

# 子宫内膜癌术后肺外淋巴管平滑肌瘤 1 例

张亚茹, 张伶俐\*

作者单位: 1. 430000 湖北 武汉, 武汉科技大学医学部医学院; 2. 430000 湖北 武汉, 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院妇科

作者简介: 张亚茹, 武汉科技大学硕士研究生在读, 主要研究方向为妇科肿瘤

\* 通信作者, E-mail: yia\_clear@163.com

【关键词】淋巴管平滑肌瘤病; 子宫内膜癌; 盆腔淋巴结

【中图分类号】R 737.33; R 733.4 【文献标志码】B

【文章编号】1674-4020(2025)02-023-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2025.02.08

淋巴管平滑肌瘤病(LAM, lymphangiomyomatosis)是一种罕见的可累积多个系统的肿瘤疾病,特点是淋巴管平滑肌样或上皮样肿瘤细胞异常增生。LAM几乎只发生于育龄妇女,主要发病部位为肺部,肺外原发性LAM极其少见,主要发生于子宫、阔韧带、纵隔、腹膜后等。本文报道1例因子宫内膜癌行全子宫切除及盆腔淋巴结清扫术后,偶然发现的原发于盆腔淋巴结内的肺外LAM,结合文献分析其诊断与鉴别诊断特征、发病机制及预后,以进一步提高对该病的认识。

## 1 病例资料

患者女,59岁,因“绝经后阴道不规则出血2月”于2023年10月26日入湖北省妇幼保健院光谷院区,妇科彩超提示:宫腔分离0.62 cm,宫腔底部可见1.2 cm × 1.1 cm稍高回声,子宫内膜厚约0.08 cm。子宫附件核磁提示:子宫内膜增厚,子宫腔近右侧宫角处异常占位,大小约2.3 cm × 1.6 cm,恶性不排除;右侧髂血管旁、双侧腹股沟区淋巴结显示,较大者大小约1.0 cm × 0.6 cm,增强呈明显强化。胸部CT提示:肺动脉、胸主动脉CTA未见明显异常;双肺下叶条片影伴双侧胸腔少量积液。肿瘤标志物无明显异常。行诊断性刮宫术,术后病理诊断:中分化子宫内膜腺癌。遂行筋膜外全子宫+双侧附件切除术+盆腔以及腹主动脉旁淋巴结清扫。

大体观察:子宫大小8 cm × 5 cm × 3 cm,宫深3.4 cm,肌壁厚1.5 cm,颈管长2.5 cm,宫颈外口3 cm × 2 cm,右侧宫角见一粗糙区,范围2 cm × 1 cm,肉眼侵及肌层小于1/2,肌壁间见灰白结节三枚,最大径0.5~1 cm。术后病检:1.(全子宫+双侧附件)中分化子宫内膜样腺癌(肿块大小约2 cm × 1 cm),肿瘤侵及肌层小于1/2肌

层;脉管内未见瘤栓,神经未见癌累及;子宫壁间平滑肌瘤伴间质透明变性(肌瘤三枚,最大径1 cm);免疫组化结果:ER(中阳,70%+),PR(强阳,70%+),Her-2(0),P16(斑驳+),MSH2(中阳,60%+),MSH6(强阳,60%+),MLH1(强阳,60%+),PMS2(中阳,60%+),P53(散在+,野生型表达),Ki-67(LI约60%);2.双侧宫旁组织未见癌累及;子宫下段组织未见癌累及;慢性宫颈炎伴纳氏囊肿,鳞状上皮增生;3.(双侧)卵巢组织及(双侧)输卵管管壁血管扩张、充血伴(右侧输卵管系膜)副中肾管囊肿;4.送检淋巴结镜下未见癌转移;(0/33枚);5.送检右盆腔淋巴结(其中1枚淋巴结)镜下可见局限性淋巴管平滑肌瘤病,(见图1、下页图2)大小约0.8 cm × 0.7 cm。

