

·综述·

非 HPV 感染相关宫颈腺癌的研究进展

王遥, 杨佳欣[△]

【摘要】 高危型人乳头瘤病毒(hrHPV)的感染是宫颈上皮内瘤变和浸润性宫颈癌的主要原因,与宫颈鳞癌及大多数宫颈腺癌的发生密切相关。然而研究发现仍然有 hrHPV 检测阴性的宫颈癌存在,大约 10%宫颈腺癌的发生与 HPV 感染无关,这些腺癌主要包括:胃型黏液性腺癌中的微偏腺癌、透明细胞癌、中肾管腺癌以及浆液性癌。这些特殊类型的宫颈腺癌临床表现缺乏特异性、常规筛查手段难以发现、病理诊断困难,常易漏诊及误诊,使大多数患者错过最佳治疗时机,预后不佳。通过复习相关文献,对非 HPV 感染相关宫颈腺癌的病因、临床表现、诊断、治疗以及预后的研究进展进行综述。

【关键词】 腺癌;宫颈肿瘤;诊断;治疗;预后

Review of HPV-Negative Adenocarcinoma of the Uterine Cervix WANG Yao, YANG Jia-xin. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: YANG Jia-xin, E-mail: yangjiaxin_2017@163.com

【Abstract】 High-risk human papillomavirus (hrHPV) infection is the main cause of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer and closely related with the occurrence of cervical squamous cell carcinoma and most cervical adenocarcinoma. However, researchers have found that cervical cancer with negative hrHPV test results still exists, and about 10% of the carcinogenesis of cervical adenocarcinoma has no relationship with HPV infection. These adenocarcinoma mainly include: minimal deviation adenocarcinoma which belongs to gastric-type mucinous adenocarcinoma, clear cell carcinoma, mesonephric adenocarcinoma and papillary serous carcinoma. These unusual types of cervical adenocarcinoma were often misdiagnosed due to lack of specific clinical manifestations and difficulty in screening and diagnosis, so that most patients missed the best time of treatment and the prognosis was poor. This review summarizes the advances in the etiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of cervical cancer associated with non-HPV infection by reviewing the literature.

【Keywords】 Adenocarcinoma; Uterine cervical neoplasms; Diagnosis; Therapy; Prognosis

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:60-65)

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤,目前公认高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, hrHPV) 的持续感染是导致宫颈癌的最主要原因。研究显示,90%以上的宫颈癌中均可检测到 HPV 的存在,而部分宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 及浸润性宫颈癌中 HPV 检测结果为阴性^[1]。关于 HPV 检测阴性的原因包括:①检测方法、标本取材以及低病毒载量导致检测的假阴性;②HPV 虽已被机体免疫清除,但细胞异型性已形成;③宫颈病变是由 HPV 以外的其他病原体引起,如支原体、单纯疱疹病毒 II 型及 EB 病毒等;④较为

罕见的宫颈癌类型^[2]。几乎所有的宫颈鳞癌由 HPV 感染引起,而大约 10%的宫颈腺癌与 HPV 感染无关。Pirog 等^[3]通过对世界范围内 760 例不同类型宫颈腺癌的标本中 HPV-DNA 进行检测,发现普通型宫颈腺癌中 HPV 阳性率明显高于其他类型的宫颈腺癌[普通型宫颈腺癌 71.8%,宫颈浆液性癌(papillary serous carcinoma of the uterine cervix, PSCC)25%,宫颈透明细胞癌 (clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix, CCA)20%,宫颈微偏腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma, MDA)8.3%],这与 Holl 等^[1]对来自欧洲 17 个国家 614 例宫颈癌患者的研究结果基本一致。上述数据表明一部分普通型宫颈腺癌和罕见亚型的宫颈腺癌与 HPV 感染无关。非 HPV 感染的宫颈腺癌主要包括微偏腺癌、透明细胞癌、中肾管腺癌以及浆液性癌^[4]。这类特殊类型的宫颈腺癌临床罕

