

肺硬化性血管瘤 22 例临床病理特征分析

张静渊¹, 尹 荣^{2,3}, 徐新宇¹, 许 林^{2,3*}

(¹江苏省肿瘤医院病理科, ²胸外科, ³江苏省恶性肿瘤分子生物学及转化医学重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 目的:通过分析 22 例肺硬化性血管瘤(pulmonary sclerosing hemangioma, PSH)临床病理特点,总结其形态学及免疫表型特点,并探讨其起源。方法:回顾性分析 22 例经手术切除 PSH 病例的临床资料,并结合其常规病理及免疫组化标记结果进行观察。结果:PSH 显著好发于女性(19 例 86.4%),临床常表现为肺部肿块或结节(21 例 95.5%),尤其好发于右中叶(9 例 40.9%)。病理形态学表现可概括为 2 种细胞:表面细胞和圆形细胞;4 种结构:出血区和实性结构常见(100.0%、95.5%)、硬化性区域其次(63.6%),而乳头状结构则不常见(40.9%)。表面细胞 TTF-1、EMA、napsin A、CK7、AE1/AE3 表达阳性,而圆形细胞 TTF-1、EMA 阳性,PR 部分阳性。经最新随访后,所有病例未出现转移或复发所致的死亡。结论:PSH 是一类独特的肺孤立性肿块或结节,有独特的形态学和免疫组化特点,可能起源于原始呼吸道上皮。

[关键词] 肺硬化性血管瘤;免疫组化;临床病理

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)09-1283-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150922

肺硬化性血管 (pulmonary sclerosing heman-gioma, PSH) 是一种少见的肺部肿瘤,由 Liebow 和 Hubbell 于 1956 年首次报道^[1]。虽然 PSH 被普遍认为是进展缓慢的良性肿瘤^[2],但其组织学发生及生物学行为却存在争议。起初以“硬化性血管瘤”命名是源于其大量出现的出血区域和近似血管内皮的形态,现代越来越多的证据却显示肿瘤并不起源于血管内皮细胞。本研究对手术切除的 22 例 PSH 病例进行临床资料和病理常规切片及免疫组化标记的回顾性分析,总结其特点,以提高 PSH 的诊断准确性,探讨组织起源。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2010 年 1 月—2014 年 10 月间江苏省肿瘤医院病理科存档的 PSH 标本 22 例,其中男 3 例,女 19 例(男女比例为 1:6.3);年龄 29~71 岁,平均 47.2 岁。临床主诉以咳嗽、咳痰、痰血、腰背痛为主。影像学结果中 21 例为单个结节,1 例为 2 个病灶;左叶 8 例,右叶 13 例。21 例为境界清楚的结节状肿物,术前影像学检查考虑良性;1 例边界不清,术前考虑恶性。

1.2 方法

①常规病理石蜡切片:标本经 4%中性甲醛溶液固定 20 h 后取材,常规脱水浸蜡包埋,切片厚度 4 μm ,HE 染色;②免疫组化采用 EnVision 法。所用抗体 AE1/AE3(1:90 稀释)、EMA(1:80 稀释)、TTF-1(1:80 稀释)、CK7(1:90 稀释)、napsin A(即用型)、Ki-67(1:100 稀释)、PR(1:100 稀释),购自中杉金桥及福建迈新生物公司。标记结果经 2 位高年资病理医师共同评判。

2 结果

2.1 临床特点

PSH 好发于中年女性。最常见的症状为咳嗽、咳痰(10 例 48.6%),其次为痰血(5 例 21.2%),腰背痛少见(3 例 18.1%),1 例为非特异性症状(表 1)。吸烟史不常见,仅有 1 例。CT 表现为肺外周型孤立类圆形结节影,绝大部分境界清楚、密度均匀,无胸腔积液及淋巴结肿大。

2.2 巨检

肿块均位于肺实质内,呈圆形或椭圆形,切面灰白色、灰黄色或暗红色,境界较为清楚,部分可见包膜,肿块直径 0.8~5.5 cm,平均 3.06 cm。

2.3 常规石蜡切片光镜检查

肿瘤边界清楚,呈推挤状生长。呈现出 4 种图像:

[基金项目] 江苏省科技厅临床科技重点专项(BL2012030)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:xulin83@vip.sina.com

