

肺血管肉瘤的诊断与治疗

——附 1 例报告并文献复习

王巍¹ 李宁¹ 梁建琴¹ 王金河¹ 黄玉清²

(1. 解放军第 309 医院 北京 100091; 2. 北京市海淀区医院 北京 100080)

摘要: **目的** 复习肺血管肉瘤的临床表现、病理形态学特点、诊断、鉴别诊断和治疗。**方法** 结合文献报道, 回顾性分析 5 例肺血管肉瘤患者临床资料。**结果** 肺血管肉瘤临床症状为胸痛、咳嗽、咯血, 肺内多发结节、斑片影, 病理检查瘤体主要为血管内衬异型的瘤细胞(血管内皮细胞), 可见相互吻合大小不一形态不规则的血管网, 免疫组化 CD34、CD31 和 vimentin 阳性。**结论** 肺血管肉瘤是罕见的软组织高度恶性肿瘤, 预后差。肺血管肉瘤需与肺腺癌、肺结核、真菌等疾病鉴别。

关键词: 血管肉瘤; 肺肿瘤; 免疫组织化学

通讯作者: 王巍(wangwei_309@yahoo.com.cn)

Diagnosis and treatment of pulmonary angiosarcoma

(1 case report and a literature review)

Wang Wei¹, Li Ning¹, Liang Jianqin¹, Wang Jinhai¹, Huang Yuqing²

1. 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China; 2. Beijing Haidian District Hospital, Beijing 100060, China

Abstract: **Objective** To review the clinical features, pathological characteristics, diagnosis and differential diagnosis and treatment of pulmonary angiosarcoma. **Methods** The clinical data in 5 cases was retrospectively analyzed with a literature review. **Results** The clinical symptoms of pulmonary angiosarcoma were chest pain, cough and hemoptysis. Multiple nodules and plaque may be seen on Chest CT. Microscopically, the tumor was composed of blood vessel endothelium cells with obvious dysplasia, many irregular blood vessels varied in size were inosculated each other and formed vascular web. The immunohistochemical results showed positive CD34, CD31 and vimentin positive in cases. **Conclusion** Pulmonary angiosarcoma is a rare and high malignant soft tumor with poor prognosis, the diagnosis mainly depends on pathology. It needs to be differential diagnosed with lung adenocarcinoma, pulmonary tuberculosis, and mycosis etc.

Key words: hemangiosarcoma; lung neoplasms; immunohistochemistry

Correspondence to: Wang Wei (wangwei_309@yahoo.com.cn)

血管肉瘤临床罕见, 而原发于肺的血管肉瘤则更为少见, 国内外至今报道仅 10 例左右, 现将我院近期收治的 1 例肺血管肉瘤病例, 结合相关文献报道的 4 例, 进行初步分析和讨论^[1-4]。

1 临床资料

1.1 入院前情况 患者, 女性, 18 岁, 学生。因间断胸痛 7 个月, 痰中带血 3 个月入院。2008 年 7 月

无明显诱因出现左胸部阵发性钝痛, 伴胸闷、气短, 此后症状逐渐加重, B 超发现心包腔少量积液, 3 个月前患者出现少量咯血和反复痰中带血, 左侧胸痛进一步加重, 心包积液较前增多。在外院给予对症治疗, 症状缓解不明显。发病后患者无发热、乏力、盗汗、寒战、头痛、呕吐、腹泻、食欲不振、尿频、尿急等症状, 平素身体健康。门诊以肺结核咯血, 结核性心包炎收入院。

1.2 入院查体 一般情况好,神志清楚,生命体征平稳,全身皮肤巩膜未见黄染及出血点,浅表淋巴结未触及。心界向两侧扩大,心音低钝,心率 83/min,律齐,双肺呼吸音清晰,未闻及干、湿性啰音。腹部平软,肝脾未触及,肠鸣音正常,脊柱四肢未见异常。

