Cervical Adenocarcinoma

Histopathologic Features From Biopsies to Predict Tumor Behavior

Glorimar Rivera-Colon, MD, Hao Chen, MD, PhD,* Shuang Niu, MD, PhD,* Elena Lucas, MD,* Steven Holloway, MD,† Kelley Carrick, MD,* Katja Gwin, MD,* Jayanthi Lea, MD,†‡ and Wenxin Zheng, MD*†‡*

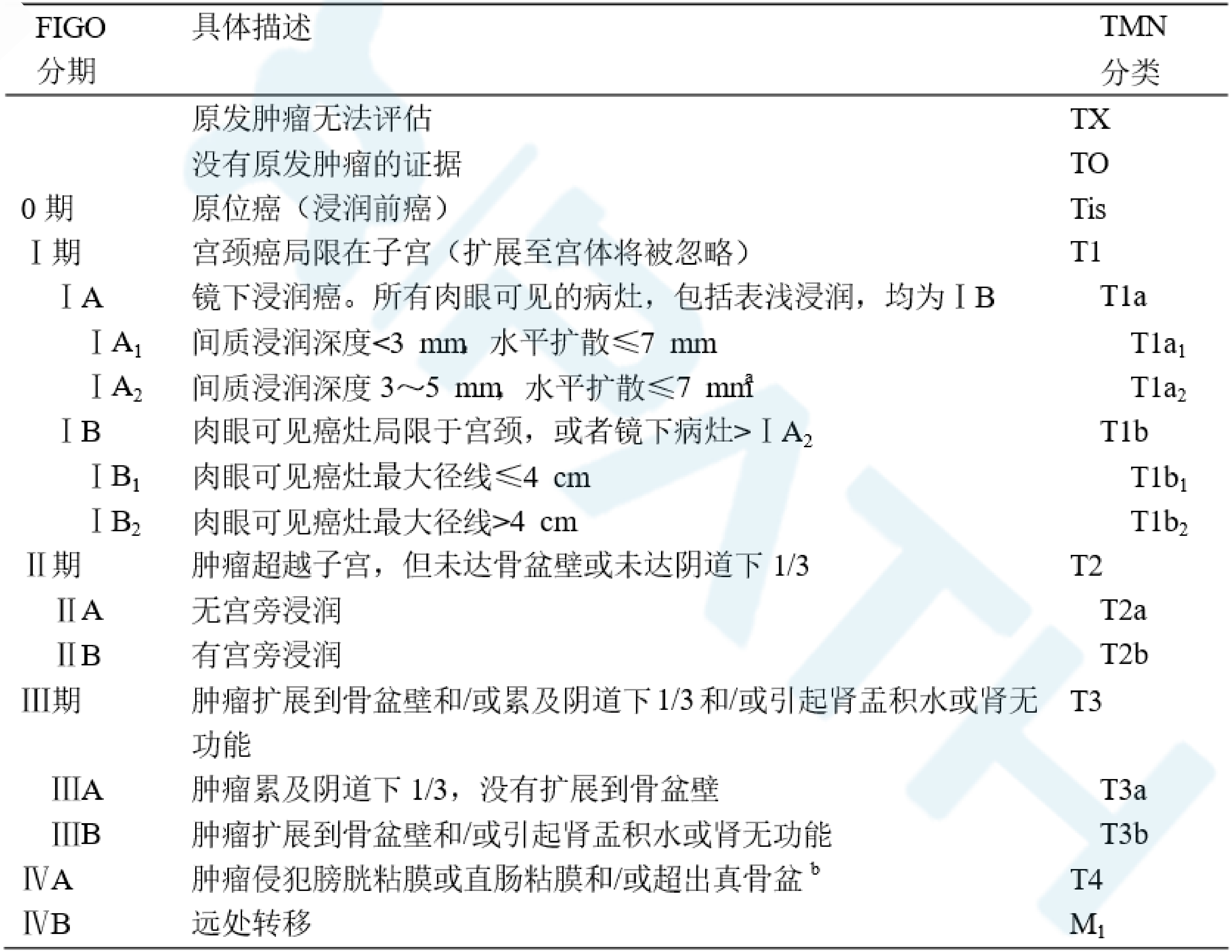
汇报人：钱雪霞

日期：2020.03.16

宫颈腺癌

- 第二常见的宫颈癌，占10%-25%
- 平均发病年龄40-50岁
- 约94%的宫颈腺癌与高危型人乳头状瘤病毒（HPV）相关，特别是16型、18型
- 根据是否存在淋巴血管侵犯（LVI）和患者对未来的生育要求等，采取相应的治疗措施，如广泛的手术治疗（包括淋巴结清扫）

表 1　宫颈癌分期

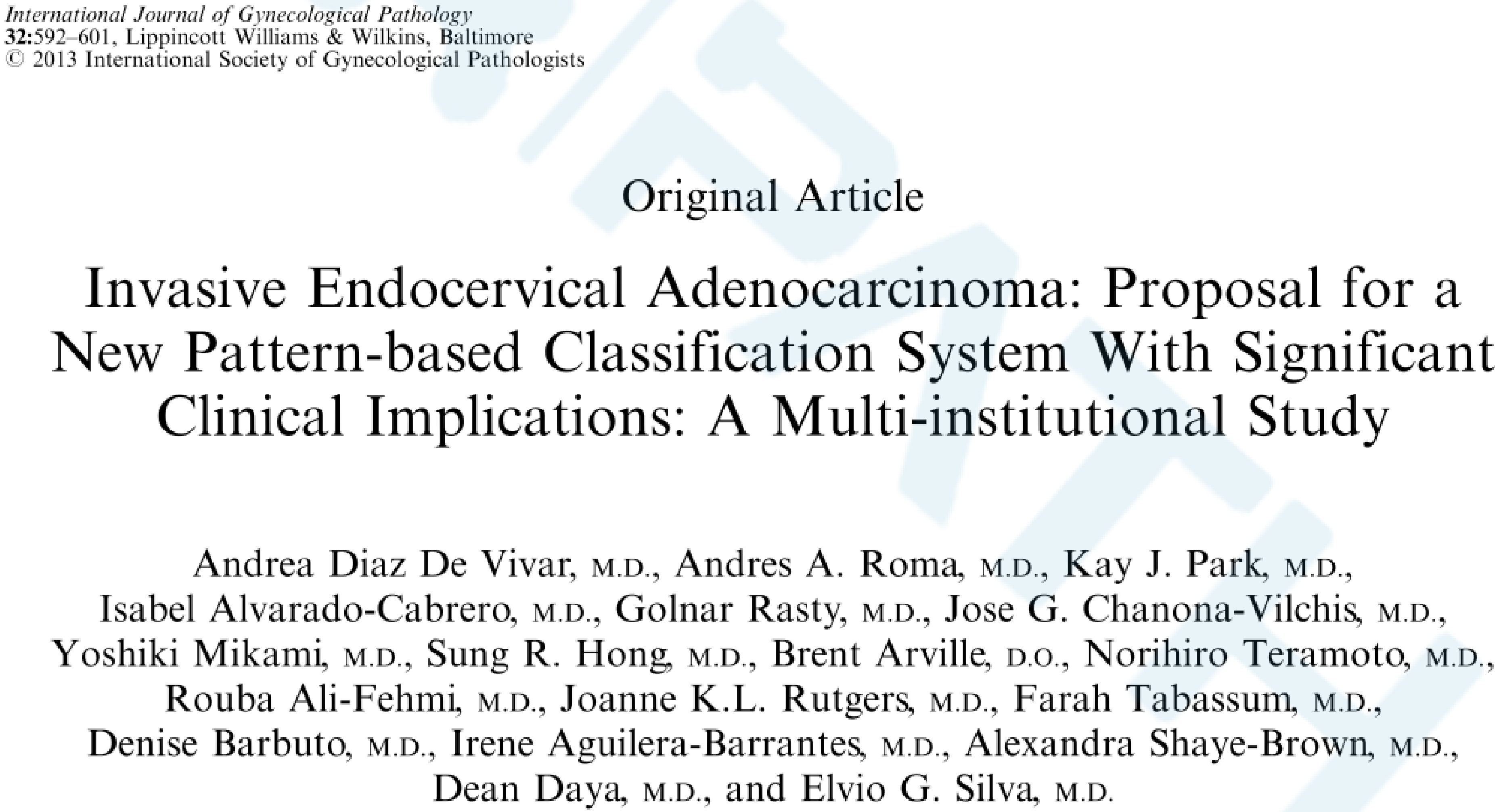


FIGO 分期	具体描述	TMN 分类
	原发肿瘤无法评估	TX
	没有原发肿瘤的证据	TO
0 期	原位癌（浸润前癌）	Tis
Ⅰ期	宫颈癌局限在子宫（扩展至宫体将被忽略）	T1
ⅠA	镜下浸润癌。所有肉眼可见的病灶，包括表浅浸润，均为ⅠB	T1a
ⅠA_1	间质浸润深度<3 mm，水平扩散≤7 mm	$T1a_1$
ⅠA_2	间质浸润深度 3～5 mm，水平扩散≤7 mm[a]	$T1a_2$
ⅠB	肉眼可见癌灶局限于宫颈，或者镜下病灶>ⅠA_2	T1b
ⅠB_1	肉眼可见癌灶最大径线≤4 cm	$T1b_1$
ⅠB_2	肉眼可见癌灶最大径线>4 cm	$T1b_2$
Ⅱ期	肿瘤超越子宫，但未达骨盆壁或未达阴道下 1/3	T2
ⅡA	无宫旁浸润	T2a
ⅡB	有宫旁浸润	T2b
Ⅲ期	肿瘤扩展到骨盆壁和/或累及阴道下 1/3 和/或引起肾盂积水或肾无功能	T3
ⅢA	肿瘤累及阴道下 1/3，没有扩展到骨盆壁	T3a
ⅢB	肿瘤扩展到骨盆壁和/或引起肾盂积水或肾无功能	T3b
ⅣA	肿瘤侵犯膀胱粘膜或直肠粘膜和/或超出真骨盆[b]	T4
ⅣB	远处转移	M_1

