

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200717.1506.012.html\(2020-07-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200717.1506.012.html(2020-07-17))

伴 TFE3 基因易位的子宫颈 PEComa 1 例报道及文献复习^{*}

陈筱莉, 蹇顺海[△], 杨慧敏, 李 丽, 王小林

(川北医学院病理教研室/川北医学院附属医院病理科, 四川南充 637000)

[摘要] **目的** 探讨伴转录因子 E3(TFE-3)基因易位的子宫颈血管周上皮样细胞肿瘤(PEComa)的临床病理特征。**方法** 结合相关文献,对 1 例 TFE3 基因易位的子宫颈 PEComa 临床资料、病理切片、免疫组织化学标记及荧光原位杂交(FISH)结果进行分析。**结果** 肿瘤位于子宫颈,大小 4.0 cm×3.0 cm×2.5 cm,切面质地较嫩。组织学显示肿瘤细胞上皮样,细胞质丰富、透明,细胞核有中度异型,核仁可见,核分裂像约 5 个/50 HPF;瘤细胞间有大量纤细血管网。较多凝固性坏死,可见脉管侵犯。免疫组织化学染色显示肿瘤细胞弥漫表达 TFE-3、人类黑素体单克隆抗体(HMB45)、黑素 A(MelanA),不表达细胞角蛋白(CK)、结蛋白(Desmin)、平滑肌肌动蛋白(SMA);肿瘤高增殖活性区域 Ki-67 阳性细胞比例约 30%。FISH 检测出 TFE3 基因易位。**结论** 伴 TFE3 基因易位的子宫颈 PEComa 诊断主要依据组织学、免疫组织化学及 FISH 检测 TFE3 基因状态;手术切除为主要治疗手段。

[关键词] 血管周上皮样细胞肿瘤;转录因子 E3;基因易位;鉴别诊断;文献复习

[中图法分类号] R737.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3569-05

Cervical perivascular epithelioid cell tumor with TFE3 gene translocation:
a case report and literature review^{*}

CHEN Xiaoli, JIAN Shunhai[△], YANG Huimin, LI Li, WANG Xiaolin

(Teaching and Researching Section of Pathology, North Sichuan Medical College/Department of Pathology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinicopathological features of cervical perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) complicating transcription factor E3 (TFE-3) gene translocation. **Methods** The clinical data, pathological section, immunohistochemical marker and fluorescence in situ hybridization (FISH) in 1 case of cervical PEComa with TFE3 gene translocation were analyzed by combining with the related literature. **Results** The tumor was located in the uterine cervix, the size was 4.0 cm×3.0 cm×2.5 cm and the section was more tender in texture. The histology showed that the tumor cells were epithelioid with rich cytoplasm and transparency, the cellular nuclear had moderate abnormal shape, the nucleolus could be seen, the nuclear mitotic figure was 5/50 HPF. There were large amounts of fine vascular net between the tumor cells. There were many coagulative necrosis. The vascular invasion could be observed. The immunohistochemical staining showed that the tumor cells diffusely expressed TFE-3, HMB45, Melan A, and did not express CK, Desmin and SMA. The proportion of Ki67 positive cells in the tumor high proliferation active region was about 30%. The TFE3 gene translocation was detected by FISH. **Conclusion** The diagnosis of cervical PEComa with TFE3 gene translocation is mainly based on the histological and immunohistochemical features, as well as the TFE3 gene status detected by FISH. The operation excision is the main treatment means.

[Key words] perivascular epithelioid cell neoplasm; transcription factor E3; gene translocation; differential diagnosis; literature review

发生在子宫的间叶源性肿瘤主要为平滑肌瘤/肉 瘤,子宫内膜间质肿瘤等,而血管周上皮样细胞肿瘤

^{*} 基金项目:四川省南充市 2019 年市校合作科研专项资金(19SXHZ0356)。 作者简介:陈筱莉(1986—),讲师,硕士,主要从事消化道肿瘤病理研究。 [△] 通信作者, E-mail:2051084695@ qq. com。