1.3 实验室相关检查 血常规 WBC $9.34 \times 10^9/L$, HB 106 g/L, PLT $389 \times 10^9/L$ 。血生化正常,血红细胞沉降率 21 mm/h, PPD 皮试(+ +),血抗结核抗体 3 项阴性,血清肿瘤标记 5 项: CEA、AFP、CA-50 和 CA-199 水平正常, CA-125 为 101.9 U/ml。血清类风湿因子阴性。血抗核抗体谱正常,血清抗中心粒细胞胞质抗体(ANCA),抗蛋白酶 3 抗体,抗髓过氧化物酶抗体和抗肾小球基底膜抗体均阴性。凝血酶原时间、凝血酶原活动度、PT 国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间和纤维蛋白原时间均正常。心包液为淡黄色,蛋白定性阳性,细胞总数 $980 \times 10^6/L$,白细胞数 $560 \times 10^6/L$,单核细胞 80%,多核细胞 20%,LDH 108.7 U/L,蛋白 57.8 g/L,糖 5.34 mmol/L,氯 104 mmol/L,细胞学检查:见少量间皮细胞及慢性炎细胞,未见肿瘤细胞。

1.4 骨髓穿刺检查 取材涂片染色良好,粒系各阶段比例及形态大致正常,红系晚幼阶段比例增高(15.5%),巨核细胞及血小板正常。

胸部 CT 显示双肺散在边界模糊斑片影和多发结节影,肺野中外带较多。气管支气管影正常,纵隔内未见肿大淋巴结,大血管未见异常。心影向两侧扩大呈烧瓶样,心包内可见到液体密度影,右侧胸腔少量积液,腹部超声检查未见异常(图 1~3)。

1.5 支气管镜检查 支气管黏膜可见散在出血点

和出血斑(图 4~5)。

1.6 病理检查 经支气管肺活检标本病理报告为假复层柱状纤毛上皮黏膜慢性炎症,周围肺组织肺泡萎陷,肺泡上皮增生,其间可见一些吞噬含铁血黄素的组织细胞,未见肉芽肿及恶性肿瘤。经胸腔镜肺组织活检病理检查:肉眼观察:暗红色,实性,质中等,与周围组织分界不清。肿瘤分化差,呈多灶状实性片状分布;瘤细胞有明显异型性,可见核分裂像图 6。免疫组化结果: CD31+, CD34+, Vimentin+, CK-, EGFR-, VEGF-, HMB45-。诊断:肺血管肉瘤。

1.7 文献复习 结合我国报导的 4 例肺血管肉瘤文献共 5 例临床资料见表 1。5 例肺血管肉瘤均已排除了转移性肺血管肉瘤。

2 讨论

2.1 定义及分布 血管肉瘤是一种起源于血管内皮细胞的恶性软组织肿瘤,也是所有血管内皮增生性疾病中定位恶性肿瘤的唯一的疾病,其余均为良性或交界恶性^[5]。血管肉瘤临床罕见,大约占软组织肉瘤的 1%~2%^[1]。最常见的发生部位是皮肤及皮下浅表组织、乳腺、肝脏、脾脏和骨骼,其他少见的部位是四肢、躯干和体腔。肺血管肉瘤是起源于肺血管内皮细胞的恶性肿瘤,也称肺恶性血管内皮瘤,(其中瘤细胞呈上皮样者称肺上皮样血管肉瘤)它属于深部软组织血管肉瘤^[6],更为罕见,至今仅仅报道 10 例左右。2000 年前国内文献报道 41 例血管肉瘤,其中头颈部 21 例,躯干 10 例,内脏器官 8 例,四肢 2 例,未见到一例肺血管肉瘤^[7]。肺血管肉瘤不包含肺动脉/静脉血管肉瘤^[8]。

