

# 胃型宫颈腺癌分子特征及免疫微环境调控与治疗新策略

陈锦华, 张 硕, 汪宏波\*

华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科, 湖北 武汉

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年2月28日

## 摘 要

子宫颈胃型腺癌(gastric-type endocervical adenocarcinoma, G-EAC)是一种罕见但极具侵袭性的宫颈癌亚型, 其发生与高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染无关。其生物学行为、分子特征和治疗策略都与常见的HPV相关宫颈癌不同。G-EAC确诊时通常已属晚期, 对传统放化疗不敏感, 预后较差。本文主要对G-EAC独有的临床病理学及分子遗传学特点进行梳理, 重点研究这些特点给靶向治疗和免疫治疗带来的新机遇。尽管PD-1、PD-L1抑制剂在部分G-EAC患者中有所显现, 但是总体应答率不高。本文对目前的以免疫治疗为主的各种治疗方法进行了评价, 并探讨了靶向肿瘤微环境以及其他的新的靶点等的价值, 希望能给改善该难治性疾病的结果提供新的思路。

## 关键词

胃型宫颈腺癌, 免疫治疗, 靶向治疗, 分子分型, 肿瘤微环境

# Molecular Characteristics, Immune Microenvironment Regulation, and Novel Therapeutic Strategies in Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma

Jinhua Chen, Shuo Zhang, Hongbo Wang\*

Department of Gynecology and Obstetrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: February 28, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 陈锦华, 张硕, 汪宏波. 胃型宫颈腺癌分子特征及免疫微环境调控与治疗新策略[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 177-186. DOI: 10.12677/acm.2026.163777

## Abstract

Gastric-type endocervical adenocarcinoma (G-EAC) is a rare yet highly aggressive subtype of cervical cancer, whose development is independent of high-risk human papillomavirus (HPV) infection. Its biological behavior, molecular characteristics, and treatment strategies differ markedly from those of common HPV-associated cervical cancers. G-EAC is often diagnosed at an advanced stage, exhibits poor sensitivity to conventional radiotherapy and chemotherapy, and consequently carries a very poor prognosis. This article primarily aims to systematically delineate the unique clinicopathological and molecular genetic features of G-EAC, with a particular focus on investigating the novel opportunities these features present for targeted therapy and immunotherapy. Although PD-1/PD-L1 inhibitors have demonstrated some therapeutic activity in a subset of G-EAC patients, the overall response rate remains unsatisfactory. This paper provides a critical appraisal of various current treatment approaches, predominantly centered on immunotherapy, and explores the potential value of targeting the tumor microenvironment along with other emerging therapeutic targets. The overarching goal is to offer new perspectives and directions for improving outcomes in this refractory disease.

## Keywords

Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma, Immunotherapy, Targeted Therapy, Molecular Subtyping, Tumor Microenvironment

Copyright © 2026 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. G-EAC 流行病学与临床病理特征

宫颈胃型腺癌(G-EAC)是宫颈浸润性癌的一种独特的、侵袭性强的亚型,属于宫颈内膜腺癌(ECA)。ECA 大约占宫颈浸润性癌的 20%到 25%,发病率有上升的趋势[1][2]。绝大多数 ECA 的发生与人乳头瘤病毒(HPV)持续感染密切相关,国际宫颈内膜腺癌标准和分类据此提出了新的分型体系,将 ECA 清晰划分为 HPV 相关性腺癌(HPVA)和 HPV 非依赖性腺癌(HPVIA)两大组别,HPVIA 通常比 HPVA 更具侵袭性,预后更差[3]。G-EAC 是 HPVIA 中最常见、同时也是所有 ECA 中第二常见的亚型,其在病因学、临床行为及预后方面均与 HPV 相关宫颈癌存在本质差异[4][5]。值得注意的是,随着 HPV 疫苗的广泛接种及宫颈癌筛查的普及,HPV 相关型宫颈癌发生率将大幅下降,HPV 相关型癌发病率预计将下降,这使得以 G-EAC 为代表的非 HPV 依赖型癌的相对重要性日益凸显[6]。

从全球分布来看,G-EAC 在宫颈腺癌中占比约 10%,但地域差异极为显著:欧美国家占比稳定在 10%左右,中国人群中比例升至 16% [7],而日本则高达 25% [8],这种明显的地域分布特征提示遗传背景、环境因素或生活习惯可能在其发病机制中发挥重要调控作用。该病多见于中老年女性,年龄跨度大,中位发病年龄约 50 岁[9],进一步体现了其发病因素的复杂性。

G-EAC 的临床表现隐匿且不典型,常导致诊断延误。患者典型临床表现为大量黏液样或水样阴道分泌物,部分患者则因盆腔包块、下腹痛或下腹坠胀就诊,而宫颈癌常见的接触性出血、阴道不规则出血等症状反而较少见[1][10]。更值得注意的是,G-EAC 患者宫颈外观多表现为肥大、光滑,病变常隐匿于宫颈管内,不仅常规宫颈细胞学筛查(TCT)灵敏度极低,活检取材也存在明显困难,导致术前诊断率低,

