

# 特殊类型宫颈癌的相关研究进展

李悦, 冯子懿, 沈悦, 刘焱然

中国医科大学附属盛京医院妇产科, 辽宁 沈阳 110004

**摘要:** 宫颈鳞状细胞癌和宫颈腺癌是最常见的宫颈癌类型, 而宫颈腺癌中的微偏腺癌、印戒细胞癌、绒毛管状腺癌、透明细胞癌, 以及宫颈小细胞神经内分泌癌、宫颈原发黑色素瘤等是较为罕见的特殊类型宫颈癌。由于这些特殊类型的宫颈癌发病率较低, 临床表现缺乏特异性, 难以用常规筛查手段发现, 极易被漏诊与误诊, 从而延误患者治疗的最佳时机, 不利于其预后。近年来随着人们健康意识的提高, 筛查技术的进步, 罕见类型的宫颈癌发现逐渐增多, 通过相关文献的复习, 本文对较为常见的特殊类型宫颈癌的病因、诊断、治疗及预后的研究进展作一综述。

**关键词:** 宫颈癌; 微偏腺癌; 印戒细胞癌; 绒毛管状腺癌; 透明细胞癌; 小细胞神经内分泌癌; 黑色素瘤

**中图分类号:** R 737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)10-1417-05

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 最新研究数据表明, 在发展中国家, 宫颈癌的发病率 (18.2%) 与死亡率 (12.0%) 均占据女性恶性肿瘤的第二位, 仅次于乳腺癌<sup>[1]</sup>。近年来, 宫颈癌在我国的发病率逐年上升, 居我国女性生殖系统肿瘤的首位。中国作为世界上最大的发展中国家, 宫颈癌的研究防治工作已取得显著进步, 但由于特殊类型的宫颈癌发病率较低, 未能引起医患双方的重视, 极易被漏诊、误诊, 进而影响其治疗及预后。现对较为常见的特殊类型宫颈癌的相关研究进展作一综述。

## 1 特殊类型的宫颈腺癌

国际宫颈腺癌分类标准 (IECC) 将宫颈腺癌分为 5 种常见类型, 包括普通型 (人乳头状瘤病毒相关性腺癌, HPVA) (73%), 胃型 (非人乳头状瘤病毒相关腺癌, NHPVA) (10%), HPVA 黏液型癌 (9%, 包括肠型、黏液型癌 - 非特指类型癌、印戒细胞型等), 非特指类型 (包括绒毛管状腺癌, 中肾管腺癌, 子宫内膜样癌, 浆液性癌等) 及透明细胞型癌 (NHPVA)<sup>[2]</sup>。以下将选取特殊宫颈腺癌中较为常见的几种类型进行介绍。

### 1.1 宫颈微偏腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma, MDA)

MDA 是宫颈黏液腺癌胃型中的一种高度分化亚型, 既往被称作“恶性腺瘤”, 2014 年被 WHO 重新分类为微偏腺癌, 约占宫颈腺癌的 1%~3%<sup>[3]</sup>。MDA 的病因目前尚不明确, 作为胃型腺癌的亚型之一, 既往研究表明其与人乳头状瘤病毒 (HPV) 感染无关<sup>[4]</sup>; 可能与叶状宫颈内膜腺体增生 (lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH) 相关, LEGH 是一种局限于宫颈浅肌层, 具有叶状宫颈腺体结构的非侵袭性病变, 被认为是 MDA 的癌前病变, 但尚未经证实<sup>[5]</sup>; 此外, 约有 10% 的 MDA 患者伴有黑斑息肉 (Peutz-Jeghers) 综合征, 一种由 19 号染色体上抑癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶 (STK11) 突变导致的常染色体显性疾病, 此类患者在女性生殖道还可表现

