

1 例恶性血管周上皮样细胞瘤的治疗分析

王晋¹, 向森¹, 任素蓉¹, 黎雪梅¹, 杨丽娟¹, 颜辉², 李雪松¹

(绵阳市中心医院, 1. 肿瘤科; 2. 医务科, 四川 绵阳 621000)

【关键词】恶性血管周上皮样细胞瘤; 盆腔肿瘤; 随访

【中图分类号】R730.4 【文献标志码】B

恶性血管周上皮样细胞瘤(Pecoma)被世界卫生组织认可为一种极为罕见的间充质肿瘤, 最常见位于内脏(胃肠道、子宫)、腹膜后和腹壁、盆腔等部位, 女性好发, 男女比为1:7^[1]。

1 病历资料

本研究患者为老年女性, 61岁, 因腹胀10⁺ d于绵阳市三台县中医院行腹盆腔超声提示: 盆腔多发占位, 本院盆腔增强核磁共振提示(2019年3月9日): 盆腔左侧见类圆形肿块影, 大小约8.6 cm × 7.7 cm, T1WI呈等信号为主, 其内见小片结状稍高信号, T2WI成不均匀稍高信号, DWI呈明显高信号, 增强扫描呈不均匀强化, 子宫受压向右侧推移, 前盆壁、双侧髂血管旁、左侧闭孔区见多发结节状、团块状类似信号及强化影, 最大者位于左侧髂血管旁, 大小10.6 cm × 4.8 cm。双侧卵巢显示不清, 盆腔少量积液, 骶1椎管右侧旁见一个约1.6 cm × 1.4 cm结节, T2WI呈高信号, 增强明显强化。肿瘤指标提示: CA125, 362 U/mL, 其余肿瘤指标均正常。完善相关检查, 其它部位未见肿瘤。

2019年3月12日患者在本院妇产科全麻下行盆腔手术, 术中见子宫腔前方、膀胱左侧壁一5 cm × 6 cm大小包块, 紧邻该包块后下方可见一11 cm × 12 cm大小包块, 左侧闭孔窝内可见一11 cm × 6 cm大小包块; 膀胱壁与包块紧邻, 无界限, 剥除包块后, 膀胱左侧壁缺失约4 cm 膀胱内壁光滑; 部分结肠粘连于闭孔窝包块, 并与子宫形成粘连, 术中挖除盆腔内包块, 行膀胱修补术及左侧输尿管支架植入术。术后病检结果提示: 盆腔肿瘤为恶性肿瘤伴片状坏死, 灶区查见疑似淋巴结结构, 可疑肿瘤伴淋巴结转移; 膀胱前间隙包块为恶性肿瘤, 建议免疫组化染色鉴别。免疫组化结果提示: 膀胱前间隙包块为恶性Pecoma瘤, 查见脉管内瘤栓。免疫组化结果: PLAP(-), CD117(-), CD30(-), LCA(-), EMA(-), CD56(+), cgA(-), sY(-), P-cK, s100(-), Hmb45(+), MelaNA(+), Desmin(-), myoD1(浆+, 灶性), Myogenin(-), c34(血管+), Ki-67(+约5% - 10%), 支持上述诊断结果。见图1-图3。

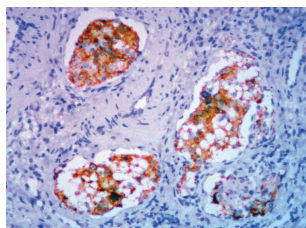


图1 脉管内瘤栓 HMB45(+)(×100)

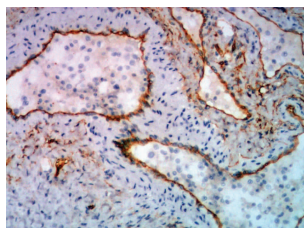


图2 CD34(血管+, 腔内见瘤栓)(×100)

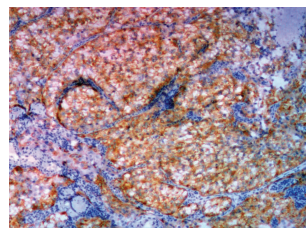


图3 MelanA(+)(×40)

