

临床经验

肺上皮样血管内皮瘤 3 例报告并文献复习

王 忠,莫锦南,鲁 璐,王秀云,曹 银,孙艳丽,袁庆霞

【摘要】 目的 报道肺上皮样血管内皮瘤(pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, PEH) 患者的临床资料,提高对该病的认识和诊治经验。 **方法** 总结 3 例 PEH 的临床表现、影像学、病理学特征,探讨其诊断、鉴别诊断及治疗措施、预后判断,并通过文献复习了解该病病因及早期诊断要点。 **结果** 3 例影像学检查表现为两肺多发性结节影,肿瘤细胞免疫组化均为 CD31、CD34 高表达。2 例为良性经手术切除治愈,1 例为恶性已转移未手术,化疗无效失访。 **结论** PEH 临床少见,属于低度恶性肿瘤,有恶性倾向,无特征性表现,症状轻微且不明显,须经病理组织学及免疫组化检查方可确诊。确诊后应尽可能早期手术,以免贻误治疗时机。

【关键词】 上皮样血管内皮瘤;肺;肿瘤;诊断

【中图分类号】 R739.5

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-271X(2018)02-0192-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.02.020

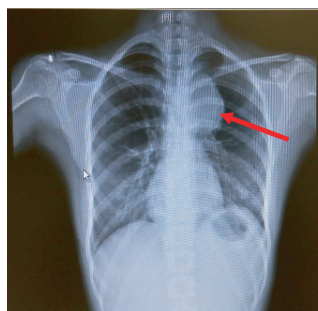
0 引 言

上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)属于间叶细胞来源的肿瘤,以血管内皮增生为病理基础。可发生于全身多种组织、多个部位,如血管、淋巴结、头颅、骨骼、肝、肾、纵膈、鼻腔、外阴等^[1]。发生于肺的 EHE 称为肺上皮样血管内皮细胞瘤(pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, PEH),是较为少见的肺内血管源性交界性肿瘤,迄今国内外文献报道仅 100 余例。PEH 缺少特征性临床表现和影像学特点,误诊率较高,须经病理组织学及免疫组化检查方可确诊。本文报道我院收治的 3 例 PEH 患者的病例资料,总结其临床表现、影像学和病理学形态特征及免疫组化结果,结合文献复习报道如下。

1 病例资料

例 1:女,24 岁。既往史无特殊。2010 年 5 月 19 日入院。胸部无不适,无吸烟史。2 周前体检胸部 X 线片示:左上纵膈影增宽,团块状密度影高影向左肺野突出,边界尚光整,内密度均匀,未见肿大淋巴结影,无积液,见图 1。入院后胸部 CT 示左上

纵膈占位;两肺多发结节影考虑转移瘤可能。行 CT 引导下穿刺活检病理报告考虑上皮样血管内皮瘤,免疫组化示上皮样血管内皮瘤。行纵膈肿瘤切除术,术中见左前上纵膈实质性肿瘤 5 cm×6 cm×8 cm 大小,包膜尚完整,肿瘤上极达纵膈顶部,前方与胸壁有部分粘连,纵膈面为左锁骨下动脉及左颈总动脉,无名静脉部分受累,左侧膈神经受肿瘤侵犯。左侧胸腔内无积液。病理报告:纵膈上皮样血管内皮细胞瘤;胸腺增生。免疫组化:CD31(3+),CD34(3+),Vim(3+),因子Ⅷ(FⅧ)(3+),Ki-67(+)约 10%,CKpan、EMA、Desmin(-)。术后恢复良好。



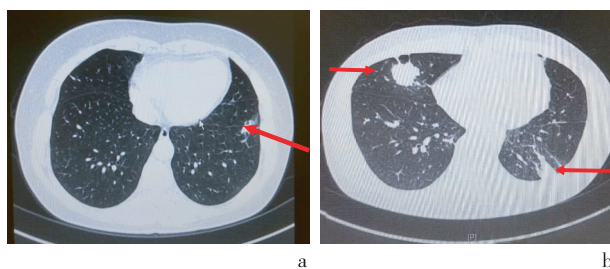
图中箭头示左上纵膈团块状高密度影
图 1 肺上皮样血管内皮瘤患者胸部 X 线片

例 2:女,50 岁。既往史无特殊。无明显诱因反复咳嗽、咳痰伴咳血 1 月余于 2010 年 10 月 18 日入院。胸部 CT 示:两肺下叶各见一不规则斑片及结节灶,密度较低,右下肺病灶内见结节状钙化灶,病灶边缘见支气管影,增强后病灶未见强化征象,

