

通过评价卵巢浆液性交界性肿瘤中嗜酸性细胞来预测 *BRAF*突变状态的观察者间一致性研究

M. Herman Chui, M.D., Rajmohan Murali, M.B.B.S., M.D., F.R.C.P.A., Robert A. Soslow, M.D.,
Cathleen Matrai, M.D., Deyin Xing, M.D., Ph.D., and Russell Vang, M.D.

摘要：携带 *BRAF*^{V600E} 突变的卵巢浆液性交界性肿瘤 (SBT) 与进展为低级别浆液性癌的风险降低有关，并通常以具有丰富嗜酸性细胞质的肿瘤细胞为显著特征。由于嗜酸性细胞 (eosinophilic cells, ECs) 可能是潜在的遗传驱动因素的标记，我们提出了形态标准，并评估了观察者间评估这一组织学特征的一致性。在完成在线培训模块之后，5 名病理学家独立评估了来自 40 例 SBT (*BRAF*^{V600E}-突变, n=18, *BRAF*-野生型, n=22) 的代表性肿瘤切片。对于每个病例，评估者都会对 ECs 的比例进行半定量的评估 (0: 不存在, 1: <10%, 2: 10%~50%, 3: >50%)。观察者间评估 EC 比例的一致性为中等 ($\kappa=0.41$)。当以 EC 评分 ≥ 2 为分界值时，预测 *BRAF*^{V600E} 突变的敏感度和特异度的中位数分别为 67% 和 95%。当以 ≥ 1 为分界值时，其敏感度和特异度的中位数分别为 100% 和 82%。簇状或鞋钉样的肿瘤细胞以及微乳头状 SBTs 中脱落的细胞团可以模拟 EC 的形态学，可能是导致观察者之间不一致的原因。*BRAF*^{V600E} 免疫组化在 *BRAF*-突变的肿瘤中呈弥漫染色，包括那些几乎没有 ECs 的。总之，在 SBT 中发现大量的 ECs 对提示 *BRAF*^{V600E} 突变具有很高的特异性。然而，在一些 *BRAF*-突变的 SBTs 中，ECs 可能是局灶性的，并且/或者难以与其他细胞学特征重叠的肿瘤细胞相区分。因此，如果在形态学上发现明确的 ECs，即使数量很少，也应考虑进行 *BRAF*^{V600E} 基因突变检测。

关键词：浆液性交界性肿瘤；低级别浆液性癌；*BRAF*；观察者间一致性；嗜酸性细胞

(*IJGP*.2023 Sep.;42(5):472-481)

