

肺动脉肉瘤诊断及治疗进展

崔芬芬, 李元敏, 宋兵
(兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要:肺动脉肉瘤是一种极其罕见的肺血管系统恶性肿瘤,常起源于肺动脉内膜,其病因及发病机制不明。患者的临床表现、实验室及影像学检查常无明显特异性,故诊断难度大,常误诊为急性肺栓塞。CT肺动脉造影及MRI检查对肺动脉肉瘤的诊断有重要意义。当患者临床表现与影像学表现不符,溶栓治疗无效时,应高度警惕本病可能,其最终诊断需组织病理学检查。肺动脉内膜剥脱术、肺切除术等外科手术治疗可以改善患者的临床症状并延长患者的生存期,术后辅以放化疗可以增加存活率,但整体预后欠佳。
关键词:肺动脉肉瘤;肺栓塞;溶栓;肺动脉内膜剥脱术;肺切除术
中图分类号:R654.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)10-0914-04
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.10.B012

Progress in Diagnosis and Treatment of Pulmonary Artery Sarcoma

CUI Fen-fen, LI Yuan-min, SONG Bing
(The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Pulmonary artery sarcoma (PAS) is an extremely rare malignancy of pulmonary vascular system. Its etiology and pathogenesis are unknown. The clinical manifestations, laboratory and imaging findings of the patients are often nonspecific. So the diagnosis is very difficult and it is easily misdiagnosed as acute or chronic pulmonary embolism. CT pulmonary angiography and MRI examination are of important value for the diagnosis of PAS. When the patient's clinical manifestations are not consistent with imaging findings, and thrombolytic therapy is ineffective, clinicians should be highly alert to the possibility of this disease. Final diagnosis of PAS requires histopathological examination. Although PAS has a very poor prognosis, pulmonary endarterectomy, pneumonectomy offer a chance for symptom relief and better long-term outcome. Aggressive postoperative chemotherapy and radiotherapy may be necessary to improve survival of patients.

Subject words: pulmonary artery sarcoma; pulmonary embolism; thrombolytic; pulmonary endarterectomy; pneumonectomy

肺动脉肉瘤 (pulmonary artery sarcoma, PAS) 是一种极其罕见的常起源于肺动脉内膜的恶性肿瘤, 1923年由Mandelstamm在尸检中发现并首先报道^[1]。目前PAS的发病机制尚不明确, 由于其临床表现、实验室及影像学检查缺乏特异性, 且易误诊为急性肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 而采用抗凝及溶栓治疗可进一步造成病情恶化甚至死亡。另外, 本病预后极差, 未经治疗者生存时间极短, 因此, 早期诊断和及时治疗对患者预后极为重要。本文结合近年来有关文献进行综述分析, 旨在提高对PAS的认识和诊治水平。

基金项目: 甘肃省自然科学基金(18JR3RA346)
通信作者: 宋兵, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 学士; 兰州大学第一医院心外科, 甘肃省兰州市城关区东岗西路1号(730000); E-mail: 729562727@qq.com
收稿日期: 2019-08-08; **修回日期:** 2019-09-05

1 PAS的病因及发病机制

PAS是一种极其罕见的肺动脉恶性肿瘤, 常起源于肺动脉内膜的间充质细胞。目前多见于病例报道, 尚无针对PAS危险因素的系统研究, 故而具体病因尚不清楚, 危险因素不详。目前报道并未指出其与吸烟、职业性致癌因子、电离辐射、大气污染、肺内疾患以及生活方式等有关。

PAS的发病机制及有关分子遗传学机制尚不明确。多项研究表明, PAS的患者可见血小板源生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor- α , PDGFR α) 基因扩增及PDGFR α 过度表达进而活化MAPK和AKT信号通路, 进而考虑PDGFR α 可能与PAS的发生发展密切相关^[2], 其可能成为PAS一个潜在的生物标志物。另外, 有学者通过基因测序发现

