

High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary

A Clinicopathologic Study of 30 Cases

汇 报 人：杨巧
指导教授：张静

子宫内膜样癌EC

- 定义：一种恶性上皮性肿瘤，类似于子宫体的子宫内膜样癌。
- ICD-O编码 8380/3
- 流行病学：占卵巢癌的10-15%，第二常见卵巢上皮性癌，最常见于40-60岁。高达42%的肿瘤同一卵巢内或盆腔其他部位伴有子宫内膜异位，15-20%并存子宫内膜癌。
- 临床特征：多数病例无症状，部分表现为盆腔包块，伴或不伴疼痛。就诊时大多数肿瘤局限于卵巢（Ia期），17%的病例为双侧性（Ib期），超过80%病例血清CA125升高。

- 大体检查：平均15cm，表面光滑。切面脆而易碎、质软，或充填部分囊腔的乳头，囊内可含血性液体。肿瘤可完全实性，伴出血或坏死。
- 组织病理：多数肿瘤呈圆形、卵圆形或管状腺体，背靠背排列的腺体或呈融合筛状增生；也可呈绒毛腺样结构。腺体被覆复层、不含黏液的上皮，有界限清楚的腺腔缘，局灶可被覆黏液性上皮。

鳞状分化：30-50%的病例，桑葚型鳞化最常见

分泌改变：约1/3 病例；黄素化间质细胞见于12%的病例

性索-间质型模式：

- 1、管状、圆形或小菊形团样腺体（微腺样结构）组成的实性区域；
- 2、局灶至广泛的类似Sertoli 细胞瘤和Sertoli-Leydig细胞瘤的区域。含有小的中空或实性小管。

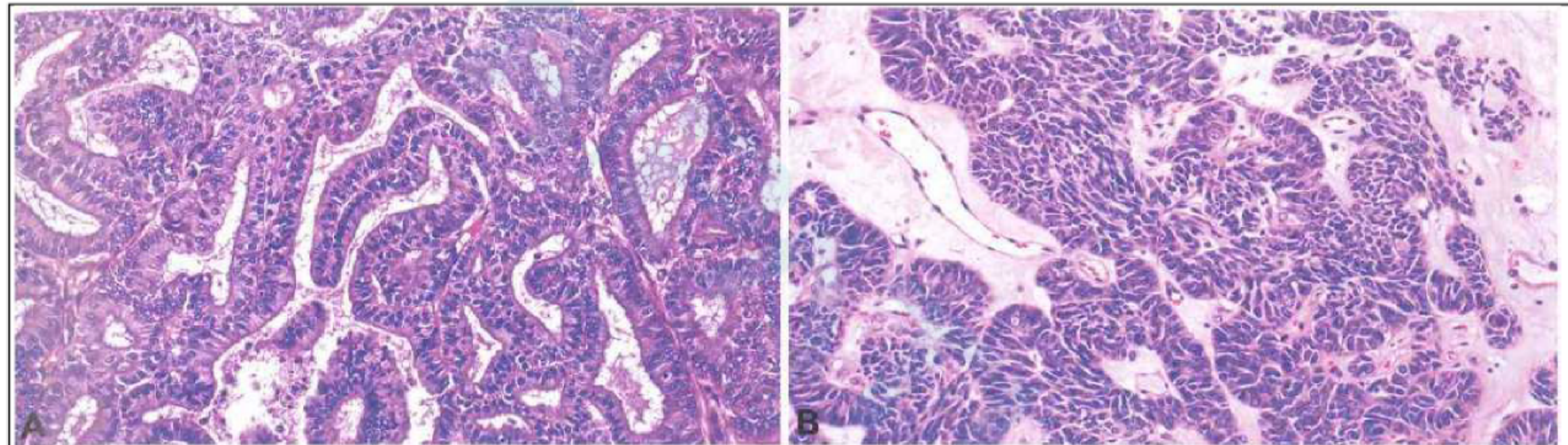


图 1.24 A 高分化子宫内膜样腺癌。融合的腺样结构，腺体之间的间质消失。这种肿瘤类似于子宫的高分化子宫内膜样癌。 B 类似于性索-间质肿瘤的子宫内膜样癌（Sertoli 型子宫内膜样癌）。

- 分级：同子宫体的子宫内膜样癌。大多数是高分化、低级别核。
核级别是最好的分级指标。
- 组织起源：子宫内膜异位与低级别子宫内膜样癌有相同分子遗传学改变，支持子宫内膜异位是前驱病变。高级别子宫内膜样癌起源不明。
- 预后和预测因素：I 期5 年生存率是78%；II期是63%；III期是24%；IV期是6%。1 级和2 级肿瘤的生存率高于3 级肿瘤。

➤卵巢子宫内膜样癌遗传学特征：

- 1、16-38%的病例 β -catenin介导的Wnt信号途径失调；
- 2、CTNNB1突变与鳞状分化、肿瘤级别低和预后好相关；
- 3、14-21%的病例存在PTEN的失活突变；
- 4、20%的病例PIK3CA活化突变，同一肿瘤有时共存PIK3CA和PTEN突变；
- 5、30%的病例有编码SWI/SNF染色质重塑复合体的ARID1A发生失活突变；
- 6、13-20%的病例伴有hMLH1或hMSH2的表达缺失（dMMR）；
- 7、KRAS和BRAF的活化突变<7%

➤特殊：超过60%的卵巢子宫内膜样癌有TP53突变，最近研究提示许多卵巢高级别子宫内膜样癌缺乏特征性突变，且基因表达谱与高级别浆液性癌无法区分。提示TP53突变的肿瘤更应当归类为高级别浆液性癌。

研究背景

诊断标准的改变导致卵巢高级别子宫内膜样癌的诊断率降低

目前对高级别卵巢癌的患者治疗方法相同，与组织分型无关

但随着对卵巢癌的发病机制的认识，包括不同细胞谱系和跨组织类型的分子改变，将导致针对卵巢癌的不同组织学分型进行特异性治疗，因此需要准确分类

➤组织起源：

高级别浆液性癌—最常见起源于输卵管，WT1几乎所有病例均表达
子宫内膜样癌—子宫内膜异位，WT1很少表达

➤遗传学：

Wnt信号通路(CTNNB1，53%)，PI3K通路(PIK3CA，40%，PTEN，17%)，MAPK通路(KRAS，33%)，SWI/SNF复合体(ARID1A，30%)，错配修复基因缺陷(dMMR)(13%)，POLE 核酸外切酶(5%)

很少发生TP53突变

最新临床试验显示：无论BRCA突变状态，聚乙烯ADP核糖聚合酶（PARP）抑制剂对复发性高级别浆液性癌（HGSC）均有显著疗效，表明准确的组织学分型对患者进行PARP抑制剂治疗很重要

目的：

- 1、统计卵巢3级子宫内膜样癌的发病率
- 2、比较低级别子宫内膜样癌和高级别浆液性癌的关键分子改变
- 3、借助免疫组化鉴别高级别子宫内膜样癌和高级别浆液性癌，检测诊断的可重复性

