

支持卵巢上皮-生殖细胞混合性肿瘤 起源于上皮的分子证据:2例报告并文献综述

Katie C. Hall, M.D., Miriam D. Post, M.D., Jill Alldredge, M.D., Dara L. Aisner, M.D., Ph.D.,
and Amber Berning, M.D.

摘要: 在西方国家,生殖细胞肿瘤 (germ cell tumors, GCT) 占卵巢恶性肿瘤的 2%-3%, 尤其好发于 20 岁前。但如果发生在之后的年龄段, GCT 则可能与上皮性恶性肿瘤相关。在这些病例中, 尤其是绝经后患者, 有人认为这些肿瘤可能起源于体细胞而非生殖细胞。然而, 真正的起源目前尚未完全了解。我们检索了 2006 年至 2021 年 35 岁以上患者中原发性卵巢 GCT 伴恶性上皮成分的患者。我们筛选出 2 个病例, 复阅了每个病例的切片, 并应用二代测序来鉴定和比较形态学上不同成分中的基因突变变异。患者 A, 58 岁, 绒毛膜癌伴少量黏液腺癌成分; 患者 B, 43 岁, 卵黄囊瘤伴少量子宫内膜样癌成分。每个病例中形态学不同的区域都显示出不同的染色模式; 然而, 二代测序结果显示在生殖细胞和上皮成分中具有相同的基因变异。患者 A 的肿瘤中存在 *CDKN2A*、*PIK3CA*、*PIK3R1* 和 *TP53* 的变异, 而患者 B 的肿瘤显示有 *CTNNB1*、*PIK3R1* 和 2 个 *PTEN* 的变异。这些突变与纯上皮性肿瘤中发现的相似, 提示生殖细胞成分可能起源于体细胞。这些罕见肿瘤预后不良, 了解它们的起源对临床和治疗具有重要意义。

关键词: 恶性卵巢上皮-生殖细胞肿瘤; 恶性卵巢上皮-生殖细胞肿瘤的二代测序; 卵巢上皮-生殖细胞混合性肿瘤的体细胞起源

(*IJGP.2023 Jul.;42:403-413*)

表1. 临床病理特征

	侧别/ (cm)	年龄 (岁)	组织学	FIGO 分期	肿瘤标记	病程 (月)
患者 A	左/15.5	58	ChCA (95%) MAC (5%)	IIIA1 (ii)	b-HCG: 15, 135 IU/L (<5 IU/L)	AWD 26
患者 B	左/10	43	YST (95%) EC (5%)	IIIB	AFP 2, 152 ng/mL (<9 ng/L)	DF 22

AWD, 带瘤生存; ChCA 绒毛膜癌; DF, 无病; EC, 子宫内膜样癌; MAC, 黏液腺癌; YST, 卵黄囊瘤。

表2. 免疫组化结果

	AFP	b-HCG	CDX2	CK20	ER	p53	Pax8	SALL4
患者 A								
绒毛膜癌	-	P‡	N	P (弱)	N	Ov	N	P*
黏液腺癌	-	N	P	P	N	WT	N	N
患者 B								
卵黄囊瘤	P	-	P	P	N	WT	P (弱)	P
子宫内膜样癌	N	-	-	-	P	WT	P	N

N 阴性；Ov 过表达；P，阳性；P‡，合体滋养细胞阳性；P* 细胞滋养细胞阳性；WT，野生型。

表3. NGS 结果

基因	蛋白的改变	核苷酸的改变	VAF GCT	VAF EpC	热点
患者 A					
CDKN2A	p.A100P	c.298G > C	0.48	0.27	No
PIK3CA	p.H1047Y	c.3139C > T	0.37	0.14	Yes
PIK3R1	p.P129delinsKG	c.385_386insAAG	0.29	0.09	No
TP53	p.Y220C	c.659A > G	0.61	0.22	No
患者 B					
CTNNB1	p.S37F	c.110C > T	0.47	0.41	Yes
PIK3R1	NA	c.935+2_935 +3insTC	0.62	0.38	No
PTEN	NA	c.493-1G > A	0.46	0.43	No
PTEN	p.G209Efs*12	c.625delG	0.5	0.36	No

