

延胡索酸水合酶和2-琥珀酰-半胱氨酸(2SC)免疫组化显示2%的子宫平滑肌肉瘤存在延胡索酸水合酶缺失：一项348例肿瘤的队列研究

David B. Chapel, M.D., Aarti Sharma, M.D., Livia Maccio, M.D., Emma Bragantini, M.D., Gian Franco Zannoni, M.D., Liping Yuan, M.D., Bradley J. Quade, M.D., Ph.D., Carlos Parra-Herran, M.D., and Marisa R. Nucci, M.D.

摘要：大约 1% 至 1.5% 的子宫平滑肌瘤是延胡索酸水合酶缺陷型 (FHd)。其中一部分与 FH 胚系突变相关。然而，FHd 子宫平滑肌瘤 (uLMS) 的流行病学和临床病理特征尚不清楚。收集了 348 uLMS 的临床病理资料。对于与 FH 缺失相关的形态学特征（鹿角型血管、肺泡型水肿、伴有周围空晕的巨大核仁、嗜酸性胞浆内包含体和链状核排列）进行了记录。我们运用免疫组化的方法，检测了 348 例肿瘤中 FH 的表达，并在其中 89 例中也检测了 2-琥珀酰-半胱氨酸 (2SC) 的表达。结果检测出 7 例 (2%) FHd uLMS。其中 5 例显示一致性 FH 阴性表达和 2SC 弥漫性阳性表达免疫染色；1 例显示 FH 从阴性到强弱不等阳性表达方式和 2SC 弥漫阳性；1 例 FH 显示与 2SC 一起保留阳性染色，确定为形态上不同的亚克隆。7 例患者中的 3 例在初诊时有宫外病变，随访 6 例中的 3 例带病生存或死于疾病。伴有周围空晕的巨大核仁在 FHd uLMS (7/7) 中明显比保留 FH 的 uLMS (182/341; P=0.017) 更常见。FH 缺失的肿瘤病例在特异性生存率、无疾病生存率和其他形态学特征与 FH 保留的肿瘤病例之间没有显著差异。我们的数据强调免疫组化 FH 缺乏并不能排除恶性子官平滑肌肿瘤。然而，FH 缺失在 uLMS 中的生物学意义和分子基础，包括胚系 FH 突变的关系仍一无所知，需要多机构努力收集足够的 FHd uLMS 病例进行更大规模更深入的临床病理和分子特征研究。

关键词：子宫肿瘤；平滑肌肉瘤；延胡索酸水合酶；免疫组化；肿瘤综合征；遗传性

(IJGP.2023 Mar.;42(2):120-135)

表2.延胡索酸水合酶缺陷型和维持型的子宫平滑肌肉瘤的流行形态特征

延胡索酸水合酶缺乏的形态特征	FH-缺陷型平滑肌肉瘤 (n=7)	FH-维持型平滑肌肉瘤 (n=341)	P
伴有核旁晕的巨核仁	7 (100%)	182 (53%)	0.017
弥漫	5	70	
局灶	2	112	
鹿角状血管	3 (43%)	84 (25%)	0.37
弥漫	3	48	
局灶	0	36	
肺泡型水肿	0 (0%)	49 (14%)	0.60
弥漫	0	15	
局灶	0	34	
嗜酸性胞浆包含物	1 (14%)	59 (14%)	1
弥漫	0	30	
局灶	1	29	
链状排列细胞核	2 (29%)	22 (6%)	0.08
弥漫	0	7	
局灶	2	15	

P 值:用 Fisher 精确检验法计算

FH:延胡索酸水合酶

表1.7 例延胡索酸水合酶缺乏型子宫平滑肌肉瘤的临床病理特征

尺寸 (cm)	
中位数	12
范围	0.5-18
年龄 (岁)	
中位数	56
范围	42-67
分期 (FIGO, 2018)	
IA	1
IB	3
IIB	1
IIIB	1
IV	1
核异型性	
2级	1
3级	2
4级	4
有丝分裂每 2.375 mm ²	
中位数	20
范围	10-85
坏死	
出现	3
未检测出	4
浸润淋巴血管	
出现	3
未检测出	4
免疫组化结果	
FH 阴性, 2SC 阳性	5
FH 不定, 2SC 阳性	1
FH 不变, 2SC 阳性	1
临床预后	
ANED	3
AWD	1
DOD	2
失访	1

