

肺肿瘤血栓性微血管病研究新进展

陈久玲 刘 越 尹新华

摘 要 肺是肿瘤的常见转移部位,从而各种来源的肿瘤细胞易栓塞在肺的中小动脉。微小瘤栓栓塞在肺的微小动脉刺激肺小动脉纤维内膜增生,管腔狭窄,进而发展为肺动脉高压,造成急性或亚急性呼吸困难,最终发展为肺心病导致右心衰竭。这种由于癌细胞刺激肺动脉导致肺小动脉纤维细胞内膜增生,并多发展为肺动脉高压的疾病命名为肺肿瘤血栓性微血管病(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy,PTTM)。目前,此病关注不足,发病机制不清,进展迅速,预后极差。并且诊断困难,多是在尸检时才被确诊,缺少有效的治疗方法。本文将对肺肿瘤血栓性微血管病的流行病学特点、发病机制、临床特点、诊断及治疗等方面进行综述。

关键词 肺肿瘤血栓性微血管病 肿瘤 肿瘤栓塞 肺动脉高压

中图分类号 R563.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.003

早在1897年,Schmid发现部分晚期肿瘤患者会出现呼吸困难、干咳和低氧血症等临床表现。然而直到1937年,Brill和Robertso才发现这一临床现象可能是肿瘤细胞栓塞肺的微小动脉所致。von Herbay等于1990年首次撰文并发表在《Cancer》杂志上报道这种由于癌细胞刺激肺动脉引发肺小动脉纤维细胞内膜增生,最终发展为肺动脉高压的疾病,定义为肺肿瘤血栓性微血管病(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy,PTTM)。尽管如此,PTTM的确诊依靠尸检,因而在此后的数十年中并没得到深入的研究。近年来,PTTM引起临床医生的关注,由此本文就肺肿瘤血栓性微血管病的流行病学特点、发病机制、临床特点、诊断及治疗等方面进行综述。

一、流行病学特点

PTTM是肿瘤的一种少见而严重的并发症^[1]。据1项收录自1990~2013年发表在Medline和JAMA上的关于PTTM的病例报告的研究数据表明PTTM在恶性肿瘤患者中的尸检检出率为0.9%~3.3%。有报道该病发病年龄在11~87岁,平均年龄55岁。该病无明显的性别差异,多发于老年人,年轻人发病概率较小,但其预后比老年人差^[2]。PTTM最常发生于胃癌患者^[3,4]。其余常见的肿瘤依次是肺癌、乳腺癌、未知来源的肿瘤、卵巢癌、膀胱癌等,最常

见的病理类型为低分化的腺癌^[5,6]。但有调查发现PTTM不仅发生在进展期的肿瘤患者中,也可以发生在早期肿瘤患者中^[7]。

二、发病机制和病理改变

尽管PTTM的发病机制尚未明确,但是有证据表明肿瘤患者在行化疗、放疗或手术治疗时,易导致肿瘤团块碎裂,增加肿瘤栓塞在肺动脉的风险^[8]。但值得注意的是,很大一部分PTTM病例在出现肺动脉高压或呼吸系统临床表现前并没有给予过任何临床干预措施。由此可见,治疗肿瘤的相关措施只是PTTM发病的诱因之一。现阶段公认发病机制为肿瘤细胞在肺血管内栓塞会破坏内皮细胞,形成凝血前环境,激活凝血系统,释放炎性介质和生长因子,使纤维内皮细胞增生,由此导致肺动脉狭窄,形成肺高压^[9]。

目前多数研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和组织因子(tissue factor,TF)与PTTM的发病密切相关,而且在肺动脉高压中已探测到这两种分子的存在^[1]。Abe等^[10]发现与肿瘤血管生成和内皮细胞增殖密切相关的VEGF在PTTM中表达具有一定的特异性,且有研究报道PTTM患者在经过化疗后增高的VEGF水平会降至正常^[11]。Fondevila等提出VEGF的表达与患者生存时间、肿瘤的高血管密度相关。Tanigawa等发现血管密度增加会提高恶性肿瘤经血液转移的风险。