2019年4月22日患者入本科室, 复查盆腔增强核磁(2019年4月23日)提示: 盆腔少量积液, 左侧盆壁闭孔区及膀胱前方见类圆形结节状异常信号, 大者位于左侧盆壁, 大小约2.6 cm × 2.2 cm, T1WI呈等信号, T2WI呈稍高信号, DWI呈明显高信号, 增强扫描呈不均匀强化; 双侧附件区见结节样

液性信号影, 右侧较大者约2.4 cm × 1.8 cm, 增强后强化不确切。盆腔少量积液, 骶1椎管右侧旁见一大约1.6 cm × 1.4 cm结节, T2WI呈高信号, 增强明显强化。查肿瘤指标提示: CA125, 136 U/mL仍高, 但较术前有降低, 其余肿瘤指标正常。做NGS大Panel检查提示: PDL-1, 70%高表达, 请北京

肿瘤医院软组织肿瘤科远程会诊,建议免疫治疗。2019年5月28日至2019年11月28日共行8周期特瑞普利单抗240 mg静滴,每3周免疫治疗1次。第5次免疫治疗前(2019年8月21日)患者复查盆腔核磁提示:左侧盆壁闭孔区及膀胱前方见类圆形结节状异常信号,大者位于左侧盆壁,大小约1.3 cm × 1.1 cm;T1WI呈等信号,T2压脂呈稍高信号,DWI呈高信号,增强扫描呈不均匀强化;双侧附件区见结节样液性信号影,右侧较大者约1.1 cm × 0.8 cm,高信号,增强明显强化。第3周期治疗前(2019年7月8日)复查肿瘤指标提示CA125,48.6 U/mL略高,第4~8周期治疗前复查CA125均正常。按RECIST疗效评价部分缓解(PR),见图4。第5周期治疗后患者出现腰部疱疹,双手背皮肤色素减退,经我院皮肤科诊治,考虑腰部带状疱疹、白癜风,故暂时中断治疗,给予对症治疗,患者带状疱疹好转后给予第6周起治疗,第5、6周期间隔35 d,目前仍在治疗中。

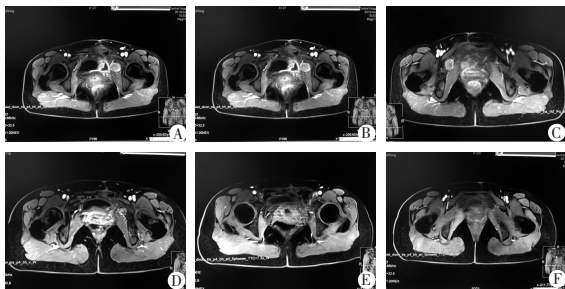


图4 患者腹腔MRI影像
A-C.治疗前;D-F.治疗后。

2 讨论

Pecoma肿瘤是一种极少见组织学和免疫表型上具有血管周上皮样细胞特征的间叶肿瘤,瘤细胞质透明或淡嗜伊红颗粒状,免疫组化检测表达黑色素瘤抗体HMB45、Melan-A(A103)及肌源性抗体SMA。包括肝、肾、肺和心脏等特殊部位的透明细胞肿瘤^[2]。最初其被认为是良性肿瘤,随着进一步的研究发现,Pecoma肿瘤患者会出现局部复发和远处转移,Folpe等教授发现其6个风险特点:(1)肿瘤 ≥ 5 cm;(2)浸润性生长;(3)高级别非透明细胞;(4)有丝分裂 $> 1/50$;(5)肿瘤坏死大小;(6)肿瘤血管浸润。

基于Pecoma肿瘤这6个风险特点,将其分为3个预后组:良性、不明确是否恶性、恶性^[1]。外科治疗是Pecoma肿瘤标准治疗,目前没有标准的辅助治疗方法,但放疗化疗治疗Pecoma的效果不佳^[2]。

