

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.006

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200422.1021.012.html\(2020-04-22\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200422.1021.012.html(2020-04-22))

1 例输尿管部血管周上皮样细胞肿瘤报道并文献复习*

白日兰,李汶倩,陈菲,闫旭,崔久崑[△]

(吉林大学第一医院肿瘤中心,长春 130021)

[摘要] **目的** 总结血管周上皮样细胞肿瘤(PEComas)的诊断与治疗,以减少临床误诊、漏诊及误治的发生。**方法** 分析 1 例转录因子 E3(TFE3)基因重排输尿管部 PEComas 的临床资料、组织学形态、免疫组织化学染色及基因检测结果,并复习相关文献。**结果** 诊断该院 1 例输尿管部 PEComas 患者,术后建议密切随访。目前患者病情平稳,无复发和转移。**结论** 对于无法明确诊断的泌尿系统疾病,需及时进行病理明确诊断。针对 PEComas 研究数据的积累,以及包括遗传背景在内的相关研究,有助于确定罕见病例的起源、治疗方案及预后。

[关键词] 输尿管;血管周上皮样细胞肿瘤;转录因子 E3**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)11-1746-04

A case report of ureteral perivascular epithelioid cell neoplasm and literature review*

BAI Rilan, LI Wenqian, CHEN Fei, YAN Xu, CUI Jiuwei[△]

(Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the diagnosis and treatment of perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComas), so as to reduce the clinical misdiagnosis, missed diagnosis and mistreatment. **Methods** The clinical data, histology, immunohistochemical staining and genetic testing of 1 case of ureteral PEComas with transcription factor E3 (TFE3) gene rearrangement were reported and analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results** A patient with ureteral PEComas was diagnosed in this hospital, and close following-up was recommended after surgery. Currently, the condition of the patient is stable without recurrence and metastasis. **Conclusion** For urinary system diseases that cannot be clearly diagnosed, it is necessary to get a pathological diagnosis in time. The accumulation of research data for PEComas, and exploration including genetic background can help to identify the origin, therapeutic regimen and prognosis of rare cases.

[Key words] ureter; perivascular epithelioid cell neoplasms; TFE3

血管周上皮样细胞肿瘤(PEComas)是间充质肿瘤家族的一员,具有黑素细胞和平滑肌细胞分化特征。可发生于机体的多个器官和组织,但发生在输尿管部位的 PEComas 极为罕见,其诊断也较困难。本院肿瘤中心确诊了 1 例罕见的输尿管部 PEComas,现将其病例特点及分析讨论报道如下。

1 临床资料

患者女,37 岁,体检发现右肾积水 12 d 于 2018 年 12 月 10 日入院。患者自诉 12 d 前单位体检时发现右肾积水,右侧输尿管上端扩张,5 d 前出现右侧腰部疼痛,伴有低热,于当地医院行退热、止痛及抗感染治疗后症状未见明显好转。既往检查:2 年前检查曾发现右侧输尿管起始部结节,出现全程无痛肉眼血尿 1 次,未诊治,其余无疾病相关的特殊病史。查体:神

志清楚,生命体征平稳,双侧腰部曲线对称,腹软,肋脊点及肋腰点无压痛,输尿管走行区无压痛,耻骨上膀胱区无隆起及压痛,右肾区叩痛阳性,左肾区叩痛阴性。

2 结果

2.1 实验室及影像学检查

实验室检查:乳酸脱氢酶 151 U/L,清蛋白 37.3 g/L,总胆红素 23.9 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 6.4 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 17.5 $\mu\text{mol/L}$,肌酐 71.2 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 454 $\mu\text{mol/L}$,尿胆红素(BIL)阴性,尿潜血(BLD)1+,尿蛋白(PRO)阴性,尿红细胞计数(RBC)50.0/ μL 。输尿管部多排 CT 平扫(图 1):右侧输尿管起始部可见结节影,大小约 2.0 cm \times 1.6 cm,CT 值约 52 HU,右侧肾盂及右侧输尿管近段扩张,腹主动脉周围、腔

