

# 子宫平滑肌肉瘤合并具有奇异核的平滑肌瘤： 组织学与基因组学2例分析

Jean V. Fischer, M.D., Melissa Mejia-Bautista, M.D., Brian Vadasz, M.D., Ping Yin, Ph.D.,  
Serdar Bulun, M.D., Edward J. Tanner, M.D., Xinyan Lu, Ph.D., and Jian-Jun Wei, M.D.

**摘要：**具有奇异核的平滑肌瘤 (Leiomyoma with bizarre nuclei, LM-BN) 是一种罕见的平滑肌瘤亚型，临床过程总体是良性的。其组织学特征表现为局灶性或弥漫性核异型性，周围为普通型平滑肌瘤。子宫平滑肌肉瘤 (leiomyosarcomas, LMS) 是一组罕见的恶性侵袭性肿瘤，治疗手段有限。与 LMS 之间的潜在关系在很大程度上是未知的。本研究报道了 2 例具有 LM-BN 典型组织学特征和分子证据的子宫平滑肌瘤，与 LMS 的恶性进展相关。我们总结了这两组病例详细的组织学、形态学和基因组学特征，结果发现由 LM-BN 进展而来的 LMS 可能是子宫平滑肌肉瘤的肿瘤发生途径之一。

**关键词：**具有奇异核的平滑肌瘤；平滑肌肉瘤；组织学；DNA 拷贝数异常；子宫

(*IJGP.2022 Nov.;41(6):552-565*)

From the Departments of Pathology (J.V.F., M.M.-B., B.V., X.L., J.-J.W.); and Obstetrics and Gynecology (P.Y., S.B., E.J.T., J.-J.W.), Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois.

This work is partially supported by National Institutes of Health (R01CA254367) and Diana's Fibroid Foundation.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Jian-Jun Wei, MD, Department of Pathology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine,

251 East Huron Street, Feinberg 7-334, Chicago, IL 60611.

E-mail: jianjun-wei@northwestern.edu.

**具**有奇异核的平滑肌瘤 (LM-BN) 是一种罕见的良性平滑肌瘤变异型，以显著的核异型为特征，容易被联想到对应的恶性肿瘤即平滑肌肉瘤。一个世纪前，Kelly 和 Cullen<sup>[1]</sup>最初将 LM-BN 描述为伴有“肉瘤样变性”的良性平滑肌瘤。长期以来，LM-BN 在文献和病理报告中许多不同的名称，如“非典型”、“多形性”、“退行性”、“奇异性”和“合体性”平滑肌瘤。Bell 等<sup>[2]</sup>将这类肿瘤归类为具有低度复发风险的中间级别的平滑肌肿瘤。此后，一系列研究通过深入的组织学和临床分析，证实该肿瘤实体具有良性临床过程，和低复发率且无疾病死亡报道<sup>[2-7]</sup>。2014 年，WHO 分类将 LM-BN 定义为核分裂计数通常 <5 个/10HPF 的平滑肌肿瘤。当 LM-BN 出现富于细胞、弥漫性核异型、核分裂增加 (达 9 个/10HPF)，并且出现非典型核分裂时是令人担忧的，应考虑为恶性潜能未定的平滑肌肿瘤 (STUMP)。

平滑肌肉瘤 (LMS) 是一种罕见但致命的疾病，其特征是早期转移、高复发率和预后不良<sup>[8]</sup>。基因组学研究表明 LMS 基因组不稳定，表现为复杂的基因组改变，包括染色体碎裂、增加的拷贝数异常 (copy number alterations, CNAs) 以及 RB1 和 TP53 基因频繁的双等位基因失活<sup>[7-10]</sup>。细胞遗传学研究表明，LMS 在基因上是复杂的，经常表现出混乱和高度复杂的核型，但无明显致病染色体畸变<sup>[11-13]</sup>。我们团队和其他学者的前期研究表明，LM-BN 表现出以 CNAs 增加为特征的基因组不稳定性<sup>[14-15]</sup>，并存在 LMS 中常见的一些基因组改变<sup>[9, 16, 17]</sup>。这就提出了一个问题，这两种肿瘤是否至少在某些病例中存在共同的发病机制。而对于 LM-BN 与 LMS 转化相关的报道罕有发表。

本研究对 2 例起源于 LM-BN 的子宫 LMS 进行了报道，并描述了该病例的临床经过，比较了 LM-BN 与 LMS 的组织学和分子遗传学特征。这是首次证明 LMS 和之前发生的 LM-BN 间存在克隆起源和组织学联系报道。

## 病例报告



## 病例1——临床病史

患者，女性，43岁，G2P0020，有异常子宫出血史，因严重腹痛就诊于急诊科。疼痛开始于4周前，最初在上腹部，逐渐加重，体力活动和进食加剧，排便后通常缓解。自此患者出现间歇性便秘和稀便，体格检查显示上腹中部及左上腹压痛，深触诊右侧中腹部充盈。CA-125水平升高（125U/ml）。无其他相关个人或家族史。腹部超声显示在右半骨盆/右半腹部有一个混合型囊实性肿块，大小为17.0×14.0×9.0cm，显示来自右附件区，可疑肿瘤性病变。腹部CT显示右腹部和盆腔少量腹水，并见一个大而不规则的、周围厚壁而中心囊性的肿块（图1A）。以上这些发现可疑为妇科恶性肿瘤。

## 病例1——手术所见

患者接受剖腹探查手术。术中盆腔检查显示双侧输卵管和卵巢基本正常。子宫大小正常，伴少量浆膜下肌瘤，左侧宫底部粘附一个大的、分叶状肿物，其上部和表面附着网膜脂肪组织。大网膜疏松地附着于前腹壁，升结肠和横结肠及其肠系膜粘附于肿物的上方和右侧。肿物部分呈囊性，内含棕色浆液。术中冰冻会诊诊断为LMS。患者遂行全子宫、双侧输卵管卵巢和附着肿物切除术，游离结肠肝曲、行大肠切除侧侧吻合和阑尾切除术。病情稳定后转入PACU。患者术后无合并症，3天后出院。

## 病例1——病理评估

大体，子宫肿物大小27.0×18.5×6.4cm，由形状不规则、不均匀的囊实性病变组成，表面附着网膜脂肪组织（图1B）。肿物起初附着于子宫底，术中分离（图1D）。切面显示7.5×7.0×6.2cm的区域由一个实性、灰白色、编织状、边界清楚的肿物组成，局灶可能伴有钙化（图1C）。这个肿物与另一个灰黄色、质软、伴有出血和广泛中央囊性变的不均质肿物存在移行。

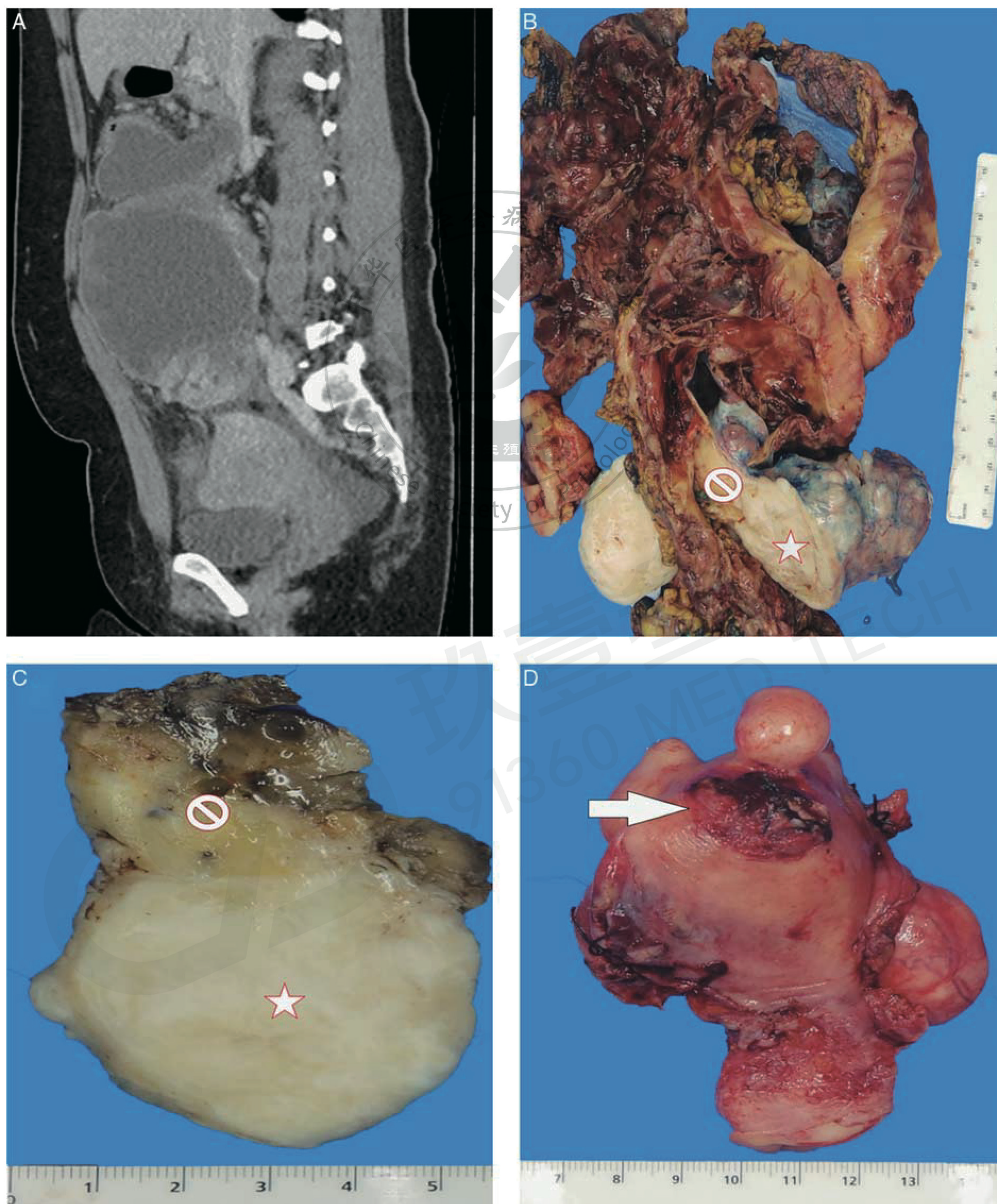
这两个肿物的组织学表现不同。灰白色编织状肿物显示为普通的平滑肌瘤，伴有多灶显著核异型或奇异型核区域（图2）。核异型性的特征是大的、多形/不规则核和多核肿瘤细胞，有丰富的粉色、嗜酸性/透明的胞浆以及细胞外基质。核染色质深染，形成污秽或退变形态（图2）。可见假核内包涵