极易漏诊误诊[11]。上述因素共同导致患者确诊时分期普遍较晚，绝大多数已达 II~IV 期，易发生卵巢、淋巴结、腹膜等多处转移，甚至出现腹水，治疗难度大，预后不良[12]。

组织病理学检查是 G-EAC 诊断的金标准，镜下表现有较高的特异性。肿瘤细胞有典型的胃型分化特征，细胞质丰富，呈透明或者泡沫状嗜酸性，细胞边界清楚，80%的病例有特征性的泡沫腺样改变[13]。G-EAC 核分裂象和凋亡小体比 HPVA 少，符合其中 HPV 非依赖性发病机制[14]。

免疫组织化学检测对于鉴别诊断至关重要。G-EAC 表达胃型黏液标志物，而 Claudin-18.2 在超过 80% 的病例中呈强阳性，不仅具有高诊断特异性，也提示了潜在的靶向治疗机会。

目前，由于 G-EAC 相对罕见，国际国内尚未形成规范化的诊疗指南，临床治疗多在遵循宫颈癌治疗规范的基础上实施个体化方案：局部早期患者以手术治疗为主，术后辅以放疗 ± 靶向治疗；局部晚期患者则行同步放疗 ± 靶向治疗，化疗方案常参照卵巢癌诊疗标准。

为便于清晰区分 G-EAC 与普通型(HPV 相关)宫颈腺癌，现将其主要特征对比归纳如下(表 1)。

**Table 1.** Comparison of core characteristics between G-EAC and ordinary (HPV-associated) cervical adenocarcinoma  
**表 1.** G-EAC 与普通型(HPV 相关)宫颈腺癌的核心特征对比

特征	胃型宫颈腺癌(G-EAC)	普通型宫颈腺癌(HPVA)
病因学	HPV 非依赖性	HPV 依赖性
流行病学	占宫颈腺癌~10%，中位年龄约 50 岁	宫颈腺癌的主要类型，发病年龄相对更广
临床表现	常为大量水样或黏液性阴道排液；宫颈常肥大光滑，易漏诊	常见接触性出血、不规则阴道流血
组织学	胃型分化，胞质透明，常见“泡沫样”腺体	多种形态，常见筛状、乳头状结构
关键免疫组化	p16: 阴性或局灶斑片状阳性 p53: 弥漫强阳性或完全阴性 Claudin-18.2: 高阳性率(>80%) ER/PR: 通常阴性 CA-IX: 常高表达	p16: 弥漫强阳性 p53: 野生型表达 Claudin-18.2: 通常阴性 ER/PR: 可变，部分阳性 CA-IX: 通常低表达
HPV DNA 检测	阴性	阳性
常见驱动基因变异	TP53、STK11 高频突变；HER2 过表达率相对较高	PIK3CA、KRAS、ARID1A 等突变常见；TP53 突变率较低
肿瘤免疫微环境	常呈“冷肿瘤”表型：CD8 <sup>+</sup> TILs 浸润少，TLS 可能呈免疫抑制性；PD-L1 表达异质	更多呈“热肿瘤”或“免疫排斥”表型：CD8 <sup>+</sup> TILs 浸润较高；PD-L1 表达与 HPV 感染相关
预后	总体预后差，诊断时多晚期，对传统放疗不敏感，易复发转移	预后相对较好，对放疗相对敏感

## 2. 分子发病机制与潜在靶点

G-EAC 有独特的分子病理特征和免疫组织化学表型，这些特征不但是 HPVA 的鉴别指标，而且与患者的疾病进展、治疗反应和生存预后密切相关(图 1)。

### 2.1. PD-L1 与肿瘤免疫微环境

程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 在 G-EAC 的免疫逃逸中起关键作用。在 G-EAC 中，PD-L1 阳性表达率在不同研究中存在差异，近期研究报道在 NHPVA 中阳性率可达约 72.4%。其表达与不良病理特征及较短生存期相关[15]。然而，PD-L1 单一指标不足以预测免疫治疗疗效。肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)的密度至关重要。PD-L1 高表达且伴有 CD8<sup>+</sup> TILs 高度浸润的患者，可能从 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中获益更大[15]。

## 2.2. HER-2

人类表皮生长因子受体 2 (HER-2)在 G-EAC 中的过表达/扩增率显著高于其他类型宫颈腺癌, 约为 4%~15%, 并与淋巴血管间隙浸润(LVSI)、卵巢转移及不良无进展生存期(PFS)相关[16]。HER-2 靶向治疗主要针对 HER-2 高表达的患者, 使用曲妥珠单抗等单克隆抗体[17] [18]。然而, 新一代抗体药物偶联物(ADC)的出现扩大了 HER-2 靶向治疗范围[19]。以德曲妥珠单抗(T-DXd)为代表的 ADC 药物, 通过高效载药和“旁观者效应”, 在 HER-2 低表达的实体瘤中也显示出显著疗效[20]。尽管目前在 G-EAC 中关于 ADC 的临床数据有限, 但在其他 HER-2 表达的妇科恶性肿瘤中, T-DXd 已展现出抗肿瘤活性[21] [22]。这为 HER-2 表达的 G-EAC 患者提供了一个治疗新选择, 可以在前瞻性临床试验中进一步验证。

