

35例上皮样血管内皮瘤的临床表现及预后影响因素分析

汪 辉¹, 李俏琦¹, 林乐德², 李洁琅¹, 周晓娟³, 何建萍^{1△}

1. 四川大学华西医院 腹部肿瘤科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 泌尿外科(成都 610041);

3. 四川大学华西医院 胸部肿瘤科(成都 610041)

【摘要】目的 分析总结一种罕见的低度恶性肿瘤——上皮样血管内皮瘤(EHE)的临床表现、总体生存率及相关预后因素。**方法** 本研究纳入了2009年6月–2020年3月在四川大学华西医院病理诊断为EHE的35例患者,分析其临床表现。采用Kaplan-Meier生存曲线和COX回归分析比较各亚组间生存率以及影响EHE预后的危险因素。**结果** EHE平均发病年龄为41岁(3~70岁),男女发病率比为1:1.5(14/21)。可多发于各个器官,最常见的受累器官是肝脏(63%)。在增强CT和MRI影像学上,EHE的特征包括“靶征”和“棒棒糖征”,靠近肝周生长的肿瘤常存在肝包膜回缩征。组织病理学检查HE染色可见大小不一,形态多样的血管腔结构,腔内散在分布红细胞,肿瘤细胞呈浸润性生长,呈条索状,巢状分布;免疫组化染色提示CD31、CD34、8因子、ERG阳性,荧光免疫杂交(FISH)检查提示,钙调蛋白转录激活因子1(CAMTA1)阳性率为66.6%(8/12),转录因子E3(TFE3)阳性率为18.2%(2/11)。患者1年、3年、5年生存率分别为80.00%、68.57%、62.86%。COX回归分析发现Ki-67是影响预后的独立因素($P=0.034$,相对危险度为5.809,95%置信区间1.14~29.55)。**结论** EHE恶性程度较低,Ki-67 $\geq 10\%$ 的EHE患者预后较差。

【关键词】 上皮样血管内皮瘤 预后 生存率 Ki-67

上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)是一种罕见的低度恶性肿瘤。EHE的发病率约为1/10⁶,在所有血管肿瘤中占不到1%^[1]。据报道,中位发病年龄36岁,在儿童和老人中均有报道,男女患病比例约为1:4。EHE可累及机体的任何部位,最常见的部位为肝(21%)、肝加肺(18%)和骨(14%)、肺(12%)^[2-4]。在疾病预后上,一项264例的EHE调查显示,5年生存率约为73%^[5]。

由于EHE的罕见性,目前还没有最佳的治疗策略。我们收集了近十年来在我院病理证实为EHE的患者,对其临床表现、治疗、总体生存率及相关预后因素进行了初步探索。

1 材料与方法

1.1 数据收集

本研究回顾性地纳入了2009年6月–2020年3月在我院确诊为EHE的患者,从四川大学华西医院住院系统获得患者入院一般情况、诊断、治疗等,严格对患者信息保密,所有方法都按照相关的指导方针和规定进行,本研究获四川大学华西医院伦理委员会批准并审查通过,批准号为2021年审763号。本研究的主要目的是分析总结EHE的临床特征、总体生存率,确定相关因素对预后的影响。

本研究纳入的所有患者均进行了病灶切除或穿刺活检,经病理诊断确诊为EHE。如果患者在多个脏器上有多个病变,且至少在一个脏器上确诊为EHE,则通过影像

学资料判断其他脏器病变能否临床诊断为EHE。

收集患者的临床资料,包括年龄、身高、体质量、体质量指数、病程及高血压、糖尿病等慢性病史。收集患者血红蛋白等实验室检查结果,确定患者是否患有贫血。同时收集患者所有CT、PET CT或MRI影像学检查,记录病变位置、大小、数量等。收集组织病理检验相关结果,其中CD31、CD34、8因子、E26转录因子(E26 transformation-specific, ETS)相关基因(ETS-related gene, ERG)蛋白、钙调蛋白转录激活因子1(CAMTA1蛋白)、Ki67增殖指数等通过免疫组化方法测得,转录因子E3(transcription factor E3, TFE3)基因断裂、含有WW结构域的转录调节子1(WW domain containing transcription regulator 1, WWTR1)-CAMTA1融合基因(WWTR1-CAMTA1)通过荧光免疫杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)方法测得。