表 1 5 例肺血管肉瘤患者的临床资料分析

编号	性别	年龄	就诊时间	临床症状	影像学	病理学检查	诊 断
1	男	37	18 个月	胸痛 血痰 咯血 中度发热	左上肺舌段 近胸膜 5 cm 椭圆形高密度影	CD34+ vimentin+	肺血管肉瘤
2	女	30	1 个月	胸痛 咯血	双肺多发结节影 少量胸腔积液	血管内皮细胞 异型明显 CD31+	肺血管肉瘤
3	女	18	7 个月	胸痛 咯血 胸闷	双肺多发结节斑片影 心包积液	血管内皮细胞 异型明显 CD34+	肺血管肉瘤
4	女	50	3 个月	胸痛 咯血 咳嗽 咯痰	右肺团块 左上肺斑片影 右肺门影增大	瘤细胞异型由 上皮细胞构成 CD34+ CD31+ CK 散+	肺上皮样 血管肉瘤
5	女	51	1 个月	咳嗽 血痰	左下肺 3.5 cm 肿块	瘤细胞呈腺样结构 核大深染 异型明显 CD34+ vimentin+	肺上皮样 血管肉瘤

2.2 临床表现及组织形态学特征 肺血管肉瘤的临床表现取决于肿瘤所在的部位,以及对邻近组织和血管侵袭、压迫和是否转移等因素。临床表现主要为胸痛、咳嗽、咯血和血痰,肺内多发结节或肺内、肺门块影,可以出现心包和胸腔积液。肺血管肉瘤从出现临床症状到就诊时间不一,多在 3 个月以内,也有长达 18 个月^[3]。

血管肉瘤的大体形态特点,肿瘤直径一般在 1~15 cm 之间,实性,可有出血性或液性坏死区。表面光滑或有结节,可见到广泛出血,包膜不完整或无包膜多见,切面多呈灰白色或灰红色。

组织形态学特征: 血管肉瘤的组织形态学差异较大,同一病例可以存在多种组织成分。最具诊断意义的是多数瘤体实质内可见相互吻合大小不一、形态不规则的血管网,血管内衬异型的瘤细胞(血管内皮细胞),细胞体积可以从较小到巨大,瘤细胞多为圆形或卵圆形,分化差的呈梭形或上皮样,呈弥漫性实片性和巢状排列。核质深染,核仁清楚,核异形明显。可见到广泛出血。肺血管肉瘤低倍镜下显示圆形、卵圆形的多发结节。呈微息肉样播散至邻近的细支气管和肺泡腔。

电镜观察: 主要结构是瘤组织中血管形成,瘤细胞间的连接方式主要是紧密连接,超微结构特征性改变是大量不完整的基板包绕的瘤细胞,其内可见形态不规则、增生活跃的内皮细胞。肿瘤主质细胞是内皮细胞,可以混杂有外皮细胞、平滑肌样细胞、纤维母细胞和组织细胞等。瘤细胞核呈圆形、卵圆形或不规则形,细胞器稀少,有时可见到内皮细胞标志性结构 Weibel-Palade 小体。位于内皮细胞外侧的外皮细胞常为外板包绕,可见胞质突起和肌丝^[9]。

免疫组化: 免疫组化对血管肉瘤诊断有重要意义,可以表达不同的内皮细胞标志,CD34、CD31 和 VII 因子相关抗原是血管来源肿瘤的特异性标志物,其中 CD31 和 VII 因子相关抗原对上皮样血管肉瘤的诊断特异性很高,可达 90% 以上^[8],Vimentin 对几乎所有上皮样血管肉瘤均强阳性表达^[4],CKp 和角蛋白对血管肉瘤部分表达,F8RA、BNH9 染色也可以发现血管内皮成分^[10]。

2.3 诊断及鉴别诊断 目前对血管肉瘤的诊断主要是依靠临床表现和组织学病理学检查,对一些复杂的病例,可以采用免疫组化技术和电镜观察超微结构明确诊断。

当患者出现胸痛、胸闷、咯血、痰血、咳嗽,无肺部阳性体征,影像学表现为肺内单发或多发结节影,出现胸液,支气管镜检查发现支气管黏膜下出血斑,

除了要想到常见疾病外,还应考虑肺血管肉瘤的可能性。

从临床角度要排除支气管肺癌、转移性肺癌、肺结核咯血、支扩合并感染、肺真菌病、血液病、肺的非感染性血管炎和肉芽肿病变、结缔组织病的肺部表现和慢性浸润表现的肺病。一旦诊断肺血管肉瘤,还要区分原发性和转移性。