- 目前具有预测预后价值且影响患者治疗的临床病理参数包括
  - 肿瘤大小
  - 浸润深度
  - 脉管侵犯
  - 淋巴结转移
- 实际工作中以上参数评估困难
  - 组织定位不理想
  - 黏膜表面破裂或不规则
  - 肿瘤缺乏可识别的特定起点（表面上皮、腺体）
  - 未完全取样的肿瘤（活组织检查和电环切除术（LEEPs））

A pattern-based classifica
system(PBCS)

A pattern-based classification system(**PBCS)**



International Journal of Gynecological Pathology
32:592–601, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
© 2013 International Society of Gynecological Pathologists

Original Article

Invasive Endocervical Adenocarcinoma: Proposal for a New Pattern-based Classification System With Significant Clinical Implications: A Multi-institutional Study

Andrea Diaz De Vivar, M.D., Andres A. Roma, M.D., Kay J. Park, M.D.,
Isabel Alvarado-Cabrero, M.D., Golnar Rasty, M.D., Jose G. Chanona-Vilchis, M.D.,
Yoshiki Mikami, M.D., Sung R. Hong, M.D., Brent Arville, D.O., Norihiro Teramoto, M.D.,
Rouba Ali-Fehmi, M.D., Joanne K.L. Rutgers, M.D., Farah Tabassum, M.D.,
Denise Barbuto, M.D., Irene Aguilera-Barrantes, M.D., Alexandra Shaye-Brown, M.D.,
Dean Daya, M.D., and Elvio G. Silva, M.D.

病例筛选标准：

（1）常见类型浸润性宫颈腺癌的诊断；

（2）采用锥/环电切术（LEEP）和/或子宫切除术或手术切缘阴性的根治性宫颈切除术标本

（3）1个以上的可用于评估的淋巴结，

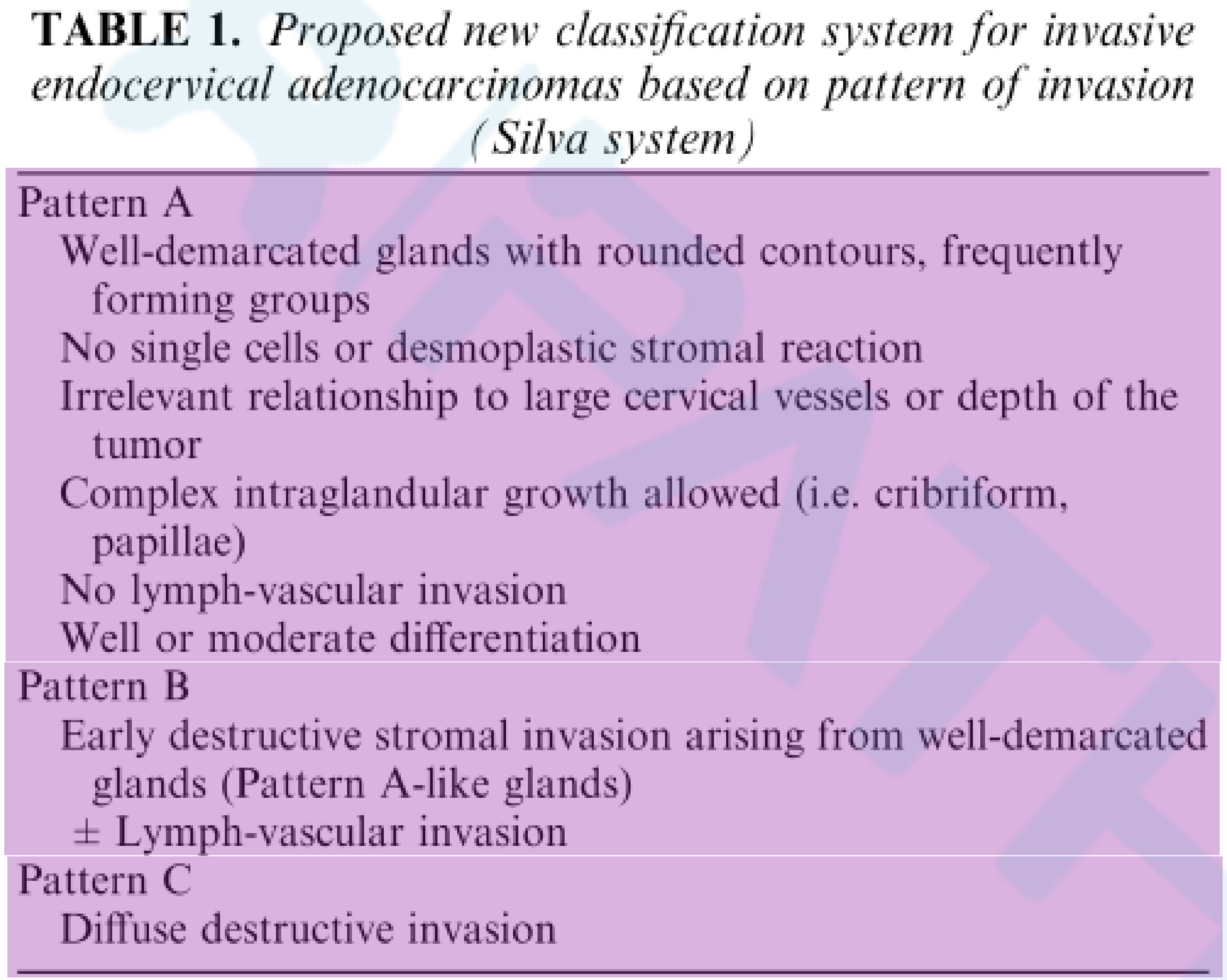


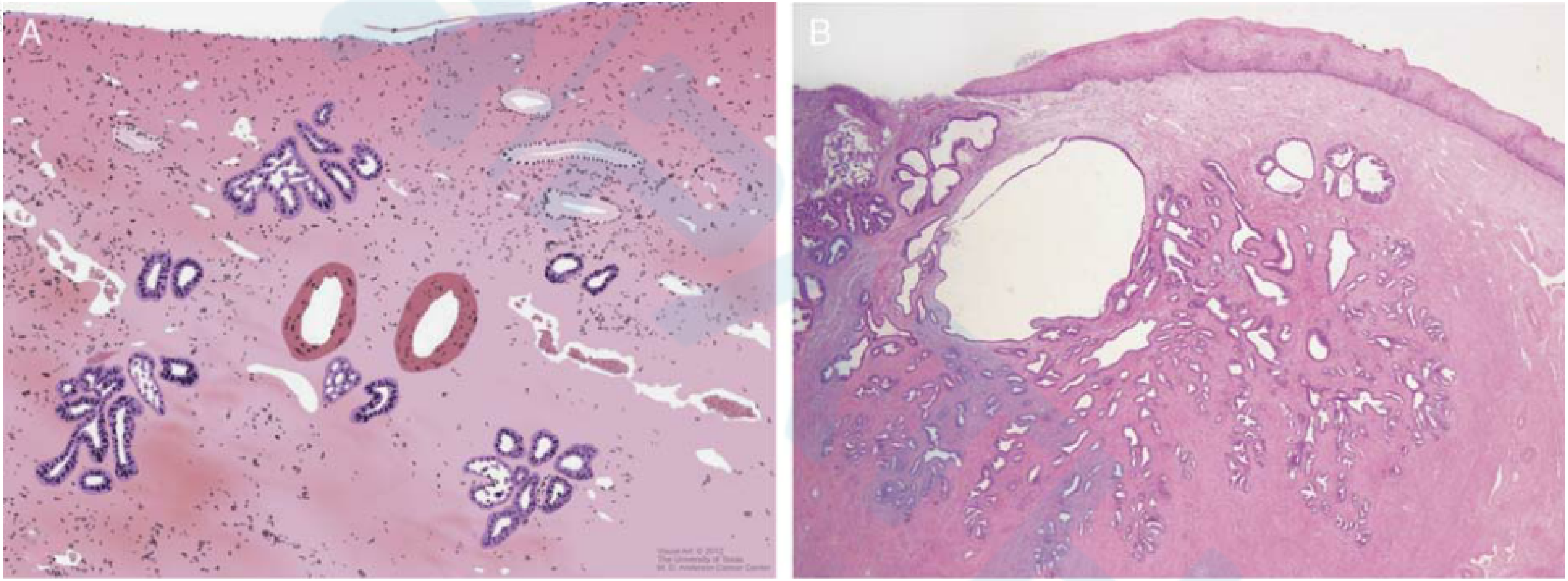
TABLE 1. *Proposed new classification system for invasive endocervical adenocarcinomas based on pattern of invasion (Silva system)*

Pattern A
- Well-demarcated glands with rounded contours, frequently forming groups
- No single cells or desmoplastic stromal reaction
- Irrelevant relationship to large cervical vessels or depth of the tumor
- Complex intraglandular growth allowed (i.e. cribriform, papillae)
- No lymph-vascular invasion
- Well or moderate differentiation

Pattern B
- Early destructive stromal invasion arising from well-demarcated glands (Pattern A-like glands)
- ± Lymph-vascular invasion