* 基金项目:吉林省财政厅项目(2018SCZWSZX-010);吉林省科技厅科技发展计划项目(20190303146SF);吉林省发展和改革委员会省级产业创新专项资金项目(2017C022);吉林省科技厅重点实验室建设项目(20170622011JC)。作者简介:白日兰(1993—),硕士,主要从事肿瘤综合治疗的基础和临床研究。[△] 通信作者,E-mail:cuijw@jlu.edu.cn。

静脉右旁见结节影,大小为 0.3~1.3 cm。影像诊断:右侧输尿管起始部结节影,继发右侧肾盂及右侧输尿管近段扩张,较 2016 年 9 月 11 日病灶体积增大;腹腔内及腹膜后多发淋巴结显示部分肿大。静脉肾盂造影:右肾功能略减退,右肾扩张、积水。右侧泌尿系逆行造影:经尿道、膀胱及右侧输尿管内留置导管注入造影剂,肾盂、肾盏充盈欠佳。患者输尿管部肿瘤的三维重建影像见图 2。其余检查未见明显异常。患者于全身麻醉下行后腹腔镜右肾切除联合下腹开放输尿管及膀胱部分切除术,术后恢复良好。

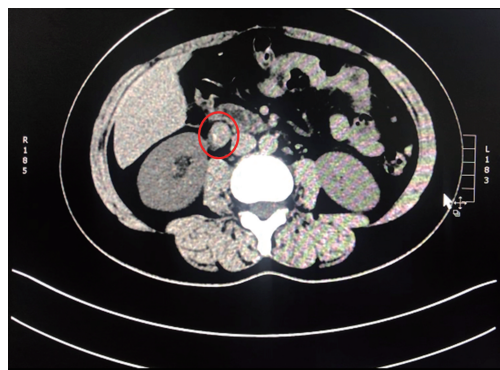


图 1 输尿管部多排 CT 平扫

2.2 组织学形态检查

病理诊断:符合(右侧输尿管上段)PEComas,见图 3。肿瘤体积 2.7 cm×2.2 cm×2.0 cm,位于上段输尿管,边界较清楚;肿瘤细胞异型性明显,核分裂象 3 个/50 HPF,未见凝固性坏死及病理性核分裂象;综合上述所见提示肿瘤具有恶性可能,建议密切随诊观察及外院会诊进一步除外恶性黑色素瘤。脉管及神

经未见肿瘤浸润,肾盂、肾窦及肾实质未见肿瘤浸润,中段及下段输尿管未见肿瘤浸润,膀胱壁切缘及血管切缘未见肿瘤浸润。膀胱黏膜送检为纤维脂肪及肌肉组织,未见被覆上皮,未见肿瘤浸润,(右肾门)淋巴结未见肿瘤转移(0/1)。输尿管肿瘤周围淋巴结组织送检为纤维脂肪组织,未见肿瘤浸润。

2.3 免疫组织化学染色

免疫组织化学染色显示,转录因子 E3(TFE3,+),Vimentin(部分+),CD10(-),CK-pan(-),CK7(-),P63(-),PAX-8(-),碳酸酐酶 IX(CA IX,-),HMB45(部分+),34βE12(-),Desmin(-),Ki-67(5%+),SMA(-),CgA(-),Syn(-),见图 3。

