

延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤诊治的中国专家共识 (2023年版)[△]

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组, 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会

摘要: 延胡索酸水合酶(FH)缺陷型子宫平滑肌瘤是子宫平滑肌瘤的少见类型,与FH基因的胚系或体系突变有关,当其作为遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(HLRCC)综合征伴随疾病发生时,发病年龄较小,肌瘤常表现为数量多、体积大,且肌瘤剔除术后复发率较高。FH免疫组化染色缺失与FH基因突变高度相关,基因检测是诊断FH缺陷型子宫平滑肌瘤的金标准。未生育患者首选子宫肌瘤剔除术,并推荐尽早完成生育,无生育需求者建议子宫切除术,术后密切随访。临床中需重视筛查HLRCC相关性肾细胞癌,以便尽早干预,改善预后。

关键词: 子宫平滑肌瘤;延胡索酸水合酶;遗传性平滑肌瘤病及肾细胞癌综合征;专家共识

中图分类号: R737.33 **文献标志码:** A **doi:** 10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.14.01

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of fumarate hydratase-deficient uterine leiomyoma (2023 Edition)[△]

Gynecologic Oncology Group of Minimally Noninvasive Medical Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association,
Gynecological Oncology Committee of Chinese Anti-Cancer Association

Abstract: Fumarate hydratase (FH)-deficient uterine leiomyoma is a relatively rare type of uterine leiomyoma caused by germline or somatic mutation of FH gene. When it occurs as a concomitant disease of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome, the onset age is early, the leiomyomas are often numerous and large, with high recurrence rate after myomectomy. The absence of FH immunohistochemical staining is highly correlated with FH gene mutation, genetic testing is the gold standard for the diagnosis of FH-deficient uterine leiomyomas. Myomectomy is the first choice for nulliparous patients, and it is recommended to complete childbearing as soon as possible. Hysterectomy is recommended for those without fertility demand and close follow-up is needed after surgery. Attention should be paid to screening of HLRCC-associated renal cell carcinoma for early intervention and improvement of prognosis.

Key words: uterine leiomyoma; fumarate hydratase; hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome; expert consensus

Oncol Prog. 2023, 21(14)

子宫平滑肌瘤是女性生殖系统最常见的妇科良性肿瘤,发病原因有众多学说,目前尚未确定普通型子宫肌瘤发生的候选基因。遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC)综合征作为子宫平滑肌瘤的一种类型,已证实与编码线粒体延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)的基因突变相关,导致FH表达缺失^[1]。编码FH的基因位于常染色体1q42.3-43区域,大多数HLRCC综合征患者合并FH基因相关的错义、无义、移码、插入、剪接位点突变和完全缺失等FH缺陷,其中以错义突变最常见^[2]。HLRCC综合征又称Reed综合征,是常染色体显性遗传病,表现为皮肤多发性平滑肌瘤、早发性子宫平滑肌瘤和肾细胞癌;若未合并肾细胞癌,则称为多发性皮肤和子宫肌瘤病(multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, MCUL)^[3]。另外,部

分FH缺陷型子宫平滑肌瘤为FH基因的体系突变导致,疾病呈散发性^[4]。有研究显示,FH基因的体系突变较胚系突变更为常见^[5]。FH缺陷型子宫平滑肌瘤占全部子宫平滑肌瘤的0.4%~1.6%^[2, 6-7]。目前,针对FH缺陷型子宫平滑肌瘤的文献报道不多,国内外缺乏相关指南或共识,为此,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组、中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会组织国内有关专家,查阅文献,集体讨论,制定本共识,以期全面了解和认识FH缺陷型子宫平滑肌瘤,为临床诊治提供思路。本共识推荐级别及其代表意义,详见表1。

1 病因学

FH在线粒体中催化延胡索酸和苹果酸盐之间的可逆水化和脱水反应,在三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中发挥关键作用^[8-9]。FH缺陷与子宫肌瘤形成的可能机制如下。

[△]基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(HDSL202003005);辽宁省应用基础研究计划项目(2022JH2/101300039);2022年沈阳市科技计划专项项目(22-321-33-08)

通信作者(corresponding author),张颐,邮箱:syzi@163.com;张师前,邮箱:r370112@126.com

表1 本共识推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A类	基于高级别临床研究证据,专家意见基本一致;或基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致
2B类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床研究证据,专家意见明显分歧