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科

通信作者:杨佳欣, E-mail: yangjiaxin_2017@163.com

[△]审校者

见,具体病因尚不明确,本文回顾了国内外关于非 HPV 感染相关宫颈腺癌的文獻,就其病因、临床表现、诊断、治疗及预后进行综述。

1 MDA

1.1 病因 MDA 是一种高度分化的胃型宫颈腺癌 (gastric-type endocervical adenocarcinoma, GAS), 最初被称为“恶性腺瘤”, 2014 年世界卫生组织 (WHO) 将之重新分类为高度分化的胃型黏液性腺癌的亚型, 仅占浸润性宫颈腺癌的 1%~3%^[5]。目前 MDA 的病因尚不明确, 既往研究表明该亚型与 HPV 感染无关, 而与叶状宫颈内膜腺体增生 (lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH) 及黑斑息肉 (Peutz-Jeghers, PJ) 综合征有关^[4, 6-8]。研究认为 LEGH 是 MDA 和 GAS 的癌前病变, 在 MDA 的相邻区域常发现 LEGH 的存在, 二者具有相似的临床及组织学特征。LEGH 是一种具有叶状宫颈腺体结构的非侵袭性病变, 病变局限于宫颈浅肌层, 没有明显的间质浸润及显著的核异型性。MDA 与 LEGH 最大的区别在于具有明显的核异型性及间质浸润。另外分子遗传学方法显示二者均表现为染色体的不平衡性^[5-6]。然而, 迄今还未有确切证据证明 LEGH 是 MDA 的癌前病变。大约 10% 的 MDA 伴有 PJ 综合征, PJ 综合征患者体内的肿瘤抑制基因丝/苏氨酸蛋白激酶 11 (serine/threonine kinase 11, STK11) 基因存在突变, 而在 MDA 患者组织中也发现了 STK11 基因突变, 且 STK11 基因突变者预后更差^[7-8]。

1.2 临床表现及诊断 MDA 的平均发病年龄为 45 岁, 常见的临床症状为阴道大量排液 (水样/黏液样), 不规则或接触性阴道出血, 少部分患者可因盆腔痛或尿路梗阻就诊。妇科检查可表现为外观正常的阴道和宫颈, 大约 74.9% 患者查体可表现为宫颈肥大并伴有溃疡或外生性病变^[9]。

MDA 常表现似良性, 磁共振成像 (MRI) 及超声很难区分。当经阴道超声及 MRI 提示宫颈多发、不规则囊性病变, 并且囊肿呈花环状排列时, 需警惕 MDA 可能^[10]。MDA 在 MRI 的 T2 加权像呈高信号, T1 加权像呈低信号, 病变可从宫颈腺体延伸至宫颈间质深部。另外 MRI 可用于评估肿瘤的扩散情况^[10]。因其经常位于宫颈内口深部, 多为内生性生长, 术前组织学诊断困难, 宫颈脱落细胞学甚至组织病理学检查都很难发现病灶存在, 需要更深部位的活检术 (例如宫颈锥切) 来明确诊断。Li 等^[9]报道 MDA 的细胞学检出率为 32.7%, 单次活检的检出率为 28.17%,

但多点活检及宫颈锥切可将检出率提升至 50.7%。组织病理学上: MDA 由黏液及向宫颈间质深部浸润的分化良好的腺体组成, 周围经常围绕促纤维结缔组织增生的间质反应。Ishii 等^[11]报道了 MDA 的组织学特征: ①大量细胞在组织边缘呈蜂窝状和栅栏样排列; ②富含细胞质的异常腺细胞可呈非典型或良性表现; ③具有卵圆形细胞核的黏液细胞轻度增大。免疫组织化学有助于将 MDA 与正常宫颈和其他病变 (微腺体增生, 原位腺癌和分化良好的普通型宫颈腺癌) 区分开来。MDA 细胞中 HIK 1083、黏蛋白 6 (Mucin 6, MUC6)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 以及糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199) 表达常为阳性, 而雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、p16 及 MUC2 的表达多为阴性, 具有胃型黏液性癌特征^[12-14]。另外研究表明平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle actin, SMA)、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、过碘酸-雪夫染色 (alcian blue-periodic acid-Schiff staining, AB/PAS)、波形蛋白 (Vimentin)、Ki-67、p53 染色阳性, 而 CA125 阴性均有助于对 MDA 的诊断^[15]。

