

宫颈胃型腺癌卵巢转移:12个病例临床病理特征分析

Bingjian Lu, M.D., Ph.D., Haiyan Shi, M.D., Ying Shao, M.M., and Junfen Xu, M.D

关键词: 宫颈腺癌; 胃型; 卵巢转移; HPV

(*IJGP.2022 Jul.;41(4):356-365*)

摘要: 宫颈胃型腺癌具有卵巢转移的倾向,但其临床病理表现和可能的肿瘤扩散途径迄今为止尚未明确。为了解决这些问题,我们报告了来自单一机构的12例宫颈胃型腺癌伴卵巢转移。7例宫颈胃型腺癌同时累及子宫内膜和输卵管,其中5例肿瘤局限于输卵管黏膜。在这5例中,2例患者分别于术后2个月和16个月死于该疾病,1例于术后18个月复发。其余5例患者,3例盆腔/腹膜广泛播散,2例未见子宫或输卵管受累。后2例患者,1例死于94个月,1例于20个月复发。形态学上,卵巢病灶常累及表面,与转移瘤形态一致。但也可表现为模拟卵巢原发肿瘤的良好、交界性和上皮内癌混合的形态,同时也可存在癌的膨胀性或破坏性间质浸润的形态。输卵管的病变主要局限于黏膜内,不侵犯黏膜下结构。宫颈胃型腺癌和卵巢转移瘤均未检测到p16弥漫表达和高危人乳头瘤病毒mRNA信号。我们认为,输卵管扩散可能与临床预后不良的宫颈胃型腺癌卵巢转移有关。卵巢受累可能是这类肿瘤侵袭性表现的一部分。

目 前宫颈腺癌占有所有宫颈癌的10%-25%,而30年前为5%-10%^[1]。卵巢转移在宫颈腺癌中不常见,发生率为1.7%-5.31%^[2, 3]。宫颈腺癌的卵巢转移在形态学上可能与卵巢原发黏液性肿瘤相似,从良性、交界性到恶性谱系^[4-6]。胃型腺癌是宫颈腺癌的一种罕见亚型,与高危人乳头瘤病毒(HPV)无关,但具有卵巢和腹膜转移的倾向,因此表现出比常见的HPV相关宫颈腺癌更具侵袭性的临床行为^[7-9]。然而,卵巢转移性宫颈胃型腺癌的临床病理特征至今未见很好的描述^[10]。本研究中,我们报告了单个机构的宫颈胃型腺癌伴卵巢转移的大样本病例,并描述了其临床病理表现,提出可能的转移途径假设。

材料和方法

病例资料

本研究得到了医院的伦理审查委员会批准(IRB:20170139)该研究是在患者或其亲属知情同意的情况下进行的。从杭州妇产医院病理科数据库中使用关键词“宫颈/宫颈腺癌”搜索2006年1月至2019年10月诊断为宫颈腺癌的病例,并使用关键词“卵巢转移/累及”来识别卵巢转移的宫颈腺癌。两位作者(B.L.和H.S.)独立对所有宫颈腺癌患者档案中的苏木精和伊红(H&E)切片(每个病例14-45张,中位数23张)进行了详细的形态学分析,并根据“国际宫颈腺癌标准和分类(IECC)”进行重新分类,采用形态与病因学(HPV感染)相关性的对宫颈腺癌分类的一种新方法^[11]。在我们日常规范实践中,如果子宫内膜、双侧输卵管和卵巢的病变大体不明显时,每个部位随机取材(每个部位取2块)。如果大体病灶明显,则取材可多达6块(补充内容1, <http://links.lw->

From the Center for Uterine Cancer Diagnosis & Therapy Research of Zhejiang Province (B.L.); Departments of Surgical Pathology (B.L., H.S., Y.S.); and Gynecologic Oncology (J.X.), Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang Province, China.

The work leading to this manuscript was supported by the National Natural Scientific Foundations of China (81872112, 81702552), the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1302900), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2019QNA7035). The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Bingjian Lu, MD, PhD, Center for Uterine Cancer Diagnosis & Therapy Research of Zhejiang Province, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Xueshi Road, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China. E-mail: lbj@zju.edu.cn.

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.intjgynpathology.com.

w.com/IJGP/A128)。从电子病历中获取患者的临床资料,包括临床表现和治疗。根据 2018 年国际妇产科联合会 (FIGO) 宫颈癌分期系统重新评估肿瘤分期^[12]。通过病例回顾和电话沟通对患者进行随访。

免疫组织化学

使用一组经过稀释的抗体用于免疫组织化学分析,包括 p16 (G175-405; 1:100; BD Bioscience, San Jose)、p53 (DO-7; 1:300; ThermoFisher Scientific, Waltham)、细胞角蛋白 (CK) 7 (OVTL 12/30; 1:100; Genemed Biotechnologies Inc., Torrance)、CK20 (KS20.8; 1:50; Leica Biosystems, Buffalo Grove)、MUC6 (MRQ-20; 即用型; Cell Marque, Rocklin)、PAX2 (EP235; 即用型; Eptomics, Burlingame)、雌激素受体 (ER) (SP1; 1:300; Thermo-Fisher-Scientific) 和孕酮受体 (PR) (SP2; 1:500; Thermo Fisher scientific)。根据制造商的说明进行 En-Vision 免疫组化染色程序 (DAKO, Carpinteria, USA)。MUC6、CK7 和 CK20 为细胞质染色阳性, ER、PR、PAX2 和 p53 为细胞核染色阳性, p16 为核质染色阳性。结果通过阳性细胞百分比进行评估: 阴性染色 (-), <5%; 1+, 5%–24%; 2+, 25%–49%; 3+, >50%。p16 染色被区分为弥漫 (块状) 和斑片状/阴性表达。p53 异常表达 (突变型表达) 被定义为强/弥漫性核染色 (>70%的细胞深度染色) 和完全阴性表达。