1.1 TCA循环失调

FH缺陷的细胞失去代谢延胡索酸的能力,细胞内延胡索酸水平升高,导致线粒体氧化磷酸化减少,形成有氧糖酵解、谷氨酰胺分解代谢和合成代谢途径上调等标志性 Warburg 效应^[10-11]。

1.2 假性缺氧

正常生理条件下,缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 和 HIF-2 α 被脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)羟基化,导致 Von Hippel-Lindau (VHL)复合物通过泛素-蛋白酶体途径降解^[12]。在缺氧条件下,这些蛋白作为转录因子影响肿瘤的发生、进展和转移^[13]。细胞内延胡索酸可竞争性抑制 PHD 或驱动假性缺氧,促进 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的转录^[14-15]。

1.3 琥珀酸酯化修饰

延胡索酸也能够以琥珀酸酯化的形式修饰不同蛋白质的半胱氨酸,其中包括 kelch 样 ECH 相关蛋白 1(kelch like ECH associated protein 1, KEAP1)和顺乌头酸酶 2(mitochondrial aconitase 2, ACO2)^[16-17]。KEAP1 通常可以诱导核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)的泛素化降解,NRF2 上调可间接导致转录因子叉头框蛋白 M1(forkhead box M1, FOXM1)激活,促进细胞增殖和抗氧化反应^[18]。ACO2 蛋白家族包括铁调节蛋白 1(iron regulatory protein 1, IRP1)和铁调节蛋白 2(iron regulatory protein 2, IRP2),在细胞铁信号转导中具有核心作用,其中 IRP2 发挥主导作用^[19]。2-琥珀半胱氨酸(2-succino-cysteine, 2SC)的免疫组化染色可检测异常蛋白质琥珀酸酯化,是 FH 缺陷型肿瘤可靠的标志物^[20]。

1.4 铁稳态破坏

细胞中积累的延胡索酸可驱动 NRF2 组成型活化,NRF2 激活与 IRP2 琥珀化共同促进铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)mRNA 翻译,导致细胞内铁蛋白水平升高^[18]。细胞内高水平的铁蛋白可以隔离游离铁,导致不稳定铁池下降。延胡索酸还能间接抑制腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)活性,进而抑制二价金属离子转运蛋白 1(divalent metal transporter 1, DMT1)的表达^[21],DMT1 表达水平降低会进一步导致不稳定铁池减少和 IRP 水平增加,

特异性激活 HIF-1 α ^[22]。

1.5 同源重组修复缺陷

FH 通过组蛋白甲基化途径参与 DNA 损伤修复过程。在 FH 缺陷的细胞中,大量累积的延胡索酸和琥珀酸盐通过抑制赖氨酸去甲基化酶(histone lysine demethylase, KDM)4A 和 KDM4B,在 DNA 双链断裂时抑制同源重组修复,从而损害基因组的完整性^[23-24]。

2 临床诊断

2.1 临床表现

2.1.1 子宫平滑肌瘤 不合并 HLRCC 综合征的 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的临床表现与一般子宫肌瘤无明显差异,均表现为经量增多、经期延长、下腹肿块、白带增多以及腹痛、腹胀等压迫症状。当作为 HLRCC 综合征伴随疾病发生时,子宫肌瘤的临床表现往往更为复杂和特殊,一般表现为肌瘤数量多、体积大^[25]。患者发病年龄一般较小,较普通型子宫肌瘤发病年龄提前 6~12 年,患者年轻时即可表现出逐渐加重的临床症状^[5-6, 26-27]。研究报道,患者发病年龄越小,FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的比例越高,在 40 岁以内的子宫平滑肌瘤中占比约为 2.6%,在 30 岁以内的子宫平滑肌瘤中占比则可达 4.6%^[26, 28]。肌瘤剔除术后的复发率较高,常常在术后 3~4 年需再次手术,最终在生育后短期甚至未完成生育时即需要接受子宫切除术^[29-30]。

2.1.2 皮肤平滑肌瘤 皮肤损害是 HLRCC 综合征最敏感和特异的临床表现。HLRCC 相关皮肤平滑肌瘤可发生于皮肤立毛肌、生殖器、乳头和血管,其中以皮肤立毛肌多见^[31]。患者表现为分布于四肢、躯干、头颈部的肉色、红棕色的丘疹或结节,呈分散或节段性聚集。由于立毛肌为能量感受器,当受摩擦或寒冷刺激时,会因神经受压或缺血而产生痛觉^[32]。因此,HLRCC 综合征皮肤损害的特征性表现是伴有刺痛的多发性皮肤或毛发平滑肌瘤。