材料和方法

1978—2010 年间286例卵巢子宫内膜样癌，经回顾性分析、重新分类，最终选取179例卵巢子宫内膜样癌

对照组：2010年诊断的81例高级别浆液性癌

研究内容：

1、组织分型

2、分级（FIGO分级系统）：根据非鳞状实性成分的百分比 （1级 $\leq 5\%$ ；2级，6% to 50%；3级 $> 50\%$ ）

3、核非典型性

低：细胞核形态规则、均匀一致，细胞核直径 < 3 倍，无染色质凝集

高：细胞核直径 ≥ 3 倍，或有染色质凝集

4、核分裂活性

低：核分裂 ≤ 12 个/10HPF

高：核分裂 > 12 个/10HPF

5、有无鳞化和子宫内膜异位

IHC : PAX8、 WT1、 p53、 p16、 ER、 PR、 PMS2、 MSH6、 ARID1A、 PTEN

•p53异常判读: > 90% of tumor cell nuclei showed at least moderate to strong staining (overexpression) or if nuclei were unstained in the presence of internal control (complete absence).

可重复性研究

统计学分析

结果

TABLE 1. Patient Characteristics

Variables	EC3	EC2	<i>P</i>	EC1	<i>P</i>	HGSC	<i>P</i>
N	30	23		126		81	
Age (mean [SE]) (y)	57.6 (2.3)	56.9 (2.4)	0.83	52.7 (1.1)	0.056	64.0 (1.2)	0.0085
BMI (mean [SE])	26.8 (1.6)	29.6 (0.8)	0.17	29.6 (0.8)	0.12	28.0 (0.59)	0.31
Tumor size (mean [SE]) (cm)	11.8 (1.1)	10.6 (1.2)	0.44	11.2 (0.5)	0.63	10.6 (0.67)	0.35
Pretreatment CA125 (mean [SE])	338.4 (195.2)	1106.3 (341.6)	0.084	485.2 (97.6)	0.50	2754.62 (582.0)	0.052
Residual disease (n [%])			0.44†		0.26‡		< 0.0001†
Yes	4 (13.3)	2 (8.7)		8 (6.4)		44 (54.3)	
No	13 (43.3)	7 (30.4)		73 (57.9)		29 (35.8)	
Unknown	13 (43.3)	14 (60.9)		45 (35.7)		8 (9.9)	
Tumor stage (n [%])			0.25†		0.047†		< 0.0001†
IA/IB	4 (13.3)	5 (21.7)		36 (28.6)		2 (2.5)	
IC	3 (10.0)	5 (21.7)		32 (25.4)		2 (2.5)	
II	14 (46.7)	5 (21.7)		43 (34.1)		9 (11.3)	
III	6 (20.0)	4 (17.4)		11 (8.7)		53 (66.3)	
IV	1 (3.3)	0 (0)		1 (0.8)		8 (10.0)	
Unknown	2 (6.7)	4 (17.4)		3 (2.4)		6 (7.5)	
Squamous differentiation (n [%])			0.76*		0.0009*		0.0004*
Present	7 (23.3)	6 (27.3)		73 (57.9)		1 (1.2)	
Absent	23 (76.7)	16 (72.7)		53 (42.1)		80 (98.8)	
Nuclear pleomorphism (n [%])			0.045†		< 0.0001†		< 0.0001‡
Low	14 (46.7)	14 (60.9)		118 (93.7)		7 (8.6)	
Focal	11 (36.7)	9 (39.1)		6 (4.8)		33 (40.7)	
Diffuse	5 (16.7)	0		0 (0)		41 (50.6)	
Unknown	0	0		2 (1.6)		0	
Mitotic activity (n [%])			1.00*		0.0006†		< 0.0001‡
< 12 mitoses/10 HPF	13 (48.1)	12 (52.2)		99 (81.1)		5 (7.4)	
≥ 12 mitoses/10 HPF	14 (51.8)	11 (47.8)		21 (17.2)		62 (92.5)	
Unknown	0	0		2 (1.6)		0	
Endometriosis (n [%])			1.00*		0.13†		NA
Present	14 (46.7)	10 (43.5)		80 (63.5)		6 (7.4)	
Absent	16 (53.3)	13 (56.5)		44 (34.9)		3 (3.7)	
Unknown	0	0		2 (1.6)		72 (88.9)	
Treatment (n [%])							
Chemotherapy received	27 (90.0)	14 (60.9)	0.020*	73 (57.9)	0.0044†	71 (87.7)	1.00*
Neoadjuvant chemotherapy	3 (10)	0	0.54*	4 (3.2)	0.13*	14 (17.3)	0.55*
Radiation received	2 (6.7)	3 (13.0)	0.64*	13 (10.3)	0.42†	5 (6.3)	1.00*

Bold indicates significant after adjusting for multiple testing.
P-value for pair comparison of EC2, EC1, and HGSC with EC3.
*2-Tail Fisher exact test.
†Likelihood ratio test.
‡Pearson χ^2 test.

BMI indicates body mass index; EC1, endometrioid carcinoma, grade 1; EC2, endometrioid carcinoma, grade 2; EC3, endometrioid carcinoma, grade 3; HGSC, high-grade serous carcinoma; NA, not assessed.

