

# 8例输卵管-卵巢癌肉瘤的基因突变和免疫表型分析揭示该疾病的单克隆起源

Mariangela Trento, M.D., Giada Munari, B.D., Valentina Carraro, M.D., Cristiano Lanza, B.D., Roberta Salmaso, B.D., Sara Pizzi, M.D., Luisa Santoro, M.D., Silvia Chiarelli, M.D., Luca Dal Santo, M.D., Giovanni B. Nardelli, M.D., Carlo Saccardi, M.D., Ph.D., Ornella Nicoletto, M.D., Alessandra Baldoni, M.D., Massimo Rugge, M.D., and Matteo Fassan, M.D., Ph.D.

**摘要:** 癌肉瘤是一种罕见的高度侵袭性肿瘤，由癌和肉瘤性成分组成。这类肿瘤是研究肿瘤异质性的经典模型。本研究对8例输卵管-卵巢癌肉瘤进行分析，包括：(i) MNF116、EMA、vimentin、S100、CgA、syn、desmin、myogenin (MYF4) 和 p53 免疫组织化学染色的表达情况；(ii) *KRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NRAS*、*TP53* 和 *DICER1* 基因突变谱分析。8 例肿瘤中有 6 例存在异源性分化。细胞角蛋白 MNF116 和 EMA 在所有病例的癌成分均为阳性表达，在肉瘤成分中的阳性表达率分别为 87.5% 和 50.0%。所有病例的肉瘤成分均表达 vimentin，有 2 例的癌组织成分表达神经内分泌标志物。所有横纹肌肉瘤成分 desmin 和 MYF-4 均为阳性，软骨肉瘤成分 S100 阳性。除 1 例仅 p53 胞浆表达外，所有肿

瘤在癌和肉瘤性成分中均显示相似的 p53 表达。8 例中有 3 例 (37.5%) 存在 *TP53* 突变，其中 2 例 *TP53* 突变在上皮成分和间叶成分中同时存在。另外，有 1 例患者所有成分均发现 *DICER1* 突变。研究中均未发现 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF* 和 *PIK3CA* 基因突变。我们的研究结果表明了输卵管-卵巢原发的癌肉瘤在表型水平上的异质性。在 4 例临床资料完整的肿瘤中，有 3 例在癌和肉瘤成分中观察到了共同的突变特征。尽管如此，还需要更多的研究来剖析输卵管-卵巢癌肉瘤在不同表达水平的异质性，以确定针对这类高侵袭性肿瘤的最佳治疗方案。

**关键词:** 卵巢肿瘤-癌肉瘤-基因突变分析-免疫组织化学  
(*IJGP*2020 Jul.;39(4):305-312)

From the Department of Medicine (DIMED), Surgical Pathology & Cytopathology Unit (M.T., V.C., C.L., R.S., S.P., L.S., S.C., L.D.S., M.R., M.F.); Department of Woman's and Child's Health (SDB), Gynecology Unit (G.B.N., C.S.), University of Padua; Istituto Oncologico Veneto—IOV-IRCCS (G.M., O.N., A.B.); and Veneto Cancer Registry (M.R.), Padua, Italy. M.T. and G.M. contributed equally.

Only material that was not required for diagnosis was used, and all patients signed an informed consent approved by the University Hospital of Padua Review Board, which allows researchers to use excess material for research purposes. Supported in parts by a DOR grant from Padua University. The funding agencies had no role in the design and performance of the study.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Matteo Fassan, MD, PhD, Department of Medicine (DIMED), Surgical Pathology & Cytopathology Unit, University of Padua, via Gabelli 61, Padua 35121, Italy. E-mail: matteo.fassan@unipd.it.

**癌** 肉瘤 (即恶性中胚层/苗勒氏管混合瘤或 MMT) 是一种上皮和间叶成分均呈恶性组织学表现的双相肿瘤<sup>[1,2]</sup>。

尽管只占所有卵巢恶性肿瘤的 2%，但这类肿瘤的侵袭性强，预后非常差<sup>[1]</sup>。事实上，多达 2/3 的患者处于晚期，疾病已蔓延至卵巢外，并累及腹膜。

癌肉瘤的组织病理学特征是恶性上皮性 (癌) 和间叶性 (肉瘤) 成分的混合。大多数病例中只有一种恶性上皮成分，最常见的是高级别浆液性癌。除此之外，子宫内膜样癌、透明细胞癌、粘液癌和未分化癌等组织类型也均可观察到<sup>[2]</sup>。偶有报道上皮成分出现神经内分泌分化<sup>[3]</sup>。在少部分病例中，上皮成分也可由 2 种或 3 种类型的癌混合组成。上皮成分在癌肉瘤中的比例差异较大，在肉瘤为主时，需要对肿瘤进行广泛取材，以明确恶性上皮成分的存在。

