

子宫颈透明细胞癌合并双侧卵巢透明细胞癌1例

张雅璇^{1*#}, 孙安邈^{1*}, 章玲玲², 张 扬¹

¹山东大学妇儿与生殖健康研究院, 生殖医学与子代健康全国重点实验室, 山东 济南

²山东大学齐鲁医院妇产科, 山东 济南

收稿日期: 2025年3月24日; 录用日期: 2025年4月19日; 发布日期: 2025年4月24日

摘 要

目的: 探讨子宫颈透明细胞癌(Clear cell cervical adenocarcinoma, CCAC)的临床特征, 提高临床医师对该病的认识。特别是对于年轻患者, 应警惕其高度侵袭性, 重视早期诊断和综合治疗, 以改善患者预后。方法: 本文报道山东大学齐鲁医院收治的1例21岁特发性子宫颈透明细胞癌合并双侧卵巢透明细胞癌患者, 分析其临床表现、影像学及病理学特征、诊断及治疗经过, 并结合既往文献进行回顾与总结。结论: CCAC是一种罕见且高度侵袭性的子宫颈腺癌, 在年轻女性中较少见, 且与人乳头瘤病毒(HPV)感染无明显相关性。临床上对于不明原因的异常阴道流血、子宫颈肿物或盆腔包块的年轻患者, 应提高警惕, 尽早行影像学及病理学检查, 以实现早发现、早诊断、早治疗。此外, 未来仍需进一步探索CCAC的分子机制及最佳治疗策略, 以优化个体化治疗方案, 提高患者长期生存率。

关键词

子宫颈透明细胞癌, 己烯雌酚, 病例报告

A Case of Cervical Clear Cell Carcinoma Concurrent with Bilateral Ovarian Clear Cell Carcinoma

Yaxuan Zhang^{1*#}, Anmiao Sun^{1*}, Lingling Zhang², Yang Zhang¹

¹State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Institute of Women, Children and Reproductive Health, Shandong University, Ji'nan Shandong

²Department of Obstetrics and Gynecology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan Shandong

Received: Mar. 24th, 2025; accepted: Apr. 19th, 2025; published: Apr. 24th, 2025

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张雅璇, 孙安邈, 章玲玲, 张扬. 子宫颈透明细胞癌合并双侧卵巢透明细胞癌 1 例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2707-2714. DOI: 10.12677/acm.2025.1541231

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics of clear cell carcinoma of the cervix and enhance clinicians' awareness of this disease. Particular attention should be given to its highly aggressive nature in young patients, emphasizing the importance of early diagnosis and comprehensive treatment to improve prognosis. **Methods:** This study reports a case of a 21-year-old patient diagnosed with idiopathic CCAC concurrent with bilateral ovarian clear cell carcinoma, treated at Qilu Hospital of Shandong University. The patient's clinical presentation, imaging and pathological characteristics, diagnostic process, and treatment course were analyzed. A review of relevant literature was also conducted for further discussion. **Conclusion:** CCAC is a rare and highly aggressive subtype of cervical adenocarcinoma, with low prevalence in young women and no significant correlation with human papillomavirus infection. Clinicians should remain vigilant when encountering young patients presenting with unexplained abnormal uterine bleeding, cervical masses, or pelvic tumors, and should promptly conduct imaging and pathological evaluations to facilitate early detection, accurate diagnosis, and timely intervention. Furthermore, future research should focus on elucidating the molecular mechanisms underlying CCAC and optimizing therapeutic strategies to improve individualized treatment plans and enhance long-term survival outcomes.