为多种肿瘤, 如卵巢环状小管性索肿瘤等, 其预后往往较差<sup>[6]</sup>。

因 MDA 的表现类似于良性疾病, 所以诊断相对困难, 需根据临床症状, 妇科查体, 影像学以及细胞学检查综合判断<sup>[7]</sup>。MDA 的临床表现主要为阴道不规则流血、流液, 个别患者会伴有腹胀等。妇科查体可见宫颈肥大, 桶样外观。影像学超声常提示多发纳氏囊肿, 可伴有异型血管。组织病理学表现为胞质丰富, 呈透明样或淡嗜酸性染色。MDA 多为内生型肿瘤, 病灶常位于深处, 可至间质厚度 2/3 以上, 一般细胞学检查获得的往往是表层细胞, 不能反映其特征, 所以有学者认为活检组织切除的深度应 >5 mm, 或者锥切标本对于明确诊断更有意义<sup>[8]</sup>。此外, 免疫组织化学有助于 MDA 的诊断与鉴别, 类比胃型腺癌特征, 黏蛋白 (MUC)6、HIK1083、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、P53 在细胞中常表达阳性, 而雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、P16、MUC2、CA125 多表达为阴性<sup>[9]</sup>。

目前针对于 MDA 的治疗方案尚无统一标准, 多以手术治疗为首选, 具体方案与同期普通宫颈腺癌相似, 对伴有淋巴结及宫旁浸润, 或者晚期患者建议同步放化疗作为辅助治疗。该病的诊断时机、临床分期以及手术方案的选择都将影响 MDA 的预后, 研究表明伴有 STK11 基因突变的患者, 预后往往更差<sup>[9]</sup>。

### 1.2 宫颈原发印戒细胞癌 (primary cervical signet ring cell carcinoma, PCSRCC)

PCSRCC 2014 年被 WHO 认定为黏液腺癌的一种亚型, 常与宫颈内型、肠型腺癌共存<sup>[10]</sup>, 原发灶多为胃肠、乳腺、肺部、卵巢等部位, 由于宫颈范围小, 血运差, 纤维成分多, 与常见原发部位距离远, 所以转移癌并不常见。但也曾有病例报道, 某患者胃部原发印戒细胞癌手术治疗 11 年后, 在左侧卵巢及宫颈处发现复发转移灶<sup>[11]</sup>。

PCSRCC 的临床表现与常见类型宫颈癌相似, 主要为绝经后阴道异常出血, 个别晚期患者以肺栓塞起病, 同时 HPV18

型感染对提示 PCSRCC 有较高的临床意义<sup>[12]</sup>。病理学常常是诊断 PCSRCC 的金标准,因瘤细胞中黏液较多,常将细胞核挤到一侧,呈现新月形外观,酷似戒指,形态极具特征性并由此得名。相关研究报道,支持原发病灶的特征有:(1)存在 HPV 感染史。(2)同时有宫颈高级别鳞状上皮内病变的癌变或者原位腺癌浸润存在。(3)CT、MRI、PET-CT 等影像学检查排除其他部位的疾病。近年来,免疫组化常用于 PCSRCC 的诊断与鉴别。有研究表明,配对盒基因 8(PAX8)在宫颈腺癌与卵巢癌中表达呈阳性,在胃癌中则表达为阴性<sup>[13]</sup>;P16 阳性常常提示 HPV 感染的存在,对于辅助诊断有实际意义;ER、PR 在 PCSRCC 中多表达为阴性;细胞角蛋白(CK)20、尾型同源盒转录因子 2(CDX2)在大部分病例中为阴性表达;目前,CK7 阳性被认为是协助诊断 PCSRCC 最主要的免疫组化标记,近期有文献提示 CK7 是宫颈低度病变向高度病变进展的指标<sup>[14]</sup>。

PCSRCC 具有复发率高、进展期预后差、对放化疗不敏感的特点,影响复发的高危因素有手术切缘阳性、存在淋巴结转移及宫旁浸润等。针对其复发率高、二次手术并发症较少的特点,有研究认为对于首发以及复发患者,均应行手术治疗,且建议首次手术方案为机器人辅助腹腔镜根治性全子宫切除术(robot-assisted laparoscopic radical hysterectomy, RALRH),以减少出血量,缩短住院时间,减少手术切口相关的感染发生,为后续辅助治疗乃至再次手术治疗提供有利条件<sup>[15]</sup>。

