

# Invasive Stratified Mucin-producing Carcinoma (ISMC) of the Cervix

## *A Study on Morphologic Diversity*

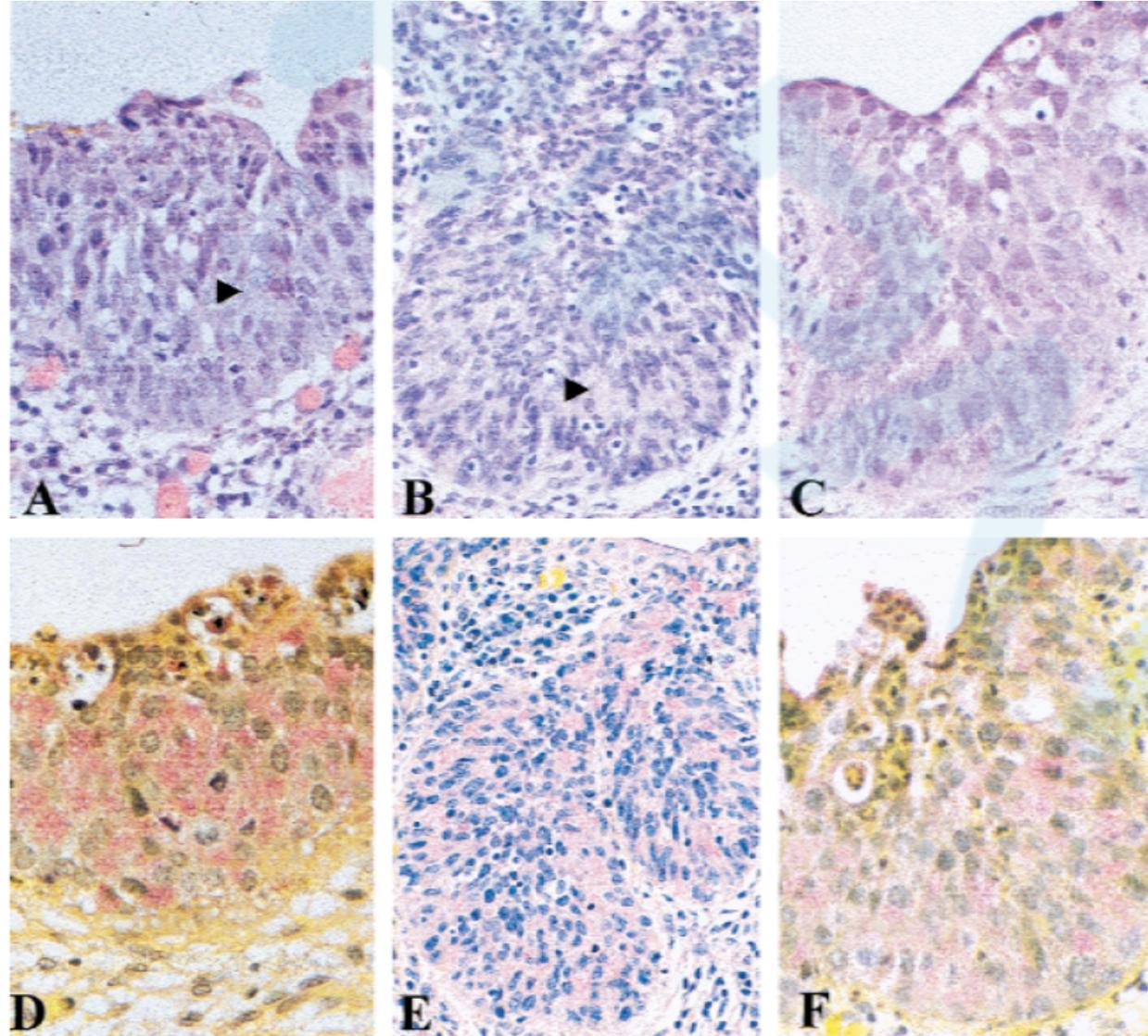
*Simona Stolnicu, MD,\* Sheila Segura, MD,† Carlos Parra-Herran, MD,‡  
Lars-Christian Horn, MD,§ Lynn Hoang, MD,|| Cristina Terinte, MD,¶ Anna Pesci, MD,#  
Sarit Aviel-Ronen, MD,\*\* Takako Kyokawa, MD,†† Isabel Alvarado-Cabrero, MD,‡‡  
Esther Oliva, MD,§§ Robert A. Soslow, MD,|||| and Kay J. Park, MD||||*

克祯彥

# Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE)

- ✓ 宫颈产生黏液的复层上皮内病变（SMILE）最初由 Park 等人在 2000 年描述，是一种癌前病变，被认为是由鳞柱交界区的储备细胞引起的。在 2014 版女性生殖器官肿瘤 WHO 分类中，被归于 AIS 的一种亚型。
- ✓ SMILE 的形态特征是复层上皮，从表皮到基底层均可见黏液。通常与 HPV 感染相关的 HSIL 和 AIS 共存。核异型、深染、核分裂和凋亡小体常见。p16 阳性，ki-67 高增殖指数。
- ✓ 发病年龄：22-40 岁，平均 29 岁。
- ✓ SMILE 还被报道与浸润性癌相关，例如腺癌，腺鳞癌（ASC）和鳞状细胞癌（SCC）。

# SMILE

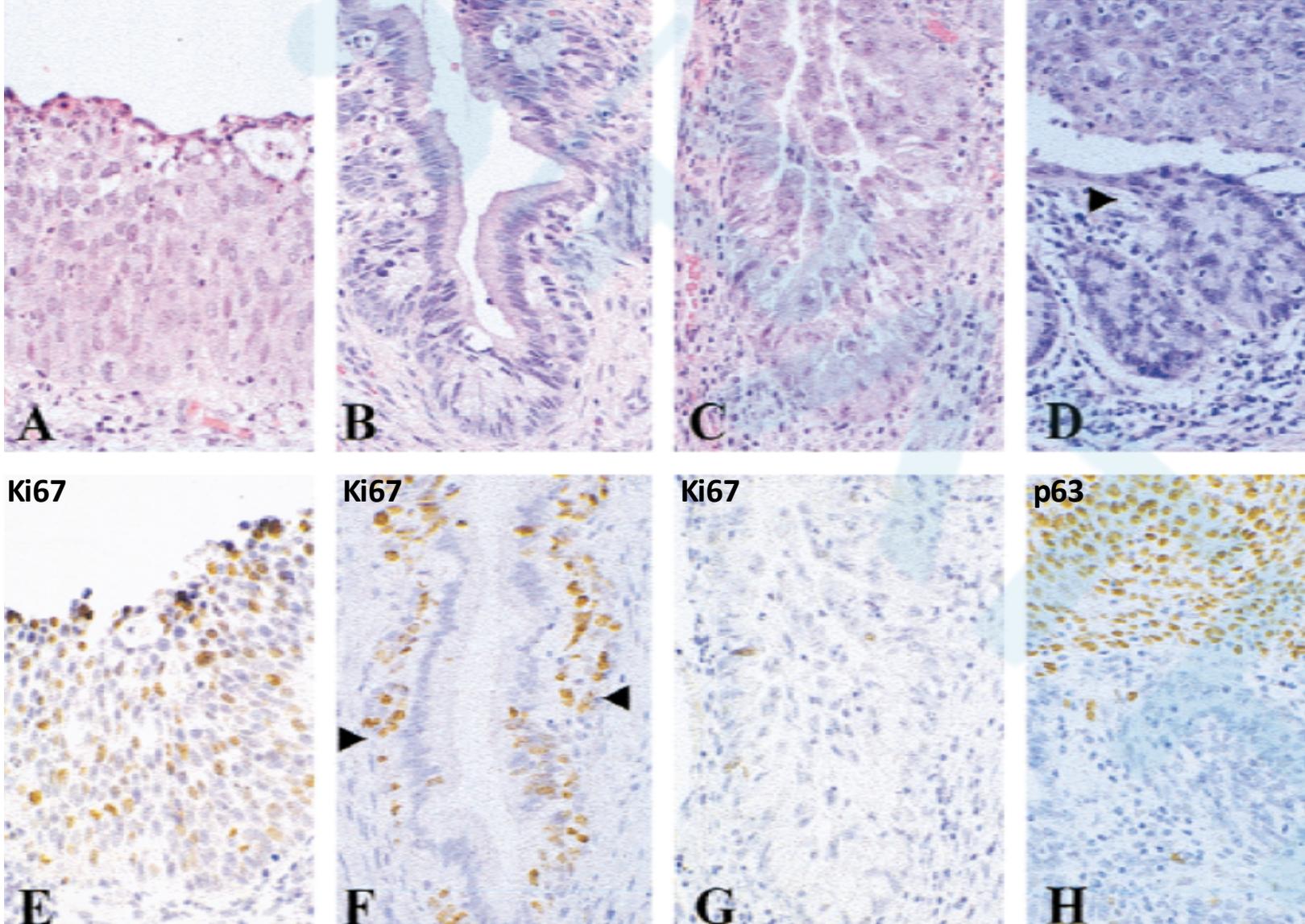


SMILE 形态

A-C. 显示不同程度的宫颈管黏液上皮分化，箭头指透明胞浆或不连续的黏液空泡。

D-F. 黏液卡红染色，弥漫表达。

# SMILE



A、B 显示了表面正常的柱状上皮和下方生长的SMILE。

E、F 显示了 Ki-67 高增殖活性。  
C 显示良性柱状上皮，G 显示 Ki-67 低增殖活性。

D 显示同时存在 CIN（上）和 SMILE（下）的病变，SMILE 内缺乏鳞状分化。H 显示 p63 在CIN 弥漫表达，而 SMILE 仅周边个别细胞阳性。

# ISMC

- ✓ ISMC 是 2016 年被首次描述并命名。
- ✓ 组织起源：可能起源于宫颈鳞柱交界区的储备细胞/干细胞。
- ✓ 病因：几乎总是与高危型 HPV 感染相关，最常见的是 HPV16/18。
- ✓ 发病年龄：37-66 岁，平均 47 岁，与 SMILE 的发病年龄相比，大约间隔 10 年。
- ✓ 好发部位：宫颈鳞状交界区。
- ✓ 大体特征：肿瘤最大径 0.5cm-5cm（平均 2.6cm），切面灰黄色，伴出血及坏死。



