

论 著
(临床研究)

ZC3H7B-BCOR 融合的高级别子宫内膜间质肉瘤的临床病理学分析

张 纓, 刘仕琦, 朱宇凝, 曹晓卉, 王晓露

【摘要】 目的 探讨 ZC3H7B-BCOR 融合的高级别子宫内膜间质肉瘤(HGESS)的临床病理学特征、免疫表型、分子遗传学改变及鉴别诊断。**方法** 回顾性研究 1 例 ZC3H7B-BCOR 融合的 HGESS 的临床病理资料及分子遗传学改变,并复习相关文献。**结果** 患者女性,38 岁,腹部巨大包块。镜下观察:肿瘤细胞在肌壁间呈舌状浸润生长,形态较为一致,部分呈空泡状,核分裂相活跃。肿瘤中可见黏液样基质、肺水肿样改变和斑块样胶原。免疫组化:细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)(+),BCOR(+),CD10(-), α -inhibin(-),雌激素受体(ER)(-),孕激素受体(PR)(-)。患者 RNA 样本检测到 ZC3H7B-BCOR 融合。**结论** ZC3H7B-BCOR 融合的 HGESS 是一种临床罕见的高侵袭性肿瘤,由于瘤细胞缺乏特异性病理学特征,常易误诊为其他小圆细胞恶性肿瘤,明确诊断该病有重要的临床病理学意义。对于诊断和鉴别困难的病例,分子遗传性特征是有力的证实和补充。

【关键词】 子宫内膜间质肉瘤;ZC3H7B-BCOR;分子诊断技术

【中图分类号】 R737.33

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2023)02-0147-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.02.007

Clinicopathological analysis of high-grade endometrial stromal sarcoma with ZC3H7B-BCOR fusion

ZHANG Ying¹, LIU Shiqi¹, ZHU Yuning¹, CAO Xiaohui¹, WANG Xiaolu²

(1. Department of Pathology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Department of Oncology, the Affiliated Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate clinicopathological, cytogenetic features and differential diagnosis of high-grade endometrial stromal sarcoma (HGESS) with ZC3H7B-BCOR fusion. **Methods** One case of HGESS with ZC3H7B-BCOR fusion was studied retrospectively. The clinical data, histologic and immunohistochemical features, molecular genetic changes were reviewed with related literature. **Results** The patient was a 38-year-old female with a giant mass in abdomen. Tumor cells showed tongue-like infiltrative growth in muscular wall. The size and shape of tumor cells were uniform, some areas of the cytoplasm appeared vacuolar with active mitosis. Mucoid stromal, pulmonary emphysema change, collagen plaques were found in the vascular. Immunohistochemical assays showed that CyclinD1(+),BCOR(+),CD10(-), α -inhibin(-),ER(-),PR(-). ZC3H7B-BCOR was detected in the patient's RNA samples. **Conclusion** HGESS with ZC3H7B-BCOR is rare and highly invasive. It is easily misdiagnosed as other malignant tumor with small round cell. Molecular analysis is especially for accurate diagnoses.

【Key words】 endometrial stromal sarcoma;ZC3H7B-BCOR;molecular diagnostic technology

0 引 言

子宫内膜间质肉瘤(endometrial stromal sarcoma, ESS)是一种起源于子宫内膜间质,具有显

著病理及分子遗传学异质性的少见恶性肿瘤,其发生率约占所有子宫恶性肿瘤的 1%^[1]。在 2020 年第五版 WHO 分类中,将子宫内膜间质及相关肿瘤分为:子宫内膜间质结节(endometrial stromal nodule, ESN),低级别子宫内膜间质肉瘤(low-grade endometrial stromal sarcoma, LGESS),高级别子宫内膜间质肉瘤(high-grade endometrial stromal sarcoma, HGESS),未分化子宫肉瘤(undifferentiated uterine

作者单位:210002 南京,东部战区总医院病理科(张 纓、刘仕琦、朱宇凝、曹晓卉);210029 南京,江苏省中医院肿瘤科(王晓露)

