头状成分，应在病理报告中注明。
- 仅出现浆液样形态时不应诊断原发性宫颈浆液性癌，大多数病例为具有浆液样形态的 HPV 相关性宫颈腺癌，或从子宫体或输卵管/卵巢转移而来。
- 任何比例的微乳头成分都有侵袭性生物学行为的倾向，应予以报告。
- 同样，任何比例的 ISMC 都有侵袭性生物学行为的倾向，应予以报告。
- 与普通型相比，黏液型（包括 NOS）肿瘤可能生存率较差，所以在得到更多研究支持以前，推荐保留这两类独立分型并分别报告。
- 虽然 p16 和 HPV 检测并不是必须的，但在疑难病例中非常有用，在没有 p16 染色弥漫强阳性或 HPV 检测阳性的情况下，HPV 相关宫颈腺癌的诊断应该受到质疑。

非 HPV 相关性宫颈腺癌

在大多数西方国家，非 HPV 相关性宫颈腺癌占宫颈腺癌的 15%（东亚的发病率可能更高，因为该地区胃型腺癌发病率相对较高），包括胃型腺癌、透明细胞癌、中肾腺癌和子宫内膜样癌和腺癌 NOS。与胃型宫颈腺癌相关的癌前病变是小叶状宫颈腺体增生（LEGH），特别是不典型的 LEGH 和胃型原位腺癌。目前尚无明确的宫颈透明细胞癌和子宫内膜样肿瘤的癌前病变^[23-25,41,42]。

胃型腺癌

胃型宫颈腺癌最初由 Kojima 及其同事描述，在日本是宫颈腺癌中第二常见的类型，超过日本所有宫颈腺癌的 20%^[13,43,44]。胃型宫颈腺癌的肿瘤细胞显示胃型分化，可见丰富的透亮或嗜酸性胞质，细胞边界明显，核浆比例一般较低，核位于基底部分，可见核分裂像和凋亡小体但通常不明显，在 40 至 100 倍放大