PAS患者的CDK4、MDM2、FBXW7、FAT3以及FANCM等基因存在突变^[3],但确切的机制有待进一步研究。

2 PAS临床表现

PAS的起病隐匿,临床表现常无特异性。PAS的发病率在1/10万~3/10万,男女比为1:1.3,但也有报道指出男性在PAS的患者中可占55%,平均年龄52岁^[4-5]。PAS的临床表现与肺循环进行性阻塞的病理生理密切相关,典型表现是肿瘤阻塞导致的血流动力学异常产生的相关临床表现,患者常有呼吸困难(53.8%)、胸痛(23.1%)、咳嗽(15.4%)及咯血(7.7%)等症状^[6]。另外,恶性肿瘤常见的发热、乏力、恶液质也多见报道。

体征方面查体时可在肺动脉瓣区闻及收缩期杂音(44%),少数有舒张期杂音^[7]。另外,肿瘤导致的肺动脉高压和右室负荷过高所致的肺动脉瓣第二心音亢进也有报道。甚至有部分患者可有右心衰竭的表现如发绀、水肿、颈静脉怒张、肝肿大及杵状指等体征。若患者出现肿瘤远处转移,则可出现胸外远处转移引起的症状和体征。

3 影像学检查

3.1 CT肺动脉造影(CTPA)

目前用于诊断PAS的主要影像学方法是CT肺动脉造影(computed tomography pulmonary angiography,CTPA),其临床意义较大,宜作为常规检查。常在肺动脉主干上见菜花样的非均一强化密度不均匀的、边缘呈“蚀壁征”,表面呈结节样的肿物,且瘤内血管穿行,并伴有肺缺血表现^[6]。

3.2 MRI

由于MRI组织分辨率及空间分辨率高,能早期发现更加细微的病变组织,因此在PAS的诊断中具有一定优势。文献报道肿瘤在T1WI表现为中低信号,T2WI上则表现为高信号,且增强效果不均一。T2-加权像、扩散加权成像及对比增强表现为主肺动脉高信号的充盈缺损,弥散受限及异构增强,远端肺动脉葡萄状外观及肿瘤侵入心脏是PAS的特征性表现^[8]。

3.3 PET/CT

PET/CT可在侵入性手术前鉴别PE和PAS,同

时可以进行肿瘤的分期,进而帮助医生制定适当的治疗计划。PET/CT显示对氟脱氧葡萄糖(Fluorodeoxyglucose,FDG)摄取增加,其SUV最大值为 7.63 ± 2.21 ^[9-10]。

3.4 心脏彩超检查

疑似心脏肿物的患者,多普勒超声是首选的筛查工具,它可以依据血流动力学的改变分析肿块的特性,能够有效的识别肿瘤侵入血管。PAS在超声下表现为高回声区的血管化的肿瘤,可有肿瘤位于右侧的卵性肿块影,并有右心室肥厚和浸及肺动脉瓣及右心室流出道导致肺动脉狭窄的表现^[11]。

4 病理学特点

PAS其按照生长位置不同分为腔性肿瘤及壁性肿瘤,可进一步根据组织学进行亚分类,前者被认为起源于内膜的间充质细胞,后者较前者更为少见,多以肿块样病变的形式出现,需要与肺实质肿瘤区分。PAS主要发生于肺动脉主干,可能与其发生于胚胎心球有关。Secondino等^[12]研究发现80%的病例累及肺动脉,58%的病例累及左肺动脉,57%的患者累及右肺动脉,两条动脉均累及占37%,肺动脉瓣累及占29%,右心室累及占8%。组织学分类方面,PAS多为黏液样,呈骨肉瘤及多行性改变,但大多数无法分类,常见的病理分型为成纤维细胞和肌纤维母细胞占50%,平滑肌肉瘤占20%,血管肉瘤占7%,软骨肉瘤或者骨肉瘤占7%,恶性间质瘤占6%,横纹肌肉瘤占6%,恶性纤维组织细胞瘤占3%,脂肪肉瘤占1%^[13]。