肉瘤成分可以是同源的 (苗勒氏管源性，如子宫内膜间质肉瘤、纤维肉瘤和平滑肌肉瘤)，也可以是异源的 (即非固

有卵巢组织，如软骨、骨或横纹肌)。

癌肉瘤的诊断主要依据常规 HE 组织病理形态，而不建议通过免疫组织化学染色来明确诊断<sup>[4]</sup>。相反地，免疫组织化学染色可用于确认异源性成分的存在 [如横纹肌肉瘤可以出现 desmin 和 myogenin (MYF4) 阳性、软骨肉瘤成分可以表达 S100] 或神经内分泌分化 (syn 和 CgA 阳性)。

由于癌肉瘤组织学上由不同类型的恶性细胞密切混合，它的组织起源长期以来一直存在多种猜测和争议。目前主要存在三种假说：(i)“碰撞理论”，即同时存在两种不同类型的恶性肿瘤成分；(ii)“组合理论”，即同一个肿瘤细胞沿两条不同方向分化成为两种不同性质的肿瘤成分；(iii)“转化理论”，即单一肿瘤细胞发生化生性转化<sup>[5]</sup>。

分子研究表明发生于女性生殖系统不同部位的癌肉瘤，其癌和肉瘤成分享有共同的遗传学改变，从而支持这类肿瘤的单克隆起源<sup>[6,10]</sup>。在这类肿瘤中，癌向肉瘤的转化可能代表了一种转分化，如上皮-间叶转化 (EMT) 现象中所见到的那样<sup>[11]</sup>。最近，对来自匹配样本的肉瘤和癌成分进行宏切割分离，然后进行比较基因组测序分析，结果明确支持如下观点，即几乎所有病例中卵巢癌肉瘤都是从癌开始的<sup>[12]</sup>。

癌肉瘤最常见的体细胞突变涉及 **TP53** 基因 (22%-80%)<sup>[13]</sup>。PI3- 激酶 (PIK3CA) 通路发生突变曾被认为是子宫癌肉瘤所特有的，但已有多项研究表明卵巢癌肉瘤中也存在<sup>[12,14]</sup>。除此之外，也已证实卵巢癌肉瘤中频发 **KRAS** 和 **CTNNB1** 突变<sup>[12,14]</sup>。越来越多的研究开始关注染色质重塑失调在癌肉瘤发生发展过程中的重要性。值得一提的是，Zhao 等<sup>[12]</sup>在癌肉瘤中发现含有编码组蛋白 **H2A** 和 **H2B** 基因的 6p 染色体片段显著扩增，Jones 等<sup>[14]</sup>发现存在 **ARID1A** 和 **ARID1B** (染色质重塑基因) 以及 MLL3 (组蛋白甲基转移酶) 突变。

卵巢癌肉瘤是一种存在内在异质性肿瘤的典型例子，肿瘤内在的异质性在患者的诊断准确性、治疗耐药性产生和预后中起着重要作用。本研究旨在分析卵巢癌肉瘤的形态学、免疫组化和分子异质性及其对临床治疗和预后的意义。

## 材料和方法

### 病例收集

收集 2012-2017 年间意大利帕多瓦大学医院病理与细胞病理诊断中心 6 例卵巢癌肉瘤及 2 例输卵管癌肉瘤病例。由于输卵管癌肉瘤与原发卵巢癌肉瘤的临床病理相似，所以纳入其中。诊断依据参考 2014 年世界卫生组织女性生殖器官

肿瘤分类标准。由 2 名妇科病理学家对所有病例苏木精-伊红染色切片和相关免疫组化结果进行复核并明确诊断。对每个病例，均记录肿瘤大小、癌性成分的组织类型及存在的异源性成分。所有病例均按国际妇产科联合会 (FIGO) 标准进行分期。回顾临床记录并提取相关数据。总体生存以从确诊到死亡或最后一次随访的时间来计算。

### 免疫组织化学染色

每个病例均选取 5 个包含代表性病变的石蜡包埋组织块进行免疫组织化学染色。用 Leica Bond System (BondIII; Leica Microsystems, Milan, Italy) 对选定的 5 个蜡块进行免疫组织化学染色，组织经福尔马林固定及石蜡包埋，切片厚度为 4 $\mu$ m。一抗分别为：MNFI16 (Dako, Glostrup, Denmark; 1:200)、上皮膜抗原 (EMA) (Biocare, Pacheco, CA; 1:100)、vimentin (Cell Marque, Rocklin, CA; 1:200)、S100 (Leica; 1:1000)、CgA (Dako; 1:200)、syn (Dako; 1:800)、desmin (Dako; 1:50)、myogenin (MYF4, Leica; prediluted) 和 p53 (Cell Marque; 1:50)。在病例 2 中，还进行了 calretinin (Cell Marque; 1:100) 和 inhibin (DAKO; prediluted) 的染色。