1.3 治疗及预后 目前尚无标准治疗方案。MDA 的治疗方式与宫颈腺癌相似, 手术治疗为首选。若术前已明确诊断为 MDA 则治疗方案同分期相同的宫颈腺癌。根治性子官切除+盆腔淋巴结清扫是国际上广泛接受的早期 MDA 患者的治疗方案, 而实际中术者的手术方式 (I 型子宫切除~III 型子宫切除+/- 盆腔淋巴结清扫) 因术前诊断困难而不尽相同。徐珍等^[16]认为手术范围应尽可能广泛, 淋巴结切除应包括盆腔腹膜后及腹主动脉旁淋巴结, 对于术后存在淋巴结、宫旁组织、手术切缘及脉管癌栓阳性的患者建议补充盆腔放疗+顺铂同步化疗和 (或) 阴道近距离放疗, 对于所有晚期患者推荐同步放化疗。由于其组织学表现良性, 细胞学检查和活组织检查检出率低, 容易误诊, 从而临床发现时多为晚期, 实际中术后患者多要进行辅助治疗, 术后常选用以铂类为主的化疗方案^[17]。MDA 早期容易发生淋巴结及腹膜转移, 早期诊断、临床分期以及手术范围是影响预后的主要因素。Zhu 等^[15]研究发现 MDA 的 5 年总生存率及无病生存率分别为 31.1% 和 29.3%, 与普通宫颈腺癌无差异, 这与 Silverberg 等^[18]的研究相同, 而 Gilks 等^[19]和 Karamurzin 等^[20]的研究则提示 MDA 的预后比相同期别普通型宫颈腺癌的预后更差。另有研究发现 HIK1083 阳性者预后不良 (38% vs. 74%, $P < 0.005$)^[21]。

关于放化疗对 MDA 患者预后的影响目前尚无相关研究,但学者认为与单纯放疗相比,浸润性宫颈腺癌受益于同步放化疗。

由于 MDA 临床罕见,早期易被误诊,标准的筛查及诊断方式尚未建立,MDA 的早期诊断及恰当的评估和治疗是对妇科肿瘤医师的挑战。对于存在阴道大量排液,影像学显示为宫颈囊性病变,细胞学表现为非典型腺细胞的患者,要考虑 MDA 的可能性。

2 CCA

2.1 病因 CCA 是一种非常罕见的下生殖道肿瘤,约占宫颈腺癌的 4%~9%,以细胞质丰富透明和鞋钉样细胞为特征。既往研究显示,透明细胞癌的发病年龄存在双峰性,平均发病高峰年龄分别为 26 岁和 71 岁,其中第 1 个高峰年龄的患者全部有二甲基己烯雌酚(DES)暴露史^[22]。20 世纪 70 年代,Herbst 等^[23]证实宫内接触合成非类固醇雌激素 DES 可导致年轻女性发生阴道和宫颈透明细胞腺癌,DES 相关 CCA 的平均发病年龄为 18.9 岁。而 Reich 等^[24]发现无 DES 暴露的女性中透明细胞癌多发于绝经后妇女,平均发病年龄为 53 岁,多伴有绝经后阴道不规则出血。迄今未发现绝经后妇女原发性 CCA 的明确致病因素,宫颈子宫内膜异位症、口服避孕药以及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染可能与 CCA 的发生有关^[25-26]。另有研究发现表皮生长因子受体-磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(EGFR-PI3K-AKT-mTOR)通路可能参与癌变发生,分子基因学研究表明 CCA 患者存在过度表达的 p53 基因^[27]。

2.2 临床表现及诊断 不规则阴道出血或接触性出血为最常见的症状,另可因阴道排液、盆腔包块、腰酸腹痛和反复下肢深静脉血栓等症状就诊。80% CCA 呈内生性生长,并伴有宫颈肌层的深部浸润,使其细胞学检出率较低(18%)^[28]。

妇科查体可呈现无肉眼可见病变的宫颈,或表现为桶状宫颈,部分为外生性病变。实验室检查可出现 CA125 及 CA199 的升高。诊断主要依靠组织学活检。CCA 应与成人的 AS 反应、微腺体增生以及中肾性增生相鉴别。而在儿童中,则应和卵黄囊瘤以及胚胎性横纹肌肉瘤相鉴别。