2SC 为 2- 琥珀酰半胱氨酸; ANED, 为无疾病存活; AWD, 为带病存活; DOD, 为死于疾病; FH, 延胡索酸水合酶。

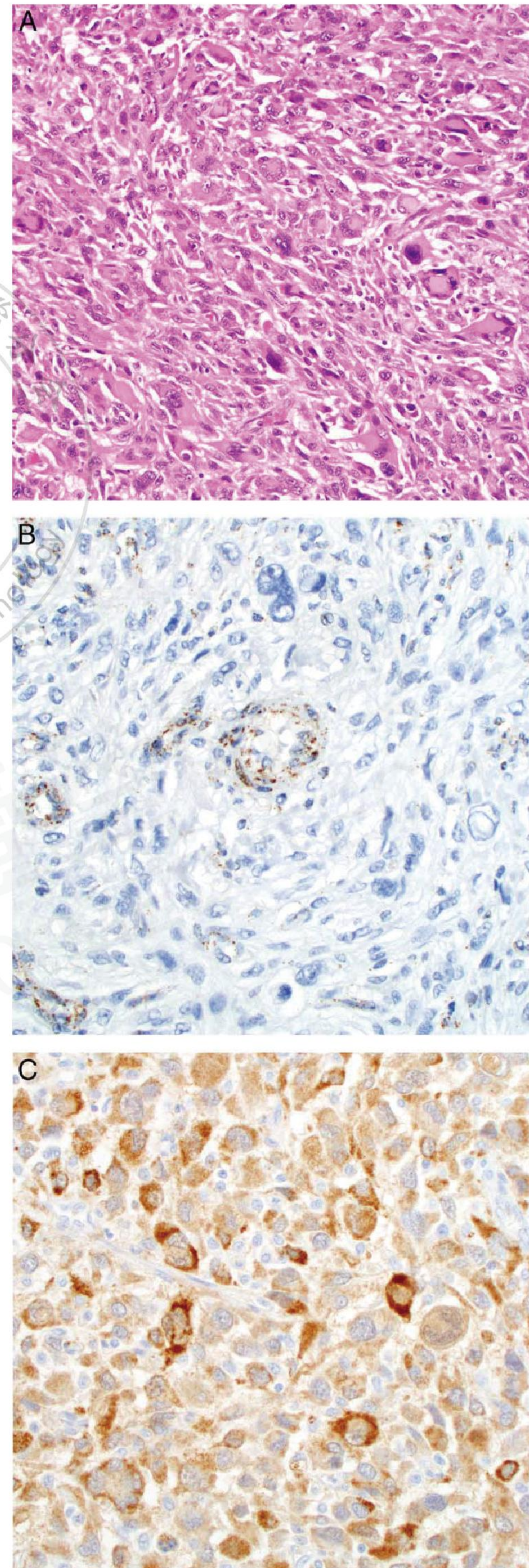


图3.延胡索酸水合酶缺陷型平滑肌肉瘤; 病例 #3。这种子宫平滑肌肉瘤表现出明显的核多形性, 包括多核肿瘤巨细胞 (A)。延胡索酸水合酶免疫染色在肿瘤细胞中为阴性, 而在内皮细胞 (B) 中为阳性。2- 琥珀酰半胱氨酸免疫染色显示肿瘤细胞 (C) 胞浆强弱不定的颗粒状染色, 核染色呈弱阳性。(原始放大倍数: A-200 倍; B, C-400 倍。)