免疫组织化学染色结果分为四级进行评分：无着色被评估为“0”；局灶阳性或弱阳性被评估为“1+”；弥漫弱阳性被评估为“2+”；弥漫强阳性被评估为“3+”。

### 显微切割和DNA提取

HE切片及相关免疫组织化学染色结果由 2 名病理学专家共同阅片。每个病例选择三个区域：(i)单纯含有癌成分的区域；(ii)单纯含有肉瘤成分的区域；(iii)异源性肉瘤成分区域或具有神经内分泌分化的上皮性区域。不同成分均为人工显微切割 (每个样本至少包含 85% 的肿瘤组织)，并使用 QIAamp DNA FFPE 组织试剂盒 (Qiagen, Milan, Italy) 提取 DNA。

### TP53 和 DICER1 基因突变分析

用 Sanger 测序 (Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyser; Life Technologies, Monza, Italy) 分析 **TP53** 基因第 5、6、7 和 8 号外显子以及 **DICER1** 基因第 24 和 25 号外显子的突变图谱。用于扩增和测序数据的引物可根据要求提供。

## KRAS、NRAS、BRAF 和 PIK3CA 基因热点区的突变图谱分析

使用高通量基因分型平台 Sequenom MassARRAY System (Sequenom, San Diego, CA) 和 Myriapod Colon Status 试剂盒 (Diatch Pharmacogenetics, Jesi, Italy) 在基因组扩增 DNA 中检测突变位点, 具体方法参考使用说明。这个分子平台可以确认 **KRAS** (密码子12、13、59、61、117和146)、**NRAS** (密码子12、13、18、59、61、117和146)、**BRAF** (密码子594、600和601) 和 **PIK3CA** 基因 (密码子38、81、88、93、108、118、345、420、539、542、545、546、549、1021、1025) 最重要的突变位点。

## 结果

### 临床病理特征

表1总结了本研究纳入病例的临床和病理特征。患者确诊时的中位年龄为 63.5 岁, 范围为 50-80 岁。肿瘤平均直径 14.5cm (范围5-23cm)。上皮成分包括浆液性癌 3 例 (37.5%)、子宫内膜样癌 2 例 (25%) 及“混合型”癌 3 例 (37.5%)。在“混合型”癌中, 有 2 例上皮成分伴有神经内分泌分化。在 6/8 例原发肿瘤 (75%) 中可见异源性分化, 以横纹肌母细胞分化最常见。图1显示了所选癌肉瘤的组织学特征。3 例为 II 期 (37.5%), 5 例为 III 期 (62.5%)。总体中位生存时间为 23 个月 (95%可信区间, 8~39)。

### 免疫组织化学染色结果

免疫组织化学染色结果总结见表2。

所有病例的癌性成分均表达上皮标志物, 如细胞角蛋白 MNF116 和 EMA, 而 vimentin 表达阴性。8 例病例的肉瘤成分均弥漫表达 vimentin, 上皮标记物 MNF116 和 EMA 分别在 7 例 (87.5%) 和 4 例 (50%) 的肉瘤成分中呈灶性表达。

在病例 4 中, 上皮成分神经内分泌标记物 syn 和 CgA 呈弥漫阳性表达; 在病例 8 中, 上皮成分 syn 表现为局灶阳性。

所有横纹肌肉瘤成分肌源性标志物如 desmin 和 myoglobin (MYF-4) 均阳性表达。所有软骨肉瘤成分均表达 S100。

所有肿瘤均有 p53 的表达。除 1 例外, 所有肿瘤在癌性和肉瘤成分中均显示相似的 p53 免疫反应。该例 (病例 2) 的癌组织中 p53 呈弥漫阳性, 而在肉瘤组织中 p53 表达部分缺

表1. 本研究纳入病例的临床病理特征小结 (n=8)

年龄(范围)(年)	63.5(50-80)
肿瘤大小(范围)(cm)	14.5(5-23)
上皮成分组织学类型[n(%)]	
浆液性癌	3(37.5)
子宫内膜样癌	2(25)
>1种癌类型	3(37.5)
间叶成分组织学类型	
同源成分	2(25)
异源成分	6(75)
横纹肌肉瘤	2
软骨肉瘤	1
>1种肉瘤类型	3
FIGO分期[n(%)]	
II期	3(37.5)
III期	5(62.5)
总体生存时间(范围)(月)	23(0-66)

失。关于 p53 的染色模式, 除病例5外, 其他病例p53均过表达(即几乎所有肿瘤细胞核均呈强阳性), 而病例5显示胞浆(和散在的细胞核)p53阳性。

图2 显示了 3 例癌肉瘤的免疫组织化学染色结果。

### 分子研究结果

8 例中有 3 例 (37.5%) 出现 **TP53** 的5号外显子点突变。TP53突变的序列图谱如图2 所示。2 例 **TP53** 突变的病例 (病例 3 和病例8) 在 3 种上皮/间叶成分中均显示相同的点突变, 而另一例 (病例5) 仅在肉瘤成分的区域显示 **TP53** 突变。

在病例 2 的 25 号外显子发现 **DICER1** 点突变 (M1808I), 该突变存在于该肿瘤所有经显微切割分离的样本中 (图3)。该病例的上皮成分 MNF116 和 EMA 呈中至强阳性表达, 肉瘤成分则中等强度表达 vimentin。calretinin 局灶阳性, inhibin 阴性。

