

宫颈胃型腺癌发病机制及靶向免疫治疗研究进展

陈慈香¹, 卢增红^{2,3,4,5}, 王钊力^{2,3,4,5*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院肿瘤内科, 江西 赣州

³江西省中西医协同旗舰建设科室, 江西 赣州

⁴江西省临床重点肿瘤专科建设单位, 江西 赣州

⁵江西省恶性肿瘤临床医学研究中心, 江西 赣州

收稿日期: 2025年10月6日; 录用日期: 2025年10月31日; 发布日期: 2025年11月10日

摘要

临床上, 宫颈胃型腺癌(Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma, GEAs)首诊症状多不典型, 主要为阴道流液或腹部不适, 内检时肉眼多为桶状宫颈表现。作为HPV非相关型宫颈腺癌(HPV Non-Associated Cervical Adenocarcinomas, NHPVAs), GEAs病变隐匿, 早期诊断率低, 呈高度侵袭性, 且易发生远处转移, 复发率高, 宫颈脱落细胞学及人乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)检测并不能满足GEAs的早期筛查。因此, 本文将从疾病谱系变化及分子生物学层面阐述GEAs的发病机制, 并对GEAs靶向治疗和免疫治疗的潜在靶点及药物研发进展进行系统综述, 以期临床诊治提供思路。

关键词

宫颈胃型腺癌, Peutz-Jeghers综合征, 分子生物学, 免疫检查点, 靶向治疗

A Review of Progress in Pathogenesis and Immunotherapy Targeted Therapy of Gastric-Type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Cixiang Chen¹, Zenghong Lu^{2,3,4,5}, Yili Wang^{2,3,4,5*}

¹First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

*通讯作者。

文章引用: 陈慈香, 卢增红, 王钊力. 宫颈胃型腺癌发病机制及靶向免疫治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 775-784. DOI: 10.12677/acm.2025.15113160

²Department of Medical Oncology, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

³Flagship Construction Unit of Chinese and Western Medicine Synergy in Jiangxi Province, Ganzhou Jiangxi

⁴Jiangxi Provincial Clinical Key Tumor Specialty Construction Unit, Ganzhou Jiangxi

⁵Jiangxi Provincial Clinical Medical Research Center for Malignant Tumors, Ganzhou Jiangxi

Received: October 6, 2025; accepted: October 31, 2025; published: November 10, 2025

Abstract

Clinically, the initial symptoms of gastric-type endocervical adenocarcinoma (GEAs) are often atypical, mainly including vaginal discharge or abdominal discomfort. During internal examination, the lesion is usually manifested as a barrel-shaped cervix. As a type of HPV non-associated cervical adenocarcinoma (NHPVAs), GEAs have a concealed nature, a low rate of early diagnosis, high invasiveness, and a high risk of distant metastasis and recurrence. Cervical cytology and human papilloma virus (HPV) testing cannot meet the requirements for early screening of GEAs. Therefore, this article will elaborate on the pathogenesis of GEAs from the perspectives of disease spectrum changes and molecular biology, and conduct a systematic review of potential targets and drug development progress for targeted and immunotherapy of GEAs, with the aim of providing ideas for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Gastric-Type Endocervical Adenocarcinomas, Peutz-Jeghers Syndrome, Molecular Biology, Immune Checkpoint, Targeted Therapy

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. 引言

宫颈癌作为全球第二大女性生殖系统肿瘤,严重威胁着女性的生命健康[1]。作为第二大病理组织类型,宫颈腺癌有着侵袭性强,淋巴及远处转移快,易产生放化疗耐受,总体预后差的特点[2]。随着宫颈癌筛查的普及和 HPV 疫苗的上市,疫苗时代来临,宫颈鳞癌的发病率大大下降[1]。然而宫颈腺癌的发病率由过去的 5%上升到 20%,呈逐年上升的趋势,且在年轻女性中更为明显[3]。2018 年 Simona Stolnicu 等提出国际子宫颈管腺癌标准与分类(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification, IECC),将子宫颈腺癌分为大家熟知的 HPV 相关型和非 HPV 相关型两大类[4]。宫颈胃型腺癌(Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma, GEAs)作为与 HPV 感染无关的宫颈腺癌最常见的亚型,由于其特殊的临床表现和病理特点,在临床诊断和治疗中面临着巨大的挑战,值得妇科肿瘤学界予以关注及研究。

2. GEAs 的发病机制

2.1. 疾病谱系变化

GEAs 的概念正式提出是在 2007 年,日本学者 Kojima 等将其描述为以表达胃型粘液为特点的宫颈恶性上皮性肿瘤[5]。在 2007 年以前,GEAs 被普遍称为宫颈微偏腺癌(Minimal Deviation Adenocarcinoma

MDA), 此概念由 1975 年, Silverberg 和 Hurt 首次提出。Kojima 等[5]将 MDA 归类为 GEAs 分化谱系中的高分化形式。2014 年《WHO 女性生殖器官肿瘤分类(第 4 版)》[6]取代了既往的子宫颈 MDA, 将 GEAs 作为子宫颈黏液腺癌的一种特殊类型。