术后予常规抗感染等对症治疗,分子分型为POLE突变型,该分子分型预后较好,已行全面分期手术,后续无需进一步治疗,术后复查各项指标均正常,顺利出院。随访8个月,未发现与肺LAM相关的临床症状,如劳力性呼吸困难、咳嗽或咳血等,复查胸部CT未发现肺部LAM。

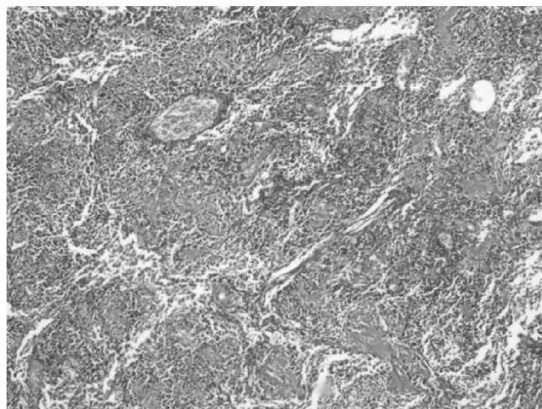


图1 淋巴管平滑肌瘤(5×)

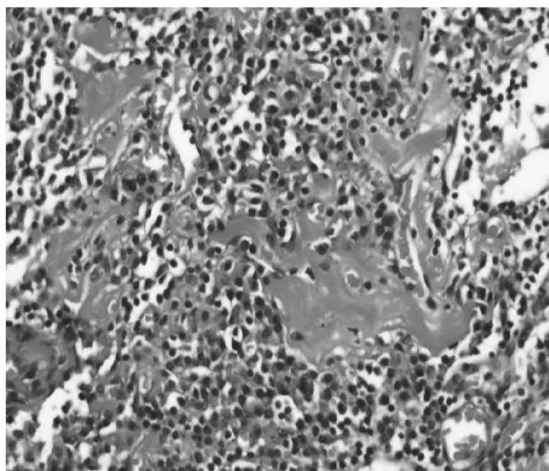


图2 淋巴管平滑肌瘤(20×)

## 2 讨论

LAM 是血管周围上皮样细胞瘤(PEComa)肿瘤家族的组成部分<sup>[1]</sup>。LAM 是一种低级别、转移性的多系统疾病,最常见的发病部位是肺,约占所有病例的 90% 左右,其病理特征是肺实质平滑肌细胞异常增生,引起肺进行性囊性变,临床表现包括自发性气胸、进行性呼吸困难、乳糜胸、呼吸衰竭等<sup>[2-3]</sup>。肺外 LAM 较少见,主要累积纵隔、腹膜后、盆腔等纵轴脏器及淋巴结。肺外淋巴结 LAM 可于妇科手术中清扫淋巴结偶然发现。

有研究证实,PEComa 家族的某些成员(特别是血管平滑肌瘤和 LAM)与结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)之间存在很强的关联<sup>[1]</sup>,按照是否伴发结节硬化综合征, LAM 分为 2 种类型,散发 LAM 和伴发 TSC 型(TSC-LAM)。TSC 是一种多系统常染色体显性遗传病,常累积皮肤、中枢神经系统、肾脏和肺, TSC 的发生是由染色体 TSC1、TSC2 基因突变引起的<sup>[4]</sup>, LAM 与 TSC 具有相似的分子发病机制, LAM 是由 TSC1 或 TSC2 两个遗传位点中的任何一个突变或失活引起的,基因突变可导致雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)过度激活<sup>[5]</sup>,从而促进异常的 LAM 细胞增殖,散发性 LAM 与 TSC2 基因突变有关,但仍需进一步研究证实<sup>[6]</sup>。一些学者发现, mTOR 通路在 PTEN 和或 PIK3CA 高频率突变的子宫内膜癌发生过程中也起着关键作用<sup>[7]</sup>。综上所述, LAM 和子宫内膜癌似乎与 mTOR 通路激活有着密切联系。LAM 好发于育龄期女性,多项研究证实 LAM 细胞表达雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR),并且有研究发现 PR 的表达通常高于 ER<sup>[8]</sup>,性激素可能在 LAM 发病过程中起重要作用。本例术后病理诊断为中分化子宫内膜腺癌,属于 I 型子宫内膜癌,与无拮抗雌激素刺激相关<sup>[9]</sup>,这表明性激素水平在这两种疾病的发生发展过程中起着至关重要的作用。除了 mTOR 通路的过度激活以及雌激素作用外, LAM 还可能具有转移机制, Kumasakad 等<sup>[10]</sup>研究了肺淋巴管瘤和结节性淋巴管的淋巴管生成模式,他们发现肺淋巴管瘤中有大量淋巴管

