

预测性生物标记物在子宫颈腺癌中的作用： 来自国际妇科病理学会的推荐

Tjalling Bosse, M.D., Ph.D., Sigurd Lax, M.D., Ph.D.,
Nadeem Abu-Rustum, M.D., Ph.D., and Xavier Matias-Guiu, M.D., Ph.D.

摘要：为采集子宫颈腺癌预测性生物标志物的科学证据，作者回顾了与子宫颈腺癌预测性生物标志物相关的文献，发现存在以下局限性：（1）鉴于绝大多数患者都接受了抗癌治疗，因此预测性和预后性生物标记物之间存在重叠；（2）在许多研究和临床试验中，子宫颈腺癌包含在以鳞状细胞癌为主的子宫颈腺癌大宗病例中；（3）在绝大多数子宫颈腺癌的研究和临床试验中，没有区分 HPV 相关型和非 HPV 相关型子宫颈腺癌，也没有区分子宫颈腺癌的不同组织学亚型。少许研究表明，子宫颈腺癌与鳞状细胞癌分子特征显著不同，不同亚型的子宫颈腺癌分子特征也不同。有应用前景的领域包括 *ERBB2* (*HER2*) 突变和 PD-L1 表达，它们分别可以作为子宫颈腺癌抗 *HER2* 靶向治疗和免疫治疗的预测性生物标志物。迄今为止，尚不能从文献中得出关于子宫颈腺癌预测性生物标志物的确切结论。因此，需要专门为子宫颈腺癌设计的临床试验来阐明 *HER2* 突变和 PD-L1 表达的预测价值。在将来设计临床试

验方案时，需要区分 HPV 相关型与非 HPV 相关型子宫颈腺癌，以及病理学家的早期参与，以确定子宫颈腺癌新的预测性生物标志物。

关键词：颈管；腺癌；预测因子；推荐

(*IJGP.2021 Mar.;40(2S):S102-S110*)

子宫颈腺癌发病率和死亡率居女性恶性肿瘤第四位^[1]，发病率在发展中国家中特别高。95% 的子宫颈腺癌由持续性人类乳头瘤病毒 (HPV) 感染引起^[2]。大多数子宫颈腺癌是鳞状细胞癌，但子宫颈腺癌的实际发病率和相对发病率均增加^[3,4]。在子宫颈腺癌筛查机制完善的发达国家，已发表的病例中子宫颈腺癌占 25%^[5]。

WHO 肿瘤新分类 (2020) 认识到区分 HPV 阳性和阴性肿瘤 (即 HPV 相关型和非 HPV 相关型) 的重要性，并在两个主要分组的基础上细分各组织学亚型^[6,7]。

本文回顾了有关子宫颈腺癌的预后和预测因素的相关文献。传统的预后因素 (如 Silva 浸润模式) 在其他文章中介绍。作者发现以下几方面的局限性：

- （1）由于研究入组的大多数患者曾接受包括放化疗的标准治疗，因此预测性生物标记和预后性生物标记之间有大大重叠。
- （2）在许多子宫颈腺癌的研究和临床试验中，子宫颈腺癌包含于以鳞状细胞癌为主的大宗病例中。
- （3）在大多数子宫颈腺癌的研究和临床试验中，没有区分 HPV 相关型和非 HPV 相关型子宫颈腺癌，也没有区分子宫颈腺癌的不同组织学亚型。

无论采用何种治疗方法，预后性生物标记物提供关于肿瘤患者总体结局的相关信息，而预测性生物标志物则给出对特定治疗反应的相关信息。此外，预测性生物标志物 (如乳腺癌中

From the Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands (T.B.); Department of Pathology, General Hospital Graz II, Styrian Hospital Corporation and Medical University of Graz, and Johannes Kepler University, School of Medicine, Linz, Austria (S.L.); Department of Surgery, Gynecology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York (N.A.-R.); and Hospital Universitari Arnau de Vilanova and Hospital U de Bellvitge, Universities of Lleida and Barcelona, IRBLLEIDA, IDIBELL, CIBERONC, Lleida, Spain (X.M.-G.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Xavier Matias-Guiu, MD, PhD, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Av Rovira Roure, 80, Lleida 25198, Spain. E-mail: fjmatiasguiu.lleida.ics@gencat.cat.

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.

的 ER 和 HER2/neu) 也可成为潜在的治疗靶标^[8]。

国际妇科病理学会 (ISGyP) 成立了多学科小组, 其成员包括 1 名执业临床医生和 3 名病理学家, 他们作为评审专家关注宫颈癌患者的治疗问题, 并对所提出的建议进行评审。本文从 MEDLINE 数据库中系统检索相关文献, 发表年限为 2014 年 1 月至 2020 年 2 月, 采用以下主题相关关键词组合: 宫颈癌、腺癌、分子、遗传学、预测、靶向治疗、免疫治疗、预后和 HPV。文献仅限于英文出版物, 并优先考虑高质量的系统性综述、meta 分析和随机对照临床试验, 但对证据水平较低的相关研究也予评估。对入选文献的参考文献目录也予复习, 以发现其他潜在相关文献。团队成员完成、同意初步文稿, 于 2020 年 3 月在洛杉矶举行的美国-加拿大病理学会 (USCAP) 年会的卫星会上作 PPT 展示。充分考虑所有建议后, 全部作者完成并同意该文稿, 并将该建议提交 ISGyP 委员终审。