Keywords

Clear Cell Carcinoma of the Cervix, Diethylstilbestrol, Case Report

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例资料

患者 21 岁, 无性生活史, 因“发现子宫颈占位 1 年, 盆腔包块 4 天”于 2025-2-11 入院。

患者 2 年前无明显诱因出现月经淋漓不尽, 量同月经期第 5 天经量, 色黑, 持续 1 年, 遂于 2024.1.8 于当地医院就诊, 行妇科超声示: 子宫颈处可见一范围约 $4.1 \times 3.4 \times 3.1$ cm 低回声, 内回声均质, CDFI 未见血流信号, 双附件未见明显异常。盆腔 MRI 示: 子宫颈 $2.8 \times 3.5 \times 5.2$ cm 异常信号, 建议进一步检查; 予以益母草止血治疗, 症状有所缓解, 后患者未继续就诊。

1 个月前患者自觉腹胀, 伴右下腹间断性刺痛, 遂于 2025.2.7 就诊于外院, 妇科超声示: 子宫颈轮廓不清, 子宫颈区及阴道上段探及范围约 6.5×3.7 cm 实性低回声, 无明显边界, 回声尚均质, CDFI: 低回声内可见丰富动静脉血流信号, 动脉 RI: 0.64。左侧卵巢大小约 3.7×2.6 cm, 内探及大小约 2.7×2.7 cm 囊实性包块, 实性部分约 1.0×1.0 cm, 边界清, 形态规则, CDFI: 实性部分未探及明显血流信号。右侧卵巢未探及。子宫右上方探及范围约 13.5×9.4 cm 囊实性团块, 边界清, 形态不规则, 囊性部分透声欠佳, 可见多个分隔, 实性部分回声欠均质, CDFI: 实性部分可探及较丰富动静脉血流信号, 动脉频谱呈低阻, RI: 0.39。腹腔内探及液性游离暗区, 右侧腹深约 8.8 cm, 左侧腹深约 7.5 cm, 盆腔内探及游离液性暗区, 较深处约 2.3 cm。

为求进一步诊治, 就诊于我院, 妇科查体: 腹部直肠诊示子宫颈可扪及肿物, 直径约 4 cm, 质软; 右附件区扪及直径约 14 cm 包块, 轻度压痛, 活动度差; 左附件区扪及直径约 5 cm 包块, 活动度差; 双侧骶韧带增粗。

实验室检查: 血常规示白细胞计数 $5.93 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比率 73.9%, 血红蛋白 113 g/L, 血小板计数 $312 \times 10^9/L$ 。凝血功能示 D-二聚体 $5.20 \mu g/ml$, 纤维蛋白原 6.15 g/L。肿瘤标志物: CA125: 562 U/ml, SCC: 1.140 ng/ml, CA199: <2.00 U/ml, AFP: 0.97 ng/ml, CEA: 1.67 ng/ml。

妇科超声示(见图 1): 子宫颈部及阴道上段探及范围约 $6.3 \times 4.0 \times 3.4$ cm 低回声包块, 形态欠规则, 内探及丰富血流信号。左附件区探及大小约 4.5×3.1 cm 囊实性包块, 形态欠规则, 以囊性成分为主, 囊性成分内见范围约 1.0×0.9 cm 偏强回声凸起, 实性成分范围约 2.5×1.5 cm, 内探及血流信号。盆腔偏右侧探及范围约 $14.7 \times 9.7 \times 6.4$ cm 囊实性包块, 以囊性成分为主, 囊性成分内可见细密光点回声, 内见多发分隔, 隔上探及多发偏强回声凸起, 内探及血流信号。盆腹腔探及游离液性暗区, 内透声差, 较深处约 9.2 cm。