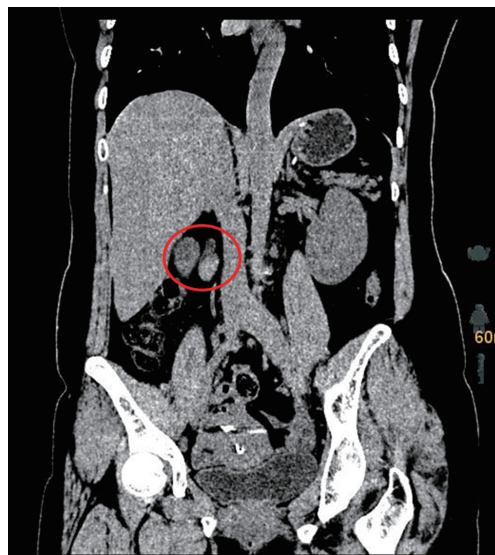
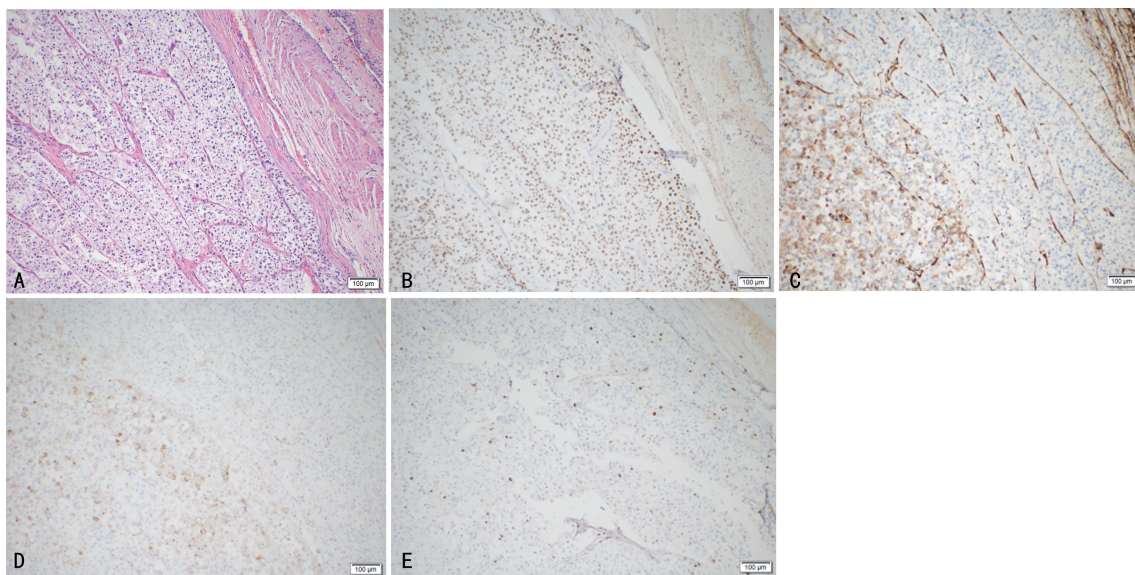


图 2 输尿管部肿瘤三维重建影像



A:HE 染色;B:肿瘤细胞 TFE3+;C:肿瘤细胞 Vimentin(部分+);D:肿瘤细胞 HMB45(部分+);E:肿瘤细胞 Ki-67(5%+)。

图 3 输尿管部 PEComa HE 染色及免疫组织化学染色(×10)

2.4 基因突变检测

检测样本中与实体性肿瘤用药密切相关的 206 个基因编码区及部分内含子区,检测出 NONO-TFE3

基因融合突变,基因亚区为 IVS12-IVS4,突变丰度为 5.01%。

2.5 随访资料

患者入本院后进一步检查并立即行手术治疗,术后病理确诊为输尿管部 PEComas,明确肿瘤临床分类为良恶性未定性肿瘤,组织学分类为 TFE3+PEComas,建议术后密切随访。目前患者病情平稳,无复发和转移。

3 讨论

血管周上皮样细胞(PECs)起源于间叶细胞,分布于毛细血管周围,是一种多潜能细胞,具有黑素细胞和平滑肌细胞分化特征,其发生的肿瘤称为 PEComas^[1]。PEComas 可广泛发生于机体的多个器官和组织,其家族肿瘤包括肝肾血管平滑肌脂肪瘤、肺透明细胞糖瘤、淋巴管平滑肌增生症、肝镰状韧带/圆韧带透明细胞肌黑色素细胞性肿瘤,以及发生于腹腔、盆腔等其他部位、不能归入上述几种特殊类型的一些透明细胞肿瘤^[2]。发生于泌尿系统的 PEComas 较为少见^[3-5],常见于肾、膀胱和前列腺,而发生在输尿管部的极为罕见,仅在 PLANELLES 等^[6]的研究中报道了 1 例输尿管 PEComas。