2.1.3 肾细胞癌 HLRCC 综合征中最严重的疾病是肾癌,也是患者死亡的主要原因。HLRCC 的终生肾癌风险约为 15%,该肿瘤类型在 2022 年世界卫生组织(WHO)第五版肾肿瘤分类中被列为分子改变相关肾细胞肿瘤之一——FH 缺陷型肾细胞癌^[33]。患者主要表现为腰痛、血尿等。组织学类型主要是 II 型乳头状肾细胞癌,也可为肾集合管癌和透明细胞癌^[34]。病灶多为单侧或单发病灶,很少在双侧出现^[35]。患者平均发病年龄为 36 岁,就诊时多为晚期,预后极差^[36-37]。

HLRCC 的临床诊断标准包含 2 条主要标准和 4 条次要标准^[38]。主要标准:①多发性皮肤平滑肌瘤,特别是伴有特征性刺痛;②一个或多个毛发平

滑肌瘤,伴随特征性刺痛。次要标准:①孤立性皮肤平滑肌瘤和HLRCC家族史;②40岁前出现II型乳头状肾细胞癌;③女性在40岁前出现伴有严重症状的子宫肌瘤;④符合上述条件之一的一级亲属,二级父系家庭女性成员40岁前出现伴有严重症状的子宫肌瘤。符合主要标准时,表明HLRCC综合征的可能性很大;若符合2条或以上次要标准,则可怀疑其为HLRCC,需进行进一步的检测以辅助诊断,如免疫组化分析、基因检测等。

2.2 辅助性检查

经腹超声和经阴道超声检查是诊断子宫平滑肌瘤最为常用的辅助检查方法^[39]。若超声提示多发、体积大、血流丰富、短期内迅速生长的子宫平滑肌瘤,需警惕FH缺陷型子宫平滑肌瘤的可能^[40]。超声检查只可大致诊断子宫肌瘤,其鉴别诊断FH缺陷型子宫平滑肌瘤的应用价值极其有限。MRI检查最重要的优势在于对软组织形态的显示良好,可以清晰地显示肌瘤大小、数目、位置、内部质地、血供情况及与邻近组织的关系等,尤其可用于区分子宫良恶性肿瘤^[41]。必要时可行宫腔镜检查观察宫腔,有利于对黏膜下肌瘤的诊断,以及对病变部位进行取材活检或者直接切除^[42]。另外腹腔镜检查可与卵巢肿瘤或者其他盆腔肿块相鉴别^[43]。

推荐意见: FH缺陷型子宫平滑肌瘤作为HLRCC综合征伴随疾病时,患者发病年龄较小,肌瘤表现为数量多、体积大,肌瘤剔除术后复发率较高,超声是最常用的辅助检查方法,必要时可结合盆腔MRI、宫腹腔镜等进行鉴别。皮肤损害是HLRCC综合征最敏感和特异的临床表现;肾癌是最严重的表现,发病年龄通常较小,晚期多见,预后极差。临床上应根据HLRCC临床诊断标准进行分流管理,推荐对可疑患者进行家族遗传学筛查。(推荐等级:2A类)

3 病理及分子遗传学特征

3.1 大体和镜下特征

部分FH缺陷型子宫平滑肌瘤与普通型子宫平滑肌瘤肉眼观无明显差异,切面呈灰白色、灰黄色,呈编织状,质硬;也有研究认为,典型的FH缺陷型子宫平滑肌瘤质地较软,漩涡结构不明显或缺如,可呈灰黄色、破絮样外观^[6, 44]。显微镜下典型的FH缺陷型子宫平滑肌瘤的病理形态包括奇异型细胞、突出的核仁、核周透明晕、细胞质内或外嗜酸性小球形成、鹿角样血管、局部肺泡样水肿^[40, 45]。上述病理表现并非完全特异,富于细胞型平滑肌瘤、奇异型平滑肌瘤、恶性潜能未定型平滑肌瘤以及平滑肌肉瘤中也可出现上述部分特征^[46]。为了更精确地诊断,需要借助免疫组化检测帮助排除相关疾病。

3.2 免疫组化特征

3.2.1 FH 在FH基因发生失活突变或缺失时,FH免疫组化染色完全缺失,而在FH基因完整的情况下染色保留。在肾细胞癌、皮肤和子宫平滑肌瘤中,FH免疫组化染色的缺失具有较高的特异性,与FH基因突变(体系或胚系突变)密切相关。但FH染色阳性不应排除FH基因异常^[47]。FH错义突变可产生非功能性FH蛋白,从而限制免疫组化染色的特异性。因此,FH染色的临床应用具有一定的局限性,建议结合其他免疫标记或分子检测。

