

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.024

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.024>

以浸润模式为基础的新的风险分层体系在宫颈 HPV 相关性腺癌中的应用

王志强, 何春燕, 张宽根, 张晶, 詹阳, 支文雪, 于海云, 金玉兰

(首都医科大学附属北京妇产医院病理科, 北京 100006)

[摘要] 目的: 探讨以浸润模式为基础的新的风险分层体系在宫颈HPV相关性腺癌中的应用及临床意义。方法: 收集首都医科大学附属北京妇产医院2016年6月至2019年11月诊断的宫颈腺癌病例。经过筛选, 共入组54例HPV相关性腺癌。采用以Silva分型为基础的新的风险分层体系, 将54例HPV相关性腺癌分为Pattern A、Pattern B和Pattern C三种亚型, 并分析各亚型的临床病理特征。结果: 在54例宫颈HPV相关性腺癌中, Pattern A 17例(31.5%), Pattern B 10例(18.5%), Pattern C 27例(50.0%)。17例Pattern A均为I期, 所有病例未见淋巴管脉管间隙浸润(lymphatic vascular space invasion, LVSI)及淋巴结转移, 10例Pattern B均为I期, 1例可见LVSI, 所有病例未见淋巴结转移。27例Pattern C包括I期15例、II期6例、III期6例, 10例(37.0%)可见LVSI, 6例伴有淋巴结转移。54例HPVA患者的FIGO分期与各Pattern分型的差异具有统计学意义($\chi^2=15.172$, $P<0.001$)。在浸润深度方面, Pattern A和Pattern C的差异有统计学意义($\chi^2=9.279$, $P=0.005$)。在LVSI方面, Pattern A和Pattern C的差异有统计学意义($\chi^2=17.443$, $P<0.001$)。在淋巴结转移率方面, Pattern A和Pattern C的差异有统计学意义($\chi^2=10.004$, $P=0.002$)。结论: 以浸润模式为基础的新的风险分层体系应用到HPVA的病理诊断中, 提高了早期HPVA诊断的一致性, 可以很好地分流早期HPVA患者。Pattern A很少有淋巴结转移, 可以采取更加保守的治疗, 免于盆腔淋巴结清扫术, 提高生活质量。Pattern C需要采取更加积极的治疗。Pattern B的治疗选择还需更进一步的研究。与FIGO分期相比, 以浸润模式为基础的新的风险分层体系, 能够更加个体化地指导HPV, 尤其是Pattern A相关性腺癌患者的治疗。

[关键词] 宫颈肿瘤; 腺癌; HPV; Pattern分型; 临床意义

Application of a new risk stratification system based on infiltration pattern in cervical HPV related adenocarcinoma

WANG Zhiqiang, HE Chunyan, ZHANG Kuangen, ZHANG Jing, ZHAN Yang, ZHI Wenxue, YU Haiyun, JIN Yulan

(Department of Pathology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract **Objective:** To explore the application and clinical significance of a new risk stratification system based on infiltration pattern in cervical HPV related adenocarcinoma. **Methods:** Cases of cervical adenocarcinoma

收稿日期 (Date of reception): 2021-01-24

通信作者 (Corresponding author): 金玉兰, Email: 74000100@ccmu.edu.cn

diagnosed in Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University from June 2016 to November 2019 were collected. After screening, 54 patients with HPV related adenocarcinoma were enrolled. According to a new risk stratification system based on the Silva classification, the 54 patients with HPV related adenocarcinoma were divided into Pattern A, Pattern B and Pattern C, and their clinicopathological characteristics were analyzed. **Results:** Among 54 patients with HPV related adenocarcinoma, 17 patients were Pattern A (31.5%), 10 patients were Pattern B (18.5%), 27 patients were Pattern C (50.0%); 17 patients with Pattern A were all stage I. No lymphatic vascular space infiltration (LVSI) or lymph node metastasis was found in all patients; 10 patients with Pattern B were all stage I. LVSI was found in 1 patient, and no lymph node metastasis was found in all patients; 27 patients with Pattern C included 15 patients in stage I, 6 patients in stage II and 6 patients in stage III. LVSI was found in 10 patients (37.0%) and lymph node metastasis in 6 patients. There was significant difference between FIGO stage and pattern typing in 54 patients with HPV related adenocarcinoma ($\chi^2=15.172, P<0.001$). In depth of invasion, Pattern A and C were significantly different ($\chi^2=9.279, P=0.005$). In LVSI, the difference between Pattern A and C was statistically significant ($\chi^2=17.443, P<0.001$). In lymph node metastasis rate, Pattern A and Pattern C were significantly different ($\chi^2=10.004, P=0.002$). **Conclusion:** The new risk stratification system based on infiltration model can be applied to the pathological diagnosis of HPV related adenocarcinoma, improve the consistency of early diagnosis of HPV related adenocarcinoma, and can well shunt early HPV related adenocarcinoma patients. Pattern A has little lymph node metastasis, so it can take more conservative treatment, avoid pelvic lymphadenectomy, and improve the quality of life. Pattern C needs to be treated more actively. The treatment choice of Pattern B needs further study. In general, compared with FIGO stage, especially Pattern A, the new risk stratification system based on infiltration pattern can be more individualized to guide the treatment of HPV related adenocarcinoma patients.

