

# 联合应用MCM2, Ki-67和p16免疫组织化学染色鉴别子宫平滑肌肉瘤

*Kianoosh Keyhanian, M.D., M.Sc., Janice M. Lage, M.D., F.R.C.P.C., F.C.A.P.,  
Elizaveta Chernetsova, M.D., Harman Sekhon, M.D., M.Sc., Ph.D., F.C.A.P.,  
Zohreh Eslami, M.D., Ph.D., F.R.C.P.C., and Shahidul Islam, M.D., Ph.D., F.R.C.P.C., F.C.A.P.*

**摘要:** 目的是评估两种新的增殖标记物, 细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 和微型染色体维持蛋白 2 (MCM2), 与 p16、p53 和 Ki-67 在区分平滑肌肿瘤方面的诊断价值。从本机构诊断数据库检索自 2009 年至 2017 年间诊断的伴有奇异核的子宫平滑肌瘤 (LBN) 10 例, 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤 (STUMP) 12 例, 以及平滑肌肉瘤 (LMS) 13 例。10 例切除的平滑肌瘤 (LM) 作为对照。每个病例选取适当的代表性蜡块进行免疫组织化学染色。Ki-67 在所有 LMs 和 LBNs 中的表达均 <10%, 而在所有 LMSs 中表达均 >10%。虽然大多数病例为 p53 野生型, 但 38% 的 LMS 有 p53 过表达。Cyclin D1 在 LMs, LBNs 和 STUMPs 中核阳性表达范围为 0% - 65%, 多数染色强度为弱至中等。而在所有的 LMSs 中, cyclin D1 的表达均 <5%。MCM2 在 LMs、LBNs 和 STUMPs 中呈现类似的宽泛的表达 (<1%-80%), 但有趣的是, 92% (12/13) 的 LMSs 中 MCM2 呈弥漫强阳性 (>80% 细胞阳性)。总的来说, 对于诊断 LMS, MCM2 弥漫强阳性染色的敏感性 (92%) 高于弥漫阳性 p16 染色 (77%); 但二者的特异性相当 (分别为 94% 和 97%)。在此, 我们描述了 2 种新的增殖标记物 cyclin D1 和 MCM2 在子宫平滑肌瘤中的免疫组织化学特征。联合应用 MCM2 弥漫强阳性和 p16 的表达以及增高的 Ki-67 指数能可靠地区分 LMSs 和形态学相似的良性平滑肌肿瘤。

**关键词:** 平滑肌肿瘤; 伴有奇异核的平滑肌瘤; 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤; 平滑肌肉瘤; MCM2

(*IJGP* 2020 Jul; 39(4): 354-361)

子宫平滑肌肿瘤 (SMT) 是女性生殖道最常见的肿瘤, 发生于 77% 的女性<sup>[1,2]</sup>。主要诊断实体有平滑肌瘤 (LM) [包括伴有奇异核的平滑肌瘤 (LBN), 富于细胞性 LM, 核分裂活跃的 LM 等等], 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤 (STUMP) 和平滑肌肉瘤 (LMS)<sup>[3]</sup>。组织学特征结合核分裂, 细胞异型性和肿瘤细胞坏死, 用于确定特殊的恶性 SMT, LMS<sup>[4]</sup>。然而, LMS 与 STUMP 以及 LBN 在形态学上有一定的重叠, 这常常使得三者之间的鉴别变得困难。

尽管子宫和软组织 LMS 有多种分子研究, 但确切发病机制仍不清楚。现有的细胞基因组数据提示染色体在数量以及结构方面存在多种异常<sup>[5-7]</sup>。尚未发现有独特的细胞通路直接参与 SMT 的发生, 而细胞周期/增殖标记物仍是 SMT 诊断困境中最有潜在价值的免疫标记选择。除了组织学以外缺乏其他可靠的诊断工具, 尤其是在评判具有细胞异型性或核分裂数量处于交界状态的平滑肌病变时。

在过去的二十年里, 寻找可靠易行的方法来区分 SMTs 一直是众多研究的主题。多种免疫组织化学标记套餐的诊断效用已经被研究, 包括细胞周期调节蛋白 (p53, p16, p21, p27, bcl-2, bax), 增殖标记 (Ki-67, PHH3), ER, PR, 和 WT1<sup>[8-11]</sup>, 以及其他标记 [IMP3<sup>[12]</sup>, fasin<sup>[13]</sup>, Stathmin 1<sup>[14]</sup>]。此外, LMSs 的分子和细胞遗传学方面也得到了很好的研究。比较了不同亚型的 SMTs 基因组和转录水平上的分子改变<sup>[6,15,16]</sup>。然而, 在目前的临床实践中, 免疫组织化学和分子检测的诊断作用有限, 而形态学检查仍然是诊断这些肿瘤的基础<sup>[17]</sup>。

From the Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Ottawa (K.K., J.M.L., E.C., H.S., S.I.); and Pathology Department, The Scarborough Hospital, Scarborough (Z.E.), Ontario, Canada.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Shahidul Islam, MD, PhD, FRCPC, FCAP, Department of Pathology and Laboratory, The Ottawa Hospital-General Campus, Critical Care Wing Room #4115, 501 Smyth Road, Ottawa, ON, Canada K1H 8L6. E-mail: sislam@toh.ca.