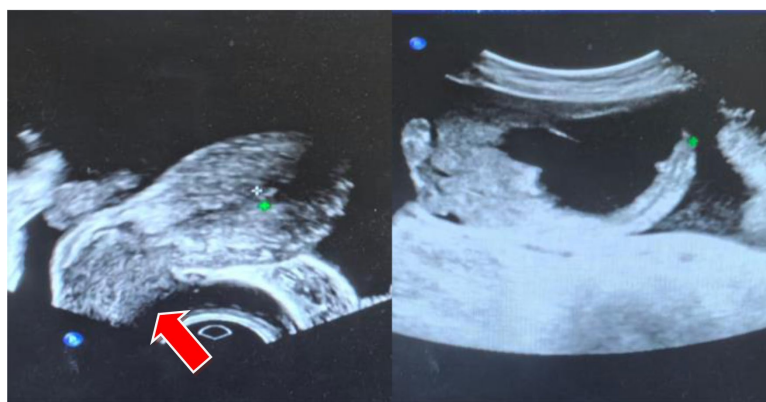


Figure 1. Gynecological ultrasound
图 1. 妇科超声

盆腔 MRI(见图 2): 双侧卵巢囊实性肿块(右侧大, 长径约 14 cm; 左侧长径约 3.7 cm), 右侧呈多房囊实性, 分隔及壁结节 DWI 高信号, 增强扫描可见强化, 边缘不整, 边界不清, 交界性或恶性上皮来源肿瘤(黏液性); 子宫颈见不规则软组织信号, 长径约 7.1 cm, DWI 高信号, 增强扫描可见强化, 累及阴道上 2/3 (拟分期 IIA2)。

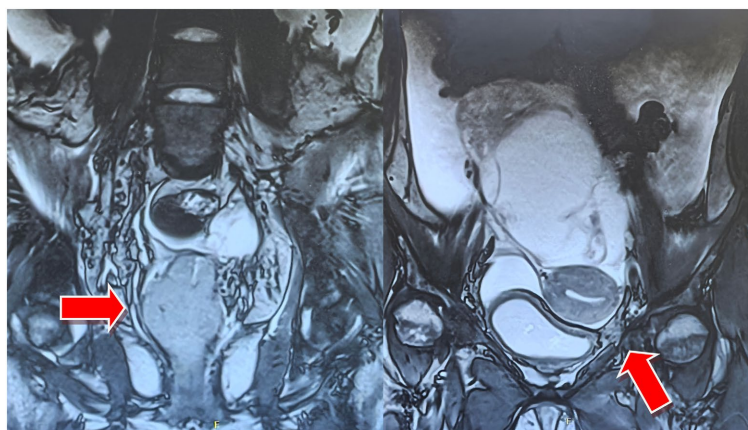


Figure 2. Pelvic MRI
图 2. 盆腔 MRI

胸腹盆 CT(见图 3): 盆腔见囊实性占位, 形态不规则, 轴位最大截面积约 $11.9 \text{ cm} \times 7.8 \text{ cm}$, 增强扫描实性部分中等程度不均质强化, 病变分别与双侧附件分界不清, 双侧卵巢显示不清。子宫颈增粗, 增

强扫描其内呈团块状低强化区, 轴位最大截面积约 $5.0\text{ cm} \times 4.3\text{ cm}$, 边界欠清晰。腹膜后见小淋巴结。腹、盆腔见液性密度, 腹膜及网膜略厚, 网膜脂肪浑浊。



Figure 3. Pelvic CT
图 3. 盆腔 CT

于 2025.2.13 行经广泛子宫 + 双附件 + 大网膜部分切除+盆腔淋巴结清扫术 + 腹主动脉旁淋巴结清扫术。术中见: 腹腔内大量淡黄色腹水, 约 3000 ml。右卵巢囊实性增大, 直径约 15 cm, 表面见直径约 2 cm 自发性破口。左卵巢增大, 直径约 5 cm。子宫前位, 正常大小, 子宫颈增粗约 $6 \times 5 \times 4\text{ cm}$, 质糟脆, 阴道前壁上段增粗, 双侧盆腔及腹主动脉旁均见增大融合质硬淋巴结, 肝、脾、胃、肠、横膈及大网膜未见明显异常。切除右侧附件及部分左侧卵巢, 送快速病理示: (左侧卵巢及右侧附件)查见异型明显细胞巢, 符合低分化腺癌, 不排除透明细胞癌, 待常规病理确诊。切除子宫颈表面病灶, 送快速病理示: (子宫颈)查见异型明显细胞巢, 符合恶性肿瘤, 考虑低分化癌, 倾向低分化腺癌, 待常规病理及免疫组化确诊。

