

International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification

Validation and Interobserver Reproducibility

Anjelica Hodgson, MD,*† Kay J. Park, MD,‡ Bojana Djordjevic, MD,*† Brooke E. Howitt, MD, §

Marisa R. Nucci, MD, // Esther Oliva, MD,¶ Simona Stolnicu, MD,# Bin Xu, MD, PhD,*† Robert

A. Soslow, MD,‡ and Carlos Parra-Herran, MD*†

汇 报 人：谭凤梅

指导老师：张 静

1

背 景

2

目 的

3

材料和方法

4

结 果

5

讨 论

6

展 望

背景

宫颈癌最常见的病理类型为鳞状细胞癌，约占 80% 左右，其次是宫颈腺癌。

几乎所有（接近100%）的宫颈鳞癌由 HPV 感染引起，宫颈腺癌 HPV 感染与地域、肿瘤类型及检测方法有关，还有大约 10%的宫颈腺癌与 HPV 感染无关。

背景

World Health Organization
(WHO)根据**形态学**特征对
宫颈腺癌进行分类，不能
很好的解释宫颈腺癌的发
病机制，对HPV相关宫颈
腺癌的分类共识也差，已
不能满足临床的需要。

1、上皮肿瘤

1.1 鳞癌和前驱病变

鳞状上皮内病变

低度鳞状上皮内病变 8077/0

高度鳞状上皮内病变 8077/2

鳞状细胞癌，非特殊型（NOS） 8070/3

角化型癌 8071/3

非角化型癌 8072/3

乳头状癌 8052/3

基底样癌 8083/3

湿疣性癌 8051/3

疣状癌 8051/3

鳞状-移行细胞癌 8120/3

淋巴上皮瘤样癌 8082/3

1.2 良性鳞状上皮病变

鳞状化生

尖锐湿疣

鳞状上皮乳头状瘤 8052/0

移行细胞化生

1.3 腺癌和前驱病变

原位腺癌 8140/2

腺癌 8140/3

子宫颈管腺癌，普通型 8140/3

黏液性癌，非特殊型（NOS） 8480/3

胃型 8482/3

肠型 8144/3

印戒细胞型 8490/3

绒毛状腺癌 8263/3

子宫内膜样腺癌 8380/3

透明细胞癌 8310/3

浆液性癌 8441/3

中肾管癌 9110/3

混合性腺癌-神经内分泌癌 8574/3

1.4 良性腺上皮肿瘤和瘤样病变

子宫颈息肉

苗勒上皮乳头状瘤

纳氏囊肿

隧道样腺丛

微腺体增生

小叶状子宫颈腺体增生

弥漫性层状子宫颈管腺体增生

中肾管残余和增生

Arial Stella 反应

子宫颈管内膜异位

子宫内膜异位

输卵管子宫内膜样化生

异位前列腺组织

1.5 其它上皮肿瘤

腺鳞癌 8560/3

毛玻璃细胞癌 8015/3

腺样基底细胞癌 8098/3

腺样囊性癌 8200/3

未分化癌 8020/3

1.6 神经内分泌肿瘤

低级别神经内分泌肿瘤

类癌 8240/3

非典型类癌 8249/3

高级别神经内分泌肿瘤

小细胞神经内分泌癌 8041/3

大细胞神经内分泌癌 8013/3

2、间叶肿瘤和瘤样病变

良性

平滑肌瘤 8890/0

横纹肌瘤 8905/0

其他

恶性

平滑肌肉瘤 8890/3

横纹肌肉瘤 8910/3

腺泡状软组织肉瘤 9581/3

血管肉瘤 9120/3

恶性外周神经鞘瘤 9540/3

其他肉瘤

脂肪肉瘤 8850/3

未分化宫颈肉瘤 8805/3

