

文章编号 1006-8147(2016)05-0463-03

综述

硬化性肺泡细胞瘤的影像及临床特征研究进展

董有文 综述, 徐文贵 审校

(天津医科大学肿瘤医院分子影像与核医学诊疗科, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

关键词 硬化性肺泡细胞瘤; 影像学; 病理学; 临床特征

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

硬化性肺泡细胞瘤 (pulmonary sclerosing pneumocytoma, PSP) 是一种少见的肺的良性肿瘤, 过去最常用的名称是 1956 年由 Liebow 和 Hubbell 首命名的肺硬化性血管瘤 (pulmonary sclerosing haemangioma, PSH)^[1]。PSP 的组织发生一直处于争议中, 间皮、内皮、神经内分泌细胞等起源均有报道, 因此其名称也多种多样, 1981 年 WHO 肺肿瘤组织分类把 PSH 归为肿瘤样病变, 《1999/2004 年 WHO/LASIC 肺和胸膜组织学分类》划为杂类肿瘤。随着认识的不断深入, 免疫组化及超微结构的研究表明这是一种起源于 II 型肺泡上皮细胞的肿瘤。称为硬化性肺泡细胞瘤为合适^[2]。最新的肺肿瘤组织学分类 WHO(2015)更新的内容之一就是正式称这种肺肿瘤为硬化性肺泡细胞瘤^[3]。本文就 PSP 的影像及临床特征进行综述。

1 临床特点

PSP 最常发生于亚洲地区的中年女性, 男女比例约 1:5^[4]。PSP 多为体检发现, 部分可有症状, 表现为咳嗽、咯血、发热、胸痛等^[5]。这些症状无特征性, 对症状出现的原因研究尚少。病变的占位效应及对周围组织的压迫可能是产生症状的原因, 而部分研究显示出现症状与否跟肿瘤的大小无关^[6]。研究显示有咯血的 PSP 组与其他 PSP 组之间的 CT 表现及临床特征无统计学差异^[2]。有症状的 PSP 需要与肺癌、肺结核、肺炎等疾病鉴别。

2 影像学表现

2.1 CT 表现 硬化性肺泡细胞瘤大小不一, 平均直径约 2.8 cm, 较大者直径达 11 cm, 甚至可占据胸腔。PSP 各叶均有分布, 多见于肺野外带、叶裂旁或近胸膜下, 少数也可见于叶间裂、支气管及纵隔内。典型的 CT 征象有助于 PSP 的诊断及鉴别。

2.1.1 晕征 即病灶周围出现的斑片状磨玻璃影, 其出现可能与肿瘤局部出血有关, 也有观点认为病灶沿 II 型肺泡上皮播散形成了这一征象^[2, 7]。

2.1.2 空气新月征 首先由 Bahk 等^[8]在 PSP 中发现, 表现为病灶周围半月形或新月形无肺纹理区域, 形成机制可能有: 未分化的肺泡间质细胞增生和透明样变; 肿瘤旁出血经气道排出后在瘤旁形成的空气间隙, 病灶周围出现的肺气肿及巨大气囊腔也可以用此机制来解释。

2.1.3 肺动脉为主征、尾征、贴边血管征 前者指病灶周围近肺门端的肺动脉管径增粗, 且与病灶分界欠清, 尾征指从病灶周围发出偏向肺门的尾状结构, 其机制可能因该类富血供肿瘤在生长过程中需要更多的肺动脉供血及对邻近血管的生长趋向性^[2]。肿瘤压迫、推挤周围血管结构, 形成聚拢、包绕时, 在增强 CT 上表现为病灶表面多个结节状或弧形强化的血管断面影, 即贴边血管征。

2.1.4 假包膜征 定义为病灶周围邻近受压的肺实质形成类似包膜的结构包绕病灶, Shin 等^[2]的研究中 50% 的 PSP 出现了假包膜征。而国内研究显示 PSP 大体病理上可有完整包膜及假包膜, 二者比例相当^[9]。