## 2.3. PAX-8

配对框蛋白 8 (PAX-8)在 G-EAC 中呈现高阳性率(68%~80%)和稳定的表达[16] [23]。其表达不仅有助于 G-EAC 的诊断, 特别是在与 PAX-8 阴性的胃肠道转移癌鉴别, 而且其在原发灶和转移灶中的持续强表达, 提示它可能参与了肿瘤的侵袭与转移过程, 具有预后提示价值。

## 2.4. P53

TP53 基因的突变是 G-EAC 的一个关键分子事件, 其突变频率显著高于 HPV 相关的普通型宫颈腺癌 [14] [23] [24]。该基因编码的 p53 蛋白在 G-EAC 组织中的表达模式具有特征性, 通常表现为两种极端情况: 在肿瘤细胞核中呈弥漫性的强阳性着色或完全阴性。这种“全有或全无”的表达模式, 是提示 TP53 基因存在失活性突变的重要免疫组化线索[25] [26]。大量临床病理学研究证实, 这种异常的 p53 表达与肿瘤的组织学分级低、侵袭性强以及患者的总生存期较短等不良预后指标密切相关[1] [27]。

## 2.5. STK11

丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (STK11)基因的失活突变在 G-EAC 中较为常见, 发生率可超过 50% [24]。STK11 与 Peutz-Jeghers 综合征(PJS)密切相关, PJS 女性患者罹患 G-EAC 的风险显著增高约 15%~30%, 而散发性 G-EAC 中也存在 STK11 的体细胞突变[28]。这种分子改变与肿瘤的侵袭性行为相关: PJS 相关的 G-EAC 常表现为早发且在诊断时已处于晚期; 此外, 在其他胃型腺癌(如胆管胃型肿瘤)中, STK11 突变被证实特异性存在于侵袭和转移组中, 提示其可能是驱动肿瘤进展的晚期事件[29]。STK11 突变在多种癌症中被证实可塑造免疫抑制微环境并导致免疫检查点抑制剂治疗耐药[30]。STK11 突变是 G-EAC 侵袭性强、预后不良的重要分子标志[31], 也可能为预测 G-EAC 的免疫治疗反应提供重要线索。

## 2.6. CA-IX 与 p16

CA-IX 和 p16 在 G-EAC 中呈有意义的反向表达模式, 即 CA-IX 高表达, p16 阴性或者局灶斑片状。该组合模式可以用来支持 G-EAC 诊断, 也可以用来排除 HPV 相关性普通型腺癌。

CA-IX 是一种缺氧诱导因子 1 $\alpha$  调控的跨膜酶, G 型表皮腺癌中常表现为高表达, 阳性率在 60%~83% 之间, 这可能是肿瘤存在明显的缺氧微环境, 该微环境与肿瘤的进展、放化疗抵抗及远处转移能力增强相关[8] [14]。因此, CA-IX 不仅是 G-EAC 的一个相对特异的诊断标记物, 其表达水平也可能间接反映肿瘤的侵袭性。因此 CA-IX 不但是 G-EAC 相对特异的诊断标记物, 其表达水平也间接反映肿瘤的侵袭性。

p16 蛋白是细胞周期负调控因子, 在绝大多数 HPV 相关的宫颈癌中因病毒 E7 蛋白干扰 Rb 通路而呈弥漫、强阳性的“块状”表达。与此形成鲜明对比的是, G-EAC 作为一种典型的 HPV 非依赖性肿瘤, 其 p16 表达通常为阴性或仅呈局灶性、非强阳性的斑片状着色[3]。该特点是 G-EAC 和普通型宫颈腺癌相区

别开来的免疫组化依据。而另有研究表明, p16 在 G-EAC 肿瘤间质细胞中也会发生表达现象, 但是该现象所具有的意义尚不能确定, 有可能与肿瘤和间质相互影响相关。

## 2.7. 其他潜在新兴标志物

随着对 G-EAC 认识的深入, 除上述经典标志物外, 一系列新兴分子标志物在 G-EAC 的诊断与预后评估中展现出潜力。

诊断与鉴别诊断标志物具有高组织特异性, 是区分 G-EAC 与 HPV 相关普通型宫颈腺癌(及良性病变)的关键。Claudin-18.2 是目前特异性最高的诊断标志物。研究显示其在 G-EAC 中阳性率可达 78%~83.7%, 而对非胃型病变(包括正常苗勒管腺体和 UEA)的特异性接近 100% [32] [33]。其高特异性表达模式是鉴别诊断的核心依据, 其作为胃癌治疗靶点的成功也为 G-EAC 的靶向治疗提供了直接参考[34]。HIK1083 特异性极高但敏感性较低; MUC6 敏感性较高但特异性不足, 在部分正常腺体中亦有表达, 二者联合使用或与 Claudin-18.2 互补, 可提高诊断敏感性[35] [36]。孕激素受体(PR)在几乎所有胃型病变中均表达缺失, 而正常苗勒管腺体多呈阳性[34]。因此, PR 缺失是支持胃型分化而非苗勒管分化的有力证据。