Ewing 肉瘤 9364/3

瘤样病变

手术后梭形细胞结节

淋巴瘤样病变

3、混合性上皮-间叶肿瘤

腺肌瘤 8932/0

腺肉瘤 8933/3

癌肉瘤 8980/3

4、黑色素肿瘤

蓝痣 8780/0

恶性黑色素瘤 8720/3

5、生殖细胞肿瘤

卵黄囊瘤

6、淋巴和髓系肿瘤

淋巴瘤

髓系肿瘤

7、继发性肿瘤

背景

International endocervical adenocarcinoma criteria and classification

(IECC) 在形态学的基础上纳入了病因（如HPV）和生物学行为等因素对宫颈腺癌进行了分类，尤其对HPV感染宫颈腺癌的分类专家共识也好。

TABLE 1. IECC and WHO Classification Systems

IECC		WHO
Main Categories	Morphologic Subcategories (Optional)	
1. HPV-related EA	HPV adenocarcinoma, usual type HPV adenocarcinoma, villoglandular type HPV adenocarcinoma, mucinous NOS type HPV adenocarcinoma, mucinous intestinal type HPV adenocarcinoma, signet-ring cell type HPV adenocarcinoma, stratified mucin-producing type	1. Usual type adenocarcinoma 2. Villoglandular adenocarcinoma 3. Mucinous adenocarcinoma NOS 4. Mucinous adenocarcinoma, intestinal type 5. Mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell type
2. Non-HPV adenocarcinoma, gastric type	产生黏液的复层上皮浸润性癌（iSMILE）	6. Mucinous adenocarcinoma, gastric type
3. Non-HPV adenocarcinoma, endometrioid type		7. Endometrioid carcinoma
4. Non-HPV adenocarcinoma, clear cell type		8. Clear cell carcinoma
5. Non-HPV adenocarcinoma, mesonephric type		9. Mesonephric carcinoma
6. Non-HPV adenocarcinoma, serous type		10. Serous carcinoma
7. Invasive adenocarcinoma, NOS		11. Invasive adenocarcinoma, NOS

背景: HPV感染宫颈腺癌

1. HPV-related EA

HPV adenocarcinoma, usual type
HPV adenocarcinoma, villoglandular type
HPV adenocarcinoma, mucinous NOS type
HPV adenocarcinoma, mucinous intestinal type
HPV adenocarcinoma, signet-ring cell type
HPV adenocarcinoma, stratified mucin-producing type

