

子宫颈腺鳞癌:59例形态、免疫组化及预后的详细分析

Simona Stolnicu, M.D., Lynn Hoang, M.D., Qin Zhou, M.A., Alexia Iasonos, Ph.D.,
Cristina Terinte, M.D., Anna Pesci, M.D., Sarit Aviel-Ronen, M.D., Takako Kiyokawa, M.D.,
Isabel Alvarado-Cabrero, M.D., Esther Oliva, M.D., Kay J. Park, M.D.,
and Robert A. Soslow, M.D.

摘要: 尽管 2014 年和 2020 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的标准均要求宫颈腺鳞癌 (Adenosquamous Carcinoma, ASC) 具有明确的腺体和鳞状分化,但在实际工作中,ASC 的诊断往往是在缺乏明确的鳞状和/或腺体分化的肿瘤中进行的。考虑到与 ASCs 相关的病因、形态学、临床特征和预后,我们尝试重新定义这些肿瘤。我们回顾了 59 例初步诊断 ASCs (包括毛玻璃细胞癌及相关病变) 的病理玻片,以确认只在明确的恶性腺体和

鳞状分化的情况下诊断 ASC。对选取的病例进行免疫组织化学染色以及人乳头瘤病毒 (HPV) 原位杂交检测。在初诊分类为 ASCs 的 59 例病例中,34 例保留了 ASC 的诊断,9 例被重新分类为单纯浸润性黏液腺癌,10 例被重新分类为浸润性复层产黏液腺的癌伴其他成分 (如 HPV 相关性黏液型、普通型、ASCs 等),4 例被重新分类为 HPV 相关的普通型或黏液腺癌伴良性鳞状上皮化生。根据形态学和免疫表型,2 例毛玻璃细胞腺癌被重新分类为低分化 HPV 相关性癌。ASCs 与浸润性复层产黏液的癌在 HPV 及其他标志物包括 p16 的表达方面均无明显免疫表型差异。尽管受到小样本量的限制,但所有组间的生存结果似乎均相似。ASCs 应仅在存在明确的恶性腺和鳞分化的情况下才能诊断。所研究的 2 例疑似毛玻璃细胞癌不符合我们对 ASC 的标准,因此应重新考虑它们的分类。

关键词: 宫颈腺鳞癌;毛玻璃细胞癌;浸润性 SMC;复层黏液上皮内病变;HPV

(*IJGP.2023 May;42:259-269*)

From the Department of Pathology, University of Medicine and Pharmacy of Targu Mures, Targu Mures (S.S.); Regional Institute of Oncology, Iasi (C.T.), Romania; Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada (L.H.); Departments of Epidemiology and Biostatistics (Q.Z., A.I.); Pathology (K.J.P., R.A.S.), Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Italy (A.P.); Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel (S.A.R.); Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan (T.K.); Hospital de Oncología Mexico City, Mexico City, Mexico (I.A.C.); and Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts (E.O.).

This study was approved by the institutional review boards of each participating center. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

This study was funded in part through the NIH/NCI MSK Cancer Center Support Grant P30 CA008748 (Dr R.A.S. and Dr K.J.P.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Simona Stolnicu, MD, Department of Pathology, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Targu Mures, 38 Gheorghe Marinescu Street, Targu Mures 540139, Romania. E-mail: stolnicu@gmx.net.

浸 润性宫颈腺鳞癌 (ASC) 是一种相对少见的宫颈恶性肿瘤组织学亚型,在过去和现在的世界卫生组织 (WHO) 女性生殖器官肿瘤分类中,它是有别于宫颈鳞状上皮和腺上皮恶性肿瘤的独立实体肿瘤^[1, 2]。1956 年 Cherry 和 GLucksmann^[3, 4]首次将 ASC 描述为“混合性癌”,1963 年 Green 和 Muirhead^[4]将 ASC 描述为“腺鳞癌”。WHO 自 2014 年起将 ASC 定义为由浸润性腺癌和鳞状细胞癌成分混合的恶性上皮性肿瘤^[1, 2]。历史上,毛玻璃细胞癌^[3, 5, 6]和“黏液表皮样癌”^[7, 8]均被认为是属于 ASC 谱系的恶性肿瘤。2014 年 WHO 分类系统认为毛玻璃细胞癌是 ASC 的一个亚型,但 2020 年 WHO 分类不包括这种肿瘤类型^[1, 2]。

“黏液表皮样癌”一词应仅用于与发生在唾液腺相同的极其罕见的病变，特别是那些含有鳞状细胞（表皮样）、中间细胞和产黏液细胞的病变^[1]。

历史上被诊断为 ASC 的肿瘤在实际中似乎代表了一个病变谱系，其中一些没有呈明确的恶性鳞状和/或腺上皮分化。异质性的程度导致了报道中 ASC 患病率差异，（约占所有浸润性宫颈癌的 2%-50%）^[9, 10]。将 ASCs 与鳞状细胞癌和腺癌分开分类的主要理由不仅与形态学有关，还与乳头瘤病毒（HPV）相关率^[11-16]以及临床结果^[10, 12, 17, 18]的差异有关，且一些较早的文献强调了 ASC 的临床侵袭性。鉴于 ASCs 不甚明确的病因学、形态学和临床特征，我们研究一组最初被诊断为 ASCs 的病例，以便能更好地定义这些肿瘤。

材料与方法

病例选择

来自 8 个机构的国际病理学家小组收集并审查了来自 462 例宫颈腺癌和腺鳞癌（ASCs 与毛玻璃细胞癌）的切片 [美国：纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心（MSK）和马萨诸塞州波士顿的马萨诸塞州总医院；罗马尼亚：塔古莫尔斯医科大学和 IASI 的区域肿瘤学研究所；日本：东京大学医学院；墨西哥：墨西哥城肿瘤医院；以色列：TEL-Hashmer 舍巴医疗中心；意大利：内格拉省唐卡拉布里亚萨克罗库雷医院]。仅纳入随访至少 6 个月的浸润性肿瘤。排除了以下肿瘤：原位癌；鳞癌；伴有神经内分泌成分的肿瘤；癌肉瘤；任何临床、肉眼或显微特征提示在子宫下段肿瘤、子宫体或附件原发性肿瘤；仅由活检和刮除诊断发现的肿瘤；缺乏切除淋巴结评估；以及来自接受新辅助化疗和/或放射治疗的患者的标本。收集了 70 例宫颈环形电切术、8 例宫颈管切除术、41 例宫颈锥切术和 343 例子宫切除术的标本。462 例病例中，53 例因不符合纳入标准、缺失组织块或可用的切片不能代表病灶而被剔除，剩余 409 例进行研究。获得机构审查委员会批准。

形态学评估

所有宫颈管腺癌和 ASCs 的镜下亚型均纳入研究。我们需要检查所有含有肿瘤的苏木精和伊红（H&E）切片（平均每例 12 张）。每个病例均在多头显微镜下观察切片，该研究病理学家多达 4 名，至少有 2 名达成共识诊断。将 409 例研究病例按照新的宫颈腺癌分类系统 [2020 年 WHO 分类为基础，国际子宫颈腺癌分类标准（IECC）]^[19]进行分类^[1]。

只有当明确的浸润性腺上皮和鳞状上皮分化存在时，且每个成分至少占肿瘤的 10%，被归类为 ASC。当所有肿瘤细胞均具有清晰的细胞质边界、“毛玻璃状”嗜酸性细胞质、大的圆形或卵圆形细胞核且核仁明显时，将病例归为纯毛玻璃细胞癌。IECC 和 2020 WHO 将浸润性复层产黏液的癌（iSMCs）作为 HPV 相关宫颈管腺癌（HPVA）谱的一部分，同时指出组织学上与历史上诊断为 ASC 的病变相似^[1, 19, 20]。在本研究中，将单纯 iSMCs 与 HPV 相关的普通型、黏液型或含 iSMC 成分的 ASCs（>10% 但 <90% 的 iSMCs 成分）分开分类。伴有类似鳞状化生的良性鳞状成分的 HPVAs 不被认为是 ASCs。当腺体或鳞癌的成分为高级别时，ASCs 被归类为高级别，否则归为低级别。实性结构（>50%）或弥漫分布的高级别核被认为是腺癌成分的“高级别”，高核浆比且无细胞角化被认为是鳞癌成分的“高级别”。

