

肾上皮样血管平滑肌脂肪瘤临床特点及预后分析

肖英明,廖洪,谭政,毛顿,吴毅,李曾

(四川省肿瘤医院,四川 成都 610041)

摘要: [目的] 探讨肾上皮样血管平滑肌脂肪瘤(EAML)的临床特点、诊治及预后。 [方法] 回顾性分析 8 例肾 EAML 患者的临床特点、诊治及预后的临床资料。 [结果] 8 例患者均行了手术治疗,术后病理及免疫组化符合肾 EAML 诊断。随访时间为 5~98 个月,平均 47 个月,无瘤生存 6 例,另 2 例生存时间分别为 9 个月和 21 个月。 [结论] EAML 是具有恶性潜能的血管平滑肌脂肪瘤特殊亚型。治疗方案首选手术切除,术后需严密随访,由于其对放化疗及靶向治疗不敏感,一旦肿瘤复发转移,预后差。

关键词: 肾脏肿瘤;上皮样血管平滑肌脂肪瘤;预后

中图分类号: R737.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)07-0579-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.07.B011

An Analysis on the Clinical Features and Prognosis of Renal Epithelioid Angiomyolipoma

XIAO Ying-ming, LIAO Hong, TAN Zheng, et al.

(Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of the renal epithelioid angiomyolipoma (EAML). [Methods] The clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of the 8 cases with renal EAML were analyzed retrospectively. [Results] All the 8 cases were treated by surgery. Renal EAML was proved by pathological and immunohistochemical analysis. All patients were followed up for 47 months (ranging from 5 to 98 months). Six cases survived with tumor-free, and the survival of other 2 cases was 9 months and 21 months. [Conclusion] EAML is a special subtype of AML with malignant potential. The preferred treatment regimen is surgery, and follow-up is needed after surgery. Because of EAML is not sensitive to chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy, the prognosis is poor in patients with tumor recurrence and metastasis.

Subject words: renal neoplasms; epithelioid, angiomyolipoma; prognosis

上皮样血管平滑肌脂肪瘤(epithelioid angiomyolipoma, EAML)被认为是血管平滑肌脂肪瘤(angiomyolipoma, AML)的一种罕见的特殊亚型,经典型 AML 是由血管、平滑肌和脂肪组织以不同比例构成的良性肿瘤,而 EMAL 组织变异性较大,是一种具有恶性潜能的间叶源性肿瘤,可发生于肾脏、肝脏、骨、回肠及盆腔腹膜后等,最常见于肾脏,且大约 1/3 患者可伴有淋巴结、肝、肺或脊柱转移^[1-7]。EMAL 的治疗首选手术切除,但对于术后复发及转移的病例

尚无确切有效的治疗措施。由于肾 EAML 发病率低,至今在国内外仍无大宗病例报道。自 2005 年 1 月至 2015 年 5 月四川省肿瘤医院共收治 8 例肾 EAML 患者,现对临床资料进行回顾性分析,以探讨肾 EAML 的临床特点、诊治方案及预后情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 8 例患者,其中男性 2 例,女性 6 例,年龄 29~62 岁,平均年龄 41 岁。临床表现为患侧腰部隐痛不适者 3 例,无症状体检发现者 5 例,所有患者均

通讯作者: 廖洪,主任,副主任医师,硕士;四川省肿瘤医院泌尿外科,四川省成都市人民南路四段 55 号 (610041);E-mail: liao-hong131@163.com

收稿日期: 2015-10-27; **修回日期:** 2015-12-03

无血尿和腹部包块等肾脏肿瘤临床表现。其中 2 例患者实验室检查发现镜下血尿,余血常规、肾功能、电解质及凝血等检查均未见明显异常。本组所有患者均行了彩超或 CT 检查,彩超表现为不均匀回声结节或低回声结节。CT 平扫为不均匀密度病灶,病灶内可见脂肪密度影,增强后明显强化或不均匀强化。其中 5 例影像学检查考虑肾癌可能性大,余 3 例考虑血管平滑肌脂肪瘤可能。