共同点: 凋亡小体和腔面
出现核分裂

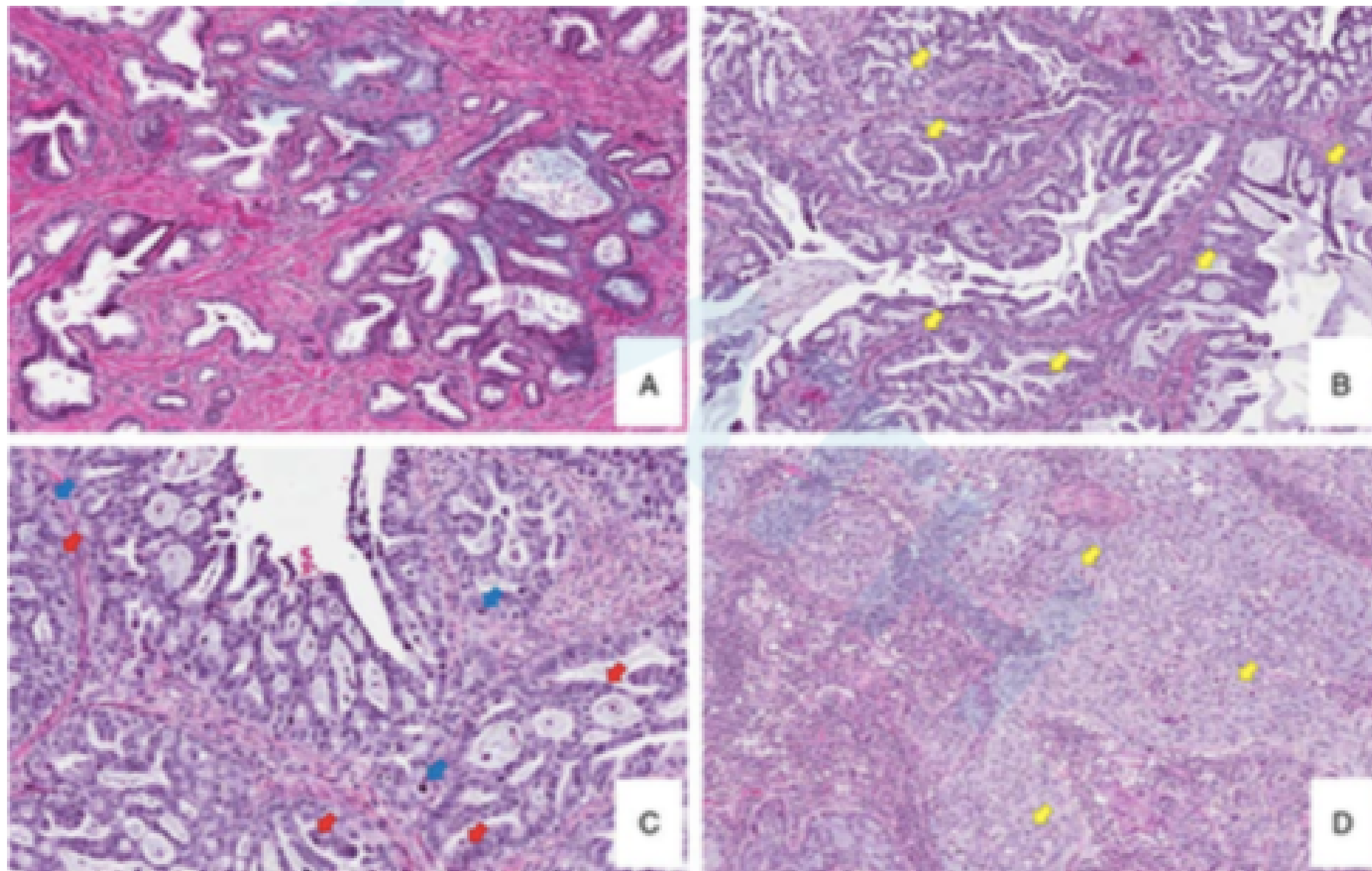


FIGURE 1. HPVA. A, Well-differentiated HPVA with hyperchromatic nuclei and mucin depletion. B, Multiple hyperchromatic figures can be appreciated at scanning magnification (yellow arrows). C, At higher magnification, these figures are confirmed to be apoptoses (blue arrows) and apical mitoses (red arrows). D, HPVA, invasive stratified mucin-producing variant, also with distinguishable apoptoses and mitoses at scanning magnification (yellow arrows).

背景:非HPV感染及不能分类宫颈腺癌

2. Non-HPV adenocarcinoma, gastric type
3. Non-HPV adenocarcinoma, endometrioid type
4. Non-HPV adenocarcinoma, clear cell type
5. Non-HPV adenocarcinoma, mesonephric type
6. Non-HPV adenocarcinoma, serous type
7. Invasive adenocarcinoma, NOS