(PEComa)相对少见,后者是一种在形态学和免疫表型上具有血管周上皮样细胞分化特点的间叶性肿瘤,比较常见的分子遗传学异常为结节性硬化症基因(TSC)的突变,少数具有转录因子 E3(TFE-3)基因的重排和扩增^[1-4]。子宫 PEComa 多数发生于子宫体,少部分发生在子宫颈,而伴 TFE3 基因重排的子宫颈 PEComa 罕见。本文报道 1 例子宫颈伴 TFE3 易位的 PEComa,结合文献分析其形态学特征、免疫表型、分子遗传学改变、鉴别诊断及生物学行为,以提高对该肿瘤的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,女,50 岁,因阴道不规则流血 1 周,外院阴道超声发现宫颈管占位病变 5 d 入院,查体及 CT 检查未发现其他部位有肿瘤。临床怀疑宫颈癌,活检提示为宫颈恶性肿瘤,疑为透明细胞癌。临床医生与患者及家属沟通后,患者及家属要求尽量将肿瘤切除干净,可扩大切除,故行全子宫+双侧输卵管卵巢切除术+盆腔淋巴结清扫。肿瘤位于子宫颈管后壁内,大小 4.0 cm×3.0 cm×2.5 cm。子宫体及双侧附件未见异常,盆腔淋巴结未见肿瘤转移。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测

标本经 10% 中性福尔马林浸泡固定,石蜡包埋,

常规切片厚 4 μm,HE 染色,免疫组织化学检测均采用 EnVision 法染色,所用抗体 TFE-3、人类黑素体单克隆抗体(HMB45)、黑素 A(MelanA)、细胞角蛋白(CK)、肌调节蛋白(Myod1)、结蛋白(Desmin)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100、人肾细胞癌单克隆抗体(RCC)、Pax 基因家族 8 单克隆抗体(PAX8)、钙调节蛋白(Calponin)、上皮膜抗原(EMA)、平滑肌肌动蛋白(SMA)、Ki-67 及二氨基联苯胺(DAB)显色剂均购自福州迈新公司。具体操作步骤按试剂盒说明书进行。用磷酸盐缓冲液(PBS)做空白对照,已知阳性样本设置为阳性对照。

1.2.2 荧光原位杂交(FISH)检测

采用 TFE3 分离探针,基因定位于 Xp11.2,异常信号为 1 个正常的融合信号加 1 对异常的红绿分离信号、也可 1 个正常的融合信号加上 1 个红色或绿色信号,意义代表 1 条染色体完整,另 1 条染色体 TFE3 基因断裂。以肿瘤内血管内皮细胞核 2 个黄色信号(红绿融合信号)为正常内对照。计数 200 个细胞,≥ 15% 肿瘤细胞出现分离信号时,结果判读为阳性。

2 结果

2.1 大体检查

子宫颈肿块大小 4.0 cm×3.0 cm×2.5 cm,切面灰白、实性,质地较嫩,灶性坏死。肿瘤呈浸润性生长,与周围组织关系欠清。

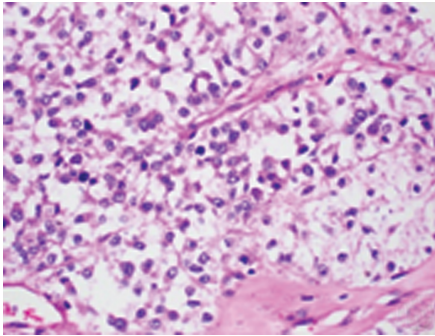


图 1 肿瘤细胞(HE 染色,×100)

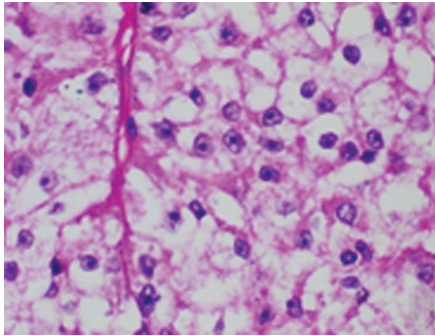


图 2 肿瘤细胞(HE 染色,×400)