**1.3 宫颈绒毛管状腺癌(villoglandular papillary adenocarcinoma, VPA)** VPA 最先由 Young 和 Scully 于 1989 年报道,后于 1994 年被 WHO 分类定义,属于宫颈腺癌的一种特殊类型,约占宫颈腺癌的 3.7%~4.8%<sup>[16]</sup>。其发病年龄较轻,患病人群多为育龄期女性。

既往研究表明,VPA 多与高危 HPV(16/18)感染、口服避孕药、妊娠次数相关,但仍存在争议<sup>[17]</sup>。宫颈 VPA 临床表现与其他类型宫颈癌相似,多数人表现为阴道不规则流血、阴道分泌物异常等。三大主要组织学特征包括细胞呈外生型增殖;结构呈乳头状或绒毛管状排列;分化程度高,异型性小<sup>[18]</sup>。其肿瘤细胞常局限于宫颈管浅层,较少侵犯神经管及周围组织,浸润深度通常小于 5 mm。在影像学方面,常规超声对病灶较小、无明显形态学改变者的诊断价值有限;CT 上多表现为与周围正常组织相等或稍低密度影;MRI 可观察评价肿块生长、浸润及转移情况,其较高的软组织分辨率在判断间质浸润深度方面有独特优势,有助于辅助临床诊断及分期<sup>[19]</sup>。对 VPA 病理组织进行免疫组化发现,Ki-67、P16、CEA 常呈高表达;P53、Vim、ER 的阳性表达也有助于辅助诊断,PR 则不常用于 VPA 的诊断<sup>[20]</sup>。

VPA 具有分化好、浸润深度浅、少有淋巴结转移等惰性行为特征,预后相对较好,少有复发<sup>[21]</sup>。鉴于其发病人群多为有生育要求的育龄期女性,所以 VPA 的治疗方案倾向于保守<sup>[22]</sup>,对于 I A2~II A1 期的患者,可行根治性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫;若有生育要求,可选择性行宫颈锥切术。对于卵巢是否保留的问题,仍存在较大争议。一些观点认为保留卵巢可以改善生活质量,但是安全性并不确定。近有 meta 分析表示,I B-II B 的腺癌卵巢转移的风险高于鳞状细胞

癌,所以对于 I B 及以上分期的患者,术式选择应谨慎,行双侧输卵管及卵巢切除更为安全,具体方案需要更大的前瞻性研究印证<sup>[23]</sup>。

**1.4 宫颈透明细胞腺癌(clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix, CCAC)** CCAC 是一种罕见且极具特征性的宫颈腺癌,特征性主要体现在发病年龄和病因上。其发病年龄存在双峰,第一个高峰年龄为 17~37 岁,病因多为胎儿期的二甲基己烯雌酚(DES)暴露。DES 是第一个口服活性非甾体类合成雌激素,早期常用于妊娠期妇女预防流产及并发症<sup>[24]</sup>,随着相关研究的进行,发现 DES 使用者所生的女婴日后有极高风险患阴道及 CCAC,且生殖道鳞癌的患病风险也随之增加<sup>[25]</sup>。但也有个案报道,即便没有 DES 暴露史,仍有儿童诊断为 CCAC,病因有待探究<sup>[26]</sup>。CCAC 的第二个发病高峰年龄为绝经后妇女,多无 DES 暴露史,致病因素尚不明确,有研究认为可能与子宫颈内膜异位症有关<sup>[27]</sup>。此外,有研究认为高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染并不是主要病因,而 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)基因的过度表达、外环境的影响等可能是相关的致病因素。

CCAC 常见的临床表现有不规则阴道流血、流液等,晚期患者可伴有腹痛、发热、盆腔包块等不适症状。CCAC 多起源于苗勒管上皮,有向子宫内方向分化的倾向,大部分肿瘤直径 <4 cm,以内生浸润型为主,妇科查体对于早期患者常无阳性发现,尤其对无性生活的青少年患者,因不便行经阴道检查,极易误诊或漏诊。镜下观察,瘤体多由多角型、鞋钉样细胞组成,呈乳头状排列;细胞质呈透明状,嗜酸性染色。根据瘤细胞的排列可分为管状囊性癌、乳头状癌、实质性癌。