内皮细胞,既环绕 LAM 细胞,又与 LAM 细胞缠绕在一起。随后,他们进一步研究发现,在所有乳糜渗出标本中都发现了由淋巴内皮细胞包裹的 LAM 细胞, LAM 细胞可诱导淋巴管形成,并形成被覆淋巴内皮细胞的癌细胞巢进入淋巴循环,并循环到其他器官<sup>[11]</sup>。

盆腔淋巴结 LAM 较为少见,且隐匿性强,大多数由妇科肿瘤或泌尿系统肿瘤手术时发现,肺外 LAM 的诊断主要依靠组织病理学检查,肺外 LAM 常常表现为由平滑肌样的梭形细胞排列成局部或浸润性小梁束状、短束状、片状、巢状、不规则乳头状,并围绕由扁平内皮细胞被覆的狭缝状淋巴管间隙生长,腔隙之间彼此相通,含少量淋巴细胞和红细胞,平滑肌样的梭形细胞无明显异型性,核分裂像少见<sup>[12]</sup>。LAM 细胞免疫组化表达 HMB45、Melan A、SMA、结蛋白、ER、PR<sup>[13]</sup>。肺外 LAM 极易漏诊和误诊,发生在盆腔、腹膜后或淋巴结的 LAM 应常与以下肿瘤相鉴别:孤立性纤维性肿瘤、腹膜播散性平滑肌瘤病、转移性平滑肌肉瘤和梭形细胞癌等<sup>[14]</sup>,特异的组织学形态和免疫组织化学有助于 LAM 的诊断和鉴别诊断。

LAM 病例较少,发病机制尚未完全阐明,尚缺乏有效的治疗方法,既往临床治疗 LAM 主要为抗雌激素治疗,包括黄体酮、促性腺激素释放激素激动剂、选择性雌激素受体调节剂,但其疗效依然存在争议,现有指南不提倡激素治疗,因为这种激素治疗效果甚微<sup>[15]</sup>,在某些情况下甚至可能恶化预后。随着对 LAM 分子发病机制的研究, mTOR 抑制剂西罗莫司被认为具有潜在的治疗价值,但 mTOR 抑制剂仍存在争议,西罗莫司虽然能稳定肺功能和减轻症状<sup>[16]</sup>,但只能维持治疗,并不能治愈疾病,停药后可能复发。尽管 LAM 在组织学上被认为是良性的,但 LAM 细胞具有生长、迁移和侵入的能力<sup>[17]</sup>,预后较差。散发型肺外 LAM 病例一般局部切除后预后良好。

散发型肺外 LAM 的生物学特征是独一无二的,肺 LAM 绝大多数在育龄妇女中发现,而散发型肺外 LAM 主要发生在围绝经期和绝经后妇女,本例即为绝经后妇女。现临床上发现的散发型肺外 LAM 病例较少,多数于其他系统疾病治疗时偶然发现,因此散发型肺外 LAM 极易漏诊,肺外 LAM 的诊断主要依靠组织病理学检查,黑色素标志物的免疫组化有助于识别小的 LAM 病变并将其与其他病变区分开。