3.2.2 2SC FH缺陷可造成肿瘤细胞中延胡索酸堆积,细胞内蛋白质琥珀酸盐异常,将半胱氨酸残基修饰形成2SC,从而导致其蓄积。与FH染色相比,2SC染色的敏感性和特异性更高,可用于弥补FH染色的局限性^[26, 48]。因此选择免疫组化标志物时,可同时检测2SC、FH蛋白表达情况进行分析。

3.3 分子遗传特征

部分FH基因突变可能只改变单一的氨基酸,并不影响免疫组化表达^[49]。因此,仅依赖FH的免疫组化会造成一部分患者漏诊,基因检测是诊断FH缺陷型子宫平滑肌瘤的金标准。目前,FH突变的分子遗传学机制可能包括以下3个方面。

3.3.1 双等位基因失活 在HLRCC患者中,1q43的杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)很常见(80%),提示FH基因的双等位基因失活,其中一个等位基因因胚系突变失活,另一个因LOH失活。在其余未发现LOH的病例中,“二次打击”导致FH基因失活的原因可能是编码序列的二次突变、未检测到的小缺失或启动子区的高甲基化^[50]。

3.3.2 表观遗传沉默 在FH缺陷型子宫平滑肌瘤中,细胞内延胡索酸水平升高,可以抑制多种 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)依赖性双加氧酶活性,从而抑制组蛋白和DNA去甲基化^[51]。表观遗传学在基因表达调控中起着至关重要的作用,可能是FH缺陷型子宫平滑肌瘤中FH基因失活的潜在机制。但子宫平滑肌瘤组织和子宫正常肌层组织中FH启动子甲基化状态并无显著差异^[52];FH表达缺失的肿瘤中亦未检测到FH基因的表观遗传沉默^[28]。

3.3.3 拷贝数变异(copy number variation, CNV) Smith等^[53]对9例HLRCC患者进行二代测序,其中8例患者出现FH基因纯合或杂合突变,另外1例患者FH基因拷贝数丢失。Koski等^[54]在3/11(27%)的HLRCC中检测到最频繁的CNV是2、7和17号染色体增加,以及13q12.3-q21.1、14、18和X染色体丢失。Pivovarcikova等^[55]对12例HLRCC患者进行低通量全基因组测序发现,最常见的CNV是4号染色体完全或部分缺失(5/12)、15号染色体缺失(4/12)和17号染色体重复(4/12),其次是9、13和14号染

染色体全部或部分缺失。Furuya等^[56]对2例HLRCC患者进行CNV分析发现,在染色体1q2q.2和1q44区域之间的许多基因显示出单亲二倍体(uniparental disomy, UPD),2例患者均出现2p染色体扩增。

推荐意见: FH缺陷型子宫平滑肌瘤的病理表现并非特异。FH免疫组化染色缺失与FH基因突变高度相关,但FH染色阳性不应排除FH基因异常。2SC染色敏感性和特异性更高,建议应用FH和2SC两个标志物进行免疫组化染色。目前,基因检测仍是诊断FH缺陷型子宫平滑肌瘤的金标准。(推荐等级:2A类)

4 治疗

4.1 子宫平滑肌瘤的治疗

FH缺陷型子宫平滑肌瘤患者较为年轻,绝大部分有保留生育功能的需求,初次手术多选择子宫肌瘤剔除术,术后可补充促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRHa)预防复发。肌瘤剔除术后复发率高,肿瘤生长速度快,多数患者在初次手术后3~4年需进行二次甚至多次手术,症状严重者需接受子宫切除术^[30]。患者再次手术时,术中发生大出血、因粘连导致邻近脏器损伤的概率会明显升高。另外,FH缺陷型子宫平滑肌瘤瘤体血供较为丰富,一旦确诊为FH缺陷型子宫平滑肌瘤,医师在诊疗过程中应高度重视,协助患者尽早完成生育,术中警惕大出血,术后密切随访;无生育需求者建议子宫切除术,以减少多次手术带来的伤害^[57-58]。