子宫颈腺癌的分子特征

数项研究揭示了子宫颈腺癌的综合基因组和分子特征, 其中包含一小部分腺癌病例^[8,9]。一项全外显子测序研究分析了 115 例子宫颈腺癌及正常组织配对样本, 其中包含 24 例腺癌, 结果表明 13% 和 8% 病例中分别存在 *ELF3* 和 *CBFB* 体细胞突变^[9]。而且, 该研究证实 *PIK3CA* 突变率 16%、*KRAS* 突变率 8%, 并提示 *PIK3CA*/*PTEN* 通路基因突变在腺癌组比较显著, 该通路与抗 HER2 靶向治疗耐药性相关, 因此, 这些基因突变同样也被认为与抗 HER2 靶向治疗耐药性相关^[10]。TCGA (The Cancer Genome Atlas, 译者注) 进行了大样本的子宫颈腺癌分子特征研究, 其中包含 32 例子宫颈腺癌, 部分为 HPV 阴性的腺癌^[11]。研究证实子宫颈腺癌中 *PIK3CA* 和 *KRAS* 基因突变, 以及 *ERBB3* (*HER3*) 基因突变比较常见。此外, 还发现 *BCAR4* 基因扩增及 *CD274* 基因扩增均较常见, 前者可能与抗 HER2 靶向治疗相关, 后者可能为潜在免疫治疗靶标^[11]。有学者通过包含 139 个癌症基因的 1250 个已知突变的高通量基因分型平台, 检测 80 例子宫颈腺癌^[12], 其中鳞状细胞癌和腺癌各 40 例, 发现绝大多数病例都与 HPV 感染有关。在该研究中, *PIK3CA* 突变率在腺癌和鳞状细胞癌之间无显著性差异, 而 *KRAS* 突变仅见于腺癌^[12]。另一项新近的研究也发现, 在 154 例子宫颈腺癌 (含腺癌 43 例) 中,

KRAS 突变几乎仅限于腺癌, 而 *PIK3CA* 突变在鳞状细胞癌中更常见。此外, *TP53* 突变主要发生于非 HPV 相关子宫颈腺癌, *STK11* 改变与总体生存率降低相关^[13]。

一项研究通过寡核苷酸芯片和信号通路分析鉴定与鳞状细胞癌和腺癌相关的转录组及分子网络特征^[14], 发现 *KRT17*、*IGFBP2*、*CALCA*、*VIPR1* 等基因在鳞状细胞癌和腺癌之间存在差异表达。cDNA 芯片分析显示 *CEACAM5*、*TACSTD1*、*S100P* 和 *MSLN* 等腺癌特异性的差异表达基因^[15]。另一项研究则评估了一组在腺癌和鳞状细胞癌中的差异表达基因, 包括编码 12-脂氧合成酶 (*12-LOX*)、角蛋白 4、胰蛋白酶原 2 (*TRY2*)、Rh 血型 C 糖蛋白 (*RhGC*)、V 型胶原 $\alpha 2$ 、整合素 $\alpha 5$ 、整合素 $\alpha 6$ 的基因和 *C-MYC* 等基因^[16]。

有研究在 876 例浸润性子宫颈腺癌 (腺癌 210 例) 中分析了 *KRAS* 突变与临床病理及预后之间的相关性^[17]。研究发现, *KRAS* 突变与 HPV18 有关, 在非鳞状细胞癌中更常见, 在腺癌中的突变率为 7.3%。*KRAS* 突变是肿瘤复发的一个独立的预测因素。在另一项包含 55 例子宫颈腺癌的研究中, 质谱分析检测 171 个体细胞突变热点, 发现腺癌中 *KRAS* 突变率为 24%, 鳞状细胞癌仅为 3%^[18]。然而, 多因素分析未能发现基因突变为独立的生存预测因子。

子宫颈腺癌偶有 HER2 过表达。有研究表明^[19], 46% 的腺癌 EGFR 和 HER2 表达阳性, 并且与淋巴结转移、肿瘤分期和无复发生存期短显著相关。HER2 的表达水平还与肿瘤大小显著相关。另一项研究^[20]检测了 13 例子宫颈胃型腺癌 HER2 表达, 其中 6 例免疫组化表达不确定, 1 例 *ERBB2* (*HER2*) 基因扩增。*HER2* 突变的意义将于稍后讨论。

有研究描述了包括胃型腺癌在内的非 HPV 相关型子宫颈腺癌的分子特征^[7]。Banister 等^[21]分析了 212 例鳞状细胞癌和 44 例腺癌, 以鉴定非 HPV 相关型子宫颈腺癌的分子特征。HPV 相关子宫颈腺癌中存在 E2F 靶基因表达, 且 AKT/MTOR 信号通路活性上调。在非 HPV 相关子宫颈腺癌中则有 WNT/ β -catenin 和 Sonic Hedgehog 信号通路上调。非 HPV 相关型子宫颈腺癌中虽然有一些基因启动子区 CpGs 高甲基化, 但 DNA 甲基化水平总体下降。在非 HPV 相关型子宫颈腺癌中存在许多非同义体细胞突变, 涉及 *TP53* 基因、*ARID*