1.2 治疗方法

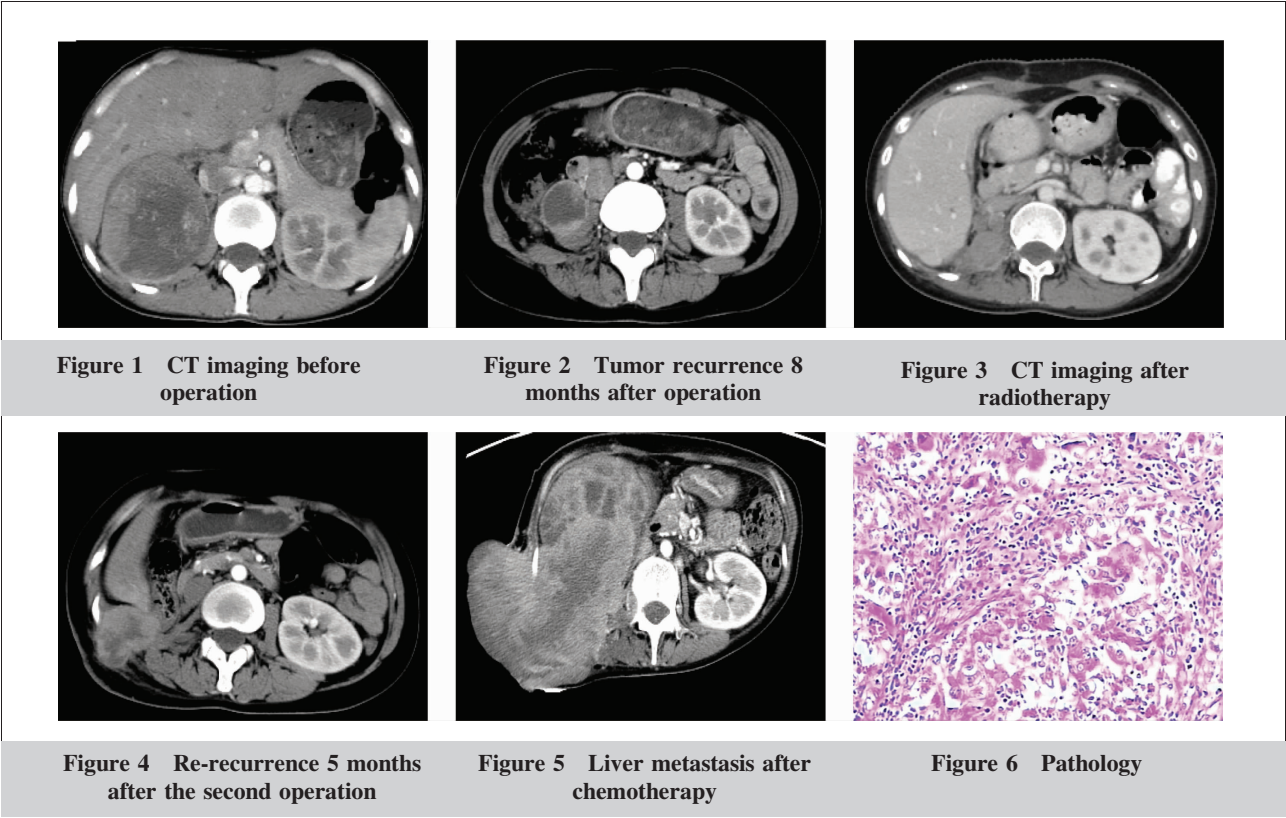
本组所有患者均行了手术治疗,开放性手术 6 例,腹腔镜手术 2 例。结合术前影像学资料,采取根治性肾切除术者 5 例,其中 1 例术前检查发现肾脏占位病变,同时伴有双肺多发小结节,考虑肾癌伴双肺转移可能,为了明确病理学诊断及按转移性肾癌减瘤原则,同样行了根治性肾切除术,余 3 例患者则行了保留肾单位肾部分切除术。术后行常规病理检查及免疫组化明确诊断。

2 结果

8 例患者根据术前影像学检查资料,3 例行了保

留肾单位肾部分切除术,5 例行了根治性肾切除术,术后患者均恢复良好,无并发症。其中 1 例为左肾脏肿瘤伴双肺多发小结节,为了明确病理学诊断及减瘤,行了根治性肾切除术。另 1 例患者,CT 提示右肾上极占位,直径约 10cm(Figure 1),遂行了根治性右肾切除术。术后 8 个月,患者复查 CT 提示肿瘤复发(Figure 2),则行了“右腹膜后肿瘤切除术”。术后行辅助 IMRT 技术放疗,放疗剂量达 30Gy 后复查 CT 提示肿瘤复发(Figure 3),再次行了“剖腹探查、右腹膜后肿瘤减瘤术”。术后靶标检测提示 PDGF 中度表达,建议患者行靶向治疗及化疗,但患者拒绝。5 个月后患者逐渐出现右腰背部酸胀疼痛,呈进行性加重,并于右腰部出现一包块隆起,行 CT 示肿瘤复发(Figure 4),给予舒尼替尼靶向治疗 1 个月,后行“环磷酰胺联合达卡巴嗪”方案化疗 1 个周期。化疗后 3 周,患者右腰部肿块增大,并破裂,行 CT 提示病变增大并伴有肝转移(Figure 5),患者放弃治疗。

所有患者术后常规病理检查提示倾向 EAML,伴有双肺多发小结节患者和多次复发患者病理检查还提示肿瘤细胞出现坏死、核分裂相和间变的细胞核及肾被膜受侵(Figure 6)。8 例患者均进一步行了