体，偶见针尖状或大核仁。核分裂计数一般比较低，2-3个/10HPF（总共计数50个HPF）。未见非典型核分裂象或肿瘤性坏死。该发现与LM-BN的诊断一致。与LM-BN紧邻的是界限清楚的富于细胞病变区域，表现为梭形细胞增生，具有高度的核异型性（颗粒状和深染），散在大而多形性核。肿瘤表现为浸润性边缘，高核浆比，核分裂计数高达24个/10HPF，可见小灶肿瘤性坏死（图2）。组织学表现与伴有奇异核的平滑肌瘤相关的LMS一致。为了进一步评估这个大的肿瘤有两种截然不同的形态模式，遂对肿物进行了免疫组化染色。如图3所示，p53的免疫组化染色在LMS和LM-BN区域呈弥漫强阳性，但在普通平滑肌瘤为阴性。相比之下，Ki-67指数在LMS超过30%，而在LM-BN和普通平滑肌瘤为<5%（图4）。该发现支持该肿瘤具有两种不同的组织学成分。其他免疫组化染色显示ER、PR、SMA和desmin阳性（在LMS仅局灶阳性），Caldesmon在LMS和LM-BN均阳性（数据未显示）。

## 病例1——基因组分析

为了进一步探讨本例中的LM-BN和LMS之间的潜在相关性，应用Affymetrix OncoScan CNA阵列（Thermo Fisher Scientific, Santa Clara, CA）对染色体微阵列进行分析。从LM-BN和LMS切片中分离肿瘤组织，分别提取基因组DNA。采用Affymetrix染色体分析组件（ChAS）软件进行数据分析，并由细胞遗传学专家进行复核。CNAs，包括拷贝数的增加或缺失，以及杂合性缺失（LOH）都进行了人工复核。CNAs结果显示在LM-BN中，染色体区域1q42.2-q42.3（553Kb）、11q22.1-q23.3（17919Kb）、14q24.1-q24.1（795Kb）和15q14-q14（723Kb）的拷贝数缺失。LMS则显示显著的CNAs，几乎涉及到所有的染色体，支持DNA不稳定性是LMS肿瘤特性的一部分。LMS中CNAs主要出现在Xq、1p、2p、2q、3q、4p、4q、8q、9p21.3（CDKN2A/B）、10q（PTEN）、11p、11q、13q（RB1）、14q、16q、17p13.1（TP53）、18p、21q和22q。有趣的是，在LM-BN中发现的所有染色体丢失在LMS中均被观察到（图5）。此外，LM-BN和LMS在多个基因组中存在相同的LOH区域。相同的CNAs和LOH表明这两种肿瘤组织具有相同的细胞来源（图5）。





**图1.**病例 1 为伴有奇异型核的平滑肌瘤 (LM-BN) 和平滑肌肉瘤 (LMS)。(A) 增强 CT (矢状面) 显示宫底囊实性肿块, 从盆腔上方延伸至腹腔。(B) 肿瘤切除标本的大体图像。(C) 浆膜下 LM-BN (星号) 的横截面和部分 LMS (⊙)。(D) 子宫缺损区 (箭头) 提示 LM-BN 的切除部位。



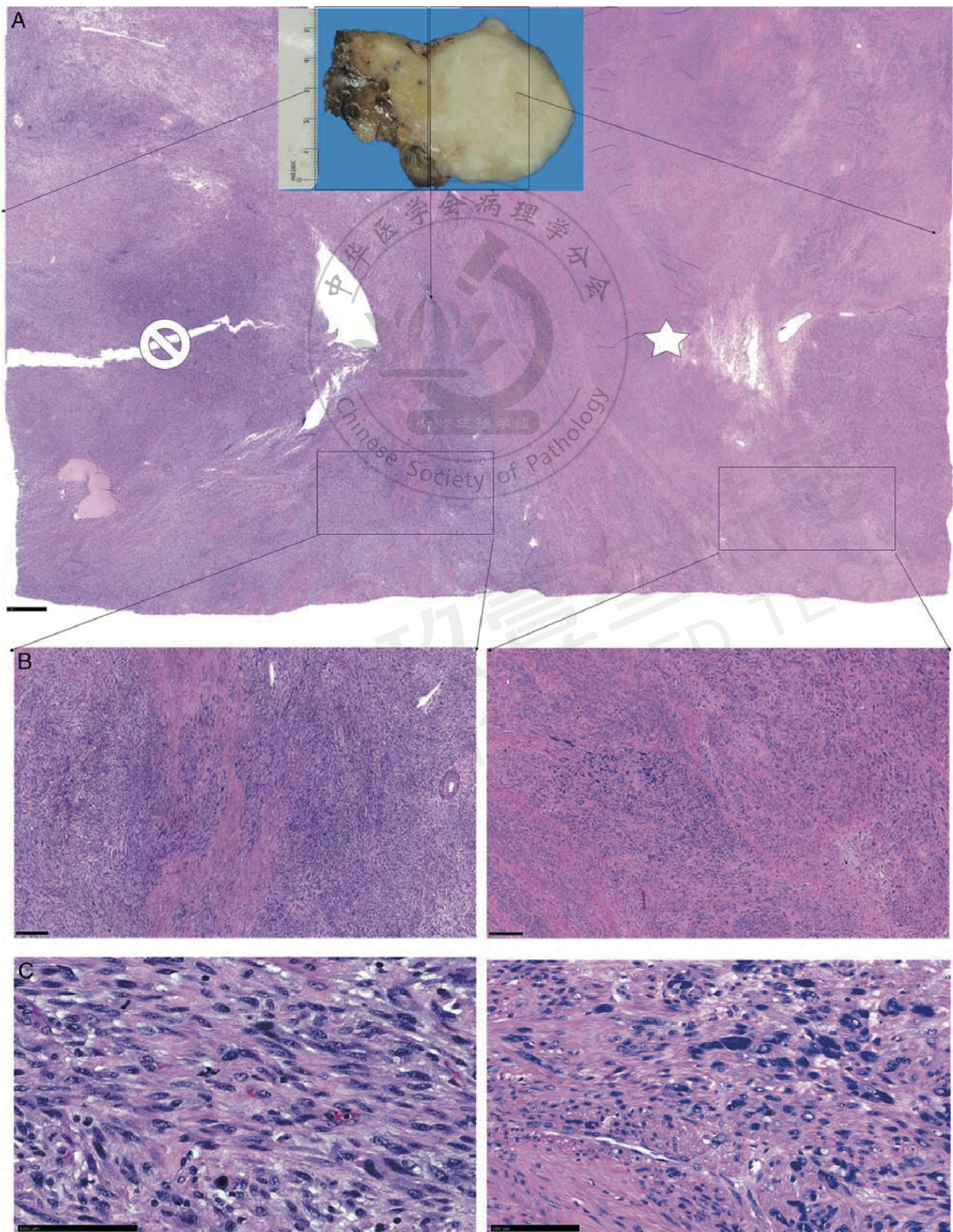


图2. 病例 1 组织学检查。(A) 肿瘤切片扫描显示了杂合性缺失部分 (LMS) (左, ⊗) 和具有奇异核的平滑肌瘤 (LM-BN) (右, 星号)。(B 和 C) 中高倍镜下, 浸润的富于细胞的 LMS (左) 和 LM-BN 周围普通平滑肌瘤 (右)。