4.2 皮肤平滑肌瘤的治疗

皮肤平滑肌瘤的治疗可根据病情严重程度以及病变范围选择相应的方式,如药物治疗、手术治疗和物理疗法。对于病灶较小、不适感较轻的患者,只需避免摩擦或者冷热刺激;孤立、局部的病灶可手术切除;对于病情较为严重的患者,可采取手术或药物治疗,首选作用于平滑肌细胞的药物,如硝酸甘油、硝苯地平、酚苄明或多沙唑嗪等^[38]。此外,也可采取冷冻疗法、二氧化碳激光等治疗方法^[27]。

4.3 肾细胞癌的治疗

HLRCC相关肾细胞癌具有发病早、侵袭性高的特点,早期即可出现转移,预后不良^[35]。FH缺陷型子宫平滑肌瘤是HLRCC患者的重要提示线索,识别出HLRCC相关平滑肌瘤,对患者进行肾细胞癌筛查,尽早干预,对改善患者预后意义重大^[47]。建议有患病风险的家庭中8岁以上的成员进行预测性胚系突变检测,对于FH基因胚系突变携带者,建议每年进行肾脏检查。一旦检测到肾细胞癌病灶,应尽早进行广泛手术切除^[32]。对于转移性肾癌,可采取免疫治疗联合靶向治疗,包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿昔替尼、厄洛替尼等^[59-62]。

推荐意见: 确诊为FH缺陷型子宫平滑肌瘤的患者,肌瘤剔除过程中需警惕大出血可能,术后可补充GnRHa并密切随访。协助未生育患者尽早完成生育,无生育需求者建议行子宫切除术。同时,根据HLRCC临床诊断标准筛查HLRCC相关肾细胞癌,尽早干预,改善预后。(推荐等级:2A类)

5 小结

基于目前证据,本共识涵盖对FH缺陷型子宫平滑肌瘤的认知以及筛查和治疗方法。最合适的管理决策应基于患者病情、医师的专业技术水平、设备的可及性及治疗过程中的低复发风险。本共识旨在为FH缺陷型子宫平滑肌瘤的早期发现和治疗提出指导性意见,但并非唯一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。专家团队及成员声明本共识制定与任何商业团体无利益冲突。

执笔专家: 张颐(中国医科大学附属第一医院);宋玉丽(中国医科大学附属第一医院);李芳梅(中国医科大学附属第一医院);庞晓燕(中国医科大学附属第一医院);刘爱军(解放军总医院第七医学中心);张师前(山东大学齐鲁医院)

讨论专家(按姓氏汉语拼音排序): 蔡红兵(武汉大学中南医院);陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院);邓雷(中国医科大学附属第一医院);窦磊(中国医科大学附属第一医院);樊佳茹(河南省人民医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);贺红英(广西医科大学附属柳铁中心医院);黄奕(湖北省肿瘤医院);孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);李芳梅(中国医科大学附属第一医院);李俊东(中山大学肿瘤防治中心);林蓓(中国医科大学附属盛京医院);刘爱军(解放军总医院第七医学中心);刘畅(兰州大学第一医院);刘军秀(中山大学附属第一医院);刘淑娟(空军军医大学第一附属医院/西京医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);芦恩婷(中国医科大学附属第一医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);庞晓燕(中国医科大学附属第一医院);宋玉丽(中国医科大学附属第一医院);孙力(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院);王纯雁(辽宁省肿瘤医院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王军(大连医科大学附属第二医院);王莉(河南省肿瘤医院);王武亮(郑州大学第二附属医院);王延洲(陆军军医大学第一附属医院);王颖梅(天津医科大学总医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);温灏(复旦大学附属肿瘤医院);吴强(江苏省肿瘤医院);吴玉梅(首都医科大学附属北京妇产医院);夏百荣(中国科学技术大学附属

第一医院); 谢咏(佛山市第一人民医院); 阳志军(广西医科大学附属肿瘤医院); 殷霞(上海交通大学医学院附属仁济医院); 张师前(山东大学齐鲁医院); 张岩(北京大学第一医院); 张燕(武汉大学人民医院); 张颐(中国医科大学附属第一医院);

赵虎(郑州大学第二附属医院); 郑虹(北京大学肿瘤医院); 周圣涛(四川大学华西第二医院); 朱前勇(河南省人民医院); 朱韬(浙江省肿瘤医院); 邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院)

