论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201504079

肺上皮样血管内皮瘤6例临床分析并文献复习

罗 虎[1],邓才霞[1],段江洁[2],郑八花[1],黄 英[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:呼吸科[1],全军病理学研究所[2])

[摘要] **目的** 总结类似肺癌转移的多发性上皮样血管内皮瘤的诊断与治疗经验。**方法** 回顾性分析2007-2014年我院确诊的6例多发性上皮样血管内皮瘤患者的临床资料并复习文献。**结果** 6例肺上皮样血管内皮瘤患者的临床表现缺乏特异性,1例行手术治疗,2例以顺铂为基础化疗,1例口服依托泊苷化疗,2例放弃治疗。随访提示患者总体预后良好。**结论** 病理活检是诊断肺上皮样血管内皮瘤的主要手段,治疗方法目前主要采用以外科和化疗为主的综合治疗。

[关键词] 上皮样血管内皮瘤;肺肿瘤;转移
[中图法分类号] R181.23;R732.2;R734.2 [文献标志码] A

Report of 6 cases of pulmonary epithelioid hemangioend-othelioma and literature review

Luo Hu[1], Deng Caixia[1], Duan Jiangjie[2], Zheng Bahua[1], Huang Ying[1]([1]Department of Respiratory Diseases, [2]Institute of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To summarize the experiences in the diagnosis and treatment of multiple epithelioid hemangioendothelioma (EHE), which is similar to lung cancer metastasis. **Methods** The clinical and pathological characteristics of 6 cases of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) were retrospectively analyzed, and the related articles were reviewed. **Results** Because of lacking of specific clinical manifestations, 6 cases of PEH were initially misdiagnosed as lung cancer, in which 1 case received surgery, 2 cases received cisplatin-based chemotherapy, 1 case was treated by oral administration of etoposide, and 2 cases gave up. The follow-up suggested that the patients had good prognosis overall. **Conclusion** PEH is easily misdiagnosed as lung cancer, and correct diagnosis and differential diagnosis about PEH require combination of imaging studies, histological observation, immunohistochemical analysis of specimens, and other methods. Combined therapy of surgery and chemotherapy is the main treatment manner, but the efficacy needs to be confirmed with more evidence-based clinical studies.

[**Key words**] epithelioid hemangioendothelioma; lung cancer; metastasis

Corresponding author: Huang Ying, E-mail: hga_83@sina.com

上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioend-othelioma,EHE)是一种少见的可发生于全身各处软组织、脏器等的血管源性低度恶性肿瘤。肺上皮样血管内皮瘤(pulmonary epithelioid hemangioend-othelioma,PEH)是罕见的原发于肺的低度恶性肿瘤,在美国每年的发病率不超过300例,大约占所有血管源性肿瘤的1%[1];我国偶有散发病例报道。由于缺乏特异的临床表现及病理特征,临床上极易误诊[2],多部位发生时尤其易误诊为多发性转移瘤。有学者统计发现,PHE的初次诊断正确率仅为25%。现回顾性分析2007-2014年我院诊断的PHE病例资料,结合文献,进一步探讨PHE的临床特征、治疗及预后,以期提高对该病的认识和重视,降低漏诊及误诊率,进而提高该病的诊疗水平。

[通信作者] 黄 英,E-mail:hga_83@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151016.1043.003.html(2015-10-16)

表1 6例诊断为肺上皮样血管内皮瘤患者的临床资料

病例	性别	年龄(岁)	诊断时间	发病部位	症状	病程(月)	治疗方案	末次随访
病例1	女	30	2012.05	肺、盆腔	干咳	6	顺铂化疗	存活
病例2	女	48	2014.10	肺、胸膜、骨	咳嗽、咳痰、活动后气促	9	口服依托泊苷	存活
病例3	女	59	2013.04	肺、肝	干咳	5	放弃	存活
病例4	女	45	2010.07	肺、肝、骨	骨痛	1	顺铂化疗	存活
病例5	女	59	2007.08	肺	体检发现	-	手术	存活
病例6	男	58	2009.02	肺、肝、胸膜	咳嗽、咳痰、活动后气促	14	放弃	去世[a]

a：患者自发病到去世约27个月

1 资料与方法

收集2007－2014年我院确诊的6例PEH患者，其首要诊断均考虑肺癌或肺转移癌。患者年龄30～59岁，平均49.8岁。其中男性1例，女性5例。6例患者均经纤维支气管镜或CT引导下穿刺活检获得病理诊断，并通过复诊及电话随访，随访时间为6个月至8年，末次随访时间为2015年2月。6例患者的基本资料、主要临床表现、治疗方案及随诊情况见表1。

