

宫颈透明细胞癌研究进展综述

罗美伶, 甘晓玲*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

宫颈透明细胞癌(Clear Cell Carcinoma of the Cervix, CCAC)是一种罕见的宫颈腺癌亚型, 其发病机制与HPV无关, 具有独特的临床病理特征与侵袭性生物学行为。近年来, CCAC的发病率呈上升趋势, 且约半数患者无己烯雌酚(DES)暴露史, 提示存在其他潜在致癌因素。本文系统综述了CCAC在病因、临床表现、诊断、治疗及预后方面的最新研究进展。病因方面, 除DES暴露外, 苗勒管发育异常、输卵管-子宫内膜化生及驱动基因(如ARID1A、PIK3CA等)突变可能参与发病。临床表现以异常阴道出血为主, 发病年龄呈双峰分布。诊断需结合影像学、组织病理学及免疫组化(如Napsin A、HNF-1 β 等标志物)进行综合判断。治疗上, 早期患者以手术为主, 局部晚期患者可采用手术联合放化疗, 并对保留生育功能治疗进行了探讨。近年来, 免疫治疗(如PD-1/PD-L1抑制剂)和靶向治疗(如针对PI3K-AKT-mTOR通路的抑制剂)为复发/转移性患者提供了新方向。预后与FIGO分期、淋巴结转移、淋巴血管间隙浸润等因素密切相关。未来需通过多中心合作与分子学研究, 进一步优化个体化诊疗策略。

关键词

宫颈透明细胞癌, 诊断, 治疗, 预后, 研究进展

A Review of Research Progress on Clear Cell Carcinoma of the Cervix

Meiling Luo, Xiaoling Gan*

Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 13, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 17, 2026

Abstract

Clear cell carcinoma of the cervix (CCAC) is a rare subtype of cervical adenocarcinoma, characterized

*通讯作者。

by its HPV-independent pathogenesis, distinct clinicopathological features, and aggressive biological behavior. In recent years, the incidence of CCAC has been increasing, with approximately half of patients having no history of diethylstilbestrol (DES) exposure, suggesting the involvement of other potential carcinogenic factors. This article systematically reviews the latest research progress in the etiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prognosis of CCAC. In terms of etiology, besides DES exposure, Müllerian duct abnormalities, tubo-endometrial metaplasia, and driver gene mutations (such as ARID1A and PIK3CA) may contribute to tumorigenesis. Clinical manifestations primarily include abnormal vaginal bleeding, with a bimodal age distribution. Diagnosis requires a comprehensive evaluation integrating imaging, histopathology, and immunohistochemistry (e.g., markers such as Napsin A and HNF-1 β). For treatment, early-stage patients are mainly treated with surgery, while locally advanced cases may undergo surgery combined with chemoradiotherapy. Fertility-sparing approaches have also been explored. Recently, immunotherapy (e.g., PD-1/PD-L1 inhibitors) and targeted therapy (e.g., inhibitors targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway) have provided new options for recurrent/metastatic disease. Prognosis is closely associated with FIGO stage, lymph node metastasis, and lymphovascular space invasion. Future efforts should focus on multicenter collaborations and molecular studies to further optimize individualized diagnosis and treatment strategies.

Keywords

Clear Cell Carcinoma of the Cervix, Diagnosis, Treatment, Prognosis, Research Progress

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. 背景

宫颈透明细胞癌(Clear Cell Carcinoma of the Cervix, CCAC)是一种罕见的宫颈腺癌亚型, 约占宫颈腺癌的 4%, 具有独特的临床病理特征与生物学行为[1], 近年来其发病率的绝对值和比例均呈上升趋势[2]。作为 HPV 非依赖性宫颈癌的特殊类型, 其发病机制与常见的 HPV 相关鳞癌及腺癌存在显著差异[3]。该病最早于 1971 年被发现与孕期母体接触己烯雌酚(Diethylstilbestrol, DES)密切相关, 但近年来非 DES 相关的散发病例占比逐渐升高, 研究显示约半数患者无 DES 暴露史[4], 提示其他潜在致癌因素有待阐明。

CCAC 临床表现为非特异性阴道出血为主, 发病年龄呈现双峰分布: 青春期女性和围绝经期女性均为高发人群, 现有报道中患者年龄跨度达 17~78 岁[5]。因其形态学与多种宫颈肿瘤存在重叠(如微偏腺癌、子宫内膜样腺癌等)[6], 常导致诊断困难。CCAC 具有高度侵袭性, 约 30% 患者确诊时已存在深间质浸润或淋巴血管间隙侵犯, 晚期患者 5 年生存率不足 50%, 其预后显著差于宫颈鳞癌和普通型宫颈腺癌[7]。临床治疗策略多借鉴宫颈鳞癌方案, 但传统放化疗敏感性较低[8], 新兴的免疫治疗(如 PD-L1 抑制剂)在部分错配修复缺陷或 PD-L1 阳性病例中展现出一定疗效[9]。近年来研究揭示[10], CCAC 在分子层面呈现独特的基因表达谱, 包括 ARID1A、PIK3CA 等基因的突变, 这为靶向治疗提供了潜在方向。由于该病发病率低且缺乏前瞻性研究证据, 目前关于手术范围、辅助治疗选择等关键临床决策仍存在争议, 亟待通过多中心协作研究建立循证医学指南。本文就近年来 CCAC 病因、临床表现、诊断、治疗及预后方面的最新进展进行综述分析, 以期 CCAC 诊断治疗提供新思路。