1.2 随访

通过电话或门诊系统完成随访,询问患者的健康状况和确诊后所进行的治疗。生存时间定义为从诊断日期至死亡日期或最后一次随访日期。将随访终点定义为死亡或因健康状况差而自动出院或失访。如果患者在治疗后同一器官EHE复发或在远处发现新的转移性病灶,则定义为疾病进展。

1.3 统计学方法

采用Kaplan-Meier生存曲线描述所有患者和亚组患者的总生存率,各亚组间总生存率的差异采用log-rank检验。采用COX回归分析影响EHE预后的独立因素。 $\alpha=0.05$ 。

△ 通信作者, E-mail: hejianping@wchscu.cn

2 结果

2.1 一般特征

35例EHE患者平均发病年龄为41岁(范围3~70岁),男女发病率比为1:1.5(14/21),患者平均身高为161.19 cm,平均体质量56.73 kg,平均体质量指数为22.25 kg/m²,平均血红蛋白水平为131.94 g/L。在患者基础疾病中,3例患有慢性乙型肝炎,2例患有高血压,1例患有糖尿病,1例患有肝硬化,1例患有中度贫血,1例患有甲亢。纳入患者中,22例肝脏有病灶,14例肺上有病灶,6例骨有病灶,2例纵隔有病灶,2例胸膜有病灶,1例腹膜有病灶,1例肾上腺有病灶。在有无症状及临床表现上,8例诉有腰腹部疼痛,5例诉有胸背部疼痛,3例有咳嗽症状,1例有咯血症状,14例患者没有明显的临床表现及不适,为体检时发现疾病。

2.2 影像学特征

受累部位主要为肝脏(22例)和肺(14例),全身多处受累的有13例,7例同时有肺和肝部病灶,7例为单器官多发。在增强CT和MRI影像学上,EHE的特征包括“靶征”(图1A)和“棒棒糖征”(图1B),靠近肝周生长的肿瘤常常存在肝包膜回缩征(图1C)。

2.3 病理学特征

HE染色,镜下可见大小不一,形态多样的血管腔结构,腔内散在分布红细胞,肿瘤细胞呈浸润性生长,呈条索状,巢状分布;细胞为圆形、梭形或多边形,胞质较丰富,部分细胞胞质内可见空泡形成,间质纤维组织增生及少许炎细胞浸润。EHE免疫组化染色提示CD31、CD34、8因子、ERG阳性,证明肿瘤细胞呈血管内皮细胞分化。免疫组化染色还发现CAMTA1蛋白的核阳性表达(图2)。本研究首选FISH法检测WWTR1-CAMTA1融合基因、TFE3基因断裂重排等用于鉴别诊断,测得CAMTA1阳性率为66.6%(8/12),TFE3阳性率为18.2%(2/11)。

2.4 治疗方式

在纳入的35例患者中,6例患者选择临床观察,3例失访,2例因病情严重,一般状况不佳拒绝接受进一步治疗,选择自动出院。35例中9例患者接受了姑息性治疗:2例接受了系统化疗,1例接受了中药治疗,1例接受放化疗联合治疗,1例接受了肝脏介入栓塞术。这9例中最终失访1例,因肝脏疾病复发死亡1例,自动出院1例,病情进展1例。35例中的20例患者接受了根治性治疗:19例行根治性手术,2例接受了系统化疗,2例行放疗,2例行放化疗联合治疗,1例接受了化疗联合中药治疗。