肿瘤界限不清，呈息肉样，部分呈乳头状。

# ISMC

✓ 组织学特征：

肿瘤细胞类似于 SMILE，复层上皮，具有胞浆内黏液，细胞排列成巢团状、实性片状，浸润性生长，不形成明显的腺样结构。

肿瘤中黏液丰富与黏液稀少的肿瘤细胞镶嵌排列，巢周肿瘤细胞核可呈栅栏状排列，肿瘤间可见中性粒细胞浸润。

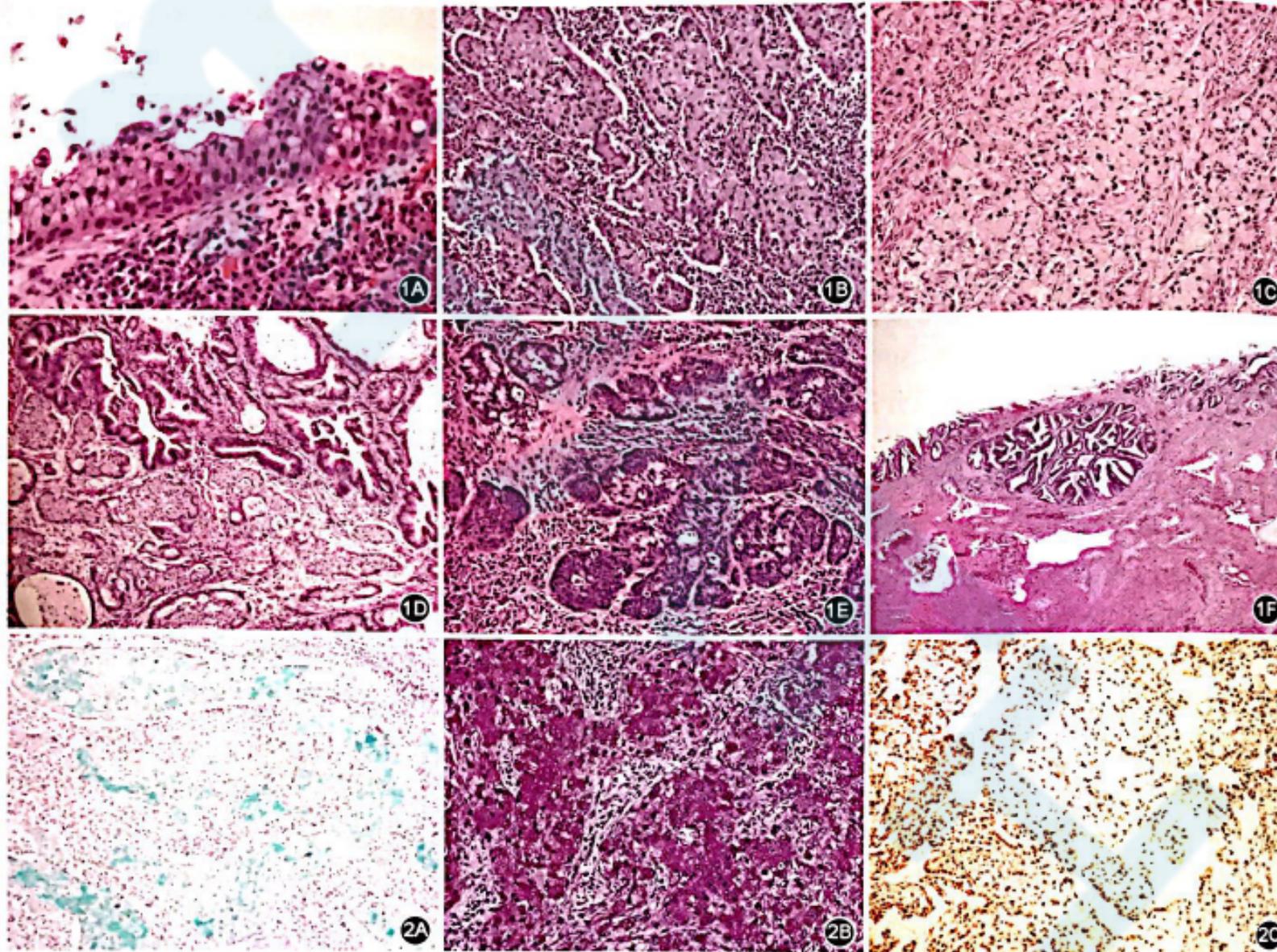
✓ 免疫组化：

p16、Cam5.2 阳性；CK5/6 阴性；

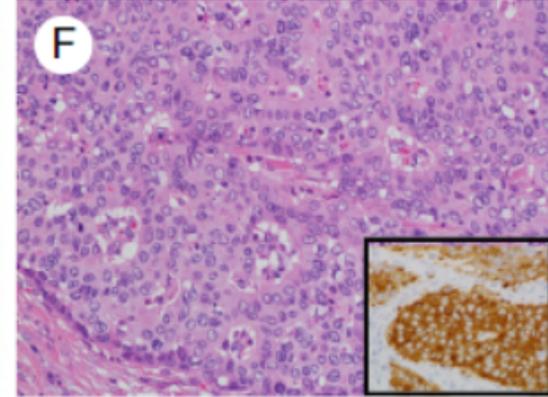
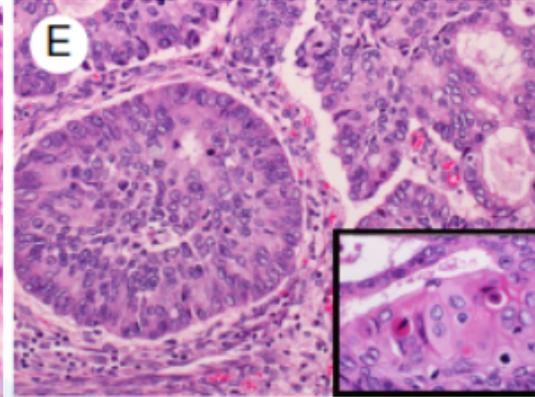
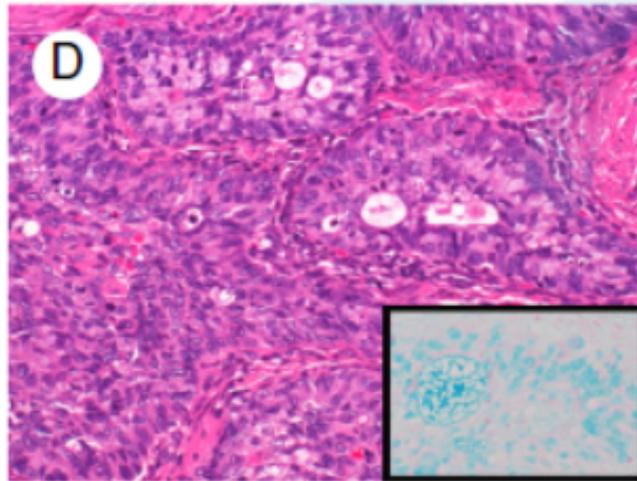
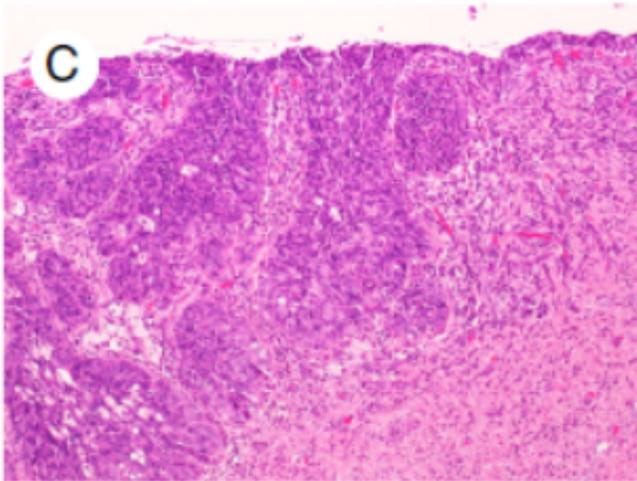
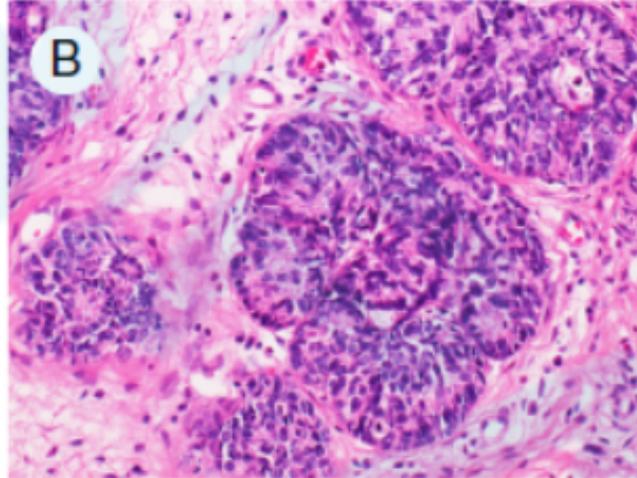
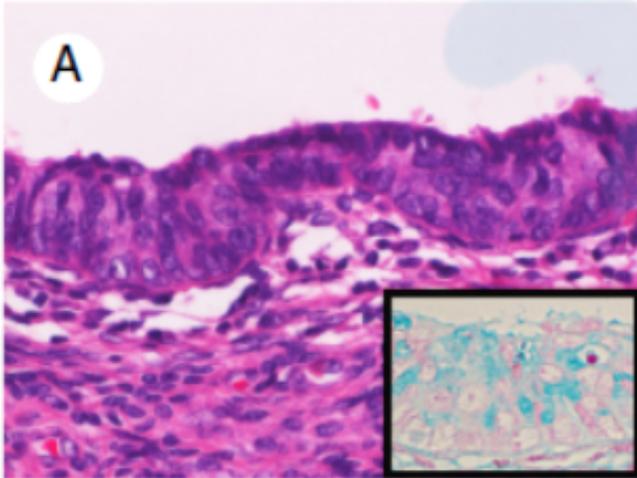
**p40 和 p63** 肿瘤细胞岛的外周细胞（无论是否呈栅栏状）可局灶表达

Ki67 高增殖活性。

# SMILE & ISMC



# ISMC



## SMILE 和 ISMC 组织学特征

A. SMILE, 表面上皮胞浆内含黏液, 插图 of 阿辛蓝染色。

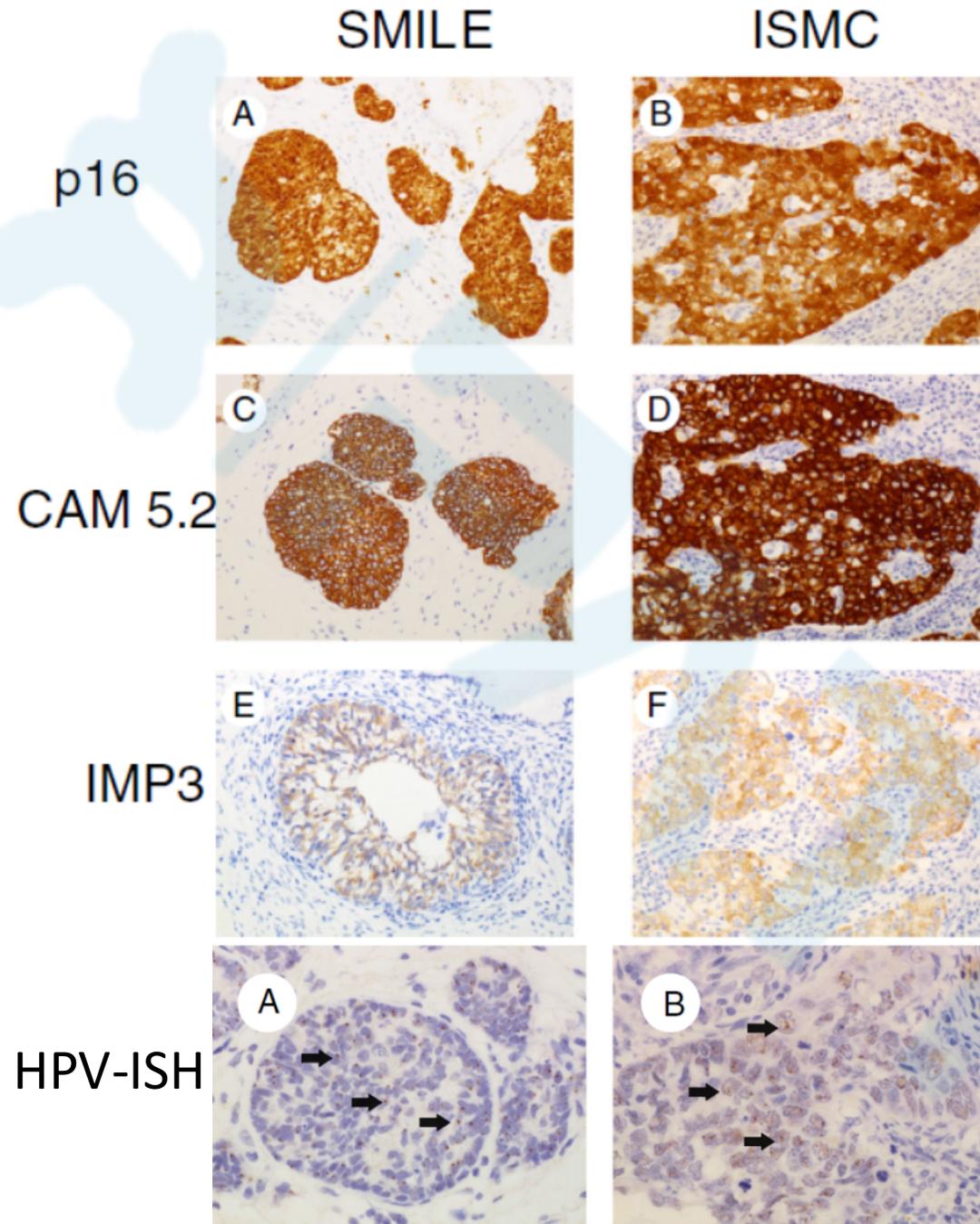
B. 宫颈管腺体下的 SMILE。

C. SMILE 和 ISMC 的过渡。

D. ISMC 细胞核苍白, 胞浆内含黏液。

E. ISMC 混合腺鳞癌, 插图 of 鳞状病变。

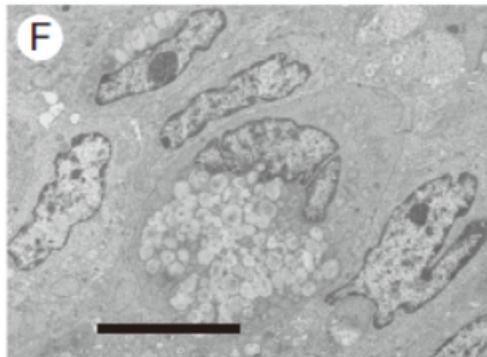
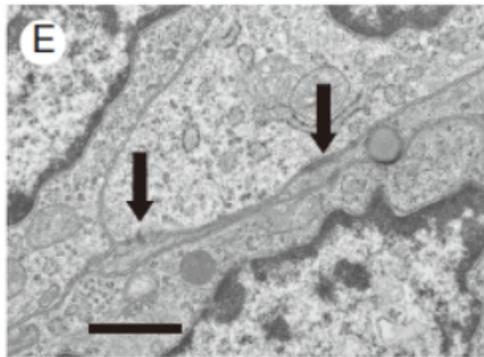
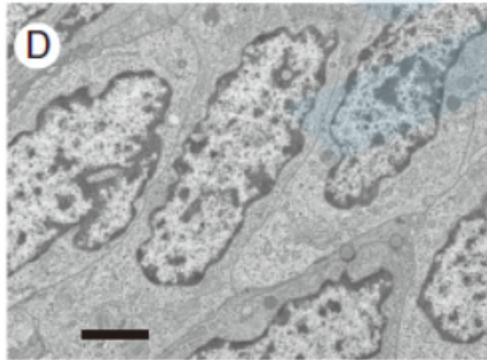
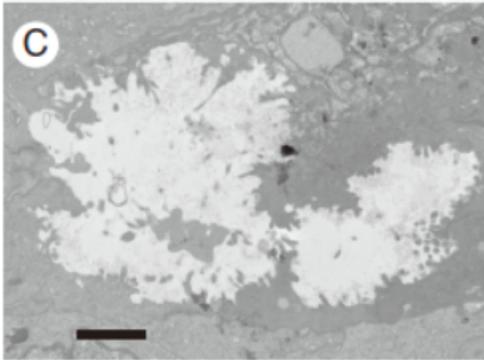
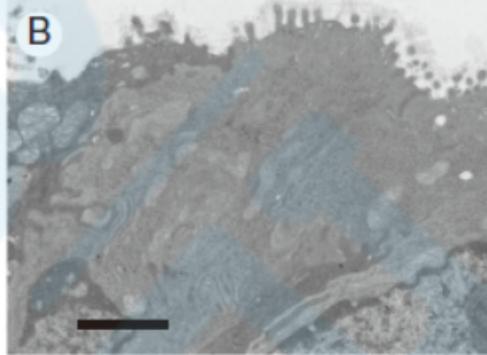
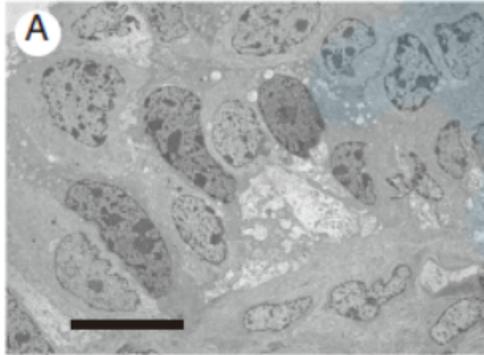
F. 大细胞神经内分泌癌, 插图 of syn。