另一个与PTTM发病机制关系密切的细胞因子为骨基质素(osteopontin,OPN),它是一种由各种肿瘤细胞产生的促进肿瘤细胞黏附、转移,内皮细胞和成纤维细胞增殖的磷糖蛋白。Takahashi等^[12]发现OPN

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370319)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者:尹新华,主任医师、博士生导师,电子信箱:xinhua_yin@

163.com

与 VEGF 在胃癌引起的 PTTM 发病机制中起协同作用。而 OPN 与 VEGF 的这种协同作用第 1 次被发现是在肺腺癌引起的 PTTM 中,但 Hiroyuki 等发现这一表达不具有特异性^[9]。瘤栓阻塞肺细小动脉,组织学上表现为动脉的纤维细胞内膜增生,血管管壁增厚,管腔狭窄,部分患者常同时伴有癌性淋巴管炎,晚期发展为肺高压,由此导致急性或亚急性肺心病和亚急性的呼吸衰竭^[3]。

三、临床表现

由于原发肿瘤来源不同,患者临床表现也各不相同。除原发病表现外,最典型的临床表现为持续进展的呼吸困难。早期肿瘤肺栓塞患者可能无明显的临床症状,但随着疾病发展会出现进行性呼吸困难、胸痛、咳嗽、咯血、腹痛等临床表现,晚期逐渐发展为肺心病、心力衰竭,伴随出现下肢水肿、恶心、呕吐、食欲不振等体循环淤血表现^[13]。早期患者体征不明显,晚期出现肺动脉高压甚至右心衰时出现肺动脉第 2 心音增强、双下肢和低垂部位凹陷性水肿。但有报道显示,只有 15% ~ 20% 阻塞性肺动脉高压患者会引起典型的右心衰竭临床表现。部分患者是由于瘤栓引起的肺动脉高压才发现肿瘤的存在。

四、实验室检验与检查

PTTM 患者血液检查表现为明显的高凝状态,这或许可以用 Trousseau's 综合征解释^[14,15]。法国临床医生 Armand Trousseau 发现恶性肿瘤患者血液处于高凝状态,易发生游走性血栓性静脉炎。不同的是 PTTM 患者伴发血栓性静脉炎的病例较少,但有报道称超过一半(55.6%)的 PTTM 病例会伴发 DIC,且大部分患者会出现 D-二聚体升高、纤维蛋白降解产物(FDP)升高^[16]。血气分析常表现为低氧血症,低碳酸血症甚至呼吸性碱中毒。心电图可表现为电轴右偏、右束支传导阻滞、心动过速等。超声心动图往往提示右心肥大、肺动脉高压等。

栓塞在肺微小动脉的瘤栓,在影像学上往往缺乏特异的表现。例如,有的患者已经出现明显的呼吸困难症状,但 X 线胸片上却未见任何异常。而胸部 CT、肺通气灌注扫描和¹⁸F-FDG-PET 在诊断 PTTM 时具有一定参考价值,但不能确诊。肺 CT 较为特异表现为“树芽征”,但这种特异改变仅占 0.9% ~ 3.3%,还可以伴有非特异性的磨玻璃样改变^[17]。Kayatani 等^[18]在 1 位仅表现为干咳无肺高压症状并确诊为 PTTM 患者肺 CT 上发现非常细微的散在的颗粒状阴影,并在经过化疗后此种影像表现消失,作者认为这

可能是 PTTM 患者早期的一种影像学表现。核素肺通气/灌注扫描的方法表现为多发性亚节段性楔形灌注缺损征象与通气显像不匹配。但此方法只能明确肺栓塞的范围和程度,不能显示肺栓塞的具体部位和栓子性质^[19]。此外,近年来¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射体层显像技术(¹⁸F-FDG-PET)作为一种检测恶性肿瘤的新方法已应用于临床。肿瘤的损害区域和 PTTM 患者的肺部组织¹⁸F-FDG 的浓聚是增加的,对恶性肿瘤合并瘤栓性肺栓塞患者有一定诊断价值^[20]。有创检查肺动脉血管造影只对 2mm 以上的血管有诊断价值,而 PTTM 发生在细小动脉,所以应谨慎选择肺动脉血管造影的适应证。