GEAs 的发生发展是一系列的疾病谱系变化, 大致为良性病变 - 前驱病变 - 恶性病变。宫颈良性胃型腺性病变有叶状子宫颈腺体增生(Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia, LEGH)、单纯性胃幽门腺化生(Simple Gastric Metaplasia, SGM); 前驱病变包括非典型 LEGH 和胃型原位腺癌(gAIS); GEAs 为恶性病变[7]。值得注意的是, 以上疾病谱系可同时存在于同一患者体内, 在一些 GEAs 病例中可以观察到 LEGH 的存在[8], 以及有报道在 gAIS 病例周围观察到 SGM [9]。Rikiya [10]报道了两例 LEGH 中出现 gAIS 成分。有学者进行了全面的文献检索和病理记录的回顾性检索并总结了 Peutz-Jeghers 综合征(Peutz-Jeghers Syndrome, PJS)患者诊断为 LEGH/GEAs 病例报告/系列研究, 发现共 52 例报告了 LEGH 与 GEAs 合并存在病例[11]。也正是因为上述病例的报道, 有学者认为 LEGH 及 SGM 可能演化为前驱病变, 2023 版《子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识》将 LEGH 纳入 GEAs 的前驱病变。Rikiya 等[10]通过 Papanicolaou 染色, 观察到没有核异型性的 LEGH 的所有腺细胞都含有大量的 PAS 阳性粘蛋白, 而在粘蛋白大量定位在非典型腺细胞表面, 这显示了 LEGH 细胞学异型性的获得过程。但随着分子研究的进展, 近年来有与之不同的观点。Ida 等[12]通过对 3 例 LEGH 成分进行了全外显子测序, 在对检测到的突变与多个肿瘤基因数据库(COSMICv78, Cancer Gene Census, ClinVar)进行比对后发现这些改变均与肿瘤发生无关。LEGH 与 SGM 是否能进一步演化成 GEAs, 这一疑问尚无定论, 需要更多的研究及临床病例讨论来得出结论。然而, 不论结果如何, 临床上我们都需要注意, 在因活检取材部位局限而病理诊断为 LEGH 或 SGM 时, 应根据影像学检查、症状、巨检特征全面诊断, 对 LEGH 或 SGM 合并 GEAs 的病例避免漏诊。

2.2. 肿瘤免疫微环境特征

宫颈癌的肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TIME)在决定抗肿瘤免疫应答及治疗效果中发挥核心作用。尽管宫颈癌谱系丰富, 但以胃型腺癌为代表的高异质性病理亚型往往呈现较差的预后、较低的免疫原性以及相对免疫抑制的微环境特征。将 TIME 具体化, 需要从多维度进行系统描绘: 免疫浸润谱、免疫检查点及抑制通路、抗原呈递与树突状细胞功能、巨噬细胞极化及炎症细胞因子网络, 以及代谢重塑对免疫细胞活性的影响。就免疫细胞组成而言, 在胃型腺癌中, CD8⁺ T 细胞的存在与活化状态并非单纯由浸润水平决定, 功能性状态(如细胞耗竭相关标志物 PD-1、TIM-3 的高表达)往往限制了抗肿瘤效应。NK 细胞活性亦受肿瘤细胞抑制性配体及代谢产物的影响。树突状细胞成熟度(如 CCR7、CD80/86、LAMP3 表达)决定了抗原呈递效率及以 T 细胞为中心的免疫应答传导, 而 Tregs 与髓系抑制细胞(MDSC)的富集则构成显著的免疫抑制屏障。关于免疫检查点及通路, 尽管 PD-1/PD-L1、CTLA-4 表达在宫颈胃型腺癌样本中并非一概而论, 但在部分样本中出现的 PD-L1 上调提示潜在的免疫治疗敏感性; 然而, 免疫抑制轴往往并非单一靶点主导, LAG-3、TIM-3、TIGIT 等通路的并存提示单药治疗的局限性。因此, 抑制性通路(如 TGF- β 、IDO1、Wnt/ β -catenin)在胃型腺癌中的表达上调, 提示联合治疗策略(如免疫检查点抑制剂联合 TGF- β 阻断或代谢通路调控)可能更具潜力。代谢重塑方面, 糖酵解增强与乳酸积累可改变局部 pH 与营养环境, 抑制效应性 T 细胞与 NK 细胞功能、促进 M2 型巨噬细胞极化, 进而塑造免疫抑制微环境; 缺氧与氧化应激同样促使促炎与抑制性信号并存, 影响免疫治疗的疗效。TIME 的时空异质性在胃型腺癌中尤为显著: 治疗前后的区域差异、肿瘤核心与边缘区的免疫组成及区域性转变共同作用于免疫治疗的响应与耐药。空间组学与单细胞测序的整合为揭示免疫细胞亚群的状态、其与肿瘤细胞的互作提供了关键工具, 特别是在异质性高度发散的亚型中, 区域性浸润模式对治疗决策具有重要意义。

在临床层面, 综合分析 TIME 的免疫浸润、检查点表达及代谢信号, 有望识别对免疫治疗(尤其是 PD-

1/PD-L1 抑制剂)敏感的患者群体,但单一生物标志物往往难以稳健预测疗效,因此需要多模态指标的整合。考虑到胃型腺癌对免疫抑制通路的依赖性,联合治疗策略显示出相对更高的潜力,例如免疫检查点抑制剂与 TGF- β 路径阻断、代谢调控剂或抗血管生成治疗等组合治疗。当前面临的挑战包括 bulk RNA-Seq 对细胞类型分辨度的局限、肿瘤纯度对免疫推断的影响、跨数据集的一致性与再现性,以及需要外部验证的生物学相关性。