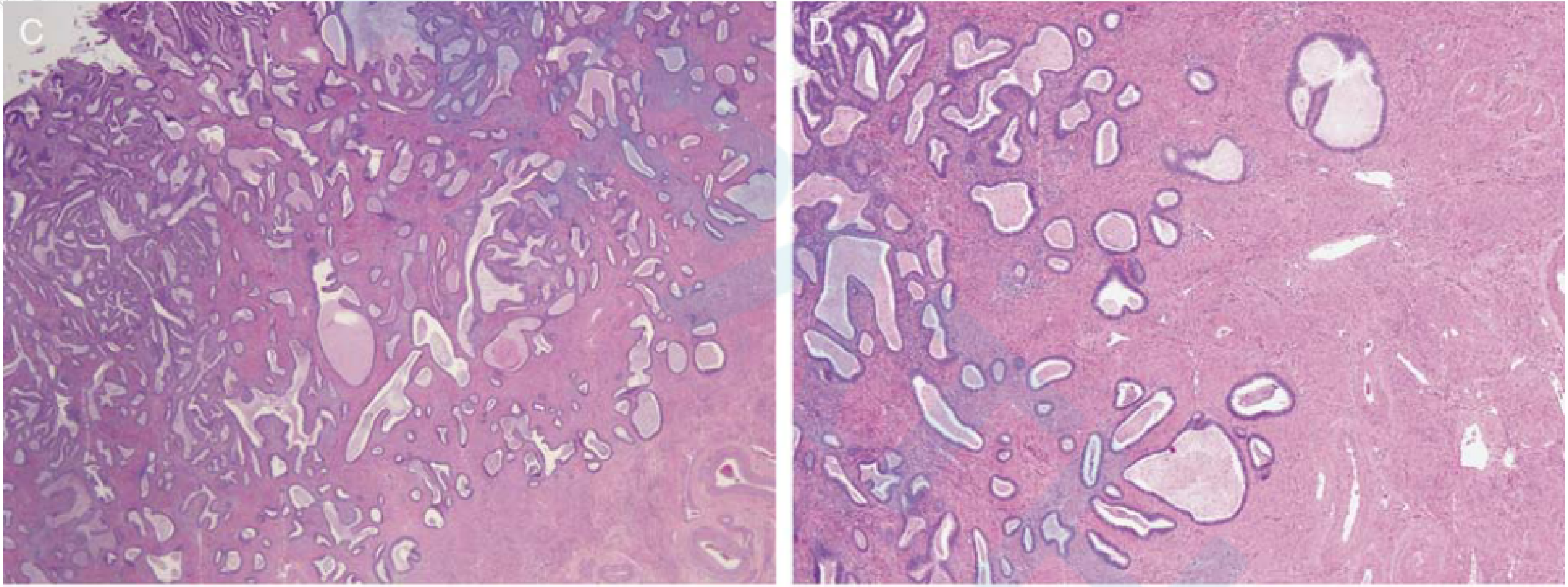
Pattern C
- Diffuse destructive invasion

Pattern A


A
Visual Art © 2012
The University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center
B

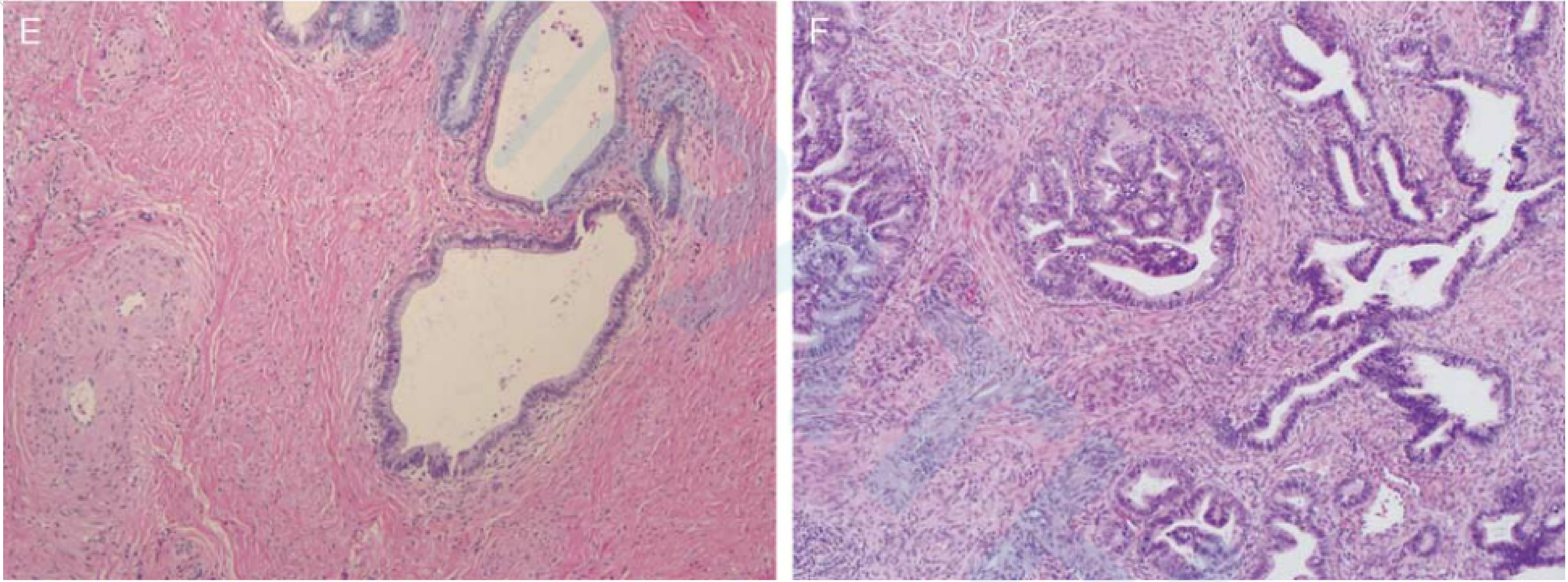
International Journal of Gynecological Pathology 32:592–601

Pattern A



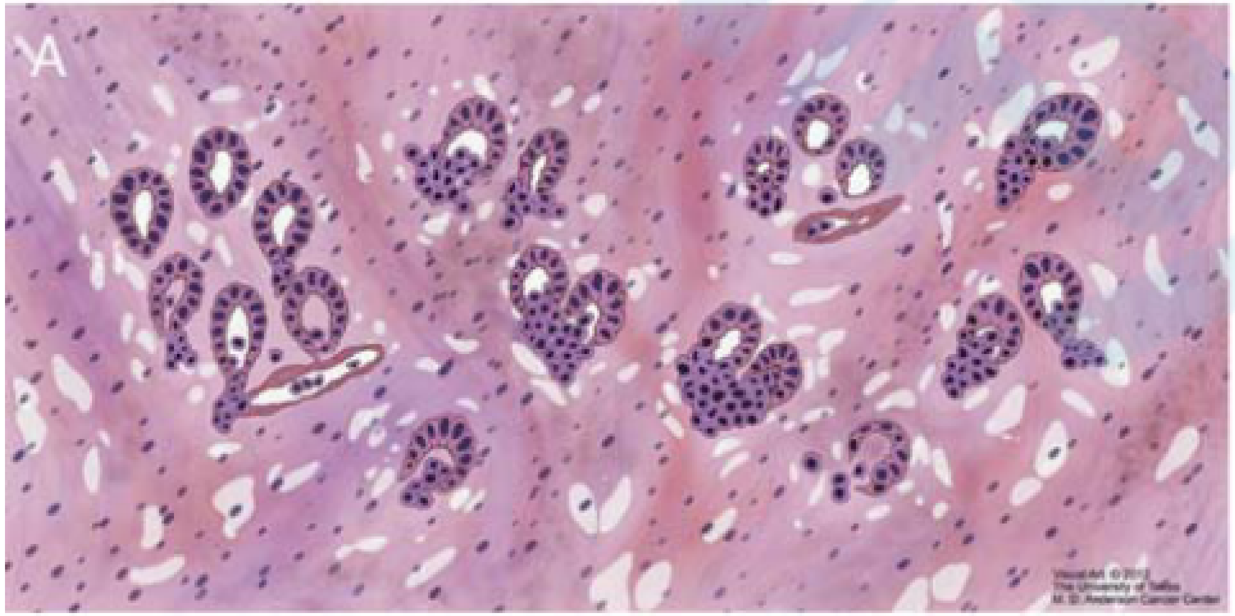
International Journal of Gynecological Pathology 32:592–601