所有病例均未发现 **KRAS**、**NRAS**、**BRAF** 和 **PIK3CA** 基因的突变。

## 讨论

本研究中, 我们纳入了 6 例卵巢癌肉瘤和 2 例输卵管癌肉瘤。最近有研究证实, 传统上被认为卵巢原发的肿瘤实际上往往起源于其他盆腔脏器, 并转移至卵巢<sup>[15]</sup>。然而, 无论这些肿瘤是起源于输卵管、卵巢还是腹膜, 它们都有共同的流行

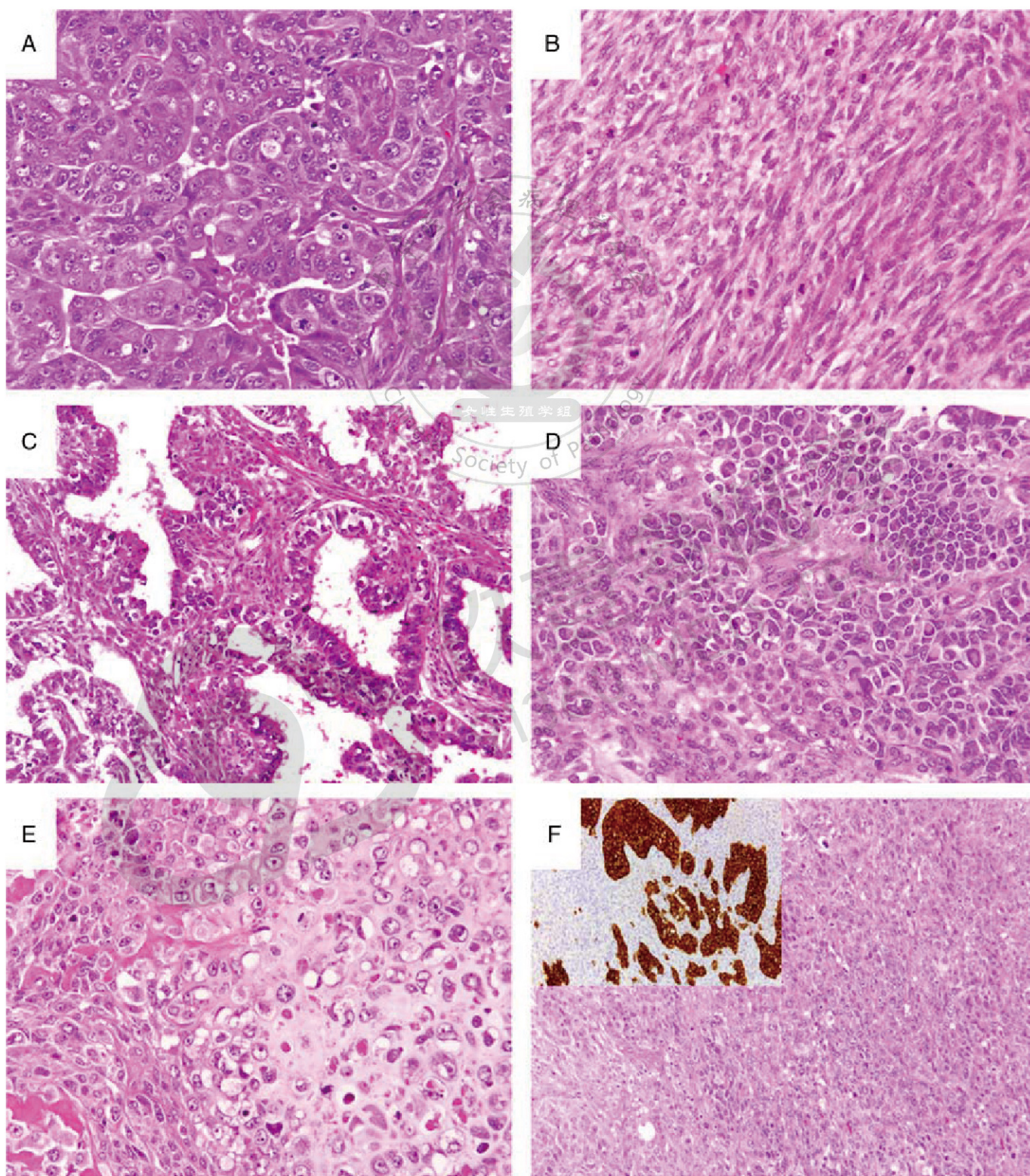


图1. 所选癌肉瘤病例的组织学特征。病例8的上皮成分显示高级别浆液性癌的组织形态(A)和与其同源的间质成分(B); 而病例3则显示子宫内膜样上皮成分(C)和异源性间质成分, 伴有横纹肌母细胞性(D)、骨样和软骨样分化(E)。在病例4中, 还可见神经内分泌癌成分(F), CgA染色阳性(F, 插图)。原始放大倍数为10倍和20倍。