IMP3 是胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白成员，并且是鉴别 AIS，HSIL 和浸润性癌的有力标记。

AIS、浸润性癌高表达；  
HSIL 局限性表达。

# SMILE & ISMC



## SMILE 和 ISMC 电镜特征

细胞表面可见微绒毛，胞浆内含黏液空泡、丰富的线粒体，但缺乏细胞张力丝，与腺癌类似，与鳞癌不同（细胞内可见张力丝），应归属于腺癌。

A. SMILE 细胞核呈复层排列，具有不规则核，染色质多。

B. 细胞表面可见微绒毛。

C. SMILE 细胞内含黏液空泡。

D. ISMC 复层细胞。

E. 丰富的线粒体、粗面内质网。

F. 胞浆内黏液空泡。

# ISMC

- ✓ 治疗：手术治疗为主，辅助放化疗。
- ✓ 预后：缺乏大宗数据研究，目前认为与肿瘤分期相关。
- ✓ 尽管只有少量报道，但 ISMC 的预后要比 HPV 相关的 ECA 的其他组织学亚型差。
- ✓ 鉴于文献中有关 ISMC 的形态学数据有限，以及准确识别这种具有潜在侵袭性的病变的重要性，作者试图更好地总结其形态学谱以及与其他组织类型的相关性。

# MATERIALS AND METHODS

- ✓ Slides from **52 cases** of ISMCs were collected from 10 institutions
- ✓ A consensus diagnosis was reached in every case, with at least 2 and as many as 4 study pathologists reviewing slides.
- ✓ The 52 study cases were classified according to the IECC system. For the purposes of this study, **pure ISMC** was classified separately from ISMC mixed with other HPV associated components (**ISMC mixed**) such as UEA, mucinous not otherwise specified (MUC), ASC, and neuroendocrine carcinoma (NEC).
- ✓ Tumors were classified as mixed if the **ISMC portion constituted  $\geq 10\%$  but  $< 90\%$**  of the entire tumor.
- ✓ Cases where ISMC represented  $< 10\%$  of the entire tumor were excluded.

# MATERIALS AND METHODS

- ✓ Other architectural and cytologic features were noted when observed: **insular, solid, papillary, micropapillary, extravasated mucin, single cell**; the quality of the cytoplasm was characterized (**mucinous, eosinophilic, clear**) as was the presence and nature of **inflammatory infiltrates**.
- ✓ Tumors were subsequently categorized as having Silva A, B, or C pattern of invasion.
- ✓ The FIGO stage, the status of lymph node metastases (LNM) and association with precursor lesions (such as SMILE, AIS, or HSIL) were recorded in all cases.

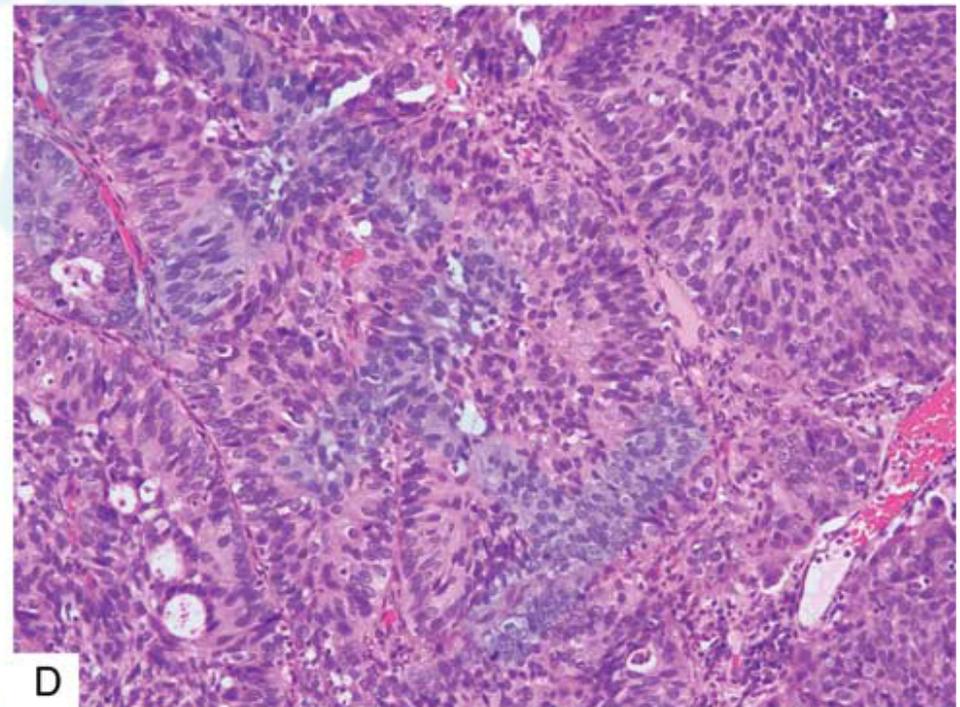
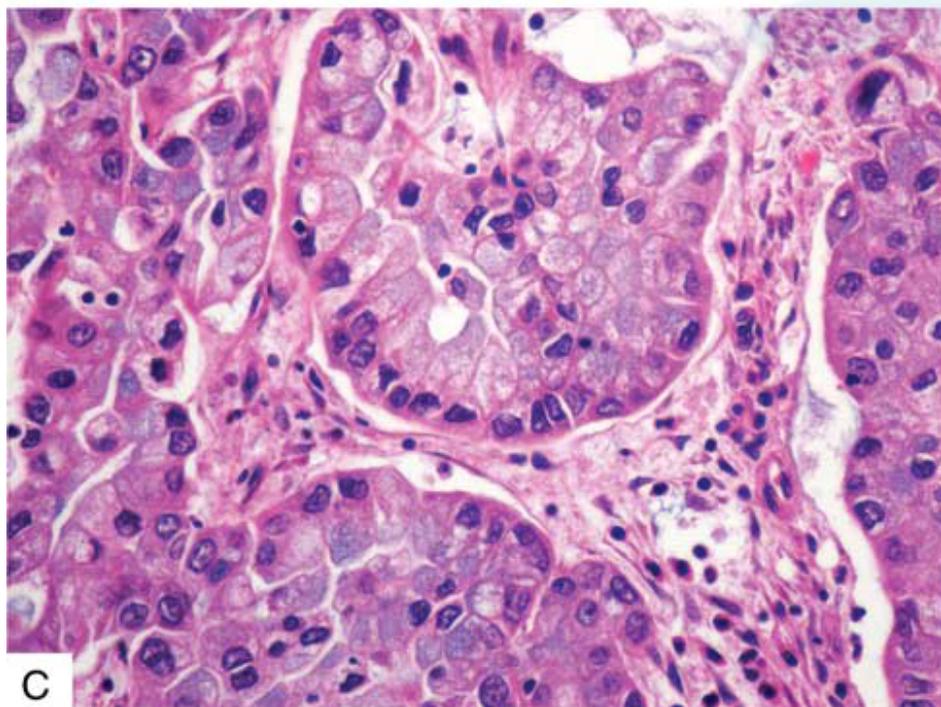
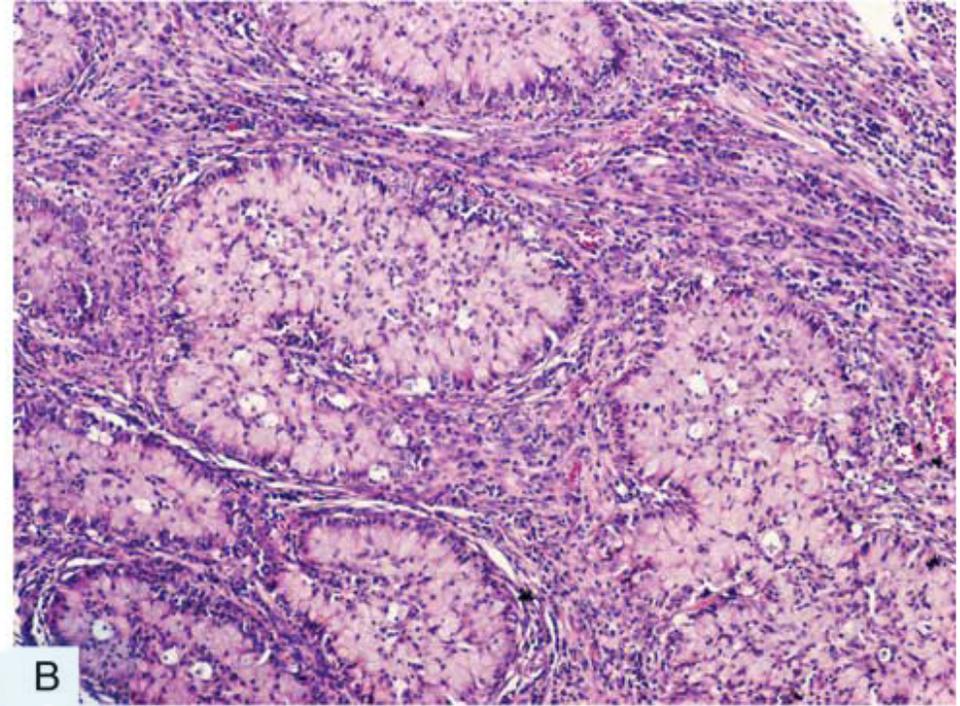
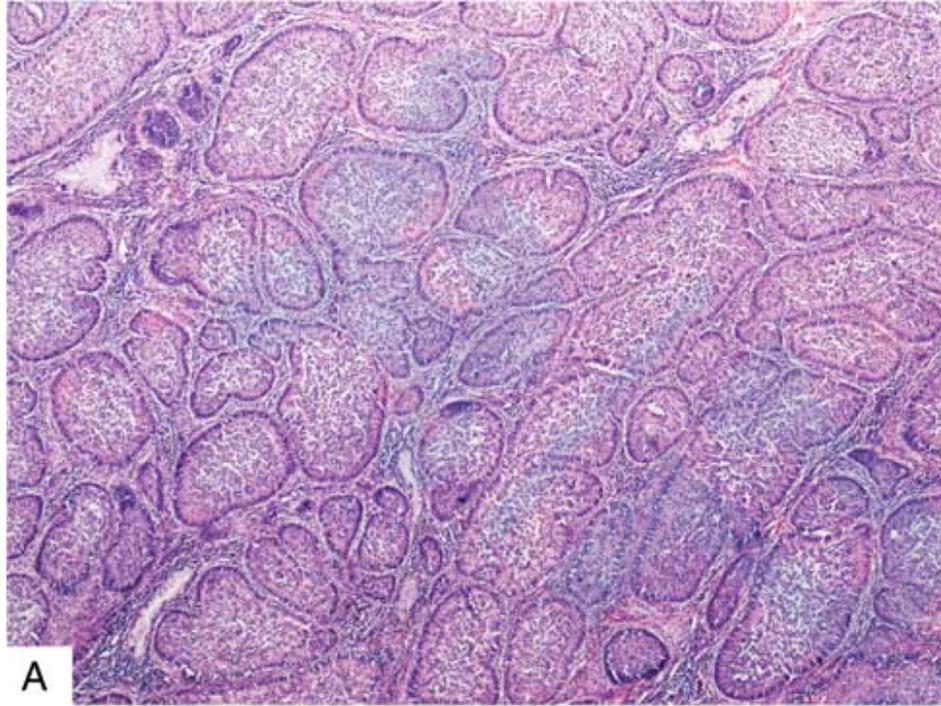
# MATERIALS AND METHODS

- ✓ Silva **pattern A** is composed of well-demarcated glands with rounded contours arranged in a preserved lobular configuration, without destructive stromal invasion, single cells or lymphovascular invasion.
- ✓ **Pattern B** tumors have only “limited” destructive stromal invasion in a background of pattern A, defined by stromal-invasive small clusters or individual tumor cells in a focally desmoplastic stroma, often with an inflammatory infiltrate.
- ✓ **Pattern C** is characterized by diffusely destructive stromal invasion by glands associated with a desmoplastic stromal reaction.