HPV RNA 原位杂交 (ISH)

使用 RNA ISH 和 RNAscope HPV-HR18 探针 (加利福尼亚州海沃德高级细胞诊断公司) 进行 HPV 检测。该探针识别 18 种 HR-HPV 基因型 (16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73 和 82)。使用福尔马林固定和石蜡包埋的 4 μ m 组织块切片检测 HPV 的 mRNA 表达。3,3' 二氨基联苯胺作为探针的显色剂, 苏木精对肿瘤细胞核进行复染。HPV 阳性对照包括常见的宫颈鳞状细胞癌, 而乳腺纤维腺瘤作为阴性对照。细胞质和/或核点状棕黄色反应被定义为 HPV RNA 阳性染色^[11]。

结果

临床病理特征

我们研究 382 例宫颈腺癌病例中包括 308 例 (80.6%) HPV

相关性腺癌、58 例 (15.2%) HPV 非相关性腺癌和 16 例 (4.2%) 未特指的腺癌 (NOS)。其中, 宫颈胃型腺癌 47 例 (12.3%), 其他 HPV 非相关性腺癌包括透明细胞癌 (7, 1.8%)、子宫内膜样癌 (3, 0.8%) 和中肾管腺癌 (1, 0.3%)。伴有卵巢转移的患者 14 例, 占同时期宫颈腺癌的 3.7% (14/382)。组织学类型包括 12 例胃型腺癌和 2 例 HPV 相关腺癌 (1 例普通型宫颈内膜腺癌和 1 例宫颈黏液腺癌-NOS)。宫颈胃型腺癌的卵巢转移率 (12/47, 25.5%) 高于其他组织学类型 (2/335, 0.6%, $P < 0.01$)。表 1 总结了宫颈胃型腺癌卵巢转移患者的临床特征。患者年龄 36-66 岁 (中位数: 50 岁)。第 10 例伴有 Peuts-Jeghers 综合征 (PJS) 病史。第 11 例既往有六次内窥镜下切除胃和结肠黏膜的多发性管状腺瘤, 其母亲 6 年前死于结肠癌。其余患者否认 PJS 和其他遗传性癌症病史。以上患者通常表现为阴道分泌物增多、性交后阴道出血、宫颈阴道涂片异常和腹部不适。第 5 例和第 9 例术前被怀疑患有卵巢肿瘤。11 例患者经阴道镜活检病理证实为腺癌。第 11 例是偶然发现宫颈腺癌, 仅接受了经腹式子宫切除术 (TAH) 并拒绝进一步治疗。TAH 后 24 个月出现卵巢转移。其余患者接受了经腹式根治性子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术和盆腔淋巴结清扫术, 包括或不包括网膜切除术。9 例患者接受了术后放疗和/或化疗。9 例患者随访 2-94 个月 (中位数: 21 个月) (表 1)。4 例胃型腺癌患者死于此病 (中位生存时间: 49 个月, 范围: 2-94 个月), 2 例分别在 20 个月和 18 个月复发。

病理特征

表 2 总结了 12 例宫颈胃型腺癌伴卵巢转移患者的组织病理学特征。胃型腺癌由大小和形状明显不同的浸润性腺体组成 (图 1A)。肿瘤细胞的特征是大量透明、泡沫状或嗜酸性细胞浆, 细胞边界清晰 (图 1B)。细胞核圆形、苍白, 染色质细腻弥漫, 核仁明显。胞核位于基底部, 常单行排列。2 例胃型腺癌 (第 10 例和第 12 例) 主要由细胞形态温和的腺体组成 (图 1C)。第 10 例伴有双侧卵巢环状小管性索瘤 (图 1D)。除第 5 例外, 所有病例均浸润宫颈深层 (>宫颈壁厚度的 2/3)。

表1.12例宫颈胃型腺癌卵巢转移患者临床资料

患者	年龄(年)	临床表现(时间)	手术	辅助治疗	FIGO分期	随访(月)
1	46	性交后出血(3月)	RAHBSO+PLND	放疗	IIB	因病死亡 ^[2]
2	47	细胞学检查异常(10天)	RAHBSO+PLND	放疗+化疗	IB2	存活,无疾病证据 ^[20]
3	36	细胞学检查异常(10天)	RAHBSO+PLND	放疗+化疗	IIIC1	存活,无疾病证据 ^[20]
4	42	阴道出血(2月)	RAHBSO+PLND	放疗+化疗	IIIC2	盆腔复发 ^[20] 带病生存 ^[24]
5	62	腹胀(14天)不规则	RAHBSO+PLND	放疗+化疗	IIB	盆腔复发 ^[18] 带病生存 ^[21]
6	56	阴道出血(5月)	RAHBSO+PLND	化疗	IVA	失访 ^[4]
7	50	阴道分泌物(5月)	RAHBSO+PLND	无	IIB	盆腔复发 ^[71] 因病死亡 ^[82]
8	57	不规则阴道出血(4年)	RAHBSO+PLND	化疗	IIIC2	失访 ^[2]
9	53	腹胀(1月)	RAHBSO+PLND	化疗	IVA	失访 ^[4]
10	38	腹胀(1月)	RAHBSO+PLND	无	IIIC1	存活,无疾病证据 ^[46]
11	49	阴道出血(5月)	TAH	无	IB2	卵巢复发 ^[24] ;盆腔复发 ^[83] ;因病死亡 ^[94]
12	66	不规则阴道出血(2月)	RAHBSO+PLND	放疗+化疗	IVA	因病死亡 ^[16]