2.1.5 其它 PSP 囊变率可达 50%, 其机制可能跟肿瘤血供丰富, 容易出血有关。PSP 内也可发生钙化, 多为点状、砾样钙化, 较大者可呈斑片状钙化, 钙化来源可能是胆固醇结晶^[10]。

多期增强 CT 显著强化的特点有助于该病的诊断^[11], 造成强化的原因可能与 PSP 中含有血管瘤成分有关, 有研究用 CD31 抗体标记 PSP 组织中的血管内皮细胞, 并计算微血管密度, 结果表明, 显著强化的原因是由病灶内的微血管密度的成分决定的^[12]。PSP 的强化方式均匀与否与其大小有关, 小于 3 cm 的病灶多强化均匀, 而大于 3 cm 的病灶多呈不均匀强化, 而不均匀强化可能跟 PSP 的出血区、乳头状区、硬化区、实性区所占的比例有关^[13]。

2.2 PET/CT 在 PET 或 PET/CT 检查中, PSP 多为轻度^[14]、斑片样摄取^[10, 15], 与病灶直径呈正相关, 小的病灶摄取较低可能受限于分辨率及部分容积效应^[16]。PSP 出现摄取的原因也可能因其有低度恶性肿瘤的特点, 伴随 PSP 形态不规则或伴有纵隔淋巴结肿大时与肺癌难以鉴别。

2.3 MR 肺部肿瘤常规不做 MR 扫描, 相关研究不多, 而 MR 影像有助于 PSP 的诊断。研究显示 PSP 在 T1 和 T2 加权像呈高低信号的混合区, 增强后 T1 加权像明显强化, T1 加权像高信号区域对应富含透明细胞的硬化区, T2 加权像低信号对应肿瘤的出血及纤维化区域, 而 T2 加权像高信号区对应富含血管的血管瘤样结构区^[17]。

典型的 PSP 影像表现为边界清楚的圆形或类圆形结节或团块, 出现上述典型的 CT 及 PET/CT 显像特点时, 要考虑到 PSP 的诊断。然而, 需要注意的是, 类似征象亦可在肺曲菌病、肺癌、肺肉瘤、错构瘤、结核瘤和肺脓肿中出现, 目前来说, 病理诊断仍是 PSP 诊断的金标准。

作者简介 董有文 (1986-), 男, 硕士在读, 研究方向: 影像医学与核医学; 通信作者: 徐文贵, E-mail: wenguixy@tom.com。

3 病理学研究

细针穿刺误诊率较高,不能单独以此来确诊PSP^[18-19]。术中冰冻同样容易误诊为肺癌、炎性假瘤及低度恶性肿瘤,引起扩大切除^[4,20]。PSP大多数是通过术后病理确诊的,常见的手术方式有楔形切除、肺叶切除及肿物切除等。

病理上PSP有两种细胞构成,立方细胞,又叫衬底细胞、上皮样细胞、表面细胞、表面立方细胞等,多角形细胞又叫圆形细胞、苍白细胞等(为便于区分及避免混淆,本文前者统称表面细胞,后者统称圆形细胞)。对两种细胞的研究显示,表面细胞和圆形细胞具有同样的单克隆能力,证明PSP是一种肿瘤,而非肿瘤样病变。免疫组化和超微结构标志物的研究显示,表面立方细胞起源于Ⅱ型肺泡上皮细胞,而圆形细胞起源于多潜能原始呼吸上皮细胞,并具备多向分化的能力^[21]。