NA 表示不适用；VAF EPC，上皮成分的变异等位基因频率；VAF GCT，胚细胞变异等位基因频率

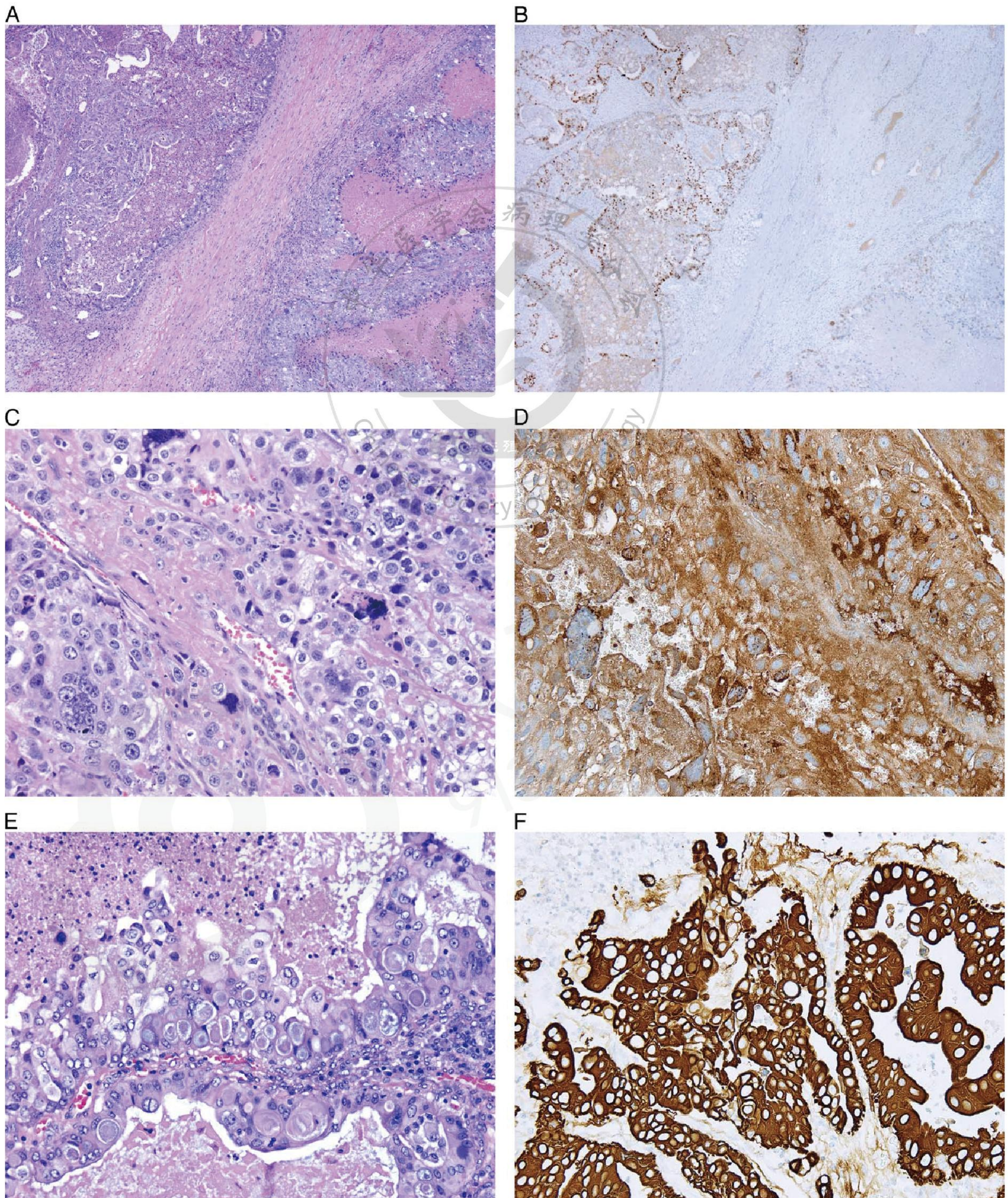


图1. (A) 苏木精和伊红 (H&E), 4x。 (B) CDX2, 4x。患者 A 的肿瘤, 图片左半部分黏液腺癌 (MAC) CDX2 阳性表达, 而图像右半部分绒毛膜癌 (ChCA) CDX2 为阴性。 (C) H&E, 20x。 (D) b-HCG, 20x。中倍镜显示绒毛膜癌中细胞滋养叶细胞和合体滋养叶细胞的恶性双相形态学表现, 合体滋养叶细胞表达 b-HCG。 (E) H&E, 20x。 (F) CK20, 20x。中倍镜显示黏液腺癌中胞质内含黏液的肿瘤细胞形成腺体结构并表达 CK20。