2.3 治疗及预后 CCA 的临床症状出现较早,约有 75% 的患者得以在早期被诊断。目前国际上尚无针对 CCA 的治疗指南,其治疗主要基于对宫颈鳞癌和普通腺癌的治疗经验。手术是早期 CCA 的主要治疗

方式,根治性子宫切除+盆腔淋巴结清扫为推荐手术方式。Baalbergen 等^[29]通过回顾相关文献发现早期宫颈腺癌患者行根治性手术较放疗者预后好,而对于 MRI 或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)已提示存在淋巴结转移者首选放化疗。CCA 这一病理类型本身并不是预后不良的因素,除非合并高危因素,如淋巴结阳性、切缘阳性、淋巴脉管浸润、肿瘤直径 > 4 cm 以及 > 1/3 间质浸润。不合并高危因素的早期 CCA 患者可仅接受根治性手术治疗,而不需要辅助化疗或放疗^[28]。早期 CCA 的预后与其他类型的宫颈癌相似,对于有生育要求的患者可考虑行保留生育功能的手术治疗。2011 年 Singh 等^[30]报道了 1 例 13 岁 II B1 期患者在接受了 3 个疗程的新辅助化疗后接受根治性宫颈切除+盆腔淋巴结清扫,术后化疗 3 个疗程后随访 14 个月无瘤生存。Jiang 等^[31]对 3 例(1 例 I A2, 2 例 I B1) CCA 患者行保留生育功能治疗(淋巴结清扫+根治性宫颈切除,淋巴结清扫+根治性宫颈切除+化疗,宫颈锥切+化疗),随访期间(随访时间分别为 54、8、16 个月)均未复发。以上研究提示对于经过严格筛选的早期 CCA 患者施行保留生育功能的手术治疗有可行性。然而由于晚期患者例数较少,目前针对晚期无法手术者尚无公认的治疗方案。同步放化疗能显著改善局部晚期宫颈癌的生存率,然而目前关于同步放化疗对 CCA 的报道极少。有研究报道了 1 例 III C 期 CCA 患者接受同步放化疗后辅助化疗,6 个月后肿瘤完全缓解,随访 1 年无复发^[32]。由此推测同步放化疗后辅助化疗也许可以作为晚期患者的一种治疗选择。与宫颈鳞癌相比,CCA 更容易发生淋巴结转移、宫外扩散以及间质浸润,但诊断时多为早期,预后相对较好。早期患者的 5 年生存率为 81.5%~91%,晚期患者 5 年生存率为 40.0%。影响预后的主要因素包括:临床分期、肿瘤大小、间质浸润、生长模式、核异型性、核分裂象以及淋巴结转移^[33]。

3 宫颈中肾管腺癌

3.1 病因及临床表现 宫颈中肾管腺癌是一种非常罕见的肿瘤,起源于胚胎时期的中肾管遗迹,目前国际上的文献报道约有 40 例^[34]。由于其罕见性,关于其生物学及临床表现目前尚不明确。文献报道平均发病年龄为 52 岁,临床症状缺乏特异性,最常见的临床表现为异常子宫出血,超过半数患者可无任何不适,只是查体时或行宫颈锥切和子宫切除术时偶然发现。常表现为外生性的结节状或息肉样易碎肿物,

也可浸润宫颈肌层,表现为宫颈增厚或宫颈肥大^[35]。

3.2 诊断 宫颈中肾管腺癌很难通过宫颈脱落细胞学发现,多通过宫颈管搔刮、宫颈活检、锥切及子宫切除标本的病理诊断。肿瘤常位于宫颈侧壁,也可环周生长;镜下癌细胞组织形态表现多样,可同时存在导管样、管状、实性、网状、性索间质样、透明细胞样及浆液性乳头样等多种生长模式^[36],使其难以与其他腺癌相鉴别;当肿瘤中含有梭形细胞成分时,需与癌肉瘤相鉴别;中肾管腺癌多具有嗜酸粒细胞胶体样物质的小腺体或小管样结构,特别是存在宫外扩散和卵巢受累的情况下,需与甲状腺型肿瘤相区分。其相邻区域多表现为中肾管增生,中肾管增生即使存在深部浸润也不影响预后,需要将其与恶性病变区分开来。核异型性、核分裂象增多(每高倍镜视野>10个),淋巴脉管间隙受侵、腔内坏死以及 Ki-67 均有助于与腺癌相鉴别^[37]。免疫组织化学特征为细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、Vimentin、簇分化抗原(cluster of differentiation, CD10)、钙结合蛋白(calretinin)的广泛表达,而上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、ER 常为阴性。另外 Kenny 等^[38]研究发现配对盒基因 8(paired box gene 8, PAX8)、高迁移率族蛋白 A2(high-mobility group A2, HMGA2)和 CA125 染色阳性,甲状腺转录因子 1(thyroid transcription factor-1, TTF1)及肝细胞核因子 1 β (hepatocyte nuclear factor1 β , HNF1B)部分阳性, Wilm's 肿瘤抑制基因(wilm's tumor suppressor gene, WT1)阴性有助于宫颈中肾管腺癌的诊断。

