

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.004

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.004>

肺良性转移性平滑肌瘤的临床特点及其预后相关因素

杜倩娥, 唐文军, 林海锋

(海南医学院第二附属医院肿瘤内科, 海口 570100)

[摘要] 目的: 探讨肺良性转移性平滑肌瘤(pulmonary benign metastasizing leiomyoma, PBML)的临床特点及其预后相关因素。方法: 检索并收集1957年1月至2020年12月PubMed、中国知网及万方数据库中PBML案例报道的相关临床资料, 结合海南医学院第二附属医院收治的1例PBML患者的诊治过程, 通过 χ^2 检验及Fisher精确检验分析其危险因素及预后。结果: 共检索到151例PBML患者, 均为女性, 年龄(46.10±7.05)岁, 其中147例既往患有子宫肌瘤, 大部分为胸部CT体检发现双肺多发结节, 病理HE染色示梭形肿瘤细胞, 免疫组织化学示ER(+)、PR(+)、Ki-67(-)或低表达。相关分析显示: 患病年龄、发病间隔时间、结节大小、ER和PR表达、治疗方案与预后无明显相关(均 $P>0.05$)。结论: PBML极为罕见, 多见于有子宫肌瘤病史的育龄期女性, 该病预后好, 生存期长, 其预后与发生肺转移时间、起病年龄、结节大小、ER和PR表达及治疗方案选择无关, 有关预后的相关因素仍需进一步探究。

[关键词] 良性转移性平滑肌瘤; 肺转移; 子宫平滑肌瘤; 危险因素; 预后

Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary benign metastasizing leiomyoma

DU Qian'e, TANG Wenjun, LIN Haifeng

(Department of Medical Oncology, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical features and prognostic factors of pulmonary metastatic leiomyoma (PBML). **Methods:** The clinical data of PBML cases reported in PubMed, CNKI and Wanfang database from January 1957 to December 2020 were retrieved and collected. Combined with the diagnosis and treatment process of 1 PBML patient admitted to the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, the risk factors and prognosis were analyzed by χ^2 test and Fisher's accurate test. **Results:** A total of 151 PBML patients, all female, aged 46.10±7.05 years, including 147 patients with previous uterine fibroids, often due to chest CT physical examination found multiple nodules in both lungs, pathological HE staining showed spindle tumor cells, immunohistochemistry showed positive expression of ER and PR, negative or low expression of Ki-67. Correlation analysis showed that there were

收稿日期 (Date of reception): 2021-11-15

通信作者 (Corresponding author): 林海锋, Email: 13322060949@163.com

基金项目 (Foundation item): 海南省自然科学基金青年基金 (819QN362); 海南省卫计委科研项目 (19A200114)。This work was supported by the Youth Fund Project of Hainan Provincial Natural Science Foundation (819QN362) and the Scientific Research Project of Hainan Provincial Health and Family Planning Commission (19A200114), China.

no significant differences in age, time between onset, nodule size, expressions of ER and PR, treatment plan and prognosis (all $P < 0.05$). **Conclusion:** PBML is extremely rare, it is more common in women of reproductive age with a history of uterine fibroids, it does not show specific clinical symptoms, the disease has a better prognosis and a long survival period. However, the time of lung metastasis, age, nodule size, immunological expression and treatment options did not show a significant impact on the prognosis, the related factors of the prognosis still need to be further explored.

Keywords benign metastasizing leiomyoma; pulmonary metastasis; uterine leiomyoma; risk factors; prognosis

肺良性转移性平滑肌瘤(pulmonary benign metastasizing leiomyoma, PBML)由学者Steiner于1939年首次报道^[1-3], 常见于有子宫平滑肌瘤史并接受子宫肌瘤手术的育龄期女性^[4], 无特征性临床症状, 大部分在体检时被发现, 影像学多表现为双肺多发散在边界清楚的结节, 结节生长缓慢, 预后良好。由于该病极为罕见, 常被误认为恶性肿瘤肺转移, 其临床特点、治疗及预后尚未形成统一的认识。为加深对该病的认识, 本研究结合海南医学院第二附属医院收治的1例PBML患者的诊治过程及相关文献, 分析该疾病的临床特点, 旨在为PBML的早期诊断、治疗及预后判断提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 资料

