

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.010

· 临床研究 ·

宫颈产生黏液复层上皮肿瘤性病变的临床组织及分子病理特征

刘雅玲, 黄献, 王菲, 胡泉泉, 宣兰兰(安徽医科大学安庆医学中心暨安庆市立医院 病理科, 安徽 安庆 246003)

[摘要] **目的:**探究浸润性复层产生黏液的复层上皮癌(ISMC)的临床组织及分子病理特征。**方法:**回顾性分析2018年1月至2024年4月间安徽医科大学安庆医学中心/安庆市立医院及皖南医学院第一附属医院/弋矶山医院的病理数据库的11例ISMC和4例产生黏液的复层上皮内病变(SMILE)的临床病理资料、免疫组化、阿利新蓝(AB)/过碘酸雪夫(PAS)染色、分子学检测及PD-L1表达情况。**结果:**ISMC患者多表现为阴道不规则流血。细胞质内含有黏液的细胞呈复层排列,周围呈栅栏状,肿瘤细胞可呈印戒样或胞质透明。ISMC不仅存在单纯型,也可呈混合型。ISMC具有高侵袭性的生物学特性。CK7、p16、p40和(或)p63表达呈癌巢周栅栏状阳性或局灶表达。AB/PAS染色阳性。人乳头状病毒(HPV)检测结果:ISMC中HPV16/18阳性(1/4),术前检测出HPV16/18阳性(4/6);SMILE组织中HPV阴性。ISMC均表达PD-L1。成功随访8例ISMC患者,时间4~39个月(平均20.50个月),4例SMILE患者,时间1~25个月(平均8.25个月),随访患者均存活,1例ISMC术后出现多脏器转移。**结论:**ISMC具有独特的形态学特征及免疫表型,表现为高侵袭性和不良预后。所有ISMC均呈PD-L1阳性,提示所有患者均可从PD-L1免疫治疗中获益。

[关键词] 宫颈;浸润性复层产生黏液的复层上皮癌(ISMC);产生黏液的复层上皮内病变(SMILE);临床病理;程序性死亡受体配体-1(PD-L1);人乳头状瘤病毒(HPV)

[中图分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)03-0301-08

Stratified mucin-producing epithelial neoplastic lesions of the cervix: clinicohistologic and molecular pathological characteristics

LIU Yaling, HUANG Xian, WANG Fei, HU Quanquan, XUAN Lanlan (Department of pathology, Anqing Medical Center, Anhui Medical University, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246003, Anhui, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinicohistologic and molecular pathological characteristics of invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC). **Methods:** The clinicopathological data, immunohistochemistry, alcian blue/periodic acid-Schiff (AB/PAS) staining, molecular detection and PD-L1 expressions of 11 cases of ISMC and 4 cases of stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE) in the pathological database of Anqing Medical Center of Anhui Medical University /Anqing Municipal Hospital and the first Affiliated hospital of Wannan Medical School/Yijishan Hostital between January of 2018 and March of 2024 were retrospectively analyzed. **Results:** ISMC patients often presented with irregular vaginal bleeding. Morphologically, the cells containing mucus in the cytoplasm were arranged in stratified layers, surrounded by a palisade, and the tumor cells might be signet ring-shaped or have clear cytoplasm. ISMC might occur in both pure and mixed forms. ISMC had highly invasive biological characteristics. CK7, p16, p40 and (or) p63 were expressed focally or positively in the form of palisades around the cancer nests. AB-PAS staining was positive. HPV test results: HPV16/18 was positive in ISMC (1/4); HPV16/18 was positive before surgery (4/6); no HPV was detected in SMILE; all ISMC cases expressed PD-L1. Eight ISMC patients were successfully followed up for 4-39 months (average 20.50 months), and four SMILE patients for 1-25 months (average 8.25 months). All followed-up patients survived; however, one ISMC patient developed multi-organ metastases post-surgery. **Conclusion:** ISMC has unique morphological characteristics and immunophenotypes, indicated by high invasiveness and poor prognosis. All ISMC are PD-L1 positive, suggesting that these patients may benefit from PD-L1 immunotherapy.