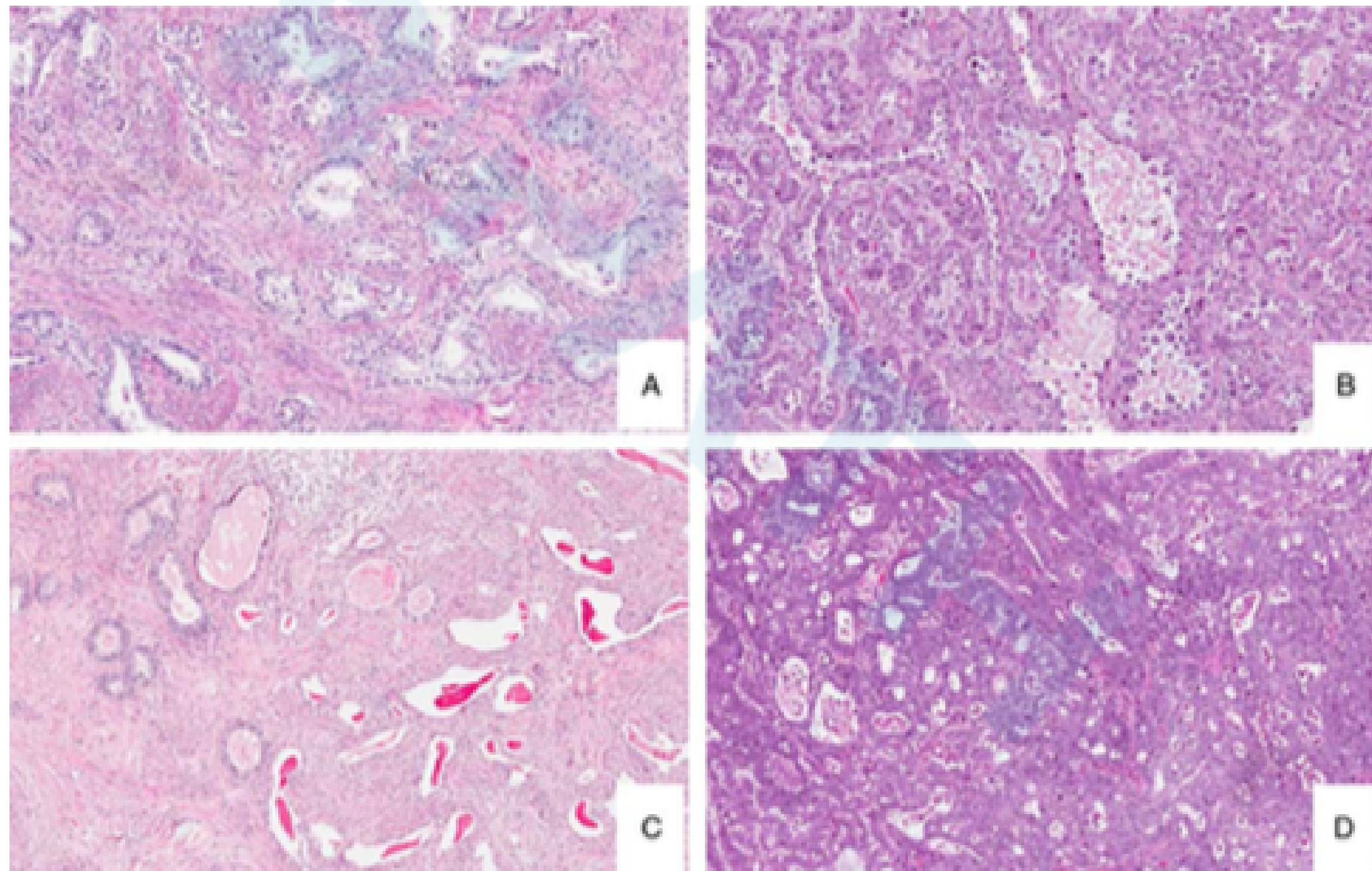


FIGURE 2. NHPVA and unclassifiable (EA-NOS) EA. A, Gastric-type NHPVA with infiltrative growth and clear mucinous cytoplasm. B, Clear cell NHPVA with high-grade nuclear features and "hobnail" pattern. C, Mesonephric NHPVA with pseudoendometrioid glands (left aspect) and dilated glands with eosinophilic luminal material (right aspect). D, High-grade adenocarcinoma not amenable for classification into IECC categories by reviewers; HPV ISH was negative in this case.

背景：可重复性（ κ ）

可重复性：指改变测量条件下，同一被测量的测量结果之间的一致性。 κ 值越高，特性目标的可重复性就越好。

κ	<0.4	$\geq 0.4 \leq 0.75$	>0.75
2个以上 观察者	差	一般/良好	优

本文的可重复性是指病理专家们对同一个病例作出病理诊断的一致性分析。

目的

通过妇科病理专家间的一致性诊断，验证宫颈腺

癌是否可以用 IECC 分类取代 2014 版 WHO 分类？

材料和方法

- 1) 病例选择: 83例、2002-2017年桑尼布鲁克健康科学中心
(活检或切除标本、1-4张切片、2mm)
- 2) 免疫组化: p16, p53, PR, vimentin, CDX2, Napsin-A和 GATA3
- 3) HPV的检测: RNA杂交和聚合酶链反应
- 4) 7名妇科病理专家独立诊断
- 5) 统计分析: SPSS软件24.0, Fleiss' kappa (κ) statistics.

