论著·临床研究　　doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.22.020

不能确定恶性潜能的子宫平滑肌肿瘤临床病理分析

罗巧明[1]，邵少慰[1]，梁少姬[1]，郑　芳[2]
（广东省肇庆市第二人民医院：1.病理科；2.妇科　526060）

［摘要］ **目的**　探讨不能确定恶性潜能的子宫平滑肌肿瘤（STUMP）的临床病理学特征、诊断及预后。**方法**　分析 8 例 STUMP 的临床病理学特征，并对患者进行随访及复习相关文献。**结果**　8 例 STUMP 患者肿瘤直径为 5.5～11.0 cm，镜下肿瘤细胞梭形，核分裂象（2～10）个/10HPF。3 例可见凝固性坏死，细胞核无或轻度不典型性；5 例细胞核弥漫性中到重度不典型性，未见凝固性坏死。8 例 p16 呈局灶阳性、PR 呈弥漫强阳性，1 例 p53 弥漫强阳性。随访均无复发或转移。**结论**　STUMP 的组织病理学介于平滑肌瘤与平滑肌肉瘤之间，免疫组织化学对其辅助诊断或预后评估可能有帮助，STUMP 具有复发或转移风险，需密切随访。

［关键词］ 子宫肿瘤；诊断；预后；不能确定恶性潜能的平滑肌肿瘤
［中图分类号］ R365　　［文献标识码］ A　　［文章编号］ 1671-8348(2016)22-3081-02

The clinical pathological analysis of uterine smooth muscle tumors with uncertain malignant potential

Luo Qiaoming[1], *Shao Shaowei*[1], *Liang Shaoji*[1], *Zheng Fang*[2]
(1. *Department of Pathology*; 2. *Department of Gynaecology*, *Zhaoqing Second People's Hospital*, *Zhaoqing*, *Guangdong* 526060, *China*)

［**Abstract**］ **Objective**　To investigate the clinicopathological features, diagnosis and prognosis of uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP). **Methods**　Eight cases of STUMP were analyzed. Follow-up was performed and reviewed the literature. **Results**　The sizes of the tumor were 5.5 cm to 11.0 cm. Light microscopy showed all the tumor cell were spindle , with mitotic counts of 2 to 10 mitotic figures/10 high-power fields. 3 cases have tumor cell necrosis, with no more than mild cytologic atypia. 5 cases had no tumor cell necrosis, with diffuse moderate-to-severe atypia. All tumors had focal staining for p16 and diffuse staining for PR. 1 tumor had diffuse immunoreactivity for p53. Follow-up records demonstrated no recurrence or metastasis. **Conclusion**　STUMP is a tumor between the leiomyoma and leiomyosarcoma, immunohistochemistry may be helpful in the diagnosis and prognosis of the patients. STUMP has the risk of recurrence or metastasis, need to be closely followed up.

［**Key words**］ uterine neoplasms; diagnosis; prognosis; smooth muscle tumors of uncertain malignant potential

多数子宫平滑肌肿瘤诊断并不困难，根据组织形态学特征可明确诊断为良性（平滑肌瘤）或恶性（平滑肌肉瘤）。但有少数子宫平滑肌肿瘤按照普遍应用的标准不能肯定诊断为良性或恶性，被称为不能确定恶性潜能的子宫平滑肌肿瘤（STUMP）。这些肿瘤有时给诊断造成困难，而且其生物学行为难以预测，容易造成医疗纠纷。本文总结 8 例 STUMP，并复习相关文献，就其诊断及预后进行讨论，以提高对该肿瘤的认识。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集肇庆市第二人民医院病理诊断为 STUMP 的患者 8 例，年龄 29～50 岁，中位年龄 41 岁，均未绝经。4 例临床症状为月经量增多，或伴不规则阴道流血、下腹坠胀、经期延长；1 例出现下腹部包块；1 例下腹坠胀，伴尿频、尿急；2 例经体检发现，无临床症状。彩色 B 超检查均为子宫肌瘤。所有患者均经手术切除，其中 6 例为全子宫切除，2 例为单纯肿瘤剔除。8 例均无激素及子宫动脉栓塞治疗史。

