

NUT 肉瘤:NUTM1 重排肿瘤家族中的新成员

朱培培,王坚

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.001

【中图分类号】 R36 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)05-0561-04

睾丸核蛋白(nuclear protein of testis, NUT)是 NUTM1 (NUT midline carcinoma family member 1) 基因(15q14)的蛋白产物。NUT 在精子减数分裂后期精子母细胞中的表达受到严格限制,但当与涉及转录调控的基因发生融合时可成为致瘤驱动因子,引发肿瘤的发生。

NUTM1 重排肿瘤的代表类型为 NUT 癌(NUT carcinoma, NUTc),最早于 1991 年报道,以具有染色体易位 t(15;19)为特征^[1-2]。随后,相似病例陆续被报道于上呼吸/消化道等中线部位,也称为 NUT 中线癌(NUT midline carcinoma, NMC)。随着 NUTc 病例报道的不断增多,陆续在非中线部位也发现了相似病变^[3-4],进一步扩展了 NUTc 的临床病理学瘤谱。同时,在非 NUTc 的瘤种中也发现有 NUTM1 基因重排,包括汗孔瘤/汗孔癌、婴儿急性淋巴细胞白血病和未分化间叶源性肿瘤,并涉及不同的伴侣基因^[5-6],构成了一个以 NUTM1 重排为特征的家族,总称 NUTM1 重排肿瘤(NUTM1 rearranged neoplasm)^[7],其中呈间叶源性分化者称为 NUTM1 重排肉瘤(NUTM1-rearranged sarcoma, NRS)。NRS 代表了 NUTM1 重排家族肿瘤中的新成员,可能成为一种独特的病理学类型。本文结合笔者自己的研究^[8],并结合文献复习,对 NRS 这一新病种的临床病理学特征加以简要总结,以促进对该少见瘤种的认识。

作者单位: 200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院

通信作者: 王坚,主任医师,博士研究生导师。中华医学会病理学分会常委、中国医师协会病理学分会副主任委员、中国抗癌协会肿瘤病理学专业委员会副主任委员、中国研究型医院学会病理学专业委员会主任委员、中华医学会病理学分会骨和软组织病理学组组长、上海市抗癌协会肿瘤病理专业委员会主任委员。Email: softtissuetumor@shca.org.cn

1 临床特征

NRS 比较少见,迄今为止,包括笔者报道的 9 例病例在内,文献中共报道了 39 例^[8-17],其中大多数为病例报告或小系列报道。患者年龄范围 3 ~ 78 岁,中位年龄 48 岁,平均年龄 42 岁。性别差异不明显(男性 21 例、女性 18 例)。13 例(33.3%)发生在躯体软组织,其中 6 例位于四肢(大腿 3 例、足 1 例和上臂 1 例),4 例位于腹盆腔,2 例位于头颈部(头皮和眼眶各 1 例),1 例位于背部。11 例发生于胃肠道(28.2%),其中结肠/盲肠/回盲瓣 7 例,胃 2 例,食道和空肠各 1 例。7 例(17.9%)位于胸部,其中肺 4 例,3 例位于胸壁和胸膜。少数病例发生于泌尿生殖道(膀胱、卵巢和阴茎干)、骨骼(髌骨和下颌骨)以及中枢神经系统(顶叶和硬脑膜)。NRS 的解剖部位分布参见图 1。

2 病理学特征

组织学上,NRS 显示异质性。39 例病例中,15 例(38.5%)由分化原始的小圆形细胞至上皮样细胞组成,见封三图 1 ~ 2;14 例为梭形细胞肉瘤(35.9%),见封三图 3;10 例(25.6%)由梭形细胞、小圆细胞和

