

• 综述 •

## 肺上皮样血管内皮瘤的诊治进展\*

薛志红<sup>△</sup>综述,何朗 审校

611130 成都,成都市第五人民医院 肿瘤科

[摘要] 上皮样血管内皮瘤属于血管源性肿瘤,起源于血管内皮,可发生于身体多个部位,以肝脏、骨骼和肺为主。而原发于肺的上皮样血管内皮瘤(pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, P-EHE)是罕见的中低度恶性肿瘤,大多以散发病例报道为主,缺乏流行病学调查。因 P-EHE 发病率低、临床症状及影像学表现缺乏特异性,易误诊、漏诊,导致患者接受不适当治疗及预后不良。其诊断依据是基于独特的组织学、免疫组化及分子特征。因 P-EHE 较为少见,目前尚无标准有效治疗措施,手术适用于病灶较少的病例,放疗在骨转移病灶及病灶局控上显示较好疗效,抗血管生成的靶向治疗显示较好的应用前景。P-EHE 异质性较强,预后介于良性及高度恶性肿瘤之间。本文对该病的发病机制、诊断、临床特征、治疗及预后的研究进展进行综述。

[关键词] 上皮样血管内皮瘤;肺上皮样血管内皮瘤;发病机制;诊断;治疗;预后

[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.03.011

引文格式: Xue ZH, He L. Progress in diagnosis and treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(3): 262-268. [薛志红,何朗. 肺上皮样血管内皮瘤的诊治进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(3): 262-268.]

### Progress in Diagnosis and Treatment of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma

Xue Zhihong, He Lang

Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China

**Corresponding author:** Xue Zhihong, E-mail: xuexuehong@163.com

This study was supported by grants from Sichuan Medical Association (NO. Q16009).

[Abstract] Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a vascular neoplasm that develops from vascular endothelial cells. It may occur in many sites of the body, mainly in liver, bone and lung. However, primary pulmonary EHE (P-EHE) is a rare vascular tumor of low to intermediate grade malignancy which is reported mainly in sporadic cases. There is a lack of epidemiological investigation. Due to the low incidence of P-EHE, the lack of specificity of clinical and imaging tests, it is often misdiagnosed and miss diagnosed. So many patients do not receive appropriate treatments, resulting in poor prognosis in some cases. The diagnosis of P-EHE is made based on unique histological, immunohistochemical, and molecular characteristics. However, there is no standard treatment for P-EHE at present, because of the rarity of the disease. Surgery is suitable for patients with fewer lesions. Radiotherapy shows a good local control of bone metastasis and foci. Targeted anti-angiogenesis therapy has a good prospect to apply. P-EHE is highly heterogeneous, and its prognosis is intermediate. This article aims to review the research progress of pathogenesis, diagnosis, clinical characteristics, treatment and prognosis of P-EHE.

[Key words] Epithelioid hemangioendothelioma; Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment; Prognosis

上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)是一种属于间叶细胞来源的罕见血

管源性肿瘤,起源于血管内皮或前内皮细胞,具有上皮样组织细胞外观。最常发生于肝脏,占 21%,肝和肺同时受累占 18%,骨与肺单独受累分别占 14%与 12%<sup>[1]</sup>,也可发生于身体其他组织。而原发于肺的上皮样血管内皮瘤(pulmonary-EHE, P-EHE)是罕见的中低度恶性肿瘤,约占所有血管源性肿瘤的

[收稿日期] 2019-09-09 [修回日期] 2019-12-06

[基金项目] \*四川省医学科研青年创新课题(编号:Q16009)

[通讯作者] <sup>△</sup>薛志红, E-mail: xuexuehong@163.com

1%<sup>[2]</sup>,具有潜在转移性。Dail 和 Liebow 在 1975 年首次对 1 例 P-EHE 进行描述<sup>[3]</sup>,开始认为是支气管肺泡癌侵入邻近血管和小气道,当时被命名为“血管内细支气管肺泡瘤”,1982 年 Weiss 和 Enzinger<sup>[4]</sup>首次提出 EHE 的概念,用来描述骨和软组织血管瘤,认为其生物学特征介于血管瘤和血管肉瘤之间。曹焱等<sup>[5]</sup>利用微阵列比较基因组杂交(array-CGH)技术对 P-EHE 进行遗传学分析,发现 P-EHE 的 DNA 拷贝数改变以 DNA 扩增为主,但与肉瘤相比其扩增程度和范围均非常小,且很少有染色体片段缺失,这是 P-EHE 与肉瘤在恶性程度上存在差异的原因。2015 年 WHO 将 EHE 归为低到中度的恶性血管瘤<sup>[6]</sup>,中度 EHE 与低度 EHE 的区别在于坏死、有丝分裂活性增强以及核异型性增加<sup>[7]</sup>。