2.3. Peutz-Jeghers 综合征

黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers Syndrome, PJS)临床特征为颜面部、口唇、四肢末端等部位有黑色素沉着,以及胃肠道多发性错构瘤性息肉,其是一种常染色体显性遗传病[13]。有研究显示约 50%的 GEAS 与 PJS 有关,而 PJS 女性患者中发生 GEAs 的比例为 15%~30%[14]。在 2021 版的《子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识》[15]中正式将 PJS 认为是 GEAs 的前驱病变。

PJS 的发病机制主要为丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (Serine Threonine Kinase 11, STK11)基因失活。STK11 基因是一个抑癌基因,位于 19 号染色体短臂上,在调控细胞对基因损伤修复、能量代谢、肿瘤应答攻击、抑制肿瘤发生方面具有既定作用[16]。近年来,越来越多的 STK11 基因突变位点被发现,在一项对 239 例 PJS 患者行全外显子二代测序的研究中,所有 PJS 合并恶性肿瘤患者均携带 STK11 基因突,26.7%的突变位点位于 exon1, exon1 突变组与 STK11 基因其他位点突变组相比确诊恶性肿瘤的年龄显著更低(27 岁 vs 36 岁),差异有统计学意义($z = -2.027$, $P = 0.043$) [17]。这表明 exon1 位点的基因突变可能与 PJS 患者早发恶性肿瘤有关。目前该领域的研究热点为 PJS 基因型-临床表型的关系,如 STK11 中的截断变异被认为易患更严重的表型。表型严重程度基于息肉引起的胃肠道病变的早期发作,例如肠套叠或早发性恶性肿瘤。错义突变通常被认为不如截断变体严重,仍有大量意义不明的突变[18]。未来可分层分析临床表型与 GEAs 有关的 PJS 患者的基因型结果,这些研究也有助于我们挖掘 GEAS 的发病机制。

2.4. 分子生物学机制

GEAs 与 HPV 感染无关,但除 GEAS 相关 PJS 外,其发病机制目前尚不明确。基因检测技术的应用为 GEAs 分子生物学领域发病机制的研究推波助澜。在一项对 68 例 GEAs 患者进行 410~468 个癌症相关基因测序的研究中,GEAS 发生基因突变的概率分别为 TP53 (41%), KRAS (18%), CDKN2A (18%)和 STK11 (10%) [19]。另一项研究有类似的结果,对 94 个 GEAs 病例进行二代测序,最常突变的基因是 TP53 (11/21, 52.4%),与胃胆腺癌和胰胆腺癌的遗传特征相比,TP53 突变在 GEAs 和胃肠道腺癌中均常见[20]。GEAs 与胃肠道腺癌有一些共同的遗传特征。这些发现为理解 GEAs 的生物学基础提供了线索。同样,有研究发现在 22 个 GEAs 中,TP53 体细胞突变率为 55%,STK11 体细胞突变率为 14% [21]。上述研究发现了 TP53、STK11 等基因的一致性,这些基因可能是 GEAs 中典型的驱动突变。TP53 基因是许多恶性肿瘤中最常见的遗传学改变之一,TP53 基因的激活也是上述研究最常见的改变,这表明 TP53 突变可能在 GEAs 的发生中起重要作用。有研究进一步探索基因的下游,发现宫颈 GEAs 的独特基因组改变,主要涉及细胞周期和 PI3K/AKT 信号通路[22]。另外,CDKN2A 与 KRAS 基因也在 GEAs 中有着重要的地位,在对 56 名宫颈腺癌患者的基因测序后发现 TP53, STK11, CDKN2A, KRAS 和 NTRK3 基因突变在 GEAs 中更显著,并且和 CDKN2A 与不良预后有显著相关[23]。Garg 的研究还表明 GEAs 也存在 MSH6、CDKN2A/B、POLE、SLX4、ARID1A、STK11、BRCA2 和 MSH2 等基因突变[24]。而 MSH6、MSH2 为错配修复基因,Lynch 综合征则是由于错配修复基因(MSH1, MSH2, MSH6, PMS2)其中一个发生突变所导致,目前有两例合并 Lynch 综合征的 GEAs 被报道[25],Lynch 综合征是否是 GEAs 的潜在前驱

病变，需要更多的研究证明二者的关联性。上述发病机制的分子生物学研究为 GEAs 的生物学治疗提供了潜在方向。

3. GEAs 的治疗策略

宫颈腺癌的预后风险因素有 FIGO 分期、盆腔淋巴结转移及腹主动脉旁淋巴结转移、肿瘤分化程度等[26]，吕炳建等[27]对 286 例宫颈腺癌重新按照 IECC 标准分型并比较了胃型与非胃型腺癌预后差异，结果表明在多因素生存分析中，FIGOII~IV期和胃型腺癌为肿瘤复发的独立预后因素。GEAs 是否能作为术后辅助治疗的独立高危因素，有待进一步确认。