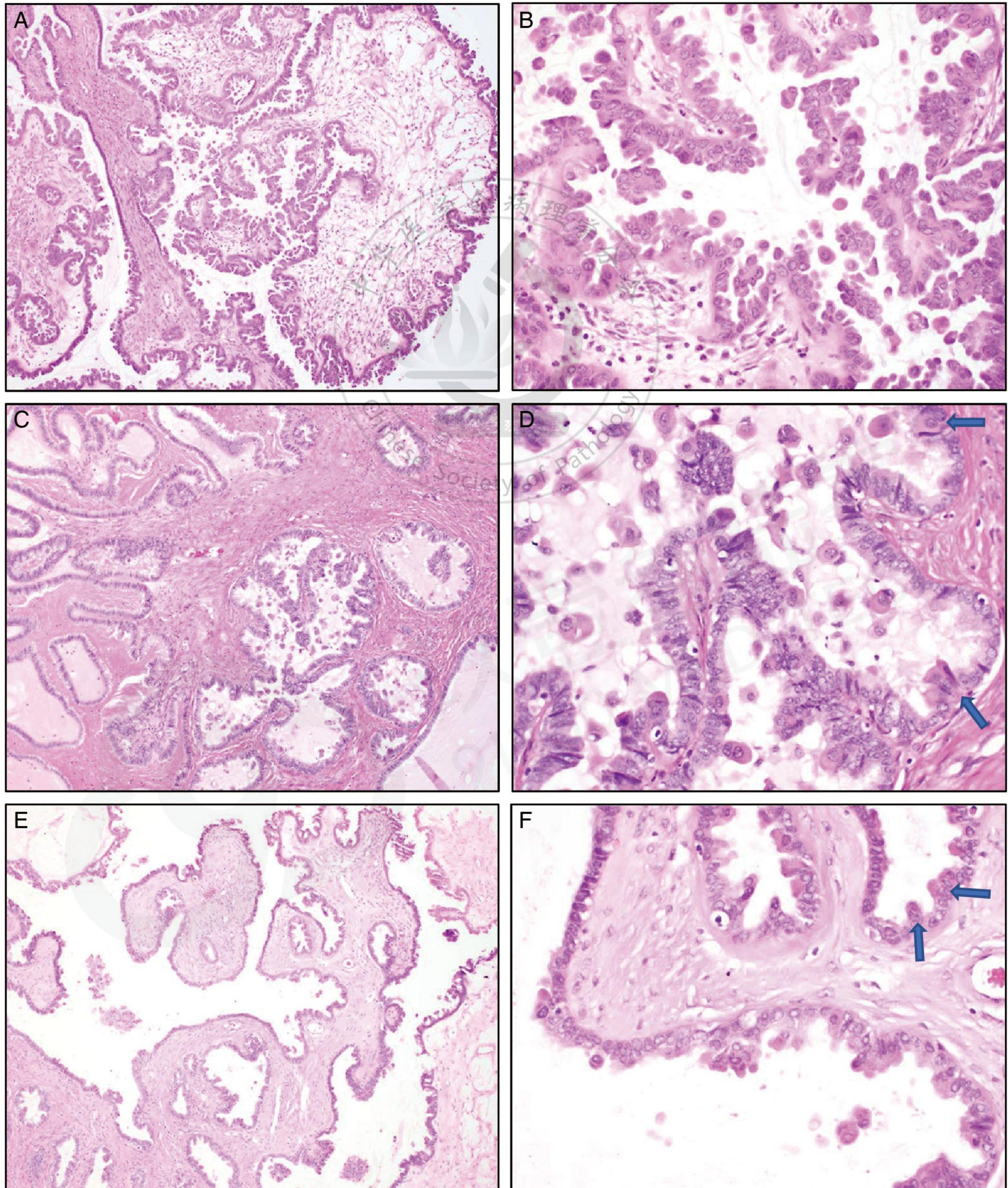


图1.携带 $BRAF^{V600E}$ 突变的卵巢浆液性交界性肿瘤中的嗜酸性细胞 (ECs)。(A 和 B) 肿瘤表现为弥漫的 ECs (评分=3 分), 伴随肿瘤细胞广泛脱离表面 (A)。这些细胞具有丰富致密的嗜酸性细胞质, 超过其他非嗜酸性肿瘤细胞胞浆数量的两倍 (B)。(C 和 D) 在本例中, ECs 占肿瘤区域 $>10\%$ 但 $<50\%$ (评分=2)。箭头突出显示肿瘤上皮内散在的 ECs。(E 和 F) 仅散在灶性 ($<10\%$) 的 ECs 存在于肿瘤上皮内 (箭头), 并从表面脱离 (评分=1)。