参考文献

- [1] Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 158-166.
- [2] Siegler L, Erber R, Burghaus S, et al. Fumarate hydratase (FH) deficiency in uterine leiomyomas: recognition by histological features versus blind immunoscreening[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(5): 789-796.
- [3] Llamas-Velasco M, Requena L, Kutzner H, et al. Fumarate hydratase immunohistochemical staining may help to identify patients with multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis (MCUL) and hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) syndrome[J]. *J Cutan Pathol*, 2014, 41(11): 859-865.
- [4] Rabban JT, Chan E, Mak J, et al. Prospective detection of germline mutation of fumarate hydratase in women with uterine smooth muscle tumors using pathology-based screening to trigger genetic counseling for hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma syndrome: a 5-year single institutional experience[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(5): 639-655.
- [5] Reyes C, Karamurzin Y, Frizzell N, et al. Uterine smooth muscle tumors with features suggesting fumarate hydratase aberration: detailed morphologic analysis and correlation with S-(2-succino)-cysteine immunohistochemistry[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(7): 1020-1027.
- [6] Miettinen M, Felisiak-Golabek A, Wasag B, et al. Fumarate-deficient uterine leiomyomas: an immunohistochemical, molecular genetic, and clinicopathologic study of 86 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(12): 1661-1669.
- [7] Lu E, Hatchell KE, Nielsen SM, et al. Fumarate hydratase variant prevalence and manifestations among individuals receiving germline testing[J]. *Cancer*, 2022, 128(4): 675-684.
- [8] Frezza C. Mitochondrial metabolites: undercover signalling molecules[J]. *Interface Focus*, 2017, 7(2): 20160100.
- [9] Zhong LL, Tang F, Chen QY, et al. Advances in the fumarate hydratase-deficient diseases[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2023, 52(4): 423-427.
- [10] Schmidt C, Sciacovelli M, Frezza C. Fumarate hydratase in cancer: a multifaceted tumour suppressor[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 15-25.
- [11] Tyrakis PA, Yurkovich ME, Sciacovelli M, et al. Fumarate hydratase loss causes combined respiratory chain defects[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(4): 1036-1047.
- [12] Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation[J]. *Science*, 2001, 292(5516): 468-472.
- [13] Ooi A, Wong JC, Petillo D, et al. An antioxidant response phenotype shared between hereditary and sporadic type 2 papillary renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(4): 511-523.
- [14] Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability[J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(2): 143-153.
- [15] Sudarshan S, Sourbier C, Kong HS, et al. Fumarate hydratase deficiency in renal cancer induces glycolytic addiction and hypoxia-inducible transcription factor 1 α stabilization by glucose-dependent generation of reactive oxygen species[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(15): 4080-4090.
- [16] Ternette N, Yang M, Laroya M, et al. Inhibition of mitochondrial aconitase by succination in fumarate hydratase deficiency[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(3): 689-700.
- [17] Yang M, Ternette N, Su H, et al. The succinated proteome of FH-mutant tumours[J]. *Metabolites*, 2014, 4(3): 640-654.
- [18] Kerins MJ, Vashisht AA, Liang BX, et al. Fumarate mediates a chronic proliferative signal in fumarate hydratase-inactivated cancer cells by increasing transcription and translation of ferritin genes[J]. *Mol Cell Biol*, 2017, 37(11): e00079-17.
- [19] Meyron-Holtz EG, Ghosh MC, Iwai K, et al. Genetic ablations of iron regulatory proteins 1 and 2 reveal why iron regulatory protein 2 dominates iron homeostasis[J]. *EMBO J*, 2004, 23(2): 386-395.
- [20] Bardella C, El-Bahrawy M, Frizzell N, et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status[J]. *J Pathol*, 2011, 225(1): 4-11.
- [21] Tong WH, Sourbier C, Kovtunovych G, et al. The glycolytic shift in fumarate-hydratase-deficient kidney cancer lowers AMPK levels, increases anabolic propensities and lowers cellular iron levels[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(3): 315-327.
- [22] Shen C, Beroukhi R, Schumacher SE, et al. Genetic and functional studies implicate HIF1 α as a 14q kidney cancer suppressor gene[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(3): 222-235.
- [23] Johnson TI, Costa ASH, Ferguson AN, et al. Fumarate hydratase loss promotes mitotic entry in the presence of DNA damage after ionising radiation[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 913.
- [24] Sulkowski PL, Sundaram RK, Oeck S, et al. Krebs-cycle-deficient hereditary cancer syndromes are defined by defects in homologous-recombination DNA repair[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1086-1092.
- [25] Lau HD, Chan E, Fan AC, et al. A clinicopathologic and molecular analysis of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma in 32 patients[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(1): 98-110.
- [26] Joseph NM, Solomon DA, Frizzell N, et al. Morphology

