

• 案例分析 •

恶性潜能未定的子宫平滑肌瘤行子宫切除术后复发 为盆腔平滑肌肉瘤 1 例报道*

周静雅, 向宇恒, 韩 庆[△]

(三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院, 湖北 宜昌 443000)

[摘 要] 子宫平滑肌肉瘤是较为罕见的女性生殖道恶性肿瘤, 预后差, 易被误诊为良性子宫肌瘤治疗而被误治。恶性潜能未定的子宫平滑肌瘤是一类组织学上不能明确诊断为良、恶性的特殊类型, 首选手术治疗, 而手术方式的选择现无确切定论, 放、化疗对减少其术后复发的疗效欠佳。该院收治恶性潜能未定的子宫平滑肌瘤行全子宫切除术后复发为平滑肌肉瘤患者 1 例, 总结其的临床资料, 以期为该病的诊治提供参考依据。

[关键词] 子宫平滑肌肿瘤; 恶性潜能未定的子宫平滑肌瘤; 平滑肌肉瘤; 病例报告

DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 14. 036

中图法分类号:R737. 3

文章编号:1009-5519(2023)14-2503-03

文献标识码:B

恶性潜能未定的子宫平滑肌瘤(STUMP)是一类组织学不能确诊良、恶性的特殊类型子宫平滑肌瘤。此概念由 KEMPSON 于 1973 年首次提出, 其诊断标准及治疗规范尚未达成共识^[1-3]。其临床过程多为良性, 但有发展为平滑肌肉瘤(LMS)的可能性。哪些组织学特征或标志物可预测 STUMP 的复发风险及进展为恶性肿瘤的风险仍存在争议^[4-5]。因其发病率低, 国内外文献报道较少见。本院收治 STUMP 行全子宫切除术后复发为 LMS 患者 1 例, 总结其临床资料, 并结合文献复习该病的病理学特点及复发情况, 旨在为该病的诊治提供参考依据。

1 临床资料

患者, 女, 60 岁, 53 岁绝经, 孕 5 产 1, 自然分娩 1, 人工流产 4。因右下腹痛 5 d, 发现盆腔包块 2 d 于 2020 年 5 月 14 日收入院。2018 年 9 月因子宫平滑肌瘤在外院行经腹全子宫联合双附件切除术, 术后病理检查提示子宫平滑肌瘤, 细胞丰富, 部分细胞疑有上皮样改变, 细胞轻-中度异型, 核分裂像可见, 倾向于恶性潜能未定的平滑肌瘤。术后未定期复查。入院时查体: 生命体征平稳, 心、肺未见异常, 腹稍膨隆, 全腹柔软, 移动性浊音阴性。妇科检查: 外阴老年型, 阴道残端愈合可, 可触及盆腔偏右侧一类圆形包块, 质硬, 活动度差, 轻压痛, 反跳痛可疑。查血、尿、大便常规, 肝、肾功能及凝血指标均无异常; 肿瘤标志物检查: 人附睾蛋白 4 50.1 pmol/L, 鳞状细胞癌相关抗原 1.7 ng/mL。盆腔彩色多普勒超声: 盆腔偏右侧可见范围为 10.6 cm×7.1 cm 低回声光团, 边界清, 周边可见多个低回声光团, 呈串样, 内回声不均, 较大者为 4.6 cm×3.8 cm, 其内可见点状彩流信号。见图