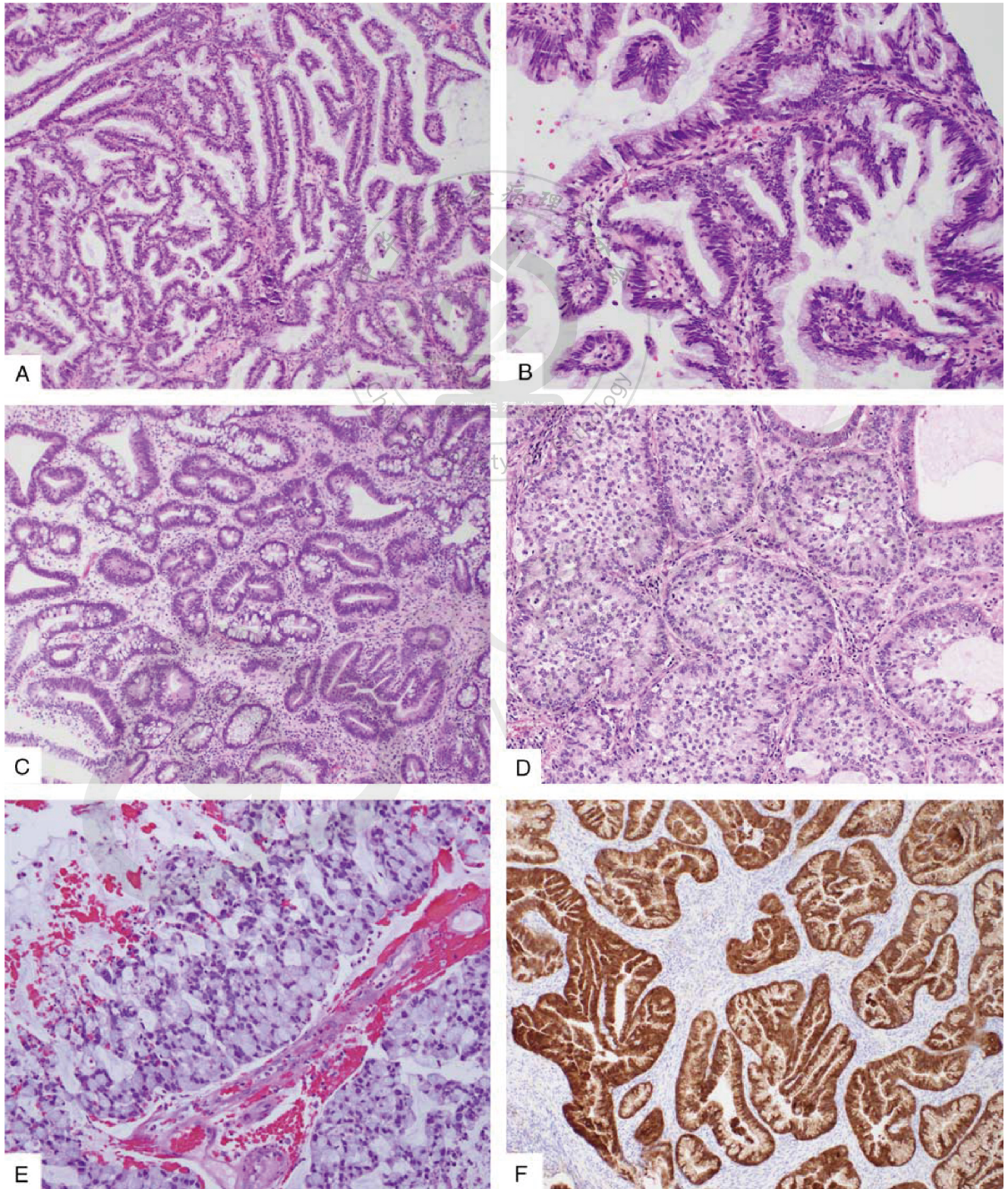


图3.黏液腺癌（HPV相关性）。NOS型类似于普通的腺癌，但它包含明显的胞质黏液（A，B），（C）肠型黏液分化，（D）ISMC，（E）印戒细胞型腺癌，（F）p16染色弥漫强阳性。

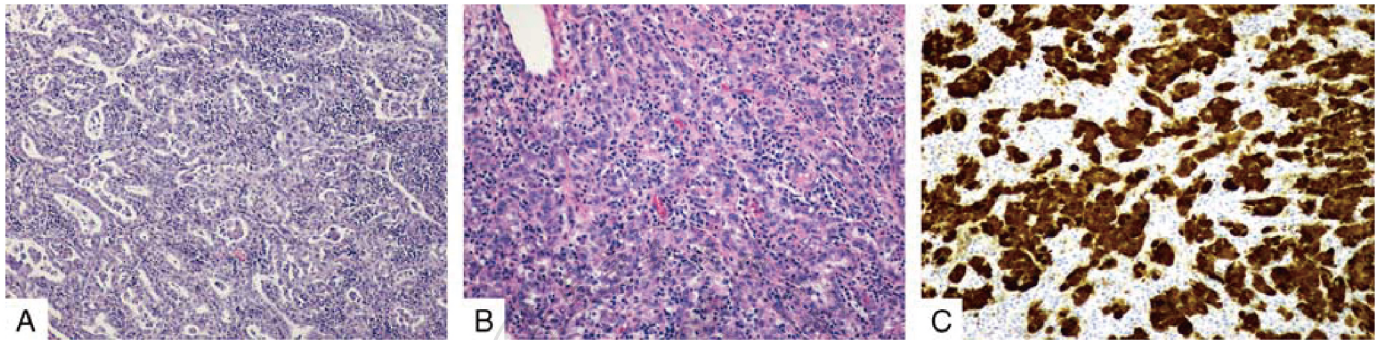


图4.腺癌非特指 (NOS)，非 HPV 相关 (A) 或 HPV 相关 (B, C)。(C) p16 弥漫强阳性染色证实了 B 图中所示的癌与 HPV 相关。HPV 不相关的宫颈腺癌 (A) p16 的染色为局灶、斑驳状 (未附图)。

倍数下，不易看到^[13]。前体病变包括 LEGH (尤其是非典型性胃型宫颈腺癌在形态学上类似于胰胆管腺癌，具有相似的免疫组化特征；两者的区别是，大多数 (但不是所有) 胃型宫颈腺癌表达 PAX-8 (见下文)。

关于胃型宫颈腺癌的问题

- 微偏腺癌 (以前称为恶性腺瘤) 与良性腺体病变很难诊断和鉴别，特别是小活检标本。
- 胃型腺癌的形态学和免疫组化特征与胰腺导管腺癌和胆管癌相似。
- 胃型宫颈腺癌可有多样性的组织结构及细胞形态。
- 目前还未发现完全可靠的阳性标记物来确诊胃型宫颈腺癌。
- P16 一般为阴性或弱阳性，仅少数病例可见弥漫强阳性。

胃型宫颈腺癌细胞具有细长、深染且呈假复层排列的细胞核，分化较好时细胞核呈圆形、位于基底部，与普通型宫颈腺癌的富于染色质的深染细胞核相比，其细胞核更灰白，染色质细腻，核仁明显，可出现轻微或显著的不典型性。结构上，肿瘤呈腺样或实性，亦可出现乳头状、小梁状或者单个细胞模式。腺体大小不一，形态各异；可见小管状结构，亦可见不规则的囊腔样结构，有时可见腔内乳头。腺体浸润间质，可引起间质反应，淋巴及血管侵犯常见。微偏腺癌 (即恶性腺瘤) 是胃型宫颈腺癌的一种类型，其特征是腺体呈低级别且分化良好，呈“鸡爪样”排列，细胞内黏液丰富，伴轻度核异形，腺体无规则地分布于间质内，伴或不伴有间质增生 (图 5)。目前已不再推荐使用“微偏腺癌”与“恶性腺瘤”两个术语。

因胃型宫颈腺癌细胞产生中性胃 (幽门型) 黏蛋白，因此在 AB/PAS 染色中呈洋红色 (粉红色/红色)，而正常的宫颈腺体产生酸性黏蛋白，因此在 PAS 染色中呈深蓝色。如前所述，