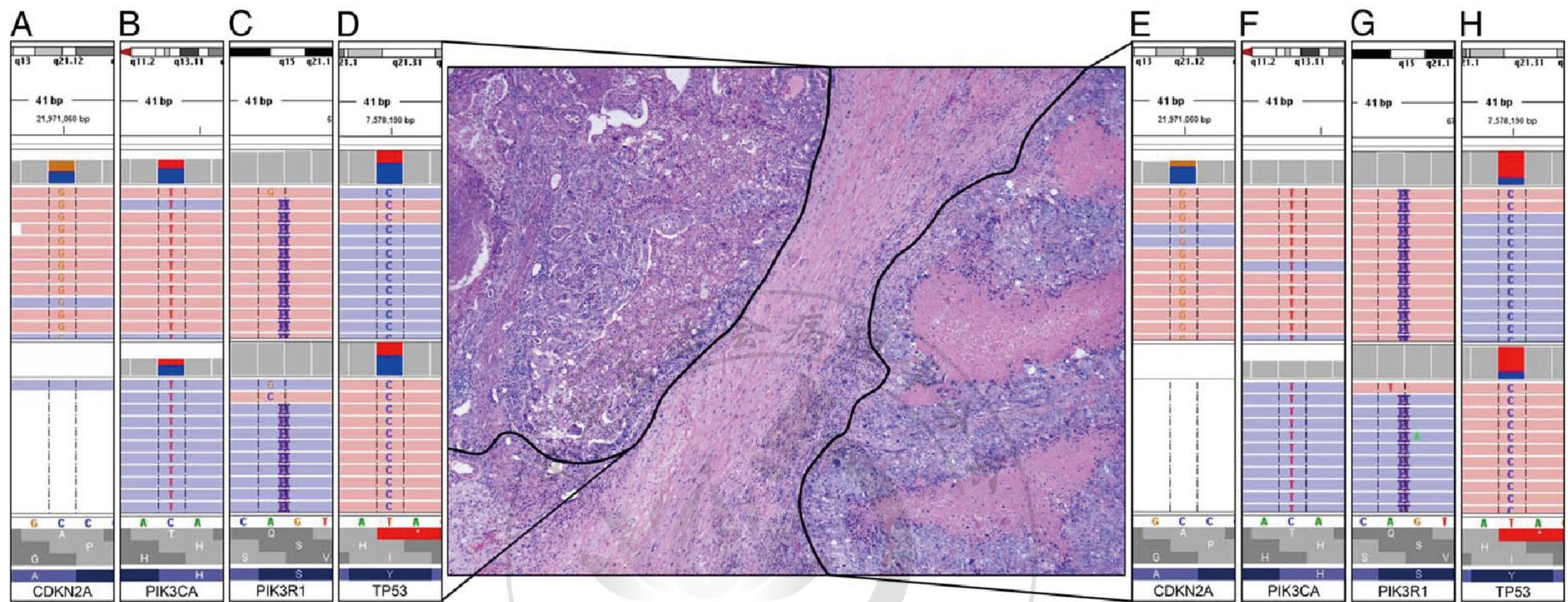


图2. (A-D) 显示患者 A 黏液腺癌基因变异如下 (从左至右): *CDKN2A*, *PIK3CA*, *PIK3R1* 和 *TP53* (E-H) 显示绒毛膜癌成分的变异如下 (从左至右): *CDKN2A*, *PIK3CA*, *PIK3R1* 和 *TP53*。

表4. 临床病理特点文献复习

GCT 类型	中位年龄 (范围)	肿瘤中位大小 (cm)	上皮细胞组织学 (n, %)	FIGO 分期 (n, %*)	最常见的转移位置 (n)	升高的肿瘤标记 (n, %†)
YST (43)	58 (23-82)	12	EC (21, 49) HGSC (10, 23) CCC (5, 12) MAC (2, 5) Other (10, 23) >1 type (9, 21)	I 期 (16, 42) II 期 (3, 8) III 期 (17, 45) IV 期 (2, 5)	Om (12) and RPLN (3)	AFP (24, 86)
ChCA (11)	58 (29-65)	15.5	EC (2, 18) HGSC (2, 18) CCC (2, 18) MAC (2, 18) Other (5, 45) >1 type (2, 18)	I 期 (0) II 期 (0) III 期 (1, 17) IV 期 (5, 83)	Lung (3) and Liver (2)	b-HCG (9, 90)

*报告 (44 例患者中, 38 例卵黄囊瘤, 6 例绒毛膜癌)。†报告 (38 例患者中, 28 例卵黄囊瘤, 10 例绒毛膜癌)。

CCC 表示透明细胞癌; ChCA 表示绒毛膜癌; EC 表示子宫内膜样癌; GCT 表示生殖细胞肿瘤; HGSC 表示高级别浆液性癌; MAC 表示黏液性腺癌; Om 网膜; RPLN, 腹膜后淋巴结; YST, 卵黄囊瘤。