1.2　方法　手术标本均经 10％中性甲醛溶液固定，常规脱水，石蜡包埋，切片，HE 染色，光镜观察，并做免疫组织化学染色。免疫组织化学采用 EnVision 法，染色步骤按试剂盒说明书进行，所用抗体为 p16、p53、PR、Ki-67，均为即用型。抗体及 EnVision 试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

2　结　　果

2.1　眼观　肿瘤位于子宫体肌壁间 7 例、子宫体浆膜下 1 例，4 例为孤立性肿瘤。8 例肿瘤直径为 5.5～11.0 cm，切面灰白色、灰黄色（典型病例见图 1），质地韧或细腻，7 例肿瘤边界清楚，1 例局部边界模糊、不规则。

2.2　镜检　肿瘤细胞梭形，细胞丰富，呈束状、编织状排列（图 2A）。3 例可见凝固性坏死（图 2B），细胞核无或轻度不典型性，核分裂象（2～9）个/10HPF；5 例细胞核弥漫性中到重度不典型性（图 2C），未见凝固性坏死，核分裂象（3～10）个/10HPF，其中 1 例局部边界呈浸润性生长。

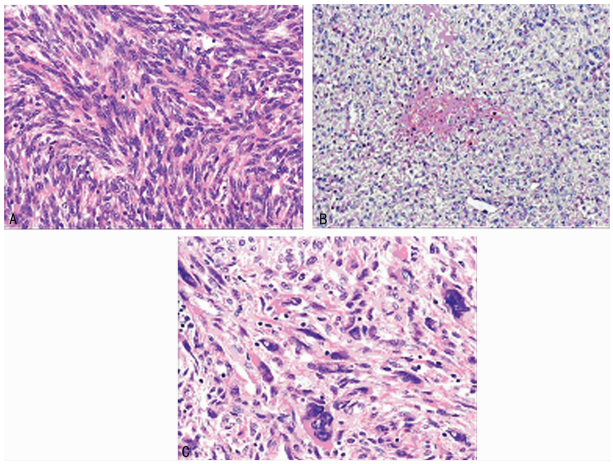
图 1　典型病例肿瘤肉眼观察

2.3　免疫组织化学　8 例 p16 抗体局灶阳性（图 3A）、PR 弥漫强阳性（100％）。1 例 p53 弥漫强阳性（图 3B），1 例局灶阳

作者简介：罗巧明（1976－），副主任医师，本科，主要从事肿瘤病理学研究。

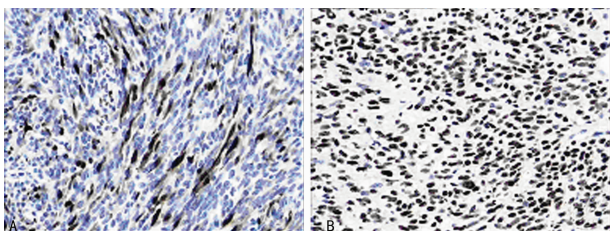
性，6 例阴性。Ki-67 增殖指数在 5%～10% 的 5 例，<5% 3 例，平均增殖指数为 5.8%。