2. 病因及发病机制

(一) DES 激素干扰

己烯雌酚(DES)暴露是 CCAC 最明确的致病因素。20 世纪 40~70 年代, DES 作为人工合成雌激素被广泛用于预防流产和早产。1971 年 Herbst 等[11]首次证实宫内 DES 暴露与 CCAC 的强相关性, 其机制与 DES 干扰胎儿期苗勒管上皮分化和退化有关。DES 暴露可导致宫颈阴道部腺病(vaginal adenosis), 残留的苗勒管上皮细胞在激素刺激下持续增殖, 最终约 1/1000 暴露者发展为 CCAC [11]。然而, 随着 DES 自 1971 年被禁用于孕妇, 其在临床实践中已成为历史。近年来, 非 DES 相关的散发病例占比逐渐升高, 约占 30%~40% [11], 成为当前临床关注的重点。因此, 下文将重点阐述散发性 CCAC 的发病机制。

(二) 苗勒管发育缺陷与癌前病变

苗勒管分化障碍: DES 暴露或遗传因素可导致苗勒管上皮异常滞留, 形成宫颈腺病或异位腺体, 这些病变被视为 CCAC 的癌前状态。

泌尿生殖系统畸形: Cheng 等[1]发现, CCAC 患者常合并阴道纵隔、双宫颈、单侧肾缺如等先天畸形, 提示苗勒管发育异常与肿瘤发生存在时空关联, 此类畸形在年轻及儿童患者中更为常见, 可能是该人群发病的重要基础。

输卵管-子宫内膜化生(TEM): Karen 等[12]在散发性 CCAC 癌旁组织中观察到 TEM, 提出“异位腺体→化生→恶变”的渐进模式, TEM 可能通过慢性炎症或微环境失衡促进恶性转化。

宫颈内膜异位症假说: 基于卵巢透明细胞癌与子宫内膜异位症的关系, 推测宫颈内膜异位灶的周期性出血和修复可能诱发基因损伤[13] [14], 但该假说仍需组织学证据支持。

(三) 驱动基因与信号通路异常: 老年发病群体的潜在靶点

肝细胞核因子-1 β (HNF-1 β)在 90% 以上的 CCAC 中高表达, 通过激活糖酵解通路相关基因(GLUT1、LDHA), 促进有氧糖酵解(Warburg 效应)和抑制凋亡, 从而促进肿瘤生长[15] [16]。HNF-1 β 通过上调 Snail 和 Twist 蛋白诱导上皮-间质转化(EMT), 增强肿瘤侵袭性[15]。Yuehui S 等人[3]通过加权基因共表达网络分析(WGCNA)等方法, 筛选出 ALKBH7、MYCBP、MZF1、RNF207、RRS1 和 TUSC2 等 6 个基因在宫颈透明细胞癌中突变率较高, 这些基因与肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡、核糖体合成异常和细胞免疫相关, 提示可能与 CCAC 的发生有关, 但具体分子机制有待研究。值得注意的是, CCAC 中表皮生长因子受体-磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(EGFR-PI3K-AKT-mTOR)通路的激活显著增加[11]。这一通路异常在老年散发性病例中尤为突出, 可能通过促进蛋白质合成、代谢重编程和细胞生长驱动肿瘤进展。因此, 针对该通路的靶向治疗为老年患者提供了新思路: 酪氨酸激酶抑制剂(如吉非替尼、曲妥珠单抗)和 AKT-mTOR 抑制剂(如依维莫司)是目前临床前研究和早期临床试验关注的热点[11]。

3. 临床表现

CCAC 的发病年龄呈现双峰性分布: 第一峰(20~30 岁): 主要与宫内己烯雌酚(DES)暴露相关, 潜伏期约 20~30 年。研究显示, DES 暴露女性中 80% 的病例发病年龄为 15~31 岁, 高峰为 19 岁, 肿瘤多累及宫颈外部及阴道前上部[17] [18]; Herbst 等[11]进一步指出, 60% 的 DES 相关患者确诊时年龄 \leq 35 岁。第二峰(50~60 岁): 多见于非 DES 相关散发性病例, 中位发病年龄为 53 岁[1], 主要累及宫颈内膜。其发病机制与上述遗传突变(如 PIK3CA 突变)及分子异常(如 HNF-1 β 过表达、PI3K-AKT-mTOR 通路活化)密切相关[15] [16]。此外, 儿童及青少年(<20 岁)群体的发病特点值得关注: 占比 5%~10%, 发病年龄可低至 6 岁, 多与先天性苗勒管发育异常(如阴道纵隔、子宫纵隔、单侧肾缺如)或胚胎残留细胞恶变相关[1] [19]。宫颈 CCAC 的年龄分布与病因高度相关: DES 暴露驱动年轻人群发病, 而散发性病例则随年龄增长由分子异常累积主导, 儿童发病与发育缺陷相关。

