

# 小儿胸膜肺母细胞瘤临床特点及病理分析

高欣凤 郭志平 李宗凯 胡晓丽 赵林胜

**【摘要】 目的** 探讨小儿胸膜肺母细胞瘤 (pleuro-pulmonary blastoma, PPB) 的临床特点、病理学特征及早期诊治方法。 **方法** 对 4 例反复咳嗽, X 线及 CT 检查发现胸腔内巨大占位性病变患儿的临床特点进行分析, 1 例放弃治疗, 3 例手术切除, 病理学检查及免疫组化染色确诊为 PPB, 结合文献进行分析。 **结果** 肿瘤组织由原始胚胎小圆细胞及梭形细胞组成, 核圆形或卵圆形, 部分细胞呈巢状分布, 原始细胞胞质空泡状, 核深染, 可见明显核分裂现象。免疫组化 Vimentin(+) , Desmin(+) 。 **结论** 小儿胸膜肺母细胞瘤是罕见的肺间质恶性肿瘤, 临床表现不典型, 预后差, 病理学检查和免疫组织化学检查有助于诊断, 应及早完全手术切除, 必要时辅以术后化疗。

**【关键词】** 胸膜肿瘤; 病理学, 临床; 儿童

**Analysis of diagnosis and treatment of pleuropulmonary blastoma in children.** GAO Xin-feng, GUO Zhi-ping, LI Zong-kai, et al. 1, Department of Thoracic and Emergency trauma treatment Surgery, Tianjin Children's Hospital Tianjin 300074, China; 2, Department of pathology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China.

**【Abstract】 Objective** To explore the characteristics in clinic and pathology of pleuropulmonary blastoma in children. **Methods** Four cases of Pleuropulmonary blastoma (PPB) were reported with clinic data. Three cases were reported with light microscopic observation and immunohistochemical study. **Results** The tumor consisted of embryonal primitive small round cells and spindle cells. Some cells arranged in nest-like. The nucleus were round or oval. These cells had less cytoplasm, clear nucleolus, and mitosis was easily seen. Immunohistochemical study showed vimentin and desmin positive. **Conclusions** PPB of children is rare embryological malignant tumor with atypical symptoms and poor prognosis. It is helpful to diagnosis and treatment by routine pathological examination and immunohistochemistry. The tumor must be totally removed as early as possible, sometimes chemotherapy is needed.

**【Key words】** Pleural Neoplasms; Pathology, Clinical; Child

小儿胸膜肺母细胞瘤 (Pleuro-pulmonary blastoma, PPB) 发病率极低, 临床预后差, 多见于 6 岁以下儿童及婴幼儿<sup>[1]</sup>。本院自 2003 年 4 月至 2012 年 3 月收治胸膜肺母细胞瘤 4 例, 1 例放弃治疗, 3 例手术治疗, 现分析其临床特点、病理及免疫组化检测分析, 探讨 PPB 的诊断、鉴别诊断和治疗。

## 材料与方法

### 一、临床资料

病例 1, 男, 3 岁, 咳嗽、发烧 2 周余, CT 提示左侧胸腔内巨大占位性病变, MR (图 1) 提示左侧胸腔

巨大肿瘤伴出血坏死, 考虑恶性实体肿瘤, 胸膜肺母细胞瘤的可能性大, 行左肺下叶切除术。

病例 2, 男, 4 岁 5 个月, 咳嗽、发烧 10 d, CT 检查提示左侧胸腔内占位性病变, 强化 CT (图 2) 提示左侧胸腔内见一异常强化肿块影, 其内强化不均匀, 肿物边缘明显强化, 可见一条异常强化血管影进入肿物内部, 大小约 8.57 cm × 9.15 cm × 7.99 cm, 行左胸腔肿物切除术。术后 2 个月化疗, 化疗方案 VAC。

病例 3, 女, 3 岁, 间断咳嗽半月余, X 线检查发现右胸腔占位性病变, CT 平扫见右胸腔内巨大肿物影, 呈不均匀低密度, 边界不清晰, 约 12 cm × 12 cm × 15 cm 大小, 纵膈结构明显向左移位, 左肺上叶充气欠佳, 右胸腔见液体密度影, CT 强化 (图 3): 轻度不均匀强化, 内部可见未强化低密度区, 心脏及大血管明显受压移位, 内部可见对比剂充盈, 气管及右主