2 结果

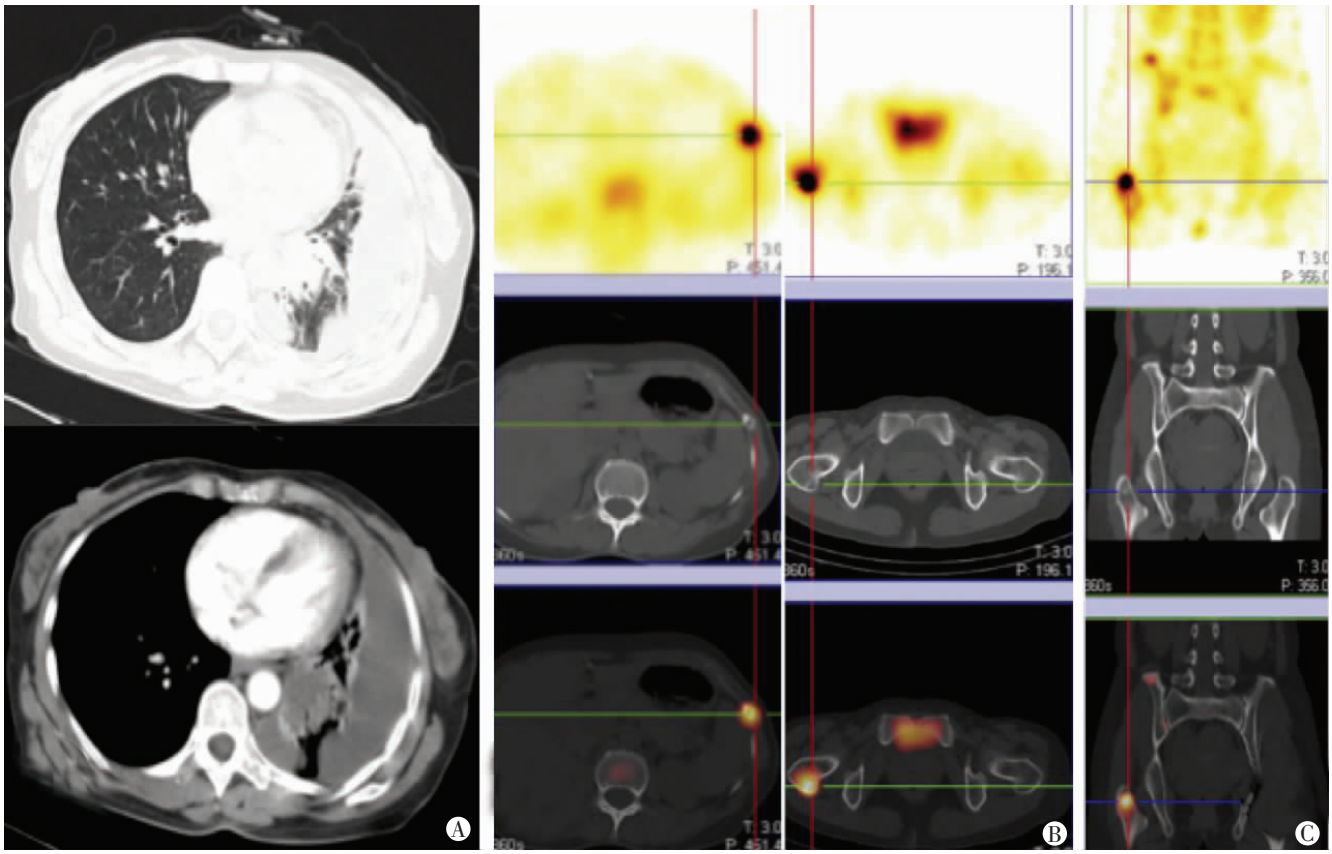
2.1 一般情况

6例PEH患者均为中青年，且女性居多。其中4例无明显临床症状，多是间断干咳，不易引起重视。2例累及胸膜的患者出现胸腔积液后，伴随有活动后气促；其中1例患者累及肋骨，以骨痛为首发症状。除1例体检发现外，患者病程平均为7(1～14)个月(表1)。胸部CT影像学提示：3例患者表现为双肺内多发大小不等结节影，结节边缘光整，直径均<1 cm；1例表现为左肺门占位性病变并左下肺不张，左侧胸腔积液；1例表现为单个肺部结节，直径约2 cm，边缘光整；1例表现为双肺散在团块影及斑片影，直径为2～4 cm，伴有双侧胸腔积液。6例患者中，2例结节中可见散在钙化灶，3例伴有纵膈淋巴结增多或增大。免疫组化结果提示：6例患者血管内皮相关标志CK、Vim、CD34、CD31、Ⅷ均为阳性，Ki67阳性率普遍偏低，提示恶性程度较低。随访提示患者预后较好，除1例患者去世(发病后约27个月去世)外，其余5例均存活。