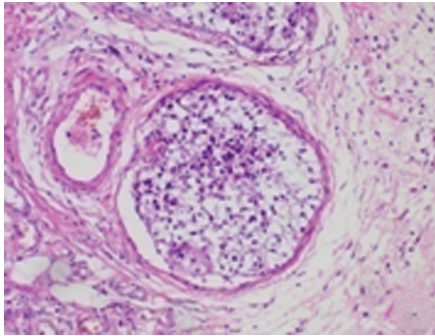


图 3 脉管内瘤栓(HE 染色,×100)

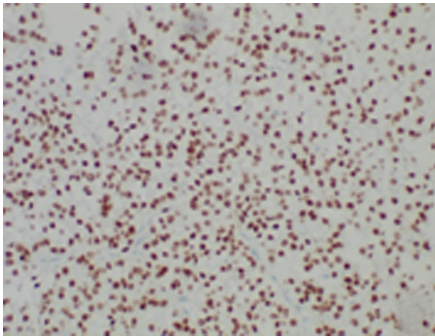


图 4 TFE3(EnVision 法,×200)

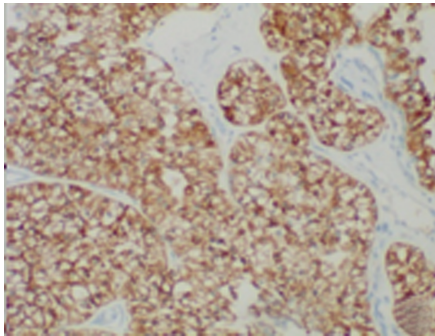


图 5 HMB45(EnVision 法,×200)

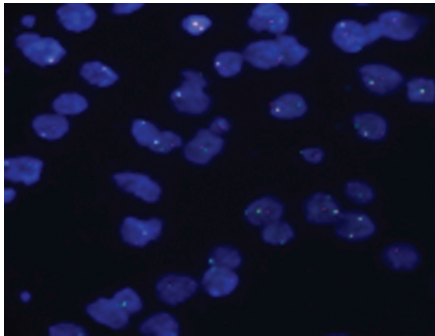


图 6 TFE3(FISH)

2.2 镜下观察

肿瘤细胞排列呈巢状、腺泡状或片状,细胞巢之间有大量纤细血管网(图 1)。肿瘤细胞体积大、多边形、上皮样,细胞质丰富、透明或嗜伊红染色,核有轻-中度异型,核仁可见,核分裂像约 5 个/50 HPF,未见梭形细胞成分(图 2)。伴较多凝固性坏死,可见脉管侵犯(图 3)。特殊染色过碘酸雪夫反应(PAS)阴性。

2.3 免疫表型

肿瘤细胞弥漫表达 TFE-3(图 4)、HMB45(图 5)、MelanA,不表达 CK、MyoD1、Desmin、NSE、S-100、RCC、PAX-8、Calponin、EMA、SMA,肿瘤高增殖活性区域 Ki-67 阳性细胞比例约 30%。

2.4 FISH 检测

60%肿瘤细胞出现 TFE3 异常分离信号,见图 6。

2.5 病理诊断及随访

病理诊断为(子宫颈)伴有 TFE3 易位的 PEComa。术后采用表柔比星和顺铂化疗 4 个疗程,于第 1 次化疗后辅助放疗。电话随访至治疗结束 6 个月,无复发和转移。

3 讨论

WHO(2013)软组织肿瘤分类将 PEComa 定义为“一种表达色素细胞标记和平滑肌标记的、与血管壁有关的间叶性肿瘤”^[5]。PEComa 家族包括肺透明细胞糖瘤、淋巴管血管肌瘤病和经典的血管平滑肌脂肪瘤,以及发生在其他部位形态学和免疫表型均相似的一类肿瘤。

发生在肝、肾的 PEComa 和肺淋巴管血管肌瘤病常有 TSC1、TSC2 基因的突变,另有小部分 PEComa 伴有 TFE3 基因的重排或扩增^[1]。TFE3 属于小眼畸形相关转录因子家族成员,位于染色体 Xp11.2 上,常见的基因易位是 t(X;16)(p11.2;q24.1),产生 SF-PQ/PSF-TFE3 融合基因,少数伴侣基因为 DVL2,位于 17p13.1 座位。由于 FISH 检测的局限性,二代测序(NGS)将有助于发现更多的分子伴侣。但是,目前越来越多的软组织肿瘤被发现具有较特异的基因重排,某些不同类型的肿瘤也可能具有相同的易位基因,例如除了本病外,肾细胞癌(RCC)及腺泡状软组织肉瘤(ASPS)也发现存在 DVL2-TFE3 易位^[6-7]。与 TFE3 基因异常相关的肿瘤还包括 Xp11.2 易位相关性 RCC、ASPS、少数上皮样血管内皮瘤等。这些肿瘤具有某些共同的形态特征,例如呈上皮细胞形态,排列呈腺泡样结构,间质血窦丰富等。

