

个案报道

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002430

肺平滑肌瘤病 2 例临床病理及影像特征

刘宇飞¹, 代文莉², 鲁 际³, 夏道奎⁴, 熊晓琦⁵, 胡余昌¹(1. 三峡大学病理学研究所宜昌市中心人民医院病理科, 宜昌 443003; 宜昌市中心人民医院 2. 核医学科;
3. 放射影像科; 4. 胸心外科; 5. 呼吸与危重症医学科, 宜昌 443003)The clinicopathological and imaging features of pulmonary leiomyomatosis:
a study of two cases and literature reviewLiu Yufei¹, Dai Wenli², Lu Ji³, Xia Daokui⁴, Xiong Xiaoqi⁵, Hu Yuchang¹(1. Institute of Pathology, China Three Gorges University & Department of Pathology, Yichang Central People's
Hospital; 2. Department of Nuclear Medicine; 3. Department of Radiology and Imaging;
4. Department of Cardiothoracic Surgery; 5. Department of Respiratory and Critical Care Medicine,
Yichang Central People's Hospital)

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-01-20

肺平滑肌瘤病(pulmonary leiomyomatosis, PL)是多发生在育龄期妇女肺内的一种少见良性肿瘤性疾病,以双肺多发平滑肌性结节为特点,生物学行为呈惰性经过。该病少见,国内外文献报道百余例。本文报道 2 例肺平滑肌瘤病,并结合文献探讨该病的临床、影像、病理特征及组织起源,以提高对该病的认识。

1 材料与方法

1.1 临床病例资料

患者 1, 女性, 46 岁。3 年前因子宫阔韧带平滑肌瘤行肌瘤剔除术, 1 年前体检时 CT 发现双肺界限清楚、密度均匀、无分叶及毛刺的实性小结节, 较大者位于右肺下叶基底段, 大小约 1.5 cm × 1.3 cm (图 1)。

¹⁸F-FDG PET/CT 检查提示双肺多发实性小结节, PET/CT 显示无 FDG 摄取。检查肺通气功能正常后遂行胸腔镜下肺结节病灶楔形切除送检。

患者 2, 女性, 42 岁。5 年前因子宫平滑肌瘤行腹腔镜下肌瘤剔除术, 3 年前因肌瘤复发行子宫切除术, 今年体检时 CT 发现双肺多发、密度均匀、无分叶及毛刺的实性小结节。¹⁸F-FDG PET/CT 示双肺多发实性小结节, 大者位于左肺下叶基底段, 大小约 2.3 cm × 1.5 cm, PET/CT 显示 FDG 轻度摄取增高。

作者介绍: 刘宇飞, Email: 402762573@qq.com,

研究方向: 肿瘤病理。

基金项目: 湖北省重点实验室开放基金资助项目 (编号: 2018KZL03)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20200409.1505.010.html>

(2020-04-10)

