

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.037>

## 胃型宫颈腺癌中免疫组织化学的研究进展

穆萍萍<sup>1</sup> 综述 路喜安<sup>2</sup>, 齐广强<sup>2</sup> 审校

(山西医科大学 1. 第一临床医学院; 2. 第一医院病理科, 太原 030001)

**[摘要]** 胃型宫颈腺癌(gastric-type endocervical adenocarcinoma, GAS)是一种罕见类型的宫颈黏液腺癌, 发病率仅占宫颈腺癌的1%~3%。因该肿瘤临床表现缺乏特异性及组织病理学特征类似良性病变, 给病理诊断, 尤其是早期的病理诊断带来了很大的挑战, 易漏诊、误诊。但该肿瘤却具有高度恶性的生物学行为, 因此很大一部分患者直到广泛转移才得以确诊, 导致治疗延误, 严重影响预后。免疫组织化学标志物是GAS诊断、鉴别诊断及治疗的关键。

**[关键词]** 胃型宫颈腺癌; 免疫组织化学; 诊断

## Progress of immunohistochemistry in gastric-type endocervical adenocarcinoma

MU Pingping<sup>1</sup>, LU Xi'an<sup>2</sup>, QI Guangqiang<sup>2</sup>

(1. First Clinical Medical School; 2. Department of Pathology, First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract** Gastric-type endocervical adenocarcinoma (GAS) is a rare type of cervical mucinous adenocarcinoma, and its incidence rate is only 1%–3% of cervical adenocarcinoma. Due to the lack of specificity in clinical manifestations and histopathological features of the tumor similar to benign lesions, it brings great challenges to pathological diagnosis, especially early pathological diagnosis. It is easy to miss and misdiagnose, but the tumor has highly malignant biological behavior. Therefore, a large proportion of patients are not diagnosed until extensive metastasis, resulting in treatment delay and serious impact on prognosis. Immunohistochemical markers are the key to GAS diagnosis, differential diagnosis and treatment.

**Keywords** gastric-type endocervical adenocarcinoma; immunohistochemistry; diagnosis

宫颈癌是一种威胁人类女性健康的恶性肿瘤, 以鳞癌最为多见。宫颈腺癌虽不像鳞癌常见, 但近些年来它的发病率一直处于不断上升的趋势。高危人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染与大约90%的宫颈腺癌的发病有关<sup>[1]</sup>。在剩余的非HPV相关肿瘤中, 最常见的是胃型宫

颈腺癌(gastric-type endocervical adenocarcinoma, GAS), 它被世界卫生组织确认为是宫颈黏液腺癌的一种特殊类型<sup>[2]</sup>, 发病率仅占宫颈腺癌的1%~3%<sup>[3]</sup>, 但误诊率却高达34%<sup>[4-6]</sup>, 究其原因可能有以下几点: 一是临床表现缺乏特异性; 二是组织分化好, 与良性腺体难以区分; 三是液基薄层

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-23

通信作者 (Corresponding author): 路喜安, Email: lu\_xi\_an@163.com

细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)及巴氏涂片等宫颈细胞学检查的检出率低。该肿瘤生物学行为高度恶性,转移快,易侵袭,很大一部分患者直到广泛转移才得以确诊,导致治疗延误,严重影响预后。因此充分利用免疫组织化学标志物对于GAS的诊断、鉴别诊断及治疗显得尤为关键。了解与GAS相关的免疫组织化学标志物,可提高病理医师对该疾病更全面的认识及达到更高的诊断准确率。

## 1 癌基因与抑癌基因

### 1.1 p53

p53基因是目前人类研究较为透彻的一种抑癌基因,参与人类大多数肿瘤的发病过程<sup>[7]</sup>。人类一半以上的恶性肿瘤的发生都与突变型p53基因相关。肿瘤组织中由于p53基因突变和等位基因缺失,导致p53蛋白异常表达,且与肿瘤的预后及生物学行为相关<sup>[8]</sup>。多项研究<sup>[9-10]</sup>发现p53蛋白在GAS中呈现弥漫性的细胞核强阳性表达。朱连成等<sup>[9]</sup>的研究显示p53蛋白在GAS中的阳性表达率高达84%,明显高于普通宫颈腺癌(38%)。另有学者<sup>[10]</sup>关于GAS的Meta分析结果显示:p53蛋白的阳性表达率达到75%。p53蛋白对GAS的诊断是一个很有价值的免疫组织化学指标,尤其是在与普通宫颈腺癌的鉴别诊断中。