表 1 22 例 PSH 的临床特征

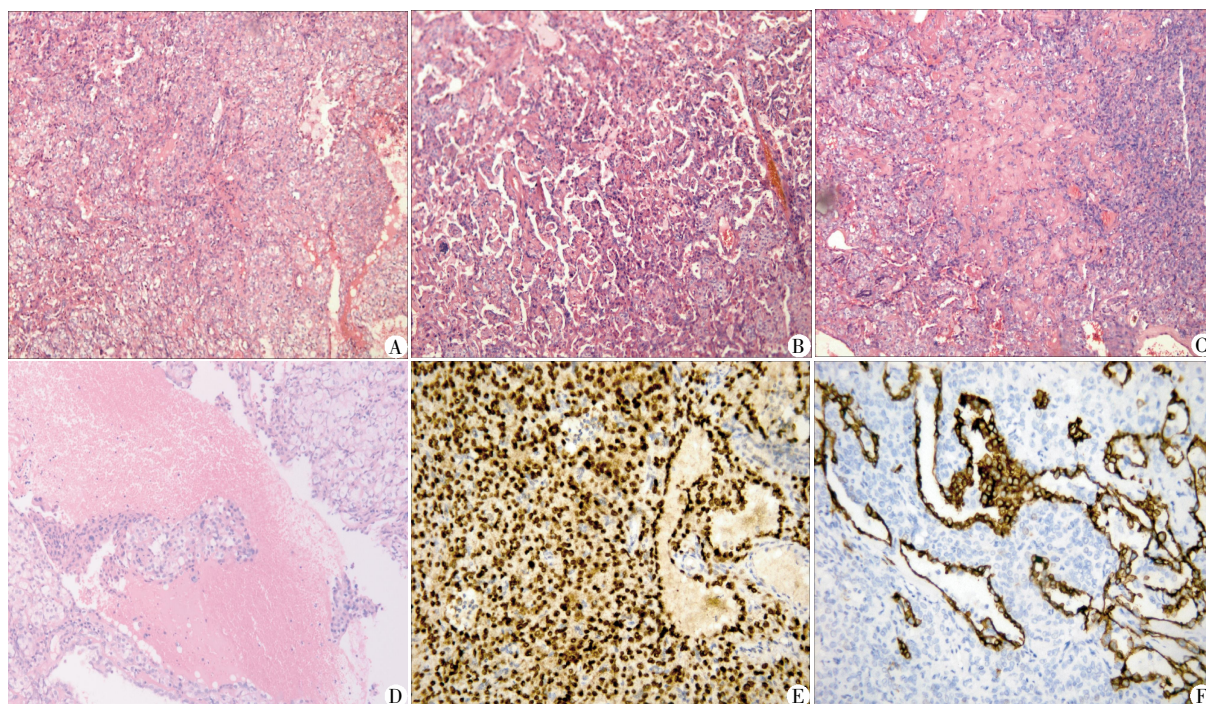
年龄	例数	症状	例数	部位	例数	肿块长径	例数
>20~30 岁	1	咳嗽、咳痰	10	左上叶	3	≤1 cm	1
>30~40 岁	5	痰血	5	左下叶	5	>1~2 cm	5
>40~50 岁	9	腰背疼	3	右中叶	9	>2~3 cm	8
>50~60 岁	5	非特异性	1	右下叶	4	>3~4 cm	6
>60 岁	2	无明显	3	双侧	1	>4 cm	2

乳头状结构(9/22,40.9%)、硬化性区域(14/22,63.6%)、出血或血管瘤样区域(22/22,100.0%)和实性小片状区域(21/22,95.5%),相互间分界并不明显,或以一、两种基本结构为主,7 例镜下可同时观察到这 4 种结构。瘤细胞分 2 类:表面细胞主要被覆在乳头状结构的表层及实性区域的边缘,排列成管状,呈立方或椭圆形,类似于 II 型肺泡上皮细胞(图 1A);圆形细胞分布在实性区域中央和乳头状结构的表层下方(图 1B),中等大小,椭圆或多边形,胞浆透明或淡染,核卵圆,偶见小核仁,可见灶性核分裂和坏死(图 1B)。硬化性区域主要分布在实性区域和乳头状结构间质内,表现为透明变性(图 1C);出血性区域通常称为“血

湖”,由充满血液的腔隙构成,腔缘内衬扁平上皮,间隔宽窄不等(图 1D)。肿瘤区域内可见成团或散在的泡沫细胞,灶性分布的淋巴细胞,有时可见胆固醇结晶或钙化,表面细胞内有时出现含铁血黄素沉着。

2.4 免疫组化

表面细胞 AE1/AE3、TTF-1、EMA、napsin A 和 CK7 均为阳性(图 1E、F)、Ki-67 阳性指数 1%~2%,PR 阴性;圆形细胞 TTF-1、EMA 为阳性,部分 PR 为阳性,2 例 CK7 阳性,3 例出现 Syn 灶区阳性,AE1/AE3、napsin A 阴性,Ki-67 阳性指数 6%~9%,此外所有病例 CgA、S-100、CD34、Desmin 阴性。