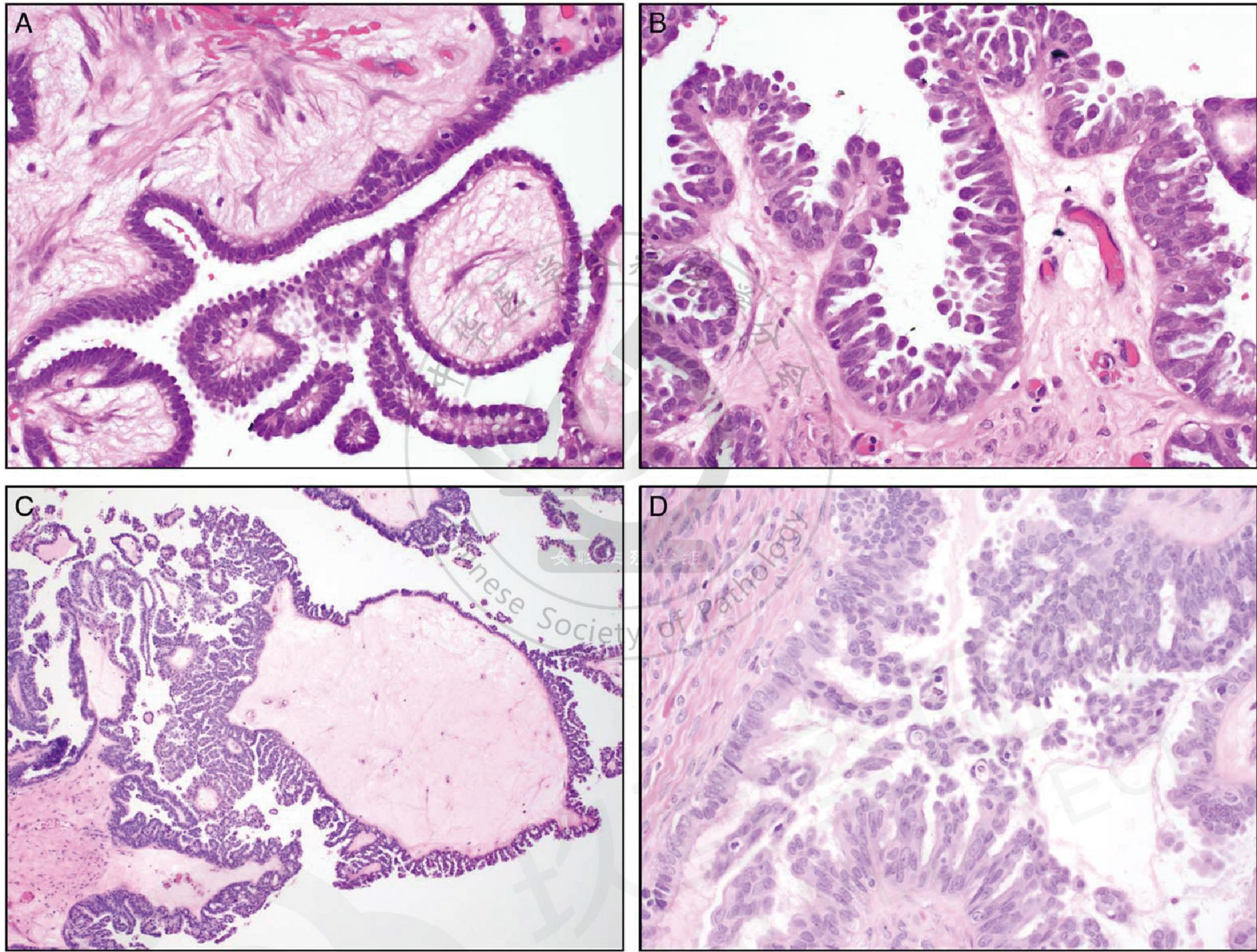


图2. *BRAF* 野生型浆液性交界性肿瘤 (SBTs)。 (A 和 B) 在这个肿瘤中, 有典型的柱状输卵管上皮 (评分为 0), 其他区域有簇状和鞋钉状改变 (B), 可能被误认为嗜酸性细胞 (ECs)。 (C 和 D) 微乳头状 SBT 有脱落的细胞簇, 在低倍镜下 (C) 与伴有广泛 ECs 的 *BRAF* 基因突变的 SBT 的外观依稀相似 (与图 1A 比较), 但在高倍镜下 (D) 很容易与后者区分开来 (评分为 0)。