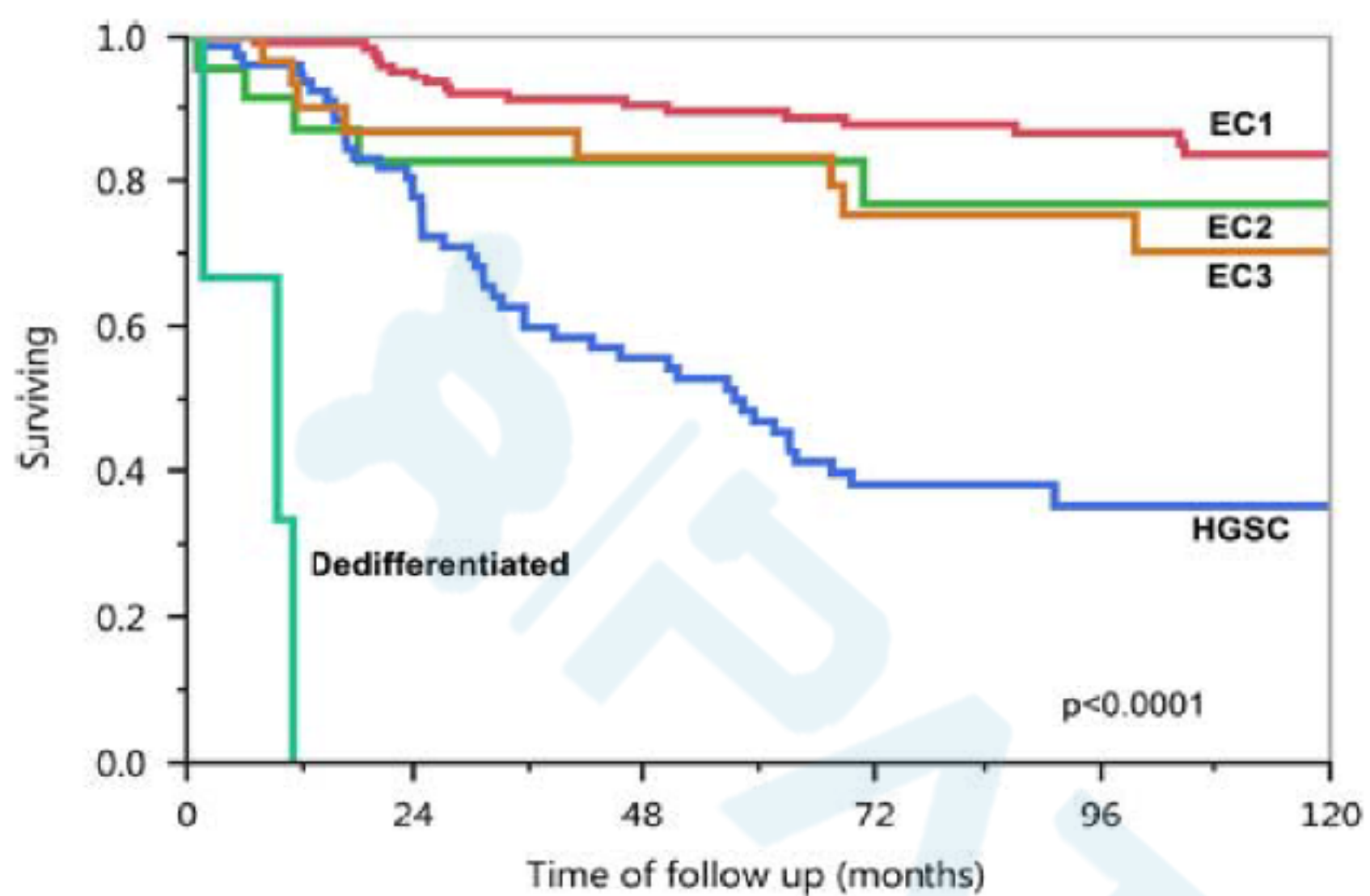


FIGURE 1. Kaplan-Meier survival analysis of endometrioid carcinomas, grade 1 to grade 3, in comparison with high-grade serous and dedifferentiated carcinoma. EC indicates endometrioid carcinoma; HGSC, high-grade serous carcinoma.

结论1：EC3的生存率比HGSC长

结论2：EC2、EC3之间生存率无显著差异

TABLE 2. Immunohistochemical Marker Expression

Marker	EC3 (n [%])	EC2 (n [%])	<i>P</i>	EC1 (n [%])	<i>P</i>	HGSC (n [%])	<i>P</i>
N	30	23		126		81	
PAX8			0.37		0.11		< 0.0001
Present	19 (63.3)	18 (78.3)		98 (77.8)		77 (96.3)	
Absent	11 (36.7)	5 (21.7)		28 (22.2)		3 (3.8)	
WT1					0.70		< 0.0001
Present	3 (10.3)	2 (8.7)	1.0	9 (7.1)		78 (96.3)	
Absent	26 (89.7)	21 (91.3)		117 (92.9)		3 (3.7)	
p53			0.55		0.0006		< 0.0001
Abnormal	9 (30.0)	5 (21.7)		7 (5.6)		78 (96.3)	
Normal	21 (70.0)	18 (78.3)		117 (94.4)		3 (3.7)	
MMR			0.75		0.050		< 0.0001
Deficient	7 (23.3)	7 (30.4)		11 (8.8)		0 (0)	
Proficient	23 (76.7)	16 (69.6)		114 (91.2)		81 (100)	
CDKN2A			1.0		0.014		< 0.0001
Block	5 (16.7)	3 (13.0)		4 (3.2)		51 (63.0)	
Nonblock	25 (83.3)	20 (87.0)		121 (96.8)		30 (37.0)	
ARID1A			0.16		0.069		< 0.0001
Retained	18 (60.0)	17 (73.9)		96 (76.8)		81 (100)	
Loss	12 (40.0)	6 (26.1)		29 (23.2)		0	
Vimentin					0.011		0.008
Diffuse	12 (40.0)	11 (47.8)	0.59	84 (67.2)		12 (14.8)	
Nondiffuse	18 (60.0)	12 (52.2)		41 (32.8)		69 (85.2)	
PTEN			0.98		0.34		0.0051
Retained	16 (53.3)	13 (56.5)		69 (54.8)		52 (66.7)	
Reduced	2 (6.7)	1 (4.4)		15 (12.1)		16 (20.5)	
Absent	12 (40.0)	9 (39.1)		41 (33.1)		10 (12.8)	
ER			1.0		0.016		0.13
Present	23 (76.7)	17 (73.9)		116 (92.8)		72 (88.9)	
Absent	7 (23.3)	6 (26.1)		9 (7.2)		9 (11.1)	
PR			0.22		0.031		0.009
Present	24 (80.0)	14 (60.9)		117 (93.6)		42 (51.9)	
Absent	6 (20.0)	9 (39.1)		8 (6.4)		39 (48.2)	

Bold indicates significant after adjusting for multiple testing.

Two-tail Fisher exact test.

P-value for pair comparison of EC2, EC1, and HGSC with EC3.

EC1 indicates endometrioid carcinoma, grade 1; EC2, endometrioid carcinoma, grade 2; EC3, endometrioid carcinoma, grade 3; HGSC, high-grade serous carcinoma; MMR, mismatch repair deficiency.