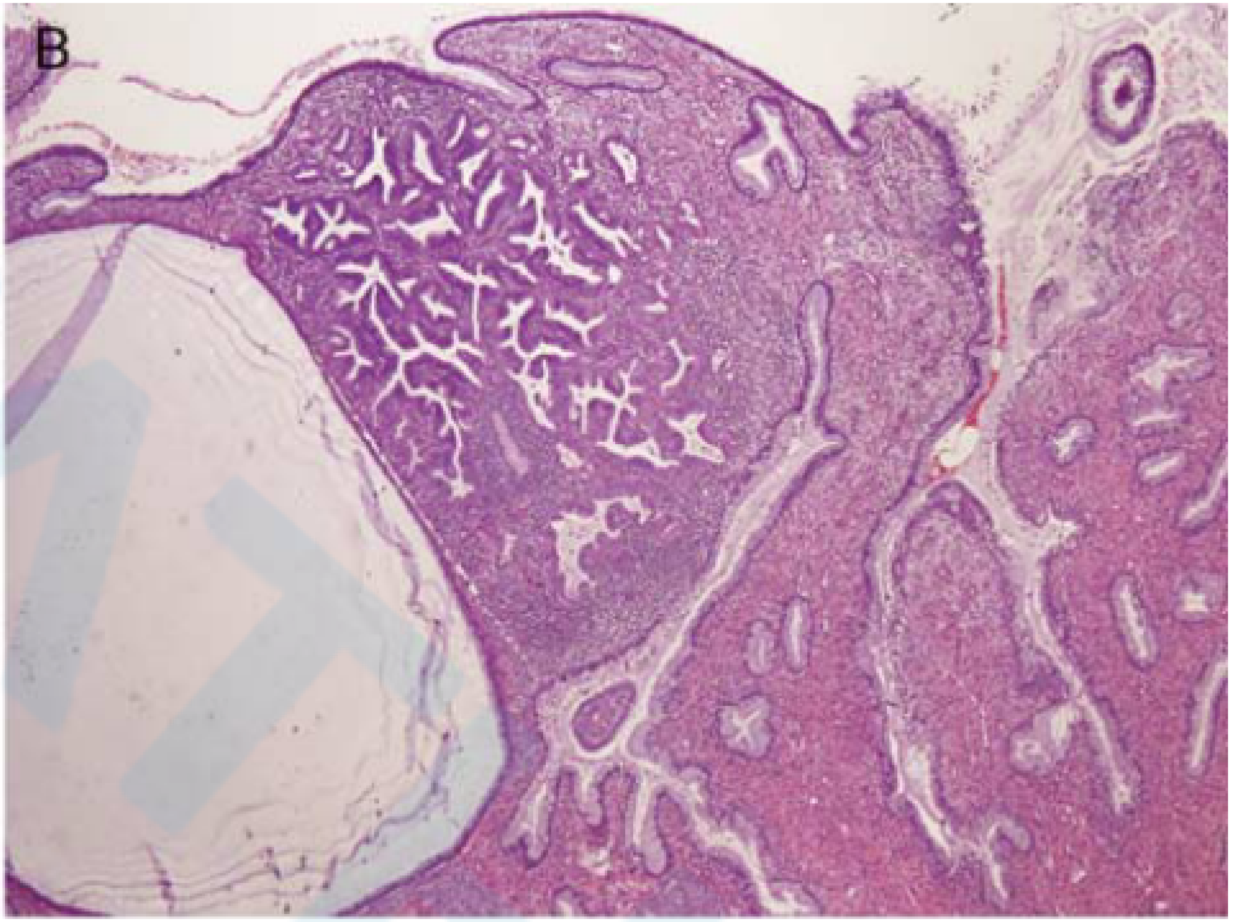
Pattern A



International Journal of Gynecological Pathology 32:592–601

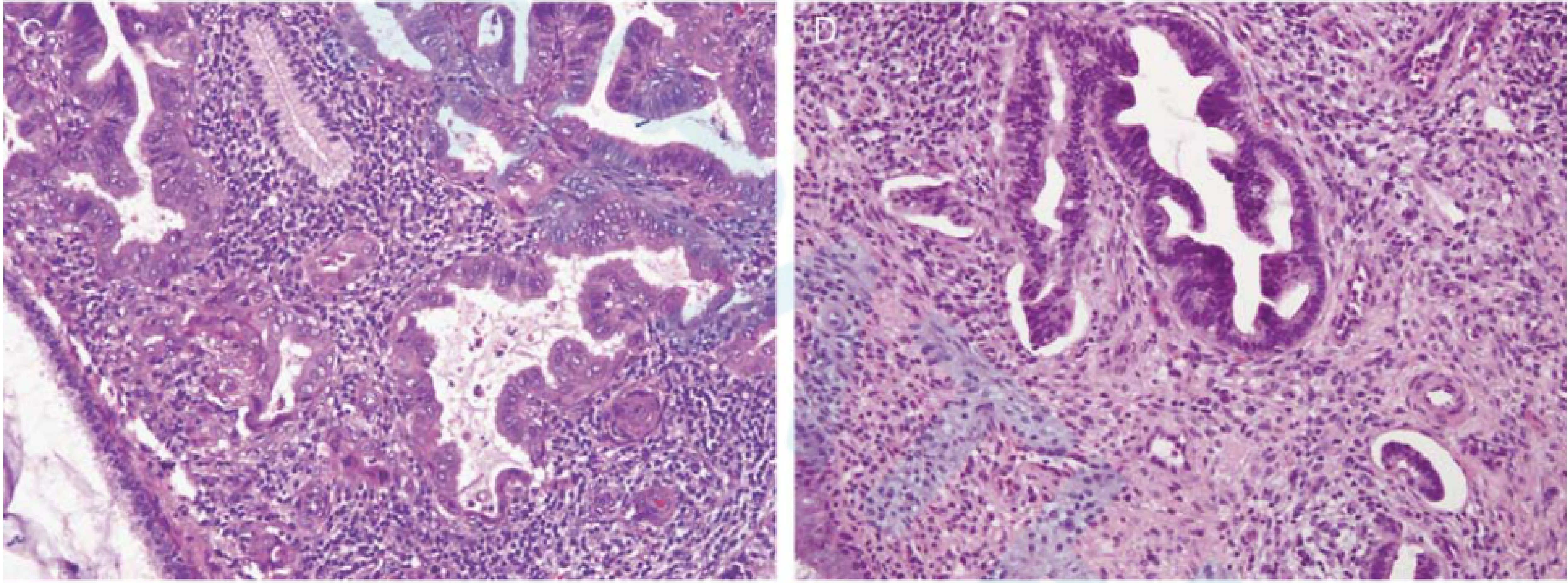
Pattern B





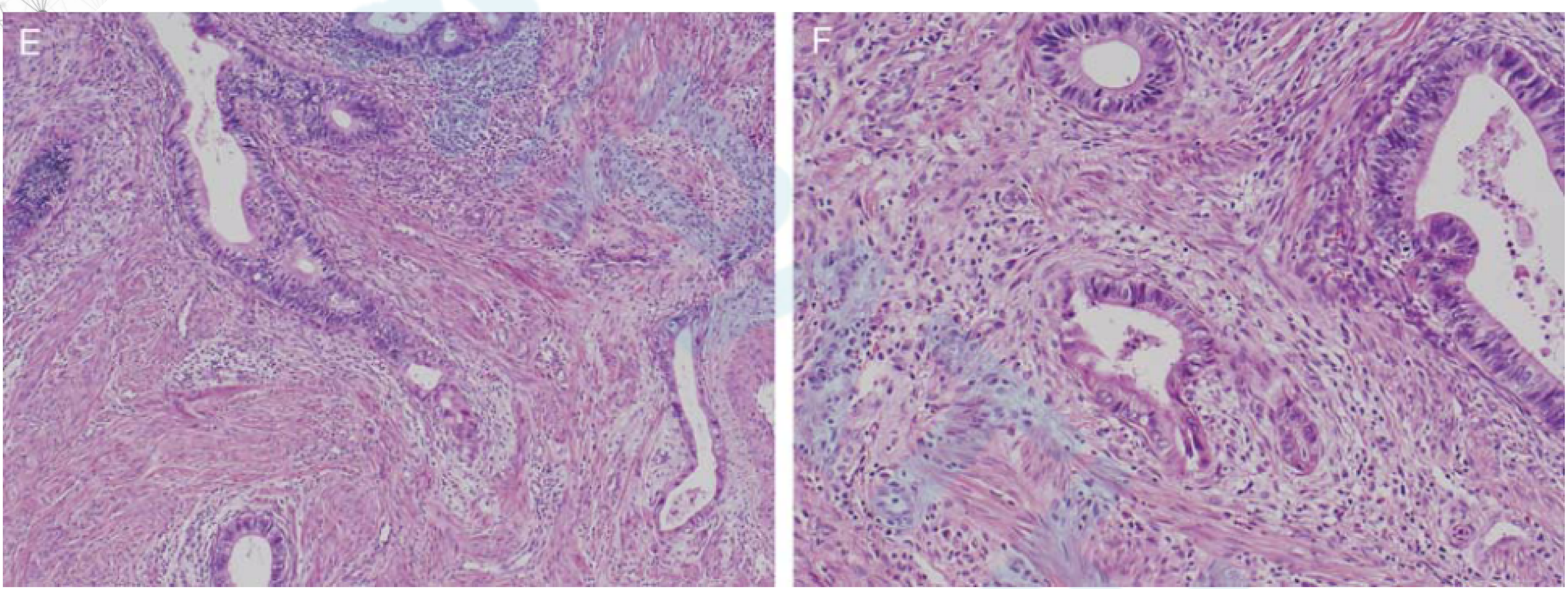
International Journal of Gynecological Pathology 32:592–601

Pattern B



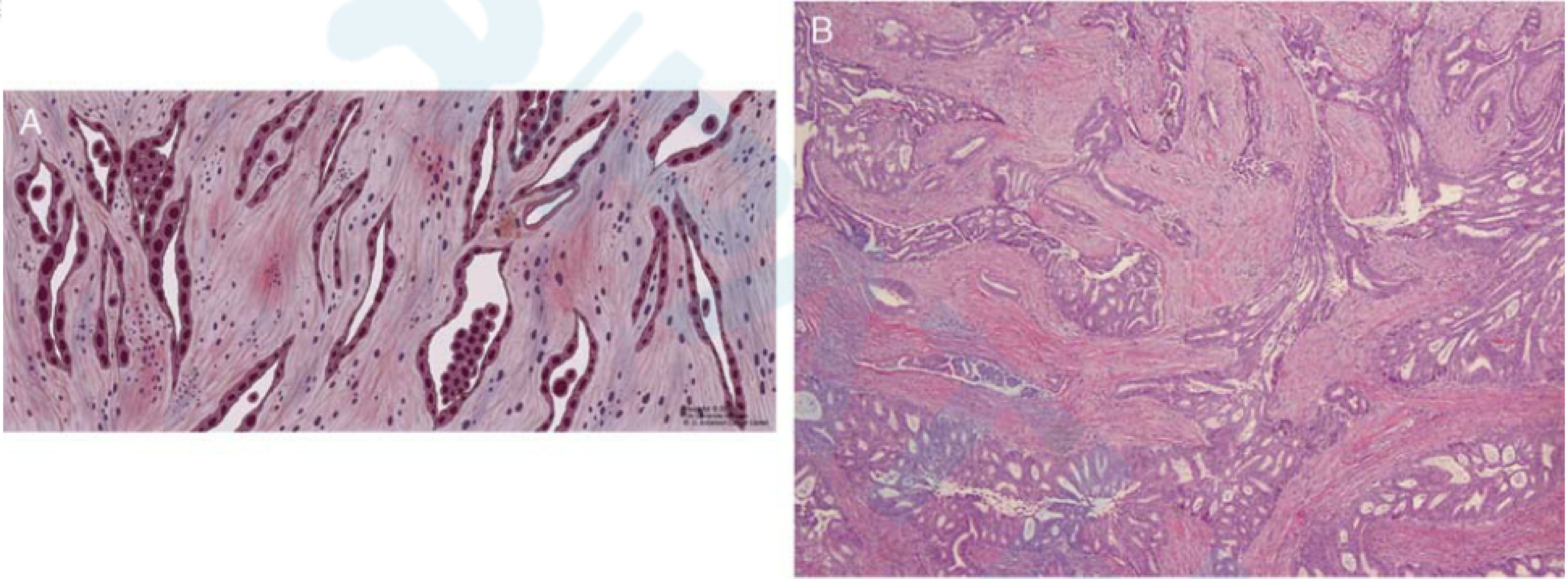
International Journal of Gynecological Pathology 32:592–601

