

伴性索样结构和玻璃样变的子宫内膜样腺癌 (CHEC) 以CTNNB1突变为特征并具有不良的临床预后

Nicholas R. Ladwig, M.D., Sarah E. Umetsu, M.D., Ph.D., Charles Zaloudek, M.D.,
Joseph Rabban, M.D., M.P.H., and Karuna Garg, M.D.

摘要: 伴性索样结构和玻璃样变的子宫内膜样腺癌 (CHEC) 是子宫内膜样腺癌的一种形态学变异, 通常为低度恶性[国际妇产科联盟 (FIGO) 分级 1-2 级]。CHEC 具有双相分化的形态学特征, 即腺癌合并弥漫性生长、常伴玻璃样变基质的性索样结构; 常见鳞状分化, 亦可见骨样基质。这种形态学表现可能与包括癌肉瘤在内的多种肿瘤混淆。尽管资料有限, CHEC 患者通常被认为具有良好的预后。我们对 7 例 CHEC 进行详细的临床、形态学、免疫组织化学和分子分析。6 例表现为典型的低级别 CHEC, 1 例表现为较显著的细胞学异型性 (高级别 CHEC)。患者年龄 19-69 岁。4 例为 I 期, 2 例为 II 期, 1 例为 III 期。所有肿瘤在性索样结构和玻璃样变成分中均显示 β -连环素 (β -catenin) 的核染色和 E-钙粘附素 (E-cadherin) 的缺失。上皮性标志物相对性缺失。PTEN 和 ARID1A 分别在 4 例和 3 例肿瘤中缺失, 1 例有 MLH1 和 PMS2 缺失。二代测序显示 7 例肿瘤均具有 CTNNB1 和 PI3K 通路突变, 高级别 CHEC 中有 TP53 和 RB1 改变。6 例获得临床随访, 2 例分别在 48 个月和 50 个月时死于疾病, 2 例带病存活 (均于 13 个月时复发), 2 例分别在 13 个月和 77 个月时均无病生存。我们的研究表明, CHEC 普遍存在 CTNNB1 突变, 并具有 β -catenin 的核染色, 少数病例具有高级别细胞学特点, 并且可能与不良的临床预后有关。

关键词: 伴性索样结构和玻璃样变的子宫内膜样癌; CHEC; CTNNB1; β -catenin

(IJGP. 2021 Mar.;40(2):103-115)

表1. 免疫组织化学染色详情

抗体	克隆号	经销商	稀释
β -catenin	14/ β -Catenin	BD Transduction Labs	1:200
E-cadherin	HECD-1	Invitrogen	1:100
EMA/EMA-neuro	GP1.4	Leica	RTU
Pankeratin	AE1, AE3/CAM5.2	DAKO+ Becton Dickinson	1:100/1:100
P53	DO-7	Leica	RTU
P16	E6H4	MTM Labs	RTU
FOXL2	Polyclonal	Novus	1:200
PTEN	6H2.1	DAKO	1:200
Retinoblastoma (Rb)	G3-245	BD Biosciences	1:100
ARID-1	Polyclonal	SIGMA	1:100
PAX-8	SP1	Ventan	RTU
ER	MRQ-50	Cell Marque	RTU
MLH1	G168-728	Cell Marque	1:2
PMS2	MRQ-28	Cell Marque	RTU
MSH2	FE11	Millipore	1:100
MSH6	44	Cell Marque	RTU

