

DOI: 10.19538/j.fk2023060111

# 子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识(2023 年版)

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组

**关键词:**子宫颈胃型腺癌;诊断;治疗;专家共识

**Keywords:**gastric-type endocervical adenocarcinoma; diagnosis; treatment; expert consensus

**中图分类号:**R737.3 **文献标志码:**A

在我国,子宫颈癌是女性生殖系统中发病率最高的恶性肿瘤。绝大多数子宫颈癌的发生与高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染相关;但也有少数与 HPV 感染无关,主要是部分子宫颈腺癌。因此,国际子宫颈腺癌标准和分类(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification, IECC)中将子宫颈腺癌分为 HPV 相关型和非 HPV 相关型两大类<sup>[1-2]</sup>。随着一级预防(HPV 疫苗和宣传教育)和二级预防(子宫颈癌筛查)的普及,HPV 相关型子宫颈癌的发生率必然将大幅度降低,非 HPV 相关型子宫颈癌的比例则会逐渐上升<sup>[3]</sup>,而后者具有独特的流行病学、临床与病理学和分子遗传学特点,其恶性程度高、预后差,且易被漏诊、误诊,危害不可忽视,必须引起重视。

子宫颈胃型腺癌(gastric-type endocervical adenocarcinoma, G-EAC)是非 HPV 相关型子宫颈癌中最常见的类型<sup>[4]</sup>,为仅次于普通型子宫颈腺癌(usual-type endocervical adenocarcinomas, UEA)的第 2 种常见的子宫颈原发性腺癌,是具有胃型分化的黏液腺癌,类似幽门腺上皮的形态学特征。G-EAC 的发生与高危型 HPV 感染无关,临床表现极不典型,病灶隐匿致使取材困难,筛查和活检阳性率低;加之病理形态特征与良性病变相似,而生物学特征为高度恶性行为,给诊治带来了极大挑战,术前诊断率低,极易被漏诊误诊,进而延误治疗,严重影响患者预后<sup>[5]</sup>。为此,中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组牵头制订并发布了国内首部 G-EAC 临床诊治中国专家共识(2021 年版)<sup>[6-7]</sup>,近 2 年来该版共识在指导 G-EAC 的临床实践中,得到了国内妇科肿瘤学、肿瘤学及相关学科同道们高度、广泛的认可。鉴于有关 G-EAC 临床循证医学证据的更新,我们以 2021 年版共识制订专家团队为基础,扩充了专家队伍,复

习并进一步检索文献,在首版的基础上组织专家充分讨论,更新证据,形成了 2023 年版共识,以期更好地指导临床工作。

本共识推荐级别及其代表意义见表 1。

表 1 本共识推荐级别及其代表意义

| 推荐级别 | 代表意义                                   |
|------|----------------------------------------|
| 1 类  | 基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致                   |
| 2A 类 | 基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;或基于高级别证据,专家意见基本一致 |
| 2B 类 | 基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致                   |
| 3 类  | 不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧                  |

## 1 命名演变与流行病学

早在 1870 年,德国妇科病理学家 von Gusserow 首次报道了一种特殊的子宫颈肿瘤,镜下可见含有黏液且分化好的腺体在子宫颈间质呈浸润性生长,将其命名为子宫颈恶性腺瘤(adenoma malignum, AM),后来在临床与病理学实践中,发现对这一病变的本质认识并不十分清楚,致使很多子宫颈良性腺性疾病被误诊为 AM。1963 年,McKelvey 和 Goodlin 首次报道了 AM 的侵袭性生物学行为特征。1975 年, Silverberg 和 Hurt 首次提出了微偏腺癌(minimal deviation adenocarcinoma, MDA)这一术语。1983 年, Kaku 和 Enjoji 认为 AM 本质上是一种分化良好的子宫颈腺癌。1989 年,通过对临床病理和免疫组化特征的分析,将 AM 正式命名为 MDA<sup>[8]</sup>,也即 AM 与 MDA 其实是同一肿瘤的病理学诊断。2007 年,日本学者 Kojima 等<sup>[9]</sup>正式提出了子宫颈胃型腺癌这一病理学专业术语,并且认为 MDA 是其分化谱系中的高分化形式。在 2014 年发布的《WHO 女性生殖器官肿瘤分类(第 4 版)》中, G-EAC 取代了既往的子宫颈 MDA 作为子宫颈黏液腺癌的一种特殊类型,也是预后最差的一种类型<sup>[6,10]</sup>。2020 年 9 月发布的《WHO 女性生殖器官肿瘤分类(第 5 版)》中继续沿用 G-EAC<sup>[6,11]</sup>。

G-EAC 的病因尚不清楚,但其发生率具有明显的地域分布差异,在欧美国家子宫颈腺癌中占比约为 10%<sup>[1]</sup>,我国

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发 2022-1-4011)

通讯作者:张国楠,电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院,四川 成都 610041,电子信箱:zhanggn@hotmail.com;向阳,中国医学科学院北京协和医院,北京 100730,电子信箱:xiangy@pumch.cn;狄文,上海交通大学医学院附属仁济医院,上海 200127,电子信箱:diwen163@163.com

占比约为16%<sup>[12]</sup>,而在日本占比高达25%<sup>[2]</sup>。

## 2 前驱病变

共识意见1:G-EAC的前驱病变包括叶状子宫颈腺体增生(lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH)、非典型LEGH、子宫颈胃型原位腺癌和黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS),须重视其管理。PJS患者自18~20岁开始<sup>[13]</sup>每年行妇科超声检查、妇科检查和子宫颈细胞学检查(有性生活史者)(推荐级别:2A类)。

共识意见2:PJS患者出现阴道黏液样/水样分泌物增多、阴道流血症状及腹部/盆腔疼痛时,应及时评估和行妇科检查,可行盆腹腔磁共振成像(MRI)检查(推荐级别:2A类)。

共识意见3:G-EAC患者可能合并PJS,建议行相关分子生物学指标检测(*STK11*基因突变)及遗传咨询(推荐级别:2A类)。

G-EAC的发生与高危型HPV感染无关。IECC采用先进的细胞学RNAscope诊断系统进行HPV原位杂交检测, RNAscope探针涵盖了针对E6、E7mRNA的18种高危型HPV亚型,只要在肿瘤细胞的胞核或胞质中检测出阳性信号,则判读为HPV阳性;该方法检测的所有G-EAC均为HPV阴性<sup>[1]</sup>。