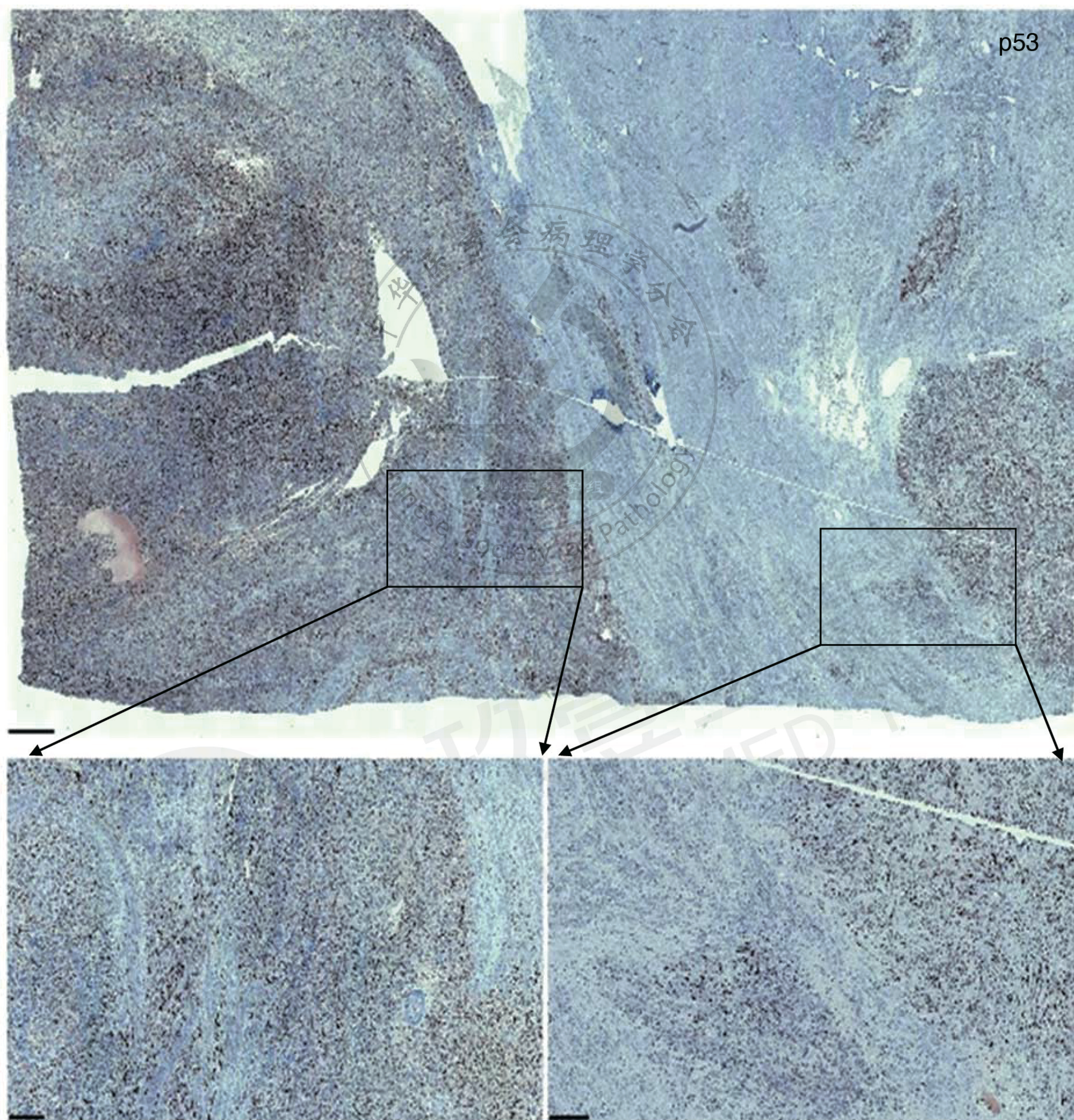


图3. 病例 1 p53 免疫组化, LMS (左) 和 LM-BN (右)。



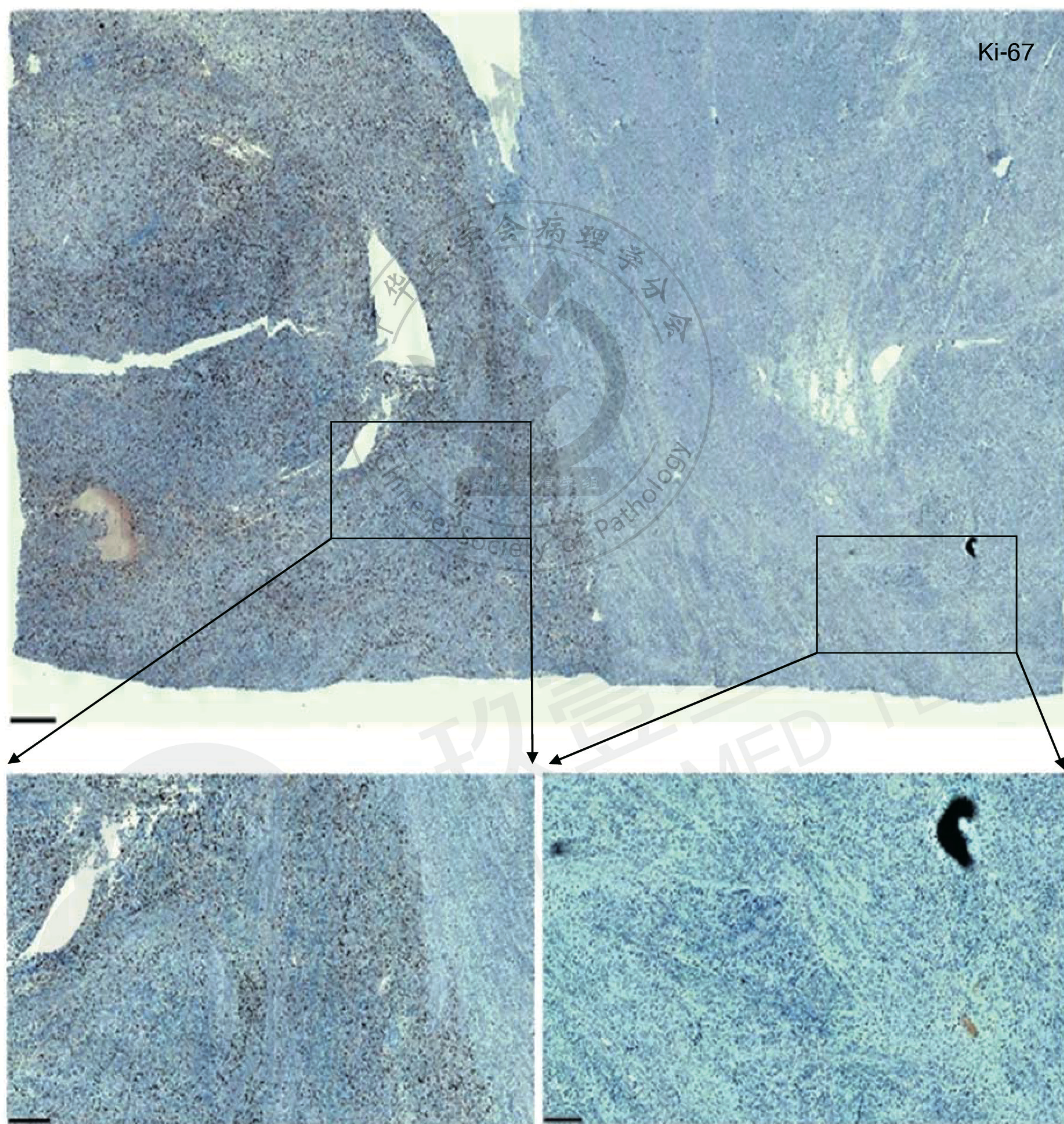


图4.病例 1 Ki-67 免疫组化，LMS（左）和 LM-BN（右）。



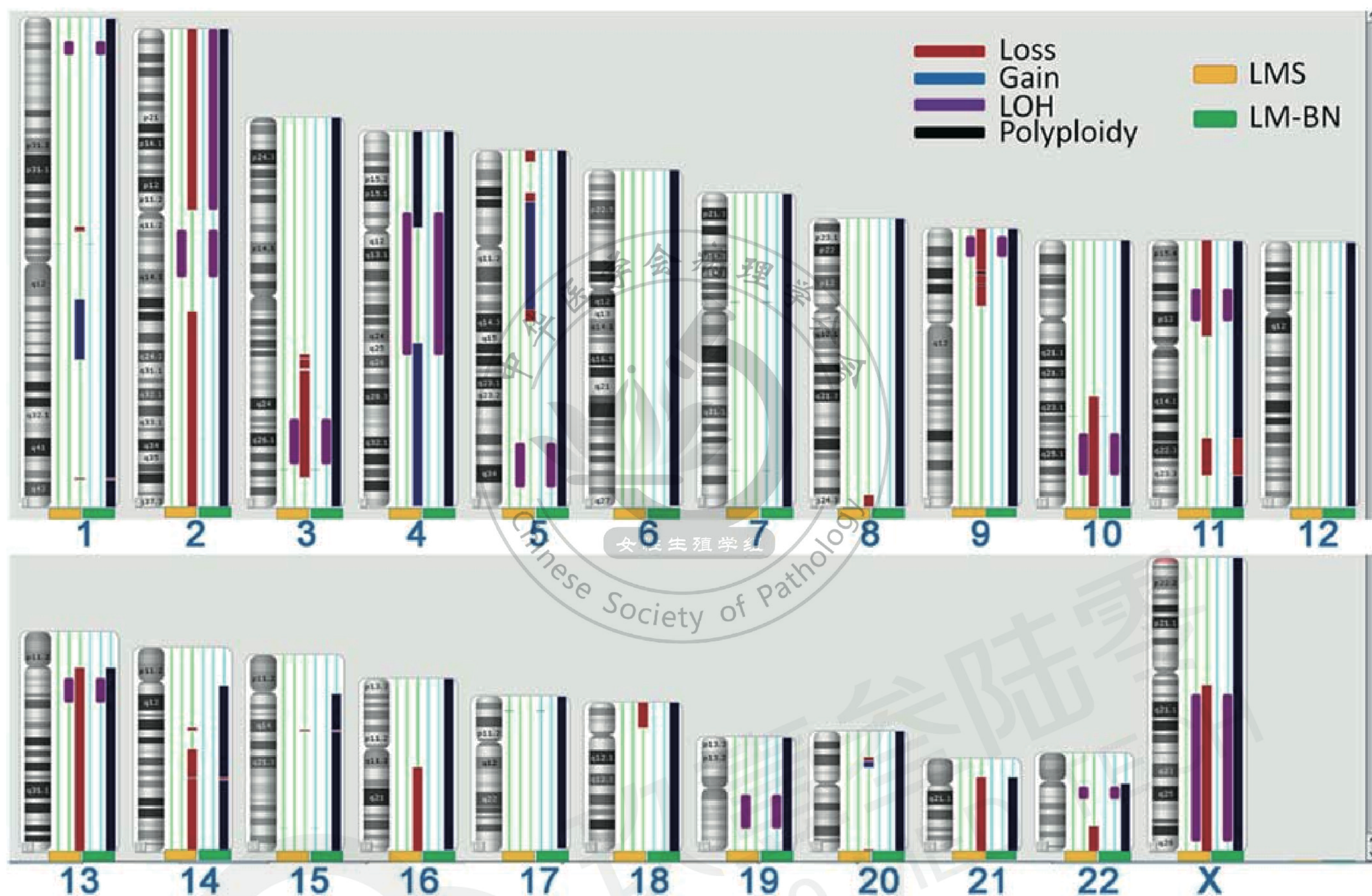


图5.病例1染色体图：获得区（蓝色）和缺失区（红色）；多倍体（黑色）和杂合性缺失（LOH）（紫色）。平滑肌肉瘤（LMS）（黄色条）和具有奇异形核的平滑肌瘤（LM-BN）（绿色条）。

## 病例2——临床病史

患者，女性，42岁，既往史有高血压和子宫肌瘤。月经初潮11岁。有肝癌，胰腺癌和乳腺癌家族史。2003年24岁时首次诊断子宫肌瘤，2004年于宫腔镜下行子宫肌瘤切除术。但术后持续出现月经过多和痛经症状，并接受了口服避孕药的治疗。2012年再次行腹腔镜下子宫肌瘤切除术，术中发现9个子宫肌壁内和浆膜下子宫肌瘤，大小1至6 cm（图6A）。

直到2016年参加常规体检时，她仍处于正常健康状态，当时发现血压为206/117。作为体检项目的一部分，胸部X光片显示多发肺部结节。CT显示双肺多发结节，右下叶最大者3.4cm，考虑恶性（图6C）。随后进行了活检，证实为转移性LMS。后续又发现了脑转移，并于2016年、2019年和2020年进行了伽马刀治疗。患者还接受了化疗，方案包括吉西他滨和多西紫杉醇（2016-2018年），帕佐帕尼以及拓扑替康（2018年）、阿霉素和奥拉图单抗（2018年）、曲贝替定（2018年）、艾瑞布林（2019年）、替莫唑胺治疗

（2019-2020年）和派姆单抗（2020年）。患者后续并发横纹肌溶解、肾功能衰竭和DRESS综合征（药物皮疹伴嗜酸性粒细胞增多系统性症状）。近期的化疗方案包括吉西他滨和长春瑞滨，但由于患毛细血管渗漏综合征，治疗效果无明显改善。随后吉西他滨被停用（最后一次注射于2021年1月）。