通信作者:王晓露, E-mail: wxl_zygood@163.com

sarcoma, USS) 和类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤 (uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor, UTROSCT)。HGESS 缺乏特异的临床表现, 镜下形态及免疫组织化学检查与其他肿瘤有较大重叠性, 易造成诊断困难。近年来陆续发现 HGESS 具有独特的分子病理学改变, 其中伴有 BCOR 改变的 HGESS 具有更强的侵袭性^[2]。本文回顾性研究 1 例 ZC3H7B-BCOR 融合的 HGESS 的临床病理学特征, 并复习相关文献, 以提高对这一特殊类型肿瘤的认识, 为临床治疗和预后判断提供重要信息。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2021 年 3 月东部战区总医院秦淮医疗区收治的 1 例伴有 ZC3H7B-BCOR 融合的 HGESS 患者的临床、影像、病理组织学、免疫表型、基因检测、治疗及随访资料, 并复习相关文献。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学 组织标本经 4% 中性甲醛固定, 石蜡包埋制片, 行 HE 染色。免疫组织化学染色采用 EnVision 二步法在 Ventana Benchmark Ultra 全自动免疫组织化学仪上进行, 以二氨基联苯胺 (DAB) 显色、苏木精对比染色, 所用一抗分别购自北京中杉金桥生物技术有限公司和罗氏诊断产品有限公司。具体操作步骤参考试剂盒说明书和免疫组织化学标准操作流程, 阳性及阴性对照均已设立。BCOR 阳性强度判读标准: 1+、2+、3+ 分别代表 $\leq 30\%$ 、31%~70%、71%~100% 细胞有核着色, 无着色判读为阴性。

1.2.2 二代测序 基于 Illumina HiSeqx10 的下一代测序技术 (next-generation sequencing technology, NGS) 平台, 对该病例进行了 DNA 和 RNA (南京世和医学检验有限公司) 检测分析。

2 结果

2.1 临床资料 患者女性, 38 岁。腹部触及巨大包块, 生长迅速, 质硬, 活动度欠佳, 主诉下腹胀, 乏力, 纳差, 阴道出血量似月经, 有时有暗红色血块。CT 示: 腹盆腔占位, 考虑卵巢癌, 子宫受累可能。PET/CT 示: 下腹部及盆腔内代谢异常增高肿物, 考虑恶性病变 (妇科来源可能), 伴肠系膜、腹膜、腹主动脉及双侧髂血管旁多发转移结节, 左坐骨、耻骨、右骶骨转移。病程中多次检查 CA125

明显升高, 人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 升高。乳酸脱氢酶 1836 U/L, 神经元特异性烯醇化酶 56.6 ng/mL。外院宫颈活检诊断为小圆细胞恶性肿瘤, 考虑间叶源性肿瘤, 不排除胃肠道外间质瘤 (GIST) 可能, 建议进一步基因检测。随后, 该患者转入我院行盆腔肿瘤及全子宫切除术。

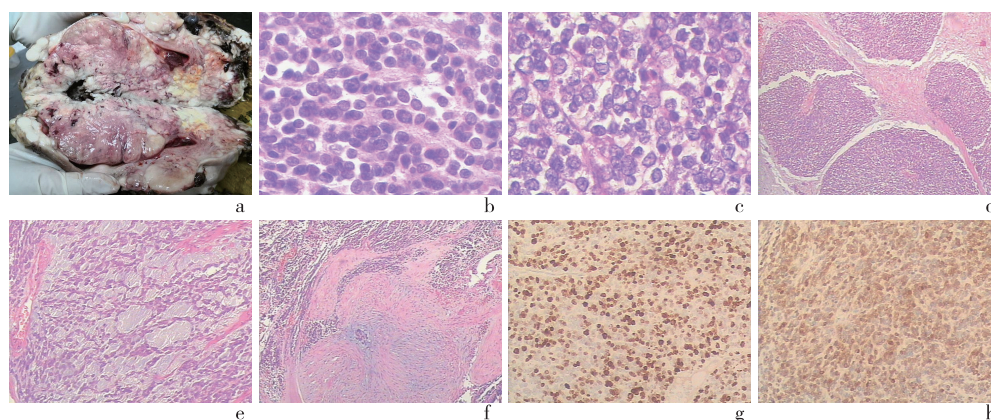
2.2 巨检 盆腔肿瘤 (快速): 灰白暗红碎组织一堆, 共大小 8 cm×4 cm×3 cm, 质嫩, 鱼肉状, 部分区域呈胶冻状。全子宫及双附件切除标本, 共大小约 30 cm×25 cm×10 cm, 自宫底至宫颈子宫壁全层为肿瘤组织侵犯, 双附件区结构不清, 全部为肿瘤组织侵犯。另送部分结肠及阑尾组织, 浆膜面见肿瘤侵犯 (图 1a)。