CCAC 的临床表现与宫颈鳞状细胞癌相似, 以异常阴道出血(67%)、阴道分泌物增多(42%)及腹痛(23%)

为主要症状[19][20]。其中, 异常出血多表现为性交后出血或绝经后出血, 也有病例报道一名8岁女童无明显诱因出现大量阴道出血最终确诊 CCAC。阴道分泌物增多可为水样、黏液性或血性, 可能因肿瘤坏死或合并感染引起[21]; 晚期患者因肿瘤体积增大或侵犯周围组织(如宫旁、膀胱、直肠、淋巴结)可出现压迫症状, 表现为尿频、排便困难或下肢水肿等; 而部分早期病例因无症状或隐匿性起病, 可能在常规妇科检查或影像学评估中被偶然发现。值得注意的是, 儿童患者症状易与非肿瘤性疾病混淆(如阴道炎), 需结合组织学及免疫组化尽早鉴别。

4. 诊断及鉴别诊断

CCAC 的诊断需多维度整合影像学、病理学及免疫组化特征。影像学上, 盆腔 MRI 是主要手段, 表现为宫颈局部肿块, T1WI 呈稍高信号, T2WI 呈高信号, 增强扫描显示不均匀强化, 可伴囊性变或坏死区, 用于评估肿瘤范围及淋巴结转移[21]; 经阴道超声虽可发现占位性病变, 但特异性低, 需结合病理确诊[21]。组织病理学特征为肿瘤细胞以透明细胞和鞋钉样细胞为主, 胞质透亮, 富含糖原, 核异型性明显, 排列呈实性片状、腺管样或乳头状结构, 偶见黏液分泌[22]。免疫组化中, 阳性标志物包括 CK7、PAX8、Napsin A 及 HNF-1 β , 而 ER、PR、p16 (提示与 HPV 无关)和 CK20 多为阴性[21]。其中, Napsin A 是敏感标志物(特异性 78%), 当设定染色比例阈值(如 $\geq 10\%$)时, 特异性可升至 95% [15][22]; HNF-1 β 虽高表达(62%), 但特异性仅 50%, 需结合其他指标[15]。

鉴别诊断需综合形态与分子特征: 1、普通宫颈腺癌: HPV 相关, p16 弥漫强阳性, 黏液分泌显著, 缺乏透明细胞; 2、子宫内膜透明细胞癌和卵巢透明细胞癌: 分别原发于子宫内膜和卵巢, 子宫内膜透明细胞癌 ER/PR 可能部分阳性[14]; 卵巢透明细胞癌常伴子宫内膜异位症及 ARID1A 突变[23]; 3、中肾癌: 中肾癌是一种罕见且具有侵袭性的妇科肿瘤, 被认为起源于胚胎期的中肾管残余。中肾癌最常累及宫颈(中肾管残余常见于此), 但也可能发生在沿原始中肾管的任何结构中, 包括卵巢、阔韧带、子宫和阴道。与 CCAC 形态相似, 但 Napsin A 仅 22% 呈局部弱阳性, 染色强度低, HNF-1 β 表达无特异性[15]。诊断流程建议: ① 影像学(MRI/CT/超声)定位肿瘤; ② 活检或手术标本病理行细胞学分析; ③ 免疫组化检测 CK7、PAX8、Napsin A、HNF-1 β 、ER/PR、p16 等明确肿瘤类型及起源; ④ 必要时分子检测(如 ARID1A 突变)辅助鉴别卵巢来源。通过多指标联合及染色阈值优化, 可提升诊断准确性。

5. 治疗

(一) 综合治疗

目前针对 CCAC 的治疗采取手术、放疗和化疗相结合的个体化综合治疗。根据 NCCN/FIGO 指南, 早期患者行根治性子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术作为手术治疗方法, 复发的高危因素包括宫旁受侵、盆腔淋巴结阳性和阴道切缘阳性, 可选择术后辅助放疗。IIb 期及以上局部晚期患者可行根治性同步放化疗或联合免疫靶向治疗。

(二) 手术治疗

根据 NCCN 指南, 对于 IA1-IIA2 期 CCAC 患者, 广泛性子宫切除术联合双侧附件切除及淋巴结清扫是标准术式, 5 年生存率可达 70%~85%。值得注意的是, 尽管 NCCN 和 FIGO 指南长期推荐同步放化疗作为 IIB 期及以上宫颈癌的首选方案, 但针对 CCAC 的放化疗敏感性较低, 近年研究支持手术在局部晚期病例中的价值。例如, 一项基于人群的回溯性研究[7]显示, 接受根治性手术的 IIIC 期 CCAC 患者总生存率显著优于放疗组(65.6% vs. 25.3%), 可能归因于手术有效减少肿瘤负荷并提高后续治疗的敏感性。此外, 术中淋巴结清扫可精准分期并指导辅助治疗, 尤其对放疗难以清除的转移淋巴结具有优势。因此, 手术是 IB3-IIA2 期和局部可切除的 IIIC 期局部晚期 CCAC 患者推荐的首选治疗方案。Thomas 等[24]在