标本的组织学分析显示多形性梭形细胞和上皮样细胞,细胞核及有丝分裂明显,可出现组织坏死和血栓,并且可见肿瘤侵犯到肺动脉的纤维内膜^[14]。免疫组化结果表明,肿瘤细胞对 α -SMA、波形蛋白、CD34呈阳性反应,但对CD31、CD45、S-100蛋白、HMB45、ERG、钙结合蛋白(H-caldesmon)、结蛋白(desmin)、细胞角蛋白(Pan CK)、EMA、S-100、HMB-45、V III因子等呈阴性反应,Ki-67增殖指数可达30%~50%^[4,14-16]。

5 诊断及鉴别诊断

PAS的术前诊断常基于患者临床表现及影像学

检查,其诊断的金标准为组织病理学检查。由于PAS的非特异性临床特征及辅助检查,以往多于尸检或者手术中才获得最终诊断,报道显示42.3%的PAS患者存在误诊,平均误诊时间为 268.6 ± 331.8 天,常误诊为PE、Takayasu动脉炎、肿瘤血栓、肺癌、纵隔肿瘤等^[3,6]。由于诊断时间长,患者逐渐发展为肺动脉高压和右心衰。诊断延迟可增加患者死亡风险,从症状出现到诊断的时间每增加一倍,死亡率就增加46%^[5]。

值得注意的是当患者出现呼吸困难、胸痛、咳嗽及咯血等症状,特别是当D-二聚体在正常范围,超声提示无深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)时,可完善CTPA及MRI检查。当CTPA显示肿块密度不均匀及蚀壁征象以及MRI检查提示远端肺动脉葡萄状外观及肿瘤侵入心脏时,应强烈怀疑PAS。PET/CT显示高摄取也应高度怀疑PAS。虽然PAS可以通过组织活检或者手术确诊,但是因为组织活检(包括经皮、经支气管)具有侵入性,所以不作为常规检查。最近有报道称在肺动脉造影时使用静脉导管抽吸活检可以检测到非典型细胞^[18]。

由于PAS的临床及影像表现与PE十分相似,因此,PAS常被误诊为急性或慢性PE,其诊断常具有挑战性。美国学者对391例PAS进行分析得出,近47%的患者被误诊为PE,39%的患者接受溶栓和/或抗凝治疗^[5],因此在临床上需与PE行鉴别诊断。在临床表现方面,PAS发病年龄较PE年轻,呼吸困难持续时间更短,PAS患者一般无DVT,但是46.7%的PE患者患有DVT。实验室检查方面,PE患者的D-二聚体、FEU及BNP更高。在影像学检查方面,CT上,PAS瘤体比PE大,且瘤体嵌顿明显(约61.5%),弥漫性/局灶性管壁增厚(23.1%),或花菜状息肉样病变(15.4%)。PE的瘤体不呈现出菜花样改变,大部分(78.8%)为管状息肉样。PET/CT表现为FDG代谢增强,最大SUV的平均值为7.15,而PE表现为无代谢吸收^[6]。PE患者给予抗凝治疗后患者临床症状改善,肿块体积缩小以及存在血栓形成的危险因素,而PAS患者则不会。

6 治疗

对于PAS,目前没有明确的治疗方式,外科手术仍然是PAS主要的治疗方式,基于患者的临床情

况,手术方式包括肺动脉内膜剥脱术(pulmonary endarterectomy, PEA)、肺切除术及心肺联合移植术。手术切除对减轻症状明显有效,且可以延长PAS患者的生存时间^[2-19]。PEA手术入路可选择胸骨正中切口,术中采用低温体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)辅助有助于彻底清除瘤体、瘤栓和附加血栓。对于完全阻塞右肺门的PAS,有术者报道采用了单孔胸腔镜辅助下经胸骨正中切开下行肺切除术,可清晰看到下肺动脉,并顺利切除,不需要额外切开肋间,手术创伤更小^[14]。关于PEA与肺切除术这两种主要术式患者生存率的差异,目前没有定论。阜外医院心脏外科医师发现经外科治疗后患者1、2、3年累积生存率分别为56.4%、37.6%、18.8%,接受PEA的患者生存率明显高于未接受PEA的患者,但差异无统计学意义^[19]。然而Grazioli等^[20]根据经验比较了两种模式,发现肺切除术患者较PEA患者术后更容易出现并发症,术后平均生存时间为26.8个月,PEA术后平均生存时间为6.6个月;1年生存率分别为67%和37%。因此对于局限性肿瘤,肺切除术能更好的延长患者生存期,但是对于姑息治疗的患者优先选择PEA可能更适合。

