

Nodal 在前列腺癌细胞中表达一致, Nodal 成为治疗前列腺癌的一种新的靶点成为可能。

10. Nodal 和睾丸癌移植瘤: Adkins 最早发现了睾丸癌移植瘤存在 Nodal 表达, 他们阻断 Nodal 信号转导途径可以抑制睾丸细胞在裸鼠上的成瘤率。Spiller 同样发现激活 Nodal 信号通路时, 会引起睾丸生殖细胞的上调, 且上调其信号的程度和人睾丸肿瘤侵袭性和恶性细胞的数目成正比, 推断 Nodal 可能在调节男性生殖细胞的正常发育和睾丸癌发生之间起到一个分子控制的作用。

三、展 望

综上所述, Nodal 在多种肿瘤尤其是恶性肿瘤中高表达, 与肿瘤的发生、发展、浸润转移密切相关, 可能通过多种途径参与肿瘤发生和侵袭性生长, 在肿瘤的发生、发展中起着重要作用, 具体机制还待进一步研究, 其研究对于肿瘤的诊断、治疗及预后的评判有着重要的作用, 随着 Nodal 研究的深入, 以其为靶点的治疗可能成为不久将来肿瘤治疗和预防的重要手段之一。

参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):134
- Huntly BJ, Gilliland DG. Cancer biology summing up cancer stem cells[J]. Nature, 2005, 435(7046):1169-1170
- Tian T, Meng AM. Nodal signal pattern vertebrate embryos[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(6):672-685
- Schier AF, Shen MM. Nodal signalling in vertebrate development[J]. Nature, 2000, 403:385-389
- Schier AF. Nodal morphogens[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1:a003459
- Chen C, Shen MM. Two modes by which Lefty proteins that inhibit nodal signaling[J]. Curr Biol, 2004, 14(7):618-624
- Ramsdell AF. Left-right asymmetry and congenital cardiac defects: getting to the heart of the matter in vertebrate left-right axis determination[J]. Dev Biol, 2005, 288:1-20
- Bar-Eli M. Back to the embryonic stage: Nodal as a biomarker for breast cancer progression[J]. Bar-Eli Breast Cancer Research, 2012, 14:105
- Yu L, Harms PW, Pouryazdanparast P, *et al.* Expression of the embryonic morphogen Nodal in cutaneous melanocytic lesions[J]. Mod Pathol, 2010, 23(9):1209-1214
- Topczewska JM, Postovit LM, Margaryan NV, *et al.* Embryonic and tumorigenic pathways converge via Nodal signaling: role in melanoma aggressiveness[J]. Nat Med, 2006, 12(8):925-932
- Tanya DS, Gang Y, Liang YY, *et al.* Nodal promotes glioblastoma cell growth[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2012, 3:59
- Lee CC, Jan HJ, Lai JH, *et al.* Nodal promotes growth and invasion in human gliomas[J]. Oncogene, 2010, 29(21):3110-3123
- Strizzi L, Hardy KM, Margaryan NV, *et al.* Potential for the embryonic morphogen Nodal as a prognostic and predictive biomarker in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2012, 14:75
- Daniela FQ, Logan AW, Guihua Zhang, *et al.* Embryonic protein Nodal promotes breast cancer vascularization[J]. Cancer Res, 2012, 72(15):3851-3863
- Lonardo E, Hermann PC, Mueller MT, *et al.* Nodal/Activin signaling drives self-renewal and tumorigenicity of pancreatic cancer stem cells and provides a target for combined drug therapy[J]. Cell Stem Cell, 2011, 9:433-436
- Zhao F, Huang FJ, Tang MX, *et al.* Nodal induces apoptosis through activation of the ALK7 signaling pathway in pancreatic INS-1 β -cells[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 10:1152
- Torres PB, Florio P, Galleri L, *et al.* Activin receptor type II, nodal, and cripto mRNA are expressed by eutopic and ectopic endometrium in women with ovarian endometriosis[J]. Reprod Sci, 2009, 16(8):727-733
- Papageorgiou I, Nicholls PK, Wang F, *et al.* Expression of Nodal signaling components in cycling human endometrium and in endometrial cancer[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2009, 7:122
- 王修军, 龚卫东, 许戈良, 等. Nodal 在肝细胞癌组织的表达与意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(1):37-39

(收稿日期:2013-03-05)

(修回日期:2013-03-20)