基因以及 WNT 和 PI3K 通路。Garg 等^[22]通过二代测序技术检测 14 例宫颈胃型腺癌中 161 个肿瘤驱动基因的单核苷酸和拷贝数变异、基因融合以及插入/缺失情况，发现 *TP53* 是最常见的突变基因，其次是 *MSH6*、*CDKN2A/B*、*POLE*、*SLX4*、*ARID1A*、*STK11*、*BRCA2* 和 *MSH2*。免疫组化观察到 9 例 p53 蛋白异常表达，在另 2 例 p53 表达正常的样本中发现 *MDM2* (12q15) 基因扩增。Hodgson 等^[23]用靶向大规模平行测序检测 56 例宫颈腺癌（HPV 相关型腺癌 45 例和胃型腺癌 11 例），涉及 447 个癌症基因和跨越 60 个基因的 191 个区域。结果显示，*KRAS*、*TP53* 和 *PIK3CA* 是宫颈腺癌最常见的突变基因，而 *TP53*、*STK11*、*CDKN2A*、*ATM* 和 *NTRK3* 等基因突变在胃型腺癌中更常见。*KRAS*、*GNAS* 和 *CDKN2A* 突变更常见于预后不良的肿瘤，且与肿瘤组织学类无关。鉴于宫颈微偏腺癌与 Peutz-Jeghers 综合征有关，腺癌和 *STK11* 之间的关联性已有研究报道^[24]。

先前文献报道，腺癌的 Silva 分型与肿瘤预后相关。然而，Silva 分型仅适用于 HPV 相关的宫颈腺癌。一项研究通过 Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 的靶向测序检测 50 个癌基因和抑癌基因的热点区域，发现与宫颈腺癌 Silva 分型有关的分子特征^[25]。*PIK3CA* (30%)、*KRAS* (30%)、*MET* (15%) 和 *RB1* (10%) 基因突变比较常见。其中 *PIK3CA*、*KRAS* 和 *RB1* 突变仅见于 Silva B 或 C 型，而 *KRAS* 突变则与就诊时进展期肿瘤相关。

其他研究还表明，宫颈腺癌在 *ZNF58S*、*SOX1*、*SOX17*、*EZH2* 和 *L1CAM* 等基因中存在不同层面的分子异常^[26-30]。

放化疗反应的预测性生物标志物

绝大多数进展期宫颈腺癌都要接受放、化疗联合治疗。这些治疗的抵抗机制十分复杂。有大量文献预测了一些与治疗反应相关的标记物。本节将不在这方面展开讨论。绝大多数文献只是笼统地提及宫颈癌，没有强调宫颈腺癌，而这一点却很重要，因为有研究表明，与鳞状细胞癌相比，腺癌放射治疗的疗效较差^[31-33]。

在一篇对 19 篇关于放疗抵抗机制论文的综述中^[34]，作者发现了 23 个生物标志物，它们与细胞凋亡、细胞粘附、

DNA 修复、缺氧、代谢、细胞多能性和增殖等 7 种生物学功能有关。在另一文献综述中^[35]，作者分析了 p53、p21、Ki-67、EGFR、HER2、BCL-2 等 6 个与放化疗反应相关性不确定的免疫组化标记物，以及 HPV、pAKT、COX-2、一氧化氮合成酶、HIF-1 α 、HIF-2 α 、VEGF、NF- κ b、Ku80、EMMPRIN 等 10 个与放化疗反应正相关的标记物。此外，基因芯片研究也发现一些基因表达和放疗后是否复发有关^[36-39]。

有些生物学过程及蛋白质与宫颈癌的顺铂耐药有关^[40]，它们包括：（1）细胞内铂化合物蓄积量减少（CTR1、多药耐药相关蛋白、GSH）；（2）DNA 损伤修复反应增加；（3）细胞凋亡抑制（半胱氨酸酶、BCL 家族、NF- κ b、p53 信号）；（4）上皮间质转化；（5）DNA 甲基化改变、microRNA、细胞干性和应激反应等其他机制。D44v6、XRCC 和 mTOR 也与新辅助化疗中铂类药物的敏感性预测有关^[40]。

其他生物标志物与特定药物敏感性有关，如 CHFR 可预测对紫杉醇的敏感性、WRN 与 CPT-11 敏感性有关，以及 HIF-1 α 可预测对拓扑替康（topotecan）的敏感性。新辅助治疗为研究治疗反应与相关生物标记之间的关系开辟了新窗口。如果病理学家能制订一种评估新辅助治疗反应的标准化方法，这将大有裨益。

