

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.18.007
文章编号: 1005-8982 (2024) 18-0040-08

子宫疾病专题·综述

子宫颈胃型腺癌预后相关生物标志物的研究进展*

王艺¹, 王厚梅², 周萌¹, 肖子文²

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属医院 妇科, 贵州 贵阳 550001)

摘要: 子宫颈胃型腺癌(G-EAC)是一种特殊的非HPV相关型腺癌(NHPVA),发病率逐年上升,常规筛查检出率低,早期症状不典型,确诊时多数患者已处于疾病晚期并伴随远处转移,预后极差。G-EAC的临床不良预后与其独特的分子病理特征有关,特异性表达且具有预后价值的生物标志物将有助于临床预后评估、指导个体化治疗,改善患者的生存结局。然而,目前可用于评估G-EAC预后的生物标志物仍需进一步探索。G-EAC癌组织或基质中表达的蛋白PAX-8、Smad3、p53、CA-IX、HER-2、STK11、p16和PD-L1等生物标志物可能与G-EAC转移、不良预后、复发风险密切相关。该文就子宫颈胃型腺癌表达预后相关生物标志物的国内外研究进展进行综述。

关键词: 子宫颈胃型腺癌; 生物标志物; 预后价值

中图分类号: R711.74

文献标识码: A

Advances in prognostic biomarkers for gastric-type endocervical adenocarcinoma*

Wang Yi¹, Wang Hou-mei², Zhou Meng¹, Xiao Zi-wen²

(1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China; 2. Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

Abstract: Gastric-type endocervical adenocarcinoma (G-EAC) is a special type of non-human papillomavirus (HPV)-associated adenocarcinoma with an increasing incidence rate, a low detection rate in routine screening and atypical early symptoms. When diagnosed, most patients are already in the advanced stage with local and distant metastasis and thus the prognosis is extremely poor. The poor clinical prognosis of G-EAC is related to its unique molecular pathological features, and biomarkers with specific expression and prognostic value would be helpful for assessment of clinical prognosis, guidance of individualized treatment, and improvement of patient survival outcomes. However, biomarkers currently available for assessing the prognosis of G-EAC still require further exploration. Biomarkers such as proteins PAX-8, Smad3, p53, CA-IX, HER-2, STK11, p16, and PD-L1, which are expressed in the cancer tissues or stroma of G-EAC, may be closely associated with the risk of metastasis, poor prognosis, and recurrence of G-EAC. In this review, we summarize the domestic and international research progress on prognostic biomarkers expressed in G-EAC.

Keywords: gastric-type endocervical adenocarcinoma; biomarkers; prognostic value

收稿日期: 2024-03-13

* 基金项目: 贵州省科技计划项目(No: 黔科合基础-ZK[2022]一般436), 贵州医科大学附属医院博士科研启动基金(No: gyfybsky-2023-21), 贵州医科大学附属医院新年培育项目(No: I-2020-36)

[通信作者] 肖子文, E-mail: 19763368@qq.com; Tel: 13511975167

子宫颈胃型腺癌 (gastric-type endocervical adenocarcinoma, G-EAC) 是仅次于子宫颈普通型腺癌 (usual-type endocervical adenocarcinoma, UEA) 的第 2 常见子宫颈原发腺癌及最常见的非 HPV 相关型腺癌 (non HPV associated adenocarcinoma, NHPVA), 生物学行为高度恶性, 侵袭性强、容易早期向盆腔、淋巴结转移^[1-2], 产生治疗抗性。G-EAC 缺乏特异临床表现, 故其术前诊断率低。G-EAC 的临床诊疗规范尚未统一, 缺乏针对性治疗方案, 疗效较差。G-EAC 患者的预后较 UEA 患者差, 具有更短的总生存期 (overall survival, OS)、无病生存期且易复发 (G-EAC 为 40%, UEA 为 14.6%)^[3-4]。因此, 进一步发掘与 G-EAC 预后有关的生物标志物将对患者的精准治疗、评估及改善预后具有重要意义。