术后常规病理(见图 4): (子宫颈)透明细胞癌, 术中送检破碎肿瘤总体积 $6 \times 6 \times 2.7\text{ cm}$, 常规送检标本肿瘤切面积 $4.5 \times 1\text{ cm}$, 浸润子宫颈间质深度约 60%, 累及子宫体下段肌层深度约 20%, 查见广泛脉管内癌栓, 癌栓累及子宫下段肌层全层; 未累及阴道穹隆; 右宫旁组织查见癌, 左宫旁组织及阴道壁断端未查见癌。增殖期子宫内膜。左、右卵巢及左、右输卵管间质均查见癌及脉管内癌栓。左侧骶韧带病变组织查见癌; 右侧骶韧带病变组织及大网膜组织未查见癌。左侧盆腔淋巴结 9 枚, 其中 7 枚查见转移癌 (7/9); 右侧盆腔淋巴结 12 枚 (12/12) 及腹主动脉旁淋巴结 7 枚 (7/7) 均查见转移癌。

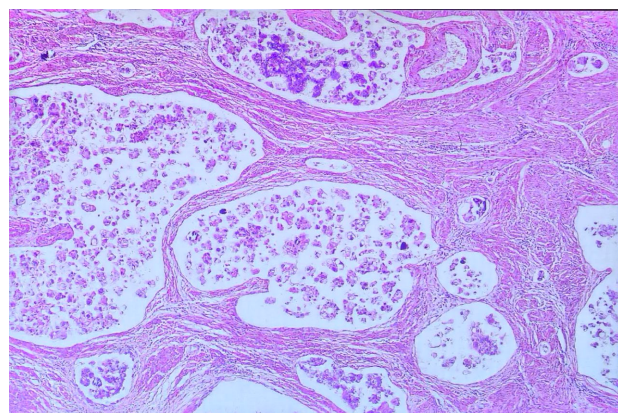


Figure 4. Clear cell cervical adenocarcinoma
图 4. 子宫颈透明细胞癌

免疫组化: 左卵巢癌灶: Her-2 (2+), Ki-67 阳性率约 30%; 右卵巢癌灶: HNF1-B (+), PAX-8 (+), Napsin-A (散在+), P504S (散在+), P16 (斑驳+), ER (-), PR (-), Her-2 (2+), P53 (+, 野生型), WT-1 (-), Ki-67 阳性率约 50%; 宫颈癌灶: ER (-), PR (-), Her-2 (2+), P16 (部分+), P53 (+, 野生型), HNF1-B (+), Napsin-A (小灶+), P504S (散在弱+), CD31 (脉管内皮+), D2-40 (脉管内皮+), Ki-67 阳性率约 40%。MLH1 (完整表达/正常表达), PMS2 (完整表达/正常表达), MSH2 (完整表达/正常表达), MSH6 (完整表达/正常表达)。

根据 FIGO 分期确诊为子宫颈透明细胞癌 IIIC2(p)期。建议术后行同步放化疗。

2. 讨论

子宫颈癌是全球范围内最常见的妇科恶性肿瘤之一, 其中, 鳞状细胞癌约占 75%, 而腺癌约占 15% [1]。子宫颈透明细胞癌(Clear cell cervical adenocarcinoma, CCAC)是一种罕见的子宫颈腺癌组织学亚型, 约占子宫颈腺癌的 4%~9% [2] [3]。在女性生殖道中, CCAC 最常见的发生部位依次为卵巢、子宫、阴道及子宫颈。

早在 20 世纪 60 年代中期, 已有研究提出宫内己烯雌酚(Diethylstilbestrol, DES)暴露与阴道及子宫颈透明细胞癌风险增加之间的关联。自 20 世纪 50 年代起, DES 被广泛用于妊娠期, 以预防妊娠不良结局。然而, 1971 年的研究明确指出, 宫内 DES 暴露使青春期及年轻女性 CCAC 的发病风险显著增加, 由此导致 DES 被全面禁用[4]。在 DES 被禁用后的 30 余年里, DES 相关性 CCAC 的发生率显著下降, 而非 DES 相关性 CCAC (即特发性 CCAC)逐渐成为更常见的病理亚型[5]。