预后与免疫治疗相关标志物肿瘤侵袭性和患者生存相关, 部分提示了新的治疗方向。B7-H3 (CD276) 是 B7 免疫检查点家族成员在 G-EAC 中表达率约 48.3%, 其高表达是独立的不良预后因子且与 PD-L1 表达不完全重叠, 提示其作为独立免疫逃逸机制和潜在治疗靶点的价值[37]-[39]。TIM-3 是重要的免疫检查点分子, TIM-3 蛋白阳性与 G-EAC 的不良预后独立相关, 可能是潜在的联合治疗靶点[37]。

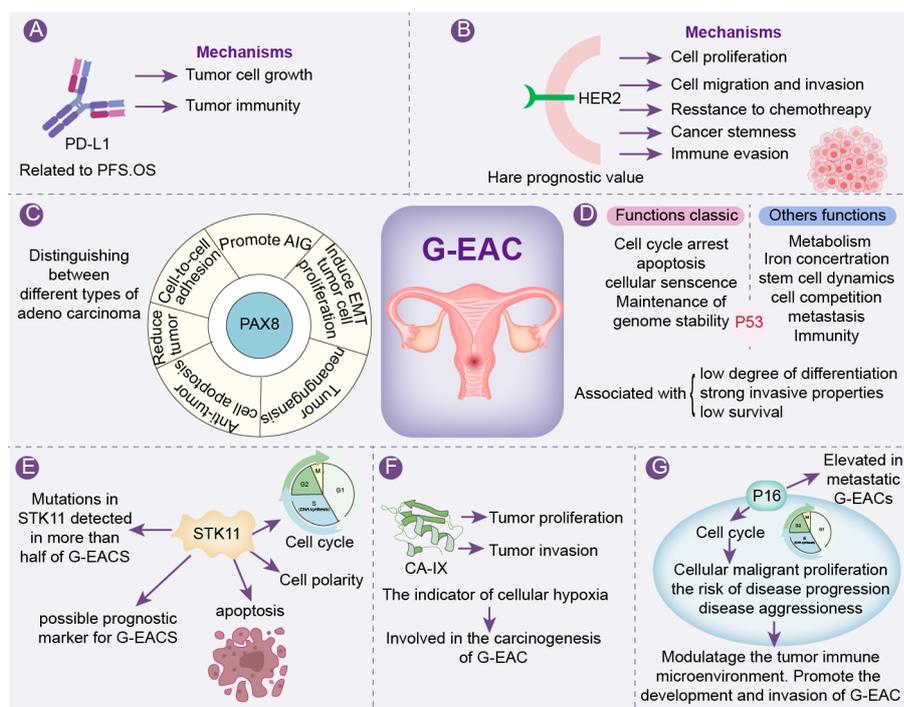


Figure 1. Key biomarkers of GEA  
图 1. 胃型宫颈腺癌关键生物标志物

## 3. G-EAC 的肿瘤免疫微环境与免疫治疗机遇

G-EAC 作为一种与高危型 HPV 感染无关的宫颈癌亚型, 其高度免疫抑制性的肿瘤微环境(TME)是其侵袭性强且治疗困难的核心原因。深入剖析这一独特的免疫环境, 是寻找有效治疗策略的关键。

### 3.1. 复杂的免疫景观：抑制与机遇

尽管 G-EAC 整体呈免疫抑制表型，但治疗干预的窗口并未完全关闭。研究发现，G-EAC 内部仍存在少量 CD8<sup>+</sup>肿瘤浸润淋巴细胞，只是浸润量显著低于 HPV 相关型宫颈腺癌，且部分 TILs 存在功能异常[40]。肿瘤细胞或免疫细胞表面 PD-L1 的表达水平，与 CD8<sup>+</sup> TILs 密度存在一定正相关，这一特征在一定程度上契合“适应性免疫抵抗”的经典模式。但是 G-EAC 中 PD-L1 阳性率质性显著，受检测人群、抗体试剂及评分标准影响差异较大[37]。更重要的是，多项研究证实 PD-L1 高表达与 G-EAC 患者较短的生存期显著相关，这提示 PD-1/PD-L1 通路激活可能是肿瘤高度侵袭性的伴随现象[41]，而非有效免疫应答的标志，因此单纯阻断该通路的疗效存在明显不确定性，临床中需探索基于其免疫抑制机制的联合免疫策略以突破治疗瓶颈。

近期一项针对 153 例 G-EAC 的多中心研究带来了颠覆性发现，阐明了三级淋巴结构(TLS)在 G-EAC 中扮演了独特的免疫抑制角色[42]。这与在大多数实体瘤中 TLS 通常预示更好预后和抗肿瘤免疫的认知相悖。该研究揭示，G-EAC 中的 TLS 虽然富含 B 细胞和 T 细胞，但缺乏具备有效杀伤功能的细胞毒性 T 细胞亚群，反而聚集了调节性 T 细胞(Treg)等抑制性成分，形成了一个局部的免疫抑制中心。研究证实，TLS 的存在是 G-EAC 患者预后不良的独立危险因素，与更高的复发率和更短的生存期显著相关。这一发现为理解 G-EAC 独特的免疫逃逸机制提供了全新视角，并提示靶向或重塑这种异常的 TLS 可能是未来的治疗方向。