输尿管上段 PEComas 临床上可表现为患侧肾扩张、积水,可伴有患侧腰部疼痛不适。B 超检查见输尿管内不均质低回声团块,边界清。CT 影像上表现为边界清晰的低密度团块影,强化程度低于肾实质,本病例符合上述特点。明确 PEComas 诊断主要靠组织病理活检,组织形态上 PEComas 肿瘤细胞主要由圆形和多角形上皮样细胞组成,排列成条索、巢状,局部可见肿瘤细胞围绕血管周围排列,肿瘤间质中含丰富血管^[2,7]。PEComas 的特征是可同时表达黑色素细胞源性的相关标记物和肌细胞源性标记物,如 HMB45、黑色素 A 抗体(Melan A)、肌动蛋白、肌球蛋白等^[8]。HMB45 和 CD117 可协助鉴别腹腔 PEComas 与胃肠道间质瘤,但部分 PEComas 不表达 HMB45,且有报道称腹腔 PEComas 可出现 CD117 表达^[9]。本病例发生在输尿管的肿瘤病理组织形态和免疫组织化学符合上述特征。

临床上大多数 PEComas 病例为良性,但亦有恶性报道。LAZAR 等^[10]总结了一组 PEComas 病例特点并综合以往病例提出恶性诊断标准:(1)肿瘤直径大于 5 cm;(2)浸润性生长;(3)高的核分级和细胞高密度;(4)核分裂象大于或等于 1 个/50 HPF;(5)坏死;(6)血管侵犯;具有两个或更多上述指标示为恶性。本病例中肿瘤体积 2.7 cm×2.2 cm×2.0 cm,细胞异型性明显,核分裂象 3 个/50 HPF,但其肿瘤境界较清楚,未见凝固性坏死、病理性核分裂象及转移,因此其临床分型为性质未定(恶性潜能)。需注意的是,该患者免疫组织化学和基因检测结果均显示为 TFE3+输尿管部 PEComas。TFE3 可调控体内多种基因的表达,如参与转化生长因子-β(TGF-β)受体信号传导的调节,以及肾细胞癌和其他肿瘤相关的染色体易位,导致融合蛋白的产生^[11]。近期几项报道也显

示,TFE3 蛋白在 PEComas 中表达^[12-15],此类患者上皮样细胞标志物和肌细胞标记物的免疫反应性较弱,肌动蛋白、肌间线蛋白等呈阴性表达,且通常发生在肝肾外 PEComas^[16-17],与本报道病例特点一致,该患者为 NONO-TFE3 基因融合突变型、TFE3+输尿管部 PEComas,较为罕见。

无论 PEComas 为何种性质,目前主要治疗方式为外科手术切除,或术后辅以放化疗。本病例输尿管部 PEComas 可能具有恶性潜能,但考虑其 2016 年发现右侧输尿管起始部结节影,潜伏期约 3 年,肿瘤生长速度较缓慢且未见转移,因此建议术后紧密随访,定期复查。另有研究发现,部分 PEComas 的发病机制与结节性硬化症(TSC)基因突变有关,主要表现为 TSC 失活及下游因子雷帕霉素目标蛋白(mTOR)高表达^[18]。因此,雷帕霉素作为一种特效的 mTOR 抑制剂,已有用于部分肾血管平滑肌脂肪瘤,并取得一定的疗效^[18],但其在其他部位 PEComas 中并未研究。本病例 TFE3+,而报道显示 TFE3+PEComas 与 TSC 无关^[15],推测其肿瘤细胞发生可能与 mTOR 通路相关性较小,对 mTOR 抑制剂疗效或许不明显。该患者基因突变检测提示存在 NONO-TFE3 基因 IV12-S4 融合,研究认为,携带 NONO-TFE3 融合的肾细胞癌似乎是相对惰性的肿瘤,在具有可用治疗和预后信息的 7 例患者中,没有与 NONO-TFE3 肾细胞癌相关的死亡报告^[19],目前针对恶性肿瘤,此类型突变尚无推荐的敏感性药物。针对 TFE3 基因突变、相关信号通路及蛋白在 TFE3+肿瘤中作用的深入探究,可能为此类患者的治疗选择提供新可能。良性 PEComas 大多预后较好,而恶性肿瘤存在侵袭性生物学行为,可发展为肉瘤并远处转移,预后较差^[20],对于良恶性未定的肿瘤,需通过密切随访判断其预后。

综上所述,PEComas 发生部位及组织形态多样,诊断仍存在困难。肝肾外 PEComas 的组织学形态较特殊,其发病与 TFE3 蛋白高表达关系密切,可能为独立的 PEComas 分子亚型。当身体任何部位出现的肿瘤是以血管周围分布的上皮样细胞为特征时,均提示有 PEComas 的可能性,建议进一步行免疫组织化学染色。针对 PEComas 的研究数据的积累及包括遗传背景在内的相关主题的深入挖掘可能有助于确定罕见 PEComas 病例的起源、预后和治疗方案。