2.4 随访 术后随访 6～48 个月，无复发或转移病例。



A：肿瘤细胞梭形，细胞丰富；B：局灶可见凝固性坏死；C：肿瘤细胞中到重度不典型性。

图 2 典型病例镜检（HE 染色×200）



A：部分肿瘤细胞 p16 阳性；B：肿瘤细胞 p53 阳性，与图 1 为同一病例。

图 3 免疫组织化学检测（EnVision 法×200）

3 讨 论

STUMP 无特异性临床表现及大体所见，主要依据组织病理学进行诊断，包括是否存在凝固性坏死、核分裂象的多少及是否有细胞不典型性。目前 STUMP 诊断尚无完全统一的组织学标准，本组诊断参照第九版《外科病理学》梭形细胞分化的 STUMP 诊断标准：(1)有凝固性坏死，核分裂象小于或等于 10 个/10 HPF，无到轻度细胞不典型性；(2)无凝固性坏死，核分裂象大于 10 个/10 HPF，局灶性细胞中到重度不典型性；(3)无凝固性坏死，核分裂象小于或等于 10 个/10 HPF，弥漫性细胞中到重度不典型性。对凝固性坏死、核分裂象及细胞不典型性的正确评估是组织学诊断的难点，尤其是对凝固性坏死的判断并非易事。坏死是一个动态过程，早期病变可能难以分类，特别是凝固性坏死与玻璃样坏死的鉴别，前者的特点是存活与坏死之间截然分开，可见“鬼影”细胞，不累及血管。其次，凝固性坏死还要与妊娠或外源性激素引起子宫平滑肌瘤的出血（“卒中”平滑肌瘤）鉴别。另外，病理医师还要知道子宫平滑肌瘤的医源性改变的知识，包括使用促性腺激素释放激素（GnRH）及双侧子宫动脉栓塞治疗子宫平滑肌瘤也能导致凝固性坏死，诊断时需要结合临床病史综合判断。判断核分裂象时，应详细地审查核分裂记数的有效性和可重复性，在肿瘤最活跃部位分析，必须是明确的核分裂，要与核固缩、核碎屑及凋亡细胞鉴别。对瘤细胞不典型性的评估，建议在 10 倍物镜下观察，并与周围平滑肌细胞比较。本组 8 例均符合上述诊断标准。

STUMP 的预后难以预测，与子宫平滑肌肉瘤相比，其复发率低，复发后有的仍然是 STUMP，但也可能发展为平滑肌肉瘤。Bell 等[1]提出核分裂象指数、细胞不典型性的程度和有无凝固性坏死作为预示生物学行为的指标，认为凝固性坏死是预测平滑肌肿瘤预后的最重要因素。沈丹华等[2]报道 2 例 STUMP 均可见凝固性坏死，细胞轻度异型或异型性不明显，核分裂象小于 10 个/10HPF，2 例均于术后 1～2 年复发，从病理形态学上看，复发后的肿瘤 1 例为平滑肌肉瘤，1 例仍为 STUMP。牛多山等[3]报道 2 例存在灶性凝固性坏死 STUMP，2 例肿瘤细胞均无异型性，且核分裂象（0～1）个/10HPF，其中 1 例术后 6 个月出现腹壁转移，转移后组织形态学与原发灶相似。本组 3 例有凝固性坏死，其中 2 例分别随访 12、27 个月，均未见复发或转移，另 1 例仍处于随访中，情况良好。Ip 等[4]报道 16 例 STUMP，随访 21～192 个月，其中 2 例分别于 15、51 个月后复发，这 2 例瘤细胞中到重度异型性，核分裂象分别为 4、5 个/10HPF，均无凝固性坏死。本组 5 例瘤细胞中到重度异型性，核分裂象（3～10）个/10HPF，无凝固性坏死，随访 20～48 个月，均未见复发。有学者总结 88 例核分裂象（5～20）个/10HPF、无凝固性坏死及无或轻度细胞异性的肿瘤，临床表现均呈良性，随访 24～206 个月未见复发或转移[1]。可见，STUMP 的形态学表现与预后并不一致。另外，患者已绝经、肿瘤直径大于 5 cm、肿瘤边缘浸润或血管浸润，均提示可能预后不良。所以，对 STUMP 预后的评估应多方面综合考虑。