免疫组化方面,研究表明 CK7、CA125 和 CA199 的检测对 CCAC 的诊断、治疗和预后肯定的临床价值<sup>[28]</sup>;肝细胞核因子(HNF)1 $\beta$ , napsin A、ER、PR、p53 可用于 CCA 与其他类别宫颈癌的鉴别<sup>[29]</sup>;有个案报道发现肿瘤细胞中错配修复蛋白(MSH6)不染色,提示错配修复通路异常,此类患者常伴有 Lynch 综合征<sup>[30]</sup>。

CCAC 的临床症状出现相对较早,易被早期诊断,基于鳞状细胞癌和普通腺癌的治疗经验,早期进行手术为主要的治疗方式,多采用广泛子宫切除加盆腔淋巴结切除和(或)腹主动脉旁淋巴结切除术,对于晚期及不能手术者多采用放疗和(或)化疗方案。部分局部晚期患者,可先行新辅助化疗,以提高手术切除率和放疗敏感度。对于早期渴望保留生育功能的 CCAC 患者,经严格筛选,可根据其个体化考虑行根治性宫颈切除或宫颈锥切术,但易增加流产及早产的风险。对于早期幼女患者,可行根治性宫颈切除术(即宫颈广泛切除术+盆腔淋巴结清扫术),术后单纯辅以化疗<sup>[31]</sup>。影响预后的因素主要有:病灶大小,临床分期,间质浸润与淋巴转移情况,以及核异型性<sup>[32]</sup>。相关研究表明,对比有 DES 暴露与无 DES 暴露的病例,只有前 5 年的生存率显著不同,但 DES 相关的患者死亡风险在各年龄段均较正常人高,所以,对于存在 DES 暴露史的患者,仍应注意术后随访<sup>[33]</sup>。

**2 宫颈小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix, SCNEC)**

SCNEC 是一种罕见类型的宫颈癌,在所有宫颈癌中占比

约为 2% ~ 5%<sup>[34]</sup>, 发病率仅为 0.31% ~ 3%<sup>[35]</sup>, 且多发生于育龄期女性。相比于宫颈鳞癌和腺癌, SCNEC 侵袭性更强, 甚至早期就发生淋巴结及胸腹部远处转移, 恶性程度极高<sup>[36]</sup>。以往研究报道 SCNEC 的 5 年生存率最高为 51%<sup>[37]</sup>。

多数 SCNEC 患者临床症状表现为不规则阴道流血, 或伴有盆腔压痛感, 易被误诊为子宫颈肌瘤或者低分化鳞癌。通常患者 HPV18 检查为阳性, 但是细胞学检查为阴性, 术前诊断率低, 仅为 34.2%<sup>[38]</sup>。在免疫组化方面, 神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经内分泌组织中特有的蛋白酶, 在 SCNEC 中常表现为阳性<sup>[39]</sup>; 突触素(SYN)是存在于神经元突触前囊泡膜的一种钙结合蛋白, 常用于标记神经内分泌肿瘤; CD56 在 SCNEC 中表达多呈阳性, 但是缺乏特异性; 嗜铬素 A (CGA) 在几乎所有的神经内分泌肿瘤中均可检测到, 可用于辅助诊断<sup>[40]</sup>。此外, 由于宫颈小细胞癌与小细胞肺癌的病理特点和免疫表型十分相似, 可以借助相似的蛋白表达进行诊断, 如脑型肌酸激酶(CKB)及牛痘相关激酶 1(vaccinia-related kinase 1, VRK1)蛋白<sup>[41]</sup>。

借鉴小细胞肺癌的治疗方法探索 SCNEC 的治疗方案, 经证实, 化疗为小细胞癌的有效治疗方法, 可以提高患者生存率。既往研究表明即便是早期 SCNEC 患者, 化疗对于控制转移也有重要的临床意义, 现对于宫颈小细胞癌患者多采取手术 + 化疗方案。至于放疗对于 SCNEC 的疗效及最佳剂量尚未能确定, 甚至有学者认为初期的放疗会降低患者生存率<sup>[42]</sup>, 仍需大量的临床资料及多中心研究探索相关治疗方法。