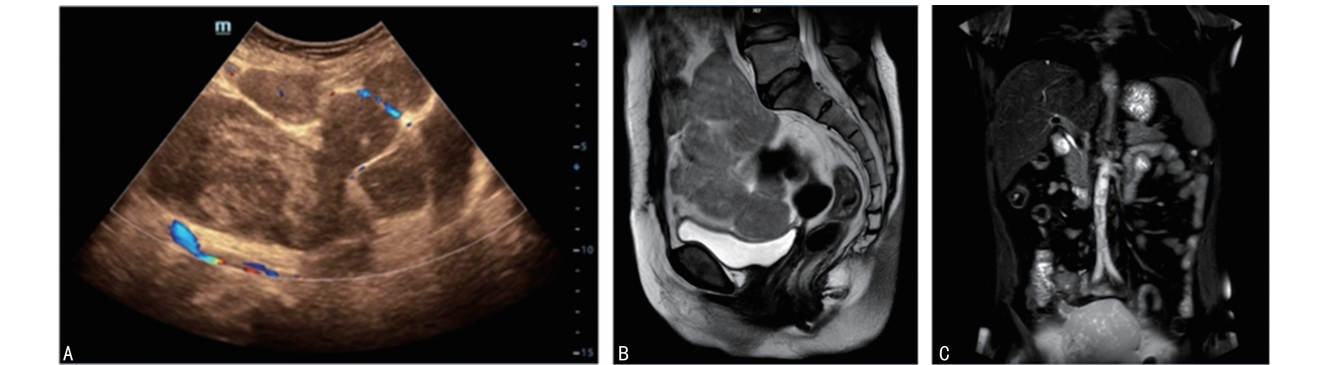
1A。盆腔磁共振成像: 子宫及附件切除术后复查, 盆腔及右下腹内见多发结节状、团块状长 T1 稍长 T2 信号, 边界清楚, 较大者为 7.1 cm×9.1 cm×11 cm。结合病史考虑盆腔及右下腹多发平滑肌瘤, 较大者变性, 静脉内平滑肌瘤病, 见图 1B。下腔静脉静脉血管成像(CE-MRV): 下腔静脉自肝门至双侧髂总静脉水平管腔无明显扩张, 内未见明显充盈缺损, 扫及盆腔内条片状稍长 T2 信号影, 胆囊内见结节状短 T2 信号影, 结论: (1) 下腔静脉(肝门水平-双侧髂总静脉水平)CE-MRV 未见明显异常; (2) 盆腔内占位, 请结合临床及盆腔磁共振检查; (3) 胆囊结石。见图 1C。2020 年 5 月 21 日行腹腔镜经腹盆腔病灶切除、腹膜病灶切除、肠系膜病灶切除、腹壁病灶切除术联合肠粘连松解术。术中探查: 盆壁腹膜原切口部位见 3 枚肌瘤样凸起, 较大者直径为 4 cm, 盆腔大网膜间可见多发、散在肌瘤样凸起, 较大者直径为 15 cm, 表面光滑, 期间可见增粗、迂曲血管连接, 部分与盆壁及肠管间粘连, 探查肠管表面见 2 枚肌瘤样凸起, 较大者直径为 2 cm, 子宫及双附件切除术后状态, 探查阑尾、肠管、大网膜、肝脏、脾等脏器均未见明显异常。见图 2A。术中处理: 采用超声刀及双极电凝分离网膜与盆壁及肠管间粘连, 分别切除盆腔内肌瘤样凸起, 切除肠管表面肌瘤样凸起, 分别置入一次性标本袋。切除原腹壁切口处疤痕, 切口长度为 6 cm, 电刀进腹, 切除腹壁肌瘤样凸起, 经腹壁切口取出腹膜、盆腔及肠系膜表面病灶。术后石蜡病理检查: 盆腔肿物、腹壁病灶及肠壁病灶镜下见为具有平滑肌分化的梭形细胞肿瘤, 结合临床既往病史及免疫组织化学(免疫组化)检测结果至少为恶性潜能未定的平滑肌瘤