G-EAC 具有独特的、不同于 UEA 等 HPV 的分子病理特征及免疫组织化学表型特征, 并与疾病预后关系密切。G-EAC 癌组织中 ER、PR、p16、PAX-2 和波形蛋白表达呈阴性, TP53、MUC6、HIK1083、CK7、CEA、HNF1 和 PAX8 呈阳性。PAX-8、Smad3、p53、CA-IX、HER-2、STK11、p16、PD-L1 等预后相关标志物在 G-EAC 癌组织或基质中表达 (见表 1), 可能参与到 G-EAC 的发生、发展, 或可成为评估 G-EAC 预后、监测高复发风险人群的重要生物标志物。本文旨在对 G-EAC 相关生物标志物在早期诊断和预后中的作用进行综述。

1 PAX-8

PAX 家族由 PAX-1 ~ PAX-9 共 9 个成员组成, 根据基因组结构、序列的组成以及功能, 又将 PAX 家族划分为 4 个亚家族 (见图 1), PAX 家族蛋白根据是否拥有配对结构域、八肽和/或同源结构域而被划分为 4 个亚家族。亚家族 I 由配对结构域和八肽组成, 亚家族 II 由配对结构域、部分同源结构域和八肽组成, III 亚家族由配对结构域、完全同源结构域和八肽组成, IV 亚家族由配对结构域和完全同源结构域组成。PAX-8 由位于 2q12 ~ 14 染色体的基因编码, 共 450 个氨基酸组成, 分子量 48 kD, 参与人体胚胎发育、细胞增殖、免疫、感染等生理活动, 在甲状腺、肾脏, 以及源自中肾管和副中肾管 (苗勒管) 的器官发育中起关键作用 (见表 2)。

PAX-8 在肿瘤的发生、增殖、转移、扩散等过程

表 1 子宫颈胃型腺癌中的免疫组化标志物表达情况

标志物	阳性率/%	参考文献
CK-7	96.0 ~ 100.0	[5-6]
CK-20	0.0 ~ 49.0	[5-6]
CDX2	8.0 ~ 51.0	[5-6]
CEA	0.0 ~ 84.2	[5, 7-9]
CA-125	21.0 ~ 80.0	[5, 8]
CA-199	100.0	[5]
p16	19.0 ~ 38.0	[5-6, 9]
ER	0.0 ~ 42.0	[5-6, 8]
PR	9.0 ~ 21.0	[5, 8]
Napsin A	25.0	[6]
PAX-8	68.0 ~ 80	[5-6]
PAX-2	5.0	[5]
p53	31.3 ~ 84.0	[5-6, 8, 10]
HNF1 β	92.0 ~ 93.0	[5-6]
CA-IX	60.0 ~ 83.0	[5-6]
HER-2	4.0 ~ 15.0	[5, 11]
MMR	95.0	[5]
STK11	50.0	[10, 12]
Foxp1	81.8	[7]
Vimentin	7.4 ~ 68.0	[6, 8]
α -SMA	79.0	[8]
TTF2	90.0	[13]
ki-67	50.0 ~ 62.0	[8]
PCNA	79.0	[8]
PD-L1	37.9	[14]

起促进作用。PAX-8 促进肿瘤细胞增殖^[21]和肿瘤新生血管生成^[22]、抗肿瘤细胞凋亡^[23]、减少肿瘤细胞间黏附促进锚定非依赖性生长 (anchorage-independent growth, AIG)^[24]、诱导上皮-间质转化 (epithelial mesenchymal transitions, EMT) 过程^[25]及激活下游的 PKC α 通路^[26]等方式, 增强肿瘤细胞迁移、扩散的能力, 参与肿瘤细胞存活、转移、耐药等生物学活动。

在女性生殖系统恶性肿瘤中, PAX-8 作为鉴定苗勒管起源肿瘤的高特异性标志物在临床得到广泛应用, 且是重要的肿瘤驱动因子, 如在卵巢癌^[22-24, 26]、子宫内膜癌^[27]及宫颈癌等^[28-29]恶性肿瘤的发生、发展及转移中起到重要作用。有研究显示 PAX-8 mRNA 的表达水平在宫颈癌组织和正常宫颈组织中存在显著差异^[30], 其异常表达已被证实与宫