如前所述，胃型宫颈腺癌通常为 p16 阴性或斑驳阳性、HPV 阴性，偶而可见 p16 弥漫强阳性表达。高达 50% 的病例 p53 突变型表达。ER、PR、vimentin、p63、p40 和 AR 通常为阴性。PAX-8 在 68%-80% 的胃型腺癌中呈阳性，这有助于与胃肠道或胰胆管腺癌做鉴别诊断。SATB2 通常为阴性，但亦可弱阳性表达^[28,47]。PAX-2 通常为阴性。胃型黏蛋白标记物，如 MUC6 和 HIK1083，在胃型宫颈腺癌中约 60% 到 80% 呈阳性表达^[28,43,47]，但据报道 HIK1083 检测仅在日本可以成功应用 (存在少数例外)，MUC6 亦可能在其他肿瘤类型中表达^[48]。胃型宫颈腺癌 TFF2 (Trefoil Factor 2)、CK7、CEA 和 CAIX 呈阳性，CK20 和 CDX2 的阳性率高达 50%^[28,47]。HNF1 β 在高达 90% 的病例中呈阳性，而 Napsin A 的阳性比例要小很多^[28,49]；这在与透明细胞癌鉴别诊断中发挥重要作用。

当胃型宫颈腺癌与普通型宫颈腺癌难以区分时，显著的核分裂和明显的坏死更有助于诊断普通型，MUC6、HIK1083、p16 和 HPV 检测也有一定意义。出现高级别鳞状上皮内病变和 HPV 相关的 AIS 倾向于诊断普通型 (少数胃型宫颈腺癌可能出现此类病变)。非典型 LEGH 或 gAIS 有利于胃型宫颈腺癌诊断。极罕见的情况下，普通型宫颈腺癌 (细胞凋亡和核分裂明显) 与胃型宫颈腺癌两种形态重叠混合，此类疑难病例中，HPV 和 p16 检测通常可以辅助判读究竟是 HPV 相关型黏液腺癌还是形态学相似的胃型腺癌，而不是极少发生的真正的混合癌^[50]。

胃型宫颈腺癌与透明细胞癌很难鉴别,尤其是活检。HNF1 β 和Napsin A在两种肿瘤中均可呈阳性,但如前所述^[49],HNF1 β 在胃型宫颈腺癌中更多呈阳性。HIK1083和TFF2联合检测是有用的,因为TFF2在80%的胃型肿瘤中表达,而在非胃型肿瘤中表达率仅为12%,而透明细胞癌TFF2呈阴性。TFF2和HIK1083双阳性在胃型宫颈腺癌中具有高度特异性^[51]。

形态学上分化良好的胃型宫颈腺癌(恶性腺瘤)应与各种良性宫颈腺体病变,如深部腺体纳氏囊肿或宫颈腺体增生进行鉴别,胃型腺癌ER/PR染色通常为阴性,而大多数良性腺体病变,除了LEGH和中肾残余,这些标记都是阳性的。胃型腺癌的特征是腺体呈“爪状”,深部排列,具有轻度核异型性,局灶性间质纤维增生,这些特征有助于鉴别胃型宫颈腺癌和LEGH,后者具有轻度细胞异型性的小叶结构,区分两者应强调HE染色组织学,而免疫组化价值有限。一些学者认为SMA染色可能有应用价值,SMA在毗邻胃型宫颈腺癌浸润腺体的宫颈间质细胞中呈阳性,而在LEGH周围的间质细胞中呈阴性^[18]。50%胃型腺癌(包括分化良好的亚型)显示异常/突变的p53染色,而LEGH显示野生型表达。PAX2在胃型宫颈腺癌中染色阴性,在LEGH中染色阳性^[47,52]。

理论上,对于所有胃型宫颈腺癌,首先应结合临床信息排除来自胰腺或胆道的转移性病变,因为在形态学和免疫表型上,胃型的宫颈腺癌和胰/胆管腺癌非常相似。PAX8阳性有助于原发性宫颈肿瘤的鉴别,但也非所有胃型宫颈腺癌都是PAX8阳性。透明细胞癌的鉴别诊断将在本文后面进行讨论。

胃型宫颈腺癌发病的分子机制尚不明确。这些肿瘤有时发生于患Peutz-Jeghers综合征的患者,后者是一种常染色体STK11显性遗传引起的种系突变。在一些散发病例中也发现了STK11突变^[53-57]。最近的分子研究显示了TP53、CDKN2A和ERBB2/ERBB3遗传改变,以及不太常见的GNAS、SMAD4和PIK3CA突变^[56-60]。

透明细胞型宫颈腺癌

是罕见的宫颈肿瘤,占宫颈腺癌的4%,发生于曾在胎儿期在母体子宫内己烯雌酚暴露的年轻女性(病变常累及宫颈外),偶发于年轻或年长的绝经后妇女(主要累及宫颈内)^[61]。当今与己烯雌酚相关的病例罕见。

透明细胞癌的几个问题

- 宫颈透明细胞癌的前体病变尚不清楚。
- 肿瘤细胞可以有透明的或嗜酸性的胞质,类似于胃型肿瘤。

- 透明细胞癌p16斑状染色,极少数病例弥漫强阳性染色。
- HNF1 β 是一种非特异性标记物,因为它在其他类型的宫颈腺癌中可呈阳性。
- 胃型与中肾腺癌须进行重点鉴别。
- 诊断宫颈原发性透明细胞癌前,应排除子宫内膜原发性透明细胞癌。
- 透明细胞癌也可以类似良性腺体病变,如微腺体增生和Arias-Stella反应。