[Key words] cervix; invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC); stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SIMLE); clinicopathology; programmed death-ligand 1(PD-L1); human papilloma virus (HPV)

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(3): 301-308. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.010]

[基金项目] 安庆市2023年度医疗卫生类自筹经费科技计划项目(No. 2023Z1002)

[作者简介] 刘雅玲(1994—),女,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤病理、消化道肿瘤病理发生发展的机制及治疗研究,E-mail: 13023030299@163.com

[通信作者] 宣兰兰,E-mail: lanlanxuan2020@163.com

宫颈产生黏液的复层上皮肿瘤性病变包括产生黏液的复层上皮内病变(stratified mucin-producing intraepithelial lesion, SMILE)和浸润性产生黏液的复层上皮癌(invasive stratified mucin-producing carcinoma, ISMC),是一种具有鳞状细胞和黏液性细胞双相分化特征的肿瘤。SMILE首次由PARK^[1]等于2000年报道。2014年,WHO第四版女性生殖系统肿瘤分类中将其列为宫颈原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)的特殊亚型^[2]。随后,LAETRA^[3]于2016年首次描述了与SMILE形态相似且呈侵袭性生长的ISMC。2018年,根据国际子宫颈腺癌分类标准(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification, IECC),ISMC被归类为原位人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)相关黏液型腺癌^[4],并于2020年纳入WHO女性生殖系统肿瘤的第五版分类中^[5]。鉴于该类病变具有腺细胞超微结构特征,被归类为腺上皮病变。研究^[6]表明,相较于宫颈的其他类型腺癌,ISMC具有更高的侵袭性和较差的预后。目前,临床和病理医生对ISMC的认识相对有限,且针对ISMC治疗的临床实践指南尚未建立,此领域亟需深入研究和探索。本研究从临床病理学角度全面探讨该肿瘤的临床病理特征,重点评估其程序性死亡受体配体(PD-L1)表达情况,以期为制定治疗策略和评估预后提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例筛选

检索安徽医科大学安庆医学中心/安庆市立医院及皖南医学院第一附属医院/弋矶山医院的病理数据库,收集2018年1月至2024年4月期间11例ISMC及4例SMILE,获取患者的年龄、临床体征、组织学类

型、肿瘤浸润深度、神经侵犯、脉管侵犯、淋巴结受累情况、国际妇产科联盟FIGO分期及随访情况等临床资料。11例ISMC均行全子宫+双侧附件及淋巴结清扫术,2例SMILE为宫颈锥切术标本,另外2例SMILE为宫颈活检标本。本组ISMC病例根据宫颈腺癌的Silva分型系统进行分型:A型:浸润的腺体轮廓呈圆形/椭圆形,常呈巢分布,无破坏性间质浸润,无脉管侵犯;B型:在A型浸润的基础上,局部出现单灶或多灶的破坏性间质浸润(最大径<5mm),无实性生长方式;C型:呈弥漫、破坏性浸润伴明显的间质反应。

1.2 免疫组化及阿利新蓝(alcian blue, AB)/过碘酸雪夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色

标本在10%中性福尔马林溶液固定,经脱水、石蜡包埋、4 μm厚度制片、H-E染色、免疫组化染色及特殊染色处理后,光镜下观察。免疫组化染色采用MaxVision方法,一抗(p16、p40、p63、CK5/6、CK7、MUC6、CEA、p53和Ki67)及试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。AB/PAS染色试剂盒购自贝索生物技术有限公司。实验步骤严格遵循试剂盒说明书进行。

1.3 分子学检测

HPV6/11及HPV16/18原位杂交采用地高辛标记的DNA探针法,试剂盒购自中杉金桥生物技术公司。术前使用实时荧光PCR技术检测HPV,试剂盒购自硕世科技生物有限公司(货号:JC80301)。检测引物靶向HPV基因组L1区,设计了21种型别特异性引物和探针,分别以FAM、HEX、ROX标记相应型别;检测条件详见表1。实验步骤严格遵循试剂盒说明书进行。

表1 实时荧光PCR技术检测HPV的检测条件

步骤	温度(℃)	时间	循环数(次)
UNG酶处理	50.0	5 min	1
预变性	95.0	10 min	1
变性	95.0	10 s	45
退火、延伸及检测荧光	58.0	40 s	

1.4 伴随诊断检测

PD-L1(克隆号:SP263)检测在Ventana Benchmark XT平台上进行,试剂盒购自罗氏生物科技公司。实验步骤严格遵循试剂盒说明书进行。

1.5 结果判读

染色结果的判定标准采用半定量分析法。本实验结果在双盲条件下,由病理科专家分别在高倍(×

400)和低倍(×100)镜下进行判读。p16、p40、p63及Ki67阳性定位于细胞核,CK7、CK5/6及MUC6阳性定位于细胞质,CEA阳性定位于细胞膜/质阳性,p53弥漫细胞核着色或完全不着色被判读为p53突变型表达模式。每张切片按照阳性细胞比例及染色强度进行判定和分级,具体标准如下:(1)阳性细胞比例评分:≤5%(0分),>5%~≤25%(1分),>25%~50%

(2分), > 50%~≤ 75%(3分), > 75%(4分); (2)染色强度评分:不着色(0分);浅黄色(1分);黄色(2分);棕黄色(3分)。将两项评分相加,得到综合评分,用于免疫组化结果的判定。综合评分≤ 3分为阴性, > 3分为阳性^[7]。

