

延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤1例并文献复习

朱明青¹, 范艳茹², 于涵煦³, 夏敏^{4*}, 刘雪梅^{5*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

³滨州医学院第二临床医学院, 山东 烟台

⁴烟台毓璜顶医院妇科, 山东 烟台

⁵烟台毓璜顶医院生殖医学科, 山东 烟台

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月7日

摘要

子宫肌瘤是女性最常见的生殖器官良性肿瘤, 其中延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)缺陷型子宫平滑肌瘤是其中一种罕见的特殊类型, 系FH基因发生体细胞或胚系突变所致。FH基因胚系突变与遗传性子宫平滑肌瘤病和肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC)综合征密切相关, 子宫肌瘤常为HLRCC综合征的前哨表现, 其发病年龄较早、肌瘤生长速度快、常为多发且易复发, 患者常需多次手术, 给育龄期女性带来极大困扰及生育力的损害。HLRCC综合征的肾癌恶性程度高, 临床预后差。因此本文对1例FH缺陷型子宫平滑肌瘤病的患者进行病例回顾及相关文献复习, 以期提高临床医师对该疾病的认识, 实现早期诊断, 改善患者整体预后。

关键词

子宫肌瘤, 延胡索酸水合酶, 遗传性子宫平滑肌瘤病和肾细胞癌, 基因突变

A Case of Fumarate Hydratase-Deficient Uterine Leiomyoma and Literature Review

Mingqing Zhu¹, Yanru Fan², Hanxu Yu³, Min Xia^{4*}, Xuemei Liu^{5*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

³The Second School of Clinical Medicine of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

*通讯作者。

文章引用: 朱明青, 范艳茹, 于涵煦, 夏敏, 刘雪梅. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 835-841. DOI: 10.12677/acm.2025.1541002

⁴Department of Gynecology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

⁵Department of Reproductive Medicine, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 7th, 2025

Abstract

Uterine myoma represent the most common benign tumors of the female reproductive organs. Among these, fumarate hydratase (FH)-deficient uterine leiomyoma constitutes a rare subtype caused by somatic or germline mutation in the FH gene. Germline FH mutation are closely associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome, where uterine myoma frequently serves as the sentinel manifestation. These cases typically present with earlier onset age, rapid growth rate, multiple lesions, and high recurrence risk, often necessitating frequent surgical interventions that significantly impact reproductive-aged women through compromised fertility. Notably, HLRCC-associated renal carcinoma demonstrates highly aggressive behavior and poor clinical prognosis. This article presents a case review of FH-deficient uterine leiomyomatosis accompanied by literature analysis, aiming to enhance clinical awareness of this disorder, facilitate early diagnosis, and ultimately improve patients' overall prognosis.

Keywords

Uterine Myoma, Fumarate Hydratase, Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma, Gene Mutation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例报告

患者女性, 35 岁, G0P0, 因“子宫肌瘤剥除手术史 4 次, 再次复发 2 年”于 2025 年 1 月收入院。2013 年患者 23 岁时首次发现子宫多发肌瘤, 于青岛市市立医院行“腹腔镜下子宫肌瘤剥除术”, 术中剥除子宫肌瘤 10 余枚, 大者 6~7 cm, 术后病理回报: 子宫平滑肌瘤, 免疫组织化学染色: 平滑肌肌动蛋白(SMA)阳性, 细胞核增殖抗原(Ki67)个别细胞阳性。患者术后使用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)半年, 效果欠佳。2016 年(时 26 岁)患者再次因“子宫多发肌瘤”于中国人民解放军总医院行“开腹子宫肌瘤剥除术”, 术中快速病理提示“子宫梭形细胞瘤, 富于细胞性, 取材未见坏死, 考虑平滑肌瘤可能性大”, 未见术后病理报告, 自述与术中快速病理相符。2018 年(时 28 岁)患者于山东大学齐鲁医院就诊, 再次因子宫多发肌瘤行“开腹子宫肌瘤剥除术”, 自述病理良性, 具体手术记录及术后病理结果不详, 术后使用 GnRH-a 半年, 效果仍欠佳, 术后定期复查妇科超声, 子宫肌瘤逐渐生长。之后患者参与某药物临床试验(具体用药不详), 用药期间肌瘤生长缓慢。但试验期间因发现有动物试验的小鼠患子宫内膜癌, 试验中止。