常用免疫组化指标及研究回顾:早期国内研究发现PSP中CgA(chromogranin A)和NSE(neuroendocrine markers)呈阳性,而且大部分患者有降钙素、胃泌素、生长激素和促肾上腺皮质激素的表达,认为这是一种良性肺神经内分泌肿瘤。较大样本研究显示,TTF-1(thyroid transcription factor-1)在PSP的表面细胞和圆形细胞中均有表达,神经内分泌标志物散在阳性,提示这是一种由未分化的原始呼吸上皮构成的肿瘤,神经内分泌标志物的存在表示原始呼吸细胞向神经内分泌表型分化,或者是由PSP诱导的神经内分泌样增生;同时这些研究也通过其他免疫组化标志物的表达结果对内皮、肌上皮、间皮来源的可能性一一排除。部分女性患者中发现了雌激素和孕激素受体的表达,这些激素促进原始呼吸上皮向圆形细胞和表面细胞分化,在PSP发挥促进生长,分化和表面活性剂生产中起重要作用^[22-23]。多数研究认为表面细胞和圆形细胞来自共同的祖细胞,对E-cadherin、 β -catenin、Axin、C-myc、p63、p40和p120ctn等在肺PSP的表达的研究中发现,表面细胞类似于肺泡Ⅱ型上皮细胞的炎性增生,主要特征是正常表达E-cadherin和 β -catenin,而圆形细胞缺乏E-cadherin、Axin和 β -catenin的表达,分化不如表面细胞成熟,圆形细胞C-myc、p63和p40的表达高于表面细胞,提示这些细胞可能具有更高的增殖活性^[24-26]。雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、TTF-1和EMA在表面细胞和圆形细胞均表达,Napsin-A和CKpan表达于表面细胞,Vimentin表达于圆形细胞,Syn、CgA、CD56及Ki-67在圆形细胞中部分表达,CD34和Calretinin在两种细胞均不表达^[27-30]。

综上,PSP可能起源于原始呼吸道上皮,其大体形态及镜下的“两种细胞(即表面细胞和圆形细胞),4种结构(即出血区、乳头状区、硬化区、实性区)”是支持诊断的重要依据,泡沫样细胞灶性聚集及肥大细胞散在分布对PSH诊断及鉴别诊断有重要提示意义,结合EMA、CKpan、TTF-1、Napsin-A、Vimentin、ER、PR等免疫组化标记可以有效诊断和鉴别诊断PSH。

4 鉴别诊断

PSP被认为是一种良性的肺肿瘤,常为边缘光滑的结节或肿块,需要与下列疾病进行鉴别诊断:(1)早期周围型肺癌:常常见分叶、毛刺、胸膜凹陷征及细支气管充气征,增

强扫描时其持续强化程度及峰值均逊于PSP;(2)错构瘤:爆米花样钙化与脂肪成分的出现有助于诊断错构瘤,PSP的钙化多为点状钙化,中心出现囊变时的CT值高于脂肪密度;(3)肺结核球:常出现卫星灶,发病年龄段多为青年,而PSP多无卫星灶,发病以中年女性居多,增强扫描结核球强化程度不如PSP显著;(4)肺曲霉球:影像上可有晕征及空气新月征,其形态多样,曲霉球可随体位变化而移动,增强扫描一般无强化;(5)炎性假瘤:形态多不规则,边缘可见长毛刺,边界欠清晰,常累及临近胸膜、引起胸膜增厚及少量胸腔积液等继发改变而与PSP鉴别不难;(6)转移瘤:双肺多灶性PSP需要与转移瘤鉴别,后者常有原发肿瘤病史,PET/CT检查有助于二者鉴别。PSP也会出现下面一些不常见的表现,此时与上述疾病鉴别困难,需要及早活检确诊。

5 不常见表现

PSP本身是一种不常见的良性肿瘤,目前对其不典型表现仍认识不足,簇状分布^[7]、空洞样改变^[4,6,31]及片状实变样^[32-33]等表现时诊断尤其困难。尽管PSP为一种良性肿瘤,多发PSP、PET/CT呈较高摄取及伴有原发恶性肿瘤病史,易误诊为肺转移瘤^[34-36]。近年来PSP多发的比率增高,但不排除这与小样本量和检查技术水平的提高有关。淋巴结转移^[37-38]、脏器转移及胸膜播散^[39]也有报道。PSP可伴发其他肿瘤如家族性腺瘤样息肉病、结肠癌、胸膜间皮瘤、乳腺癌、肺类癌、恶性黑色素瘤,或同时伴有肾癌和脂肪肉瘤等,PSP与恶性肿瘤是否有某种关系,尚需大样本的研究进行探讨。