Keywords cervical cancer; adenocarcinoma; HPV; pattern typing; clinical significance

当前, 宫颈腺癌的管理及治疗主要依据国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)2018版分期。对于IA2期的患者, 也就是浸润深度>3 mm, 不论是否有淋巴管脉管间隙浸润(lymphatic vascular space invasion, LVSI), 如果不考虑生育需求, 都会行根治性子宫切除术及盆腔淋巴清扫术^[1]。在早期的宫颈腺癌患者中, FIGO分期主要依据的是宫颈间质的浸润深度^[1]。宫颈原位腺癌和早期浸润性腺癌的鉴别诊断以及早期宫颈腺癌的浸润深度的精确测量是宫颈腺癌中的2个诊断难点。这是因为在宫颈浅表间质中本身就存在正常的宫颈固有腺体或腺体隐窝, 如果从表面开始测量, 往往测的是肿瘤的厚度, 而非真正的浸润深度, 如果从原位腺癌的基底膜开始测量, 又很难明确哪个是真正的原位腺癌, 因此很难找到一个公认测量基线或基准点^[2]。因此实际测量的深度可能会大于真正浸润的深度, 从而导致一部分患者被分入较高的分期, 而接受不必要的盆腔淋巴清扫术。但是I期宫颈腺癌的患者淋巴结转移率极低, 很多此期患者可能接受了不必要的淋巴清扫术, 降

低了患者的生活质量^[3-4]。

为弥补以上不足, 2013年, Silva教授及其团队提出一种全新的宫颈腺癌三层风险分层系统。此分类体系主要依据的是宫颈浸润性腺癌的生长模式和LVSI, 而不考虑浸润深度及细胞核的分级, 分为Pattern A、Pattern B和Pattern C三种亚型^[5]。2016年, Roma等^[6]又对此分层体系进行了完善及补充。此分类系统能够更好地对宫颈腺癌患者的预后进行预测。为进一步分析与拓展Silva Pattern分型系统在宫颈腺癌的病理诊断和临床预后判断中的应用价值, 本研究对首都医科大学附属北京妇产医院2016年至2019年诊断和治疗的宫颈腺癌患者进行了回顾性分析, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

查阅首都医科大学附属北京妇产医院临床档案材料, 收集2016年6月至2019年11月诊断的宫颈腺癌患者资料, 满足以下入组标准: 1)标本类型

为全子宫切除加盆腔淋巴结清扫术标本; 2) 病理诊断为宫颈原发的浸润性腺癌。

1.2 病理检查

由2位高级职称的病理诊断医师对初筛的109例宫颈腺癌患者的病理切片进行独立阅片, 并根据国际宫颈腺癌机构(Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification, IECC)宫颈腺癌新分类系统对其进行了重新分类。此分类系统主要依据病因学, 同时参考形态学特征, 根据是否感染人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)将宫颈腺癌分为HPV相关腺癌(HPV-associated adenocarcinoma, HPVA)和HPV不相关腺癌(non-HPV-associated adenocarcinoma, NHPVA)两大类。根据形态学特点, 将HPVA分为以下几种亚型: 普通型、绒毛管状型黏液性癌, 非特殊型黏液性癌, 肠型黏液性癌, 印戒细胞型、浸润性复层产黏液的癌(invasive stratified mucin-producing carcinoma, ISMC)。将NHPVA又分为以下几种亚型: 胃型、透明细胞型、中肾管型、子宫内膜样型、浆液性^[7-9]。经过病理医师重新阅片后, 两者完全一致者共计79例。其中HPVA 54例, NHPVA 25例, HPVA包括: 普通型40例, ISMC 8例, 绒毛管状型2例, 黏液性癌肠型1例, 黏液性癌, 非特殊型3例。NHPVA包括: 胃型16例, 透明细胞型5例, 子宫内膜样型2例, 中肾管型2例, 最终将54例HPVA纳入本研究。

1.3 方法

手术标本均按照病理常规取材规范进行取材, 组织块均经4%中性甲醛溶液固定、脱水、包埋、切片和HE染色, 并在显微镜下观察。

1.4 以浸润模式为基础的宫颈 HPVA 新的风险分层诊断标准

此诊断标准以Silva分型为基础, 依据参考文献[5-6,10-12]制定。主要根据肿瘤的生长方式、肿瘤组织周边的微环境变化及LVS1分为Pattern A、Pattern B和Pattern C三种亚型, 具体分型不考虑宫颈间质的浸润深度。

1.4.1 Pattern A

肿瘤性腺体界限清楚, 轮廓呈圆形, 常呈簇状或小叶状分布(图1、2)。无单个或小簇状肿瘤细胞浸润。无破坏性的间质浸润, 在完整的腺体

或小叶状结构四周可以出现有限的结缔组织增生(图1)。肿瘤完全是外生性生长, 基底部无破坏性间质浸润, 也可定义为A型(图3)。可以出现复杂的腺体结构, 如筛状, 腺腔内乳头(图4、5)。腺体为高-中分化(图1~4), 不能出现分化差的区域, 如肿瘤细胞呈实性, 巢片状。无淋巴管血管间隙浸润。Pattern A与肿瘤的浸润深度及肿瘤性腺体与宫颈厚壁血管的毗邻关系无关(图1)。