### 3.2. 免疫检查点抑制剂的临床应用及困境

基于 KEYNOTE-158 研究，帕博利珠单抗等药物已成为复发或转移性宫颈癌的标准治疗选择之一[43]-[45]。但是上述大型临床试验的入组人群主要为宫颈鳞癌和 HPV 相关的普通型腺癌，G-EAC 病例很少，而其独特的生物学特性会导致对 ICI 单药治疗反应不佳，联合治疗也就成为打破这一治疗困境的关键途径。

联合治疗是提高疗效、克服耐药的重要方向，由我国研究者主导的 III 期 COMPASSION-16 研究为此提供了有力证据[46]。与单纯化疗相比，PD-1/CTLA-4 双特异性抗体卡度尼利单抗联合化疗及贝伐珠单抗，用于晚期宫颈癌一线治疗时，可显著延长患者无进展生存期与总生存期。更重要的是，该方案的生存获益不受 PD-L1 表达状态限制，亚组分析显示其在 PD-L1 低表达患者中同样有效。这突破了此前帕博利珠单抗等方案在 PD-L1 阴性人群中的疗效局限，为 PD-L1 表达水平普遍不高的 G-EAC 患者提供了极具希望的一线治疗新思路。

### 3.3. 新型免疫靶点与联合策略探索

PD-1/PD-L1 通路在部分 G-EAC 患者中疗效有限，因此拓展其他免疫抑制通路、挖掘新型靶点已成为突破治疗瓶颈的关键方向。

TIM-3 与 B7-H3 (CD276)是当前 G-EAC 领域极具研究价值的新型靶点[37]。作为重要的免疫检查点分子，B7-H3 不仅可直接抑制 T 细胞增殖与杀伤功能，还能参与调控肿瘤细胞代谢及血管生成过程；其表达模式与 PD-L1 并不完全重叠，这为 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗应答不佳的 G-EAC 患者，提供了潜在的替代治疗方向。

除上述免疫检查点外，针对 TME 其他关键成分的调控，也为 G-EAC 治疗提供了多元思路。首先，联合抗血管生成治疗已显示出明确的临床价值。以贝伐珠单抗为代表的药物不仅能抑制肿瘤血管生成，还能通过促进血管正常化来改善 TME 的免疫抑制状态，增强免疫细胞浸润[47]。其次，调控肿瘤相关巨噬细胞(TAM)可能是另一重要方向。通过靶向 CD47/SIRP $\alpha$  信号通路，可有效阻断肿瘤细胞的免疫逃逸，

激活巨噬细胞的吞噬功能，并可能促进其向抗肿瘤的 M1 型转化，从而与 T 细胞免疫疗法形成互补[48]。

## 4. 综合治疗策略与未来方向

G-EAC 的治疗目前仍需遵循一般宫颈癌的诊疗框架。然而，鉴于其独特的 HPV 非依赖性起源、高度的侵袭性生物学行为以及较传统类型更差的预后，在临床实践中必须充分认识其特殊性，并强调治疗的个体化。

### 4.1. 当前治疗框架与局限性

手术治疗是早期 G-EAC 的基石。根据美国国立综合癌症网络(NCCN)公布的《2025 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》[49]，根治性子宫颈切除术联合系统性淋巴结清扫为首选术式，手术范围分类已统一采用 Querleu-Morrow (Q-M)分型替代传统 Piver 分型，其中 G-EAC 标准术式多对应 Q-M 分型 B 型或 C 型根治性子宫颈切除术。鉴于 G-EAC 具有显著的腹膜播散及卵巢转移高风险，术中需仔细探查上腹腔，常规建议切除双侧附件，必要时可同步切除大网膜及阑尾以降低转移风险[50]。值得注意的是，G-EAC 因生物学行为高危，被明确排除在保留生育功能的保守性手术适应证之外，且不推荐保留卵巢。术后辅助治疗方面，考虑到 G-EAC 的高侵袭性本质，临床多建议适当放宽辅助放化疗指征，但目前其是否可作为术后辅助治疗的独立高危因素，仍有待大样本研究进一步确认。化疗方案常借鉴黏液性肿瘤的治疗经验，首选紫杉醇联合铂类药物[50]。对于晚期或复发转移患者，治疗选择有限。存在可切除转移灶者，可考虑肿瘤细胞减灭术，但疗效有限；局部晚期或不可手术者，以根治性放化疗为主要治疗手段。然而，G-EAC 治疗面临的核心困境在于其对传统放化疗存在相对不敏感性和易耐药性，这也是其复发率高、预后不良的首要原因。

