

· 论 著 ·

1 例成人胸膜肺母细胞瘤的临床病理分析并文献复习

方三高,马 强,林 俐,王秋实,杨 新,肖华亮

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所病理科,重庆 400042)

摘 要:**目的** 探讨成人胸膜肺母细胞瘤(PPB)的临床病理特征、诊断及鉴别诊断。**方法** 通过光镜观察、免疫组化研究及分子病理学检测,报道 1 例成人 PPB 并复习相关文献。**结果** 患者女,45 岁,以“咳嗽及呼吸困难”收住。CT 显示左下肺实性肿块。大体检查肿瘤大部分为实性,部分区域可见裂隙及微囊,边界清楚。镜下肿瘤由片层状的恶性原始小细胞及束状胚胎性横纹肌肉瘤样细胞组成,部分间质玻璃样变性。肿瘤细胞具有混合性母细胞样或肉瘤样特征:分化差的细胞呈胖梭形,胞质界限不清,淡嗜酸性,核分裂象多见。免疫组化显示肿瘤细胞 vimentin、MyoD-1 表达阳性,而上皮性标记物阴性。经高分辨率熔解曲线分析法检测 K-RAS 基因 3 号外显子有突变。**结论** 成人 PPB 是一种罕见的独具病理特征的恶性肿瘤,应注意与其他小细胞或梭形细胞肿瘤的鉴别。

关键词:肺肿瘤;成人;胸膜肺母细胞瘤;临床病理;鉴别诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)21-2452-04

An clinicopathological analysis and literature review of pleuropulmonary blastoma in an adult

Fang Sangao, Ma Qiang, Lin Li, Wang Qiushi, Yang Xin, Xiao Hualiang

(Department of Pathology, Research Institute of Surgery of Daping Hospital,
the Third Military Medical University, Chongqing 400042 China)

Abstract:**Objective** To explore the clinicopathological features, diagnosis and differential diagnosis of pleuropulmonary blastoma(PPB). **Methods** A case of PPB was reported by light microscopic observation, immunohistochemistry and molecular pathology study with review of related literature. **Results** A 45-year-old female was admitted to the hospital because of cough and dyspnea. Chest radiogram revealed a solid mass in the left lung. Grossly, the tumor was described as a firm lesion with lumina or multicystic components and well-circumscribed margins. Microscopically, the tumor was composed of sheets of malignant primitive small cells and fascicles of embryonal rhabdomyosarcoma-like cells with foci hyalinized stroma. Beneath the benign epithelium, the primitive mesenchymal cells showed as mixed blastematos and sarcomatous characteristics that plump spindle shaped cells presented poor differentiation with abundant eosinophilic cytoplasm and brisk mitotic activities. Immunohistochemically, vimentin and MyoD-1 were positive in malignant small cells but some epithelial markers are negative. Meanwhile, K-RAS exon 3 mutation was detected by high resolution melting analysis(HRMA). **Conclusion** Pleuropulmonary blastoma(PPB) is a rare malignant tumor with unique clinicopathological features. It should be distinguished from some mimics such as pulmonary blastoma and embryonal rhabdomyosarcoma.

Key words: lung neoplasms; adult; pleuropulmonary blastoma; clinicopathology; differential diagnosis

胸膜肺母细胞瘤(pleuropulmonary blastoma, PPB)是好发于儿童的一种罕见的恶性肿瘤,1988 年由 Manivel 等^[1]首先报道并总结了 11 例。2004 年世界卫生组织(WHO)分类将其归为肺间叶性肿瘤^[2]。患者平均年龄不超过 6 岁,偶见于成人^[3]。本文分析 1 例累及双肺且发生骨转移的成人 PPB,结合国内外文献对其临床病理特征、诊断与鉴别诊断、治疗及预后等进行讨论,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者女,45 岁,以“发现肺部包块 1 年余,咳嗽及呼吸困难 1 周”入院。患者 1 年前体检发现双下肺类圆形包块。因无特殊症状,未及时就诊。之后患者逐渐出现胸闷、气促,但无胸痛,无咳嗽、咳痰及咯血,无潮热、盗汗,无腹痛、腹胀及腹泻。入院后发现左侧肺部包块较前增大。CT 提示左肺下叶后段类圆形高密度影,边缘规则。增强后内部强化不均(图 1)。PET-CT 检查双肺下叶 FDG 增强结节,考虑恶性肿