前驱病变的识别及管理对于预防和早期发现癌症至关重要。G-EAC没有明确的病因,其前驱病变包括LEGH、非典型LEGH、子宫颈胃型原位腺癌。后两者存在共同的遗传学特征,如1p缺失、3q获得<sup>[14]</sup>。此外,G-EAC与PJS密切相关<sup>[6,15-17]</sup>。G-EAC患者中约10%合并有PJS,可能与*STK11*基因突变有关<sup>[18]</sup>。PJS是一种常染色体显性遗传性疾病,表现为口腔黏膜、唇部、皮肤黏膜和指端等部位皮肤的黑色素沉着和多发的消化道错构瘤性息肉,其发生恶性肿瘤的风险明显高于普通人群;易合并多系统肿瘤是PJS的重要特征<sup>[18]</sup>。与PJS相关的女性生殖系统肿瘤除了G-EAC之外,还包括卵巢黏液性肿瘤、卵巢环状小管性索肿瘤、子宫内膜癌等<sup>[13,18]</sup>。当PJS患者出现较多的阴道黏液样/水样分泌物、阴道流血及腹部/盆腔疼痛时,应及时评估检查。从诊断PJS到发生LEGH/G-EAC的中位时间约为18年(范围为2~31年)<sup>[19]</sup>。因此,有望通过定期检查以及及时发现LEGH/G-EAC。为了监测PJS患者发生妇科恶性肿瘤的风险,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议,从18~20岁开始进行年度盆腔检查和子宫颈细胞学检查(有性生活史者),必要时行影像学检查<sup>[20]</sup>。

## 3 病理学特征

共识意见4:子宫颈细胞学筛查难以发现G-EAC,可根据具有丰富的空泡状细胞质和棕黄色胞浆内黏蛋白、呈单层蜂窝状的非典型子宫颈管细胞的细胞学特征来帮助识

别G-EAC(推荐级别:2A类)。

共识意见5:形态学是诊断G-EAC的基础,G-EAC的形态学特征为肿瘤细胞具有大量透明、泡沫状、或淡嗜酸性胞质,清晰的细胞边界;一般核浆比低,细胞核不规则分布于腺体基底部。HPV相关型腺癌的特征缺失或极少(推荐级别:2A类)。

共识意见6:当子宫颈腺体在子宫颈表面下方 $\geq 7$ mm、且邻近血管伴有异型腺体时,要警惕G-EAC的可能,病理医生应及时与临床医生沟通,进一步详细了解病情,并联合免疫组化检测等帮助鉴别诊断,最大限度避免漏诊与误诊的发生。即使是高分化的G-EAC,也具有明显的侵袭性生物学行为,目前不建议对G-EAC进行肿瘤组织学分级(推荐级别:2A类)。

G-EAC侵袭性强,形态学变异谱较广。很多G-EAC在镜下的形态学特征貌似“良性”,容易被误诊为良性病变。所以,往往需要结合免疫组化检测等技术来辅助诊断。

3.1 巨检特征 子宫颈肥大、光滑,肿瘤位于子宫颈管中上部,一般体积较大,平均直径约4cm,因此,可呈“桶状”子宫颈;也可仅表现为外生型肿物,如菜花状、质硬结节状等。切面呈黄色或灰白色,典型肿瘤切面呈蜂窝状改变,密布大小不等富含黏液的多个囊泡,直径约0.5~1.0cm<sup>[5]</sup>。肿物可向下累及阴道壁,向上可累及子宫体。

### 3.2 形态学特征

3.2.1 细胞学特征 G-EAC细胞学涂片的特征为:G-EAC细胞形态谱系变化较大,高分化的腺上皮细胞同子宫颈管腺上皮类似,低分化者细胞异型性较大。但总的来说,G-EAC的非典型子宫颈管细胞(诊断性结构)呈单层蜂窝状,核浆比较低,伴轻-中度异型性,核膜增厚,可见小核仁,具有丰富的空泡状细胞质和一些棕黄色的胞浆内黏蛋白<sup>[21]</sup>。虽然G-EAC在细胞学筛查中难以被准确识别,通常被归类为非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC),但通过细胞学特征,特别是泡沫状细胞质,可帮助筛出G-EAC。相比之下,细胞呈立体簇状突起和核深染现象在UEA较为常见。了解G-EAC的细胞形态学特征,可以帮助病理医生识别并准确诊断这一罕见的高侵袭性恶性肿瘤。

3.2.2 组织学特征 G-EAC的异质性致使其组织病理形态学多样化,多呈腺管样排列。G-EAC形态学最显著的特征、也是2007年Kojima等<sup>[9]</sup>提出的病理诊断标准:肿瘤细胞边界清楚,胞质呈丰富的黏液性,透亮或淡嗜酸性。分化好的G-EAC,腺体可与正常或良性子宫颈腺体高度类似,而几乎无任何显著的细胞或结构异型性<sup>[8]</sup>。但是单纯的高分化G-EAC(MDA)罕见,多数G-EAC中都同时存在该疾病谱的多种组织学形态<sup>[6,9]</sup>。分化差的G-EAC,细胞异型性明显,细胞核呈空泡状,核膜增厚,可见小核仁。IECC将G-EAC定义为肿瘤细胞具有丰富的透明、泡沫状或淡嗜酸性的胞质,细胞核浆比低,肿瘤细胞杂乱无章地分布于腺体的基底部;不伴有或仅有有限的HPV相关性腺