### 4.2. 未来方向：基于生物标志物的精准与联合治疗

探索更有效的 G-EAC 治疗方案，关键在于推动诊疗模式从经验性向精准化转变，并系统发展基于分子特征的联合策略。首先，聚焦生物标志物驱动的精准治疗与前沿靶点探索。除常规 PD-L1、HER2 检测外，Claudin 18.2 作为黏液性肿瘤相关潜在靶点，在 G-EAC 中相对高表达，因与 G-EAC 黏液性表型的生物学关联性正受到关注。单克隆抗体 Zolbetuximab 在 Claudin 18.2 阳性胃癌的全球 III 期研究中已显示出显著生存获益，这为 G-EAC 的靶向治疗提供了最直接的转化依据[51]。其次，联合治疗应以多机制协同为方向。针对 G-EAC 的免疫抑制性微环境，可以联合阻断 TIM-3、LAG-3、B7-H3 等新兴免疫检查点，以克服现有免疫疗法的耐药。联合阻断 TIM-3、B7-H3 等新兴免疫检查点，并将靶向治疗与以 CD47/SIRP $\alpha$  轴为靶点的微环境重塑相结合，从而促进肿瘤免疫正常化，逆转“冷”肿瘤表型以克服耐药。

## 5. 结论与展望

G-EAC 是一种在病理学分类上独立的侵袭性亚型。其本质为 HPV 非依赖性肿瘤，因此在病因、驱动基因突变谱及临床行为等方面，与常见的 HPV 相关性宫颈癌有根本区别。

G-EAC 具有特征性的分子标志物谱，其诊断与预后评估可依据 Claudin 18.2 高表达、TP53/STK11 高频突变以及 PAX-8/CA-IX 特征性表达。该肿瘤的免疫微环境呈“冷”表型，表现为 CD8<sup>+</sup> TILs 浸润不足，PD-L1 表达具有异质性且与不良预后相关，而异常三级淋巴结构则进一步揭示了其特有的免疫逃逸机制。目前治疗在遵循宫颈癌通用规范的同时，需兼顾其高侵袭性，早期采用 Q-M 分型指导下的根治性手术，晚期则依赖联合策略。COMPASSION-16 研究为卡度尼单抗联合方案在不同 PD-L1 表达状态患者中的临床应用提供了循证医学证据。未来治疗需向精准联合模式转型，重点探索 Claudin 18.2 靶向转化、TIM-3/B7-H3 等新型免疫检查点阻断，并联合抗血管生成及 CD47/SIRP $\alpha$  轴调控等微环境重塑策略，以期克服

耐药、提升疗效。

目前 G-EAC 研究仍存在诸多不足,包括缺少大样本前瞻性临床试验、尚无专门的诊疗指南,以及分子分型与疗效的关联需进一步证实。后续要针对它的特殊生物学特性开展专门的临床研究,完善分子标志物检测体系,优化多机制联合治疗方案,最终达到 G-EAC 精准诊断、分层治疗、预后改善的目的。

## 参考文献

- [1] 张国楠, 向阳, 王登凤, 刘洋, 李斌, 王玉东, 孟元光, 陈飞, 石宇, 狄文. 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.
- [2] Nishio, H., Matsuda, R., Iwata, T. and Yamagami, W. (2024) Gastric-Type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Clinical Features and Future Directions. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **54**, 516-520. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae019>
- [3] 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>
- [4] Shi, H., Shao, Y., Zhang, H., Ye, L., Xu, E. and Lu, B. (2022) Independent Validation of Distinct Clinicopathological Features and Prognosis among Usual-Type, Mucinous-Type and Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma Categorized by New WHO Classification (2020). *Pathology*, **54**, 555-562. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.12.301>
- [5] Kamijo, K., Miyamoto, T., Oshima, S., Asaka, S., Shinagawa, M., Sato, Y., et al. (2025) Extensive Pathologic Invasion and Prognostic Implication of Gastric-Type Cervical Adenocarcinoma: A Comparative Analysis with Human Papillomavirus-Associated Adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, **49**, 471-480. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002369>
- [6] Pirog, E.C., Park, K.J., Kiyokawa, T., Zhang, X., Chen, W., Jenkins, D., et al. (2019) Gastric-Type Adenocarcinoma of the Cervix: Tumor with Wide Range of Histologic Appearances. *Advances in Anatomic Pathology*, **26**, 1-12. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000216>
- [7] 吕炳建, 石海燕, 邵颖, 刘琴, 吕卫国. 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.
- [8] 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.0000213434.91868.b0>
- [9] Lu, S., Shen, D., Zhao, Y., Kang, N. and Wang, X. (2019) Primary Endocervical Gastric-Type Adenocarcinoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Analysis of 23 Cases. *Diagnostic Pathology*, **14**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0852-y>
- [10] Kerwin, C.M., Markese, M., Moroney, M.R., Smith, L.P. and Patel, N.U. (2022) Adenocarcinoma of the Uterine Cervix, Gastric-Type (GAS): A Review of the Literature Focused on Pathology and Multimodality Imaging. *Abdominal Radiology*, **48**, 713-723. <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03724-w>
- [11] 汪鑫, 刘玉立, 杜欣. 13 例子宫颈胃型腺癌漏诊误诊分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(1): 43-48.
- [12] 邱海峰, 王敏, 李婧, 严淑萍, 付翰林. 宫颈胃型腺癌 67 例临床病理分析[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(5): 373-375.
- [13] Kaur, H., Lin, L.H., Kolin, D.L., Pinto, A., Parra-Herran, C., Catherwood, M., et al. (2025) Primary Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-Type Mucinous Adenocarcinoma: A Detailed Clinicopathologic and Molecular Analysis of 27 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*, **49**, 564-577. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002382>
- [14] Carleton, C., Hoang, L., Sah, S., Kiyokawa, T., Karamurzin, Y.S., Talia, K.L., et al. (2016) A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-Type Adenocarcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 636-644. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000578>
- [15] Wei, L., Wu, Z., Wu, L., Wu, Y., Liang, H., Luo, R., et al. (2025) Prognostic Implications of Immune Classification Based on PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Endocervical Adenocarcinoma. *Translational Oncology*, **52**, Article ID: 102265. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102265>
- [16] 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 ID: 100148. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100148>
- [17] Rassy, E., Rached, L. and Pistilli, B. (2022) Antibody Drug Conjugates Targeting HER2: Clinical Development in