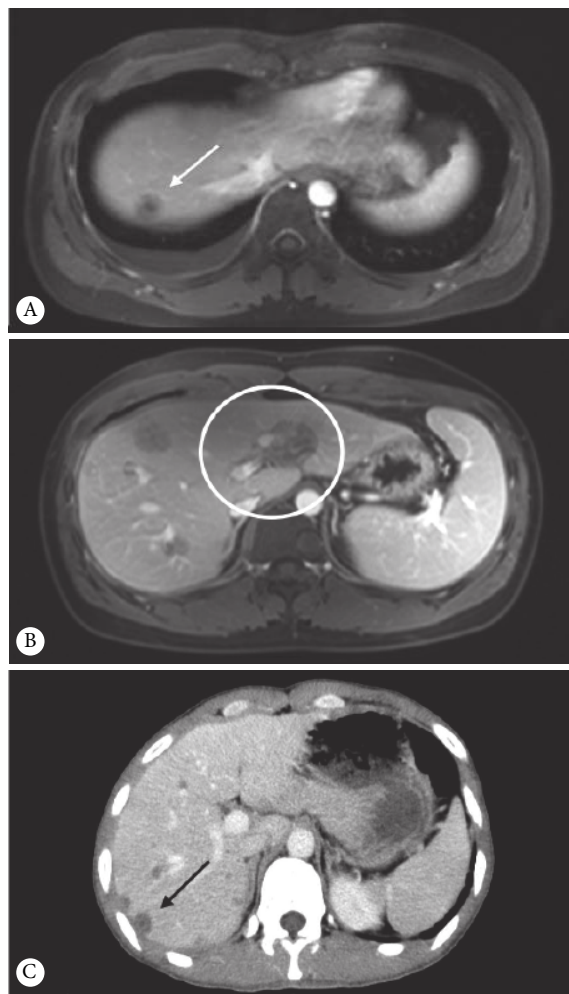


图1 EHE在影像学表现的“靶征”、“棒棒糖征”与肝包膜回缩征

A: 靶征,磁共振成像(MRI)显示高信号的外周边缘为活跃的肿瘤区域,相对低信号的中央区域为纤维间质(白色箭头处);B: 棒棒糖征,病灶外周可见被压闭的肝静脉或门静脉(白色圆圈处);这个组合看起来就像一个棒棒糖;C: 肝包膜回缩,近肝周的病变造成包膜退缩(黑色箭头处)。

2.5 预后影响因素

我们在患者诊断EHE后对患者进行随访调查(2个月~11年)。经过统计,在我院诊断的EHE患者1年、3年、5年生存率分别为80.00%、68.57%、62.86%(图3)。

本研究根据患者起病时有无临床表现对患者进行分组,无症状患者1年、3年、5年生存率分别为92.31%、84.62%、76.92%,有症状患者1年、3年、5年生存率分别为68.18%、59.09%、54.55%。临床表现的有无与患者的总生存无关($P=0.252$)(图4)。在根据性别进行分组时,女性患者1年、3年、5年生存率分别为85.71%、76.19%、71.43%,男性患者1年、3年、5年生存率分别为64.29%、57.14%、50.00%。性别与患者的总生存无关($P=0.213$)(图4)。

26例患者的病理学标本中提取到了Ki-67指数,将其分为 $\geq 10\%$ 和 $< 10\%$ 两组,Ki67指数 $< 10\%$ 患者1年、3年、5年生存率分别为100.00%、100.00%、86.71%,