瘤。耻骨上端 FDG 增强,提示转移。于 2012 年 2 月 6 日在全麻下行左下肺肿块切除术。术后病理诊断为成人型 PPB。

1.2 方法 标本经 10% 中性甲醛液固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 厚切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜观察。免疫组化采用 En Vision 法。一抗 CK、CK5/6、CK8/18、vimentin、MyoD-1、Myogenin、Myoglobin、SMA、desmin、CR、TTF-1、SP-B、Syn、CgA、S-100(多克隆)、S-100(单克隆)、Bcl-2、CD34、CD99、P63、TG、CT、HMB45、Melan-A、RCC、CD10、HepPar-1、α-inhibin、WT-1、Calponin、h-caldesmon、CD31、Ki-67 和二抗分别购自福州迈新公司和北京中杉金桥公司。操作步骤按照试剂盒说明书进行。用 PBS 代替一抗作空白对照。阳性细胞数占总细胞数的比例大于 10% 时即判为阳性。TTF-1、P63、MyoD-1、Myogenin 和 Ki-67 胞核阳性,其余抗体胞膜或胞质阳性。过碘酸雪夫染色(PAS)特殊染色按照常规操作。EGFR 及 KRAS 基因突变检测参考并采用高分辨率熔解曲线分析法

(HRMA)^[4],先将 HE 切片光镜下选取理想区域并标记,确保肿瘤组织大于 70%,再于石蜡标本中提取目的 DNA。EGFR(WZ-EG)及 KRAS(WZ-KS)检测试剂盒均购自为真生物医药公司,按照正规操作步骤进行。电话及电子邮件随访。

2 结 果

2.1 病理检查

2.1.1 大体检查 送检肺组织 1 块,大小约 20.0 cm×19.0 cm×5.0 cm,肺膜表面光滑,支气管断端长 0.5 cm,距支气管断端 2.2 cm 处可见一大小约 3.5 cm×3.5 cm×1.4 cm 的灰黄色包块 1 个,包块部分已切除,切面灰黄色,表面结节状,中心部有囊腔形成,囊内有灰黄色液体流出,与周围肺组织边界较清,见图 2。

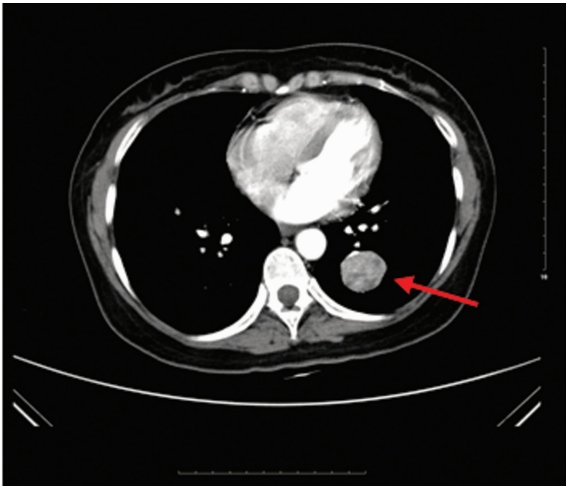


图 1 左下肺肿块 CT 检查图

组织,大部分为分化很差的圆形或短梭形幼稚胚胎性细胞,排列紧密呈巢索状、片层状或弥漫实性(图 3A),有的区域呈裂隙及微囊(图 3B),被覆分化良好的立方上皮或呼吸道黏膜上皮,部分可见纤毛(图 3C)。背景黏液样基质丰富,部分区域胶原化。小部分细胞分化极差如子宫内膜间质细胞样,但可见窄的粉染胞质,细胞体积小至中等,核深染,核分裂象易见(图 3D)。紧靠被覆上皮下有时可见密集排列的类似葡萄状肉瘤的生发层。可见不同成熟程度分化的横纹肌母细胞样细胞,但横纹并不明显。胞质丰富,空泡状或嗜酸性,核圆形,核仁明显。病理诊断:(左下肺)成人型胸膜肺母细胞瘤。支气管残端切缘阴性。