收集患者手术治疗类型、肿瘤大小、分期、随访、淋巴结转移、远处转移、复发及生存情况等临床信息。

组织芯片（TMA）及免疫组织化学

TMA 的构建采用以前描述的方法^[21, 22]。包括 25 例来自纽约、波士顿、墨西哥、日本、意大利和罗马尼亚的疑似 ASC 病例，检测 p16、p53、孕激素受体（PR）、雄激素受体（AR）、Vimentin、HER2、HIK1083、MUC6、CAIX、SATB2、HNF-1 β 、PAX8、CK7、CDX2、GATA3、p63 和 p40 的表达（表 1）。组织芯片来自纽约、墨西哥和罗马尼亚中心，每个肿瘤由 3 个 0.6mm 组成；来自日本的以单个 3mm 组成。染色评分由 2 名本研究病理学家（R.A.S. 和 S.S.）协商达成。不一致的情况极为罕见（~2%~3%），通过重新复审阳性标准来判断，如下所述：p16 如果在所有组织芯条中发现弥漫性片状染色，则判读为阳性；没有或斑片状染色，则被判读为阴性；p53 \geq 75% 的肿瘤细胞核呈强阳性或在完整的内部对照背景中没有染色，则被判读为阳性。PR、AR、PAX8、CK7、HNF-1 β 均以肿瘤细胞核或细胞浆染色 >25%（3 分或 4 分）为阳性。评分：0 分：<5%；评分 1+：5%~10%；计 2+ 分：11%~25%；评分 3+：26%~75%；评分 4+：>75%。如果 \geq 50% 的肿瘤细胞呈膜/胞质染色，则 Vimentin 被判读为阳性。采用美国病理学家学会（CAP）胃癌指南对 HER2 进行评分：3+ 膜阳性^[23]。HIK1083、MUC6、CAIX、SATB2、GATA3、

表1. 免疫组织化学抗体

抗体	克隆	供应商	仪器 (稀释比)
Vimentin	V9	Roche	Roche Discovery XT
p53	D07	Roche	Roche Benchmark Ultra
p16	E6H4	Roche	Roche Benchmark Ultra
PAX8	Poly	Protein Tech	Roche Benchmark Ultra
AR	Poly	SantaCruz Biotechnolog	Roche Discovery XT
PR	1E2	Roche	Roche Discovery XT
HER2	4B5	Roche	Roche Discovery XT
HIK1083	HIK1083	Kanto	Manual (1/20)
MUC 6	CLH5	Novocastra	Manual (1/200)
CA IX	Poly	Novus	Roche Benchmark Ultra
SATB2	EP281	Cell Marque	Roche Benchmark Ultra
HNF1beta	CLO374	Sigma	Leica Bond III
CK7	OV-TV12/30	DAKO	Roche Benchmark Ultra
CDX2	CDX2-88	Biogenex	Roche Benchmark Ultra
p63	4A4	Roche	Roche Benchmark Ultra
p40	BC28	Biocare	Roche Benchmark Ultra

p63、p40 和 CDX2 在 >5% 的肿瘤细胞中有核染色为阳性。目前在美国还不具备 HIK1083。

HPV 检测

高危 HPV 亚型的检测是在 TMA 的 ASCs 上进行的，有足够的组织进行评分，且被正确地固定或储存 (n=23)。使用 ACD (海沃德, CA) RNAscope 系统进行 HPV 原位杂交 (目录号: 312598)。RNAscope 探针“HPV HR18”包含针对以下高危亚型的 E6 和 E7 mRNA 的探针: HPV16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82。方法和描述在前一篇论文^[24]中有详细讨论。以阳性对照和阴性对照为最佳结果。包括全部的细胞质和细胞核信号。在阴性对照存在的情况下，如果有任何棕色信号出现 (胞核, 胞质)，则被判读为 HPV 阳性。

统计分析

采用 Fisher-精确检验比较纯 iSMCs 和 ASCs 的免疫组织化学特征。自确诊之日起计算总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS)。死亡被认为是 OS 中的事件，进展和死亡均被认为是 PFS 中的事件。采用 Kaplan-Meier 法计算中

位生存期和 5 年生存率。如果一个变量在某一水平上包含 <3 个事件时应用 Log-rank 检验或排列 Log-rank 检验进行组间生存比较^[25]。所有分析均采用 R.4.1.1 进行 (<https://www.R-project.org/>)。P<0.05 被认为具有统计学意义。

结果

研究病例及病理结果

409 例患者中，57 例原诊断为 ASC，2 例原诊断为毛玻璃细胞癌。经过回顾性研究，57 例病例中有 34 例保留了原诊断单纯 ASC (图 1、2)。其余病例重新分类为单纯 iSMC (n=9) (图 3) 或合并普通型腺癌 HPV 相关成分的 iSMC (n=4) (图 4)、ASC (n=3) 或黏液腺癌，非特指型 (NOS) (n=3)。另有 4 例类似 ASC—3 例 HPV 普通型和 1 例黏液腺癌伴良性鳞状上皮化生 (图 5)。2 例毛玻璃样细胞癌 (图 6) 进行形态学评估后，重新解释为 HPV 相关性低分化癌。NOS 为 (无明显鳞状或腺体成分)，且免疫组化结果显示 p63 和 p40 阴性。

34 例 ASC 患者均无妊娠史或近期妊娠史。患者平均年龄为 46 岁，中位年龄为 44 岁 (24-68 岁)。FIGO 分期分布如

下：I 期，76%；II 期，21%；III 期，3.4%。在所有 34 例 ASCs 评估区域淋巴结，通过检查 380 多个淋巴结。12 例 ASCs 有淋巴结转移（35%）；10 例中 2 例 5 枚淋巴结阴性。1 例患者发生盆腔转移至卵巢。

71% 的 ASCs 为高级别，34 例 ASCs 中 38% 有前驱病变—高级别鳞状上皮内病变、原位腺癌或复层产黏液上皮内病变。淋巴脉管侵犯 26 例（76%）。ASCs 和纯 iSMCs（ASCs 中最常见的易混淆者）的免疫组织化学染色结果见表 2。ASCs 中 72% 的病例 p16 呈大片状阳性，86% 的病例 HPV 阳性。纯 iSMCs 中 p16 阳性率为 50%，与 ASCs 相似，HPV 阳性率为 100%。ASCs 与纯 iSMCs 的免疫表型在 HPV ($P=0.56$)、p16 ($P=0.39$)、PAX8 ($P=0.66$ ；在 ASC 中更多)、p40 ($P=0.21$ ；在 ASC 中更多)、p63 ($P=0.99$ ；在 ASC 中更多)、MUC6 ($P=0.15$ ；ASC 中较少)、HNF1- β ($P=0.63$)、vimentin ($P=0.26$)、p53 ($P=0.22$)、SATB2 (>0.99)、HER2 ($P=0.46$)、GATA3 ($P=0.43$)、HIK 1083 (>0.99)、CA9 ($P=0.64$)、PR ($P>0.99$)、CK7 ($P>0.99$) 表达均无显著性差异（表 2）。

临床结局及生存结果

对 21 例 ASC 患者进行了随访。中位随访时间 90.9 个月（范围 6.1~189.5 个月）。只有 1 例 ASC 患者因肺转移在首诊 24 个月后死亡。患者 47 岁，FIGO 分期 II 期，3 级 ASC，行根治性子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术和淋巴结清扫术，术后行化疗。2 例患者为 FIGO II 期，带病生存。

1 例于确诊 14 个月后发现组织学证实的腹主动脉旁淋巴结转移，另 1 例于确诊后 57 个月发现 2 个肺结节，诊断为转移。2 例患者最初接受根治性子宫切除术和淋巴结清扫术，随后接受化疗和放疗。

关于生存结果，我们比较了 34 例 ASCs 与 285 例 HPVAs（普通型和黏液型：包括 NOS、肠型和印戒型）以及 19 例 iSMC（9 例单纯 iSMC 和 10 例合并 iSMC 成分），不同组间 OS 和 PFS 无差异。HPVAs 与单纯 ASC 的 OS 和 PFS 分别为死亡风险比 (HR) =1.97 [95% 置信区间 (CI) : 0.26~14.66]， $P=0.464$ ；HR=1.11 (95% CI: 0.34~3.59)， $P=0.865$ ；iSMCs（单纯的和有伴随成分的）相对于单纯 ASCs 的 OS 和 PFS 分别为 HR=2.46 (95% CI: 0.22~27.15)， $P=0.35$ 和 HR=1.36 (95% CI: 0.27~6.76)， $P=0.706$ ；有伴随成分的 iSMCs 相对于纯 iSMCs 的 OS 和 PFS 分别为 HR=0.45 (95% CI: 0.03~7.18)， $P=0.502$ 和 HR=0.33 (95% CI: 0.03~3.78)， $P=0.481$ （图 7，8）。