研究中指出, 所有腹主动脉旁淋巴结阳性的患者均有盆腔淋巴结受累。因此, 建议对盆腔淋巴结受累的 CCAC 患者进行腹主动脉旁淋巴结清扫。

(三) 对于年轻患者保留生育功能治疗

对于有生育需求的年轻早期患者, 一些保留生育功能的手术方式逐渐得到应用。根据 2025 年版《早期宫颈癌保留生育功能诊治指南》[25], 保留生育功能的治疗包括宫颈锥切术、部分或根治性宫颈切除术。前者适用于 IA1 期(无脉管浸润且病灶 ≤ 1 cm)患者, 需确保切缘阴性(≥ 3 mm)并联合宫颈管搔刮术以避免遗漏病灶, 但 CCAC 多呈内生性生长, 锥切术后切缘阳性风险较高, 需谨慎选择[26]。后者术式包括经阴道(VRT)、腹腔镜(LRT)及机器人辅助(RRT), 切除范围涵盖部分及全部宫颈、部分阴道及宫旁组织, 保留子宫体, 必要时需联合盆腔淋巴结清扫或前哨淋巴结活检以排除转移, 术后宫颈残端需保留 ≥ 5 mm 阴性切缘[25]。全球数据显示, 宫颈根治术后妊娠率约 50%~70%, 但早产率较高(20%~30%), 需加强围产期监测[25]。

除指南推荐的标准术式外, 部分特殊案例的治疗方案目前仍处于探索阶段, 仅限于个案报道。Masato 等[27]报道 1 例 12 岁女孩经组织学检查诊断宫颈透明细胞癌, 进行了治疗性气腹阴道镜下部分宫颈切除, 并结合诊断性腹腔镜和宫腔镜检查, 术后随访 24 个月无复发。对于晚期无法手术的有生育需求的患者, 可尝试放化疗联合方案。Iuliana 等[28]报道一例 14 岁处女女性经组织学及影像学确诊宫颈透明细胞癌 IIIc1 期, 予以外照射放疗、顺铂化疗及近距离放疗, 随访 12 个月未见复发, 提示该方案在特定人群中的潜在价值, 但仍需更大样本验证。CCAC 对传统放化疗敏感性较低, 但术后联用铂类方案可降低复发风险。Yuehui 等[19]报道 1 例 IIA1 期 6 岁女童术后接受多西他赛联合奥沙利铂化疗, 随访 28 个月无复发。Piksi 等[29]报道对一例 13 岁 IB1 的宫颈透明细胞癌患者, 采用新辅助化疗卡铂和紫杉醇, 随后进行腹腔镜盆腔淋巴结清扫术和阴道根治性宫颈切除术, 术后患者选择保留子宫并接受 3 个周期的辅助化疗, 取得了较好的治疗效果。针对是否保留卵巢, Ting [30]等人表明, 对于年龄 ≤ 45 岁、分期 \leq IB、无淋巴结转移或高危因素(如深基质浸润、脉管侵犯)的患者, 术中保留卵巢是安全的。生育能力的保留选择卵巢移位术、卵子或卵巢组织冷冻保存技术。由于放射治疗和顺铂化疗均对卵巢功能有负面影响, 推荐在治疗前完成促排卵及冻存(10~15 枚卵子); 若需盆腔放疗, 可将卵巢移位至放射野外以保留内分泌功能[26]。卵巢组织冻存作为实验性选择, 需通过卵巢切除术及再植术实现, 但因缺血或卵泡耗竭风险, 成功率有限[31]。Jing [4]等人综合分析 49 例宫颈透明细胞癌病例提出, 早期患者接受保留生育能力和卵巢功能的手术是安全的。

(四) 放化疗

放疗和化疗在宫颈透明细胞癌的治疗中也占据重要地位。放疗具体方案包括全盆腔外照射放疗(45~50 Gy/25~28 次)联合高剂量率腔内近距离治疗, 以增强局部控制[8]。化疗在转移或复发病例中作为一线治疗, 常用方案包括紫杉醇(175 mg/m^2)联合卡铂(每 3 周一)的 TP 方案[9]。同步放化疗是局部晚期(FIGO IIB-IVA 期)或无法手术的初诊病例、以及存在高危因素(如淋巴结转移、切缘阳性)的术后辅助治疗常用的治疗策略。顺铂(40 mg/m^2 /周)或卡铂(AUC 2/周)作为增敏剂可提升放疗疗效, 但需注意 CCAC 对放疗的敏感性较鳞癌低[32]。Chengzhi [1]等人报道了一例伴有子宫双角畸形和单侧肾缺如的 IIB 期宫颈透明细胞腺癌患者, 先接受了两周期的紫杉醇和卡铂新辅助化疗, 再通过调强放疗(IMRT)和高剂量率腔内近距离放疗(HDR-ICBT)治疗, 达到完全缓解且随访 3.2 年无复发, 表明这种治疗方案对于局部晚期 CCAC 患者是有效的。放化疗也伴随着中性粒细胞减少、血小板减少、胃肠道反应、神经病变、放射性直肠炎、放射性膀胱炎等不良反应。因此, 在制定放化疗方案时, 需要综合考虑患者的年龄、合并症、耐受性以及药物的剂量强度、毒性和疗效制定个体化方案。Elizabeth K [33]等报道了一例 IB2 期宫颈透明细胞癌患者行全子宫切除术, 术后接受了辅助放化疗(顺铂 + 卡铂/紫杉醇), 并已无病生存 4 年。Keiko [34]