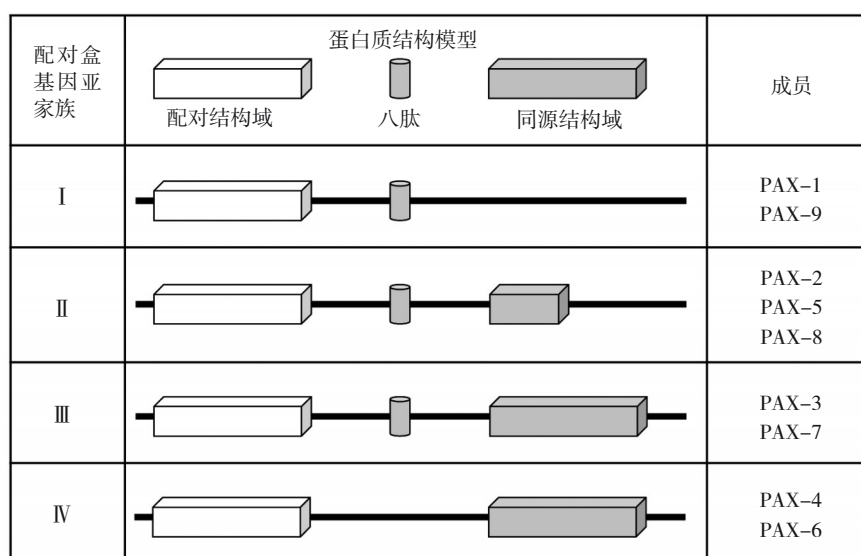


图 1 PAX 家族蛋白结构及对应的亚家族成员

表 2 PAX-8 在人体组织器官或系统中的表达情况、作用

器官/系统	表达情况	作用	参考文献
甲状腺	胚胎时期及成人时期的甲状腺滤泡细胞中表达	调控甲状腺转录因子的表达的重要因子	[15-16]
肾脏	胚胎时期及成人时期的肾细胞中表达	参与后肾诱导、分支形态发生和肾单位分化过程等	[17]
男性生殖系统	在中肾管发育形成的器官中表达,如睾丸、附睾、输精管、射精管和精囊等	调控中肾管来源器官的胚胎发育	[18]
女性生殖系统	在苗勒管发育形成的组织中表达,如输卵管、子宫、子宫颈和阴道的上三分之一等	调控苗勒管来源器官的胚胎发育	[19-20]

宫颈癌的遗传易感性高度相关^[31-32], PAX-8 凋亡途径及免疫功能的破坏可直接影响人体清除 HPV 过程, 增加进展为宫颈癌的风险^[33]。此外, PAX-8 的表达程度与宫颈癌患者的临床分期、淋巴结转移、恶性程度等呈正相关^[34], 是影响宫颈癌患者的独立预后因素^[29]。然而, PAX-8 在宫颈腺癌中的作用尚不明确。研究表明, PAX-8 的表达在不同类型的宫颈腺癌中存在差异。在 G-EAC 中, PAX-8 的表达阳性率高且稳定, 为 68%~80%^[5-6], 而在 UEA 中的表达略低, 约为 64.5%^[6]。G-EAC 的转移灶呈现出与原发灶同样的 PAX-8 免疫反应性, 提示 PAX-8 可能参与 G-EAC 的转移过程, 是一个潜在的 G-EAC 预后评估指标, 或可为患者预后提供一定价值。目前, PAX-8 在 G-EAC 中常起鉴别诊断作用, 但其生物学作用远不止于此, 亟须更深入研究阐明 PAX-8 在 G-EAC 发生、发展中的作用机制及其与 G-EAC 预后和复发的关系。