SCNEC 侵袭性强, 可直接弥漫性浸润宫颈基质, 淋巴管侵犯和淋巴结转移的相关发生率明显高于其他宫颈肿瘤, 易早期转移及复发; Ki-67 作为一种增殖细胞相关的核抗原, 值越高提示肿瘤细胞增殖越快, 恶性程度越高, 而 SCNEC 的 Ki-67 指数达到 80% 以上, 表明恶性程度极高<sup>[40]</sup>。影响预后的因素有: FIGO 高分期, 肿瘤体积大, 伴有淋巴结转移(LNM 阳性)及淋巴血管间隙转移(LVSI 阳性), 伴有宫旁浸润(PI 阳性), 间质侵入深度(DSI) > 2/3 等。相关 Meta 分析证明, 40% 的宫颈小细胞癌死亡病例发生在诊断后的第 2 年, 30% 在第 3 年; > 1/2 患者在诊断后第 2 年复发; 10% 的疾病在诊断后 2 ~ 5 年内进展, 所以在 SCNEC 诊断后第 2 ~ 3 年内应密切关注患者病情的转移、进展情况<sup>[43]</sup>。

### 3 宫颈原发性黑色素瘤(primary malignant melanoma of the cervix, PMMC)

女性生殖道黑色素瘤多发生在阴道或者外阴, 很少在宫颈, 所以 PMMC 是一种极其罕见的肿瘤<sup>[44]</sup>, 主要起源于基底的黑色素细胞, 约占生殖道黑色素瘤的 9% ~ 13%。宫颈血供有限, 纤维间质丰富, 不能提供肿瘤细胞理想的生长环境, 不易成为转移位点<sup>[45]</sup>, 但 PMMC 具有高度侵袭性, 易局部复发, 常在 2 年内发生转移<sup>[46]</sup>。病因可能与放射接触、种族及遗传因素有关, 大多数皮肤黑色素瘤常伴有 NRAS 和 BRAF 基因的突变。

PMMC 常见于绝经后女性, 临床表现并无特异性, 患者多

于病灶溃烂增大, 引起异常流血时就诊发现, 或在体检中意外发现病情。妇科查体见病灶多呈外生性生长, 可呈息肉、菜花状或结节状改变, 或伴有黑色、暗红色的色素沉着, 对于无明显色素的病灶, 需与其他低分化鳞状癌、肉瘤、淋巴瘤相鉴别。PMMC 的镜下表现千差万别, 出现不常见的宫颈肿瘤表现时, 可考虑黑色素瘤作为鉴别诊断<sup>[47]</sup>。在临床表现和病理镜检难以确诊 PMMC 的情况下, 可借助免疫组化方法协助诊断, S-100 是一种明确且敏感的黑色素瘤标记物, 94% ~ 100% 的宫颈黑色素瘤, 无论原发或是转移, 均不同程度表达 S-100; HMB-45 对黑色素瘤有高度特异性, 但敏感度较差; Melan-A 特异性与敏感性均较高; P16、Ki-67 也常用于辅助诊断黑色素瘤<sup>[48]</sup>。Lim 等<sup>[49]</sup>提出, 宫颈黑色素瘤的特征有: 色素沉着, 不确定的组织学形态, 细胞角蛋白/上皮免疫染色完全缺失; 存在 Paget 样的上皮成分, 以及存在其他部位的黑色素瘤病史。

由于 PMMC 发病率极低, 对于放化疗均不敏感, 目前尚无系统规范的治疗方案, 仍以手术为主要的治疗手段。国内外学者认为, 干扰素(IFN)适用于 II 期或已有淋巴结转移的 III 期恶性黑色素瘤患者。近年来, 靶向免疫治疗成为研究重点, 可作为新疗法应用于 PMMC 患者, 其多通过 BRAFV600 抑制 MAPK 通路, 抑制免疫检查点起效<sup>[50]</sup>。

