论著

文章编号:1000-5404(2013)11-1156-04

59例肺硬化性血管瘤的临床病理分析

殷清华[1,2],申丽丽[1],闫广宁[1],辛 榕[1],段光杰[1],姚小红[1],郭德玉[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院病理学研究所[1];401220 重庆,长寿区人民医院病理科[2])

[摘要] **目的** 探讨肺硬化性血管瘤的临床病理特征,寻找其诊断和鉴别诊断的方法。**方法** 回顾性分析2005年1月至2012年12月第三军医大学西南医院病理学研究所病理诊断为肺硬化性血管瘤的59例病例的临床影像学特征、组织学及免疫组织化学染色特点。**结果** 男性5例,女性54例,年龄15~79岁,平均49岁。左肺24例,右肺33例,双肺2例。临床表现咳嗽合并痰中带血13例,胸痛3例,发热1例,其余42例无明显症状。影像学检查病变结节单发56例,多发3例,结节直径最小0.8 cm,最大为10 cm。临床诊断为肺癌20例,肺硬化性血管瘤15例,炎性假瘤4例,肺结核3例,错构瘤2例,肺转移癌2例,感染1例,其他诊断12例。组织学显示肺硬化性血管瘤细胞成分及组织结构复杂,肿瘤实质由上皮样细胞及卵圆形细胞构成,组织结构可见实性区、乳头区、血管瘤样区及硬化区,间质可发生黏液变性及钙化。免疫组化染色结果显示:上皮样细胞及卵圆形细胞均表达TTF-1及EMA,上皮样细胞表达CK,卵圆形细胞表达Vimentin,部分表达CD56、Syn。**结论** 肺硬化性血管瘤是常发生于中年女性,可能是起源于呼吸道的原始多潜能干细胞的少见肿瘤,多表现为孤立性肺结节,临床极易误诊为肺癌,病理常规切片辅以免疫组织化学检查是诊断和鉴别诊断的有效方法。

[关键词] 肺;硬化性血管瘤;免疫组化
[中图法分类号] R446.8; R732.2 [文献标志码] A

Clinicopathological analysis of 59 patients with pulmonary sclerosing hemangioma

Yin Qinghua[1,2], Shen Lili[1], Yan Guangning[1], Xin Rong[1], Duan Guangjie[1], Yao Xiaohong[1], Guo Deyu[1] ([1]Institute of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Pathology, Changshou People's Hospital, Chongqing, 401220, China)

[**Abstract**] Objective To investigate the clinicopathological characteristics of pulmonary sclerosing hemangioma (PSH), and explore the methods for diagnosis and differential diagnosis of PSH. Methods Clinical manifestations and histological and immunohistochemical features of 59 patients with PSH were retrospectively analyzed. Results There were 54 female patients including 24 patients with PSH on the left lung, 33 patients with PSH on the right lung, and 2 patients with PSH on bilateral lungs. They were aged from 15 – 79 with an average of 49. Clinical manifestation showed cough with blood-tinged sputum in 13 patients, chest pain in 3 patients, fever in 1 patient, and no obvious symptoms in 42 patients. Imaging examination showed 56 patients with single nodule and 3 patients with multiple nodules, and the diameter the nodules ranged from 0.8 cm to 10 cm. Twenty patients were diagnosed as lung cancer, 15 patients as PSH, 4 patients as inflammatory pseudotumor, 3 patients as pulmonary tuberculosis, 2 patients as hamartoma, 2 patients as pulmonary metastatic carcinoma, 1 patient as infection, and 12 patients as other diagnoses. The tumor tissues were composed by epitheloid cells and oval cells, and four histological patterns were observed including solid area, papillary area, sclerotic area, and hemangioma-like area. Immunohistochemical staining revealed that the epithelioid cells expressed TTF-1, CK and EMA, while the oval cells expressed TTF-1, vimentin and EMA as well as partial expression of CD56 and Syn. Conclusion PSH is a rare tumor that is particularly prevalent in isolated lung nodules in middle-aged women and may originate from primitive respiratory multipotent stem cells. It is usually misdiagnosed as lung cancer. Histological section combined with immunohistochemical inspection is effective for differential diagnosis of PSH.