癌的组织学特征(胞质顶端出现核分裂象和凋亡小体);有时可见到杯状细胞分化和神经内分泌样嗜酸性颗粒状胞质。2019年,Pirog等<sup>[22]</sup>将G-EAC的病理学特征描述进行了扩展:可表现为由较小的、立方状的细胞或扁平的细胞构成的腺体,呈乳头状生长,杯状细胞夹杂其中,出现浓稠嗜酸性,明显的泡沫状胞质为特征;胃型分化的腺体呈单管状,分布于间质;腺体大小不等,腺腔成角或扩张状;腺体的细胞具备上述Kojima的3条标准,细胞核有轻~中度的异型性,可出现小核仁,病理性核分裂象和坏死较少;周围的间质呈不同程度的促纤维间质反应。尽管如此,有些高分化的G-EAC在宫颈活检标本中仍难以与正常宫颈腺体进行鉴别(细胞异型性较小,深部浸润这一特征性指标在活检标本中难以评估),这也是造成漏诊的主要原因。总的来说,G-EAC形态学谱系变化较广,可从异型性极小的高分化G-EAC(MDA)到重度异型性的G-EAC<sup>[6]</sup>。

G-EAC常见明显的肿瘤局部浸润,包括累及子宫颈管全周、深肌层甚至达浆膜层、子宫旁、子宫体以及淋巴管间隙浸润(lymph-vascular space invasion, LVSI)、嗜神经侵袭(perineural invasion, PNI)等<sup>[5-6]</sup>。LVSI和PNI是其重要的病理特征。

#### 4 免疫组化特征

共识意见7:免疫组化染色是诊断该病的重要辅助手段,联合使用MUC6、HIK1083、TFF2、Claudin-18、p16、p53、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、CDX2、CK20、PAX8等免疫组化指标有助于诊断与鉴别诊断(推荐级别:2A类)。

共识意见8:HPV RNAscope检测可帮助鉴别UEA与G-EAC,前者一般为HPV阳性,而后者为HPV阴性<sup>[1]</sup>(推荐级别:2A类)。

免疫组化检查研究显示:(1)MUC6和HIK1083是用于诊断G-EAC及其谱系病变的经典胃型黏液免疫标志物<sup>[9,23]</sup>。MUC6的敏感度和特异度分别为0.51和0.74;HIK1083分别为0.64和0.94<sup>[24]</sup>。即两者的敏感度都不高,而MUC6的特异度中等(也可见于原发于其他部位的腺癌),但HIK1083的特异度较高,可识别胃幽门腺黏蛋白,两者联合检测的准确度更高。(2)p16在HPV相关的UEA中多为弥漫强阳性,而在G-EAC中一般呈阴性、或仅局灶阳性。但约有8.5%的患者可表现为p16弥漫强阳性<sup>[2,22,25-27]</sup>,类似于HPV相关型腺癌。因此,不能单纯依赖p16免疫组织化学染色结果来评估子宫颈腺癌的HPV感染状态,需结合病理形态学和HPV检测(必要时联合HPV RNAscope)结果分析。(3)约50%的患者出现TP53突变型表达<sup>[28]</sup>。(4)ER、PR、PAX2多为阴性。(5)CK7、癌抗原125(CA125)、糖链抗原19-9(CA19-9)、HNF1 $\beta$ 、CAIX、CDX2、CK20、PAX8和癌胚抗原(CEA)多呈局灶阳性、或弥漫阳性,其中PAX8的阳性率为68%~80%,可鉴别原发于胰胆管的肿瘤<sup>[26]</sup>。(6)Ki67增殖指数偏低,通常<40%。(7)PAS染色显示粉染黏液,也

有一定辅助评估价值。(8)TFF2被认为特异度与HIK1083相当<sup>[29]</sup>。(9)Claudin-18被认为具有与HIK1083和TFF2相似的敏感度和特异度<sup>[30]</sup>。G-EAC的免疫表型复杂、多变,病理诊断时需要结合形态学综合判断<sup>[6]</sup>。

#### 5 分子遗传学特征

G-EAC与胃癌、胰胆管癌有着类似的形态学特征,提示其可能具有相似的遗传学特征。G-EAC患者最常见的突变基因是TP53,其次有STK11、HLA-B、PTPRS、FGFR4、GNAS、BRCA2等,这些突变基因主要与细胞周期相关,参与信号转导、DNA损伤修复及上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等<sup>[4,6]</sup>。胃肠腺癌与G-EAC的基因特征相似,TP53也是常见的突变基因(约50%),并且也有KMT2D、ERBB3和RNF43突变,这些相似的遗传学特征可能是了解G-EAC独特之处的线索。但胰胆管癌的常见突变基因如KRAS、SMAD4、CDKN2,在G-EAC中较少发生突变,这表明胰胆管癌与G-EAC虽在组织学上相似,在遗传学上却截然不同。而较常见EMT相关基因的突变提示,EMT相关通路可能在肿瘤的扩散和化疗抵抗的发生中发挥了一定作用<sup>[6,31]</sup>。

#### 6 临床特征

共识意见9:G-EAC临床表现不典型,主要表现为阴道黏液样或水样分泌物增多;子宫颈外观肥大、光滑多见,病变常隐匿于子宫颈管中。常出现卵巢转移,临床表现与卵巢癌相似。因此,对表现为阴道流液或伴有盆腔包块的患者,应警惕G-EAC的可能(推荐级别:2A类)。

G-EAC多发生在成年妇女,发病中位年龄约为49岁(范围为37~84岁),确诊时绝大多数患者处于进展期(II~IV期),易发生远处转移,如卵巢、淋巴结、盆腹腔其他器官、大网膜及腹膜播散转移等<sup>[6,32-33]</sup>,卵巢是最常见的转移器官<sup>[5]</sup>。

6.1 症状不典型 G-EAC症状较为多样,且不典型。临床常见表现为阴道黏液样或水样分泌物增多、盆腹腔包块等,少数以腹部不适、下腹痛为首发症状。而一般子宫颈癌常见的症状,如接触性阴道流血、阴道不规则流血相对少见。晚期患者根据病变累及的范围不同,除贫血、恶病质表现以外,还可出现相应的继发性症状。当发生卵巢转移病变时,临床可表现为腹胀、盆腔包块、腹水等卵巢癌表现,容易误诊<sup>[6]</sup>。

6.2 体征非特异 早期G-EAC常无子宫颈癌的特异性体征,子宫颈外口多呈光滑或糜烂状,子宫颈肥大,病灶多位于子宫颈管中上部,一般肿块较大(平均直径4cm),形成所谓的“桶状”子宫颈,而无肉眼可见的外生性病灶,但触诊多有子宫颈变硬<sup>[3,5-6,22,33-34]</sup>。晚期患者子宫颈可呈菜花状、质硬结节状外观<sup>[5]</sup>。发生卵巢、盆腹腔转移者,可有盆腹腔呈囊性或囊实性的肿块体征,酷似卵巢癌的体征<sup>[5-6]</sup>。