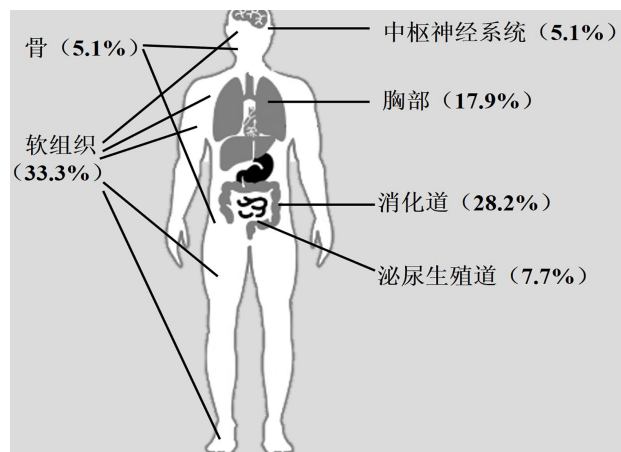


图 1 NUTM1 重排肉瘤解剖学部位分布

上皮样细胞混合组成,见封三图4。原始小圆形细胞胞质稀少,核深染可被误认为淋巴造血系统肿瘤或未分化小圆细胞肉瘤。具有上皮样细胞形态的NRS瘤细胞胞质丰富,核呈圆形,染色质呈空泡状,可见明显核仁,其中10例(25.6%)显示横纹肌样形态,见封三图5。梭形细胞NRS由形态一致的梭形细胞组成,呈交织状或条束状排列,形态上类似纤维肉瘤、单相性滑膜肉瘤或恶性周围神经鞘膜瘤。多数病例显示高级别梭形细胞肉瘤形态,但少数病例显示低级别或低至中级形态特征。NRS中的核分裂象 $1 \sim > 10$ 个/10 HPF(中位 $4 \sim 5$ 个/10 HPF)。8例(20.5%)见坏死灶,可为片状或局灶性。16例(41%)间质显示玻璃样变,可有石棉样胶原纤维。10例(25.6%)间质呈程度不等黏液样变。少数病例可见散在分布的多核肿瘤巨细胞或破骨细胞样多核巨细胞。

3 免疫组化标记

NRS以表达NUT蛋白为特征,常显示为弥漫核染色,见封三图6,少数病例呈弱阳性染色。3例NUT表达呈阴性,可能与转录后机制导致NUT标记出现假阴性相关。11例(28.2%)表达CK,包括AE1/AE3、CK18和CAM5.2,其中大多数病例呈局灶表达,仅2例呈弥漫($> 50\%$)阳性。此外,4例表达BCOR,可被误认为BCOR改变肉瘤。2例表达MUC4,可与低级别纤维黏液样肉瘤或硬化性上皮样纤维肉瘤相混淆。少数病例非特异性表达其他抗体,包括CD99、NKX2.2、结蛋白、突触素、神经元特异性烯醇化酶、神经胶质纤维酸性蛋白、神经丝蛋白、S100、cyclinD1、FLI1、TLE1、CD56、ERG、SMA、calponin和CD34。除1例下颌骨肿瘤表达MYC外,NRS中的瘤细胞通常不表达MYC、TP63或SOX2,但其在NUT瘤的肿瘤发生过程中起重要作用。

4 分子遗传学

在分子水平上,NRS中NUTM1的伴侣基因主要涉及MAX二聚化(MAD)基因家族成员,最常见为MGA(38.9%)和MXD4(27.8%)。其他少见伴侣基因包括MXI1(16.7%)和MXD1(2.8%)。除MAD基因家族外,少数病例也涉及BRD4(5.6%)、BRD3(2.8%)、BCORL1(2.8%)和ZNF53(2.8%)。NRS中,

融合基因类型与部位似有一定相关性:MGA::NUTM1融合类型见于软组织(大腿、足、骨盆、头颈部和背部)、胸部(肺、胸部和胸膜)和硬脑膜肿瘤;MXD4::NUTM1融合类型主要见于胃肠道(结肠、空肠)肿瘤,其次为泌尿生殖道(阴茎干和卵巢)和腹部肿瘤。MXI1::NUTM1融合类型分别见于食管、胃食管交界处、横结肠、膀胱和腹部肿瘤。1例胃肿瘤具有MXD1::NUTM1融合基因。1例BCORL1::NUTM1融合类型见于45岁男性上臂肌内肿瘤,具有梭形和上皮样细胞形态,间质显示玻璃样变。该例NUT标记呈阴性,但NUTM1 mRNA表达显著,提示为转录后修饰。伴侣基因为BRD3和BRD4的NRS分别见于61岁男性大腿、3岁男孩顶叶和10岁男孩髂骨肿瘤。ZNF53::NUTM1融合基因则见于21岁女性下颌骨肿瘤。一些报道中的未分化小圆细胞肉瘤也显示CIC::NUTM1融合基因^[14],但这些肿瘤的转录组谱与CIC::DUX4和CIC::FOXO4肉瘤相似,被认为属于CIC重排肉瘤的分子亚型^[18],而非NRS。