因 P-EHE 发病率低,临床及影像学表现缺乏特异性,容易误诊、漏诊,特别是有肿瘤病史的患者容易误诊为肺转移癌。迄今为止,国内外仅有散发病例报道,缺乏流行病学调查。本文对该病的发病机制、临床特征、治疗及预后进行综述,旨在提高广大医务工作者对 P-EHE 的认识。

## 1 发病机制

### 1.1 遗传学

EHE 是一种罕见的软组织肿瘤,发病机制目前未明确。在分子水平上,不同的血管生成刺激因子可引起内皮细胞增殖。单核细胞趋化蛋白-1 是 EHE 增殖所必须蛋白,并可通过刺激内皮细胞增殖而促进血管损伤。分子遗传学发现 EHE 存在常染色体易位:t(1;3)(p36.3;q25.1),这是 EHE 的特征<sup>[7-8]</sup>,易位涉及两个基因:WWTR1(3q25)及 CAMTA1(1p36)<sup>[9]</sup>。WWTR1 基因产物是含 PDZ 结合模序转录共激活因子(transcriptional co-activator with a PDZ-motif,TAZ),是 Hippo 通路(调控器官大小与组织内稳态的关键因子)的下游效应器,对其不适当的激活能促进多种肿瘤的发展与恶化<sup>[10-11]</sup>。TAZ 通常在早期胚胎发育、器官形成、器官大小和组织修复中起重要作用<sup>[11-12]</sup>。TAZ-CAMTA1 融合转录对通常阻止促进细胞生长的 Hippo 抑制信号不敏感,从而不断激活 TAZ 基因谱转录表达,在 EHE 中,这会导致肿瘤在多种器官和组织形成,常见的是肝、肺和骨<sup>[13-14]</sup>。约 90% EHE 存在 CAMTA1-WWTR1 基因融合(经典型 EHE),而剩下 10% 是 YAPI-TFE3 基因融合,即罕见易位:t(11;X)(q13;p11)形成,是在一个 EHE 亚群中发现且存在特定的年轻人群体

中<sup>[14-15]</sup>。存在 YAPI-TFE3 基因融合的病例具有明显的血管形成及大量的嗜酸性细胞质形成的独特形态学表现及 TFE3 阳性的免疫表型特征<sup>[14-16]</sup>。与 TFE3 阴性者相比,TFE3 阳性者有肿块更大,形态良好的血管增多,以及高级别核异型性及细胞增多的趋势<sup>[17]</sup>。

### 1.2 细菌感染

EHE 的发病机制的另一个假说,是慢性巴尔通体氏杆菌与 EHE 的发生发展有因果关系。这种细菌通过至少 3 种巴尔通体属杆菌(*B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*),具有在免疫力低下的个体中诱导血管内皮生长因子介导的血管增殖性疾病的能力,及独特的入侵和诱导持久红细胞内和内皮内感染的能力,上调促炎基因及有丝分裂导致细胞骨架重排和抑制内皮细胞凋亡,揭示这些细菌可能有助于免疫力低下患者血管肿瘤的发生发展<sup>[18]</sup>。

## 2 临床特点

P-EHE 好发于女性,男女比例约 1:3<sup>[19]</sup>。P-EHE 通常发生在中年患者,平均发病年龄 40 岁左右<sup>[20-21]</sup>。P-EHE 的诊断通常是偶然发现,近一半的患者无症状,通常在体检时因胸部影像学检查而发现<sup>[20, 22-26]</sup>。且 P-EHE 无特异的临床表现,患者常表现为呼吸困难、咳嗽、胸痛、咯血、消瘦及发热等,当胸膜受累时常伴胸腔积液<sup>[19, 25, 27-29]</sup>。通常男性 P-EHE 患者主观症状检出率(50%)高于女性(8%)<sup>[1, 20]</sup>。P-EHE 存在潜在转移能力,约 50.5% 的 P-EHE 会发生转移,局部转移胸膜为 20.4%,淋巴结为 10.8%,远处转移有肝脏、皮肤、骨骼、脾脏、肾脏、中枢神经系统等<sup>[20, 22, 26-28, 30-31]</sup>。值得注意的是多数肺内多发病灶是多中心起源,而不是转移灶<sup>[32]</sup>。尽管 P-EHE 能产生局部和远处转移,但其发生率远低于传统的血管肉瘤。