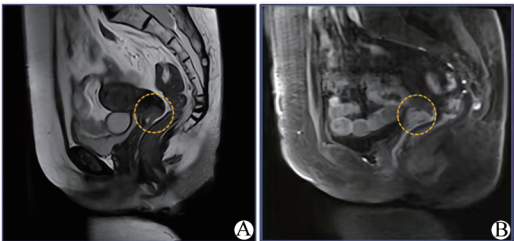
特殊染色 AB/PAS 染色显示中性及酸性黏液。原位杂交 HPV6/11 及 HPV16/18 以细胞核呈棕褐色为阳性。PD-L1 的表达判定采用肿瘤细胞(tumor cell, TC)阳性率和免疫细胞(immune cell, IC)阳性率^[8]; TC 通常呈现不连续的、环周或基底外侧的胞膜和/或胞质染色模式, IC 为肿瘤周围包括淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞、浆细胞等免疫细胞弱到强的胞膜和/或胞质的染色或点状染色;肿瘤细胞着色为阳性,无着色为阴性,PD-L1 阳性的 TC 和 IC 临界值设定为≥ 1%。所有免疫组化、特殊染色、分子学检测及伴随诊断检测结果均经 2 位高年资病理医生复核。

2 结 果

2.1 临床资料

11 例 ISMC 患者平均年龄 49.27 岁(28~66 岁),中位数年龄为 51.00。其中,8 例因无明显诱因阴道不

规则流血,2 例因同房出血,1 例为体检偶然发现后就诊。ISMC 的盆腔 MRI 平扫(图 1)显示,宫颈、后穹隆肿块,形态不规则,边界欠清,T1WI 呈等信号,T2WI 呈稍高信号。其中,7 例为 FIGO IB2 期,3 例为 IB3 期,1 例为 IA1 期;所有患者术后均接受辅助放化疗。成功随访 8 例 ISMC 患者,时间 4~39 个月(平均 20.50 月)。1 例 ISMC 患者术后出现盆腔、腹膜后淋巴结、肝脏及肺多处转移(表 2)。对照组:4 例 SMILE 患者平均年龄 53.00 岁(49~58 岁),中位数年龄为 52.50,均因无明显诱因的阴道不规则流血就医。随访 1~25 个月(平均 8.25 月),患者均存活(表 3)。



A: T2 加权显示宫颈处一稍高信号影;B: T1 加权显示宫颈处等信号影。虚线圈内为肿瘤病灶。

图 1 盆腔 MRI 检查结果

表 2 11 例 ISMC 患者临床病理特征及随访情况

序号	年龄	就诊原因	病理类型	FIGO 分期	随访(月)
1	47	不规则阴道流血 10+天	ISMC + HSIL	IB2	39
2	42	阴道流血 3 月余,似月经量	ISMC + UEA	IB3	33
3	52	绝经后阴道流血半年	ISMC	IB2	17
4	51	异常子宫出血 5 月余	ISMC + HSIL	IB2	失访
5	40	同房出血	ISMC + SCC + HSIL	IB2	失访
6	54	不规则阴道流血 3 月余	ISMC	IB3	29
7	28	同房出血	ISMC	IB2	18
8	66	绝经后阴道出血 2 个月余	ISMC + SMILE + HSIL	IA1	14
9	59	绝经后阴道出血 2 个月余	ISMC	IB2	失访
10	51	间断性阴道流血 3 个月	ISMC	IB3	10
11	52	体检	ISMC	IB2	4

SCC:squamous cell carcinoma,鳞状细胞癌;UEA: endocervical adenocarcinoma usual type,普通型宫颈腺癌;HSIL:high-grade squamous intraepithelial lesion,高级别鳞状上皮内病变。

表 3 4 例 SMILE 患者临床病理特征及随访情况

序号	年龄	就诊原因	病理类型	随访(月)
1	52	绝经后阴道流血 2 月余	SMILE,局灶间质浸润 + HSIL + AIS	3
2	58	绝经后阴道流血 2 月余	SMILE + HSIL	25
3	49	阴道流血 3 月余	SMILE	4
4	53	阴道流血 2 月余	SMILE,局灶间质浸润 + HSIL + AIS	1