3.3 治疗及预后 对于宫颈中肾管腺癌这一特殊病理类型宫颈癌的治疗仍缺乏足够的证据支持,这种类型宫颈癌的生物学行为尚不清楚,因此依照与其相同临床分期的宫颈腺癌的治疗是合理和适合的。手术是早期患者的主要治疗方式,关于放化疗对局部晚期患者疗效的报道极少。Dierickx 等^[35]回顾了既往 40 例宫颈中肾管腺癌,发现 70% 的患者诊断时为临床 I B 期,主要采取的手术方式为全子宫切除+双附件切除,大部分患者均接受了盆腔淋巴结清扫,复发率约为 32%,平均复发间隔为 24 个月。术后接受辅助放化疗的 I 期患者与单纯期待治疗者相比,疾病的复发率及复发间隔无差异。具有梭形细胞成分的中肾管腺癌诊断时分期往往较晚,预后差。由于病例随访时间不够,对于其预后无法准确预测。对于普通类型的宫颈腺癌,新辅助化疗可能有利于缩小肿瘤大小并改善预后,Ditto 等^[39]证实新辅助化疗对中肾管腺癌同样有效,他们对 1 例 II B 期患者施

行新辅助化疗(顺铂+阿霉素+紫杉醇,3 个周期)后行根治性手术+放疗,2.2 年后盆腔复发。

4 PSCC

4.1 病因及临床表现 浆液性癌是侵袭能力最强的妇科肿瘤之一,而发生于宫颈者非常罕见,其与子宫内膜浆液性乳头状癌或卵巢浆液性癌具有相同的病理学特征。文献报道在 55%(6/11)的 PSCC 患者中检出 HPV-DNA,但 HPV 感染在 PSCC 发生中的作用尚不清楚^[40]。1998 年 Zhou 等^[41]最先报道了 PSCC 的临床病理特征,其发病年龄呈两相分布,多发生于 40 岁前或 65 岁后的患者,而 40~65 岁之间鲜有发病。最常见的临床症状为异常阴道出血,可表现为经间期或性交后出血,少部分患者出现阴道异常排液。一部分患者可无任何临床症状,仅表现为宫颈脱落细胞学检查异常。妇科检查可发现宫颈息肉样或外生性肿块,部分宫颈可表现为溃疡或质地较硬。

4.2 诊断 部分患者血清 CA125 可升高,而 CA125 的升高提示预后较差,并可作为监测复发的标志物。诊断主要依靠组织病理。镜下肿瘤可呈乳头样或腺管样生长,癌细胞核浓染,核分裂象活跃(每高倍镜视野常>10个),可伴有砂粒体。PSCC 应与其他具有更好预后的乳头状癌如低级别膀胱乳头状腺癌相鉴别。免疫组织化学对于 PSCC 的诊断十分重要。PSCC 具有独特免疫表型,其 p53 和 CEA 阳性率明显高于其他常见的组织学亚型^[42]。PSCC 中 p53 广泛强阳性,而 ER 及 Vimentin 阴性有利于将其与子宫内膜腺癌相鉴别^[43]。Togami 等^[44]通过对 12 例 PSCC 患者进行免疫组织化学分析,发现所有 PSCC 患者中 WT1 和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达均为阴性,50% 患者中存在 p53 表达,75%~92% 患者的 CA125 表达呈强阳性。