2 Smad3

Smad3 蛋白在多种生物过程中起着关键作用, 并执行多种功能, 如生长停滞、凋亡、分化和介导 EMT 等。Smads 蛋白按照功能可分为: ①调节型 Smads (receptor-regulated Smads, R-Smads), 包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8; ②共同通路型 Smads (common-partner Smads, Co-Smads), 包括 Smad4 和 Meden; ③抑制型 Smads (inhibitory Smads, I-Smads), 包括 Smad6、Smad7。Smad3 蛋白含有 3 个结构域: MH1 区、MH2 区和 L 区(连接区)(见图 2)。R-Smads 和 Co-Smads 蛋白由 2 个高度保守的结构域组成, 即 MH1、MH2 结构域, 被 1 个非保守的连接区分开。在其 C 端, R-SMADs 有 1 个短的保守结构 SXS, 由 2 个相隔 1 个氨基酸的丝氨酸组成, 被激活的 I 型受体磷酸化, 从而导致 R-SMAD 的激活。连接区包括多个磷酸化位点, 其被各种调节 SMAD 稳定性和功能的激酶锁定。I-Smad 保留了保守的 MH2 结

构域,但在C端缺乏SXS基因,N端区域与MH1结构域的相似性较小,可以对R-Smads和Co-Smads介导的基因表达发挥调节作用。

在恶性肿瘤的进展中,Smad3可以通过改变自身表达量、构型、成熟度来调节转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路运作,参与细胞的生长、增殖、发育、分化、迁移、凋亡等基本环节。已有研究表明Smad3的过度激活与肝癌^[35]、胃癌^[36]、食管癌^[37]、乳腺癌^[38]、非小细胞肺癌^[39]、宫颈癌^[40]、子宫内膜癌^[41]、卵巢癌^[42]等癌症有关,并通过诱导免疫逃逸、促进EMT过程、促进肿瘤血管生成和调节下游信号通路等机制在肿瘤发生、增殖、转移等过程中发挥重要作用,且在预

后上展现出一定价值,可用于识别高复发风险人群,对治疗有指导性作用。在宫颈病变由良性到恶性的发展过程中,Smad3蛋白阳性率逐渐增高,且与正常宫颈上皮细胞相比,HeLa细胞和SiHa细胞中Smad3 mRNA和蛋白表达显著增加,并与其转移具有相关性。另有研究表明,PAX-8与Smad3相互影响^[43],在甲状腺癌中,Smad3可通过功能性拮抗PAX-8的作用来调节甲状腺细胞的分化,两者之间具有一定的物理相互作用,但在其他组织中两者是否具有上述作用尚不明确。联合检测G-EAC组织中两者表达可能比单独检测其一的表达对预后的评估更为准确,或可为G-EAC预后评估及个体化治疗提供一定指导及应用价值。

Smads 蛋白分类	蛋白质结构示意图	Smads 蛋白成员
R-Smads		Smad1, Smad2, Smad3, Smad5, Smad8
Co-Smads		Smad4
I-Smads		Smad6, Smad7

图2 Smads 蛋白的分类及其对应的结构

3 p53抑癌基因

p53抑癌基因可调控细胞生长控制、细胞周期和凋亡,通过突变和等位基因缺失等方式产生异常的p53蛋白参与致癌过程,与人类肿瘤生物学行为及预后紧密相关。在HPV相关宫颈癌中,野生型p53的蛋白酶体可被HPV E6蛋白降解后丧失抑癌作用^[44]。而突变型p53则在NHPVA中更常见,通常会导致更严重的细胞失调,预示着更差的临床结局。研究发现G-EAC患者可同时合并有李法美尼综合征(一种由p53突变引起的罕见自体隐性遗传疾病)^[3]。p53是G-EAC患者最常见的基因突变位点,在G-EAC癌组织中p53突变率为41%~84%,而UEA癌组织突变率为3.6%^[5-6,10],提示p53突变可能参与G-EAC的发生。此外,p53过表达可能与G-EAC癌组织的低分化程度、强侵袭特性及低生存率

相关^[44-45]。由此可见。突变型p53与G-EAC患者的预后有关,可能是一个可用于独立评估G-EAC患者预后的潜在生物标志物,其参与G-EAC的详细机制仍有待后续更深入地研究。