靶向治疗

宫颈癌的靶向治疗已有不同策略。还需要再次强调的是，大多数研究和临床试验并没有将腺癌单独考虑，所以对相关信息要谨慎看待。

血管生成是癌症发生与进展中的一个关键过程。HPV 癌蛋白通过 p53 蛋白降解和 pRb 失活上调 VEGF 通路活性和 HIF-1 α 的表达，从而在促血管生成过程中发挥关键作用^[41]。随着 GOG 240 试验（包括 310 例鳞状细胞癌和 86 例腺癌）及后续临床试验结果的发表^[42-44]，针对血管生成的靶向治疗已成功应用于宫颈癌治疗。此后，美国 FDA 批准贝伐单抗作为部分晚期宫颈癌患者的标准治疗。临床尚无抗血管生成治疗的预测性生物标志物。

目前已提出其他几种药物和相应的预测性生物标志物^[45,46]，包括 EGFR 抑制剂^[47-49]和 PARP-1 抑制剂^[50,51]，这是因为在宫颈癌中发现有 EGFR 的表达^[18]和同源重组相关

基因突变^[52]。然而，这些药物尚未临床应用。Tisotumab vedotin 是一个靶向组织因子的抗体药物偶联剂，它在宫颈癌治疗中取得了令人鼓舞的结果^[53]，但目前未发现具有特异性的预测性生物标记物。

目前一类很有治疗前景的靶标是 *ERBB2* (*HER2*) 和 *ERBB3* (*HER3*)，它们分别编码 *HER2* 和 *HER3* 蛋白。如前所述，子宫颈腺癌中存在 *HER2* 过表达和 *HER2* 基因扩增。*ERBB2/3* (*HER2/3*) 体细胞突变见于多种肿瘤^[54]，导致 *HER2/3* 的组成性激活。4%-5.5% 的子宫颈癌有 *HER2* 突变^[54,55]。*PIK3CA* 突变是 *HER2* 突变型肿瘤中最常见的共同事件之一^[56]；由此带来一个因 *PIK3CA* 突变引起抗 *HER2* 靶向治疗耐药问题^[9]。初步发现，在篮式研究中，部分接受 *HER2* 抑制剂的子宫颈癌病人可获得完全/部分治疗反应或维持病情稳定^[54]。另有研究发现，在 1015 例子宫颈癌中，腺癌 *HER2* 突变率 4.5%，而鳞状细胞癌突变率仅 2.1%^[56]。*HER2* 突变常与 *PIK3CA* 突变或 *KRAS* 突变共存。在上述病例中，共检测到 33 个 *HER2* 非同义体细胞突变，其中错义突变 30 个、框内缺失突变 3 个。19 个 *HER2* 突变位于细胞外结构域，4 个突变位于跨膜区，10 个突变位于激酶区。最高频的突变位点是 S310F (6 例)，其次是 A270S (5 例)。在同时检测 *HER2* 基因突变和过表达/基因扩增的病例中，未发现两者共存。有病例报告表明，1 例晚期 *HER2* 基因扩增的子宫颈腺癌通过 *HER2* 抑制治疗获得良好疗效^[57]，这说明抗 *HER2* 靶向治疗在有 *HER2* 突变或扩增、也许还有 *BCAR4* 基因扩增的腺癌中的治疗价值值得关注。有学者建议同时靶向 *HER2* 和 *PIK3CA* 的联合治疗方案^[58]。病理学家在评估 *HER2* 表达的质量控制方面富有经验^[59,60]。对预测性生物标记的判读具有背景特异性，如 *HER2* 在乳腺癌和胃癌中的判读标准有所差异^[61]。因此值得指出的是，对子宫颈腺癌 *HER2* 免疫组化结果判读的经验尚有限，应大力鼓励针对子宫颈腺癌 *HER2* 表达的评分与定量的妇科病理研究。

免疫治疗

肿瘤免疫治疗的主要目的是增强针对肿瘤细胞的肿瘤抗原特异性免疫反应。许多研究已经表明免疫治疗可能有助于治疗多种肿瘤。免疫检查点抑制剂的出现为癌症治疗开启一扇新大门。

宫颈癌是很好的免疫治疗候选肿瘤。主要理由如下：子宫颈癌的肿瘤突变负荷相对较高^[62]，免疫靶点扩增常见^[11] 以及常与 HPV 感染相关。越来越多的证据表明，免疫检查点抑制剂在治疗病毒相关的癌症中有潜在作用^[63]。研究表明，肿瘤细胞转染 HPV E7 后 PD-L1 表达增加^[64]。

程序性死亡蛋白 -1 (PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 -4 (CTLA-4) 等免疫检查点分子均为膜结合蛋白，在免疫细胞中表达。免疫检查点抑制剂通过阻断免疫检查点分子与其配体的结合，从而逆转 T 细胞失活，增强 T 细胞的免疫反应。这些抑制剂可能在病毒清除的过程中发挥一定作用，因此在病毒相关的肿瘤中疗效可能更好^[63]。

近期有文献综述生物标记物在预测免疫检查点治疗疗效中的作用^[65]，指出子宫颈癌 PD-L1 常常阳性，且有中度肿瘤突变负荷，即每百万碱基中有 5-6 个突变。CD8+ 肿瘤浸润淋巴细胞与 CD4+ 调节性 T 细胞的比率增高与患者生存率有关。子宫颈癌对检查点免疫治疗的反应率在 10%-25%。