伴 TFE3 基因易位的 PEComa 可发生在软组织、结直肠、肾脏、膀胱、头颈部、臀部等任何部位^[8-11],在女性生殖道多发生于子宫体、宫颈、阴道及附件部位,发病年龄 9~66 岁,平均 44 岁,临床表现为阴道不规则出血、下腹疼痛,盆腔或子宫包块、也可因子宫脱

垂、宫颈息肉偶然发现^[12-13]。大体为孤立性肿瘤,通常缺乏包膜,切面一般实性,灰白、灰黄或灰褐色,可有出血、坏死。形态学主要为上皮样,细胞质透明,可见嗜酸性颗粒,核圆形,核仁清楚,肿瘤细胞呈巢状或腺泡状排列,其间有丰富的薄壁血管。局灶可见色素颗粒。一些病例肿瘤细胞核呈多形性或间变形态,伴出血、坏死。肿瘤边缘可呈推挤性或浸润性生长,血管内可见瘤栓。

经典的 PEComa 免疫组织化学显示肿瘤细胞表达 HMB45、MelanA、MiTF、Cathepsin K 等黑色素标记,不同程度表达 SMA、Desmin、Calponin 等肌源性标记。子宫伴 TFE3 基因易位的 PEComa 主要为上皮样细胞,肌源性标记往往缺失表达,TFE3 常常呈弥漫一致的强阳性。而 TFE3 蛋白表达并不代表基因异常,有文献报道肝脏经典的血管平滑肌脂肪瘤也可表达 TFE3,但未检测到基因易位或扩增^[14]。本例免疫组织化学结果提示肿瘤细胞不表达上皮标记、肌源性及 RCC 相关标志物,符合伴 TFE3 表达的 PEComa。

女性生殖道发生的不伴 TFE-3 异常的 PEComa,具有不同的形态学特点。肿瘤多数为上皮样或梭形细胞,二者可混合存在,细胞质嗜酸性、颗粒状,细胞核异型性不明显,核分裂计数少,坏死少见。少数类似于淋巴管血管肌瘤病。不伴 TFE-3 异常的 PEComa 常伴有 TSC2 或 TSC1 基因突变。TSC1、TSC2 基因分别定位于 9q34、16p13.3 位点,TSC1/TSC2 蛋白复合体参与 Rheb GTP 酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)激酶复合物途径的调节,TSC 失活导致 mTORC1 持续活化,进而导致肿瘤发生,因此,伴 TSC2 或 TSC1 基因突变的 PEComa 对 mTOR 抑制剂有效^[15]。此外,近年来还发现少数子宫 PEComa 存在 RAD51B-OPHN1 融合基因,这种重排尚未见于其他部位发生的 PEComa^[16]。

由于伴 TFE3 基因易位的 PEComa 非常少见,其确切的生物学行为尚待观察,也缺乏可靠的恶性形态学指标。作者检索到 12 例有随访结果的 TFE3 基因异常 PEComa(包括女性生殖道 7 例),其中 6 例复发,复发时间为 2~15 个月。TFE3 基因状态可能和预后相关,有研究报道 1 例伴有 TFE3 扩增的子宫颈 PEComa 具有侵袭性生物学行为,预后更差^[4]。也有研究提出依据肿瘤大小、核分裂计数,异型性、血管受侵,凝固性坏死等参数,可将生殖道 PEComa 分为良性/恶性潜能未定和恶性两大类^[3]。但是 BENNETT 等^[17]对 30 例子宫 PEComa 的随访结果显示,其中 4 例临床具有侵袭性生物学行为的子宫 PEComa,依据该方案被错误分为良性/恶性潜能未定肿瘤。因此,作者建议只要非典型特征大于或等于 3 项就应该确