- Metastatic Breast Cancer. *The Breast*, **66**, 217-226. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.016>
- [18] Zimmerman, B.S. and Esteva, F.J. (2024) Next-Generation HER2-Targeted Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer. *Cancers*, **16**, Article No. 800. <https://doi.org/10.3390/cancers16040800>
- [19] Jalali, P., Saeed, A., Taher, S. and Saeed, A. (2026) Trastuzumab Deruxtecan: Redefining Precision Oncology across HER2-Driven Cancers. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **217**, Article ID: 105019. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.105019>
- [20] Baez-Navarro, X., Groenendijk, F.H., Oudijk, L., von der Thüsen, J., Fusco, N., Curigliano, G., *et al.* (2025) HER2-Low across Solid Tumours: Different Incidences and Definitions. *Pathology*, **57**, 403-414. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2025.02.003>
- [21] Oaknin, A., Lee, J., Makker, V., Oh, D., Banerjee, S., González-Martín, A., *et al.* (2024) Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Expressing Solid Tumors by Enrollment HER2 IHC Status: Post Hoc Analysis of DESTINY-PanTumor02. *Advances in Therapy*, **41**, 4125-4139. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02975-x>
- [22] Andrikopoulou, A., Zagouri, F., Goula, K., Haidopoulos, D., Thomakos, N., Svarna, A., *et al.* (2024) Real-World Evidence of Trastuzumab Deruxtecan (t-Dxd) Efficacy in HER2-Expressing Gynecological Malignancies. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 1503. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13226-1>
- [23] Stolnicu, S., Barsan, I., Hoang, L., Patel, P., Chiriboga, L., Terinte, C., *et al.* (2018) Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*, **42**, 989-1000. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001090>
- [24] 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>
- [25] 朱亚宁, 张连美, 周武碧, 张媛媛. 11 例宫颈胃型黏液性癌的临床病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1187-1191.
- [26] 钟萍萍, 王志强, 郑兴征, 韩一丁, 于海云, 武春春, 金玉兰. 子宫颈胃型腺癌 35 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(5): 565-569.
- [27] 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>
- [28] Niu, T., Jia, J., Zhang, L., Wang, H. and Cai, G. (2025) Peutz-Jeghers Syndrome in Gynecological Cancers: Bibliometric Trends, Clinical Insights, and Future Directions. *Gynecologic Oncology Reports*, **61**, Article ID: 101941. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2025.101941>
- [29] Shimada, Y., Yamamoto, T., Shindo, K., Nakanishi, Y., Matsumoto, T., Noguchi, S., *et al.* (2025) Clinicopathologic and Genomic Features of Gastric-Type Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: Potential Role of STK11 in Malignant Progression. *American Journal of Surgical Pathology*, **49**, 1004-1014. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002451>
- [30] Gandhi, M.M., Elkrief, A., Moore, C.G., Ricciuti, B., Alessi, J.V., Richards, A.L., *et al.* (2025) Gene Copy Deletion of STK11, KEAP1, and SMARCA4: Clinicopathologic Features and Association with the Outcomes of Immunotherapy with or without Chemotherapy in Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 725-738. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.01.016>
- [31] 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.
- [32] Yang, J., Peng, Y., Ding, Y., Liu, Y., Wang, Y., Liu, Y., *et al.* (2024) The Clinicopathological and Molecular Characteristics of Endocervical Gastric-Type Adenocarcinoma and the Use of Claudin18.2 as a Potential Therapeutic Target. *Modern Pathology*, **37**, Article ID: 100569. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100569>
- [33] Zhong, F., Ren, Z., Li, W., Jones, T., Zeng, X., Wang, S., *et al.* (2025) The Sensitivity and Specificity of Claudin18.2 and MUC6 in the Differential Diagnosis of Endocervical Gastric-Type Glandular Lesions. *Human Pathology*, **160**, Article ID: 105837. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2025.105837>
- [34] Lin, L.H., Kaur, H., Kolin, D.L., Nucci, M.R. and Parra-Herran, C. (2024) Claudin-18 and Mutation Surrogate Immunohistochemistry in Gastric-Type Endocervical Lesions and Their Differential Diagnoses. *American Journal of Surgical Pathology*, **49**, 206-216. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002342>
- [35] Fulgione, C., Raffone, A., Travaglino, A., Arciuolo, D., Santoro, A., Cianfrini, F., *et al.* (2023) Diagnostic Accuracy of HIK1083 and MUC6 as Immunohistochemical Markers of Endocervical Gastric-Type Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathology—Research and Practice*, **241**, Article ID: 154261. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154261>
- [36] Kiyokawa, T., Hoang, L., Pesci, A., Alvarado-Cabrero, I., Oliva, E., Park, K.J., *et al.* (2021) Claudin-18 as a Promising