讨论

ASCs 在以往诊断中似乎是一组异质性的肿瘤，这与我们的一系列研究和已发表的文献（1、2、6-8、17、26-28）一致。这些病例包括具有明确肿瘤性鳞状和腺体分化的浸润性肿瘤（即纯 ASCs）、伴有良性鳞状分化的 HPVAs、含有 iSMC 成分的 HPVAs、含有 iSMC 成分的 ASCs、单纯 iSMC 和毛玻璃细胞癌。在我们的研究中，在 59 例最初诊断为单纯 ASC

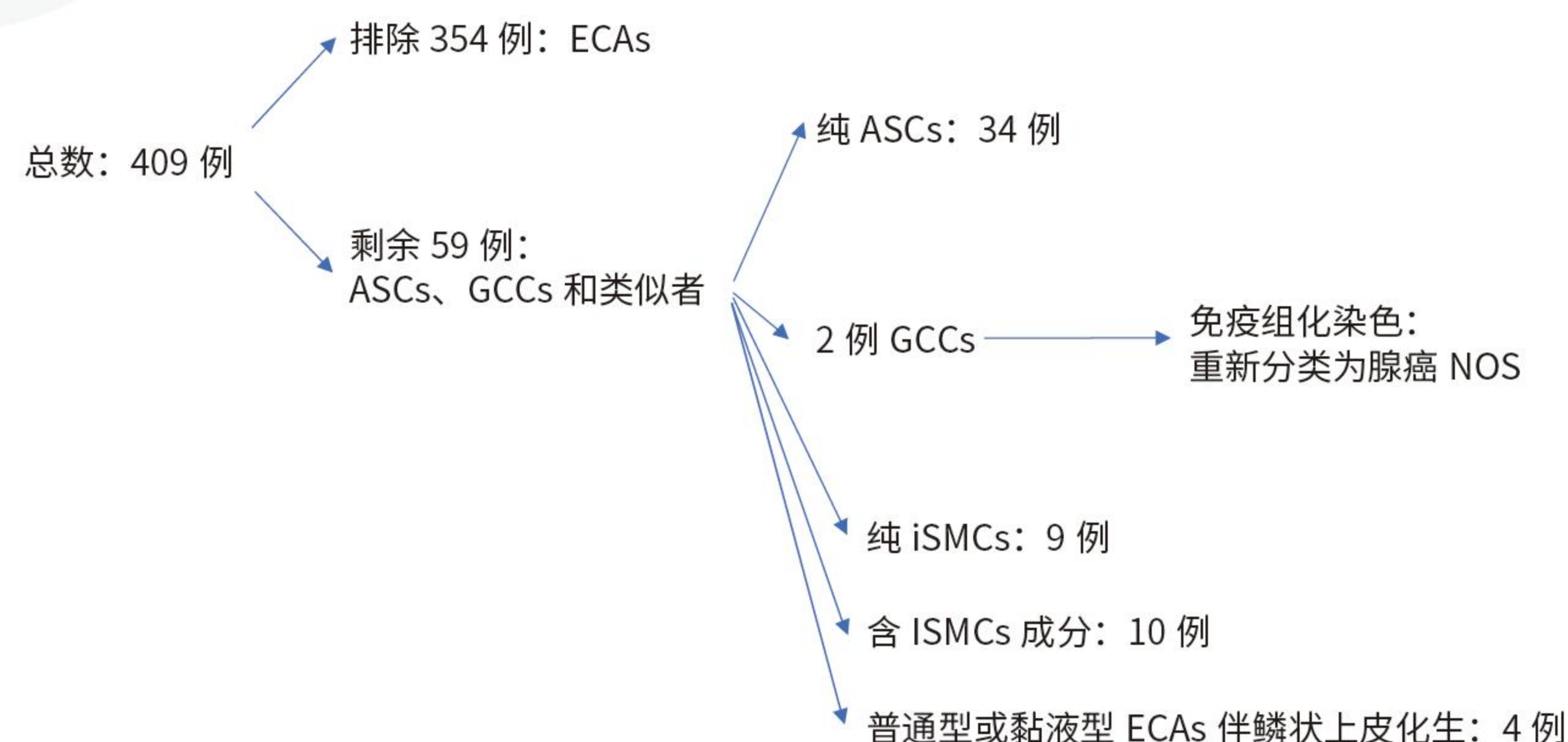


图1.显微镜评估后宫颈腺癌、腺鳞癌和类似者的分配。ASC：宫颈腺鳞癌；ECA：宫颈管腺癌；GCC：毛玻璃细胞癌；ISMC：浸润性复层产黏液的癌；NOS：非特指。

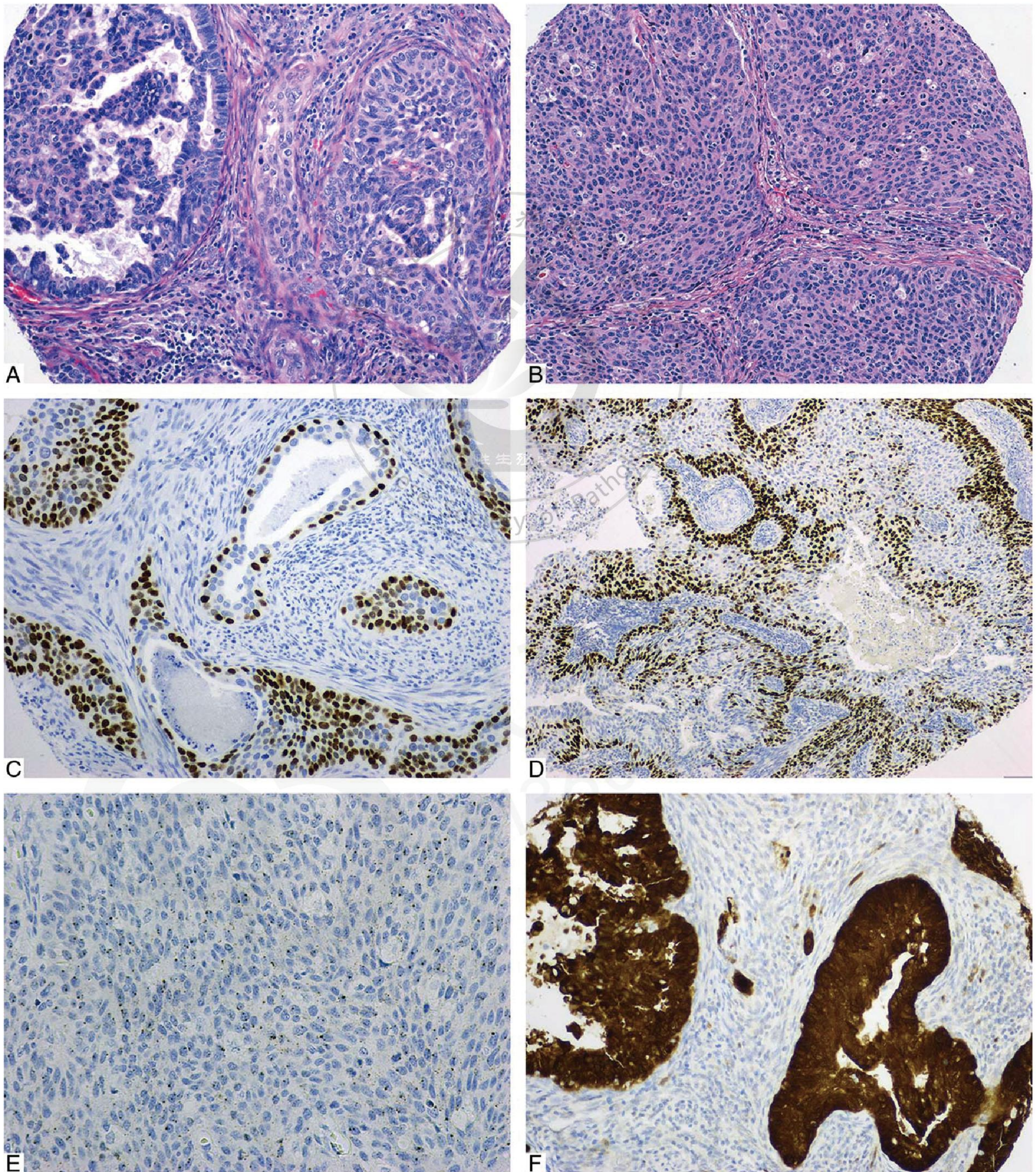


图2.腺鳞癌 (A) 恶性腺体和鳞状细胞分化; (B) 低分化鳞状细胞成分。(C) p63 表达; (D) p40 表达; (E) 高危型人乳头瘤病毒原位杂交阳性; (F) p16 呈片状表达。