高, SUV_{max} 为 2.3 (图 2)。门诊检查肺通气功能正常, 遂入院行 CT 引导下肺结节穿刺活检。



图 1 CT 示右肺下叶基底段边界清楚的实性结节

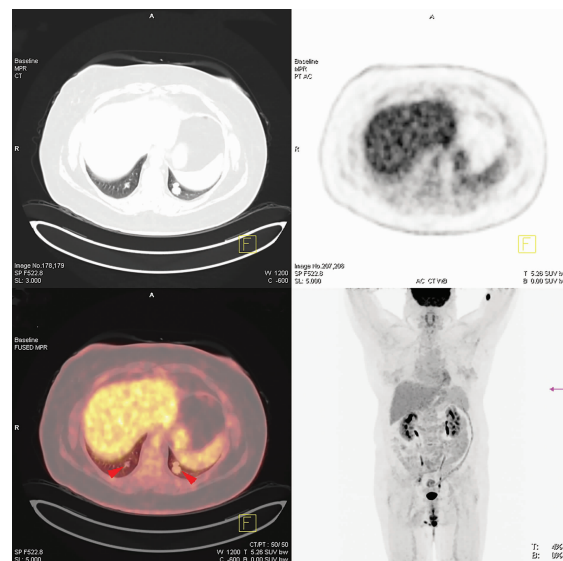


图 2 ¹⁸F-FDG PET/CT 示双肺多发实性小结节, FDG 轻度摄取增高

1.2 方法

肺肿物手术切除和穿刺标本均经 4% 中性福尔马林溶液固定,石蜡包埋,4 μm 厚切片,HE 染色,光镜观察。免疫组化采用 EnVision 法。所用一抗 Actin、Desmin、SMA、H-caldesmon、Vimentin、ER、PR、Ki-67、CKpan、CK7、TTF-1、NapsinA、CD10、CD34、CD117、S-100 均为福州迈新公司产品,二抗为鼠兔通用型抗体,DAB 显色。

2 结果

2.1 眼观

患者 1,4 cm $\times$ 2 cm $\times$ 1.5 cm 大小楔形切除肺组织一块,其内见一灰白色实性结节,结节与周围组织界限清楚,无包膜,大小 1.5 cm $\times$ 1.3 cm $\times$ 1.2 cm,质中(图 3)。患者 2,灰白色线样组织 2 段,总大小 1.5 cm $\times$ 0.1 cm $\times$ 0.1 cm。

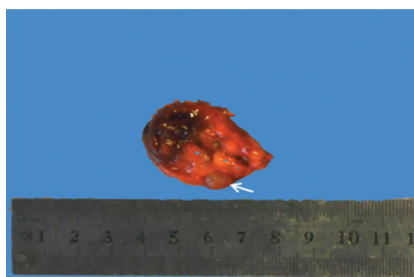


图 3 大体于楔形切除肺组织内见一界限清楚的灰白色实性结节

2.2 镜检

2 例肿瘤均位于肺实质内,肺组织内可见界限清楚的梭形细胞肿瘤,瘤细胞由呈束状平行或编织状排列的梭形细胞构成,细胞具有平滑肌细胞形态特点,核呈杆状,核形规则,胞浆丰富,未见核分裂象及坏死。瘤组织内可见少量残留肺泡组织构成的不规则腔隙(图 4),伴少许淋巴细胞浸润。

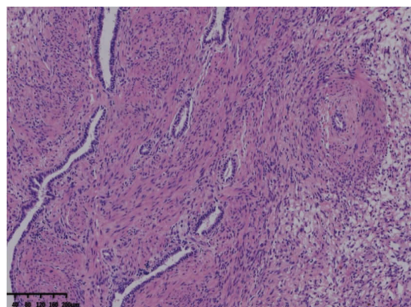


图 4 梭形瘤细胞中见少量残留肺泡组织构成的腔隙
(HE 染色,10 $\times$)

2.3 免疫组化

2 例梭形肿瘤细胞 Actin、Desmin、SMA(图 5)、H-caldesmon(图 6)、Vimentin、ER(图 7)、PR(图 8)和 CD10(图 9)均阳性,Ki-67 标记阳性细胞数 $<5\%$;肿瘤内残留肺泡上皮 CKpan、CK7、TTF-1(图 10)和 NapsinA 均阳性;CD34、CD117 和 S-100 均阴性。

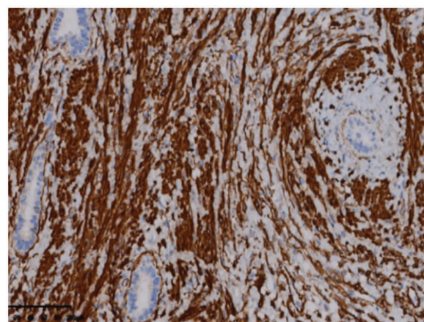


图 5 肿瘤细胞表达 SMA(EnVision 法,20 $\times$)

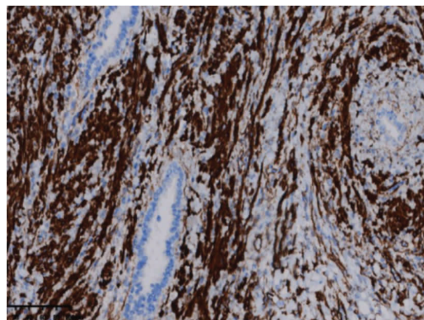


图 6 肿瘤细胞表达 H-caldesmon (EnVision 法,20 $\times$)