# RESULTS

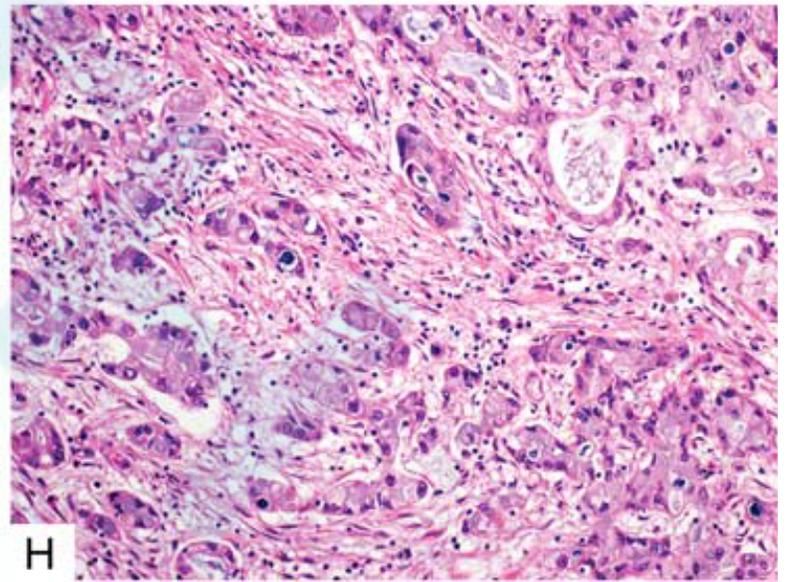
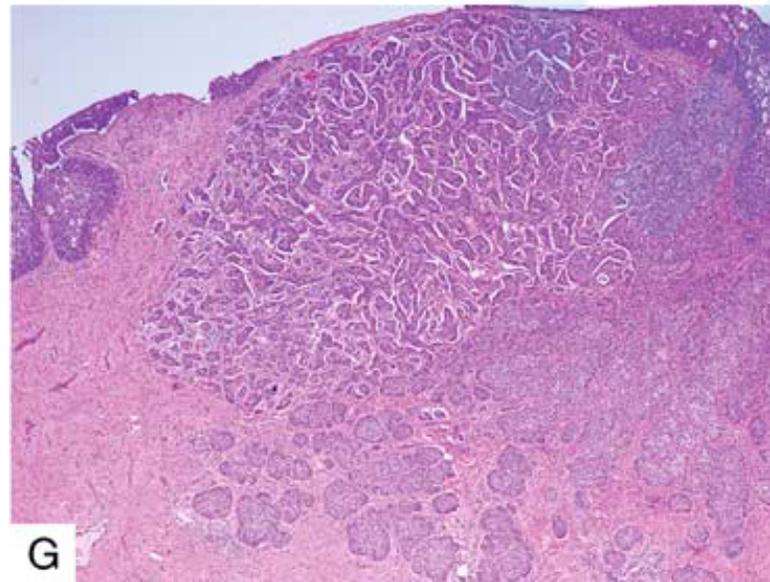
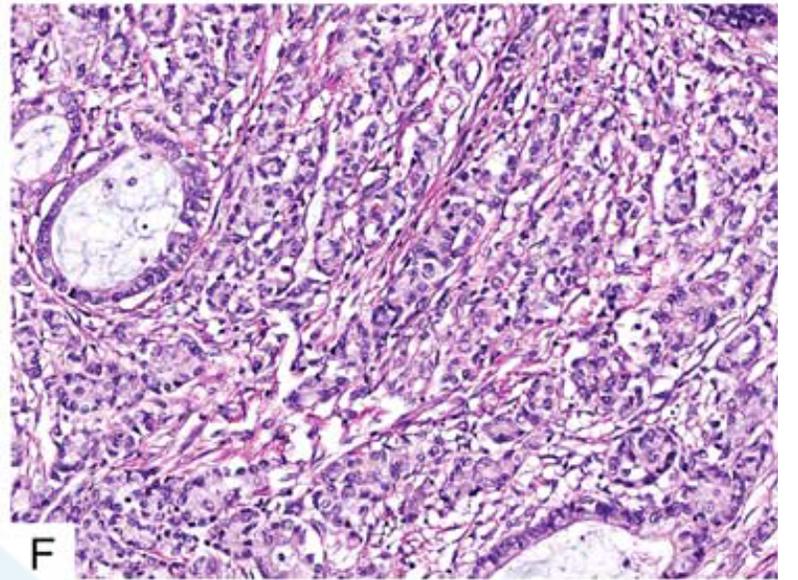
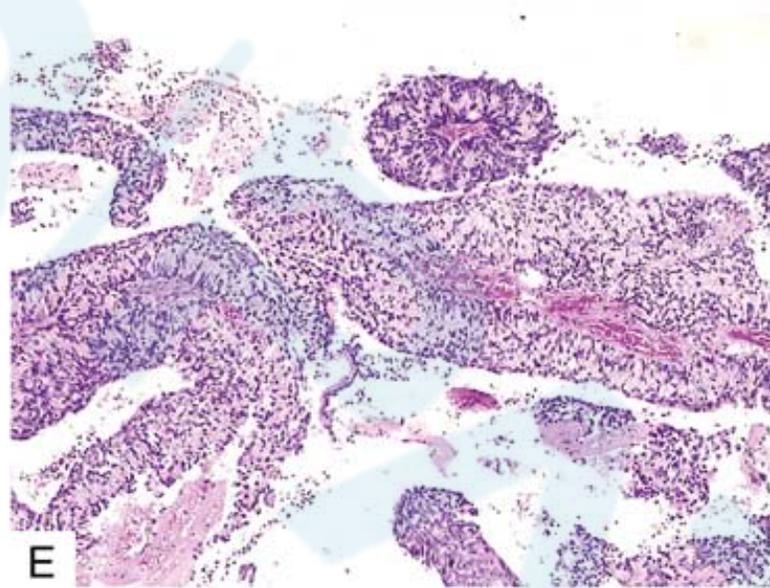
	RESULTS
年龄	22-78 岁， 75%的病例年龄在50岁以下
FIGO分期	I 期： 36例（70%） II 期： 5例（9.6%） III 期： 6例（11.5%） IV 期： 1例（1.9%） 4例没有分期数据
分型	29例（56%） pure ISMC， 23例（44%） ISMC mixed
ISMC mixed	13例混合UEA， 6例混合ASC， 3例混合MUC， 1例混合NEC
浸润模式	92% Pattern C (pure ISMC and ISMC mixed) 2例 Pattern A (pure ISMC); 2例 Pattern B (pure ISMC and ISMC mixed)
淋巴结转移	1/3 病例淋巴结转移， 其中包括所有 III、IV 期的病例， 20% II 期以及 14% I 期的病例。

# RESULTS



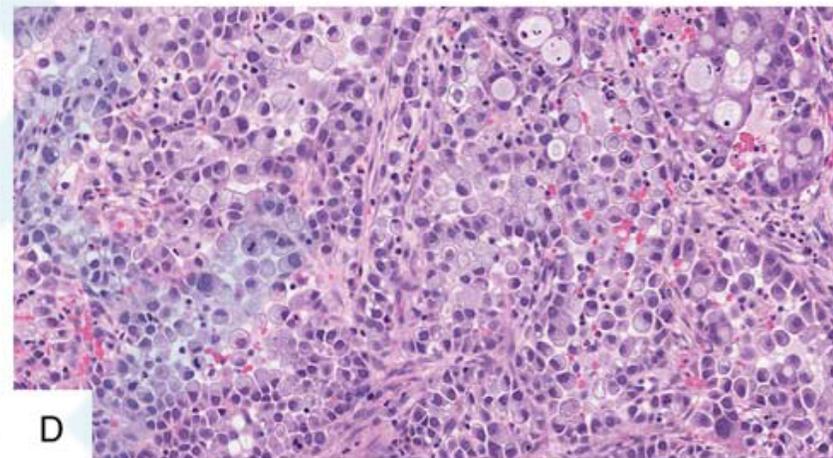
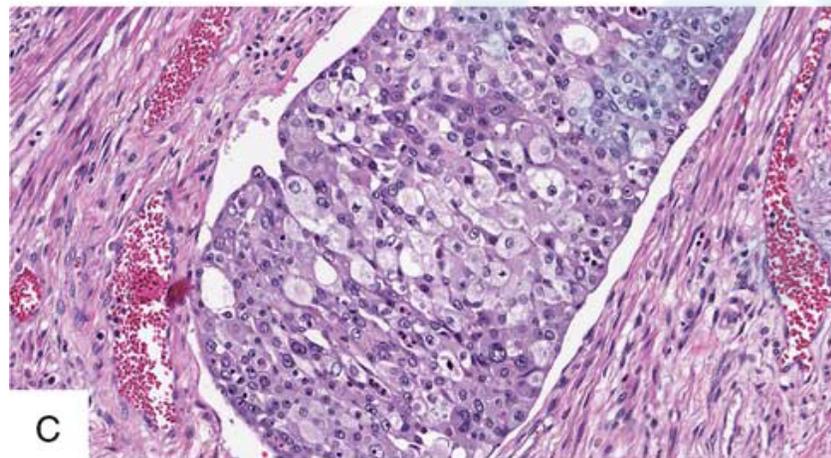
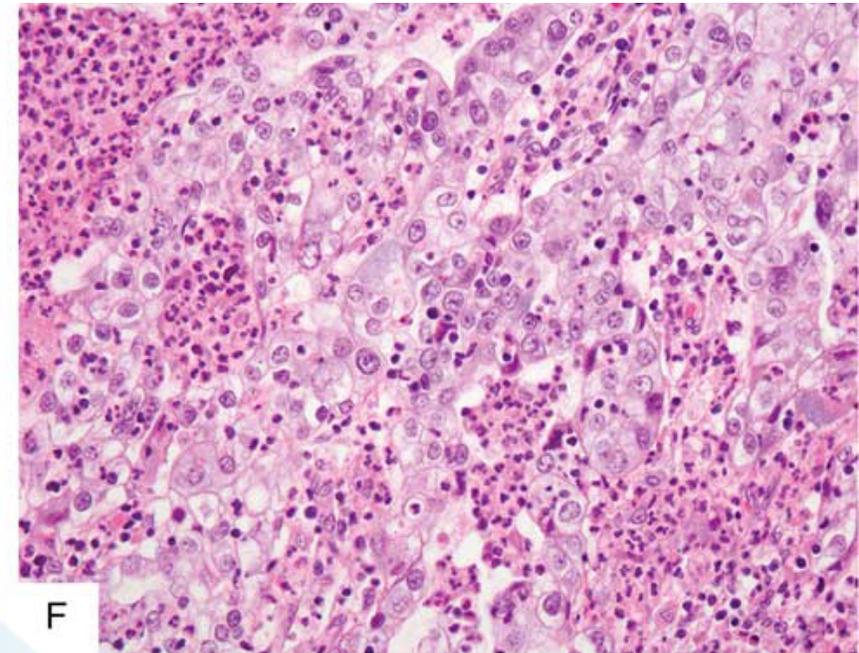
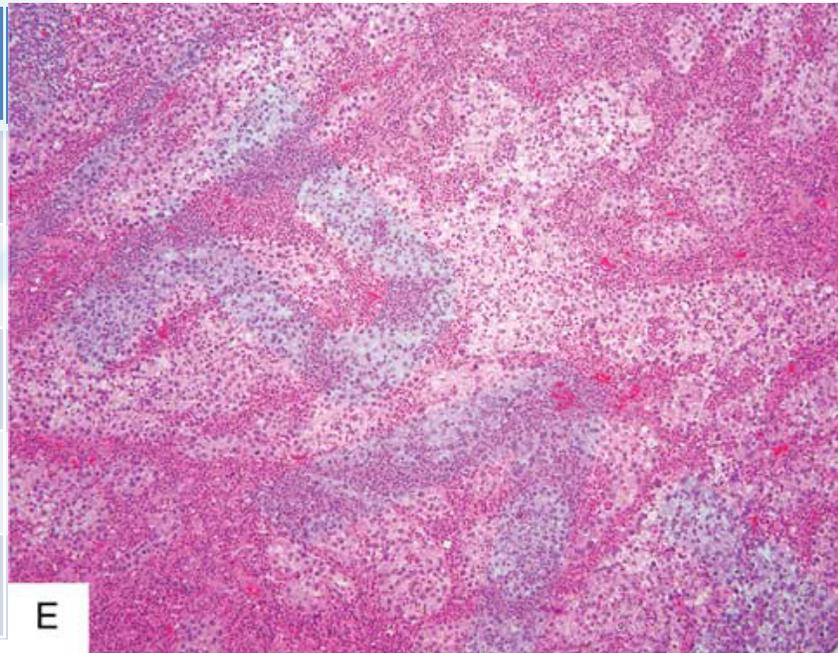
# RESULTS