结果

1) 75/83检测到HPV感染，8例未检测到HPV感染

(HPV感染患者入选研究)

2) 高危HPV (16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、59、66、68、73、82) 感染为第一组 (64例, HPV A组)

未检测到高危HPV感染(11例中9例为NHPVA组, 2例为EA-NOS组)

专家可重复性

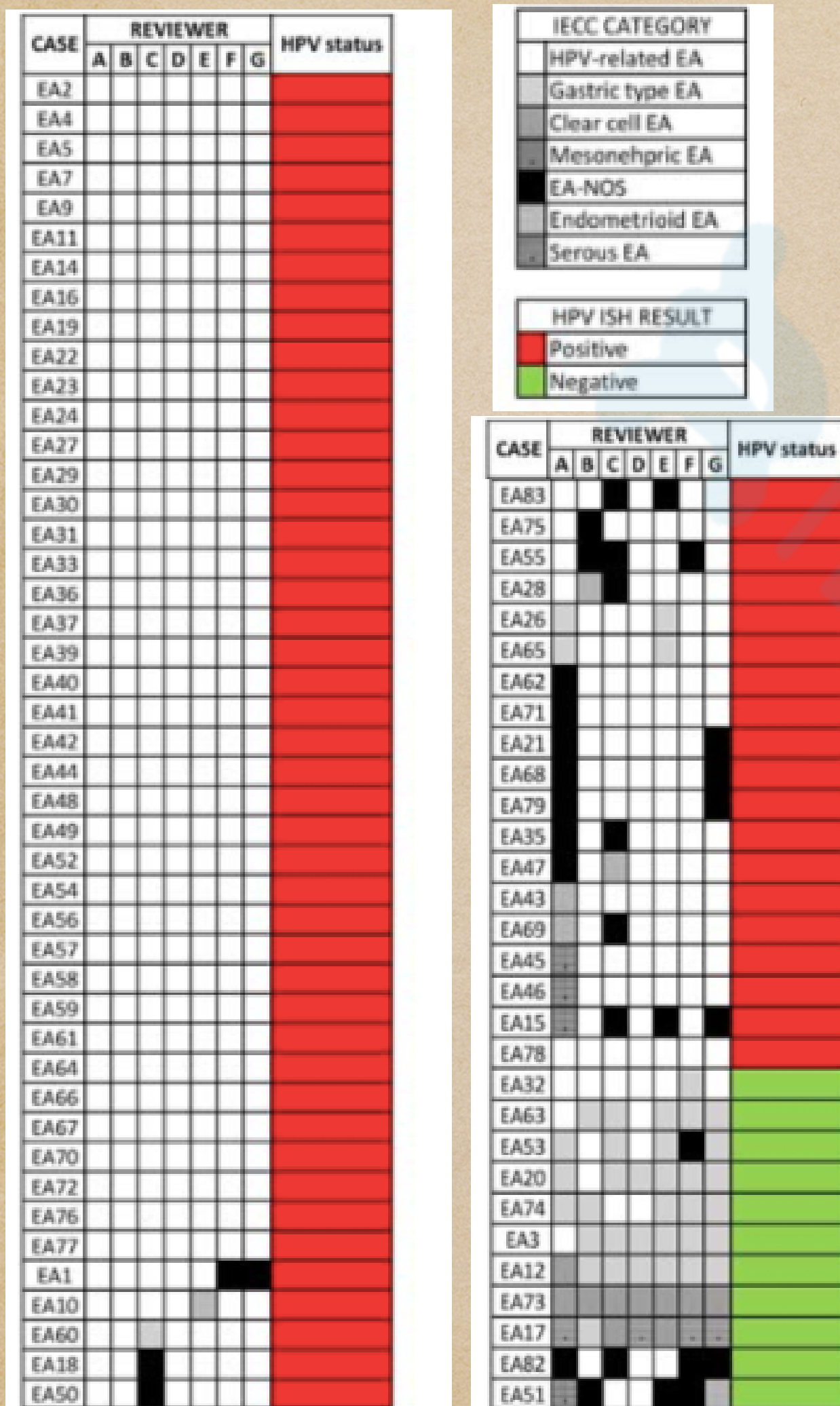


FIGURE 3. Diagram illustrating the IECC diagnosis provided by each reviewer.