2022 年(时 32 岁)患者因“经量增多、经期延长 3 个月”于我院就诊, 行经阴妇科超声提示“子宫体积明显增大, 形态失常, 宫腔走行不清, 内膜因遮挡显示不清, 肌壁间探及具体数目不可数低回声团块

及结节，大者约 11.2×9.0 cm，呈漩涡状，边缘清楚，仅见少许肌层回声”，血常规提示“血红蛋白 92 g/L”。患者于 2022 年 5 月 7 日行“开腹子宫肌瘤剥除术 + 盆腔粘连松解术 + 肠粘连松解术 + 诊刮术”，术中见大网膜及盆腹腔器官致密广泛粘连，子宫前位，如孕 4 个月大小，表面见数十枚肌瘤突起，部分肌瘤变性改变，质脆，术中共剥除肌瘤 35 枚，术后病理提示“子宫肌瘤平滑肌肿瘤，可见奇异性核，肿瘤组织部分区见坏死，核分裂最高处约为 6 个/10 HPF，免疫组织化学染色：SMA(弱+)，结蛋白(Desmin)阳性，间变性淋巴瘤激酶(ALK-D5F3)阴性，人类黑素瘤相关抗原(HMB45)阴性，FH 阴性，磷酸化组蛋白 H3 (PHH3)核分裂阳性，Ki67 阳性率约 10%，结合免疫组织化学染色结果，符合 FH 缺陷型平滑肌瘤，建议检测 FH 基因，除外遗传性平滑肌瘤病”。患者术后 4 个月复查妇科超声提示“子宫形态失常，肌壁间探及具体数目不可数弥漫低回声团块及结节，大者约 3.8×3.0 cm，可见少许正常肌层回声”，术后半年、术后 1 年、术后 1 年 4 个月复查妇科超声提示肌瘤逐渐增大但生长速度较慢。因患者有生育要求，术后半年曾于我院生殖医学科行生育咨询，外周血送检行全基因组测序检测(三人家系)：染色体 chr1:241661270 位置上 FH 基因 NM-000143.3:c.1391G>T (p.Gly464Val)，变异来源于患者父亲，为临床意义未明变异。继续完善泌尿系超声提示未见明显异常，嘱定期复查，后未继续于我院生殖医学科就诊。

患者 3 个月前再次因经期延长，月经淋漓不尽于我院就诊，行子宫附件超声提示“子宫体积增大，形态不规则，宫腔受压，内膜显示欠清，肌壁间弥漫分布多枚低回声团块及结节，具体数目不可数，大者约 9.3×7.8 cm、 7.4×6.1 cm，宫颈前唇内探及低回声团块，大小约 5.3×4.3 cm，双侧卵巢可见，双侧附件区可显示部分未见明显异常声像”，血常规提示“血红蛋白 107 g/L”，予“米非司酮”对症止血，充分交代病情，建议行子宫切除术，患者积极要求手术，遂收入院，于 2025 年 1 月 17 日行“开腹全子宫切除 + 双侧输卵管切除 + 盆腔粘连松解术”，术中见：大网膜广泛致密粘连于前下腹壁腹膜、子宫底及右侧壁，乙状结肠自宫底广泛致密粘连于并延至子宫左后及侧壁，子宫增大如孕 5 个月，表面有多个大小不等肌瘤，大者位于前壁，直径约 8 cm，余者广泛分布于子宫前后壁且多位于中下段，两侧达盆壁，致盆腔填满明显(见图 1)。术中因粘连广泛且广泛渗血，操作较为困难，过程尚顺利，共计出血约 1500 ml，术后予以纠正贫血等对症处理，术后病理提示：子宫多发平滑肌瘤、慢性宫颈炎、增殖期样子宫内膜、双侧输卵管慢性炎。(标记子宫肌瘤)子宫平滑肌瘤，免疫组织化学染色：FH(-)，支持为 FH 缺陷型平滑肌瘤。患者术后一般情况好，于 2025-01-22 顺利出院。



Figure 1. Partially enucleated uterine fibroid and resected uterus

图 1. 部分已剥除的子宫肌瘤及切除的子宫

家族史：患者母亲有 1 妹 1 弟，均无肾恶性肿瘤及女性子宫肌瘤病史，患者父亲有 2 个姐姐，其中 1 姐体健，育有 1 儿 1 女，均体健。另 1 姐 40 余岁发现患有子宫肌瘤，经历 2 次子宫肌瘤剥除史，育有 1 儿 1 女，均体健。患者父亲有 7 个堂兄妹，其中 3 人为女性，均患子宫多发肌瘤。