结构	
岛状	50 例
腺样	15 例
实性	10 例
乳头状	1 例
小梁状	8 例
微乳头	2 例
单个细胞	9 例



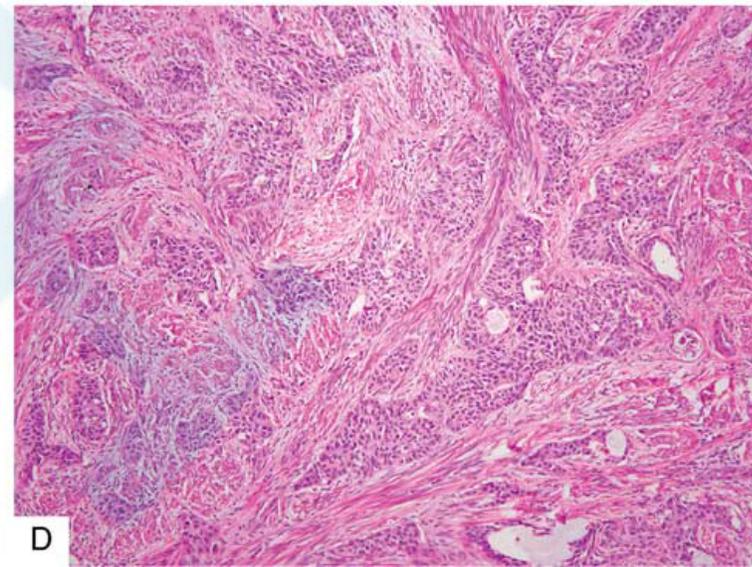
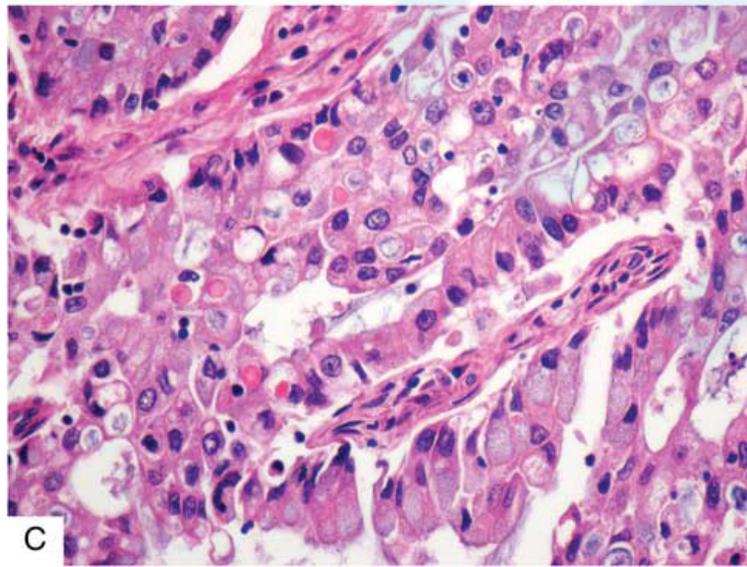
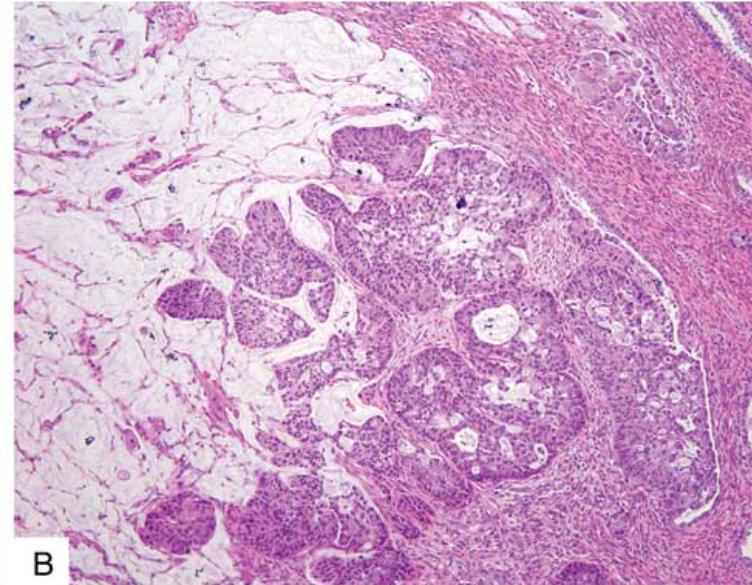
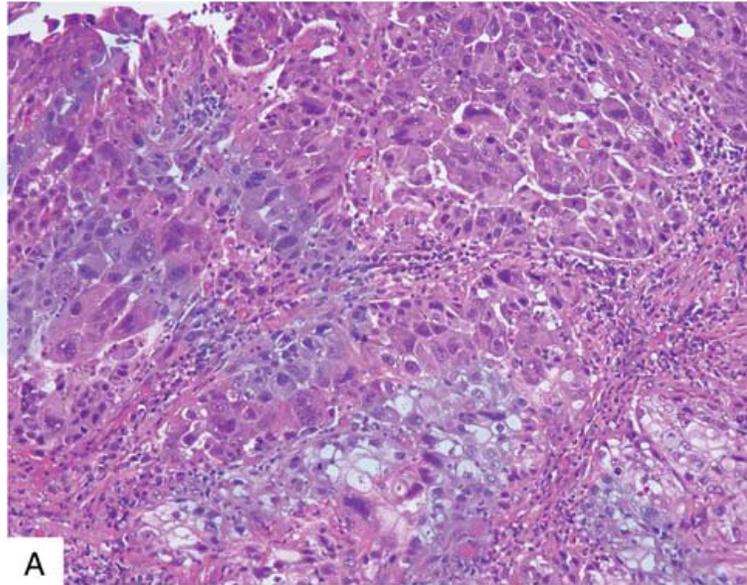
# RESULTS

细胞胞浆	胞浆内黏液
弱嗜酸性	7 例
透明胞浆	2 例
组织细胞样	2 例
毛玻璃样细胞	1 例
印戒细胞样	2 例

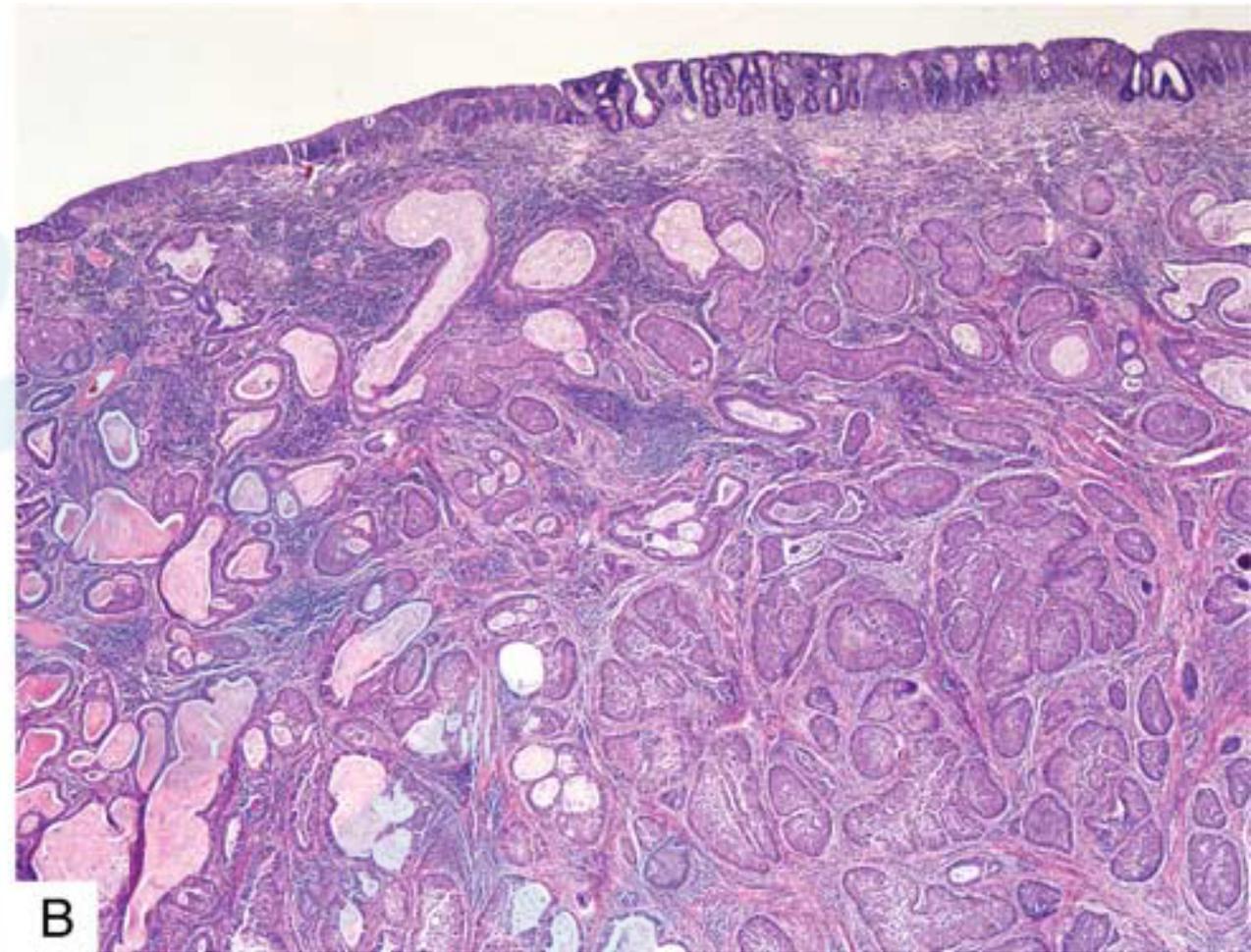
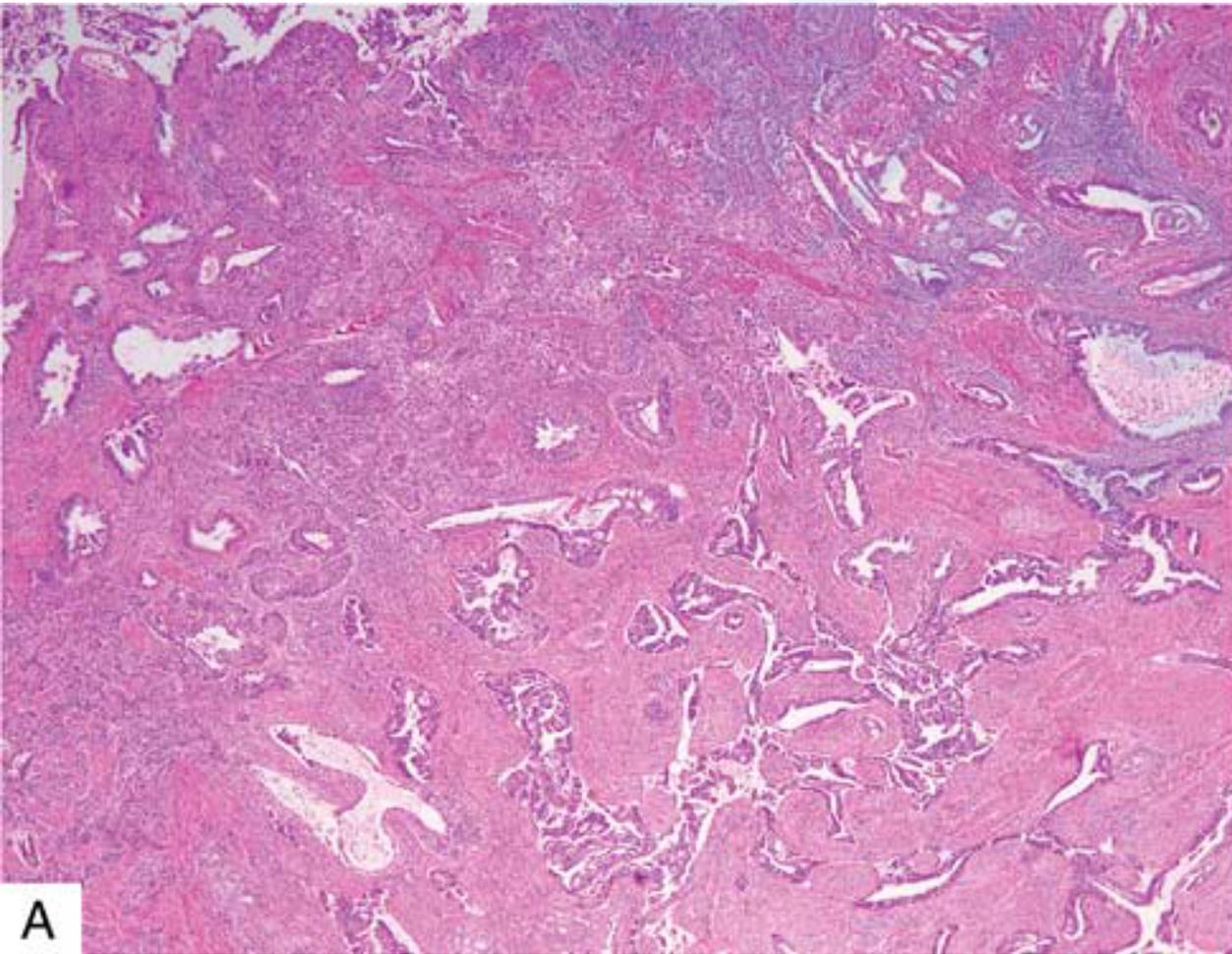


# RESULTS

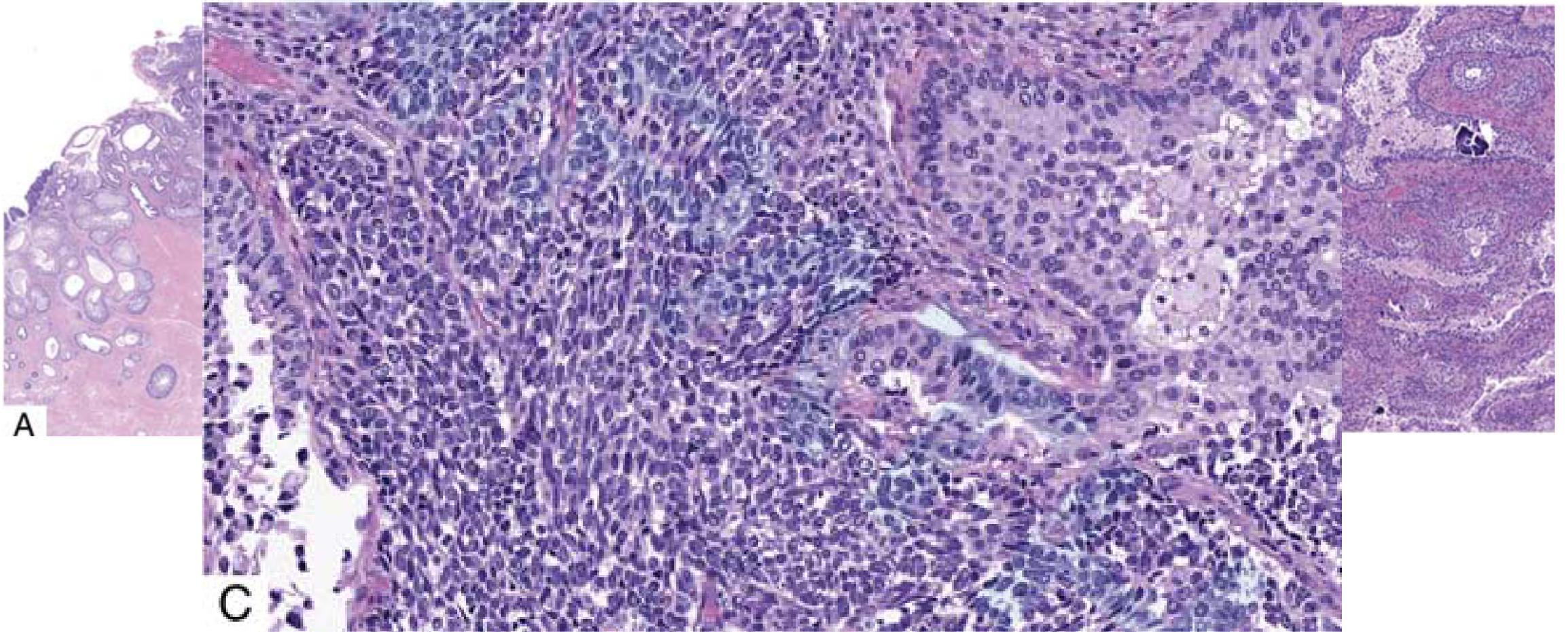
其他特征	
奇异形核	3 例
细胞外黏液湖	3 例
透明小球	1 例
鳞化	1 例