* 基金项目: 湖北省科技厅科学研究计划重点基金项目(D20211206)。

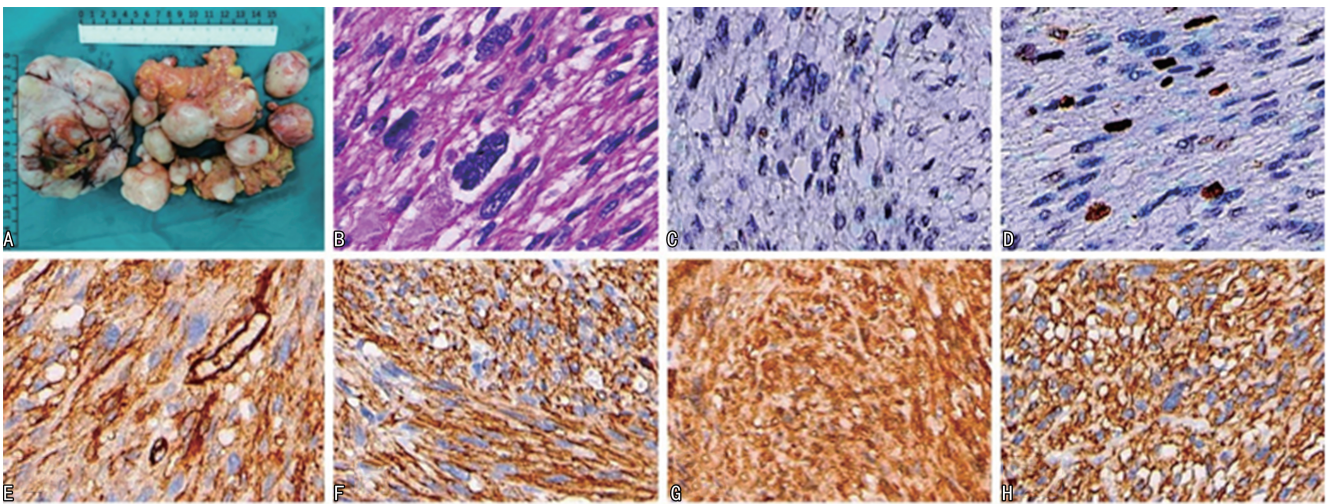
[△] 通信作者, E-mail: 1205472677@qq.com。

(STUMP);局部肿瘤细胞具中-重度异型,热点区域核分裂象大于 10 个/10 HPF,可见片状坏死,考虑恶变为 LMS。免疫组化:H-Caldesmon(+),CD34(灶状+),SMA(+),CD117(-),DOG-1(-),CD10(-),S-100(-),Ki-67(约 10%),Desmin(个别+),P53(-,考虑为突变型),P16(+)。见图 2B~H。术

后恢复好,2020 年 6 月 4 日顺利康复出院。建议患者术后放、化疗。患者于术后 1 个月在北京协和医院进行病理切片复片,考虑诊断为 LMS。后续未复诊及治疗。2022 年 3 月(术后 22 个月)出现腹胀及盆腔包块,考虑复发,目前在随访中。



注:A 为盆腔彩色多普勒超声图像;B 为盆腔磁共振成像图像;C 为 CE-MRV 图像。
图 1 影像学表现



注:A 为大体观盆腔肿瘤;B 为肿瘤细胞核非典型性明显,核分裂象多见(HE,20×);免疫组化示:C 为 CD10(-);D 为 Ki-67 阳性指数约 10%;E 为 CD34(灶状+);F:H-Caldesmon(+);G 为 P16(+);H 为 SMA(+,SP 法,HE,200×)。
图 2 肿瘤大体及镜下病理学形态

2 讨 论

子宫平滑肌肿瘤是最常见的女性生殖器官肿瘤,分为良、恶性。少数平滑肌肿瘤不能确诊为 LMS,但也不完全符合平滑肌瘤或其亚型诊断标准,可能具有恶性生物学行为。STUMP 患者的临床表现与子宫肌瘤相似,包括异常阴道出血、贫血、快速增长的盆腔肿块、压迫症状和盆腔疼痛^[6]。由于缺乏特异性临床表现及辅助检查手段,诊断标准主要依赖病理组织学检查。1994 年美国斯坦福大学医学中心外科病理学系实验室学者 BELL 等^[2]进行了一项回顾性研究将 213 例组织病理学存在争议的子宫平滑肌肿瘤患者结合肿瘤有丝分裂程度、细胞学异型程度、是否存在凝固性肿瘤细胞坏死等将 STUMP 划分为 4 种类型:

(1)经验有限的非典型平滑肌瘤;(2)低度恶性潜能的平滑肌瘤;(3)低复发风险的非典型平滑肌瘤;(4)经验有限有丝分裂活跃的平滑肌瘤。2014 年第 4 版《女性生殖系统肿瘤分类》中明确将 STUMP 列为子宫体间叶肿瘤的一类,与子宫平滑肌瘤和子宫 LMS 的分类并列^[7]。2018 年 GUPTA 等^[8]结合斯坦福研究结果及本身的研究数据进一步总结 STUMP 的组织病理学标准,将非典型有丝分裂、上皮样分化、血管受累和浸润/不规则边缘等纳入诊断方案。此标准也被我国学者采纳^[9-10]。目前,尚不能明确 STUMP 是否为良性子宫平滑肌瘤向恶性子宫 LMS 转化的过渡阶段的组织病理表现。因采用不同的病理学诊断标准,STUMP 最终的诊断差异很大。BASARAN 等^[11]收

集 2 个三级转诊中心诊断的 22 例初诊为 STUMP 患者进行盲评,最终经病理专家会诊后确诊为 STUMP 15 例,初步诊断符合率为 68.1%。但 CROCE 等^[12]收集了多中心 29 例初诊为 STUMP 患者的信息,经病理学专家会诊后最终初诊符合率仅为 24.1%(7/29)。对有争议的可疑 STUMP 的患者需经验丰富的病理学专家会诊。