两种 CCAC 亚型在生物学行为方面存在显著差异。特发性 CCAC 相较于 DES 相关性 CCAC 进展更快, 且复发时间更早。此外, DES 相关性 CCAC 在患者年龄分布上呈现两个显著的发病高峰, 而特发性 CCAC 患者则主要集中于单一的中位年龄高峰(53 岁) [5]。文献报道显示, 青春期及青年人群中亦有少数特发性 CCAC 病例, 且未见明确的 DES 暴露史。本例患者及家属均明确否认既往 DES 暴露史。CCAC 的发生可能与特定的发育因素相关, 这些因素在某种程度上与 DES 的作用机制相似, 因此, 该肿瘤亦可发生于极为年轻的患者, 如本例所示。

Stolnicu 等人[6]的研究提出, 子宫颈子宫内膜异位症可能与 CCAC 的发生存在一定关联。此外, 该研究者还提出了一个假设, 即管状子宫内膜化生(tube endometrial metaplasia, TEM)可能作为特发性 CCAC 的一种前驱病变, 通过非典型的过渡阶段逐步演变为恶性肿瘤[7]。在基因致癌机制的研究中, 有数据显示, CCAC 样本中 DNA 错配修复(MMR)基因的表达缺失率约为 5% (2/44)。Nakamura 等人[8]在其研究中详细报道了一例 CCAC 病例, 该患者被检测出携带 MSH2 和 MSH6 两种胚系突变。值得注意的是, 该患者还同时患有结肠癌, 且其母胎期并无 DES 暴露的病史。上述发现提示, 部分 CCAC 病例的发生可能与林奇综合征或错配修复蛋白的缺失存在一定关联。

CCAC 的分子机制涉及多种信号通路和基因异常。研究表明[9], EGFR-PI3K-AKT-mTOR 信号通路可能在 CCAC 的发生发展中发挥重要作用。具体而言, 7 例 CCAC 患者(占 58%)显示 pAKT 免疫染色阳性, 6 例患者(占 50%) p-mTOR 免疫染色阳性, 提示该通路的异常激活可能与 CCAC 的肿瘤发生密切相关。此外, 研究还发现 CCAC 中存在与 Hippo 信号通路相关的基因突变, 包括 WWTR1、YAP1、TEAD3、TEAD4 和 LATS2。值得注意的是, WWTR1 的 S89W 突变被鉴定为一种功能性激活突变, 可引发细胞增殖、迁移及 Hippo 信号通路的失调[10]。在其他基因异常方面, p53 突变在 14% 的 CCAC 病例中被检出, 而 PTEN 突变的发生率为 18% [11]。

临床表现方面, 不规则阴道流血(80%)或接触性出血是最常见的症状[12]。其他的临床表现有: 异常阴道排液、盆腔包块、腰骶部疼痛、下腹痛或反复发作的下肢深静脉血栓形成。CCAC 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[13]。

关于 CCAC 的预后, 目前研究结果尚存争议。一些研究认为, CCAC 的预后与常规宫颈腺癌相当, 而另一些研究则提示其更具侵袭性。影响 CCAC 预后的关键因素包括 FIGO 分期、肿瘤大小、生长模式、核异型性、有丝分裂活跃度及间质浸润深度。早期 CCAC 被认为是一种可控疾病。相关研究表明, DES 相关性 CCAC 的总体 5 年生存率为 86.1%, 而特发性 CCAC 为 81.2% [5]。然而, 对于晚期 CCAC 的临床进展及预后仍不明确, 目前仅有少量关于 IV 期 CCAC 对化疗或放疗反应的临床数据, 其治疗策略仍缺乏大规模研究支持。