近期一些研究^[2]发现,使用mTOR抑制剂治疗

恶性Pecoma肿瘤有一定效果,Pecoma肿瘤会持续激活mTOR通路,TSC1/TSC2肿瘤抑制复合物的缺失及病理性激活的mTORc1抑制剂是Pecoma治疗的合理机制靶标。虽然使用mTOR抑制剂治疗的病例很少,但结果令人鼓舞。2009年美国一项病例报告^[3]分析了使用mTOR抑制剂西罗莫司治疗3例转移性恶性Pecoma瘤患者的情况,在所有患者中均观察到肿瘤对西罗莫司的反应,2012年一项病例报告^[4]展示了一例mTOR抑制剂治疗的转移性腹膜后Pecoma,依维莫司获得显著的临床反应。2014年欧洲一项回顾性研究^[5]报告了10例接受西罗莫司或替西罗莫司治疗患者的结果。研究纳入了10例患者,其中9例接受西罗莫司,1例接受替西罗莫司。通过RECIST评估10例患者的反应:5/10达到部分缓解(PR)(50%),1/10达到稳定(SD)(10%)。在另外一些文献报道^[6-8]中,有一小部分病例手术后使用mTOR抑制剂的应答率为50%~100%,对于一些开始不能手术的病例,先用mTOR抑制剂能使肿瘤缩小,然后有利于手术切除。

一些回顾性研究共分析了21例病例,显示了迄今报告病例的异质性(不同部位Pecoma肿瘤,使用mTOR抑制剂前使用化疗,接受新辅助治疗,未接受手术)(表1)。病例中完全缓解指病灶影像学完全消失,部分缓解指病灶缩小,进展指病情恶化。总结这些病例中反应率为76.9%(20/26),完全反应率30.8%(8/26),部分缓解率46.1%(12/26),病例报道中23.1%(6/26)显示进展^[9-11]。

表1 使用mTOR抑制剂治疗的病例和预后

文献	病例	完全反应	部分反应	进展
文献[2]	3	2	-	1
文献[8]	1	-	1	-
文献[10]	1	1	-	-
文献[5]	8	-	6	2
文献[11]	1	-	1	-
文献[4]	1	-	1	-
文献[9]	2	1	-	1
文献[6]	3	1	1	1

“-”表示无。

对于Pecoma肿瘤,病理诊断和免疫组化是诊断该病的金标准,不同部位的Pecoma瘤可共同表达黑色素细胞和肌肉免疫组化标记,但并不是所有的肿瘤都必须表达相同的标记。影像上看,Pecoma肿瘤没有特别之处,有些作者报道,通过18F-FDG-PET/CT可以来鉴别良恶性Pecoma肿瘤,恶性Pecoma肿瘤会呈现高FDG摄取,SUV值的最大范围3.2~72,

而大多数良性 Pecomoma 瘤则呈现低 FDG 摄取,甚至不摄取,SUV 最大值低于 2^[5]。

本专题报道中的这一例 Pecomoma 肿瘤病人为本科室收治的第一例 Pecomoma 肿瘤患者,肿瘤主要位于盆腔,手术未能切除全部肿瘤,由于没有治疗该病的经验,请北京肿瘤医院软组织肿瘤科远程会诊,建议做 NGS 大 Panel 检测,了解 PDL-1 表达状态,如果高表达则可以使用免疫抑制剂治疗,经检测,患者 PDL-1 表达为 70%,给予特瑞普利单抗 240 mg 静滴,每 3 周 1 次,第 5 周期免疫治疗前评价疗效 PR。患者目前治疗效果较好,但这仅仅是个案治疗经验,是否所有部位的 Pecomoma 肿瘤治疗都可以使用免疫治疗,还需大规模临床研究来证实。

参考文献

[1] Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinico-pathologic study of 26 cases and review of the literature [J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(12): 1558 - 1575.

[2] Starbuck KD, Drake RD, Budd GT, et al. Treatment of advanced malignancy uterine perivascular epithelioid cell tumor with mTOR inhibitors: single-institution experience and review of the literature [J]. Anticancer Res, 2016, 36(11): 6161 - 6164.

[3] Wang AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1

in tumors [J]. J Clin Oncol, 2009, 28(5): 835 - 840.