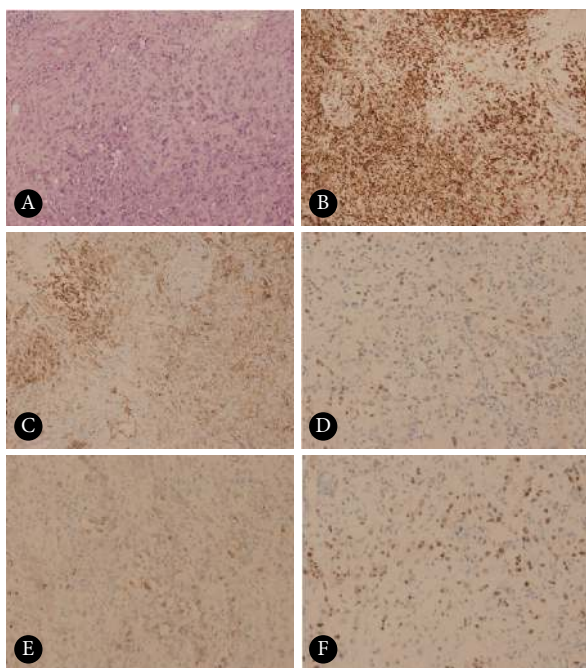


图 2 EHE的HE染色和免疫组化染色。×200

A: HE染色; B~F: 免疫组化染色; B: CD31阳性; C: CD34阳性; D: ERG染色阳性; E: 8因子染色阳性; F: CAMTA1阳性。

Ki67指数 $\geq 10\%$ 患者1年、3年、5年生存率分别为66.67%、50.00%、50.00%。结果表明Ki-67 $\geq 10\%$ 的患者比Ki-

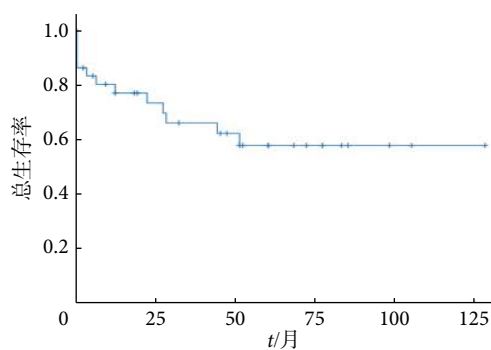


图 3 35例EHE患者的总生存

67 $< 10\%$ 的患者的总生存更差, 差异有统计学意义($P=0.016$, 图4)。

采用多因素COX比例风险逐步回归模型纳入了包括发病年龄(1= ≥ 55 岁, 0= < 55 岁)、性别(1=男, 0=女)、病变部位(1=累及多器官, 0=累及单器官)、症状(1=有症状, 0=无症状)和Ki-67指数(1= $\geq 10\%$, 0= $< 10\%$)在内的因素, 采用向后步进(似然比)方式, 研究以上因素对疾病预后的影响。最终结果显示Ki-67是影响预后的独立因素, $P=0.034$, 相对危险度HR为5.81(95%置信区间1.14~29.55)。

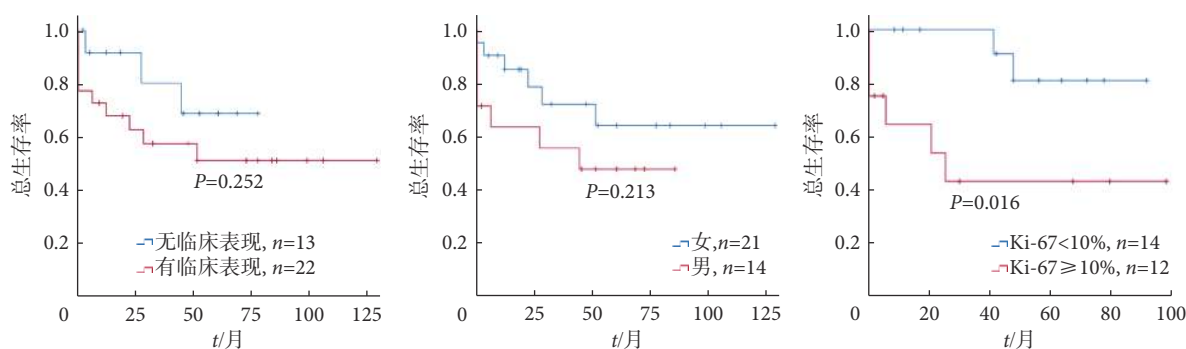


图 4 不同因素分组的总生存

3 讨论

在本研究中, 我们收集了35例我院近十年来经病理证实的EHE患者的资料, 描述了该病相关临床特征, 分析了多种因素对预后的影响。早在1975年, DAIL和LIEBOW就提出了血管内硬化性细支气管肺泡瘤的概念^[6]。后于1982年, WEISS和ENZINGER提出了EHE的说法, 表明其恶性程度介于血管瘤和血管肉瘤之间^[7]。EHE起源于血管内皮细胞或内皮前细胞, 好发于软组织 and 全身多种器官。