CCAC 的治疗原则总体与宫颈癌相似, 通常参考鳞状细胞癌及非透明细胞腺癌的治疗方法。对于早期 CCC(FIGO IB 或 IIA 期)患者, 手术治疗是首选方案, 标准术式包括广泛性子宫颈切除术联合盆腔淋巴结清扫术。对于 IIB 期及 IIIB 期患者, 外照射放疗是标准治疗方式。而在局部晚期宫颈癌(包括 CCAC)中, 同步放化疗较单纯放疗可显著改善生存率, 已成为目前的标准治疗方案[14]。此外, 针对复发性或转移性宫颈癌, 可选化疗药物包括顺铂、卡铂、多西他赛、紫杉醇、拓扑替康、异环磷酰胺、吉西他滨及贝伐珠单抗等[15]。Lachiewicz 等人曾报道一例局部晚期 CCAC 患者接受放疗后, 联合 109 个疗程的紫杉醇化疗, 成功实现长期缓解[16]。

在本例患者的治疗中, 我们选择了手术干预, 并考虑辅助放化疗。Thomas 等人报道的病例研究显示, 顺铂和紫杉醇化疗与放疗联用可实现完全缓解[2]。此外, 研究显示[17], PIK3CA 基因突变在 CCAC 中的发生率约为 33%, 同时, Akt 磷酸化比例达 58%, 而 mTOR 磷酸化比例为 50%。提示 PI3K-Akt-mTOR 信号通路可能在 CCAC 的发生与进展中发挥关键作用, 针对该信号通路的靶向治疗药物有望成为 CCAC 的潜在治疗策略, 为该病的精准治疗提供新的方向。对于复发或转移性 CCAC 患者, 一线系统治疗以化疗为基础, 并联合靶向治疗及免疫治疗, 例如联合使用贝伐珠单抗[18]。在二线系统治疗中, 若患者 PD-L1 表达阳性, 可选择纳武单抗作为免疫检查点抑制剂治疗方案[19]。在抗体药物偶联物治疗方面, 针对 HER2 阳性(免疫组化 IHC3+或 2+)的患者, 可考虑使用德曲妥珠单抗或维迪西妥单抗[20][21]。对于 TROP2 阳性患者, 戈沙妥珠单抗也是一种潜在的治疗选择。此外, 针对存在特定基因融合的患者, 个体化靶向治疗亦显示出良好的治疗潜力。对于 RET 基因融合阳性患者, 可使用赛帕替尼; 而针对 NTRK 基因融合阳性患者, 则可选择拉罗替尼或恩曲替尼[22]。这些靶向治疗策略的不断完善和应用为 CCAC 患者提供了更多治疗选择, 有望显著提高患者的治疗效果和生存预后。

2020 年, 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐的国际宫颈腺癌诊断标准与分类基于病因学及组织形态学特征, 将宫颈腺癌分为 HPV 感染相关(HPV-associated, HPVA)和非 HPV 感染相关(Non-HPV-associated, NHPVA)两大类[23]。其中, HPVA 主要为普通型腺癌, 而 NHPVA 则根据不同组织细胞形态和排列结构进一步细分为宫颈胃型腺癌、宫颈子宫内膜样腺癌、宫颈透明细胞癌、宫颈中肾管腺癌和宫颈浆液性癌[24]。值得注意的是, 根据美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)宫颈癌筛查指南, 除 HIV 感染妇女外, 不论初次性生活的年龄或是否存在其他行为相关的危险因素, 21 岁以下女性均不建议进行宫颈癌筛查。因此, 本例患者由于年龄较小且无性生活史, 未曾接受宫颈癌筛查。由于 CCAC 的发生与 HPV 感染无明确相关性, 因此单独进行 HPV 检测可能难以有效筛查 CCAC 及其癌前病变。在宫颈腺癌的筛查策略中, HPV 检测联合宫颈细胞学检查对宫颈腺癌及癌前病变具有更好优势。然而, 目前尚无针对宫内 DES 暴露女性的筛查方案, 尽管该人群属于宫颈及阴道腺癌的高危人群[25]。研究表明, 宫内 DES 暴露显著增加宫颈上皮内瘤变 2 级及以上(CIN2+)的发生风险, 因此建议该类女性每年进行宫颈细胞学筛查[26]。此外, 研究表明, CCAC 在初始治疗后可在长达 20 年后复发, 这突显了长期随访的重要性。因此, 在未来的宫颈癌筛查策略中, 应针对高危个体(如 DES 暴露女性)制定个体化筛查方案, 以提高宫颈及阴道腺癌的早期检出率[25]。