有研究通过 Ventana 平台使用 E1L3N 抗体检测两组子宫颈癌组织中 PD-L1 的表达，一组为原发性肿瘤样本（鳞状细胞癌 156 例、腺癌 49 例），另一组为原发和转移配对肿瘤样本（鳞状细胞癌 96 例、腺癌 31 例）^[66]。肿瘤细胞阳性 >5% 时，定义为 PD-L1 阳性，并区分为弥漫阳性（整片肿瘤阳性）或边缘阳性（实质与间质交界处肿瘤细胞阳性）。同时也给 PD-L1 阳性肿瘤浸润免疫细胞评分。结果发现，子宫颈鳞状细胞癌 PD-L1 阳性更常见，PD-L1 阳性肿瘤相关巨噬细胞也更多。伴 PD-L1 阳性肿瘤相关巨噬细胞的腺癌患者疾病特异性生存率明显低于不伴 PD-L1 阳性肿瘤相关巨噬细胞的患者。在原发瘤和转移瘤之间结果无差异。另一项研究^[67] 检测 93 例子宫颈癌 PD-L1 (克隆号 SP142) 的表达，按细胞阳性率及染色强度综合评分，发现 32 例 (34.4%) PD-L1 表达阳性，其中 2/12 例 (16.7%) 腺癌阳性。

一项包括 7 项研究共 783 名子宫颈癌患者的 meta 分析^[68] 也表明 PD-L1 过表达与患者总体生存率低有关。这些研究中，染色方法不同，腺癌病例数也各不相同^[69-71]。其中一项研究仅限于 127 例腺癌^[72]。利用数字图像分析技术，对比分析肿瘤实质和间质中免疫细胞密度和 PD-L1 表达水平，发现在 17.3% 的病例中，肿瘤细胞表达 PD-L1。与 PD-L1 阴性的肿瘤相比，在 PD-L1 阳性的肿瘤，间质浸润淋巴细胞和巨

噬细胞的密度更高。在该研究中，PD-L1 阳性的肿瘤患者有生存期延长趋势。另一项研究包含了 97 名子宫颈癌（其中腺癌 7 例）^[73]，PD-L1 表达与肿瘤浸润淋巴细胞及对新辅助化疗反应有关。

四项 I 期和 II 期临床试验评估免疫检查点抑制剂在子宫颈癌中的治疗价值，其中三项试验含腺癌病例。一项研究纳入子 42 例宫颈癌，13 例为腺癌^[74]，均曾接受伊匹单抗（Ipilimumab）治疗。PD-L1（E1L3N 克隆）阴性 20 例、阳性（10%）4 例、阳性（>10%）4 例。部分治疗反应 1 例，病情稳定 10 例。研究发现 PD-L1 表达不能预测疗效，PD-L1 表达在治疗期间也无变化。Keynote-028 临床试验包含 22 例子宫颈癌，其中 1 例为腺癌^[75]，均服用帕博利珠单抗（Pembrolizumab），18 例肿瘤 PD-L1 阳性（22C3 克隆，阈值 >1%），6 例肿瘤实质和间质细胞均呈阳性。部分治疗反应 4 例，病情稳定 3 例。最后是 Keynote-158 试验^[76]，它共纳入 98 例子宫颈癌，其中腺癌 5 例，22C3 单抗检测 PD-L1 表达，综合阳性分数（combined positive score, CPS）（即包括肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞在内的全部阳性细胞/肿瘤细胞总数 × 100）≥ 1 定义为阳性。所有腺癌均阳性（CPS ≥ 1）。肿瘤 PD-L1 阳性患者对帕博利珠单抗客观反应率较高，PD-L1 阴性者则无治疗反应，但因病例数太少，不能得出明确结论。Keynote-158 试验发表后，美国食品药品监督管理局（FDA）批准帕博利珠单抗应用于化疗期间或化疗后病情进展的复发性或转移性子宫颈癌，同时要求有 FDA 批准的伴随诊断，即 22C3 抗体检测肿瘤细胞 PD-L1 阳性（CPS ≥ 1）。在获得新证据（来自新的临床试验，包括其它药物、腺癌比例更高、评估不同抗体作为最佳伴随诊断）之前，当前 FDA 批准的治疗指南看来是合适的。

Keynote-826, -NCT03635567, BEATcc-NCT03556839, GOG3016-NCT03257267 等 III 期随机试验正在进行之中，它们以几种免疫检查点抑制剂治疗转移性和/或复发性宫颈癌。

肿瘤微环境影响肿瘤预后。一些研究表明，肿瘤浸润淋巴细胞数量增加与肿瘤生存正相关^[77,78]。肿瘤内 CD8+ 淋巴细胞增多与无淋巴结转移有关^[79]。

然而，子宫颈癌免疫治疗的前景不应仅限于免疫检查点抑制剂。TIM3 是一个在免疫细胞上表达的候选靶点，它有助于免疫耐受^[80]。子宫颈癌表达 TIM3，可能与肿瘤进展有