TABLE 3. Interobserver Agreement (κ) in the Classification of EA as per IECC and WHO Systems

All EA Categories	H&E only*	H&E+IHC*
WHO	0.3 (0.28-0.33)	0.33 (0.31-0.35)
IECC	0.46 (0.42-0.49)	0.51 (0.47-0.55)
HPVA vs. NHPVA	0.45 (0.42-0.48)	0.5 (0.47-0.53)
HPVA	0.46 (0.41-0.51)	0.54 (0.49-0.59)
NHPVA	0.53 (0.48-0.58)	0.64 (0.59-0.69)
EA-NOS	0.2 (0.16-0.26)	0.19 (0.14-0.24)

*Mean (95% confidence interval).

TABLE 4. Levels of Agreement in the Diagnosis of EA

Level of Agreement (# Reviewers)	n (%)		HPVA vs. NHPVA vs. EA-NOS
	WHO	IECC	
None (3 or less)	19 (25)	2 (3)	2 (3)
4	18 (24)	4 (5)	4 (5)
5	18 (24)	12 (16)	12 (16)
6	13 (17)	15 (20)	14 (19)
Perfect (7)	7 (10)	42 (56)	43 (57)

TABLE 5. Interobserver Agreement (κ) Among WHO HPVA Subcategories

	H&E Only*	H&E+IHC*
Usual	0.36 (0.31-0.41)	0.38 (0.33-0.43)
Villoglandular	0.22 (0.17-0.27)	0.22 (0.17-0.27)
Mucinous NOS	0.13 (0.1-0.18)	0.14 (0.09-0.19)
Intestinal	0.32 (0.27-0.37)	0.29 (0.24-0.34)
Signet-ring cell	0.08 (0.03-0.13)	0.08 (0.03-0.13)
Stratified mucin producing	0.28 (0.23-0.33)	0.26 (0.21-0.31)

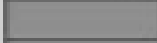
*Mean (95% confidence interval).

TABLE 6. Interobserver Agreement (κ) Among NHPVA Categories

	H&E Only*	H&E+IHC*
Gastric	0.63 (0.58-0.68)	0.76 (0.71-0.81)
Clear cell	0.81 (0.76-0.86)	0.5 (0.45-0.56)
Mesonephric	0.5 (0.45-0.55)	0.5 (0.45-0.55)
Serous	-0.008 (-0.06-0.04)	0.06 (0.007-0.11)
Endometrioid	0.012 (-0.06-0.04)	-0.012 (-0.06-0.04)

*Mean (95% confidence interval).

免疫组化结果

IHC result	
	Positive*
	Negative**
	Not done

Case	Diagnosis	p16	p53	PR	Vimentin	Napsin A	CDX2	GATA3
EA01	HPVA							
EA02	HPVA							
EA04	HPVA							
EA05	HPVA							
EA07	HPVA							
EA09	HPVA							
EA10	HPVA							
EA11	HPVA							
EA14	HPVA							
EA15	HPVA							
EA16	HPVA							
EA18	HPVA							
EA19	HPVA							
EA21	HPVA							
EA22	HPVA							
EA23	HPVA							
EA24	HPVA							
EA26	HPVA							
EA27	HPVA							
EA28	HPVA							
EA29	HPVA							
EA30	HPVA							
EA31	HPVA							
EA32	HPVA							
EA33	HPVA							
EA35	HPVA							
EA36	HPVA							
EA37	HPVA							
EA39	HPVA							
EA40	HPVA							
EA41	HPVA							
EA42	HPVA							
EA43	HPVA							
EA44	HPVA							
EA45	HPVA							
EA46	HPVA							
EA47	HPVA							
EA48	HPVA							
EA49	HPVA							
EA50	HPVA							
EA52	HPVA							
EA54	HPVA							
EA55	HPVA							