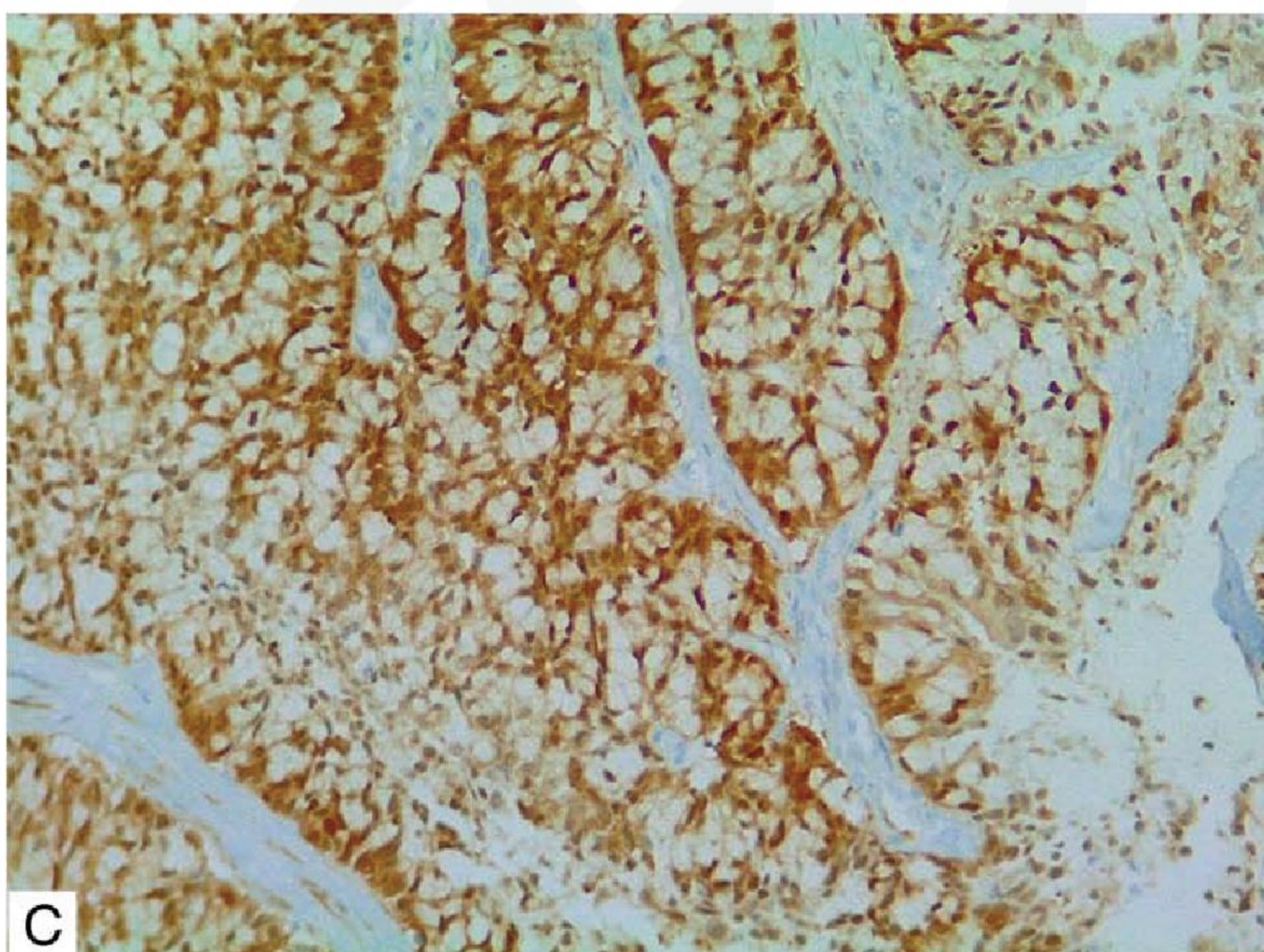
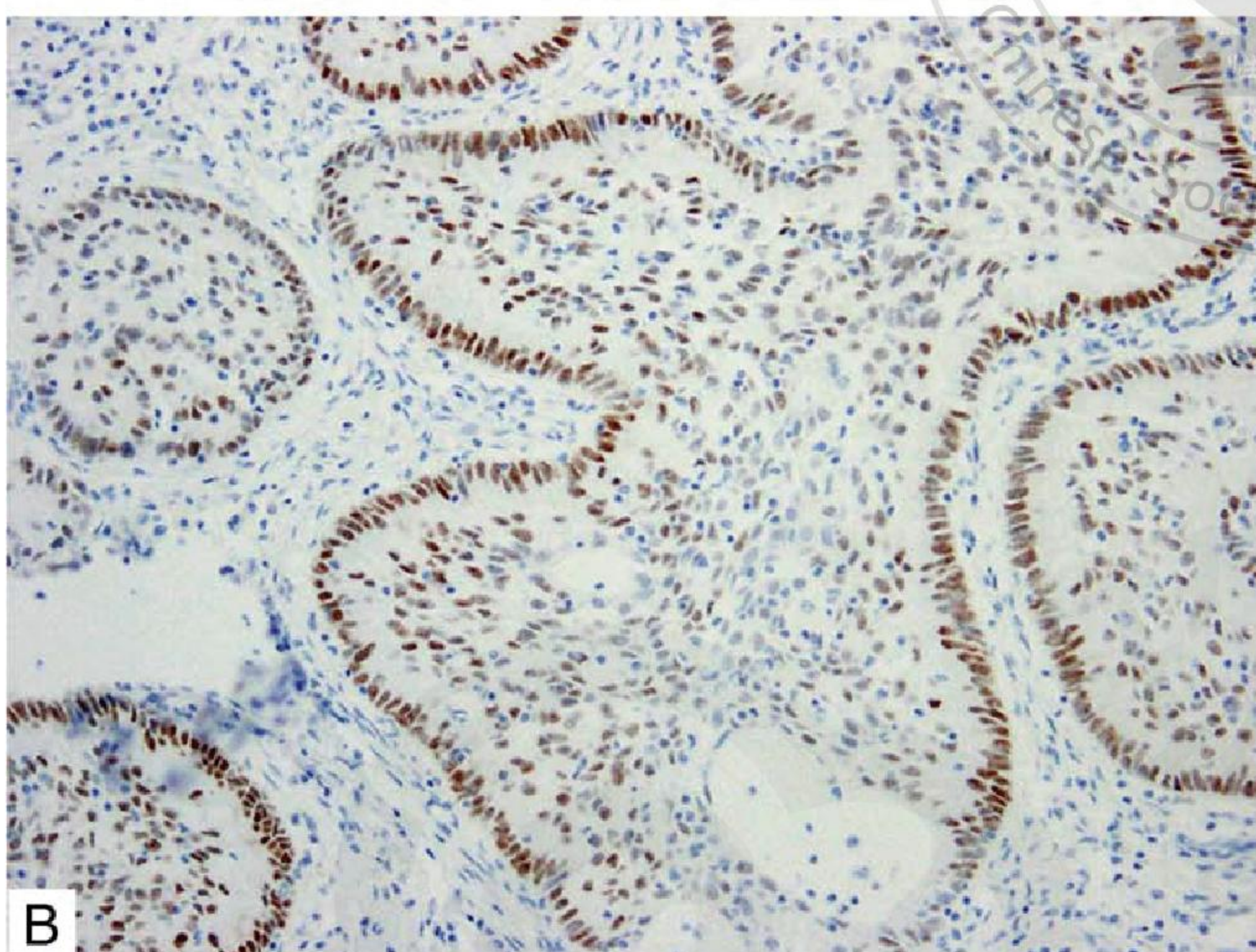
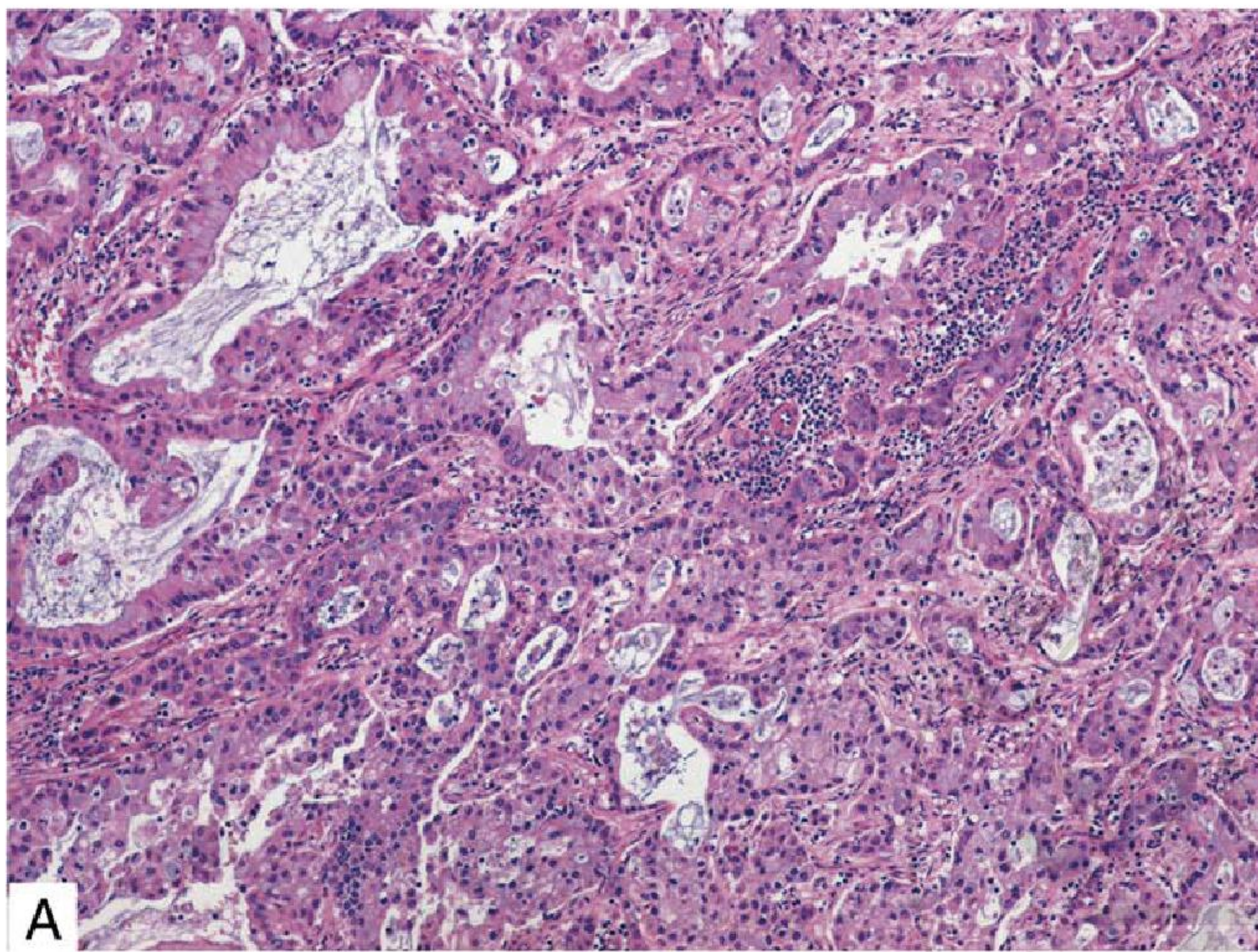