[4] GenNatas C, Michalaki V, Kairi PV, et al. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor [J]. World J Surg Oncol, 2012, 10(1): 181.

[5] Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M, et al. A retrospective study of patients with malignancy Pecomoma receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience [J]. Anti-cancer Res, 2014, 34(7): 3663 - 3668.

[6] Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with Sirolimus in malignancy perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(5): 835 - 840.

[7] Sun L, Sun X, Li Y, et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in patient with malignancy Pecomoma treated with mTOR inhibitor [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 1967 - 1970.

[8] Flechter E, Zohar Y, Guralnik L, et al. Long-lasting stable disease with mTOR inhibitor treatment in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor: a case report and literature review [J]. Oncol Lett, 2016, 12: 4739 - 4743.

[9] Italiano A, Delcambre C, Hostein I, et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignancy Pecomoma [J]. Ann Oncol, 2010, 21: 1135 - 1137.

[10] Bunch K, Sunde J. Fertility sparing treatment of a malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor: a case report [J]. Gynecol Oncol Case Rep, 2010, Doi: 10.1093/annonc/mdq044.

[11] Bergamo F, Maruzzo M, Basso U, et al. Neoadjuvant sirolimus for a large hepatic perivascular epithelioid cell tumor (Pecomoma) [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1): 46.

(收稿日期: 2020 - 06 - 08)

学术编辑: 刘露)

(上接第 1093 页)

[2] Clegg JB, Naughton MA, Weatherball DJ. Abnormal human haemoglobins. Separation and characterization of the alpha and beta chains by chromatography, and the determination of two new variants, hb Chesapeake and hb J (Bangkok) [J]. J Mol Biol, 1966, 19(1): 91 - 108.

[3] Iuchi I, Shimasaki S, Hidaka K, et al. Hemoglobin J Bangkok (beta 56[D7]Gly leads to Asp): a hemoglobin variant discovered by the hemoglobinopathy survey in Takamatsu district [J]. Hemoglobin, 1981, 5(2): 199 - 204.

[4] Zorai A, Moumni I, Mosbahi I, et al. Rare hemoglobin variants in Tunisian population [J]. Int J Lab Hematol, 2015, 37(2): 148 - 54.

[5] Panyasai S, Fucharoen G, Fucharoen S. Hemoglobin Variants in Northern Thailand: Prevalence, Heterogeneity and Molecular Characteristics [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(1): 37 - 43.

[6] 秦良谊. 我国 β 链异常血红蛋白发生率、基因频率和分布 [J]. 医学研究通讯, 2004, 33(1): 17 - 18.

[7] 李友琼, 黄慧嫔, 覃桂芳, 等. 血红蛋白 E 的表型与基因型分析 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(10): 861 - 864.

[8] 李友琼, 黄慧嫔, 阳文辉, 等. 广西地区血红蛋白 New York 的血液学和分子特征 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(8): 699.

[9] Huang H, Xu L, Chen M, et al. Molecular characterization of thalassemia and hemoglobinopathy in Southeastern China [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3493.

[10] 王妍, 林敏, 韩志君, 等. 江苏省无锡地区异常血红蛋白病的流行病学调查 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(2): 316 - 318.

[11] 赵颖, 商璇, 熊符, 等. 异常血红蛋白 (Hb J-Bangkok) 合并 β 地中海贫血的临床表型分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(2): 148 - 151.

[12] 卢义钦, 方暨岚, 刘俊凡, 等. 见于湖南的一例血红蛋白 JBangkok (曼谷) 及其一级结构分析 [J]. 生物化学与生物物理学报, 1983, 15(2): 151 - 156.

[13] 胡听听, 郭浩, 秦丹卿, 等. 异常血红蛋白 Hb J-Bangkok 的分子诊断及血液学特征分析 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38(3): 171 - 174.

[14] 徐湘明. 血红蛋白病的人群筛查和产前诊断 [J]. 海南医学, 2019, 30(S1): 47 - 55.

(收稿日期: 2020 - 03 - 24)

学术编辑: 母波)