2.2 典型病例

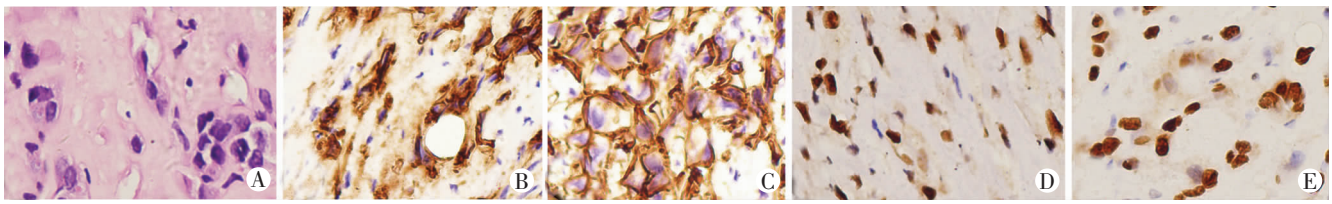
病例2，女性，48岁，因“间断咳嗽、咳痰9个月，加重伴左侧胸痛、活动后气促2个月”于2014年10月入院。患者于2014年1月因受凉后开始出现阵发性咳嗽、咳少量白色黏痰，未予重视。2014年7月以来咳嗽、咳痰加重，咳嗽时伴左侧胸痛，有活动后气促。2014年9月外院就诊，B超示：左侧胸腔积液。胸水检查：见较多间皮细胞及淋巴细胞。胸部CT提示左下肺包块，左侧胸腔积液。支气管镜活检病理提示成团异型小细胞，诊断为左肺癌伴胸膜转移。为求进一步明确治疗，我科门诊以“左肺癌伴胸膜转移”收入院。患者既往史、个人史、家族史无特殊。

入院后相关实验室检查：血、尿、便三大常规，肝肾功，心肌酶谱等未见明显异常；结核相关检查及多肿瘤标志物均阴性。胸部CT检查(图1A)提示：左肺门占位。左侧胸腔积液，左下肺不张。纵隔淋巴结增多。肝胆胰脾、肾上腺超声、头颅MRI等未见明显占位。SPECT/CT融合显像：左第9前肋(图1B)及右股骨近端(图1C)代谢异常活跃伴骨质破坏，考虑骨转移瘤。诊断为“左下肺癌伴多发转移癌(左胸膜、左第9肋骨、右股骨)”。行2次胸腔穿刺术及胸膜活检术，胸水常规检查结果提示渗出液，生化检查提示乳酸脱氢酶轻度升高。胸膜活检病理提示组织慢性炎。进一步对左下肺病灶行CT引导下经皮肺穿刺活检术，病理检查结果提示：慢性炎伴广泛坏死。为进一步明确诊断，对右股骨异常活跃部位(图1C)行CT引导下骨穿刺活检术。免疫组化染色：CK(－)，TTF1(－)，CK7(－)，Ki67<10%，CgA(－)，EMA(－)，Syn(－)；血管内皮标记(图2)：CD31(＋)，CD34(＋)，Fli-1(＋)，ERg(＋)。结合临床、影像学表现，诊断为(多发性)上皮样血管内皮瘤(低度恶性)。患者选择了口服依托泊苷化疗，目前仍在随访之中。



A：胸部CT表现　左肺结节影，左侧包裹性胸腔积液；B、C：SPECT/CT融合显像，左第9前肋（图1B）及右股骨近端（图1C）代谢异常活跃伴骨质破坏，考虑骨转移瘤

图1　多发性肺上皮样血管内皮瘤典型病例（病例2）胸部影像学及骨扫描图像



A：HE染色　可见瘤细胞呈巢团状、条索样分布，细胞中可见空泡；B：CD31免疫组化（+）；C：CD34免疫组化（+）；D：Fli-1免疫组化（+）；E：ERg免疫组化（+）