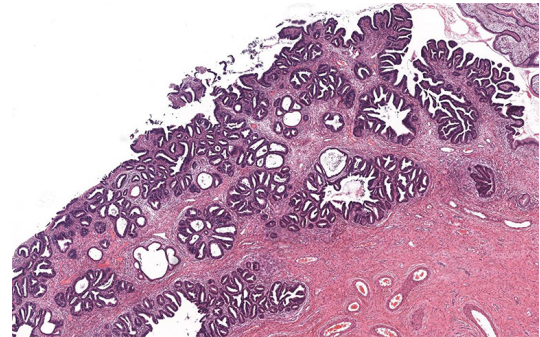


图1 Pattern A HPVA普通型: 肿瘤性腺体呈小叶状分布, 部分腺体邻近宫颈厚壁小血管, 轻度增生的结缔组织完整围绕整个小叶结构(HE, ×40)

Figure 1 Pattern A HPVA usual type: neoplastic glands are lobular distribution, part of the glands adjacent to the cervical thick walled small vessels, connective tissues with mild hyperplasia complete around the entire lobular structure (HE, ×40)

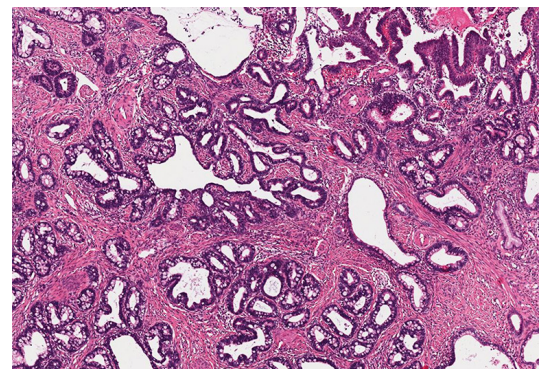


图2 Pattern A HPVA黏液性癌, 肠型, 肿瘤性腺体内可见明显的杯状细胞, 腺体边界清晰, 轮廓圆钝, 不成角(HE, ×100)

Figure 2 Pattern A HPVA mucinous carcinoma, intestinal type, with obvious goblet cells in the neoplastic gland. The gland boundary is clear, the outline is round and blunt, and it is not angular (HE, ×100)

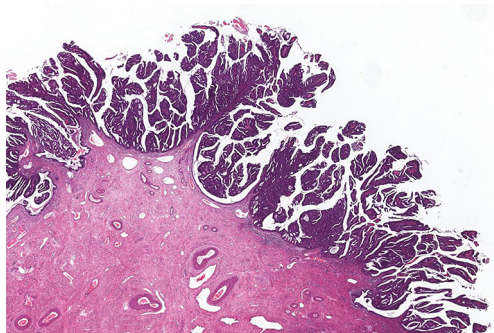


图3 Pattern A HPVVA绒毛管状腺癌, 肿瘤呈外生性生长, 肿瘤性腺体呈绒毛状、管状及乳头状, 与宫颈间质边界清晰, 伴有限的浅表浸润(HE, $\times 40$)

Figure 3 Pattern A HPVVA villoglandular adenocarcinoma. The neoplastic showed ectogenic growth. The neoplastic glands were villous, tubular and papillary, with clear boundary with cervical stroma and limited superficial infiltration (HE, $\times 40$)

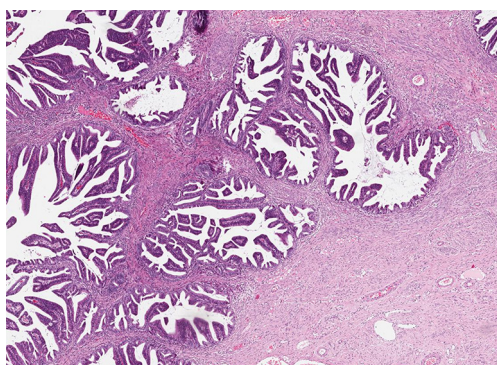


图4 Pattern A HPVVA普通型, 肿瘤性腺体结构复杂, 可见腺腔内乳头(HE, $\times 40$)

Figure 4 Pattern A HPVVA usual type, with neoplastic gland structure complex, visible intraglandular papilla (HE, $\times 40$)

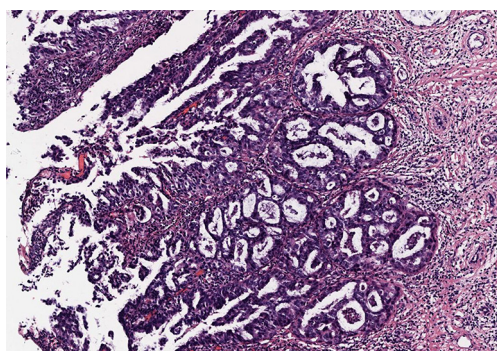


图5 Pattern A HPVVA普通型, 肿瘤性腺体可以呈复杂的筛状结构(HE, $\times 100$)

Figure 5 Pattern A HPVVA usual type, neoplastic glands can take on a complex cribriform architecture (HE, $\times 100$)

1.4.2 Pattern B

在Pattern A样腺体的周边出现局灶的, 小簇状肿瘤细胞浸润(图6)。在Pattern A样腺体的周边也可以出现局限的碎片样腺体的浸润, 周边间质呈疏松、水肿样(图7)。在局限浸润的腺体周边可以出现明显的炎性背景(图8)。早期的破坏性间质浸润的腺体周边也可以出现有限的结缔组织增生(图9)。淋巴管血管间隙浸润可有或无。腺体为高中分化, 不能出现分化差的区域, 如肿瘤细胞呈实性、巢片状。