图3.浸润性复层产黏液的癌 (A) 复层黏液细胞组成的侵袭性细胞巢，周围有栅栏状结构；(B) p63在外围栅栏状组织中的表达；(C) p16 呈片状表达。

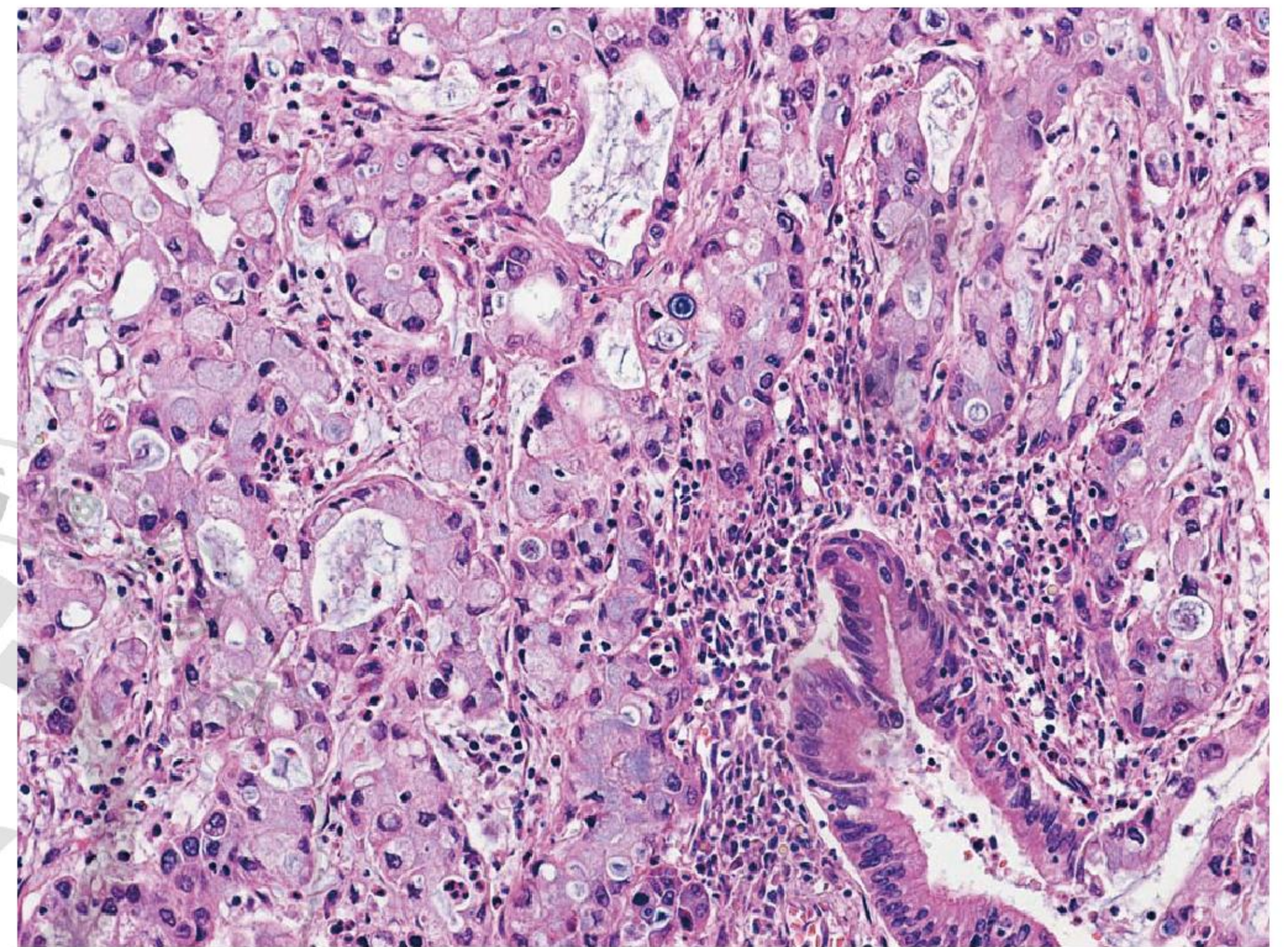


图4.浸润性复层产黏液的癌合并普通型腺癌。

的病例中，只有 34 例在复审时保留了该诊断，而 2 例毛玻璃细胞癌在形态学或免疫组织化学评价上均不能支持为 ASC 变异型。其余病例为单纯 iSMCs (n=9)、含有（与普通型、HPVA 黏液型或 ASC）相关成分的 iSMCs (n=10) 及伴有良性鳞状上皮化生和普通型 HPVA 相关黏液型宫颈腺癌 (n=4)。