2. 讨论

2.1. FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的流行病学及病因

子宫肌瘤是最常见的女性生殖系统良性肿瘤之一，育龄期发病率可达 20%~40% [1] [2]。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤是其中较为罕见的类型，约占所有子宫肌瘤类型的 0.4%~1.6%。其发病年龄较早，较其他类型的平均发病年龄提前 6~12 年，40 岁以下子宫肌瘤的患病人群中，FH 缺陷型约占比 2.6%，30 岁以下比例可达 4.6% [3]。FH 在线粒体中参与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)，催化延胡索酸和 L-苹果酸之间的可逆反应。FH 的失活或生成减少可导致延胡索酸代谢障碍，导致琥珀酸酯化并形成 2-琥珀酸半胱氨酸(2-succino-cysteine, 2SC)，免疫组织化学染色表现为肿瘤细胞 FH 表达阴性及 2SC 表达阳性。FH 代谢障碍使得 TCA 循环失调，线粒体氧化磷酸化减少，促进细胞内有氧糖酵解过程，同时抑制缺氧诱导因子(hypoxia-in-ducible factor, HIF)降解，使 HIF 及下游转录因子水平升高，驱动假性缺氧，促进细胞增殖、存活及血管生成，促进肿瘤的发生与进展[4]。编码 FH 基因位于染色体 1q42.3~43 区域，含 10 个外显子。FH 基因的突变分为胚系突变和体系突变，均为功能丧失性突变，主要突变类型有错义突变、移码突变、同义突变、基因缺失等，其中错义突变最常见[5] [6]。本例患者系发生了 FH 基因 9 号外显子错义突变，第 1391 位的核苷酸中鸟嘌呤(G)被胸腺嘧啶(T)所替换，使得基因编码的第 464 位氨基酸缬氨酸(Val)突变为甘氨酸(Gly)。FH 基因体系突变更常见，病例多为散发，临床预后良好。胚系突变大多与遗传性子宫平滑肌瘤病和肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC)综合征相关。HLRCC 综合征系一种罕见的常染色体显性遗传病，临床表现为子宫多发肌瘤(80%~90%)、多发性皮肤平滑肌瘤(75%)及肾细胞癌(2%~43%) [7]。若仅有多发性皮肤平滑肌瘤与子宫肌瘤表现，则称为多发性皮肤子宫平滑肌瘤病(multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, MUCL)，1973 年由 Reed 首次报道，又称 Reed 综合征[8]。FH 基因在 HLRCC 综合征中系一种抑癌基因，其胚系突变符合经典的“双重打击”理论，即单个等位基因的突变通常不足以导致肿瘤形成，携带一个胚系基因突变的等位基因的患者，在体细胞传代过程中再次发生另一等位基因的突变，双等位基因的失活即导致肿瘤的发生[9] [10]。但并非所有 FH 基因突变都会导致 FH 表达缺失，部分 FH 错义突变的肿瘤中会产生稳定但无活性的蛋白，致使免疫组织化学染色中 FH 表达呈现阳性[11]。而其产物 2SC 蛋白的过表达对识别 FH 基因突变具有更高的敏感性，但目前 2SC 抗体尚未广泛应用。

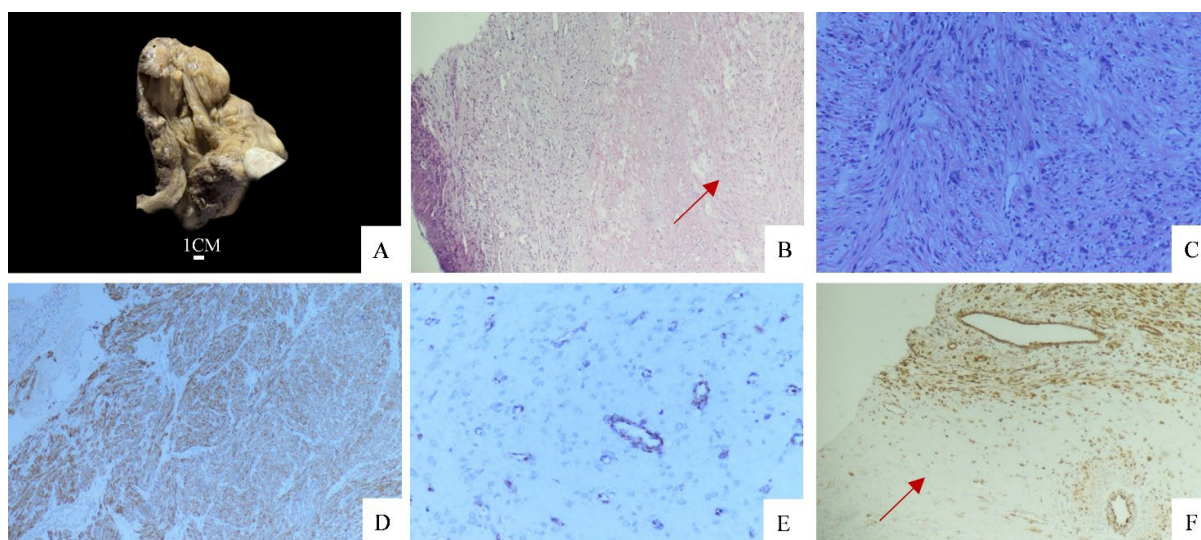
2.2. FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的临床表现