病学特征和临床生物学行为<sup>[16]</sup>。因此，我们将卵巢癌肉瘤和输卵管癌肉瘤在此一并进行研究。

本研究纳入病例的临床特征与以往的研究结果基本一致。据报道，发病时的中位年龄超过 60 岁<sup>[1,2]</sup>，我们的研究中位年龄为 63.5 岁（范围：50-80 岁）。手术切除肿瘤的大小中位数（14.5 cm）与其他报道中的描述也相似<sup>[2,17]</sup>。在本研究中，中位总体生存时间为 23 个月，这与 2014 年 WHO《女性生殖系统肿瘤分类》中报告的卵巢癌肉瘤的预后非常相似。

我们的免疫组织化学染色结果也与以往的研究结果一致。细胞角蛋白 MNF116 和 EMA 在所有病例的上皮成分内均呈阳性表达，分别在 7 例（87.5%）和 4 例（50%）病例的肉瘤成分中表达。所有病例肉瘤成分均可表达 vimentin。因此，如上所述，这类肿瘤的上皮和间叶成分对各种上皮和结缔组织标记可呈阳性染色<sup>[4]</sup>。所有横纹肌肉瘤区域肌源性标志物阳性，所有软骨肉瘤区域均表达 S100。因此，正如 2014 年 WHO 分类所指出的那样，免疫组织化学是确认源性成分存在和确认癌肉瘤异质性的一种非常有用和可靠的方法。

本研究中 p53 免疫组织化学染色的阳性率高达 100%，这是迄今为止我们所知在卵巢癌肉瘤报道中最高的；Costa 等<sup>[18]</sup>、Liu 等<sup>[19]</sup>、Kounelis 等<sup>[7]</sup>及 Ariyoshi 等<sup>[17]</sup>报道的卵巢癌肉瘤中 p53 的阳性率分别为 72.7%（8/11）、53.3%（8/15）、72.7%（8/11）和 63.6%（14/22）。而我们的研究中，除 1 例外，其余病例（87.5%）p53 在癌和肉瘤成分中都呈相似的阳性表达，这与 Costa 等<sup>[18]</sup>、Kounelis 等<sup>[7]</sup>和

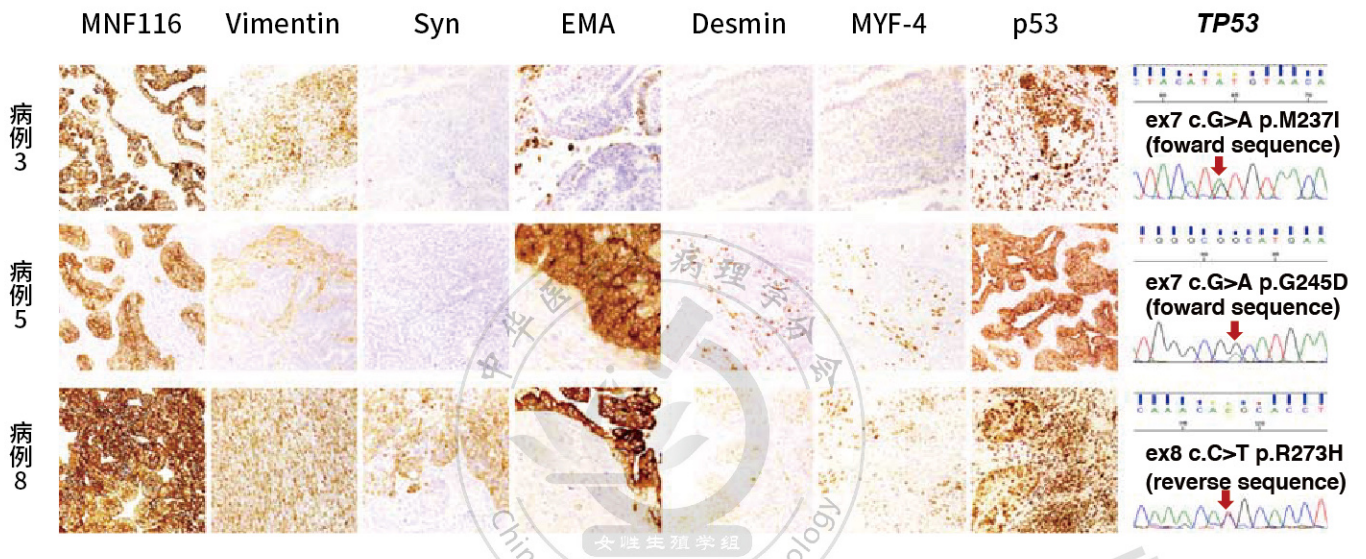
Ariyoshi 等<sup>[17]</sup>的发现是一致的，在这些研究中癌肉瘤的两种成份染色相似性分别为 81.6%、100% 和 92.9%。此外，我们的研究首次在卵巢癌肉瘤（病例 5）中观察到 p53 胞浆阳性的表达模式。这种不常见的 p53 表达模式表现为显著的胞浆着色，伴不同程度的细胞核染色<sup>[20]</sup>。在输卵管高级别浆液性癌中，胞浆着色模式与 **TP53** 基因突变导致 p53 蛋白的核定位区域异常有关<sup>[21]</sup>。我们在 p53 胞浆阳性的病例（病例 5）还观察到一个位于 p53 蛋白 DNA 结合域的热点突变（G245D）<sup>[22]</sup>。