本研究使用的肿瘤分类与 WHO 2020 年的肿瘤分类有很大的重叠，该分类是受 IECC 的影响而专门制定的，目的是使从业人员能够识别与 HPV 相关性和非相关性宫颈腺癌变异型。在最初的 IECC 文件中，95% 具有 HPV 相关形态的肿

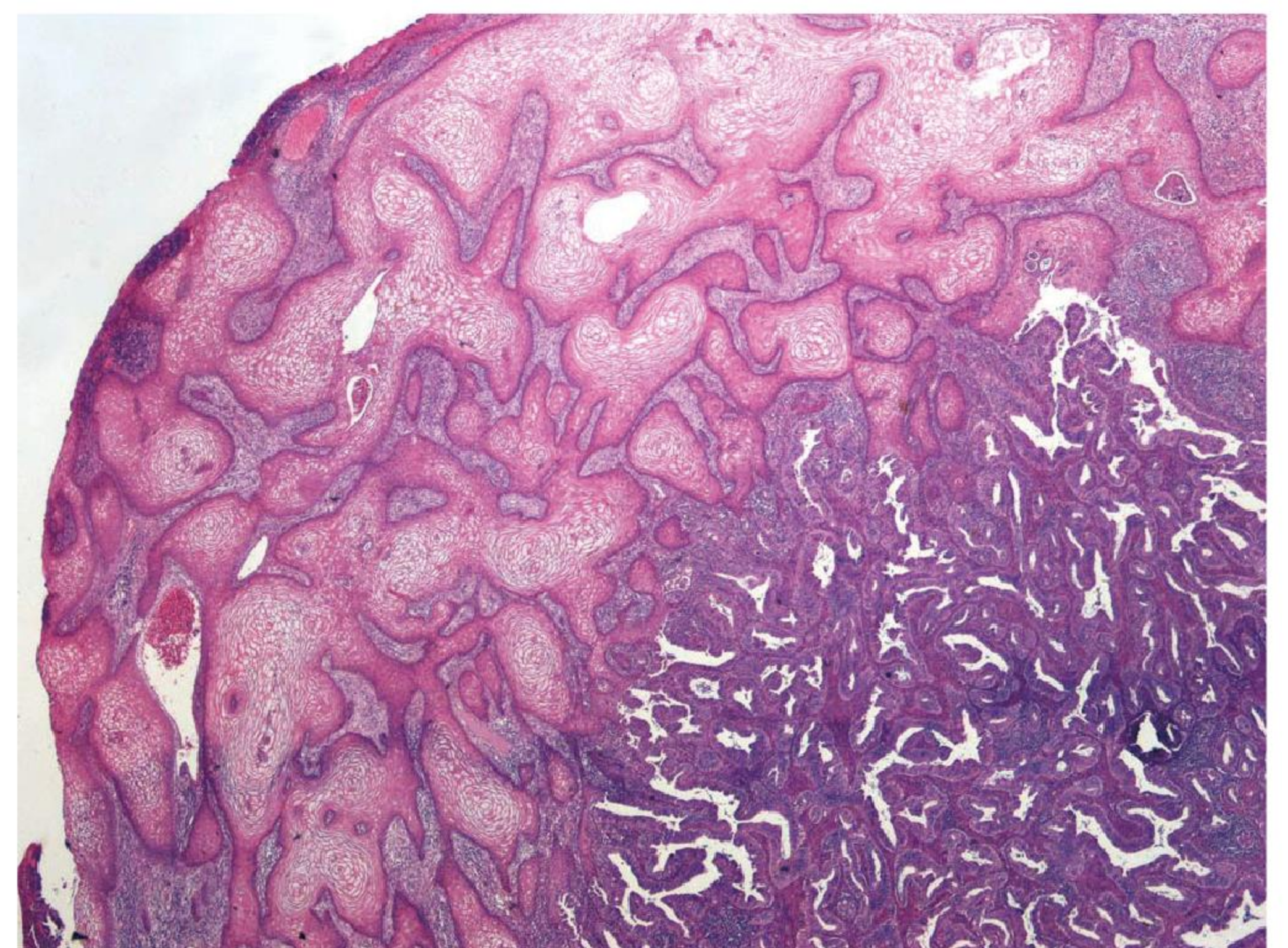


图5.普通型腺癌伴大量良性鳞状分化。

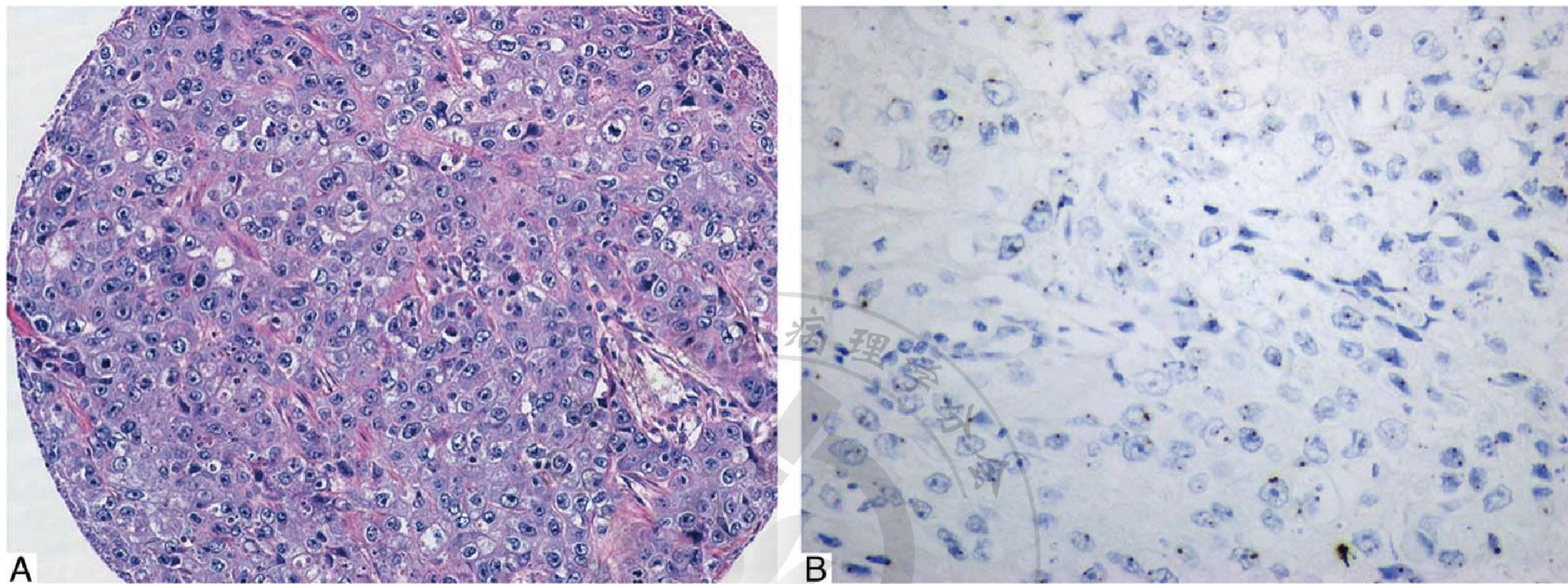


图6. (A) 毛玻璃细胞癌; (B) 高危型人乳头瘤病毒原位杂交阳性。

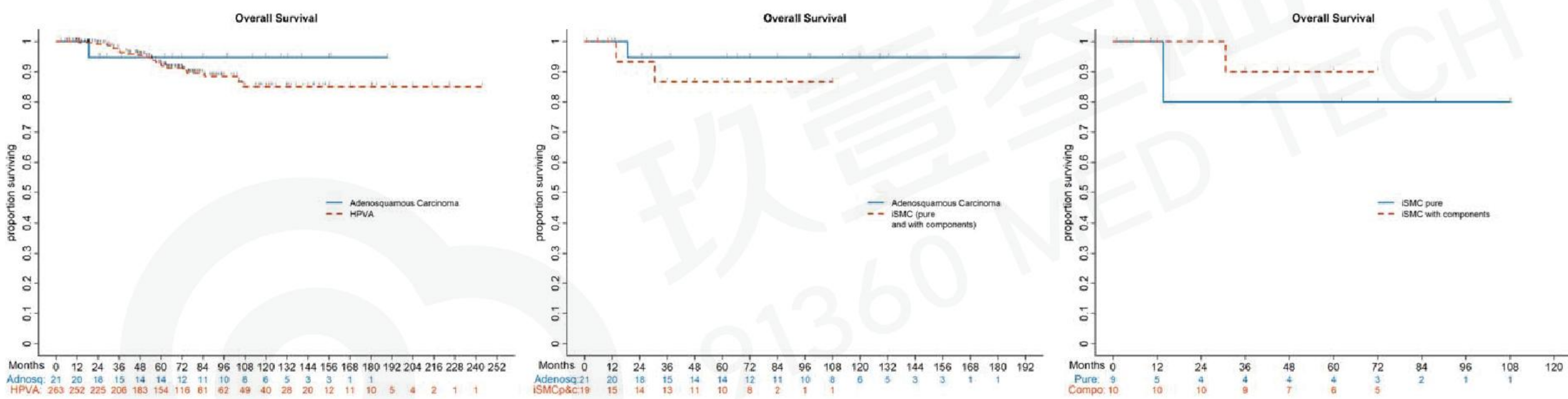


图7. 宫颈腺鳞癌与 HPVAs 之间的总生存期分析腺鳞癌 vs iSMCs (单纯的和伴成分的); 单纯 iSMCs vs 伴 iSMCs 成分, HPVAs: 人乳头瘤病毒相关宫颈管腺癌; ISMCs: 浸润性复层产黏液的癌。

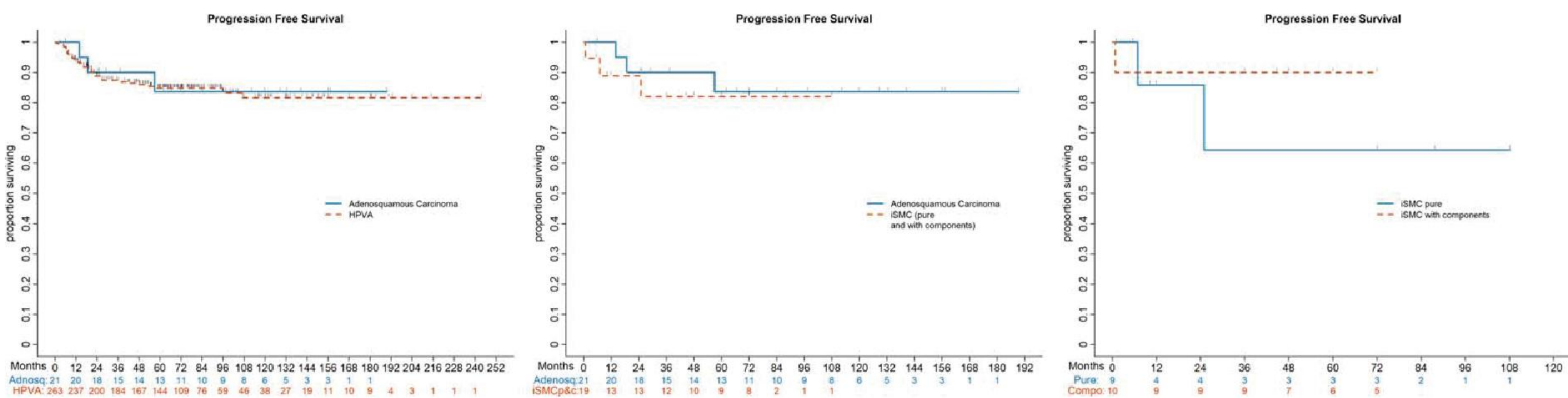


图8. 宫颈腺鳞癌与 HPVAs 的无进展生存期分析腺鳞癌 vs iSMCs (单纯的和伴成分的); 单纯 iSMCs vs 伴 iSMCs 成分, HPVAs: 人乳头瘤病毒相关宫颈管腺癌; ISMCs: 浸润性复层产黏液的癌。

表2.单纯浸润性复层产黏液的癌与腺鳞癌的免疫组织化学特征比较

特征	单纯浸润性复层产黏液的癌, N = 9*	单纯腺鳞癌, N = 34*	P†‡
HPV			0.56
阳性	7 (100)	19 (86)	
阴性	0	3 (14)	
缺失	2	12	
P16			0.39
阳性	4 (50)	18 (72)	
阴性	4 (50)	7 (28)	
缺失	1	9	
PAX8			0.66
阳性	2 (29)	13 (45)	
阴性	5 (71)	12 (55)	
缺失	2	12	
P40			0.21
阳性	2 (29)	13 (59)	
阴性	5 (71)	9 (41)	
缺失	2	12	
P63			>0.99
阳性	4 (57)	15 (62)	
阴性	3 (43)	9 (38)	
缺失	2	10	
PR			>0.99
阳性	2 (25)	6 (26)	
阴性	6 (75)	17 (74)	
缺失	1	11	
AR			
阳性	0	0	
阴性	8 (100)	24 (100)	
缺失	1	10	
CA9			0.64
阳性	4 (57)	16 (73)	
阴性	3 (43)	6 (27)	
缺失	2	12	
MUC6			0.15
阳性	4 (57)	5 (22)	
阴性	3 (43)	18 (78)	
缺失	2	11	
HIK 1083			>0.99
阳性	0	1 (4.5)	
阴性	7 (100)	21 (95)	
缺失	2	12	
HNF1beta			0.63
阳性	1 (14)	7 (32)	