## 3 影像特征

P-EHE 患者胸部 CT 常表现为双侧或单侧肺内多发结节,沿肺小血管或小支气管周围生长,结节直径多 < 2cm,部分结节或结节中央凝固性坏死,引起钙盐沉积形成钙化,随着病程的延长或治疗后钙化结节逐渐增多<sup>[21]</sup>,也有表现为单个空洞结节<sup>[33]</sup>或单个类似肺癌的实性肿块<sup>[34]</sup>。Amin 等<sup>[20]</sup>研究显示 93 例 P-EHE 患者中 84% 结节为多发,肿瘤直径 0.5cm ~ 15cm 不等,39% 小于 2cm。78.9% 为双侧,12.2% 为单侧或 8.9% 出现孤立结节。当病灶

累及胸膜时出现胸膜增厚或胸腔积液,侵及肋骨时可出现局部骨质破坏,严重时可有病理性骨折。P-EHE 在影像诊断时需与肺癌、肺转移性癌、肺结核、结节病、肺淋巴管肌瘤病、各种肉芽肿性疾病等相鉴别<sup>[24]</sup>。特别是当患者既往存在肿瘤病史而出现肺部结节时,易误认为是肺部转移癌,必要时需行活检排除合并其他肿瘤或 P-EHE 的可能,否则易导致误诊误治。如 Kim 等<sup>[25]</sup>报道 1 例胃癌患者术后例行体检时发现双肺多发结节,经肺结节活检证实为 P-EHE,而非胃癌肺转移;Sasaki 等<sup>[35]</sup>报道 1 例在阑尾肿瘤行术前胸部 CT 检查时发现双肺多发结节,怀疑肺转移癌,经 CT 引导下肺穿刺活检最后证实为 P-EHE;在良性疾病中同样发现肺结节淀粉样变性与 P-EHE 共存的案例<sup>[36]</sup>。

与 CT 相比,PET-CT 对鉴别良恶性疾病更有优势。因此,PET-CT 也应用于 P-EHE 的影像诊断。在 Woo 等<sup>[37]</sup>的研究中,大多数 P-EHE 患者接受了 PET-CT 检查,显示相应肺部病变处的 18F-脱氧葡萄糖 (fluorine-18-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG) 摄取增加。Calabrese 等<sup>[38]</sup>报道 1 例 P-EHE 全身 CT 扫描未发现任何其他器官受累,骨扫描结果提示肺肥厚性骨关节病,而 FDG-PET 显示 FDG 在肺叶、上纵隔淋巴结、左髂嵴和左肋异常积聚。作者认为 FDG-PET 比 CT 扫描和骨扫描能更灵敏地检测 P-EHE 的转移,推测 FDG 摄取与 P-EHE 结节的恶性程度有关,而缺乏示踪剂摄取则可能与 P-EHE 结节的恶性程度低有关。因此,作者建议将 FDG-PET 纳入 P-EHE 的分期和随访中。相反,Cazzuffi 等<sup>[39]</sup>研究中发现 1 例 P-EHE 患者,CT 扫描双肺多发结节,但行 18F-FDG PET 检查,结节未摄取示踪剂;Nizami 等<sup>[40]</sup>研究中同样提示具有侵袭性的 P-EHE 接受 FDG-PET-CT 检测,肺结节中只有轻微的 FDG 吸收。因此,PET 阴性也不能排除 P-EHE,这取决于肺结节直径的大小和生物学恶性程度,若肺结节直径小于或等于 20 毫米,既降低了肿瘤细胞密度也降低了肿瘤中 FDG 的活性,从而降低了 PET-CT 诊断的准确性和可靠性<sup>[24, 35]</sup>;作者提出 FDG-PET 摄取不一定反映疾病的进展速度<sup>[40]</sup>。P-EHE 是一种罕见肿瘤,有关采用 FDG-PET-CT 进行诊断的实用性数据是有限的,需更多研究来进一步证实 PET-CT 在 P-EHE 诊断中的作用。目前影像组学能根据图像特征对患者进行分类和评估,建立临床预测模型<sup>[41]</sup>,随着影像组学技术的进一步发展,未来有可能将 P-EHE 与肺部其他肿瘤有效地进行区分,而不用侵袭性的操