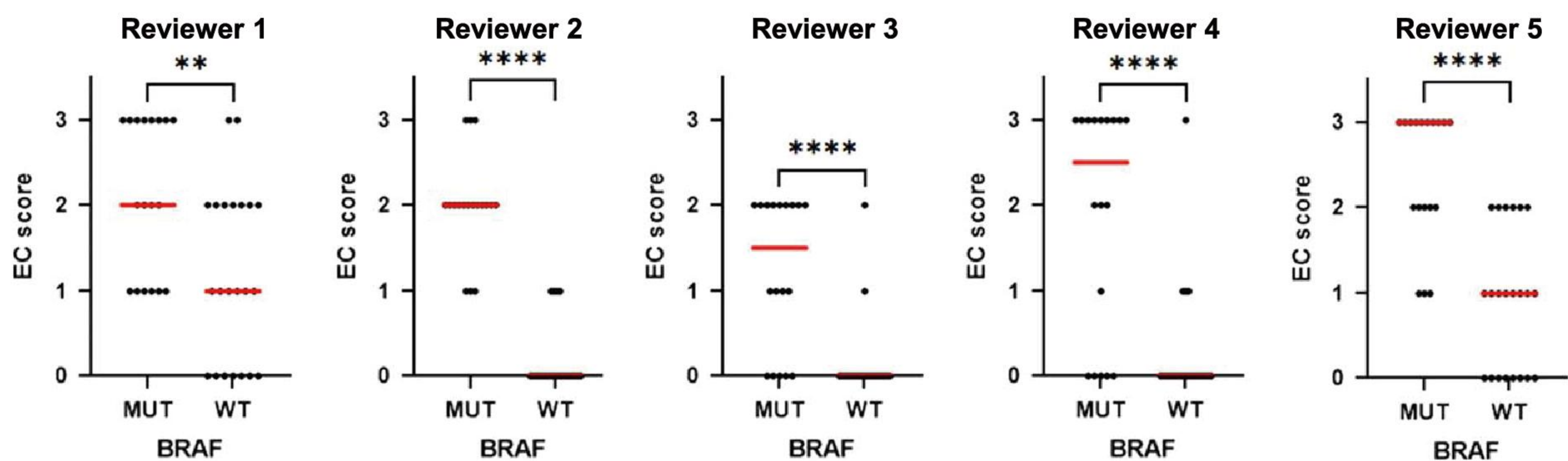


图4. 由每位观察者确定嗜酸性细胞 (EC) 在 *BRAF* 突变或野生型浆液性交界性肿瘤中的评分。 ** $P < 0.01$; **** $P < 0.0001$, Mann-Whitney 检验, 红线表示中位数。

Case	BRAF Status	Rev 1	Rev 2	Rev 3	Rev 4	Rev 5
1	Mutated	3	2	2	3	3
3	Mutated	3	2	1	2	3
5	Mutated	1	1	0	0	1
8	Mutated	3	3	2	0	2
9	Mutated	1	2	0	0	2
10	Mutated	1	2	0	0	1
12	Mutated	3	2	2	1	3
15	Mutated	2	3	1	3	3
18	Mutated	3	2	2	3	3
20	Mutated	1	1	0	0	1
21	Mutated	3	2	2	3	3
23	Mutated	3	3	2	3	3
25	Mutated	1	1	0	2	3
27	Mutated	2	2	2	3	2
29	Mutated	2	2	1	2	2
31	Mutated	1	2	2	3	3
33	Mutated	3	2	2	3	3
37	Mutated	2	2	1	3	2
2	Wildtype	3	1	2	1	2
4	Wildtype	1	0	0	0	1
6	Wildtype	0	0	0	0	0
7	Wildtype	1	0	0	0	2
11	Wildtype	2	0	0	0	0
13	Wildtype	0	0	0	0	0
14	Wildtype	2	0	0	0	2
16	Wildtype	2	1	1	0	0
17	Wildtype	0	0	0	0	1
19	Wildtype	0	0	0	0	0
22	Wildtype	1	1	0	0	2
24	Wildtype	2	0	0	0	1
26	Wildtype	0	0	0	0	0
28	Wildtype	0	0	0	0	1
30	Wildtype	1	0	0	0	0
32	Wildtype	0	0	0	0	1
34	Wildtype	2	0	0	0	0
35	Wildtype	3	1	0	1	2
36	Wildtype	2	0	0	1	1
38	Wildtype	1	0	0	0	1
39	Wildtype	2	0	0	0	2
40	Wildtype	1	0	0	3	1

图3.由 5 位独立观察者为 BRAF 突变和野生型浆液性交界性肿瘤 (SBTs) 中嗜酸性细胞 (EC) 进行的评分汇总。病例按 BRAF 突变状态分类, EC 评分以颜色突出显示, 以强调在 BRAF 突变的 SBTs 中看到的较高 EC 评分以及每个病例的观察者间差异。