4.3 治疗 由于病例数量有限,目前国际上对于 PSCC 的治疗尚未达成共识。对于 I 期和 II 期患者,目前建议的治疗方式包括手术、放疗或初始手术后辅助放疗。有关研究表明对于早期患者初治选择手术治疗可能优于放疗^[45]。然而由于该类型肿瘤侵袭力强,大多数病例在诊断时多为晚期,常伴有横膈上转移,常需行肿瘤细胞减灭术,通常给予术后化疗或放疗。I 期患者的预后与其他类型宫颈腺癌之间无明显差异,5 年死亡率约为 18%~24%。33% 的患者在初始手术治疗后平均 23 个月复发,其中晚期患者的复发率为 100%。复发患者即使接受系统化疗、放疗

和手术也平均在 9 个月左右死亡。年龄 < 65 岁, 临床分期大于 I 期, 肿瘤直径 > 2 cm、肿瘤浸润深度 > 10 mm、淋巴结转移以及 CA125 升高均提示预后不良; 而肿瘤分级及病理类型(纯浆液性或混合性)与预后无关。

5 结语

综上, hrHPV 阴性的宫颈腺癌由于罕见, 缺乏特异性的临床表现, 细胞学及 HPV 检测阳性率低往往容易被临床忽视。这类患者的病理类型及预后有别于 hrHPV 阳性的宫颈癌患者。对于这类特殊病理类型的宫颈腺癌的治疗目前仍缺乏足够的循证医学证据支持, 治疗上多依照同期别宫颈腺癌的治疗方式。在临床实践中, 对于细胞学及 HPV 检测为阴性而有类似宫颈癌临床表现的患者要考虑到此类特殊类型宫颈癌存在的可能性, 以做到早发现、早治疗, 从而更好地预防和治疗这类患者, 以降低宫颈癌的总体发病率和病死率。

参 考 文 献

- [1] Holl K, Nowakowski AM, Powell N, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(12):2858-2868.
- [2] 代廷耕, 刘晓霞, 李曼, 等. HPV 阴性的宫颈癌及癌前病变的原因分析[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(3):519-521.
- [3] 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 [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(12):1559-1567.
- [4] Tsuda H, Mikami Y, Kaku T, et al. Interobserver variation in the diagnosis of adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix[J]. *Pathol Int*, 2003, 53(7):440-449.
- [5] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014.
- [6] Sugihara T, Nakagawa S, Sasajima Y, et al. Case of minimal deviation adenocarcinoma: possible clinical link to lobular endocervical glandular hyperplasia as its origin [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(3):483-487.
- [7] Banno K, Kisu I, Yanokura M, et al. Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(5):1184-1188.
- [8] Ito M, Minamiguchi S, Mikami Y, et al. Peutz-Jeghers syndrome-associated atypical mucinous proliferation of the uterine cervix: a case of minimal deviation adenocarcinoma ('adenoma malignum') in situ[J]. *Pathol Res Pract*, 2012, 208(10):623-627.
- [9] Li G, Jiang W, Gui S, et al. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010, 110(2):89-92.
- [10] Guo F, Hu Y, Xu X, et al. Diagnostic challenges in minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix: A report of two cases and review of the literature [J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(5):833-838.
- [11] Ishii K, Katsuyama T, Ota H, et al. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix [J]. *Cancer*, 1999, 87(5):245-253.
- [12] McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology[J]. *Pathology*, 2007, 39(1):97-111.
- [13] Mikami Y, McCluggage WG. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions [J]. *Adv Anat Pathol*, 2013, 20(4):227-237.
- [14] Hino M, Yamaguchi K, Abiko K, et al. Magnetic resonance imaging findings and prognosis of gastric-type mucinous adenocarcinoma (minimal deviation adenocarcinoma or adenoma malignum) of the uterine corpus: Two case reports [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(5):699-704.
- [15] Zhu L, Yi X, Lin B, et al. A clinicopathological and immunohistochemical study of minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(5):643-648.
- [16] 徐珍, 彭芝兰, 杨开选, 等. 宫颈微偏腺癌 16 例临床与病理分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(7):519-521.
- [17] 卢颖莹, 张剑峰, 李桂玲, 等. 13 例宫颈微偏腺癌(MDA)的临床诊治分析[J]. *复旦学报(医学版)*, 2014, 41(1):106-110.
- [18] Silverberg SG, Hurt WG. Minimal deviation adenocarcinoma ("adenoma malignum") of the cervix: a reappraisal [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, 121(7):971-975.
- [19] 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[J]. *Am J Surg Pathol*, 1989, 13(9):717-729.
- [20] Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, et al. Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(11):1449-1457.
- [21] Kojima A, Mikami Y, Sudo T, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(5):664-672.
- [22] Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbijs O, et al. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks [J]. *Cancer*, 1997, 79(11):2229-2236.
- [23] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women[J]. *N Engl J Med*, 1971, 284(15):878-881.
- [24] Reich O, Tamussino K, Lahousen M, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB-IIIB disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol[J].