# RESULTS



# RESULTS



# DISCUSSION

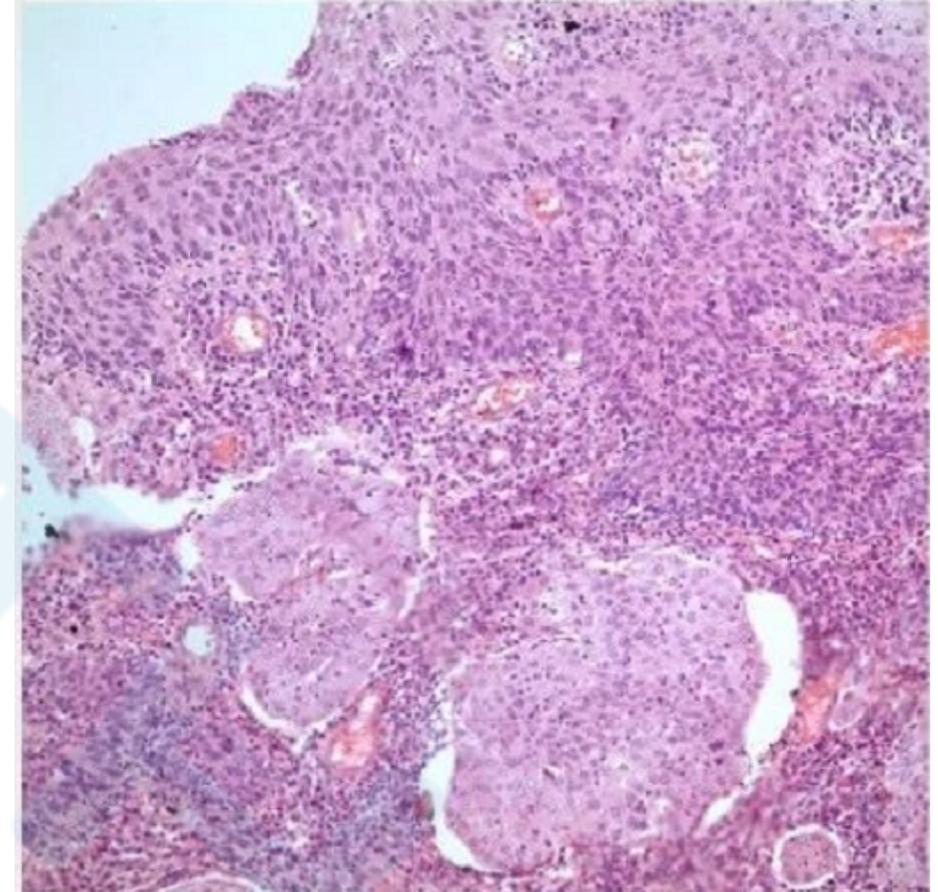
- ✓ ISMC 是2016年被描述的 ECA 的变异亚型，尽管只有少量报道，但 ISMC 的预后要比 HPV 相关的 ECA 的其他组织学亚型差，应当将其和其它类型区分开。
- ✓ ISMC 可以是单纯的 ISMC，也可能与 UEA, MUC-NOS, ASC, NEC 相关。本研究报道了29例（56%） pure ISMC，23例（44%） ISMC mixed，无论哪种类型，其形态学谱都很宽，从而给分类带来了困难。
- ✓ 另外，由于报道病例少，确切的发生率也不清楚。本研究的病例中，之前被诊断为 ASC（包括毛玻璃样亚型和黏表），SCC，或腺癌的其他亚型。
- ✓ ISMC 可能很难与传统的低分化 HPV 相关的普通型或黏液型腺癌区分开。但是，ISMC 肿瘤细胞岛总能显示出外周细胞的栅栏状排列，这些外周细胞 p40 和 p63（无论是否呈栅栏状）表达，p53 常突变表达。

# ISMC 鉴别诊断

- ✓ 具有黏液分泌的鳞状细胞癌（黏液表皮样癌）
- ✓ 腺鳞癌及特殊亚型（毛玻璃细胞癌、透明细胞腺鳞癌）
- ✓ 黏液性癌（印戒细胞型）
- ✓ 透明细胞癌

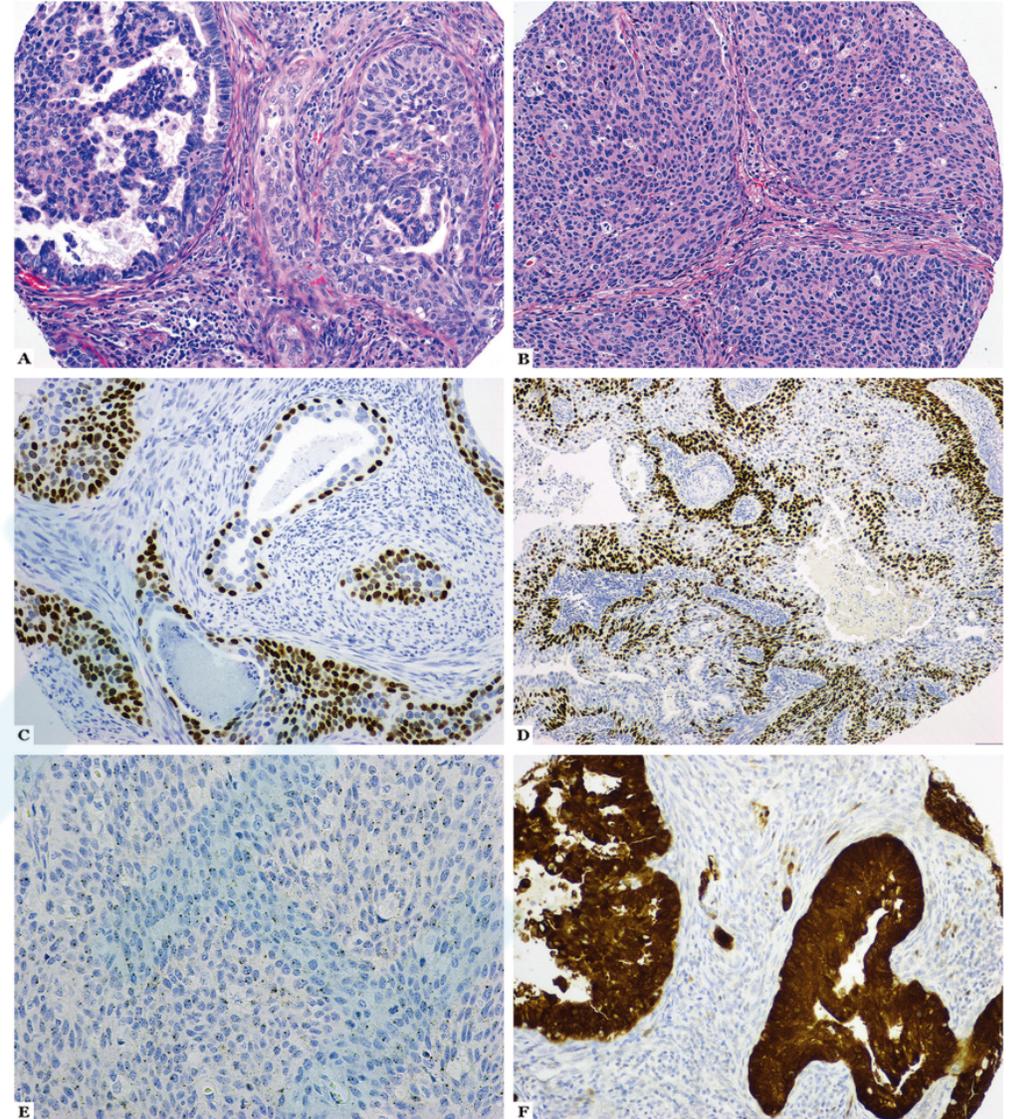
# 黏液表皮样癌

- ✓ 2014 版 WHO 被纳入腺鳞癌类型。
- ✓ 三种细胞成分（表皮样/鳞状细胞、产生黏液的细胞和中间型细胞）。
- ✓ 无相关的上皮内病变，无明显的凋亡和核分裂象。
- ✓ 宫颈黏液表皮样癌中发现 t（11，19）染色体异位相关的 *CRTC1-MAML2* 基因融合。



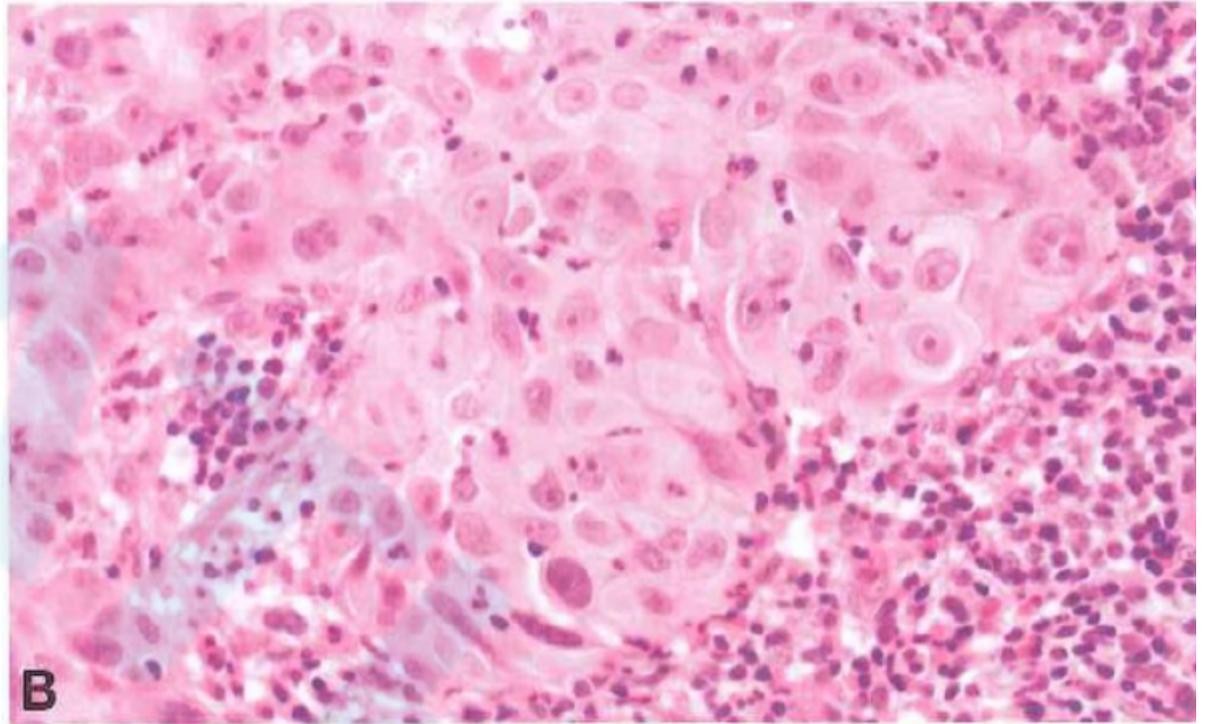
# 腺鳞癌

- ✓ 一种恶性上皮肿瘤，含有腺癌和鳞癌成分，**每种成分均需大于 10%**。
- ✓ 组织起源：  
鳞状上皮内病变（SIL）和原位腺癌（AIS）  
为腺鳞癌的前驱病变。HPV18，其次 HPV16，  
为最普遍的 HPV 类型。
- ✓ 腺鳞癌通常不表达 ARID1A。



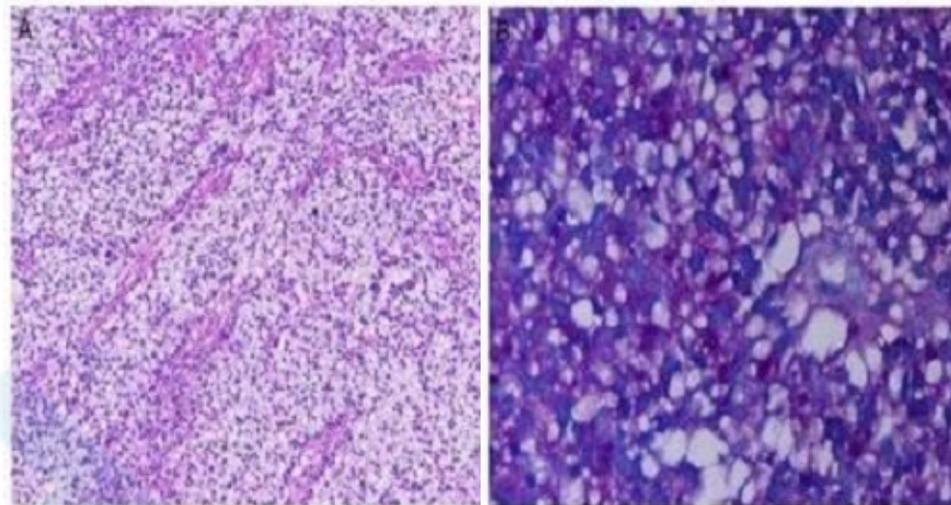
# 毛玻璃细胞癌

- ✓ 腺鳞癌的低分化亚型，一些病例与 HPV 18 型相关。
- ✓ 组织学特征是胞质边缘非常清晰，细胞界限截然，“毛玻璃”样嗜酸性胞质，大圆核或卵圆核，有显著核仁。个别细胞胞质内可见黏液。间质常见显著的嗜酸性粒细胞。
- ✓ 但无细胞间桥和细胞内角化。
- ✓ 表达 MUC-1 和 MUC-2，不表达 ER、PR。



# 透明细胞腺鳞癌

- ✓ 一种罕见的腺鳞癌的亚型。
- ✓ 组织学特征是瘤细胞黏合一起排列成片状，瘤细胞胞界清楚，空泡或透明的胞质含大量糖原。



# 黏液性癌，印戒细胞型

- ✓ 一种罕见的黏液腺癌。
- ✓ 组织学特征是瘤细胞显示局灶或弥漫的印戒细胞分化，印戒细胞成分需大于 50%。  
细胞内丰富黏液，细胞核偏位。
- ✓ 依据 HPV 感染状况，p16 可能阳性或阴性。