### 1.2 丝氨酸/苏氨酸激酶 11

丝氨酸/苏氨酸激酶11(serine threonine kinase 11, STK11)是一种肿瘤抑制基因,与多种肿瘤的血管生成、侵袭和转移密切相关。有学者<sup>[11]</sup>研究表明:Peutz-Jeghers综合征中STK11基因突变的检出率达到80%。GAS在多项研究<sup>[10-11]</sup>中被证实常伴随Peutz-Jeghers综合征。约50%的GAS中发现了STK11的突变<sup>[12]</sup>。STK11基因的突变与GAS的发病有必然的联系。值得注意的是,有学者<sup>[12]</sup>对GAS中同时存在的STK11和p53基因的突变进行了进一步的研究,发现两者具有一定程度相关性。

### 1.3 叉头框蛋白 p1

叉头框蛋白p1(forkhead box protein 1, Foxp1)作为叉头家族的一种相关转录因子,已经成为一系列生物过程中必不可少的调节因子。近年来的研究<sup>[13]</sup>表明:Foxp1蛋白的表达在一些人类肿瘤中被发现,但它在不同肿瘤中表达的作用却不尽相同,它可以作为癌基因促进某些肿瘤的发生,但

在另一些肿瘤中又扮演抑癌基因的角色。Qin等<sup>[14]</sup>研究Foxp1蛋白在22例GAS病例和20例对照病例(包括10例宫颈腺体叶状增生和10例正常宫颈组织)中的表达情况,结果显示在22例GAS病例中有18例发现了Foxp1蛋白的表达,而在20例对照病例中仅1例有Foxp1蛋白的表达,差异具有统计学意义。然而由于病例数量限制,上述研究<sup>[14]</sup>尚未阐明两者之间潜在的机制及Foxp1蛋白与GAS患者预后的关系,但已充分说明:Foxp1蛋白在一定程度上有助于GAS的病理诊断,是诊断GAS的一个有效免疫组织化学指标。

### 1.4 人类表皮生长因子受体 2

人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是一种原癌基因,定位于染色体17q12~21.32上,具有酪氨酸激酶活性。目前对HER2与乳腺癌的相关性研究<sup>[15]</sup>较为深入,两者密切相关,并且HER2可以作为乳腺癌重要的预后判断因子<sup>[16]</sup>。Barsan等<sup>[17]</sup>研究显示:少量的GAS中可发现HER2局灶性的细胞膜过表达,但因样本量限制,结果仍需扩大样本后进一步观察。

### 1.5 p16

p16是细胞周期调节蛋白-依赖激酶的抑制剂,也是一种肿瘤抑制基因。近年来,p16的免疫组织化学染色已被用作妇科病理学诊断的辅助手段<sup>[18]</sup>。p16连续性且呈中-强度的细胞核阳性表达与高危HPV感染具有关联性,因此被用作HPV相关肿瘤诊断的确认工具,包括鳞状细胞癌、普通型宫颈腺癌和肠型宫颈腺癌<sup>[19]</sup>。相比之下,与高危HPV无关的GAS表现出可变的p16免疫表达,表达为阴性,或局灶弱表达,或分散的斑片状微弱病灶。Chung等<sup>[20]</sup>的研究表明:与p16表达不同,GAS中同时表现出p53强扩散性过表达。此外,普通宫颈腺癌和肠型宫颈腺癌都表现出p53的斑片状弱阳性表达。这些发现足以让我们相信,p16和p53的联合检测有助于将GAS同其他宫颈腺癌亚型区分开。

## 2 肿瘤相关抗原标志物

### 2.1 癌胚抗原

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一种由胎儿结肠产生的多态性细胞表面糖蛋白,在成人结肠正常黏膜上皮和多种其他正常组织中也发现极低水平表达,在胃肠道腺癌及其他上皮