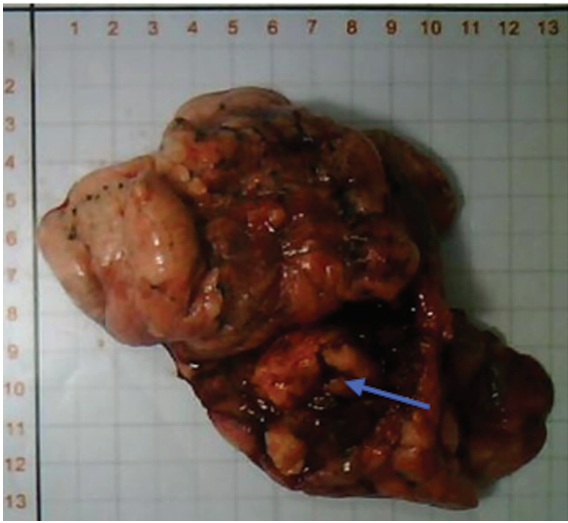
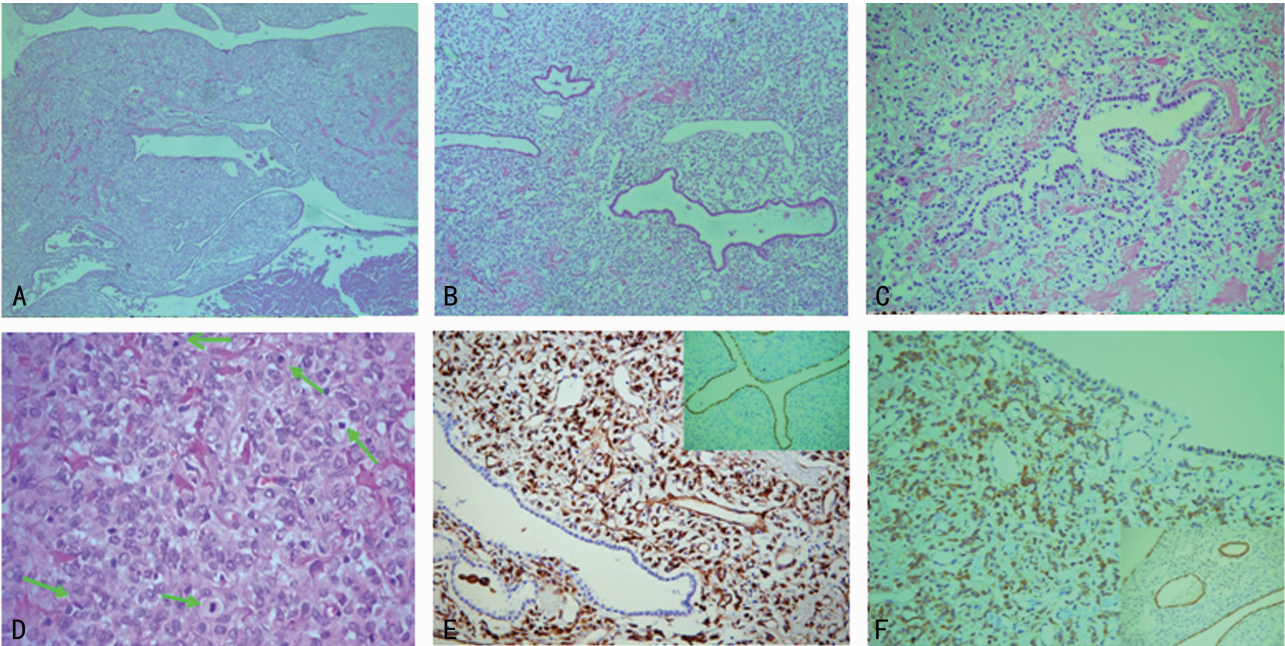