## 7 诊断与鉴别诊断

共识意见 10: 病理学是诊断 G-EAC 的金标准。临床诊断时应重点把握宫颈活检取材的时机与准确性。对于宫颈肥大和(或)“桶状”宫颈并伴有阴道流血、阴道不规则流血者,或伴有盆腔包块者,要警惕 G-EAC 的可能。加强宫颈细胞学的取材,结合肿瘤标志物,并行盆腔 MRI 时注意了解宫颈局部情况、排查生殖道同期发生的黏液上皮化生与肿瘤(synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract, SMMN-FGT),适时行多次多点深部活检、宫颈管搔刮术、宫颈穿刺活检(超声或其他影像学引导下),甚至行宫颈锥形切除术。

共识意见 11: 对于接受手术治疗的卵巢肿瘤患者,术中应全面仔细的探查,包括整个盆腹腔、尤其是宫颈管,在检查离体标本时注意观察子宫及宫颈管有无蜂窝状改变,以减少 G-EAC 的漏诊。免疫组化检测有助于确诊(推荐级别: 2A 类)<sup>[6]</sup>。

7.1 病理诊断 G-EAC 以病理学诊断为确诊依据,必要时需在形态学基础上结合免疫组化检测,对该病的诊断与鉴别诊断具有一定作用(详见上文病理学特征章节)。

7.2 易误诊的原因 G-EAC 易被误诊,据报道误诊率可高达 34%,可能与以下原因有关: (1) 缺乏典型的临床表现,阴道流血为其最常见的症状,容易误诊为一般妇科炎症性疾病。(2) 筛查时高危型 HPV 检测为阴性。(3) 早期患者宫颈外观多正常,病灶隐藏于宫颈管中上部,常规筛查细胞学取材不准确或困难,加之该病细胞学呈轻微异型性改变及目前对其认识尚不足等,导致宫颈细胞学检查和宫颈活检的阳性率均较低。(4) 由于高危型 HPV 检测为阴性,宫颈细胞学异常者也较少,因此,患者转诊行阴道镜检查(或)宫颈活检的概率也较低。(5) 组织形态学特征看似温和,异型性不明显,但病理诊断难以与良性疾病区分<sup>[3]</sup>。由此可见,常规的 HPV 相关型宫颈癌筛查方法与策略已不能满足对该病的临床诊断需求,导致 G-EAC 的术前诊断率偏低,临床医生和病理医生都应该进一步加强对该病的认识与警惕,这将有助于减少漏诊和误诊,提高诊断的准确率<sup>[6]</sup>。

7.3 提高诊断准确率的策略 G-EAC 病变隐匿,要保证病理诊断的准确性,宫颈活检取材至关重要。

7.3.1 重视临床表现,以临床症状为导向,警惕 G-EAC

在临床对宫颈癌的筛查中,对有长期阴道流血的患者应给予高度重视,因为 G-EAC 患者的高危型 HPV 检测通常为阴性,常规的宫颈细胞学检查阳性率低,仅约 28%<sup>[5]</sup>,此种情况下,患者转诊阴道镜检查的概率极低,即使转诊阴道镜检查,宫颈活检的诊断率一般也较低;约为 30%~40%,而宫颈多点活检、诊断性刮宫、宫颈锥形切除术也仅可将诊断率提升至 50% 左右<sup>[5,35]</sup>。因此,提高宫颈活检取材的准确性尤为重要,对于高度怀疑为 G-

EAC 者,可以行宫颈多次多点活检、宫颈穿刺活检,并适当放宽宫颈锥形切除术的手术指征,且要保证足够的锥切深度。

7.3.2 肿瘤标志物检测 G-EAC 可有肿瘤标志物的升高,约 1/2 以上的 G-EAC 患者存在 CA19-9 升高,约 1/3 有血清 CA125 升高,而 CA125 的升高多提示存在盆腹腔转移,少数患者可有血清 CEA 升高<sup>[5,36]</sup>。

7.3.3 影像学检查 鉴于 G-EAC 病变的隐匿性,基于影像学特征征象考虑诊断该肿瘤,对于提高术前诊断率至关重要。经阴道超声(TVUS)和 MRI 都可用于诊断和评估手术范围。在大多数情况下,首选 MRI。盆腔 MRI 具有一定的特征征象,可以帮助鉴别如 LEGH、G-EAC 等胃型黏液性病变与宫颈腺囊肿等非胃型黏液性病变。胃型黏液性病变的典型 MRI 特征: 病灶通常位于宫颈管中上段,可表现出特异性的“宇宙征”或称为“波斯菊花型”(cosmos pattern),即中央为较小的囊性或实性病灶,周围包绕着较大的囊肿,尤其是 T1WI 序列上呈低信号, T2WI 序列上呈高信号<sup>[37-38]</sup>。典型的 G-EAC 的 MRI 征象是在上述多囊性病变征象基础上有实性增强成分,从宫颈内膜侵及宫颈肌层。G-EAC 病变也可能表现为没有明显囊性成分的实性肿瘤或没有明显实性成分的完全囊性<sup>[39]</sup>。与其他影像学检查相比, MRI 提供了最佳可视宫颈内病变的影像<sup>[40]</sup>。MRI 在诊断 G-EAC 方面具有最佳的效用,对 PJS 者和高度怀疑 G-EAC 者,可以将 MRI 作为常规筛查方法。

当 MRI 诊断尚无定论时,可进行正电子计算机断层扫描(PET-CT)检测,确认是否存在代谢亢进的宫颈肿块。但是, PET-CT 作为分期的检查作用尚不清楚。

7.3.4 生殖道同期发生的黏液上皮化生与肿瘤(SMMN-FGT) 女性生殖道 2 个及以上的部位同时存在黏液性病变,称之为 SMMN-FGT,此病变具有胃型分化的特点<sup>[41-43]</sup>。故当存在宫颈胃型黏液性病变时,应警惕 SMMN-FGT 的可能,注意排查其他部位,如进一步行盆腹腔影像学检查,必要时行诊断性刮宫,但有时难以鉴别 SMMN-FGT 与转移性病变<sup>[34]</sup>。