AIS:adenocarcinoma in situ,原位腺癌。

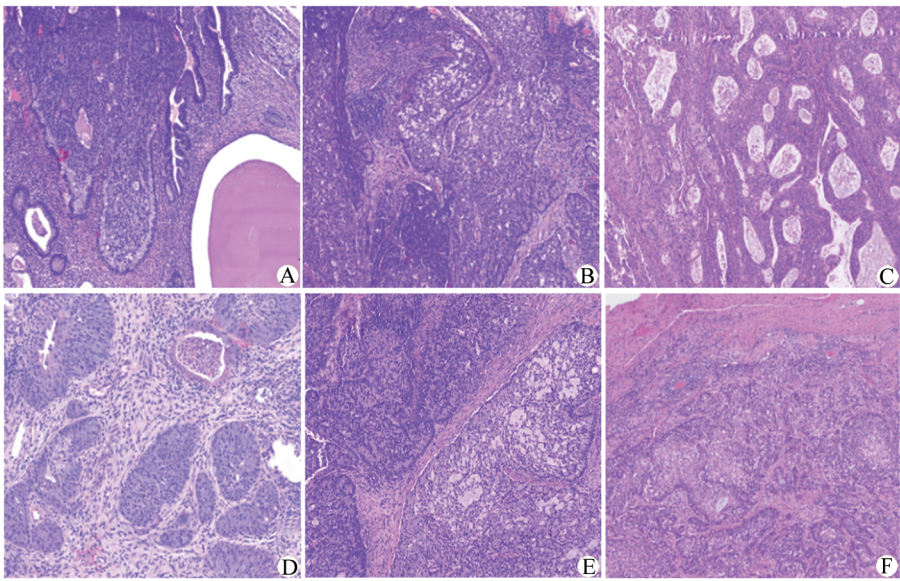
2.2 组织学特征

11例 ISMC 中,6 例为单纯型;2 例合并 HSIL;1 例合并 UEA;1 例合 SCC 及 HSIL;1 例合并 SMILE 及 HSIL 伴微浸润。11 例 ISMC 中,2 例肿瘤浸润肌层 $< 1/3$,4 例浸润 $> 2/3$,4 例浸润深度在 $1/3$ 至 $2/3$ 之间,另有 1 例浸润至肌层外的纤维脂肪组织;6 例存在脉管侵犯,3 例有神经侵犯,2 例出现盆腔淋巴结转移(表 2)。对照组 4 例 SMILE 中,1 例为单纯型,1 例合并 HSIL,2 例存在小灶间质浸润,并伴有 HSIL 及 AIS(表 3)。

SMILE 细胞呈复层排列,可累及宫颈管腺体(图 2A);细胞排列呈小叶状或圆形,类似腺上皮肿瘤,但常缺乏明确腺体分化;胞质内含黏液,黏液可表现为

较透明的胞质,也可表现为黏液空泡,黏液挤压可使细胞核偏向一侧;细胞异型性不明显,核分裂象可见,无间质浸润。

ISMC 与 SMILE 的形态学结构相似,但具有侵袭性生长特征。细胞呈巢状或实性片状生长方式,巢周细胞呈栅栏状排列(图 2B),亦可形成腺管样或筛状结构(图 2C)。细胞质内黏液分布不均匀,存在“寡黏液区”(图 2D)和“富黏液区”(图 2E)。细胞核增大且深染,核仁不明显,核分裂象可见。癌巢在间质内侵袭性生长,间质中可见大量中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞等炎细胞浸润,并可见炎细胞进入癌巢内(图 2F)。根据宫颈腺癌浸润模式 Silva 分型,6 例 ISMC 为 B 型,5 例为 C 型(表 4)。



A: SMILE 病变累及宫颈管腺体,复层上皮细胞内部分细胞富含黏液,周边细胞呈栅栏状排列($\times 100$);B: ISMC 复层上皮细胞内富含黏液,呈印戒样,胞质透明,周围呈栅栏状排列($\times 100$);C: ISMC 肿瘤细胞排列呈腺管样、筛状($\times 200$);D: ISMC 复层上皮细胞内黏液“缺乏”($\times 100$);E: ISMC 复层上皮细胞内黏液“丰富”($\times 100$);F: ISMC 肿瘤细胞在间质内浸润性生长,癌巢周围内大量炎细胞浸润($\times 100$)。

图2 SMILE 和 ISMC 的组织形态学(H-E 法)

表 4 11 例 ISMC 患者临床病理特征

序号	年龄(岁)	病理类型	浸润深度(肌层)	神经侵犯	脉管侵犯	淋巴结累及	浸润模式分类
1	47	ISMC + HSIL	$< 1/3$	-	+	-	B
2	42	ISMC + UEA	肌层外纤维脂肪组织	-	-	-	C
3	52	ISMC	$> 2/3$	-	+	-	C
4	51	ISMC + HSIL	$1/3$ 至 $2/3$	-	+	-	B
5	40	ISMC + SCC + HSIL	$> 2/3$	-	+	-	B
6	54	ISMC	$1/3$ 至 $2/3$	+	+	-	C
7	28	ISMC	$1/3$ 至 $2/3$	+	-	+	C
8	66	ISMC + SMILE + HSIL	$< 1/3$	-	-	-	B
9	59	ISMC	$> 2/3$	+	+	+	C
10	51	ISMC	$> 2/3$	-	-	-	B
11	52	ISMC	$1/3$ 至 $2/3$	-	-	-	B