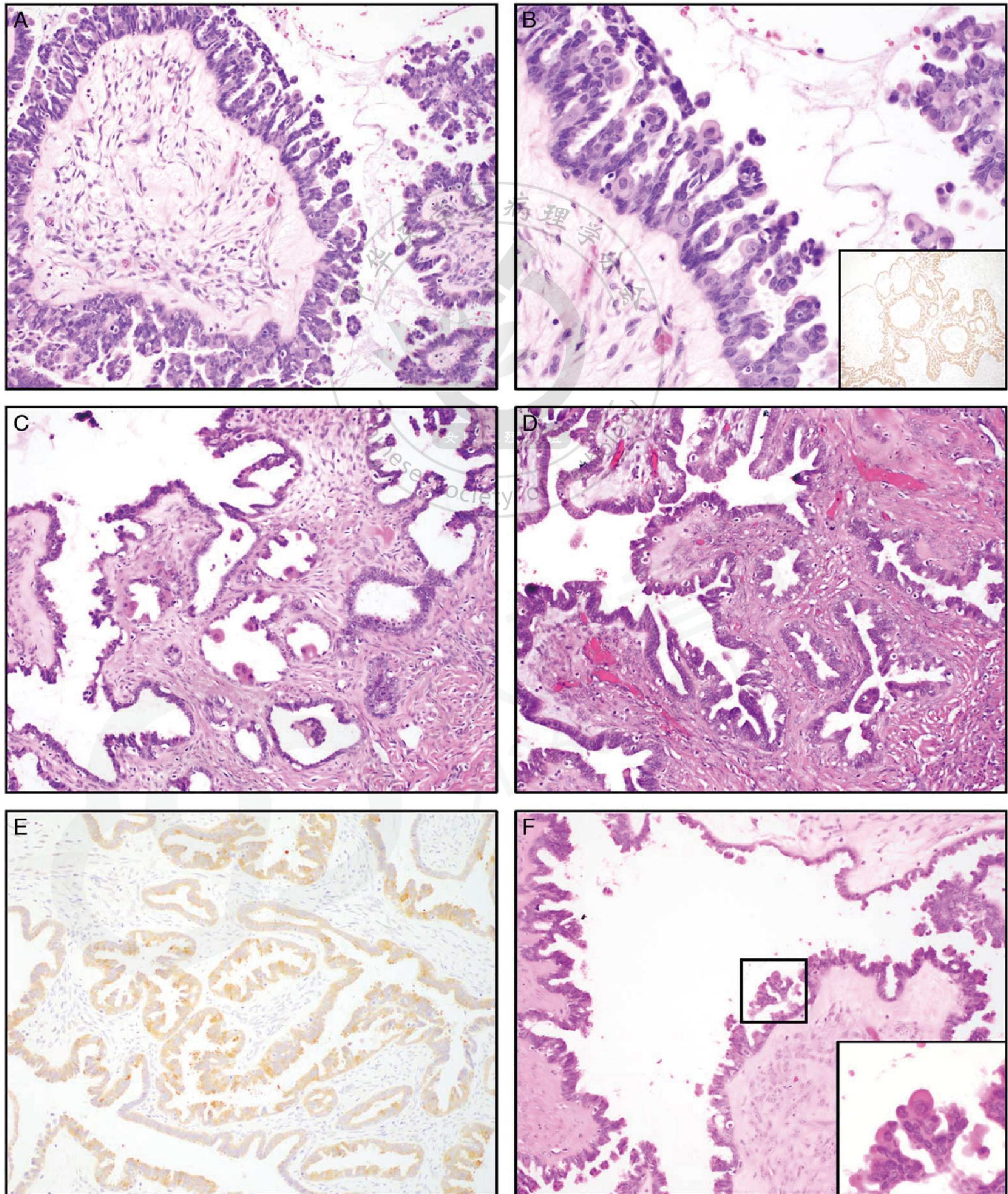


图5. *BRAF* 突变的浆液性交界性肿瘤 (SBTs)，伴有缺失或局灶性嗜酸性细胞 (ECs)，至少有 2 名评价者评分为 0 或 1。(A 和 B) 病例 5，罕见的微乳头状 SBT，内有 ECs (B，插图：*BRAF*^{V600E} 蛋白免疫组化染色，显示肿瘤细胞弥漫性表达)。(C-E) 病例 10，肿瘤性腺体内衬有输卵管状上皮和散布的 ECs (C)。在同一病例的另一张切片上，没有发现 ECs (D)，然而，*BRAF*^{V600E} 的免疫组化显示在这一部分的肿瘤细胞中弥漫表达 (E)。(F) 病例 20，另一例仅有散在 ECs 的 SBT (插图：方框区域高倍镜)。