作来进行鉴别诊断。

#### 4 病理特征

P-EHE 的临床表现及影像学表现均无特异性,一般实验室检查也无特征性指标,确诊依赖于病理学及免疫组化检查。P-EHE 组织病理表现为内皮细胞排列成巢状和索状,偶可出现梭形肿瘤细胞,嗜酸性结节内可见纤维化、凝固性坏死或类淀粉样变性,边界尚清,结节中央区瘤细胞稀少、陷在变性间质中不易察觉。周边瘤细胞相对丰富,衬附于结节表面,肿瘤凸向肺泡腔内、细支气管内或脉管内“铸型”填充生长,这是 P-EHE 特有表型,类似于转移癌沿肺泡间孔扩散,而肺泡弹性框架基本上不变<sup>[42]</sup>。同时肿瘤组织可侵入肺小动脉、静脉和淋巴管<sup>[20]</sup>。高倍镜下瘤细胞可呈明显的上皮样、印戒细胞样或组织细胞样特征,边界不清,胞质丰富,其内可见微空泡和单个红细胞,形成特征性原始管腔,而血管腔则是由多个细胞融合并围绕一个较大空泡形成。胞核轻-中度异性,核内包涵体易见,核分裂像少见<sup>[7]</sup>。免疫组化表达多种血管内皮细胞抗原有助于识别 EHE,常见的有血小板内皮细胞粘附分子 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31)、细胞抗原表面糖蛋白 (cell surface glycoprotein, CD34)、第八因子相关抗原、佛氏白血病病毒整合蛋白 1 (friend leukemia integration 1 transcription factor, FLI-1)、红细胞转化特异相关基因 (erythroblast transformation-specific related gene, ERG) 等<sup>[7, 30, 43-44]</sup>。FLI-1 蛋白是一种在内皮细胞中表达的核转录因子,有助于鉴别 EHE 的血管性质<sup>[44]</sup>,且显示出比内皮标记物 CD31 和 CD34 更好的敏感性和特异性<sup>[43]</sup>。CD34 在 90% 以上的血管肿瘤中表达,其在诊断 EHE 中的敏感性高但特异性差。相反,CD31 被认为是一种相对特异的血管肿瘤标志物<sup>[43]</sup>。因此,联合检测 FLI-1 和 CD31 是鉴别诊断 EHE 的可靠指标<sup>[43-44]</sup>。而内皮标记物 ERG 是红细胞转化特异性 (erythroblast transformation-specific, ETS) 家族转录因子,在血管内皮细胞中表达,Anderson 等<sup>[7]</sup>的研究中发现 52 例胸部上皮样血管肿瘤中 CD31 和 ERG 的阳性表达率分别为 96% 和 100%,因此 ERG 可作为一种特异性较高的良恶性血管肿瘤新标志物。目前比较推荐联合使用 CD31、FLI-1、ERG 作为诊断 EHE 的一线抗体。

P-EHE 病理诊断中需与其他血管源性的肿瘤相鉴别,如:肺肉芽肿性病变或炎性假瘤、硬化性肺

泡细胞瘤、腺癌或粘液腺癌、间皮瘤、上皮样血管瘤、上皮样肉瘤、上皮样血管瘤、肺淋巴管平滑肌瘤病<sup>[42]</sup>。在诊断困难的病例,分子遗传学检测可作为有用的诊断工具。因在其他的上皮样血管肿瘤,如上皮样血管瘤或假肌源性血管内皮瘤中均未检测到 EHE 中存在的特有的 *CAMTA1-WWTR1* 基因融合或 *YAPI-TFE3* 基因融合<sup>[14]</sup>。

## 5 治疗

### 5.1 手术

由于 P-EHE 是一种罕见疾病,大多报道以个案为主,缺乏大规模的临床研究证实确切有效的治疗方案,目前尚无公认的标准治疗方案,若病灶为单发或病灶较少的病例可首选手术切除,但完全的手术切除通常是不可行的,多数主张以手术为主,术后辅助化疗、靶向治疗等综合治疗方式。对于能行手术切除的患者,扩大切除术与楔形切除术比较,并不能提高患者长期存活率,楔形切除和扩大切除具有相同生存期<sup>[21]</sup>。能进行手术治疗的患者生存时间普遍较长<sup>[45-46]</sup>。但 P-EHE 多数表现为双肺多发性病灶,无手术指征。