4 丝氨酸/苏氨酸激酶 11

丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (serine threonine kinase 11, STK11) 位于人类第 19 号染色体短臂 13.3 区,在调节细胞周期,细胞极性及细胞凋亡中具有重要的作用,可通过激活下游 AMP 激酶 (AMPK) 活性,负向调控雷帕霉素靶蛋白,参与 Wnt 信号通路传导、p53 介导的细胞凋亡、细胞周期阻滞、TGF-β 信号通路、Ras 诱导的细胞转化及细胞极性的改变等途径发挥抑制肿瘤作用^[46]。该基因突变后抑癌作用丢失,与黑斑息肉综合征、宫颈癌、上皮性卵

巢癌、肺癌等疾病的发生有关^[47]。且 STK11 作为多种恶性肿瘤的预后标志物以及靶向免疫治疗已得到广泛应用。

在子宫颈癌中, STK11 突变与 G-EAC 预后不良显著相关^[47-48]。进一步对 G-EAC 进行分子遗传学的研究发现, 超过半数的 G-EAC 患者中检测到 STK11 的突变^[10], 且在组织学高分化和存在广泛淋巴血管间隙浸润 (lymphovascular space invasion, LVSI) 的 G-EAC 患者中更常见。可能涉及机制包括敲除 STK11 基因可促进 HPV 转化细胞的糖酵解、AIG 过程及增强其侵袭和转移能力^[49]。综上所述, STK11 是一个可用于评估 G-EAC 患者预后的潜力标志物, 将有助于对发病高风险人群的早期识别、管理以及 G-EAC 患者的预后评估以及精准治疗。

5 碳酸酐酶-IX

碳酸酐酶-IX (Carbonic anhydrase-IX, CA-IX) 是一种跨膜糖蛋白, 在正常状态下通过催化二氧化碳的可逆水合作用调节机体内环境酸碱平衡, 而在恶性肿瘤中则是一个重要的细胞缺氧指标, 影响肿瘤的增殖、侵袭。缺氧状态广泛存在于多种恶性实体肿瘤中, 瘤内缺氧可激活缺氧诱导因子诱导 CA-IX 过表达, 维持肿瘤细胞生长, 同时, CA-IX 在缺氧环境下与细胞黏附分子共同表达可降低肿瘤细胞间的黏附作用, 增加侵袭转移能力。CA-IX 在头颈部鳞状细胞癌、侵袭性乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌、肾细胞癌等恶性肿瘤中过表达, 并在肿瘤细胞侵袭、转移的过程中发挥着至关重要的作用, 其阳性表达通常预示着较差的预后。

在子宫颈癌中, CA-IX 呈过表达并与肿瘤细胞的分化程度相关, 可能参与到 NHPVA 的致癌机制中, 与强侵袭性和不良预后等生物学特点相关。在 G-EAC 癌组织中, CA-IX 的阳性表达率高达 60% ~ 83%^[5-6], 在其前驱病变 LEGH 中也检测到 CA-IX 过表达, 提示 CA-IX 可能参与 G-EAC 的致癌过程。因此, CA-IX 有望成为 G-EAC 诊断及评估预后的潜在生物标志物。

6 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, HER-2) 是一种原癌基因, 可

促进肿瘤新生血管形成, 增加肿瘤侵袭能力、转移速度, 目前被广泛应用于乳腺癌、胃癌的预后评估及靶向治疗。研究表明, 宫颈癌可伴随有 HER-2 基因的突变、扩增及过表达, 与疾病进展呈现出明显的相关性。与其他子宫颈癌相比, G-EAC 患者 HER-2 的过表达及扩增率为 4% ~ 15%^[11], 尤其常见于有卵巢转移和分期较晚的 G-EAC 患者。HER-2 基因的异常表达与 G-EAC 患者的 LVSI 风险增加呈正相关、与无进展生存期呈负相关^[14], 提示 HER-2 在 G-EAC 中具有一定的预后价值, 具有用于 G-EAC 患者的预后评估及指导靶向治疗的潜力, 但仍需进一步的临床试验证实其有效性。