定为恶性 PEComa。本例有大片凝固性坏死、血管侵犯、核分裂计数大于 5 个/50 HPF、浸润性生长 4 项非典型形态特征,故归为恶性 PEComa^[3]。

伴 TFE3 基因易位的 PEComa 主要应与下列疾病鉴别:(1)子宫上皮样平滑肌肉瘤:上皮样平滑肌肉瘤主要为上皮样,多角形或圆形,细胞质嗜酸至透明,核仁可明显,可表达黑色素标记 HMB45^[18],导致二者鉴别困难,但平滑肌肿瘤通常表达 Desmin、钙调节蛋白(Calponin)、钙结合蛋白(h-caldesmon),不表达 TFE3 和 MelanA,FISH 检测 TFE3 基因易位有助于二者鉴别。(2)ASPS:由于伴 TFE3 易位的 PEComa 多数为上皮样肿瘤细胞,呈器官样或腺泡状排列,二者均可表达 TFE3,易于混淆,但 ASPS 的腺泡间有丰富的裂隙状或血窦样毛细血管网,免疫组织化学检测 ASPS 不表达黑色素标记, FISH 检测特异性染色体易位 der(17)t(X;17)(p11.2;q25)产生 TFE3-ASP-SCR1 融合基因。该基因易位尚未有发生于 PEComa 的报道。(3)转移性肾透明细胞癌:RCC 可呈腺泡状排列方式,细胞质丰富、透明,血窦样毛细血管丰富,尤其是转移至软组织和肾外器官时与本病难以鉴别,仔细询问病史及免疫标记 CK、RCC、PAX8、CD10 等有助于鉴别。(4)转移性 Xp11 易位 RCC(Xp11 易位 RCCs):Xp11 易位 RCCs 肿瘤细胞排列呈乳头状或实性巢状,细胞质丰富透明,少数病例可见细胞质内黑色素颗粒,且免疫组织化学检测 TFE3 强阳性,表达 HMB45、MelanA 等黑色素标记,低表达或不表达 CK、EMA 等上皮性抗原,因此,二者容易误诊,但 Xp11 易位 RCCs 恒定表达 PAX-8 和其他肾小管上皮标记物,不表达肌源性标记可资鉴别。(5)黑色素瘤:有些黑色素瘤呈上皮样,细胞质透亮,巢状,缺乏或仅有少许黑色素颗粒。黑色素瘤除表达黑色素标记外,还表达 S-100,SOX10 等蛋白。

诊断 TFE3 基因易位的 PEComa 主要依据组织学特点和肿瘤细胞表达色素细胞、平滑肌标记,以及 FISH 或 RT-PCR 等检测 TFE3 基因状态。子宫 PEComa 主要治疗手段为手术切除,行子宫全切+双侧附件切除,对影像学怀疑转移者,需加上盆腔淋巴结清扫。对于复发和转移者可辅以放、化疗。有研究报道显示,伴 TFE3 基因易位的恶性 PEComas 对雷帕霉素抑制剂无效^[19]。本例术后采用表柔比星和顺铂化疗 4 个疗程,并于第 1 次化疗后辅助放疗,随访 6 个月无复发和转移。恶性 PEComa 尚无标准的放、化疗方案,还需要积累更多的临床病例资料和循证依据。

参考文献

[1] 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.

[2] MALONEY N,GIANNIKOU K,LEFFERTS J,et al. Expanding the histomorphologic spectrum of TFE3-rearranged perivascular epithelioid cell tumors[J]. Human Pathology,2018,82:125-130.

[3] SCHOOLMEESTER J K,DAO L N,SUKOV W R,et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype,differential diagnosis[J]. Am J Surg Pathol,2015,39(3):394-404.

[4] 刘飞飞,饶秋,张仁亚,等. 伴有 TFE3 扩增的宫颈血管周上皮样细胞肿瘤[J]. 临床与实验病理学杂志,2013,29(12):1361-1363.

[5] 陈晓东,韩安家,赖日权. 解读 WHO(2013)软组织肿瘤分类的变化[J]. 诊断病理学杂志,2013,20(11):730-733.