### 5.2 化疗

P-EHE 目前无标准的化疗方案,且疗效不一。目前用于治疗 P-EHE 的药物有阿霉素、环磷酰胺、紫杉醇、卡铂、异环磷酰胺、吉西他滨、长春新碱、泼尼松、放线菌素 D 等<sup>[22, 24]</sup>。化疗疗效不确切,其原因可能有:1) P-EHE 是一种低度恶性肿瘤,对化疗不敏感;2) 可能与存在无针对性使用化疗药有关,Palfoldi 等<sup>[47]</sup>将 P-EHE 患者的活检标本一部分行体外细胞培养实验,分别对分离的 P-EHE 肿瘤细胞及正常细胞进行细胞培养,用等量的卡铂加入两个培养基中,发现含肿瘤细胞的培养基中 P-EHE 肿瘤细胞增殖活性比正常细胞培养基中的细胞增殖活性明显下降,因此将卡铂作为患者一线化疗 6 个周期后复查胸部 CT,发现肺部结节获得部分缓解;随后研究者又进行了多种细胞毒药物的体外实验,发现多西紫杉醇是最有效的,4 个月后该患者出现疾病进展,多西紫杉醇作为二线化疗 4 个周期,同样获得疾病的部分缓解。因此,作者认为体外实验与体内治疗相结合的方法,使 P-EHE 的治疗更精准。Mao 等<sup>[29]</sup>用高通量测序技术(next-generation sequencing, NGS)对 P-EHE 患者进行基因组学分析,发现突变基因和药物治疗疗效之间的关系:*DPYD \* 2B* 和 *DPYP \* 9A* 基因突变可导致氟尿嘧啶相关副作用

发生率增加;接受伊立替康/依托泊苷和环磷酰胺治疗的患者中,*UGT1A1 \* 6* 和 *CYP2B6 \* 6* 基因突变可能导致更大的副作用。用 NGS 来分析 P-EHE 的基因组情况可能会对这类疾病的治疗计划和监测起到重要作用。

### 5.3 靶向治疗

因 P-EHE 起源于血管内皮,抑制血管生成也许是转移性 P-EHE 取得良好效果的可选方法。血管内皮生长因子和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)在 P-EHE 肿瘤细胞中均有表达,与肿瘤的增殖、转移密切相关<sup>[48]</sup>。部分研究初步显示了贝伐单抗联合卡铂、紫杉醇治疗 P-EHE 是有效的<sup>[32]</sup>。Ye 等<sup>[49]</sup>报道 1 例 P-EHE 患者在采用贝伐单抗联合卡铂、紫杉醇化疗 6 周期后,胸痛逐渐消退,疾病稳定 8 个月。Shiba 等<sup>[50]</sup>回顾性研究发现无论贝伐单抗联合卡铂、紫杉醇作为一线治疗或贝伐单抗联合卡铂、培美曲塞作为二线治疗 EHE,患者病情均可达到部分缓解。多靶点的抗肿瘤药物索拉菲尼已在一些研究中显示出治疗 EHE 的疗效<sup>[51]</sup>,但也有研究报道其对 P-EHE 患者无效<sup>[40]</sup>。然而,小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)阿帕替尼能选择性结合 VEGFR-2,发挥较大的抗肿瘤效应。1 例经手术切除后的 P-EHE 患者,很快发展成多处转移,给予阿帕替尼治疗 1 个月后症状及影像得到明显改善<sup>[28]</sup>。而二代 TKI 抑制剂帕唑帕尼可使 P-EHE 的患者获得 2 年疾病稳定<sup>[52]</sup>。由以上的研究可见,靶向治疗对于 P-EHE 是潜在可行的。

### 5.4 放疗

因 P-EHE 生长缓慢以及特殊的放射生物学特性,放射治疗被认为对 P-EHE 无效。但 P-EHE 出现其他器官转移引起相应症状时放疗可作为缓解症状的可选方法,如骨转移引起疼痛时放疗具有较好的局部疼痛控制,且患者耐受性好。Sardaro 等<sup>[30]</sup>对 1 例 P-EHE 有腰 3、腰 4 骨转移疼痛的患者进行 30Gy/15 次的腰 3、腰 4 骨转移灶放疗,治疗后患者疼痛消失,提高了生活质量。也有 P-EHE 出现颈椎转移给予骨转移灶 30Gy/10 次放疗,患者疼痛得到控制<sup>[53]</sup>;Lv 等<sup>[27]</sup>报道 1 例 P-EHE 伴脑转移患者出现头痛,给予全脑放疗后颅内压降低,头痛缓解。由此可见,放疗在 P-EHE 转移灶治疗中具有一定辅助治疗作用。