RTU 表示即用型

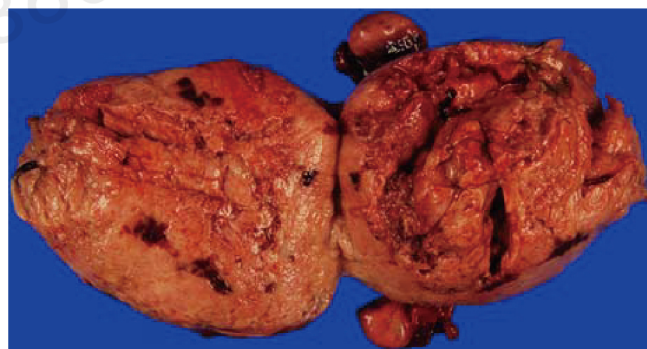


图1. CHEC 通常表现为一个巨大的外生性息肉样肿块。

表2. 临床病理特征

患者	年龄 (岁)	肿瘤大小 (cm)	FIGO 分期	性索样结构和玻璃样变成分%	分期	子宫肌层侵犯百分比	子宫下段状态	宫颈间质浸润	LVI	辅助治疗	状态 (随访期以月为单位)
1	48	12.5	2	<10	IIIA	97	累及	有	有	化疗和近距离放疗后用甲地孕酮	DOD (50)
2	50	<1	2	<10	IA	无	未累及	无	无	新辅助激素治疗 (醋酸甲羟孕酮和甲地孕酮)	LFU
3	69	5.5	2	20	IA	23	未累及	无	无	无	NED (77)
4	35	15	2	<10	II (pT2N0i)	71	累及	有	有	盆腔放疗联合顺铂化疗, 然后近距离放疗	AWD (13) - 首次就诊后10个月出现肺转移
5	19	4.4	1	25	IA	43	未累及	无	无	化疗	AWD (13) - 具体不详
6	54	3.8	2	10	II	<50	累及原发部位	有	有	EBRT 和近距离放疗	DOD (48)
7	64	3.5	3	>90	IA	6	未累及	无	无	无	NED (13)

AWD表示带病存活; DOD, 死于疾病; EBRT, 外照射放疗; LFU, 失访; NED, 无疾病迹象。

表3. 镜下表现

病例	FIGO分期	性索样/玻璃样变成分%	性索样/玻璃样变成分部位	突然鳞状分化	骨样基质
1	2	<10	深部	存在	无
2	2	<10	表浅	存在	无
3	2	20	表浅及深部	存在	无
4	2	<10	表浅及深部	存在	无
5	1	25	表浅及深部	存在	无
6	2	10	表浅及深部	存在	存在
7	3	>90	表浅	存在	无

FIGO 表示国际妇产科联盟。

表4. CHEC 与癌肉瘤的免疫组织化学和分子学比较

	免疫组化结果 (CHEC 的性索样结构和玻璃样变成分与癌肉瘤的肉瘤成分)						分子学改变		
	核 Betacatenin	E-cadherin 缺失	Pankeratin	EMA	异常 p53 染色	弥漫性 p16 强阳	CTNNB1 突变	TP53 突变	PTEN 突变
CHEC	7/7	7/7	6/7	3/7	1/7	2/7	7/7	1/7	4/7
癌肉瘤	2/8	7/8	7/8	5/8	4/5	3/4	0/8	7/8	2/8