免疫组化检查,所有患者 HMB45、Melan-A、CD117 和 SMA 均为阳性,EMA 和 CD10 均为阴性,而 Ki-67、S-100 和 Bcl-2 部分病例呈阳性,最终免疫组化结果结论均为 EAML。

本组 8 例患者均进行了随访复查,随访至 2015 年 10 月,时间为 5~98 个月,平均 47 个月。至随访截止时间,6 例患者无瘤生存。术前检查发现伴有双肺多发小结节患者,术后未行后续治疗,生存时间仅为 9 个月。另 1 例患者,术后反复复发,并辅助了放疗、靶向治疗和化疗,但最终仍因肿瘤复发破裂出血及肝转移死亡,生存时间为 21 个月。

3 讨论

EAML 发病率低,于 1955 年首次报道^[8],此后仅间断有少数案例报道。近 10 年来,我院收治 EAML 8 例,不足 AML 患者的 2%。因此,在 WHO (2004)泌尿系统和男性生殖系统肿瘤分类中才被单独分类,并将其定义为一种具有潜在恶性的间叶源性肿瘤。由于目前国内外已报道 EAML 有多变性、异形性、核分裂、侵袭性生长及致死性预后,而经典 AML 不具备以上特性,因此,有学者提出恶性 EAML 的观点,但 WHO 未明确提出恶性 EAML 概念^[9,10]。

肾脏 AML 是一种 X 染色体非随机性克隆性失活所致的真性肿瘤,TP53 基因突变只在肾 EAML 中表现出来,而不出现在经典型 AML 中,提示该基因在恶性转化中起重要作用,TP53 阳性提示有恶性变的可能,因此,对 TP53 的检查可判定其预后^[11-13]。EAML 通常缺乏细胞角蛋白(cytokeratins)的免疫反应,近年来发现抗黑色素-A(A103)、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin,SMA)、S-100 蛋白、CD68 等特异性更高的标志物表达。EAML 有独特的免疫特征:既有肌性细胞的免疫特征(SMA、CD68 阳性),又有黑色素瘤的免疫特征(HMB45、A103 阳性表达)^[14,15]。因此,在免疫组化方面,黑色素细胞标记物(HMB45、MelanA)和平滑肌标记物(SMA)的阳性表达,可用于鉴别肾细胞癌、黑色素瘤、肉瘤等,对确诊 EAML 有决定性意义。

肾脏 EAML 发病率女性明显高于男性,提示和雌、孕激素受体活性有关,因此妊娠可能增加肾 E

AML 进展或破裂的危险性,应该缩短妊娠期和加强产后的随访^[16]。

肾脏 EAML 临床症状无特异性,多数为体检发现,少部分患者有腰部不适、血尿和腹部包块等症状。肾脏 EAML 的彩超表现为不均匀回声结节或低回声结节,CT 平扫为不均匀密度病灶,病灶内可见脂肪密度影,增强后明显强化或不均匀强化。由于此影像学特点与肾脏 AML 或肾细胞癌的影像学特点无明显特异性,且此病发病率极低,术前往往易误诊。综合增强 CT、超声造影及 MRI 等多种影像学检查方法可有效提高此病的诊断率^[17,18]。

直径小于 3cm 的 AML 可选择临床观察,直径大于 3cm 则可采取手术治疗。AML 预后良好,目前国内外尚无其致死性预后的文献报道。EAML 的治疗以手术切除为主,至于肿块直径为多少才有手术指征,目前没有统一规范标准。手术方式则可采用 R.E.N.A.L.评分来决定^[19]。而针对术后复发或出现远处转移者,目前国内外尚无有效治疗方案。有采用阿霉素、环磷酰胺、异环磷酰胺等化疗的报道,疗效不肯定。本研究中有 1 例患者采用了放疗,肿瘤有进展,表明 EAML 对放疗不敏感。此患者病情进展后再采用了化疗 1 个周期和舒尼替尼靶向治疗 1 个疗程,仍不能控制肿瘤,表明化疗和靶向治疗对 EAML 的疗效不佳,但因治疗时间短,长期疗效仍有待研究。有个案报告格列卫靶向治疗肾 EAML 转移者有一定疗效^[20],为 EAML 的靶向治疗带来了一丝曙光。

在晚期肾癌的治疗中,目前舒尼替尼仍为首选药物。舒尼替尼是小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制血小板及内皮生长因子受体而抑制新生血管形成,以及抑制干细胞因子受体和类 Fms 酪氨酸激酶-3 直接抑制肿瘤细胞增殖,而具有双重抗肿瘤作用,舒尼替尼在治疗转移性肾癌方面具有良好的安全性和有效性^[21,22],但目前国内外尚无治疗 EAML 的报道。该组中的那例患者靶标检测提示 PDGF 中度表达,靶向治疗未能控制肿瘤生长,但治疗时间仅为 1 个疗程,可能未完全发挥治疗效果。舒尼替尼在肾癌治疗中的有效性,并结合格列卫靶向治疗肾 EAML 转移的先例,认为舒尼替尼治疗恶性 EAML 可能有较好的疗效,但需进一步的临床试验验证。