子宫富于细胞型平滑肌瘤的研究进展

舒 莉 张文文 朱雪琼

子宫平滑肌瘤(uterine leiomyoma)是育龄妇女最

为常见的生殖道肿瘤。在 40 岁以上的女性中的发生率为 40%, 对手术切除的子宫标本经病理检查发现其发生率高达 77%^[1]。富于细胞型子宫平滑肌瘤是一种特殊类型的子宫平滑肌瘤, 其临床表现与普通型

作者单位:325003 温州医学院附属第二医院

通讯作者:朱雪琼, 电子信箱:zjwzzxg@163.com

子宫平滑肌瘤无明显差异,但是也有表现出某些恶性潜能的临床表现,如生长迅速、容易复发等^[2,3]。单凭病理学诊断,富于细胞型子宫平滑肌瘤有时与子宫的恶性肿瘤包括平滑肌肉瘤和子宫内膜间质肿瘤较难鉴别,但两者在治疗方法的选择和预后上存在较大的差异。因此,本文就富于细胞型子宫平滑肌瘤的临床表现、病理特点、诊断、鉴别诊断、治疗、随访以及预后等方面的进展进行综述,为临床的诊治提供帮助。

一、临床表现

富于细胞型子宫平滑肌瘤的临床表现与普通型的子宫平滑肌瘤无明显差别,主要表现为月经改变及腹部包块。Taran 等^[2]对 1998~2008 年 99 例富于细胞型子宫平滑肌瘤的患者与同期 198 例普通型平滑肌瘤的患者进行回顾性病例对照研究,发现富于细胞型子宫平滑肌瘤与普通型平滑肌瘤的临床表现的不同点主要有:肌瘤直径较大,肌瘤个数一般为单发,较少合并有子宫内膜异位症和子宫腺肌症,并且多数患者是因为逐渐增大的肿瘤而进行手术治疗。Guan 等^[3]回顾性病例对照分析了 78 例富于细胞型子宫平滑肌瘤和 10 例子宫平滑肌肉瘤,发现富于细胞型子宫平滑肌瘤的主要临床表现为月经异常,占 56.4%,盆腔疼痛或膨胀感占 14.1%,盆腔压迫感占 8.9%。富于细胞型子宫平滑肌瘤患者的盆腔疼痛或膨胀感明显低于子宫平滑肌肉瘤,肿瘤直径也明显小于子宫平滑肌肉瘤。

二、病理特点

富于细胞型子宫平滑肌瘤大体与普通型子宫肌瘤相似,质地较后者软,颜色偏黄或者棕色,其典型的病理特点为:肿瘤组织的细胞密度远远高于周围正常的肌层组织,核分裂像 <4 个核分裂计数/10个高倍视野,无核的不典型,无肿瘤细胞坏死^[2-4]。高度富于细胞型子宫平滑肌瘤是一类肿瘤细胞密度更高、更致密的肿瘤。此类肿瘤更易与子宫内膜间质肿瘤相混淆,一般具有 3 个形态学特征:弥漫性高度富于细胞;血管显著增多;肿瘤边缘不规则。肿瘤边缘可见灶状、成束排列结构,伴大的厚壁血管和裂状腔隙。出血性富于细胞型子宫平滑肌瘤又称为“卒中性”平滑肌瘤(apoplectic leiomyoma),多发生于口服避孕药、妊娠或最近有妊娠史的年轻妇女。通常表现为迅速增大的肌瘤合并异常子宫出血或盆腹腔疼痛^[3]。镜下检查可见肿瘤内有新鲜的多灶性星形出血带,出血灶周围细胞密度增加,其中 1 个或多个肌瘤内有出血或血肿形成,并可穿破浆膜面。核分裂活性增加至

8 个/10 个高倍视野,有轻微的细胞异型,但无异常的核分裂。

三、诊断

绝大多数的富于细胞型子宫平滑肌瘤患者无明显临床症状,仅在 B 超检查时才发现。有研究发现富于细胞型子宫平滑肌瘤患者术前 B 超检查以低回声团块最为常见,其次合并有变性,少数者会出现中等回声^[5]。富于细胞型子宫平滑肌瘤的诊断主要是根据术后病理学检查及免疫组织化学染色,由于其独特的病理学特点,典型的富于细胞型子宫平滑肌瘤的术后诊断并不十分困难。但是若富于细胞型子宫平滑肌瘤的病理学表现不典型,此时仅根据术后病理形态学的分析结果来诊断富于细胞型子宫平滑肌瘤是有难度的,最容易混淆的有子宫平滑肌肉瘤和子宫内膜间质肿瘤。