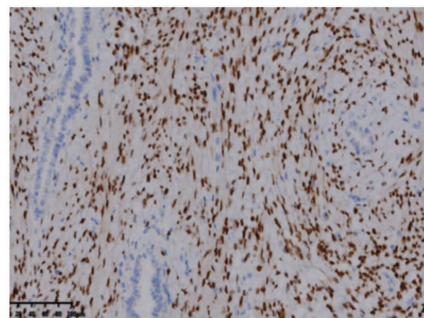


图 7 肿瘤细胞表达 ER(EnVision 法,20 $\times$)

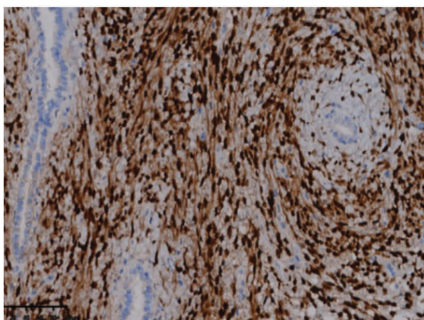


图 8 肿瘤细胞表达 PR(EnVision 法,20 $\times$)

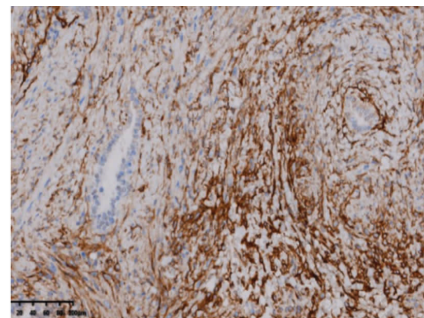


图 9 肿瘤细胞表达 CD10(EnVision 法,20 $\times$)

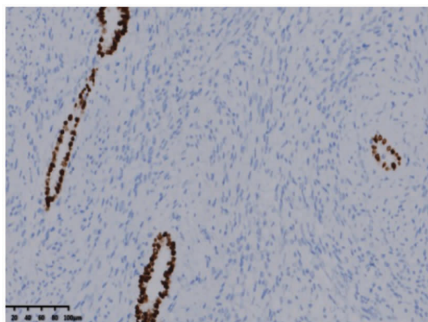


图 10 肿瘤内残留肺泡上皮细胞表达 TTF-1 (EnVision 法, 20 ×)

2.4 病理诊断

2 例均为肺平滑肌瘤病。

2.5 治疗及随访

患者 1 行肺结节楔形切除术 10 个月后复查 CT 示双肺结节较前有所增大,后予以醋酸曲普瑞林皮下注射治疗,治疗 3 个月后复查胸部 CT 示肺部结节无进展,结节大小基本保持稳定且无新病灶出现,现密切随访中。患者 2 确诊后自行出院,未经任何治疗,随访 3 个月,目前病灶稳定无进展。

3 讨论

PL 又称肺良性转移性平滑肌瘤 (pulmonary benign metastasizing leiomyoma, PBML),是与子宫平滑肌瘤有相似良性形态特征但有独特生物学行为的平滑肌肿瘤。自从 1939 年 Steiner 报道首例病例以来^[1],目前国内外仅百余例文献报道^[2]。

3.1 临床及影像特征

本瘤绝大多数发生于未绝经女性,发病年龄高峰为 33~50 岁。患者几乎均患子宫平滑肌瘤或有子宫平滑肌瘤手术史。肺结节一般发生在子宫肌瘤手术后 1~37 年。个别病例在子宫手术前可存在肺结节^[3],也有肺结节与子宫病灶同时发现的报道^[4]。大部分患者常无症状,于体检时偶然发现肺结节;1/3 的患者可有咳嗽、咯血、呼吸困难、胸痛和呼吸衰竭等呼吸系统症状^[5],也有表现为进行性自发性气胸的个案^[6]。本组病例均为中年女性,患者 1 有子宫阔韧带平滑肌瘤切除病史,患者 2 有子宫平滑肌瘤剔除病史,2 例均无任何呼吸系统症状,于常规体检时偶然发现肺部结节且肺部结节出现于肌瘤切除后 2~5 年。这与大多数文献报道相似。