作者单位:211131 南京,南京军区南京总医院汤山分院内科
(王 忠、莫锦南、王秀云、曹 银、孙艳丽、袁庆霞);
210002 南京,南京军区南京总医院肿瘤科(鲁 璐)
通信作者:鲁 璐,E-mail: mojinnanlulu@163.com

右肺上叶见多发小磨玻璃结节影,左肺下叶脊柱旁见小结节状高密度及磨玻璃密度影,见图 2a。行胸腔镜下左下肺肿物切除术,术中见肺表面多个大小不等的黑色素沉着,并连接呈网状。左下肺一肿块,约 1 cm×1 cm×1 cm 大小,质地硬,相应肺表面受牵拉凹陷,肺门及气管隆突部可见肿大的淋巴结。左侧胸腔积内无明显积液。病理报告:左下肺叶上皮样血管内皮细胞瘤(最大径 1 cm),低度恶性,伴间质玻璃样变性;其旁灰白色结节(最大径 0.6 cm)示玻璃样变性,不排除肿瘤性结节。支气管切缘未见病变。送检淋巴结均呈反应性增生。免疫组化标记肿瘤细胞 CD31(3+),CD34(3+),Ki-67(+)约 20%,CKpan、CD68、TTF-1(-)。术后恢复良好。

例 3:男,41 岁。既往史无特殊。无明显诱因后背部疼痛 1 个月余于 2010 年 11 月 30 日入院。背部持续性钝痛进行性加重,无放射痛,NRS 评分 3 分。胸部 CT 示:两肺多发团块,结节状高密度增高影,周围见毛刺,较大者位于左肺下叶背段,大小约 46 mm×40 mm,边缘呈浅分叶,邻近支气管截断、狭窄,左肺门见稍大淋巴结,见图 2b。行 CT 引导下经皮肺穿刺活检术,病理报告:肺泡腔内见少量异型细胞,免疫组化标记结果倾向为上皮样血管内皮细胞瘤,低度恶性。免疫组化:CD34(3+),CD31(3+),CD68(1+),Ki-67(+)约 20%,CK7、CK20、TTF-1、NapsinA、CKpan(-)。颈椎 MR 示骨转移病灶。考虑肿瘤为恶性,无手术指证,予以血管内皮抑制素联合 TP 方案化疗 3 周期,化疗过程顺利,后因颈背部持续疼痛行颈椎放射治疗,肿瘤吸收剂量:30 Gy/10 次,口服复方红豆杉治疗 1 周期。复查显示病灶较前略有进展,遂继续行血管内皮抑制素联合 TP 化疗 1 周期,后因患者拒绝继续使用血管内皮抑制素,改用 TP 方案化疗 2 周期。此例失访。



a:女,50 岁,箭头示两肺下叶不规则斑片及结节灶;
b:男,41 岁,箭头示两肺多发团块,结节状高密度增高影,周围见毛刺

图 2 肺上皮样血管内皮瘤患者胸部 CT 影像图

2 讨 论

PEH 由 Dail 和 Liebow^[1] 于 1975 年首次报道,当时尚不了解该肿瘤的组织来源,故称为血管内细支气管肺泡瘤,认为其可能是支气管肺泡瘤的亚型之一。以后深入研究发现该病的病理基础为内皮细胞起源,属于发生于肺的 EHE。Weiss 和 Enzinger^[2] 于 1982 年将其重新命名为 PEH。分为良性、恶性、交界性 3 类,有恶性倾向,可向远处转移,属于低中度恶性肿瘤^[3]。