7 p16

p16 是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 在细胞周期调控起关键作用, 具有优良的 HPV 感染分流价值^[50], 其高表达代表病毒活动整合活性, 反映细胞恶变增殖的能力, 可用于提示疾病进展风险, 评估疾病侵袭性和预后。然而近年来研究发现, 尽管在 G-EAC 的癌组织中 p16 的表达较低, 但其基质中 p16 水平明显升高, 且在转移性 G-EAC 中 p16 水平进一步升高, p16 在基质中的过表达可能通过调节肿瘤免疫微环境, 促进 G-EAC 的发展和侵袭进展, 以及可能通过与 HPV 无关的机制, 即视网膜母细胞瘤蛋白通路调控细胞周期促进 G-EAC 的发展^[5-6, 9]。基质 p16 的过表达与 G-EAC 较晚的临床分期、宫旁浸润及 LVSI 状态相关。因此, G-EAC 癌组织基质中 p16 的表达情况与 G-EAC 患者的预后显著相关, 其预后意义值得进一步研究。

8 程序性死亡蛋白配体 1

程序性死亡蛋白配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 因能够促进细胞程序性死亡而得名, 其参与肿瘤细胞生长、肿瘤免疫等过程。目前 PD-L1 的异常表达已在宫颈癌、肺癌等恶性肿瘤中检测到。PD-L1 作为热门靶点在胃癌等疾病的靶向治疗中得到广泛研究及临床应用, 可改善癌症患者的预后^[51]。研究表明, PD-L1 在 G-EAC 中的表达阳性率约为 37.9%^[14], 与 G-EAC 患者不良病理特征及较差的无进展生存期、OS 有关^[14, 52], 中国专家共识推荐将其作为 G-EAC 的不良预后标志物^[53]。

9 总结

G-EAC 生物学行为高度恶性, 侵袭性、转移性极强, 在所有宫颈癌病理类型中预后最差, 且缺乏针对性治疗方案, 改善 G-EAC 患者的预后目前仍面临着巨大挑战。从其独特的分子病理及免疫组织化学表型特征角度出发, PAX-8、Smad3、p53、CA-IX、HER-2、STK11、p16 和 PD-L1 等预后相关免疫组织化学标志物在 G-EAC 癌组织或基质中表达, 其异常激活、表达及突变等可能与 G-EAC 的转移、预后关系密切。对上述预后相关标志物进行联合检测可能较单独检测对 G-EAC 患者预后的评估更为准确, 可为 G-EAC 患者提供更多的预后信息, 有助于临床预后评估、复发风险预测及指导个体化治疗。截至目前, 可用于改善 G-EAC 的预后指标与生物标志物仍有待进一步发掘和证实, 上述预后标志物在 G-EAC 发生、发展中的作用、机制, 以及预测预后价值尚未完全阐明, 仍需更多的临床试验及研究证实。

参 考 文 献 :

- [1] LU B J, SHI H Y, SHAO Y, et al. Ovarian metastasis by gastric-type endocervical adenocarcinoma: a clinicopathologic description of 12 cases[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(4): 356-365.
- [2] PARK M, LEE E. Huge ovarian tumor: an unusual presentation of gastric-type endocervical adenocarcinoma[J]. *Case Rep Oncol*, 2022, 15(3): 1009-1013.
- [3] KARAMURZIN Y S, KIYOKAWA T, PARKASH V, et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma: an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(11): 1449-1457.
- [4] NISHIO S, MIKAMI Y, TOKUNAGA H, et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix - an aggressive tumor with a poor prognosis: a multi-institutional study[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 13-19.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] YANG Q, JIANG W, LI 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.
- [8] 朱连成, 伊喜菱, 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, 23(16): 2368-2371.
- [9] PENG W X, KURE S, ISHINO K, et al. P16-positive continuous minimal deviation adenocarcinoma and gastric type adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5877-5882.
- [10] PARK E, KIM S W, KIM S, et al. Genetic characteristics of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(3): 637-646.
- [11] SHI H Y, SHAO Y, LU W G, et al. An analysis of HER2 amplification in cervical adenocarcinoma: correlation with clinical outcomes and the international endocervical adenocarcinoma criteria and classification[J]. *J Pathol Clin Res*, 2021, 7(1): 86-95.
- [12] PIROG E C, PARK K J, 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.
- [13] 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.
- [14] WANG S, ZHOU X, NIU S, et al. Assessment of HER2 in gastric-type endocervical adenocarcinoma and its prognostic significance[J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(6): 100148.
- [15] IWAHASHI-ODANO M, NAGASAKI K, FUKAMI M, et al. Congenital hypothyroidism due to truncating PAX8 mutations: a case series and molecular function studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(11): dga584.
- [16] MANSOURI A, CHOWDHURY K, GRUSS P. Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function[J]. *Nat Genet*, 1998, 19(1): 87-90.
- [17] BOUCHARD M, SOUABNI A, MANDLER M, et al. Nephric lineage specification by Pax2 and Pax8[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(22): 2958-2970.
- [18] OZCAN A, SHEN S S, HAMILTON C, et al. PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(6): 751-764.
- [19] LAURY A R, PERETS R, PIAO H Y, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(6): 816-826.
- [20] MIO C, GRANI G, DURANTE C, et al. Molecular defects in thyroid dysgenesis[J]. *Clin Genet*, 2020, 97(1): 222-231.
- [21] BLEU M, GAULIS S, LOPES R, et al. PAX8 activates metabolic genes via enhancer elements in renal cell carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3739.
- [22] CHAVES-MOREIRA D, MITCHELL M A, ARRUZA C, et al. The transcription factor PAX8 promotes angiogenesis in ovarian