Han 等<sup>[13]</sup>近期报道了卵巢癌肉瘤 **TP53** 突变频率为 22%-80%，我们的 8 例卵巢癌肉瘤中有 3 例（37.5%）检测到 **TP53** 突变，与文献数据基本一致。既往研究总是在癌和肉瘤成分<sup>[7,23]</sup>中发现相同的 **TP53** 突变，我们在 2 个病例（病例 3 和病例 8）中发现肿瘤的两种成分发生了相同的 **TP53** 突变，而另 1 例（病例 5）仅肉瘤成分发生了 **TP53** 突变。在这种情况下，癌和肉瘤成分之间的 p53 异质性表达有几种可能的解释。一种可能性是，两种不同的肿瘤成分发生 **TP53** 突变后又同时发生了 **TP53** 等位基因的丢失，提取的 DNA 中被间质来源的非肿瘤性 DNA 污染，因而呈野生型表达。另一种可能的解释是，**TP53** 突变是在肿瘤发展过程中由一种肿瘤成分独立获得的，因此，这种 **TP53** 突变不是肿瘤发生的早期事件。然而，p53 免疫组织化学染色阳性有力地支持肿瘤组织中存在一种 **TP53** 修饰突变，这种突变通常存在于不同的肿瘤成分中，而 PCR 分析无法检测到这种突变