- and immunohistochemistry for 2SC and fh aid in detection of fumarate hydratase gene aberrations in uterine leiomyomas from young patients[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(11): 1529-1539.
- [27] Harrison WJ, Andrici J, Maclean F, et al. Fumarate hydratase-deficient uterine leiomyomas occur in both the syndromic and sporadic settings[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(5): 599-607.
- [28] Liu C, Dillon J, Beavis AL, et al. Prevalence of somatic and germline mutations of fumarate hydratase in uterine leiomyomas from young patients[J]. *Histopathology*, 2020, 76(3): 354-365.
- [29] Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(1): 95-106.
- [30] 汤娟娟, 周德兰, 蒋敏波, 等. 延胡索酸水合酶缺失型子宫平滑肌瘤9例临床分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(10): 790-793.
- [31] Wei MH, Toure O, Glenn GM, et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer[J]. *J Med Genet*, 2006, 43(1): 18-27.
- [32] Linehan WM, Rouault TA. Molecular pathways: fumarate hydratase-deficient kidney cancer--targeting the Warburg effect in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13): 3345-3352.
- [33] Lobo J, Ohashi R, Amin MB, et al. WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma[J]. *Histopathology*, 2022, 81(4): 426-438.
- [34] Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, et al. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(10): 1578-1585.
- [35] Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(6): 3387-3392.
- [36] Yu Y, Zheng M, Zhu W, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): case series and review of the literature[J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(11): 791.e9-791.e16.
- [37] Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(5): 627-637.
- [38] Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: an update and review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(1): 149-158.
- [39] De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine fibroids: diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 95(2): 100-107.
- [40] Li H, Yang W, Tu X, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of fumarate hydratase-deficient uterine smooth muscle tumors: a single-center study of 52 cases [J]. *Hum Pathol*, 2022, 126: 136-145.
- [41] Sun S, Bonaffini PA, Nougaret S, et al. How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2019, 100(10): 619-634.
- [42] Vitner D, Filmer S, Goldstein I, et al. A comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 171(1): 143-145.
- [43] Dubuisson JB, O'Leary T, Feki A, et al. Laparoscopic myomectomy[J]. *Minerva Ginecol*, 2016, 68(3): 345-351.
- [44] 尹晓娜, 段婷, 陈豪, 等. 延胡索酸水合酶缺失型子宫平滑肌瘤3例临床病理和分子遗传学分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(9): 1062-1066.
- [45] Huang ZD, Xu Y, Ding Y, et al. Fumarate hydratase-deficient uterine leiomyomas: a clinicopathological analysis of 25 cases[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2021, 50(9): 1048-1050.
- [46] 王陈, 沈丹华. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤临床病理特征与分子遗传学研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(1): 103-105.
- [47] Pors J, Weiel JJ, Devereaux KA, et al. Fumarate hydratase deficiency should be considered in the differential diagnosis of uterine and extrauterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP)[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(3): 268-275.
- [48] Ahvenainen T, Kaukomaa J, Kämpjärvi K, et al. Comparison of 2SC, AKR1B10, and FH antibodies as potential biomarkers for FH-deficient uterine leiomyomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46(4): 537-546.
- [49] Chan E, Rabban JT, Mak J, et al. Detailed morphologic and immunohistochemical characterization of myomectomy and hysterectomy specimens from women with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome (HLRCC)[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(9): 1170-1179.
- [50] Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, et al. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(1): 74-80.
- [51] Xiao M, Yang H, Xu W, et al. Inhibition of α -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(12): 1326-1338.
- [52] Vaidya S, Shaik NA, Latha M, et al. No evidence for the role of somatic mutations and promoter hypermethylation of FH gene in the tumorigenesis of nonsyndromic uterine leiomyomas[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(5): 1411-1418.
- [53] Smith SC, Trpkov K, Chen YB, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(11): 1457-1472.
- [54] Koski TA, Lehtonen HJ, Jee KJ, et al. Array comparative genomic hybridization identifies a distinct DNA copy number profile in renal cell cancer associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(7): 544-551.