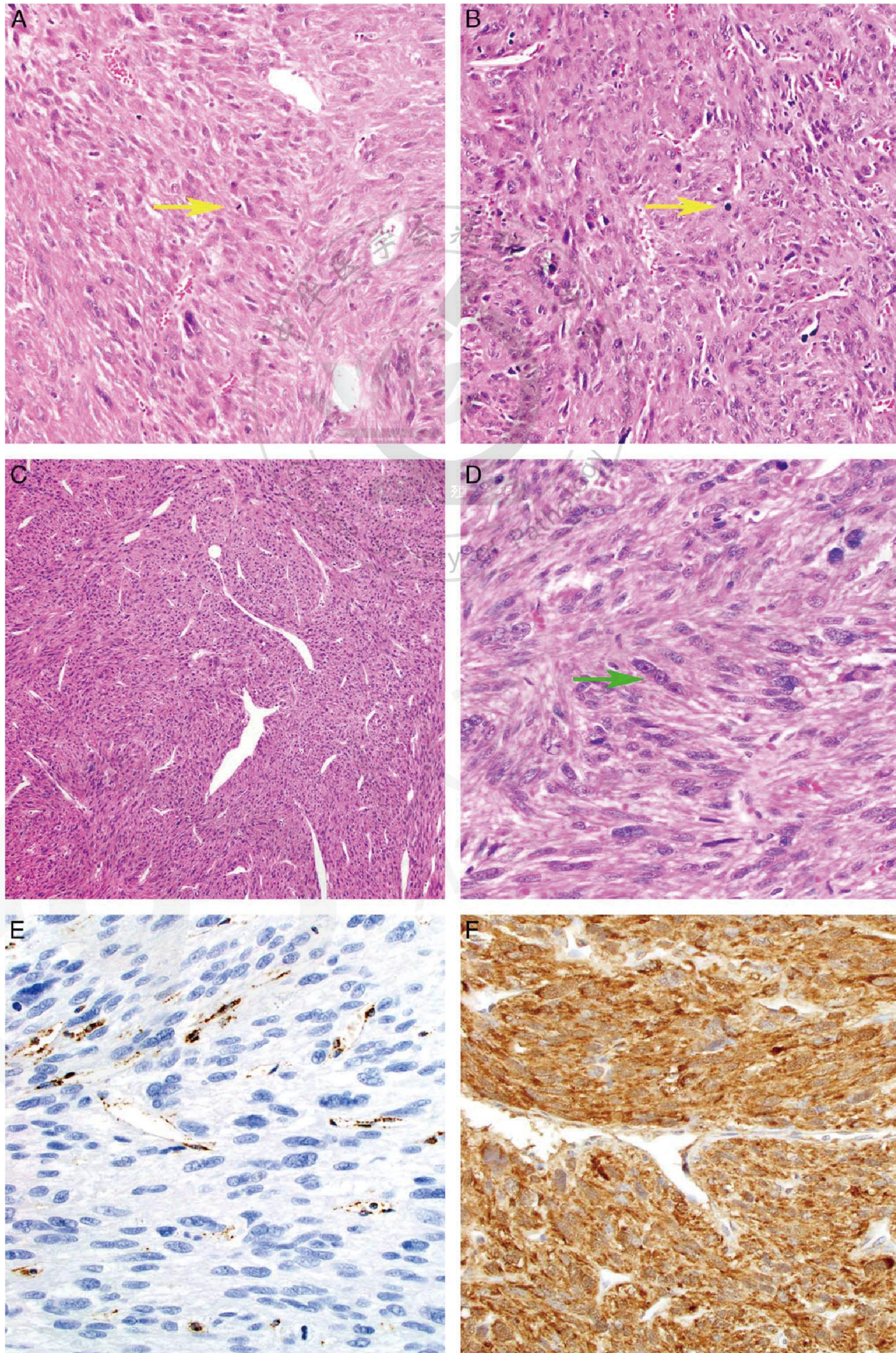


图1.延胡索酸水合酶缺陷型平滑肌肉瘤；病例 #1.原发性子宫肿瘤表现为散在的多形核、凋亡小体，每 10 个高倍视野（A、B；黄色箭头）可见多达 15 个有丝分裂。肺转移表现为鹿角形分支血管（C）和局灶性链状排列的细胞核，可见巨核仁和核仁周围空晕（D；绿色箭头）。延胡索酸水合酶免疫染色在肿瘤细胞中为阴性，而在内皮细胞（E）中为阳性。2-琥珀酰半胱氨酸免疫染色显示肿瘤细胞强烈的呈颗粒状胞浆+核染色（F）。（原始放大倍数：A、B、D、E、F-200 倍；C-40 倍。）