性腺癌中亦可表达。研究<sup>[21]</sup>证实CEA染色程度一般与肿瘤的分化程度相关, 肿瘤的分化程度越低CEA的染色程度越强。研究<sup>[22]</sup>显示: CEA在GAS中存在过度表达, 肿瘤细胞的细胞浆和/或细胞膜出现阳性表达。翁亚茵等<sup>[23]</sup>的研究发现: CEA在GAS中的阳性表达率高达84.21%, 远高于正常宫颈腺上皮和宫颈腺上皮良性增生组织, 因此CEA在两者的鉴别诊断中发挥重要作用。然而CEA在其他上皮性腺癌中同样有不同程度表达, GAS属于高分化腺癌, CEA的染色多为弱阳性且散在分布, 而在其他宫颈腺癌中多呈中等强度阳性且弥漫分布。因此CEA表达阴性也不能完全排除GAS的诊断。

## 2.2 卵巢癌抗原 (CA125)

CA125是一种高分子细胞表面糖蛋白, 能够在苗勒管上皮包括宫颈管上皮中特异性表达。女性生殖道来源于苗勒氏系统, 多项研究<sup>[9,23]</sup>已经证实: CA125在GAS中没有表达或呈低度表达, 而在正常宫颈及宫颈良性腺体病变中却有一定的表达, 与CEA有完全相反的表达趋势, 因此CEA和CA125联合应用更有助于GAS与正常宫颈和宫颈腺上皮良性增生疾病的鉴别诊断。

## 3 细胞增殖性标志物

### 3.1 Ki-67

Ki-67抗原是人的一种核蛋白, 为细胞增殖的标记, 与细胞周期活动相关, 在有丝分裂期的G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>和M期均有不同程度的表达, 在G<sub>0</sub>期不表达<sup>[24]</sup>。通过它的表达, 可以了解细胞群体增殖活性的程度, 因此Ki-67蛋白在恶性肿瘤中常呈高表达。Ki-67在GAS中同样存在高表达, 阳性表达位于肿瘤细胞的细胞核, 多为局灶性, 借此可以与正常宫颈及宫颈良性病变相鉴别<sup>[9,22]</sup>。相关学者经过试验<sup>[23,25]</sup>得出结论, 在GAS与其他宫颈黏液腺癌的诊断中, 如果出现Ki-67表达高于50%并且CA125阴性则更倾向于GAS的诊断。

### 3.2 增殖细胞核抗原

增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是一种仅存在于增殖细胞核中的合成和表达多肽, 它的合成与表达同样与细胞周期有关, 可作为研究恶性肿瘤的细胞增殖程度和判断其恶性程度的指标。相关研究<sup>[9]</sup>中PCNA在GAS中的表达率高达79%, 阳性部位同样位于细胞核, 但与其他宫颈黏液腺癌相比较不具有鉴别诊

断意义, 其特异性不如Ki-67高。

## 4 上皮源性标志物

### 4.1 波形蛋白 (vimentin)

Vimentin是一种中间丝家族蛋白, 在细胞的生理、细胞间的相互作用和功能中起关键的作用。它几乎可以在每一种结缔组织细胞中找到, 包括成纤维细胞、成骨细胞、成肌细胞、骨髓和淋巴细胞等。因此vimentin在诊断间叶来源的肿瘤中有重要的作用。研究<sup>[9]</sup>显示vimentin在GAS中可表现为弥漫的细胞质阳性。Vimentin敏感性很高, 但其特异性较低, 不能作为单独诊断GAS的免疫组织化学标志物。

### 4.2 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白

$\alpha$ -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)是肌动蛋白的同工型, 在肌成纤维细胞中呈阳性, 是上皮向间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)的标志。EMT是使肿瘤细胞恶性行为和转移能力变得更强的过程。 $\alpha$ -SMA被证实参与了多种恶性肿瘤的发病过程<sup>[26]</sup>。相关实验<sup>[9,23,27]</sup>提示:  $\alpha$ -SMA与GAS具有一定的相关性, 其免疫组织化学阳性染色位于细胞核, 在GAS和其他类型宫颈腺癌的间质细胞中呈腺周式、补丁式或弥漫性阳性, 而在正常宫颈间质细胞不表达。因此 $\alpha$ -SMA在正常宫颈与GAS的鉴别诊断中具有重要意义, 但在GAS和其他类型宫颈腺癌中的表达差异不明显。

## 5 细胞产物标志物

### 5.1 HIK1083

HIK1083是一种具有识别胃黏蛋白能力的抗体。GAS具有胃表型分化, 研究<sup>[27-28]</sup>表明: HIK1083在GAS中多表现为弥漫的强阳性, 阳性表达率达到90%以上, 对于分化稍差的腺体识别率极低, 其有效性是有限的。因此, 当被标记的组织HIK1083阳性时可高度怀疑GAS, 但其表达为阴性时, 也不能够完全否认GAS的可能性。