目前EHE的病因尚不清楚。2013年WHO发表的肉

瘤分型认为EHE分为两种, 一种是常见的经典的基因t(1; 3)(p36.3; q25)易位形成了WWTR1-CAMTA1融合基因, 另一种是不常见的YAP1-TFE3融合基因的形成^[1-2, 4, 8-9]。本研究结果显示, CAMTA1阳性率为66.6%(8/12), TFE3阳性率为18.2%(2/11)。因此, EHE的病理诊断时需综合考虑CD31、CD34、因子8、ERG、TFE3基因断裂、CAMTA1融合基因、Ki-67指数等^[2]。在CT、MRI等影像学检查上, 病灶多表现为“靶征”或“棒棒糖征”, 位于包膜边缘的病灶多存在肝包膜回缩征^[10-11], 对诊断有一定意义。

既往的研究报道, 多种因素都可影响疾病预后, 如多脏器受累、疾病进展、55岁以上、男性患者、有明显血管

侵犯症状(如咯血、贫血)、胸膜受累伴胸腔积液、Ki-67大于10%等^[12-13]。据报道,EHE无特异性的临床表现,所有临床表现都与肿瘤受累部位相关,有临床表现的患者预后较无临床表现的患者差。在本组病例中,有22例患者有相应的临床表现,包括咳嗽、胸痛、背痛、腹痛等。虽然统计分析显示临床表现的有无与患者的总生存无关,但是从生存曲线上可以看到,有临床表现的患者趋势差于无临床表现的患者。这个趋势与SHIBA等的研究相似,他们的研究表明有无临床表现对EHE的预后影响有统计学意义^[14]。这可能是由于本研究的样本量较小,还需要更大的样本量来分析有无临床表现和生存预后之间的关系。

血管肉瘤起源于血管内皮细胞,与EHE相似,既往研究已经证实Ki-67 $\geq$ 10%是不良预后的预测因素^[15]。所以本研究比较分析了Ki-67 $\geq$ 10%和Ki-67<10%对于EHE生存的影响,结果表明该差异有统计学意义,Ki-67 $\geq$ 10%的EHE患者预后更差。但是在35例患者中我们只获得了26个具有Ki-67指数的样本,因此Ki-67对于预后的影响还需进一步的研究探讨。

在治疗上,有手术指征的患者行手术完全切除是最好的治疗策略。对于肺EHE,单侧单发或多发结节均可采取手术治疗。在不能手术切除时,可考虑肺移植,需评估患者是否存在血管侵犯和胸腔积液^[16]。此外,肝移植在没有肝外转移的、不能行手术完整切除的肝EHE中是有适应症的^[17]。我们观察到一位女性患者,她在34岁时诊断为多发性肝EHE,就诊时存在上腹疼痛,2013年12月于我院行第一次肝移植。在64个月后,规律复查监测到肿瘤复发,接受了第二次肝移植。术后定期随访至今,第二次术后陆续服用了西罗莫司和伊维莫司抑制免疫排斥反应。这些免疫抑制剂是mTOR抑制剂,研究证实其本身可以抑制肿瘤细胞生长^[18]。另外有研究报道了mTOR抑制剂伊维莫司联合西罗莫司在肝移植术后使用,不仅可以抑制免疫应答,而且可以有效预防肝移植术后肿瘤复发,提高生存率^[19-22]。本病例说明对于局限在肝内的EHE,肝移植复发后再次肝移植仍是一种可行且有效的治疗策略^[18,23-25]。另一方面,由于EHE恶性程度较低,有研究报道部分患者EHE会自发性消退,因此对于无症状的弥漫性病变患者也可采取随访观察^[26]。