图2　多发性肺上皮样血管内皮瘤典型病例（病例2）病理学表现　（×400）

3　讨论

1975年，Dail等[3]首次报道了PEH病例。此后，又陆续证实在肝、骨、脑等部位也有血管内皮瘤的存在。1982年，Weiss等[4]证实该病变起源于血管内皮细胞，并第一次提出EHE的命名。目前普遍认为：EHE是一种交界性并有恶性倾向的肿瘤，临床生物学行为介于血管瘤和普通型血管肉瘤之间。2002年，WHO软组织和骨肿瘤病理学和遗传学分类将其归为恶性血管肿瘤。2004年，WHO新版软组织肿瘤的分类中被定为低度恶性肿瘤。

3.1　临床表现

目前，EHE患者病因学尚不清楚，可能与口服避孕药物、雌激素水平异常有关。EHE常累及软组织、骨、肺、肝等器官，大约50%的EHE表现为多器官发生[5]，以肝、肺同时受累较为多见[6]。该肿瘤见于除小儿外的所有年龄组，发生于骨或软组织时，男女发病无性别差别，而发生于肝、肺器官则女性发病明显高于男性，比例约为1∶4[7]，与本研究基本一致。多数患者可以无明显临床症状。常见症状是咳嗽、胸痛、呼吸困难，其他症状如胸腔积液、咯血、发热等，缺乏特异性症状，累及肋骨等部位时可有患处疼痛，累及胸膜产生胸

腔积液后可有呼吸困难。男性患者出现临床症状较女性多见。实验室检查无特异性检测指标。

3.2 影像学特征

PEH患者胸部CT常表现为双肺内大小不等的多发小结节影,沿肺小血管或小支气管周围生长。结节直径多<1 cm,边缘大多光整[8]。部分结节中央为凝固性坏死物质,可引起钙盐沉着并形成影像学可见的钙化灶,坏死物质排出后可出现空洞[9]。PEH可引起局灶性肺出血,故可见多发斑片影,是PEH影像学特征之一[10]。侵及肋骨时可发现局部骨质破坏改变,局部膨胀,密度减低,内有分隔,可有病理性骨折。在影像学上,PEH在诊断时需要与肺癌、肺结核、结节病、肺淋巴管肌瘤病、各种肉芽肿性疾病相鉴别,如果多部位同时出现,需特别注意与转移癌相互鉴别[11]。

3.3 病理学特征

从组织学上看,PHE细胞具有上皮样细胞形态,圆形或不规则的短梭形,细胞内可见单个或多个空泡,这种单细胞原始空腔结构是血管内皮细胞的特征。瘤细胞常排列成大小不一的巢团状、条索样结构,呈树枝状生长。肿瘤组织中可见坏死、钙化及炎性细胞浸润。沈湘萍等[12]报道部分PEH患者肺泡腔内见大量含铁血黄素沉着。免疫组化检测结果显示:PHE细胞表达CD31、CD34、Ⅷ因子、Vimentin、CK等血管内皮细胞标志,如CD34阳性率高达100%,Ⅷ因子阳性率达97.5%[13],需要与硬化性血管瘤、上皮样血管肉瘤、上皮样肉瘤等相互鉴别。早期有研究还报道PEH中20%雌二醇受体表达阳性。

3.4 治疗及预后

PHE患者病程进展缓慢,可长期生存,少数可局部或远处转移,5年生存率约为60%。组织学出现瘤细胞明显异型、显著的梭形细胞成分、病理学核分裂≥2/10HPF则提示预后不良。有学者从PEH患者的临床表现、影像学特征和预后进行统计分析,得出以下结论[14]:①有肺部结节但无症状的患者预后较好,中位生存时间可达180个月;②体质量减轻、贫血、胸腔积液均是PEH患者预后不良的预测因素。有血管内皮细胞增殖症状的患者(肺泡内出血等)预后较差;血性胸腔积液是提示血管侵袭和预后不良最重要的临床证据。另外,Amin等[15]则认为:男性、有咳嗽咯血胸痛等症状的患者、肺多发结节、胸膜渗出、多部位发生及淋巴结转移是提示肺EHE预后不良的重要危险因素,有症状患者、胸膜渗出是独立的生存率预测因子。但也有人认为肿瘤的转移或多部位发生并不影响患者预后。