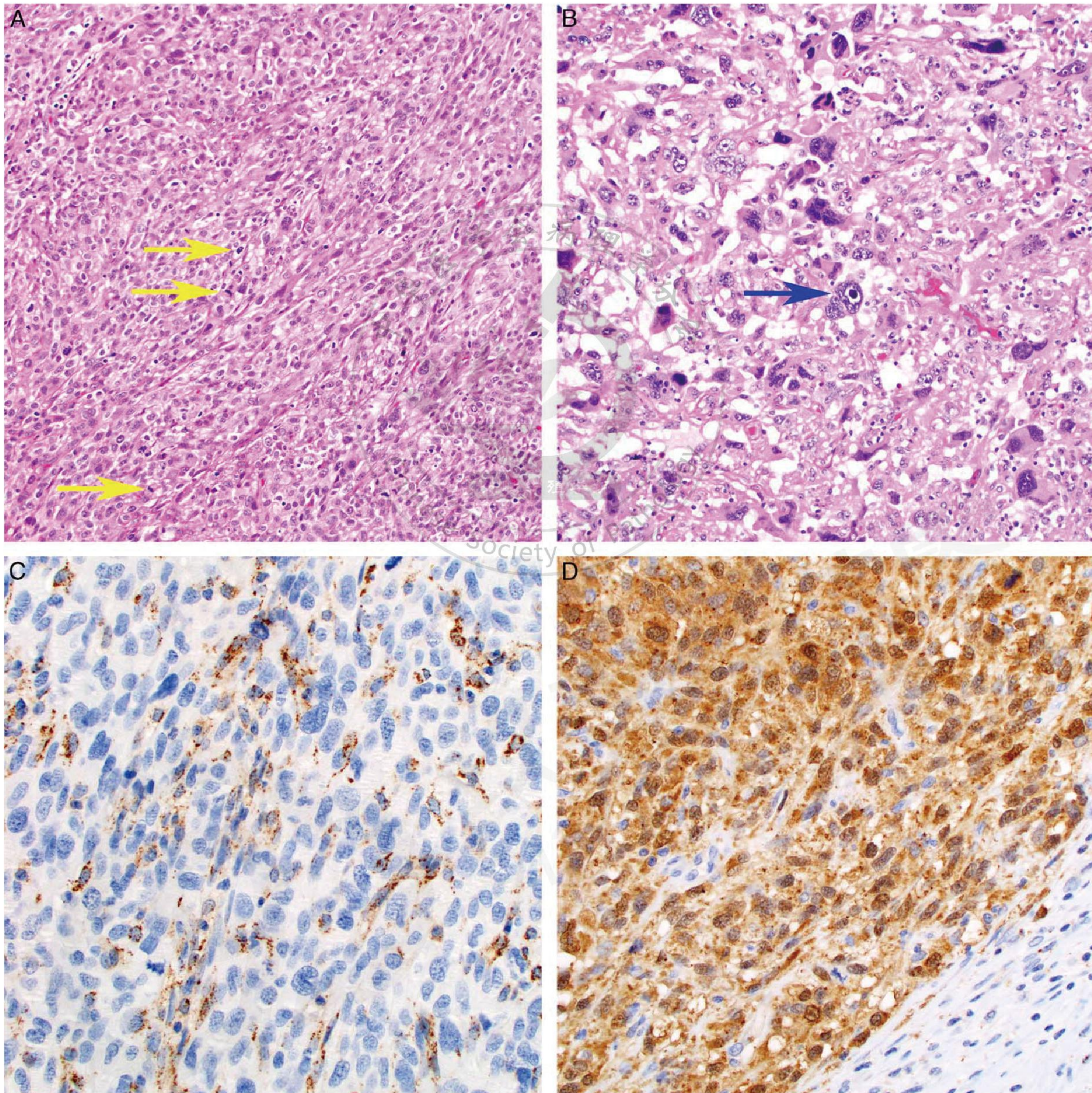


图2.延胡索酸水合酶缺陷型平滑肌肉瘤；病例 #2. 肿瘤包括形态分化良好 (A) 和分化差的“恶性纤维组织细胞瘤样” (B) 的成分。分化良好的成分显示出活跃的有丝分裂 (每 10 个高倍视野高达 85 个；黄色箭头)。分化差的成分包括具有明显巨核仁和核周晕的细胞 (蓝色箭头)。延胡索酸水合酶免疫染色在肿瘤细胞中为阴性，而在内皮细胞和混合性炎症细胞 (C) 中为阳性。2- 琥珀酰半胱氨酸免疫染色显示肿瘤细胞胞浆内强烈的颗粒状+核染色，与右下 (D) 的邻近肌层形成鲜明对比。(原始放大倍数：A、B-200 倍；C、D-400 倍。)