### 5.2 $\alpha$ GlcNAc-R

$\alpha$ GlcNAc-R胃蛋白的一种免疫组织化学标志物, 可以被HIK1083抗体所识别。在GAS和宫颈腺体叶状增生(lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH)中均可检测到它的存在, 呈弥漫



阳性表达,而在正常宫颈腺体中通常不表达<sup>[29]</sup>。因此,αGlcNAc-R可被应用在GAS和LEGH的诊断中。

### 5.3 三叶肽因子 2

三叶肽因子2(trefoil factor family 2 protein, TFF2)是三叶肽因子家族中的一种具有抗炎特性的小分子量蛋白。胃具有分泌TFF2的能力。Asaka等<sup>[30]</sup>的研究显示:TFF2对GAS肿瘤细胞的细胞质黏蛋白和腺腔分泌物有免疫表达,表现为弥漫性的细胞浆阳性,阳性率高达90%,在LEGH中同样呈阳性表达,而在正常宫颈腺体中却不表达。该研究<sup>[30]</sup>还发现TFF2和αGlcNAc-R在正常宫颈腺体、普通宫颈腺癌、LEGH、GAS中的表达完全一致,两者具有高度的一致性。TFF2在识别宫颈腺体病变是否具有胃免疫表型的诊断中具有重要作用,是一个很有前途的鉴别指标。

### 5.4 黏蛋白 6

黏蛋白6(mucin 6, MUC6)是由上皮组织表达的高分子量糖蛋白。它们含有大量聚集的低聚糖,在胃肠道表面形成黏膜保护系统。在肿瘤发生和进展过程中,特定黏蛋白的表达会减少,而新的黏蛋白可能异常表达<sup>[31]</sup>。MUC6在胃体及胃窦的基底部腺细胞中存在,是胃分泌的一种黏蛋白,同αGlcNAc-R一样可以被HIK1083抗体所识别。研究<sup>[31-32]</sup>发现:GAS中MUC6呈现局灶性的细胞质阳性表达,MUC6可能参与了GAS疾病的进展。其他研究<sup>[30]</sup>发现:MUC6在正常宫颈腺体和宫颈腺体良性病变中均有一定程度的阳性表达。因此MUC6在鉴别正常宫颈腺体与胃免疫表型宫颈腺体病变中的作用不如TFF2及αGlcNAc-R。

### 5.5 阿新蓝 / 过碘酸雪夫染色

阿新蓝/过碘酸雪夫染色(alcian blue staining/periodic acid-Schiff, AB/PAS)是一种特殊染色方法,用来识别黏液的组成成分。GAS中的黏液成分以中性为主,细胞浆AB/PAS染色呈红色。正常宫颈及其他普通宫颈腺癌中酸性和中性黏液基本对等存在,腺上皮细胞浆AB/PAS染色呈紫色。由此可见,AB/PAS可用来鉴别GAS和正常宫颈及其他普通宫颈腺癌<sup>[22]</sup>。

### 5.6 类固醇激素 (ER, PR)

宫颈是女性生殖器官,具有激素依赖性,含有雌、孕激素的受体(ER, PR),因此当宫颈发生癌变时,雌、孕激素也发生相应的变化。相关研

究<sup>[22-23]</sup>证实:宫颈腺体发生癌变转化成恶性肿瘤的过程中,伴随着ER和PR的丢失或低表达。研究<sup>[22]</sup>显示:ER, PR免疫组织化学染色阳性表达位于细胞核,两者在正常宫颈及宫颈腺体良性病变中有着较高表达,腺上皮及腺体周围间质均可出现阳性表达,而GAS中却是低表达,借此可以用来鉴别GAS与正常宫颈及宫颈腺体良性病变。

## 6 其他

配对盒基因8(paired box gene 8, Pax8)是一种谱系限制转录因子,同CA125一样可在苗勒氏系统来源的肿瘤中表达。国外有研究<sup>[23]</sup>发现在GAS中Pax8可表现为弥漫性的细胞核阳性,而正常宫颈及宫颈腺体良性病变中Pax8表达率低,Pax8可作为诊断GAS的一个有效标志物。