PLND, 盆腔淋巴结清扫; RAHBSO, 根治性腹式子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术; TAH, 全腹式子宫切除术。

表2.12例宫颈胃型腺癌卵巢转移患者病理特点

患者	宫颈腺癌		子宫转移	输卵管转移	卵巢转移			卵巢外转移(部位)	
	大小(cm)	组织分型			侧别	大体特征(cm)	镜下特征		表面受累
1	5×5×4	胃型腺癌	有(内膜;肌层)	双侧黏膜	右侧	不明显(0.3)	类似黏液交界性肿瘤	无	有(左宫旁组织)
2	3×2×2	胃型腺癌	有(内膜;肌层)	右侧黏膜	双侧	不明显(左0.1;右0.8)	类似上皮内癌	有	无
3	4×3×3	胃型腺癌	有(内膜)	右侧黏膜	双侧	不明显(0.2-0.3)	类似黏液交界性肿瘤	有	无
4	4×3×2	胃型腺癌	有(内膜;肌层)	双侧黏膜;浆膜	双侧	囊性(左9×7×7;右0.5)	类似黏液交界性肿瘤、上皮内癌和微浸润性腺癌	有	有(双侧宫旁组织)
5	1.5	胃型腺癌	有(内膜)	双侧黏膜	双侧	左,不明显(0.2);右,实性(11×9×5)	浸润性癌	无	有(骨盆)
6	4×3×2	胃型腺癌	有(内膜)	右侧黏膜,浆膜	双侧	囊实性(左6×5×4.5;右25×11×10)	类似黏液交界性肿瘤和膨胀性和破坏浸润性腺癌混合存在	有	有(骨盆;网膜)
7	4.5×4×2.5	胃型腺癌	有(内膜;肌层)	无	左	不明显(0.3)	浸润性癌	有	有(左宫旁组织)
8	5×4×3	胃型腺癌	有(内膜;肌层)	无	左	囊性(2×1.5×1)	类似黏液交界性肿瘤和上皮内癌	有	有(双侧宫旁组织)
9	2	胃型腺癌	无	无	双侧	囊实性(左10×9×4;右10×7×5)	浸润性癌	有	有(腹腔)
10	8×5×4	胃型腺癌(微偏腺癌)	无	右侧黏膜,浆膜	双侧	囊性(左1.5;右23)	类似黏液性囊腺瘤中含上皮内癌	有	有(腹腔)
11	2×1×1	胃型腺癌	无	无	右	囊性(4×3×3)	类似黏液交界性肿瘤、上皮内癌和腺癌伴有破坏性浸润模式混合存在	有	无
12	2×2.5×2	胃型腺癌(微偏腺癌)	有(内膜;肌层)	双侧黏膜	双侧	不明显(0.1)	类似黏液交界性肿瘤	有	有(腹腔;网膜)

卵巢播散的组织病理学特征见表 2。关于卵巢转移的偏侧性，卵巢受累包括 8 例双侧、2 例左侧和 2 例右侧。卵巢肿瘤大小 0.1-23cm。受累卵巢的大体无明显改变 (5/12, 41.7%)、囊性或囊实性 (6/12, 50%) 和实性 (1/12,

8.3%)。10 例(83.3%)累及卵巢表面, 其中 1 例(第 12 例患者)仅卵巢表面受累、未侵犯卵巢皮质。卵巢肿瘤常与宫颈腺癌形态相似, 但是有些肿瘤类似卵巢原发性黏液性肿瘤(肠型), 呈现良性、交界性 / 上皮内癌混合的形态, 同时也存在癌的膨胀性 /