2.1 PEH 的特点

2.1.1 临床特点 本病中年女性多见,男女比例约为 1:3^[4],但男性患者症状比女性更严重。各年龄段均可发病,25~54 岁多见^[5]。PEH 缺乏特征性临床表现,约 50% 的患者无自觉症状或仅有轻微症状,如干咳、胸痛、呼吸困难或低热。咯血、消瘦、乏力少见^[6]。本文报道的 3 例患者中,例 1 无明显症状,例 2 有咳嗽、咳痰伴咯血,例 3 表现为肿瘤转移所致后背部。有报道发现 PEH 远处转移率达 92.3%^[4]。首先表现为淋巴结转移,其他常见转移部位为肝、皮肤、骨骼、中枢神经系统等。肿瘤在肺内可多中心起源,呈多发性病灶,并非肺内转移。

2.1.2 影像学表现 双肺血管周围的多发小结节影为最多见的典型表现^[7]。影像学主要表现为:①肺内单发或多发的,单侧或双侧肺内大小不等的沿血管走行分布的结节,直径约 0.3~2 cm,边缘较清楚,部分结节中心可见钙化,易误认为肺癌或转移癌。②动态观察可见随病程进展双肺病灶逐渐增多、增大。③病灶沿血管、细支气管及小支气管分布。④肺部玻璃样变性、不规则间质增厚、小叶间隔增厚等^[8]。⑤病变侵犯胸膜者可见胸膜增厚、胸腔积液。⑥早期病灶钙化较少见,随病程进展可观察到病灶内钙化影,慢性进展期或治疗后可见广泛钙化。Calabrese 等^[9] 报道对 1 例 20 岁女性肺部结节患者用正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查发现对 PET-CT 诊断 PEH 转移更为敏感,并能反映其恶性程度。

2.1.3 病理学和免疫组化特征 术中和术后病理学检查是 PEH 的确诊依据。镜下观察 PEH 结节的组织结构可见大小不一的巢团状或条索状结构,不规则状排列。部分结节呈玻璃样变性,长入肺泡腔内,周边呈乳头状增生。结节中所含血管内皮瘤细胞呈圆形或多角形,表现为小巢状、索状甚至腺样

结构或不规则状,分布于黏液间质中。瘤细胞呈轻-中度异型性,但核分裂象少见。细胞质内可见大小不等的空泡,细胞核偏向一侧呈印戒状,其中可含单个红细胞。含有空泡的瘤细胞呈乳头状充满肺泡腔,瘤结节中细胞外间质为黏液软骨状,由丰富的玻璃样、黏液样基质组成,PAS-AB 染色阳性,可见出血、胆固醇结晶沉积,淀粉样变性或钙化^[8]。肿瘤间质周围肺泡上皮不同程度的增生,间质炎性细胞浸润,细胞坏死少见。PEH 瘤细胞膜和细胞质表达多种血管内皮细胞抗原标记,如 CD31、CD34、Ⅷ因子相关抗原(FⅧRag)具有较高敏感性。CK 只在 20%~30%的病例中有局灶性表达。细胞核着色为 Fli-1、ERG、TTF1、Ki-67 等,Fli-1 具有较高特异性。

2.1.4 分子遗传学特征 Boudousquie 等^[10]发现 PEH 患者 7 号和 22 号染色体存在不平衡易位,并有多位点断裂及 Y 染色体的缺失。有报道发现 PEH 中存在非随机性染色体异常 t(1;3)(p36.3;q25)^[11]。近来利用新一代测序技术对 1 例 43 岁男性 PEH 患者的基因组学检测分析发现了多种基因突变,所获信息有助于指导治疗和监测疗效^[12]。

2.2 诊断 免疫组织化学检测是诊断 PEH 的主要依据。对于体检发现胸部异常表现或呼吸道症状采用常规治疗效果不好的患者,应及时穿刺活检或开胸手术取肺组织行病理组织学检查以明确诊断^[7]。通过检测特征性的血管内皮细胞标志物 CD31、CD34、因子Ⅷ、Fli-1 等判断肿瘤细胞的来源。