## 7 临床意义

GAS发生于25~72岁女性,平均发病年龄约42岁,患者可有阴道大量排液、不规则或接触性出血及下腹痛等症状,妇科查体宫颈多表现正常或肥大,缺乏特异性,极易被诊断为宫颈炎等良性病变而延误治疗。宫颈细胞学检查与HPV病毒联合筛查是当前国际指南上对GAS的主要筛查方法。然而GAS发病部位深,且与HPV感染无相关性,因此此项筛查检出率很低<sup>[20,33]</sup>。GAS组织学上仅为轻微的细胞及腺体结构异常,与宫颈良性病变鉴别难度很大。Li等<sup>[33]</sup>对检出率进行了统计,发现单次活检为28.2%,多点活检和宫颈锥切也有一半左右的检出率,因此仅通过形态学表现来确诊GAS易造成漏诊、误诊,免疫组织化学的辅助作用必不可少。上述免疫组织化学指标对GAS都有不同程度诊断价值,其中HIK1083诊断价值最为明显,阳性率较高,正常宫颈腺体及其他宫颈腺癌中不表达或弱表达。更有研究<sup>[27-28]</sup>表明HIK1083表达与患者预后相关,其表达阳性者5年生存率更低。p53, CEA, α-SMA, TFF2, αGlcNAc-R, Pax8, Ki-67在GAS呈多弥漫或局灶阳性表达,在正常宫颈及宫颈良性病变中多阴性表达,而与之不同的是,CA125, ER和PR在GAS中多表达阴性,在正常宫颈及宫颈良性病变中多表达阳性,以上免疫组织化学指标均对GAS与正常宫颈及宫颈良性病变的鉴别有诊断意义(表1)。p53在普通宫颈腺癌中可局灶阳性表达,表达率远低于在GAS中的表达;CEA在普通宫颈腺癌中的表达与GAS

中局灶阳性表达不同, 呈弥漫阳性; p16在GAS中不表达, 在宫颈普通腺癌中却弥漫阳性表达, 因此p53, CEA, p16可用于GAS与宫颈普通腺癌的鉴别诊断(表1)。研究<sup>[34]</sup>显示京都大学医院2010至2016年应用了MUC6, HIK1083及HER2等免疫组织化学染色确诊了13例GAS, 占同期宫颈腺癌的

18.8%(13/322), 远高于之前(1%~3%), 免疫组织化学指标的出现及有效应用很大程度上提高了GAS病理诊断的精准率。伊喜苓等<sup>[35]</sup>对25例患者进行生存分析发现: I, II期患者的生存时间远超III, IV期患者。因此, 运用免疫组织化学指标提高GAS的精准诊断率对患者治疗及预后至关重要。

表1 各免疫组织化学指标的不同表达

Table 1 Different expressions of immunohistochemical markers

免疫组织化学指标	GAS	正常宫颈	普通宫颈腺癌
p53	弥漫阳性	阴性	局灶阳性
Foxp1	弥漫阳性	阴性	—
p16	阴性或弱阳性	阴性	弥漫阳性
CEA	局灶阳性	阴性	弥漫阳性
CA125	阴性或弱阳性	阳性	阳性
Ki-67	阳性	阴性	阳性
PCNA	阳性	阴性	阳性
Vimentin	弥漫阳性	阴性	阴性或局灶阳性
α-SMA	阳性	阴性	阳性
HIK1083	弥漫阳性	阴性	阴性
Pax8	弥漫阳性	阴性或局灶阳性	局灶阳性
TFF2	弥漫阳性	阴性	阴性
MUC6	阳性	阳性	阴性或局灶阳性
ER	阴性	阳性	阴性或局灶阳性
PR	阴性	阳性	阴性或局灶阳性
AB/PAS	红色	紫色	紫色

## 8 结语

GAS是宫颈黏液腺癌的一种罕见亚型, 显示胃型分化, 不同于普通型宫颈腺癌, 与HPV感染无关<sup>[36]</sup>。与普通型宫颈腺癌相比, GAS具有欺骗性的良性组织形态, 但侵袭性更强、预后更差, 5年无病生存率不足普通型宫颈腺癌的一半, 仅为25%<sup>[37]</sup>。妇产科及病理科医师对于GAS的准确把握对患者能否尽早治疗起至关重要的作用。妇产科医师遇到以阴道大量排液就诊的宫颈肥大患者要尤为重视, 如不能排除GAS可能, 则及时进行多点深部活检、宫颈锥切甚至子宫切除后送病理检查。病理医师在遇到宫颈腺体超过宫颈表面下方7 mm且轻微异型腺体紧邻厚壁血管时则要警惕GAS的可能