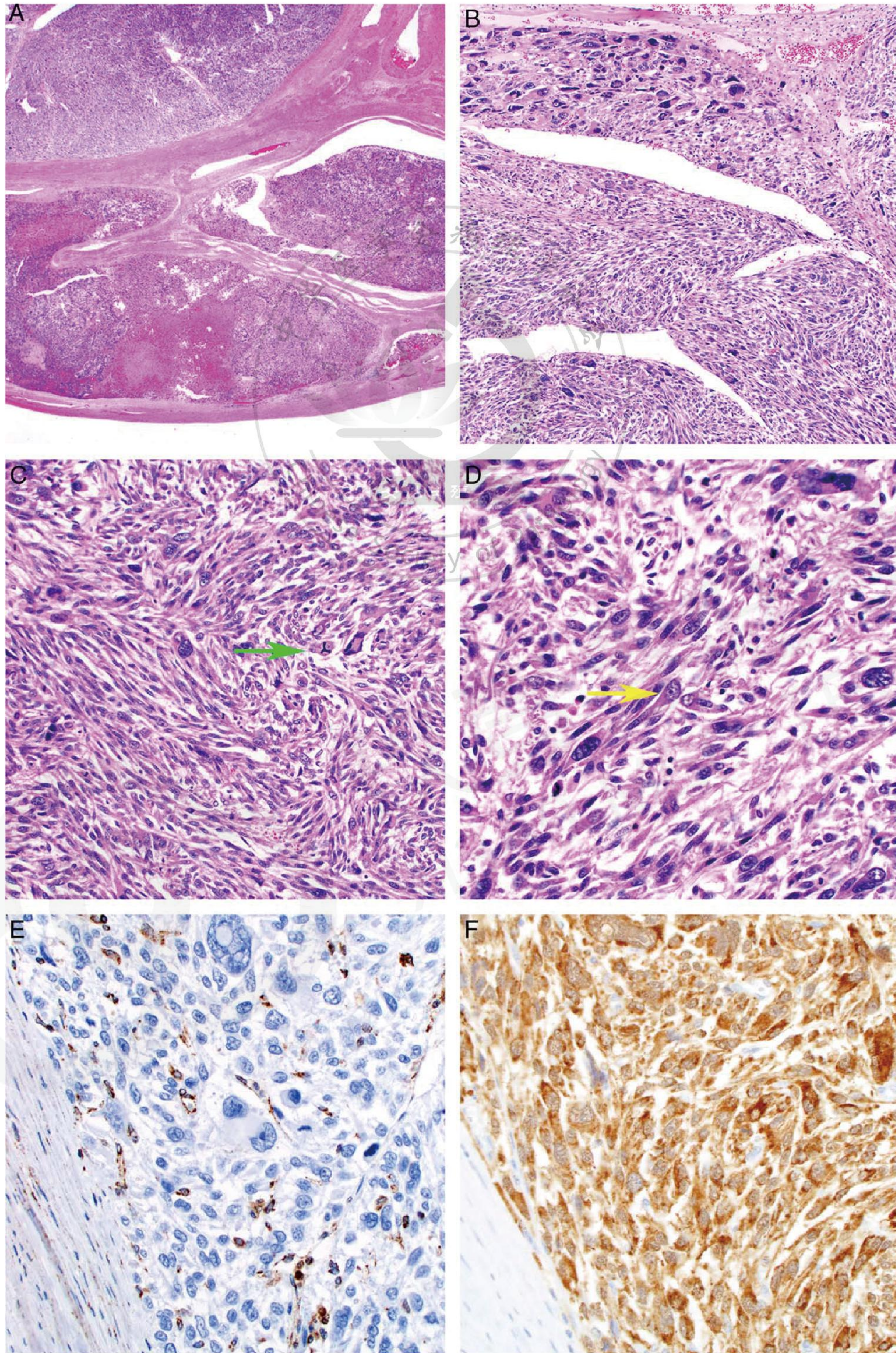


图4.延胡索酸水合酶缺陷型平滑肌肉瘤；病例 #5。这种子宫平滑肌肉瘤表现为广泛的淋巴血管侵犯和凝固性坏死 (A)。可见大量鹿角分支血管 (B)，并有明显的灶性多形性核 (B, 左上角)。出现不典型的有丝分裂 (C, 绿色箭头)。肿瘤内的分散细胞可见明显的核仁，核仁周围可见细微的空晕 (D, 黄色箭头)。延胡索酸水合酶免疫染色在肿瘤细胞中为阴性，而在内皮细胞 (E) 中为阳性。2- 琥珀酰半胱氨酸免疫染色肿瘤细胞 (F) 呈颗粒状胞浆+核染色。(原始放大倍数：A-20 倍；B-100 倍；C-200 倍；D-F-400 倍。)