等报道, 一例 22 岁分期 IB2 期的女性术后 7 个月局部复发, 给予 30 Gy 的腔内放疗和 6 周期的紫杉醇、顺铂及贝伐珠单抗化疗。治疗后肿瘤消失, 随访至术后 26 个月无复发。

(五) 免疫治疗

免疫治疗为复发/转移性宫颈透明细胞癌(c-CCAC)提供了新的治疗方向。根据 NCCN 指南, PD-1/PD-L1 抑制剂是目前研究的热点, 其中帕博利珠单抗(Pembrolizumab)在多项临床试验中展现出潜力。Blair 等人[35]的研究表明, PD-L1 阳性(CPS ≥ 1)或微卫星不稳定(MSI-H)患者使用帕博利珠单抗(200 mg/3 周)单药治疗, 客观缓解率(ORR)约为 17%, 中位生存期(mOS)为 12.1 个月。具体案例中, 仍以个案报道为主: Pinar 等[9]报道一例 PD-L1 CPS = 15 的复发性 c-CCC 患者, 经帕博利珠单抗治疗后获得部分缓解(PR), 持续缓解时间达 8 个月。此外, 联合免疫疗法也在探索中, 例如抗 PD-1/CTLA-4 双免疗法(纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗)及仑伐替尼联合帕博利珠单抗方案, 初步数据显示疾病控制率显著提升[36], 但这些方案尚需大规模临床试验验证。

值得注意的是, Marie-Gabrielle 等[8]的研究进一步支持免疫治疗与放化疗的协同作用。他们采用纳武利尤单抗(Nivolumab)联合标准放化疗治疗晚期 c-CCC 患者, 在 28 个月的随访中观察到持续完全缓解(CR), 提示免疫治疗在局部晚期病例中的潜在价值, 然而, 这一联合方案目前仍属于探索性治疗。此外, KEYNOTE-A18 试验的最新数据显示, 帕博利珠单抗联合同步放化疗可显著延长高危患者的 3 年总生存率(82.6% vs 74.8%), 且适应证不受 PD-L1 表达限制[37]。该研究为免疫治疗在局部晚期宫颈癌中的应用提供了高级别循证医学证据, 但针对 CCAC 这一罕见亚型的亚组分析数据尚不充分, 仍需进一步研究。

(六) 靶向治疗

靶向治疗聚焦于关键信号通路的调控。Ueno 等[11]研究发现, c-CCC 中 EGFR-PI3K-AKT-mTOR 通路的激活显著增加, 提示酪氨酸激酶抑制剂(如吉非替尼)和 mTOR 抑制剂(如依维莫司)可能成为潜在治疗靶点。Dorsa Ghasemi 等[38]的临床研究显示, 针对 PTEN 缺失患者使用依维莫司(10 mg/d)可抑制肿瘤增殖, 延长无进展生存期。新型靶点的发现进一步拓宽了治疗路径。Yoshiaki 等[39]通过建立 c-CCC 患者源性类器官模型, 验证了 MET 抑制剂 SU11274 显著抑制肿瘤增殖的作用, 为 MET 靶向治疗提供了实验依据。

6. 预后

宫颈透明细胞癌(CCAC)的预后评估需综合 FIGO 分期、病理特征及治疗方式等多维度因素。FIGO 分期是核心预后指标, 研究显示[4]早期(I~II 期)患者 5 年总生存率可达 70%, 而 III~IV 期患者则骤降至 30%~40%, 这与肿瘤生物学行为的侵袭性密切相关[40]。病理学参数中, 肿瘤大小(>4 cm)、淋巴管间隙浸润(LVSI)和深间质浸润(>2/3)构成重要预后三联征: 大体积肿瘤与深间质浸润通过促进局部侵袭增加复发风险[8], 而 LVSI 作为 Sedlis 标准的核心要素, 提示微血管侵犯和潜在转移能力, 其阳性患者复发风险增加 3 倍[41]。淋巴结转移是独立危险因素, 发生率约 30%~40%, 转移患者 3 年生存率(32.1%)显著低于无转移者(64.2%), 研究证实转移性患者中位生存仅 9 个月, 且多伴随肺、骨等远处转移[7] [30]。