阴性	6 (86)	15 (68)	
缺失	2	12	
GATA3			0.43
阳性	1 (14)	1 (4.5)	
阴性	6 (86)	21 (95)	
缺失	2	12	
VIM			0.26
阳性	1 (12)	0	
阴性	7 (88)	23 (100)	
缺失	1	11	
HER2			0.46
阳性	1 (12)	1 (4.3)	
阴性	7 (88)	22 (96)	

表2.单纯浸润性复层产黏液的癌与腺鳞癌的免疫组织化学特征比较

特征	单纯浸润性复层产黏液的癌, N = 9*	单纯腺鳞癌, N = 34*	P†‡
缺失	1	11	
SATB2			>0.99
阳性	0	0	
阴性	7 (100)	22 (100)	
缺失	2	12	
CDX2			
阳性	0	0	
阴性	7 (100)	22 (100)	
缺失	2	12	
P53			0.22
阳性	2 (29)	2 (8.7)	
阴性	5 (71)	21 (91)	
缺失	2	11	
CK7			>0.99
阳性	7 (100)	20 (87)	
阴性	0	3 (13)	
缺失	2	11	

*: n (%); †: Fisher 检验; ‡: 如果“Pos”级别计数为0, 且“Pos”级别计数<3, 则不提供 P 值 (例如: HIK1083, GATA3, vimentin, HER2) 因为样本量过小可信度不高; ASC: 鳞癌; ISMC: 浸润性复层产黏液的癌; Neg: 阴性; Pos: 阳性。

瘤 HR-HPV mRNA 检测出阳性, 90%的肿瘤 p16 染色显示为片状阳, 这提示原位杂交具有更好的特异性^[19]。在目前的研究中, 我们只研究了罕见的肿瘤类型, 我们报告的 ASCs 有 86% 通过原位杂交检测出 HPV 阳性, 而片状 p16 染色的阳性率为 72%; iSMCs 为 100% HPV 阳性, 而仅 50%呈片状 p16 染色。这些差异的原因以及没有检测到 HPV 的病例在相关的文章^[19]中被详细讨论。我们使用靶向 18 种不同 HR-HPV 型别的 E6 和 E7 mRNA 原位杂交探针, 而不是更常见的基于 DNA 的探针, 这也是前一种检测方法更具优越性能的基础。

iSMC 是一种新认识的宫颈管腺癌亚型, 不同于复层产黏液的上皮内病变^[29]。2016 年, Lastra 等人^[20]首将 iSMC 描述为浸润性腺癌, 其特征含有圆形至卵圆形深染细胞核的复层柱状上皮巢, 胞浆内黏蛋白呈大的黏蛋白滴或者更微小和塌陷的空泡的形成, 在相邻细胞核和外周栅栏状结构形成空隙。在 Lastra 系列的病例中, 黏蛋白的量从丰富到稀少不等 (其中 7 例为纯 iSMC, 1 例为含有 iSMC 成分普通型宫颈管腺癌)。在随后的一篇文章中, 描述了另外 3 例 iSMC, 这些 HPV 相关的肿瘤被报道显示为复层黏液上皮, 有可能在黏液