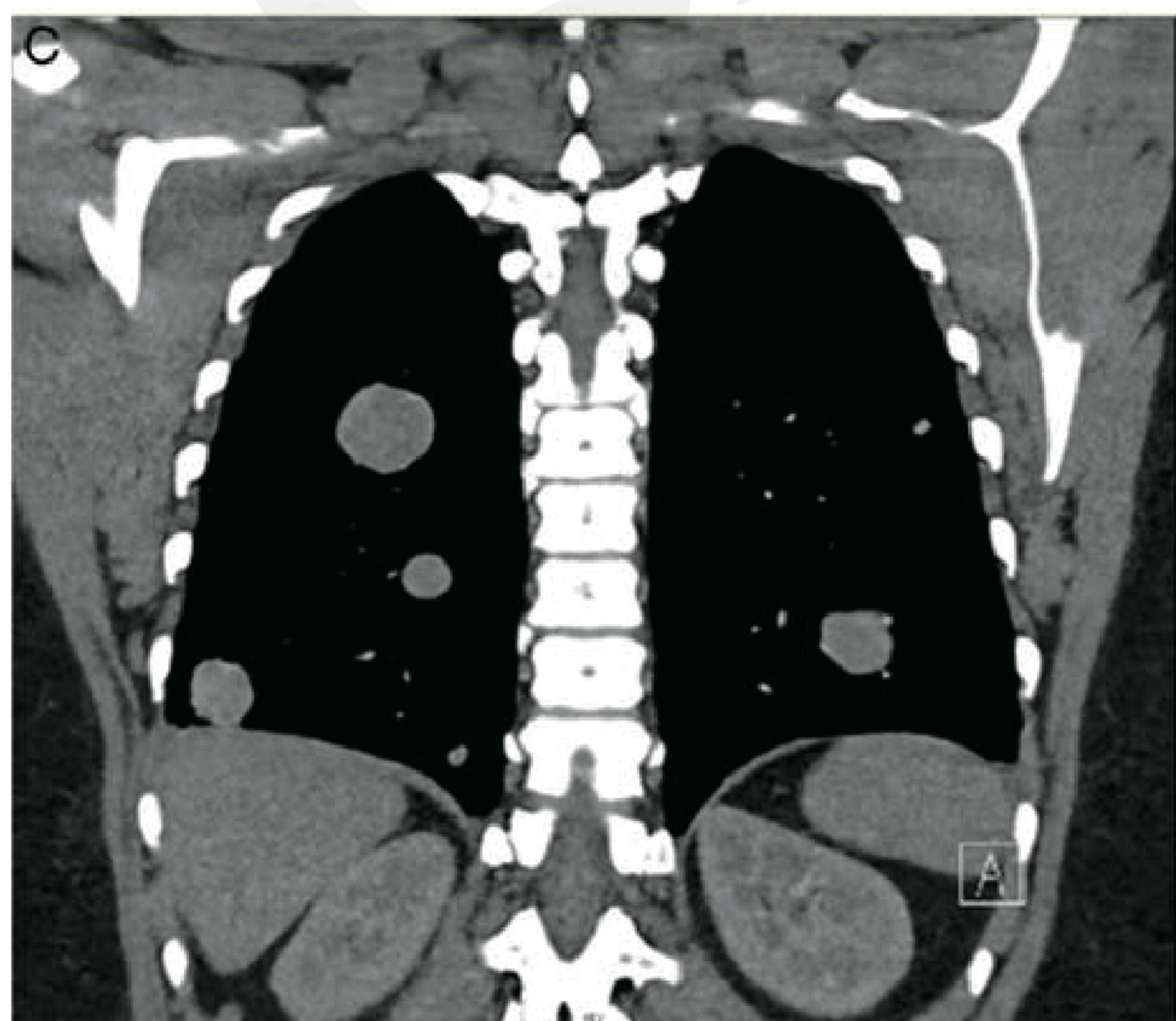
## 病例2——病理学发现

2012年的子宫肌瘤切除术标本大体上显示多发结节，总重230克，呈白褐色，编织状、切面隆起。其中一5cm结节显示局灶棕黄色伴分叶状（图6A，B）。

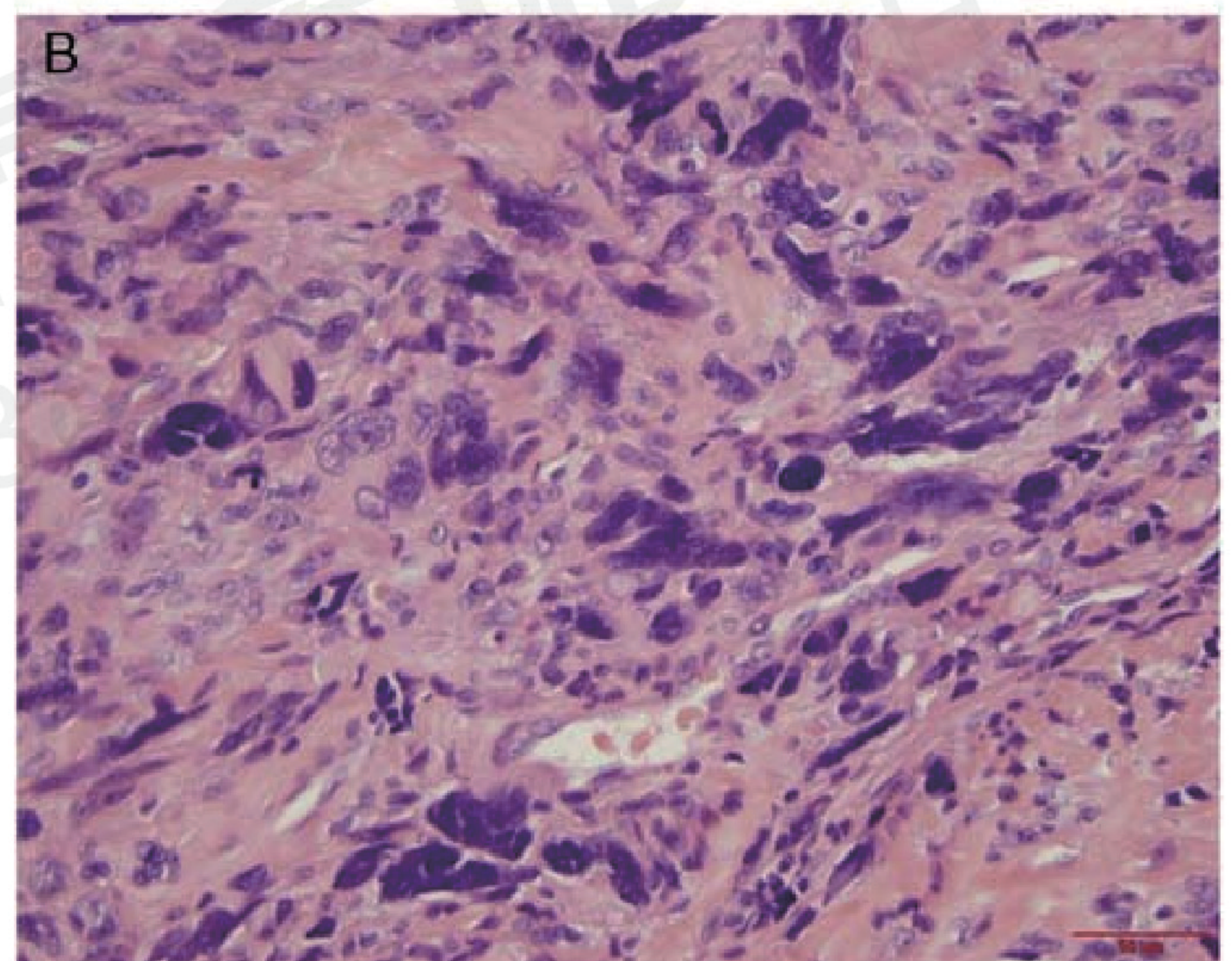
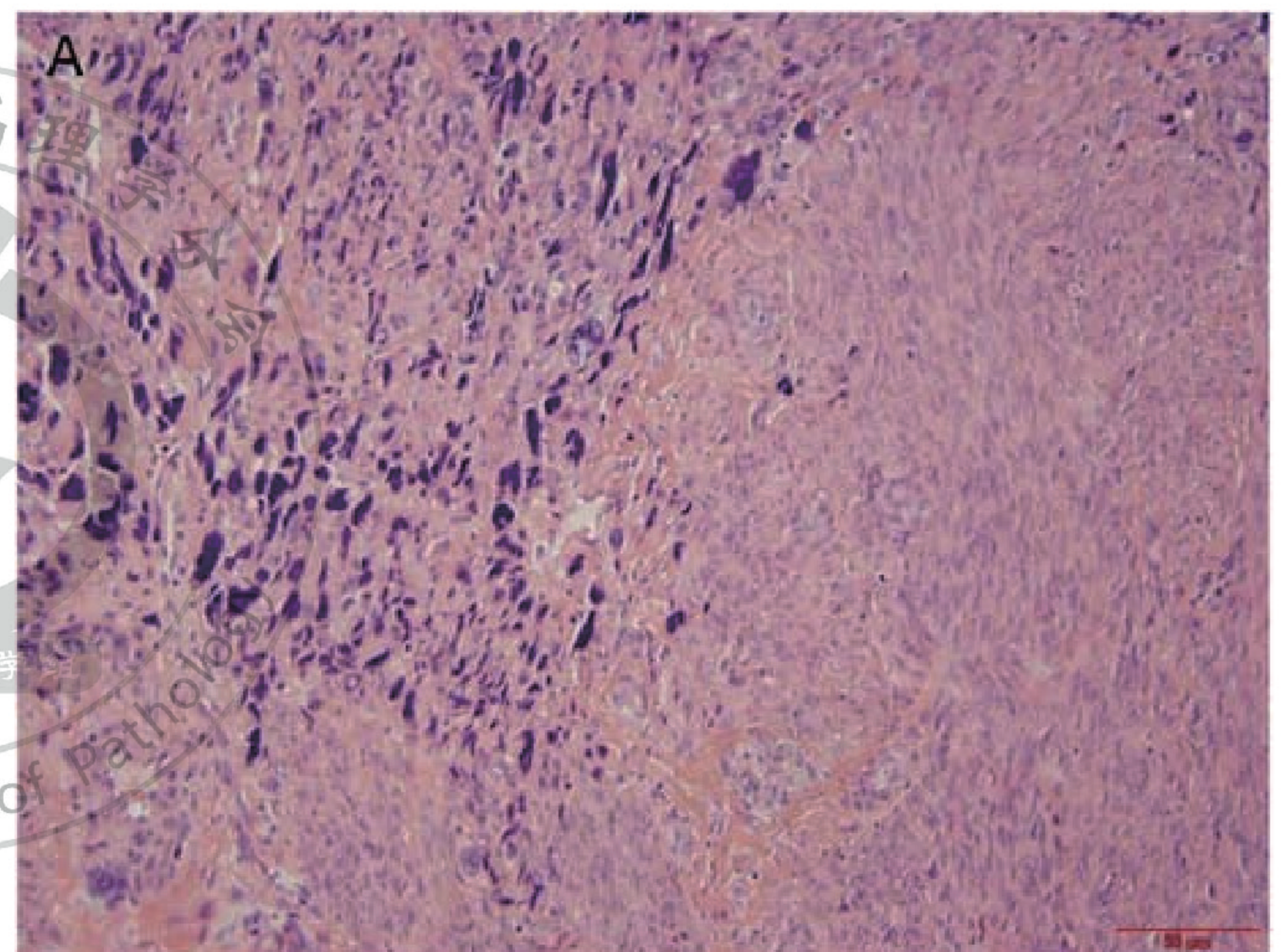
2012年子宫肌瘤切除术8个结节的组织学标本均显示为典型的平滑肌瘤。但其中一个平滑肌瘤出现细胞增多，并具有明显的核多形性和异型的区域（图7A）。高倍镜下显示高密度的异型核，核大、纺锤状、不规则的核带有深染和模糊的染色质轮廓，胞浆透明（图7B）。核分裂象在共计50个HPF中，从非常低（1/10 HPF）到高（多达6个有丝分裂/10HPF）不