2.3 ISMC 和 SMILE 的免疫组化及 AB/PAS 染色结果相似

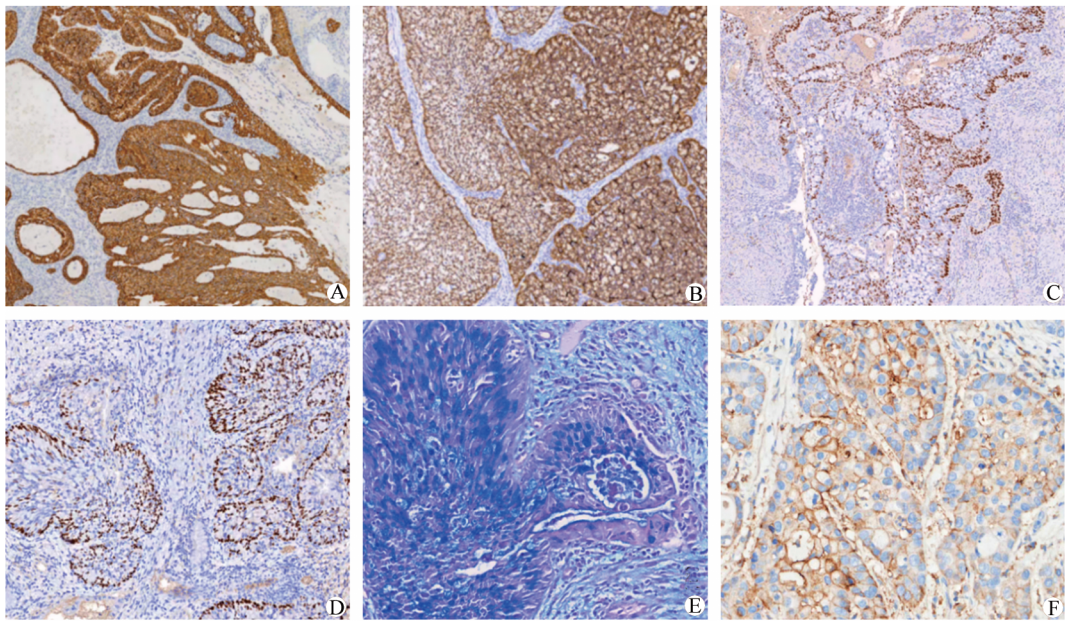
11 例 ISMC 中,CK7 及 p16 均呈弥漫强阳性表达(图 3A、B),p40 和/或 p63 癌巢周围呈栅栏状阳性表达或灶性阳性表达(图 3C、D)。4 例 SMILE 中,CK7 及 p16 均呈弥漫强阳性表达,p40 和/或 p63 癌巢周围呈栅栏状阳性表达(2/3)。AB/PAS 染色结果(图 3E)显示,所有 ISMC 及 SMILE 肿瘤细胞内均含有酸性及中性黏液(表 5、6)。

2.4 部分 ISMC 患者 HPV 阳性而 SMILE 患者 HPV 均为阴性

11 例 ISMC 中,原位杂交 HPV16/18 阳性(1/4),术前 PCR 检测出 HPV16/18 阳性(4/6)(表 5)。4 例 SMILE 均未检出 HPV 阳性(表 6)。

2.5 所有 ISMC 组织中均表达 PD-L1

11 例 ISMC 中 PD-L1 均呈阳性,TC > 1%(范围为 1%~20%)(图 3F),IC > 1%(范围为 2%~15%)(表 5)。



A: ISMC 肿瘤细胞呈 CK7 弥漫阳性表达($\times 100$);B: ISMC 复层上皮细胞呈 p16 弥漫阳性表达($\times 100$);C: ISMC 癌巢周围 p63 呈栅栏状阳性表达($\times 100$);D: ISMC 癌巢周围 p40 呈栅栏状阳性表达($\times 200$);E: AB/PAS 染色显示复层上皮细胞内黏液;F: PD-L1 在 ISMC 中肿瘤细胞评分约 20%($\times 400$)。

图3 ISMC 的免疫组化、特殊染色及 PD-L1 检测

表5 11 例 ISMC 组织的免疫组化、特殊染色、原位杂交及 PCR 检测情况

序号	CK7	p16	p40	p63	PD-L1	AB/PAS	分子检测
1	+	+	栅栏状+	—	TC:2% IC:2%	+	* +
2	+	+	栅栏状+	栅栏状+	TC:2% IC:2%	+	* -
3	+	+	—	栅栏状+	TC:1% IC:2%	+	* -
4	+	+	栅栏状+	栅栏状+	TC:5% IC:2%	+	** -
5	+	+	部分+	部分+	TC:2% IC:5%	+	/
6	+	+	栅栏状+	栅栏状+	TC:20% IC:5%	+	**+
7	+	+	灶+	灶+	TC:10% IC:5%	+	** +
8	+	+	部分+	部分+	TC:20% IC:5%	+	** -
9	+	+	部分+	部分+	TC:5% IC:10%	+	** +
10	+	+	部分+	部分+	TC:2% IC:2%	+	/
11	+	+	部分+	部分+	TC:20% IC:15%	+	**+