图 2 PPB 的大体所见,肿块呈结节状

2.1.2 光镜检查 分化良好的上皮下可见小的原始间叶肿瘤



A:肿瘤呈囊实性(HE×50);B:良性上皮下可见薄层原始小细胞(HE×100);C:陷入的上皮(HE×100);D:横纹肌母细胞样细胞,胞质丰富嗜酸性,核分裂多见(HE×400);E、F:肿瘤细胞显示 vimentin 及 MyoD-1 阳性(EnVision×200)。

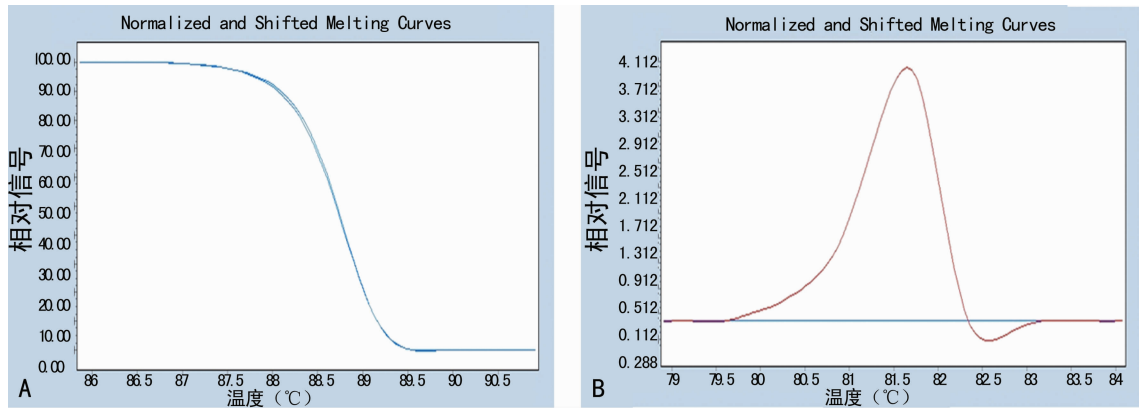
图 3 PPB 的组织病理学图片

2.1.3 免疫组织化学检查 CK(上皮阳性,而间质细胞阴性)、MyoD-1 阳性(图 3E)、vimentin 阳性(图 3F)、Myogenin 阴

性、CD10 阳性、WT-1 阳性、Syn(灶阳性)、CK5/6 阴性、CK8/18 阴性、CgA 阴性、S-100 多克隆(灶阳性)、S-100 单克隆阴

性、Bcl-2(灶阳性)、CD34(血管阳性,而肿瘤细胞阴性)CD99 阴性、p63(弱阳性)、Myoglobin 阴性、SMA 阴性、desmin 阴性、TG 阴性、CT 阴性、HMB45 阴性、Melan-A 阴性、RCC 阴性、HepPar-1 阴性、 α -inhibin 阴性、calretinin 阴性、TTF-1 及 SP-B

均为(上皮细胞阳性,而间质细胞阴性)、calponin 阴性、h-caldesmon 阴性、CD31(血管阳性)。Ki-67 约 3% 阳性。PAS 特殊染色阳性。



A:EGFR 第 20 号外显子(无突变);B:K-RAS 3 号外显子检测曲线(有突变)。

图 4 BBP 的分子病理学曲线图

2.1.4 分子病理学 HRM 法石蜡标本检测 EGFR 及 K-RAS 基因突变;EGFR 第 18、19、20、21 号外显子及 K-RAS 第 3 号外显子检测曲线与阴性对照检测曲线完全重合,因此 EGFR 第 18、19、20、21 外显子及 K-RAS 第 2 号外显子无突变(图 4A);而 K-RAS 第 3 号外显子检测曲线与无突变的阴性对照检测曲线明显分开,呈现两种颜色,提示 K-RAS 第 3 号外显子存在突变(图 4B)。