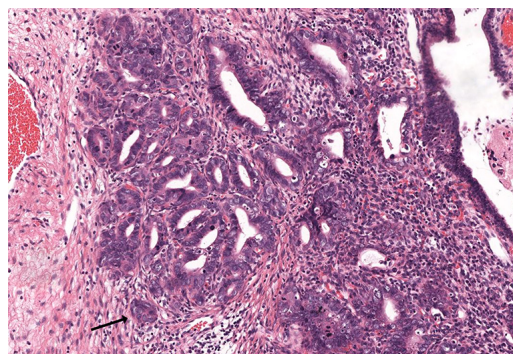


图6 Pattern B HPVVA普通型, 簇状浸润的肿瘤细胞与Pattern A腺体相毗连(箭头所示; HE染色, $\times 100$)

Figure 6 Pattern B HPVVA usual type, cluster infiltrating tumor cells adjacent to pattern a gland, as shown by the arrow (HE, $\times 100$)

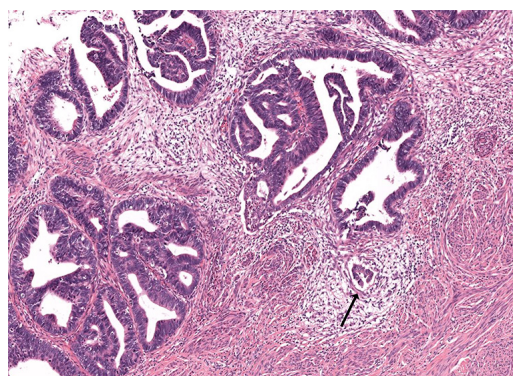


图7 Pattern B HPVVA普通型, 在Pattern A肿瘤性主体的下方, 可见灶状浸润的破碎腺体(箭头所示), 周边间质呈疏松, 水肿样(HE, $\times 100$)

Figure 7 Pattern B HPVVA usual type, beneath the pattern A, focally in-filtrated fragmented glands are seen (indicated by arrows), with loose, edematous surrounding stroma (HE, $\times 100$)

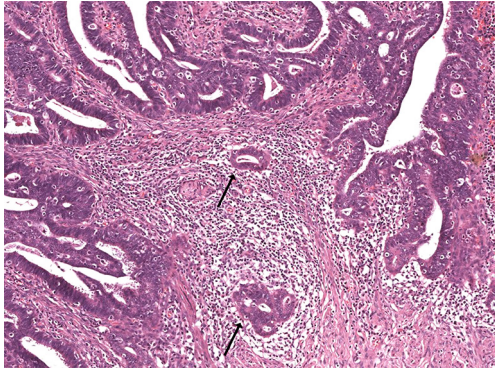


图8 Pattern B HPV A普通型, 在Pattern A肿瘤性主体的下方, 可见单个及小簇状腺体浸润(箭头所示), 周边可见炎症性间质背景(HE, $\times 100$)

Figure 8 Pattern B HPV A usual type, beneath the pattern A, there is infiltration of single and small clusters of glands (indicated by arrows), and an inflammatory stromal background is seen at the periphery (HE, $\times 100$)

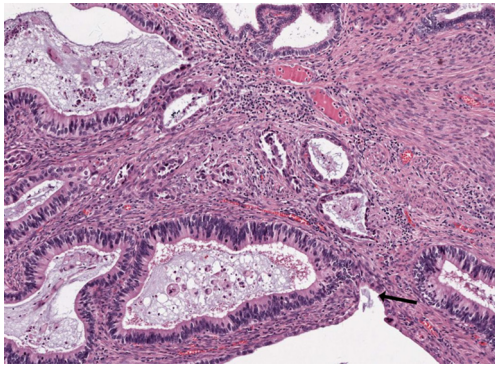


图9 Pattern B HPV A普通型, 在Pattern A腺体的上方, 可见小灶状腺体的间质浸润, 个别腺体轮廓不规则, 成角(箭头所示; HE, $\times 100$)

Figure 9 Pattern B HPV A usual type. Above the pattern A, a small focal interstitial infiltrate of glands is seen with irregular, angulated contours of individual glands (indicated by arrows; HE, $\times 100$)

1.4.3 Pattern C

肿瘤性腺体表现为弥漫的破坏性间质浸润, 周边伴有明显的间质反应, 腺体经常成角或呈开放状, 可以出现淋巴管血管间隙浸润(图10)。肿瘤性腺体呈迷宫样融合性生长, 充满1个4倍镜视野($>5\text{ mm}$), 其内无间质: 腺体, 黏液湖, 乳头(间质仅限于乳头内; 图11)。肿瘤性腺体低分化, 呈实性, 巢片状(结构上高级别), 不用考虑细胞核的

级别, 周边可见淋巴细胞浸润(图12、13)。肿瘤细胞也可以呈微乳头状浸润, 周边可见显著的收缩间隙(图14)。具体Pattern分型的核心诊断要点详见表1^[5-6,10-12]。

1.5 统计学处理

所有计数资料比较采用Pearson卡方检验和Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

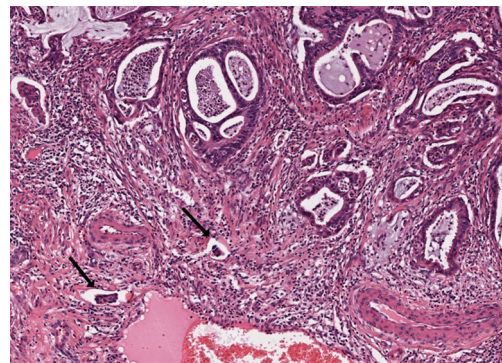


图10 Pattern C HPV A普通型, 肿瘤性腺体呈破坏性的间质浸润, 周边可见间质反应, 局部可见淋巴管血管间隙侵犯(箭头所示; HE, $\times 100$)