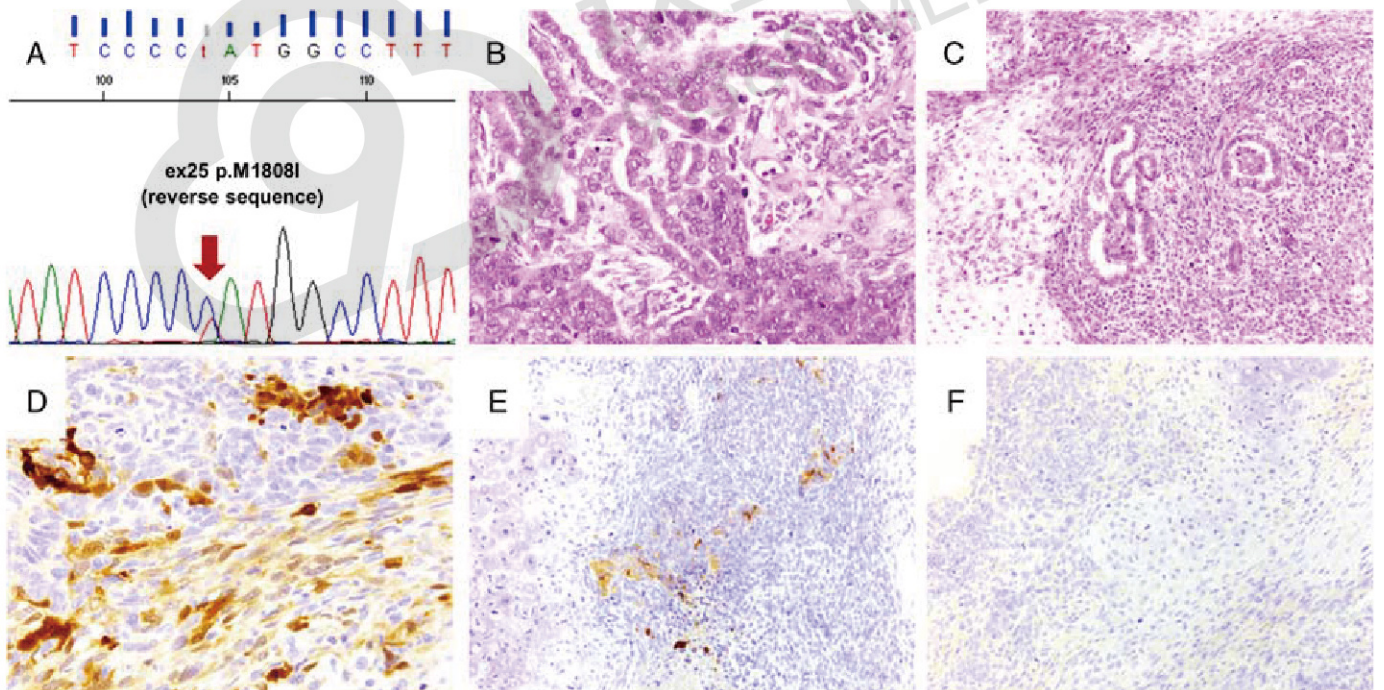
表 2. 8 例卵巢癌肉瘤免疫组织化学染色结果

	MNF116		EMA		Vimentin		S100	CgA	Syn	Desmin	Myogenin(MYF-4)	P53	
	C	S	C	S	C	S						C	S
病例 1	3+	1+	2+	0	0	2+	1+	0	0	1+	1+	3+	3+
病例 2	3+	1+	3+	1+	0	2+	1+	0	0	0	0	2+	1+
病例 3	2+	1+	1+	0	0	2+	0	0	0	0	0	3+	3+
病例 4	2+	0	1+	0	0	2+	1+	1+	1+	2+	1+	3+	3+
病例 5	2+	1+	2+	1+	0	2+	0	0	0	1+	1+	2+	2+
病例 6	2+	1+	2+	1+	0	2+	1+	0	0	1+	0	3+	3+
病例 7	3+	2+	3+	2+	0	3+	0	0	0	0	0	3+	3+
病例 8	3+	1+	3+	0	0	2+	0	0	1+	1+	1+	3+	3+

0: 阴性, 1+: 灶性或弱阳性, 2+: 弥漫弱阳性, 3+: 弥漫强阳性。C 代表癌性成分; EMA: 上皮膜抗原; MNF116: 细胞角蛋白 MNF116; S 代表肉瘤成分。



**图2. TP53 突变的 3 例癌肉瘤免疫组织化学染色结果。**所有病例上皮成分 CK 均阳性，肉瘤成分 vimentin 阳性。EMA 在 2 例突变病例的上皮和肉瘤成分中均呈阳性反应，另 1 例仅在上皮细胞中呈阳性反应。TP53 突变病例中只有 1 例（病例8）Syn 呈阳性，而 CgA 和 S100 在所有 TP53 突变病例中均为阴性。病例 5 和病例 8 肉瘤成分 desmin 和 MYF-4 阳性。2 例 p53 在癌和肉瘤成分中均呈细胞核阳性表达，1 例呈胞浆阳性。右边的最后一列显示了 TP53 突变的序列谱图。免疫组化图像均为放大 10 倍或 20 倍。Cg: 嗜铬素；EMA: 上皮膜抗原；ex: 外显子；MNF116: 细胞角蛋白 MNF116；MYF-4: myogenin MYF-4；Syn: 突触素。



**图3. DICER1 突变病例的代表性图片。**(A) DICER1 突变的测序图。肿瘤由高级别浆液性癌(B)与伴灶性软骨分化的低分化高级别肉瘤成分(C)混合组成。(D) calretinin 局灶阳性。(E) 残留在肉瘤成分中的上皮成分呈 EMA 阳性。(F) inhibin 在癌和肉瘤成分均阴性。

(即 5-8 号外显子之外的突变)。癌和肉瘤成分 *TP53* 表达的不一很可能由于癌肉瘤在发展过程中形成一小部分多克隆病变所致<sup>[10]</sup>。

*DICER1* 是一种 III 型胞浆内切核酸酶, 参与几种小的非编码 RNA 的成熟化。*DICER1* 胚系功能丧失突变与肿瘤易感综合征 (pleiotropic tumor susceptibility syndrome) 相关, 以 Sertoli-Leydig 瘤、儿童胚胎性横纹肌肉瘤、胸膜肺母细胞瘤和囊性肾瘤为代表<sup>[24]</sup>。*DICER1* 体细胞突变在人类恶性肿瘤中非常罕见<sup>[25]</sup>, 但却集中表现在妇科肿瘤中。Merritt 等<sup>[26]</sup>对 111 例浸润性上皮性卵巢癌患者分析, 发现 *DICER1* 低表达是低生存率的独立预测因子。在同一研究中, 他们描述了 2 例上皮性卵巢癌患者存在 *DICER1* 体细胞突变。在已报道的上皮性卵巢癌 *DICER1* 功能异常的基础上, Heravi Moussavi 等<sup>[25]</sup>对 266 例上皮性卵巢癌和子宫内膜癌进行了分析, 仅在 1 例卵巢癌肉瘤中观察到 *DICER1* 体细胞热点突变 (c.5676G→A, 1813 位的谷氨酸被甘氨酸代替 (E1813G))。

一些研究提示 *DICER1* 突变可能与女性生殖道肿瘤横纹肌肉瘤的分化密切相关<sup>[27,28]</sup>, 而另一些研究则认为这些突变并不是恶性骨骼肌分化的肿瘤所独有的<sup>[29]</sup>。本研究中 *DICER1* 突变的癌肉瘤并无异源横纹肌肉瘤分化, 且 5 例伴有恶性骨骼肌样分化的癌肉瘤均无 *DICER1* 突变。

除此之外, 本研究中未发现卵巢癌肉瘤中存在 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF* 和 *PIK3CA* 基因的突变, 这与以前的研究是一致的, 即 *PIK3CA*、*KRAS* 和 *NRAS* 突变是子宫癌肉瘤独有的<sup>[23]</sup>或主要的<sup>[12]</sup>分子事件。