目前,尚无针对 STUMP 的诊治指南,首选手术治疗,然而手术方式的选择现无确切定论。手术方式并非影响 STUMP 患者复发的独立危险因素,不同初治手术方式 STUMP 患者的无瘤生存率、复发类型及间隔时间均无明显差异。大多数学者认为,经全子宫切除或子宫肌瘤切除术后大部分患者可取得满意的疗效,无需术后给予辅助放疗或化疗等其他治疗^[10-11]。但也有学者认为,应根据肿瘤分化程度的良、恶性趋势选择是否需要化疗。

STUMP 具有潜在恶性的可能,复发风险难以估计。目前,在临床特征、生物学行为和随访方面的数据尚不充分。因此,很难预测 STUMP 患者的临床病程。多数复发患者临床病程较长,而少数患者复发后肿瘤侵袭能力增强,导致多次复发,甚至死亡^[11,13]。STUMP 患者复发率也因病理学诊断标准不同及治疗方法的差异而出现明显差异。孙馥箐等^[9]综合文献报道,STUMP 复发率为 3.6%~36.4%,LMS 复发率为 1.8%~14.3%,初始手术至复发时间的间隔为 15 个月至 9 年。2009 年 GUNTUPALLI 等^[14]报道 STUMP 复发率为 7.3%,2010 年 D'ANGELO 等^[15]报道为 7%。2021 年 TRAVAGLINO 等^[16]首次将斯坦福参数对 STUMP 复发风险进行了分层评估,其纳入 14 项研究,共 219 例 STUMP 患者,结果显示,斯坦福参数可能对 STUMP 复发的风险进行分层,显著的细胞异型性和凝固性坏死可能是 STUMP 复发的独立危险因素。此外该研究还发现,p53 和(或)p16 异常表达与 STUPM 复发风险显著相关,而这两种蛋白的正常表达与复发风险小于 10% 相关^[17]。

STUMP 患者复发部位可为盆腔,也可发生远处转移,已有文献报道的复发或转移部位包括盆腔、腹壁、卵巢、肝、肺、淋巴结、骨、腹膜后、子宫(未行全子宫切除术)、结肠等^[18]。复发后再次手术的病理检查结果可以仍为 STUMP,少数进展为 LMS,出现远处播散。GUNTUPALLI 等^[14]报道了 41 例诊断为 STUMP 的患者的随访数据,其中 3 例患者(7.3%)在随访期间复发,1 例患者在初次治疗行全子宫切除术后 13 个月出现盆腔肿块和肺结节,再次行盆腔肿块及肺叶切除术,术后病理检查提示 STUMP 复发;3 例患者分别于初次全子宫切除术后 47、68 个月出现腹

膜后和盆腔肿块,其中 1 例进展为 LMS。BERRETTA 等^[19]对 3 例 STUMP 患者患者了随访,其中 1 例患者初次治疗行全子宫切除术 9 年后出现 STUMP 肺转移。北京协和医学院医院对 2005 年 1 月至 2019 年 6 月确诊为 STUMP 的 67 例患者随访发现,在 48.4 个月的中位随访期内 10 例患者出现复发,复发率为 14.9%。其中 1 例患者初次治疗行全子宫切除术后 72 个月出现盆腔复发,为 LMS;另外 9 例患者初次治疗行子宫肿瘤切除术其中 1 例在术后 50 个月出现子宫 LMS 复发,8 例患者为子宫或盆腔 STUMP 复发。有研究进行单因素分析发现,年龄、产次、肿瘤大小、数量、位置、血清癌抗原 125、手术方式与复发均无显著相关性。复发与初始手术病理有丝分裂情况(有丝分裂指数大于 10/10 HPFs)显著相关,是影响复发的独立危险因素^[20]。