相比于皮肤黑色素瘤, 生殖道黑色素瘤的预后更差, 5 年生存率仅为 5% ~ 32.3%。不良的预后因素有肿瘤分期高、切缘阳性、妊娠状态等。妊娠期女性激素分泌增多、机体免疫力下降, 而肿瘤中雌孕激素受体常为阴性, 激素变化对黑色素瘤肿瘤细胞有直接影响, 所以妊娠可认为是 PMMC 的一个独立危险因素。

### 4 其他特殊类型的宫颈癌

除了以上介绍的几种较为常见的特殊宫颈癌类型, 还有其他尚未提及的类型, 例如: 宫颈腺癌中的中肾管腺癌, 子宫内膜样癌, 浆液腺癌; 发病于特殊部位, 受首次手术影响较大的宫颈残端癌<sup>[51]</sup>; 发生在宫颈部位, 形态学特点与鼻咽未分化癌相似的宫颈淋巴上皮瘤样癌(LELC)<sup>[52]</sup>等多种罕见类型宫颈癌, 在此不一一详述。

### 5 结语

特殊类型宫颈癌发病率较低, 临床数据较少, 加之缺乏特异性的临床表现, 细胞学与病毒检出率低, 往往易被忽视。对于这些特殊病理类型宫颈癌的诊断及治疗, 目前仍缺乏大样本量的循证医学证据支持, 多依照同期别普通宫颈鳞癌或腺癌的方案进行诊疗。在临床工作中, 若遇到常规宫颈癌检测为阴性而具有类似临床表现的患者, 应考虑到存在特殊类型宫颈癌的可能, 同时应借助影像学及免疫组化进行鉴别诊断, 尽可能做到早发现、早治疗。医务工作者也有义务做好日常宣教工作, 以便更好地防治宫颈恶性肿瘤, 降低总体病死率。总之, 对于特殊类型宫颈癌的临床研究与探索, 仍有很长的路要走。