一些研究也证实,化疗药物具有一定的有效性。蒽环类药物,特别是阿霉素是治疗软组织肉瘤的标准药物^[21]。有研究通过使用等位基因特异性的PCR对PAS患者的*ABCB1*基因串联重复中的rs2032582(单核苷酸多态性位点)进行分析,显示肿瘤对阿霉素敏感^[22]。临床应用发现阿霉素可单独使用,也可联合其他化疗药物,如异环磷酰胺、达卡巴嗪、吉西他滨与多西紫杉醇、特拉贝替丁和帕佐帕尼等。长春瑞滨对成人血管肉瘤、艾滋病相关的卡波西肉瘤及儿童患者的软组织肉瘤有效,但对成人软组织肉瘤效果一般。但也有研究指出,对于阿霉素不耐受的患者,长春瑞滨联合顺铂可作为二线治疗方案^[4]。

研究发现,不管是单独手术还是术后接受放化疗,均可改善患者生存率,但与单纯手术相比,术后联合放化疗可以延长患者生存。剑桥大学艾登布鲁克医院医生对14例接受PEA的病例进行随访,发现术后接受化疗和放射治疗的患者比单独手术的患者有更高的生存期(24个月 vs 8个月, $P=0.3417$)。Secondino等^[12]报道在实施PEA术后使用6个周期的阿霉素联合异环磷酰胺辅助化疗治疗局部及转移肿瘤患者的,中位生存期可延长至26个月。

7 预 后

手术切除是治疗 PAS 的主要方式,如无手术干预,诊断后平均生存时间为 1.5 个月^[14],即使肿瘤完全切除,平均总生存期为 17.0~26.8 个月^[20,24],目前报道最长的生存期为 102 个月^[22]。然而,如果存在肺动脉高压或双侧肿瘤,手术不能提高生存率^[16]。肿瘤复发率为 65.4%,常见的转移部位为肺、脑、骨、胸壁、淋巴结、甲状腺、肾上腺^[6]。

综上所述,PAS 非常罕见,其病因及发病机制不明,且临床表现不典型,虽然早期诊断有助于 PAS 的最佳治疗,但其明确诊疗需要多种不同影像学检查方法联合应用及多学科团队的协作。PEA 及肺切除术仍然是 PAS 主要的治疗方式,术后辅以放化疗可增加生存率,改善与肺动脉阻塞有关的症状,但整体预后欠佳。今后尚需更多临床研究探讨 PAS 的综合诊治以改善患者预后。

参考文献:

- [1] Mandelstamm M. Über primäre Neubildungen des Herzens [J]. Virchows Arch Pathol Anat, 1923, 245: 43-54.
- [2] Dewaele B, Floris G, Finalet-ferreiro J, et al. Coactivated platelet-derived growth factor receptor α and epidermal growth factor receptor are potential therapeutic targets in intimal sarcoma [J]. Cancer Res, 2010, 70(18): 7304-7314.
- [3] Liu X, Hou J, Wang X, et al. An intimal sarcoma of pulmonary artery mimicking pulmonary embolism: a case report and literature review [J]. Respir Case Rep, 2017, 5(5): e00248.
- [4] Cantaloube M, Moureau-Zabotto L, Mescam L, et al. Metastatic intimal sarcoma of the pulmonary artery sensitive to carboplatin-vinorelbine chemotherapy: case report and literature review [J]. Case Rep Oncol, 2018, 11(1): 21-28.
- [5] Bandyopadhyay D, Panchabhai TS, Bajaj NS, et al. Primary pulmonary artery sarcoma: a close associate of pulmonary embolism-20-year observational analysis [J]. J Thorac Disease, 2016, 8(9): 2592-2601.
- [6] Kim C, Kim MY, Kang JW, et al. Pulmonary artery intimal sarcoma versus pulmonary artery thromboembolism: CT and clinical findings [J]. Korean J Radiol, 2018, 19(4): 792-802.
- [7] Manmadhan A, Malhotra SP, Weinberg CR, et al. Intimal spindle cell sarcoma masquerading as adult-onset symptomatic pulmonic stenosis: a case report and review of the literature [J]. J Cardiothor Surg, 2017, 12(1): 93.
- [8] Liu M, Luo C, Wang Y, et al. Multiparametric MRI in differentiating pulmonary artery sarcoma and pulmonary thromboembolism: a preliminary experience [J]. Diagn Interv Radiol, 2017, 23(1): 15-21.
- [9] Ito K, Kubota K, Morooka M, et al. Diagnostic usefulness of 18F-FDG PET/CT in the differentiation of pulmonary artery sarcoma and pulmonary embolism [J]. Ann Nucl Med, 2009, 23(7): 671-676.
- [10] Hmelik S, Dobreni Ć M, Hui Ć D. F-18 FDG PET/CT in pulmonary artery sarcoma: clinical vignette [J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2018, 21(1): 48-49.
- [11] Kim MJ, Kim MS, Park JH, et al. Pulmonary artery angiosarcoma confused with acute pulmonary thromboembolism: focusing on clinical and echocardiographic features in the differentiation of two categories [J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2015, 23(1): 44-47.
- [12] Secondino S, Grazioli V, Valentino F, et al. Multimodal approach of pulmonary artery intimal sarcoma: a single-institution experience [J]. Sarcoma, 2017, 2017: 7941432.
- [13] Bendel EC, Maleszewski JJ, Araoz PA. Imaging sarcomas of the great vessels and heart [J]. Seminars Ultrasound CT MRI, 2011, 3(5): 377-404.
- [14] Katakura H, Yutaka Y, Takahashi K, et al. Pulmonary artery sarcoma resected via median sternotomy with thoracoscopic assistance [J]. Surg Case Rep, 2017, 3(1): 11.
- [15] Takemoto S, Soda H, Iwasaki K, et al. Pulmonary artery sarcoma overexpressing platelet-derived growth factor receptor α [J]. Intern Med, 2017, 56(7): 823-826.
- [16] Ushioda R, Kitahara H, Ise H, et al. A case of pulmonary artery sarcoma that was initially mis-diagnosed as pulmonary embolism [J]. J Surg Case Rep, 2019, 2019(3): rjz078.
- [17] Shokoufeh H, Siavash K, Nafise A, et al. Metastatic pulmonary artery sarcoma presented with tamponade: a case report [J]. Clin Case Rep, 2017, 5(6): 1007-1010.
- [18] Fukai R, Rokkaku K, Irie Y, et al. Pulmonary artery sarcoma successfully treated by right pneumonectomy after definitive diagnosis [J]. World J Clin Oncol, 2013, 4(4): 102-105.
- [19] Deng L, Zhu J, Xu J, et al. Clinical presentation and surgical treatment of primary pulmonary artery sarcoma [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018, 26(2): 243-247.
- [20] Grazioli V, Vistarini N, Morsolini M, et al. Surgical treatment of primary pulmonary artery sarcoma [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148: 113-118.
- [21] Linch M, Miah AB, Thway K, et al. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma-gold standard and novel therapies [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(4): 187-202.
- [22] Hajsadeghi S, Kooranifar S, Ansarinejad N, et al. Metastatic pulmonary artery sarcoma presented with tamponade: a case report [J]. Clin Case Rep, 2017, 5(6): 1007-1010.
- [23] Wong HH, Gounaris I, McCormack A, et al. Presentation and management of pulmonary artery sarcoma [J]. Clin Sarcoma Res, 2015, 5(1): 3.
- [24] Grazioli V, Vistarini N, Morsolini M, et al. Surgical treatment of primary pulmonary artery sarcoma [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(1): 113-118.