本例患者 2018 年 9 月因子宫平滑肌瘤行经腹全子宫联合双附件切除术,手术时患者年龄 58 岁,孕 5 产 1,人工流产 4,肿瘤大小、数量及位置情况均不详,术后病理检查提示为 STUMP,但初始手术病理检查有丝分裂情况不详,且术后未严密随访,无法预判复发风险。20 个月后发现盆腔肿物,再次手术后病理检查提示至少为 STUMP,局部肿瘤细胞具中-重度异型,热点区域核分裂象大于 10 个/10 HPF,可见片状坏死,考虑为 LMS。患者术后仍未严格随访及治疗,22 个月再次复发。结合回顾文献,STUMP 复发为 LMS 的概率为 1.8%~14.3%,初始手术至复发的时间间隔为 15 个月至 9 年,本例患者初始手术至复发时间为 20 个月,且复发为 LMS,是具有复发高风险因素的。因此,术后建议患者放、化疗。结合患者临床资料及相关文献报道,该病具有不确定生物学行为,且有些 STUMP 患者预后不良,严格随访及根据病理检查结果评估其复发风险并给予积极后续治疗是改善患者预后的关键。但因该病发病率较低,尚需大样本、长时间的研究及随访。由于 STUMP 患者具有复发风险及恶变的可能,密切随访及多学科管理是必要的。建议妇科医师、专业水平的妇科病理学家和肿瘤学专家作为一个团队,从患者初始治疗到完成随访,对该病进行管理。未来对该病的研究重点应该是寻找导致恶性转化的分子标记物,以用于预测这些具有不确定恶性潜能的肿瘤的临床行为。

参考文献

- [1] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017,52(12):793-800.
- [2] BELL S W, KEMPSON R L, HENDRICKSON M R. Problematic uterine smooth muscle neo-

- plasms. A clinicopathologic study of 213 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 1994, 18(6): 535-558.
- [3] OLIVA E, CARCANGIU ML, CARINELLI S G, et al. Mesenchymal tumours. Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential[M]// Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: IARC, 2014: 135-147.
- [4] DALL'ASTA A, GIZZO S, MUSARO A, et al. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): Pathology, follow-up and recurrence [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 8136-8142.
- [5] SALDANA T M, MOSHESH M, BAIRD D D. Self-reported family history of leiomyoma: Not a reliable marker of high risk[J]. *Ann Epidemiol*, 2013, 23(5): 286-290.
- [6] ŞAHİN H, KARATAS F, COBAN G, et al. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: Fertility and clinical outcomes [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(4): e54.
- [7] OLIVA E, CARCANGIU M L, CARINELLI S G, et al. World health organization classification of tumors of female reproductive organs[M]. Lyon: IARC Press, 2014: 138-139.
- [8] GUPTA M, LAURY A L, NUCCI M R, et al. Predictors of adverse outcome in uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP): A clinicopathological analysis of 22 cases with a proposal for the inclusion of additional histological parameters[J]. *Histopathology*, 2018, 73(2): 284-298.
- [9] 孙馥箐, 沈明虹, 汪沙, 等. 恶性潜能未定的子宫平滑肌瘤: 现状与争议[J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(1): 35-40.
- [10] HUO L, WANG D, WANG W, et al. Oncologic and reproductive outcomes of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A single center retrospective study of 67 cases [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 647.
- [11] BASARAN D, USUBUTUN A, SALMAN M C, et al. The Clinicopathological study of 21 cases with uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: Centralized review can purify the diagnosis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(2): 233-240.
- [12] CROCE S, RIBEIRO A, BRULARD C, et al. Uterine smooth muscle tumor analysis by comparative genomic hybridization: A useful diagnostic tool in challenging lesions [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(7): 1001-1010.
- [13] TOSSAMARTVORAKUL M, MENDOZA M R, HUANG K G, et al. Metastatic smooth muscle tumor of uncertain malignant potential after laparoscopic presuming myomectomy[J]. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 2021, 10(3): 187-190.
- [14] GUNTUPALLI S R, RAMIREZ P T, ANDERSON M L, et al. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A retrospective analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 113(3): 324-326.
- [15] D'ANGELO E, PRAT J. Uterine sarcomas: A review[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(1): 131-139.
- [16] TRAVAGLINO A, RAFFONE A, GENCARRELLI A, et al. Stanford parameters stratify the risk of recurrence in gynecologic smooth muscle tumors of uncertain malignant potential[J]. *APMIS*, 2021, 129(6): 283-290.
- [17] TRAVAGLINO A, RAFFONE A, GENCARRELLI A, et al. p53, p16 and ki67 as immunohistochemical prognostic markers in uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 226: 153592.
- [18] SHIM J I, HAN A W, JEON H J, et al. Clinical experience of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential in two gynecological centers: Oncological and obstetrical aspects [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 246: 7-13.
- [19] BERRETTA R, ROLLA M, MERISIO C, et al. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A three-case report[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(5): 1121-1126.
- [20] HUO L, WANG D, WANG W, et al. Oncologic and reproductive outcomes of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A single center retrospective study of 67 cases [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 647.