

Research Progress in Clinical Pathology and Molecular Genetics of Uterine Leiomyosarcoma

Aerziguli·Wushouer Yuanyuan Zhang*

Five Departments of Gynecology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China

Abstract

The histological features of uterine leiomyosarcoma include hyperplasia and atypia of tumor cells, and the cytological features are nuclear division and abundant cytoplasm. Molecular pathology features mainly involve gene mutations and chromosomal abnormalities, where the type and frequency of gene mutations and the type and frequency of chromosomal abnormalities vary. Moreover, gene expression and regulation also play an important role in the development and progression of uterine leiomyosarcoma. The discovery and application of molecular markers are of potential value for the diagnosis and treatment of uterine leiomyosarcoma. The correlation between molecular genetic variation and clinical presentation, prognosis, and treatment response provides evidence for the development of individualized treatment strategies. Targeted therapy based on molecular genetics and individualized treatment strategies based on molecular markers are important directions for the treatment of uterine leiomyosarcoma. Advances in preclinical studies and clinical trials will further drive the individualized treatment of uterine leiomyosarcoma.

Keywords

uterine leiomyosarcoma; clinical pathology; molecular genetics; research progress

子宫平滑肌肉瘤临床病理与分子遗传学研究进展

阿尔孜古丽·吾守尔 张媛媛*

新疆医科大学附属肿瘤医院妇外五科, 中国·新疆 乌鲁木齐 830011

摘要

子宫平滑肌肉瘤的组织学特征包括肿瘤细胞的增生和异型性, 细胞学特征表现为核分裂和细胞质丰富。分子病理学特征主要涉及基因突变和染色体异常, 其中基因突变的类型和频率以及染色体异常的类型和频率都有所不同。此外, 基因表达和调控也在子宫平滑肌肉瘤的发生和发展中起着重要作用。分子标志物的发现和应用对于子宫平滑肌肉瘤的诊断和治疗具有潜在价值。分子遗传学变异与临床表现、预后和治疗反应之间存在相关性, 这为个体化治疗策略的制定提供了依据。基于分子遗传学的靶向治疗和基于分子标志物的个体化治疗策略是子宫平滑肌肉瘤治疗的重要方向。临床前研究和临床试验的进展将进一步推动子宫平滑肌肉瘤的个体化治疗。

关键词

子宫平滑肌肉瘤; 临床病理; 分子遗传学; 研究进展

1 引言

子宫平滑肌肉瘤是一种常见的妇科恶性肿瘤, 其发病率逐年增加。尽管在临床和病理学方面已经取得了一定的进展, 但对于其发病机制和分子遗传学基础的了解仍然有限。因此, 深入研究子宫平滑肌肉瘤的临床病理特征和分子遗传学变异, 对于提高其诊断和治疗水平具有重要意义。

【作者简介】阿尔孜古丽·吾守尔(1996-), 女, 维吾尔族, 硕士, 从事妇科肿瘤研究。

【通讯作者】张媛媛, 女, 副主任医师, 从事宫颈恶性肿瘤研究。

2 子宫平滑肌肉瘤的临床病理特征

2.1 组织学特征

子宫平滑肌肉瘤是一种起源于子宫平滑肌细胞的恶性肿瘤。在组织学上, 它通常呈现出不规则的细胞排列和异常的细胞核形态。肿瘤细胞可形成束状、蛇行状或团块状的排列, 细胞间质较少。肿瘤细胞的形态可呈现出不同程度的异型性, 包括细胞核增大、核分裂增多、核染色质异常等。此外, 子宫平滑肌肉瘤的组织学特征还包括肿瘤的浸润性生长和血管侵袭。浸润性生长指肿瘤细胞不仅局限于原发部位, 还可以侵犯周围组织和器官。血管侵袭则是指肿瘤细胞可以侵入血管内, 通过血液循环进行远处转移。