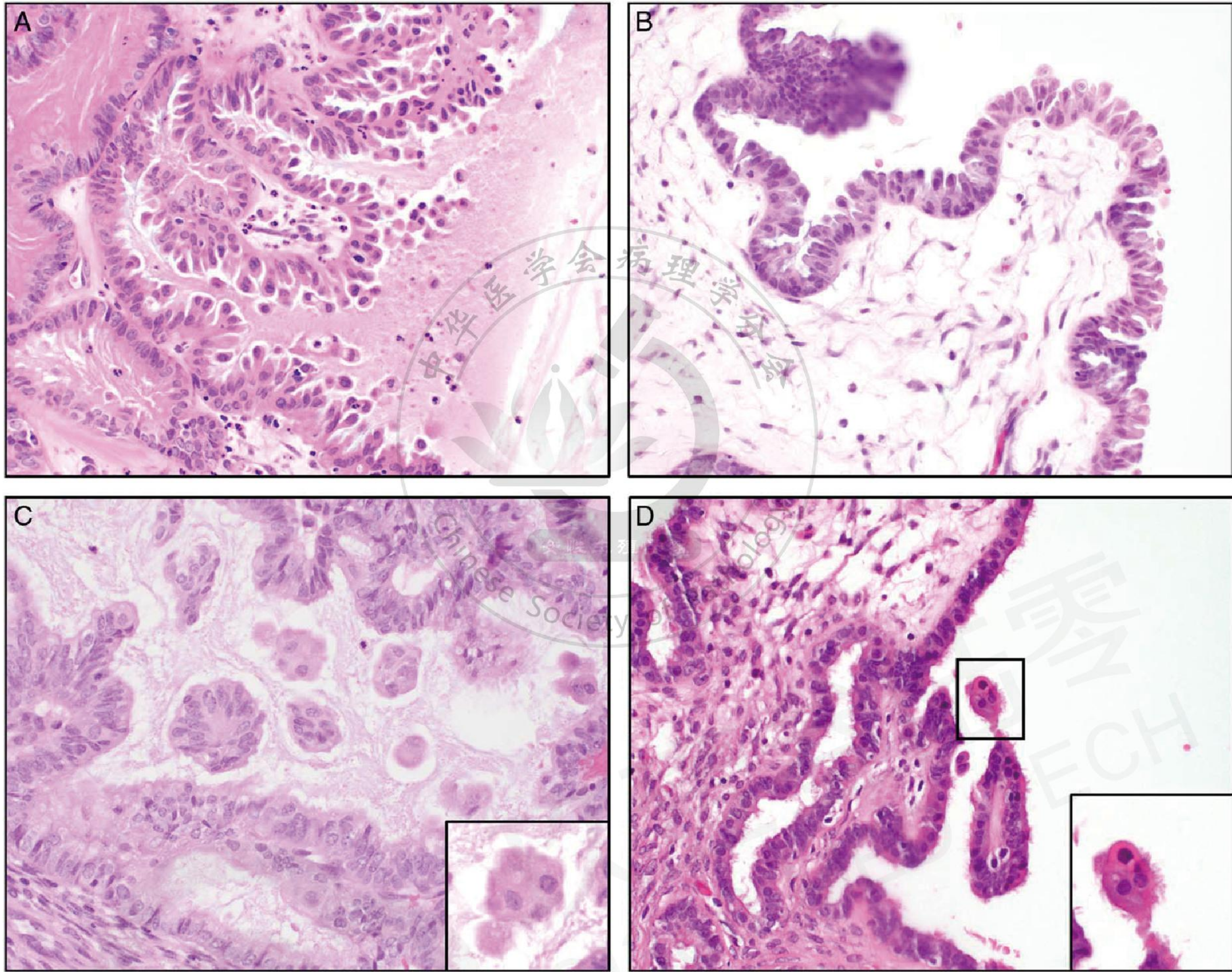


图6. *BRAF* 野生型的浆液性交界性肿瘤 (SBTs)，至少有 2 名观察者将嗜酸性细胞 (ECs) 的范围评分为 2 或 3。(A) 病例 2 显示明显的簇状和鞋钉状改变，但肿瘤细胞的胞浆比真正的 ECs 少。(B) 另 1 例 (病例 35) 呈层状、簇状分布。(C) 病例 14 可见散在的细胞团，内含丰富的絮状细胞质 (插图)，与 ECs 致密、玻璃状外观特征相反。(D) 在缺乏 *BRAF* 突变的 SBTs 中可观察到局灶性 ECs (例 39; 插图: 方框区域高倍镜)。

(毕学杰 翻译 胡丹 审校)