[**Key words**] lung; sclerosing hemangioma; immunohistochemistry

Corresponding author: Guo Deyu, Tel: 86-23-68765452, E-mail: gdy007@tmmu.edu.cn

[通信作者] 郭德玉,电话:(023)68765452,E-mail: gdy007@tmmu.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130321.1424.030.html(2013-03-21)

肺硬化性血管瘤(pulmonary sclerosing hemangioma, PSH)是发生于肺实质的一种比较罕见的局限性增生性病变,最早由 Liebow 和 Hubbell 于 1956 年报道并命名[1-2]。PSH 曾称为肺乳头状/硬化性肺泡细胞瘤和肺良性/硬化性神经内分泌瘤等。因为其发病率低,其组织发生及生物学行为等问题尚有争议,且不仅临床上易误诊为肺癌,手术中冷冻病理诊断或细针穿刺活检标本中也易误诊为肺泡细胞癌及类癌等[3],故对其临床影像特点、病理形态学特征及生物学行为等进行深入研究有重要的理论和实际意义。为此,本研究对59 例 PSH 的临床病理资料进行回顾性分析,旨在加深对此疾病的认识,提高临床对此病的诊断及鉴别诊断水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2005 年 1 月至 2012 年 12 月第三军医大学西南医院病理学研究所病理诊断为 PSH 的 59 例病例,其中肺穿刺标本 11 例,手术切除标本 48 例,所有病例按 2003 年 WHO 肺脏与胸膜肿瘤分类及诊断标准[4]对诊断进行复查核实。

1.2 方法

标本经 10% 中性福尔马林液固定,常规脱水、石蜡包埋,厚 5 μm 连续切片,HE 染色及免疫组化染色,光镜下观察。免疫组化采用 Dako EnVision™二步法进行染色,操作步骤按说明书进行,DAB 显色,苏木精复染、中性树胶封片。所用抗体有 CK、EMA、TTF-1、CD56、Syn、CD34、Ki67、Vimentin、S100 等,均来自福州迈新生物技术开发有限公司,染色同时设立阳性和空白对照。结果判断:以内对照和阳性外对照为标准,根据不同抗体的正确定位要求,病变区域内细胞质或细胞膜或细胞核上呈棕黄色颗粒样着色为阳性反应,阳性反应细胞数占该类细胞数 5% 以上为阳性病例。

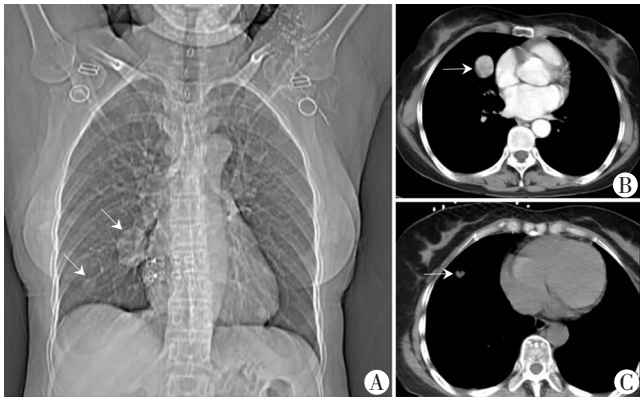
2 结果

2.1 临床特点

男性 5 例,女性 54 例,年龄 15 ~ 79 岁,平均 49 岁,中位年龄 50 岁。左肺 24 例,右肺 33 例,双肺 2 例。临床表现主要为咳嗽、痰中带血及胸痛等,其中咳嗽合并痰中带血 13 例,胸痛 3 例,发热 1 例,其余 42 例无明显症状,于体检时发现。发现病变后至手术切除的时间最长为 15 年。临床诊断为肺癌 20 例,PSH 15 例,炎性假瘤 4 例,肺结核 3 例,错构瘤 2 例,肺转移癌 2 例,感染 1 例,其他诊断 12 例。影像学检查:所有病例行胸部 X 线或 CT 检查,病变结节单发 56 例,多发 3 例(图 1),结节大小不一,直径最小 0.8 cm,最大 10 cm,大多数在 2 ~ 5 cm,平均 4.6 cm。大多数结节位于肺的外周部,呈圆形或卵圆形,密度均匀,边界清楚光滑,7 例有分叶状或浅分叶状,5 例有钙化,2 例边界模糊或不光滑。