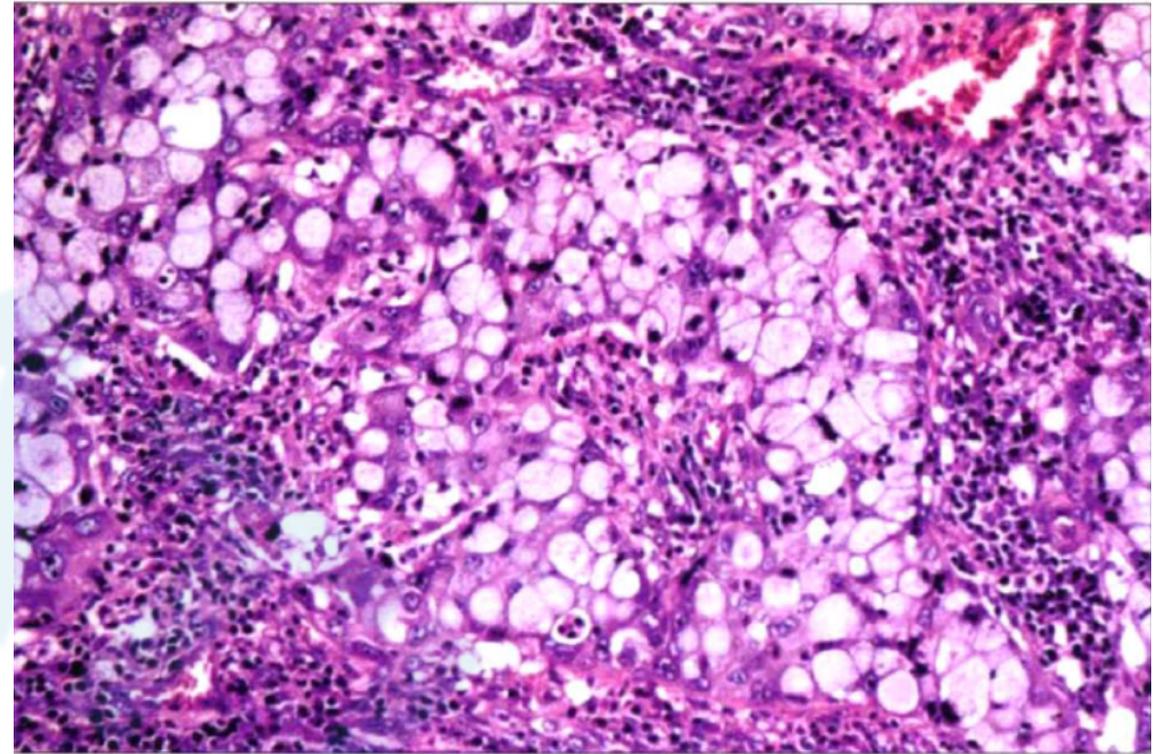


图13-22 宫颈印戒细胞癌

此肿瘤其他区域混合有肠型和宫颈型黏液腺癌成分

# 透明细胞癌

- ✓ 一种罕见的，非依赖性 HPV 的肿瘤，具有特征性的实性、乳头状和/或微囊形结构，由具有透明和/或嗜酸性细胞质的立方，钉状或扁平细胞组成。
- ✓ CCC 通常对 HNF-1  $\beta$  和 Napsin A 呈阳性。但 HNF-1  $\beta$  并不特异，在包括 ISMC 在内的其他 ECA 亚型中均呈阳性。
- ✓ HPV mRNA ISH 是最好的鉴别方法，CCC HPV 阴性。

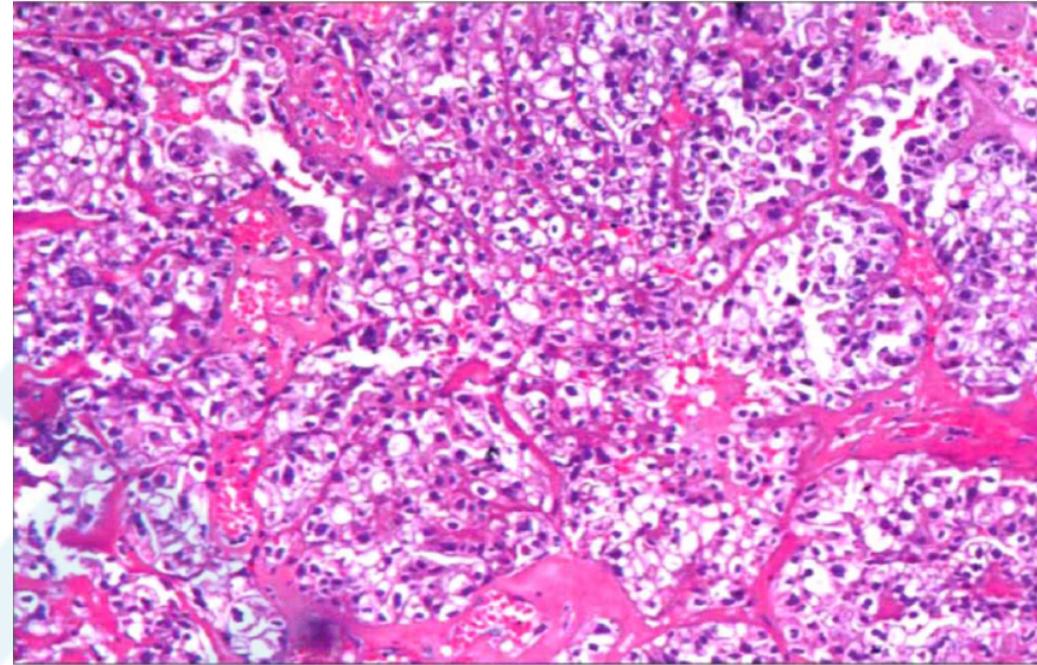
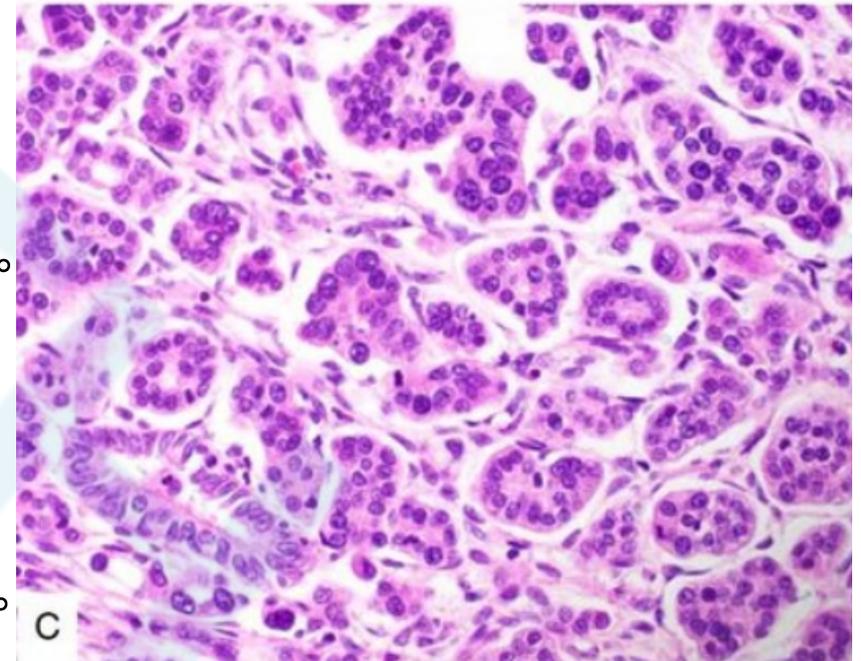


图13-30 宫颈透明细胞腺癌

肿瘤由透明细胞组成，细胞排列成实性及腺管状结构，局灶可见乳头状结构，腺管中可见突出的鞋钉样细胞

# 宫颈微乳头状腺癌

- ✓ Alvarado-Cabrero 最近发表的一篇论文将宫颈微乳头状腺癌描述为浸润性腺癌的一种变异型，肿瘤细胞小而紧密排列成乳头状，胞浆嗜酸性，具有核异型，周围有类似于血管腔隙的空隙。通常看到这种模式与 HPV 感染，野生型 p53 表达有关，并且与 LNM 和不良的预后有关。
- ✓ 文中将病例分为两组：一组微乳头结构 >50%；一组微乳头结构 >10% 且 <50%。两组预后无差别。
- ✓ 本文首次在 ISMC 中报导了微乳头这种形态。
- ✓ 要将微乳头状 HPV 相关宫颈腺癌与子宫内膜或附件浆液性癌区别开来，HPV mRNA ISH 是最快捷的辅助检查。

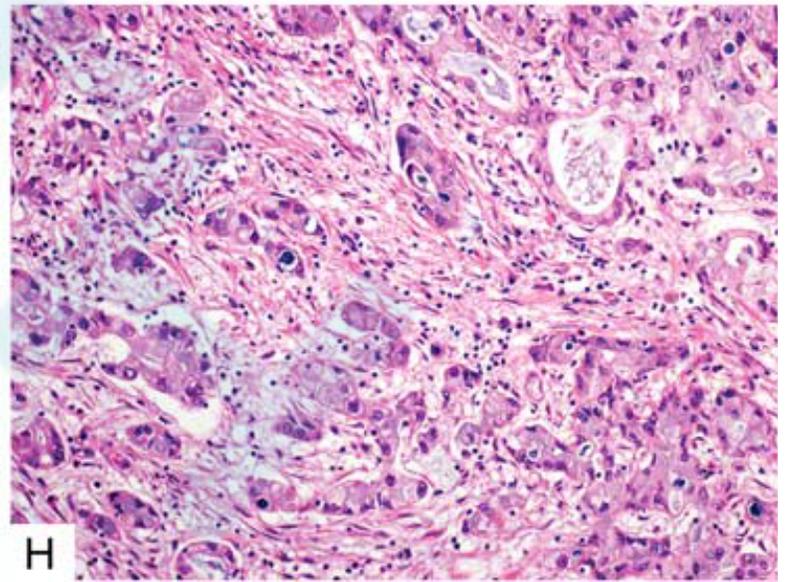
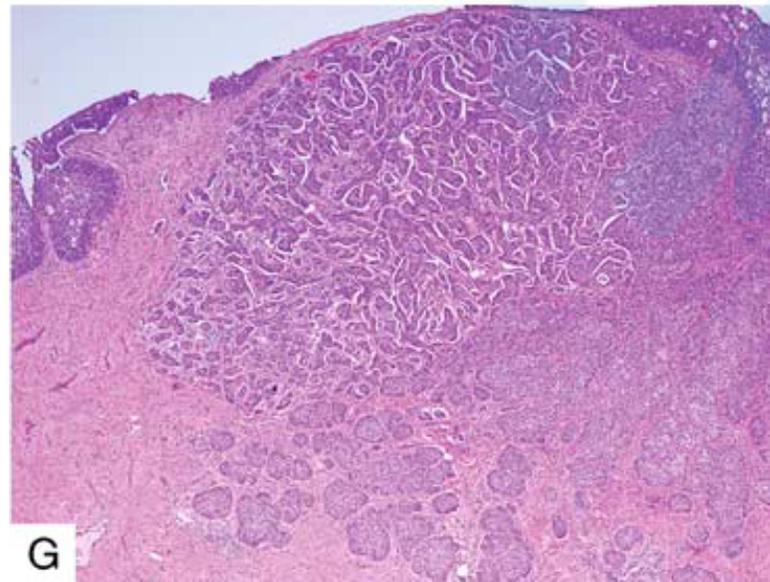
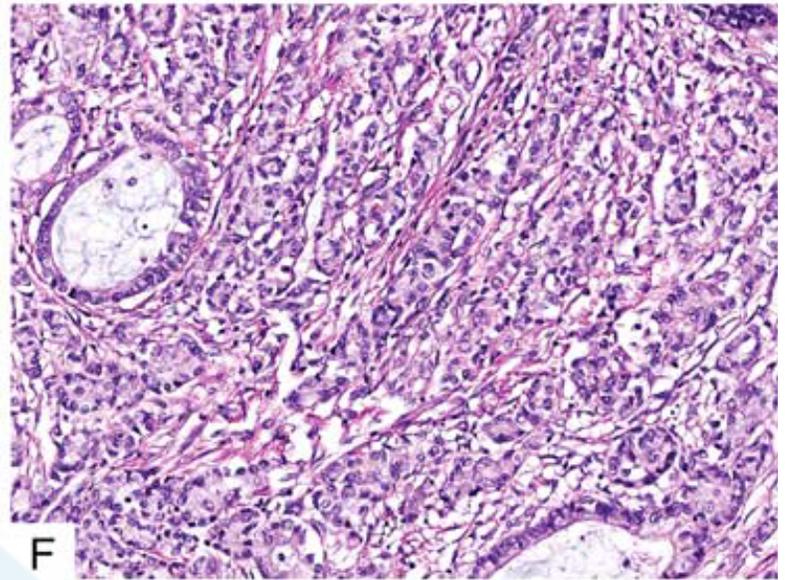
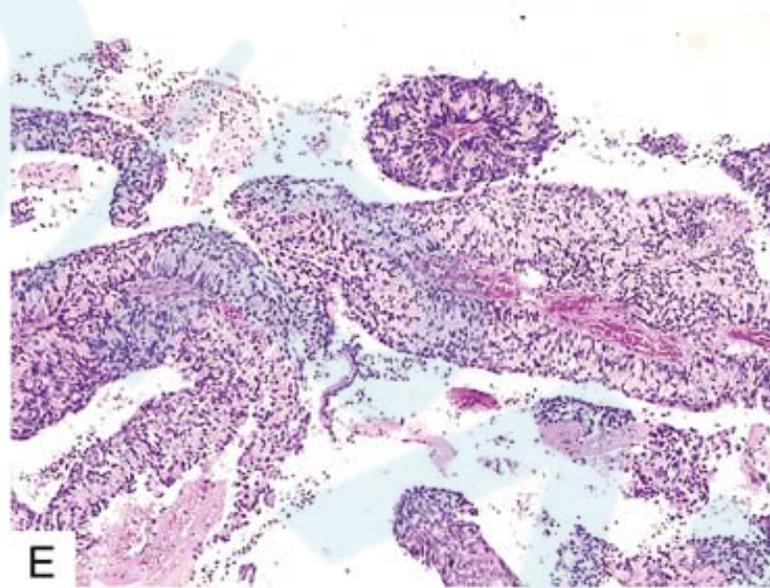