海南医学院第二附属医院收治的1例PBML患者为女性, 55岁, 2020年10月因体检行CT检查时发现双肺结节就诊, 无呼吸道症状及肺部阳性体征, 既往于30年前因子宫平滑肌瘤行次全子宫切除术。入院查肿瘤标志物未见异常, 胸部CT(图1)示双肺多发大小不等结节, 部分伴有空洞。于2020年10月19日行CT引导下肺组织活检, 常规病理: 可见梭形肿瘤细胞呈束状排列, 细胞核呈长梭形, 细胞质

丰富, 细胞形态温和, 核分裂象罕见, 免疫组织化学示: ER(80%强+)、PR(50%强+)、Vimentin(+)、Desmin(+)、SMA(+)、CD34(血管+), S-100、CK、TTF-1(-), 病理诊断符合平滑肌瘤(图2)。结合该患者临床特点明确诊断为PBML。该患者于2020年11月3日给予来曲唑2.5 mg/d口服。治疗6个月、9个月后复查胸部CT均示双肺结节部分较前略缩小(图3、4), 现尚在定期随访中。

1.2 方法

运用网络资源(中国知网、万方数据库、PubMed)以中文检索词“平滑肌瘤”“肺转移”, 英文检索词“pulmonary metastasis”“metastasizing leiomyoma”, 检索1957年1月至2020年12月的所有文献。纳入标准: 子宫来源的平滑肌瘤, 肺组织病理学符合平滑肌瘤, 诊断为PBML; 完整记载患者的病史、临床检查、治疗及随访等资料。排除标准: 文献报道的病史资料不完整; 子宫平滑肌瘤发生转移部位未包含肺; 重复报道同家医院的病例。根据以上条件排除后, 共筛选108篇符合条件的文献报道, 收录170例病例, 排除资料不完整20例, 纳入150例, 加上海南医学院第二附属医院1例PBML患者, 最终纳入151例病例进数据统计(图5)。

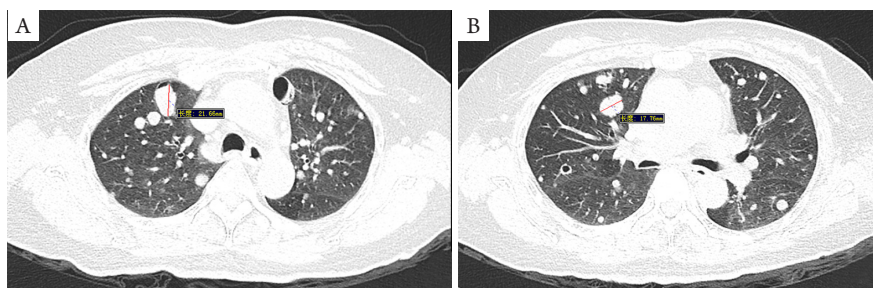


图1 2020年10月12日: 双侧肺多发大小不等结节高密度影, 强化不均, 部分结节伴有空洞, 气管、纵膈未见异常

Figure 1 October 12, 2020: There are multiple high-density nodules of different sizes in both lungs with uneven enhancement and some nodules accompanied by cavities, and the trachea and mediastinum are normal

(A)层面较大直径约21.66 mm; (B)层面直径约17.76 mm。

(A) The plane has a large diameter of about 21.66 mm; (B) The layer diameter is about 17.76 mm.

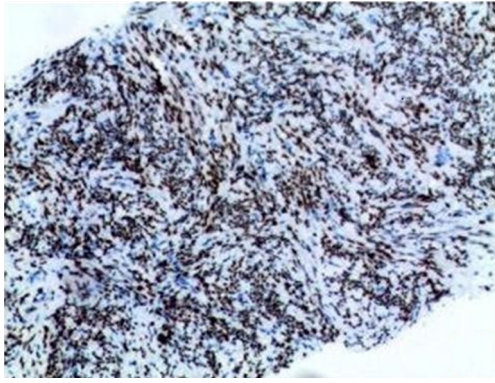


图2 PBML细胞免疫组织化学示ER(80%强+)(EnVision, × 200)

Figure 2 Immunohistochemistry of PBML cells shows ER (80%+) (EnVision, × 200)