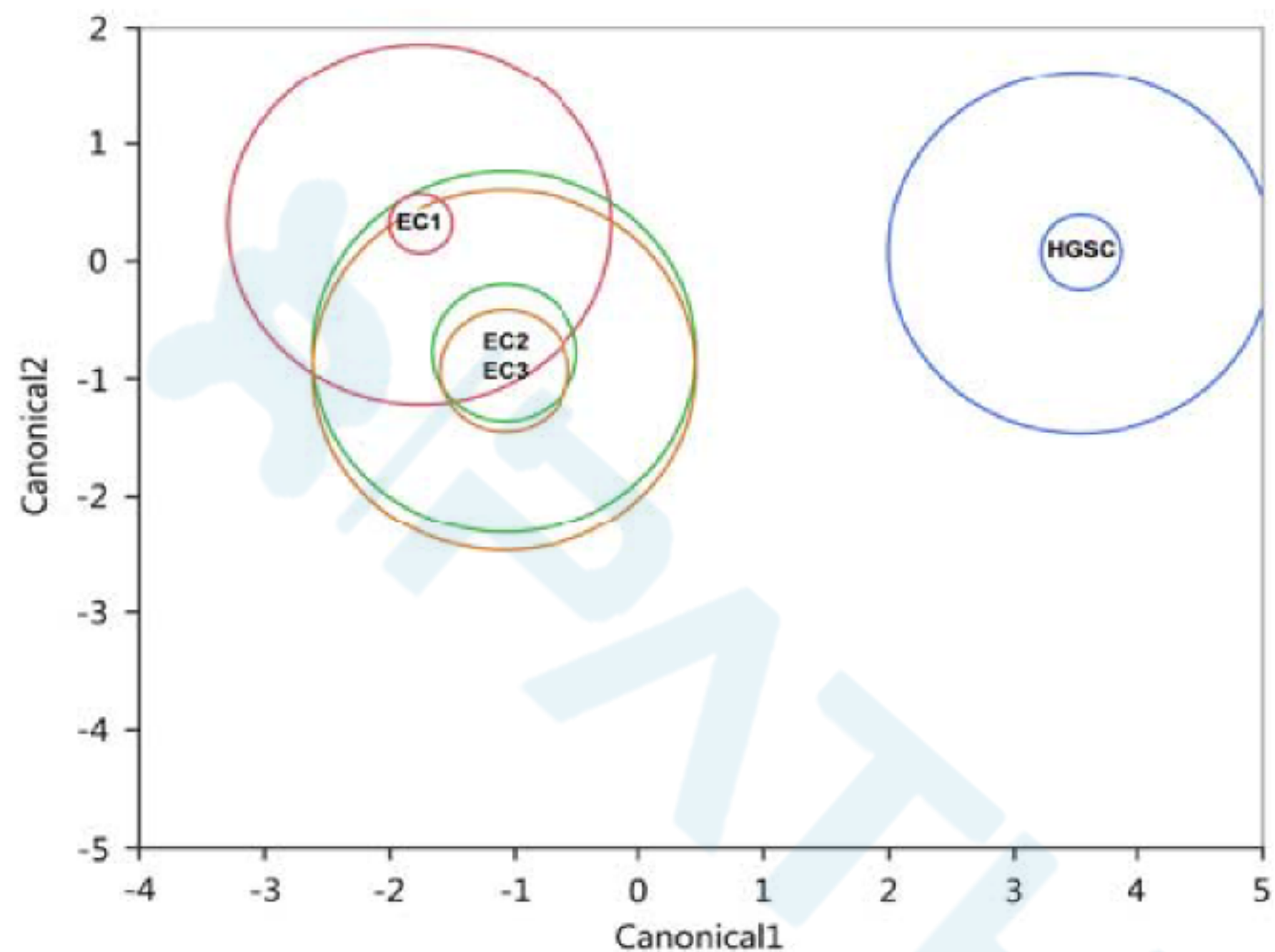


FIGURE 2. Canonical plots based on immunohistochemical panel input showing almost complete overlap between grade 2 and grade 3 endometrioid carcinomas and partial overlap with grade 1 endometrioid carcinoma. These groups are very distinct from high-grade serous carcinoma. EC indicates endometrioid carcinoma; HGSC, high-grade serous carcinoma.

可重复性的研究

TABLE 3. Grade 3 Endometrioid and High-grade Serous Carcinoma: Immunohistochemical WT1 and p53 Status		
	WT1 Absent	WT1 Present
TP53 normal	18 EC3 0 HGSC	2 EC3 3 HGSC
TP53 abnormal	8 EC3 3 HGSC	1 EC3 75 HGSC

EC3 indicates endometrioid carcinoma, grade 3; HGSC, high-grade serous carcinoma.