宫颈透明细胞癌治疗策略需根据分期分层优化: 早期患者行根治性子宫切除术联合盆腔淋巴结清扫可达到 70% 的 5 年生存率[8], 术后辅助放化疗可降低具有高危因素(如 LVSI 阳性、深间质浸润)患者的复发风险[42]。对于局部晚期病例, 同步放化疗(顺铂为基础)联合近距离放疗可改善局部控制, 但需注意该亚型对传统化疗敏感性较低的特点[9]。近年研究提示, 靶向治疗(如抗血管生成药物)和免疫检查点抑制剂(PD-L1 阳性患者)在复发/转移性 CCCC 中展现出潜力, 特别是对于存在微卫星不稳定(MMR 缺陷)的亚群[9]。多因素分析证实, FIGO 晚期(HR = 3.2)、淋巴结转移(HR = 2.8)、LVSI 阳性(HR = 2.1)构成独立预后模型, 三者并存时患者 5 年生存率不足 20% [4] [12] [30]。建议建立包含 MRI 肿瘤体积、深肌层浸润、

淋巴结转移、循环肿瘤 DNA 及分子标志物等的多模态评估体系, 以实现精准预后分层和治疗决策优化。准确评估这些预后因素, 有助于为患者制定个性化的治疗方案和预测生存情况。

7. 结语与展望

(一) 宫颈透明细胞癌的创新诊疗技术及个性化治疗趋势

宫颈透明细胞癌作为一类特殊病理类型的宫颈癌, 其诊疗需结合分子特征及临床分期制定个体化方案。未来宫颈透明细胞癌的创新诊疗技术有望取得突破。在诊断方面, 可能会开发出更精准、无创或微创的检测方法。例如, 基于分子标志物的液体活检技术可能得到进一步发展, 通过检测血液或其他体液中的肿瘤相关分子, 实现早期诊断和病情监测[43]。在治疗方面, 免疫治疗和靶向治疗可能会有新的进展。除了现有的免疫检查点抑制剂, 可能会发现更多针对宫颈透明细胞癌特定分子机制的免疫治疗方法[8]。同时, 基因治疗等新兴技术也可能为宫颈透明细胞癌的治疗带来新的希望[10]。对于有生育需求的患者, 保留生育功能的治疗方案将更加精准和个体化。通过综合评估患者的病情、年龄、生育意愿等因素, 制定包括手术方式、辅助治疗等在内的个性化治疗策略。此外, 结合患者的免疫微环境特点, 选择合适的免疫治疗方案也将是个性化治疗的重要方向。

(二) 宫颈透明细胞癌的研究方向与挑战

尽管在宫颈透明细胞癌的研究方面已经取得了一定进展, 但仍面临诸多挑战和研究方向。首先, 由于其发病率较低, 大规模的临床研究相对困难, 导致对其发病机制、最佳治疗方案等方面的认识仍不够深入。因此, 需要加强多中心、国际间的合作研究, 积累更多的病例数据。其次, 虽然已经发现了一些分子改变和潜在的治疗靶点, 但如何将这些基础研究成果转化为临床有效的治疗方法, 仍需要进一步探索。此外, 对于宫颈透明细胞癌的早期诊断标志物的发现和验证也是一个重要的研究方向, 以便能够更早地发现疾病, 提高患者的生存率。同时, 如何优化综合治疗方案, 提高治疗效果并减少不良反应, 也是未来研究需要关注的重点。

参考文献

- [1] Wang, D., Zhao, C., Fu, L., Liu, Y., Zhang, W. and Xu, T. (2019) Primary Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix: A Clinical Analysis of 18 Cases without Exposure to Diethylstilbestrol. *Obstetrics and Gynecology International*, **2019**, Article ID: 9465375. <https://doi.org/10.1155/2019/9465375>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Su, Y., Zhang, Y., Zhou, M., Zhang, R., Chen, S., Zhang, L., et al. (2023) Genetic Alterations in Juvenile Cervical Clear Cell Adenocarcinoma Unrelated to Human Papillomavirus. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1211888. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1211888>
- [4] Zeng, J., Jiang, W., Li, K., Zhang, M., Chen, J., Duan, Y., et al. (2024) Clinical and Pathological Characteristics of Cervical Clear Cell Carcinoma in Patients Not Exposed to Diethylstilbestrol: A Comprehensive Analysis of 49 Cases. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1430742. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1430742>
- [5] Liu, Y., Shi, X., Yang, J., Zhou, H., Peng, P. and Cao, D. (2023) Clinical Features and Prognostic Factors of Cervical Clear Cell Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis of 74 Cases from a Tertiary Hospital. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **22**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/15330338221149297>
- [6] Thomas, A., Menon, S., Rekhi, B., Mittal, N. and Deodhar, K. (2024) Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix and Its Mimickers—A Series of 19 Cases from a Tertiary Care Referral Centre in India. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **67**, 619-623. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_518_23
- [7] Li, J., Qiao, H., Yang, Y., Wu, L., Xu, D., Lin, Z., et al. (2024) Treatment Patterns and Prognosis of Patients with Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix: A Population-Based Cohort Study. *International Journal of Surgery*, **111**, 20-30. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001997>
- [8] Courtès, M., Kountouri, M., Wang, W., Tille, J., Petignat, P., Undurraga, M., et al. (2024) Window of Opportunity with