综上,本例为子宫内膜样癌合并盆腔淋巴结 LAM,患者无肺部疾病、外源性激素使用史、TSC 病史,患者胸部 CT 未见明显异常,在 1 个盆腔淋巴结发现了 LAM,为散发型肺外 LAM,且盆腔淋巴结 LAM 病灶较小,因此该患者治疗以子宫内膜样癌为主。目前没有肺外 LAM 的标准治疗方法,根治性切除肺外肿块或淋巴结可控制局部病变,虽然肺外 LAM 通常被认为是一种良性疾病,但

散发型肺外 LAM 发生肺 LAM 的风险存在争议,有人认为是散发型肺外 LAM 发展为肺内 LAM 可能只是时间问题,也有人认为两者没有关系。因此,建议患者长期随访,密切随访 4~6 年,同时以排除临床 TSC 疾病。本例目前随访 8 个月,预后良好,复查肺部 CT 未见明显异常,通过对该病例现阶段的随访,暂未发现转移病灶。但因肺外 LAM 极为少见,其重要性不容忽视,目前,LAM 的来源以及发病机制尚不清楚,在妇科肿瘤分期手术中发现的盆腔淋巴结 LAM 与肺 LAM 之间的关系仍不确定,LAM 的诊断和治疗都具有挑战性。希望通过对该病例包括胸部 CT 在内的定期复查,了解 LAM 的复发风险及复发时限,进而给临床提供更多依据,加深对该疾病的了解及认识。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

## 【参考文献】

- [1] Nagasaka T, Murakami Y, Sasaki E, et al. Minute perivascular epithelioid cell (PEC) nests in the abdominal lymph nodes-a putative precursor of PEComa [J]. *Pathol Int*, 2015, 65 (4): 193-196.
- [2] McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(11): 1313-1327.
- [3] Koslow M, Lynch DA, Cool CD, et al. Lymphangioleiomyomatosis and other cystic lung diseases [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2023, 43(2): 359-377.
- [4] Hohman DW, Nogrehkar D, Ratnayake S. Lymphangioleiomyomatosis: a review [J]. *Eur J Intern Med*, 2008, 19(5): 319-324.
- [5] Nijmeh J, El-Chemaly S, Henske EP. Emerging biomarkers of lymphangioleiomyomatosis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(2): 95-102.
- [6] Gu X, Yu JJ, Ilter D, et al. Integration of mTOR and estrogen-ERK2 signaling in lymphangioleiomyomatosis pathogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(37): 149-156.
- [7] Gao L, Yue MM, Davis J, et al. In pulmonary lymphangioleiomyomatosis expression of progesterone receptor is frequently higher than that of estrogen receptor [J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(4): 495-503.
- [8] Rabban JT, Firetag B, Sangoi AR, et al. Incidental pelvic and para-aortic lymph node lymphangioleiomyomatosis detected during surgical staging of pelvic cancer in women without symptomatic pulmonary lymphangioleiomyomatosis or tuberous sclerosis complex [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(8): 1015-1025.
- [9] Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 88.
- [10] Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(10): 1356-1366.
- [11] Hansen T, Katenkamp K, Bittinger F, et al. D2-40 labeling in lymphangiomyoma/lymphangiomyomatosis of the soft tissue: further evidence of lymphangiogenic tumor histogenesis [J]. *Virchows Arch*, 2007, 450(4): 449-453.
- [12] Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis [J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(3): 389-403.
- [13] Suzuki K, Nagasaka K, Oda K, et al. A case of lymphangioleiomyomatosis associated with endometrial cancer and severe systemic lupus erythematosus [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 390-399.
- [14] Abdelkader A, Lam CA, Shahir KS, et al. Retroperitoneal lymphangioleiomyoma with lymph node involvement: a pathologic-radiologic correlation of a rare form of myomelanocytic tumor [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 27: 69-73.
- [15] McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(6): 748-761.
- [16] Wahid S, Chiang PC, Luo HL, et al. Pelvic lymphangioleiomyomatosis treated successfully with everolimus: two case reports with literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10): e4562.
- [17] Krymskaya VP. Smooth muscle-like cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(1): 119-126.

(收稿日期:2024-06-18 编辑:陈郢霖)