### 5.5 免疫治疗及观察等待

目前有较多应用激素、白介素-2 及  $\alpha$ -干扰素治

疗 P-EHE 的免疫治疗方法,疗效不一;新一代的肿瘤免疫治疗已成为继手术、化疗、放疗及靶向治疗后肿瘤治疗领域的又一重要方法。代表性药物为程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 及程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂。PD-1 是一种重要的免疫抑制分子,为免疫球蛋白超家族,在活化的 T、B 等细胞上表达。PD-L1 是 PD-1 的配体,有研究显示 Yes 激酶相关蛋白和 TAZ 能促进 PD-L1 在多种肿瘤中表达<sup>[54-56]</sup>,而 T 细胞可识别人体的肿瘤细胞并进行杀伤攻击。但当肿瘤细胞上的 PD-L1 与 T 细胞上的 PD-1 结合后可提供抑制性信号,诱导 T 细胞凋亡,抑制 T 细胞的活化和增殖,从而使肿瘤细胞获得免疫逃逸。因 P-EHE 的发病机制与 YAP 及 TAZ 有关,若在 P-EHE 中能检测到 PD-L1 表达,在 P-EHE 中考虑抗 PD-L1 免疫治疗也许是合理的<sup>[13]</sup>,但需实验来进一步证明。而在一些无症状的 P-EHE 患者中,采取无任何治疗的随访观察,患者可带瘤长期生存至 10 余年<sup>[23,57]</sup>,甚至 P-EHE 患者初次就诊存在呼吸困难、胸痛及咳嗽而未经治疗,随访 4 年,症状消失,肿瘤自发消退<sup>[19]</sup>。由此可见等待观察也是一种治疗策略。

## 6 预后

P-EHE 是一种中到低度的恶性肿瘤,其临床结果是多样的,从未接受处理的自然消退到给予侵入性处理后疾病的快速进展甚至死亡<sup>[28]</sup>。P-EHE 患者中位生存时间 4.6 年,范围为 1 个月至 24 年不等;5 年生存率为 60% 左右,无症状 P-EHE 中位生存期为 180 个月,部分可自然消退<sup>[21, 31]</sup>。而 Shiba 等<sup>[50]</sup>研究显示有症状的患者、Ki-67 指数 > 10%、肿瘤直径 > 3.0cm 的均显示了较差的生存期。Lau 等<sup>[1]</sup>提出疾病由完全固定边界的肿瘤组成(A 模型)与肿瘤是连续(B 模型:肺部浸润、胸腔积液、肺外疾病、咯血)的相比有较长的生存期。研究显示男性、体重减轻、贫血、咳嗽、胸痛、咯血、肺泡出血、血性胸水、中枢系统转移是不良预后因子<sup>[20-21, 27, 31]</sup>。其中血性胸腔积液、贫血及呼吸道症状是本病预后独立危险因素<sup>[20]</sup>。Bagan 等<sup>[21]</sup>研究显示存在双肺结节伴肺泡出血和血性胸腔积液的 P-EHE 患者中,大多数(78.5%)是死于呼吸衰竭;而一部分患者(38%)死于肿瘤的远处转移灶的快速进展,其中以肝和骨转移居多。

## 7 总结

综上所述,P-EHE 是一种发病率较低的中到低度的恶性血管内皮瘤,临床症状及影像学表现缺乏特异性,易误认为是肺癌或肺部转移癌等,导致误诊误治,使 P-EHE 患者接受不恰当治疗及获得较差的预后。其诊断及鉴别诊断目前主要依靠病理检测及免疫组化,若在诊断困难的病例,分子遗传学检测 *CAMTA1-WWTR1* 或 *YAPI-TFE3* 融合基因可作为有用的诊断工具。因 P-EHE 异质性较强,发病机制不清,目前缺乏有效的标准治疗方案,预后差别大。分子遗传学已发现 *WWTR1-CAMTA1*、*YAPI-TFE3* 基因融合与该病的发生发展有关,针对特定 *WWTR1-CAMTA1* 及 *YAPI-TFE3* 基因融合的靶向治疗可能产生令人兴奋的治疗前景。另外,该病与慢性巴尔通体杆菌感染有关,根除细菌感染或阻断巴尔通体诱导血管生成和细胞增殖的信号通路,同时增强患者免疫力可能会是一种有效治疗方法<sup>[18]</sup>。另外,因 P-EHE 起源于血管内皮,抑制血管生成的靶向治疗可能是其合理治疗方法。而放疗在病灶局控上是有效的辅助治疗。目前化疗效果欠佳,需更多的研究找到有效的化疗药。同时 NGS 可以检测与疾病相关的基因组变化,有助于预测对靶向治疗的反应。虽然手术、化疗、放疗、靶向治疗的综合应用已显示出对 P-EHE 患者的获益,但需大量研究来证实这些治疗方式的组合,同时应注意综合治疗的副作用。