- cancer through interaction with SOX17[J]. *Sci Signal*, 2022, 15(728): eabm2496.
- [23] GHANNAM-SHAHBARI D, JACOB E, KAKUN R R, et al. PAX8 activates a p53-p21-dependent pro-proliferative effect in high grade serous ovarian carcinoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(17): 2213-2224.
- [24] ADLER E K, CORONA R I, LEE J M, et al. The PAX8 cistrome in epithelial ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65): 108316-108332.
- [25] RODGERS L H, Ó HAINMHIRE E, YOUNG A N, et al. Loss of PAX8 in high-grade serous ovarian cancer reduces cell survival despite unique modes of action in the fallopian tube and ovarian surface epithelium[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32785-32795.
- [26] HARDY L R, PERGANDE M R, ESPARZA K, et al. Proteomic analysis reveals a role for PAX8 in peritoneal colonization of high grade serous ovarian cancer that can be targeted with micelle encapsulated thiostrepton[J]. *Oncogene*, 2019, 38(32): 6003-6016.
- [27] FU D J, de MICHELI A J, BIDARIMATH M, et al. Cells expressing PAX8 are the main source of homeostatic regeneration of adult mouse endometrial epithelium and give rise to serous endometrial carcinoma[J]. *Dis Model Mech*, 2020, 13(10): dmm047035.
- [28] WONG S, HONG W, HUI P, et al. Comprehensive analysis of PAX8 expression in epithelial malignancies of the uterine cervix[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(2): 101-106.
- [29] 刘海凤, 王静依, 李文, 等. Pax8 与 Pax1 蛋白在宫颈癌组织中的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(5): 585-588.
- [30] LÓPEZ-URRUTIA E, PEDROZA-TORRES A, FERNÁNDEZ-RETANA J, et al. PAX8 is transcribed aberrantly in cervical tumors and derived cell lines due to complex gene rearrangements[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(1): 371-380.
- [31] RAMACHANDRAN D, DÖRK T. Genomic risk factors for cervical cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(20): 5137.
- [32] RAMACHANDRAN D, WANG Y Y, SCHÜRMAN P, et al. Association of genomic variants at PAX8 and PBX2 with cervical cancer risk[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(4): 893-900.
- [33] BOWDEN S J, BODINIER B, KALLIALA I, et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 548-557.
- [34] KAKUN R R, MELAMED Z, PERETS R. PAX8 in the junction between development and tumorigenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7410.
- [35] LI Q S, LIU G M, YUAN H Y, et al. Mucin1 shifts Smad3 signaling from the tumor-suppressive pSmad3C/p21(WAF1) pathway to the oncogenic pSmad3L/c-Myc pathway by activating JNK in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4253-4265.
- [36] KIM S H, KIM K H, AHN S, et al. Smad3 and Smad3 phosphoisoforms are prognostic markers of gastric carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(4): 989-997.
- [37] CHO S Y, HA S Y, HUANG S M, et al. The prognostic significance of Smad3, Smad4, Smad3 phosphoisoform expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(11): 236.
- [38] ARTEAGA C L, HURD S D, WINNIER A R, et al. Anti-transforming growth factor (TGF)-beta antibodies inhibit breast cancer cell tumorigenicity and increase mouse spleen natural killer cell activity. Implications for a possible role of tumor cell/host TGF-beta interactions in human breast cancer progression[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(6): 2569-2576.