本瘤典型的影像学表现为双肺多发、边界清楚的实性结节,少数可有分叶或空洞,罕见粟粒样弥漫性病变^[7]。本病可以表现为囊性肿块的影像特征^[4,7]。本瘤增强 CT 常无明显强化^[7],PET/CT 上常无 FDG 摄取^[7-8]。近期有文献报道,69.4% (25/36) 的 PL 病例显示无 FDG 摄取,但有 22.2% (8/36) 为低摄取。此外,有 8.3% (3/36) 的病例可呈现高摄取且个别高摄取病例,显示较强的侵袭性生物学行为^[9]。SUV_{max} 值从 1.4~20.1,平均为 2.2^[9]。有报道 1 例肺部和腰椎同时出现转移性平滑肌瘤的病例 PET/CT 上,肿物表现为中度 FDG 摄取,肺部和腰椎病灶 SUV_{max} 分别为 5.5 和 5.8^[9]。本组患者 1 在 PET/CT 上显示肺结节无 FDG 摄取,患者 2 显示结节轻度摄取增高 (SUV_{max} 为 2.3),与多数文献报道相符。因此,本瘤临床及影

像表现常缺乏特异性,若单纯依据临床及影像学表现易误诊为肺结核、肺癌等其他病变,确诊往往需要依靠病理活检。

3.2 病理特征

经手术切除的肺平滑肌瘤大体上与其他部位平滑肌瘤类似,表现为肺内单发或多发界限清楚、大小不等的结节,结节常呈灰白色,实性、质地中等,无出血、坏死。镜下肿瘤由呈编织状、束状和旋涡状排列的梭形细胞构成,瘤细胞于肺内呈膨胀性生长,无包膜和坏死,其间散在少量内衬分化良好的柱状上皮构成的不规则腔隙。瘤细胞胞质丰富,细胞核呈杆状,两头钝圆,细胞无异型性及核分裂象。免疫组化结果显示,本瘤表达 Actin、Desmin、SMA、H-caldesmon 和 Vimentin,绝大多数病例表达 ER 和 PR,部分病例可表达 CD10。Ki-67 标记细胞增殖指数常为低增殖,这与发生于女性生殖系统的平滑肌肿瘤免疫表型一致。而肿瘤内柱状上皮表达 CKpan、CK7、TTF-1 和 NapsinA,证实其或是挤压变形的肺泡上皮细胞向瘤内延伸。

3.3 组织起源

PL 目前列在特殊生长方式的平滑肌瘤范畴,但其组织起源一直存有争议。目前有待证实的主流假说有下列几种:①良性子宫平滑肌瘤肺转移,②分化好的低度恶性平滑肌肿瘤转移到肺;③源于多中心生长的平滑肌瘤病^[2,7,11]。有文献报道极少数病例发生于儿童及男性^[12],此外瘤样增生的平滑肌组织内包含有多少不等、下陷的肺泡上皮而周边的肺组织脉管内未见瘤栓,这些均不符合转移性肿瘤特点。故有学者认为,该病是由于外界机械或异常激素状态导致多中心性的平滑肌组织异常增生,应为原发的肺平滑肌瘤性错构瘤 (pulmonary leiomyomatous hamartoma, PLH) 或纤维平滑肌瘤性错构瘤 (pulmonary fiberleiomyomatous hamartoma, PFLH)。但多数学者认为该瘤是良性子宫平滑肌瘤转移至肺所形成的瘤结节。之所以认为它为转移性肿瘤,是因为文献报道的大部分 PL 均发生于子宫平滑肌瘤切除后的女性患者,子宫与肺部的肿瘤均表达雌、孕激素受体且几乎所有病例在遗传学上均出现染色体 19q 和 22q 的缺失,部分病例伴有 1p 的缺失。多个研究证实肺的病灶与子宫病变均起源于同一异常克隆,并且遗传上与子宫平滑肌瘤相关^[13-14],进一步支持肺部平滑肌瘤为转移性平滑肌瘤的观点。此外,有学者在宫旁及卵巢血管发现静脉平滑肌瘤病,提示子宫平滑肌瘤可能经由血行途径出现子宫外转移,其转移部位主要为肺部,可同时或异时转移至椎体或其他部位^[10,15]。通过对比子宫和肺的病灶,发现不同于子宫病灶,肺部病灶出现了如 BMP8B 和 PTEN 等相关基因的改变^[14,16],提示在肿瘤的演进中瘤细胞获得了新的驱动突变,使肿瘤发生转移而具有恶性潜能。鉴于此类肿瘤具有良性的病理形态学而生物学行为倾向于低度恶性,其本质尚不明确,故迄今采用“良性转移性”这一自相矛盾的名称。本组 2 例均为阔韧带和子宫平滑肌瘤切除后 2~5 年出现双肺多发结节且瘤组织 ER、PR 均阳性,复阅原切片均为典型的平滑肌瘤,瘤细胞无异型及病理性核分裂,未见黏液变性坏死。故本组 2 例 PL 诊断成立。

