

上皮样血管内皮瘤 9 例临床病理分析

Clinicopathological Features of 9 Cases with Epithelioid Hemangioendothelioma

LIU Ying-zhu, JIANG Fan, CAI Qiu-li, PEI Jie-lei, LUO Han, ZHANG Li-juan

刘英竹, 江凡, 蔡秋莉, 裴界磊, 罗含, 张丽娟

(昆明医科大学第三附属医院, 云南 昆明 650100)

摘要: [目的] 分析上皮样血管内皮瘤的临床病理学特点, 以提高诊断能力。[方法] 回顾性总结 9 例手术切除或粗针穿刺活检诊断为上皮样血管内皮瘤的临床病理学特征及免疫组化表型。[结果] 患者男性 5 例, 女性 4 例; 年龄 16~63 岁, 平均年龄 42 岁。肿瘤分别位于肺 4 例、肝脏 2 例、软组织 2 例、输尿管 1 例。镜下观察肿瘤细胞形成上皮样形态, 胞浆丰富嗜酸性, 条索状或不规则散在排列, 内含红细胞。间质为丰富的透明变性、黏液或黏液软骨样基质, 有时可见钙化、骨化及坏死。免疫组织化学染色显示肿瘤细胞不同程度表达 Vimentin、CD31、CD34、D2-40、Fli-1、第八因子相关抗原, 均未表达 TFE3。8 例获随访, 随访时间为 1~24 个月均健在。[结论] 上皮样血管内皮瘤, 可见于多种实质性器官。由于其临床表现及影像学特征不典型, 故不易早期发现; 更因其组织形态类似于上皮样细胞, 而易误诊为癌; 应结合组织学特征和血管源性免疫组化表型及分子检测避免误诊。

关键词: 血管内皮瘤, 上皮样; 临床病理学; 免疫组织化学

中图分类号: R732.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2022)07-0607-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.07.B014

上皮样血管内皮瘤 (epithelioid hemangioendothelioma, EHE) 是一种少见的以血管为中心的恶性肿瘤。除发生于软组织外, 还发生在皮肤、骨、心、肺、腹膜及淋巴结。约 1/2 至 2/3 病例起源于血管, 一般为小静脉, 少数病例起源于大静脉或动脉。由于其临床表现不具有典型性, 因此常易误诊、漏诊。本文回顾性分析 9 例 EHE 的临床资料及病理学特征, 以期提高对该肿瘤的认识, 为临床提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集昆明医科大学第三附属医院 2010—2021 年诊断的 EHE 9 例, 男性 5 例, 女性 4 例, 年龄 16~63 岁, 平均年龄 42 岁。5 例为外科手术标本, 3 例为穿刺活检标本, 1 例为外院送至昆明医科大学第三附属医院会诊标本。本研究经昆明医科大学第三附属医院伦理委员会批准 (伦理编号: KYLX2022054)。患者及家属均知情同意。

通信作者: 张丽娟, E-mail: 13769171381@163.com

收稿日期: 2022-02-16; 修回日期: 2022-05-11

1.2 方法

标本经 4% 中性甲醛缓冲液固定, 二甲苯脱水, 石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片, HE 染色。免疫组织化学染色采用 EnVision 两步法, DAB 显色, 第一抗体为 CD31、CD34、Fli-1、第八因子相关抗原、S-100、HMB45、Melan-A、SMA、CK7、AFP、CEA、TTF1、Ki-67、TFE3 均购自福州迈新生物技术开发有限公司, 染色步骤按照说明书进行, 并同时设置阴性对照及阳性对照。

2 结果

2.1 临床资料

9 例患者肿瘤分别位于肺 (4 例, 1 例后来转移至肝脏)、软组织 (2 例)、肝脏 (2 例)、输尿管 (1 例)。患者临床体征表现不一, 发生于肺的 4 例患者中, 2 例患者无明显临床表现, 体检时发现双肺多发高密度结节; 2 例无明显诱因出现胸痛, 1 例同时伴有咳嗽咳痰, 痰为白色黏痰, 不易咳出。2 例发生于软组织表现为疼痛, 1 例为无明显诱因出现阵发性隐痛, 无放射痛; 另 1 例为活动后间断性刺痛, 休息后

稍缓解。2例肿瘤位于肝脏,1例无明显诱因出现剑突下疼痛,为持续性隐痛,无发热、无恶心呕吐;另1例无明显诱因出现便中带血,多于便后出现,伴里急后重和肛门坠胀感,无畏寒发热、无恶心呕吐,后经肠镜活检,已排除直肠恶性肿瘤可能。发生于输尿管为外院会诊标本,病史不详。CT检查:肺4例患者中,3例表现为双肺多发结节,1例左肺上叶单发结节;2例软组织表现为病变部位出现溶骨性破坏;肝内1例为多发低密度灶,另1例肝表面见弥漫结节,影像学检查均考虑转移癌可能。