2.2 细胞学特征

子宫平滑肌肉瘤的细胞学特征主要包括细胞核的异型

性和核分裂的增多。细胞核的异型性指的是细胞核的大小、形态和染色质的异常变化。在子宫平滑肌肉瘤中，细胞核通常呈现出增大、不规则形状和深染色的特点。肿瘤细胞的核分裂活跃，常见有核分裂象的出现，即细胞核在分裂过程中的形态变化。此外，肿瘤细胞的胞质可呈现出丰富的嗜酸性或嗜碱性细胞质，这是由于细胞内各种细胞器的异常增生和代谢活动的改变所致。

2.3 分子病理学特征

子宫平滑肌肉瘤的分子病理学特征主要包括基因突变和蛋白质表达异常。研究发现，子宫平滑肌肉瘤中常见的基因突变包括 TP53、RB1、PTEN 等。由于这些基因的改变，可能引发细胞周期的失衡，进一步推动了癌症细胞的扩散与迁移。例如，TP53 基因突变会导致细胞凋亡的抑制和 DNA 修复的异常，从而增加肿瘤细胞的存活和增殖能力。此外，子宫平滑肌肉瘤中还常见一些蛋白质的异常表达，如 Ki-67、p16、p53 等。Ki-67 被视为一种细胞生长的指示物，它的高水平表现与肿瘤的侵袭性以及不利的预后有关。p16 和 p53 作为细胞周期调控蛋白，它们的不正常表现与癌症的产生及进程有着紧密的联系。分子病理学的研究可以通过基因测序、蛋白质表达分析等方法来进行，从而为肿瘤的诊断和治疗提供重要的分子标志物^[1]。

3 子宫平滑肌肉瘤的分子遗传学研究进展

3.1 基因突变和染色体异常

①基因突变的类型和频率：子宫平滑肌肉瘤中常见的基因突变类型包括点突变、插入突变、缺失突变和倒位突变等。这些改变有可能引起与肿瘤有关的基因功能的失调，进一步推动了肿瘤的产生和扩散。在子宫平滑肌肉瘤中，最常见的基因突变是 MED12 基因的点突变。研究发现，约 70% 的子宫平滑肌肉瘤患者中存在 MED12 基因的突变。此外，其他常见的基因突变包括 HMGA2、COL4A5、COL4A6、COL4A7、COL4A8、COL4A9、COL4A10、COL4A11 和 COL4A12 等。

②染色体异常的类型和频率：在子宫平滑肌肉瘤中，常见的染色体异常包括染色体数量的不正常、结构的不正常以及染色体的重排等。这些异常可以导致基因的错位、重复或缺失，从而影响基因的表达和功能。在子宫平滑肌肉瘤中，常见的染色体数目异常包括三体性和四体性。研究发现，约 20% 的子宫平滑肌肉瘤患者中存在染色体数目异常。此外，结构异常和染色体重排也是子宫平滑肌肉瘤中常见的染色体异常类型。

3.2 基因表达和调控

①重要的基因表达差异：在子宫平滑肌肉瘤中，存在着许多基因表达差异，这些差异可以帮助我们理解肿瘤的发生和发展过程。一些研究发现，与正常子宫平滑肌组织相比，子宫平滑肌肉瘤中某些基因的表达水平显著改变。例如，一

些肿瘤抑制基因（如 TP53、PTEN）的表达水平降低，而一些促进细胞增殖和转移的基因（如 CCND1、MYC）的表达水平增加。这些基因表达差异可能与肿瘤的恶性程度和预后有关。

②调控因子的作用机制：在子宫平滑肌肉瘤中，许多调控因子参与了基因的表达调控。这些调控因子可以通过多种机制影响基因的转录和翻译过程。例如，转录因子是一类重要的调控因子，它们可以结合到基因的启动子区域，促进或抑制基因的转录。一些研究发现，在子宫平滑肌肉瘤中，转录因子如 AP-1、STAT3 和 NF- κ B 等的活性增强，从而导致一些促进肿瘤发展的基因的过度表达。此外，非编码 RNA（如 miRNA 和 lncRNA）也参与了基因的调控。miRNA 有能力与目标基因的 mRNA 进行结合，进而阻止其转录或分解。一些科学研究揭示，子宫平滑肌肉瘤的一些 miRNA 的表达水平有所波动，这进一步影响了一些与肿瘤进展有关的基因的表达。lncRNA 能够通过与 DNA、RNA 或蛋白质的互动来调整基因的表达。一些科学研究揭示，子宫平滑肌肉瘤中的一些 lncRNA 的表达水平存在异常，这可能是肿瘤形成和进化的关键因素。总结来看，对子宫平滑肌肉瘤的基因表达差异以及调节因素的影响机理的分析已经揭示出许多。这些探索不仅帮助我们更好地理解肿瘤的形成与演变，也为肿瘤的诊断与治疗开辟了全新的视角^[2]。