7.3.5 重视对 PJS 患者的管理 PJS 与 G-EAC 关系密切,应重视对 PJS 患者的随访管理,对早期诊断 G-EAC 有着重要意义。当 PJS 患者出现较多的阴道黏液样/水样分泌物、阴道流血及腹部/盆腔疼痛等三大关键症状时,应及时进行评估、妇科检查和影像学检查。

7.4 鉴别诊断 G-EAC 应注意与以下情况鉴别: (1) 正常宫颈: 腺体呈分支状, 可因受炎症等刺激而出现相应变化,但并不会出现 G-EAC 的胃型分化的特征和小叶状结构。(2) 宫颈腺性良性病变: 胃型分化的腺体可见,但不会出现细胞核异型性及核分裂。(3) 胃型原位腺癌: 无间质浸润。(4) UEA: 多伴有高危型 HPV 感染,肿瘤细胞的核异型性通常会更加明显,并且不会出现胃型分化的腺体。因此, p16、PAS 染色、HIK1083 及 HPV RNAscope 将有助于鉴

别诊断。(5)转移性腺癌:通常有相应的原发肿瘤的症状和体征,且缺乏胃型分化的特征,形态学与原发部位肿瘤相似,需借助免疫组化进行鉴别。G-EAC可表现为高分化黏液性腺癌,因此,其组织形态学常与胃肠道或卵巢、子宫内膜来源的高分化黏液腺癌有相似之处。联合PAX8有助于G-EAC的诊断,胃肠道肿瘤的PAX8常呈阴性,而女性生殖系统来源的肿瘤常为弥漫阳性,但米勒管来源的低分化腺癌可出现PAX8减弱,甚至失表达的情况。因此,当PAX8阴性时,有必要根据患者具体情况,行进一步检查以寻找肿瘤原发部位,如胃肠道、胰胆管等<sup>[6]</sup>。

## 8 治疗

共识意见 12:目前尚无G-EAC的治疗标准,应在遵循子宫颈癌治疗规范的基础上,进行个体化治疗(推荐级别:2B类)。

共识意见 13:局部早期患者以手术治疗为主,术后辅以放疗±靶向治疗(推荐级别:2B类)。

共识意见 14:局部晚期患者行同步放疗±靶向治疗(推荐级别:2B类)。

共识意见 15:因G-EAC发生转移且有SMMN-FGT存在的可能,故对于早期患者,建议除广泛子宫切除术+盆腔淋巴结切除术±腹主动脉旁淋巴结切除术以外,同时行双侧附件、大网膜、阑尾切除,类似卵巢癌分期手术范围,术后根据中高危因素辅助放疗;鉴于G-EAC的高侵袭性,建议酌情放宽术后辅助治疗指征(推荐级别:2B类)。

共识意见 16:当因盆腔肿块行手术而意外发现G-EAC时,即使子宫颈局部为早期病变,仍要警惕卵巢转移的可能;对于确诊存在卵巢转移或可切除的其他盆腹腔转移灶者,行肿瘤细胞减灭术,尽量达到无肉眼残留病变(推荐级别:2B类)。

共识意见 17:化疗方案参照卵巢癌的化疗方案,如紫杉醇与铂类药物联合治疗(推荐级别:2B类)。

共识意见 18:鼓励参加临床试验,探索免疫治疗联合化疗、放疗、抗血管生成及免疫治疗等的治疗效果(推荐级别:2B类)。

由于G-EAC相对少见,临床多为个案或小宗病例报道,缺乏前瞻性的临床研究,目前对其认知存在一定的局限性。因此,治疗无规范标准,较为棘手,存在一定争议。当前,各指南并无专门针对G-EAC的治疗推荐,而是参照UEA、子宫颈鳞癌。而G-EAC与UEA、子宫颈鳞癌的临床病理特征、预后截然不同,G-EAC侵袭性更强,患者确诊时多处于中晚期,容易侵犯淋巴脉管和神经,发生远处转移;TP53突变型表达率高,对放疗化疗敏感度较差,易耐药,预后差<sup>[10,16,33-36,44]</sup>。因此,G-EAC的治疗具有其特殊性。

8.1 保留生育功能问题 G-EAC的高侵袭性,与其他类型子宫颈癌相比,更容易发生卵巢转移,且卵巢转移病灶肉眼不易识别,因此,不推荐保留生育功能和保留卵巢<sup>[44]</sup>。

8.2 治疗策略 参照子宫颈鳞癌治疗基本原则,并根据G-EAC特殊的生物学行为特点,提倡并探索有效的个体化治疗。

8.2.1 手术与同步放疗 目前多认为:(1)早期G-EAC患者,选择手术治疗。术中应对盆腹腔进行细致全面的探查,行广泛子宫切除术+盆腔淋巴结切除术±腹主动脉旁淋巴结切除术,同时建议切除双侧附件、大网膜、阑尾以及盆腹腔内转移病变,重视对腹膜种植病变的处理。根据术中情况及术后病理诊断决定术后辅助治疗方法的选择,具备任何一个高危因素(淋巴结阳性、切缘阳性、子宫旁浸润)时,推荐术后补充放疗+化疗;中危因素按照“Sedlis标准”,补充放疗±含铂药物同期化疗;肿瘤组织学类型(如腺癌)也作为中危因素之一<sup>[45-46]</sup>。鉴于G-EAC恶性程度高,易发生远处转移,建议适当放宽术后放疗指征,但是否应将G-EAC这种特殊的组织学类型作为术后辅助治疗的独立高危因素,有待进一步研究确认。由于G-EAC与子宫颈小细胞神经内分泌癌的生物学行为特征相似,在目前缺乏标准治疗方法的情况下,可参照NCCN子宫颈鳞癌临床实践指南2021年第1版中新增的对子宫颈小细胞神经内分泌癌的治疗推荐:无论首选手术或放疗,所有患者均建议补充化疗<sup>[45]</sup>。(2)对于有可切除的盆腹腔转移灶、且子宫颈局部为早期的G-EAC患者,行肿瘤细胞减灭术,尽量切除肉眼可见病灶,术后辅助放疗。(3)局部晚期患者行放疗;合并盆腔包块者,可行盆腔包块切除术,术后放疗。(4)对于复发患者的治疗,G-EAC对化疗的缓解率与UEA相似,分别为36.8%(7/19)和32.0%(8/25),均较低;而放疗的缓解率却低于UEA,分别为50.0%(6/12)和81.8%(9/11)<sup>[33]</sup>。鉴于G-EAC对放疗敏感度差,可适当考虑选择手术治疗<sup>[6]</sup>。