2.3 鉴别诊断

2.3.1 非血管性肺部疾病 ①肺转移癌:是多发性肺结节最常见的病因,表现多样化,有些病例病情进展较快,全身检查可能发现原发病灶。肿瘤组织穿刺镜下观察免疫组化血管内皮标记阴性,PAS-AB 染色阴性。而 PEH 的瘤细胞为上皮样内皮细胞,形态呈小巢状或者短索状分布,细胞质可见空泡,免疫组化血管内皮标记阳性,PAS-AB 染色阳性。②肺结核:常见的影像学表现也是肺部多发结节影,多分布于中上肺野,痰培养和实验室检查阳性,抗结核治疗有效。③变态反应性肺部疾病:也可能出现肺内多发性结节并伴有阵发性咳嗽、哮喘等。实验室检查可发现嗜酸粒细胞增多、血清 IgE 升高,特异性过敏原检查可能阳性。

2.3.2 其他肺部血管瘤性疾病 ①肺淋巴管肌瘤病:也是少见的原因不明弥漫性肺部疾病,常表现

为反复发作的乳糜胸,自发性气胸。镜下观察其瘤细胞为异常增生的平滑肌样细胞,主要围绕细支气管及淋巴管生长。免疫组化检查可发现肌源性标记及 HMB-45 阳性。②肺上皮样血管肉瘤:是血管内皮起源的恶性肿瘤,主要以四肢软组织为原发病灶,可从皮肤及骨骼等处多中心发生后向全身各脏器转移,约有 10%~20%转移至肺。原发于肺的肺上皮样血管肉瘤十分罕见,常表现为偶发的双肺多发性小结节,进展较慢,可转移至其他部位。其病理组织学特征为独特的肺泡内“铸型”生长,细胞间质显著嗜酸性变,肿瘤细胞异型性明显。而 PEH 的肿瘤细胞异型性和核分裂象不明显,出血、坏死较为少见。③肺血管外皮瘤:是一种超自血管外皮细胞的肿瘤。光镜下瘤细胞通常呈短梭形、小圆形,围绕薄壁分支状的血管,免疫组织化学染色呈波形蛋白(vimentin)和Ⅳ型胶原阳性,S-100 和 CK 阴性。肺血管外皮瘤与 PEH 来源不同^[7]。④上皮样血管瘤:是血管来源的良性肿瘤。多位于头面部,皮下的上皮样血管瘤通常发生于肌肉内的血管,发生于肺及其他内脏器官者少见。病理组织学可见血管结构完好,由上皮样内皮细胞构成,无异型性血管内皮增生,细胞质呈泡状,细胞核较大,中央有核仁。

2.4 治疗 PEH 诊断明确后应按恶性肿瘤处理,治疗原则与一般恶性肿瘤相同,即以手术为主,辅以化疗和放疗的综合治疗。①手术治疗:早期单发或病灶数较少的 PEH 病例如未发现转移灶,应首选手术切除,术后复发率约为 10%~20%^[13]。②化学治疗:已失去手术时机的患者及已施行手术的患者术后均应采取化疗。在国内外文献中用于 PEH 的化疗方案尚不统一,疗效也不确切。③放射治疗:PEH 对放射治疗只有中低度敏感性,效果不佳。④细胞因子治疗:在化疗过程中加用 α 干扰素(IFN- α)或白细胞介素 2(IL-2)治疗 PEH^[14]。⑤生物分子靶向治疗^[15]:是近年来发展的治疗恶性肿瘤的新途径。Semenisty 等^[16]报道用多靶点血管内皮生长因子受体帕唑帕尼(pazopanib)治疗 1 例 PEH 患者,阻止转移进展,保持病情稳定 2 年以上。血管内皮抑制素是人工合成的血管生成抑制剂,属于生物分子靶向治疗,可阻断肿瘤细胞的氧供,使肿瘤细胞处于缺氧休眠状态,有针对性的抑制肿瘤内新生血管生成生长,实现“饿死肿瘤细胞疗法”的目的。有报道应用血管内皮抑制素通过下调趋化因子配体 CXCL1 抑制血管内皮瘤的动物模型试验^[17],尚未