笔者对2例NRS进行甲基化图谱分析显示,NRS的甲基化特征与NUT瘤、尤因肉瘤、BCOR改变肉瘤、CIC重排肉瘤和未分化肉瘤均有所不同,但仍有待于更多病例报道。

5 鉴别诊断

NRS的鉴别诊断取决于镜下细胞组成和肿瘤发生部位。以原始小圆细胞成分的NRS需与小圆细胞未分化肉瘤(尤其是尤因肉瘤、BCOR改变肉瘤和CIC重排肉瘤)、淋巴造血形态肿瘤和神经内分泌瘤相鉴别。具有上皮样至横纹肌样形态的NRS需要与NUT瘤、未分化癌、SMARCA4缺失性未分化癌/未分化肿瘤、上皮样胃肠道间质瘤、恶性胃肠道神经外胚层肿瘤和硬化性上皮样纤维肉瘤等肿瘤相鉴别。高级别梭形细胞NRS的鉴别诊断主要涉及梭形细胞未分化肉瘤、肉瘤样癌、单相性滑膜肉瘤、恶性周围神经鞘膜瘤和纤维肉瘤。少数NRS间质可有黏液样变,并可表达MUC4,故以低度恶性梭形细胞成分为主的NRS还需除外低度恶性纤维黏液样肉瘤。梭形细胞和上皮样细胞混合性NRS,特别是间质伴有玻璃样变者,需注意与肌上皮肿瘤鉴别,见表1。