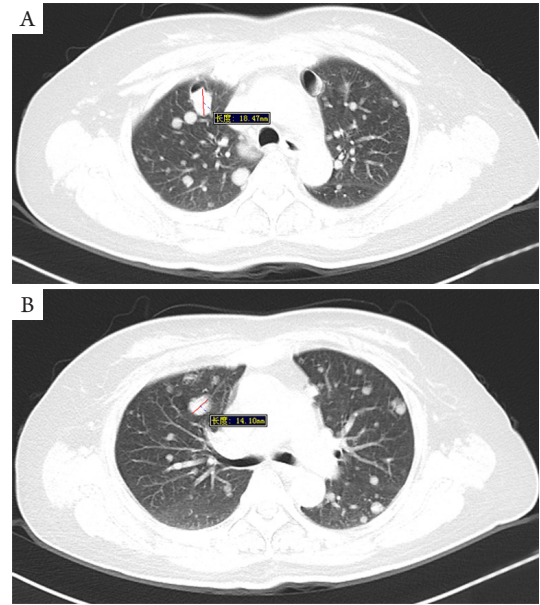


图4 2021年7月8日: (A)层面结节较大直径为18.47 mm, (B)层面14.10 mm

Figure 4 July 8, 2021: (A) The larger diameter of the laminar nodule is 18.47 mm, and (B) the laminar nodule is 14.10 mm

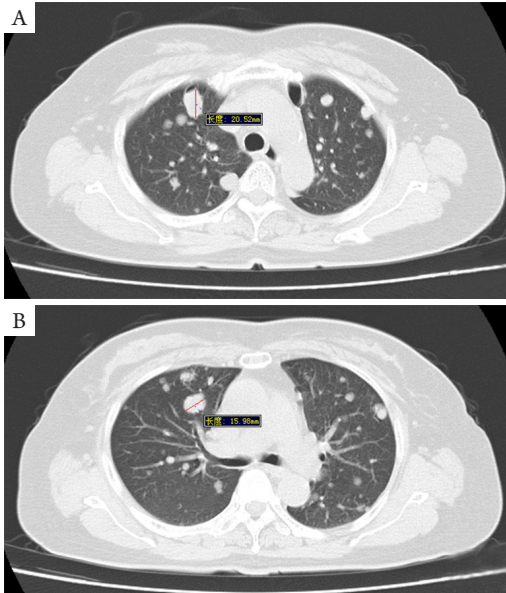


图3 2021年4月8日: 复查对比前片双肺结节部分较前略缩小

Figure 3 April 8, 2021: The nodules in both lungs are slightly smaller than before

(A)层面结节直径为20.52 mm; (B)层面结节直径为15.98 mm。

(A) The diameter of laminar nodules is 20.52 mm; (B) The diameter of the laminar nodules is 15.98 mm.

1.3 统计学处理

应用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。采用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以例(%)表示,单因素分析采用 χ^2 检验及Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