等。无明确凝固性肿瘤坏死。免疫组化染色示 p16 弥漫阳性，Ki-67 指数在密度核异型区高达 10%-20% (图 8)，p53 染色呈野生型模式 (数据未显示)。该表现与 LM-BN 的诊断相一致。



**图6.**病例 2 具有奇异形核的平滑肌瘤 (LM-BN) 和转移性平滑肌肉瘤 (LMS) 的图像。(A) 子宫肌瘤切除术切除 9 个平滑肌瘤结节，包括 1 个 LM-BN (箭头)。(B) LM-BN 的切面呈黄色分叶状。(C) 胸部 CT (冠状面)，左右肺多发转移性 LMS 结节。

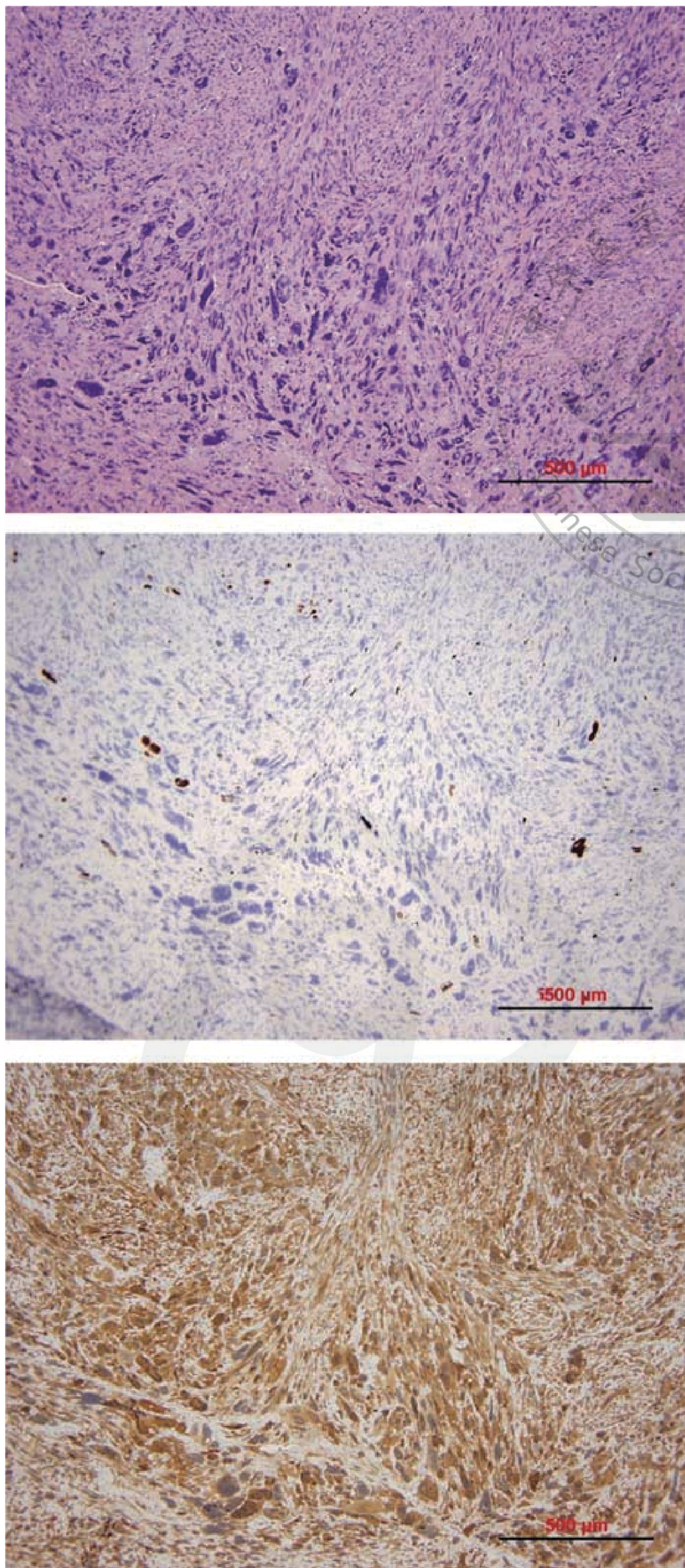


**图7.**病例 2 具有奇异核的平滑肌瘤的组织学特征。(A) 高密度的奇异形核肿瘤细胞周围包绕普通型平滑肌瘤。(B) 高倍镜下具有奇异形核的平滑肌瘤显示明显的核异型性和退行性改变。

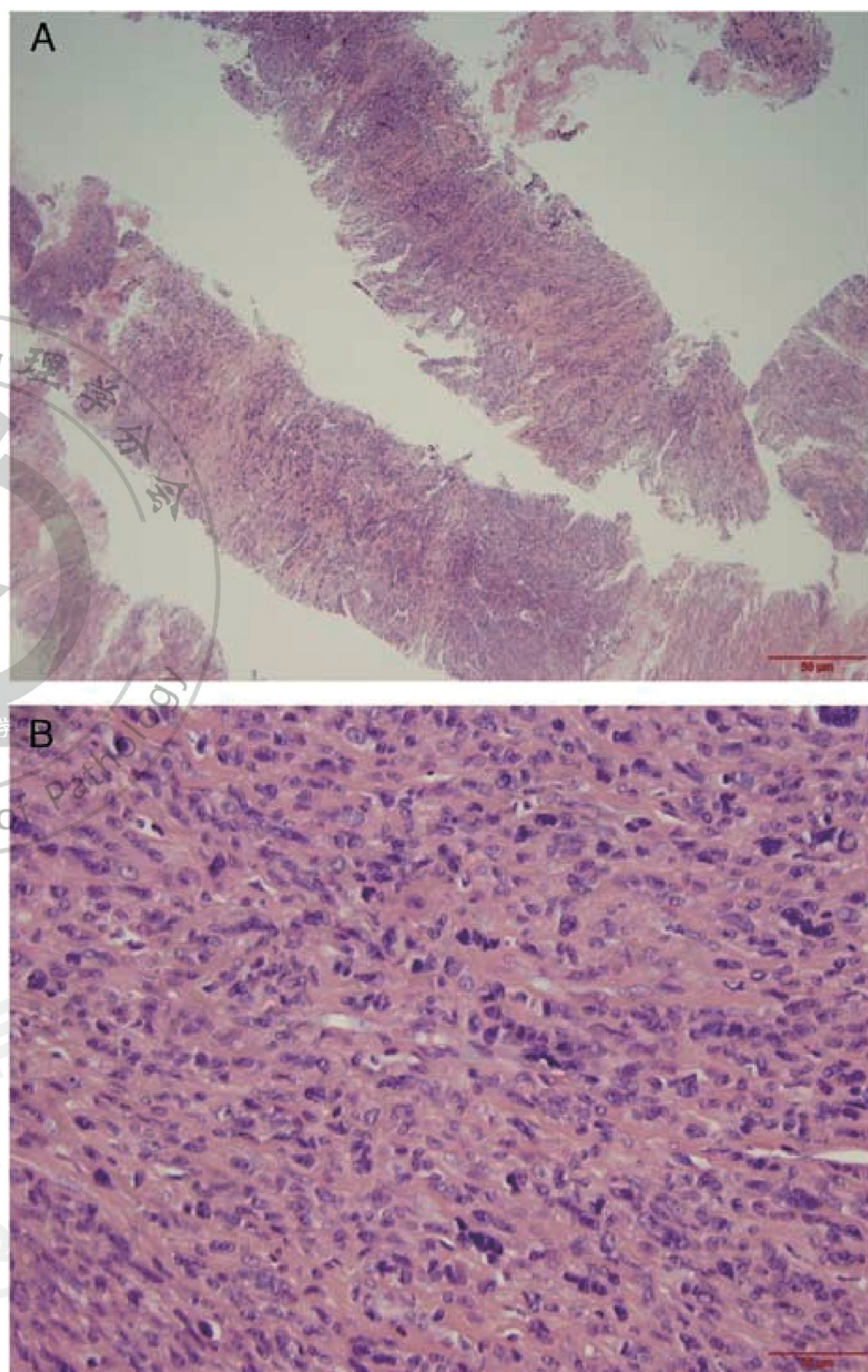
2016 年左肺结节活检显示平滑肌肿瘤细胞束状相互交叉 (图 9A)。高倍镜下显示丰富的梭形肿瘤细胞，细胞核增大，局部多形性、有丝分裂活跃 (图 9B)。免疫组化染色示肿瘤细胞 p16 弥漫阳性，Ki-67 指数高达 30%，野生型 p53 (图 10)。为进一步明确肿瘤来源，进行了其他指标的免疫组化染色，显示 desmin、ER、PR 和 WT-1 阳性 (数据未显



示)。该结果支持转移性苗勒氏 LMS。



**图8.**病例 2 具有奇异核的平滑肌瘤富于细胞区及奇异核区免疫组化分析。(A) H/E 染色切片；(B) Ki-67 指数；(C) p16 染色模式。



**图9.**病例 2 转移性平滑肌肉瘤的组织学特征。(A) 粗针穿刺活检标本低倍镜显示增生的富于细胞的肿瘤组织。(B) 高倍镜下多形性平滑肌肉瘤细胞。

### 病例2——基因组分析

为了评估 LM-BN 和转移性 LMS 间的潜在相关性，我们提取了两个肿瘤组织的 DNA 并进行基因组 DNA 分析。全基因组 CNA 分析显示 LM-BN 在 4q、5q、7p、7q、13q (RB1, 纯合子缺失)、14q、16p、16q、17p (TP53) 和 19q 存在片段缺失 (图 11)；没有发现任何基因获得。而转移性 LMS 显示出高频片段缺失，涉及 Xpterp11.2、1q32.1q44、2q12.2q35-2p14q12、2q37.3q37.3、4q13.1-4q13.2、4q21.22-4q34.3q35.2、5q14.1q14.1-5q22.1q22.1、5q32q33.1、6q12q24.3、7p11q22、7p15.1、7q22.1、9pterp13.1 (CDKN2A/B)、