CHEC 表示伴性索样结构和玻璃样变的子宫内膜样腺癌。

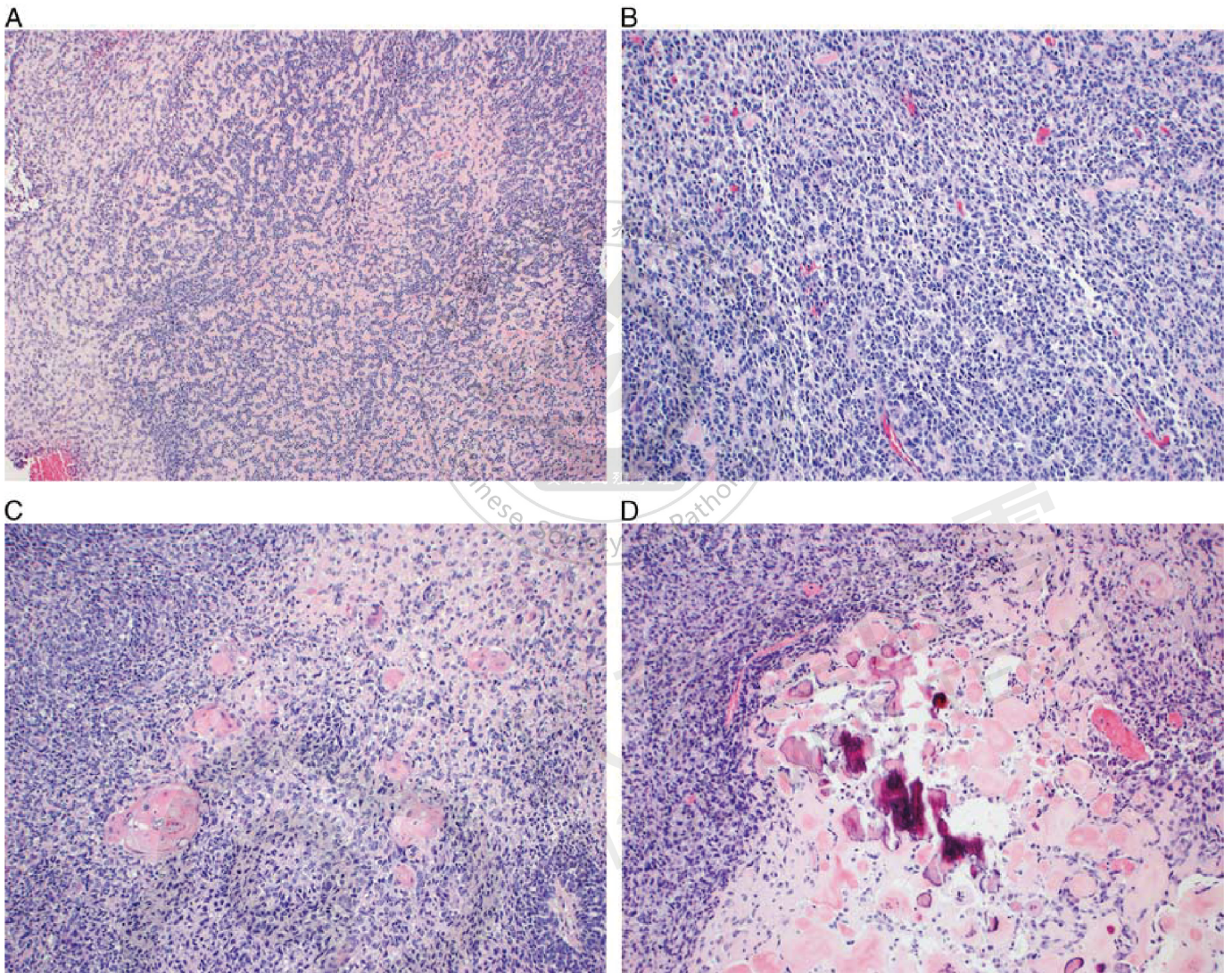


图3. 高级别 CHEC。肿瘤几乎全部由均匀一致的上皮样细胞索组成，位于显著玻璃样变的基质中 (A)。在细胞丰富区域，细胞不典型，有较大的核异型性，核分裂活跃 (B)。腺样成分不明显，但可见散在的角化鳞状上皮巢 (C)。可见散在钙化灶，但未见骨样基质 (D)。