Pattern B



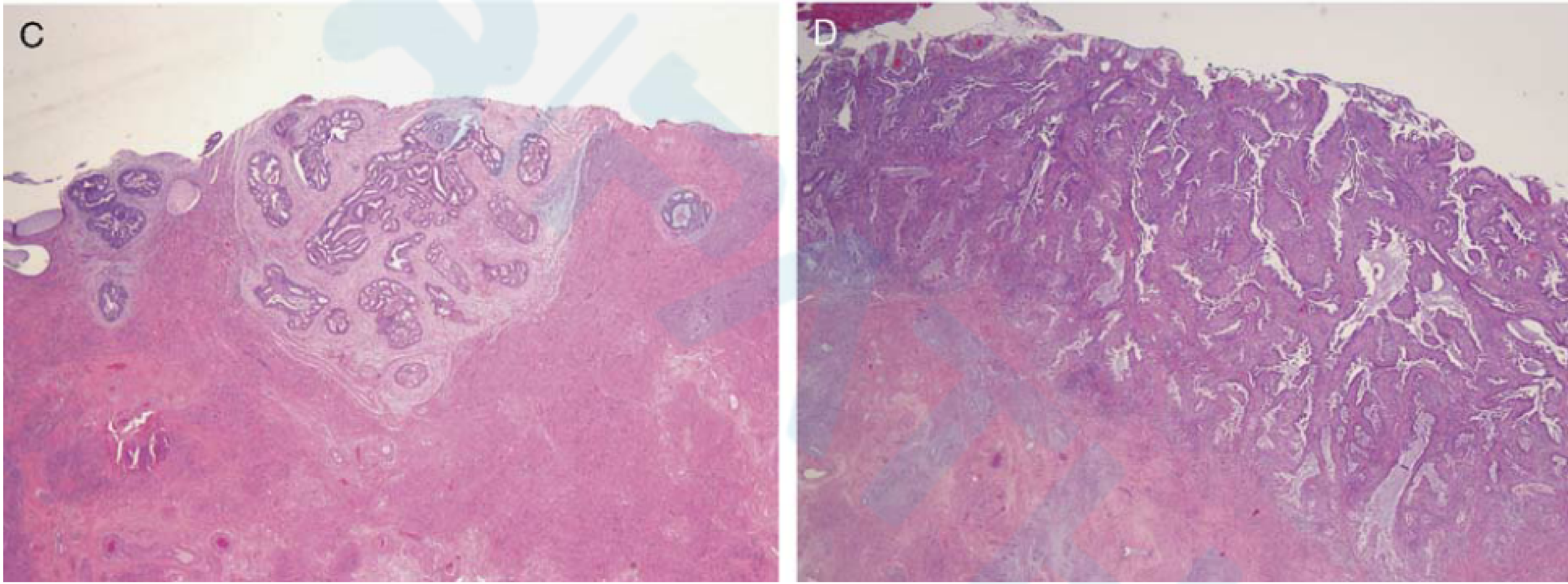
International Journal of Gynecological Pathology 32:592–601

Pattern C



International Journal of Gynecological Pathology 32:592–601

Pattern C



International Journal of Gynecological Pathology 32:592–601

TABLE 3. *Histologic features encountered in Pattern A in comparison with Patterns B and C*

Histologic features	Pattern A	Pattern B	Pattern C
Tumor differentiation (n = 338)			
Well	43 (58.9%)	39 (43.3%)	54 (28.6%)
Moderate	30 (41.1%)	47 (52.2%)	114 (60.3%)
Poor	0 (0%)	4 (4.5%)	21 (11.1%)
Tumor depth of invasion (n = 335)			
≤ 3 mm	34 (46.6%)	31 (34.5%)	20 (10.6%)
>3–≤ 5 mm	19 (26%)	38 (42.2%)	29 (15.3%)
>5 mm	20 (27.4%)	21 (23.3%)	140 (74.1%)
Lymph-vascular invasion	0/73 (0%)	24/90 (26.6%)	117/189 (61.9%)
Tumor size (mm)			
Range (mean)	2.5–42 (13.5)	0.7–65 (15.9)	1.2–87.5 (23.7)
Tumor thickness (mm)			
Range (mean)	1–19 (5.7)	1–63 (7.5)	0.7–40 (11.4)
Horizontal spread (mm)			
Range (mean)	1.5–20 (8.6)	2–30 (12.64)	1.2–30 (16.3)

Tumor size: Gross or clinical or #sections × 2.5 mm.

Tumor DOI: $P<0.05$ comparing Pattern A with B/C; $P = 0.587$ comparing Pattern A with B; $P<0.05$ comparing Pattern A with C.

Lymph-vascular invasion: $P<0.05$ comparing Pattern A with B/C; $P<0.05$ comparing Pattern A with B; $P<0.05$ comparing Pattern A with C.

Tumor size: $P<0.05$ comparing Pattern A with B/C; $P = 0.173$ comparing Pattern A with B; $P<0.05$ comparing Pattern A with C.

Horizontal spread: $P<0.05$ comparing Pattern A with B/C; $P<0.05$ comparing Pattern A with B; $P<0.05$ comparing Pattern A with C.

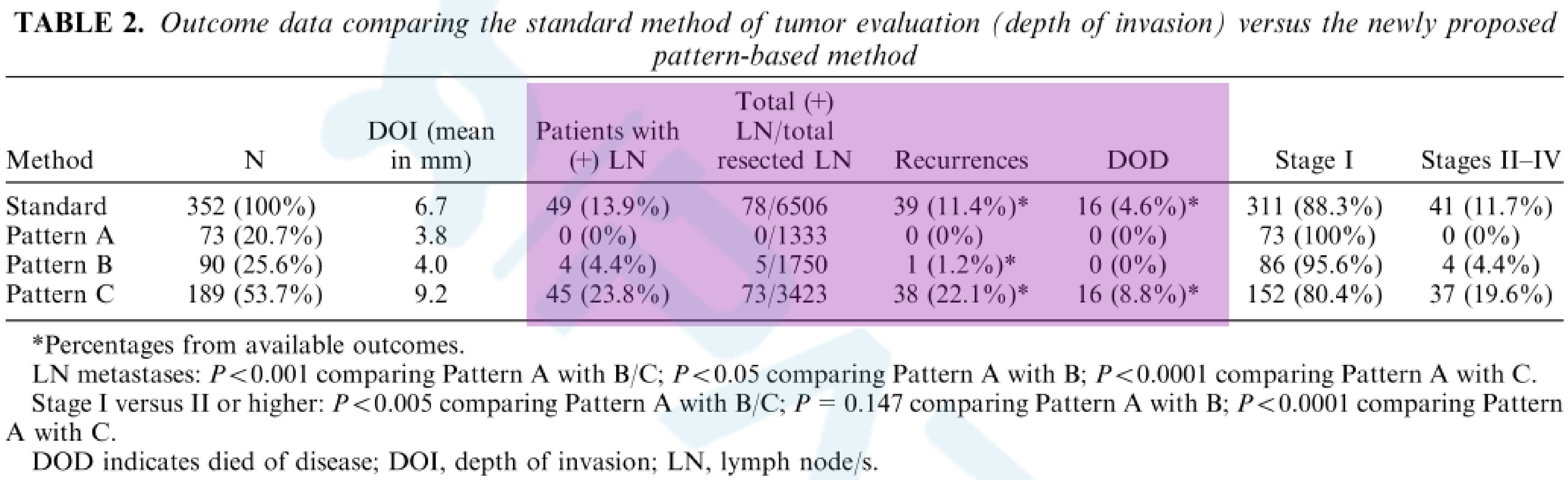


TABLE 2. *Outcome data comparing the standard method of tumor evaluation (depth of invasion) versus the newly proposed pattern-based method*

Method	N	DOI (mean in mm)	Patients with (+) LN	Total (+) LN/total resected LN	Recurrences	DOD	Stage I	Stages II–IV
Standard	352 (100%)	6.7	49 (13.9%)	78/6506	39 (11.4%)*	16 (4.6%)*	311 (88.3%)	41 (11.7%)
Pattern A	73 (20.7%)	3.8	0 (0%)	0/1333	0 (0%)	0 (0%)	73 (100%)	0 (0%)
Pattern B	90 (25.6%)	4.0	4 (4.4%)	5/1750	1 (1.2%)*	0 (0%)	86 (95.6%)	4 (4.4%)
Pattern C	189 (53.7%)	9.2	45 (23.8%)	73/3423	38 (22.1%)*	16 (8.8%)*	152 (80.4%)	37 (19.6%)

*Percentages from available outcomes.

LN metastases: $P<0.001$ comparing Pattern A with B/C; $P<0.05$ comparing Pattern A with B; $P<0.0001$ comparing Pattern A with C.

Stage I versus II or higher: $P<0.005$ comparing Pattern A with B/C; $P = 0.147$ comparing Pattern A with B; $P<0.0001$ comparing Pattern A with C.

DOD indicates died of disease; DOI, depth of invasion; LN, lymph node/s.