*:原位杂交检测 HPV16/18;** : PCR 检测 HPV;/:未做检测

3 讨论

宫颈产生黏液的复层上皮肿瘤性病变属相对少

见肿瘤,发生率较低;这为研究其临床病理特征和制定治疗策略带来了挑战。本研究以 SMILE 为观察对照,系统分析了 ISMC 的临床病理特征及辅助检查结

果,特别是PD-L1在ISMC中的表达情况,为深入了解该肿瘤的临床特征、组织学特征和免疫表型奠定了基础。本研究发现,PD-L1在ISMC中呈阳性表达,结合文献中72例ISMC的PD-L1表达情况^[9-10],提

示其在免疫治疗策略的制定和预后评估中具有重要的潜在指导价值。为进一步研究该肿瘤的分子机制和个体化治疗方案提供了新的思路。

表6 4例SMILE组织的免疫组化、特殊染色及原位杂交检测情况

序号	CK7	p16	p40	p63	AB/PAS	分子检测
1	+	+	-	-	+	HPV -
2	/	/	/	/	/	HPV -
3	+	+	栅栏状+	栅栏状+	+	/
4	+	+	栅栏状+	栅栏状+	/	/

ISMC常与其他肿瘤共存,腺癌最常见,其次是腺鳞癌、SCC和神经内分泌癌^[3,11-12]。本研究的11例ISMC中,1例合并UEA,1例合并SCC,4例合并HSIL。这些患者多表现出不明原因的阴道流血、流液和下腹坠痛等临床症状,少数患者无明显临床体征,仅在体检时偶然发现^[3,6]。与既往报道相似,本研究中,大部分患者临床症状为无明显诱因的阴道出血,部分患者体检时发现。由此可见,此肿瘤缺乏特异性临床表现,确诊需依赖病理组织学检查。

ISMC具有鳞状细胞与黏液性细胞双相分化的组织学特征,被认为源自宫颈移行区具备多样的分化潜力,可形成多种细胞类型和结构的储备细胞^[13-14]。肿瘤细胞内可富含黏液,核异型且深染,核分裂象和凋亡小体均可见,瘤巢周围细胞呈栅栏状排列。文献还报道了ISMC一些少见的形态,如腺管样、实体型、乳头状型、微乳头型和单个细胞形态^[5,14]。本组病例形态同文献报道相符,ISMC细胞多呈巢状或实性片状排列,偶见腺样或筛状排列,瘤巢周围细胞多呈栅栏状排列,部分细胞富含黏液,部分细胞胞浆透亮,异型性不显著,核分裂象可见。总之,ISMC虽具独特的双相分化特征,但形态学谱系宽泛,易被误诊,因此了解其形态多样性对确诊至关重要。

鉴于ISMC具有宽泛的形态学谱系,需与以下肿瘤进行鉴别:(1)SMILE,与ISMC形态相似,但其通常局限于宫颈腺体小叶内,且无间质浸润。(2)SCC,肿瘤细胞呈多角形,具有细胞间桥、角化珠或细胞内角化;(3)腺样囊性癌,呈管状、筛状或实性结构,伴巢周呈栅栏状排列,但无黏液细胞;(4)宫颈黏液表皮样癌,形态与涎腺黏液表皮样癌相似,由上皮样、中间型及黏液细胞构成。以上肿瘤的形态学特征、临床信息及免疫表型不同于ISMC,可资鉴别。

有研究^[15]显示,电镜下ISMC肿瘤细胞表面富含微绒毛,胞质内富含黏液泡,胞核内线粒体丰富,内质网粗糙,缺乏张力丝,这些超微结构均显示ISMC

具有腺上皮的特征^[3,12]。同时,瘤巢外周细胞部分表达p40和p63,表明一定程度的原始鳞状细胞分化特征^[16]。与既往研究相似,本组病例中,CK7和p16均呈弥漫强阳性,而p40和p63在瘤巢周围呈栅栏状阳性或局灶阳性。这种独特的免疫表型进一步证实了该肿瘤具有腺样和鳞状细胞双相分化的特征。

ISMC被认为与HPV感染密切相关,文献报道所有的ISMC均检测到HPV感染,尤其是HPV16型和18型^[13]。在大多数ISMC中可检测到HPV DNA。本研究显示,4例术前检测到HPV感染;1例原位杂交检测出高危HPV16/18阳性,进一步证实了ISMC与HPV感染的密切相关。