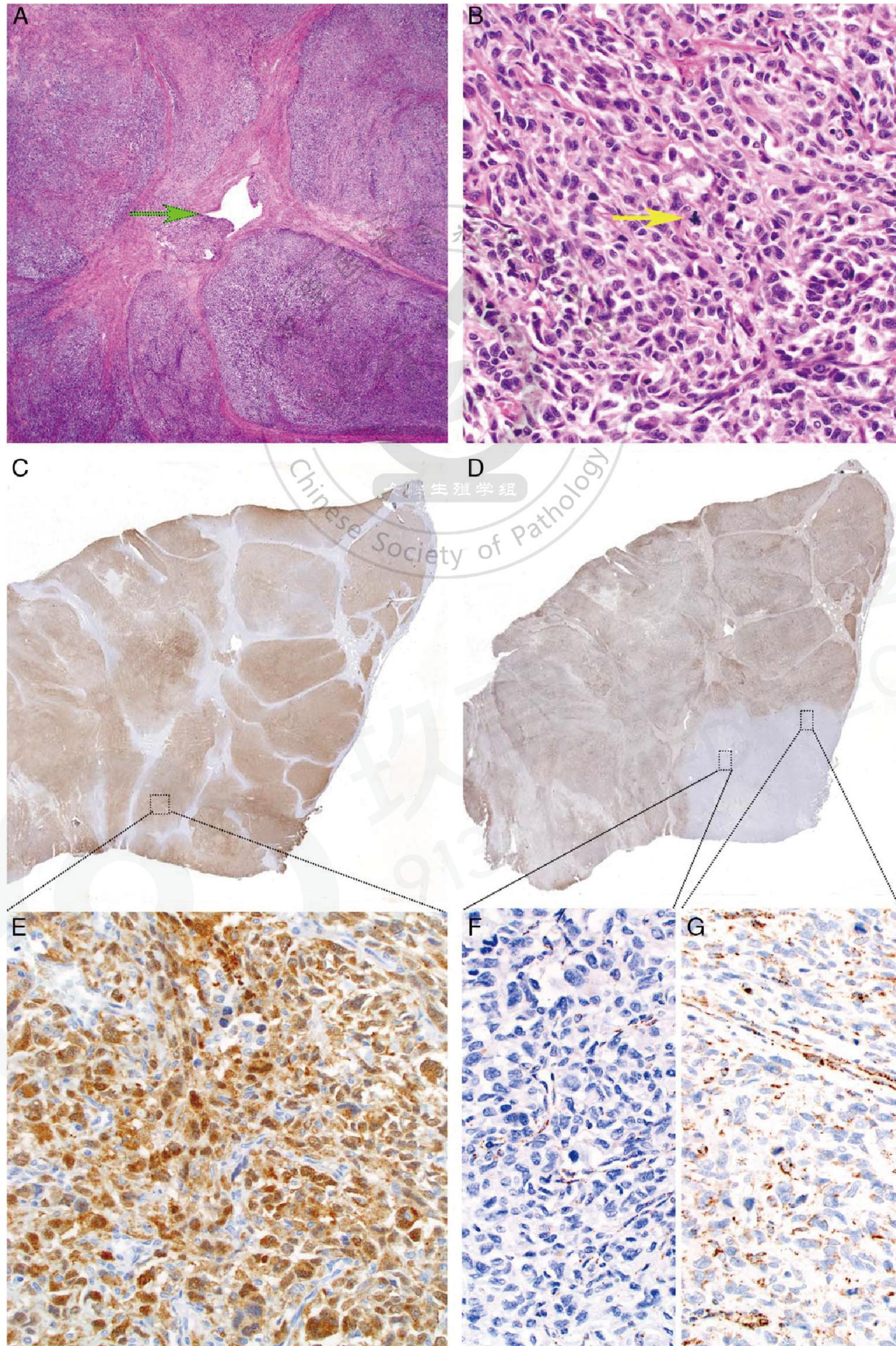


图5.延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌肉瘤；病例 #6。(A) 这种子宫平滑肌肉瘤表现为 (A) 广泛的肌层钝化和淋巴血管侵犯 (绿色箭头)，(B) 中度核不典型，每 10 个高倍视野最多有 20 个有丝分裂 (黄色箭头)。2- 琥珀酰半胱氨酸免疫染色显示弥漫性颗粒胞浆阳性 (C、E)。延胡索酸水合酶免疫染色呈异质性，主要为阳性染色 (D)，少数病灶 (D, 右下角; F, G) 为阴性 (F) 至弱的 (G) 肿瘤细胞染色。血管内皮细胞染色 (阳性内对照) 保持在整个肿瘤中。(原始放大倍数: A-40 倍; B-200 倍; C、D- 全幻灯片扫描; E-G-400 倍。)