在临床表现方面，FH 缺陷型子宫平滑肌瘤与普通子宫肌瘤无明显差异，表现为经量增多、经期延长、异常子宫出血、下腹肿块、下腹痛或尿频等压迫症状，亦可无明显临床症状，术前亦主要依靠影像学检查及妇科体格检查作出诊断。子宫附件超声检查是诊断子宫肌瘤最常用的方法，磁共振成像(MRI)可以很好地显示子宫肌瘤的大小、数目、位置、与周围组织关系、血供情况等。当 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤患者合并有 HLRCC 综合征时，其临床平均发病年龄较早，且常在年轻时可能已经表现出逐渐加重的临床症状，严重影响生活质量，且肌瘤数量较多、体积较大、生长速度快[12]，即使行子宫肌瘤剥除，多数患者仍会在较短时间内再次复发，需多次手术甚至需切除子宫。本例患者 23 岁时即发现有子宫多发肌瘤，时有月经改变，周期延长，淋漓不尽，引起继发性贫血，期间反复行腹腔镜及开腹子宫肌瘤剥除术，35 岁时经慎重考虑最终接受子宫切除术。皮肤平滑肌瘤是 HLRCC 综合征患者最敏感和特异的临床症状，表

现为分布于躯干和四肢的肤色或红棕色丘疹或结节，头颈部不常见，呈分散或节段性聚集，可无自觉症状，或出现阵发性疼痛，按压或冷热刺激后疼痛加剧[13]，其皮肤组织病理活检具有高度特异性。延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌(fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma, FH-RCC)是一种与 HLRCC 综合征密切相关的罕见肾恶性肿瘤，临床主要表现为腰腹部肿物、腰部疼痛、血尿等，组织类型多为Ⅱ型乳头状肾细胞癌，具有高度侵袭性，即使原发灶很小，短时间内也可迅速生长，易转移扩散，就诊时多为晚期，预后极差[13][14]。Patel 等[15]总结了 HLRCC 综合征的临床诊断标准，包含 2 条主要标准和 4 条次要标准。主要标准：① 多发性皮肤平滑肌瘤，特别是伴随刺痛；② 单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；② 40 岁之前出现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 综合征，需进行进一步的检测以辅助诊断，如免疫组织化学染色分析、基因检测等。

2.3. FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的病理诊断

FH 缺陷型子宫平滑肌瘤肉眼观与普通肌瘤表现无异[16]，切面灰白或黄褐色，编织状，质地较硬，肌瘤与周围组织边界较清[17]。在显微镜低倍视野下观察，肿瘤组织细胞密度增加，原有束状结构紊乱不明显。间质可见较多鹿角状血管[18]，血管外皮细胞瘤样增生模式，可见区域性水肿样退变，似肺泡腔样结构。高倍镜下瘤细胞呈现异型性，细胞核形态学改变包括体积增大伴染色质深染，可见奇异型核、双核或多核。嗜酸性核仁伴核周透明晕轮环绕、核内包涵体形成，胞质内可见嗜酸性玻璃样小球沉积[19][20]。但病理性核分裂象通常<3 个/10 HPF，罕见凝固性坏死。剖视患者术后子宫标本可见肌层弥漫分布散在大小不等的肌瘤，免疫组织化学染色示 Desmin 表达阳性提示平滑肌来源，FH 在肿瘤组织中表达完全缺失，而在正常的肌层组织中及周围的血管内皮细胞中呈阳性表达(见图 2)。