经统计分析，A型、B型和C型在淋巴结转移、复发、病死率、临床分期等之间存在显著差异。

A型宫颈腺癌患者在明确手术时不需要淋巴结切除，预后良好。
B型患者很少出现淋巴结转移和/或复发；
C型患者需要积极治疗，因为23.8%的患者有淋巴结转移。

在实践中应用了PBCS分类系统后发现以下问题：

- 对于识别B型浸润模式的病例较困难
- 易把A型升级为B型
- PBCS分类在活检标本中应用受到限制

因此需要改良PBCS的标准，将有助于更准确的分类，从而提高预后价值和治疗计划。

目的

评估切除标本中宫颈腺癌的组织学特征，同时有足够的上皮下间质以确定侵袭模式

↓

将活检标本的组织学表现与相应切除标本的组织学表现相关联

↓

在宫颈活检标本中确定能够预测肿瘤行为的组织学特征

↓

避免需要更侵袭性的诊断程序，并为最佳的手术治疗计划提供线索

1

MATERIALS AND METHODS

Case Selection

- 诊断为常见类型浸润性宫颈腺癌，除外非HPV相关的浸润性腺癌类型以及原位腺癌（AIS）的病例
- 切除标本包括子宫切除术、冷
阴性
- 切除前的活检标本的组织学特
浸润性肿瘤结构的标本才可被纳入PBCS的评估中
- PBCS需要阴性切缘来进行可靠的侵袭模式分类，因为本文大多数活检标本均有阳性切缘，在我们对活检的评估中未应用这一标准。对活检标本的评估仅基于其中的肿瘤和肿瘤周围的间质

A型浸润性肿瘤与AIS的不同之处在于，A型浸润：
（1）由具有推挤型或扩张型浸润的密集腺体组成；
（2）可能有结构改变，包括乳头状或筛状腺体内生长
；
（3）显示腺体延伸超过正常腺体深度。

Case Selection

2007年至2018年间，从Parkland Health and Hospital System和Clements University Hospital中挑选出来179例宫颈腺癌患者，并筛选出71例符合本研究的要求。

由5位妇科病理教授参照PBCS对所有病例进行评估分类

统计分析

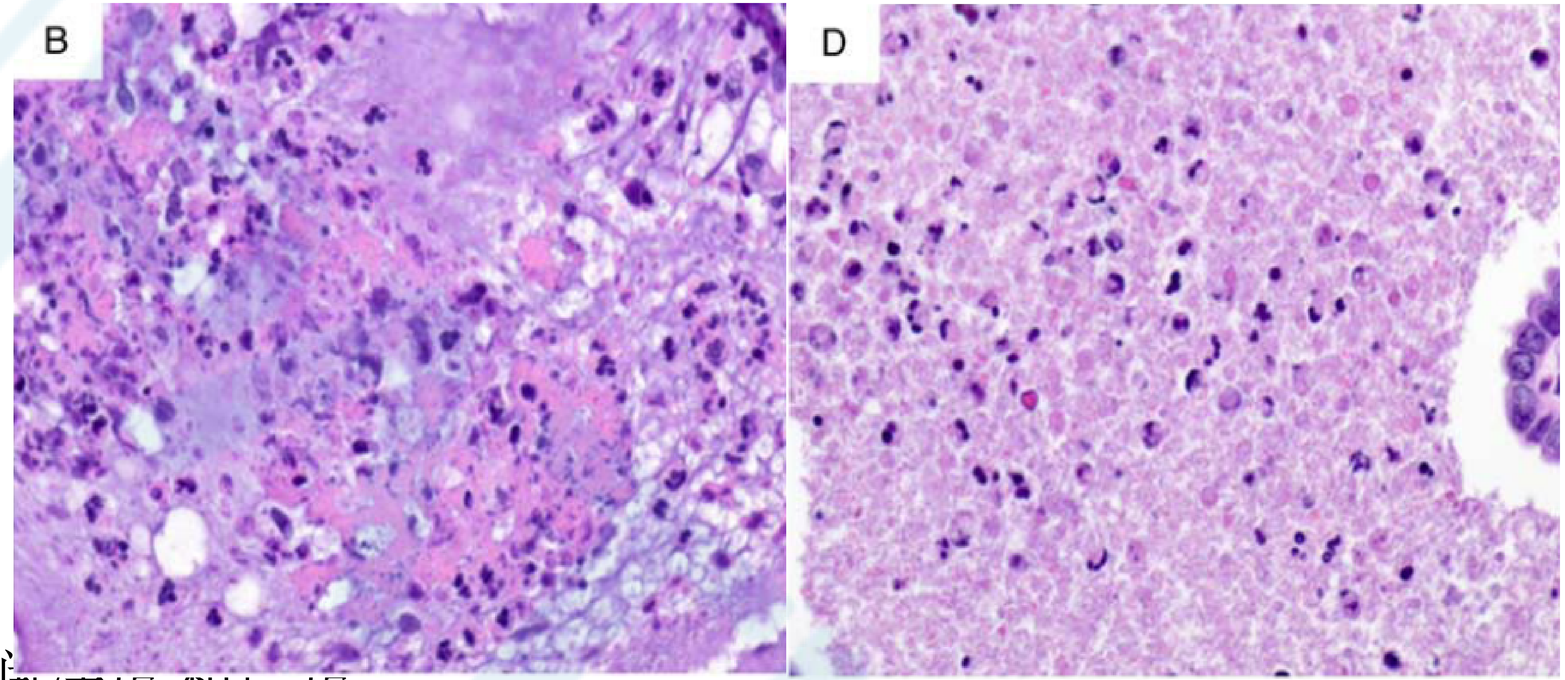
临床病理资料包括患者年龄、手术类型、脉管侵犯、淋巴结转移等

Evaluation of Histologic Features

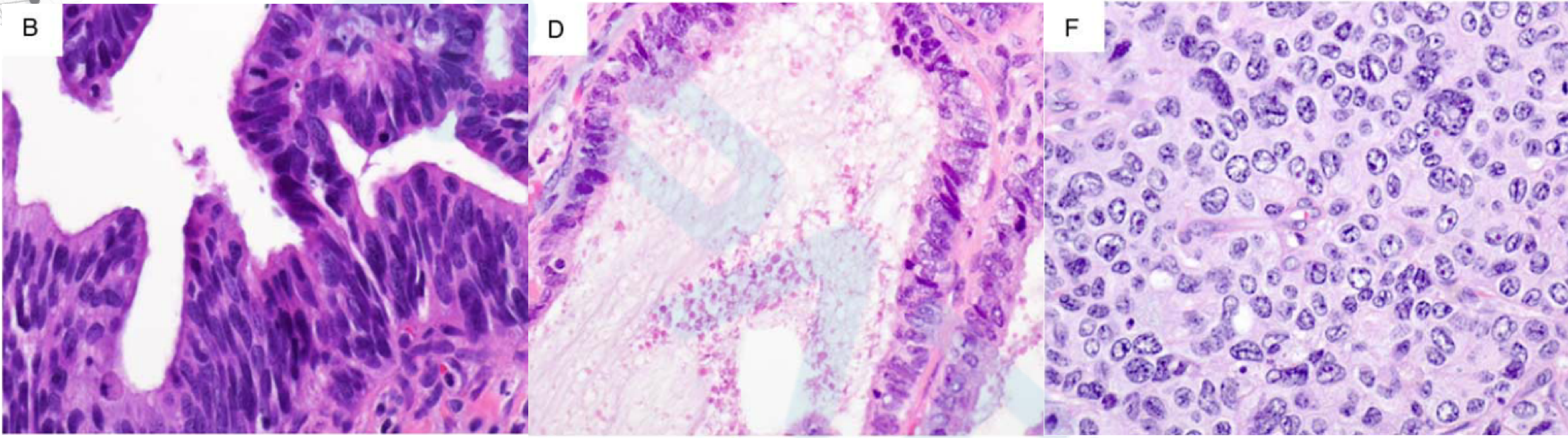
1. patterns A： well-formed glands with rounded contours
2. patterns B： focal destructive stromal invasion arising from pattern A glands or positive for LVI
3. patterns C： diffuse destructive stromal invasion, con-fluent growth filling a ×4 field (5.5 mm), or a solid poorly differentiated component (architecturally high grade), with or without LVI

在所有标本中，还评估了以下的组织学特征：

- 管腔内坏死/肿瘤碎片
- 核分级
- 促结缔组织增生
- 破坏性浸润
- LVI
- 慢性炎症程度



在切除标本中，还评估了浸润深度和广度



1级：均匀、细长、深染的细胞核，染色质较深，无明显的核仁
3级：核膜不规则、核增大，具有多形性、染色质粗糙

PATH

2

RESULTS

RESULTS

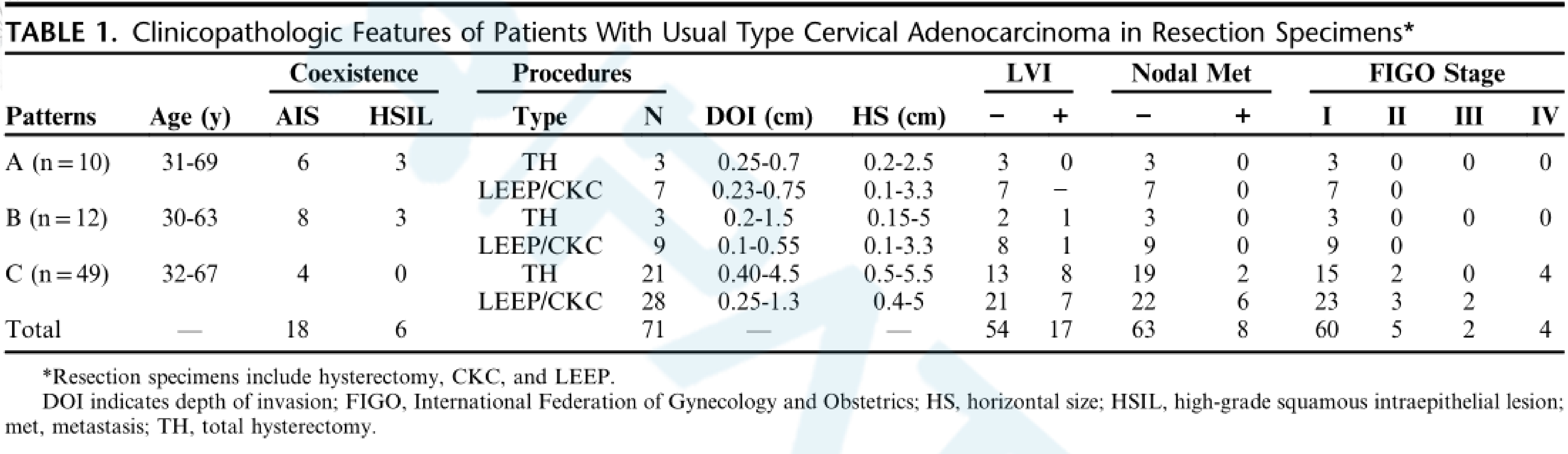


TABLE 1. Clinicopathologic Features of Patients With Usual Type Cervical Adenocarcinoma in Resection Specimens*