目前可以通过以下几种方法确诊 PTTM:(1)对于明显肺动脉高压患者,在给患者行右心导管测量患者肺动脉压力时,在远心端留取肺动脉处血样,通过免疫组化的方法来确定是否有恶性细胞的存在^[21]。但要注意,在采集血液样本时,留取远心端血样,近心端血液容易受上游肝脏等处肿瘤细胞污染。(2)经超声引导针吸活检技术进行肺部病理组织活检。因其创伤小,相对安全,正逐渐被临床医生所采用,也可在手术中取病理组织进行活检^[5]。

五、诊断与鉴别诊断

该病诊断困难,多数是在尸检时才被确诊。由于疾病进展迅速,能够早期诊断至关重要。对于恶性肿瘤患者突然出现的急性呼吸困难,实验室检查呈现高凝状态或 DIC,且肺部影像不具有特异性表现等特点时,应该怀疑此病,并通过肺动脉处的血样采集或病理组织活检进行确诊。但应注意与肺癌性淋巴管炎和慢性血栓性肺动脉高压进行鉴别。后两者也同样易发生于肿瘤患者,PTTM 往往同时伴发肺癌性淋巴管炎,但不同的是肺癌性淋巴管炎是肿瘤通过淋巴系统转移的一种特殊形式,影像上表现为肺间质病改变,虽有呼吸困难等表现,但很少出现肺动脉高压。慢性血栓性肺动脉高压现在多认为是由急性血栓演变而来,血栓反复形成后导致微血管系统重塑,小动脉管壁增厚,管腔狭窄,血管阻力增加,发展为肺动脉高压。但此类患者多数有急性血栓栓塞或反复血栓栓塞病史。

六、治疗及预后

目前来看,PTTM 与肺肿瘤微血管栓塞有密切的关系,患者在出现明显症状后,生存时间短、预后极差而且病理诊断极其困难。因此在临床上,肿瘤患者出现高凝状态及进行性呼吸困难,增强 CT 扫描又缺乏

肺动脉栓塞证据时,尤其对腺癌患者要考虑到 PTTM 发生的可能性,特别是肺癌伴有罕见临床表现的患者^[22]。此时,可进行预见性抗凝治疗^[23]。此病的有效治疗药物到目前为止还尚缺乏,据调查报道有一定治疗效果的是 PDGF 受体拮抗剂伊马替尼、VEGF 受体拮抗剂贝伐单抗、S-1 和顺铂,这些化疗药物一定程度上缓解了患者临床症状但也存在严重的不良反应,如心肌损害等,限制了其在临床上的应用。另外 Hiroe Kayatani 等报道应用 S-1、胞苷和顺铂治疗未知来源肿瘤的 PTTM 患者明显缓解了患者的干咳症状和改善了影像学表现,但遗憾的是也未能改变患者发展为肺动脉高压的走向死亡的结局^[22]。此病预后极差,据统计,PTTM 患者从发病到住院的平均时间为 1 个月,疾病进展迅速,患者住院期间生存期限的中位数仅为 5 天^[5]。

七、展 望

PTTM 的预后非常差,在生前做出诊断难度较大。对于疑似患者可以通过病理组织活检或右心导管采集血样进行确诊,积极给予临床药物干预,减轻患者的临床症状,提高临终患者的生存质量。目前,对于 PTTM 的了解多来源于死后尸检资料的回顾性报告,且由于此病发生率极低,属于罕见病,病例不易搜集,因此有必要进行一些多中心合作的前瞻性研究,探讨 PTTM 早期诊断的一些预警指标和切实可行的实验室或其他辅助检查手段,是 PTTM 早期诊断的关键所在。