3. 结论

子宫颈透明细胞癌是一种罕见且高度侵袭性的子宫颈腺癌亚型, 其临床表现缺乏特异性, 且与 HPV 感染无明确关联, 给早期诊断和筛查带来挑战。DES 暴露曾被认为是 CCAC 的主要病因之一, 但近年来, 特发性 CCAC 的病例逐渐增多, 其生物学行为较 DES 相关性 CCAC 更具侵袭性, 且预后较差。本研究报道了一例 21 岁特发性 CCAC 合并双侧卵巢透明细胞癌的年轻患者, 其病程进展迅速, 确诊时已达 FIGO IIIC2 期。该患者术后病理证实为 CCAC, 并伴广泛淋巴结转移。患者术后给予同步放化疗, 目前尚未完成完整治疗周期, 预后仍待观察。该病例进一步提示, CCAC 可发生于年轻女性, 并可能表现出较高的侵袭性及较差的预后。因此, 对于不明原因的子宫颈肿物及盆腔包块的年轻女性患者, 应提高对 CCAC 的警惕, 并结合影像学评估、肿瘤标志物检测及病理学检查, 以实现早期诊断和精准干预。此外, 未来研究仍需进一步探索 CCAC 的分子机制及潜在靶向治疗策略, 以优化治疗方案, 改善患者长期预后。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Small, W., Bacon, M.A., Bajaj, A., Chuang, L.T., Fisher, B.J., Harkenrider, M.M., *et al.* (2017) Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*, **123**, 2404-2412. <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>
- [2] Reich, O., Tamussino, K., Lahousen, M., Pickel, H., Haas, J. and Winter, R. (2000) 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. *Gynecologic Oncology*, **76**, 331-335. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5700>
- [3] Pal, S., Jana, S. and Bose, K. (2015) Clear Cell Carcinoma of Cervix in a Postmenopausal Woman: A Case Report. *Journal of Mid-Life Health*, **6**, 85-87. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.158964>
- [4] Herbst, A.L., Ulfelder, H. and Poskanzer, D.C. (1999) Adenocarcinoma of the Vagina. Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **181**, 1574-1575. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70411-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70411-4)
- [5] Huo, D., Anderson, D. and Herbst, A.L. (2018) Follow-Up of Patients with Clear-Cell Adenocarcinoma of the Vagina and Cervix. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1746-1748. <https://doi.org/10.1056/nejmc1800097>
- [6] Stolnicu, S., Karpathiou, G., Guerra, E., Mateoiu, C., Reques, A., Garcia, A., *et al.* (2022) Clear Cell Carcinoma (CCC) of the Cervix Is a Human Papillomavirus (HPV)-Independent Tumor Associated with Poor Outcome. *American Journal of Surgical Pathology*, **46**, 765-773. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001863>
- [7] Stolnicu, S., Talia, K.L. and McCluggage, W.G. (2020) The Evolving Spectrum of Precursor Lesions of Cervical Adenocarcinomas. *Advances in Anatomic Pathology*, **27**, 278-293. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000266>
- [8] Nakamura, K., Nakayama, K., Minamoto, T., Ishibashi, T., Ohnishi, K., Yamashita, H., *et al.* (2018) Lynch Syndrome-Related Clear Cell Carcinoma of the Cervix: A Case Report. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 979. <https://doi.org/10.3390/ijms19040979>
- [9] Ueno, S., Sudo, T., Oka, N., Wakahashi, S., Yamaguchi, S., Fujiwara, K., *et al.* (2013) Absence of Human Papillomavirus Infection and Activation of PI3K-AKT Pathway in Cervical Clear Cell Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **23**, 1084-1091. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e3182981bdc>
- [10] Kim, S.H., Basili, T., Dopeso, H., Da Cruz Paula, A., Bi, R., Issa Bhaloo, S., *et al.* (2022) Recurrent WWTR1S89W Mutations and Hippo Pathway Deregulation in Clear Cell Carcinomas of the Cervix. *The Journal of Pathology*, **257**, 635-649. <https://doi.org/10.1002/path.5910>
- [11] Hasegawa, K., Nagao, S., Yasuda, M., Millan, D., Viswanathan, A.N., Glasspool, R.M., *et al.* (2014) Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *International Journal of Gynecological Cancer*, **24**, S90-S95. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000297>
- [12] Hiromura, T., Tanaka, Y.O., Nishioka, T., Satoh, M. And Tomita, K. (2009) Clear Cell Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Arising from a Background of Cervical Endometriosis. *The British Journal of Radiology*, **82**, e20-e22. <https://doi.org/10.1259/bjr/75304693>
- [13] 王遥, 杨佳欣. 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.