		Coexistence		Procedures				LVI		Nodal Met		FIGO Stage			
Patterns	Age (y)	AIS	HSIL	Type	N	DOI (cm)	HS (cm)	−	+	−	+	I	II	III	IV
A (n = 10)	31-69	6	3	TH	3	0.25-0.7	0.2-2.5	3	0	3	0	3	0	0	0
				LEEP/CKC	7	0.23-0.75	0.1-3.3	7	−	7	0	7	0		
B (n = 12)	30-63	8	3	TH	3	0.2-1.5	0.15-5	2	1	3	0	3	0	0	0
				LEEP/CKC	9	0.1-0.55	0.1-3.3	8	1	9	0	9	0		
C (n = 49)	32-67	4	0	TH	21	0.40-4.5	0.5-5.5	13	8	19	2	15	2	0	4
				LEEP/CKC	28	0.25-1.3	0.4-5	21	7	22	6	23	3	2	
Total	—	18	6		71	—	—	54	17	63	8	60	5	2	4

*Resection specimens include hysterectomy, CKC, and LEEP.

DOI indicates depth of invasion; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HS, horizontal size; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; met, metastasis; TH, total hysterectomy.

本文对71例常见宫颈腺癌进行了病理分析。

- 患者年龄31～69岁，平均46岁。
- 子宫切除术（n=27）、CKC（n=26）和LEEP（n=18）
- 17例LVI，8例淋巴结转移
- 60例（84%）为Ⅰ期疾病，5例（7%）为Ⅱ期，2例（3%）为Ⅲ期，4例（6%）为Ⅳ期
- AIS和高级别鳞状上皮内病变分别与浸润性腺癌并存18例和6例
- 其中32例有相应的宫颈活检可供回顾和对比

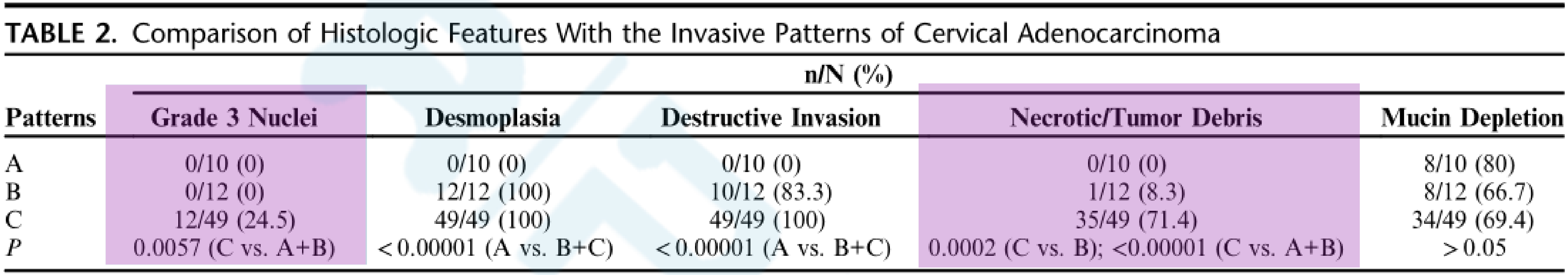


TABLE 2. Comparison of Histologic Features With the Invasive Patterns of Cervical Adenocarcinoma

Patterns	Grade 3 Nuclei	Desmoplasia	Destructive Invasion	Necrotic/Tumor Debris	Mucin Depletion
	n/N (%)				
A	0/10 (0)	0/10 (0)	0/10 (0)	0/10 (0)	8/10 (80)
B	0/12 (0)	12/12 (100)	10/12 (83.3)	1/12 (8.3)	8/12 (66.7)
C	12/49 (24.5)	49/49 (100)	49/49 (100)	35/49 (71.4)	34/49 (69.4)
P	0.0057 (C vs. A+B)	<0.00001 (A vs. B+C)	<0.00001 (A vs. B+C)	0.0002 (C vs. B); <0.00001 (C vs. A+B)	>0.05

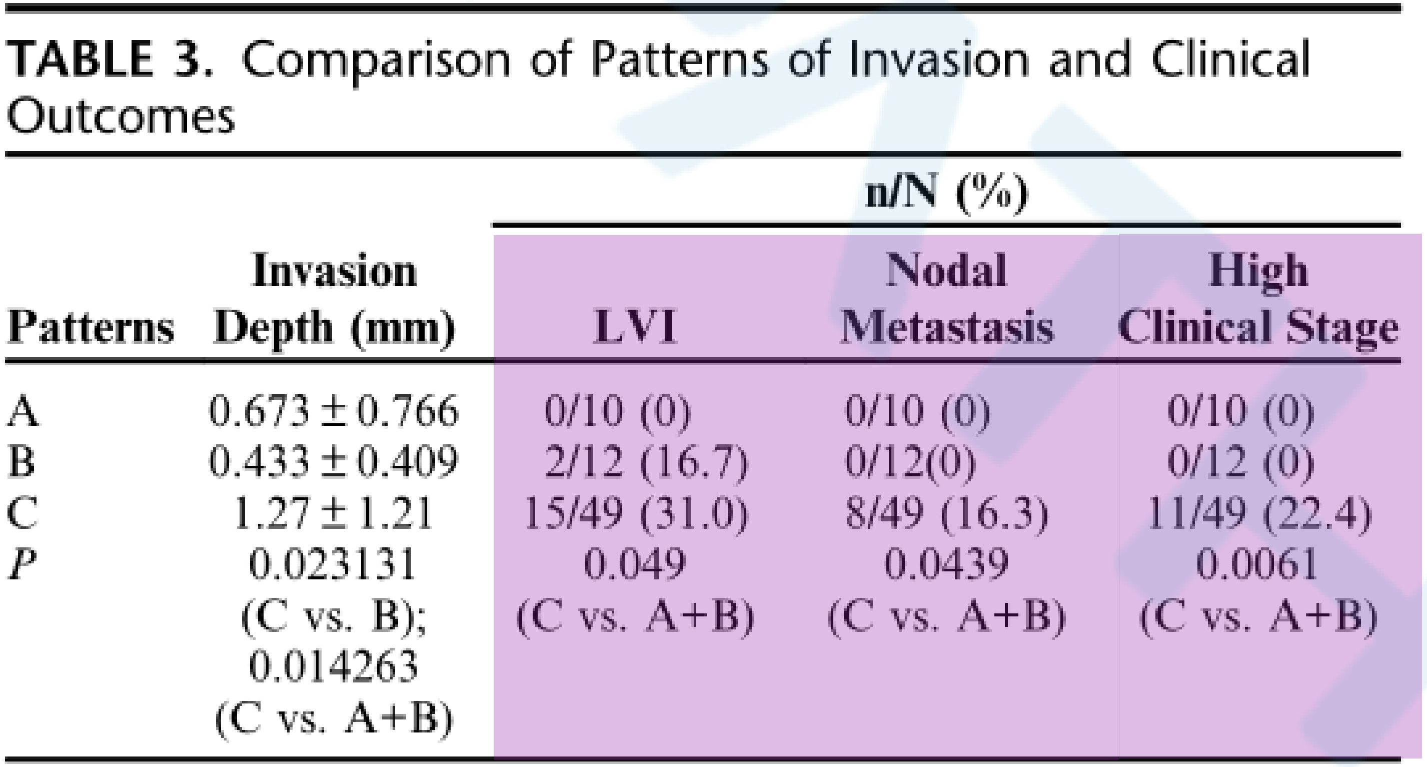


TABLE 3. Comparison of Patterns of Invasion and Clinical Outcomes

Patterns	Invasion Depth (mm)	LVI	Nodal Metastasis	High Clinical Stage
		n/N (%)		
A	0.673 ± 0.766	0/10 (0)	0/10 (0)	0/10 (0)
B	0.433 ± 0.409	2/12 (16.7)	0/12(0)	0/12 (0)
C	1.27 ± 1.21	15/49 (31.0)	8/49 (16.3)	11/49 (22.4)
P	0.023131 (C vs. B); 0.014263 (C vs. A+B)	0.049 (C vs. A+B)	0.0439 (C vs. A+B)	0.0061 (C vs. A+B)