- PD1 Blockade before Chemoradiotherapy for an Advanced Stage Clear Cell Carcinoma of the Cervix. *Gynecologic Oncology Reports*, **53**, Article ID: 101394. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2024.101394>
- [9] Bulutay, P., Eren, Ö.C., Özen, Ö., Haberal, A.N. and Kapucuoğlu, N. (2023) Clear Cell Carcinoma of the Uterine Cervix; an Unusual HPV-Independent Tumor: Clinicopathological Features, PD-L1 Expression, and Mismatch Repair Protein Deficiency Status of 16 Cases. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*, **20**, 164-173. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2023.62819>
- [10] Kim, S.H., Basili, T., Dopeso, H., Da Cruz Paula, A., Bi, R., Issa Bhaloo, S., et al. (2022) Recurrent WWTR1 S89W 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] 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>
- [12] Talia, K.L., Arora, R. and McCluggage, W.G. (2021) Precursor Lesions of Cervical Clear Cell Carcinoma: Evidence for Origin from Tubo-Endometrial Metaplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*, **41**, 105-112. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000785>
- [13] Mathew Thomas, V., Alexander, S.A., Hadfield, M.J. and Vredenburg, J. (2020) A Rare Case of Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix with No Intrauterine Diethylstilbestrol Exposure. *Cureus*, **12**, e7796. <https://doi.org/10.7759/cureus.7796>
- [14] Hashiguchi, M., Kai, K., Nishiyama, S., Nakao, Y., Yokoyama, M. and Aishima, S. (2018) Clear Cell Carcinoma of the Uterine Cervix Presented as a Submucosal Tumor Arising in a Background of Cervical Endometriosis. *International Journal of Gynecological Pathology*, **37**, 88-92. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000386>
- [15] Pors, J., Segura, S., Cheng, A., Ji, J.X., Tessier-Cloutier, B., Cochrane, D., et al. (2019) Napsin-A and AMACR Are Superior to HNF-1 β in Distinguishing between Mesonephric Carcinomas and Clear Cell Carcinomas of the Gynecologic Tract. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **28**, 593-601. <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000801>
- [16] Kato, N., Toukairin, M., Asanuma, I. and Motoyama, T. (2007) Immunocytochemistry for Hepatocyte Nuclear Factor-1 β (HNF-1 β): A Marker for Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Diagnostic Cytopathology*, **35**, 193-197. <https://doi.org/10.1002/dc.20623>
- [17] Yoshida, H., Shiraishi, K. and Kato, T. (2021) Molecular Pathology of Human Papilloma Virus-Negative Cervical Cancers. *Cancers*, **13**, Article 6351. <https://doi.org/10.3390/cancers13246351>
- [18] Huo, D., Anderson, D., Palmer, J.R. and Herbst, A.L. (2017) Incidence Rates and Risks of Diethylstilbestrol-Related Clear-Cell Adenocarcinoma of the Vagina and Cervix: Update after 40-Year Follow-Up. *Gynecologic Oncology*, **146**, 566-571. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.028>
- [19] Su, Y., Zhang, C., Hou, W., Liou, Y., Chen, Y., Xie, Y., et al. (2020) Fertility-Preserving Local Excision under a Hysteroscope with Combined Chemotherapy in a 6-Year-Old Child with Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **99**, e18646. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018646>
- [20] Hutten, R.J., Fenlon, J.B., Kessel, A.C., Straessler, K.M., Huang, Y.J., Gaffney, D.K., et al. (2022) Radical Trachelectomy and Adjuvant Vaginal Brachytherapy to Preserve Fertility in Pediatric Cervical Adenocarcinoma. *Brachytherapy*, **21**, 764-768. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2022.06.004>
- [21] Su, D., Song, X., Wu, F., Fan, S. and Li, M. (2024) Cervical Clear Cell Carcinoma: Case Report and Literature Review. *Medicine*, **103**, e37449. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037449>
- [22] Wang, R. and Du, Y. (2020) Cytologic Features of Cervical Clear Cell Carcinoma of the Cervix: Report of a Case with Immunocytochemical Findings. *Diagnostic Cytopathology*, **48**, 804-806. <https://doi.org/10.1002/dc.24482>
- [23] Ju, B., Wang, J., Yang, B., Sun, L., Guo, Y., Hao, Q., et al. (2018) Morphologic and Immunohistochemical Study of Clear Cell Carcinoma of the Uterine Endometrium and Cervix in Comparison to Ovarian Clear Cell Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*, **37**, 388-396. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000430>
- [24] Thomas, M.B., Wright, J.D., Leiser, A.L., Chi, D.S., Mutch, D.G., Podratz, K.C., et al. (2008) Clear Cell Carcinoma of the Cervix: A Multi-Institutional Review in the Post-DES Era. *Gynecologic Oncology*, **109**, 335-339. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.02.007>
- [25] 卢淮武, 李璿, 刘响响, 等. 早期子宫颈癌保留生育功能诊治指南(2025 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2025, 41(1): 66-75.
- [26] 朱滔. 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.
- [27] Kita, M., Yasuhara, Y., Sumi, G., Yokoe, T., Butsuhara, Y., Hisamatsu, Y., et al. (2023) Fertility-Sparing Radical Resection of Juvenile Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix by Pneumovaginal Endoscopic Surgery. *Gynecologic Oncology*