生物学标志物在 STUMP 的辅助诊断或预后评估可能有帮助，常用的标记物有 p16、p53、PR、Ki-67。p16 是一种重要的抑癌基因，对 Rb 基因控制的细胞增殖周期中起负调节作用。文献报道 p16 在 STUMP 与平滑肌肉瘤的鉴别诊断作用不一致。O′Neill 等[5]研究显示，p16 在 STUMP 与平滑肌肉瘤的阳性表达差异有统计学意义，而 Chen 等[6]研究结果显示 p16 在上述二者的表达差异无统计学意义。有学者报道 16 例 STUMP 标记 p16，6 例局灶阳性病例无复发，而 2 例弥漫强阳性病例复发，认为 p16 弥漫强阳性提示预后不良[4]。本组 8 例 STUMP 均呈局灶阳性，未见复发。p53 是一种抑癌基因，大部分研究结果显示 p53 在 STUMP 的阳性表达明显低于平滑肌肉瘤[5,7-8]，可作为 STUMP 与平滑肌肉瘤的鉴别诊断标记物。Ip 等[4]报道 16 例 STUMP 标记 p53，6 例局灶阳性病例未见复发，而 2 例弥漫阳性病例复发，认为 p53 弥漫阳性提示预后不良。本组 1 例 p53 弥漫强阳性，1 例局灶阳性，分别随访 20、24 个月均未见复发。平滑肌瘤是激素敏感性肿瘤，几乎所有平滑肌瘤均不同程度表达 PR，而平滑肌肉瘤则存在一定程度缺失。Mittal 等[8]报道 PR 在 STUMP、平滑肌肉瘤和富于细胞平滑肌瘤的阳性率分别为 100%（7/7）、16.7%（2/12）及 93.3%（14/15）。Petrovic 等[9]研究显示，PR 在 STUMP、平滑肌肉瘤和平滑肌瘤的阳性率分别为 100%（18/18）、41.2%（7/17）及 100%（16/16）。本组 STUMP 的 PR 阳性率为 100%（8/8），与文献报道相符。结果显示，PR 在鉴别 STUMP 与平滑肌肉瘤有一定帮助，但在区分 STUMP 与平滑肌瘤的作用不大。Ki-67 用于判断细胞的增殖活性，增殖指数高，可提示肿瘤生长活跃。文献报道 Ki-67 在 STUMP 的平均增殖指数为 5.7% 及 7.5%，远低于平滑肌肉瘤的 45.4% 及 49.5%[5,8]。本组 8 例 STUMP 的 Ki-67 增殖指数平均为 5.8%，与文献报道的相接近。STUMP 比平滑肌肉瘤的 Ki-67 增殖指数明显偏低，所以认为 Ki-67 在鉴别 STUMP 与平滑肌肉瘤可能有一定帮助。

STUMP 的治疗主要取决于首次手术方案，如果首次手术为单纯肿瘤切除，患者无保留生育能力要求（下转第 3085 页）

南、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸钾、哌拉西林，均为 β-内酰胺抗生素，Mawatari 等[17]报道 1 例曾到中国、缅甸、印度的旅游期间出现发热、腹泻、呕吐症状的日本旅游者系产超广谱 β-内酰胺酶甲型副伤寒沙门菌感染，因此需要提高警惕。

综上所述，本组副伤寒甲患者或来自于流行区疑诊本病的急性感染性发热患者，推荐首选喹诺酮类，必要时联合头孢曲松等三代头孢菌素，根据治疗效果及药敏结果调整抗菌药物治疗。

参考文献

[1] 刘思瑛，韦彤，刘友仪. 重庆地区伤寒、副伤寒 84 例临床分析[J]. 重庆医药，1986，15(6)：22-23.

[2] 李杰，肖燕，樊粉霞. 利用双重 TaqMan 荧光定量聚合酶链反应技术鉴别诊断粪便标本中的伤寒和甲型副伤寒沙门菌[J]. 疾病监测，2014，29(4)：310-315.

[3] 杨进，周凌云，秦卫文. 甲型副伤寒携带者脂多糖血清学抗体滴度调查[J]. 应用预防医学，2014，20(6)：5-8.

[4] 秦波，郭树华. 副伤寒甲并发肺炎及多发性脾脓肿 1 例[J]. 重庆医科大学学报，2003，28(2)：243.

[5] Jeans AR. Salmonella Paratyphi A liver abscess--secondary infection of an amoebic liver abscess [J]. Travel Med Infect Dis，2007，5(2)：144-146.

[6] 汪志强，乔东升. 甲型副伤寒并发阑尾穿孔 1 例报道[J]. 医学信息(中旬刊)，2011，181(7)：3026-3027.

[7] 李杰芬，陈静宜. 乳腺囊肿脓液中检出一株甲型副伤寒沙门菌 1 例[J]. 实用医技杂志，2014，21(8)：920.