2.2 大体检查

4例肺切除标本中,最大肿块大小2 cm×2 cm×1.5 cm,其余大小0.5~0.7 cm,切面灰白灰红实质性中。2例软组织中,1例为部分股骨切除标本,距断端4.5 cm处见骨质破坏区,范围5 cm×4 cm。另1例为纱布包灰褐组织一堆,2 cm×1 cm×0.5 cm。2例肝穿刺标本为灰红条状组织数条。

2.3 组织学检查

瘤细胞具有典型的上皮样或组织细胞样形态,胞浆丰富嗜酸性,排列成大小不一的巢团状、条索状或不规则散在排列。肿瘤内可见血管管腔,大多数管腔较小,腔隙有的位于细胞内,故形成似印戒细胞样胞内空泡,有时空泡内可见红细胞(Figure 1)。瘤细胞胞核圆形、卵圆形,偶为锯齿状,核分裂相罕见。在2例骨的病例中,在肿瘤周边常可见炎性浸润及含铁血黄素颗粒沉积及大片坏死。肿瘤间质为丰富的透明变性、黏液或黏液软骨样基质,有时可见钙化、骨化、凝固性坏死。其中1例肺部病例,上皮样肿瘤细胞呈花冠状充填于肺泡腔,形成特殊的舌乳头状或肾小球样的病理学形态,周边有大量嗜酸性细胞浸润(Figure 2)。

2.4 免疫组织化学

肿瘤细胞均表达 Vimtenin 和 CD31, 绝大部分表达 CD34, 部分表达 D2-40、Flt-1、第八因子相关抗原, 均不表达 S-100、HMB45、Melan A、SMA、CK7、AFP、CEA、TTF1 和 TFE3(Table 1)。

2.5 随访

截至2021年4月1日,9例患者中1例失访,1

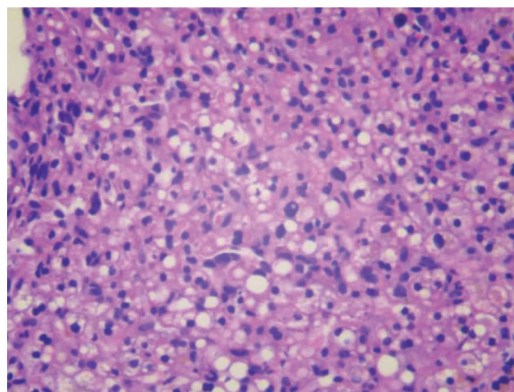


Figure 1 The tumour cells in the lumen of the blood vessels forming Signet ring cell-like vacuoles, and red blood cells inside the vacuoles(HE×100)

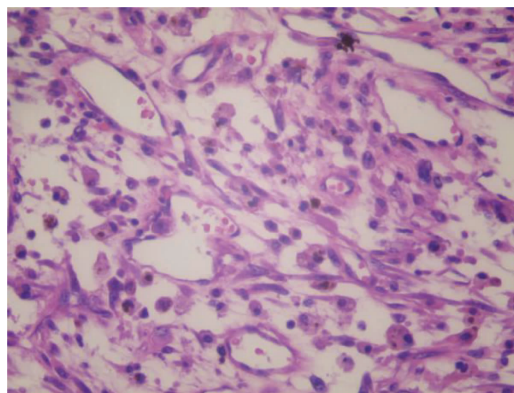


Figure 2 Large eosinophilic infiltration around the tumour cell(HE×200)

Table 1 Immunohistochemistry statistics of patient with epithelioid hemangioendothelioma

No.	Gender	Age(years old)	Position	Immunohistochemical indicator
1	Female	29	Upper lobe of the right lung	CD31(+), CD34(+), F8(+), D2-40(-), TFE3(-)
2	Male	26	Upper lobe of the left lung	CD31(+), CD34(+), F8(+), D2-40(-), TFE3(-)
3	Male	26	Middle and lower lobes of the right lung	CD31(+), CD34(-), TFE3(-)
4	Female	51	Middle and lower lobes of the right lung	CD31(+), CD34(+), F8(-), D2-40(-), TFE3(-)
5	Male	16	Right patella	CD31(+), CD34(+), F8(+), FLI-1(+), TFE3(-)
6	Female	63	Lower part of left femur	CD31(+), CD34(-), D2-40(+), TFE3(-)
7	Male	56	Liver	CD31(+), CD34(+), TFE3(-)
8	Male	56	Liver	CD31(+), CD34(+), F8(+), FLI-1(+), TFE3(-)
9	Female	55	Ureteral	CD31(+), CD34(+), F8(-), FLI-1(+), TFE3(-)