MCM 家族由 6 个高度保守的蛋白 (MCM2-7) 组成, 在细胞周期进程中发挥重要作用, 调控 DNA 复制的起始和进程<sup>[18]</sup>。MCMs 在 G1 期形成蛋白复合物, 是复制前复合物的关键组分, 据报道其蛋白水平在 G1 期升高, 在 S1 期达到峰值<sup>[18-20]</sup>。因此, 这些蛋白不仅在增殖细胞中表达, 在有增殖意向的细胞中也表达<sup>[21]</sup>。随着 MCM2 过表达在多种恶性肿瘤中被证实, 它作为一种有前景的增殖标记物最近受到越来越多的关注<sup>[18,21-24]</sup>。

2004 年 Quade 等<sup>[25]</sup>报道, MCM2 表达水平在子宫平滑肌瘤中显著升高, 是正常肌层的 28.2 倍(而在 LM 中 MCM2 的表达水平是正常肌层的 18.2 倍)。之前有研究表明, 高级别软组织平滑肌瘤中 MCM2 的核阳性显著高于低级别软组织平滑肌瘤<sup>[26]</sup>。此外, Cunha 等<sup>[27]</sup>研究了包括 LMS 在内的多种恶性软组织肿瘤, 发现 MCM2 的 mRNA 表达高于良性软组织肿瘤。

Cyclin D1 属于高度保守的 Cyclin 蛋白家族, 协调细胞分裂的序贯步骤。Cyclin D1 激活 Cyclin 依赖性激酶 (CDK4/CDK6) 的活性, 通过 G1-S 检查点, 进而引发 RB 磷酸化和细胞的后续进程。在多种恶性肿瘤中发现了相应基因 CCND1 的过表达<sup>[28,29]</sup>。癌症相关的突变也会发生, 而且定位于核和细胞浆在不同恶性肿瘤的突变中都有报道<sup>[28]</sup>。

Cyclin D1 在良、恶性平滑肌肿瘤中的表达已有报道。1999 年, Rao 等人<sup>[30]</sup>描述他们所有的子宫平滑肌瘤 cyclin D1 呈弥漫阳性。一项类似的研究表明, 绝经前女性, 其平滑肌瘤中 cyclin D1 的表达多于邻近的肌层, 与绝经女性的肌层相似<sup>[31]</sup>。最近, Lee 等<sup>[32]</sup>报道在 80 例原发子宫平滑肌瘤和 39 例转移性子官平滑肌瘤中, 只有 1 例 cyclin D1 阳性, 阳性标准为 >70% 的细胞呈中至强核染色。在软组织平滑肌瘤中, Dei Tos 等人<sup>[33]</sup>描述了 23 例中有 4 例 cyclin D1 阳性, 细胞阳性率从 30% 到 50% 不等。

本研究的目的是探讨 MCM2 和 Cyclin D1 在 SMTs 中的鉴别诊断价值。研究的重点是那些具有明显细胞异型性而导致了最常见的诊断困境的平滑肌肿瘤, 包括 LBN、STUMP 和 LMS。结果与公认的细胞周期标记 p53、p16 和 Ki-67 相关。最后, 我们比较了 MCM2、p16 和 Ki-67 的平行检测结果, 以可靠地鉴别良性 SMTs 和 LMS。

## 资料和方法

### 病例资料

2009 年以后在渥太华医院切除的子宫梭形细胞 LMS (13 例)、LBN (10 例) 和 STUMP (12 例) 均纳入研究。LMS 仅限于梭形细胞亚型。10 例近期无激素治疗史的 LM 病例作为对照。

### 免疫组织化学染色

下列一抗用于免疫组化染色。抗 MCM2 抗体 (Cell signaling, #12079, 稀释 1/400); 抗 Cyclin D1 抗体 (Davis, #CRM307B, 稀释 1:10); 抗 Ki-67 抗体 (Dako, #M7240, 稀释 1:75); 抗 p53 抗体 (Leica, #PA0057, 工作液); 抗 p16 抗体 (Ventana, #9517, 工作液)。所有标记均使用 Leica BOND MAX 全自动免疫组化染色仪进行染色。报告每个标记物核阳性的总百分比。对 Ki-67 进行热点百分比计数。对 p53 核阳性超过 10% 的进行记录。

### 统计分析

采用平行实验检测不同抗体组合模式的特异性和敏感性, 使用“和”、“或”评判和报告结果。

## 结果

### 患者资料和临床信息

患者年龄及病灶大小见表 1。常常患者有 1 个以上病变被切除。因此, 一些 LMs 和 LBNs 确切大小不详的列为数据不完整。LBN 组中, 2 例患者术前使用选择性黄体酮受体调节剂 (醋酸乌利司他, 又称乌利司他) 治疗, 1 例患者口服避孕药。除 LMS 外, 其余患者均无复发 (表 1)。