2.3 镜下观察肿瘤细胞 弥漫片状分布, 大小形态不规则, 卵圆形或短梭形 (图 1b)。胞质少或呈空泡状 (图 1c), 核膜清晰, 核染色质细致均匀, 似粉尘样, 可见小核仁, 核分裂象 >10 个/10HPF。局部呈小叶状分布, 小叶间为宽窄不等的纤维结缔组织间隔, 在肌壁间呈舌状浸润或推挤性生长 (图 1d)。肿瘤细胞疏密不均, 细胞密集处如编织状; 稀疏区可见大量黏液样基质、肺水肿样改变 (图 1e) 及斑块样胶原 (图 1f)。

2.4 免疫组织化学 肿瘤细胞呈 Vimentin (+)、BCOR 3 (+) (图 1g)、CyclinD1 3 (+) (图 1h)、CD99 (+)、CD57 (+) 和 CD117 (+), 而呈 CD10 (-)、 α -inhibin (-)、ER (-)、PR (-)、DOG-1 (-)、CD34 (-)、CD20 (-)、CD43 (-)、CD45 (-)、胎盘碱性磷酸酶 (placental alkaline phosphatase, PLAP) (-)、SALL4 (-)、S-100 (-)、抗人神经元特异性烯醇化酶 (NSE) (-)、MyoD1 (-)、抗髓过氧化物酶抗体 (MPO) (-)、Desmin (-)、WT1 (-)、上皮细胞膜抗体 (endomysial antibody, EMA) (-), Ki-67 增殖指数约 80%。

2.5 NGS 检测 Illumina HiSeqx10 二代测序患者 RNA 样本检测到 ZC3H7B-BCOR 融合。未检测到微卫星高度不稳定性 (microsatellite Instability-high, MSI-H), 肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 6.3 个突变/Mb (低 TMB), 见图 2。

2.6 治疗及随访结果 患者减瘤术后行 TP 方案化疗 1 个周期, 并按免疫治疗计划行树突状细胞 (DC) 疫苗悬液和细胞因子活化的杀伤细胞 (CIK) 回输治疗 2 次, 过程顺利。患者于 6 个月后死亡。



a:宫底至宫颈子宫全层见肿瘤组织浸润;b:肿瘤细胞呈卵圆形或短梭形;c:肿瘤细胞胞质少或呈空泡状;d:局部呈小叶状分布,小叶间为宽窄不等的纤维结缔组织间隔;e:稀疏区可见大量黏液样基质、肺水肿样改变;f:胶原纤维增生形成的胶原斑块;g:肿瘤细胞 BCOR 3(+)(EnVision 法 高倍放大);h:肿瘤细胞 CyclinD1 3(+)(EnVision 法 高倍放大)

图 1 高级别子宫内膜间质肉瘤患者行盆腔肿瘤及全子宫切除术的巨检及病理



图 2 高级别子宫内膜间质肉瘤患者 RNA 样本检测到 ZC3H7B-BCOR 融合

3 讨 论

HGESS 是一种独立性疾病,其形态学、遗传学、临床表现及预后与 LGESS 和 UUS 均不同。该病发病率低,缺乏特异性临床表现和肿瘤标志物,影像学特征、病理学形态及免疫表型与多种肿瘤有重叠性,常易误诊。

HGESS 是 WHO(2014)分类重新单独分出的子宫内膜间质肉瘤,与 LGESS 相比,表现为典型的浸润性生长,可见 LGESS 所具有的血管结构,但常有融合性浸润和破坏性生长,常浸润至肌壁的外 1/2。瘤组织由高级别圆形细胞和低级别梭形细胞以不同比例紧密混合构成,使肿瘤呈现出“双向性”外貌。根据研究显示 CD10、ER、PR 通常在高级别圆形细胞成分中呈阴性,而在低级别纤维或纤维黏液样物质中呈阳性。LGESS 一般情况下核分裂象少见(<5 个/HPF),CD10、ER、PR 阳性,Des 和 h-caldesmon 局灶阳性或弱阳性。HGESS 有低级别卵圆形或梭形核时,CD10、ER、PR 通常阳性,CyclinD1 阴性或局灶阳性。高级别圆形核区域则是 CD10、ER、PR 阴性,CyclinD1>70%弥漫强阳性。约 50%表达 BCOR。CD10 在 ESS 诊断中较为敏感,但特异性不高。CyclinD1 在大部分

HGESS 中表达,但在缺乏 *YWHAE* 基因重排的 HGESS 中可呈弱阳性甚至阴性^[3]。BCOR 是遗传多样性 HGESS 强大的免疫组化特征性标记,包括表现出变异形态的肿瘤^[4]。与 CyclinD1 相比具有更好的敏感性和更高的特异性,特别是在伴黏液样背景和 CyclinD1 阴性的 HGESS 病例中。