由于 GEAs 侵袭性强，局部早期患者推荐放宽术后辅助放化疗指征，且扩大手术范围，共识推荐参考卵巢癌手术方式，行广泛性子官切除术 + 盆腔淋巴结切除术 ± 腹主动脉旁淋巴结切除术 + 双侧附件、大网膜、阑尾切除术[28]。由于 GEAs 对放射治疗及化学治疗均有一定的耐受性[29][30]，为提高局部进展期、侵袭性宫颈腺癌(如 GAS)预后，指南推荐酌情放化疗术后辅助治疗指征，术后化疗方案参照卵巢癌选择紫杉醇联合铂类化疗，并且对分子靶向治疗、免疫治疗等多学科治疗策略进行评估[28]。目前尚无针对 GEAs 的治疗标准，临床上常参考宫颈鳞癌的治疗指南，并在一定程度上个体化制定治疗计划。探索有效的个体化治疗方案是 GEAs 当前面临的挑战。

3.1. 靶向治疗

3.1.1. 人表皮生长因子受体 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)

分子生物学领域的研究为发现 GEAs 潜在的可靶向突变提供了支持，上述对 68 例 GEAs 患者进行大规模基因测序的研究还发现了 ERBB3 (10%)，ERBB2 (HER-2) (8%)和 BRAF (4%)等潜在的可靶向突变，为 GEAs 的治疗提供了新的思路[19]。当前的 HER-2 测定标准是根据乳腺癌的研究经验制定的，是否需要针对不同癌种修改当前指南是目前研究热点问题。在一项对宫颈癌中 HER-2 过表达概率和扩增率的 meta 分析中，遵从标准化的美国临床肿瘤学会/美国病理学家学院(ASCO/CAP)的 HER-2 测定指南与否对检测结果有很大的影响。遵从 ASCO/CAP 指南的过表达估计合并患病率为 5.7% (CI 95%: 1.5%~11.7%)，扩增的估计合并患病率为 1.2% (CI 95%: 0.0%~5.8%)，而不遵从 ASCO/CAP 指南的过表达估计合并患病率为 27.0%，(CI 95%: 19.9%~34.8%)，扩增的估计合并患病率为 24.9% (CI 95%: 12.6%~39.6%) [31]。有研究表明，当以肿瘤细胞中较强的完全或侧/基底外侧膜反应性 $\geq 10\%$ 为界来确定 HER2 阳性时，在 GEAs 中发现 HER2 过表达(10/58, 17.2%)和扩增(9/58, 15.5%)的患病率相对较高，以及免疫组化 - 荧光原位杂交一致性率较高(9/10, 90%)，观察到侧/基底外侧 U 形染色模式，这无疑为最终制定 GEAs 的未来标准 HER2 测试指南奠定了坚实的基础[32]。我们期待针对宫颈腺癌的新标准应用到临床中来。有研究表明 HER-2 在 GEAs 中的表达扩增率高于其他类型宫颈腺癌，频率为 14.7% [33]，另外有研究在 13.3%的 GEAs 患者中检测到 HER-2 改变[22]，HER2 过表达和扩增与更差的无进展生存期相关[32]。这表明了 HER-2 有可能是 GEAs 的潜在靶点之一。

在日本一项大中心临床回顾性研究中，共有 4 例中晚期 GEAs 患者检测出 HER-2 表达，其中 2 例使用曲妥珠单抗(Trastuzumab)治疗，无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)达到 15 个月[34]。含 HER 酪氨酸激酶抑制剂奈拉替尼(Neratinib)已证明在 HER2 突变宫颈腺癌患者中具有临床疗效，客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)为 25%，中位 PFS 为 7.0 个月[35]。T-DXd，一种抗体 - 药物偶联物，由抗 HER2 人源化单克隆抗体(Trastuzumab)与依沙替康衍生物(DXd)组成，目前正在 HER2 过表达实体瘤中进行研究，研究对象包括宫颈腺癌患者，研究结果表明在 HER2 表达免疫组化检测 3+ (Immunohistochemistry IHC 3+)的患者中，ORR 为 61.3% (95% CI: 49.4~72.4)。其中在宫颈腺癌队列中 ORR 为 37.5% (95% CI:

22.7~54.2) [36]。以上数据表明临床医生应强烈考虑在晚期/复发性宫颈癌中检测 HER2 过表达,特别是在 GEAs 中,以促进 HER2 靶向临床试验的入组。

3.1.2. PI3K/MTOR 信号通路

磷脂酰肌醇 3 激酶(Phosphoinositide 3-Kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (Protein Kinase B, PKB, 又称 AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin, MTOR)信号通路是细胞内重要的调控信号通路之一,参与脂代谢、细胞自噬等过程,在宫颈癌细胞的侵袭、转移中发挥重要作用[37]。PI3K/MTOR 信号通路抑制剂正在宫颈癌患者中进行临床试验,如 AKT 抑制剂 AZD5363, PI3K 抑制剂 GDC-0032, MTOR 抑制剂衍生物替西罗莫司和依维莫司,以及 PI3K/mTOR 双重抑制剂 BEZ235 (NCT01343498), VS-5584 等[21]。最新研究发现 BEZ235 可通过抑制 PI3K/AKT/MMP-2 途径抑制 HeLa 细胞侵袭和转移[38]。以及 PI3K/mTOR 双重抑制剂 WX390,正在铂耐药、晚期、复发或转移的 PIK3CA 基因突变的妇科肿瘤患者中进行有效性与安全性研究(NCT06132932),但其临床结果还未知。并且还有临床试验研究 WX930 联合 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗(Toripalimab)在晚期实体瘤中的有效性(NCT06117566)。另外有研究发现 PIK3CA 突变导致宫颈癌症中 PD-L1 mRNA 和蛋白水平升高,抑制 CD8⁺T 细胞分化。PIK3CA 突变可能预测宫颈癌症对 PD-1 阻断的反应。PI3K α 抑制剂与 PD-1 抗体联合治疗宫颈癌症的疗效是有希望的[39]。虽然以上药物研究均为篮子试验,入组患者并非全部为 GEAs 患者,但上文有研究表明 GEAs 的独特基因组改变主要涉及 PI3K/AKT 信号通路[22], PI3K/AKT/MTOR 抑制剂在 GEAs 中是否有比其他瘤种更好的获益还需要更多的临床试验证明,但当前的研究结果无疑为 GEAs 的个体化靶向治疗提供了前景。