从组织病理学的角度,肺血管肉瘤主要与以下疾病鉴别:(1)肺腺癌:临床常见,临床表现相似,常需鉴别。镜下观察肺腺癌无血管腔形成,免疫组化 CD34(-)、CD31(-),而 CK(+) TTF(+)。(2)上皮样血管内皮瘤:一种低度恶性血管内皮来源肿瘤,瘤细胞在丰富透明黏液基质中呈巢和角状排列,瘤细胞构成的管腔样结构更多见。细胞异型不明显。核分裂相少见,坏死和出血少见。(3)胸膜恶性间皮瘤:胸膜恶性间皮瘤的瘤体主要在胸膜,多呈胸膜弥漫性结节浸润,镜下很少有幼稚血管腔和单细胞管腔形成。出血坏死不多。免疫组化 CK5/6 和 calretinin 可以阳性。(4)恶性黑色素瘤:恶性黑色素瘤瘤体内含有黑色素,有巢状结构但没有血管形成区,免疫组化 S-100 和 HMB45 阳性。(5)梭形细胞血管内皮瘤:其组织学特征无明显异形性,多见于四肢,组织学上可见到静脉石、卡伯氏样点和海绵状血管瘤区,易与肺血管肉瘤区别。(6)肺硬化性血管瘤:由 II 型肺泡上皮发生的肺内良性肿瘤,组织学见到细胞呈片状乳头状生长,无异型性及单个细胞管腔形成。(7)Kaposi's 肉瘤:Kaposi's 肉瘤有时与血管肉瘤难以鉴别。侵袭肺的 Kaposi's 肉瘤多发生在 AIDS、长期使用免疫抑制剂、器官移植和吸毒的人群中,肿瘤结节主要由非典型核及有丝分裂活性的纺锤形间质细胞组成,瘤细胞间有网状纤维包绕,可以出现玻璃样小球,细小的血铁质沉着。没有衬以血管内皮细胞相互吻合的血管腔。(8)软组织肿瘤肺转移:起源于乳腺甲状腺和皮肤肿瘤肺转移,可以产生一种假血管瘤样形态,有自由交通的血管腔和瘤细胞质内空泡形成,类似血管肉瘤。但转移癌细胞核异型更明显,核分裂相多,只表达 CK,而不表达内皮细胞来源的标记。

2.4 治疗及预后 血管肉瘤目前尚无统一、标准、有效的治疗方案^[1],多采用以手术切除为基础,辅以放疗、化疗、支持治疗的综合治疗方法。5 年生存率只有 42.1%,手术结合放射治疗可能是最佳的治疗方式,单纯放射治疗预后最差,化疗的疗效有待于进一步准确评价。手术+放射治疗时放射治疗剂量 $\geq 50\text{Gy}$ 疗效更佳,5 年生存率可达到 66.5%^[7]。

在所有软组织肿瘤中,血管肉瘤预后最差,多数患者于确诊后 2~3 年内死亡,中位生存期 15~24 个月,5 年生存率为 7.1%~33%,死因主要是局部复发和远处转移,转移多出现在治疗后 24 个月^[7],肺脏转移最常见(80.8%),其次是肝脏(44.7%)、骨骼(44.7%)、区域淋巴结(29.8%)、肾上腺(29.8%)和胸膜(21.3%)^[11]。

影响预后的因素有以下几点:(1)瘤体的大小,瘤体 ≤ 5 cm 的病例预后明显好于 > 5 cm 者^[12];(2)肿瘤的恶性程度,恶性程度高的预后差,有学者建议将肿瘤细胞的有丝分裂数作为血管肉瘤预后的因素^[12];(3)治疗模式的选择,综合治疗要明显好于单一治疗者^[7];(4)手术切除的彻底性,有报道手术切缘有无肿瘤细胞浸润的局部复发率是 82% 和 65%,5 年生存率是 68% 和 76%^[13]。术中多点冰冻检查能提高手术完整切除率,改善预后。(本文图 1~6 见封三)