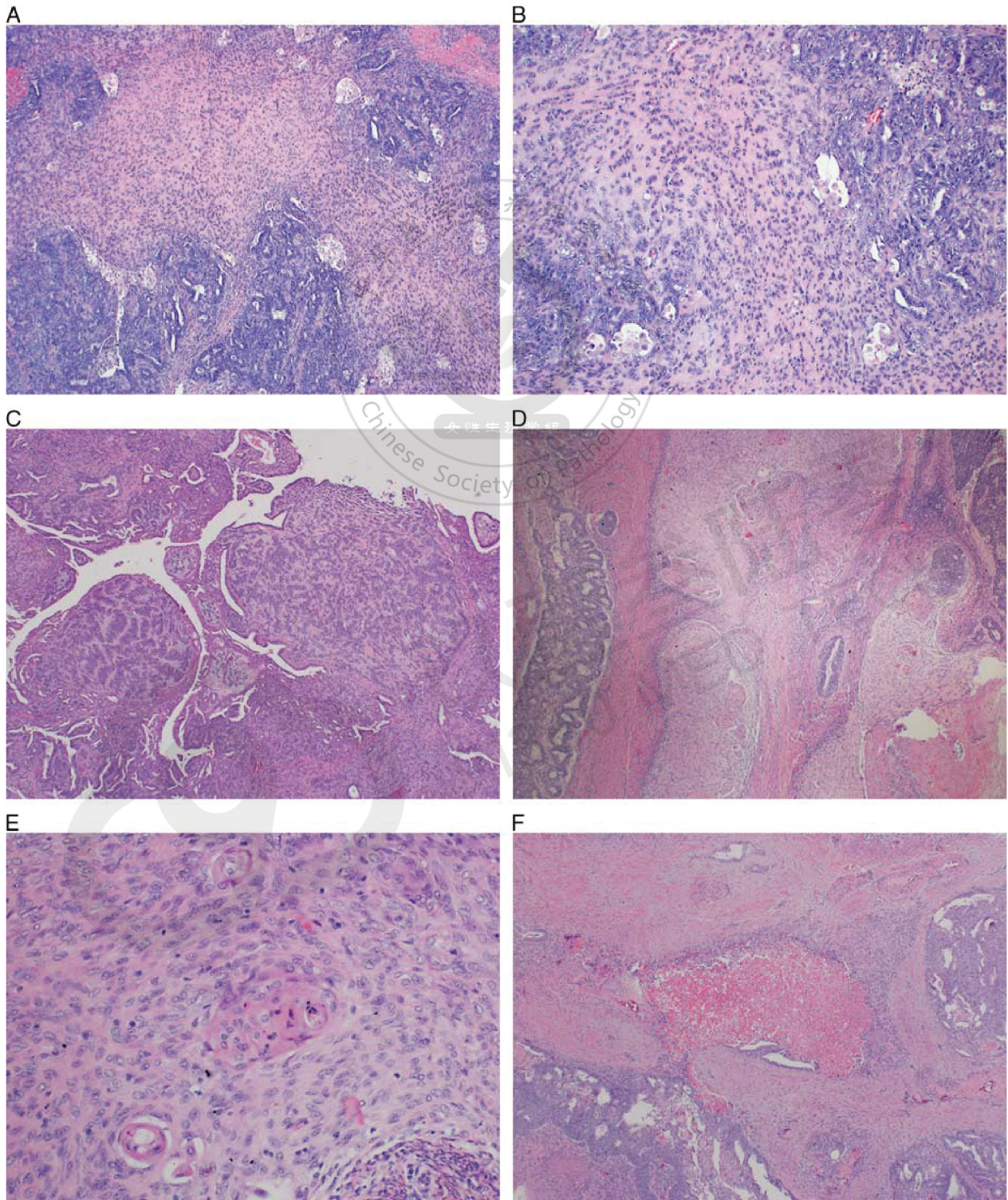


图2. 典型的低级别 CHEC。肿瘤表现为腺样成分、性索样结构和玻璃样变成分，呈双相性表现。性索样结构和玻璃样变成分常与腺体成分混合或移行过渡，两者具有相似的细胞学特征 (A, B)。性索样结构和玻璃样变成分或者是位于肿瘤的表浅位置 (C) 或者是位于浸润成分的深部位置 (D)。所有病例均可见鳞状细胞分化，且常为突出表现 (E)，1 例表现为骨样基质生成 (F)。