四、鉴别诊断

1. 与子宫平滑肌肉瘤的鉴别:子宫平滑肌肉瘤为恶性肿瘤,其发病率较低,但其临床生物学行为恶性程度高,呈侵袭性和浸润性生长,局部复发或转移率高,5 年生存率约为 12%~25%^[3,4]。临床表现主要有子宫肿瘤短期内增大明显、阴道不规则出血、月经过多、贫血、盆腔包块。

子宫平滑肌肉瘤的病理特点主要有:肿瘤细胞的“富于性”;肿瘤细胞核的异型性;核分裂像 >5 个/10个高倍视野;肿瘤细胞有坏死。至少需要满足以上 2 点才能诊断为子宫平滑肌肉瘤^[4]。因此,就病理特点分析,富于细胞型子宫平滑肌瘤和子宫平滑肌肉瘤的主要区别在于核分裂像的计数。肿瘤细胞是否有坏死。但核分裂计数的主观性强,不同操作者计数上有一定差异,并且组织的保存情况及切片的厚度也影响着核分裂计数,有时核分裂与核变性、核固缩,核碎裂等难鉴别,因此,依靠病理切片检查进行诊断有困难时,可以采用免疫组织化学染色法辅助鉴别诊断。雌激素及孕激素受体在子宫平滑肌肉瘤中的表达低于富于细胞型子宫平滑肌瘤^[3,6]。笔者前期研究发现用雌激素受体表达缺如诊断子宫平滑肌肉瘤的敏感度及特异性分别为 88.2%、72.5%。用孕激素受体表达缺如诊断子宫平滑肌肉瘤的敏感度及特异性分别为 82.4%、100%,因此,孕激素受体较雌激素受体有更高的特异性^[6]。Ki-67 和 PCNA 是与细胞增殖相关的核抗原,其在子宫平滑肌肉瘤中的表达明显高于正常子宫肌层及富于细胞型子宫平滑肌瘤,表明子宫平滑肌肉瘤组织中细胞的增殖活性显著高于富

于细胞型子宫平滑肌瘤^[3]。 α 平滑肌肌动蛋白在子宫平滑肌肉瘤的表达的阳性率较在富于细胞型子宫平滑肌瘤低,将其与 Ki-67 结合来鉴别子宫平滑肌肉瘤和良性平滑肌瘤其准确率达 96%^[7]。

肥大细胞在子宫平滑肌肉瘤中的计数低于富于细胞型子宫平滑肌瘤,用肥大细胞计数 < 5 个/高倍视野诊断子宫平滑肌肉瘤的敏感度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 100%、92.5%、85.0%、100%^[6]。细胞周期蛋白 E 和 A 以及周期蛋白依赖激酶(cdk2 和 cdc2)在正常肌层以及富于细胞型子宫平滑肌瘤中低表达,在子宫平滑肌肉瘤中高表达^[7]。CD44V3 表达缺失诊断子宫平滑肌肉瘤的特异性为 100%^[8]。但是,笔者前期研究发现虽然其表达缺失诊断子宫平滑肌肉瘤的特异性为 100%,但敏感度只有 35.3%^[6]。因此,就 CD44V3 在诊断子宫平滑肌肉瘤中的应用还需进一步的研究。

此外,影像学检查也可以提供一定的帮助。在临床上,超声是最常用的辅助检查手段,依据肿瘤中心及周围增多的血管密度来诊断子宫平滑肌肉瘤,其敏感度、特异性和阳性预测值分别为 100%、86%、19%,若结合其他超声检查结果(如肌层内血流阻力指数,其阳性预测值增加到 60%,但敏感度降低到 75%^[9]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)被认为是诊断子宫平滑肌肉瘤最为有用的辅助检查手段之一,但因为子宫平滑肌肉瘤和富于细胞型子宫平滑肌瘤在 MRI 均表现为高信号,可能是因为肿瘤中细胞的密度增加所致^[10]。对于两组的鉴别 MRI 并不是一个有效的鉴别手段。因此,有学者提出,如果 MRI 怀疑是子宫平滑肌肉瘤,可以用 PET/CT 来进一步明确诊断^[10]。

2. 与子宫内膜间质肿瘤的鉴别:子宫内膜间质肿瘤分为子宫内膜间质结节、子宫内膜间质肉瘤和未分化子宫内膜肉瘤^[11]。由于富于细胞型子宫平滑肌瘤和子宫内膜间质肿瘤均来源于间叶组织,它们在细胞学和形态学结构上有很大的相似性,因此,两者极易混淆。从大体上看,两者切面都柔软,颜色偏黄或者棕黄色。镜下,两者的肿瘤细胞密度均高于正常肌层,肿瘤血管有增多并且肿瘤边界不规则。但是即使是低度恶性的子宫内膜间质肉瘤术后也会转移和复发,而富于细胞型平滑肌瘤绝大多数为良性肿瘤,因此明确鉴别两者有很重要的临床意义。