3.2. 免疫治疗

3.2.1. 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen-4 CTLA-4)和程序性死亡受体-1 (Programmed Cell Death-1 PD-1)及其配体 PD-L1

随着免疫检查点抑制剂(ICIs)广泛应用于肺癌及其他肿瘤后,对其在宫颈癌中应用的临床试验也一直在进行。帕博利珠单抗(Pembrolizumab)于 2018 年被 FDA 批准用于治疗晚期 PD-L1 阳性宫颈癌症。但帕博利珠单抗单药治疗 ORR 在 PD-L1 阳性的宫颈癌晚期患者中仅为 14.6% [40]。PD-1/PD-L1 阻断剂的单一治疗未显示出令人满意的效果,PD-1/PD-L1 阻断疗法和其他免疫疗法的结合似乎是一个有希望的方向。有前途的新型免疫治疗方法包括双特异性抗体,例如卡度尼利单抗(Cadonilimab) (一种抗 PD-1 和抗 CTLA-4 双特异性抗体),当与标准化疗联合用于宫颈癌患者时,该抗体在前期环境中显示出令人印象深刻的临床活性和合理的安全性[41]。并且在 II 期临床研究中,99 例可评估宫颈癌患者中,14 例达到完全缓解(CR),18 例患者达到部分缓解(PR),ORR 为 32.3% (95% CI: 23.3~2.5) [42]。

目前单独针对宫颈腺癌设计的免疫检查点预测试验较少,国际妇科病理学家协会建议未来的临床试验需要专门以 EAC 患者为主体,区分 HPV 相关和 HPV 非相关 EAC,以确定 EAC 中新的预测生物标志物[43],为 EAC,特别是预后差的 HPV 非相关 EAC 这一患群寻找有前景的靶向治疗及免疫治疗靶点。自 2020 年 WHO 颁布新的分类标准以来,宫颈腺癌又分为 HPV 相关(HPV 相关 EAC)和 HPV 非相关宫颈腺癌(HPV 非相关 EAC),两者的发病机制及预后均有差异[44]。已有学者研究发现,在纳入研究的 44 名 HPV 非相关 EAC 患者中,有 14 名患者 PD-L1 表达阳性(CPS $\geq$ 1),12 名患者 PD-L1 表达阳性(TPS $\geq$ 1%),且 PD-L1 阳性的患者表现出比 PD-L1 阴性患者更差的无进展生存期和总生存期[45]。这一点另一项研究中得到了类似证实,在 PD-L1 阳性 GEA 的 PFS (P = 0.03)和 OS (P = 0.015)明显低于 PD-L1 阴性 GEA [46]。这些研究支持 PD-L1 在 HPV 非相关 EAC 中的作用及其作为免疫治疗靶点的潜力,尤其是 HPV 非相关 EAC 中最常见的病理类型——GEAs 的潜在免疫靶点。

3.2.2. T 细胞免疫球蛋白粘蛋白结构域 3 (TIM-3)和淋巴细胞活化基因 3 (LAG-3)

另外还有 TIM-3 和 LAG-3, 作为热门的新型免疫治疗靶点, TIM-3 在宫颈癌样本中高表达, 并有着促进宫颈癌转移的作用[47]。有一项最新研究分析了 TIM-3 在 58 个 GEAs 中的表达, 在肿瘤细胞阳性比例分数(Tumor Proportion Score, TPS)和综合阳性评分(Combined Positive Score, CPS)截断值为 1%和 1 时, TIM-3 的表达率分为 48.3%和 70.7%, 并且通过单变量分析和最终 Cox 多变量分析发现 TIM-3 阳性与较差的无复发生存期(Recurrence-Free Survival, RFS)相关[48]。靶向 TIM3 与 PD-1 的双重免疫调节正在研究中, 一项临床试验报告, LY 3300054 (抗 PDL 1)和 LY 3321367 (抗 TIM-3)显示出对 PD-1/PD-L1 初治 MSI-H/dMMR 实体瘤的抗肿瘤活性[49]。然而涉及宫颈癌的研究很少, 还需要不断地探索双重阻断方法在宫颈癌中的疗效, 我们期待 TIM-3 成为 G-EAC 免疫治疗新靶点。