Case	Diagnosis	p16	p53	PR	Vimentin	Napsin A	CDX2	GATA3
EA56	HPVA							
EA57	HPVA							
EA58	HPVA							
EA59	HPVA							
EA60	HPVA							
EA61	HPVA							
EA62	HPVA							
EA64	HPVA							
EA65	HPVA							
EA66	HPVA							
EA67	HPVA							
EA68	HPVA							
EA69	HPVA							
EA70	HPVA							
EA71	HPVA							
EA72	HPVA							
EA75	HPVA							
EA76	HPVA							
EA77	HPVA							
EA78	HPVA							
EA79	HPVA							
EA83	HPVA							
EA03	Gastric							
EA12	Gastric							
EA20	Gastric							
EA53	Gastric							
EA63	Gastric							
EA74	Gastric							
EA73	Clear cell							
EA17	Mesonephric							
EA51	EA-NOS							
EA82	EA-NOS							

- 1) p16: 58例 (92%) 弥漫强阳
- 2) p53: 3例 (4%) 弥漫强阳
- 3) PR: 9例 (13%) 阳性
- 4) Vimentin: 10例 (14%) 阳性
- 5) CDX2: 40例 (59%) 阳性
- 6) Napsin-A: 4例 (6%) 阳性
- 7) GATA3: 30例 (43%) 阳性
- 8) 综合免疫组化结果后, 有1位专家对18例诊断结果发生改变; 这18例中仅有4例是有超过2位专家改变诊断结果

FIGURE 4. Diagram illustrating consensus IECC diagnosis and immunohistochemical results. *For p16 and p53, positive means overexpressed as defined in text. **For p16, negative means patchy or absent expression; for p53, negative means wild type expression as defined in text.

讨论一： IECC分类的优点

本文是第一篇关于宫颈腺癌在WHO和IECC分类系统下的病理专家可重复性研究，发现IECC分类 κ 值都 >0.4 ，专家可重复性好，加上免疫组化结果后， κ 值更高，比WHO分类可重复性高。

先前的IECC研究中，不能归类的宫颈腺癌比率为2.4%，本文的比率是3%，与先前研究相似。

讨论一： IECC分类的优点

HPV感染和非HPV感染宫颈腺癌的发病机制和临床特征不同，HPV感染宫颈腺癌会出现腺腔面的核分裂象和凋亡小体。非HPV感染宫颈腺癌（如胃型腺癌）出现不良临床特征和预后的几率更高。其他器官已经有针对HPV感染的治疗，这种针对性治疗将来也可以用于宫颈腺癌。

除了形态学，免疫组化在诊断时也有很大帮助，HPV感染者p16弥漫强阳（核+，可能与HPV有致癌性有关），但HPV感染者如杂合子和甲基化的缺失会导致p16表达的缺失，非HPV感染者p16不会弥漫阳性（但有时会有胞浆和胞膜阳，而不是核阳）。CDX2和GATA-3表达情况与宫颈腺癌类型无关。

讨论一： IECC分类的优点

WHO分类没有针对HPV感染或非感染宫颈腺癌进行分类，也没有提及HPV感染的产生黏液的复层上皮浸润性癌类型，但IECC分类提出了此类型。

IECC根据HPV感染情况对WHO分类的宫颈腺癌重新进行了分类，能精确显示HPV感染和宫颈腺癌类型的关系，对宫颈腺癌的进一步研究有很好的提示作用。

讨论二：IECC分类验证证据的不足

- 由于受WHO分类系统的影响，IECC分类时专家对HPV感染宫颈腺癌亚型分类的可重复性差，而非HPV感染宫颈腺癌亚型可重复性好
- 活检标本不适合可重复性的研究，本文75例中28是活检病例（37%）
- 本文研究的样本来源地单一（桑尼布鲁克健康科学中心），可重复性研究所选择专家也只是妇科专业的病理医生，其他专业的病理医生是否也认可这种可重复性需要进一步证实

展望

IECC分类虽然比WHO分类更适用于宫颈腺癌的分类，但是它的可重复性也一般（ $\kappa \leq 0.75$ ），非常需要更好的标准和附属检测去优化IECC分类。

HPV感染者常有*KRAS*、*PIK3CA*热点突变，提示基因检测将来可能是宫颈腺癌的**最终**分类依据。



Thanks!