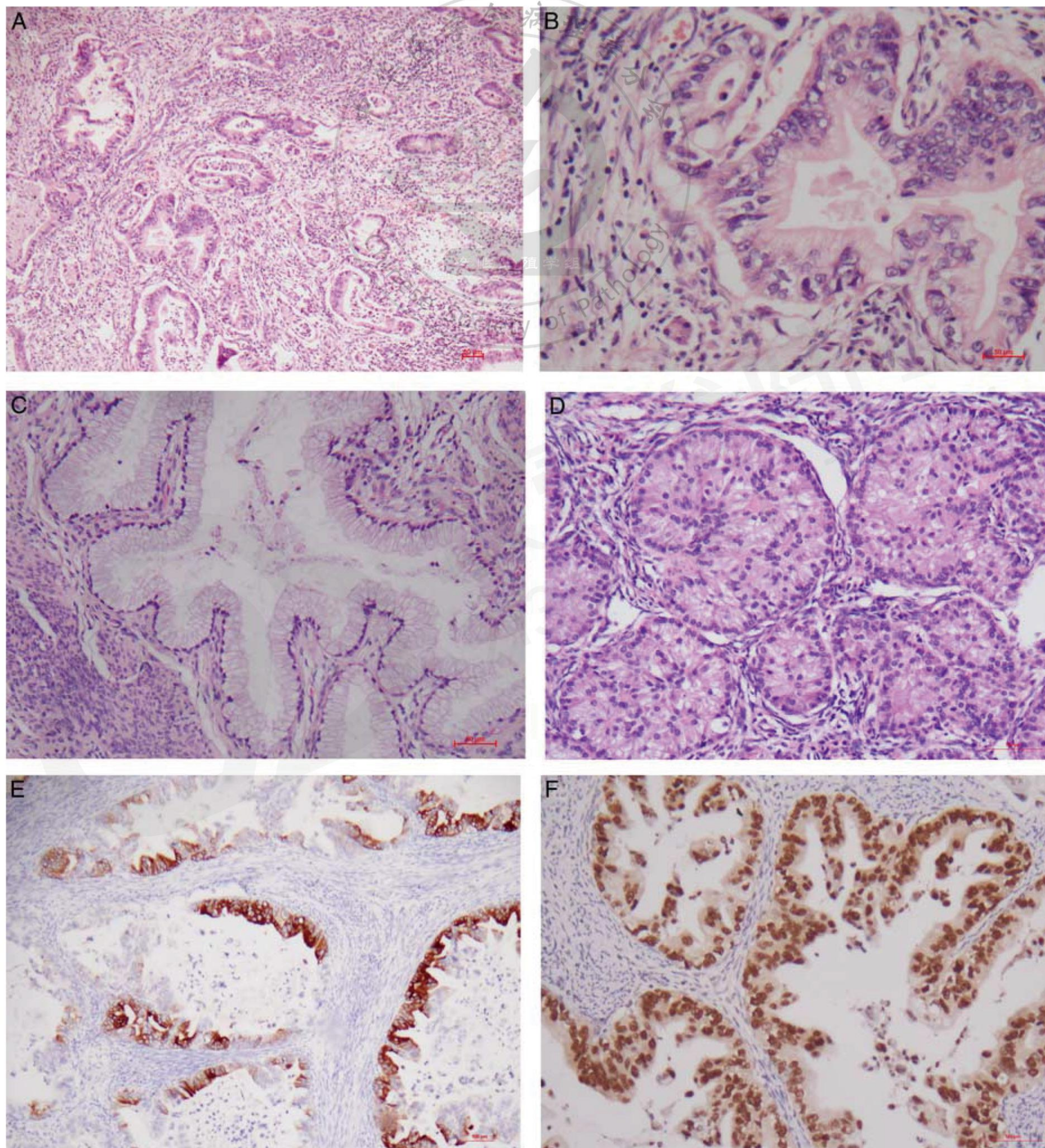


图1.宫颈腺癌的组织病理学。宫颈胃型腺癌的特征是大量透明、泡沫状或嗜酸性细胞质和清晰的细胞边界 (A-C)。核显著异型性 (B) 和无异型性 (C) (微偏腺癌)。患者 10 伴有双侧卵巢环状小管性索瘤 (D)。胃型腺癌表达 Muc6 (E), p53 异常表达 (弥漫和强表达) (F)。H&E: A-D; 免疫组化: E, F。(A 100×; E 200×; B、C、D、F 200×)