见有将血管内皮抑制素(商品名恩度)应用于临床治疗 PEH 报道。本文例 3 曾使用恩度 3 个疗程,未见显效。

2.5 预后 PEH 是介于良、恶性之间的交界性肿瘤,预后介于两者之间。如果早期发现,早期诊断,病灶单一,及时手术则预后良好,复发率甚低。PEH 患者生存期最长可达 20 余年,中位生存期为 5 年左右^[7]。Haro 等^[18]报道 1 例 42 岁女性患者明确诊断后无症状存活 4 年以上。男性及年龄 ≥ 55 岁者生存率降低,单纯肺受累与多脏器受累患者的生存率并无明显差异。病理检查观察到明显细胞坏死、血管破坏,梭形细胞及核分裂象等异型性表现,出现消瘦、贫血、血性胸腔积液等恶性肿瘤表现并发现远处转移者预后不良,中位生存时间常 < 1 年。

综上所述,PEH 虽属于低度恶性的肿瘤,但有明显的恶性倾向,具有复发及远处转移的潜能。临床表现不典型,易与多种肺部疾病混淆。临床医师应了解、熟悉 PEH 的基本特点,对于诊断尚不明确的肺部结节或有呼吸道症状的患者,应考虑到 PEH 这一罕见病的可能,密切随访复查,注意观察分析影像学、病理学检查特点变化,以免误诊。一旦确诊应尽可能早期手术,以免贻误治疗时机。

[参考文献]

- [1] Dail D, Liebow A. Intravascular bronchioloalveolar tumor[J]. *Am J Pathol*, 1975, 78:6a-7a.
- [2] Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma [J]. *Cancer*, 1982, 50(5):970-981.
- [3] 廖松林. 软组织肿瘤的组织学分类[J]. *诊断病理学杂志*, 1995, 2(1):62-64.
- [4] 张雯,罗莉,唐雪峰,等.肺上皮样血管内皮瘤 1 例并文献复习[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2015, 8(2):179-183.
- [5] Shao J, Zhang J. Clinicopathological characteristics of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A report of four cases and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(6):2517-2522.
- [6] Amin RM, Hiroshima K, Kokubo T, et al. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. Review of the literature and a case report [J]. *Respirology*, 2006, 11(6):818-825.
- [7] 陶梅梅,周云芝,王洪武.肺上皮样血管内皮细胞瘤研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(30):2157-2159.
- [8] Lee CU, Zreik RT, Boland JM, et al. Radiologic-pathologic correlation: metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma of bone primary[J]. *J Clin Imaging Sci*, 2015, doi: 10.4103/2156-7514.163994.
- [9] Calabrese C, Gilli M, De Rosa N, et al. Role of FDG-PET scan in staging of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma [J]. *Open Med (Wars)*, 2016, 11(1):158-162.
- [10] Boudousquie AC, Lawce HJ, Sherman R, et al. Complex translocation[7,22] identified in an epithelioid hemangioendothelioma [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1996, 92(2):1116-1121.
- [11] Mendlick MR, Nelson M, Pickering D, et al. Translocation t(1;3)(p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(5):684-687.
- [12] Mao X, Liang Z, Chibhabha F, et al. Clinico-radiological features and next generation sequencing of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report and review of literature [J]. *Thorac Cancer*, 2017. doi: 10.1111/1759-7714.12474.
- [13] 贾春祎,王启文,张立新,等.肺上皮样血管内皮细胞瘤一例并文献复习[J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2016, 3(3):187-190.
- [14] Ye B, Li W, Feng J, et al. Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with combination chemotherapy: Report of three cases and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5):1491-1496.
- [15] 李荔霞,郑积华,张为民.重组人血管内皮抑制素临床应用进展[J]. *癌症进展杂志*, 2009, 7(2):175-178.
- [16] Semenisty V, Naroditsky I, Keidar Z, et al. Pazopanib for metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma—a suitable treatment option; case report and review of anti-angiogenic treatment options[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:402.
- [17] Guo L, Song N, He T, et al. Endostatin inhibits the tumorigenesis of hemangioendothelioma via downregulation of CXCL1 [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(11):1340-1453.
- [18] Haro A, Saitoh G, Tamiya S, et al. Four-year natural clinical course of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma without therapy [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(4):544-547.

(收稿日期:2017-08-10; 修回日期:2017-12-21)

(责任编辑:叶华珍)