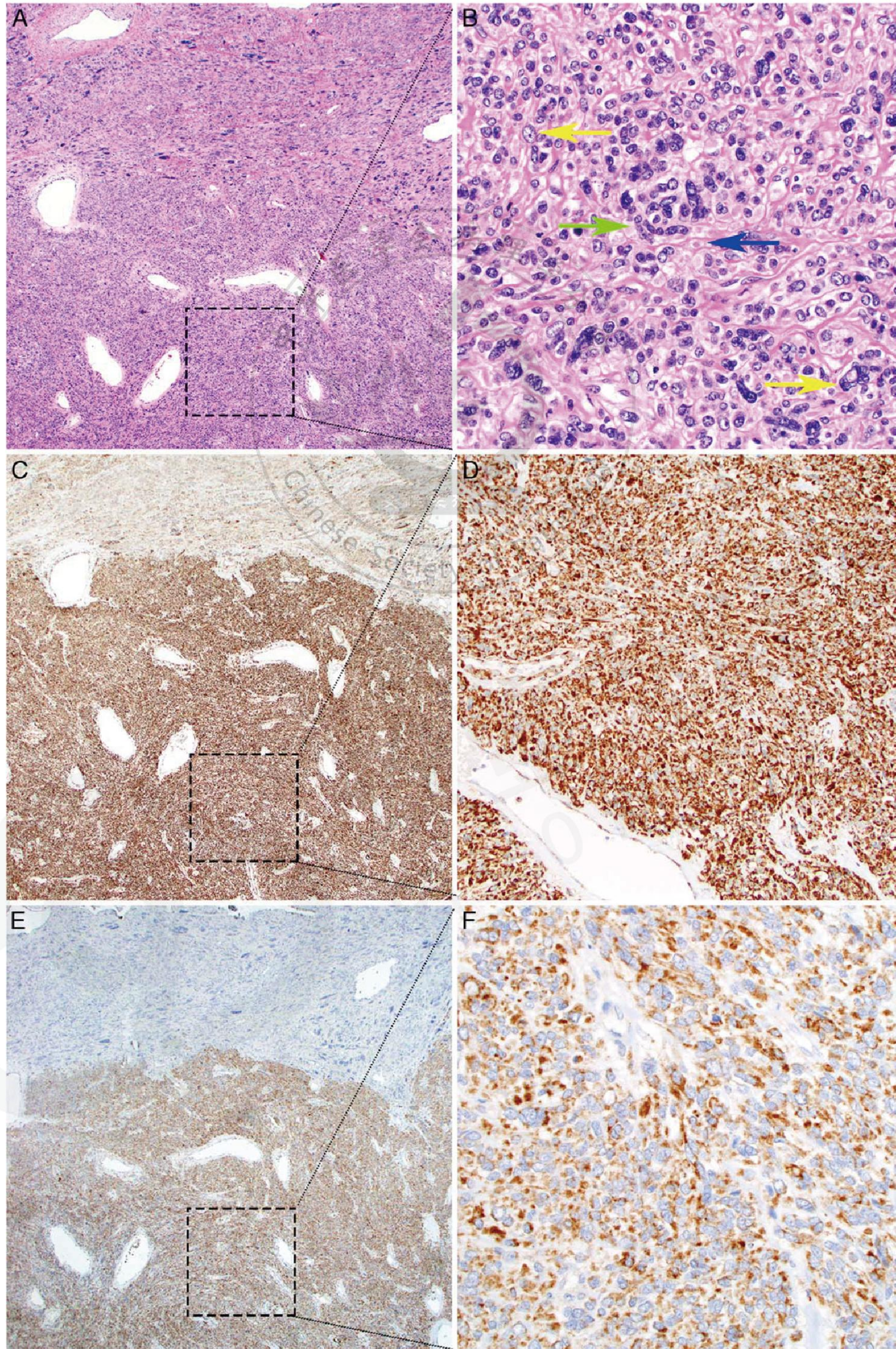


图6.延胡索酸水合酶缺陷型平滑肌肉瘤；病例 #7. 这种子宫平滑肌肉瘤由两个形态截然不同的成分组成：一个具有常见的多形性核，每 10 个高倍视野 (A, 上半部分) 最多有 18 个有丝分裂；另一个具有更多上皮样细胞单一形态、中度不典型核，每 10 个高倍视野 (A, 下半部分) 最多 11 个有丝分裂。单一形态成分 (B) 显示巨核仁，核仁周围空晕 (黄色箭头)，嗜酸性胞浆包含物 (蓝色箭头)，以及链状核排列 (绿色箭头)。延胡索酸水合酶免疫染色在两种成分 (C) 中均为阳性，但在单一形态成分 (C, 下半部分；D) 中的染色比在多形性成分 (C, 上半部分) 中的染色更强。2-琥珀酰半胱氨酰免疫染色在单一形态成分 (E, 下半部分；F) 中呈阳性，而在多形性成分 (E, 上半部分) 中不阳性。(原始放大倍数：A、C、E-40 倍；B、D-200 倍；F-400 倍。)