3 讨 论

3.1 PPB 简介 PPB 是好发于儿童的一种罕见的与发育不良有关的恶性肿瘤。以往被称为起源于先天性囊性腺瘤样畸形中的横纹肌肉瘤、儿童肺母细胞瘤、出现于间叶性囊性错构瘤中的肺肉瘤、来源于先天性支气管囊肿内的胚胎性横纹肌肉瘤、囊性肺病相关性肺母细胞瘤、先天性囊性腺瘤样畸形中的肺母细胞瘤等^[2,5-6]。组织起源目前尚不清楚,可能来源于多向分化潜能的肺肿瘤干细胞。由于非常罕见,尚无准确发病率数据,按国际胸膜肺母细胞瘤注册机构(IPPBR)的资料,迄今大约有 300 例病例报告^[6]。而发生于成人者仅有 4 例报道^[3,7]。临床表现往往无特异性,一般表现为呼吸困难、胸痛以及咳嗽等症状,伴或不伴气胸、胸腔积液。本例因体检偶然发现,患者仅有胸闷及呼吸困难。影像学呈周边孤立性病灶,边界清楚、体积较大,常表现为囊实性混合密度影,其内可见不规则略低密度区。

3.2 临床病理特点 PPB 本质上为一种腺肉瘤,即上皮良性而间质成分为肉瘤且异质性分化。肿瘤组织呈囊性、实性或二者兼有,一般与正常肺组织分界清楚。形态学分为 3 型^[2,4,6,8]:多囊型(I 型)、多囊伴实性结节型(II 型)及实体型(III 型)。临床上以 II 型常见。I 型囊壁内衬成熟的呼吸道上皮,其下可见原始间叶小细胞聚集,圆形或短梭形,似葡萄状肉瘤生发层。II 型在 I 型基础上出现灶性实性区;III 型则完全由实性区构成。I 型可向 II、III 型转变,II 型、III 型常伴转移灶,常转移到肺内和脑组织^[2],罕见部位包括心血管瘤栓形成^[9]及宫颈淋巴结转移^[10]。由于非常罕见,临床及病理缺乏对 PPB 的认识,常导致术前误诊。本例形态学及免疫组化标记结果支

持 PPB 的诊断,而且很具特点:(1)患者年龄较大,是目前能检索到患病年龄最大者;(2)双侧发病,难以判断是双原发性还是转移或累及对侧;(3)细胞普遍小而幼稚,未见瘤巨细胞,更说明肿瘤的母细胞特性;(4)肿瘤基质玻璃样变或胶原化显著,可能为一种肌源性蛋白变性所致,是母细胞性肿瘤的一种退化或复旧(regrssion or involution)现象;(5)肿瘤发生远处转移(耻骨);(6)分子病理学检测 K-RAS 基因异常,为分子靶向治疗提供客观依据。