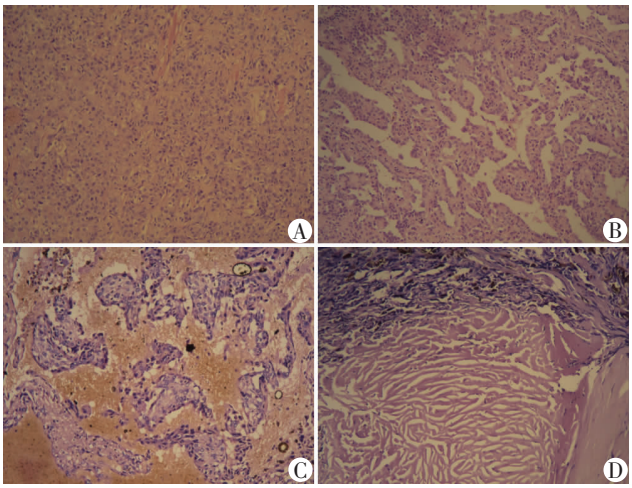
2.2 PSH 组织 HE 染色结果

所有病例的肿瘤实质细胞由 2 种细胞组成,一种是卵圆形细胞:位于上皮下间质中,呈卵圆形,细胞界限不清楚,中等大小,大小形态较一致,细胞质淡染或透明,细胞核呈卵圆形,并见小核仁,不见核分裂象,无坏死,这种细胞构成片状实性细胞区域或呈巢状分布于乳头的轴心、腔隙之间的间质内;另一种是上皮样细胞:被覆在乳头表面及腔隙表面,细胞呈柱状、扁平状或立方形,核圆形,核仁不明显,灶性区域可有异型。部分区域这 2 种细胞形态非常相似,而且两者之间有明显移行。这 2 种细胞构成 4 种特征性的基本结构(图 2),实性区(54/59)、乳头区(43/59)、硬化区(28/59)及血管瘤样区(23/59)。实性区为肺泡间质中成片的上述卵圆形细胞增生,并见灶性堆积的泡沫细胞,肺泡间隔增宽,肺泡腔变小,呈裂隙状或腺管状;乳头区多位于肿瘤的外周部,由肺间质内卵圆形的瘤细胞与表面的Ⅱ型上皮细胞共同构成乳头状结构,突入肺泡腔内。表面细胞常有不同程度的增生,有的(2/59)有一定异型性。硬化区多位于病变的中心,可见肺泡间隙或乳头间质中纤维增生,进而纤维化、玻璃样变性、硬化,少数可有黏液变性;血管瘤样区为扩大的肺泡腔样结构内充满红细胞,呈海绵状血管瘤样图像,管壁内衬立方上皮,肺泡间隔不同程度增宽。此外肿瘤内还有慢性炎细胞、钙化及含铁血黄素等成分。各病例多为 2 ~ 4 种结构混合存在,以实性区与乳头状区多见。



A:胸部 X 线片示多发结节;B:CT 示相应大结节呈卵圆形,界限清楚;C:CT 示相应小结节呈浅分叶状

图 1 肺硬化性血管瘤患者的影像学表现(↑)