- [39] 韦荣飞, 李梦媛, 杨星九, 等. Smad3 对非小细胞肺癌 A549 细胞和宫颈癌 HeLa 细胞迁移的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(1): 11-15.
- [40] ZHANG L, TIAN S J, ZHAO M Y, et al. SUV39H1-Mediated DNMT1 is involved in the epigenetic regulation of Smad3 in cervical cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(6): 756-765.
- [41] ZHAO T Y, SUN R, MA X H, et al. Overexpression of LPCAT1 enhances endometrial cancer stemness and metastasis by changing lipid components and activating the TGF/β-Smad2/3 signaling pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(7): 904-916.
- [42] LIN H, XU X, CHEN K L, et al. LncRNA CASC15, MiR-23b cluster and SMAD3 form a novel positive feedback loop to promote Epithelial-Mesenchymal transition and metastasis in ovarian cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 1989-2002.
- [43] COSTAMAGNA E, GARCÍA B, SANTISTEBAN P. The functional interaction between the paired domain transcription factor Pax8 and Smad3 is involved in transforming growth factor-beta repression of the sodium/iodide symporter gene[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(5): 3439-3446.
- [44] HALLE M K, OJESINA A I, ENGERUD H, et al. Clinicopathologic and molecular markers in cervical carcinoma: a prospective cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(4): 432.e1-432.e17.
- [45] REN H Z, ALMADANI N, PORS J, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): an independent cohort with clinical and molecular findings[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2021, 40(6): 533-540.
- [46] CAIOLA E, FALCETTA F, GIORDANO S, et al. Co-occurring KRAS mutation/LKB1 loss in non-small cell lung cancer cells results in enhanced metabolic activity susceptible to caloric restriction: an in vitro integrated multilevel approach[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 302.
- [47] HIROSE S, MURAKAMI N, TAKAHASHI K, et al. Genomic alterations in STK11 can predict clinical outcomes in cervical cancer patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 203-210.
- [48] LU S S, SHI J P, ZHANG X B, et al. Comprehensive genomic profiling and prognostic analysis of cervical gastric-type mucinous adenocarcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(5):

- 893-903.
- [49] ZENG Q, CHEN J, LI Y, et al. LKB1 inhibits HPV-associated cancer progression by targeting cellular metabolism[J]. *Oncogene*, 2017, 36(9): 1245-1255.
- [50] 程春, 杨玉. P16/Ki-67 双染联合密封蛋白4检测对宫颈高级别上皮内瘤变的诊断效能分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(5): 74-78.
- [51] 赵鸿鹰, 江荣科, 李艳芳, 等. PD-L1 反义寡核苷酸纳米颗粒对胃癌细胞侵袭和免疫因子分泌作用[J]. *中国药师*, 2022, 25(12): 2067-2073.
- [52] CHEN L L, LUCAS E, ZHANG X F, et al. Programmed death-ligand 1 expression in human papillomavirus-independent cervical adenocarcinoma and its prognostic significance[J]. *Histopathology*, 2022, 80(2): 338-347.
- [53] 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.
- (李科 编辑)

本文引用格式: 王艺, 王厚梅, 周萌, 等. 子宫颈胃型腺癌预后相关生物标志物的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(18): 40-47.

Cite this article as: WANG Y, WANG H M, ZHOU M, et al. Advances in prognostic biomarkers for gastric-type endocervical adenocarcinoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(18): 40-47.