随着分子生物学的发展,二代测序技术为 ESS 的分类、分级做出了巨大的贡献,使 HGESS 识别比以前更加清晰。LGESS 常与 JAZF1 或 MEAF6、EPC1、EPC2 重排相关^[5],其融合产物包括:JAZF1-SUZ12、JAZF1-PHF1、MEAF6-PHF1、EPC1-PHF1 或 EPC2-PHF1^[6],其中 JAZF1-SUZ12 融合最常见^[7]。HGESS 较常见 *YWHAE-NUTM2* 基因融合,*ZC3H7B-BCOR*、*EPC1-BCOR*、*JAZF1-BCORL1*、*BRD8-PHF1* 基因融合少见^[8]。*YWHAE-NUTM2* 基因融合的 HGESS 无显著的纤维黏液样改变,通常表现为圆形细胞,胞质嗜酸性,核异型明显,部分细胞呈空泡状^[9]。大约半数病例可见 LGESS 区域。*ZC3H7B-BCOR* 基因融合的 HGESS 常伴有显著的黏液性形态和斑块样胶原形成,核分裂象>10 个/10HPF,未见合并经典 LGESS 区域。大多数 *ZC3H7B-BCOR* 融合的肿瘤具有梭形细胞束状生长模式及黏液样改变。这部分 ESS 通过周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinases4, CDK4) 扩增、CyclinD1 蛋白过表达导致 MDM2 扩增和 CyclinD1-CDK4 通路的激活,恶性度高,易复发转移,预后不良^[10]。少数 UUS 具有 SMARCA4 缺失。*ZC3H7B* 是轮状病毒非结构蛋白 NSP3 的结合伴侣,BCOR 是一种在免疫应答和 B 细胞发育中重要的转录抑制因子,*ZC3H7B* 是 BCOR 基因融合重排最常见的伴侣^[11]。除 *ZC3H7B* 外,还有 10 个 *BCOR* 基因重排伙伴,分别为 EP300-BCOR、BCOR-l3mbt2、BCOR-

ralgps1、BCORNUTM2G、BCOR-map7d2、ING3-BCOR、RGAG1-BCOR、KMT2D-BCOR、BCOR-NUGGC、和 CREBBPBCOR^[12]。研究显示,BCOR 基因改变的 HGESS 通常表现为:①年龄范围为 20~70 岁,中位年龄 54 岁;②肿瘤主要位于子宫内膜,表现为舌状或推挤性肌层浸润;③复发早,病死率高;④大部分肿瘤细胞形态较为一致,伴轻-中度核非典型性,核分裂象活跃,常见黏液样基质和胶原斑块;⑤频繁发生 CDK4 扩增或 CDKN2A[又称多重肿瘤抑制基因(multiple tumor suppressor 1, MTS1)]丢失的 CDK4 激酶通路激活^[13]。ZC3H7B-BCOR 融合基因亦可见于多种软组织小圆细胞肉瘤和肾透明细胞肉瘤中。

主要的鉴别诊断包括:①骨外尤文肉瘤:好发于青年人,有早期转移(肺、骨)倾向。其透亮空泡状胞质 PAS 染色阳性。强阳性表达 CD99,弥漫性表达 CyclinD1,不同程度表达 NSE、CD57。约 90%~95%可检出 EWS-FLI1 融合基因,约 5%~10%可检出 EWS-ERG 融合基因。②促纤维组织增生性小圆细胞肿瘤:好发于青少年腹腔、盆腔、网膜。瘤细胞多向性分化,可表达上皮性标记(AE1/AE3 和 EMA)、Des(核旁点状染色)、神经内分泌标记(CD57、CgA、Syn 和 NSE)和 WT1,灶性表达 CyclinD1。可检出 EWSRI-WT1 融合基因。③胃肠道间质瘤:通常发生于中老年人,胃肠道外少见。弥漫表达 CD117、DOG-1 和 CD34,不表达 Des、STAT6 和 MDM2。约 85%~90%存在 KIT 和 PDGFRA 基因突变^[14]。④腺泡状横纹肌肉瘤:好发于青少年和年轻人,可见横纹肌母细胞,易广泛播散,淋巴结肿大或骨髓浸润。表达 MyoD1 和 myogenin(均为细胞核阳性),局灶表达 CD99 和神经内分泌标记(CD56、Syn)。可检出 PAX3/7-FKHR 融合基因。⑤黏液性平滑肌肉瘤:细胞形态较温和,背景中可见经典的平滑肌肿瘤区域,具有显著的纤维黏液样特征。h-caldesmon、SMA、DES 呈弥漫阳性,很少表达 CyclinD1,可检出 ZC3H7B-BCOR 融合基因。96%的 HGESS 不表达 h-caldesmon。⑥骨化性纤维黏液样肿瘤:主要发生于成年人四肢近端的皮下软组织内,常表现为缓慢增长的孤立性肿块,境界清楚,肿瘤内可见不连续的化生板层骨,核分裂象罕见。可检出 ZC3H7B-BCOR 融合基因。因肿瘤起源于雪旺细胞,常弥漫表达 S100 和 NSE。