A:实性区; B:乳头区;C:血管瘤样区;D:硬化区

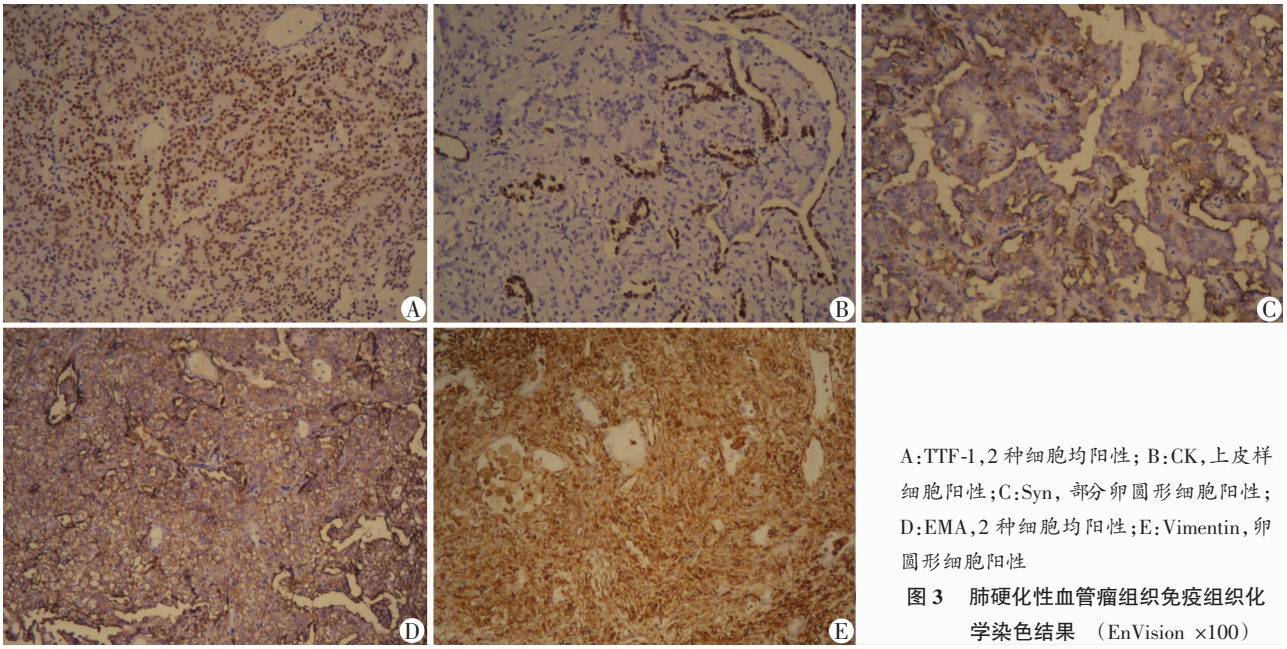
图 2 肺硬化性血管瘤组织病理学变化 (HE ×100)

2.3 PSH 组织免疫组织化学染色结果

上皮样细胞及卵圆形细胞均表达 TTF-1、EMA,不表达 CD34、Calretinin、S100;卵圆形细胞表达 Vimentin 及部分表达 CD56、Syn,基本不表达 CK,而上皮样细胞 CK 表达阳性;2 种细胞 Ki67 增殖指数均较低(阳性率 <5%)。见表 1,图 3。

表1 59例肺硬化性血管瘤组织免疫组化染色阳性率[例(%)]

肿瘤细胞	EMA	TTF1	Vimentin	CD56	Syn	CK	CD34	S100	Calretinin
上皮样细胞	59(100.0)	59(100.0)	3(5.1)	6(10.2)	2(3.4)	59(100.0)	-	-	-
卵圆形细胞	59(100.0)	59(100.0)	59(100.0)	32(54.2)	28(47.5)	3(5.1)	-	-	-



A:TTF-1,2种细胞均阳性; B:CK,上皮样细胞阳性;C:Syn, 部分卵圆形细胞阳性; D:EMA,2种细胞均阳性;E:Vimentin,卵圆形细胞阳性

图3 肺硬化性血管瘤组织免疫组织化学染色结果 (EnVision ×100)

3 讨论

PSH最初被认为是一种非特异性炎症所致的肺脏的瘤样病变(炎性假瘤),Liebow等[1]于1956年首先报道,至1975年才将其确定为真性肿瘤,1980年WHO将其命名为肺硬化性血管瘤。自从报道以来,PSH组织起源及生物学行为就一直是人们研究和争议的热点。早年认为其起源于内皮细胞,随后有起源于间皮细胞[5]、神经内分泌细胞[6]及间叶组织等多种报道,现在越来越多的学者认为该肿瘤起源于原始的呼吸上皮细胞(多潜能干细胞)[7-9],并认为2种肿瘤实质细胞是起源相同但分化程度明显不同的上皮细胞[10-11]。本组病例中免疫组化染色结果显示:肿瘤细胞表达EMA、TTF1,部分表达CD56、CK、Syn、Vim,不表达CD34、Calretinin、S100,支持PSH可能起源于原始呼吸上皮,而非内皮细胞、间皮细胞等。关于PSH的良恶性问题,多数认为PSH属于良性肿瘤,理由是本病病灶与周围组织界限清楚,肿瘤细胞均匀一致,异型性不明显,增殖指数低,且一般不复发、也很少发生转移,即使少数有转移的患者,其预后也良好[12]。少数学者认为本病是一种低度恶性或潜在恶性肿瘤,理由是极少数患者可以发生复发[13],可出现纵隔、肺门淋巴结及胸膜等转移[14-18],影像学结果显示结节边缘不清。目前WHO认为PSH是一种良性或低级别的肿瘤,预后较好。虽然本组极少数病例在影像学上显示结节边缘界限不清,但组织学观察细胞形态大小一致,无异型性,增殖指数低,未见周围组织浸润,临床及组织学均未发现淋巴结转移,支持PSH属于良性肿瘤的观点。由于PSH临床少见,临床表现无特异性,大多数术前难以明确诊断,误诊率非常高。本组病例活检前诊断为PSH的仅为15例(25.4%),误诊为肺癌的20例(33.9%),因此,深入研究PSH的特性,提高人们对本病的认识以指导临床进一步治疗有非常重要的意义。