8.2.2 靶向治疗 近年来,免疫治疗在子宫颈癌领域取得了一定进展。基于KEYNOTE-826研究<sup>[47]</sup>证实的无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)的获益,帕博利珠单抗+顺铂/紫杉醇或卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗已被NCCN指南推荐<sup>[48]</sup>用于程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand, PD-L1)阳性的复发性或转移性子宫颈癌的一线治疗。另外,帕博利珠单抗是高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden-high, TMB-H)或PD-L1阳性或微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)的复发性或转移性子宫颈癌的二线首选方案,在特定情况下纳武利尤单抗可用于PD-L1阳性者<sup>[48]</sup>。虽然多数临床试验并未纳入G-EAC等罕见的特殊类型,但基于G-EAC的高度恶性及对放疗相对不敏感,且多个免疫检查点抑制剂已获批相关适应证,如恩沃利单抗、替雷利珠单抗、斯鲁利单抗、普特利单抗等。因此建议,对于上述生物标志物阳性的复发或转移患者,在充分知情同意后可考虑免疫检查点抑制剂治疗。而同时靶向程序性死亡蛋白-



1(programmed death protein-1, PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)的卡度尼单抗已获批用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发性或转移性子宫颈癌的适应证,突破了生物标志物的局限,但在G-EAC中的疗效有待进一步探索。此外,有研究结果显示,与其他子宫颈癌腺癌相比,G-EAC中更常见人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)扩增,且多见于有卵巢转移和分期较晚的患者<sup>[49]</sup>,HER-2在G-EAC中的过表达和扩增与更差的PFS相关<sup>[50]</sup>。这提示抗HER-2单克隆抗体,如曲妥珠单抗等,或许对G-EAC是有效的,这可能是治疗G-EAC的潜在靶点之一。今后应以探索更多的针对分子病理特征的靶向治疗为方向,并鼓励参加临床试验,可能有望改善该病的预后。

## 9 预防、随访与预后

共识意见 19: HPV 疫苗的广泛接种,将使 UEA 在内的 HPV 相关型子宫颈癌的发生率在未来几十年内大幅下降。以高危型 HPV 检测作为初筛的策略,可能会遗漏最常见的非 HPV 相关型肿瘤 G-EAC 及其前驱病变。子宫细胞学和 MRI 的联合检查以及宫颈活检等应该是早期发现和诊断 G-EAC 的有效方法(推荐级别:2A类)。

共识意见 20: 要重视 LEGH 和 PJS 患者的管理。在后 HPV 疫苗时代,有必要考虑建立针对非 HPV 相关型子宫颈癌的预防、筛查和治疗等管理策略(推荐级别:2A类)。

### 9.1 预防

9.1.1 LEGH 的治疗 LEGH 和非典型 LEGH 都是 G-EAC 的前驱病变,尤其是后者与 G-EAC 的关系更为密切。重视其管理,可以阻止其进一步癌变。对于 LEGH,可根据患者年龄和生育状况,选择子宫锥形切除术、子宫全切除术或者密切随访;而非典型 LEGH 建议行子宫全切除术<sup>[14]</sup>。

9.1.2 PJS 的管理 PJS 与 G-EAC 关系密切,应重视对 PJS 患者的随访管理。(1)每年进行 1 次体格检查,注意特征性症状(腹/盆腔疼痛、阴道流血和阴道黏液样/水样分泌物)。(2)影像学检查(如 MRI)可作为常规筛查手段,临床医师应详细准确提供病史,以便影像医师对 PJS 高风险患者进行针对性的诊断。(3)必要时行宫颈活检术及宫颈管搔刮术。这些相对简便的干预措施有可能提高对 LEGH 等前驱病变的诊断价值,可能增加患者保留生育能力的机会。

9.2 随访与预后 治疗结束后的 2 年内每 2~4 个月复查 1 次;第 3~5 年内每 3~6 个月复查 1 次;第 6 年起每年复查 1 次。随访内容包括:妇科查体、宫颈/阴道残端细胞学检查、胸部 CT、血常规、生化、肿瘤标志物、盆腹腔超声/CT/MRI,必要时 PET-CT 等。

与 UEA 相比,G-EAC 呈高度侵袭性,易发生远处转移,治疗棘手,预后差,中位 OS 约为 2 年。G-EAC 的复发率更高,约为 40%(UEA 为 14.6%)<sup>[33]</sup>;5 年生存率更低,仅约 32%

(UEA 约为 70%)<sup>[2,9]</sup>。预后与肿瘤分期、是否子宫旁受侵、切缘情况、有无远处转移及治疗方法等因素有关。有研究发现,PD-L1 阳性的 G-EAC 患者比 PD-L1 阴性者预后更差(包括 PFS 和 OS),建议可将 PD-L1 作为 G-EAC 不良预后的相关标志物<sup>[51]</sup>。

## 10 结语

G-EAC 是一种罕见的子宫颈黏液腺癌,具有以下临床病理特征:高危型 HPV 阴性;症状和体征不典型,以阴道流血为主要症状,宫颈外观通常肥大,而无新生物可见;子宫细胞学阳性率低,即使是阴道镜检查,也多无异常发现,有必要改进筛查技术和工具,如细胞学的取材刷等。晚期患者由于常有卵巢转移,多表现为盆腔包块体征<sup>[6]</sup>。可伴有血清 CA125、CA19-9 值升高,MRI 具有较为特异的“宇宙征”(又称为“波斯菊花型”);病理组织学特征和免疫表型复杂、多变,分子遗传学方面也具有异质性,病理诊断仍是 G-EAC 最终确诊手段。G-EAC 生物学行为高度恶性、侵袭性强、易转移、易耐药、预后差,必须引起临床医生和病理医生的高度重视。提高对该病的认识和警惕,充分的术前评估和术中探查,结合精准的病理诊断,提高诊断率,这对于制定治疗方案和患者的预后都具有重要意义。寻找并发现诊断 G-EAC 的高特异性抗体是未来主要的诊断研究目标,探索更多针对分子病理特征的靶向治疗是颇具前景的治疗研究方向,也是实现 G-EAC 精准诊断、精准治疗的关键。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