# DISCUSSION

- ✓ 本研究发现 ISMC FIGO 分期比 UEA 高，并且，ISMC 更易出现弥漫性破坏性间质浸润（Pattern C），Pattern C 通常与复发和死亡相关。这些都表明，ISMC 可能是 HPV 相关 ECA 的侵袭性亚型。
- ✓ 无论是单纯形式存在，还是作为混合性肿瘤的一部分，ISMC 形态的真正意义尚待确定，但初步研究表明，其特定形态可能是导致较差结果的潜在机制，与其他侵袭性肿瘤不同（如小细胞 NEC，胃型 ECA）。
- ✓ 为了更好地了解 ISMC 形态对结局的重要性，需要进行更多的研究和获取更详细的数据。这需要可重复识别这种形态变异，本研究就试图提供这些形态。

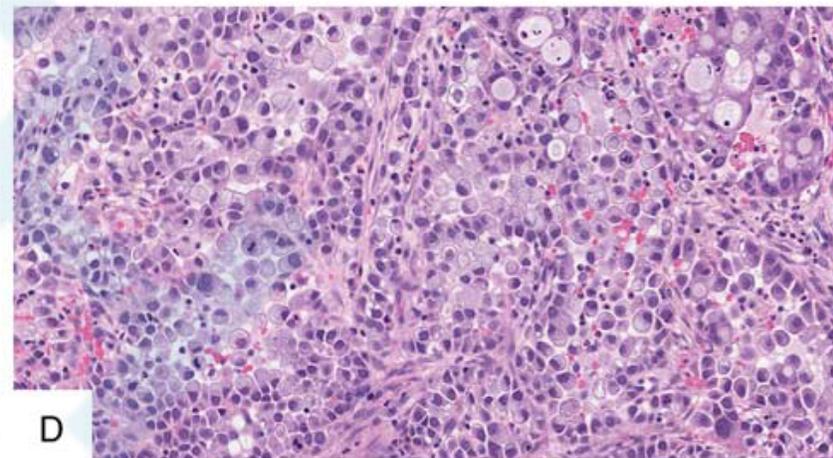
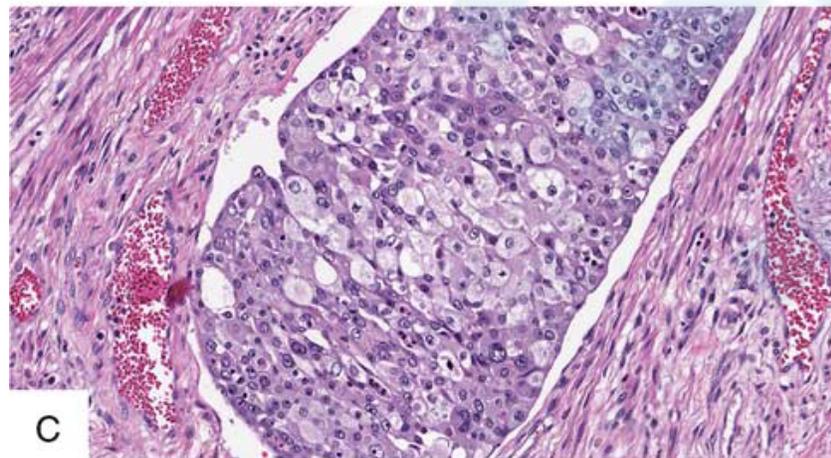
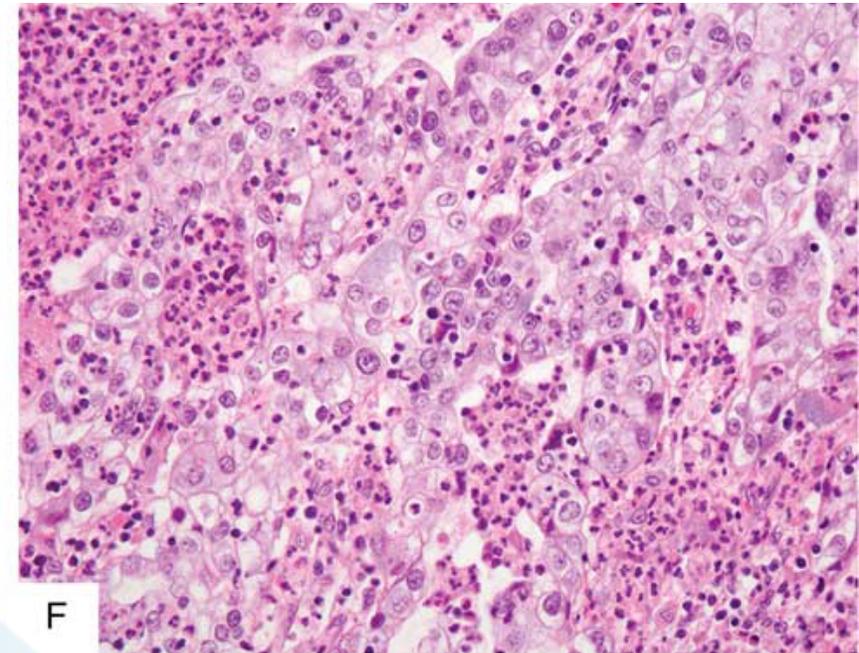
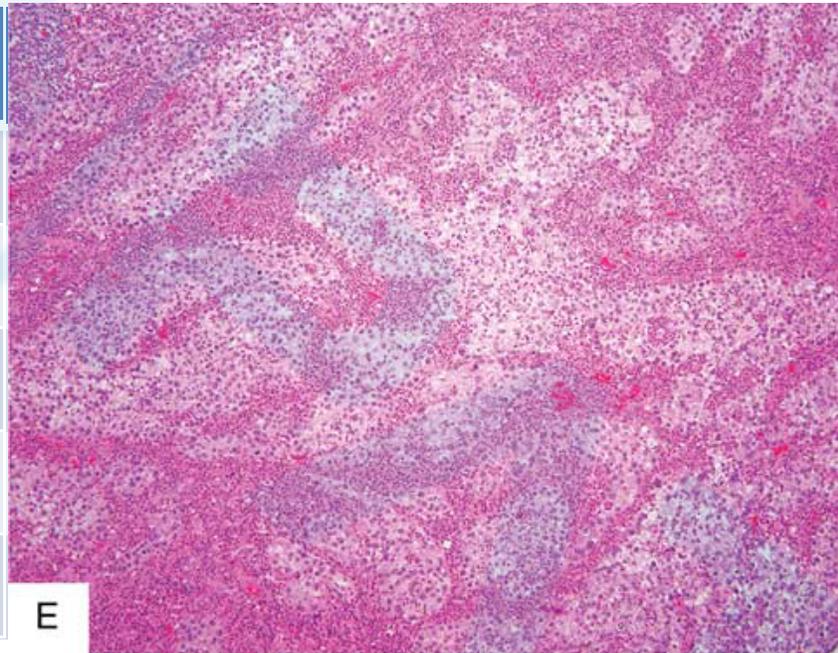
# RESULTS

结构	
岛状	50 例
腺样	15 例
实性	10 例
乳头状	1 例
小梁状	8 例
微乳头	2 例
单个细胞	9 例



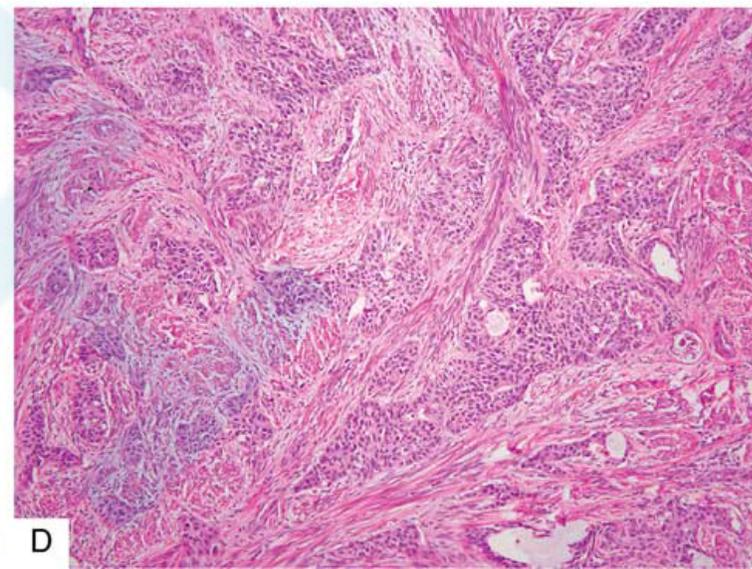
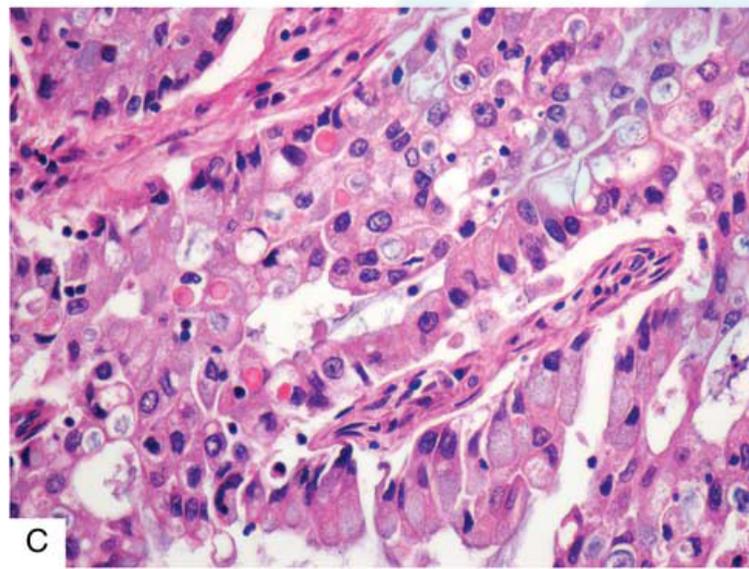
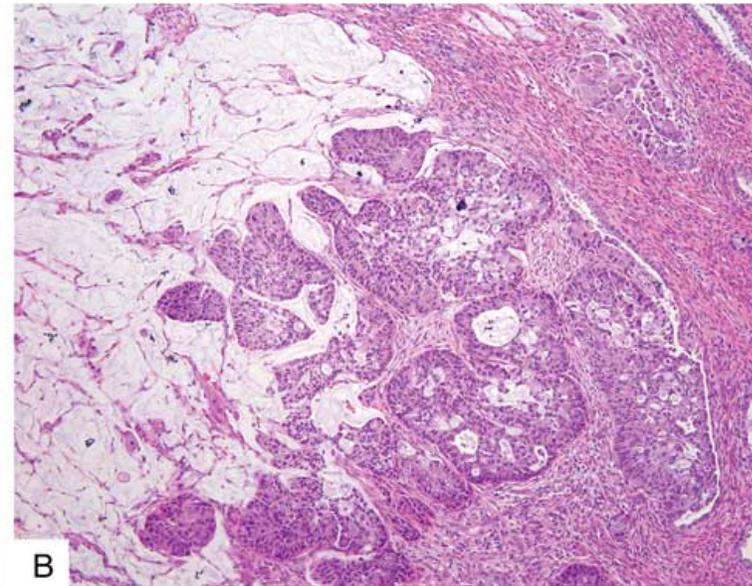
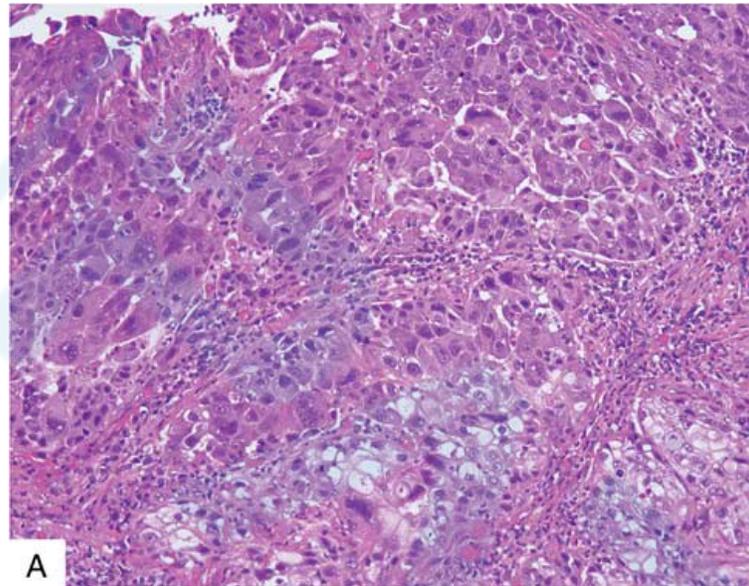
# RESULTS

细胞胞浆	胞浆内黏液
弱嗜酸性	7 例
透明胞浆	2 例
组织细胞样	2 例
毛玻璃样细胞	1 例
印戒细胞样	2 例



# RESULTS

其他特征	
奇异形核	3 例
细胞外黏液湖	3 例
透明小球	1 例
鳞化(无细胞间桥及细胞内角化)	1 例



The background features a faint, light blue silhouette of a person in a dynamic pose, possibly a dancer or athlete, in the upper left. A large, light blue staircase graphic is positioned diagonally across the center and right side of the image. The text 'THANK YOU' is centered horizontally and has a reflection effect below it.

**THANK YOU**