与子宫体或卵巢的透明细胞癌类似,宫颈透明细胞癌的特征是实性、乳头状和/或管囊状结构,有多边形或鞋钉细胞,胞质丰富,透明或嗜酸性。在原发性宫颈透明细胞癌中,管囊性结构尤其常见,且间质常呈玻璃样变性,核分裂像通常(但不总是)很低(图6)。

透明细胞癌HPV检测为阴性,p16呈阴性或局灶性着色,偶尔呈弥漫强阳性^[13]。CK7和PAX8在大多数病例中呈阳性,而CDX2、ER、PR、Vimentin、TFF2、TTF1、MUC6、HIK1083、CAIX、p63、p40、HER2、GATA3和AR通常为阴性。15%的癌组织中P53可以异常表达^[28],40%到70%的病例HNF1 β 和Napsin A呈阳性^[28,49]。

宫颈透明细胞癌的鉴别诊断包括胃型和中肾腺癌,上面已经详述鉴别宫颈透明细胞癌与胃型腺癌的方法,虽然透明细胞癌和胃型腺癌都具有低核浆比和相对明显的细胞边界,但当缺乏透明细胞癌生长模式并且存在明显的胞质内黏液,有助于胃型腺癌的诊断。此外,MUC6、HIK1083和碳酸酐酶IX在胃型腺癌中通常阳性,而透明细胞癌常呈Napsin A阳性。这些标记都不是完全特异的,重点是这些肿瘤是非HPV相关的。此外,透明细胞癌也可以类似良性腺体病变,如Arias-Stella反应和微腺体增生。