Figure 10 Pattern C HPV A usual type, neoplastic gland with destructive stromal infiltration, peripheral visible stromal reaction, local visible lymphovascular space invasion, indicated by arrows (HE, $\times 100$)

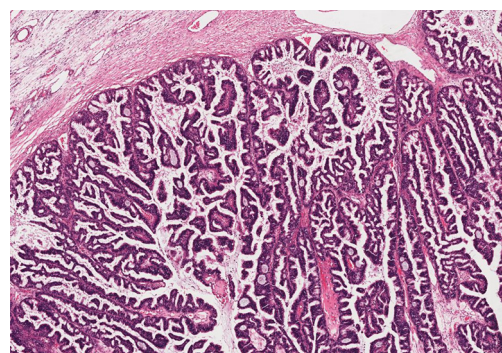


图11 Pattern C HPV A普通型, 肿瘤性腺体呈迷宫样融合性生长, 充满1个4倍镜视野($>5\text{ mm}$), 其内无间质(HE, $\times 100$)

Figure 11 Pattern C HPV A usual type, neoplastic glands grow in a labyrinth like confluent pattern, filling a 4-fold microscopic field ($>5\text{ mm}$) without stroma (HE, $\times 100$)

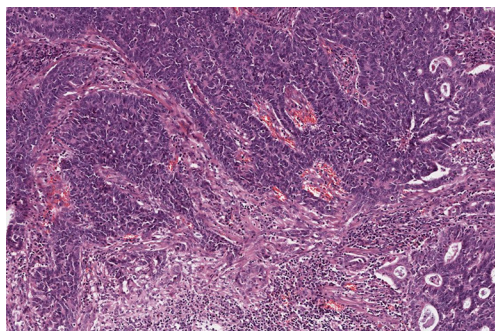


图12 Pattern C HPV A普通型, 肿瘤细胞分化较差, 呈条索及实性片状, 周边可见淋巴细胞浸润(HE, × 40)

Figure 12 Pattern C HPV A usual type with poorly differentiated tumor cells in a cord and solid sheet pattern with lymphocytic infiltration in the periphery (HE, × 40)

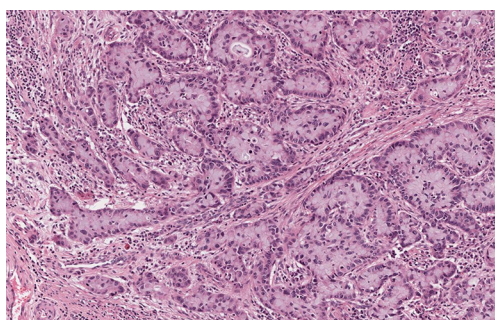


图13 Pattern C HPV A浸润性复层产黏液的癌, 肿瘤细胞呈巢状分布, 含有丰富的细胞内黏液, 呈弥漫的破坏性间质浸润(HE, × 40)

Figure 13 Pattern C HPV A invasive stratified mucin-producing carcinoma with nestlike distribution of tumor cells containing abundant intracellular mucin with diffuse destructive stromal invasion (HE, × 40)

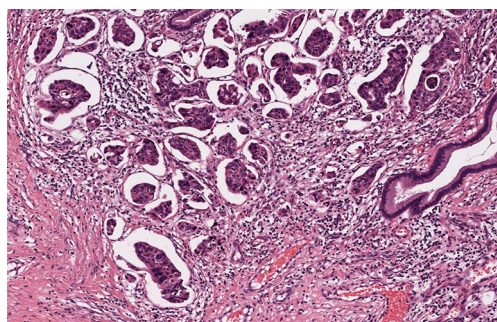


图14 Pattern C HPV A普通型, 肿瘤细胞呈微乳头状浸润, 周边可见收缩间隙(HE, × 100)

Figure 14 Pattern C HPV A usual type, with micropapillary infiltration of tumor cells and constricted gaps visible at the periphery (HE, × 100)

表1 HPV相关性腺癌的新的风险分层系统

Table 1 New risk stratification system for HPV A

Pattern分型	分层诊断标准
Pattern A	界限清楚的腺体, 轮廓呈圆形, 常呈簇状或小叶状分布 无单个或小簇状肿瘤细胞浸润 无破坏性的间质浸润, 在完整的腺体或小叶状结构四周可以出现有限的结缔组织增生 无淋巴管血管间隙浸润 可以出现复杂的腺体结构, 如筛状、腺腔内乳头 肿瘤完全是外生性生长, 基底部无破坏性间质浸润, 也可定义为A型 腺体为高-中分化, 不能出现分化差的区域, 如肿瘤细胞呈实性、巢片状 与肿瘤的浸润深度及与宫颈厚壁血管的比邻关系无关
Pattern B	可以出现来源于Pattern A腺体的局灶的、有限的、早期的破坏性间质浸润(单个、小簇状肿瘤细胞或腺体碎片位于水肿或炎症基质中, 也可以周边出现有限的结缔组织增生) 淋巴管血管间隙浸润可有或无 腺体为高-中分化, 不能出现分化差的区域, 如肿瘤细胞呈实性、巢片状
Pattern C	弥漫的破坏性间质浸润, 弥漫浸润的腺体伴有明显的间质反应, 腺体经常呈开放状、成角或迷宫样 融合性生长, 充满1个4倍镜视野(>5 mm), 其内无间质: 腺体, 黏液湖, 乳头(间质仅限于乳头内) 实性, 低分化的成分(结构上高级别), 不用考虑细胞核的级别 淋巴管血管间隙浸润可有或无