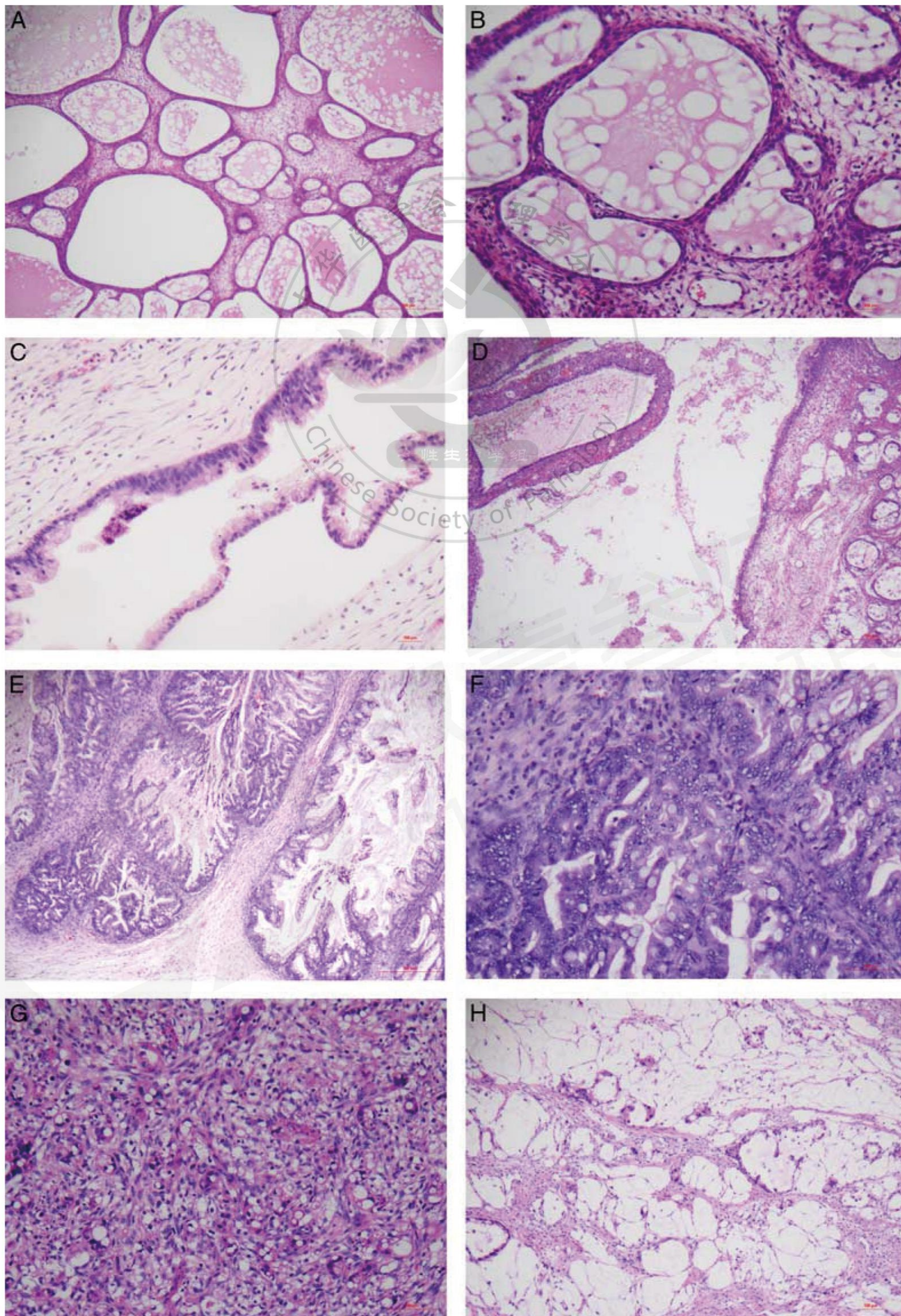


图2.宫颈胃型腺癌卵巢转移瘤的病理特征。良性形态区域类似于黏液性囊腺瘤和腺纤维瘤，细胞无异型性（A，B）。囊性扩张腺体可与上皮内癌区域共存（C，左上），并突然向浸润性黏液腺癌过渡（D，右）。交界性黏液肿瘤区域常与腺癌混合，表现扩张性/融合性浸润（E，左侧）和显著的核异型性（F）。印戒细胞见于低分化区域（G）。丰富的细胞外黏蛋白和随意分布的不完整腺体和癌巢（H）。（A、C、E 50×；H 100×；B、D、F、G 200×）

破坏性间质浸润。良性区域类似于黏液性囊腺瘤和腺纤维瘤，轻度细胞异型性（图 2A、B）。一些腺体囊性扩张，上皮复层，明显细胞核异型性，核分裂像活跃，类似上皮内癌（图 2C）。有时，看似良性的腺体突然转变为黏液腺癌，并有明显的（破坏性）浸润（图 2D）。含有杯状细胞的交界性黏液肿瘤区域常与腺癌混合，后者有膨胀性/融合性浸润和显著的核异型性（图 2E、F）。有些低分化癌含有印戒细胞（图 2G）。偶见丰富的细胞外黏蛋白，以及随意分布的流产腺体和癌巢（图 2H）。肿瘤坏死和淋巴脉管浸润不常见。

9 例患者伴有宫内膜受累（图 3A、B），6 例同时侵及肌层。8 例患者有输卵管扩散，主要位于黏膜层，不侵及肌层（图 3C、D）。乳头状结构少见，而出现输卵管皱襞被癌替代的形态。输卵管肿瘤的细胞学特征与宫颈腺癌相同（图 3D）。7 例患者同时伴有子宫内层和输卵管扩散，其中 5 例肿瘤局限于输卵管黏膜。3 例输卵管浆膜受累患者，属于 FIGO 晚期（IIIC1~IVA），伴有盆腔/腹膜广泛受累。

免疫组化和 HPV RNA 检测

免疫组化染色和 HPV mRNA 检测结果如表 3 所示。所有宫颈胃型腺癌 ER、PR、PAX2 和 HPV mRNA 均为阴性，MUC6 阳性程度不等（1+~3+）（图 1E）。8/12 例（66.7%）出现 p53 异常染色（图 1F），其中 6 例（50%）弥漫核染色和 2 例（16.7%）完全阴性表达。CK7 显示 3+ 的有 6/9 例（66.7%）和 1+ 的有 3/9 例（33.3%），CK20 1+ 的有 3/7 例（42.9%）和 2+ 1/7 例（14.3%）。

除宫颈原发灶外，7 个病例的卵巢病灶（病例 4-6 和病例 8-11）也进行了免疫染色。转移瘤显示出与宫颈原发灶一致的染色模式（表 3）。4 个卵巢肿瘤显示 p53 异常染色，7 个卵巢肿瘤 p16、PAX2、ER、PR 和 HPV mRNA 均为阴性。