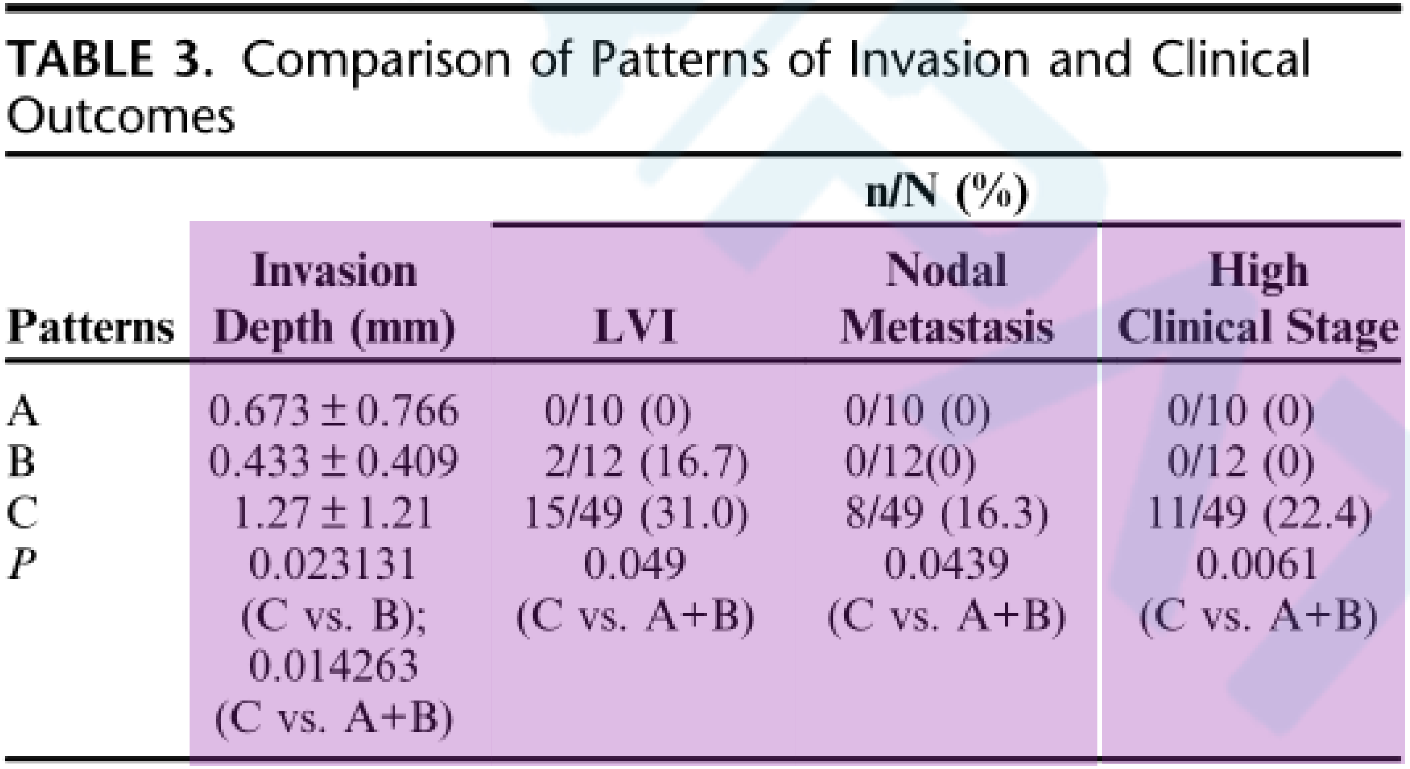


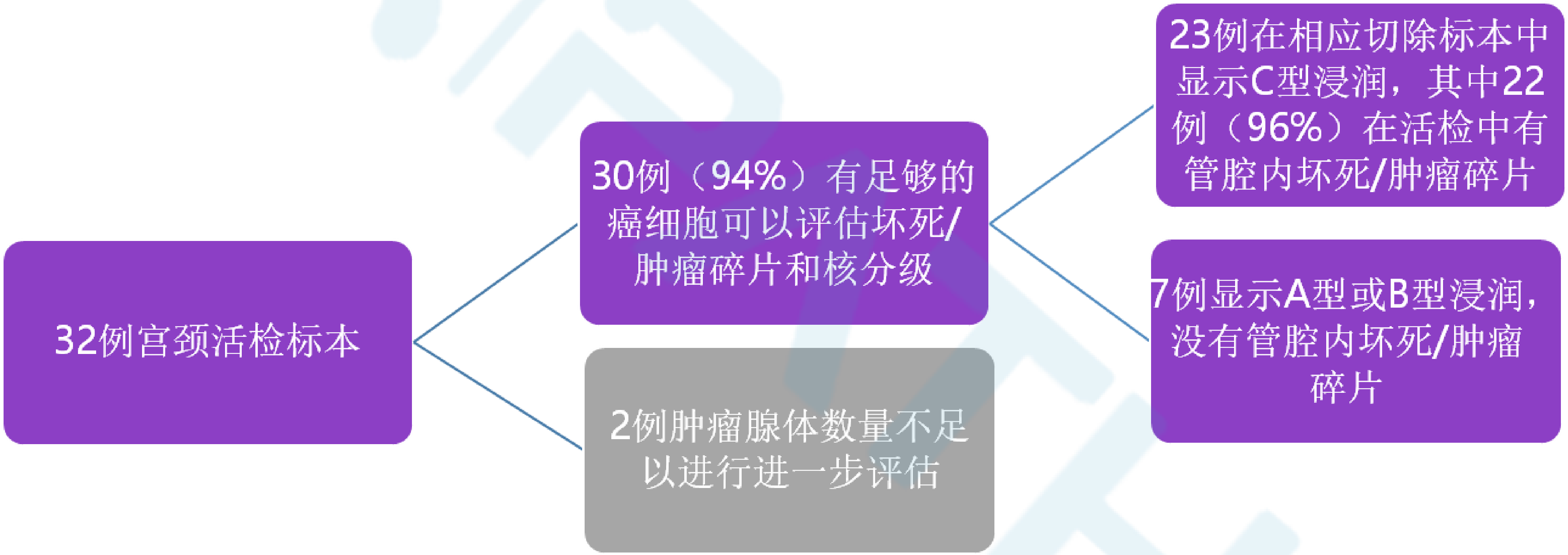
TABLE 3. Comparison of Patterns of Invasion and Clinical Outcomes

Patterns	Invasion Depth (mm)	LVI	Nodal Metastasis	High Clinical Stage
		n/N (%)		
A	0.673 ± 0.766	0/10 (0)	0/10 (0)	0/10 (0)
B	0.433 ± 0.409	2/12 (16.7)	0/12(0)	0/12 (0)
C	1.27 ± 1.21	15/49 (31.0)	8/49 (16.3)	11/49 (22.4)
P	0.023131 (C vs. B); 0.014263 (C vs. A+B)	0.049 (C vs. A+B)	0.0439 (C vs. A+B)	0.0061 (C vs. A+B)

- 17例发现LVI，其中3例（18%）有3级核，13例（76%）有管腔内坏死/肿瘤碎片，包括 LVI阳性B型病例。
- 8例淋巴结转移均为C型， 3例（38%）有3级核，6例（75%）有管腔内坏死/肿瘤碎片。
- 较深的间质浸润和较高的病理分期在C型中比在B型和A型中更常见

尽管只有16例活检可分为浸润类型，但32例宫颈活检标本中有30例（94%）有足够的癌细胞用于评估坏死/肿瘤碎片和核分级。两个活检标本只含有很少的肿瘤腺体被认为不足以进一步组织学评估，并被排除在外。在30例活检中，有足够的癌细胞可以评估坏死/肿瘤碎片和核分级，其中23例在成对的切除标本上显示C型浸润；其中22例C型（96%）在活检中有坏死/肿瘤碎片。相比之下，7个A型或B型肿瘤没有管腔内坏死/肿瘤碎片。

71例患者中，32例在手术前做了宫颈活检。PBCS标准仅成功地应用于16例（50%）活检标本，其中A型1例（6%），B型4例（25%），C型11例（69%）。



32例宫颈活检标本

30例（94%）有足够的癌细胞可以评估坏死/肿瘤碎片和核分级

2例肿瘤腺体数量不足以进行进一步评估

23例在相应切除标本中显示C型浸润，其中22例（96%）在活检中有管腔内坏死/肿瘤碎片

7例显示A型或B型浸润，没有管腔内坏死/肿瘤碎片

3

DISCUSSION

DISCUSSION

讨论1：目前PBCS尚不完善

✓目前，浸润深度是决定临床处理的主要病理参数之一。且以往的研究表明浸润深度的测量具有很高的重复性，作者推荐可以把浸润深度作为临床行为的一个预测因子来补充。

✓先前的研究已经证明，导致观察者间重复性降低的主要原因包括未能确定B型侵犯的病例，PBCS中添加进一步的组织学参数可提高其对淋巴结状态和患者治疗的预测价值。

DISCUSSION

讨论2：将肿瘤腔内坏死/肿瘤碎片和核分级这两种组织学特征纳入宫颈腺癌的评估中，对提高我们对肿瘤行为的预测具有重要价值。

✓虽然单纯的炎性碎片在良性和恶性宫颈组织中都很常见，但肿瘤性坏死和3级细胞核在本研究中主要在C型中被发现。肿瘤性坏死与脉管侵犯、淋巴结转移和较高肿瘤分期的风险增加呈正相关。

✓本文已经证明，肿瘤腔内坏死/肿瘤碎片和核分级与浸润模式C、LVI和更高肿瘤分期有显著相关性，可反映肿瘤生物学特性，并具有预后意义。

DISCUSSION

讨论3：肿瘤腔内坏死/肿瘤碎片和核分级这两种组织学特征也可用于对活检标本的评估

✓在大多数情况下，由于样本大小和样本碎片有限等因素，活检样本不足以诊断侵袭模式。本研究中只有50%的活检足以进行模式评估，因此根据目前的PBCS，应用于较大的完整活检标本和切除标本的预测值很高，但很难应用于小型活检。

✓在本研究中，将活检结果与随后的切除标本关联对比后，证明肿瘤腔内坏死/肿瘤碎片和核分级这两种组织学特征在大多数活检标本中是可识别的。

谢谢！

2020.03.16