3 参考文献

- [1] 李宁,程齐俭,李敏.肺血管肉瘤一例报道[J].上海交通大学学报(医学版),2008,28(12):1609-1610.
- [2] 祁敏现,李建军,盛喜玲.1 例肺上皮样血管肉瘤临床病理分析[J].中原医刊,2007,34(21):87-88.
- [3] 吴俊红,石昭泉.左上肺血管肉瘤一例报告[J].第二军医大学学报,2005,26:360.
- [4] 韦萍,陆鸣,周小鸽,张彦宁,王翠芝.肺上皮样血管肉瘤临床病理观察[J].诊断病理学杂志,2006,13(4):291-293.

- [5] O Hara, Carolyn D Nascimento, Antonio G. Endothelial Lesions of Soft Tissues: A Review of Reactive and Neoplastic Entities with Emphasis on Low Grade Malignant ("Borderline") Vascular Tumors[J]. Advances in Anatomic Pathology, 2003, 10(2):69-87.
- [6] Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors [M]. 4th St Louis: Mosby, 2001:917-927.
- [7] 高远红,张玉晶,钱图南,刘新帆,徐国镇.血管肉瘤的临床分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2000,9(4):248-251.
- [8] Travis WD, Brembilla E, Muller Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetic of tumours of the lung pleura thymus and heart [M]. Lyon: IARC Press, 2004, 10: 97-98.
- [9] 刘斌,邢传平,钱震,董亮,苏勤军.血管肉瘤的电镜和免疫组化观察[S].西北国防医学杂志,2004,25(1):25-27.
- [10] 陈伟,刘德贵.血管肉瘤的诊断与治疗[J].西南军医,2004,6(4):52-53.
- [11] Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, Kanno H, Uchida A, Myoui A, Aozasa K. Prognostic factors in angiosarcoma: a multivariate analysis of 55 cases [J]. J Surg Oncol, 1996, 61: 170-176.
- [12] Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, Kanno H, Uchida A, Aazasa K. Angiosarcoma in Japan: a review of 99 cases [J]. Cancer, 1995, 75: 989-995.
- [13] Stojadinovic A, Leung OH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas [J]. Annals of Surgery, 2002, 235: 424-434.

(收稿日期:2009-08-21)

(本文编辑:范永德)

• 征订启示 •

2010 年度《结核病与胸部肿瘤》征订启示

《结核病与胸部肿瘤》系北京市结核病胸部肿瘤研究所、北京胸科医院主办的内部学术刊物。本刊为季刊,每年 4 期,每期 10 万字左右。内容以结核病及肺肿瘤为主,普及与提高相结合,报道有关结核病与胸部肿瘤科研、预防、医疗、教学方面的成果和国内外结核病及肺肿瘤的诊疗经验和最新研究动态。读者以高、中级结核病与肺癌防治工作者为对象。欢迎各级医疗单位或个人订阅。

全年 4 期,共 20 元(包括邮费)。邮汇:北京市通州区马厂 97 号北京市结核病胸部肿瘤研究所《结核病与胸部肿瘤》编辑部乔兵(101149)。银行汇款:开户银行:北京市工商银行通州区新华分理处;户名:北京市结核病胸部肿瘤研究所;账号:0200000209014466766。

款到后,《结核病与胸部肿瘤》编辑部将开据发票。

肺血管肉瘤的诊断与治疗

(正文见 45 页)