LAG-3 在宫颈癌中表达率高达 75%[50], LAG-3 和 PD-1 的双重阻断不仅可以导致 T 细胞增殖增强, 还可以使 IFN- γ 、TNF- α 表达上调, 激活抗肿瘤免疫力, 并显著提高治疗效果[51]。MGD 013 (Tebotelimab) 则是一种靶向 PD-1 和 LAG-3 的双重免疫调节剂, 目前正在对各种包括宫颈癌在内的实体瘤患者进行临床试验, I 期临床试验结果表明在剂量爬坡试验中有 34% (59/172)的可评估反应患者的肿瘤减少, 并且在多种实体瘤类型中有客观存在的反应, 包括 PD-1 难治性疾病[52]。

4. 结论

GEAs 作为 HPVVI 最常见的病理类型, 有着侵袭性强, 预后差的特点, 临床上常因其症状不典型、HPV 检测常为阴性、取材困难等诊断率低, 一经发现多数为晚期。值得引起临床重视, 亟需加强对其的认识, 提高警觉, 充分结合临床症状、影像学特征及特异性病理组织学检查等对其正确诊断。重视病理成分为 LEGH 及 SGM 的病例, 避免漏诊。对于 P-JS 患者应定期筛查, 以做到早发现、早治疗。分子水平的基因测序及发病机制的探索为免疫治疗及靶向治疗潜在靶点的发掘提供重要方向, 当前还需要更多的临床药物试验。GEAs 患者应尽可能检测潜在靶点, 如 HER2、PD1/PD-L1 等, 以促进临床试验的入组, 以期 GEAs 患者带来更好获益, 为精准个体化治疗提供坚实基础。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Gadducci, A., Guerrieri, M.E. and Cosio, S. (2019) Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Pathologic Features, Treatment Options, Clinical Outcome and Prognostic Variables. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **135**, 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.006>
- [3] Stolnicu, S., Hoang, L. and Soslow, R.A. (2019) Recent Advances in Invasive Adenocarcinoma of the Cervix. *Virchows Archiv*, **475**, 537-549. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02601-0>
- [4] Stolnicu, S., Barsan, I., Hoang, L., Patel, P., Terinte, C., Pesci, A., *et al.* (2018) International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *American Journal of Surgical Pathology*, **42**, 214-226. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000986>
- [5] Kojima, A., Mikami, Y., Sudo, T., Yamaguchi, S., Kusanagi, Y., Ito, M., *et al.* (2007) Gastric Morphology and Immunophenotype Predict Poor Outcome in Mucinous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *American Journal of Surgical Pathology*, **31**, 664-672. <https://doi.org/10.1097/01.pas.00000213434.91868.b0>
- [6] Lu, Z. and Chen, J. (2014) Introduction of WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, Fourth Edition. *Chinese Journal of Pathology*, **43**, 649-650.
- [7] Talia, K.L. and McCluggage, W.G. (2018) The Developing Spectrum of Gastric-Type Cervical Glandular Lesions. *Pathology*, **50**, 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.009>
- [8] Ohta, Y., Suzuki, T., Hamatani, S., Shiokawa, A., Kushima, M. and Ota, H. (2008) Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia Might Become a Precursor of Adenocarcinoma with Pyloric Gland Features. *Pathology—Research and Practice*, **204**, 683-687. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2008.02.009>