3.3 诊断 目前尚无 PPB 特异性的分子标记物,但形态学结合有关抗体组合应用,对鉴别诊断很有帮助。

3.4 鉴别诊断 PPB 需要与以下肿瘤鉴别:(1)先天性囊性腺瘤样畸形(CCAM):由中国病理学家 Chin 等^[11]于 1949 年首先报道,最易与 I 型 PPB 混淆,但 CCAM 发病年龄更小,多发生于新生儿,囊肿较薄,成分单一,囊壁被覆支气管上皮,其下可见肌性成分,但组织分化成熟,无原始间叶细胞,囊内可含液气面。而 I 型 PPB 常为多房性囊肿,上皮下无平滑肌成分,而是密集成层排列的恶性原始小细胞,常伴横纹肌母细胞分化,核分裂多见^[12];(2)胚胎性横纹肌肉瘤(ERMS):好发于婴幼儿或成人泌尿生殖系及头颈部孔道附近,胸部罕见。镜下 ERMS 成分单一,幼稚的横纹肌母细胞单向肌源性分化,无其他肉瘤成分,也无上皮;而 PPB 的肉瘤成分以原始间叶细胞为主,不仅向横纹肌分化,也向其他方向如纤维、软骨等分化,被覆良性上皮,且原始间叶细胞有成巢的趋势;(3)肺母细胞瘤(PB):当 PB 中陷入良性上皮成分时,易与 PPB 混淆。但 PB 位于肺内,多为实性。镜下 PB 呈双向分化,由腺性上皮管腔和肉瘤样或胚胎性间叶成分组成,恶性复层柱状上皮为胎儿性腺癌成分,富含糖原,常见鳞状上皮桑葚样化生;而 PPB 的上皮成分为少量正常的呼吸性上皮,只有间叶成分是肿瘤性的;(4)孤立性纤维性肿瘤(SFT)/血管周细胞瘤(HPC):梭形细胞呈束状、漩涡状排列,间质透明变性呈瘢痕疙瘩样,无上皮区域,细胞纤细,核小,核分裂罕见。血管丰富区瘤细胞围绕分支状薄壁血管生长。免疫组化 CD34、CD99 及 Bcl-2 可见阳性,而肌源性标记物通常阴性;(5)肺转移性肿瘤:成人 PPB 的诊断首先要排除

其他器官的未分化癌/未分化肉瘤或胚胎学横纹肌肉瘤等的肺转移。除了临床病史和形态学外,免疫组织化学如 TTF-1、SB-P 标记可作鉴别;(6)肉瘤样癌:肉瘤样癌由梭形细胞与数量不定的巨细胞组成,上皮和间叶成分均为恶性,多形性及异质性明显^[13];而胸膜肺母细胞瘤的肉瘤细胞分化差,具有胚胎性特征,罕见瘤巨细胞,且其囊性部分被覆良性上皮组织;(7)肉瘤样间皮瘤:发病年龄较大。常双向分化,细胞长梭形并可见瘤巨细胞,基质呈黏液样,一般无 PPB 常见的原始间叶细胞及横纹肌母细胞样细胞。免疫组化上皮及周围的间叶细胞 CK 及 calretinin 阳性;而 PPB 间叶细胞 CK 阴性;(8)肺段隔离症(PS):多有独立的血管供血,一般位于肺外周尤其下叶,被膜下常有淋巴管扩张,囊壁包含支气管黏膜及平滑肌,有时肺泡上皮富含糖原,与胚胎上皮细胞相似,但所有组织分化成熟,无核分裂;(9)炎性肌纤维母细胞瘤(IMT):梭形细胞肿瘤成分复杂,包含纤维母细胞/肌纤维母细胞,排列成束状或席纹样,背景中常见淋巴细胞、浆细胞及组织细胞,有时可见淋巴滤泡。可局部浸润和复发,但转移少见;(10)滑膜肉瘤(PSS):常发生于四肢大关节旁的深部软组织。虽肺原发及转移的滑膜肉瘤鲜见报道,但形态上与 PPB 有相似之处,尤其双相型者。PSS 上皮性腺管为恶性,与 PPB 不难区别,但单相分化的滑膜肉瘤若陷入胸膜扁平上皮或肺泡成分,光镜下可能与 PPB 混淆,但滑膜肉瘤上皮和间质细胞均表达 EMA 和 CK,而 PPB 仅上皮阳性而间质细胞阴性。SYT-SSX 融合基因是 PSS 的特征性分子病理学改变;(11)其他:原始神经外胚叶肿瘤/尤文氏肉瘤(PNET/EWT)、神经母细胞瘤及胸壁 Askin 瘤等虽为小细胞肿瘤,但好发于儿童及青少年,不论转移还是原发均以蓝色小圆细胞为主,实性弥漫分布,可见菊形团样结构,胞质少或无,裸核状,核深染,强嗜碱性。免疫组化 Syn、CgA 及 CD56 等阳性。而 PPB 细胞呈短梭形,胞质粉染,肌源性标记物阳性。肺透明细胞瘤(糖瘤)体积较小,血管丰富,细胞大而圆或多角形,胞浆淡粉染或透亮,无核分裂。临床病史及免疫组化可为鉴别诊断提供更客观的依据。