[8] Sheng B，Ho WS，Lau KK，et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis complicating Salmonella Paratyphi A infection[J]. J Neurol Sci，2011，302(1/2)：108-111.

[9] 陈希莲，朱德全，季海生. 甲型副伤寒沙门菌超广谱 β-内酰胺酶和喹诺酮类耐药基因检测[J]. 中华医院感染学杂志，2010，20(18)：2749-2751.

[10] 麦浩，杨进，李秀芯. 广西桂林市 1999～2008 年甲型副伤寒病带菌者菌株的耐药性分析[J]. 微生物学免疫学进展，2014，42(1)：40-43.

[11] 杨艳秋，陈艳华，袁帅. 伤寒沙门菌与甲型副伤寒沙门菌的药敏结果对比分析[J]. 国际检验医学杂志，2015，36(23)：3492-3493.

[12] Dutta S，Das S，Mitra U，et al. Antimicrobial resistance，virulence profiles and molecular subtypes of salmonella enterica serovars typhi and paratyphi a blood isolates from kolkata，india during 2009-2013 [J]. PLoS One，2014，9(8)：e101347.

[13] Meltzer E，Stienlauf S，Leshem E. A large outbreak of Salmonella Paratyphi A infection among israeli travelers to Nepal[J]. Clin Infect Dis，2014，58(3)：359-364.

[14] Wu WY，Hui W，Jian L，et al. Genetic Diversity of Salmonella enteric serovar Typhi and Paratyphi in Shenzhen，China from 2002 through 2007[J]. BMC Microbiol，2010，10(1)：32-38.

[15] Baucheron S，Monchaux I，Le Hello S，et al. Lack of efflux mediated quinolone resistance in Salmonella enterica serovars Typhi and Paratyphi A[J]. Front Microbiol，2014，5：12.

[16] 刘斌，殷水泽，马世武. 昆明市一起甲型副伤寒流行的临床分析[J]. 西南国防医药，2011，21(3)：288-290.

[17] Mawatari M，Kato Y，Hayakawa K，et al. Salmonella enterica serotype Paratyphi A carrying CTX-M-15 type extended-spectrum beta-lactamase isolated from a Japanese traveller returning from India，Japan，July 2013[J]. Euro Surveill，2013，18(46)：1-3.

(收稿日期：2016-02-09 修回日期：2016-03-16)

(上接第 3082 页)

的，则采取全子宫切除。由于辅助化疗和放疗对于平滑肌肉瘤患者生存期的影响不大，因此，对于 STUMP 当前不用辅助治疗。同时要让患者了解本病的相关知识并定期随访，以便及时发现可能发生的复发并迅速给予处理。

参考文献

[1] Bell SW，Kempson RL，Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases[J]. Am J Surg Pathol，1994，18(6)：535-558.

[2] 沈丹华，鲍冬梅. 不能确定恶性潜能的子宫平滑肌肿瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志，2008，15(5)：408-411.

[3] 牛多山，杨杰，姚丰，等. 不能确定恶性潜能的子宫平滑肌肿瘤 2 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志，2014，30(12)：1412-1413.

[4] Ip JJ，Cheung AN，Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP)：a clinicopathologic analysis of 16 cases [J]. Am J Surg Pathol，2009，33(7)：992-1005.

[5] 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[J]. Histopathology，2007，50(7)：851-858.

[6] Chen L，Yang B. Immunohistochemical analysis of p16，p53，and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors[J]. Int J Gynecol Pathol，2008，27(3)：326-332.

[7] Niemann TH，Raab SS，Lenel JC，et al. p53 protein overexpression in smooth muscle tumors of the uterus[J]. Hum Pathol，1995，26(4)：375-379.

[8] Mittal K，Demopoulos RI. MIB-1(Ki-67)，p53，estrogen receptor，and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors[J]. Hum Pathol，2001，32(9)：984-987.

[9] Petrovic D，Babic D，Forko JI，et al. Expression of Ki-67，p53 and progesterone receptors in uterine smooth muscle tumors. Diagnostic value[J]. Coll Antropol，2010，34(1)：93-97.

(收稿日期：2016-03-25 修回日期：2016-05-13)