6 治疗及预后

手术切除是PSP首选的治疗方式^[40],并发咯血时介入栓塞治疗可能有一定价值^[41]。有学者认为,如果能够明确PSP的诊断,鉴于PSP患者可以长期带瘤生存,也许可以避免手术。虽然术后复发者也有报道,但该病预后较好,即使出现淋巴结及脏器转移,迄今为止并未出现PSP致死的报道。

PSP女性发病率高,部分病灶高表达ER及PR,激素是否可以用于PSP的治疗尚待研究。鉴于这是一种良性的肿瘤,如果激素疗法可以治愈PSP,那么更多的患者将从中受益。

参考文献:

- [1] Liebow A A, Hubbell D S. Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung [J]. Cancer, 1956, 9(1): 53
- [2] Shin S Y, Kim M Y, Oh S Y, et al. Pulmonary sclerosing pneumocytoma of the lung: CT characteristics in a large series of a tertiary referral center [J]. Medicine, 2015, 94(4): e498
- [3] Travis W D, Brambilla E, Nicholson A G, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. J Thoracic Oncol, 2015, 10(9): 1243
- [4] 张松,张曙光,刘相利,等.肺硬化性血管瘤69例临床诊断与治疗分析[J].中国医科大学学报,2014,44(5): 470
- [5] Goel M M, Kumari M, Sings S K, et al. Symptomatic sclerosing haemangioma: a rare case of solitary pulmonary nodule in a young girl [J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013
- [6] Lei Y, Yong D, Jun-Zhong R, et al. Treatment of 28 patients with sclerosing hemangioma (SH) of the lung [J]. J Cardiothorac Surg, 2012, 7:34