WT1阴性
/TP53正
常支持
EC3

WT1阳性
/TP53异常
支持HGSC

3级子宫内膜样癌：WT1阴性（ 不管TP53正常与否 ） ， 敏感度89.6%、 特异度96.3%

FIGURE 3

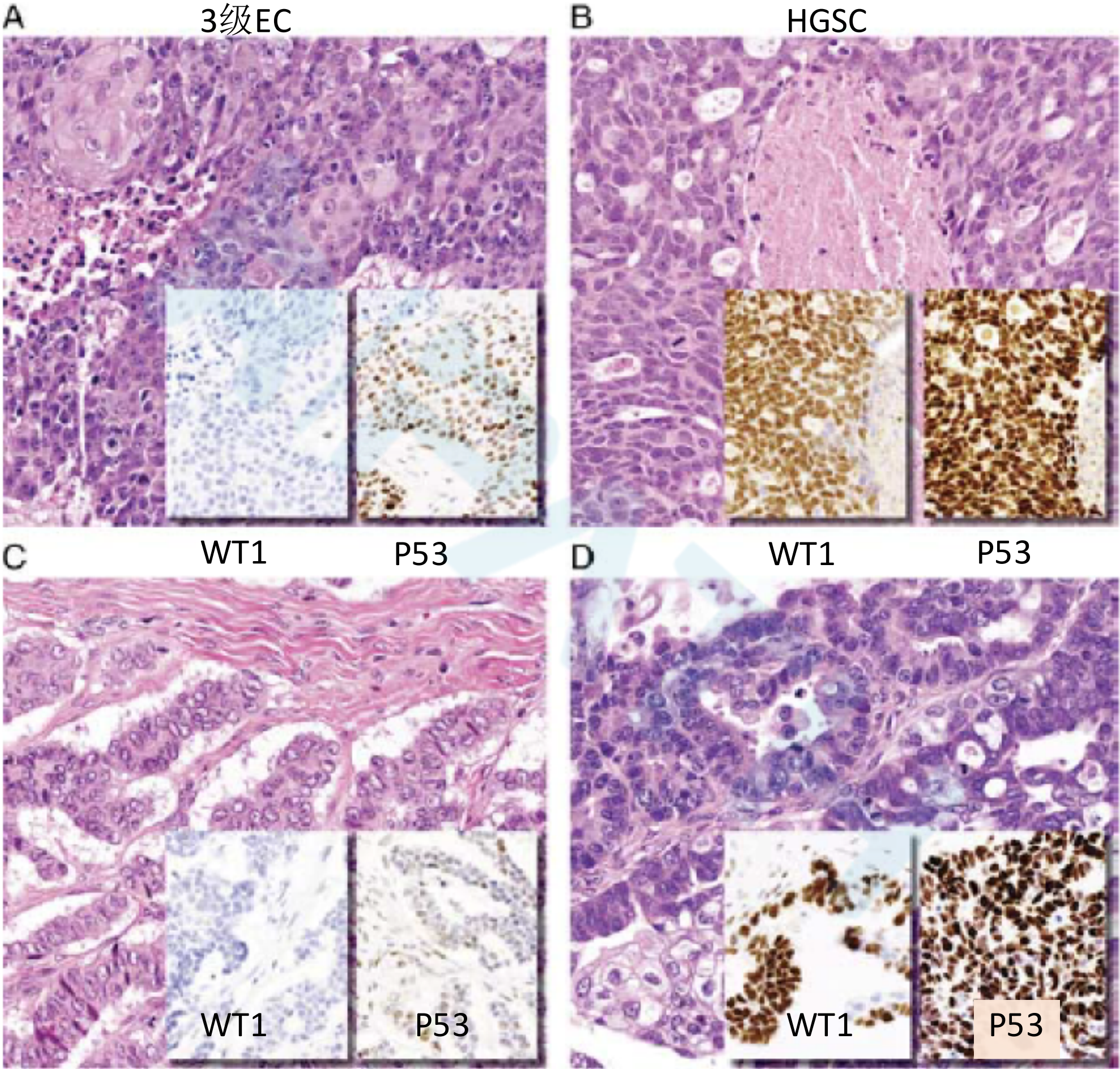