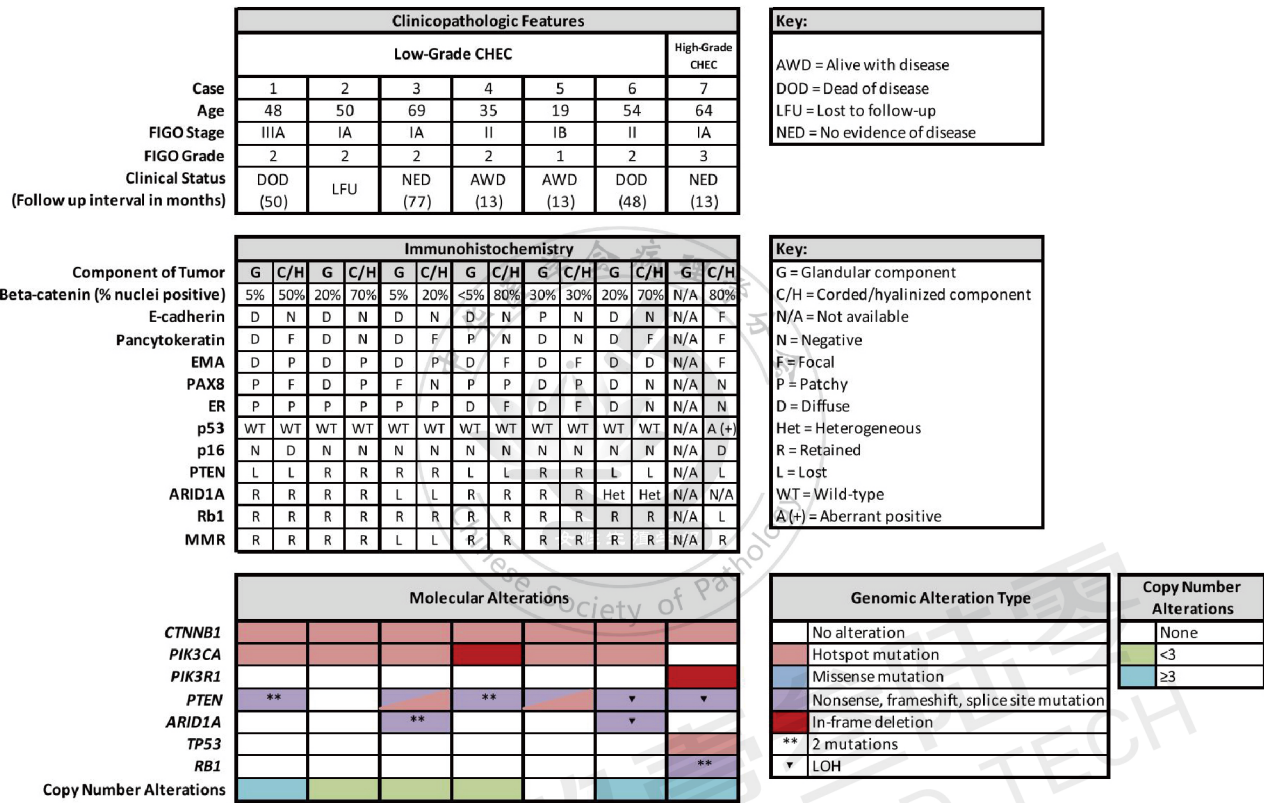


图4. 图表显示了所有 7 例伴性索样结构和玻璃样变的子宫内膜样癌的临床病理、免疫组织化学和分子学主要特征。

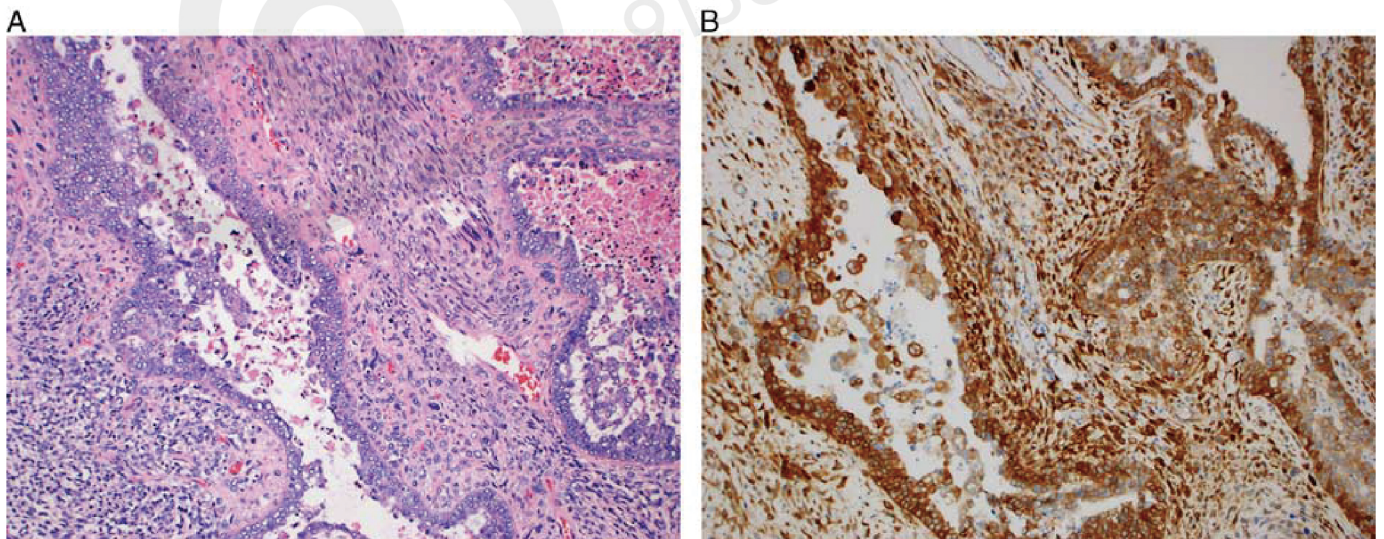


图7. 癌肉瘤中的腺样成分表现为更高的细胞学级别，弥漫性成分显示更多的梭形细胞和不典型性（A）。大多数癌肉瘤 β-catenin 阴性，但 2 例肉瘤成分可见局灶性核染色（B）。