3.4 鉴别诊断

PL 患者多无明显临床症状且影像学表现无特异性,该

瘤的诊断需结合影像学、形态及免疫组化,尤其既往平滑肌瘤的病史而确诊。其鉴别诊断包括:①PFLH:PFLH 发病年龄广泛,可表现为肺内单发或多发结节,呼吸性上皮成分可深陷入由纤维和平滑肌构成的结节内,形态与 PL 难以区分。但该瘤常常紧邻肺内小支气管或厚壁血管,在结节外可见小支气管或厚壁血管的平滑肌与肿瘤紧贴或移行,并且免疫组化可见数量不等表达 SMA 而不表达 Desmin 的纤维细胞。因此性别、病史及免疫表型对于两者的鉴别极为重要,目前认为无平滑肌瘤病史且 ER 阴性时,考虑为 PFLH^[17]。②平滑肌肉瘤:该瘤体呈鱼肉状常伴有坏死。镜下肿瘤常呈浸润性生长,瘤细胞常见凝固性坏死,具有中-重度异型,核仁明显;细胞核分裂象活跃,通常大于 10 个/10HPF;该瘤需综合分析各项诊断参数作出病理诊断。此外,PL 常发生于有子宫肌瘤史的绝经前女性而子宫平滑肌肉瘤多发生于老年女性、PL 发生肺转移的时间与手术间隔时间长于肉瘤、影像学上 PL 在肺常表现为多发结节而肉瘤转移至肺的结节多是单发或 2 个、平滑肌肉瘤的 Ki-67 标记指数高于 PL 也有助于鉴别。③神经鞘瘤:平滑肌瘤转移到椎体时,需与该部位好发的神经鞘瘤相鉴别,神经鞘瘤一般有包膜,常呈栅栏样排列,细胞低密度区域与高密度区域交错排列,局部细胞核可呈多形性,也可伴囊性变,肿瘤内易见厚壁血管,免疫组化 S100、SOX10 一般阳性。④转移性胃肠道间质瘤:大体及组织学与平滑肌瘤类似,组织学形态可多样,大部分为梭形细胞肿瘤,一般 CD117、CD34 和 Dog1 均阳性。形态结合免疫组化可资鉴别。⑤肺淋巴管肌瘤病:病变由许多囊性扩张的淋巴管及管周成结节状增生、不成熟的平滑肌构成,而 PL 一般不常见囊性,结节常比肺淋巴管肌瘤病大,肺淋巴管肌瘤病免疫组化除显示平滑肌分化外,还表达 HMB-45。⑥低级别子宫内质肉瘤伴平滑肌和肌纤维母细胞分化:该肿瘤细胞类似增殖期子宫内质肉瘤细胞,富于薄壁螺旋小动脉,伴平滑肌和肌纤维母细胞分化时,易与 PL 混淆,一般低级别子宫内质肉瘤 CD10 强阳性而肌源性标记阴性。⑦孤立性纤维性肿瘤:典型特点是细胞稀疏区和密集区交替分布,短梭形或卵圆形瘤细胞呈束状、席纹状排列,间质富含胶原,易见鹿角状血管,免疫组化标记 STAT6、CD34、CD99 和 Bcl-2 阳性。