目前,ISMC的基因组图谱尚未明确。PARK等^[17]通过二代测序分析发现,与传统宫颈癌相比,ISMC具有较高频率的STK11、MET、FANCA和PALB2基因突变。大量研究^[18-26]显示,ISMC含有与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和干性相关的突变基因,如直接或间接与EMT相关的基因(CDH1、TWIST1、MET、MTOR、KMT2C、STK11、ERBB2、ERBB3、AKT2、FGFR4)和干性相关基因(RNF43、TGFB2、NFE2L2)。ISMC的EMT和干性特征暗示其可能源自宫颈储备细胞。

近年来,随着对肿瘤免疫逃逸机制的深入研究,PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中取得了突破性进展。CHOI等^[27]首次采用综合阳性评分(CPS)系统评估ISMC的PD-L1表达,发现所有病例均呈PD-L1过表达(CPS为30~100)。此外,一项研究^[9]在56例ISMC中发现,41例PD-L1阳性(CPS≥1)。最近的研究^[10]对16例ISMC中PD-L1(SP263)的表达进行了分析结果显示,8例中TC>1%(5%~100%),15例中IC>1%(1%~50%)。本研究中,11例ISMC均呈PD-L1阳性(TC为1%~20%,IC为2%~15%)。这些研究均表明PD-L1免疫检查点抑制剂可能对ISMC具有一定疗效。帕博利珠单抗已被美国、欧盟

食品和药物监督管理局批准用于PD-L1阳性宫颈癌治疗,对复发和转移性宫颈癌表现出较好疗效。此外,研究^[10]显示,ISMC存在PIK3CA突变、ERBB2错义突变等,这些也是潜在的治疗靶点。目前,缺乏针对ISMC的具体治疗指南,需进一步研究。

在预后方面,多项研究^[3,6,14]显示,ISMC比传统的HPV相关宫颈腺癌更具侵袭性,更易复发和/或发生远处转移,如转移至肺^[6]。本研究中,11例ISMC中10例处于IB期,1例为IA期。其中5例浸润超过肌层的2/3,并扩散至肌层外纤维脂肪组织。肿瘤主要表现为B和C型浸润模式。此外,6例显示脉管内癌栓,3例存在神经侵犯,2例出现盆腔及腹主动脉旁淋巴结转移。随访期间,1例患者术后在盆腔、腹膜后淋巴结、肝脏和肺部出现转移,这些特征均提示ISMC具有高侵袭性和不良预后。

综上所述,本研究系统全面地分析了11例ISMC的临床病理特征、分子检测、PD-L1表达及预后情况,并与SMILE的临床病理特征进行了对比。结果显示,ISMC虽与SMILE在形态学特征和免疫表型上相似,但ISMC具有明显的间质浸润、高侵袭性及不良预后,因此,鉴别两者具有重要的临床意义。值得注意的是,本研究中所有ISMC的PD-L1均呈阳性,部分病例的TC和IC指数高达20%和15%,提示针对PD-1/PD-L1的免疫检查点抑制剂可能适用于ISMC患者。未来需进一步研究更多病例,以深入了解其免疫微环境及预后,从而为此类肿瘤的预后和治疗提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] PARK J J, SUN D, QUADRE B J, *et al.* Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(10): 1414-1419. DOI:10.1097/0000478-200010000-00012.
- [2] 卢朝辉, 陈杰. WHO女性生殖器官肿瘤学分类(第4版)解读[J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(10): 649-650. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.10.001.
- [3] LASTRA R R, PARK K J, KENNETH SCHOOLMEESTER J. Invasive stratified mucin-producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): 15 cases presenting a spectrum of cervical neoplasia with description of a distinctive variant of invasive adenocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(2): 262-269. DOI:10.1097/PAS.0000000000000543.
- [4] STOLNICU S, BARSAN I, HOANG L, *et al.* International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(2): 214-226. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000986.
- [5] HÖHN A K, BRAMBS C E, HILLER G G R, *et al.* 2020 WHO classification of female genital tumors[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2021, 81(10): 1145-1153. DOI:10.1055/a-1545-4279.
- [6] LEE J, CHI S A, CHOI S, *et al.* Invasive stratified mucin-producing carcinoma of the uterine cervix: comparison of its clinicopathological characteristics and programmed death-ligand 1 expression status with those of other endocervical adenocarcinomas [J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(11): 5007-5022. DOI: 10.21873/anticancer.17325.
- [7] LAHAV Y, COHEN O, HUSZAR M, *et al.* Mu-opioid receptor expression in laryngeal cancer[J]. *J Voice*, 2023, 37(3): 433-439. DOI:10.1016/j.jvoice.2021.02.018.
- [8] 国家病理质控中心, 中华医学会病理学分会, 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会. 实体肿瘤PD-L1免疫组织化学检测专家共识(2021版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(7): 710-718. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210228-00172.
- [9] CHOI S, KIM S W, KIM H S. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) of the uterine cervix: clinicopathological and molecular characteristics with special emphasis on the first description of consistent programmed death-ligand 1 (PD-L1) overexpression[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2021, 18(5): 685-698. DOI:10.21873/cgp.20290.
- [10] YAO Y L, WANG Y, YE L, *et al.* Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) of the cervix: a clinicopathological and molecular analysis of 59 cases with special emphasis on histogenesis and potential therapeutic targets[J]. *Histopathology*, 2024, 84(2): 315-324. DOI:10.1111/his.15051.
- [11] 赵连花, 马强, 付萍, 等. 宫颈浸润性复层产黏液癌临床病理学分析[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(2): 135-137. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20210629-00470.
- [12] ONISHI J, SATO Y, SAWAGUCHI A, *et al.* Stratified mucin-producing intraepithelial lesion with invasive carcinoma: 12 cases with immunohistochemical and ultrastructural findings[J]. *Hum Pathol*, 2016, 55: 174-181. DOI:10.1016/j.humpath.2016.05.007.
- [13] SAPPENFIELD R, CAMACHO-CORDOVEZ F, LARMAN T, *et al.* Stratified mucin-producing lesions of the anus: insights into an emerging histologic type of HPV-driven anal neoplasia[J]. *Am J Surg Pathol*, 2025, 49(2): 121-129. DOI:10.1097/PAS.0000000000002312.
- [14] LIN T, WANG W, XU L, *et al.* Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) of uterine cervix: description of pathological findings and prognosis factors in a series of 15 Chinese patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(5): 1703-1709. DOI: 10.1007/s00404-022-06544-x.
- [15] STOLNICU S, HOANG L, ZHOU Q, *et al.* Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and outcome in 59 cases[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2023, 42(3): 259-269. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000921.
- [16] ALKHAYYAT R, ABBAS A, QUINN C M, *et al.* Tumour 63 protein (p63) in breast pathology: biology, immunohistochemistry, diagnostic applications, and pitfalls[J]. *Histopathology*, 2024, 84(5): 723-741. DOI:10.1111/his.15101.
- [17] LONG X Y, MA X T, XIAO W, *et al.* Clinicopathologic and genomic features of invasive stratified mucin-producing carcinoma of the uterine cervix coexisting with high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2024. DOI:10.1097/PGP.0000000000001075. Online ahead of print