### Cyclin D1

在平滑肌细胞中 Cyclin D1 阳性定位于细胞核和细胞浆 (后者未记录), 呈轻至中度阳性 (图 1)。在 LM、LBN 和 STUMP 中, 可见到从 <1% 至 65% 的广泛的核阳性反应。总体而言, 在任何诊断组别中均未观察到弥漫高百分比的表达。在我们的队列中, LMS 始终呈现较低的阳性率。表 2 总结了阳性范围和平均核阳性百分比的详细信息。在我们的研究人群

表1. 患者年龄和临床信息

	LM (n=10)	LBN (n=10)	STUMP (n=12)	LMS (n=13)
就诊年龄 (岁)	52.3	49.6	48.2	53.8
病变大小	资料不全	资料不全	12.2	12.8
以前的治疗情况	无	无, n=7 UPA, n=2 OCP, n=1	无, n=11 赫塞汀, n=1	无
标本类型	TAH: 10	TAH: 8 子宫肌瘤剔除术: 2	TAH: 11 子宫肌瘤剔除术: 1	TAH: 13
复发/转移	无	无	无	腹部复发: 2 盆腔复发: 3 转移: 5 无: 3

LM, 平滑肌瘤; LBN, 伴有奇异核的平滑肌瘤; STUMP, 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤; LMS, 平滑肌肉瘤; OCP, 口服避孕药; UPA, ulipristal acetate/醋酸乌利司他; TAH, 经腹全子宫切除术。

中, cyclin D1<5% 用于诊断 LMS 的敏感性和特异性分别为 100% 和 52% (表7)。

## MCM2

在我们的病例中, 平滑肌细胞几乎都是核阳性, 从轻度到强阳性不等 (图2)。阳性范围和平均值的详细信息见表3。多数 LM、LBN、LMS 阳性程度为弱至中等, 呈斑片状分布。1例 LBN (1/10) 和 1例 STUMP (1/12) 呈弥漫 (>80%) 强阳性表达。另外两例 STUMP (2/12) 表达范围超过 70%, 多为弱 (1/12) 或斑片状弱/强阳性 (1/12)。重要的是, 13例 LMS 中有 12例 (92%) 表现为 MCM2 弥漫 (>80%) 强阳性。唯一 MCM2 呈斑片状阳性的是伴有部分上皮样特征的 LMS 病例。在我们的研究人群中, MCM2 >80% 用以诊断 LMS 的敏感性和特异性分别为 92% 和 94% (表7)。

## P16

平滑肌细胞表现为细胞核阳性和细胞浆阳性 (后者未记录), 强度从轻到强不等。阳性范围和平均值详情见表4。虽然 LM、LBN 和 STUMP 的阳性率不一, 但所有 LM 和 STUMP 阳性均 <50%。有趣的是, 有 30% (3/10) 的 LBN 阳性大于 50%, 其中 1例呈弥漫阳性 (>90%)。LMS 多数表现为 p16 弥漫强阳性 (10/13), 但有 3例阳性 <10%。值得注意的是这 3例均伴有局灶性上皮样形态。在我们的研究人群中, p16 >80% 用以诊断 LMS 的敏感性和特异性分别为

77% 和 97% (表7)。

## P53

大多数病例显示 <10% 的核阳性。所有病例中均未见 p53 缺失表型。2例 LBNs 显示 20%-30% 的表达 (2/10), 38% LMS 呈现 50% 以上阳性。2例 LMS 中表达率最高, 均为 80% 以上。更多关于 p53 免疫表达信息见表5。

表2. 不同诊断组别中cyclin D1核阳性的范围和平均百分比

	Cyclin D1		
	例数[n/N (%) ]	范围 (%)	均值 (%) ± 标准误
LM			14.1 ± 6.8
+ <5%	6/10 (60)	<1-65	
++ 5-50	3/10 (30)		
+++ > 50	1/10 (10)		
LBN			9.3 ± 3.9
+ <5%	6/10 (60)	<1-40	
++ 5-50	4/10 (40)		
+++ > 50	0		
STUMP		<1-40	20.4 ± 3.8
+ <5%	3/12 (25)		
++ 5-50	9/12 (75)		
+++ > 50	0		
LMS		<5	1.5 ± 0.3
+ <5%	13/13 (100)		
++ 5-50	0		
+++ > 50	0		

LM, 平滑肌瘤; LBN, 伴有奇异核的平滑肌瘤; STUMP, 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤; LMS, 平滑肌肉瘤。