3.5 治疗与预后 胸膜肺母细胞瘤的治疗以手术为主,辅以放化疗等,但由于病变罕见且大多为单例报道,具体疗效尚待进一步总结。目前临床上肿瘤分子靶向治疗及个体化医疗方兴未艾,EGFR 及 KRAS 基因突变状态与恶性肺肿瘤抗 EGFR 单抗的疗效密切相关,可作为疗效预测的指标,指导临床合理用药^[4,15]。经检测,本例 K-RAS 第 3 号外显子有突变,提示该患者对表皮生长因子抑制剂类药物,如易瑞沙、特罗凯等耐药。文献报道 PPB 多在短期内复发或转移。大多病例报告其 5 年生存率仅 45%^[1],预后不佳。预后与肿瘤大小、囊实性比例、细胞分化程度等密切相关。本例患者随访 3 个月,目前仍在治疗和观察中。

参考文献:

- [1] Manivel JC, Priest JR, Watterson J, et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood[J]. Cancer, 1988, 62(8): 1516-1526.
- [2] Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 99-100.
- [3] Hill DA, Sadeghi S, Schultz MZ, et al. Pleuropulmonary blastoma in an adult; an initial case report[J]. Cancer, 1999, 85(11): 2368-2374.
- [4] Tsiatis AC, Norris-Kirby A, Rich RG, et al. Comparison of Sanger sequencing, pyrosequencing, and melting curve analysis for the detection of KRAS mutations; diagnostic and clinical implications[J]. J Mol Diagn, 2010, 12(4): 425-432.
- [5] Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, et al. Pleuropulmonary blastoma; a clinicopathologic study of 50 cases[J]. Cancer, 1997, 80(1): 147-161.
- [6] Demir HA, Yalcin B, Ciftci AO, et al. Primary pleuropulmonary neoplasms in childhood; fourteen cases from a single center[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(2): 543-547.
- [7] Hill DA, Jarzembowski JA, Priest JR, et al. Type I pleuropulmonary blastoma; pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(2): 282-295.
- [8] Corapcioglu F, Liman T, Aksu G, et al. A case report with type II pleuropulmonary blastoma; successful treatment with surgery and chemotherapy[J]. Turk J Pediatr, 2009, 51(1): 78-81.
- [9] Priest JR, Andic D, Arbuckle S, et al. Great vessel/cardiac extension and tumor embolism in pleuropulmonary blastoma; a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 56(4): 604-609.
- [10] Choudhury M, Gupta SK, Jain M, et al. Pleuropulmonary blastoma with cervical lymph node metastasis at presentation[J]. Indian Pediatr, 2011, 48(2): 146-147.
- [11] Chin KY, Tang MY. Congenital cystic adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca[J]. Arch Pathol Lab Med, 1949, 48: 221-229.
- [12] Nasr A, Himidan S, Pastor AC, et al. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(6): 1086-1089.
- [13] Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinomas; a practical overview[J]. Int J Pathol, 2010, 18(2): 103-120.
- [14] de Krijger RR, Claessen SM, van der Ham F, et al. Gain of chromosome 8q is a frequent finding in pleuropulmonary blastoma[J]. Mod Pathol, 2007, 20(11): 1191-1199.
- [15] Summers RJ, Shehata BM, Bleacher JC, et al. Mucinous adenocarcinoma of the lung in association with congenital pulmonary airway malformation[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(11): 2256-2259.