A~D: HE 染色结果;A:实性区和圆形细胞;B:乳头状结构和表面细胞;C:硬化区;D:出血性区域。E、F:EnVision 染色免疫组化结果;E:表面细胞和圆形细胞 TTF-1 均阳性;F:表面细胞 napsin A 阳性而圆形细胞为阴性。

图 1 PSH 的 HE 染色及免疫组化染色结果(×200)

3 讨论

PSH 是一类不常见但有其独特组织学特点的肺肿瘤,虽然已有部分研究针对其形态学展开,但两种肿瘤细胞是否均应视为肿瘤成分及两种细胞

的组织发生起源仍存在争议^[3-4]。目前最具诊断价值的是免疫组化标记,EMA、TTF-1 在表面细胞和圆形细胞中均显示阳性,CK7 在所有表面细胞和少部分圆形细胞中表达,少数圆形细胞表达 Syn,而 AE1/AE3、napsin A 则只表达于表面细胞中。结合早期研究的

电镜结果中观察到表面细胞有微绒毛,圆形细胞则缺乏细胞器、细胞间连接及连接复合体推测^[5],PSH 可能起源于多潜能呼吸道上皮细胞,且与 II 型肺泡上皮的免疫表型更为接近^[6]。

TTF-1 是一种 NKx2 转录因子,特异性表达在甲状腺上皮、前脑腹侧细胞和胚胎肺非纤毛柱状上皮细胞核^[5],目前主要用于判断来源于 II 型肺泡上皮细胞的肿瘤。由于它又是调控肺表面活性物质的重要因子,因此对维护肺的稳定性和宿主的免疫防御功能至关重要^[7-8]。EMA 表达于非鳞状上皮起源的组织,AE1/AE3 为广谱的上皮性标志,CK7 和 napsin A 主要表达于肺泡上皮起源的腺上皮细胞。本研究结果中出现 CK7 在圆形细胞中部分表达以及 napsin A 的表达缺失提示两种细胞的分化似乎存在差异,本文推测两种细胞可能都属于肿瘤细胞,均源于原始肺泡上皮,而圆形细胞可能更幼稚。当然,CgA、S-100、Desmin 和 CD34 阴性则排除了 PSH 来源于神经内分泌细胞、肌上皮细胞、血管内皮细胞的可能。

值得注意的是,PSH 在病理诊断中需要与多种病变鉴别:①含腔缘肺泡上皮的病变,如不典型腺瘤样增生、原位腺癌、微浸润性腺癌、贴壁为主型腺癌、乳头为主型腺癌等,主要鉴别根据在于是否缺乏 4 种结构和上皮的异型性,是否存在圆形细胞,但术中冰冻切片时极易混淆;此外,影像学的“毛玻璃影”、“毛刺征”等和 Ki-67 的高增殖指数提示更倾向肺泡上皮病变;②炎性假瘤,形态学中以肺泡上皮和大量炎细胞为主,但几乎不会出现出血区,且很少观察到成片的圆形细胞;③类癌,典型类癌(typical carcinoid,TC)和不典型类癌(atypical carcinoid,AC)的图像会与圆形细胞类似,但一般都会出现器官样结构,且有神经内分泌标记的表达;④硬化性乳头状腺瘤则缺乏 4 种结构和圆形细胞。此外,有学者观察到 PSH 中呈片状排列的圆形细胞中散在分布或灶性聚集的泡沫状细胞或肥大细胞^[5,9],是否提示有确定的病理意义尚不清楚,而本研究的结果中只有 1 例有类似现象。鉴于有研究显示肥大细胞的聚集和脱颗粒与肺血管重构相关^[10],且肥大细胞可能通过降解细胞外基质,引起内皮细胞迁移,刺激细胞增殖和分化,从而促进新血管形成^[11],因此推测肥大细胞很可能参与了 PSH 的发展进程,尤其是血管瘤样区域的形成。

临床上 PSH 多发于中老年女性,本研究病例中位发病年龄为 47 岁,明显低于近期国内李靖^[12]及

王海英^[13]报道的病例;男女性别比为 1:6.3,位于张建强^[5]及马晓梅^[9]报道的范围之间。临床症状中患者多无明显不适,可由咳嗽、咳血和腰背痛就诊,影像学检查是发现 PSH 的重要手段,通常表现为孤立性类圆形界清结节,术前极易误诊为肺癌、肺类癌、错构瘤等^[14-15]。外科手术是 PSH 有效的治疗方法,根据目前的主流观点,PSH 属于肺部良性病变,推荐进行常规局限性切除或肺叶切除而不进行系统性淋巴结清扫。而近期有研究报道 PSH 发生局部淋巴结转移的病例,主要在肺门、支气管周、叶间和(或)纵隔淋巴结,但预后均良好^[16-18]。本研究入选病例经肺段或肺叶切除后,经 4 年随访,均未出现复发、转移。