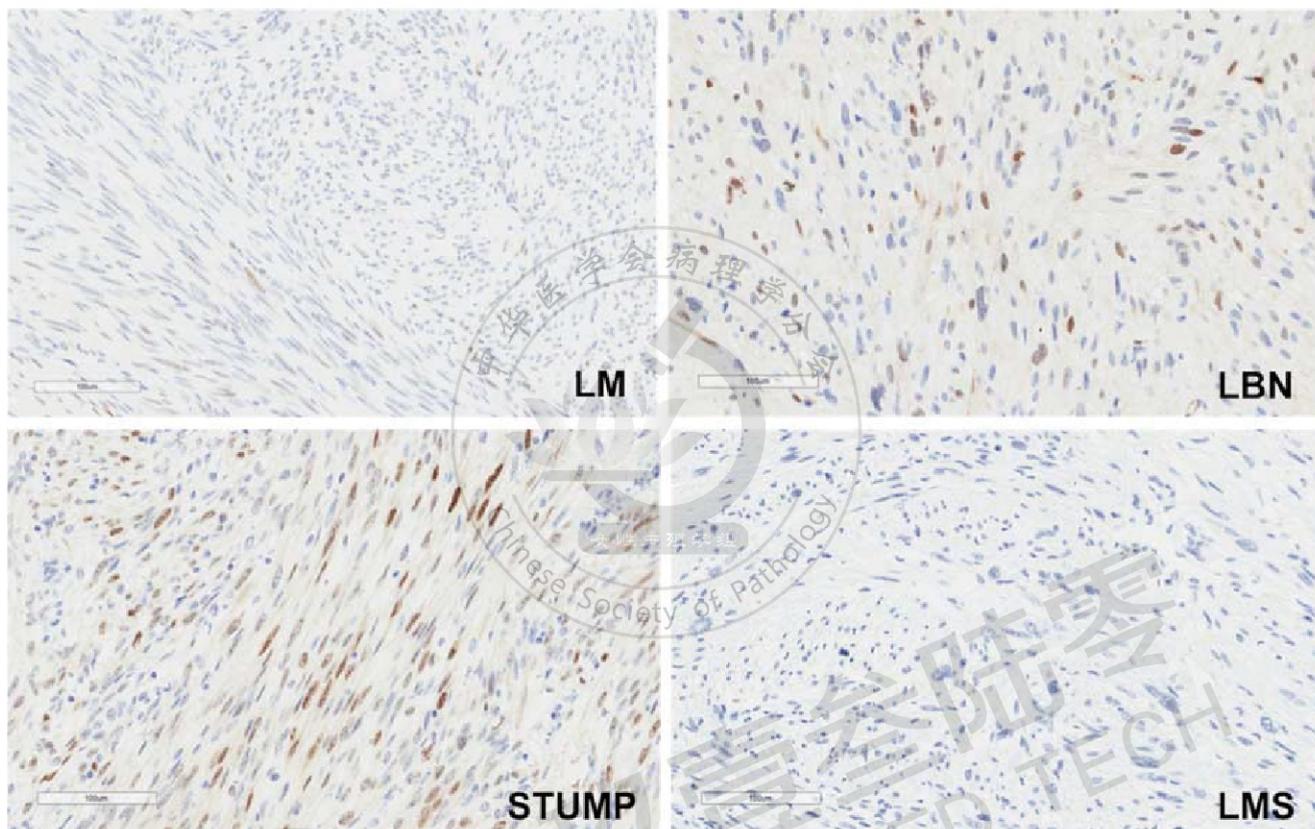


图1. Cyclin D1 在平滑肌肿瘤中表达的代表性图像，免疫组织化学染色。LBN，伴有奇异核的平滑肌瘤；LM，平滑肌瘤；LMS，平滑肌肉瘤；STUMP，恶性潜能未定的平滑肌肿瘤。

表3. 不同诊断组别中MCM2核阳性的范围和平均百分比

	MCM2		
	例数[n/N (%) ]	范围 (%)	均值 (%) ± 标准误
LM		<1-55	35.6 ± 5.3
+<5%	1/10 (10)		
++5-50	8/10 (80)		
+++>50	1/10 (10)		
LBN		<1-80	20.7 ± 7.7
+<5%	4/10 (40)		
++5-50	5/10 (50)		
+++>50	1/10 (10)		
STUMP		10-80	41.7 ± 7.8
+<5%	0		
++5-50	8/12 (67)		
+++>50	4/12 (33)		
LMS		40-99	80 ± 9.6
+<5%	0		
++5-50	1/13 (8)		
+++>50	12/13 (92)		

LM, 平滑肌瘤；LBN, 伴有奇异核的平滑肌瘤；STUMP, 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤；LMS, 平滑肌肉瘤。