FIGURE 3

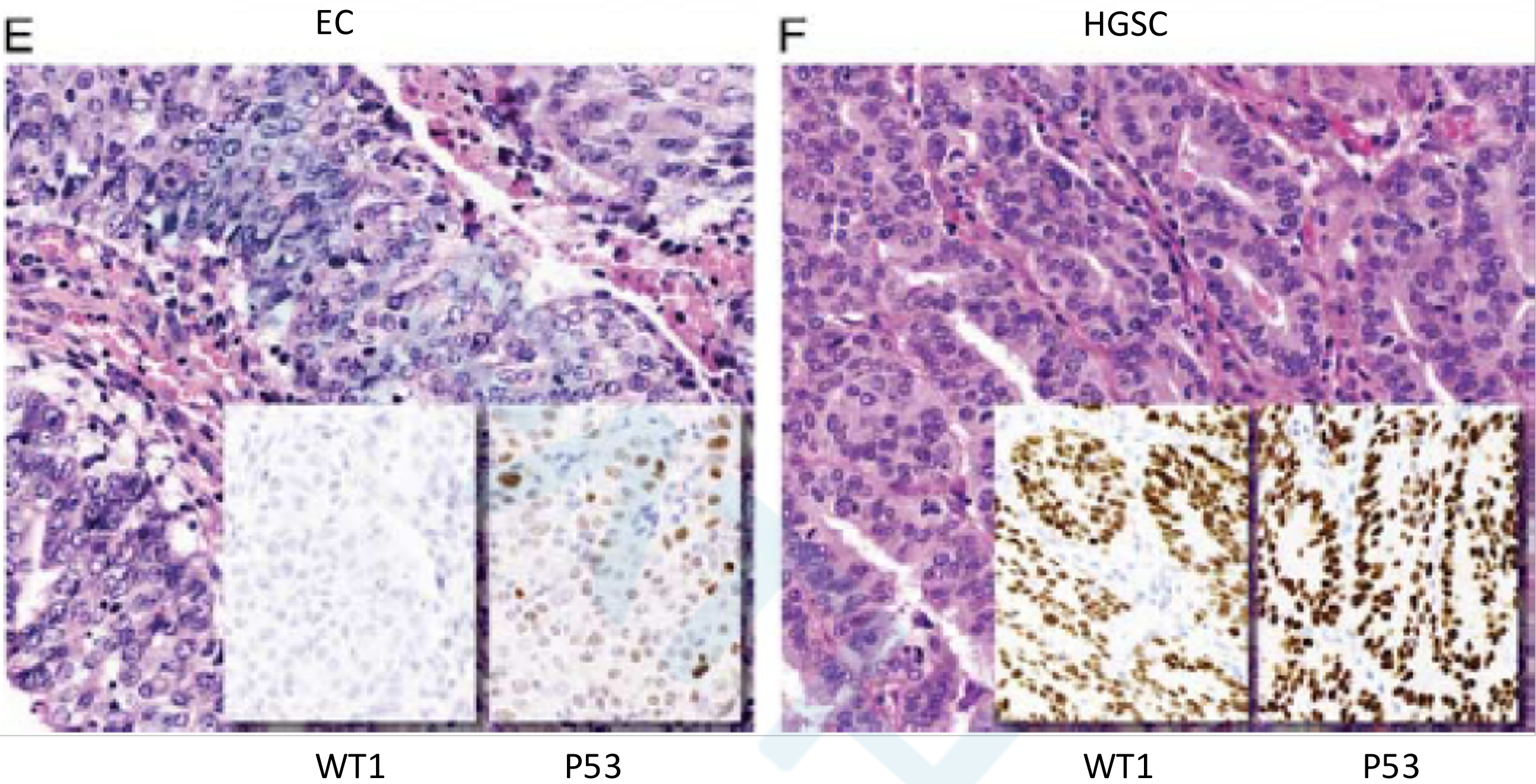


FIGURE 4

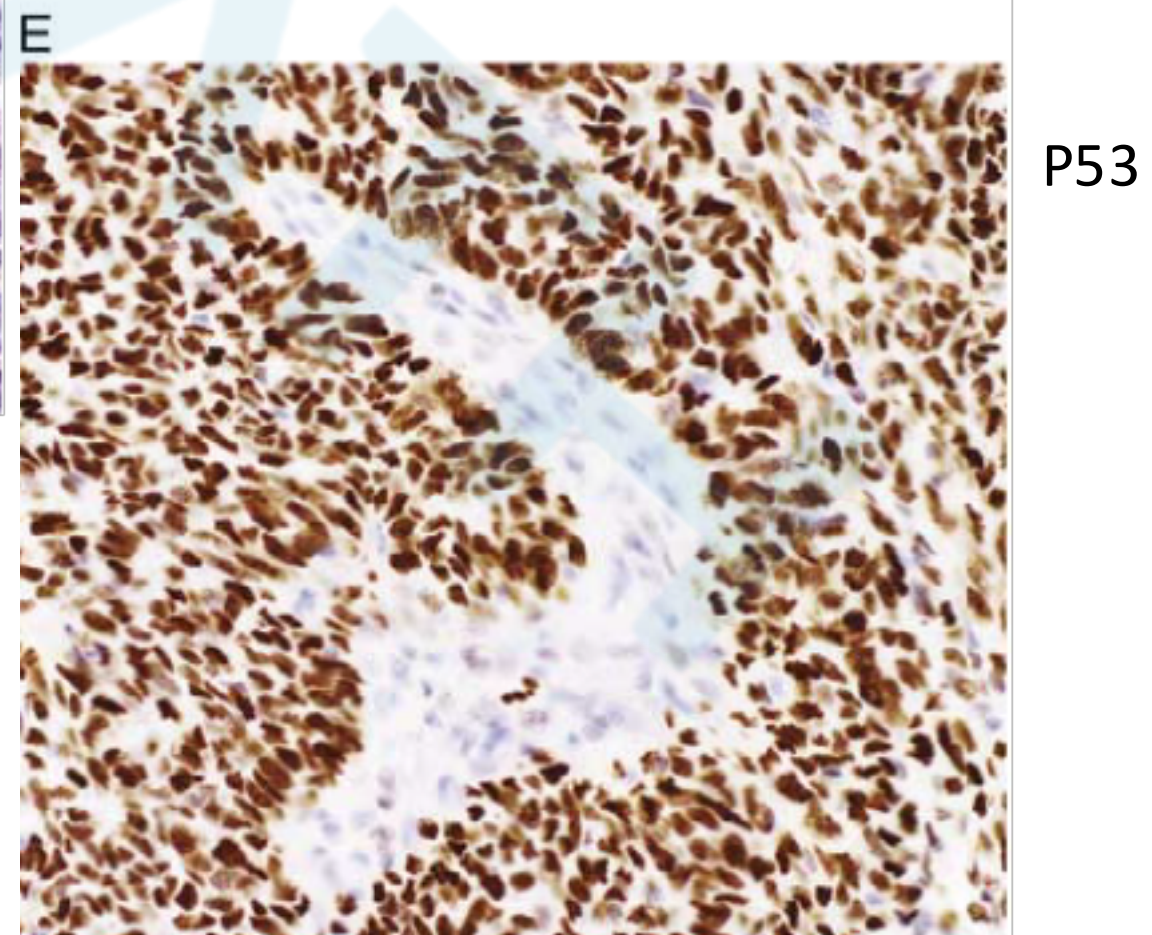
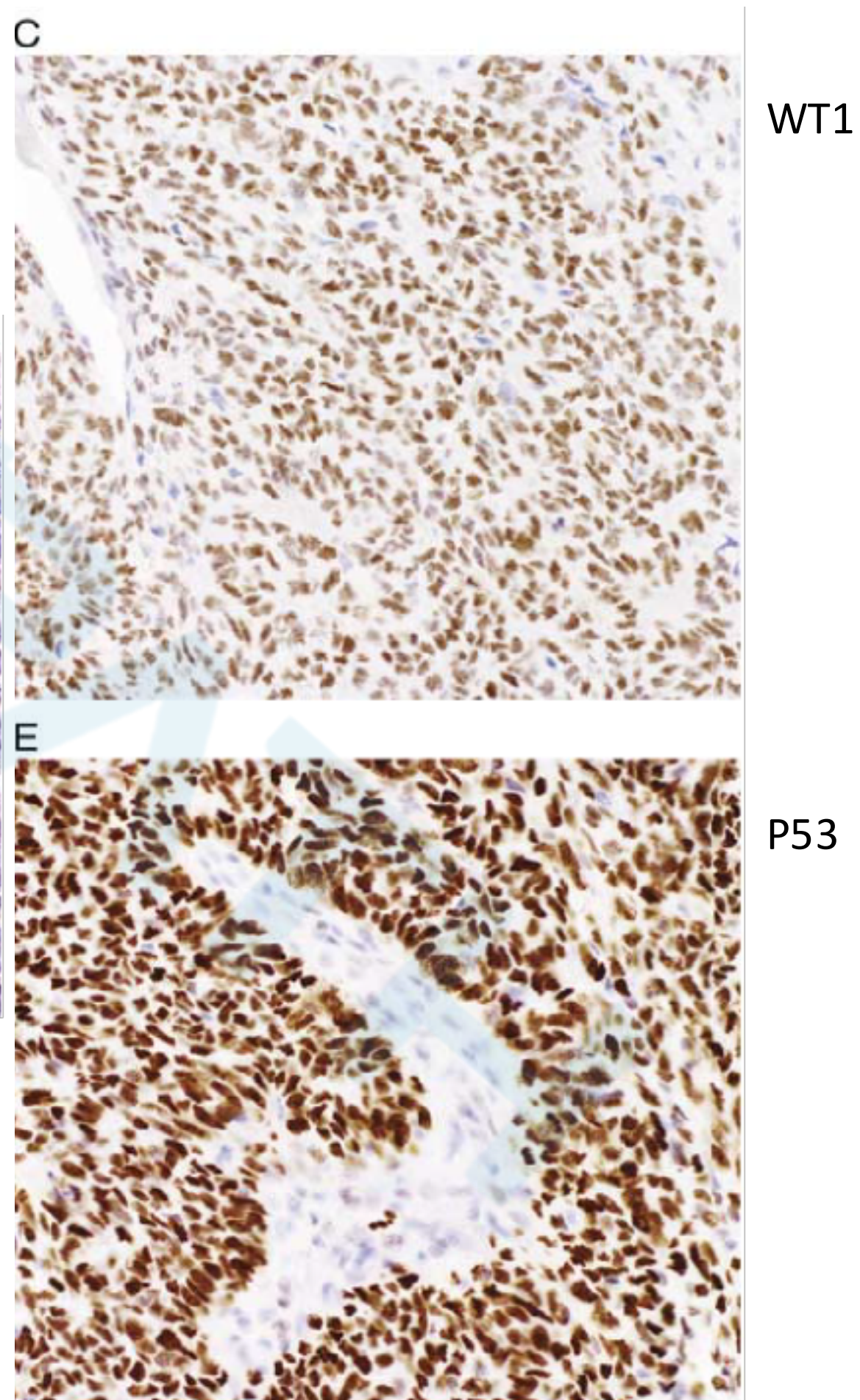