鉴于NRS缺乏可重复的组织学形态特征,推荐

表 1 NUT 肉瘤的鉴别诊断

指标	NUT 肉瘤	NUT 癌	CIC::NUMT1	神经内分泌癌	SMARCA4 缺失 性未分化肿瘤	梭形细胞 肉瘤 ^a	肌上皮癌
中位年龄	47.5 岁	24 ~ 26 岁	6 岁	58 ~ 65 岁	48 岁	40 ~ 60 岁	可发生任何年龄
性别	无明显差异	无性别差异	男性多见	头颈部肿瘤以男性多见,男:女为(1.6 ~ 3.4):1;纵隔肿瘤无性别差异	男性多见	男性多见	无性别差异
部位	周围软组织,消化道,肺、胸壁和胸膜,泌尿生殖道,中枢神经系统,骨	中线部位包括纵隔和上呼吸道(鼻腔鼻窦等),偶可发生于中线外部位	中枢神经系统,椎旁软组织,肺	头颈部肿瘤多发生于喉(60%),特别是声门上,其次为鼻腔鼻窦(39%);纵隔肿瘤多发生于前纵隔	纵隔、肺门、肺,少数位于鼻腔鼻窦、消化道和泌尿生殖道	四肢和躯干等周围软组织	主要发生于涎腺,偶可位于肺和皮下
镜下形态	梭形细胞为主(36.8%),小圆形至上皮样细胞(36.8%),或为混合性(26.3%)部分病例瘤细胞呈横纹肌样	形态一致的小中等大细胞,片状或巢状,瘤细胞之间有裂隙样间隔,1/3 病例见突然性角化	小圆形至上皮样细胞,片状或巢状	成巢或成片小细胞,胞质少,核深染,可伴有挤压伤,染色质均匀或呈斑点状,核分裂象易见	上皮样,横纹肌样	梭形细胞,长条束状或鱼骨样	梭形,上皮样,浆细胞样,透亮细胞,条束状、梁状、巢状,间质呈黏液样或黏液软骨样,或伴有玻璃样变
免疫表型	NUT,CK(28.9%,多呈部分或局灶性表达),不表达TP63,MYC 或SOX2	NUT(斑点状核表达),AE1/AE3,可表达p63,SOX2,MYC,Ki67 指数高	ETV4,NUT,部分病例表达WT1	AE1/AE3,Syn,CgA,INSM1,CD56,过表达P53,RBI 表达丢失,Ki67 常>70%	BRG1 表达缺失,SMARCA2 常共缺失表达,常表达CD34,SOX2 和SALL4,可灶性表达 CK	纤维肉瘤无特异性标记,滑膜肉瘤达SS18/SSX,恶性周围神经鞘膜瘤失表达HBK27Me3,所有肿瘤均不表达 NUT	CK,S100,SOX10,calponin,p63/p40,SMA
分子改变	MAD 家族(MAG,MXD4,MXI1,MXDI)::NUTM1,少数涉及BRD4/3,BCORL1 和ZNF532	BED 家族(BRD4/3,ZNF532/ZNF592)::NUMT1	CIC::NUTM1	ARID1A 突变	SMARCA4 突变	纤维肉瘤无特异性分子改变,滑膜肉瘤具有SS18::SSX 融合基因,恶性周围神经鞘膜瘤可有NF1,CDKN2A/B 和EED 或SUZ12 失活性突变	> 50%病例PLAG1重排,部分病例涉及HGMA2 和EWSR1 重排
生物学行为	中位生存期 13 个月确诊时 63.8%病例伴有转移灶	中位生存期 44 ~ 65 个月	5 年生存率 17% ~ 43%	5 年生存率喉部肿瘤 5% ~ 20%,鼻腔鼻窦肿瘤 40% ~ 50%	4 ~ 7 个月	5 年生存率纤维肉瘤 < 55%,滑膜肉瘤为 62% ~ 83%,恶性周围神经鞘膜瘤为 35% ~ 68%	局部复发率 35%,转移率 22%

注:a 为纤维肉瘤、滑膜肉瘤和恶性周围神经鞘膜瘤,NUT 为睾丸核蛋白

在诊断原始小圆形细胞、上皮样细胞至高级别梭形细胞时,特别是进行多项免疫组化标记仍无明确诊断方向时,加做NUT 免标记帮助明确是否有NRS 的可能性。

6 治疗和预后

NRS 的临床病程因病例而异,从短期内(3 个月)

迅速病死至治疗后长期生存(15 年)不等。复习文献显示,NRS 以高转移为特点,肿瘤相关死亡率高。在有临床资料的 35 例病例中,21 例(60%)伴有转移,其中 11 例患者出现多发性转移。值得注意的是,13 例患者在初次就诊时即有转移。转移灶通常累及淋巴结、肝脏、肺和腹腔,其次为软组织、脑、胸膜和脾

脏。5 例患者 (14.3%) 出现局部复发, 9 例患者 (25.7%) 在诊断后 3 个月至 7 年内死于该疾病(中位数 13 个月)。但多数病例临床随访时间相对较短, 仍需要更多病例研究以进一步评估这种少见瘤种的生物学行为。值得指出的是, 一些低级别肿瘤在短时间内也可出现多个转移灶, 提示组织学疾病与肿瘤学生物学行为似无相关性^[9]。