(A) 子宫大体标本(部分较大子宫肌瘤已剥除); (B) 箭头所示为肿瘤组织 HE 染色，左侧为正常子宫肌层，HE × 100; (C) FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的 HE 染色，HE × 400; (D) Desmin 在肿瘤细胞中呈阳性表达，HE × 400; (E) FH 蛋白在肿瘤细胞中呈阴性表达，血管内皮细胞表达阳性作为内对照，HE × 400; (F) 箭头所示为肿瘤细胞中 FH 蛋白呈阴性表达，上方的血管内皮细胞及正常肌层组织呈阳性表达作为内对照，HE × 400。

Figure 2. Postoperative gross uterine specimen and pathological staining

图 2. 术后子宫大体标本和病理学染色

2.4. FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的治疗及随访

FH 缺陷型子宫平滑肌瘤发病年龄早、生长较快且易复发，大多需要手术治疗，严重危害女性的生育功能，可引起继发性不孕或复发性流产，有生育要求的女性可行生育力评估，情况允许可尽早妊娠，或接受保守治疗，行子宫肌瘤剥除术或使用 GnRH-a、宫内放置左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)等药物治疗[19]，若药物治疗失败且肌瘤复发速度较快，严重影响生活质量，可在充分知情考虑后选择子宫切除，无生育要求者可考虑子宫全切以减少多次肌瘤剥除手术带来的创伤及风险，目前尚无明确报道的靶向药物或生物制剂可用于控制肌瘤生长。若可疑为 HLRCC 综合征的患者，可尽早行基因检测以明确诊断，无论是胚系突变还是体细胞突变的患者，都应该重视并追踪其子代的患病风险，如为胚系突变，可行家系基因检测，对于致病性 FH 基因胚系突变携带者，建议 10 岁以后每年进行肾脏 MRI 进行肿瘤筛查，女性可每年行妇科超声检查。

3. 小结

综上所述，本文回顾了一例 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤患者的多次就诊及手术过程，遗憾的是虽已先后经历了 4 次子宫肌瘤剥除手术，但患者子宫肌瘤仍反复生长，严重影响生活质量，最终在年轻时接受子宫切除术，丧失了生育功能。患者基因检测确诊为 FH 基因的胚系突变，虽为临床意义未明突变，但结合患者多次子宫肌瘤复发史、子宫肌瘤免疫组织化学染色 FH(-)及家系表现，不能排除患者为 HLRCC 综合征，需临床密切随访观察患者有无皮肤多发肌瘤表现及定期行肾脏 MRI 检查排除病变。患者亲属中有子宫多发肌瘤表现的女性可进一步行 Sanger 测序验证是否携带相同变异，对患者基因突变意义做进一步解读。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤常作为女性 HLRCC 综合征的首诊症状，是临床医师及病理科医师诊断疾病的关键线索，对于早发性、多发性、家族聚集性的子宫肌瘤患者临床诊疗中需保持高度警惕，规范诊疗，免疫组织化学染色可作为初筛，必要时行基因检测，未来可结合多中心数据，建立 FH 缺陷型肌瘤的临床预测模型，可实现 HLRCC 综合征的早期诊断，从而为肾癌的监测及个性化诊疗方案的制定赢得宝贵时间，最终改善患者整体预后。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Skorstad, M., Kent, A. and Lieng, M. (2016) Uterine Leiomyosarcoma—Incidence, Treatment, and the Impact of Morcellation. a Nationwide Cohort Study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **95**, 984-990. <https://doi.org/10.1111/aogs.12930>
- [2] Selo-Ojeme, D., Lawal, O., Shah, J., Mandal, R., Pathak, S., Selo-Ojeme, U., *et al.* (2008) The Incidence of Uterine Leiomyoma and Other Pelvic Ultrasonographic Findings in 2,034 Consecutive Women in a North London Hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **28**, 421-423. <https://doi.org/10.1080/01443610802149863>
- [3] 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.
- [4] Gurruchaga Sotés, I., Alves, A.N., Arregui, S.V. and Santander Lobera, C. (2021) Response to Combination of Pembrolizumab and Axitinib in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC). *Current Oncology*, **28**, 2346-2350. <https://doi.org/10.3390/curroncol28040216>
- [5] Siegler, L., Erber, R., Burghaus, S., Brodkorb, T., Wachter, D., Wilkinson, N., *et al.* (2018) Fumarate Hydratase (FH) Deficiency in Uterine Leiomyomas: Recognition by Histological Features versus Blind Immunoscreening. *Virchows Archiv*, **472**, 789-796. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2292-6>
- [6] Bayley, J., Launonen, V. and Tomlinson, I.P. (2008) The FH Mutation Database: An Online Database of Fumarate Hydratase Mutations Involved in the MCUL (HLRCC) Tumor Syndrome and Congenital Fumarase Deficiency. *BMC Medical*