- Surrogate Marker for Endocervical Gastric-Type Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, **46**, 628-636. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001847>
- [37] 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>
- [38] Mielcarska, S., Kot, A., Kula, A., Dawidowicz, M., Sobków, P., Kłaczk, D., *et al.* (2025) B7H3 in Gastrointestinal Tumors: Role in Immune Modulation and Cancer Progression: A Review of the Literature. *Cells*, **14**, Article No. 530. <https://doi.org/10.3390/cells14070530>
- [39] Ding, J., Sun, Y., Sulaiman, Z., Li, C., Cheng, Z. and Liu, S. (2023) Comprehensive Analysis Reveals Distinct Immunological and Prognostic Characteristics of CD276/B7-H3 in Pan-Cancer. *International Journal of General Medicine*, **16**, 367-391. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s395553>
- [40] 马紫瑜, 朱逸飞, 刘振华, 朱红艳, 李琳, 刘爱军. PD-L1 和肿瘤浸润淋巴细胞相关标志物在宫颈癌组织中的表达及临床病理意义[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51: 602-607.
- [41] Gao, S. and Song, Y. (2025) Clinical Pathological and Molecular Features of 100 Patients with Gastric-Type Cervical Adenocarcinoma. *Diagnostic Pathology*, **20**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s13000-025-01666-7>
- [42] Xu, R., Liu, H., Zhu, T., Tang, H., Wu, M., Yan, X., *et al.* (2025) An Immunosuppressive Tertiary Lymphoid Structure Is Associated with Adverse Prognosis in Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **118**, 276-288. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaf310>
- [43] Kim, M., Suh, D.H., Lee, K., Eom, K., Lee, J., Lee, Y., *et al.* (2020) Major Clinical Research Advances in Gynecologic Cancer in 2019. *Journal of Gynecologic Oncology*, **31**, e48. <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e48>
- [44] Lorusso, D., Colombo, N., Dubot, C., Cáceres, M.V., Hasegawa, K., Shapira-Frommer, R., *et al.* (2025) Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Advanced and Recurrent Cervical Cancer: Final Analysis According to Bevacizumab Use in the Randomized KEYNOTE-826 Study. *Annals of Oncology*, **36**, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.002>
- [45] Lorusso, D., Xiang, Y., Hasegawa, K., Scambia, G., Leiva, M., Ramos-Elias, P., *et al.* (2024) Pembrolizumab or Placebo with Chemoradiotherapy Followed by Pembrolizumab or Placebo for Newly Diagnosed, High-Risk, Locally Advanced Cervical Cancer (EN-GOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial. *The Lancet*, **403**, 1341-1350. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00317-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00317-9)
- [46] Wu, X., Sun, Y., Yang, H., Wang, J., Lou, H., Li, D., *et al.* (2024) Cadonilimab plus Platinum-Based Chemotherapy with or without Bevacizumab as First-Line Treatment for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (COM-PASSION-16): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial in China. *The Lancet*, **404**, 1668-1676. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02135-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02135-4)
- [47] Brest, P., Mograbi, B., Pagès, G., Hofman, P. and Milano, G. (2023) Checkpoint Inhibitors and Anti-Angiogenic Agents: A Winning Combination. *British Journal of Cancer*, **129**, 1367-1372. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02437-1>
- [48] Li, Y., Yi, J., Ma, R., Wang, Y., Lou, X., Dong, Y., *et al.* (2024) A Polymeric Nanoplatfom Enhances the cGAS-STING Pathway in Macrophages to Potentiate Phagocytosis for Cancer Immunotherapy. *Journal of Controlled Release*, **373**, 447-462. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.07.039>
- [49] Ajani, J.A., D'Amico, T.A., Bentrem, D.J., Corvera, C.U., Das, P., Enzinger, P.C., *et al.* (2025) Gastric Cancer, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **23**, 169-191. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0022>
- [50] 周晖, 刘昫昫, 余孝丽, 林仲秋. 《2025 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2025, 41(1): 96-102.
- [51] Sahin, U., Türeci, Ö., Manikhas, G., Lordick, F., Rusyn, A., Vynnychenko, I., *et al.* (2021) FAST: A Randomised Phase II Study of Zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX Alone for First-Line Treatment of Advanced CLDN18.2-Positive Gastric and Gastro-Oesophageal Adenocarcinoma. *Annals of Oncology*, **32**, 609-619. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005>