总结上述分析,PSH 是一类独特的肺内孤立性结节状病变,右中叶常见,好发于中年妇女,临床症状并不明显,影像学有清晰的边界,且很少有转移复发。手术切除为治疗的主要手段。病理组织学特点是 2 种细胞和 4 种结构,结合免疫组化标记,表面细胞 AE1/AE3、TTF-1、napsin A、CK7、EMA 阳性,而圆形细胞 TTF-1、EMA 阳性,PR 部分阳性,AE1/AE3、napsin A 阴性且 Ki-67 增殖指数略高。这些免疫标记和前期研究结果提示 PSH 可能起源于多潜能的原始呼吸道上皮细胞。

[参考文献]

- [1] Liebow AA,Hubbell DS. Sclerosing hemangioma (histiocytoma,xanthoma)of the lung[J]. Cancer,1956,9(1):53-75
- [2] Keylock JB,Galvin JR,Franks TJ. Sclerosing hemangioma of the lung [J]. Arch Pathol Lab Med,2009,133(5):820-825
- [3] Chen B,Gao J,Chen H,et al. Pulmonary sclerosing hemangioma;a unique epithelial neoplasm of the lung (report of 26 cases)[J]. World J Surg Oncol,2013,11:85
- [4] Schmidt LA,Myers JL,McHugh JB. Napsin A is differentially expressed in sclerosing hemangiomas of the lung [J]. Arch Pathol Lab Med,2012,136(12):1580-1584
- [5] 张建强,周晓军,孟奎,等. 肺硬化性血管瘤组织中甲状腺转录因子-1 的表达及其组织起源的探讨[J]. 中华病理学杂志,2002,31(1):42-45
- [6] Lee HJ,Jang SJ,Chun SM,et al. Comparison of genetic and epigenetic alterations at 11 tumor suppressor loci in pulmonary sclerosing hemangioma and adenocarcinoma [J]. Exp Lung Res,2011,37(6):344-353
- [7] Galambos C,Levy H,Cannon CL,et al. Pulmonary pathology in thyroid transcription factor-1 deficiency syndrome [J].

Am J Respir Crit Care Med, 2010, 82(4):549-554

[8] Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TTF1) gene regulation in the lung[J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(1):27-35

[9] 马晓梅,姬文莉,王翠翠,等. 肺硬化性血管瘤 21 例冷冻与常规病理特征分析[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(10):605-613

[10] 张 蕙. 左心疾病所致的肺动脉高压中肥大细胞聚集和肺血管重构的时间相关性[D]. 福建医科大学, 2013

[11] 向 萌,殷莲华. 肥大细胞与血管新生[J]. 国外医学:生理、病理科学与临床分册, 2004, 21(3):251-253

[12] 李 靖,何进喜,边 虹,等. 老年肺硬化性血管瘤的诊治分析(附 86 例报告)[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(11):1044-1046

[13] 王海英,姚 蝉,贾中正,等. 病理确诊的肺硬化性血管瘤 26 例临床分析并文献复习[J]. 南通大学学报, 2014, 34(5):397-399

[14] 史 讯,张志勇,张兴伟,等. 肺硬化性血管瘤的 CT 表现与病理对照分析 (附 21 例报告)[J]. 实用放射学杂志, 2007, 23(3):311-314

[15] Anan E, Shirai R, Hirat N, et al. Two cases, of pulmonary sclerosing hemangioma, and peripheral lung carcinoid, in which the diagnoses were difficult by intraoperative frozen section examinations[J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2010, 48(3):253-259

[16] Yasushi A, Koji T, Ryuji H, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma with lymph node metastasis: A case report and literature review [J]. Oncol Lett, 2014, 7 (4):997-1000

[17] Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, et al. A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies: TTF-1 is expressed in both round and surface cells, suggesting an origin from primitive respiratory epithelium. [J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(7):906-916

[18] Katakura H, Sato M, Tanaka F, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma with metastasis to the mediastinal lymph node[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(6):2351-2353

[收稿日期] 2015-01-12

科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读,可将数字分成组,从小数点起,向左或向右每 3 位分成 1 组,组间留空隙(约为一个汉字的 1/4),不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万,但不能写成 4 亿 5 千 3 百万;三千元写成 3 000 元或 0.3 万元,但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值,包括小数与百分数,不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围,使用波浪号“~”。如 10%~20%, (2~6)×10³ 或 2×10³~6×10³, 30~40 km。

(本刊编辑:接雅俐)