曾报道宫颈透明细胞癌有微卫星不稳定,较早的研究中,未发现KRAS、HRAS或TP53突变^[62],目前数据尚无更新。

中肾腺癌

子宫颈的中肾腺癌非常罕见,占有子宫颈腺癌不到1%,可能起源于宫颈外侧壁深处的中肾残余^[13]。

关于中肾腺癌的问题

- 虽然一些中肾腺癌可能起源于中肾残余/增生,但尚无明确的前体病变。

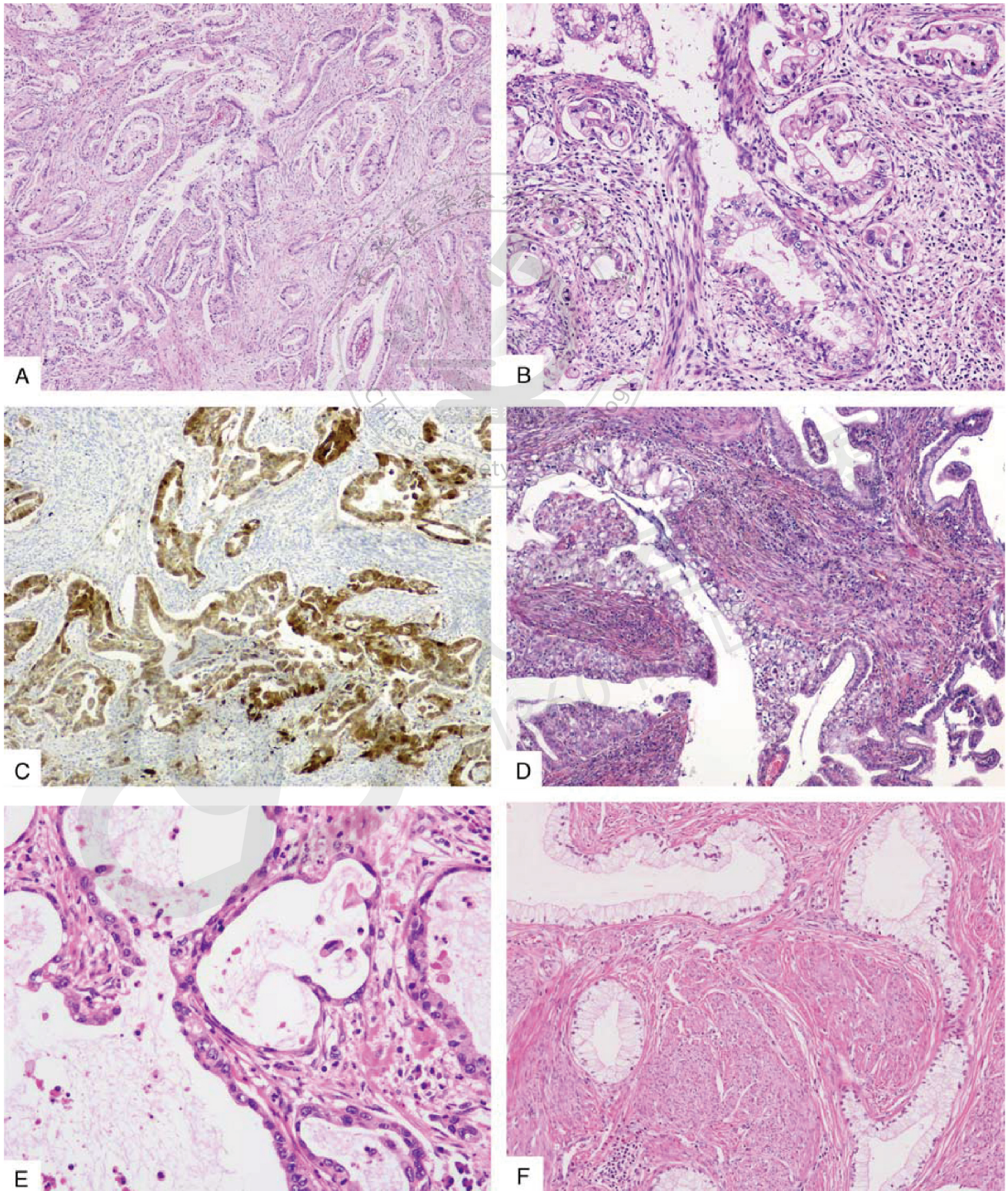


图5.胃型宫颈腺癌，非 HPV 相关性。典型表现 (A, B) 可见间质破坏性浸润，腺体由高柱状细胞排列，胞质粉染到透明，胞界清晰呈“植物细胞样”。(C) p16 阳性，但无弥漫强阳性染色。(D) 局部有透明细胞成分的胃型宫颈腺癌。(E) 囊性腺体。(F) 高分化胃型宫颈腺癌，亦称为黏液型微偏腺癌和恶性腺瘤。

- 特征表现是多种组织结构模式的混合。
- 肿瘤细胞通常缺乏细胞质，具有类似于甲状腺乳头状癌的非典型核。
- 可类似子宫内膜样癌或浆液性癌、透明细胞癌或普通型 HPV 相关肿瘤，辅助检查可协助其鉴别。
- 有时可以看到梭形细胞成分，伴有异源性成分时可考虑癌肉瘤的诊断。

形态上，这些肿瘤混合多种生长方式，包括导管状、小管状、肾小球样、乳头状、网状、实性、性索状和纺锤状（肉瘤状）。具有特征性的是小管状排列模式，有时腔内含有嗜酸性胶体样分泌物。肿瘤细胞通常胞质较少，有些核类似于甲状腺乳头状癌，呈椭圆形、透亮、核沟出现。有些细胞核深染。偶而可看到明确的良性中肾残余。肿瘤通常发生在子宫颈的侧壁，但是发现肿瘤时，通常宫颈环周受累，导致侧壁的起源并不明显（图 6）。

这类肿瘤 HPV 阴性，通常 p16 阴性（或表现出斑驳状阳性），ER 和 PR 往往完全阴性^[13]，GATA3 和 PAX8 经常阳性，而 Calretinin, CD10, HNF1 β 和 TTF1 经常但并非总是阳性^[63-67]。

重要的鉴别诊断是普通型宫颈腺癌。HPV 检测、p16 和 GATA3 的免疫组化可能具有诊断意义，因为中肾腺癌是 HPV 阴性和 p16 阴性（或斑驳状阳性），并且通常 GATA3 阳性。

与中肾腺癌相反，子宫内膜样癌主要表现 ER 和 PR 阳性，GATA3 和 TTF1 阴性，并出现明确的子宫内膜样特征^[28]。中肾腺癌很少像透明细胞癌一样，由单层低柱状非典型细胞形成乳头状结构。

具有局灶性乳头状结构的中肾腺癌几乎总是出现其他中肾来源癌的特征，有助于与透明细胞癌的鉴别，中肾来源的标记物 GATA3 和 TTF-1 在透明细胞中均为阴性。

旺炽性中肾增生可与中肾腺癌相似，但是通常不形成肿块。除小管状生长模式、间质反应、淋巴管浸润和子宫颈外扩散以外，核异型、核分裂像活跃和形态学特征都有助于中肾腺癌的诊断。

分子研究表明，大多数宫颈中肾腺癌存在 *KRAS* 突变，而 *NRAS* 突变较少，提示 *KRAS* 或 *NRAS* 突变可能有助于诊断中肾腺癌，并与无突变的旺炽性中肾增生进行鉴别^[68]。*ARID1 A/B* 突变和染色体异常（1q 拷贝数增加，1p 丢失，染色体 10 和 12 的增多）也有报道^[68,69]。

子宫内膜样宫颈腺癌

是一类非常罕见的子宫颈原发性肿瘤，常发生在子宫颈内异位的背景。宫颈子宫内膜样癌的诊断应该谨慎。以往通常将胞质内黏液较少的普通型腺癌诊断为宫颈原发性子宫内膜样癌。如应用严格的诊断标准，则宫颈子宫内膜样癌仅占宫颈癌的 <1%^[13]。

有关宫颈的子宫内膜样癌的问题

- 原发性宫颈子宫内膜样癌非常罕见，具有子宫内膜样外观的子宫颈肿瘤几乎都是 HPV 阳性，且大多数病例为普通型。
- 子宫内膜异位症可能是宫颈子宫内膜样癌的病因，但癌变机制尚不明确。
- 诊断原发性宫颈子宫内膜样癌前要排除从子宫体扩散而来的可能。