值,临床需加强对上述3个指标的监测,以改善患者的预后。

综上所述,甲状腺乳头状癌组织中 VEGFD、miRNA-34 均呈高表达,且与患者的预后密切相

关,淋巴结转移、VEGFD 阳性表达、miRNA-34 阳性表达均是甲状腺乳头状癌患者预后不良的独立危险因素。

参考文献

- [1] 朱长雨,顾梅,党受涛,等. 甲状腺乳头状癌临床病理学特征与 BRAF^{V600E} 基因突变相关性研究[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(3): 237-239.
- [2] 邱贝,赵波,王涛,等. 基于倾向评分匹配分析甲状腺乳头状癌多灶性对不良预后的影响[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(30): 2332-2336.
- [3] 殷德涛,韩颀,张亚原,等. 多灶性甲状腺乳头状癌的临床病理及颈淋巴结转移特征[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(5): 556-560.
- [4] 闫维,姜涛,郑晓. 甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移特点及危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(5): 709-712.
- [5] 詹嘉,余波,刁雪红,等. 超声造影评估甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移诊断中的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2018, 34(4): 300-303.
- [6] 张阿娜. 乳腺癌组织中 VEGF-D、MMP-2 及 MMP-9 的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(2): 198-201.
- [7] 范昭,刘森,胡慧,等. miR-34 和 miR-19 与其靶基因在甲状腺乳头状癌中的表达[J]. 广东医学, 2017, 38(20): 3120-3122.
- [8] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10): 405-411.
- [9] 许文琼,梅金红,汤佳珍,等. Galectin-3、HBME-1 和 VEGF 在甲状腺乳头状癌的表达及诊断意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(18): 26-30.
- [10] 沈丽丽,李倩倩,陈玥彤,等. miRNA-34a 在乳腺癌患者中的表达水平及临床意义[J]. 系统医学, 2022, 7(5): 164-168.
- [11] 黄煜庆,温庆良,葛明华. 甲状腺乳头状癌术前颈淋巴结转移评估技术研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(1): 65-70.
- [12] Carmeliet P, Li X, Treps L, et al. RAISEing VEGF-D's importance as predictive biomarker for ramucirumab in metastatic colorectal cancer patients[J]. Ann Oncol, 2018, 29(3): 527-529.
- [13] 李永坤,贾延印,刘耿. 抑制 lncRNA TUG1 靶向上调 miR-26a 介导 VEGF/P38MAPK/Hsp27 通路对结肠癌 SW480 细胞生物学行为影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(20): 2479-2484.
- [14] Bonetti P, Climent M, Panebianco F, et al. Dual role for miR-34a in the control of early progenitor proliferation and commitment in the mammary gland and in breast cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(3): 360-374.
- [15] 阮圣辉,罗斌,陈华斌,等. 乳腺癌组织中 miR-34a 表达与新辅助化疗疗效、肿瘤病理特征、细胞增殖基因的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(11): 2612-2614.
- [16] 元军,张远鹏,任维才,等. PDGF-BB、VEGF-D 与结肠癌发生及淋巴转移的关系[J]. 中国现代普通外科进展, 2018, 21(12): 998-1000.
- [17] 吴恢升,吴妹,曾海勇,等. Ki-67 及 VEGF 在甲状腺乳头状癌中的表达及其临床病理学意义[J]. 中国现代手术学杂志, 2019, 23(2): 81-85.

(收稿日期:2022-07-22)

(上接第 1514 页)

- [55] Pivovarcikova K, Martinek P, Grossmann P, et al. Fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma: chromosomal numerical aberration analysis of 12 cases[J]. Ann Diagn Pathol, 2019, 39: 63-68.
- [56] Furuya M, Iribe Y, Nagashima Y, et al. Clinicopathological and molecular features of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer-associated renal cell carcinomas[J]. J Clin Pathol, 2020, 73(12): 819-825.
- [57] 严世罕,谢熙,沈玉玲,等. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤 26 例的临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(23): 15-18.
- [58] Gardie B, Remenieras A, Kattygnarath D, et al. Novel FH mutations in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and patients with isolated type 2 papillary renal cell carcinoma[J]. J Med Genet, 2011, 48(4): 226-234.
- [59] Wang T, Huang Y, Huang X, et al. Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to pembrolizumab immunotherapy: a case report[J]. Front Oncol, 2021, 11: 735077.
- [60] Iribe Y, Furuya M, Shibata Y, et al. Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to nivolumab and ipilimumab combination immunotherapy by: a case report[J]. Fam Cancer, 2021, 20(1): 75-80.
- [61] Feng D, Yang Y, Han P, et al. The preliminary outcome of the combination of immunotherapy and targeted therapy after recurrence and metastasis for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer-a case report[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(2): 789-793.
- [62] Xu Y, Kong W, Cao M, et al. Genomic profiling and response to immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2023, 83(2): 163-172.

(收稿日期:2023-05-03)