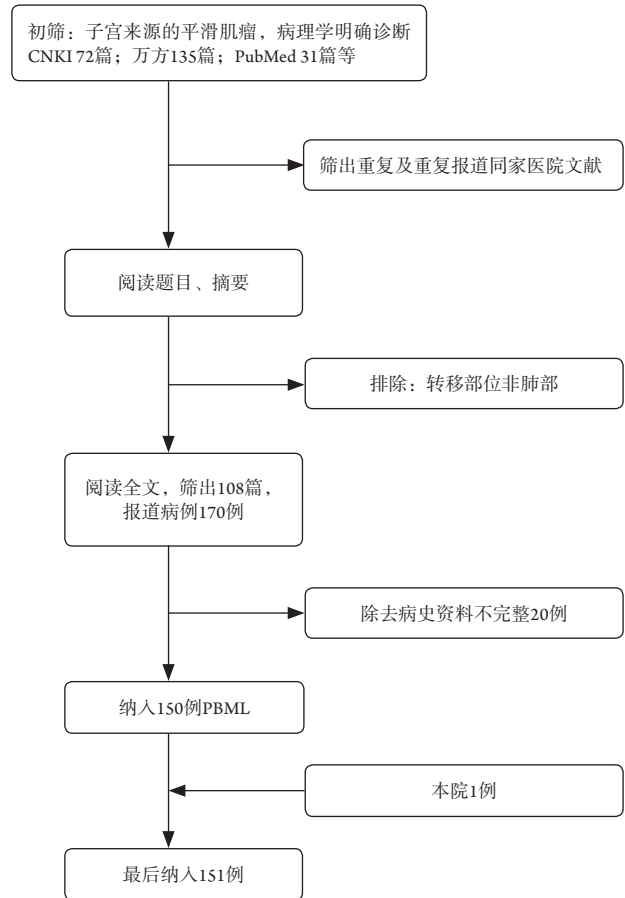


图5 纳入与排除标准流程图

Figure 5 Inclusion and exclusion standard flow chart

2 结果

2.1 临床资料

151例均为女性患者, 年龄(46.10 ± 7.05)岁, 其中147例既往有子宫肌瘤史, 其中131例有子宫肌瘤手术史, 4例患者既往未发现子宫肌瘤。首次发现子宫肌瘤的年龄为(37.03 ± 7.42)岁, 发现子宫肌瘤到发生肺转移时间间隔(8.59 ± 5.21)年。

98例(64.90%)患者未表现肺部相关临床症状, 53例(35.1%)伴随临床症状, 常以1~2种临床表现就诊, 其中表现咳嗽34例, 咳痰13例, 胸痛13例, 胸闷6例, 咯血5例, 痰中带血、发热3例。胸部CT以多发结节为主, 占90.73%(137例), 影像学表现为大小不等的弥漫性粟粒样结节灶, 结节密度均匀, 边界清楚, 表面光滑, 肺部一般未见肿大淋巴结, 可见空洞影(表1)。

表1 临床特征分析

Table 1 Analysis of clinical characteristics

特征	数据
子宫肌瘤年龄/岁	19~60 (37.03 ± 7.42)
转移年龄/岁	24~72 (46.10 ± 7.05)
间隔时间/年	0~23 (8.59 ± 5.21)
症状/[例(%)]	
无症状	98 (64.90)
咳嗽	34
咳痰	13
胸痛	13
胸闷	6
咯血	5
痰中带血	3
发热	3
体征/[例(%)]	
无异常	144 (95.36)
呼吸音粗	3 (1.99)
呼吸音减弱或消失	2 (1.33)
胸膜摩擦音	1 (0.66)
Velcro啰音	1 (0.66)
子宫肌瘤手术史/[例(%)]	
全子宫切除	42 (32.06)
子宫次全切除	23 (17.56)
子宫肌瘤剔除术	45 (34.35)
子宫加附件切除	5 (3.82)
未提及术式	16 (12.21)
结节[数量(%)/直径(cm)]	
单发结节	14 (9.27)/ 3.07 ± 1.85
多发结节	137 (90.73)/ 2.16 ± 1.38

2.2 病理

肺组织HE染色后在光镜下可见梭形平滑肌细胞,呈束状或编织状排列,组织未见坏死、核分裂象,细胞分化良好,部分因支气管-肺泡上皮内陷可见腺体样腔隙。采用EnVision法检测患者肺组织,其中98例ER、PR表达均为阳性,58例Ki-67表达阴性,52例表达<1%~5%(表2)。

表2 免疫组织化学分析

Table 2 Immunohistochemical analysis

表达	例数(%)
ER、PR	111
ER、PR均阳性	98 (88.29)
ER阳性、PR阴性	11 (9.91)
ER阴性、PR阳性	2 (1.80)
Ki-67	115
阴性	58 (50.43)
<1%~5%	52 (45.22)
>5%~20%	2 (1.74)
>20%	3 (2.61)

2.3 预后相关因素

ER和PR的表达、肿瘤大小、首次发现子宫肌瘤到发生肺转移间隔时间、患者的发病年龄、治疗方式的选择与PBML预后的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$,表3)。部分患者数据在随访中未纳入分析。

表3 预后相关因素分析

Table 3 Analysis of prognostic factors

因素	随访/例		总计/例
	进展	缓解	
间隔时间/年			93
≤10	6	54	
>10	2	31	
χ^2	0.420		
P	0.707		
年龄/岁			95
≤40	1	16	
>40	6	72	
χ^2	0.067		
P	1.000		

续表3

因素	随访/例		总计/例
	进展	缓解	
结节大小/cm			95
<3	0	31	
≥3	1	10	
未提及	6	47	
χ^2	4.002		
P	0.127		
ER、PR表达			98
双阳性	5	54	
单阳性	0	6	
未提及	2	31	
χ^2	0.280		
P	1.000		
治疗方案			101
手术	2	41	
药物	0	20	
手术+药物	2	16	
无处理	3	17	
χ^2	4.068		
P	0.210		