讨论

宫颈腺癌很少转移到卵巢。一些研究描述了宫颈腺癌卵巢

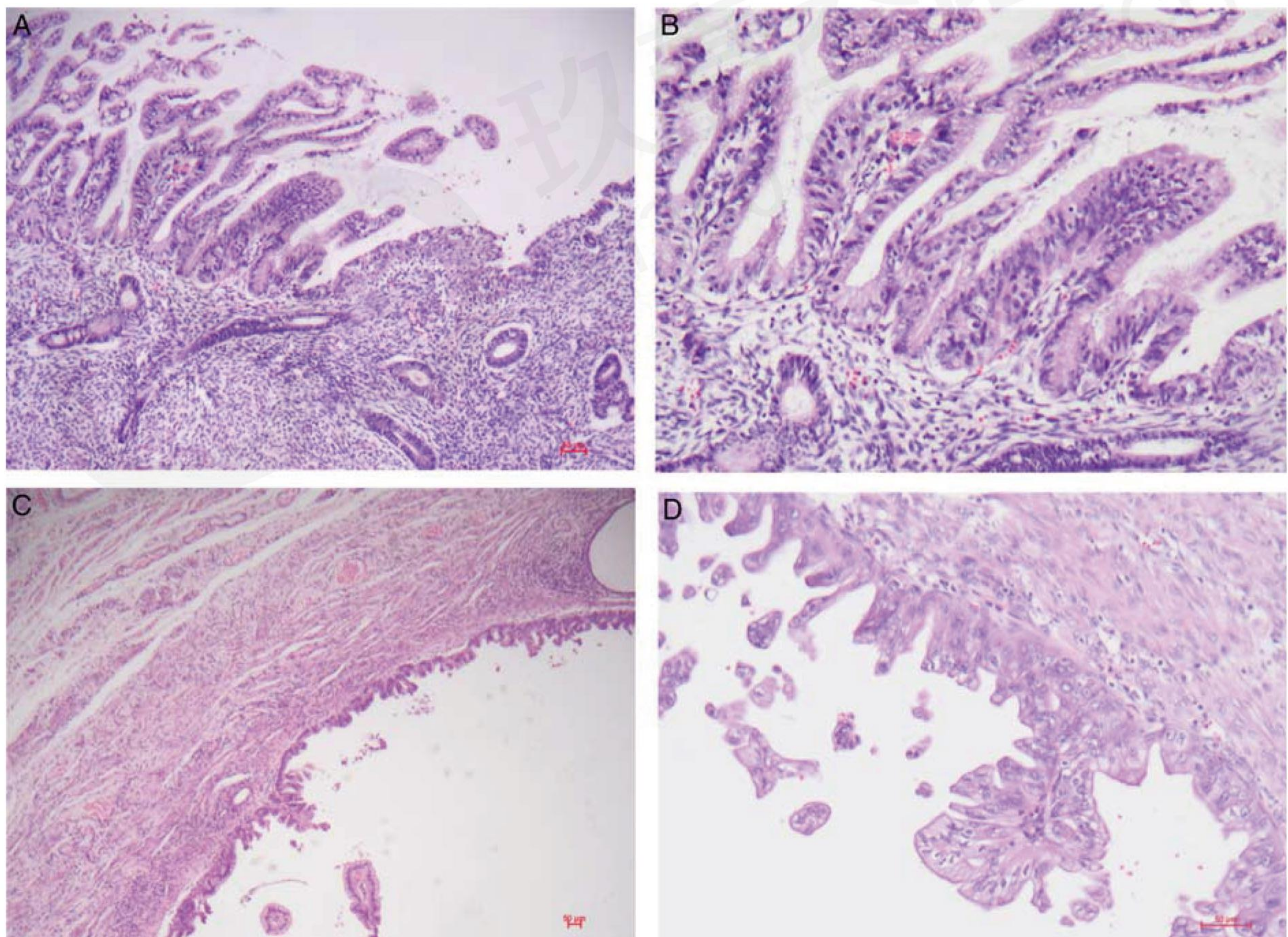


图3.宫颈胃型腺癌累及子宫内层和输卵管的病理特征。子宫内层（A、B）和输卵管（C、D）受累位于黏膜层。（A100×；B 200×；C 50×；D 200×）

表3.免疫组化染色和hrHPV检测结果

病人	p53	p16	PAX2	ER	PR	Muc6	CK7	CK20	HPV mRNA
1	突变(弥漫)	斑片状	-	-	-	1+	3+	1+	-
2	突变(弥漫)	斑片状	-	-	-	2+	3+	未检测	-
3	突变(弥漫)	斑片状	-	-	-	1+	1+	未检测	-
4	野生	斑片状	-	-	-	1+	3+	1+	-
5	野生	斑片状	-	-	-	1+	3+	-	-
6	突变(阴性)	斑片状	-	-	-	2+	未检测	未检测	-
7	突变(弥漫)	斑片状	-	-	-	1+	未检测	未检测	-
8	突变(弥漫)	斑片状	-	-	-	1+	3+	2+	-
9	突变(阴性)	斑片状	-	-	-	3+	3+	-	-
10	野生	斑片状	-	-	-	3+	1+	1+	-
11	突变(弥漫)	斑片状	-	-	-	3+	未检测	未检测	-
12	野生	斑片状	-	-	-	1+	1+	-	-

转移的形态学特征，大多数是 HPV 相关腺癌^[4-6]。宫颈胃型腺癌（非 HPV 相关腺癌的主要组织类型）的卵巢转移很少被关注^[10]。本研究分析了 12 例宫颈胃型腺癌卵巢转移的临床病理特点。我们队列中胃型腺癌的高发病率不同于先前报道的 26/29 HPV+ 宫颈腺癌（非胃型）转移到卵巢的研究^[6]。然而，该研究中的大多数病例（n=23）是从他们的咨询档案中检索获得。在我们的研究中，所有 12 例转移到卵巢的胃型腺癌都是本机构的病例，即来自单个机构的外科病理档案。我们队列中卵巢转移发生率为 3.6%（14/386），与先前报道相似^[2, 3]。此外，我们观察到胃型腺癌（12/47，25.5%）比其他组织类型（2/339，0.6%）更容易发生卵巢转移。宫颈胃型腺癌较易转移到卵巢（35%）和腹膜（20%）^[7, 9]。此外，胃型腺癌的发病率在地理分布上也有所不同，在日本约占所有宫颈腺癌的 20%^[13]，在一项全球性研究中为 10%^[11]，而在本研究中为 11.2%。因此，我们认为目前对子宫颈胃型腺癌转移到卵巢的发生可能低估。