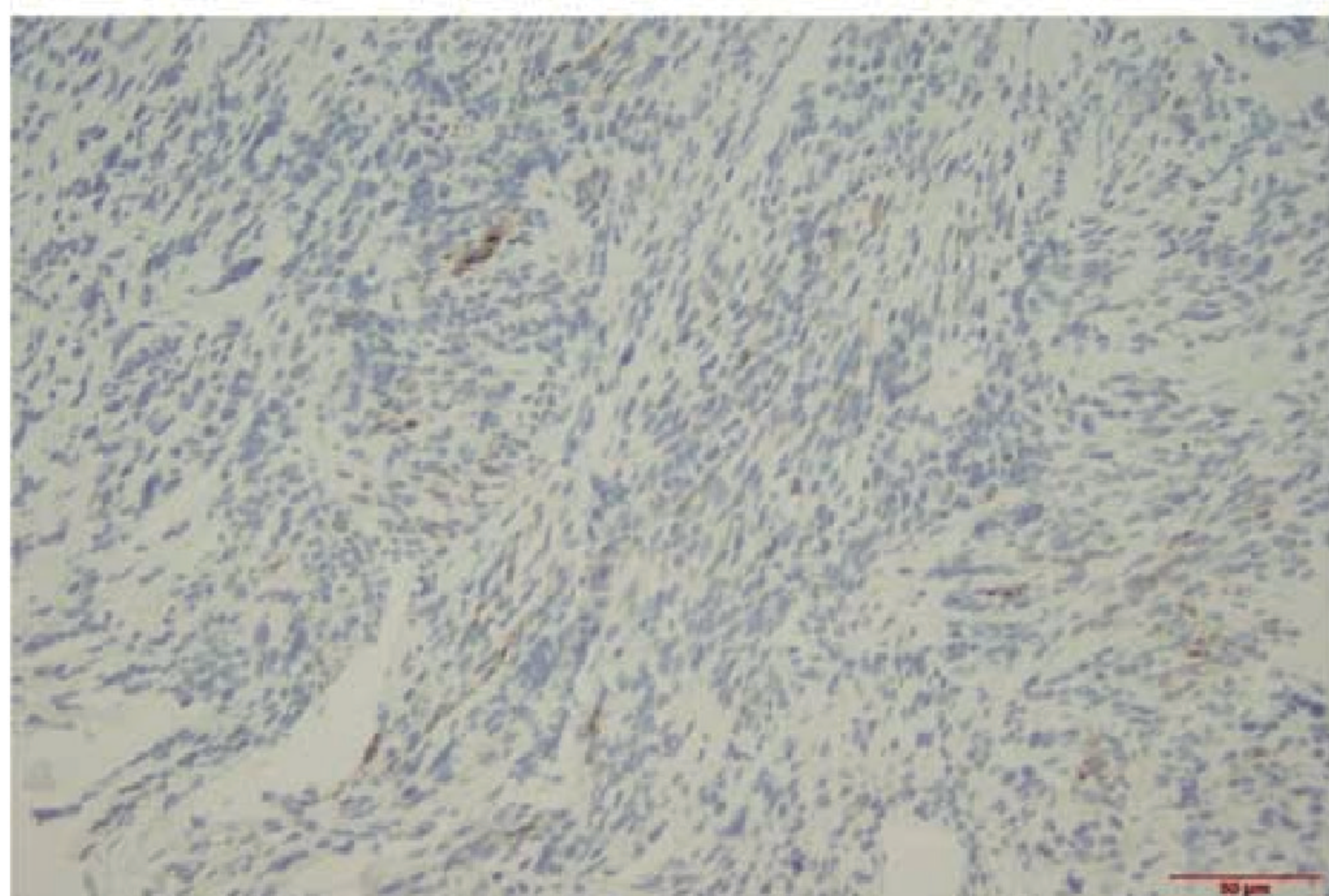
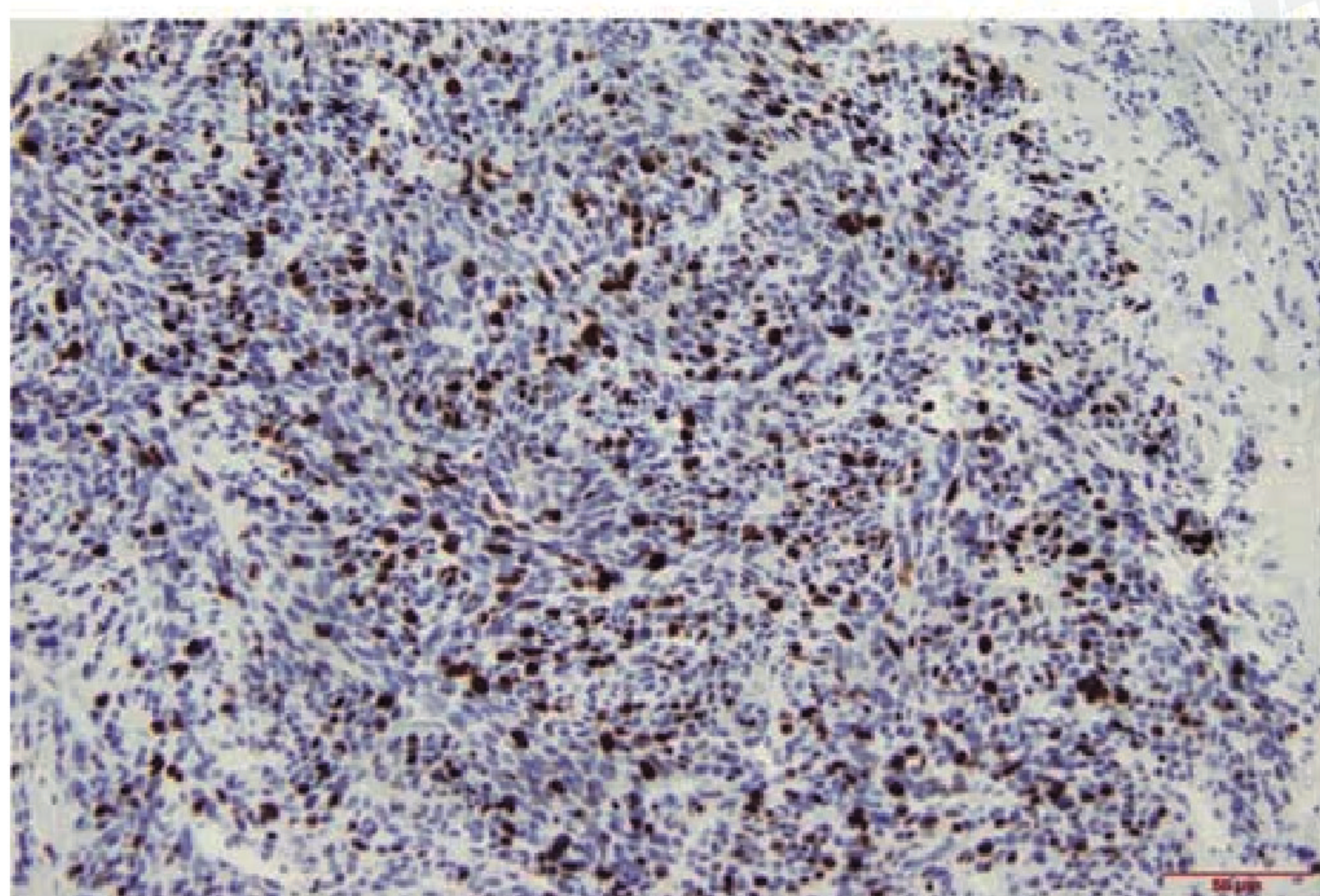
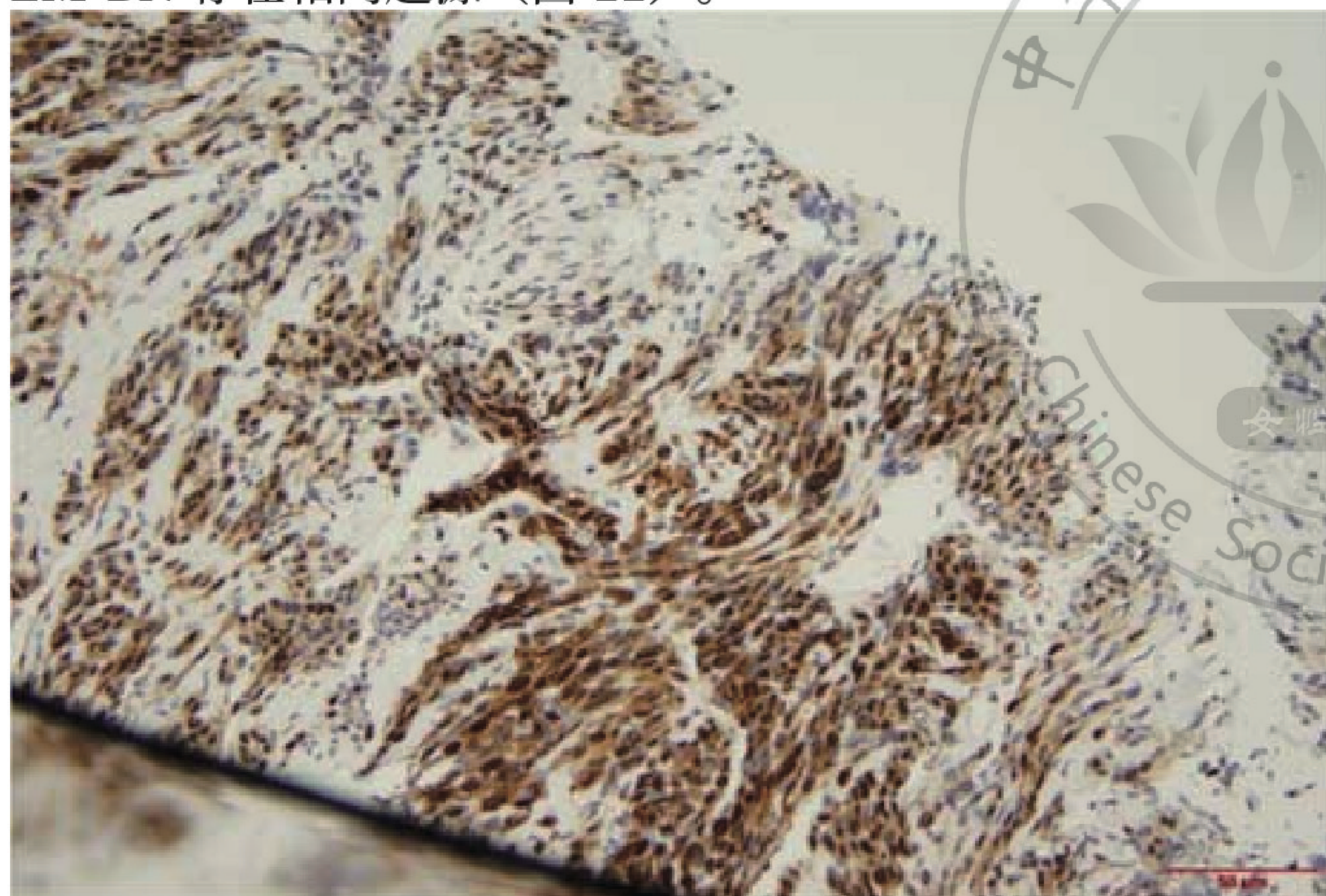
10q22.1-10q22.2qter (PTEN)、13q14.13-13q21 (RB1, 纯合子缺失)、14q14.3-14q14.3q14.3、16p11.2p11.1、16q11.2qter、17pterp13.1、19q13.32-q13.43、21pterqter 和 22q13.2 - q13.33。值得注意的是, 在 LM-BN 中发现的所有片段缺失在转移性 LMS 中全部存在 (图 11)。进一步的分析表明 LOH 区域在原发性肿瘤和转移性肿瘤中均存在, 表明转移性 LMS 与 LM-BN 存在相同起源 (图 11)。