目前,随着该病越来越受到重视,国外已开始着眼于 P-EHE 的国际多中心临床研究,相信对其病因会有更深入的了解,不断提高对 P-EHE 的认识,希望为这一少见而复杂的肿瘤提供规范、合理、科学、最佳的综合治疗。

**作者声明:** 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:** 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:** 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:** 本文出版前已与全体作者签署了论

文授权书等协议。

### [参考文献]

- [1] 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[J]. *Chest*, 2011, 140(5):1312-1318.
- [2] 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(S2):223-227.
- [3] Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioalveolar tumor [J]. *Am J Pathol*, 1975, 78(1):6a-7a.
- [4] Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: A vascular tumor often mistaken for a carcinoma[J]. *Cancer*, 1982, 50(5):970-981.
- [5] 曹焱, 邹霜梅, 冯林, 等. 肺上皮样血管内皮瘤遗传学分析[J]. *癌变·畸变·突变*, 2009, 21(3):185-188.
- [6] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9):1243-1260.
- [7] Anderson T, Zhang L, Hameed M, et al. Thoracic epithelioid malignant vascular tumors; A clinicopathologic study of 52 cases with emphasis on pathologic grading and molecular studies of WWTR1-CAMTA1 fusions [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(1):132-139.
- [8] Mendlick MR, 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.
- [9] Patel NR, Salim AA, Sayeed H, et al. Molecular characterization of epithelioid haemangioendotheliomas identifies novel WWTR1-CAMTA1 fusion variants [J]. *Histopathology*, 2015, 67(5):699-708.
- [10] Warren JSA, Xiao YX, Lamar JM. YAP/TAZ activation as a target for treating metastatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(4):115.
- [11] Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer [J]. *Cell*, 2015, 163(4):811-828.
- [12] Fu V, Plouffe SW, Guan KL. The Hippo pathway in organ development, homeostasis, and regeneration [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 49:99-107.
- [13] Lamar JM, Motilal Nehru V, Weinberg G. Epithelioid hemangioendothelioma as a model of YAP/TAZ-driven cancer: Insights from a rare fusion sarcoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(7):229.
- [14] Antonescu CR, Le Loarer F, Mosquera JM, et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(8):775-784.
- [15] Flucke U, Vogels RJ, de Saint Aubain Somerhausen N, et al. Epithelioid hemangioendothelioma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of 39 cases [J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9:131.
- [16] 赵连花, 林俐, 杜娟, 等. 肺 TFE3 阳性的上皮样血管内皮瘤 1 例并文献复习 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(12):1399-1401.
- [17] Rosenberg A, Agulnik M. Epithelioid hemangioendothelioma: update on diagnosis and treatment [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(4):19.
- [18] Mascarelli PE, Iredell JR, Maggi RG, et al. Bartonella species bacteremia in two patients with epithelioid hemangioendothelioma [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(11):4006-4012.
- [19] Rojas-Vigott R, Castro CM, Méndez SR. P2.24: Pulmonary-epithelioid hemangioendothelioma: A case report of spontaneous regression; track: supportive care and others [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(S10):S231-S232.
- [20] Amin RM, 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.
- [21] 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.
- [22] 张雯, 罗莉, 唐雪峰, 等. 肺上皮样血管内皮瘤 1 例并文献复习 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2015, 8(2):37-40.
- [23] Haro A, Saitoh G, Tamiya S, et al. Four-year natural clinical course of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma without therapy [J]. *Thoracic Cancer*, 2015, 6(4):544-547.
- [24] Mesquita RD, Sousa M, Trinidad C, et al. New insights about pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: Review of the literature and two case reports [J]. *Case Rep Radiol*, 2017, 2017:5972940.
- [25] Kim M, Chang J, Choi H, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma misdiagnosed as a benign nodule [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:107.
- [26] Ro HS, Shin JY, Roh SG, et al. A rare case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma presenting with skin metastasis [J]. *Arch Plast Surg*, 2016, 43(3):284-287.
- [27] Lv Y, Zhang X, Liu W. Treatment improvement of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report [J]. *Biomed Res (0970-938X)*, 2018, 29(4):640-643.
- [28] Zheng ZP, Wang HY, Jiang HL, et al. Apatinib for the treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45):e8507.
- [29] Mao XY, Liang ZB, Chibhabha F, et al. Clinico-radiological features and next generation sequencing of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report and review of literature [J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(6):687-692.
- [30] Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma presenting with vertebral metastases: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8(1):201.