2 结果

2.1 HPV A患者的一般临床资料

54例HPV A患者年龄31~64(平均45)岁, 根据FIGO分期2018版, I期42例(77.8%), 包括: IA1期2例, IA2期1例, IB1期25例, IB2期13例, IB3期1例。II期6例(11.1%), 包括: IIA1期1例,

IIA2期4例, IIB期1例。III期6例(11.1%), 包括: IIIC1期4例, IIIC2期2例。标本类型为全子宫切除加盆腔淋巴结清扫术标本共计54例。病理诊断类型: 54例HPVA病例中, 普通型40例(74.0%), 绒毛管型2例(3.7%), 黏液性癌肠型1例(1.9%), 黏液性癌非特殊型3例(5.6%), 浸润性复层产黏液的癌8例(14.8%)。包括Pattern A 17例(31.5%), Pattern B 10例(18.5%), Pattern C 27例(50.0%), 具体病理各亚型的Pattern分型详见表2。

2.2 HPVVA 患者 Pattern 分型的临床病理特征

2.2.1 Pattern A

根据FIGO分期2018版, 17例Pattern A病例均为I期, 其中IA1期2例, IA2期1例, IB1期9例, IB2期4例, IB3期1例。标本类型: 全子宫切除加盆腔淋巴结清扫术标本17例。病理分级: 高分化4例(23.5%), 中分化13例(76.5%), 低分化0例。

浸润深度: <3 mm者3例(17.7%), 3~<5 mm者

4例(23.5%), ≥ 5 mm者10例(58.8%)。21例均未见淋巴管脉管间隙浸润(表3)。17例患者均进行了盆腔淋巴结清扫术, 共计检出淋巴结425枚, 每例患者检出范围为2~36(中位数25)枚, 所有淋巴结经病理学检查均未见癌转移(表4)。

2.2.2 Pattern B

根据FIGO分期2018版, 10例Pattern B病例均为I期, 其中IA1期0例, IA2期0例, IB1期6例, IB2期4例, IB3期0例。标本类型: 全子宫切除标本10例, 盆腔淋巴结清扫术标本10例。病理分级: 高分化3例(30.0%), 中分化7例(70.0%), 低分化0例。浸润深度: <3 mm者0例, 3~<5 mm者1例(10.0%), ≥ 5 mm者9例(90.0%)。10例Pattern B病例可见1例(10.0%)淋巴管脉管间隙浸润(表3)。10例患者均进行了盆腔淋巴结清扫术, 共计检出淋巴结231枚, 每例患者检出范围为7~42(中位数22.5)枚, 所有淋巴结经病理学检查均未见癌转移(表4)。

表2 宫颈HPV相关性腺癌浸润模式分析

Table 2 Analysis of the invasion pattern of HPVA of the cervix

浸润模式	普通型/ [例(%)]	绒毛管型/ [例(%)]	黏液性癌, 肠型/ [例(%)]	黏液性癌, 非特殊型/ [例(%)]	浸润性复层产黏液的癌/ [例(%)]
Pattern A	13 (24.0)	2 (3.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Pattern B	10 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
Pattern C	17 (31.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	8 (14.8)
合计	40 (74.0)	2 (3.7)	1 (1.9)	3 (5.6)	8 (14.8)

表3 宫颈HPV相关性腺癌不同浸润模式组织学特征分析

Table 3 Analysis of histological features of different patterns of invasion in HPVA of the cervix

组织学特征	Pattern A/[例(%)]	Pattern B/[例(%)]	Pattern C/[例(%)]
肿瘤分化(n=54)			
高	4 (23.5)	3 (30.0)	2 (7.4)
中	13 (76.5)	7 (70.0)	3 (11.1)
低	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (81.5)
肿瘤浸润深度(n=54)			
<3 mm	3 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
3~<5 mm	4 (23.5)	1 (10.0)	1 (3.7)
≥ 5 mm	10 (58.8)	9 (90.0)	26 (96.3)
淋巴管脉管间隙浸润	0/17 (0.0)	1/10 (10.0)	10/27 (37.0)

表4 宫颈HPV相关性腺癌传统FIGO分期与浸润模式分析

Table 4 Comparative analysis between traditional FIGO staging and invasive patterns in HPVA of the cervix

Pattern分型	例数(%)	淋巴结转移/ [例(%)]	淋巴结总数	阳性淋巴结/ [例(%)]	FIGO I/ [例(%)]	FIGO II-IV/ [例(%)]
Pattern A	17 (31.5)	0 (0.0)	425	0 (0.0)	17 (100.0)	0 (0.0)
Pattern B	10 (18.5)	0 (0.0)	231	0 (0.0)	10 (100.0)	0 (0.0)
Pattern C	27 (50.0)	6 (11.1)	733	17 (1.2)	15 (55.6)	12 (44.4)
合计	54 (100.0)	6 (11.1)	1 389	17 (1.2)	42 (77.8)	12 (22.2)