- [14] Green, J.A., Kirwan, J.J., Tierney, J., Vale, C.L., Symonds, P.R., Fresco, L.L., *et al.* (2005) Concomitant Chemotherapy and Radiation Therapy for Cancer of the Uterine Cervix. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2015**, CD002225. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002225.pub2>
- [15] Lim, M.C., Lee, M., Shim, S.H., Nam, E.J., Lee, J.Y., Kim, H.J., *et al.* (2017) Practice Guidelines for Management of Cervical Cancer in Korea: A Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *Journal of Gynecologic Oncology*, **28**, e22. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e22>
- [16] Lachiewicz, M.P., Khanna, N., Gordon, A.N. and Horowitz, I.R. (2017) Long-Term Remission of Clear Cell Carcinoma of the Cervix after Chemoradiation with 109 Cycles of Paclitaxel: A Case Report and Literature Review. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **38**, 456-458.
- [17] Jenkins, D., Molijn, A., Kazem, S., Pirog, E.C., Alemany, L., de Sanjosé, S., *et al.* (2020) Molecular and Pathological Basis of HPV-Negative Cervical Adenocarcinoma Seen in a Global Study. *International Journal of Cancer*, **147**, 2526-2536. <https://doi.org/10.1002/ijc.33124>
- [18] Tewari, K.S., Sill, M.W., Long, H.J., Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., *et al.* (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **370**, 734-743. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1309748>
- [19] Naumann, R.W., Hollebecque, A., Meyer, T., Devlin, M.J., Oaknin, A., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results from the Phase I/II Check Mate 358 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2825-2834.
- [20] Meric-Bernstam, F., Makker, V., Oaknin, A., Oh, D., Banerjee, S., González-Martín, A., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results from the Destiny-Panumor02 Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 47-58. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02005>
- [21] Wang, Y., Gong, J., Wang, A., Wei, J., Peng, Z., Wang, X., *et al.* (2024) Disitamab Vedotin (RC48) Plus Toripalimab for HER2-Expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction and Other Solid Tumours: A Multicentre, Open Label, Dose Escalation and Expansion Phase I Trial. *E Clinical Medicine*, **68**, Article 102415. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.102415>
- [22] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会, 朱滔, 林仲秋. 子宫颈透明细胞癌诊治指南(2024 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(8): 810-818.
- [23] Abu-Rustum, N.R., Yashar, C.M., Bean, S., Bradley, K., Campos, S.M., Chon, H.S., *et al.* (2020) NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **18**, 660-666. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027>
- [24] Stolnicu, S., Barsan, I., Hoang, L., Patel, P., Terinte, C., Pesci, A., *et al.* (2018) International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *American Journal of Surgical Pathology*, **42**, 214-226. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000986>
- [25] Camp, E.A., Prehn, A.W., Shen, J., Herbst, A.L., Strohsnitter, W.C., Hobday, C.D., *et al.* (2015) Factors Associated with a Lack of Pap Smear Utilization in Women Exposed in Utero to Diethylstilbestrol. *Journal of Women's Health*, **24**, 308-315. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4930>
- [26] Troisi, R., Hatch, E.E., Palmer, J.R., Titus, L., Robboy, S.J., Strohsnitter, W.C., *et al.* (2016) Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and High-Grade Squamous Cell Neoplasia of the Lower Genital Tract. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **215**, 322.e1-322.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.007>