表4. 不同诊断组别中p16核阳性的范围和平均百分比

	p16		
	例数[n/N (%) ]	范围 (%)	均值 (%) ± 标准误
LM		<1-40	10.9 ± 3.8
+<5%	5/10 (50)		
++5-50	5/10 (50)		
+++>50	0		
LBN		<1-90	26.2 ± 10
+<5%	3/10 (30)		
++5-50	4/10 (40)		
+++>50	3/10 (30)		
STUMP		<1-45	6.9 ± 3.5
+<5%	9/12 (75)		
++5-50	3/12 (25)		
+++>50	0		
LMS		<5->95	65.1 ± 1.5
+<5%	2/13 (15)		
++5-50	1/13 (8)		
+++>50	10/13 (77)		

LM, 平滑肌瘤；LBN, 伴有奇异核的平滑肌瘤；STUMP, 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤；LMS, 平滑肌肉瘤。

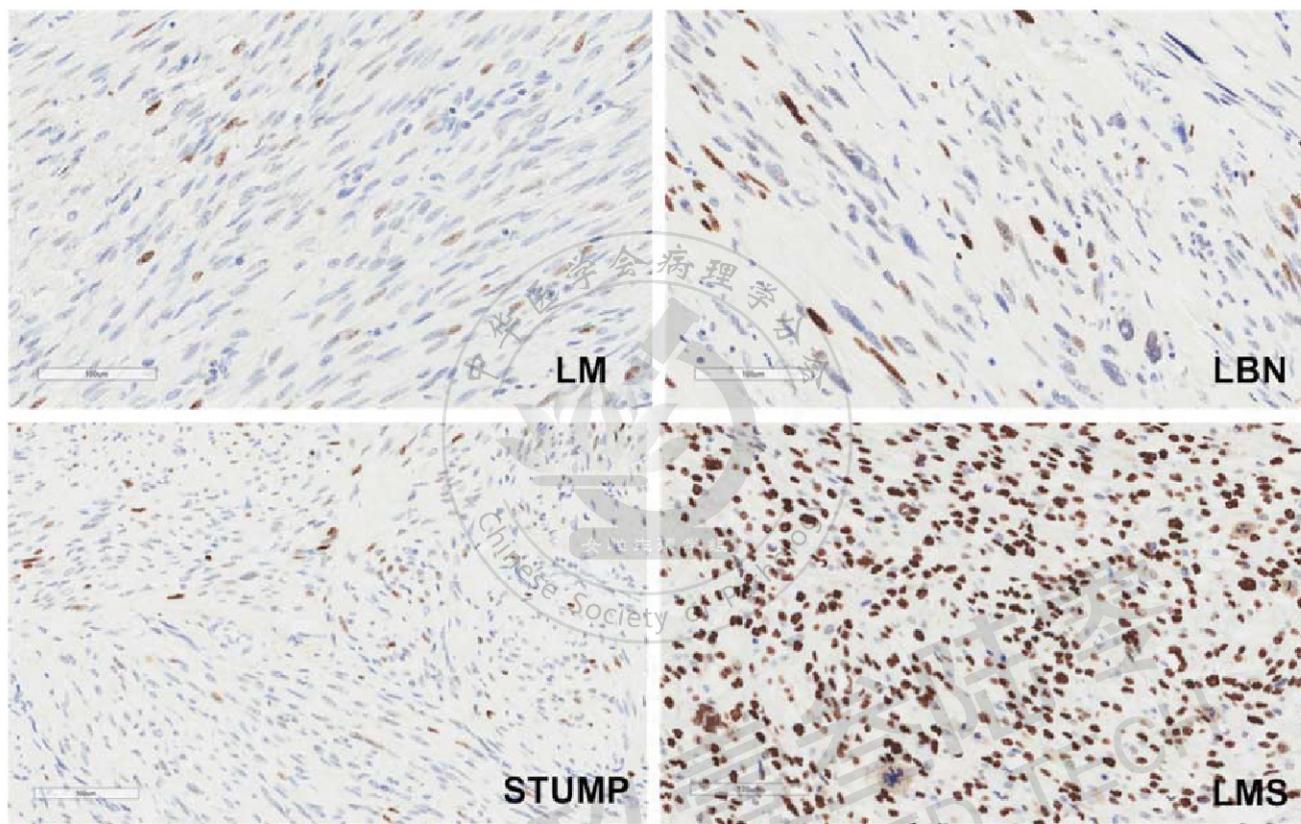


图2. MCM2在平滑肌肿瘤中表达的代表性图像，免疫组织化学染色。LBN, 伴有奇异核的平滑肌瘤；LM, 平滑肌瘤；LMS, 平滑肌肉瘤；STUMP, 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤。

表5. 不同诊断组别中p53核阳性表达

	p53	
	例数[n/N (%) ]	范围 (%)
LM		
+ <5%	10/10 (100)	<10
++ 5-50	0	
+++ > 50	0	
LBN		
+ <5%	8/10 (80)	<10-30
++ 5-50	4/10 (20)	
+++ > 50	0/10 (0)	
STUMP		
+ <5%	12/12 (100)	<10
++ 5-50	0	
+++ > 50	0	
LMS		<10->90
+ <5%	6/13 (46)	
++ 5-50	2/13 (15)	
+++ > 50	5/13 (38)	