主审专家:郎景和(中国医学科学院北京协和医院);马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院);孔北华(山东大学齐鲁医院)

执笔专家:张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);刘洋(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);王玉东(上海交通大学附属国际和平妇幼保健院);孟元光(中国人民解放军总医院第七医学中心);陈飞(中国医学科学院北京协和医院);石宇(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)

参与共识制定与讨论专家(按姓氏汉语拼音顺序):蔡红兵(武汉大学中南医院);蔡云朗(中南大学附属中大医院);曹冬焱(中国医学科学院北京协和医院);陈飞(中国医学科学院北京协和医院);陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院);程文俊(南京医科大学附属第一医院/江苏省人民医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);冯炜炜(上海交通大学附属瑞金医院);高雨农(北京大学肿瘤医院);郭红燕

(北京大学第三医院);哈春芳(宁夏医科大学总医院);纪妹(郑州大学第一附属医院);蒋芳(中国医学科学院北京协和医院);康山(河北医科大学第四医院/河北省肿瘤医院);孔北华(山东大学齐鲁医院);郎景和(中国医学科学院北京协和医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);李俊东(中山大学附属肿瘤医院);李小平(北京大学人民医院);梁志清(陆军军医大学第一附属医院);林安(福建省肿瘤医院);刘崇东(首都医科大学北京朝阳医院);刘红(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);刘洋(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);吕卫国(浙江大学医学院附属妇产科医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);孟元光(中国人民解放军总医院第七医学中心);米鑫(北京儿童医院顺义妇儿医院/北京顺义区妇幼保健院);曲海波(四川大学华西第二医院);曲芃芃(天津市中心妇产科医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);石宇(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);宋坤(山东大学齐鲁医院);宋磊(中国人民解放军总医院第一医学中心);汪辉(浙江大学医学院附属妇产科医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);王世军(首都医科大学宣武医院);王玉东(上海交通大学附属国际和平妇幼保健院);王泽华(华中科技大学同济医学院附属协和医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);谢咏(佛山市第一人民医院);熊光武(北京大学国际医院);杨红(空军军医大学西京医院);杨宏英(昆明医科大学附属三院/云南省肿瘤医院);杨隽钧(中国医学科学院北京协和医院);杨英捷(贵州医科大学附属肿瘤医院/贵州省肿瘤医院);余健(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);张晓玲(江西省妇幼保健院/南昌大学附属妇幼保健院);张燕(武汉大学人民医院);赵卫东(中国科技大学附属第一医院);朱琳(山东大学第二医院);朱滔(浙江省肿瘤医院)

秘书:彭立平(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);张杰(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)

## 参考文献

- [1] 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[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(2): 214-226.
- [2] Turashvili G, Park KJ. Cervical Glandular Neoplasia: Classification and Staging[J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12(2): 281-313.
- [3] 张国楠, 王登凤. 重视子宫颈胃型腺癌, 提高精准诊治水平[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(1): 25-28.
- [4] Park E, Kim SW, Kim S, et al. Genetic characteristics of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix[J]. Mod Pathol, 2021, 34(3): 637-646.
- [5] 王登凤, 张国楠, 石宇, 等. 子宫颈胃型腺癌 11 例临床分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(5): 431-437.
- [6] 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤专业委员会(学组). 子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识(2021年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(11): 1131-1136.
- [7] 王登凤, 石宇, 张杰, 等. 《子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识(2021年版)》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(2): 104-106.
- [8] Mikami Y. Gastric-type mucinous carcinoma of the cervix and its precursors - historical overview[J]. Histopathology, 2020, 76(1): 102-111.
- [9] 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.
- [10] Kurman R, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. Lyon: IARC Publications, 2014: 1-307.
- [11] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: female genital tumours [M]. Lyon: IARC Publications, 2020: 1-632.
- [12] 吕炳建, 石海燕, 邵颖, 等. 基于国际颈管腺癌标准与分类 286 例宫颈腺癌临床病理与预后分析[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(9): 1014-1019.
- [13] 宗丽菊, 成宁海, 张明, 等. Peutz-Jeghers 综合征伴子宫颈腺癌二例并文献复习[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(9): 630-632.
- [14] Miyamoto T, Kobara H, Shiozawa T. Biology and management of lobular endocervical glandular hyperplasia [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2022, 48(12): 3056-3067.
- [15] Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, et al. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(12): 1807-1815.
- [16] Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management[J]. Gut, 2010, 59(7): 975-986.
- [17] Li X, Qi Y, Zhang W, et al. Peutz-Jeghers syndrome with gastric-type mucinous endocervical adenocarcinoma and sex-cord tumor with annular tubules: A case report[J]. Front Med, 2023, 10: 1094839.
- [18] Peng WX, Kure S, Ishino K, et al. P16-positive continuous minimal deviation adenocarcinoma and gastric type adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 5877-5882.
- [19] Gordhandas SB, Kahn R, Sassine D, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix in patients with Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review of the literature with proposed screening guidelines[J]. Int J Gynecol Cancer, 2022, 32(1): 79-88.