- Reports*, **45**, Article ID: 101135. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101135>
- [28] Bujor, I.E., Lozneau, L., Ursache, A., Cristofor, A., Scurtu, A., Plamadeala, P., *et al.* (2022) Primary Clear Cell Adenocarcinoma of the Uterine Cervix in a 14-Year-Old Virgin Girl: Case Report. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 16652. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416652>
- [29] Singh, P., Nicklin, J. and Hassall, T. (2011) Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Vaginal Trachelectomy and Adjuvant Chemotherapy for Clear Cell Cancer of the Cervix: A Feasible Approach and Review. *International Journal of Gynecological Cancer*, **21**, 137-140. <https://doi.org/10.1097/jgc.0b013e3182011236>
- [30] Wang, T., Lu, Z., Zhang, X. and Hua, K. (2022) Factors Associated with Patient Survival in Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix: A Single-Center Experience in China. *International Journal of General Medicine*, **15**, 4625-4634. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s358094>
- [31] Santaballa, A., Márquez-Vega, C., Rodríguez-Lescure, Á., Rovirosa, Á., Vázquez, L., Zeberio-Etxetxipia, I., *et al.* (2021) Multidisciplinary Consensus on the Criteria for Fertility Preservation in Cancer Patients. *Clinical and Translational Oncology*, **24**, 227-243. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02699-2>
- [32] Burmeister, C.A., Khan, S.F., Schäfer, G., Mbatani, N., Adams, T., Moodley, J., *et al.* (2022) Cervical Cancer Therapies: Current Challenges and Future Perspectives. *Tumour Virus Research*, **13**, Article ID: 200238. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200238>
- [33] Lee, E.K., Lindeman, N.I., Matulonis, U.A. and Konstantinopoulos, P.A. (2019) Pole-Mutated Clear Cell Cervical Cancer Associated with In-Utero Diethylstilbestrol Exposure. *Gynecologic Oncology Reports*, **28**, 15-17. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.01.012>
- [34] Ebisawa, K., Sugiyama, T., Itami, M., Maru, Y., Hippo, Y. and Tanaka, N. (2021) A Case of Cervical Clear Cell Carcinoma with Serous Component. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 2551-2554. <https://doi.org/10.1111/jog.14794>
- [35] McNamara, B., Chang, Y., Mutlu, L., Harold, J. and Santin, A.D. (2023) Pembrolizumab with Chemotherapy, with or without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **23**, 227-233. <https://doi.org/10.1080/14712598.2023.2182679>
- [36] Ogasawara, A. and Hasegawa, K. (2025) Recent Advances in Immunotherapy for Cervical Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **30**, 434-448. <https://doi.org/10.1007/s10147-025-02699-0>
- [37] 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 (ENGOT-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)
- [38] Ghasemi, D., Ameli, F., Nili, F., Edjtemaei, R. and Sheikhasani, S. (2022) Immunohistochemical Expression of PD-L1 and Its Correlation with Microsatellite Status in Endometrial and Ovarian Clear Cell Carcinomas: A Cross-Sectional Study. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 1362. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10478-7>
- [39] Maru, Y., Tanaka, N., Ebisawa, K., Odaka, A., Sugiyama, T., Itami, M., *et al.* (2019) Establishment and Characterization of Patient-Derived Organoids from a Young Patient with Cervical Clear Cell Carcinoma. *Cancer Science*, **110**, 2992-3005. <https://doi.org/10.1111/cas.14119>
- [40] Cibula, D., Borčinová, M., Kocian, R., Feltl, D., Argalacsova, S., Dvorak, P., *et al.* (2022) CERVANTES: An International Randomized Trial of Radical Surgery Followed by Adjuvant (Chemo) Radiation versus No Further Treatment in Patients with Early-Stage, Intermediate-Risk Cervical Cancer (CEGOG-CX-05; ENGOT-CX16). *International Journal of Gynecological Cancer*, **32**, 1327-1331. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003918>
- [41] Tokalioglu, A.A., Kilic, C., Oktar, O., Kilic, F., Cakir, C., Yuksel, D., *et al.* (2022) Oncologic Outcome in Patients with 2018 FIGO Stage IB Cervical Cancer: Is Tumor Size Important? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **49**, 709-716. <https://doi.org/10.1111/jog.15505>
- [42] Buchalet, C., Loap, P., Losa, S., Laas, E., Gaillard, T., Lecuru, F., *et al.* (2024) Long-term Clinical Outcomes of Preoperative Brachytherapy in Early-Stage Cervical Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **50**, Article ID: 108342. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108342>
- [43] Gupta, P., Gupta, N., Dey, P., Bagga, R., Jain, V. and Suri, V. (2021) Cervical Cytology in the Detection of Uterine Clear Cell Carcinoma: Diagnostic Predictors from a Case-Control Study. *Cytopathology*, **33**, 236-248. <https://doi.org/10.1111/cyt.13066>