缺乏的病例中类似不成熟鳞状上皮化的外观^[30]。在最近的一项研究中，我们课题组已经证明 iSMC 可以显示结构多样性和可变的细胞学外观^[31]。这可能是历史上将 iSMCs 错误分类为 ASCs 的原因。最近有报道称，iSMCs 与其他 HPV 相关的宫颈管腺癌亚型存在一些显著的免疫组织化学差异，如 p40 和 p63 表达的比例较高，PAX8 表达的比例较低，p53 的异常染色可能更常见^[32]。这些数据表明 iSMCs 与其他黏液型 HPVAs 存在差异，可以单独进行分类。具有良性鳞状分化的 HPVAs、具有 iSMC 成分的 HPVAs 和单纯的 iSMCs 不应被视为 ASCs，因为它们不含有恶性鳞状细胞成分。

显然，这些组织学类型之间的临床结果没有差异；然而，iSMCs 与 ASCs 在形态上是不同的，且有一些免疫表型上的差异。大多数 iSMCs 和 ASCs p16 和 HPV 呈阳性表达，HPV、p40、p63、PAX8、HNF1 β 、vimentin、p53、CK7、PR、AR、CA9、HIK1083、GATA3、HER2、SATB2、CDX2、p53 和 MUC6 的表达差异无统计学意义。与 ASCs 相比，iSMC 的 p40 和 p63 表达减弱。这两种抗体染色通常在肿瘤细胞巢的周围栅栏中呈斑片状阳性，而不像 ASC 中实性/鳞状成分中呈典型的弥漫染色。此外，与纯 ASCs 相比，在纯 iSMCs 浸润灶周围的栅栏状结构中，p63 和 p40 表达极少，PAX8 表达相对缺乏，提示这些肿瘤可能是储备细胞起源，如前所述^[29]。

较早的文献认为 ASC 是一种相对更具侵袭性的疾病类型，尤其是在晚期，在妊娠和年轻患者中的发病率高于鳞状细胞癌或宫颈管腺癌^[17, 33, 34]。在我们的研究中，ASCs 与包括黏液性宫颈腺癌在内的 HPVAs，或是否纯的或伴有合并成分的 iSMC 的临床结果相似，如先前的报道^[9, 35, 36]。这可能是由于纳入的 iSMC 病例数有限，因为最近的数据显示，由于具有淋巴结转移和局部/远处复发的倾向，iSMC 比其他 HPVAs 更具侵袭性^[37]。

超微结构研究表明具有腺和鳞状分化的^[38, 39]支持毛玻璃细胞癌最初被认为是 ASC 的一种类型。据报道虽然腺体分化证据在电子显微镜下很明显，但却只有局灶性的张力丝被认为是鳞状分化。然而，在 H&E 玻片检查中，尽管有罕见的毛玻璃细胞癌的报告中有细微的细胞质内黏液或鳞状分化，这些肿瘤显示了与 ASC 不同的肿瘤细胞。毛玻璃细胞癌一直被认为是一种侵袭性宫颈癌亚型^[40, 41]，但最近发表的一篇文章报道了 5 例晚期毛玻璃细胞癌患者被治疗成功的病例^[42]。基于本

研究仅 2 例这样的病例，均未表达与鳞状分化相关的标记物，因此我们认为毛玻璃细胞癌要么不是 ASCs，要么是分化难以归类。因此，需要对这一问题进行更深入的研究，以进一步阐明这个问题。

综上所述，ASCs 可以在有明确的恶性腺和鳞状细胞分化的情况下被诊断。尽管本研究临床结果相似，但与其类似者，比如 iSMC、伴 iSMC 成分、HPVAs 伴良性鳞状上皮化生等根据形态学特征和部分免疫组化的差异不应被诊断为 ASCs。本研究中 2 例毛玻璃玻璃样细胞癌由于不符合我们的 ASC 诊断标准，并且免疫组织化学也缺乏鳞状细胞分化的证据，应该重新考虑这类肿瘤是否被归类为 ASCs。

参考文献

- Herrington CS, Kim KR, Kong C, et al. Tumours of the Uterine Cervix *WCoTEBFg Tumours*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020:336-89.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2014.
- Cherry CP, Glucksmann A. Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenocanthomas) of the uterine cervix. *Cancer* 1956;9:971-99.
- Green LS, Muirhead W. Improvement in results of treatment of carcinoma of the cervix. *J Can Assoc Radiol* 1963;14:191-9.
- Costa MJ, Kenny MB, Hewan-Lowe K, et al. Glassy cell features in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. Histologic, ultrastructural, immunohistochemical, and clinical findings. *Am J Clin Pathol* 1991;96:520-8.
- Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 2002;41:185-207.
- Lennerz JK, Perry A, Mills JC, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the cervix: another tumor with the t(11;19)- associated CRTCl-MAML2 gene fusion. *Am J Surg Pathol* 2009;33:835-43.

8. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013;62:138–60.
9. Shingleton HM, Gore H, Bradley DH, et al. Adenocarcinoma of the cervix. I. Clinical evaluation and pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:799–814.
10. Tavassoli FA, Deville P. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2003.
11. An HJ, Kim KR, Kim IS, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in various histological subtypes of cervical adenocarcinoma: a population-based study. *Mod Pathol* 2005;18:528–34.
12. Kato N, Katayama Y, Kaimori M, et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: histochemical, immunohistochemical, and molecular genetic observations. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21:134–40.
13. Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME, et al. AFIP Atlas of Tumor Pathology, *Series 3, Fascicle 4*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
14. Tase T, Okagaki T, Clark BA, et al. Human papillomavirus types and localization in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix: a study by in situ DNA hybridization. *Cancer Res* 1988;48:993–8.
15. Tase T, Okagaki T, Clark BA, et al. Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma in situ, microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix, and coexisting cervical squamous intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:8–17.
16. Yamakawa Y, Forslund O, Teshima H, et al. Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix detected by polymerase chain reaction (PCR). *Gynecol Oncol* 1994;53:190–5.
17. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, et al. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advancedstage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97: 2196–202.
18. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995;76:1948–55.
19. 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.
20. Lastra RR, Park KJ, Schoolmeester JK. Invasive stratified mucin-producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMC): 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.
21. Hedvat CV, Hegde A, Chaganti RS, et al. Application of tissue microarray technology to the study of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Hum Pathol* 2002;33:968–74.
22. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 1998;4:844–7.
23. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:446–64.
24. 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.
25. Heller G, Venkatraman ES. Resampling procedures to compare two survival distributions in the presence of right censored data. *Biometrics* 1996;52:1204–13.
26. Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME, et al. AFIP

26. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2010.
27. Johnston GA, Jr, Azizi F, Reale F, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix: report of three cases. *J Natl Med Assoc* 1982; 74:361-3.
28. Littman P, Clement PB, Henriksen B, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1976;37:2238-46.
29. Park JJ, Sun D, Quade BJ, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol* 2000;24:1414-9.
30. Onishi J, Sato Y, Sawaguchi A, et al. Stratified mucinproducing intraepithelial lesion with invasive carcinoma: 12 cases with immunohistochemical and ultrastructural findings. *Hum Pathol* 2016;55:174-81.
31. 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.
32. 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.
33. Bethwaite P, Yeong ML, Holloway L, et al. The prognosis of adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:745-50.
34. Pekin T, Kavak Z, Yildizhan B, et al. Prognosis and treatment of primary adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:160-3.
35. Korhonen M, Stenback F. Adenocarcinoma metastatic to the uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17:57-65.
36. Randall ME, Constable WC, Hahn SS, et al. Results of the radiotherapeutic management of carcinoma of the cervix with emphasis on the influence of histologic classification. *Cancer* 1988;62:48-53.
37. 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.
38. Ulbright TM, Gersell DJ. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. A light and electron microscopic study of five cases. *Cancer* 1983;51:2255-63.
39. Zaino RJ, Nahhas WA, Mortel R. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. An ultrastructural study and review. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:250-4.
40. Pak HY, Yokota SB, Paladugu RR, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix. Cytologic and clinicopathologic analysis. *Cancer* 1983;52:307-12.
41. Tamimi HK, Ek M, Hesla J, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix redefined. *Obstet Gynecol* 1988;71(pt 1):837-41.
42. Yoon N, Kim JY, Kim HS. Clinical outcomes of advancedstage glassy cell carcinoma of the uterine cervix: a need for reappraisal. *Oncotarget* 2016;7:78448-54.

(于晓红 翻译 姜彦多 审校)