- [20] Gupta S, Weiss JM, Axell L, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [EB/OL]. [2022-12-07] <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1436>.
- [21] Yeo MK, Bae GE, Kim DH, et al. Cytopathologic features of human papillomavirus-independent, gastric-type endocervical adenocarcinoma [J]. *J Pathol Transl Med*, 2022, 56(5): 260-269.
- [22] Pirog EC, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Gastric-type Adenocarcinoma of the Cervix: Tumor With Wide Range of Histologic Appearances [J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(1): 1-12.
- [23] 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' [J]. *Mod Pathol*, 2004, 17(8): 962-972.
- [24] Fulgione C, Raffone A, Travaglino A, et al. Diagnostic accuracy of HIK1083 and MUC6 as immunohistochemical markers of endocervical gastric-type adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 241: 154261.
- [25] McCluggage WG. Recent Developments in Non-HPV-related Adenocarcinomas of the Lower Female Genital Tract and Their Precursors [J]. *Adv Anat Pathol*, 2016, 23(1): 58-69.
- [26] Carleton C, Hoang L, Sah S, et al. A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(5): 636-644.
- [27] Yamanoi K, Ishii K, Tsukamoto M, et al. Gastric gland mucin-specific O-glycan expression decreases as tumor cells progress from lobular endocervical gland hyperplasia to cervical mucinous carcinoma, gastric type [J]. *Virchows Arch*, 2018, 473(3): 305-311.
- [28] Turashvili G, Morency EG, Kracun M, et al. Morphologic Features of Gastric-type Cervical Adenocarcinoma in Small Surgical and Cytology Specimens [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38(3): 263-275.
- [29] Takako K, Hoang L, Terinte C, et al. Trefoil Factor 2 (TFF2) as a Surrogate Marker for Endocervical Gastric-type Carcinoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2021, 40(1): 65-72.
- [30] Kiyokawa T, Hoang L, Pesci A, et al. Claudin-18 as a Promising Surrogate Marker for Endocervical Gastric-type Carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46(5): 628-636.
- [31] Nishio S. Current status and molecular biology of human papillomavirus-independent gastric-type adenocarcinoma of the cervix [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(4): 1106-1113.
- [32] 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.
- [33] Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix - An aggressive tumor with a poor prognosis: A multi-institutional study [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 13-19.
- [34] Talia KL, McCluggage WG. The developing spectrum of gastric-type cervical glandular lesions [J]. *Pathology*, 2018, 50(2): 122-133.
- [35] Lj G, Jiang W, Gui S, et al. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010, 110(2): 89-92.
- [36] Nakamura A, Yamaguchi K, Minamiguchi S, et al. Mucinous adenocarcinoma, gastric type of the uterine cervix: clinical features and HER2 amplification [J]. *Med Mol Morphol*, 2019, 52(1): 52-59.
- [37] Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(7): 1287-1296.
- [38] Ohya A, Kobara H, Miyamoto T, et al. Usefulness of the 'cosmos pattern' for differentiating between cervical gastric-type mucin-positive lesions and other benign cervical cystic lesions in magnetic resonance images [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(2): 745-756.
- [39] Kerwin CM, Markese M, Moroney MR, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix, gastric-type (GAS): a review of the literature focused on pathology and multimodality imaging [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2023, 48(2): 713-723.
- [40] Yoshino A, Kobayashi E, Tsuboyama T, et al. Novel Strategy for the Management of Cervical Multicystic Diseases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(5): 2964-2973.
- [41] 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 [J]. *Histopathology*, 2009, 54(2): 184-191.
- [42] 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.
- [43] Xu H, Chen Y, Zhou S, et al. Synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract (SMMN-FGT): A case report and literature review [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 25(2): 73.
- [44] Nishio S, Matsuo K, Nasu H, et al. Analysis of postoperative adjuvant therapy in 102 patients with gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: A multi-institutional study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(9): 2039-2044.



- [45] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. Cervical cancer, Version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [EB/OL]. [2020-10-02] [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical-poland.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical-poland.pdf).
- [46] Shimada M, Tsuji K, Shigeta S, et al. Rethinking the significance of surgery for uterine cervical cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2022, 48(3): 576-586.
- [47] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 385(20): 1856-1867.
- [48] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, et al. Cervical Cancer, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (NCCN Guidelines) [EB/OL]. [2022-12-22]. [https://nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf).
- [49] Shi H, Shao Y, Lu W, et al. An analysis of HER2 amplification in cervical adenocarcinoma: correlation with clinical outcomes and the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification [J]. J Pathol Clin Res, 2021, 7(1): 86-95.
- [50] Wang S, Zhou X, Niu S, et al. Assessment of HER2 in Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma and its Prognostic Significance [J]. Mod Pathol, 2023, 36(6): 100148.
- [51] Chen L, Lucas E, Zhang X, et al. Programmed death-ligand 1 expression in human papillomavirus-independent cervical adenocarcinoma and its prognostic significance [J]. Histopathology, 2022, 80(2): 338-347.

(2023-05-15 收稿)

读者·作者·编者

## 《中国实用妇科与产科杂志》订阅方法

《中国实用妇科与产科杂志》创刊于1985年,系全国性妇产科学术类期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊、中国期刊方阵双效期刊、中文核心期刊要目总览收录期刊、2020年第五届中国精品科技期刊。本刊以“发行量大,临床实用”为特色,深受广大读者欢迎和喜爱。本刊为月刊,每月2日出版,每册15元,全年180元。

订阅办法:

一、全国各地邮政局订阅:本刊为全国公开发行,各地邮政机构均可办理订阅手续。邮发代号:8-172。

二、中国邮政线上订阅:本刊已全面接入中国邮政线上订阅服务! 订阅渠道包括中国邮政报刊订阅网(<http://bk.11185.cn>)和“中国邮政”微信服务号,即时下单、轻松收刊。长按下方图片识别二维码进入订阅平台,依次选择投送地区、起订日期、截止日期、订购份数、加入购物车(或立即购买),根据提示操作,在中国邮政报刊系统注册后一键下单,网上结算支付。请牢记微信订阅的订单号(CNSI开头),以便必要时与客服更好地沟通。请准确填写联系电话和详细地址,具体到门牌号,以免投递失败造成不必要的麻烦。通过微信订阅后,投递服务由中国邮政承担,如需查询,请在“中国邮政”微信公众服务号中查询,也可拨打全国统一客服电话:11185—按9号键—按2号键。

三、通过本刊编辑部订阅:本刊已开通微信小程序支付功能(微信名称:实用医学杂志社,微信号:zgshyxzs),点击微信底部菜单“微官网”→“在线缴费”。进入界面后,点击“杂志订阅”,选择“中国实用妇科与产科杂志”,输入相关信息,即可购买杂志。

联系人及电话:秦老师,024-23866489

电子信箱:zhongguoshiyong@163.com



《中国实用妇科与产科杂志》编辑部