关^[81]。其它有趣的治疗策略尚有治疗性疫苗以及过继细胞治疗（adoptive cell therapies）。

推荐1

妇科病理专家应领导制订 HER2 检测与评分以及 PD-L1 免疫组化的可靠指南，以推进临床试验的标准化。强烈建议对子宫颈癌治疗反应预测性生物标志物以及其与公认的病理学参数之间的关系给与解读、报告。

推荐2

在子宫颈癌治疗专项建议验证之前，免疫治疗反应预测标准宜与子宫颈鳞状细胞癌相同。目前 FDA 推荐 22C3 抗体检测 PD-L1 作为伴随诊断（CPS ≥ 1），推荐帕博利珠单抗治疗化疗期间或化疗后病情进展的复发性或转移性子宫颈癌患者。

推荐3

除 PD-L1 外，鉴于目前缺乏科学证据，因此不推荐使用其它生物标志物来预测子宫颈癌的治疗反应。

综合治疗

放射治疗是一种肿瘤局部治疗的有效方法，也可诱发全身效应，即杀死放射区域外癌细胞而发挥抗肿瘤效应。这被称为 Abscopal 效应^[82,83]，其机制尚不明确。免疫系统被认为在其中发挥重要作用。有学者认为，PD-1/PD-L1 抑制剂的免疫调节和放射治疗可能通过不同途径发挥协同作用，这是放射治疗和免疫治疗联合治疗的理论基础。已有研究表明，放射治疗后肿瘤组织 PD-L1 表达阳性率增加^[84]。

临床试验

关于子宫颈癌治疗反应的预测性生物标志物迄今尚无定论（表 1）。目前的临床试验主要包括鳞状细胞癌病例。应当设计专门针对子宫颈癌的临床试验来阐明 HER2 扩增和突变以及 PD-L1 表达的预测价值。在设计这些临床试验时，需要病理学家的参与来鉴定子宫颈癌新型预测生物标志物。虽然临床试验不是妇科病理学家的主要领域，但是，强调他们的参与制定理想的方案策略无疑很重要。

病理学家应领导制订 HER2 检测、评分和 PD-L1 免疫组化的可靠指南，以推动临床试验的标准化。鉴于腺癌相对罕见，因此需要国际多中心共同努力来推动该领域的发展，特别是需要募集更多的非 HPV 相关腺癌，以达到合适的统计学效能。

表1. 宫颈腺癌的主要预后/预测性生物标记物小结

生物标记	预测性/预后性	靶标	证据等级
BCAR4 基因扩增	预测性	HER2	低
KRAS 突变	预后性	KRAS	高
HER2 基因扩增	预测性/预后性	HER2	中
HER2 突变	预测性/预后性	HER2	高
PD-L1 表达	预后性	免疫稽查点抑制	中

推荐4

强烈建议专门针对 HPV 相关型和非 HPV 相关型子宫颈腺癌设计临床试验，以阐明 ERBB2、PD-L1 等生物标志物的预测价值。临床试验中如腺癌（包括非 HPV 相关腺癌）和鳞状细胞癌病例数不平衡，其结果不一定适用于子宫颈腺癌患者。

推荐5

强烈建议妇科病理专家参与未来临床试验设计，以更恰当地鉴定新的子宫颈腺癌预测性生物标记物。

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:368–83.
- 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.
- Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. *Cancer* 2004;100:1035–44.
- Tseng JH, Aloisi A, Sonoda Y, et al. Long-term oncologic outcomes of uterine-preserving surgery in young women with stage Ib1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1350–9.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Female Genital Tumours, 5th Edition, (Volume 4)*. Lyon: IARC Press; 2020.
- Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, et al. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and “adenoma malignum”. *Mod Pathol* 2004;17:962–72.
- Oldenhuis CN, Oosting SF, Gietema JA, et al. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *Eur J Cancer* 2008;44:946–53.
- Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* 2014;506:371–5.
- Rimawi MF, De Angelis C, Contreras A, et al. Low PTEN levels and PIK3CA mutations predict resistance to neoadjuvant lapatinib and trastuzumab without chemotherapy in patients with HER2 over-expressing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:731–40.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543:378–84.
- 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.
- Hirose S, Murakami N, Takahashi K, et al. Genomic alterations in STK11 can predict clinical outcomes in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2020;156:203–10.
- Oh EK, Kim YW, Kim IW, et al. Differential DNA