- [18] JEON H M, LEE J. MET: roles in epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(1): 5[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164090/>. DOI: 10.21037/atm.2016.12.67.
- [19] CHO S J, YOON C, LEE J H, *et al.* RETRACTED: KMT2C mutations in diffuse-type gastric adenocarcinoma promote epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6556-6569. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-1679.
- [20] KIM J, JEONG H, LEE Y, *et al.* HRG- β 1-driven ErbB3 signaling induces epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells[J/OL]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 383[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937725/>. DOI:10.1186/1471-2407-13-383.
- [21] HAO Y, BJERKE G A, PIETRZAK K, *et al.* TGF β signaling limits lineage plasticity in prostate cancer[J/OL]. *PLoS Genet*, 2018, 14(5): e1007409[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782499/>. DOI:10.1371/journal.pgen.1007409.
- [22] GULHATI P, BOWEN K A, LIU J Y, *et al.* mTORC1 and mTORC2 regulate EMT, motility, and metastasis of colorectal cancer *via* RhoA and Rac1 signaling pathways[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(9): 3246-3256. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-4058.
- [23] ZHANG Y F, SUN L Z, GAO X, *et al.* RNF43 ubiquitinates and degrades phosphorylated E-cadherin by c-Src to facilitate epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 670[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286874/>. DOI:10.1186/s12885-019-5880-1.
- [24] RACHAKONDA G, SEKHAR K R, JOWHAR D, *et al.* Increased cell migration and plasticity in Nrf2-deficient cancer cell lines[J]. *Oncogene*, 2010, 29(25): 3703-3714. DOI:10.1038/onc.2010.118.
- [25] ROY B C, KOHNO T, IWAKAWA R, *et al.* Involvement of LKB1 in epithelial - mesenchymal transition (EMT) of human lung cancer cells[J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(2): 136-145. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.02.004.
- [26] YAN Z Y, ZHU J J, LIU Y H, *et al.* DNA-PKcs/AKT1 inhibits epithelial-mesenchymal transition during radiation-induced pulmonary fibrosis by inducing ubiquitination and degradation of Twist1[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(5): e1690[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38760896/>. DOI: 10.1002/ctm2.1690.
- [27] 李厚强, 庞宇, 孙欢, 等. 宫颈浸润性复层产黏液癌临床病理学特征及其程序性细胞死亡配体1表达状态研究[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2023, 06(04): 385-393. DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20231021-00088.

[收稿日期] 2024-09-20

[修回日期] 2025-01-14

[本文编辑] 向正华