性, 及时与妇产科医师沟通了解患者临床表现, 联合应用免疫组织化学指标进行鉴别诊断, 避免误诊、漏诊。目前病理及免疫组化诊断仍是GAS最终确诊的主要依据。现有的免疫组织化学指标对GAS的诊断及鉴别诊断有不同程度的作用, 但尚未发现能够明确诊断GAS的高特异性抗体, 因此寻找GAS的高特异性抗体是我们未来的重要目标, 也是实现GAS精准诊断、精准治疗的关键。

## 参考文献

- Holl K, Nowakowski AM, Powell N, et al. Human papillomavirus prevalence and type -distribution in cervical glandular neoplasias:

- Results from a European multinational epidemiological study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(12): 2858-2868.
2. Talia KL, McCluggage WG. The developing spectrum of gastric-type cervical glandular lesions[J]. *Pathology*, 2018, 50(2): 122-133.
  3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO Classification of tumours of female reproductive organs[M]. Lyon: IARC Press, 2014.
  4. Rojas IQ. The cervical cancer prevention programme in Costa Rica[J]. *Ecanermedscience*, 2015, 9: 578.
  5. Lin CQ, Cui JF, Zhang X, et al. Human papillomavirus genotyping to predict the risk of cervical precancerous lesions or cancer in women with minor abnormal cytology in China[J]. *Acta Radiol*, 2015, 59(5): 405-411.
  6. Park SB, Lee JH, Lee HY, et al. Adenoma malignum of the uterine cervix: imaging features with clinicopathologic correlation[J]. *Acta Radiol*, 2013, 54(1): 113-120.
  7. Burns TF, Eldeiry WS. The p53 pathway and apoptosis[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 181(2): 231-239.
  8. Kim MP, Lozano G. Mutant p53 partners in crime[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 161-168.
  9. 朱连成, 伊喜苓, 林蓓, 等. p53、Ki67和CA125表达在宫颈微偏腺癌与普通宫颈腺癌鉴别中的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, (16): 2368-2371.  
ZHU Liancheng, YI Xiling, LIN Bei, et al. Expression of p53, Ki67 and CA125 can assist the differential diagnosis between minimal deviation adenocarcinoma and common adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2015, (16): 2368-2371.
  10. 栾贺. 中国宫颈微偏腺癌临床及病理特征的Meta分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.  
LUAN He. Meta-analysis of clinical and pathological features of minimal deviation adenocarcinoma in China[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2014.
  11. Li R, Wang Z, Liu S, et al. Two novel STK11 missense mutations induce phosphorylation of S6K and promote cell proliferation in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 717-726.
  12. Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. The altered activity of P53 signaling pathway by STK11 gene mutations and its cancer phenotype in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 141.
  13. L'Abbate A, Cunsolo CL, Macri E, et al. FOXP1 and TP63 involvement in the progression of myelodysplastic syndrome with 5q- and additional cytogenetic abnormalities[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 396.
  14. Qin Y, Wei J, Lei L, et al. Forkhead box protein P1 is a useful marker for the diagnosis of mucinous minimal deviation adenocarcinoma of uterine cervix[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2014, 18(4): 232-237.
  15. Cui N, Shi J, Yang C. HER2-based immunotherapy for breast cancer[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(5): 169-175.
  16. Pirog EC, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: Tumor with wide range of histologic appearances[J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(1): 1-12.
  17. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(8): 989-1000.
  18. Mikami Y, McCluggage WG. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions[J]. *Adv Anat Pathol*, 2013, 20(4): 227-237.
  19. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs[M]. Lyon, France: IARC, 2014.
  20. Chung T, DO SI, Na K, et al. Stromal p16 overexpression in gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(6): 3551-3558.
  21. Svobodova S, Kucera R, Fiala O, et al. CEA, CA 15-3, and TPS as prognostic factors in the follow-up monitoring of patients after radical surgery for breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 465-469.
  22. 张玲, 王全红. 宫颈微偏腺癌中黏液组成的研究[J]. *山西医药杂志*, 2008, 37(5): 432-433.  
ZHANG Ling, WANG Quanhong. Study on mucus components in minimal deviation adenocarcinoma[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2008, 37(5): 432-433.
  23. 翁亚蕊, 赵海洋, 梁瑞敏, 等. 免疫组化在宫颈微偏腺癌临床诊断中的作用分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2014(20): 4773-4775.  
WENG Yahan, ZHAO Haiyang, LIANG Ruimin, et al. The role of immunohistochemistries in the clinical diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma[J]. *Modern Diagnosis & Treatment*, 2014(20): 4773-4775.
  24. Liao SY, Brewer C, Závada J, et al. Identification of the MN antigen as a diagnostic biomarker of cervical intraepithelial squamous and glandular neoplasia and cervical carcinomas[J]. *Am J Pathol*, 1994, 145(3): 598-609.
  25. Zhu L, Yi X, Lin B, et al. A clinicopathological and immunohistochemical study of minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(5): 643-648.
  26. Shigematsu H, Ozaki S, Yasui D, et al. A case report of locally advanced triple negative breast cancer showing pathological complete response to weekly paclitaxel with bevacizumab treatment following disease progression during anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 39: 293-296.
  27. Anggorowati N, Ratna Kurniasari Ch, Damayanti K, et al. Histochemical and immunohistochemical study of  $\alpha$ -SMA, collagen, and PCNA in epithelial ovarian neoplasm[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(3): 667-671.
  28. 杜秋越, 刘易欣, 陈凌. 免疫组化指标在宫颈微偏腺癌诊断中的应用[J]. *医学信息*, 2018, 31(9): 53-55.