两者的病理特点主要有以下不同:①富于细胞型子宫平滑肌瘤的血管为厚壁并且增粗的大血管,而子

宫内膜间质肿瘤为薄壁管径小的动脉,但有时在子宫内膜间质肿瘤的周边,特别是与正常肌层交界处可见厚壁粗大的血管;②富于细胞型子宫平滑肌瘤肿瘤细胞成束状排列生长,可见裂隙,并且缺乏泡沫组织。子宫内膜间质肉瘤呈舌状浸润邻近正常肌壁,具有泡沫样组织细胞。

当单凭病理形态学难以明确诊断时,免疫组织化学染色可以辅助鉴别诊断。结蛋白和平滑肌特异性肌动蛋白,两者在大多数平滑肌瘤中弥漫性强阳表达,但在子宫内膜间质肉瘤中的表达报道结果不一。有研究认为富于细胞型子宫平滑肌瘤中结蛋白为弥漫性强阳性表达,而在子宫内膜间质肉瘤中多为阴性或局灶性阳性表达^[12]。但 Nucci 等^[13]提出了不同的观点,24 例子宫内膜间质肉瘤中有 12 例中结蛋白为阳性表达。因此,用这两种指标并不能有效地鉴别子宫内膜间质肉瘤和富于细胞型子宫平滑肌瘤。

重型钙调蛋白结合蛋白只表达在正常的子宫肌层和血管平滑肌层,相反,在正常的子宫内膜间质中表达缺失(除了内膜间质中的血管肌层)^[12]。因此,其在富于细胞型子宫平滑肌瘤中为阳性表达,而在子宫内膜间质肿瘤中为阴性表达(除了伴随的小血管壁),近年来,逐渐发现重型钙调蛋白结合蛋白在鉴别富于细胞型子宫平滑肌瘤和子宫内膜间质肿瘤时,较结蛋白和平滑肌特异性肌动蛋白相比是一种特异性更高的指标^[14]。

肥大细胞计数可以鉴别富于细胞型子宫平滑肌瘤和子宫内膜间质肉瘤,在子宫内膜间质肉瘤中肥大细胞计数低于富于细胞型子宫平滑肌瘤,当把肥大细胞计数截断值定为 7 个/高倍视野用来鉴别子宫内膜间质肉瘤和富于细胞型子宫平滑肌瘤时,其敏感度、特异性、阳性及阴性预测值分别为 92.9%、100%、100%、92.0%^[6]。

催产素受体在富于细胞型子宫平滑肌瘤中有广泛的表达,但是在子宫内膜间质肿瘤中为阴性表达,但目前临床上尚未被广泛用于鉴别两者^[15]。CD44V3 表达缺失如对于诊断子宫内膜间质肉瘤,敏感度、特异性、阳性及阴性预测值分别为 92.3%、100%、100%、92.6%^[6]。CD10 可作为正常子宫内膜间质和子宫内膜间质肿瘤的特异性指标^[6]。在正常的子宫内膜间质和子宫内膜间质肿瘤中,CD10 为阳性表达,而在富于细胞型子宫平滑肌瘤中为阴性或局灶性阳性表达(猜测是因为该阳性表达区域可能有子宫内

膜间质的分化),因此,可被用于鉴别子宫内膜间质肿瘤和富于细胞型子宫平滑肌瘤。

也有学者认为根据细胞核是否表达 β -catenin 可以鉴别富于细胞型子宫平滑肌瘤和子宫内膜间质肿瘤^[16]。富于细胞型子宫平滑肌瘤未见细胞核 β -catenin,但在 67% 的低度恶性子宫内膜间质肉瘤中可见细胞核 β -catenin 的弥漫强表达。但只有 33% 的低度恶性子宫内膜间质肉瘤中可见 CD10 的弥漫强表达,认为细胞核 β -catenin 的表达在鉴别富于细胞型子宫平滑肌瘤和低度恶性子宫内膜间质肿瘤时较 CD10 更有意义。

五、治 疗

富于细胞型子宫平滑肌瘤的治疗一般以手术为主。根据患者年龄,生育要求,全身状况及术中冷冻切片情况决定采用子宫肌瘤剥除术或全子宫切除等。绝大多数学者认为富于细胞型子宫平滑肌瘤为良性肿瘤,理论上其治疗原则可与普通的子宫平滑肌瘤相同,不需在术后补充放、化疗。如果富于细胞型子宫平滑肌瘤具有类似于交界性肿瘤的特点,那么,即使患者已行全子宫切除术,术后也需要进行严密的随访。近年来,保留子宫的治疗方案包括微创外科技术、介入治疗如子宫动脉栓塞和磁共振引导聚焦超声术等逐渐被用于富于细胞型平滑肌瘤,但是疗效尚待进一步研究评估,而且在使用前必须要排除子宫肉瘤可能^[2]。