### 参考文献

[1] 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 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394 - 424.
- [2] 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.
- [3] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014: 649 - 650.
- [4] 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.
- [5] Omori M, Kondo T, Nakazawa K, et al. A case of endocervical minimal deviation adenocarcinoma with varicolored cytopathologic features on Pap smear [J]. *Diagn Cytopathol*, 2018, 46 (8): 702 - 706.
- [6] Lee MH, Kim ES, Choi MC, et al. Minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the uterine cervix; clinicopathological analysis of 17 cases [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61 (5): 590 - 597.
- [7] Stoehr A, Nann D, Staebler A, et al. Difficulties in diagnosis of a minimal deviation adenocarcinoma of uterine cervix diagnosed postoperatively: brief communication and literature review [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300 (4): 1029 - 1043.
- [8] 袁修学, 袁静萍, 阎红琳, 等. 子宫颈微腺癌 4 例临床病理分析 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35 (6): 725 - 727.
- [9] 王遥. 非 HPV 感染相关宫颈腺癌的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45 (1): 60 - 65.
- [10] Wang YC, Yu YL, Fan CW, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the cervix; a case report with review of the literature [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57 (6): 862 - 866.
- [11] Watanabe M, Hasegawa K, Kanamori A, et al. Late recurrence of gastric cancer in the ovary and uterine cervix [J]. *Int Cancer Conf J*, 2016, 5 (4): 206 - 213.
- [12] 蒋建发, 邓新粮, 薛敏. 宫颈印戒细胞癌合并透明细胞癌 1 例报告并文献复习 [J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47 (4): 368 - 370.
- [13] Liang L, Zheng WX, Liu JS, et al. Assessment of the utility of PAX8 immunohistochemical stain in diagnosing endocervical glandular lesions [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140 (2): 148 - 152.
- [14] Sal V, Kahramanoglu I, Turan HS, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the cervix; a case report and review of the literature [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2016, 21: 1 - 5.
- [15] Hamada K, Baba T, Takaori A, et al. Primary signet ring cell carcinoma of uterine cervix and related disease; two case reports and a review [J]. *Int Cancer Conf J*, 2019, 8 (4): 157 - 163.
- [16] Zhao LP, Xu TM, Cui MH, et al. A retrospective review of 11 cases of villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix and a review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11 (3): 2164 - 2168.
- [17] Zhou QY, Chen HY, Yang SM, et al. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix; a report of 4 cases and a review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11 (1): 837 - 841.
- [18] Salek G, Lalya I, Rahali DM, et al. Villoglandular papillary adenocarcinoma; case report [J]. *Pan Afr Med J*, 2016, 25: 232.
- [19] 张毅, 黄波, 罗娅红, 等. 宫颈绒毛管状腺癌的影像学表现及临床因素分析 [J]. *肿瘤影像学*, 2018, 28 (3): 173 - 178.
- [20] Huang ZY, Zhang SS, Zhang YZ, et al. The clinicopathologic and immunohistochemical features of villoglandular adenocarcinoma of uterine cervix [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2018, 61 (4): 549.
- [21] Guo P, Liu P, Yang J, et al. Villoglandular adenocarcinoma of cervix: pathologic features, clinical management, and outcome [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3955 - 3961.
- [22] 郑国轩, 李书勤. 宫颈绒毛管状腺癌 1 例并文献复习 [J]. *皖南医学院学报*, 2016, 35 (1): 99 - 101.
- [23] Ju UC, Kang WD, Kim SM. Is the ovarian preservation safe in young women with stages I B- II A villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix? [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29 (4): e54.
- [24] Huo DZ, Anderson D, Palmer JR, et al. Incidence rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix; update after 40-year follow-up [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146 (3): 566 - 571.
- [25] Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJM, et al. Risk of cervical intra-epithelial neoplasia and invasive cancer of the cervix in DES daughters [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144 (2): 305 - 311.
- [26] Andi Asri AA, Lim BK, Lim YK, et al. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in a ten-year-old girl without prenatal diethylstilbestrol exposure [J]. *Singap Med J*, 2016, 57 (8): 470.
- [27] Hashiguchi M, Kai K, Nishiyama S, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix presented as a submucosal tumor arising in a background of cervical endometriosis [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 37 (1): 88 - 92.
- [28] 胡瑞, 侯文静, 张梦真. 宫颈透明细胞癌 13 例临床分析 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46 (2): 146 - 149.
- [29] Ju BH, Wang JM, Yang B, et al. Morphologic and immunohistochemical study of clear cell carcinoma of the uterine endometrium and cervix in comparison to ovarian clear cell carcinoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 37 (4): 388 - 396.
- [30] Mukonoweshuro P, Mcluggage WG. Clear Cell Carcinoma of the Cervix With Choriocarcinomatous Differentiation; Report of an Extremely Rare Phenomenon Associated With Mismatch Repair Protein Abnormality [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36 (4): 323 - 327.
- [31] 胡晓嵘, 吴玉梅. 宫颈透明细胞癌诊治新进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16 (12): 35 - 37.
- [32] Tantitamit T, Hamontri S, Rangsitranakul 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.
- [33] Huo D, Anderson D, Herbst AL. Follow-up of Patients with Clear-Cell Adenocarcinoma of the Vagina and Cervix [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (18): 1746 - 1748.
- [34] Roy S, Ko JJ, Bahl G. Small cell carcinoma of cervix; a population-based study evaluating standardized provincial treatment protocols [J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2019, 27: 54 - 59.
- [35] Pan L, Liu R, Sheng X, et al. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix in Pregnancy; A Case Report and Review [J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2019, 2019: 8028459.
- [36] Lee EJ, Hwang J, Kim DW. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix with pancreatic metastasis; a case report and a re-