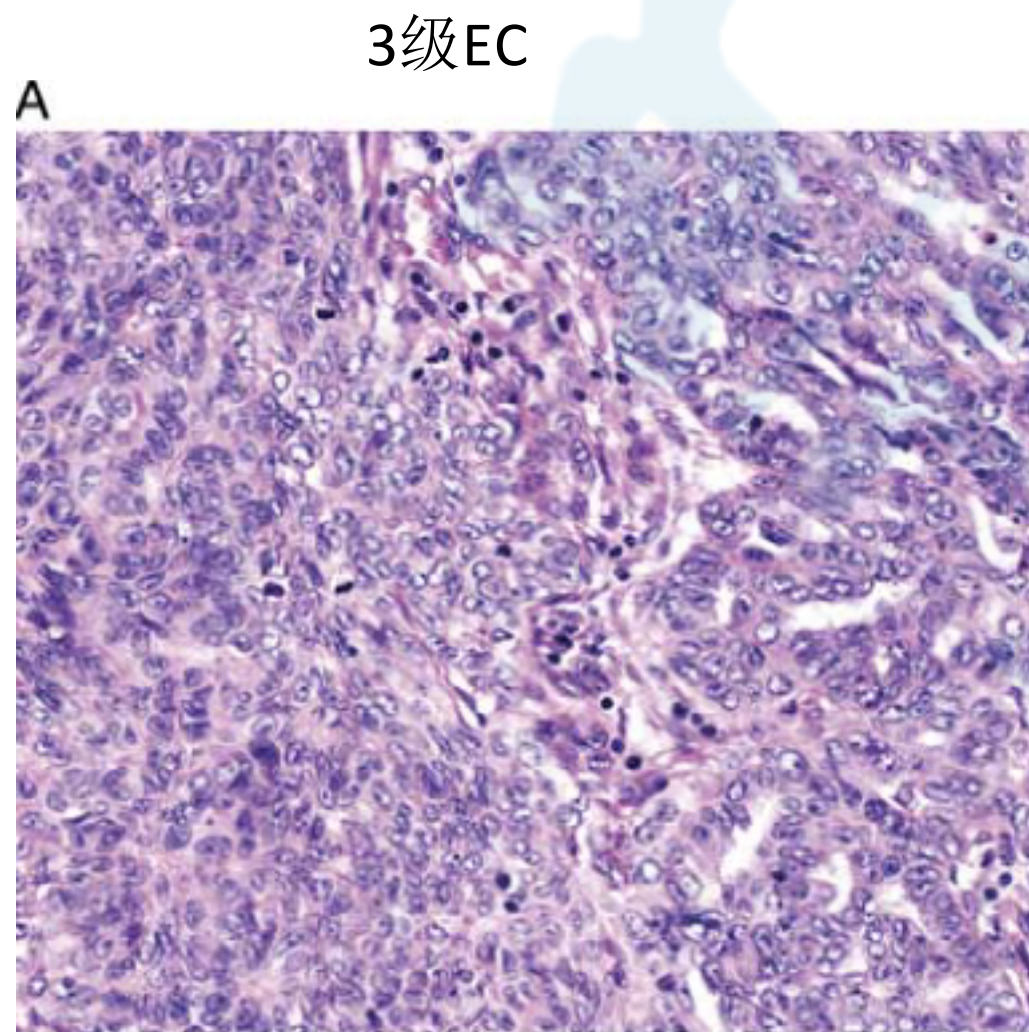
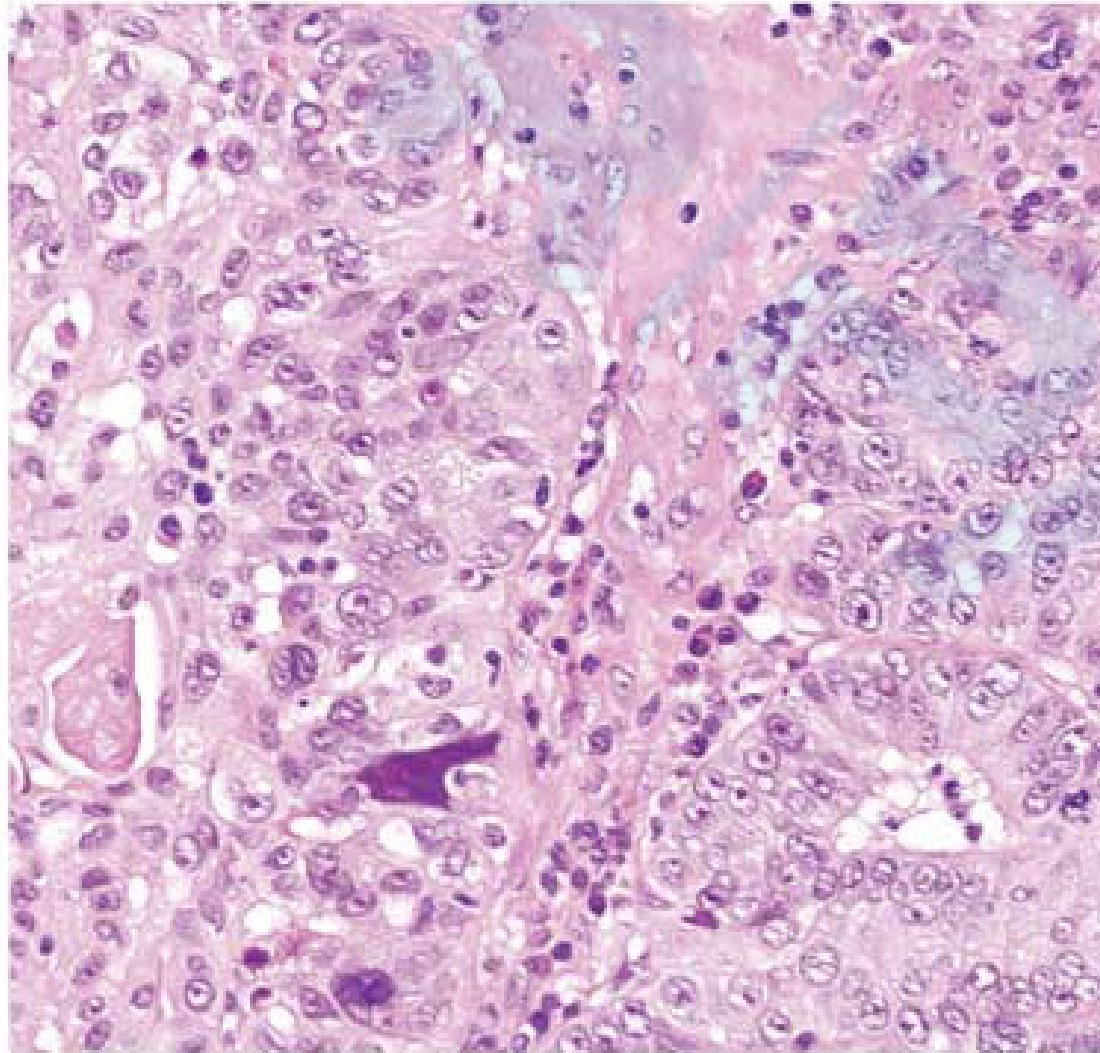
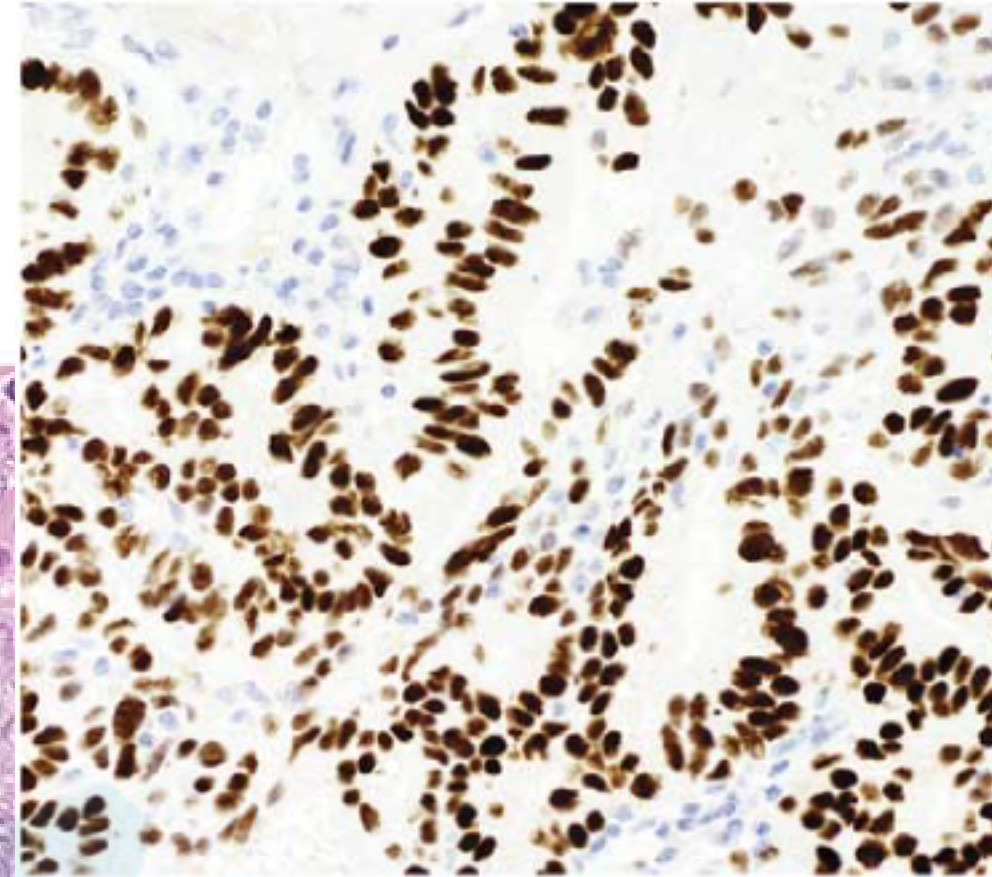