仅对阳性率在10%以上的病例记录确切数值。  
LM, 平滑肌瘤；LBN, 伴有奇异核的平滑肌瘤；STUMP, 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤；LMS, 平滑肌肉瘤。

### Ki-67

不同诊断组别的 Ki-67 表达范围和平均值列于表 6。LMs 的阳性范围 <1%，LBNs 的阳性范围为 <1%-8%，STUMP 的阳性范围为 1% - 15%。在非恶性类别中，仅有 2 例 (2/13) STUMP 阳性达 10% 及以上 (1 例为 10%，1 例为 15%)。大多数 LMSs 中 Ki-67 呈 10% 及以上的核阳性 (表6)。Ki-67 ≥10% 用以诊断 LMS 的敏感性和特异性分别为 92% 和 100%。

### 平行检测

MCM2、cyclin D1、p16 诊断 LMS 的特异性和敏感性见表 7。MCM2 阳性 >80% 诊断 LMS 具有较高的敏感性和特异性。唯一的 MCM2 表达 >80% 却不足以敏感到诊断 LMS 的是伴有局灶性上皮样特征的梭形细胞 LMS。该例 p16 也显示低表达。联合使用“MCM2 弥漫强阳性 (>80% 细胞)”和“p16 弥漫强阳性 (>80% 细胞)”可以提高诊断特异性。另一方面，如果考虑“MCM2 弥漫强阳性 >80%”或“p16 弥漫强阳性 >80%”，则会提高诊断敏感性。也就是说，

表6. 不同诊断组别中Ki-67核阳性的范围和平均百分比

	Ki-67		
	例数[n/N (%) ]	范围 (%)	均值 (%) ± 标准误
LM		<1	0.6 ± 0.16
+ <5%	10/10 (100)		
++ 5-50	0		
+++ > 50	0		
LBN		<1-8	2.4 ± 0.7
+ <5%	10/10 (100)		
++ 5-50	0		
+++ > 50	0		
STUMP		1-15	5.4 ± 1.5
+ <5%	10/12 (83)		
++ 5-50	2/12 (17)		
+++ > 50	0		
LMS		10-60	25.7 ± 4.1
+ <5%	0		
++ 5-50	12/13 (92)		
+++ > 50	1/13 (8)		

LM, 平滑肌瘤; LBN, 伴有奇异核的平滑肌瘤; STUMP, 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤; LMS, 平滑肌肉瘤。

在我们的队列中, p16 阳性 >80% 缺乏敏感性, 采用 MCM2 平行检测可以提高整体敏感性。p16 和 MCM2 的联合应用也显示了高度特异性。

## 临床结果

表 8 列出了所有 LMS 病例的临床、病理和染色模式。虽然未能获得所有 LMS 患者的生存时间, 但至少 54%<sup>[7-13]</sup> 患者的无病生存时间小于 2 年。4 例患者总生存期大于 5 年。有趣的是, 2 例总生存期大于 5 年的患者 p16 阳性 <10% (表 8)。这些病例分期低 (pT2a 和 pT1a), MCM2 表现为弥漫强阳性。我们的队列也包括了伴有局灶上皮样特征的梭形细胞 LMS, 表现为相对低的 p16 和 MCM2 阳性。该例于 pT3b 期就诊, 在首次诊断后 2 个月接受姑息性治疗 (表 8 中的病例 10)。在 32 例非恶性的平滑肌肿瘤中, 2 例表现为 MCM2 弥漫强阳性, 1 例表现为 p16 高表达。在 3 - 5 年的随访中, 非恶性组均无复发。

## 讨论

在本研究中, 我们报道了两种增殖标记物 cyclin D1 和

表7. 诊断平滑肌肉瘤的检测标记物的敏感性和特异性

	敏感性 (%)	特异性 (%)
MCM2 > 80%	92	94
Cyclin D1 < 5%	100	52
“MCM2 > 80%” 和 “Cyclin D1 < 5%”	92	94
p16 > 80%	77	97
“MCM2 > 80%” 和 “p16 > 80%”	77	100
“MCM2 > 80%” 或 “p16 > 80%”	92	91
Ki-67 ≥ 10	100	90
“MCM2 > 80%” 和 “Ki-67 ≥ 10%”	92	100

报告了 2 个标记物的平行检测值。这些标记物不同组合的敏感性和特异性也使用“和”、“或”列出。

MCM2 与先前报道过的 p53、p16 和 Ki-67 在 SMTs 中的表达特征。虽然 cyclin D1 和 MCM2 在 LM、LBN 和 STUMP 中表达范围宽泛, 但 LMS 始终呈 cyclin D1 低表达和 MCM2 高表达。

尽管对平滑肌恶性转化的分子基础的理解取得了新进展, 但当前日常诊断所面对的困境并未得到改善。在形态上具有交界性特征的病例中排除 LMS 仍然具有挑战性, 辅助诊断方法仍沿用最广泛使用的 Ki-67 和 p16。