2.2.3 Pattern C

根据FIGO分期2018版, 共27例Pattern C病例, 其中IA1期0例, IA2期0例, IB1期10例, IB2期5例, IB3期0例, IIA1期1例, IIA2期4例, IIB期1例, IIIC1期4例, IIIC2期2例。标本类型: 全子宫切除标本22例, 盆腔淋巴结清扫术标本22例。病理分级: 高分化2例(7.4%), 中分化3例(11.1%), 低分化22例(81.5%)。浸润深度: <3 mm者0例, 3~<5 mm者1例(3.7%), ≥5 mm者26例(96.3%)。27例Pattern C病例可见10例(37.0%)淋巴管脉管间隙浸润(表3)。27例患者均进行了盆腔淋巴结清扫术, 共计检出淋巴结733枚, 每例患者检出范围为4~46(中位数27)枚, 经病理学检查, 其中6例患者伴有淋巴结转移, 所有阳性淋巴结数共计17枚(1.2%, 表4)。

2.3 HPVA 患者 Pattern 分型统计结果

54例HPVA患者的FIGO分期与各Pattern分型的差异具有统计学意义($\chi^2=15.172$, $P<0.001$), Pattern A与Pattern C相比, 差异有统计学意义($\chi^2=8.269$, $P=0.004$); Pattern B与Pattern C相比, 差异有统计学意义($\chi^2=4.706$, $P=0.030$); 相比Pattern C, Pattern A和Pattern B病例均为分期较早病例。关于浸润深度, Pattern A和Pattern B差异无统计学意义($\chi^2=2.689$, $P=0.255$), Pattern A和Pattern C的差异有统计学意义($\chi^2=9.279$, $P=0.005$)。关于淋巴管脉管间隙浸润, Pattern A和Pattern B差异无统计学意义($\chi^2=1.765$, $P=0.370$), Pattern A和Pattern C的差异有统计学意义($\chi^2=17.443$, $P<0.001$)。关于淋巴结转移率, Pattern A和Pattern B转移率均为0, Pattern A和Pattern C的差异有统计学意义($\chi^2=10.004$, $P=0.002$)。

2.4 随访结果

在54例宫颈HPVA患者中, 11例失访。在有随访资料的43例患者中, Pattern A 13例, Pattern B 8例, 均无瘤生存, Pattern C 22例中, 2例复发, 均为盆腔转移, 病例均未死亡。

3 讨论

全世界范围内, 宫颈腺癌的发病率在不断增加, 随着宫颈鳞状细胞癌的有效防治, 宫颈腺癌在所有宫颈癌中的所占比例大幅增长, 占比达20%~25%, 在一些发达的欧洲国家, 甚至达到了30%^[13]。2014年5月, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在其发布的女性生殖系统肿瘤分类第4版中, 对宫颈腺癌的分类主要考虑了形态学, 尤其是细胞质的特征, 对于病因学在分类中没有得到充分重视^[7]。2018年2月, IECC提出了一种主要基于病因学的宫颈腺癌新分类体系, 同时参考形态学特征, 根据是否感染HPV将宫颈腺癌分为HPVA和NHPVA。根据形态学特点, HPVA又分为以下几种亚型: 普通型、绒毛管状型、黏液性癌, 非特殊型、肠型黏液性癌、印戒细胞型黏液性癌、ISMC。NHPVA分为以下几种亚型: 胃型、透明细胞型、中肾管型、子宫内膜样型、浆液性^[7,14]。2020年WHO第5版女性生殖系统肿瘤分类中, 主要参考了IECC分类。

当前, 宫颈腺癌的管理及治疗主要依据FIGO分期2018版, 当然也需要参考是否有淋巴管脉管浸润及肌层浸润。对于超过IA1期的患者, 不论是否有LVSI, 如果不考虑生育需求, 一般都会行根治性子官切除术及盆腔淋巴结清扫术^[1,15]。宫颈间质的浸润深度是FIGO分期的重要参考依据。但是, 浸润深度很难精准测量, 实际测量的深度可

能会大于真正浸润的深度,从而导致一部分患者被分入较高的分期,而接受不必要的全子宫切除及盆腔淋巴结清扫术。基于IECC分类标准的临床和人口统计信息显示宫颈HPVA患者的中位年龄为42岁,也就是HPVA患者的发病高峰年龄是中青年。根据2018版FIGO分期标准,患者大都被分到IA2期及更高分期(由于宫颈间质浸润深度是最重要的分期参数),从而需要接受根治性的子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术。但是, I期宫颈腺癌患者淋巴结转移率是极低的,本研究也证实了这一点,部分中青年女性由于根治手术而丧失了生育能力,盆腔淋巴结清扫术也有可能引起一些术后并发症,如下肢淋巴水肿,进一步降低患者的生活质量^[16]。

分层体系的研究结果^[5-6,17]表明:所有Pattern A的患者均为FIGO I期,未发生淋巴结转移, Pattern B的患者有4.4%的淋巴结转移率,且转移的病例均有LVSI。Pattern C的患者对应的是更高的分期及淋巴结转移率。并建议Pattern A的患者行更保守的治疗,无需行盆腔淋巴结清扫术, Pattern C的患者应采取更积极的治疗, Pattern B患者的临床处理具有更多的不确定性。

本研究根据IECC新分类体系,将Pattern分型系统拓展到了全部的HPVA,也得到了类似的结果。Pattern A的患者均未发现LVSI和淋巴结转移, Pattern B患者中有1例发现LVSI,但均未发现淋巴结转移,而Pattern C的患者具有更高的淋巴结转移率。说明此风险分层系统相比FIGO分期预测淋巴结转移的准确率较高。