- [9] Talia, K.L., Stewart, C.J.R., Howitt, B.E., Nucci, M.R. and McCluggage, W.G. (2017) HPV-Negative Gastric Type Adenocarcinoma in Situ of the Cervix: A Spectrum of Rare Lesions Exhibiting Gastric and Intestinal Differentiation. *American Journal of Surgical Pathology*, **41**, 1023-1033. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000855>
- [10] Okuyama, R., Hashimoto, H., Miura, T., Sugita, M., Arai, M., Tsunoda, H., *et al.* (2017) Two Cases of Adenocarcinoma in Situ Arising in Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia Indicating Localization of Mucin on the Cluster Surface as an Early Cytological Finding of Malignant Transformation. *Diagnostic Cytopathology*, **45**, 842-847. <https://doi.org/10.1002/dc.23740>
- [11] Gordhandas, S.B., Kahn, R., Sassine, D., Aviki, E.M., Baltich Nelson, B., Catchings, A., *et al.* (2022) Gastric-Type Adenocarcinoma of the Cervix in Patients with Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review of the Literature with Proposed Screening Guidelines. *International Journal of Gynecological Cancer*, **32**, 79-88. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002997>
- [12] Ida, K., Miyamoto, T., Takatsu, A., Ando, H., Asaka, R., Takeuchi, H., *et al.* (2019) Whole-exome Sequencing of Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia. *Oncology Letters*, **18**, 2592-2597. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10549>
- [13] 姜安琦, 康玉, 徐丛剑. Peutz-Jeghers 综合征相关子宫颈胃型腺癌研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(11): 1144-1148.
- [14] Banno, K., Kisu, I., Yanokura, M., Masuda, K., Ueki, A., Kobayashi, Y., *et al.* (2013) Hereditary Gynecological Tumors Associated with Peutz-Jeghers Syndrome (Review). *Oncology Letters*, **6**, 1184-1188. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1527>
- [15] 张国楠, 向阳, 王登凤, 等. 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.
- [16] Yu, Z., Liu, L., Jiang, F., Ji, Y., Wang, X. and Liu, L. (2022) A Novel Missense Mutation of the *STK11* Gene in a Chinese Family with Peutz-Jeghers Syndrome. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 536. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02617-y>
- [17] Daniell, J., Plazzer, J., Perera, A. and Macrae, F. (2018) An Exploration of Genotype-Phenotype Link between Peutz-Jeghers Syndrome and *STK11*: A Review. *Familial Cancer*, **17**, 421-427. <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0037-3>
- [18] 张同真. Peutz-Jeghers 综合征 *STK11* 基因突变筛查及与肠套叠和恶性肿瘤发生的相关性研究[D]: [硕士学位论文文]. 张家口: 河北北方学院, 2021.
- [19] Selenica, P., Alemar, B., Matrai, C., Talia, K.L., Veras, E., Hussein, Y., *et al.* (2021) Massively Parallel Sequencing Analysis of 68 Gastric-Type Cervical Adenocarcinomas Reveals Mutations in Cell Cycle-Related Genes and Potentially Targetable Mutations. *Modern Pathology*, **34**, 1213-1225. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00726-1>
- [20] Park, E., Kim, S.W., Kim, S., Kim, H., Lee, J., Kim, Y.T., *et al.* (2021) Genetic Characteristics of Gastric-Type Mucinous Carcinoma of the Uterine Cervix. *Modern Pathology*, **34**, 637-646. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0614-0>
- [21] Friedman, C.F., Ravichandran, V., Miller, K., Vanderbilt, C., Zhou, Q., Iasonos, A., *et al.* (2023) Assessing the Genomic Landscape of Cervical Cancers: Clinical Opportunities and Therapeutic Targets. *Clinical Cancer Research*, **29**, 4660-4668. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-1078>
- [22] Lu, S., Shi, J., Zhang, X., Kong, F., Liu, L., Dong, X., *et al.* (2021) Comprehensive Genomic Profiling and Prognostic Analysis of Cervical Gastric-Type Mucinous Adenocarcinoma. *Virchows Archiv*, **479**, 893-903. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03080-y>
- [23] Hodgson, A., Howitt, B.E., Park, K.J., Lindeman, N., Nucci, M.R. and Parra-Herran, C. (2019) Genomic Characterization of HPV-Related and Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma: Correlation with Subtype and Clinical Behavior. *International Journal of Gynecological Pathology*, **39**, 578-586. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000665>
- [24] Garg, S., Nagaria, T.S., Clarke, B., Freedman, O., Khan, Z., Schwock, J., *et al.* (2019) Molecular Characterization of Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma Using Next-Generation Sequencing. *Modern Pathology*, **32**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0305-x>
- [25] Moat, M., O'Donnell, R.L., McCluggage, W.G., Ralte, A. and Edmondson, R.J. (2014) Gastric-Type Adenocarcinoma of the Cervix in a Patient with Lynch Syndrome: A Case Report. *Gynecologic Oncology Reports*, **10**, 41-43. <https://doi.org/10.1016/j.gynor.2014.03.002>
- [26] Wang, M., Yuan, B., Zhou, Z. and Han, W. (2021) Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors of Cervical Adenocarcinoma. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 7506. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86786-y>
- [27] Lyu, B.J., Shi, H.Y., Shao, Y., *et al.* (2021) Endocervical Adenocarcinomas Classified by International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification: A Clinicopathological and Prognostic Analysis of 286 Cases. *Chinese Journal of Pathology*, **50**, 1014-1019.
- [28] 张国楠, 向阳, 王登凤, 等. 子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识(2023 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(6): 617-625.