综上所述,EHE恶性程度较低,好发于女性,多发于肝、肺,5年生存率约为62.86%。病理检测Ki-67 $\geq$ 10%的EHE患者预后较差。但本研究纳入样本偏小,特别是研究Ki-67时仅有26例样本,所得的预后因素的结论可靠性受到一定限制,请读者谨慎解读。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] ANTONESCU C. Malignant vascular tumors—An update. *Mod Pathol*, 2014, 27(Suppl 1): S30–S38.
- [2] SARDARO A, BARDOSCIA L, PETRUZZELLI M F, *et al*. Epithelioid hemangioendothelioma: An overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev*, 2014, 8(2): 259.
- [3] WEISS S W, ISHAK K G, DAIL D H, *et al*. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol*, 1986, 3(4): 259–287.
- [4] DOYLE L A. Sarcoma classification: An update based on the 2013 World Health Organization classification of tumors of soft tissue and bone. *Cancer*, 2014, 120(12): 1763–1774.
- [5] LAU K, MASSAD M, POLLAK C, *et al*. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement: Insights from an internet registry in the study of a rare cancer. *Chest*, 2011, 140(5): 1312–1318.
- [6] DAIL D, LIEBOW A. Intravascular bronchioalveolar tumour. *Am J Pathol*, 1975, 78: 6–7.
- [7] WEISS S W, ENZINGER F M. Epithelioid hemangioendothelioma: A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*, 1982, 50(5): 970–981.
- [8] TANAS M R, SBONER A, OLIVEIRA A M, *et al*. Identification of a disease-defining gene fusion in epithelioid hemangioendothelioma. *Sci Transl Med*, 2011, 3(98): 98ra82.
- [9] ANTONESCU C R, LE LOARER F, MOSQUERA J M, *et al*. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(8): 775–784.
- [10] MAMONE G, MIRAGLIA R. The “Target sign” and the “Lollipop sign” in hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(4): 1617–1620.
- [11] DONG A, DONG H, WANG Y, *et al*. MRI and FDG PET/CT findings of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(2): e66–e73[2020-08-17]. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318266ceca>.
- [12] WOO J H, KIM T J, LEE K S, *et al*. Epithelioid hemangioendothelioma in the thorax: Clinicopathologic, CT, PET, and prognostic features. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4348[2020-08-17]. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004348>.
- [13] AMIN R M, HIROSHIMA K, KOKUBO T, *et al*. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. Review of the literature and a case report. *Respirology*, 2006, 11(6): 818–825.
- [14] SHIBA S, IMAOKA H, SHIOJI K, *et al*. Clinical characteristics of Japanese patients with epithelioid hemangioendothelioma: A multicenter

- retrospective study. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 993.
- [15] MEIS-KINDBLOM J M, KINDBLÖM L G. Angiosarcoma of soft tissue: A study of 80 cases. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(6): 683–697.
- [16] BAGAN P, HASSAN M, LE PIMPEC BARTHES F, *et al.* Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A review of the literature. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(6): 2010–2013.
- [17] REMISZEWSKI P, SZCZERBA E, KALINOWSKI P, *et al.* Epithelioid hemangioendothelioma of the liver as a rare indication for liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11333–11339.
- [18] MOSSMANN D, PARK S, HALL M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744–757.
- [19] STACCHIOTTI S, PROVENZANO S, DAGRADA G, *et al.* Sirolimus in advanced epithelioid hemangioendothelioma: A retrospective case-series analysis from the italian rare cancer network database. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9): 2735–2744.
- [20] VIVARELLI M, DAZZI A, ZANELLO M, *et al.* Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*, 2010, 89(2): 227–231.
- [21] TOSO C, MERANI S, BIGAM D L, *et al.* Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1237–1243.
- [22] LIANG W, WANG D, LING X, *et al.* Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl*, 2012, 18(1): 62–69.
- [23] GROTTZ T E, NAGORNEY D, DONOHUE J, *et al.* Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: Is transplantation the only treatment option? *HPB (Oxford)*, 2010, 12(8): 546–553.
- [24] KONSTANTINIDIS I T, NOTA C, JUTRIC Z, *et al.* Primary liver sarcomas in the modern era: Resection or transplantation? *J Surg Oncol*, 2018, 117(5): 886–891.
- [25] AGRAWAL N, PARAJULI S, ZHAO P, *et al.* Liver transplantation in the management of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A single-center experience and review of the literature. *Transplant Proc*, 2011, 43(7): 2647–2650.
- [26] KITAICHI M, NAGAI S, NISHIMURA K, *et al.* Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J*, 1998, 12(1): 89–96.

(2020 – 09 – 15收稿, 2021 – 06 – 18修回)

编辑 吕 熙