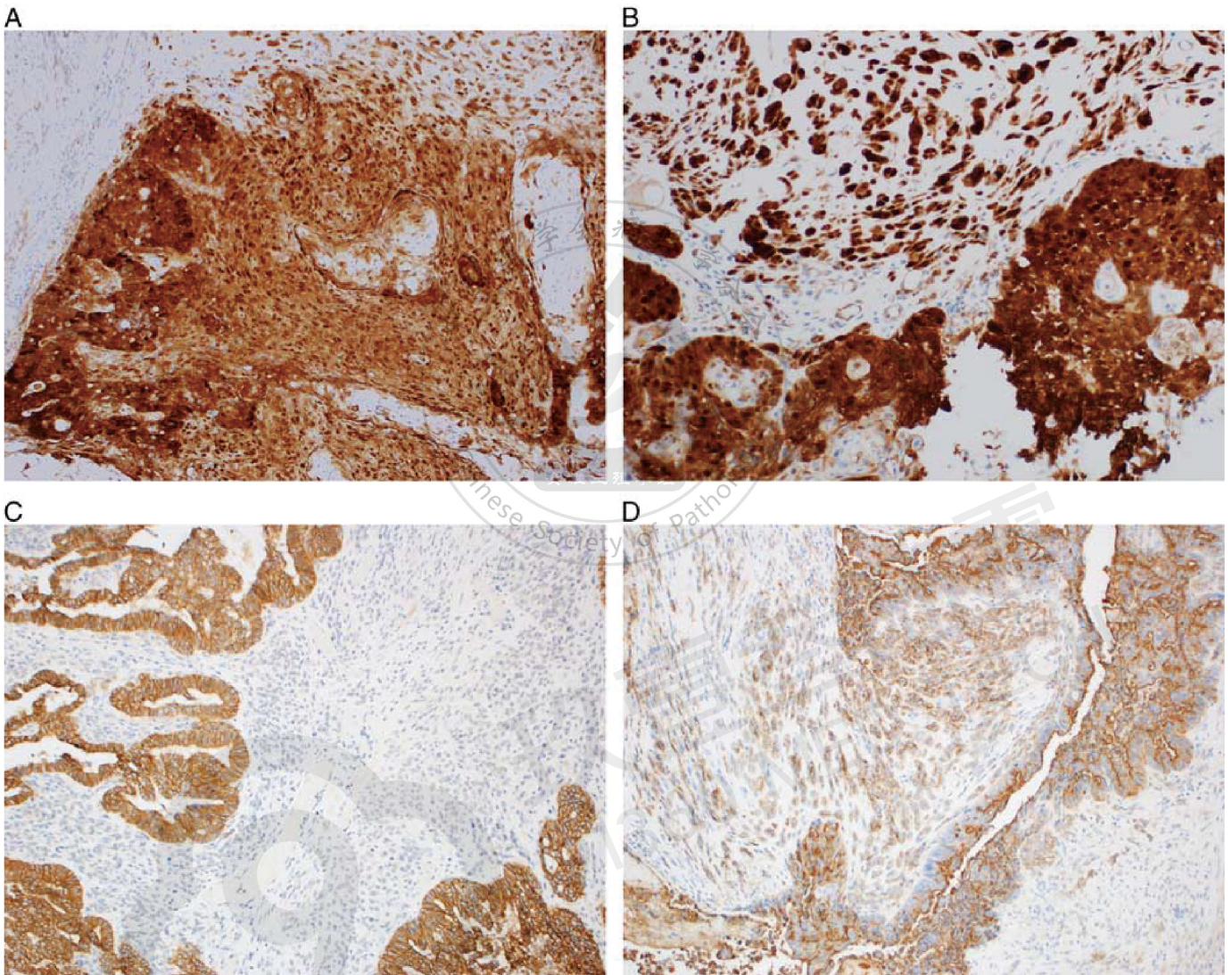


图5. 低级别 CHEC 的免疫组化结果。所有病例的性索样结构和玻璃样变区域均有明显的 β -catenin 核染色，与距离较远的腺体相比，紧邻性索样结构和玻璃样变区的腺体染色更多 (A、B)。腺样结构中保留了 E-cadherin 的膜染色，但在性索样结构和玻璃样变成分中缺失 (C)。性索样结构和玻璃样变成分中通常表现为上皮标志物的染色减少，包括 EMA (D)。