- Genetics*, **9**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-20>
- [7] Vocke, C.D., Ricketts, C.J., Merino, M.J., Srinivasan, R., Metwalli, A.R., Middleton, L.A., *et al.* (2017) Comprehensive Genomic and Phenotypic Characterization of Germline *FH* Deletion in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **56**, 484-492. <https://doi.org/10.1002/gcc.22452>
 - [8] Reed, W., Walker, R. and Horowitz, R. (1973) Cutaneous Leiomyomata with Uterine Leiomyomata. *Acta Dermato-Venereologica*, **53**, 409-416. <https://doi.org/10.2340/000155553409416>
 - [9] Joseph, N.M., Solomon, D.A., Frizzell, N., Rabban, J.T., Zaloudek, C. and Garg, K. (2015) Morphology and Immunohistochemistry for 2SC and FH Aid in Detection of Fumarate Hydratase Gene Aberrations in Uterine Leiomyomas from Young Patients. *American Journal of Surgical Pathology*, **39**, 1529-1539. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000520>
 - [10] Harrison, W.J., Andrici, J., Maclean, F., Madadi-Ghahan, R., Farzin, M., Sioson, L., *et al.* (2016) Fumarate Hydratase-Deficient Uterine Leiomyomas Occur in Both the Syndromic and Sporadic Settings. *American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 599-607. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000573>
 - [11] Anderson, W.J., Tsai, H.K., Sholl, L.M. and Hirsch, M.S. (2022) A Clinicopathological and Molecular Analysis of Fumarate Hydratase (FH)-Deficient Renal Cell Carcinomas with Heterogeneous Loss of FH Expression. *International Journal of Surgical Pathology*, **30**, 606-615. <https://doi.org/10.1177/10668969221074600>
 - [12] Lau, H.D., Chan, E., Fan, A.C., Kunder, C.A., Williamson, S.R., Zhou, M., *et al.* (2019) A Clinicopathologic and Molecular Analysis of Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma in 32 Patients. *American Journal of Surgical Pathology*, **44**, 98-110. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001372>
 - [13] Linehan, W.M. and Rouault, T.A. (2013) Molecular Pathways: Fumarate Hydratase-Deficient Kidney Cancer—Targeting the Warburg Effect in Cancer. *Clinical Cancer Research*, **19**, 3345-3352. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-0304>
 - [14] Launonen, V., Vierimaa, O., Kiuru, M., Isola, J., Roth, S., Pukkala, E., *et al.* (2001) Inherited Susceptibility to Uterine Leiomyomas and Renal Cell Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 3387-3392. <https://doi.org/10.1073/pnas.051633798>
 - [15] Patel, V.M., Handler, M.Z., Schwartz, R.A. and Lambert, W.C. (2017) Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer Syndrome: An Update and Review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **77**, 149-158. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.023>
 - [16] 陆清园, 莫祥兰. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤三例临床病理观察[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(12): 964-966.
 - [17] Miettinen, M., Felisiak-Golabek, A., Wasag, B., Chmara, M., Wang, Z., Butzow, R., *et al.* (2016) Fumarase-Deficient Uterine Leiomyomas: An Immunohistochemical, Molecular Genetic, and Clinicopathologic Study of 86 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 1661-1669. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000703>
 - [18] Reyes, C., Karamurzin, Y., Frizzell, N., Garg, K., Nonaka, D., Chen, Y., *et al.* (2014) Uterine Smooth Muscle Tumors with Features Suggesting Fumarate Hydratase Aberration: Detailed Morphologic Analysis and Correlation with S-(2-Succino)-Cysteine Immunohistochemistry. *Modern Pathology*, **27**, 1020-1027. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.215>
 - [19] 张和平, 赵彩霞, 汪勤, 等. 伴奇异性核的子宫平滑肌瘤 27 例临床病理特征观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(9): 998-1002.
 - [20] Chan, E., Rabban, J.T., Mak, J., Zaloudek, C. and Garg, K. (2019) Detailed Morphologic and Immunohistochemical Characterization of Myomectomy and Hysterectomy Specimens from Women with Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome (HLRCC). *American Journal of Surgical Pathology*, **43**, 1170-1179. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001293>