参考文献

- [1] KUDELA E, BIRINGER K, KASAJOVA P, et al. Perivascular epithelioid cell tumors of the uterine cervix[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(8):667-671.
- [2] UTPATEL K, CALVISI D F, KOHLER G, et

- al. Complexity of PEComas; Diagnostic approach, molecular background, clinical management (German version) [J]. *Pathologe*, 2019, 40 (4): 443-453.
- [3] FOLPE A L, KWIATKOWSKI D J. Perivascular epithelioid cell neoplasms; pathology and pathogenesis [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41 (1): 1-15.
- [4] WILLIAMSON S R, BUNDE P J, MONTIRONI R, et al. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the urinary bladder with TFE3 gene rearrangement; clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37 (10): 1619-1626.
- [5] RUSSELL C M, BUETHE D D, DICKINSON S, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the urinary bladder with Xp11 translocation [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2014, 44 (1): 91-98.
- [6] PLANELLES M, MACIAS L, PEIRO G, et al. Rheb/mTOR/p70s6k cascade and TFE3 expression in conventional and sclerosing PEComas of the urinary tract [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2016, 24 (7): 514-520.
- [7] HAIGES D, KURZ P, LAFFAFF H, et al. Malignant PEComa [J]. *J Cutan Pathol*, 2018, 45 (1): 84-89.
- [8] NAIR A G, GORE S S, GANVIR A Y, et al. Giant perivascular epithelioid cell tumor of the orbit; a clinicopathological analysis and review of the literature [J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2018, 4 (5): 272-279.
- [9] CHEN X F, YEONG J, CHANG K T, et al. TFE3-expressing epithelioid rich perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the bladder with unusual benign course [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48 (1): 110-115.
- [10] LAZAR D C, AVRAM M F, ROMOSAN I, et al. Malignant hepatic vascular tumors in adults; characteristics, diagnostic difficulties and current management [J]. *World J Clin Oncol*, 2019, 10 (3): 110-135.
- [11] SKALA S L, XIAO H, UDAGER A M, et al. Detection of 6 TFE3-amplified renal cell carcinomas and 25 renal cell carcinomas with MITF translocations; systematic morphologic analysis of 85 cases evaluated by clinical TFE3 and TFE3 FISH assays [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31 (1): 179-197.
- [12] ARGANI P, ZHONG M, REUTER V E, et al. TFE3-fusion variant analysis defines specific clinicopathologic associations among Xp11 translocation cancers [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40 (6): 723-737.
- [13] SALUJA K, THOMAS J, ZHANG S, et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the oropharynx with strong TFE3 expression mimicking alveolar soft part sarcoma; a case report and review of the literature [J]. *Hum Pathol*, 2018, 76: 149-155.
- [14] HYRCZA M D, WINER D A, SHAGO M, et al. TFE3-expressing perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the sella turcica [J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28 (1): 22-26.
- [15] MALONEY N, GIANNIKOU K, LEFFERTS J, et al. Expanding the histomorphologic spectrum of TFE3-rearranged perivascular epithelioid cell tumors [J]. *Hum Pathol*, 2018, 82: 125-130.
- [16] ARGANI P, AULMANN S, ILLEI P B, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34 (10): 1395-1406.
- [17] 夏秋媛, 饶秋, 沈勤, 等. 血管周上皮样细胞肿瘤免疫表型分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42 (6): 381-385.
- [18] GONDRAN H, THEBAUD E, MOREAU A, et al. First pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) treated by mTOR inhibitor [J]. *Pancreatol*, 2019, 19 (4): 566-568.
- [19] XIA Q Y, WANG Z, CHEN N, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with NONO-TFE3 gene fusion; morphology, prognosis, and potential pitfall in detecting TFE3 gene rearrangement [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30 (3): 416-426.
- [20] HAIGES D, KURZ P, LAFFAFF H, et al. Malignant PEComa [J]. *J Cutan Pathol*, 2018, 45 (1): 84-89.