- Gynecol Oncol, 2000, 76(3): 331–335.
- [25] Chaudhuri T, Sharma D. Primary clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a young woman not associated with diethylstilbestrol: A case report and review of literature [J]. Clin Cancer Investig J, 2012, 1(4): 239–241.
- [26] Hiromura T, Tanaka YO, Nishioka T, et al. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix arising from a background of cervical endometriosis[J]. Br J Radiol, 2009, 82(973): e20–e22.
- [27] Ueno S, Sudo T, Oka N, et al. Absence of human papillomavirus infection and activation of PI3K–AKT pathway in cervical clear cell carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(6): 1084–1091.
- [28] Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, et al. Clear cell carcinoma of the cervix: a multi-institutional review in the post-DES era [J]. Gynecol Oncol, 2008, 109(3): 335–339.
- [29] Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, et al. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (1): CD006248.
- [30] Singh P, Nicklin J, Hassall T. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy and adjuvant chemotherapy for clear cell cancer of the cervix: a feasible approach and review [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(1): 137–140.
- [31] Jiang X, Jin Y, Li Y, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: clinical characteristics and feasibility of fertility-preserving treatment[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7: 111–116.
- [32] Chan KK, Ip P, Kwong P, et al. A combination of chemoradiation and chemotherapy for treatment of advanced clear cell adenocarcinoma of the cervix[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(3): 559–563.
- [33] Tantitamit T, Hamontri S, Rangsiratanakul L. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in second generation young women who are without maternal exposure to diethylstilbestrol: A case report[J]. Gynecol Oncol Rep, 2017, 20: 34–36.
- [34] Tekin L, Yazici A, Akbaba E, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix: A case report and review of the literature[J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65(9): 1016–1017.
- [35] Dierickx A, Göker M, Braems G, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the cervix: Case report and literature review [J]. Gynecol Oncol Rep, 2016, 17: 7–11.
- [36] Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(9 Suppl 3): S90–S95.
- [37] Nucci MR. Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix: a selective review[J]. Int J Gynecol Pathol, 2014, 33(4): 330–338.
- [38] Kenny SL, McBride HA, Jamison J, et al. Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix and corpus: HPV-negative neoplasms that are commonly PAX8, CA125, and HMGA2 positive and that may be immunoreactive with TTF1 and hepatocyte nuclear factor 1-β[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(6): 799–807.
- [39] Ditto A, Martinelli F, Bogani G, et al. Bulky mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix treated with neoadjuvant chemotherapy and radical surgery: report of the first case[J]. Tumori, 2016, 102(Suppl 2). doi:10.5301/tj.5000386.
- [40] Nofech-Mozes S, Khalifa MM, Ismiil N, et al. Detection of HPV-DNA by a PCR-based method in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue from rare endocervical carcinoma types [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2010, 18(1): 80–85.
- [41] Zhou C, Gilks CB, Hayes M, et al. Papillary serous carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 17 cases [J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22(1): 113–120.
- [42] Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus [J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(5): 633–646.
- [43] Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters[J]. Anticancer Res, 2010, 30(4): 1341–1345.
- [44] Togami S, Sasajima Y, Kasamatsu T, et al. Immunophenotype and human papillomavirus status of serous adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(2): 487–494.
- [45] Togami S, Kasamatsu T, Sasajima Y, et al. Serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases and a review of the literature[J]. Gynecol Obstet Invest, 2012, 73(1): 26–31.

(收稿日期: 2017-10-19)

[本文编辑 王琳]