本组病例中男性5例,女性54例,年龄15~79岁,平均49岁,中位年龄50岁。左肺24例,右肺33例,双肺2例。病变为单发结节56例,多发结节3例,结节直径最小0.8 cm,最大10 cm,大多数在2~5 cm,平均4.6 cm。大多数结节位于肺的外周部,呈圆形或卵圆形,密度均匀,边界清楚光滑,7例有分叶状,5例有钙化,2例边界模糊或不光滑。临床表现为咳嗽合并痰中带血13例,胸痛3例,发热1例,其余42例无明显症状。结果与文献[4]报道相似。由此可以看出,PSH虽然临床上无特异性的表现,但当有以下特点时应考虑PSH:中年女性;无症状或表现为咳嗽、痰中带血、胸痛;影像学检查为肺外周孤立的、边界清楚、密度均匀的圆形或卵圆形的结节等。

组织学上,PSH由上皮样细胞和卵圆形细胞2种实质细胞构成实性区、乳头区、血管瘤样区和硬化区4种结构,肿瘤中上述4种结构方式可以混杂存在,但常常是以一种或2种结构为主。本组病例中50例具有2种或2种以上的结构,其中以实性片状结构和乳头状结构为主,并见部分区域2种细胞形态非常相似,

且两者有明显移行,提示这2种细胞可能有相同的起源,与文献[10-11,19]报道一致。最近Lin等[20]报道PSH可表现为明显致密梭形间质细胞的形态,极易误诊为间叶源性肿瘤,应引起病理工作者的注意。由于PSH有上述特征性组织学特点,因此对于手术切除标本的病理诊断并不困难,但当遇到肺脏细针穿刺活检取材少、观察受限时,易与以下肺疾病混淆,此时必须要结合影像学资料、组织学观察及免疫组化结果。需与PSH鉴别的疾病主要有:①类癌:PSH实性区细胞形态及免疫表型与类癌相似,但PSH的瘤细胞主要分布在肺脏间质内,细胞无异型性及核分裂象,并可见到有肺泡结构的裂隙。②肺腺癌:PSH中乳头状结构伴有肺泡Ⅱ型上皮细胞不同程度的增生或异型增生时易误诊为肺腺癌,但后者细胞成分及组织结构单一,细胞普遍具有异型性,且乳头的轴心为纤维脉管束,而PSH乳头的轴心为卵圆形细胞构成的实性区,常与血管瘤样区移行。最近有文献[21-22]报道PSH与肺腺癌有相同的分子基因改变,并且两者可合并存在,提示两者间可能存在一定的联系。③肺海绵状血管瘤:PSH的血管瘤样区易误诊为海绵状血管瘤,但前者的实质是肺泡腔内出血形成的出血区,扩张的管腔是肺泡腔而不是血管。免疫组化染色:PSH的血管瘤样区CD31、CD34等血管标记阴性,而CK、TTF1等肺泡上皮标记阳性,海绵状血管瘤则相反。④鳞状细胞癌:PSH的实性片状细胞区易与鳞状细胞癌混淆,但后者细胞异型性明显,免疫组化染色显示肿瘤细胞CK及P63阳性,而TTF1阴性。⑤其他:如肺的孤立性纤维性肿瘤、透明细胞肿瘤、炎性假瘤及副节瘤等。

在PSH治疗与预后方面,Park等[23]报道行肿瘤局部切除与肺叶切除两者间的预后无明显差异,且均预后好,但鉴于目前对PSH生物学行为认识尚存在争议及最近报道PSH可能与肺腺癌有关,建议治疗首选早期手术,行肿瘤切除,避免肿瘤剥离,以免复发,且临床应注意密切随访。