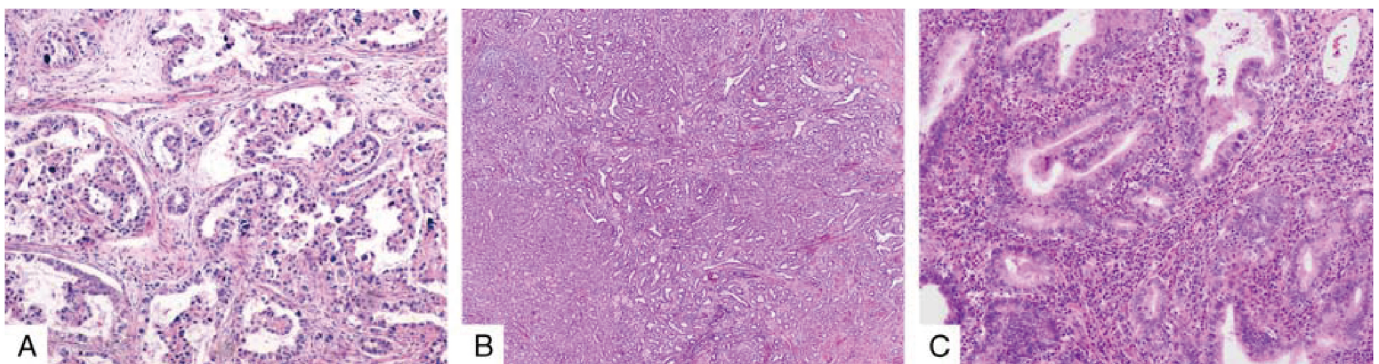


图6.其他非 HPV 相关性腺癌：（A）透明细胞型，（B）中肾腺癌和（C）宫颈子宫内膜样癌。

- 免疫组化表型与宫体子宫内膜样癌相似。

根据 IECC/WHO 2020 年分类, 宫颈的子宫内膜样癌必须具有“明确的子宫内膜样特征”, 例如: (a) 至少为低级别子宫内膜样腺体; (b) 柱状细胞排列; (c) 假复层核; (d) 不超过中度异型; (e) 伴或不伴鳞状分化; (f) 和/或子宫内膜异位; (g) 缺乏与 HPV 相关的特征, 如活跃的核分裂像和凋亡小体 (图 6) [13]。

P16 通常是阴性或者斑驳状阳性; HPV 阴性^[13]; ER、PR、vimentin、CK7 和 PAX8 通常阳性; 三分之一的病例 MUC6 和 SATB2 阳性, p53 为异常/突变型; p63、p40、HER2、AR、GATA3、HIK1083、HNF1 β 、Napsin A、CK20 和 TTF1 均为阴性^[28]。

主要的鉴别诊断是普通型宫颈腺癌。如上所述, 不应将缺乏黏液的腺癌习惯性地诊断为宫颈子宫内膜样癌。另一个鉴别诊断是起源于宫体或卵巢而扩散到宫颈的子宫内膜样癌。在小组组织活检中, 由于如上部位出现的子宫内膜样癌的形态和免疫组织化学特征几乎相同, 且 HPV 阴性, 所以鉴别诊断比较困难, 结合临床、影像与大体特征至关重要, 临床的处置方案主要取决于原发器官。

腺癌 NOS 型宫颈腺癌

这类肿瘤是非 HPV 相关性肿瘤, 并且不能被归类为其他类型 (图 4A)。形态上, 它们是分化较差的肿瘤, 主要为实性结构, 核高度异型, 而胞质内黏液的数量通常很少。p16 为阴性或非弥漫强阳性, HPV 阴性。这类肿瘤应该极少。

非 HPV 相关性宫颈腺癌诊断推荐

- 免疫组化对鉴别宫颈腺体小叶状增生和高分化的胃型宫颈腺癌具有局限性, 主要依靠形态学诊断。
- 不存在宫颈浆液性癌。
- 真正的宫颈子宫内膜样癌十分罕见, 在缺乏黏液时不应该习惯性地诊断为宫颈子宫内膜样癌。
- 免疫组织化学标记物可用于区分各种非 HPV 相关性宫颈腺癌的组织学亚型; HPV 检测方法用于区分 HPV 感染相关性宫颈腺癌和非 HPV 相关性宫颈腺癌。

结论

宫颈腺癌是一组显著异质性的肿瘤。普通型和黏液型与 HPV 感染有关, 胃型、透明细胞型、中肾腺癌和子宫内膜样

癌与 HPV 感染无关。区分 HPV 相关性和非 HPV 相关性宫颈腺癌有重要的临床意义。非 HPV 相关性宫颈腺癌发病年龄更大, 临床分期更高, 预后更差, 扩散方式不同, 对经典的宫颈癌治疗反应也不同。而且, 非 HPV 相关性宫颈腺癌的存在对 HPV 筛查和 HPV 疫苗接种策略的制定意义重大。

HPV 相关性和非 HPV 相关性宫颈腺癌具有不同的分子驱动因子, 对于将来开发靶向治疗、基因组研究和临床试验必不可少, 也有助于对宫颈腺癌的理解, 故有待深入研究。