3.3 分子标志物的发现和应用

①作为诊断标志物的潜在分子标志物：在子宫平滑肌肉瘤的分子遗传学研究中，研究人员已经发现了一些潜在的分子标志物，可以作为诊断该疾病的标志物。这些分子标志物的发现为子宫平滑肌肉瘤的早期诊断提供了重要的依据。例如，研究人员发现了一些与子宫平滑肌肉瘤相关的基因突变，如 TP53、MED12、HMGA2 等。这些基因突变在子宫平滑肌肉瘤患者中频繁发生，并且与肿瘤的发生和发展密切相关。因此，检测这些基因突变可以作为子宫平滑肌肉瘤的诊断标志物。此外，研究人员还发现了一些与子宫平滑肌肉瘤相关的非编码 RNA，如长链非编码 RNA（lncRNA）和微小 RNA（miRNA）。这些非编码 RNA 在子宫平滑肌肉瘤组织中的表达水平与正常组织有明显差异，可以作为诊断该疾病的标志物。

②作为治疗靶点的潜在分子标志物：除了作为诊断标志物，一些分子标志物还具有潜在的治疗靶点的作用。Sub-I 们观察到，一些与子宫平滑肌肉瘤有关的分子指标在肿瘤的形成和进化过程中起到了关键的调节功能。比如，科研人员已经找到了一些与子宫平滑肌肉瘤有关的信号通路，如 PI3K/AKT、MAPK、Wnt/ β -catenin 等。在子宫平滑肌肉瘤的细胞生长、侵袭和转移过程中，这些信号通路扮演着关键角色。所以，这些信号传导途径的分子指示物有可能成为治疗这种疾病的潜在目标。另外，科研人员还找到了一些与子宫平滑肌肉瘤抗药性有关的分子标志物，如多药耐药相

关蛋白 (MDR) 和 DNA 修复相关蛋白。子宫平滑肌肉瘤的化疗药物反应程度和这些分子标记物的表现有着紧密的联系^[9]。所以, 这些分子指示物有可能成为对抗这种疾病的有利目标, 并且通过调整它们的表达和功能, 从而提升化疗的效果。

4 子宫平滑肌肉瘤的临床病理与分子遗传学的关联

4.1 分子遗传学变异与临床表现的相关性

子宫平滑肌肉瘤的临床表现可以受到分子遗传学变异的影响。研究发现, 某些分子遗传学变异与肿瘤的生长速度、大小和浸润性有关。例如, 某些基因突变可能导致肿瘤的快速增长和浸润周围组织的能力增强, 从而导致患者出现更严重的症状和疼痛。此外, 分子遗传学变异还可能与肿瘤的位置和分化程度相关, 进一步影响临床表现。

4.2 分子遗传学变异与预后的相关性

子宫平滑肌肉瘤的分子遗传学变异也可能与患者的预后相关。一些研究发现, 某些分子遗传学变异与肿瘤的侵袭性和转移性有关, 从而影响患者的生存率和复发率。例如, 某些基因突变可能导致肿瘤更容易转移至其他器官, 从而使患者的预后变差。此外, 一些分子遗传学变异还可能与肿瘤对治疗的敏感性和耐药性相关, 进一步影响患者的预后。

4.3 分子遗传学变异与治疗反应的相关性

子宫平滑肌肉瘤的分子遗传学变异可能影响患者对治疗的反应。一些研究发现, 某些分子遗传学变异与肿瘤对特定治疗方法的敏感性和耐药性有关。例如, 某些基因突变可能导致肿瘤对化疗药物的耐药性增强, 从而使患者对化疗的反应变差。此外, 一些分子遗传学变异还可能影响肿瘤对放疗、靶向治疗等其他治疗方法的敏感性, 进一步影响治疗效果。所以, 通过掌握病人的基因变化状态, 能够协助医师挑选出最佳的诊断策略, 从而增强诊断的成功率。