综上所述,肾 EAML 通过手术治疗,多数预后良好,但对于术后复发及转移者,仍无有效治疗方法,有待进一步的基础和临床研究探索。

参考文献:

- [1] Park HK, Zhang SZ, Wong MKK, et al. Clinical presentation of epithelioid angiomyolipoma[J]. *Int J Urol*, 2007, 14(1): 21–25.
- [2] Tryggvason G, Blondal S, Goldin RD et al. Epithelioid angiomyolipoma of the liver: case report and review of the literature[J]. *APMIS*, 2004(9), 112: 612–616.
- [3] Insabato L, Derosa G, Terracciano LM, et al. Primary monotypic epithelioid angiomyolipoma of bone [J]. *Histopathology*, 2002, 40(3): 286–290.
- [4] Agaimy A, Wunsch PH. Perivascular epithelioid cell sarcoma(malignant PEComa) of the ileum [J]. *Pathol Res Pract*, 2006, 202(1): 37–41.
- [5] Gronchi A, Diment J, Colecchia M, et al. Atypical pleomorphic epithelioid angiomyolipoma localized to the pelvis: a case report and review of the literature [J]. *Histopathology*, 2004, 44(3): 292–295.
- [6] Yokoo H, Isoda K, Nakazato Y, et al. Retroperitoneal epithelioid angiomyolipoma leading to fatal outcome [J]. *Pathol Int*, 200, 50(8): 649–654.
- [7] Yamamoto T, Ito K, Suzuki K, et al. Rapidly progressive malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney [J]. *J Urol*, 2002, 168(1): 190–191.
- [8] John WB. Angiolipomyosarcoma of kidney (malignant hamartomatous-angiomyolipoma) in a case with solitary metastasis from bronchogenic carcinoma [J]. *Cancer*, 1955, 8(4): 759–763.
- [9] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2004. 65–69.
- [10] Delgado R, De LB, Albores SJ. Atypical angiomyolipoma of the kidney: a distinct morphologic variant that is easily confused with a variety of malignant neoplasms [J]. *Cancer*, 1998, 83(8): 1581–1592.
- [11] Chandrasoma S, Moatamed N, Chang A, et al. Angiomyolipoma of the kidney: expanding disease spectrum demonstrated by 3 cases [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2004, 12: 277–283.
- [12] Kawaguchi K, Oda Y, Nakanishi K, et al. Malignant transformation of renal angiomyolipoma: a case report [J]. *Am J of Surg Pathol*, 2002, 26(4): 523–529.
- [13] Takahashi N, Kitahara R, Hishimoto Y, et al. Malignant transformation of renal angiomyolipoma [J]. *Int J Urol*, 2003, 10(5): 271–280.
- [14] Aydin H, Magi GC, Lane BR, et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(2): 289–297.
- [15] Belanger EC, Dhamanaskar PK, Mai KT. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney mimicking renal sarcoma[J]. *Histopathology*, 2005, 47(4): 433–435.
- [16] Raft J, Lalot JM, Meistelman C, et al. Influence of pregnancy on renal angiomyolipoma[J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2005, 33(11): 898–906.
- [17] Ji JS, Wang ZF, Zhao ZW, et al. CT features of renal epithelioid angiomyolipoma [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2010, 44(3): 279–281. [纪建松, 王祖飞, 赵中伟, 等. 肾脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤的 CT 诊断[J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44(3): 279–281.]
- [18] Li CX, Huang BJ, Lu Q, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of renal epithelioid angiomyolipoma[J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2014, 23(9): 786–790. [李翠仙, 黄备建, 陆清, 等. 超声造影在肾上皮样血管平滑肌脂肪瘤中的应用 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2014, 23(9): 786–790.]
- [19] Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size location and depth[J]. *J Urol*, 2009, 182: 844–853.
- [20] Xia QX, Zhuang J, Gao Y, et al. Clinicopathological analysis and literature review of renal epithelioid angiomyolipoma[J]. *Chinese Journal of Practical Medicine*, 2011, 38(15): 23–25. [夏庆欣, 庄竞, 高阳, 等. 肾脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤临床病理分析并文献复习 [J]. *中国实用医刊*, 2011, 38(15): 23–25.]
- [21] Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 884–896.
- [22] Stec R, Grala B, Maczewski M, et al. Chromophobe renal cell cancer—review of the literature and potential methods of treating metastatic disease [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 134–139.