六、预后及随访

富于细胞型子宫平滑肌瘤的治愈率约为 66% ~ 100%,尽管多数学者认为富于细胞型子宫平滑肌瘤同普通的子宫平滑肌瘤一样预后良好。例如,Guan 等^[3]对 41 例富于细胞型子宫平滑肌瘤进行长期随访,未见恶变或者转移。但是也有研究发现富于细胞型子宫平滑肌瘤具有转移及复发等恶性生物学行为倾向^[17]。Taran 等^[2]发现 99 例富于细胞型子宫平滑肌瘤患者中 1 例在行子宫切除术的 10 年后发生肺部良性转移性肿瘤。Kang 等^[17]也发现 1 例富于细胞型子宫平滑肌瘤患者行肌瘤切除术后 3 年,右侧第 6 肋骨出现 1 个良性转移性肿瘤,在第 6 胸椎上出现 2 个良性转移性肿瘤。Sharma 等^[18]曾报道 1 例富于细胞型子宫平滑肌瘤患者行全子宫切除,术后 8 年发展为腹膜播散性子宫肌瘤,将最大的结节切除,病理示富于细胞型肌瘤,随访 1 年后再次复发,肿瘤迅速增长,最终行手术治疗病理诊断为子宫平滑肌肉瘤。因此,对于复发型的富于细胞型子宫平滑肌瘤或短期内

生长较为迅速的富于细胞型子宫平滑肌瘤应该首先手术治疗,并且应该加强术后的随访。

富于细胞型子宫平滑肌瘤是一类特殊类型的子宫平滑肌瘤。与普通型的子宫肌瘤相比,富于细胞平滑肌瘤有一些自己的临床特点,多数患者是因为逐渐增大的肿瘤而进行手术治疗后发现。其常见的病理亚型有高度富于细胞平滑肌瘤和出血性富于细胞性平滑肌。单凭病理形态学检查,有时候富于细胞平滑肌瘤与子宫平滑肌肉瘤和子宫内膜间质肉瘤难以鉴别,需借助于免疫组织化学染色指标来辅助鉴别诊断。临床治疗富于细胞平滑肌瘤主要采用子宫肌瘤剥除术及子宫切除术。大部分富于细胞平滑肌瘤预后良好,但对于复发型或短期内生长较为迅速的富于细胞平滑肌瘤应该首先选用手术治疗,并加强术后的随访。

参考文献

- 1 Ibrar F, Riaz S, Dawood NS, *et al.* Frequency of fibroid uterus in multipara women in a tertiary care centre in Rawalpindi[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2010, 22(3):155-157
- 2 Taran FA, Weaver AL, Gostout BS, *et al.* Understanding cellular leiomyomas: a case-control study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(2):109,e1-6
- 3 Guan R, Zheng W, Xu M. A retrospective analysis of the clinicopathologic characteristics of uterine cellular leiomyomas in China[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 118(1):52-55
- 4 Ip PP, 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[J]. Adv Anat Pathol, 2010, 17(2):91-112
- 5 胡玉红,黄向华,王振海,等. 78 例子宫富于细胞型平滑肌瘤临床病理分析[J]. 实用妇产科学, 2009, 25(1):22-24
- 6 Zhu XQ, Shi YF, Cheng XD, *et al.* Immunohistochemical markers in differential diagnosis of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma[J]. Gynecol Oncol, 2004, 92(1):71-79
- 7 Amada S, Nakano H, Tsuneyoshi M. Leiomyosarcoma versus bizarre and cellular leiomyomas of the uterus: a comparative study based on the MIB-1 and proliferating cell nuclear antigen indices, p53 expression, DNA flow cytometry and muscle specific actin[J]. Int J Gynecol Pathol, 1995, 14(2):134-142
- 8 Poncelet C, Walker F, Madelenat P, *et al.* Expression of CD44 standard and isoforms V3 and V6 in uterine smooth muscle tumors: a possible diagnostic tool for the diagnosis of leiomyosarcoma[J]. Hum Pathol, 2001, 32(11):1190-1196
- 9 Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, *et al.* Can gray-scale and color doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma[J]. J Clin Ultrasound, 2007, 35(8):449-457

(下转第 135 页)