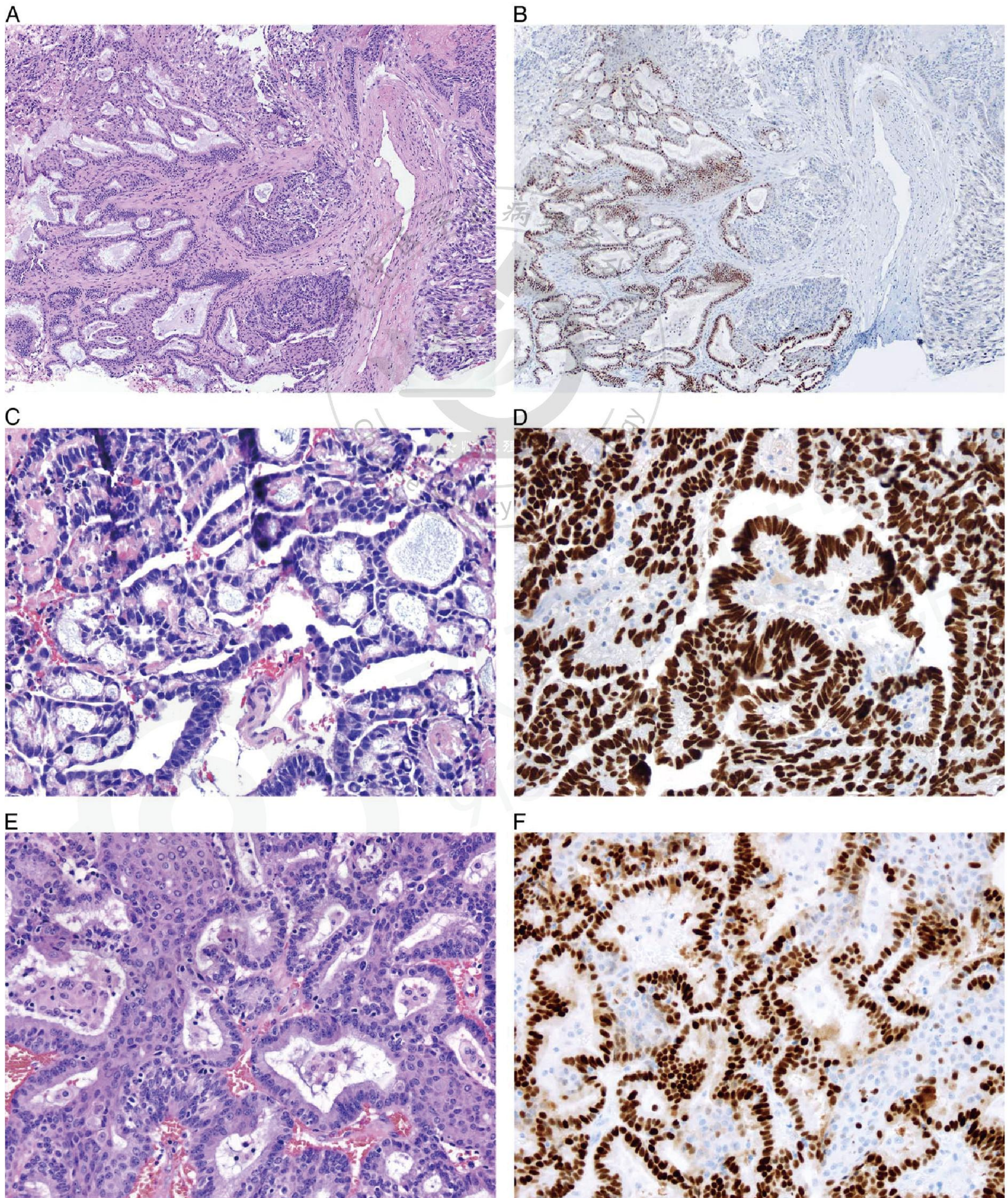


图3. (A) 苏木精和伊红 (H&E, 10x)。 (B) Pax8, 10x。患者 B 的肿瘤, 图像左半部分的子宫内膜样癌 (EC) 强表达 PAX8, 而右半部分的卵黄囊瘤 (YST) pax8 为弱阳性。 (C) H&E, 20x。 (D) SALL4, 20x。中倍镜显示 SALL4 阳性的 YST 呈管状乳头状, 肿瘤细胞核较原始。 (E) H&E, 20 倍。 (F) ER, 20 倍。中倍镜 EC 显示肿瘤细胞形成分化良好的腺体, ER 阳性, 其间见鳞状化生。