支气管明显受压变形,右胸腔积液,疑诊右侧胸膜肺母细胞瘤。患儿入院后明显呼吸困难,一般情况差,家属拒绝手术治疗。

病例 4,女,6 个月,喘息半个月,加重伴咳嗽 3 d,X 线检查发现先天性囊性病变,CT(图 4):右肺囊性腺瘤样畸形,右肺部分不张,双肺多发炎性实变,右肺见大气囊影,囊壁菲薄,其内无肺纹理走形,可见多发细分隔影,其余肺组织明显受压,部分不张,气管及诸支气管向左侧移位,右侧支气管受压,开口显示欠清。行右肺中叶外侧段切除术。

## 二、方法

将手术切除标本按肺肿瘤临床常规取材,用 10% 中性福尔马林固定标本,切片经石蜡包埋,HE 染色,免疫组化染色,免疫组化经 EnVisin 方法,抗体为 vimentin,desimin,CK,CD68,CgA,LcA,S-100,SMA,CD34,Syn,EMA 上皮,Ki67,CD117(Sigma,

US)。

## 结 果

光学显微镜下 3 例肿瘤组织均由两种肿瘤成分组成,一种为成片分布的恶性原始胚胎小细胞,细胞成片分布,胞质较少,核圆形或卵圆形,深染,部分细胞呈巢状分布(图 5)。巢间可见纤维组织,周围有正常的呼吸上皮或胸膜间皮细胞。另一种为梭形细胞,疏松排列成梭形细胞肉瘤成分和大小不等的软骨结节。原始细胞胞质空泡状,核深染,可见明显核分裂现象(图 6)。

免疫组化显示大多数原始细胞 vimentin(+)(图 7),desimin(+)(图 8),EMA(+),Ki67>30%,CK(-),S-100(-),CgA(-),SMA(-),原始小圆细胞部分上皮和间叶成分免疫组化均不表