参考文献

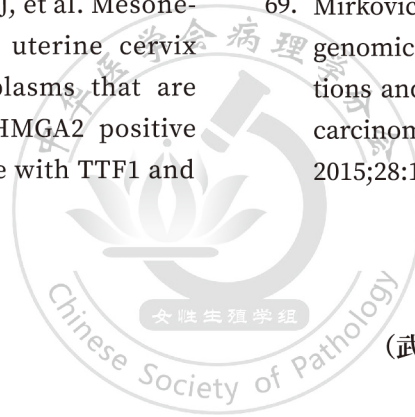
1. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035-44.
2. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population based-study. *Gynecol Oncol* 2000;78:97-105.
3. Baldur-Felskov B, Munk C, Nielsen TSS, et al. Trends in the incidence of cervical cancer and severe precancerous lesions in Denmark, 1997-2012. *Cancer Causes Control* 2015;26:1105-16.
4. van der Horst J, Siebers AG, Bulten J, et al. Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004-2013. *Cancer Med* 2017;6:416-23.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs*, 4th ed. Lyon: IARC; 2014.
6. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence-trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2191-9.
7. Loureiro J, Oliva E. The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:453-83.
8. Houghton O, Jamison J, Wilson R, et al. p16 immunoreactivity

- in unusual types of cervical adenocarcinoma does not reflect human papillomavirus infection. *Histopathology* 2010;57: 342–50.
9. McCluggage WG. Recent developments in non-HPV-related adenocarcinomas of the lower female genital tract and their precursors. *Adv Anat Pathol* 2016;23:58–69.
 10. Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 2011;35:633–46.
 11. Pirog EC, Kleter B, Olgac S, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000;157:1055–62.
 12. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol* 2014;27:1559–67.
 13. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018;42:214–26.
 14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Female Genital Tumours (Vol 4)*, 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
 15. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: validation and interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2019;43:75–83.
 16. Cibula D, Potter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641–55.
 17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2021. 2020. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. Accessed October 23, 2020.
 18. Pirog EC, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: tumor with wide range of histologic appearance. *Adv Anat Pathol* 2019;26:1–12.
 19. Kojima A, Shimada M, Mikami Y, et al. Chemoresistance of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: a study of the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:99–106.
 20. Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, et al. Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the international endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC). *Am J Surg Pathol* 2019;43:466–74.
 21. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinomas of the cervix. *Virchows Arch* 2019;457:537–49.
 22. Stolnicu S, McCluggage WG. The evolving spectrum of endocervical adenocarcinoma in situ (AIS). *Virchows Arch* 2020; 476:485–6.
 23. Stolnicu S, Talia KL, McCluggage WG. The evolving spectrum of precursor lesions of cervical adenocarcinomas. *Adv Anat Pathol* 2020;27:278–93.
 24. Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, et al. HPV-negative gastric type adenocarcinoma in situ of the cervix: a spectrum of rare lesions exhibiting gastric and intestinal differentiation. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1023–33.
 25. Talia KL, McCluggage WG. The developing spectrum of gastrictype cervical glandular lesions. *Pathology* 2018;50:122–33.
 26. Alvarado-Cabrero I, McCluggage WG, Estevez-Castro R, et al. Micropapillary cervical adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2019;43:802–9.
 27. Lastra RR, Park KJ, Schoolmeester JK. Invasive stratified mucin producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): 15 cases presenting a spectrum of cervical neoplasia with description of a distinctive variant of invasive adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40:262–9.

28. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018;42:989–1000.
29. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al. Validation of a novel diagnostic standard in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108:1332–9.
30. Mansor S, McCluggage WG. Cervical adenocarcinoma resembling breast lobular carcinoma: a hitherto undescribed variant of primary cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2020;29:594–9.
31. Young RH, Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases. *Cancer* 1989;63:1773–9.
32. Horn LC, Handzel R, Borte G, et al. Invasive stratified mucinproducing carcinoma (i-SMILE) of the uterine cervix: report of a case series and review of the literature indicating poor prognostic subtype of cervical adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:2573–82.
33. Stolnicu S, Boros M, Segura S, et al. Invasive stratified mucinous carcinoma (iSMC) of the cervix often presents with high-risk features that are determinants of poor outcome: an international multicentric study. *Am J Surg Pathol* 2020;44:1374–80.
34. Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* 2014;506: 371–5.
35. Wright AA, Howitt BE, Myers AP, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2013;119:3776–83.
36. Lou H, Villagran G, Boland JF, et al. Genome analysis of Latin American cervical cancer: frequent activation of the PIK3CA pathway. *Clin Cancer Res* 2015;21:5360–70.
37. Tornesello ML, Annunziata C, Buonaguro L, et al. TP53 and PIK3CA gene mutations in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia of the cervix. *J Transl Med* 2014;12:255.
38. Stolnicu S, Segura S, Parra-Herran C, et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (iSMC) of the cervix: a study on morphologic diversity. *Am J Surg Pathol* 2020;44:873–80.
39. McCluggage WG, Shah R, Connolly LE, et al. Intestinal-type cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma exhibit a partial enteric immunophenotype with consistent expression of CDX2. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:92–100.
40. Stolnicu S, Hoang L, Hanco-Bauer O, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. *Mod Pathol* 2019;32:269–79.
41. Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999;23:886–91.
42. Mikami Y, Hata S, Fujiwara K, et al. Florid endocervical glandular hyperplasia with intestinal and pyloric gland metaplasia: worrisome benign mimic of “adenoma malignum. *Gynecol Oncol* 1999;74:504–11.
43. Kojima A, Mikami Y, Sudo T, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2007;31: 664–72.
44. Kusanagi Y, Kojima A, Mikami Y, et al. Absence of high-risk human papillomavirus (HPV) detection in endocervical adenocarcinoma with gastric morphology and phenotype. *Am J Pathol* 2010;177:2169–75.
45. Wong RWC, Ralte A, Grondin K, et al. Endometrial gastric (gastrointestinal)-type mucinous lesions: report of a series illustrating the spectrum of benign and malignant lesions. *Am J Surg Pathol* 2020;44:406–19.
46. Wong RWC, Moore M, Talia KL, et al. Primary vaginal gastric-type adenocarcinoma and vaginal adenosis exhibiting gastric differentiation: report of a series with detailed immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2018;42:958–70.