然而, p16 弥漫阳性并不能完全确定肿瘤的性质。首先, 我们在非典型 LMs 中观察到 P16 的表达显著增加 (>50%), 这与之之前报道的结果一致<sup>[9,34]</sup>。此外, 在部分病例中, p16 呈弥漫性胞浆染色, 这使得核阳性的判读更具挑战性。

Cyclin D1 在子宫和非子宫 SMTs 中的表达已有报道 (请参阅前言部分)。我们的结果显示大多数子宫平滑肌肿瘤呈现 cyclin D1 低百分比、低到中等强度的表达。与 LMSs 相比, 非恶性 SMT 阳性范围更广。总的来说, cyclin D1 低表达对于诊断 LMS 特异性较低 (52%)。

据我们所知, 这是首次描述 MCM2 在子宫平滑肌肉瘤中的表达。Yoshida 等<sup>[35]</sup>在 2001 年报道了与对应的低级别平滑

肌肉瘤相比, MCM2 在软组织来源的高级别平滑肌肉瘤中表达增加。我们的队列中, MCM2 弥漫强阳性表达对诊断 LMS 的敏感性和特异性分别为 92% 和 94%。此外, 我们发现 MCM2 阳性定位于核, 染色更清晰确切, 使得结果判读更容易。虽然相当数量的 STUMP(5/12) 呈现 >50% 的阳性, 但大多数病例染色强度并非弥漫强阳性。

在我们的研究中 p53 表达增加的病例不多, 这与之前报道的有限突变率一致<sup>[9,33]</sup>。在 LMS 中未观察到任何 p53 缺失表型。LM、LBN 和 STUMP 中未见到 p53 表达超过 50% 的情况,

但 38% 的 LMS 有 p53 的表达, 这符合以前的研究结果<sup>[34]</sup>。

总之, 我们的数据表明 MCM2 在 LMS 的鉴别诊断中是有价值的。与 p16 相比, MCM2 特异性与其相当, 敏感性更高。在我们的小样本研究中, MCM2 联合 p16 或 Ki-67 可将特异性提高到 100%。验证这些结果需要更大的样本量。

还需要注意的是, 我们的数据仅限于梭形细胞 LMS。p16 和 MCM2 在伴有局灶性上皮样特征的 LMS 中的表达未遵循同样的趋势。黏液样和上皮样 LMSs 的 MCM2 表达特征, 尚需进一步的研究来明确。

表 8. 所有平滑肌肉瘤患者的临床病理特征以及 Ki-67、p53、p16 和 MCM2 的染色模式

病例号	年龄 (岁)	大小 (cm)	分期	复发/转移	DFS (月)	生存期 (月)	Ki-67 (%)	P53 (%)	P16 (%)	MCM2 (%)
1	56	6	pT1a	无/无	>33	33, 存活	40	<10	95	>95
2	52	14	pT2a	盆腔/肺	1	至少 72	10	<10	5	>90
3	57	2.2	pT1a	无/无	>60	60, 存活	25	<10	10	>90
4	35	20	pT1b	盆腔和腹部/无	20	32	15	>90	95	>95
5	57	11	pT1b	未知	未知	至少 33	30	>80	80	100
6	71	20.5	pT1b	无/肺, 肝, 肾	8	10	15	<10	90	>90
7	60	15.5	pT2b	未知	未知	未知	60	<10	90	>95
8	46	20.5	pT3a	腹部/无	34	45, MAID	20	<10	90	>90
9	55	8.3	pT1b	无/无	>65	65, 存活	10	高达 60	90	>90
10	61	10.5	pT3b	腹部/无	2	2 个月时姑息治疗	25	高达 50	5	40
11	43	18	pT3a	未知	未知	未知	40	高达 60	95	100
12	47	11	pT1b	阴道穹窿/骶白	5	49	10	30	90	>90
13	60	9.2	pT1b	无/肺	14	110	15	65	90	>90