例肺部原发患者在随访3个月时出现肝脏转移后进行靶向治疗,目前情况良好。其余7例患者随访时间为1~24个月,有3例进行化疗,无复发及转移。

3 讨论

上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)是起源于血管内皮或血管的局部侵袭性血管肿瘤。Dail 和 Liebow 在 1975 年首次发现这种肿瘤并描述为肺的血管内支气管肺泡肿瘤, Weiss 和 Enzinger 在 1982 年将其改名为上皮样血管内皮瘤^[1],以表示由圆形或梭形嗜酸性内皮细胞组成的肿瘤。该肿瘤发生率低,发病率小于百万分之一,约占所有血管肿瘤不到百分之一^[2]。该肿瘤可发生于身体任何部位,并可转移至内脏、骨及软组织。研究表明发生于软组织的 EHE 的总体生存率较内脏器官高^[3]。目前普遍认为:EHE 是一种交界性并有恶性倾向的肿瘤,2013 版 WHO 将其归类为具有转移性潜能的局部侵袭性肿瘤。

据文献报道,肝是 EHE 最好发的实质性器官。肝部影像学特点常根据分期不同而表现不同^[2]。现有以下两种情况较为多见:一种是结节模式^[4],发生于肝 EHE 早期,特点是 0.5~10 cm 分散结节;另一种是弥漫性模式,通常见于晚期,病变表现为复杂的融合性肿块,可能与肝血管浸润有关。本文 2 例肝部病例,1 例表现为弥漫性结节,另 1 例多发低密度结节,均符合晚期改变。可能与该肿瘤早期临床症状不够典型、不易发现有关。EHE 在肺中常有 4 种影像学模式:多结节状、网状、胸膜浸润和弥漫性胸膜增厚,其中多结节状最为常见,并多数预后良好。其特点为肺尖端散在结节,主要围绕支气管周围血管分布^[5-6],结节可从点状至 2 cm。因其散在并多发,故易误诊为转移癌或真菌性肉芽肿。在骨组织中其发生频率为下肢长骨、上肢长骨、轴向骨骼、锁骨及肋骨。当其累及软组织时,常沿血管走行。

EHE 主要由上皮样细胞及梭形细胞构成,呈条索状、巢状浸润周围组织,或分布于黏液样或胶原样的背景中。肿瘤细胞可以出现细胞质内血管分化,少数可见细胞质内血管腔形成,呈印戒细胞样,腔内含 1 个或多个红细胞。EHE 镜下可总结为 3 个“一”,即一个细胞形成一个管腔,管腔中可见到一个

红细胞。肿瘤细胞成熟的血管腔分化不明显,有时可见血管裂隙,与血管瘤或高度分化的血管肉瘤相比,血管分化较差,小血管通道分散。肿瘤细胞胞质嗜酸性,核圆形偏位,核仁不明显,但发生于不同位置的 EHE,其特点也不尽相同^[2,7-8]。在肺内,肿瘤呈多结节样生长,结节周边细胞丰富,并可见大量嗜酸性细胞浸润,有时可见肿瘤细胞呈肾小球样填充于肺泡腔内。病变中心多为黏液透明变性间质。部分 EHE 患者肺泡腔内见大量含铁血黄素沉着。在肝中,肿瘤分为细胞成分少,纤维黏液较多的中央区 and 细胞密集的外周区^[9]。中央区可发生透明变性,使瘤细胞进一步减少,与外周区形成鲜明对比。随着时间推移,肿瘤组织周围可形成广泛纤维化及钙化,最后使得硬化区域细胞成分难以区分,从这些区域穿刺的活检组织常给诊断工作造成困难。骨组织 EHE:肿瘤细胞呈多灶性分布,分叶状生长,与骨组织界限不清,可具有特征性的胞质内空泡,其内偶尔可含有红细胞,酷似原始的血管^[10]。

免疫组织化学有助于 EHE 诊断。在血管源性肿瘤方面,CD34 阳性率为 90%,故缺少对于 EHE 诊断的特异性。CD31 对于血管源性肿瘤具有特异性,并且与 FLI-1 结合使用更有助于 EHE 的诊断^[11]。在本文 9 例病例中,CD34 阳性率为 78%,CD31 阳性率为 100%,可能由于病例数量少,导致与文献报道结果有偏差。