MAD::NUTM1 融合蛋白的致癌功能尚未完全阐明。尽管新型 BET 抑制剂可能对具有 BRD::NUTM1 融合的 NUTc 患者有益^[20], 但对涉及 MAD 家族基因的 NRS 患者可能无效。目前, 包括手术和放疗在内的多学科治疗仍然是 NRS 的主要治疗手段。后续研究对揭示 NRS 潜在的分子机制及开发潜在 NUTM1 或 MAD 靶点抑制剂用于 NRS 靶向治疗至关重要。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] KUBONISHI I, TAKEHARA N, IWATA J, et al. Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(12): 3327-3328.
- [2] KEES U R, MULCAHY M T, WILLOUGHBY M L. Intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19)[J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1991, 13(4): 459-464.
- [3] AGAIMY A, FONSECA I, MARTINS C, et al. NUT carcinoma of the salivary glands: Clinicopathologic and molecular analysis of 3 cases and a survey of NUT expression in salivary gland carcinomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(7): 877-884.
- [4] CHAUNG C, MA C, DANGA K, et al. An anatomical site and genetic-based prognostic model for patients with nuclear protein in testis (NUT) midline carcinoma: Analysis of 124 patients[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(2): pkz094.
- [5] SNOW J T, GEORGANTZOGLOU N, GREEN D C, et al. Molecular analysis of NUT-positive poromas and porocarcinomas identifies novel break points of YAP1 : NUTM1 fusions[J]. *J Cutan Pathol*, 2022, 49(10): 850-858.
- [6] PINCEZ T, LANDRY J R, ROUSSY M, et al. Cryptic recurrent ACIN1-NUTM1 fusions in non-KMT2A-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020, 59(2): 125-130.
- [7] MCEVOY C R, FOX S B, PRALL O W J. Emerging entities in NUTM1-rearranged neoplasms [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020, 59(6): 375-385.
- [8] ZHU P, SUN K, LAO I W, et al. Expanding the spectrum of NUTM1-rearranged sarcoma: A clinicopathological and molecular genetic study of 8 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, in press.
- [9] MERTENS F, WIEBE T, ADLERCREUTZ C, et al. Successful treatment of a child with t(15;19)-positive tumor[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49(7): 1015-1017.
- [10] DIOLAITI D, DELA CRUZ F S, GUNDEM G, et al. A recurrent novel MGA-NUTM1 fusion identifies a new subtype of high-grade spindle cell sarcoma[J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2018, 4(6): a003194.
- [11] DICKSON B C, SUNG Y S, ROSENBLUM M K, et al. NUTM1 gene fusions characterize a subset of undifferentiated soft tissue and visceral tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(5): 636-645.
- [12] TAMURA R, NAKAOKA H, YOSHIHARA K, et al. Novel MXD4-NUTM1 fusion transcript identified in primary ovarian undifferentiated small round cell sarcoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(11): 557-563.
- [13] GOTO T, ARAI Y, SHIBATA T, et al. Sarcoma with MGA-NUTM1 fusion in the lung: An emerging entity[J]. *Virchows Arch*, 2020, 476(2): 317-322.
- [14] VAN TREECK B J, THANGAIAH J J, TORRES-MORA J, et al. NUTM1-rearranged colorectal sarcoma: A clinicopathologically and genetically distinctive malignant neoplasm with a poor prognosis[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(8): 1547-1557.
- [15] XU B, CHEN J F, SARUNGBAM J, et al. NUTM1-fusion positive malignant neoplasms of the genitourinary tract: A report of six cases highlighting involvement of unusual anatomic locations and histologic heterogeneity[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2022, 61(9): 542-550.
- [16] WANGSIRICHAROEN S, WAKELY P E J R, PRIETO V G, et al. Sarcoma with MGA::NUTM1 fusion: a report of three cases and literature review[J]. *Histopathology*, 2023, 83(5): 712-721.
- [17] ARELLANO ZAMEZA P, KARKLINS S P, PENA J, et al. High-grade spindle cell sarcoma of the scalp with an MGA : NUTM1 gene fusion in a pediatric patient[J]. *Am J Dermatopathol*, 2024, 46(2): 101-103.
- [18] LE LOARER F, PISSALOUX D, WATSON S, et al. Clinicopathologic features of CIC-NUTM1 sarcomas, a new molecular variant of the family of CIC-fused sarcomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(2): 268-276.
- [19] UNDERWOOD C I M, CARDONA D M, BENTLEY R C, et al. Epithelioid hyalinizing sarcoma with MGA-NUTM1 fusion[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 154(6): 859-866.
- [20] STATHIS A, ZUCCA E, BEKRADDA M, et al. Clinical response of carcinomas harboring the BRD4-NUT oncoprotein to the targeted bromodomain inhibitor OTX015/MK-8628[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(5): 492-500.

收稿日期: 2024-05-10

(本文编辑: 陈志翔)