免疫反应性采用 5 的整数倍。所有平滑肌肉瘤中 Cyclin D1 阳性小于 5%, 因此未在表格中列出。DFS, 无病生存期; MAID, 临终医疗救助。

## 参考文献

1. Zhang Q, Ubago J, Li L, et al. Molecular analyses of 6 different types of uterine smooth muscle tumors: emphasis in atypical leiomyoma. *Cancer* 2014;120:3165–77.
2. Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update* 2014;20:309–33.
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs, 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France; 2014.
4. Atkins KA, Arronte N, Darus CJ, et al. The use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2008;32:98–102.
5. Fletcher JA, Morton CC, Pavelka K, et al. Chromosome aberrations in uterine smooth muscle tumors: potential diagnostic relevance of cytogenetic instability. *Cancer Res* 1990;50:4092–7.
6. Liegl-Atzwanger B, Heitzer E, Flicker K, et al. Exploring chromosomal abnormalities and genetic changes in uterine smooth muscle tumors. *Mod Pathol* 2016;29:1262–77.
7. Sreekantaiah C, Davis JR, Sandberg AA. Chromosomal abnormalities in leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1993;142:293–305.
8. Lee CH, Turbin DA, Sung YC, et al. A panel of antibodies to determine site of origin and malignancy in smooth muscle tumors. *Mod Pathol* 2009;22:1519–31.
9. Mills AM, Ly A, Balzer BL, et al. Cell cycle regulatory markers in uterine atypical leiomyoma and leiomyosarcoma: immunohistochemical study of 68 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2013;37:634–42.
10. Leiser AL, Anderson SE, Nonaka D, et al. Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;101:86–91.
11. D'Angelo E, Espinosa I, Ali R, et al. Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki-67, and Bcl-2 identify two groups with different prognosis. *Gynecol Oncol* 2011;121:328–33.
12. Cornejo K, Shi M, Jiang Z. Oncofetal protein IMP3: a useful diagnostic biomarker for leiomyosarcoma. *Hum Pathol* 2012;43:1567–72.
13. Kefeli M, Yildiz L, Kaya FC, et al. Fascin expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:328–33.
14. Allen MM, Douds JJ, Liang SX, et al. An immunohistochemical analysis of stathmin 1 expression in uterine smooth muscle tumors: differential expression in leiomyosarcomas and leiomyomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:2795–801.
15. Skubitz KM, Skubitz AP. Differential gene expression in leiomyosarcoma. *Cancer* 2003;98:1029–38.
16. Croce S, Ducoulombier A, Ribeiro A, et al. Genome profiling is an efficient tool to avoid the STUMP classification of uterine smooth muscle lesions: a comprehensive array-genomic hybridization analysis of 77 tumors. *Mod Pathol* 2018;31:816–28.
17. Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol* 2016;29(suppl 1):S104–20.
18. Yang J, Ramnath N, Moysich KB, et al. Prognostic significance of MCM2, Ki-67 and gelsolin in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2006;6:203.
19. Stoeber K, Tlsty TD, Happerfield L, et al. DNA replication licensing and human cell proliferation. *J Cell Sci* 2001;114 (pt 11):2027–41.
20. Tsuruga H, Yabuta N, Hashizume K, et al. Expression, nuclear localization and interactions of human MCM/P1 proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:118–25.
21. Yousef EM, Furrer D, Laperriere DL, et al. MCM2: an alternative to Ki-67 for measuring breast cancer cell proliferation. *Mod Pathol* 2017;30:682–97.
22. Abdou AG, Elwahed MG, Serag El-Dien MM, et al. Immunohistochemical expression of MCM2 in nonmelanoma epithelial skin cancers. *Am J Dermatopathol* 2014;36:959–64.
23. Cho Mar K, Eimoto T, Nagaya S, et al. Cell proliferation marker MCM2, but not Ki-67, is helpful for distinguishing between minimally invasive follicular carcinoma and follicular adenoma of the thyroid. *Histopathology* 2006;48:801–7.
24. Guzinska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, Kemon A,

- et al. Correlation between proliferation markers: PCNA, Ki-67, MCM-2 and antiapoptotic protein Bcl-2 in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2009;29:3049–52.
25. Quade BJ, Wang TY, Sornberger K, et al. Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40:97–108.
26. Yoshida H, Watanabe M, Shomori K, et al. Apoptotic cell death and p53 expression in leiomyosarcoma of soft-tissue origin. *Yonago Acta Med* 2001;44:115–23.
27. Cunha IW, Carvalho KC, Martins WK, et al. Identification of genes associated with local aggressiveness and metastatic behavior in soft tissue tumors. *Transl Oncol* 2010;3:23–32.
28. Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, et al. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11:558–72.
29. Witzel II, Koh LF, Perkins ND. Regulation of cyclin D1 gene expression. *Biochem Soc Trans* 2010;38(pt 1):217–22.
30. Rao UN, Finkelstein SD, Jones MW. Comparative immunohistochemical and molecular analysis of uterine and extrauterine leiomyosarcomas. *Mod Pathol* 1999;12:1001–9.
31. Kovacs KA, Oszter A, Gocze PM, et al. Comparative analysis of cyclin D1 and oestrogen receptor (alpha and beta) levels in human leiomyoma and adjacent myometrium. *Mol Hum Reprod* 2001;7:1085–91.
32. Lee CH, Ali RH, Rouzbahman M, et al. Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with YWHAE-FAM22 rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1562–70.
33. Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C, et al. Tumor suppressor genes and related molecules in leiomyosarcoma. *Am J Pathol* 1996;148:1037–45.
34. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, et al. Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Histopathology* 2007;50:851–8.
35. Yoshida Y, Endo T, Sasaki Y, et al. Jejunal carcinoid tumor mimicking leiomyosarcoma: preoperative diagnosis by endoscopic biopsy. *J Gastroenterol* 2001;36:39–43.

(钟艳平 翻译 刘爱军 审校)