低分期宫颈腺癌中的孤立卵巢转移（不扩散到女性生殖道以外）可以模拟原发性卵巢表面上皮癌^[4-6]。在 Elishaev 等人^[5]的研究中，10 例同时或异时性卵巢转移性宫颈腺癌，其中 4 例为单侧卵巢转移灶、且 $\geq 14\text{cm}$ 。提示卵巢原发肿瘤可以根据一个简单的算法，通过肿瘤的大小和偏侧性可以区分卵巢原发性或转移性黏液性肿瘤^[14]。此外，一些卵巢转移肿瘤可能包含黏液性囊腺瘤和交界性肿瘤形态的区域。并不意外的是大多数同时发生的卵巢和宫颈肿瘤传统上都认为是各自独立起源^[15, 16]。宫颈肿瘤和卵巢肿瘤的 HPV 感染、p16 弥漫表达支持原发和继发性的观点^[5, 6]。然而，宫颈胃腺癌的 HPV mRNA 和 p16 染色呈阴性，因此在确定卵巢黏液性肿瘤是否独立于宫颈腺癌

转移的形态学特征，大多数是 HPV 相关腺癌^[4-6]。宫颈胃型腺癌（非 HPV 相关腺癌的主要组织类型）的卵巢转移很少被关注^[10]。本研究分析了 12 例宫颈胃型腺癌卵巢转移的临床病理特点。我们队列中胃型腺癌的高发病率不同于先前报道的 26/29 HPV+ 宫颈腺癌（非胃型）转移到卵巢的研究^[6]。然而，该研究中的大多数病例（n=23）是从他们的咨询档案中检索获得。在我们的研究中，所有 12 例转移到卵巢的胃型腺癌都是本机构的病例，即来自单个机构的外科病理档案。我们队列中卵巢转移发生率为 3.6%（14/386），与先前报道相似^[2, 3]。此外，我们观察到胃型腺癌（12/47，25.5%）比其他组织类型（2/339，0.6%）更容易发生卵巢转移。宫颈胃型腺癌较易转移到卵巢（35%）和腹膜（20%）^[7, 9]。此外，胃型腺癌的发病率在地理分布上也有所不同，在日本约占所有宫颈腺癌的 20%^[13]，在一项全球性研究中为 10%^[11]，而在本研究中为 11.2%。因此，我们认为目前对子宫颈胃型腺癌转移到卵巢的发生可能低估。

转移的形态学特征，大多数是 HPV 相关腺癌^[4-6]。宫颈胃型腺癌（非 HPV 相关腺癌的主要组织类型）的卵巢转移很少被关注^[10]。本研究分析了 12 例宫颈胃型腺癌卵巢转移的临床病理特点。我们队列中胃型腺癌的高发病率不同于先前报道的 26/29 HPV+ 宫颈腺癌（非胃型）转移到卵巢的研究^[6]。然而，该研究中的大多数病例（n=23）是从他们的咨询档案中检索获得。在我们的研究中，所有 12 例转移到卵巢的胃型腺癌都是本机构的病例，即来自单个机构的外科病理档案。我们队列中卵巢转移发生率为 3.6%（14/386），与先前报道相似^[2, 3]。此外，我们观察到胃型腺癌（12/47，25.5%）比其他组织类型（2/339，0.6%）更容易发生卵巢转移。宫颈胃型腺癌较易转移到卵巢（35%）和腹膜（20%）^[7, 9]。此外，胃型腺癌的发病率在地理分布上也有所不同，在日本约占所有宫颈腺癌的 20%^[13]，在一项全球性研究中为 10%^[11]，而在本研究中为 11.2%。因此，我们认为目前对子宫颈胃型腺癌转移到卵巢的发生可能低估。

通过其他器官（包括女性生殖道）转移到卵巢的两种新机制已经被提出：传统的经体腔途径播散侵袭性临床过程和经输卵管扩散的惰性临床过程^[18]。低级别子宫内膜样癌和 HPV 相关的宫颈内膜腺癌是经输卵管惰性扩散的两个代表^[2, 6, 19]。有报道，宫颈腺癌伴孤立性卵巢受累患者的临床预后是较好的^[6, 20]。然而，这在胃型腺癌中尚未得到证实。迄今为止，只有 1 项研究专门讨论了输卵管在胃型腺癌向卵巢扩散中的作用^[10]。在该研究中，7 例胃型宫颈内膜腺癌同时伴卵巢和输卵管黏膜扩散，其中 6 例还累及子宫内膜。因此，作者认为逆向转移可能是胃型腺癌卵巢受累的可能方式。在该研究中，这项患者的预后未知。在我们自己的研究中，发现 12 例胃型腺癌患者，5 例同时发生子宫内膜扩散，肿瘤局限于输卵管黏膜而不累及输卵管肌壁或浆膜。在 2 例子宫内膜受累的患者中，我们不能完全排除同时存在输卵管病变的可能性，因为我们没有按照 SEE-FIM 方案对整个输卵管进行组织病理学评估^[21]。形态学结果表明，无论是上皮内扩散，还是脱落和直接种植于卵巢表面，经子宫/输卵管逆向扩散很可能是大多数胃型腺癌卵巢转移的机制。此外，我们观察到 3 名患者伴有输卵管浆膜和腹

膜/盆腔广泛播散。另外 2 例无子宫或输卵管受累的证据，因此，这些胃型腺癌的卵巢转移很可能是通过常规的淋巴管脉管途径转移的结果。然而，我们仍不能排除子宫或输卵管扩散的潜在作用，因为这些部位尚未完全取材。