[6] DICKSON B C,CHUNG C T,HURLBUT D J,et al. Genetic diversity in alveolar soft part sarcoma:a subset contain variant fusion genes, highlighting broader molecular kinship with other MiT family tumors[J]. Genes Chromosomes Cancer,2020,59(1):23-29.

[7] 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.

[8] LEE M,CHO K J,YU C,et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the sigmoid colon with transcription factor E3 expression[J]. Ann Diagn Pathol,2012,16(4):306-311.

[9] OHE C,KURODA N,HES O,et al. A renal epithelioid angiomyolipoma/perivascular epithelioid cell tumor with TFE3 gene break visualized by FISH[J]. Med Mol Morphol,2012,45(4):234-237.

[10] RUSSELL C M,BUETHE D D,DICKINSON S,et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the urinary bladder associated with Xp11 translocation[J]. Ann Clin Lab Sci,2014,44(1):91-98.

[11] WILLIAMSON S R,BUNDE P J,MONTIRONI R,et al. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the urinary blad-

- der with TFE3 gene rearrangement; clinico-pathologic, immunohistochemical, and molecular features[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(10):1619-1626.
- [12] FOLPE A L, MENTZEL T, LEHR H A, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin; a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(12):1558-1575.
- [13] KENNETH J, LINDA N, WILLIAM R, et al. TFE3 translocation associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract; morphology, immunophenotype, differential diagnosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(3):394-404.
- [14] JIMBO N, NISHIGAMI T, NOGUCHI M, et al. Hepatic angiomyolipomas may overexpress TFE3, but have no relevant genetic alterations [J]. *Hum Pathol*, 2017, 61:41-48.
- [15] DICKSON M A, SCHWARTZ G K, ANTONESCU C R, et al. Extrarenal perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) respond to mTOR inhibition: clinical and molecular correlates[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(7):1711-1717.
- [16] AGARAM N P, SUNG Y S, ZHANG L, et al. Dichotomy of genetic abnormalities in PEComas with therapeutic implications[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(6):813-825.
- [17] BENNETT J A, BRAGA A C, PINTO A, et al. Uterine PEComas; a morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 32 tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(10):1370-1383.
- [18] SILVA E G, BODURKA D C, SCOUROS M A, et al. A uterine leiomyosarcoma that became positive for HMB45 in the metastasis[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2005, 9(1):43-45.
- [19] 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]. *Human Pathology*, 2018, 76:149-155.

(收稿日期:2020-01-25 修回日期:2020-07-15)

(上接第 3568 页)

- et al. Prostate cancer antigen 3 moderately improves diagnostic accuracy in Chinese patients undergoing first prostate biopsy[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(2):238-243.
- [10] GROSKOPF J, AUBIN S M, DERAS I L, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(6):1089-1095.
- [11] 中国抗癌协会泌尿男生殖系统肿瘤专业委员会前列腺癌学组. 前列腺癌筛查专家共识[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(5):340-342.
- [12] 熊飞龙, 何卫阳, 李信, 等. 血清 PSA 水平在前列腺穿刺患者中的临床意义[J]. *重庆医学*, 2016, 45(35):4974-4976.
- [13] FENTON J J, WEYRICH M S, DURBIN S, et al. Prostate-Specific Antigen Based Screening for Prostate Cancer; Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2018, 319(18):1914-1931.
- [14] CHEN R, ZHOU L Q, CAI X B, et al. Percent free prostate-specific antigen is effective to predict prostate biopsy outcome in Chinese men with prostate-specific antigen between 10.1 and 20.0 ng ml⁽⁻¹⁾ [J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(6):1017-1021.
- [15] TEOH J Y, YUEN S K, TSU J H, et al. The performance characteristics of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in Chinese men[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(1):113-116.
- [16] QIN Z, YAO J, XU L, et al. Diagnosis accuracy of PCA3 level in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *Int Braz J Urol*, 2020, 46(5):691-704.
- [17] ZHOU Y, LI Y, LI X, et al. Urinary biomarker panel to improve accuracy in predicting prostate biopsy result in chinese men with PSA 4—10 ng/mL [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:2512536.

(收稿日期:2020-01-24 修回日期:2020-07-03)