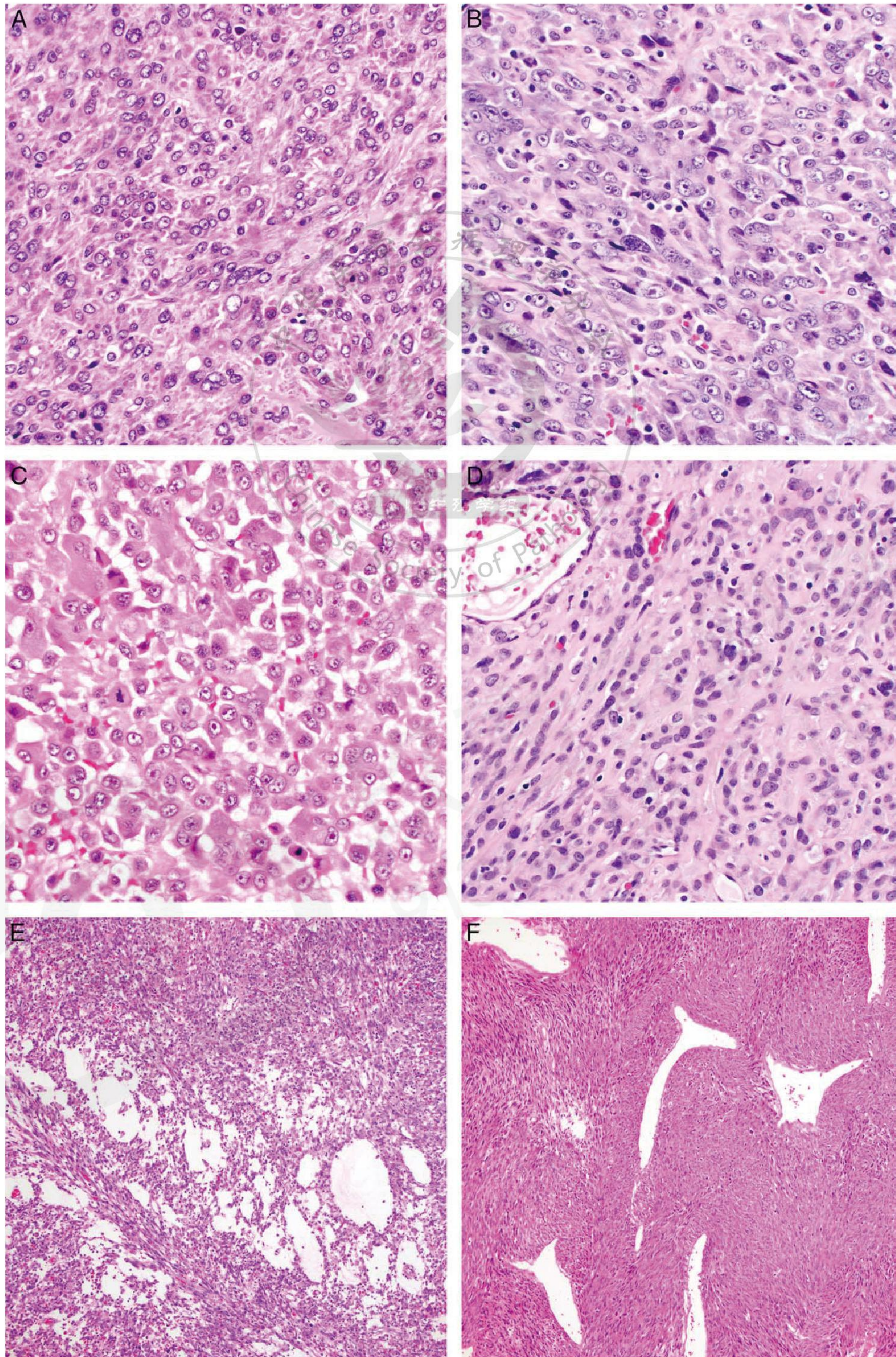


图7.延胡索酸水合酶维持型平滑肌肉瘤，其形态是延胡索酸水合酶缺乏型平滑肌肿瘤的典型特征。图示 6 个不同的子宫平滑肌肉瘤：(A) 散在巨核仁，核周空晕，嗜酸性胞浆包含体；(B, C) 明显巨核仁，核周空晕；(D) 链状核排列；(E) 肺泡型水肿；(F) 分支的薄壁“鹿角状”血管。这些肿瘤均呈延胡索酸水合酶阳性，2-琥珀酰半胱氨酸免疫染色阴性。（原始放大倍数：A-D-400 倍；E, F-40 倍。）

(王彬 翻译 张金库 审校)