胃型腺癌是最常见的非 HPV 相关的宫颈内腺腺癌^[11]，表现出广泛的形态谱，包括高分化型、微小偏离腺癌（MDA）（恶性腺瘤）、低分化型和 2 种类型的混合型^[13]。一些 MDA，如我们研究中的病例 10，发生在 PJS 女性患者中，并伴有卵巢环状小管性索瘤^[22]。无论分化程度如何，宫颈胃型腺癌临床侵袭性强^[7, 9, 13, 23]。5 年生存率为 30%-42%，并且出现晚期（II-IV）的频率较高（59%）^[7, 9, 13]。我们报道 10 例晚期胃型腺癌（≥ IIb 期），4 例在术后 2-94 个月（中位数：21 个月）死亡，需增加更多病例支持这些发现。

多灶性胃型腺癌，尤其是 MDA 形态，应与女性生殖道的黏液化生和肿瘤相鉴别。MDA 是一种罕见的良性形态的胃型黏液腺体病变，累及女性生殖道至少两个部位^[24]。这种病变也可能发生在 PJS 患者中。由于形态学和免疫组化相似性，包括胃型黏蛋白（MUC6 和 HIK1083）阳性染色，以及女性生殖道良性-恶性胃型病变 ER/PR 缺失表达^[24, 25]，有时会难以区分分化生还是肿瘤。子宫颈、子宫内膜、输卵管和卵巢病变中的细胞核异型性和/或浸润性模式，以及卵巢外肿瘤的存在，可以可靠的区分子宫颈转移性病变与同步、独立发生的良性病变。在本研究中，我们观察到在胃型腺癌同时伴卵巢病变的病例中 PAX2 均失表达和 p53 异常表达的高频率。同样，Carleton 等人^[25]发现，95%（18/19）的宫颈和阴道胃型腺癌中 PAX2 表达为阴性，41%（19/46）的病例中为 p53 突变型表达。PAX2 在宫颈腺癌及其前驱病变中通常失表达，但在各种良性腺体病变中保留表达，包括小叶状宫颈内膜腺体增生（一种良性胃型腺体病变）^[26]。PAX2 和 p53 免疫组化可能有助于区分宫颈胃型腺癌的卵巢转移和女性生殖道中同步独立发生具有胃型分化的黏液性病变，这需要对大宗病例进行研究证实。

总之，我们的研究描述了 12 例子宫颈胃型腺癌伴卵巢扩散的临床病理特征。与普通型宫颈内膜腺癌相比，胃型腺癌更容易累及卵巢。与先前的报道一，胃型腺癌预后不良，卵巢受累可能是这些肿瘤侵袭性行为的一部分。我们的病例中子宫内膜和输卵管粘膜的频繁受累表明经子宫/经输卵管扩散可能与胃型腺癌的卵巢转移有关，这些肿瘤的卵巢受累可能是隐匿的（不明显），因此，在这些情况下不应考虑保留卵巢。未来需要更多中心机构的大量病例来支持这些结果。

（不明显），因此，在这些情况下不应考虑保留卵巢。未来需要更多中心机构的大量病例来支持这些结果。

致谢：作者感谢 Brian Eyden 博士（英国曼彻斯特）对原文手稿编辑的贡献。

参考文献

1. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 2002; 41:185-207.
2. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:50-3.
3. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 101:234-7.
4. Reyes C, Murali R, Park KJ. Secondary involvement of the adnexa and uterine corpus by carcinomas of the uterine cervix: a detailed morphologic description. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34:551-63.
5. Elishaev E, Gilks CB, Miller D, et al. Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:281-94.
6. Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, et al. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008;32: 1835-53.
7. 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.
8. 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.
9. Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma: an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39:1449–57.
 10. Rajendran S, Hussein Y, Park KJ, et al. Fallopian tube mucosal involvement in cervical gastric-type adenocarcinomas: report of a series with discussion of the distinction from synchronous in situ tubal lesions. *Am J Surg Pathol* 2018; 42:813–20.
 11. 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.
 12. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145:129–35.
 13. Mikami Y, McCluggage WG. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol* 2013; 20:227–37.
 14. Yemelyanova AV, Vang R, Judson K, et al. 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. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:128–38.
 15. Young RH, Scully RE. Mucinous ovarian tumors associated with mucinous adenocarcinomas of the cervix. A clinicopathological analysis of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7:99–111.
 16. LiVolsi VA, Merino MJ, Schwartz PE. Coexistent endocervical adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma of ovary: a clinicopathologic study of four cases. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 1:391–402.
 17. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:281–92.
 18. Casey L, Singh N. Metastases to the ovary arising from endometrial, cervical and fallopian tube cancer: recent advances. *Histopathology* 2020; 76:37–51.
 19. Heitz F, Amant F, Fotopoulou C, et al. Synchronous ovarian and endometrial cancer—an international multicenter case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24:54–60.
 20. Abozina A, Singh N, Blake C. Transtubal spread of a superficially invasive cervical adenocarcinoma to the ovaries after 11 years. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39:296–300.
 21. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:230–6.
 22. McCluggage WG, Harley I, Houghton JP, et al. Composite cervical adenocarcinoma composed of adenoma malignum and gastric type adenocarcinoma (dedifferentiated adenoma malignum) in a patient with Peutz Jeghers syndrome. *J Clin Pathol* 2010; 63:935–41.
 23. 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.
 24. Mikami Y, Kiyokawa T, Sasajima Y, et al. Reappraisal of synchronous and multifocal mucinous lesions of the female genital tract: a close association with gastric metaplasia. *Histopathology* 2009; 54:184–91.
 25. 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.
 26. Rabban JT, McAlhany S, Lerwill MF, et al. PAX2 distinguishes benign mesonephric and müllerian glandular lesions of the cervix from endocervical adenocarcinoma, including minimal deviation adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:137–46.

(施露 丁永玲 翻译 杨开选 审校)