目前尚无针对PEH的特殊治疗方法,对于单侧肺单发、多发但病灶较少的PEH患者,手术是首选的治疗方法。对多发无法手术切除者,可选择环磷酰胺、吉西他滨、卡铂等化疗药物治疗,但疗效并不十分确切。该病对放疗不敏感。另外,早期研究发现:激素治疗(如抗雌激素和孕激素)对表达雌激素或孕激素受体的PEH患者可能有效[16]。近年来,也有学者陆续报道了IFN-2α[17]、IFN-α[18]、沙利度胺[19]、贝伐单抗[20]等都可能在PEH的治疗中发挥一定作用,但多是个案报道或小样本临床研究,尚需更多的临床研究证实。由于PEH发病率低,呈散发分布,化疗方案对该病治疗的有效性和安全性尚缺乏足够的循证医学支持,需根据患者具体情况选择个体化治疗方案[21]。目前,随着该病越来越受到重视,国外已开始着眼于PEH的国际多中心临床研究,相信会有更多、更好的药物或治疗方案面世,服务于临床,服务于患者。

参考文献:

[1] Geramizadeh B, Ziyaian B, Dehghani M, *et al*. Prolonged hemoptysis caused by primary pulmonary epithelioid hemangioendothelioma; a case report and review of the literature [J]. Iran J Med Sci, 2014, 39(2 Suppl): 223-227.

[2] Kim M, Chang J, Choi H, *et al*. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma misdiagnosed as a benign nodule [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 107.

[3] Dail D, Liebow A. Intravascular bronchioloalveolar tumor [J]. Am J Pathol, 1975, 78(1): 6-7.

[4] Weiss S W, Enzinger F M. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaker for a carcinoma [J]. Cancer, 1982, 50(5): 970-981.

[5] Celikel C, Yumuk PF, Basaran G, *et al*. Epithelioid hemangioendothelioma with multiple organ involvement [J]. APMIS, 2007, 115(7): 881-888.

[6] Zhao X Y, Rakhda M I, Habib S, *et al*. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A comparison of Western and Chinese methods with respect to diagnosis, treatment and outcome [J]. Oncol Lett, 2014, 7(4): 977-983.

[7] Mendlick M R, Nelson M, Pickering D, *et al*. Translocation t(1;3)(p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma [J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(5): 684-687.

[8] Cronin P, Arenberg D. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: an unusual case and a review of the literature [J]. Chest, 2004, 125(2): 789-793.

[9] Jang K Y, Jin G Y, Lee Y C, *et al*. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a tumor presented as a single cavitary mass[J]. J Korean Med Sci, 2003, 18(4): 599 - 602.

[10] Engelke C, Schaefer-Prokop C, Schirg E, *et al*. High-resolution CT and CT angiography of peripheral pulmonary vascular disorders[J]. Radiographics, 2002, 22(4): 739 - 764.

[11] 陶梅梅, 周云芝, 王洪武. 肺上皮样血管内皮细胞瘤研究进展[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(30): 2157 - 2159.

[12] 沈湘萍, 张小伟, 许拯国. 肺上皮样血管内皮瘤的临床病理分析: 附6例报告[J]. 现代实用医学, 2014, 26(8): 1004 - 1005.

[13] Mentzel T, Beham A, Calonje E, *et al*. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissue: clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases [J]. Am J Sudy Pathol, 1997, 21(4): 363 - 374.

[14] Bagan P, Hassan M, Le-Pimpec-Barthes F, *et al*. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82(6): 2010 - 2013.

[15] 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[J]. Respirology, 2006, 11(6): 818 - 825.

[16] Singhal S, Jain S, Singla M, *et al*. Multifocal epitheloid hemangioendothelioma of liver after long-term oral contraceptive use: a case report and discussion of management difficulties encountered[J]. J Gastrointest Cancer, 2009, 40(1/2): 59 - 63.

[17] Roudier-Pujol C, Enjolras O, Lacronique J, *et al*. Multifocal epithelioid hemangioendothelioma with partial remission after interferon alpha-2a treatment[J]. Ann Dermatol Venereol, 1994, 121(12): 898 - 904.

[18] Demir L, Can A, Oztop R, *et al*. Malignant epithelioid hemangioendothelioma progressing after chemotherapy and Interferon treatment: a case presentation and a brief review of the literature[J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(1): 125 - 127.

[19] Salech F, Valderrama S, Nervi B, *et al*. Thalidomide for the treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a case report with a long term follow-up[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(1): 99 - 102.

[20] Stacher E, Gruber-Mosenbacher U, Halbwedl I, *et al*. The VEGF-system in primary pulmonary angiosarcomas and haemangioendotheliomas: new potential therapeutic targets? [J]. Lung Cancer, 2009, 65(1): 49 - 55.

[21] Kpodonu J, Tshibaka C, Massad M G. The importance of clinical registries for pulmonary epithelioid hemangioendothelioma[J]. Chest, 2005, 127(5): 1870 - 1871.

(**收稿**:2015-04-14;**修回**:2015-05-30)

(编辑 邓强庭)