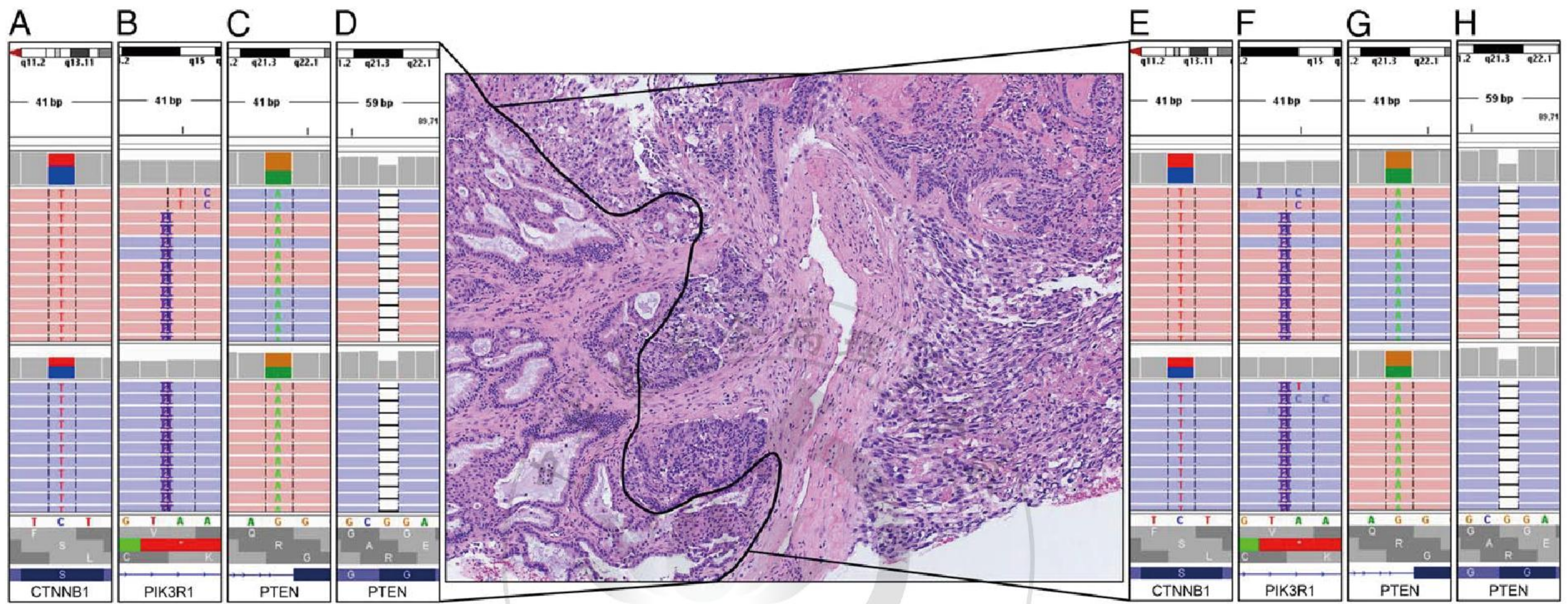


图4. (A-D) 显示患者 B, 子宫内膜样癌中的变异如下 (从左到右): CTNNB1、PIK3R1、PTEN (错义)、和 PTEN (缺失)。(E-H) 显示卵黄囊肿瘤内的变异如下 (从左至右): CTNNB1、PIK3R1、PTEN (错义)、和 PTEN (缺失)。

表5. FIGO 分期的患者预后比较

	预后	GCT 成分	# 例, 中位数 (范围),
I 期	DF	YST	9, 17.5 (6-30)
		ChCA	0
	AWD	YST	0
		ChCA	0
II 期	DOD	YST	4, 9 (6-14)
		ChCA	0
	DF	YST	0
		ChCA	0
III 期	AWD	YST	2, 21 (21)
		ChCA	0
	DOD	YST	4, 10, (1-12)
		ChCA	0
IV 期	DF	YST	2, 12.5 (2-23)
		ChCA	1, 23
	AWD	YST	7, 12 (4-20)
		ChCA	0
IV 期	DF	YST	0
		ChCA	0
	AWD	YST	0
		ChCA	1, 12
DOD	YST	1, 5	
	ChCA	3, 7 (7-15d)	

AWD 表示带病生存; ChCA, 绒毛膜癌; DF, 无病; DOD, 病死; YST, 卵黄囊瘤。

(王 昀 翻译 张 雷 审校)