**图10.**病例 2 平滑肌肉瘤的免疫组化。(A) 肿瘤细胞中 p16 呈弥漫性阳性。(B) 高 Ki-67 指数。(C) p53 散在阳性细胞 (野生型染色模式)。

## 讨论

LM-BN 是一种罕见的子宫平滑肌肿瘤变异型, 通常可以从普通型平滑肌瘤中识别出, 表现为不同程度的细胞丰富度、异型核的密度和分布。一些大宗研究<sup>[2-6]</sup>也提供了类似的研究结果, 发现这种肿瘤类型具有低度复发风险, 并且很少导致患者死亡。LM-BN 大体和镜下特征均不同于其他同类良性和恶性肿瘤。一般来说, 当一个肿瘤的组织学从其细胞异型性、核分裂象均被仔细评估, 同时缺乏肿瘤性坏死时, 通常可直接诊断为 LM-BN。在一些 LM-BN 可能存在令人担忧的组织学特征, 包括高密度和弥漫性核异型性、浸润性边界、非典型核分裂象和高 Ki-67 指数 (>30%)<sup>[9]</sup>。新版 WHO 肿瘤分类认为如果 LM-BN 的核分裂计数为 5~9/10HPF, 则诊断为 STUMP。一些研究表明, 在缺乏肿瘤性坏死的情况下, 核分裂计数 6~9/10HPF 的 LM-BN 与核分裂指数较低的患者相比, 其临床病程并不恶化<sup>[5,6]</sup>。然而, 在诊断困难的病例中, 分子分析可能有助于了解这组肿瘤的性质。关于基因或生物标记物, 已发表的数据显示 LM-BN 与 LMS 之间要比与平滑肌瘤间存在更多相同的分子改变, 但是它们在 LM-BN 的鉴别诊断中的价值有限<sup>[10-15]</sup>。

最近, 全基因组分子分析显示在 LM-BN 中存在高水平的基因组改变, 表明它是一种与 LMS 相似的基因组不稳定的肿瘤<sup>[7, 16, 17]</sup>。这就提出了 LM-BN 和 LMS 之间是否存在分子连接的问题。LM-BN 与 LMS 存在相关性偶有报道<sup>[7, 18]</sup>, 但尚未见 LM-BN 与 LMS 肿瘤进展之间关系的研究。Bennett 等人<sup>[7]</sup>报道了一例伴有 LM-BN 的 LMS 病例。LMS 被描述为一个游离结节, 其中包括大约 40% 的肉瘤成分, 并显示从平滑肌瘤的突然过渡。LMS 具有多形的梭形细胞、显著的核分裂活性和肿瘤坏死的特征; 而背景 LM-BN 则显示为嗜酸性胞浆内包涵体和核周晕, 缺乏活跃的有丝分裂活性和肿瘤坏死。两种肿瘤成分均有强而弥漫的 FH 表达, 但 2SC 染色阴性。Cooney 等<sup>[18]</sup>报道了一例子宫 LM-BN 复发为阴道 LMS 的病例。患者最初接受全子宫及双侧输卵管卵巢切除术, 显示子宫平滑肌肿瘤伴有散在小灶奇异形非典型细胞, 但无核分裂象或凝固性坏死, 而被诊断为伴有细胞异型性的合体性非





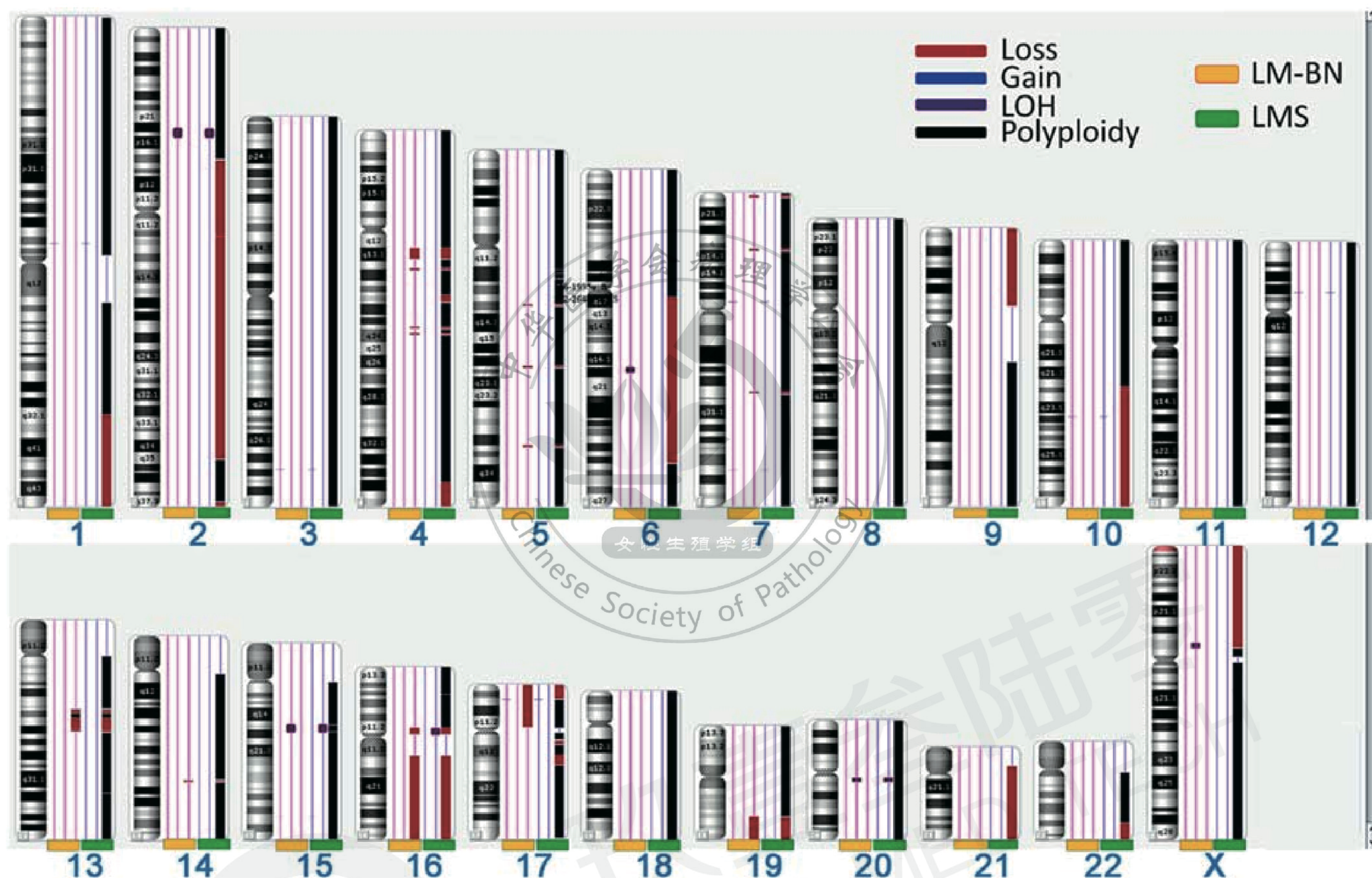


图11.病例2染色体图：获得区（蓝色）和缺失区（红色）；多倍体（黑色）和杂合性缺失（LOH）（紫色）。平滑肌肉瘤（LMS）（黄色条）和具有奇形核的平滑肌瘤（LM-BN）（绿色条）。

典型平滑肌瘤。患者22个月后出现阴道肿块，切除肿块显示富于细胞的平滑肌瘤，核分裂象7~12个/10 HPF、中度异型性，并见非典型核分裂象，诊断为LMS。事实上，这两种肿瘤类型之间组织学上的联系并不少见。许多传统的LMS在组织学上存在异质性，可表现为完全恶性特征的区域混合有平滑肌瘤样或奇形核样区域。Mittal等人<sup>[9]</sup>首次对LMS进行了全基因组拷贝数研究，他们选取几个LMS病例，对全恶性区域与良性区域分别进行CNA检测。发现这两种不同区域的CNA水平存在差异，高CNAs在恶性区域富集。这个研究提示肿瘤存在进展。但是，明确区分LM-BN与LMS，或从LM-BN进展为LMS的相关分子关系仍然未知。

本研究中，我们报告了2例按照WHO肿瘤分类标准，组织学明确诊断为LM-BN，后续进展为或与LMS相关的病例。首先，根据目前关于LM-BN的诊断标准，我们证实最初的诊断是正确的，并排除了LM-BN为LMS中一部分的可能性。在第一个病例中，患者有一个同时包含LMS和LM-BN

的大肿瘤，这两种成分之间在大体和组织学上均有明显的过渡。分子分析显示了LMS和LM-BN中存在相同的CNAs和LOH区域，而LMS中观察到更多的CNAs。在第二个病例中，患者接受了子宫肌瘤切除术切除了多个平滑肌瘤，其中一个为LM-BN。4年后，发现了肺部转移性LMS。与第一个病例相似，分子分析表明LMS除了包含其他染色体畸变外，还包含与最初的LM-BN相同的染色体丢失和LOH区域。这两个病例的分子发现支持LM-BN与LMS之间的共同起源和关系。

我们的发现提出了是否所有LM-BN都是平滑肌瘤的良性变异的问题。考虑到只有少数肿瘤才可能出现肿瘤进展的风险，因此问题在于如何仅仅根据组织学特征作出明确的诊断。LM-BN在组织学上具有异质性，表现为具有不同程度的细胞多样性、异型性、核分裂数和非典型核分裂数<sup>[4-7]</sup>，以及不同的p16、p53、ER、PR等生物标志物的免疫组化染色模式<sup>[11]</sup>。Bell等人在1994年所做的最有价值的分析提示我们肿瘤在组织学水平上表现的复杂性。他们率先对非典型平滑肌瘤或



LM-BN 的临床和组织学特征进行了深入分析。他们研究了多种子宫平滑肌肿瘤，并将其中 56 例归类为“伴有低度复发风险的非典型平滑肌瘤”。在这些病例中，89% (50/56) 的病例表现为中或高密度的肿瘤细胞，没有病例存在凝固性坏死，但是其中 3 例存在透明样坏死。45% (25/56) 的病例表现为中等密度的核异型性，55% (31/56) 的病例表现为高密度的核异型性。当分析有丝分裂指数时，发现 21% (12/56) 的病例核分裂象 1-5 个/10HPF，61% (34/56) 的病例核分裂象 6-9 个/10HPF。他们认为这组肿瘤可能代表了一种新的中间级别的平滑肌肿瘤，将其归类为“具有低度复发风险的非典型平滑肌瘤<sup>[2]</sup>”。