47. Carleton C, Hoang L, Sah S, et al. A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric type adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40: 636–44.
48. Hodgson A, Parra-Herran C, Mirkovic J. Immunohistochemical expression of HIK1083 and MUC6 in endometrial carcinomas. *Histopathology* 2019;75:552–8.
49. Talia KL, Wong RW, McCluggage WG. Expression of markers of mullerian clear cell carcinoma in primary cervical and vaginal gastric-type adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:276–82.
50. Wada T, Ohishi Y, Kaku T, et al. Endocervical adenocarcinoma with morphologic features of both usual and gastric types: clinicopathologic and immunohistochemical analyses and highrisk HPV detection by in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2017;41:696–705.
51. Kiyokawa T, Hoang L, Terinte C, et al. Trefoil Factor 2(TFF2) as a surrogate marker for endocervical gastric-type carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2020. [In press].
52. Rabban JT, McAlhany S, Lerwill MF, et al. PAX2 distinguishes benign mesonephric and mullerian glandular lesions of the cervix from endocervical adenocarcinoma, including minimal deviation adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:137–46.
53. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303–15.
54. Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;77:149–54.
55. Lacey JV Jr, Swanson CA, Brinton LA, et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003;98:814–21.
56. Nagaria T, Garg S, Stockley T, et al. Molecular landscape of gastric-type endocervical adenocarcinomas (GAS)—next generation sequencing of 14 cases (abstract). *Mod Pathol* 2018;31(S2): 1241.
57. Kuragaki C, Enomoto T, Ueno Y, et al. Mutations in the STK11 gene characterize minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Lab Invest* 2003;83:35–45.
58. Garg S, Nagaria TS, Clarke B, et al. Molecular characterization of gastric-type endocervical adenocarcinoma using nextgeneration sequencing. *Mod Pathol* 2019;32:1823–33.
59. Murali R, De Filippo M, Weigelt B, et al. Genomic characterization of gastric type endocervical adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2016;29(suppl 2):279A.
60. Gilks CB, Young RH, Aguirre P, et al. Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:717–29.
61. Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S90–5.
62. Boyd J, Takahashi H, Waggoner SE, et al. Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero. *Cancer* 1996;77:507–13.
63. Goyal A, Yang B. Differential patterns of PAX8, p16, and ER immunostains in mesonephric lesions and adenocarcinomas of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:613–9.
64. Howitt BE, Emori MM, Drapkin R, et al. GATA3 is a sensitive and specific marker of benign and malignant mesonephric lesions in the lower female genital tract. *Am J Surg Pathol* 2015;39: 1411–9.
65. Roma AA, Goyal A, Yang B. Differential expression patterns of GATA3 in uterine mesonephric and nonmesonephric lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:480–6.
66. McCluggage WG, Oliva E, Herrington CS, et al. CD10 and calretinin staining of endocervical glandular

- lesions, endocervical stroma and endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus: CD10 positivity is characteristic of, but not specific for, mesonephric lesions and is not specific for endometrial stroma. *Histopathology* 2003;43:144–50.
67. Kenny SL, McBride HA, Jamison J, et al. Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix and corpus: HPVnegative neoplasms that are commonly PAX8, CA125, and HMGA2 positive and that may be immunoreactive with TTF1 and hepatocyte nuclear factor 1-b. *Am J Surg Pathol* 2012;36: 799–807.
68. Mirkovic J, Schoolmeester JK, Campbell F, et al. Cervical mesonephric hyperplasia lacks KRAS/N-RAS mutations. *Histopathology* 2017;71:1003–5.
69. Mirkovic J, Sholl LM, Garcia E, et al. Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations and gain of chromosome 1q in mesonephric carcinomas of the female genital tract. *Mod Pathol* 2015;28:1504–14.



(武杰 蒋艳霞 翻译 王文杰 刘爱军 审校)



玖壹叁陆零
91360 MED TECH