HGESS 的临床转归介于 LGESS 和 UUS 之间,恶性程度较高,易复发转移。外科手术是治疗此类疾病的标准方法,放疗或化疗反应较差,生存效益尚不确定。早期(I~II 期)HGESS 患者的基本手术方式为全子宫及双附件切除,晚期 HGESS 患者应

行肿瘤细胞减灭术及放化疗,但能否改善其预后尚不明确。对于不能手术、局部晚期、复发或转移患者,免疫治疗显示了良好的效果^[15]。由于 HGESS 罕见,且诊断困难,分子生物学正在成为精准诊断和精准治疗的关键,努力提高对这些肿瘤的认识,能够为临床治疗和预后判断提供帮助。

【参考文献】

- [1] Capozzi VA, Monfardini L, Ceni V, et al. Endometrial stromal sarcoma: A review of rare mesenchymal uterine neoplasm [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(11): 2221-2236.
- [2] Chiang S, Lee CH, Stewart CJR, et al. BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology [J]. Mod Pathol, 2017, 30(9): 1251-1261.
- [3] Zou Y, Turashvili G, Soslow RA, et al. High-grade transformation of low-grade endometrial stromal sarcomas lacking YWHAE and BCOR genetic abnormalities [J]. Mod Pathol, 2020, 33(9): 1861-1870.
- [4] Kim Y, Kim D, Sung WJ, et al. High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma: Molecular Alterations and Potential Immunotherapeutic Strategies [J]. Front Immunol, 2022, 13: 837004.
- [5] Lin DI, Huang RSP, Mata DA, et al. Clinicopathological and genomic characterization of BCORL1-driven high-grade endometrial stromal sarcomas [J]. Mod Pathol, 2021, 34(12): 2200-2210.
- [6] Mayr D, Horn LC, Hiller GGR, et al. [Endometrial and other rare uterine sarcomas: Diagnostic aspects in the context of the 2020 WHO classification] [J]. Pathologe, 2022, 43(3): 183-195.
- [7] Seagle BL, Shilpi A, Buchanan S, et al. Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study [J]. Gynecol Oncol, 2017, 146(2): 254-262.
- [8] Akaev I, Yeoh CC, Rahimi S. Update on Endometrial Stromal Tumours of the Uterus [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(3): 429. doi: 10.3390/diagnostics11030429.
- [9] Lewis N, Soslow RA, Delair DF, et al. ZC3H7B-BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity [J]. Mod Pathol, 2018, 31(4): 674-684.
- [10] Alkanat NE, Uner A, Usututun A. High-grade Endometrial Stromal Sarcoma: Morphologic and Clinical Features, the Role of Immunohistochemistry and Fluorescence in Situ Hybridization in Diagnosis [J]. Int J Surg Pathol, 2022. doi: 10.1177/10668969221098087.
- [11] Mansor S, Kuick CH, Lim SL, et al. ZC3H7B-BCOR-Rearranged Endometrial Stromal Sarcomas: A Distinct Subset Merits its Own Classification? [J]. Int J Gynecol Pathol, 2019, 38(5): 420-425.
- [12] Lu B, Chen J, Shao Y, et al. Two cases of ZC3H7B-BCOR high grade endometrial stromal sarcoma with an extension on its morphological features [J]. Pathology, 2020, 52(6): 708-712.
- [13] Zhang YY, Li Y, Qin M, et al. High-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of factors influencing prognosis [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 831-837.
- [14] 许国定, 蒋洪棉, 朱茂光, 等. BMI1 基因在胃肠道间质瘤中的表达及相关性 [J]. 医学研究生学报, 2018, 31(6): 631-635.
- [15] 唐家优, 彭艳. NK 细胞相关免疫检查位点的研究进展 [J]. 东南国防医药, 2020, 22(2): 183-187.

(收稿日期: 2023-02-14; 修回日期: 2023-03-07)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一超)