

病例报告

成年型卵巢粒层细胞瘤伴肉瘤样转化： 强调分子改变的个案研究

Wissam Dahoud, M.D., Jesse Handler, M.D., Ph.D., Vamsi Parimi, M.D., M.P.H.,
Christian F. Meyer, M.D., Ph.D., Stephanie L. Wethington, M.D., James R. Eshleman, M.D., Ph.D.,
Russell Vang, M.D., Brigitte M. Ronnett, M.D., and Deyin Xing, M.D., Ph.D.

摘要：成年型粒层细胞瘤 (AGCTs) 通常是低级别惰性肿瘤。少数情况下，成年型粒层细胞瘤可向高级别/肉瘤样转化并表现出侵袭性。目前这种转化被认为是获得性基因突变的结果，其中有些突变可能适用于靶向治疗。我们将报告一例罕见且伴有肉瘤样转化的 AGCT 病例，该病例与经典型 AGCT 具有明显不同的分子生物学改变，支持这些恶性肿瘤是基因驱动性理论。患者是一名 56 岁的 G3P3 女性，有卵巢 AGCT 多次复发史，25 岁时因不孕症检查首次诊断为 AGCT，卵巢肿瘤表现为典型的低级别 AGCT 形态特征，细胞形态温和。该患者于 39 岁时首次发生病变卵巢外播散，肿瘤累及直肠窝 (the cul-de-sac)，此后每 2-3 年复发一次，累及多个部位并反复行手术切除。该患者 55 岁因肿瘤盆腔复发，行手术切除 (标本 1)，术后肉眼未见病灶残留。切除 4 周后患者出现明显盆腔疼痛，影像学结果提示肿瘤复发。因此，该患者在初次切除手术 5 个月后，再次接受病变部位 (标本 2) 及相关肠壁的切除。标本 1 切片中肿瘤具有双相形态学特征：低级别肿瘤成分形态学及免疫表型与典型的 AGCT 一致，高级别梭形细胞成分的特征与高级别肉瘤一致。标本 2 完全为高级别肉瘤，形态学特征表现为凝固性肿瘤坏死、核分裂像易见、细胞高度异型性伴泡状核及明显的核仁。肉瘤成分中 SF-1 阳性和 FOXL2 C134W 突变支持肿瘤是由典型 AGCT 转化而来的。虽然检测到的 TERT 启动子 C228T 突变可能在肿瘤肉瘤转化过程中发挥作用，但我们进一步确定了影响 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的基因学改变，包括 PIK3CA、PIK3R1、AKT1 和 NF2 突变，这些突变可能促进肿瘤的进展/转化。这些发现为进展期 AGCT 患者的分子/信号通路的靶向治疗提供了理论依据。

关键词：成年型粒层细胞瘤；FOXL2；NF2；PIK3CA；肉瘤样转化

(IJGP. 2022 Nov.;41(6):600–607)

Fig1.原发性卵巢成年型粒层细胞瘤 (AGCT) 的组织病理学表现。肿瘤呈混合弥漫片状实性生长 (A) 和微滤泡型 (B)，伴局灶囊性 (C)、岛状 (D) 和管状/小梁状形态 (E)。高倍镜下，肿瘤细胞胞质稀少，细胞核均一淡染、尖角状或椭圆形，偶见纵形核沟 (F)。

Fig2.高级别肉瘤 (肉瘤样转化) 的组织病理学表现。肿瘤累及直肠乙状结肠的固有肌层 (A)，周围区域见到局灶被包裹的脂肪组织 (B)。肿瘤细胞排列紊乱 (C) 伴局灶肿瘤细胞凝固性坏死 (D)。高倍镜下，梭形肿瘤细胞表现出明显的细胞异型性，泡状核、明显的核仁和易见的核分裂像 (E)。梭形肿瘤细胞弥漫表达 SF-1 (F)。

Fig3.通过二代测序检测的肉瘤中的体细胞突变。高级别肉瘤携带 FOXL2 p.C134W (A)，TERT c.-124C>T/C228T (B)，PIK3CA p.H1047R (C) 及 NF2 p.R198* (D) 的致病性体细胞突变。

表1. 相关基因的遗传学改变

基因	碱基改变	蛋白或启动子变异/改变	标本 1 (2020.5)	标本 2 (2020.10)	备注
AKT1	G>A	p.E17K	是	否	致病性
ATR	C>T	p.R2148*	是	是	致病性
CCND2	C>A	p.T238K	是	是	VUS
CDKN2A/B	丢失	丢失	是	否	致病性
CTNNB1	A>T	p.K335N	否	是	VUS
ESR1	T>C	p.S118P	是	否	VUS
FOXL2	C>CA	p.Ter377Leuext	是	是	VUS
FOXL2	G>C	p.C134W	是	是	致病性
MEF2C	T>C	p.M182V	是	是	VUS
NF2	C>T	p.R198*	是	是	致病性
NTRK3	T>C	p.K111R	是	是	VUS
NUP98	A>T	p.S430T	是	是	VUS
PIK3CA	A>G	p.H1047R	是	是	致病性
PIK3R1	c.1689_1709del21	M563_L570>1	是	否	致病性
RAD50	G>A	p.V1266I	是	是	VUS
SYNE1	G>T	p.Q6698K	否	是	VUS
TERT	G>A	c.-124C>T (C228T, promoter)	是	是	致病性

*无义突变。

VUS 指意义不确定的变异。

(张询 翻译 师晓华 审校)