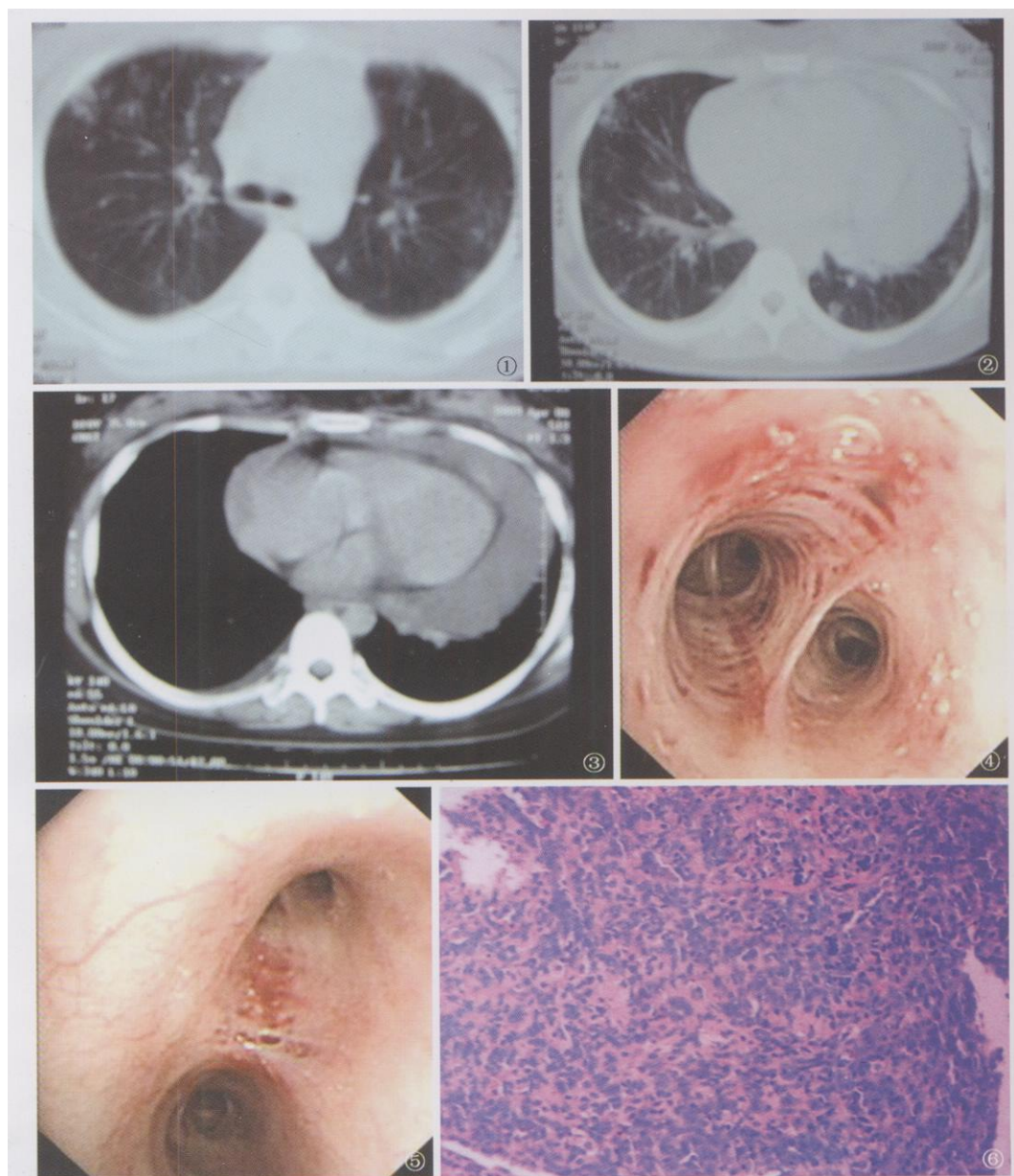


图 1~ 3 胸部 CT 显示双肺散在边界模糊斑片影和多发结节影, 肺野中外带较多。气管支气管影正常, 纵隔内未见肿大淋巴结, 大血管未见异常。心影向两侧扩大呈烧瓶样, 心包内可见到液体密度影, 右侧胸腔少量积液。图 4~ 5 支气管黏膜可见散在出血点和出血斑。图 6 肿瘤分化差, 呈多灶状实性片状分布; 瘤细胞有明显异型性, 可见核分裂像。