3 讨论

研究^[5-8]显示:PBML发生于子宫平滑肌瘤术后3个月至20年,多见于35~55岁的育龄期妇女,绝经期、无肌瘤史的妇女和男性病例可出现盆腔、肺、乳腺等全身多处转移,其中以双肺转移最为常见。该肿瘤生长极缓慢,预后较好,中位生存期约为94个月^[9]。

目前PBML的发病机制尚未明确,多数学者认为可能与以下几个原因有关:1)PBML病灶的血管中发现子宫肌瘤瘤栓,由此推测在子宫肌瘤手术过程中,肿瘤细胞从局部创伤处侵入子宫血管,通过静脉转移至肺部。然而,该观点无法解释部分无子宫平滑肌瘤手术史的患者出现PBML的原因^[10-11]。2)PBML由子宫高分化肉瘤转移至肺部所致,遗传学发现子宫平滑肌瘤与PBML有共同的起源^[12-13],转移瘤可表现为良性或低度恶性^[14],但是对于其具体演变过程仍有疑虑,该理论尚存在争议。3)PBML是激素依赖性肿瘤,该病ER、PR表达多为阳性。雌激素抑制平滑肌细胞凋亡,使其过度增生,部分患者在去势治疗后肿瘤生长受

到抑制^[15-16]。本文ER、PR均表达阳性患者98例。在使用抗雌激素治疗后能获益。

研究^[17-18]显示: PBML发病年龄为24~72(中位数46)岁, 86.75%的患者既往有子宫肌瘤手术史, 子宫肌瘤术后平均8.59年后发现肺转移性结节, 无特征性临床表现, 90.73%的患者为多发双肺转移性结节。PBML与子宫平滑肌瘤组织病理学特点相似, 其免疫组织化学表现为ER、PR多为阳性, Ki-67阴性或低表达, Actin、Desmin、SMA、Vimentin表达阳性可区别转移性子宫平滑肌肉瘤, 与研究^[19]的结论大致相仿。

PBML的治疗方案仍缺乏统一标准。目前已有的治疗方案包括外科手术切除、中药治疗、放疗及抗雌激素治疗等, 在ER阳性的前提下启动抗雌激素药物治疗可使肿瘤发生退变, 患者预后良好^[20]。研究^[21-24]发现: PBML患者的ER、PR大多表达阳性, 部分患者发病后未给予任何干预, 1例随访10年肺部病灶无进展, 而部分患者给予手术切除及抗雌激素治疗定期复查, 可见胸部病灶较前缩小。在少数ER、PR阴性的病例^[25-26]中, 手术及抗雌激素去势治疗3个月后, 复查肺部病灶无明显改变, 而未治疗的患者中有1例随访3年复查胸部CT提示病灶无进展。

PBML进展缓慢, 预后较好。本文对151例病例进行分析找寻预后预测指标, 结果显示: ER和PR表达、肿瘤大小、发现肺转移间隔时间、发病年龄、治疗方式的选择与预后的差异均无统计学意义, 这与既往研究^[17]提及的PBML发生转移时间长、激素受体阳性、病灶数量少的患者治疗预后效果好不完全相符。

综上, 有子宫肌瘤手术史的育龄期女性发生双肺多发结节要进行鉴别诊断。由于本文属于回顾性研究, 病例报道数少, 不能对远期疗效进行随访, 对其诊治、危险因素及预后指标仍需大量数据进一步验证。