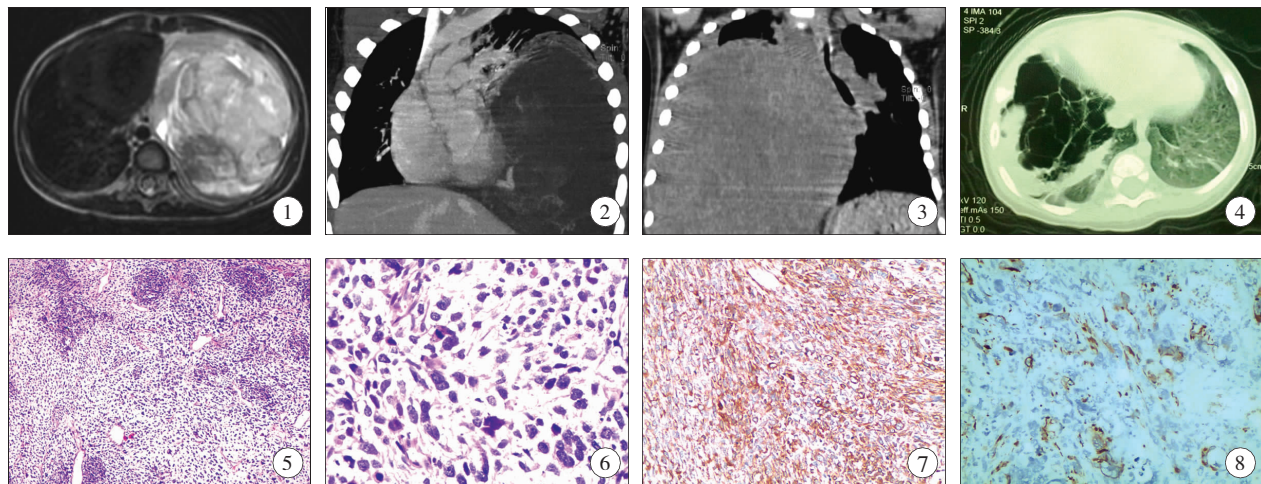


图 1 MRI:左侧胸腔巨大不均质肿物; 图 2 CT 强化:左侧胸腔内可见一异常强化肿块影,其内强化不均匀,肿物边缘明显强化,可见一条异常强化血管影进入肿物内部; 图 3 CT 强化:右侧胸腔内未强化低密度区,心脏及大血管明显受压移位,内部可见对比剂充盈,气管及右主支气管明显受压变形; 图 4 右肺囊性腺瘤样病变; 图 5 原始胚胎的圆形或卵圆形的恶性小细胞成片分布,胞质较少,核圆形或卵圆形,深染,部分细胞呈巢状分布(HE × 200); 图 6 原始细胞胞质空泡状,核深染,可见明显核分裂现象(HE × 400); 图 7 免疫组化 Vimentin(+),EnVisin 法; 图 8 免疫组化 desmin(+),EnVisin 法。

**Figure 1** MRI reveals a huge inhomogeneous mass in the left hemithorax; **Figure 2** Contrast-enhanced chest CT scan reveals an inhomogeneous, peripheral enhancing mass in the left hemithorax. An enhanced vessel can be seen in the mass; **Figure 3** Contrast-enhanced chest CT scan reveals an inhomogeneous, non-enhancing mass in the right hemithorax. Mediastinum moved to left. The trachea and right main bronchus were compressed; **Figure 4** Cystic adenomatoid malformation in the right hemithorax; **Figure 5** Small primitive ovoid malignant cells arranged in nest-like. These cells had less cytoplasm, clear nucleus(HE × 200); **Figure 6** Small primitive cells had less cytoplasm, clear nucleolus, and mitosis was easily seen(HE × 400); **Figure 7** Immunohistochemical staining for Vimentin shows diffuse strong positivity (Envisin × 200); **Figure 8** Immunohistochemical staining for desmin shows diffuse strong positivity (Envisin × 200).

达。部分伴横纹肌肉瘤分化。

病理分型显示病例 1 为胸膜肺母细胞瘤Ⅲ型,病例 2 和病例 4 为胸膜肺母细胞瘤Ⅱ型。病例 1 随访 5 个月死亡,病例 3 随访 3 个月死亡,病例 2 随访 1 年存活,后失访,病例 4 术后 8 个月存活。

## 讨 论

1988 年 Manivel 等<sup>[2]</sup>首次报道胸膜肺母细胞瘤,并于 1999 年在 WHO 分类中被正式确认,将其归为肺的软组织肿瘤<sup>[3]</sup>。其与成人胸母细胞瘤的

区别在于:胸膜肺母细胞瘤只有间叶成分是肿瘤性,上皮成分为良性<sup>[4]</sup>。PPB 在小婴儿主要表现为囊性肿瘤,经过 2~4 年进展成囊实性,后全部形成实性肿瘤<sup>[5]</sup>。根据形态学特点 PPB 可分为三类:Ⅰ型囊性 PPB,Ⅱ型囊/实性 PPB,Ⅲ型实性 PPB<sup>[6]</sup>。Ⅱ型和Ⅲ型 PPB 生长迅速,常伴有转移灶,主要转移部位有脑、对侧肺、肋骨、锁骨及胰腺。

本病存在家族性遗传基因缺陷,有胚系基因 DICER1 突变<sup>[7]</sup>。约 25% 的 PPB 患儿或其亲属有肿瘤或发育异常<sup>[8]</sup>,囊性肾瘤最常见,其他 PPB 相关肿瘤还有家族肺囊肿、胚胎性肿瘤(肉瘤、髓母细胞瘤、恶性生殖细胞瘤)、Wilm's 瘤等<sup>[9]</sup>。

小儿胸膜肺母细胞瘤男女发病率无明显差异,临床表现不典型,大部分仅呼吸功能差,无其他呼吸道症状,患者常发生呼吸道感染,本组 4 例均咳嗽,1 例喘息。PPB 在影像学检查上无特异性表现,分析本组 4 例发现:①胸腔内占位多为囊性,囊实性,边界较清,无钙化,可有假包膜;②肿物体积巨大,多为 8 cm 以上,或可累及同侧多个肺叶,并可推移纵膈及气管向对侧移位;③肿物密度多不均匀,有较广泛出血坏死时,可表现肿瘤中心局限低密度区;④肿物可累及胸膜,伴胸腔积液,临床上发现累及胸膜的胸腔内巨大肿物,特别是伴有出血,坏死,肿瘤中心低密度表现时,应高度怀疑为胸膜肺母细胞瘤。本组病例 3 即为此种情况。间隔增宽或可见一囊内肿块是该病的另一影像学特点,提示 PPB 可能由先天性肺囊肿转化而来<sup>[10]</sup>。本组病例 4 在先天性肺囊性腺瘤样畸形病变中发现胸膜肺母细胞瘤,病理检查为Ⅱ型胸膜肺母细胞瘤,分析可能为先天性肺腺瘤样畸形转化而来。