5 子宫平滑肌肉瘤的个体化治疗策略

5.1 基于分子遗传学的靶向治疗

基于分子遗传学的靶向治疗是一种针对子宫平滑肌肉瘤患者个体基因变异的治疗策略。通过对患者肿瘤组织中的基因变异进行分析, 可以确定患者是否存在与肿瘤发生和发展相关的特定基因突变。根据这些基因突变的特点, 可以选择相应的靶向药物进行治疗。目前, 已经发现了一些与子宫平滑肌肉瘤相关的基因突变, 如 MED12、HMGA2、TP53 等。针对这些基因突变, 已经开发出了一些靶向药物, 如 mTOR 抑制剂、EGFR 抑制剂等。经由对病人的基因分析, 我们能够判断他们是否有这样的基因改变, 然后根据结果来决定使用哪种针对性的药品来进行医治。

5.2 基于分子标志物的个体化治疗策略

基于分子标志物的个体化治疗策略是根据患者肿瘤组

织中的分子标志物来确定最佳治疗方案。分子标志物是指在肿瘤发生和发展过程中发生变化的分子, 如蛋白质、基因等。通过对患者肿瘤组织中的分子标志物进行检测, 可以确定患者的肿瘤类型、分级和预后等信息, 从而指导治疗方案的选择。在子宫平滑肌肉瘤的个体化治疗中, 一些分子标志物已经被证实与患者的预后和治疗反应相关, 如 Ki-67、ER、PR 等。通过对这些分子标志物的检测, 可以确定患者的肿瘤类型和预后, 并选择相应的治疗方案, 如内分泌治疗、化疗等^[10]。

5.3 临床前研究和临床试验的进展

在子宫平滑肌肉瘤的个体化治疗中, 临床前研究和临床试验起着重要的作用。临床前研究主要包括对患者肿瘤组织的基因检测、分子标志物检测等, 以确定最佳的治疗方案。临床试验则是将新的靶向药物或治疗策略应用于患者中, 评估其疗效和安全性。目前, 已经有一些临床前研究和临床试验在子宫平滑肌肉瘤的个体化治疗中取得了一些进展。例如, 一些靶向药物如 mTOR 抑制剂、EGFR 抑制剂等已经在临床试验中展示出一定的疗效。此外, 一些新的分子标志物也被发现与患者的预后和治疗反应相关, 为个体化治疗提供了新的方向。

6 结语

综上所述, 通过对子宫平滑肌肉瘤的病理特征和分子遗传学的研究, 我们深入了解了该疾病的发生机制和进展过程。病理特征包括组织学特征、细胞学特征和分子病理学特征, 这些特征为诊断和治疗提供了重要的依据。分子遗传学研究揭示了基因突变和染色体异常在子宫平滑肌肉瘤中的重要作用, 同时发现了一些重要的基因表达差异和调控因子。这些研究成果为实施个性化的医疗方案奠定了基础。此外, 分子遗传学变异与临床表现、预后和治疗反应之间存在相关性, 为疾病的预后评估和治疗效果的预测提供了新的思路。基于分子遗传学的靶向治疗和个体化治疗策略的发展, 为子宫平滑肌肉瘤的治疗带来了新的希望。然而, 仍需进一步的临床前研究和临床试验来验证这些研究结果, 以提高治疗效果和患者的生存率。

参考文献

- [1] 李倩, 李金梅, 张金库. 子宫平滑肌肉瘤临床病理与分子遗传学研究进展[J]. 诊断病理学杂志, 2022(9).
- [2] 王陈, 沈丹华. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤临床病理特征与分子遗传学研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022(1): 103-105.
- [3] 谢淦, 张帆, 陈吉, 等. 子宫平滑肌肿瘤的病理学研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020(11): 1324-1327.
- [4] 康巍, 黄向阳, 钟武宁. 子宫平滑肌瘤恶性潜能预测: CT 与临床病理特征相关性研究[J]. 临床医学进展, 2021(3): 1228-1234.