- view of the literature [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39 (4): 573 - 575.
- [37] Chen TC, Huang HJ, Wang TY, et al. Primary surgery versus primary radiation therapy for FIGO stages I - II small cell carcinoma of the uterine cervix: a retrospective Taiwanese Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(3): 468 - 473.
- [38] Yuan L, Jiang HY, Lu Y, et al. Prognostic factors of surgically treated early-stage small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(7): 1315 - 1321.
- [39] Naito A, Taguchi S, Nakagawa T, et al. Prognostic significance of serum neuron-specific enolase in small cell carcinoma of the urinary bladder [J]. *World J Urol*, 2017, 35(1): 97 - 103.
- [40] 周庭庆, 吴海燕, 李国苗. 14 例宫颈小细胞神经内分泌癌临床病理分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(19): 3483 - 3486.
- [41] Egawa-Takata T, Yoshino K, Hiramatsu K, et al. Small cell carcinomas of the uterine cervix and lung: proteomics reveals similar protein expression profiles [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(9): 1751 - 1757.
- [42] Zhou J, Wu SG, Sun JY, et al. Clinicopathological features of small cell carcinoma of the uterine cervix in the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40425 - 40433.
- [43] Xu F, Ma J, Yi H, et al. Clinicopathological Aspects of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: a Multicenter Retrospective Study and Meta-Analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3): 1113 - 1122.
- [44] Sun H, Chen Y, Chen Y, et al. Primary malignant melanoma of the cervix: 14 cases and literature overview [J]. *Melanoma Res*, 2018, 28(6): 578 - 585.
- [45] Shachner TR, Van Meter SE, Van Meter MD. Metastatic melanoma of the uterine cervix diagnosed on cervical Pap smear: case report and literature review [J]. *Diagn Cytopathol*, 2018, 46(12): 1045 - 1049.
- [46] Bhargava S, Mogra N, Goyal N. Primary malignant melanoma of uterine cervix [J]. *J Obstet Gynecol India*, 2014, 64(S1): 132 - 133.
- [47] Ferraioli D, Lamblin G, Mathevet P, et al. Genital melanoma: prognosis factors and treatment modality [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(5): 1037 - 1045.
- [48] Yin C, Yang A, Zhang Y, et al. Primary Cervical Malignant Melanoma: 2 Cases and a Literature Review [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38(2): 196 - 203.
- [49] Lim KH, Tay SK, Ng AX, et al. Primary melanoma of the uterine cervix: a case report, with key points on recognition and pathological diagnosis [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21(1): e1 - e4.
- [50] Kim MS, Choi CH, Kim TJ, et al. Primary malignant melanoma of the uterine cervix treated with pembrolizumab after radical surgery: a case report and literature review [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61(4): 524 - 528.
- [51] Nai GA, Bazan A, Rocha CA, et al. Postpartum genital melanoma—a case report [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2018, 40: 163 - 167.
- [52] 王俊微, 陈俊宇, 赵淑华. 宫颈残端癌的致病因素研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2): 355 - 357.
- [53] 张静文, 谷春会, 徐影, 等. 宫颈淋巴上皮瘤样癌的研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(11): 1802 - 1804.

收稿日期: 2020-01-23 修回日期: 2020-03-09 编辑: 石嘉莹

(上接第 1416 页)

- [25] Shah S, Mudireddy M, Hanson CA, et al. Marked elevation of serum lactate dehydrogenase in primary myelofibrosis: clinical and prognostic correlates [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(12): 657.
- [26] Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1861 - 1869.
- [27] Tefferi A, Vannucchi AM. Genetic risk assessment in myeloproliferative neoplasms [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(8): 1283 - 1290.
- [28] Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 601 - 612.
- [29] Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1 [J]. *Leukemia*, 2010, 24(6): 1128 - 1138.
- [30] Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele [J]. *Blood*, 2009, 114(8): 1477 - 1483.
- [31] 郦梦云, 晁红颖, 孙爱宁, 等. 单中心 1 648 例 Ph 染色体阴性慢性骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2、CALR 及 MPL 基因突变的临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(4): 295 - 300.
- [32] 邢学仰, 冯志金, 苏永忠, 等. BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2、CALR、MPL 基因突变的临床分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(2): 98 - 102.
- [33] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(25): 2379 - 2390.
- [34] Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26): 2477 - 2487.
- [35] Tefferi A, Pardhanani A, Lim KH, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2009, 23(5): 905 - 911.
- [36] Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2014, 123(14): 2220 - 2228.
- [37] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2209 - 2221.

收稿日期: 2020-02-17 修回日期: 2020-03-07 编辑: 石嘉莹