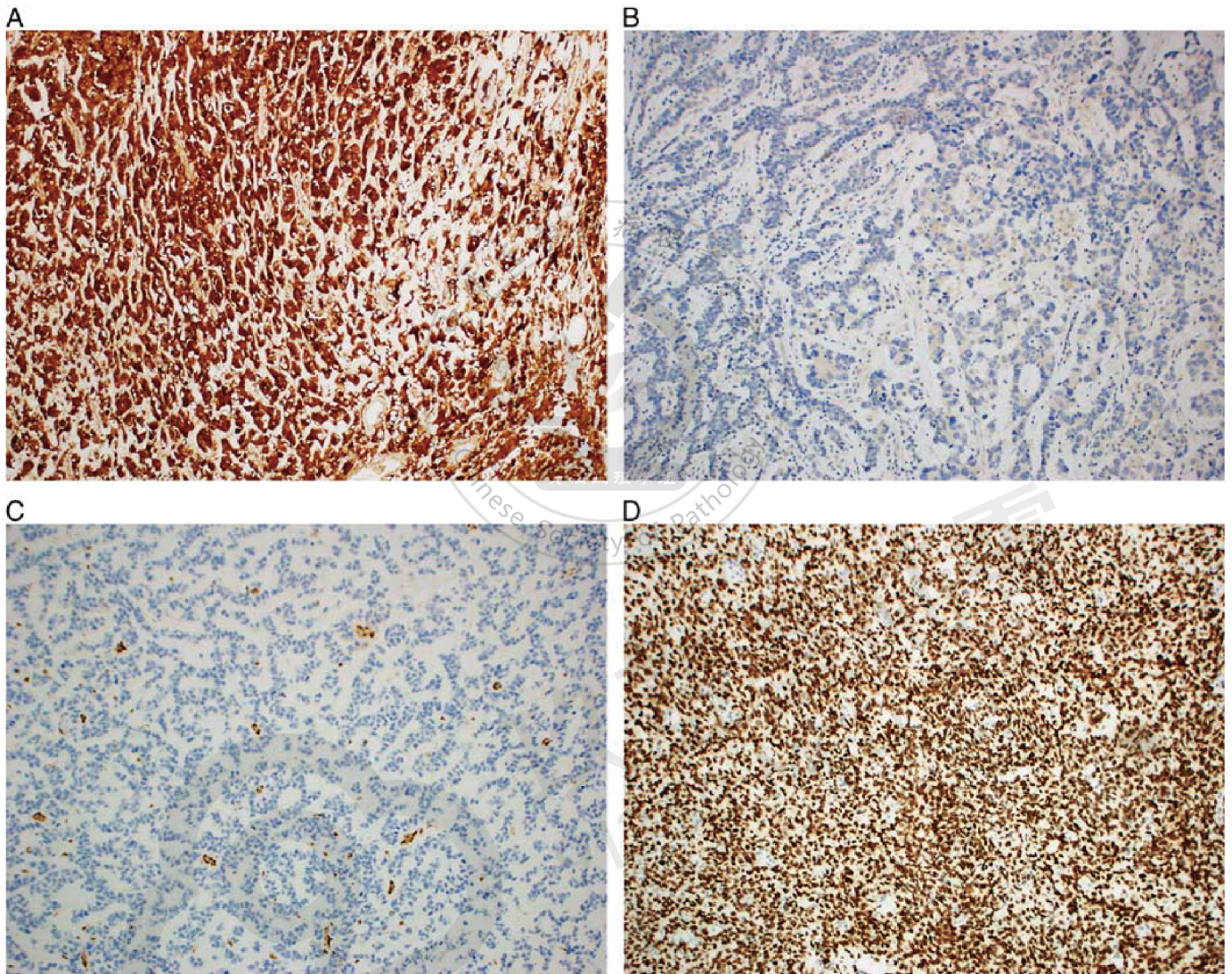


图6. 高级别 CHEC 的免疫组化结果。肿瘤表现为 β -catenin 强的弥漫性核染色 (A) 和 E-cadherin 局灶性染色 (B)。PTEN 表达缺失 (C)，p53 呈强的弥漫性异常染色 (D)。

(张雷 翻译 宁燕 审校)