本研究局限性在于样本量相对较少。然而, 应该注意的是, 发生于卵巢和输卵管的癌肉瘤是非常罕见的, 我们所有的病例都是从同一个病理中心收集的, 以最大限度的确保组织病理学和临床资料的同质化。此外, 必须强调的是, 目前关于妇科癌肉瘤的大多数文献都是基于对子宫癌肉瘤的分析, 对于输卵管-卵巢癌肉瘤而言本研究是目前纳入病例最多的。

我们的结果表明了卵巢癌肉瘤在免疫表型上的异质性。分子分析显示在 4 个突变肿瘤中有 3 个有相同的突变特征。总之, 这些结果支持输卵管-卵巢癌肉瘤可能起源于共同的细胞 (即相同的突变模式), 并能够向不同的细胞系分化 (即“组合理论”), 组织学形态和免疫表型明显的异质性也证实了这一点。尚需要更多的研究在不同层面来分析卵巢癌肉瘤的异质性, 以确定针对这种高侵袭性肿瘤的最佳治疗方法。

## 参考文献

1. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-53.
2. Kunkel J, Peng Y, Tao Y, et al. Presence of a sarcomatous component outside the ovary is an adverse prognostic factor for primary ovarian malignant mixed mesodermal/müllerian tumors: a clinicopathologic study of 47 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:831-7.
3. Dittus C, Fountzilias C, Saha D, et al. A rare case of ovarian carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation. *J Community Support Oncol* 2014;12:71-4.
4. de Brito PA, Silverberg SG, Orenstein JM. Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian (mesodermal) tumor) of the female genital tract: immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. *Hum Pathol* 1993;24:132-42.
5. Luchini C, Capelli P, Fassan M, et al. Next-generation histopathologic diagnosis: a lesson from a hepatic carcinosarcoma. *J Clin Oncol* 2014;32:e63-6.
6. Abeln EC, Smit VT, Wessels JW, et al. Molecular genetic evidence for the conversion hypothesis of the origin of malignant mixed müllerian tumours. *J Pathol* 1997;183:424-31.
7. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, et al. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol* 1998;29:82-7.
8. Fujii H, Yoshida M, Gong ZX, et al. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. *Cancer Res* 2000;60:114-20.
9. Gallardo A, Matias-Guiu X, Lagarda H, et al. Malignant müllerian mixed tumor arising from ovarian serous carcinoma: a clinicopathologic and molecular study of two cases. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:268-72.
10. Jin Z, Ogata S, Tamura G, et al. Carcinosarcomas (malignant müllerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:368-73.
11. Amant F, Vloeberghs V, Woestenborghs H, et al. Transition of epithelial toward mesenchymal differentiation during ovarian carcinosarcoma tumorigenesis. *Gynecol Oncol* 2003;90:372-7.
12. Zhao S, Bellone S, Lopez S, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates

- histone genes in epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:12238–43.
13. Han C, Altwerger G, Menderes G, et al. Novel targeted therapies in ovarian and uterine carcinosarcomas. *Discov Med* 2018;25:309–19.
  14. Jones S, Stransky N, McCord CL, et al. Genomic analyses of gynaecologic carcinosarcomas reveal frequent mutations in chromatin remodeling genes. *Nat Commun* 2014;5:5006.
  15. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433–43.
  16. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 2008;122:1598–603.
  17. Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, et al. Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology* 2000;37:427–36.
  18. Costa MJ, Vogelsan J, Young LJ. p53 gene mutation in female genital tract carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors): a clinicopathologic study of 74 cases. *Mod Pathol* 1994;7:619–27.
  19. Liu FS, Kohler MF, Marks JR, et al. Mutation and overexpression of the p53 tumor suppressor gene frequently occurs in uterine and ovarian sarcomas. *Obstet Gynecol* 1994;83:118–24.
  20. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, et al. Interpretation of p53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: toward increased reproducibility. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S123–31.
  21. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2016;2:247–58.
  22. Freed-Pastor WA, Prives C. Mutant p53. One name, many proteins. *Genes Dev* 2012;26:1268–86.
  23. Growdon WB, Roussel BN, Scialabba VL, et al. Tissue-specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcoma of gynecologic origin. *Gynecol Oncol* 2011;121:212–7.
  24. Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2014;14:662–72.
  25. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in non-epithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012;366:234–42.
  26. Merritt WM, Lin YG, Han LY, et al. Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med* 2008;359:2641–50.
  27. Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, et al. High-grade müllerian adenocarcinoma: genomic and clinicopathologic characterization of a distinct neoplasm with prevalent TP53 pathway alterations and aggressive behavior. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1513–22.
  28. Conlon N, Schultheis AM, Piscuoglio S, et al. A survey of DICER1 hotspot mutations in ovarian and testicular sex cord stromal tumors. *Mod Pathol* 2015;28:1603–12.
  29. Bean GR, Anderson J, Sangoi AR, et al. DICER1 mutations are frequent in müllerian adenocarcinomas and are independent of rhabdomyosarcomatous differentiation. *Mod Pathol* 2019;32:280–9.

(于海云 翻译 金玉兰 审校)