FIGURE 4

B

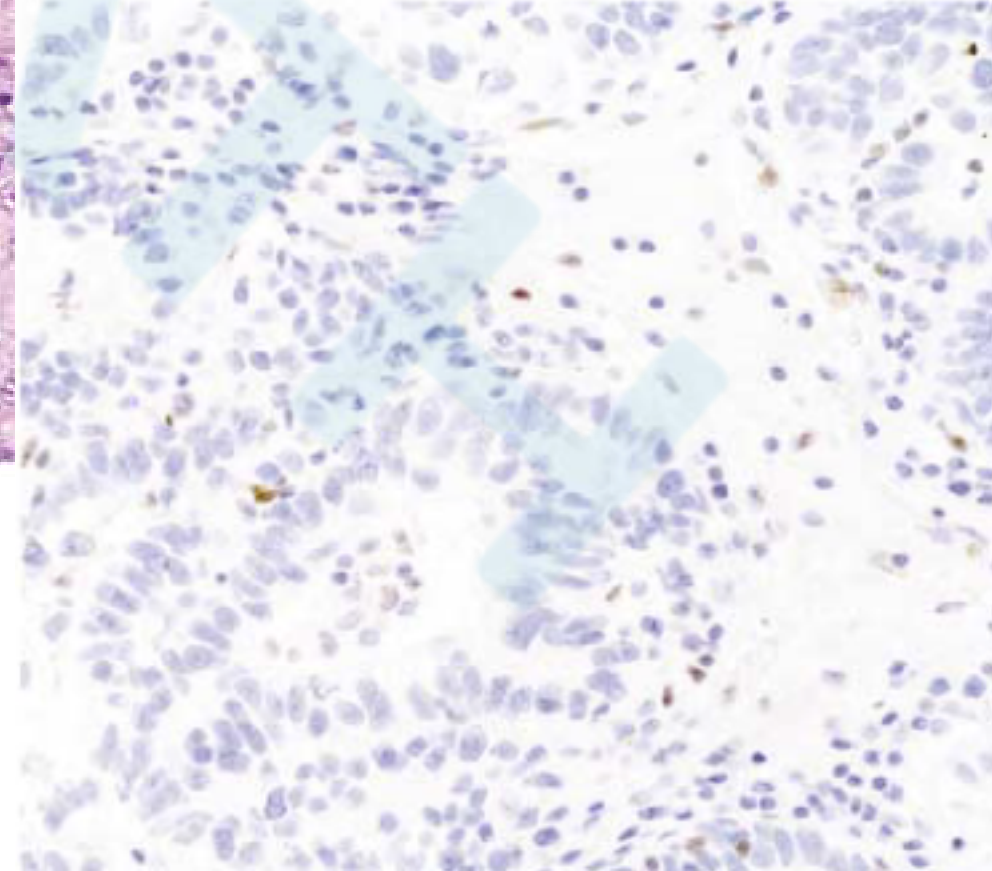


D



WT1

F



P53

TABLE 4. Reproducibility

Accuracy					Precision				
Pair	Without IHC		With IHC		Pair	Without IHC		With IHC	
	Kappa	%	Kappa	%		Kappa	%	Kappa	%
1—ref	0.60	80	0.76	88	1-2	0.36	68	0.69	84
2—ref	0.34	68	0.84	92	1-3	0.56	78	0.76	88
3—ref	0.57	78	0.92	96	1-4	0.20	60	0.76	88
4—ref	0.18	60	0.92	96	1-5	0.60	80	0.76	88
5—ref	0.84	92	0.92	96	2-3	0.44	70	0.92	96
Median	0.57	78	0.92	96	2-4	0.31	68	0.92	96
<i>P</i>			0.037	0.035	2-5	0.44	72	0.92	96
					3-4	0.27	62	1.00	100
					3-5	0.64	82	1.00	100
					4-5	0.28	64	1.00	100
					Median	0.40	69	0.92	96
					<i>P</i>			< 0.0001	< 0.0001

IHC indicates immunohistochemistry; Ref, reference diagnosis.

根据WT1/P53表达情况，观察者间诊断的一致性显著提高：69%—96%

讨论

仅根据形态学不易区分HGSC和3级EC

难点：EC中以实性和小腺管结构为主，核至少中度非典型

HGSC：实性、子宫内膜样（腺样、微囊或筛状）、移行区（SET）特征，此特征出现在一半以上HGSC中

WT1和p53，使诊断的一致性（准确度）和观察者之间的可重复性（精确度）显著增加

➤ 卵巢3级子宫内膜样癌发病率非常低， 占有卵巢癌的1.6%

	本文	Lim et al
3级EC发病率	16%	5%
2级EC发病率	13%	24%

发病率：3级子宫内膜样癌占卵巢子宫内膜样癌的发病率

➤ 结论：尽管总体发病率相似，2级与3级之间的分配在观察者和机构之间是不同的

➤ 2级和3级子宫内膜样癌几乎所有评估特征都相似：形态特征、免疫表型、生存率和诊断的可重复性均无明显区别，作者建议2级和3级子宫内膜样癌应归为一组

FIGO分级系统：

2014 WHO分级重点在结构，3级EC为高级别EC

2003 WHO分级包括结构、核非典型性、核分裂计数，2/3级均为高级别EC

并非所有EC符合目前的分级标准，本文中少数病例以实性、性索状结构为主，核温和，非典型性低，被归类为3级EC

原因：再分类过程中从高级别EC分类中去除了HGSC

本文去除了3例去分化型EC（高侵袭亚型），通过改变SWI/SNF途径而发生。这一亚型表现为高级别EC。为避免混淆，作者建议谨慎使用“高级别”EC，并始终参考1-3级分级系统

特殊情况：

2例病例WT1+/p53异常，多数观察者诊断为高级别浆液性癌，而参考诊断为子宫内膜样癌。

由于是回顾性研究，不能完全排除转移性子宫内膜癌，可表达WT1并且有TP53和PIK3CA突变，应考虑附加的免疫组化检测（如表2中列出 β -Catenin或MMR）

总结

WT1和p53是高度特异性免疫组化标记物，用于诊断高级别浆液性癌

高级别浆液性癌和子宫内膜样癌的误诊可能导致BRCA和Lynch综合征的错误治疗和不正确的遗传筛查建议。

随着PARP抑制剂治疗高级别浆液性癌的有效性，无论BRCA突变状态和派姆单抗对于微卫星不稳定性高或DMMR的肿瘤，免疫组织化学所支持的准确的组织分型将变得越来越重要

谢谢！