此风险分层系统尝试解决了早期宫颈腺癌的2个难点问题,一是浸润深度的准确测量(此分型不用考虑浸润深度);二是原位腺癌与早期浸润癌的鉴别诊断(此分型系统建议Pattern A病例采取更加保守的锥切手术,与原位腺癌处理相同。而依据FIGO分期2018版,原位腺癌与早期浸润癌依据浸润深度的不同可能采取不同的治疗方案)^[1,7,18]。当然,此风险分层系统也存在一定的局限性,最主要的问题是对于一部分病例,不同病理专家可能会有不同的分型结果,最终导致不同的治疗方案,也就是诊断一致性问题^[4,10,19]。还需要对不同Pattern分型的诊断标准进一步完善及量化,比如Pattern B的局灶、有限的破坏性浸润以多大的范围为基准^[6,20]。

虽然本研究根据IECC新分类体系,将Pattern分型系统拓展到了全部的HPVA后,也得到了类似的结果,显示了该分型系统具有良好的临床应用

前景。但本研究也存在一些不足:首先,本研究是单中心的研究,样本量过小,研究结果缺乏权威性,还需未来扩大样本量开展多中心的研究;其次,本研究包括其他类似的研究都属于回顾性研究,待积累了更多的循证医学证据后,需要进行多中心的前瞻性的随机临床对照研究,为将来的宫颈腺癌诊疗指南的制定提高更高级别的循证医学证据。

参考文献

1. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143: 22-36.
2. Parra-Herran C, Taljaard M, Djordjevic B, et al. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(8): 879-892.
3. Park KJ, Roma AA. Pattern based classification of endocervical adenocarcinoma: a review[J]. *Pathology*, 2018, 50(2): 134-140.
4. Alvarado-Cabrero I, Roma AA, Park KJ, et al. Factors predicting pelvic lymph node metastasis, relapse, and disease outcome in pattern C endocervical adenocarcinomas[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(5): 476-485.
5. Diaz DVA, Roma AA, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2013, 32(6): 592-601.
6. Roma AA, Mistretta T, De Vivar AD, et al. New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(1): 36-42.
7. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC)[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(2): 214-226.
8. Hodgson A, Olkhov-Mitsel E, Howitt BE, et al. International endocervical adeno-carcinoma criteria and classification (IECC): correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(5): 347-353.
9. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix[J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(5): 537-549.
10. Roma AA, Diaz DVA, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(5): 667-672.
11. Spaans VM, Scheunhage DA, Barzaghi B, et al. Independent validation

- of the prognostic significance of invasion patterns in endocervical adenocarcinoma: Pattern A predicts excellent survival[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2): 196-201.
12. Byun JM, Cho HJ, Park HY, et al. Clinical significance of the pattern-based classification in endocervical adenocarcinoma, usual and variants[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(10): 1264-1272.
 13. 刘从容. 宫颈腺上皮病变病理学相关问题及其研究进展[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2016, 12(1): 2-6.
LIU Congrong. Towards a new understanding of cervical glandular epithelial lesions: pathological perspectives[J]. *Chinese Journal of Clinical Maternal and Child Medicine. Electronic Edition*, 2016, 12(1): 2-6.
 14. Park KJ. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification[J]. *Histopathology*, 2019, 76(1): 112-127.
 15. 李静, 索红燕, 孔为民. 《国际妇产科联盟(FIGO)2018癌症报告: 宫颈癌新分期及诊治指南》解读[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(6): 646-649.
LI Jing, SUO Hongyan, KONG Weiming. Interpretation of "International Federation of Obstetrics and gynecology (FIGO) cancer report 2018: guidelines for new staging, diagnosis and treatment of cervical cancer"[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2019, 47(6): 646-649.
 16. 李丹, 楼寒梅. 妇科恶性肿瘤相关的下肢淋巴水肿的防治[J]. *中华整形外科杂志*, 2019, 35(7): 710-713.
LI Dan, LOU Hanmei. Prevention and treatment of lower limb lymphedema associated with gynecological malignancy[J]. *Chinese Journal of Plastic Surgery*, 2019, 35(7): 710-713.
 17. 宋光耀, 王玮, 王亚萍, 等. SiLva分型在子宫颈腺癌中的应用及临床意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(1): 13-18.
SONG Guangyao, WANG Wei, WANG Yaping, et al. Application and clinical significance of SiLva pattern system in invasive endocervical adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, 54(1): 13-18.
 18. Rutgers JKL, Roma AA, Park KJ, et al. Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: reproducibility and review of criteria[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(9): 1083-1094.
 19. Turashvili G, Park KJ. Cervical glandular neoplasia[J]. *Surg Pathol Clin*, 2019, 12(2): 281-313.
 20. Wang W, Song G, Lin J, et al. Study of the revisited, revised, and expanded Silva pattern system for Chinese endocervical adenocarcinoma patients[J]. *Hum Pathol*, 2019, 84: 35-43.

本文引用: 王志强, 何春燕, 张宽根, 张晶, 詹阳, 支文雪, 于海云, 金玉兰. 以浸润模式为基础的新的风险分层体系在宫颈HPV相关性腺癌中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(2): 411-420. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.024

Cite this article as: WANG Zhiqiang, HE Chunyan, ZHANG Kuangen, ZHANG Jing, ZHAN Yang, ZHI Wenxue, YU Haiyun, JIN Yulan. Application of a new risk stratification system based on infiltration pattern in cervical HPV related adenocarcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(2): 411-420. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.024