目前已经有许多关于 LM-BN 的临床预后研究，虽然局部复发率一般较低 (0%-7%)，但罕见肿瘤进展的病例报道 (表 1)。在一项这种变异平滑肌瘤的系列研究中，Ly 和同事们描述了 51 例子宫非典型平滑肌瘤，其中 4 例患者复发。34 例接受子宫切除术的患者中有一例出现腹膜后复发，17 例初次行子宫肌瘤剔除术的患者中，有 3 例在后续的子宫或肌瘤切除术中发现有残留的非典型平滑肌瘤<sup>[4]</sup>。在另一项 24 例奇异型平滑肌瘤的研究中，Downes 等<sup>[3]</sup>并未发现任何复发病例 (平均随访 11.2 年)，在一项 59 例 LM-BN 的研究中，Croce 等<sup>[5]</sup>也没有发现复发的证据。Kefeli 和同事们在 30 例 LM-BN 患者中发现了 1 例患者在子宫切除 67 个月后出现了椎骨旁平滑肌肿瘤。椎骨旁肿瘤的镜下和免疫组化结果与患者原发的 LM-BN 不同，因此并不认为是复发<sup>[22]</sup>。一项 67 例 LMS 的回顾性研究发现 18 个病例被重新归类为非典型平滑肌瘤。在这些病例中，17% (3/18 例) 出现复发并导致死亡<sup>[20]</sup>。在以上这些研究中，没有发现复发为 LMS 的病例。当然也有 LMS 源自于良

性平滑肌瘤<sup>[21, 23, 24]</sup>，或一些罕见的 LMS 可能源自于非典型平滑肌瘤 /LM-BN 的个案报告<sup>[7, 18]</sup>。

组织学评估仍然是诊断 LM-BN 的关键方法<sup>[2]</sup>。根据现有数据，富于细胞和弥漫性核异型的 LM-BN 与复发相关，并且在年轻患者中经常被归类为恶性潜能未定的平滑肌肿瘤<sup>[25, 26]</sup>。对于较大的 LM-BN 肿瘤进行广泛取材可能有助于识别更糟糕的组织学特征，从而有助于病例的管理。目前，尚无可靠的生物标志物可以将 LM-BN 从 LMS 或其他具有诊断挑战性的病例中明确区分出来。分子研究表明，LM-BN 可能存在一些在 LMS 中常见的分子变化<sup>[17, 27]</sup>。LMS 的特征是基因组的不稳定性——这是普遍存在的，似乎是随机的核型异常<sup>[28, 29]</sup>，广泛的 CNAs 是该肿瘤类型的特征<sup>[28, 30-33]</sup>。

由于许多患者是育龄期患者，目前的建议是，LM-BN 应以保守的方式管理，适当的随访，特别是对于肿物体积大、细胞密度高、弥漫性核异型性的肿瘤需要进行随访<sup>[5, 22]</sup>。影像学检查应至少每年进行一次；盆腔超声、CT 或 MRI 可用于发现任何新发病变。对于复发性 LM-BN，子宫切除术是已完成生育妇女的治疗选择。对于那些希望保留生育功能的患者，已有子宫肌瘤切除术后成功怀孕的报道，但患者应被告知有复发的可能性，同时需要密切随访及影像学检查。

总之，我们从组织学和基因组学方面研究了 2 例与 LMS 发展相关的 LM-BN 病例。尽管这种病例在临床工作中非常罕见或不常见，但 LM-BN 和 LMS 之间的组织学和基因组关系为 LMS 的肿瘤发生研究提供了一条途径。另外，分子研究对于我们了解 LMS 这种女性生殖系统致命性疾病的常见原因是非常必要的。

**表1. 复发性 LM-BM 或与 LMS 相关的已报道病例总结**

作者	病例数 (n)	最初诊断	主要发现及与 LMS 的关系
Bell 等 (2)	46	非典型平滑肌瘤伴有低度复发风险	1/46 病例复发，复发患者随访 60 个月时为 AWD
Downes and Hart (3)	24	具有奇异核的平滑肌瘤	平均随访 11.2 年，无复发
Guinoli 等 (20)	67	平滑肌肉瘤	18 例根据目前分类标准重新分类为非典型平滑肌瘤，3/18 例复发并导致死亡 (首次诊断后 6-11 年复发)
Ly 等 (4)	51	非典型平滑肌瘤	1/34 例在接受子宫切除术后 87.5 个月时腹膜后复发非典型平滑肌瘤；3/17 例接受子宫肌瘤切除术后在随后的子宫切除术/子宫肌瘤切除术中残留非典型平滑肌瘤
Bharambe 等 (21)	1	起源于子宫平滑肌瘤的平滑肌肉瘤	平滑肌肉瘤 SMA 阳性，低 Ki-67 指数，患者失访



Croce 等 (5)	59	具有奇异核的平滑肌瘤	42 例接受子宫切除术, 17 例接受子宫肌瘤剔除术; 无复发证据【随访范围 1-13 年 (平均 6 年)】
Cooney 等 (18)	1	非典型合体型平滑肌瘤	22 个月时阴道复发平滑肌肉瘤
Ubango 等 (6)	60	非典型平滑肌瘤的两种变异亚型	3/43 的病例出现局部复发
Bennett 等 (7)	31	LM-BN 其中一例 LM-BN 与 LMS 相关	FH/2SC 表达异常 17 例, FH/2SC 正常表达 14 例, 其中包括 1 例具有奇异核的平滑肌瘤内存在平滑肌肉瘤
Kefeli 等 (22)	30	LM-BN	1 例子宫切除术后 67 个月椎骨旁复发平滑肌肿瘤, 但镜下和免疫组化结果与既往子宫肿瘤不同
Vaz260 等 (23)	1	伴有透明变性的富于细胞性平滑肌瘤	6 个月时复发, 出现高级别平滑肌肉瘤, 接受化疗和放疗, 随后行全子宫切除术和输卵管卵巢切除术, 无病变残留, 第 490 天出现腹部复发
Ghorbani 等 (24)	2	起源于子宫平滑肌瘤的平滑肌肉瘤	病例 1: P16 和 P53 阳性, 高 Ki-67 仅出现于平滑肌肉瘤区域; 病例 2: P16 阳性, 高 Ki-67 仅出现于平滑肌肉瘤区域, P53 阴性

## 参考文献

- Kelly HA, Cullen TS. *Myomata of the Uterus*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company: Saunders; 1909.
- Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:535-58.
- Downes KA, Hart WR. Bizarre leiomyomas of the uterus: a comprehensive pathologic study of 24 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1261-70.
- Ly A, Mills AM, McKenney JK, et al. Atypical leiomyomas of the uterus: a clinicopathologic study of 51 cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37:643-9.
- Croce S, Young RH, Oliva E. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei: a clinicopathologic study of 59 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1330-9.
- Ubago JM, Zhang Q, Kim JJ, et al. Two subtypes of atypical leiomyoma: clinical, histologic, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2016;40:923-33.
- Bennett JA, Weigelt B, Chiang S, et al. Leiomyoma with bizarre nuclei: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of 31 cases. *Mod Pathol* 2017;30:1476-88.
- Mas A, Alonso R, Garrido-Gomez T, et al. The differential diagnoses of uterine leiomyomas and leiomyosarcomas using DNA and RNA sequencing. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:
- Ip PPC, Tse KY, Tam KF. Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy. *Adv Anatomic Pathol* 2010;17:91-112.
- Mills AM, Ly A, Balzer BL, et al. Cell cycle regulatory markers in uterine atypical leiomyoma and leiomyosarcoma: immuno-histochemical study of 68 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2013;37:634-42.
- Zhang Q, Kanis MJ, Ubago J, et al. The selected biomarker analysis in 5 types of uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol* 2018;76:17-27.
- Gokaslan H, Turkeri L, Kavak ZN, et al. Differential diagnosis of smooth muscle tumors utilizing p53, pTEN and Ki-67 expression with estrogen and progesterone receptors. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:36-40.
- Perot G, Croce S, Ribeiro A, et al. MED12 alterations in both human benign and malignant uterine soft tissue tumors. *PLoS One* 2012;7:e40015.
- Makinen N, Vahteristo P, Kampjarvi K, et al. MED12 exon 2 mutations in histopathological uterine leiomyoma variants. *Eur J Hum Genet* 2013;21:1300-3.



15. Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, et al. Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry outperforms gene sequencing. *Mod Pathol* 2012;25:699–708.
16. Gao T, Finkelman BS, Ban Y, et al. Integrated histologic and molecular analysis of uterine leiomyosarcoma and 2 benign variants with nuclear atypia. *Cancer Sci J Surg Pathol* 2009;33:992–1005.
17. 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.
18. Cooney EJ, Borowsky M, Flynn C. Case report: atypical, “symplastic” leiomyoma recurring as leiomyosarcoma in the vagina. *Gynecol Oncol Rep* 2015;14:4–5.
19. Mittal KR, Chen F, Wei JJ, et al. Molecular and immunohistochemical evidence for the origin of uterine leiomyosarcomas from associated leiomyoma and symplastic leiomyoma-like areas. *Mod Pathol* 2009;22:1303–11.
20. Giuntoli RL, 2nd, Gostout BS, DiMarco CS, et al. Diagnostic criteria for uterine smooth muscle tumors: leiomyoma variants associated with malignant behavior. *J Reprod Med* 2007;52:1001–10.
21. Bharambe BM, Deshpande KA, Surase SG, et al. Malignant transformation of leiomyoma of uterus to leiomyosarcoma with metastasis to ovary. *J Obstet Gynaecol India* 2014;64:68–9.
22. Kefeli M, Caliskan S, Kurtoglu E, et al. Leiomyoma with bizarre nuclei: clinical and pathologic features of 30 patients. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:379–87.
23. Vaz JA, Katebi Kashi P, Movahedi-Lankarani S, et al. Sixteen year-old with leiomyosarcoma in a prior benign myomectomy site. *Gynecol Oncol Rep* 2019;29:126–9.
24. Ghorbani H, Ranaee M, Vosough Z. Two rare cases of uterine leiomyosarcomas originating from submucosal leiomyomas proved by their immunohistochemistry profiles. *Int J Fertil Steril* 2020;14:256–9.
25. Ip PP, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:992–1005.
26. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, et al. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2009;113:324–6.
27. 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.
28. Lazar AJ, McLellan MD, Bailey MH, et al. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell* 2017;171:950–65.
29. Salawu A, Ul-Hassan A, Hammond D, et al. High quality genomic copy number data from archival formalin-fixed paraffin-embedded leiomyosarcoma: optimisation of universal linkage system labelling. *PLoS One* 2012;7:e50415.
30. Hemming ML, Klega KS, Rhoades J, et al. Detection of circulating tumor DNA in patients with leiomyosarcoma with progressive disease. *JCO Precis Oncol* 2019;2019:1–11.
31. Chudasama P, Mughal SS, Sanders MA, et al. Integrative genomic and transcriptomic analysis of leiomyosarcoma. *Nat Commun* 2018;9:144.
32. Cuppens T, Moisse M, Depreeuw J, et al. Integrated genome analysis of uterine leiomyosarcoma to identify novel driver genes and targetable pathways. *Int J Cancer* 2018;142:1230–43.
33. Silveira SM, Villacis RA, Marchi FA, et al. Genomic signatures predict poor outcome in undifferentiated pleomorphic sarcomas and leiomyosarcomas. *PLoS One* 2013;8:e67643.

(刘易欣 翻译 马毓梅 审校)