参考文献

- 1 Tanaka K, Nakasya A, Miyazaki M, *et al.* A case of hepatocellular carcinoma with respiratory failure caused by widespread tumor microemboli [J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2011, 102(10): 298 - 302
- 2 Miyano S, Izumi S, Takeda Y, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 597 - 599
- 3 Uruga H, Fujji T, Kurosaki A, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: A clinical analysis of 30 autopsy cases [J]. *Intern Med*, 2013, 52(12): 1317 - 1323
- 4 Chinen K, Tokuda Y, Fujiwara M, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma: an analysis of 6 autopsy cases and review of the literature [J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(10): 682 - 689
- 5 Hotta M, Ishid A, Kojima F, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by lung adenocarcinoma: Case report with review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(3): 435 - 437
- 6 Fujishiro T, Shuto K, Shiratori T, *et al.* A case report of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) caused by esophageal squamous cell carcinoma. [J]. *Esophagus*, 2013, 10(4): 247 - 251
- 7 Chinen K, Tokuda Y, Fujiwara M, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma: An analysis of 6 autopsy cases and review of the literature [J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(10): 682 - 689
- 8 Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, *et al.* Cancer and pulmonary embolism: thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein [J]. *Circ J*, 2006, 70(6): 744 - 749
- 9 Gru AA, Pai RK, Roma AA. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with low - grade ovarian serous neoplasm: a clinicopathologic review of 2 cases of a previously unknown association [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31(5): 438 - 442
- 10 Abe H, Hino R, Fukayama M. Platelet - derived growth factor - A and vascular endothelial growth factor - C contribute to the development of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in gastric cancer. [J]. *Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medizin*, 2013, 462(5): 523 - 531
- 11 Miyano S, Izumi S, Takeda Y, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 597 - 599
- 12 Takahashi F, Kumasaka T, Nagaoka T, *et al.* Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma [J]. *Pathol Int*, 2009, 59(10): 752 - 756
- 13 Uga S, Ikeda S, Matsukage S, *et al.* An autopsy case of acute cor pulmonale and paradoxical systemic embolism due to tumour cell microemboli in a patient with breast cancer [J]. *BMJ Case Rep*, 2012. pii: ber 2012006682. doi:10.1136/ber-2012-006682
- 14 Chinen K, Kazumoto T, Ohkura Y, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by a gastric carcinoma expressing vascular endothelial growth factor and tissue factor [J]. *Pathol Int*, 2005, 55(1): 27 - 31
- 15 Gavin MC, Danielle M, Partridge AH, *et al.* Clinical problem - solving. Breathless. [J]. *New Eng J Med*, 2012, 366(1): 75 - 81
- 16 Noguchi S, Imanaga T, Shimizu M, *et al.* Case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed by transbronchial lung biopsy. [J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2008, 46(6): 493 - 496
- 17 Franquet T, Gimenez A, Prats R, *et al.* Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree - in - bud pattern on CT [J]. *Am J Roentgenol*, 2002, 179(4): 897 - 899
- 18 Kayatani H, Matsuo K, Ueda Y, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed antemortem and treated with combination chemotherapy. [J]. *Int Med*, 2012, 51(19): 2767 - 2770
- 19 Kagata Y, Nakanishi K, Ozeki Y, *et al.* An immunohistochemical Study of Tumor Thrombotic Microangiopathy: the role of TF, FGF and VEGF [J]. *Jpn coll Angiol*, 2003, 43(1): 679 - 684
- 20 Yoshiko T, Koichiro A, Yoshio M, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: FDG - PET/CT findings [J]. *Clini Nucl Med*, 2009, 34(3): 175 - 177
- 21 Fukada I, Araki K, Minatsuki S, *et al.* Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer. [J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(2): e167 - e170
- 22 李羲, 钱桂生. 肺癌临床的罕见表现 [J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2013, 6(1): 4 - 6
- 23 李圣青. 肿瘤相关性静脉血栓栓塞症的预防 [J/CD]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2013, 6(5): 400 - 404

(收稿日期: 2015 - 12 - 26)

(修回日期: 2016 - 01 - 03)