参考文献:

[1] Liebow A A, Hubbell D S. Sclerosing hemangioma (histocytoma, xanthoma) of the lung [J]. Cancer, 1956, 9(1): 53-75.
[2] Kalhor N, Staerkel G A, Moran C A. So-called sclerosing hemangioma of lung: current concept [J]. Ann Diagn Pathol, 2010, 14(1): 60-67.
[3] Gupta R, McKenna R Jr, Marchevsky A M. Lessons learned from mistakes and deferrals in the frozen section diagnosis of bronchioloalveolar carcinoma and well-differentiated pulmonary adenocarcinoma: an evidence-based pathology approach[J]. Am J Clin Pathol, 2008, 130(1): 11-20.
[4] Travis W D, Brambilla E, Muller-Hermelink H K, *et al*. WHO classification, tumors of the lung, pleura, thymus and Heart[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 115-117.
[5] Katzenstein A L, Weise D L, Fulling K, *et al*. So-called sclerosing hemangioma of the lung. Evidence for mesothelial origin[J]. Am J Surg Pathol, 1983, 7(1): 3-14.
[6] 李维华, 许红民, 李红芬, 等. 肺的一种良性神经内分泌肿瘤: 对所谓肺硬化性血管瘤来源的探讨[J]. 中华病理学杂志, 1994, 23(2): 69-72.
[7] Chan A C, Chan J K. Pulmonary sclerosing hemangioma consistently expresses thyroid transcription factor-1 (TTF-1): a new clue to its histogenesis[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(11): 1531-1536.
[8] Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila R I, *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.
[9] Yoo S H, Jung K C, Kim J H, *et al*. Expression patterns of markers for type Ⅱ pneumocytes in pulmonary sclerosing hemangiomas and fetal lung tissues[J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(7): 915-919.
[10] Lin X Y, Fan C F, Dong X J, *et al*. Expression and significance of stem cell markers in pulmonary sclerosing hemangioma[J]. Histopathology, 2012, 61(2): 178-185.
[11] Lin X Y, Zhang D, Zhang Y, *et al*. In pulmonary sclerosing hemangioma expression of β-catenin, Axin, and C-myc differs between the two cell types[J]. Virchows Arch, 2012, 461(1): 59-65.
[12] Miyagawa-Hayashino A, Tazelaar H D, Langel D J, *et al*. Pulmonary sclerosing hemangioma with lymph node metastases: report of 4 cases[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(3): 321-325.
[13] Wei S, Tian J, Song X, *et al*. Recurrence of pulmonary sclerosing hemangioma[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 56(2): 120-122.
[14] Komatsu T, Fukuse T, Wada H, *et al*. Pulmonary sclerosing hemangioma with pulmonary metastasis[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 54(5): 348-349.
[15] Vaideeswar P. Sclerosing hemangioma with lymph nodal metastases[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2009, 52(3): 392-394.
[16] 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.
[17] Suzuki H, Saitoh Y, Koh E, *et al*. Pulmonary sclerosing hemangioma with pleural dissemination: report of a case[J]. Surg Today, 2011, 41(2): 258-261.
[18] Bae Y S, Ro J Y, Shim H S, *et al*. Pulmonary sclerosing haemangioma with metastatic spread to stomach[J]. Histopathology, 2012, 60(7): 1162-1164.
[19] 王妍, 戴顺东, 王恩华. 所谓肺硬化性血管瘤组织中两种主要细胞的基因表达差异及意义[J]. 中国肺癌杂志, 2007, 10(6): 466-470.
[20] Lin X Y, Wang Y, Fan C F, *et al*. Pulmonary sclerosing hemangioma presenting with dense spindle stroma cells: a potential diagnostic pitfall[J]. Diagn Pathol, 2012, 7: 174.
[21] Lee H J, Jang S J, Chun S M, *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.
[22] Liu W, Tian X Y, Li Y, *et al*. Coexistence of pulmonary sclerosing hemangioma and primary adenocarcinoma in the same nodule of lung[J]. Diagn Pathol, 2011, 6: 41.
[23] Park J S, Kim K, Shin S, *et al*. Surgery for Pulmonary Sclerosing Hemangioma: Lobectomy versus Limited Resection[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 44(1): 39-43.

(收稿:2013-02-17;修回:2013-03-12)
(编辑 王 红)