- copy number aberrations in the progression of cervical lesions to invasive cervical carcinoma. *Int J Oncol* 2012;41:2038–46.
15. Chao A, Wang TH, Lee YS, et al. Molecular characterization of adenocarcinoma and squamous carcinoma of the uterine cervix using microarray analysis of gene expression. *Int J Cancer* 2006;119:91–8.
 16. Contag SA, Gostout BS, Clayton AC, et al. Comparison of gene expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004;95:610–7.
 17. Jiang W, Xiang L, Pei X, et al. Mutational analysis of KRAS and its clinical implications in cervical cancer patients. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e4.
 18. Spaans VM, Trietsch MD, Peters AA, et al. Precise classification of cervical carcinomas combined with somatic mutation profiling contributes to predicting disease outcome. *PLoS One* 2015;10:e0133670.
 19. Ueda A, Takasawa A, Akimoto T, et al. Prognostic significance of the co-expression of EGFR and HER2 in adenocarcinoma of the uterine cervix. *PLoS One* 2017;12:e0184123.
 20. Nakamura A, Yamaguchi K, Minamiguchi S, et al. Mucinous adenocarcinoma, gastric type of the uterine cervix: clinical features and HER2 amplification. *Med Mol Morphol* 2019;52:52–9.
 21. Banister CE, Liu C, Pirisi L, et al. Identification and characterization of HPV-independent cervical cancers. *Oncotarget* 2017;8:13375–86.
 22. Garg S, Nagaria TS, Clarke B, et al. Molecular characterization of gastric-type endocervical adenocarcinoma using next generation sequencing. *Mod Pathol* 2019;32:1823–33.
 23. Hodgson A, Howitt BE, Park KJ, et al. Genomic characterization of HPV-related and gastric-type endocervical adenocarcinoma: correlation with subtype and clinical behavior. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39:578–86.
 24. 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.
 25. Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, et al. Genomic abnormalities in invasive endocervical adenocarcinoma correlate with pattern of invasion: biologic and clinical implications. *Mod Pathol* 2017; 30:1633–41.
 26. Wu NY, Zhang X, Chu T, et al. High methylation of ZNF582 in cervical adenocarcinoma affects radiosensitivity and prognosis. *Ann Transl Med* 2019;7:328.
 27. Yuan M, Yao L, Abulizi G. Tumor-suppressor gene SOX1 is a methylation-specific expression gene in cervical adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17225.
 28. Hopman ANH, Moshi JM, Hoogduin KJ, et al. SOX17 expression and its down-regulation by promoter methylation in cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma. *Histopathology* 2020;76:383–93.
 29. Makk E, Bálint L, Cifra J, et al. Robust expression of EZH2 in endocervical neoplastic lesions. *Virchows Arch* 2019;475:95–104.
 30. Schrevel M, Corver WE, Vegter ME, et al. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) is a strong predictor for locoregional recurrences in cervical cancer. *Oncotarget* 2017;8:87568–81.
 31. Chen JL, Huang CY, Huang YS, et al. Differential clinical characteristics, treatment response and prognosis of locally advanced adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of cervix treated with definitive radiotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:661–8.
 32. Yokoi E, Mabuchi S, Takahashi R, et al. Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e19.
 33. Huang YT, Wang CC, Tsai CS, et al. Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:420–7.
 34. Kilic S, Cracchiolo B, Gabel M, et al. The relevance of molecular biomarkers in cervical cancer patients treated with radiotherapy. *Ann Transl Med* 2015;3:261.

35. Petera J, Sirak I, Beranek M, et al. Molecular predictive factors of outcome of radiotherapy in cervical cancer. *Neoplasma* 2011;58:469–75.
36. Klopp AH, Jhingran A, Ramdas L, et al. Gene expression changes in cervical squamous cell carcinoma after initiation of chemoradiation and correlation with clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:226–36.
37. Kitahara O, Katagiri T, Tsunoda T, et al. Classification of sensitivity or resistance of cervical cancers to ionizing radiation according to expression profiles of 62 genes selected by cDNA microarray analysis. *Neoplasia* 2002;4:295–303.
38. Rajkumar T, Vijayalakshmi N, Sabitha K, et al. A 7 gene expression score predicts for radiation response in cancer cervix. *BMC Cancer* 2009;9:365.
39. Tewari D, Monk BJ, Al-Ghazi MS, et al. Gene expression profiling of in vitro radiation resistance in cervical carcinoma: a feasibility study. *Gynecol Oncol* 2005;99:84–91.
40. Zhu H, Luo H, Zhang W, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance in cervical cancer. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1885–95.
41. Rodriguez-Freixinos V, Mackay HJ. Breaking down the evidence for bevacizumab in advanced cervical cancer: past, present and future. *Gynecol Oncol Res Pract* 2015;2:8.
42. Iida M, Banno K, Yanokura M, et al. Candidate biomarkers for cervical cancer treatment: potential for clinical practice. *Mol Clin Oncol* 2014;2:647–55.
43. Tewari KS, Sill MW, Long HJ III, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734–43.
44. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654–63.
45. Vora C, Gupta S. Targeted therapy in cervical cancer. *ESMO Open* 2019;3(suppl 1):e000462.
46. Crafton SM, Salani R. Beyond chemotherapy: an overview and review of targeted therapy in cervical cancer. *Clin Ther* 2016;38:449–58.
47. Farley J, Sill MW, Birrer M, et al. Phase II study of cisplatin plus cetuximab in advanced, recurrent, and previously treated cancers of the cervix and evaluation of epidermal growth factor receptor immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011;121:303–8.
48. Santin AD, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase II trial of cetuximab in the treatment of persistent or recurrent squamous or non-squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011;122:495–500.
49. Kurtz JE, Hardy-Bessard AC, Deslandres M, et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: a phase II GINECO trial. *Gynecol Oncol* 2009;113:16–20.
50. Bianchi A, Lopez S, Altwerger G, et al. PARP-1 activity (PAR) determines the sensitivity of cervical cancer to olaparib. *Gynecol Oncol* 2019;155:144–50.
51. Thaker PH, Salani R, Brady WE, et al. A phase I trial of paclitaxel, cisplatin, and veliparib in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the cervix: an NRG Oncology Study (NCT#01281852). *Ann Oncol* 2017;28:505–11.
52. Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, et al. Prevalence of homologous recombination-related gene mutations across multiple cancer types. *JCO Precis Oncol* 2018:2018. doi: 10.1200/PO.17.00286.
53. Hong DS, Concina N, Vergote I, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:1220–8.
54. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature* 2018;554:189–94.
55. Cousin S, Khalifa E, Crombe A, et al. Targeting ERBB2 mutations in solid tumors: biological and clinical implications. *J Hematol Oncol* 2018;11:86.
56. Xiang L, Jiang W, Ye S, et al. ERBB2 mutation: a promising target in non-squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2018;148:311–6.