- [31] Soo CI, Ng BH, Tan EL, et al. Ambiguous presentations of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: Two case reports of a rare pulmonary malignancy [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2016, 4 : 2050313x16650323.
- [32] Belmont L, Zemoura L, Couderc LJ. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma and bevacizumab [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(5) : 557-558.
- [33] Jang KY, Jin GY, Lee YC, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A tumor presented as a single cavitary mass [J]. *J Korean Med Sci*, 2003, 18(4) : 599-602.
- [34] Lochowski M, Rebowski M, Jesionek-Kupnicka D, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma imitating lung cancer [J]. *Kardiocir Torakochirurgia Pol*, 2017, 14(3) : 209-210.
- [35] Sasaki A, Egashira H, Sugimoto H, et al. CT-guided biopsy for the diagnosis of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma mimicking metastatic lung cancer [J]. *Intern Med*, 2018, 57(24) : 3631-3635.
- [36] Yi LL, Cheng D, Shi HM, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma coexisting with pulmonary nodular amyloidosis: Case discussion and review of the literature [J]. *Int Clinl Exp Med*, 2014, 7(7) : 1891-1897.
- [37] 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.
- [38] Calabrese C, Gilli M, De Rosa N, et al. Role of FDG-PET scan in staging of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma [J]. *Open Med(Wars)*, 2016, 11(1) : 158-162.
- [39] Cazzuffi R, Calia N, Ravenna F, et al. Primary pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A rare cause of PET-negative pulmonary nodules [J]. *Case Rep Med*, 2011, 2011 : 262674.
- [40] Nizami I, Mohammed S, Abouziad Mel D. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma PET CT findings and review of literature [J]. *Ann Saudi Med*, 2014, 34(5) : 447-449.
- [41] 黄庆, 王卫东, 郎锦义. 影像组学技术进展及其在非小细胞肺癌中的应用 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(3) : 206-212.
- [42] 丁志燕, 章如松, 余波, 等. 肺上皮样血管内皮细胞瘤临床病理分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(9) : 622-625.
- [43] Gill R, O'Donnell RJ, Horvai A. Utility of immunohistochemistry for endothelial markers in distinguishing epithelioid hemangioendothelioma from carcinoma metastatic to bone [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(6) : 967-972.
- [44] Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, et al. Epithelioid hemangioendothelioma: An overview and update on a rare vascular tumor [J]. *Oncol Rev*, 2014, 8(2) : 259.
- [45] Eguchi K, Sawafuji M. Surgical management of a patient with bilateral multiple pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: Report of a case [J]. *Surg Today*, 2015, 45(7) : 904-906.
- [46] Yousaf N, Maruzzo M, Judson I, et al. Systemic treatment options for epithelioid haemangioendothelioma: The Royal Marsden Hospital experience [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(1) : 473-480.
- [47] Pálfoldi R, Radács M, Csada E, et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma studies in vitro and in vivo: New diagnostic and treatment methods [J]. *In Vivo*, 2013, 27(2) : 221-225.
- [48] Park MS, Ravi V, Araujo DM. Inhibiting the VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor [J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(4) : 351-355.
- [49] Ye B, Li W, Feng J, et al. Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with combination chemotherapy: Report of three cases and review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5) : 1491-1496.
- [50] 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.
- [51] Chevreau C, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Sorafenib in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: A phase 2 study by the French Sarcoma Group (GSF/GETO) [J]. *Cancer*, 2013, 119(14) : 2639-2644.
- [52] Semenisty V, Naroditsky I, Keidar Z, et al. Pazopanib for metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma-a suitable treatment option: Case report and review of anti-angiogenic treatment options [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15 : 402.
- [53] 王忠, 莫锦南, 鲁璐, 等. 肺上皮样血管内皮瘤 3 例报告并文献复习 [J]. *东南国防医药*, 2018, 20(2) : 192-195.
- [54] Kim MH, Kim CG, Kim SK, et al. YAP-induced PD-L1 expression drives immune evasion in BRAFi-resistant melanoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(3) : 255-266.
- [55] Lee BS, Park DI, Lee DH, et al. Hippo effector YAP directly regulates the expression of PD-L1 transcripts in EGFR-TKI-resistant lung adenocarcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(2) : 493-499.
- [56] Janse van Rensburg HJ, Azad T, Ling M, et al. The Hippo pathway component TAZ promotes immune evasion in human cancer through PD-L1 [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(6) : 1457-1470.
- [57] Kyoko O, Tsukasa O, Ryuji N, et al. A case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma surviving 10 years without treatment [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16(6) : 432-435.