- DU Qiuyue, LIU Yixin, CHEN Ling. Application of immunohistochemical markers in diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma of cervix[J]. Medical Information, 2018, 31(9): 53-55.
29. Takahiro T, Shinichi T, Mitsuharu N, et al. Uterine cervical carcinomas associated with lobular endocervical glandular hyperplasia[J]. Histopathology, 2011, 59(1): 55-62.
30. Asaka S, Nakajima T, Momose M, et al. Trefoil factor family 2 protein: a potential immunohistochemical marker for aiding diagnosis of lobular endocervical glandular hyperplasia and gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Virchows Arch, 2019, 474(1): 79-86.
31. Honjo K, Hiraki T, Higashi M, et al. Immunohistochemical expression profiles of mucin antigens in salivary gland mucoepidermoid carcinoma: MUC4- and MUC6-negative expression predicts a shortened survival in the early postoperative phase[J]. Histol Histopathol, 2018, 33(2): 201-213.
32. 刘海燕. Ki-67、MUC2、MUC6蛋白在宫颈微偏腺癌中的表达及意义[D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- LIU Haiyan. Expression and Significance of Ki-67, MUC2 and MUC6 in minimal deviation adenocarcinoma[D]. Hengyang: University of South China, 2016.
33. Li G, Jiang W, Gui S, et al. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 110(2): 89-92.
34. Nakamura A, Yamaguchi K, Minamiguchi S, et al. Mucinous adenocarcinoma, gastric type of the uterine cervix: clinical features and HER2 amplification[J]. Med Mol Morphol, 2018, [Epub ahead of print].
35. 伊喜苓, 朱连成, 林蓓, 等. 宫颈微偏腺癌25例临床病理分析[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(1): 157-160.
- YI Xiling, ZHU Liancheng, LIN Bei, et al. A clinicopathological study of minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Journal of Modern Oncology, 2014, 22(1): 157-160.
36. Carleton C, Hoang L, Sah S, et al. A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric-type adenocarcinomas[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(5): 636-644.
37. 孙睿, 罗成燕, 姜旖. 宫颈胃型黏液性癌5例的临床、影像和病理分析并文献复习[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 730-734.
- SUN Rui, LUO Chengyan, JIANG Yi. Clinical, radiological and pathological features of five cases of gastric-type endocervical adenocarcinoma[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2018, 27(10): 730-734.

**本文引用:** 穆萍萍, 路喜安, 齐广强. 胃型宫颈腺癌中免疫组织化学的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1137-1143. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.037

**Cite this article as:** MU Pingping, LU Xi'an, QI Guangqiang. Progress of immunohistochemistry in gastric-type endocervical adenocarcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(5): 1137-1143. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.037