57. Fortman D, Issa R, Stanbery L, et al. HER2-positive metastatic cervical cancer responsive to first and second-line treatment: a case report. *Gynecol Oncol Rep* 2019;31:100520.
58. Zammataro L, Lopez S, Bellone S, et al. Whole-exome sequencing of cervical carcinomas identifies activating ERBB2 and PIK3CA mutations as targets for combination therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:22730–6.
59. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, et al. HER-2/neu protein expression in breast cancer evaluated by immunohistochemistry. A study of interlaboratory agreement. *Am J Clin Pathol* 2000;113:251–8.
60. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, et al. National Coordinating Committee for Breast Pathology. Updated UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2015;68:93–9.
61. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: an update. *World J Gastroenterol* 2016;22:4619–25.
62. Wang X, Li M. Correlate tumor mutation burden with immune signatures in human cancers. *BMC Immunol* 2019;20:4.
63. Gao P, Lazare C, Cao C, et al. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of virus-associated cancers. *J Hematol Oncol* 2019;12:58.
64. Liu C, Lu J, Tian H, et al. Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol Med Rep* 2017;15:1063–70.
65. Otter SJ, Chatterjee J, Stewart AJ, et al. The role of biomarkers for the prediction of response to checkpoint immunotherapy and the rationale for the use of checkpoint immunotherapy in cervical cancer. *Clin Oncol* 2019;31:834–84.
66. Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 2016;29:753–63.
67. Reddy OL, Shintaku PI, Moatamed NA. Programmed deathligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagn Pathol* 2017;12:45.
68. Gu X, Dong M, Liu Z, et al. Elevated PD-L1 expression predicts poor survival outcomes in patients with cervical cancer. *Cancer Cell Int* 2019;19:146.
69. Karim R, Jordanova ES, Piersma SJ, et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:6341–7.
70. Enwere EK, Kornaga EN, Dean M, et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol* 2017;30:577–86.
71. Kim M, Kim H, Suh DH, et al. Identifying rational candidates for immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 in cervical cancer. *Anticancer Res* 2017;37:5087–94.
72. Kawachi A, Yoshida H, Kitano S, et al. Tumor-associated CD204+ M2 macrophages are unfavorable prognostic indicators in uterine cervical adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2018;109:863–70.
73. Meng Y, Liang H, Hu J, et al. PD-L1 expression correlates with tumor infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Cancer* 2018;9:2938–45.
74. Lheureux S, Butler MO, Clarke B, et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4:e173776.
75. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the Phase Ib KEY-NOTE-028 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:4035–41.
76. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1470–8.
77. Bethwaite PB, Holloway LJ, Thornton A, et al. Infiltration by immunocompetent cells in early

- stage invasive carcinoma of the uterine cervix: a prognostic study. *Pathology* 1996;28:321–7.
78. Chao HT, Wang PH, Tseng JY, et al. Lymphocyte-infiltrated FIGO Stage IIB squamous cell carcinoma of the cervix is a prominent factor for disease-free survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:136–40.
 79. Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MI, et al. High number of intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer. *Cancer Res* 2007;67:354–61.
 80. Friedlaender A, Addeo A, Banna G. New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of TIM3. *ESMO Open* 2019; 4(suppl 3):e000497.
 81. Cao Y, Zhou X, Huang X, et al. Tim-3 expression in cervical cancer promotes tumor metastasis. *PLoS One* 2013;8:e53834.
 82. Gong J, Le TQ, Massarelli E, et al. Radiation therapy and PD-1/PD-L1 blockade: the clinical development of an evolving anticancer combination. *J Immunother Cancer* 2018;6:46.
 83. Dagoglu N, Karaman S, Caglar HB, et al. Abscopal effect of radiotherapy in the immunotherapy era: systematic review of reported cases. *Cureus* 2019;11:e4103.
 84. Berenguer Frances MA, Linares-Galiana I, Cañas Cortés R, et al. Changes of CD68, CD163, and PD-L1 tumor expression during high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy* 2020;19:51–9.

(王艳 吕炳建 翻译 宁燕 审校)