- [29] Takeuchi, S. (2016) Biology and Treatment of Cervical Adenocarcinoma. *Chinese Journal of Cancer Research*, **28**, 254-262. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.11>
- [30] Kojima, A., Shimada, M., Mikami, Y., *et al.* (2018) Chemoresistance of Gastric-Type Mucinous Carcinoma of the Uterine Cervix: A Study of the Sankai Gynecology Study Group. *International Journal of Gynecological Cancer*, **28**, 99-106.
- [31] Itkin, B., Garcia, A., Straminsky, S., Adelchanow, E.D., Pereyra, M., Haab, G.A., *et al.* (2021) Prevalence of HER2 Overexpression and Amplification in Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **16**, e0257976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257976>
- [32] Wang, S., Zhou, X., Niu, S., Chen, L., Zhang, H., Chen, H., *et al.* (2023) Assessment of HER2 in Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma and Its Prognostic Significance. *Modern Pathology*, **36**, Article 100148. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100148>
- [33] Shi, H., Shao, Y., Lu, W. and Lu, B. (2021) An Analysis of HER2 Amplification in Cervical Adenocarcinoma: Correlation with Clinical Outcomes and the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification. *The Journal of Pathology: Clinical Research*, **7**, 86-95. <https://doi.org/10.1002/cjp2.184>
- [34] Ehmann, S., Sassine, D., Straubhar, A.M., Praiss, A.M., Aghajanian, C., Alektiar, K.M., *et al.* (2022) Gastric-Type Adenocarcinoma of the Cervix: Clinical Outcomes and Genomic Drivers. *Gynecologic Oncology*, **167**, 458-466. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.10.003>
- [35] Oaknin, A., Friedman, C.F., Roman, L.D., D'Souza, A., Brana, I., Bidard, F., *et al.* (2020) Neratinib in Patients with HER2-Mutant, Metastatic Cervical Cancer: Findings from the Phase 2 SUMMIT Basket Trial. *Gynecologic Oncology*, **159**, 150-156. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07.025>
- [36] 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>
- [37] Meng, H., Liu, J., Qiu, J., Nie, S., Jiang, Y., Wan, Y., *et al.* (2020) Identification of Key Genes in Association with Progression and Prognosis in Cervical Squamous Cell Carcinoma. *DNA and Cell Biology*, **39**, 848-863. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.5202>
- [38] Xie, G., Wang, Z., Chen, Y., Zhang, S., Feng, L., Meng, F., *et al.* (2017) Dual Blocking of PI3K and mTOR Signaling by NVP-BEZ235 Inhibits Proliferation in Cervical Carcinoma Cells and Enhances Therapeutic Response. *Cancer Letters*, **388**, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.11.024>
- [39] Jiang, W., Ouyang, X., Li, C., Long, Y., Chen, W., Ji, Z., *et al.* (2023) Targeting PI3Kα Increases the Efficacy of Anti-PD-1 Antibody in Cervical Cancer. *Immunology*, **170**, 419-438. <https://doi.org/10.1111/imm.13682>
- [40] Chung, H.C., Ros, W., Delord, J., Perets, R., Italiano, A., Shapira-Frommer, R., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1470-1478. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01265>
- [41] Wang, J., Lou, H., Cai, H., Huang, X., Li, G., Wang, L., *et al.* (2022) A Study of AK104 (an Anti-PD1 and Anti-CTLA4 Bispecific Antibody) Combined with Standard Therapy for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (R/M CC). *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 106. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.106
- [42] Gao, X., Xu, N., Li, Z., Shen, L., Ji, K., Zheng, Z., *et al.* (2023) Safety and Antitumour Activity of Cadonilimab, an Anti-PD-1/CTLA-4 Bispecific Antibody, for Patients with Advanced Solid Tumours (COMPASSION-03): A Multicentre, Open-Label, Phase 1b/2 Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 1134-1146. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00411-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00411-4)
- [43] Bosse, T., Lax, S., Abu-Rustum, N. and Matias-Guiu, X. (2021) The Role of Predictive Biomarkers in Endocervical Adenocarcinoma: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*, **40**, S102-S110. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000755>
- [44] 钟林, 周琦, 王海霞, 等. HPV 感染与特殊类型宫颈腺癌预后相关性分析[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(6): 700-703.
- [45] Song, F., Jia, M., Yu, S., Cao, L., Sun, P. and Gao, H. (2021) PD-L1 Expression and Immune Stromal Features in HPV-Independent Cervical Adenocarcinoma. *Histopathology*, **79**, 861-871. <https://doi.org/10.1111/his.14435>
- [46] Chen, L., Lucas, E., Zhang, X., Liu, Q., Zhuang, Y., Lin, W., *et al.* (2022) Programmed Death-Ligand 1 Expression in Human Papillomavirus-Independent Cervical Adenocarcinoma and Its Prognostic Significance. *Histopathology*, **80**, 338-347. <https://doi.org/10.1111/his.14552>
- [47] Solinas, C., De Silva, P., Bron, D., Willard-Gallo, K. and Sangiolo, D. (2019) Significance of TIM3 Expression in Cancer: From Biology to the Clinic. *Seminars in Oncology*, **46**, 372-379. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.08.005>

-
- [48] Sun, Y., Zhou, X., Lucas, E., Chen, L., Zhang, H., Chen, H., *et al.* (2023) Expression of B7-H3 and TIM-3 in Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma: Prevalence, Association with PD-L1 Expression, and Prognostic Significance. *The Journal of Pathology: Clinical Research*, **10**, e345. <https://doi.org/10.1002/cjp2.345>
- [49] Hollebecque, A., Chung, H.C., de Miguel, M.J., Italiano, A., Machiels, J., Lin, C., *et al.* (2021) Safety and Antitumor Activity of α -PD-L1 Antibody as Monotherapy or in Combination with α -TIM-3 Antibody in Patients with Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Tumors. *Clinical Cancer Research*, **27**, 6393-6404. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0261>
- [50] Qi, Y., Chen, L., Liu, Q., Kong, X., Fang, Y. and Wang, J. (2020) Research Progress Concerning Dual Blockade of Lymphocyte-Activation Gene 3 and Programmed Death-1/Programmed Death-1 Ligand-1 Blockade in Cancer Immunotherapy: Preclinical and Clinical Evidence of This Potentially More Effective Immunotherapy Strategy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 563258. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.563258>
- [51] Ge, Y., Zhang, Y., Zhao, K. and Zhu, H. (2022) Emerging Therapeutic Strategies of Different Immunotherapy Approaches Combined with PD-1/PD-L1 Blockade in Cervical Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 3055-3070. <https://doi.org/10.2147/dddt.s374672>
- [52] Luke, J.J., Patel, M.R., Blumenschein, G.R., Hamilton, E., Chmielowski, B., Ulahannan, S.V., *et al.* (2023) The PD-1- and LAG-3-Targeting Bispecific Molecule Tebotelimab in Solid Tumors and Hematologic Cancers: A Phase 1 Trial. *Nature Medicine*, **29**, 2814-2824. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02593-0>