由于缺乏特异性的 X 线和 CT 征象,与肺内其他孤立性肿块如肺囊肿、囊性腺瘤样畸形、隔离肺等鉴别较困难,最终有赖于病理学检查确诊。光学显微镜下Ⅰ型 PPB 为多囊结构,内衬成熟呼吸道上皮细胞,上皮见排列密集的原始恶性小圆细胞聚集。表现单灶性、多灶性及弥漫性分布;并可见不同分化阶段的横纹肌母细胞。肿瘤呈不连续的间隔带及岛状,可有软骨结节<sup>[11]</sup>。Ⅱ型 PPB 具有局灶实性区和囊性区,间质部分全部或部分过度生长,由成片、无明显分化的原始小细胞、胚胎性横纹肌肉瘤及伴有斑块、结节形成的束状梭形细胞肉瘤构成<sup>[3]</sup>。Ⅲ型 PPB 为实性,细胞呈幼稚的圆形或梭形。组织学组成包括胚岛、软骨小瘤、横纹肌瘤和间变细胞,可单独出现或混合出现,并伴有不同程度出血、坏死和纤

维化<sup>[12]</sup>。

根据临床表现、影像学特征及组织病理学检查可明确诊断。该病主要与常见的良性肺囊性畸形和其他少见的肺原发性肉瘤鉴别。Ⅰ型 PPB 主要与肺先天性囊性腺瘤样畸形鉴别,Ⅱ型和Ⅲ型 PPB 主要与肺部原发性肉瘤如横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤等鉴别。PPB 还应与多见于成人的肺母细胞瘤鉴别,后者为两阶段的恶性肿瘤,有恶性间叶细胞和上皮细胞成分;而 PPB 的恶性表达仅限于间质成分,是复杂的、多方向高分化肉瘤,其上皮组织在病理上是良性的<sup>[13]</sup>。

治疗上,因部分切除或行活检的患儿常发生局部复发或转移,应尽量行肿瘤完全切除<sup>[14-15]</sup>。未累及胸膜、横膈膜或纵膈的Ⅰ型 PPB 行手术切除,慎用化疗<sup>[5]</sup>。Ⅱ型 PPB 需行手术和化疗。Ⅲ型 PPB 应在完整手术切除的基础上加术前术后化疗。必要时行术前活检确诊。该病的化疗方案包括 VAC、ICE、IVADo 方案等,若复发,可考虑换用含伊立替康的方案治疗<sup>[16]</sup>。我们采用 VAC 方案,效果满意。对 PPB 患儿是否行放疗及自体造血干细胞移植,目前认为疗效尚不确切,未能进入常规临床治疗<sup>[15]</sup>。

小儿胸膜肺母细胞瘤临床罕见,恶性程度高,临床表现缺少特异性,一旦发现胸腔巨大占位,特别是肿瘤中央有出血、坏死,肿瘤累及胸膜时,应高度怀疑此病,根据患儿情况,制定个体化治疗措施,早期行完整手术切除,必要时辅助化疗。因临床病例少,规范的有效治疗方法仍需进一步研究。

## 参考文献

- Goel P, Panda S, Srinivas M, et al. Pleuropulmonary blastoma with intrabronchial extension [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54: 1026-1028.
- Manivel jc, Priest JR, Watterson J, et al. Pleuropulmonary blastoma: the so - called pulmonary blastoma of childhood [J]. *Cancer*, 1988, 62: 1516-1526.
- William D, Brambilla E, Muller-Hermelink K, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M], 2006, 109-112.
- Vargas SO, Korpershoek E, Kozakewich HP, et al. Cytogenetic and p53 profiles in congenital cystic adenomatoid malformation: insights into its relationship with pleuropulmonary blastoma [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2006, 9(3): 190-195.
- Priest JR, Williams GM, Hill AD, et al. (下转第 327 页)