参考文献

- Steiner PE. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: report of a case and review of the literature[J]. *Am J Pathol*, 1939, 15(1): 89-110.7.
- Rivera JA, Christopoulos S, Small D, et al. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7): 3183-3188.
- 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.
- 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.
- Funakoshi Y, Sawabata N, Takeda S, et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma from the uterus in a postmenopausal woman: report of a case[J]. *Surg Today*, 2004, 34(1): 55-57.
- Wongsripuemtet J, Ruangchira-urai R, Stern EJ, et al. Benign metastasizing leiomyoma[J]. *J Thorac Imaging*, 2012, 27(2): W41-W43.
- Rao AV, Wilson J, Sylvester K. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma following hysterectomy: a clinicopathologic correlation[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(6): 674-676.
- Nuovo GJ, Schmittgen TD. Benign metastasizing leiomyoma of the lung: clinicopathologic, immunohistochemical, and micro-RNA analyses[J]. *Diagn Mol Pathol*, 2008, 17(3): 145-150.
- Kayser K, Zink S, Schneider T, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases[J]. *Virchows Arch*, 2000, 437(3): 284-292.
- Patton KT, Cheng L, Papavero V, et al. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(1): 130-140.
- Canzonieri V, D'Amore ES, Bartoloni G, et al. Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis[J]. *Virchows Arch*, 1994, 425(5): 541-545.
- Esteban JM, Allen WM, Schaerf RH. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: histologic and immunohistochemical characterization of primary and metastatic lesions[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1999, 123(10): 960-962.
- Wu RC, Chao AS, Lee LY, et al. Massively parallel sequencing and genome-wide copy number analysis revealed a clonal relationship in benign metastasizing leiomyoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47547-47554.
- Ogawa M, Hara M, Ozawa Y, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the lung with malignant transformation mimicking mediastinal tumor[J]. *Clin Imaging*, 2011, 35(5): 401-404.
- 赵利敏, 桂秋萍, 姜忠敏, 等. 脊柱良性转移性平滑肌瘤临床病理观察[J]. *诊断病理学杂志*, 2016, 23(10): 775-778.
- ZHAO Limin, GUI Qiuping, JIANG Zhongmin, et al. Diagnosis of benign metastasizing leiomyoma in spinal column: a clinicopathological study of one case and review of literature[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2016, 23(10): 775-778.
- 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.
17. 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.
 18. Orejola WC, Vaidya AP, Elmann EM. Benign metastasizing leiomyomatosis of the lungs presenting a miliary pattern[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(5): e113-e114.
 19. Ofori K, Fernandes H, Cummings M, et al. Benign metastasizing leiomyoma presenting with miliary pattern and fatal outcome: case report with molecular analysis & review of the literature[J]. *Respir Med Case Rep*, 2019, 27: 100831.
 20. Lewis EI, Chason RJ, DeCherney AH, et al. Novel hormone treatment of benign metastasizing leiomyoma: an analysis of five cases and literature review[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(7): 2017-2024.
 21. 王汉萍, 施举红, 张力. 肺良性转移性平滑肌瘤病七例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(7): 490-494.
WANG Hanping, SHI Juhong, ZHANG Li. The clinical characteristics of pulmonary benign metastasizing leiomyoma[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2017, 56(7): 490-494.
 22. 吴丽娟, 任兴昌, 周大伟, 等. 肺平滑肌瘤1例报道及文献复习[J]. *肿瘤研究与临床*, 2004, 16(6): 404-405.
WU Lijuan, REN Xingchang, ZHOU Dawei, et al. Pulmonary leiomyoma: a case report and literature review[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2004, 16(6): 404-405.
 23. Chan JW, Law WL, Cheung SO, et al. Benign metastasizing leiomyoma: a rare but possible cause of bilateral pulmonary nodules in Chinese patients[J]. *Hong Kong Med J*, 2005, 11(4): 303-306.
 24. 陈晓, 林菊芬, 朱君飞, 等. 肺良性转移性平滑肌瘤病一例[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(2): 128-129.
CHEN Xiao, LIN Jufen, ZHU Junfei, et al. A case of benign metastatic pulmonary leiomyomatosis[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2013, 36(2): 128-129.
 25. 谢小倩, 方玲玲, 谢梅青. 肺良性转移性平滑肌瘤1例报道[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(12): 957-958.
XIE Xiaoqian, FANG Lingling, XIE Meiqing. Benign metastatic leiomyoma of lung: a case report[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2018, 27(12): 957-958.
 26. 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.
FENG Min, YING Jianming, LIU Xiuyun, et al. Benign metastasizing leiomyoma: a clinicopathological study of 6 cases[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2010, 17(2): 100-103.

本文引用: 杜倩娥, 唐文军, 林海锋. 肺良性转移性平滑肌瘤的临床特点及其预后相关因素[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(7): 1536-1542. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.004

Cite this article as: DU Qian'e, TANG Wenjun, LIN Haifeng. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary benign metastasizing leiomyoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(7): 1536-1542. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.004