近年来,随着分子生物学的深入发展,越来越多的疾病可以得到明确的基因诊断。现已证实 EHE 存在特殊的染色体异位,其中大部分病例存在经典的 t(1;3)(p36;q25) 易位形成的 *WWTR1-CAMTA1* 融合基因^[12];除此之外,另一小部分患者携带不常见的 *YAPI-TFE3* 基因融合^[13]。在这类小部分融合变异中,肿瘤细胞具有更大的嗜酸性细胞质或泡沫样胞质,组织学上通常表现为血管形成型生长模式和实性生长区域,部分核内可见假包涵体。免疫组化方面除 CD31、CD34 等血管标志物阳性外,TFE3 显示细胞核弥漫强阳性。在本文 9 例病例中,除 1 例外院会诊外,都进行 TFE3 免疫组化检测,并未发现有核弥漫强阳性,与文献报道相符。研究表明,与 *WWTR1-CAMTA1* 基因融合相比,具有 *YAPI-TFE3* 融合阳性的肿瘤患者在确诊时往往更年轻,胸膜疾病的发生率更低,总体 5 年生存率较高^[14]。

在治疗上,有手术指征的患者行手术切除是最好的治疗策略。在患者无法手术根治或出现远处转移时,可选择化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等辅助治疗方式。研究表明,卡铂、紫杉醇、长春瑞滨、吉西他滨等对 EHE 均具有一定疗效^[15],其中卡铂与紫杉醇联合使用为当前最常见的化疗方式。近年来靶向药物也在 EHE 的治疗中发挥广泛作用,如帕唑帕尼、索拉非尼、贝伐珠单抗等多种药物都有临床应用的报道^[15]。贝伐珠单抗是一种可抑制血管内皮生长因子的单克隆抗体,在抗血管生成方面效果显著。贝伐珠单抗联合卡铂与紫杉醇已成为目前针对 EHE 的一线治疗方案^[16]。

参考文献:

- [1] Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma[J]. *Cancer*, 1982, 50(5):970-981.
- [2] Jang JK, Thomas R, Braschi-Amirfarzan M, et al. A review of the spectrum of imaging manifestations of epithelioid hemangioendothelioma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(5):1290-1298.
- [3] Rosenbaum E, Jadeja B, Xu B, et al. Prognostic stratification of clinical and molecular epithelioid hemangioendothelioma subsets[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(4):591-602.
- [4] Mamone G, Miraglia R. The "Target sign" and the "Lollipop sign" in hepatic epithelioid hemangioendothelioma [J]. *Abdom Radiol*, 2019, 44(4):1617-1620.
- [5] 吴昕, 李秉璐, 郑朝纪, 等. 上皮样血管内皮瘤的诊断和治疗[J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40(5):667-672.
Wu X, Li BL, Zheng CJ, et al. Diagnosis and treatment of epithelioid hemangioendothelioma [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2018, 40(5):667-672.
- [6] Woo JH, Kim TJ, Lee KS, et al. Epithelioid hemangioendothelioma in the thorax: clinicopathologic, CT, PET, and prognostic features[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30):e4348.
- [7] Shibuya R, Matsuyama A, Shiba E, et al. CAMTA1 is a useful immunohistochemical marker for diagnosing epithelioid haemangioendothelioma[J]. *Histopathology*, 2015, 67(6):827-835.
- [8] Lim JH, Lee N, Choi DW, et al. Pulmonary sclerosing pneumocytoma mimicking lung cancer: case report and review of the literature[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(4):508-511.
- [9] Mundada AD, Deodhar K, Ramadwar M, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a clinicopathological correlation[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2022, 65(1):133-136.
- [10] 李兰, 田萌萌, 孙晓洪, 等. 骨上皮样血管内皮细胞瘤的临床病理特征六例报告[J]. *中国骨与关节杂志*, 2015, 4(7):552-556.
Li L, Tian MM, Sun XQ, et al. Clinicopathologic features of epithelioid haemangioendothelioma: 6 cases report[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint*, 2015, 4(7):552-556.
- [11] 王湛博, 安晓静, 邓晋芳, 等. 肝脏恶性血管源性肿瘤中 ERG、Flt-1、CD34、CD31、FVIII RAg 的表达特征[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(11):760-763.
Wang ZB, An XJ, Deng JF, et al. Expression of ERG, Flt-1, CD34, CD31 and FVIII RAg in malignant vascular tumors of the liver [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2017, 46(11):760-763.
- [12] Errani C, Zhang L, Sung YS, et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(8):644-653.
- [13] Suurmeijer AJH, Dickson BC, Swanson D, et al. Variant WWTR1 gene fusions in epithelioid hemangioendothelioma- a genetic subset associated with cardiac involvement [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020, 59(7):389-395.
- [14] Rosenbaum E, Jadeja B, Xu B, et al. Prognostic stratification of clinical and molecular epithelioid hemangioendothelioma subsets[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(4):591-602.
- [15] Zheng Z, Wang H, Jiang H, et al. Apatinib for the treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45):e8507.
- [16] Shiba S, Imaoka H, Shioji K, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with epithelioid hemangioendothelioma: a multicenter retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):993.