- [7] Shin S Y, Kim M Y, Lee H J, et al. Clustered pulmonary sclerosing pneumocytoma in a young man: a case report[J]. Clin Imaging, 2014, 38(4): 532
- [8] Bahk Y W, Shinn K S, Choi B S. The air meniscus sign in sclerosing hemangioma of the lung [J]. Radiology, 1978, 128(1): 27
- [9] 张国滨,唐娟,朱珠华. 肺内单发结节性硬化性血管瘤:CT 特征与病理相关性分析 [J]. 实用放射学杂志,2013,29(1): 32
- [10] 韩萍萍,郑玉民,刘晓建,等. 肺硬化性血管瘤 CT 及 18F-FDG PET/CT 影像特征分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2015, 35(4): 251
- [11] 徐威,李胜,葛鹏. 双期 CT 增强诊断肺硬化性血管瘤 [J]. 临床肺科杂志,2013,18(1): 5
- [12] 李思振,黄仲瑜,张士宁,等. 肺硬化性血管瘤中 CT 强化与 MVD 的关系 [J]. 肿瘤基础与临床, 2013,26(1): 51
- [13] 张华,季洪波,李世君. 肺硬化性血管瘤 4 例临床病理学分析 [J]. 内蒙古医学杂志, 2013, 45(3): 308
- [14] Chen Q, Wu L J, Hu H, et al. A case of pulmonary sclerosing hemangioma with low (18)FDG uptake in PET [J]. Oncol Lett, 2012, 3(3): 646
- [15] 王艳丽,房娜,曾磊,等. 18F-FDG PET/CT 和同机 CT 增强扫描对肺硬化性血管瘤的诊断价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(3): 171
- [16] Lin K H, Chang C P, Liu R S, et al. F-18 FDG PET/CT in evaluation of pulmonary sclerosing hemangioma [J]. Clin Nucl Med, 2011, 36(5): 341
- [17] Kim Y P, Lee S, Park H S, et al. Sclerosing pneumocytoma with a Wax -and -Wane pattern of growth: A case report on computed tomography and magnetic resonance imaging findings and a literature review [J]. Korean J Radiol, 2015, 16(4): 947
- [18] Dettrick A, Meikle A, Fong K M. Fine-needle aspiration diagnosis of sclerosing hemangioma (pneumocytoma): report of a case and review of the literature [J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(3): 242
- [19] 郑伟,何闯,邓怀志,等. CT 引导下经皮肺活检对肺硬化性血管瘤诊治意义[J]. 西南国防医药, 2013, 23(7): 739
- [20] 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
- [21] Wang E H, Lin D, Wang Y, et al. Immunohistochemical and ultrastructural markers suggest different origins for cuboidal and polygonal cells in pulmonary sclerosing hemangioma[J]. Hum Pathol, 2004, 35(4): 503
- [22] Aihara T, Nakajima T. Sclerosing hemangioma of the lung: pathological study and enzyme immunoassay for estrogen and progesterone receptors [J]. Acta Pathol Jpn, 1993, 43(9): 507
- [23] 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
- [24] Wu J, Zhang C, Qiao H. The significance of p40 expression in sclerosing hemangioma of lung [J]. Sci Rep, 2014, 4:6102.
- [25] Zhang J, Wang J. Histogenesis of pulmonary sclerosing hemangioma and significance of P63 expression [J]. Clin Res J, 2014, 8(2): 133
- [26] 于涓瀚,刘洋,王恩华. β -catenin, Axin 及 C-myc 在肺硬化性血管瘤两种细胞中表达的差异[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(2): 305
- [27] 黄曦,张帆,汪向明,等. 肺硬化性血管瘤的组织起源及临床病理特点[J]. 皖南医学院学报, 2014, 4: 291
- [28] 殷清华,申丽丽,闫广宁,等. 59 例肺硬化性血管瘤的临床病理分析 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(11): 1156
- [29] 刘加夫,侯立坤,武春燕. 肺硬化性血管瘤 120 例临床病理分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 2: 174
- [30] 邹玉凤,李旭丹,白信花,等. 肺硬化性血管瘤 36 例临床病理分析 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(9): 1582
- [31] Kita H, Shiraishi Y, Katsuragi N, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma with lymph node metastasis[J]. Kyobu Geka, 2013, 66(13): 1141
- [32] 顾永丽,刘玥,钞俊,等. 不典型肺硬化性血管瘤 1 例诊治分析 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(3): 575
- [33] 严修明,邹文远,石思李,等. 肺癌 CT 表现不典型肺硬化性血管瘤 1 例 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(1): 191
- [34] Kamaleshwaran K K, Rajan F, Mehta S, et al. Multiple pulmonary sclerosing hemangiomas (pneumocytoma) mimicking lung metastasis detected in fluorine -18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography[J]. Indian J Nucl Med, 2014, 29 (3): 168
- [35] De Luca G, Martucci N, Setola S, et al. Sclerosing hemangioma of the lung mimicking pulmonary metastasis[J]. Lung, 2015, 193(3): 447
- [36] Purandare N C, Dua S G, Shah S, et al. Multiple FDG -avid sclerosing hemangiomas mimicking pulmonary metastases in a case of soft tissue sarcoma [J]. Cancer Imaging, 2010, 10(1): 169
- [37] Adachi Y, Tsuta K, Hirano R, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma with lymph node metastasis: A case report and literature review [J]. Oncol Lett, 2014, 7(4): 997
- [38] Xu H M, Zhang G. A rare case of pulmonary sclerosing hemangioma with lymph node metastasis and review of the literature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7): 8619
- [39] 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
- [40] Feng F Y, Cheng G Y, Gao S G, et al. Diagnosis and surgical treatment of pulmonary sclerosing hemangioma[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(17): 1190
- [41] 付志刚,张晓磷,罗仕华,等. 肺硬化性血管瘤伴大咯血一例并文献复习[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(6): 498

(2016-02-03 收稿)