3.5 治疗与预后

该病临床罕见,缺乏标准的治疗方案,目前报道的病例均为个体化治疗。多数学者认为对于可切除肺部病灶应首选手术切除,在明确诊断的同时进行密切随访,观察有无新发病灶。对于不能根治性切除的患者应尽可能对多个病变部位行活检以确诊而制定相应治疗方案。由于该肿瘤常表达 ER、PR,具有激素依赖性,不少研究认为内分泌治疗有效,可行卵巢切除或药物性闭经治疗并监测患者雌、孕激素水平和肺内病灶变化。本组病例确诊后,患者 1 于肺结节楔形切除术后未做治疗,10 个月后复查 CT 显示肺部结节增大,后分别在本院和北京协和医院多学科会诊后于术后 11 个月开始予以醋酸曲普瑞林单药 3.75 mg 皮下注射治疗,28 d/次,激素治疗 3 个月后于 2019 年 12 月复查胸部 CT,肺部结节无明显进展,结节大小基本保持稳定且无新病灶出现,现密切随访中。患者 2 拒绝行任何治疗,自行出院,现密切随访中。

参 考 文 献

- [1] Steiner PE. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus; a report of a case and review of the literature[J]. Am J Pathol, 1939, 15(1): 89-110.
- [2] Fan D, Yi X. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma; a case report[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 7072-7075.
- [3] Khan M, Faisal A, Ibrahim H, et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma; a case report[J]. Respir Med Case Rep, 2018, 24: 117-121.
- [4] 冯敏, 应建明, 刘秀云, 等. 良性转移性平滑肌瘤 6 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(2): 100-103.
- [5] Raposo MI, Meireles C, Cardoso M, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus; rare manifestation of a frequent pathology[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2018, 2018: 5067276.
- [6] Tang EK, Wu FZ. Benign metastasizing leiomyomatosis of the lung presenting as progressive pneumothorax[J]. Heart Lung Circ, 2019, 28(4): e94-e95.
- [7] Lee SR, Choi YI, Lee SJ, et al. Multiple cavitating pulmonary nodules; rare manifestation of benign metastatic leiomyoma[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(1): E1-E5.
- [8] Abu Saadeh F, Riain CO, Cormack CM, et al. Lung metastases from benign uterine leiomyoma; does 18-FDG-PET/CT have a role to play? [J]. Ir J Med Sci, 2019, 188(2): 619-624.
- [9] Sawai Y, Shimizu T, Yamanaka Y, et al. Benign metastasizing leiomyoma and ¹⁸F-FDG-PET/CT; a case report and literature review[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3641-3646.
- [10] Zong D, He W, Li J, et al. Concurrent benign metastasizing leiomyoma in the lung and lumbar spine with elevated standardized uptake value level in positron-emission tomography computed tomography; a case report and literature review[J]. Medicine, 2018, 97(27): e11334.
- [11] Chen S, Liu RM, Li T. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma; a case report and literature review[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(6): E92-E98.
- [12] Maredia R, Snyder BJ, Harvey LA, et al. Benign metastasizing leiomyoma in the lung[J]. Radiographics, 1998, 18(3): 779-782.
- [13] Bowen JM, Cates JM, Kash S, et al. Genomic imbalances in benign metastasizing leiomyoma; characterization by conventional karyotypic, fluorescence in situ hybridization, and whole genome SNP array analysis[J]. Cancer Genet, 2012, 205(5): 249-254.
- [14] Söritsa D, Teder H, Roosipuu R, et al. Whole exome sequencing of benign pulmonary metastasizing leiomyoma reveals mutation in the BMP8B gene[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 20.
- [15] Yuan X, Sun Y, Jin Y, et al. Multiple organ benign metastasizing leiomyoma; a case report and literature review[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(10): 2132-2136.
- [16] Jiang J, He M, Hu X, et al. Deep sequencing reveals the molecular pathology characteristics between primary uterine leiomyoma and pulmonary benign metastasizing leiomyoma[J]. Clin Transl Oncol Actions, 2018, 20(8): 1080-1086.
- [17] 裴筱涵, 沈勤, 汪小霞, 等. 肺纤维平滑肌瘤性错构瘤 5 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(4): 449-451.

(责任编辑:张学颖)