

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.007  
文章编号: 1005-8982 (2019) 10-0038-05

综述

## 胃肠道血管周上皮样细胞肿瘤的研究进展\*

王刚<sup>1</sup>, 张成武<sup>2</sup>

(1. 青海大学 研究生院, 青海 西宁 810016; 2. 青海大学附属医院 胃肠外科, 青海 西宁 810001)

**摘要:** 血管周上皮样细胞瘤是一种罕见的间叶组织肿瘤, 由组织学和免疫组织化学有独特表现的血管周上皮样细胞组成, 良性多见, 好发于成年女性。血管周上皮样细胞瘤主要起源于女性的子宫, 可发生于肺、肝、肾脏、膀胱及胃肠道等部位。血管周上皮样细胞瘤肿瘤家族包括血管平滑肌脂肪瘤、肺及肺外组织的透明细胞糖瘤、淋巴管平滑肌瘤病及镰状韧带/韧带的透明细胞肌黑质细胞瘤。血管周上皮样细胞瘤的临床表现缺乏特异性, 发病机制不明, 病理学上具有独特的形态, 对肌细胞和黑素细胞标记具有免疫反应性。发生于胃肠道的血管周上皮样细胞瘤少见, 该文就发生于胃肠道的血管周上皮样细胞瘤的临床表现、临床病理特征、诊断、治疗及预后做一综述。

**关键词:** 血管周上皮样肿瘤; 胃肠道; 免疫组织化学; 病理学

**中图分类号:** R735

**文献标识码:** A

## Progress of perivascular epithelioid cell tumor occurring in gastrointestinal tract\*

Gang Wang<sup>1</sup>, Cheng-wu Zhang<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Qinghai University, Xining, Qinghai 810016, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

**Abstract:** Perivascular epithelioid cell tumor is a rare mesenchymal tumor composed of unique histological and immunohistochemical perivascular epithelioid cells, which is benign more than malignant and frequently occurs in adult women. Perivascular epithelioid cell tumor mainly originates from the female uterus and can occur in other parts such as lung, liver, kidney, bladder and gastrointestinal tract. The family of perivascular epithelioid cell tumor tumors include angiomyolipoma (AML), clear cell "sugar" tumors (CCST) of lung and extrapulmonary tissues, lymphangiomyomatosis (LAM) and clear cell myomelanocytic tumor (CCMMT) in falciform ligament/ligaments. However, the clinical manifestations of perivascular epithelioid cell tumor are lack of specificity, and the pathogenesis is unknown. It has unique morphological features and immunoreactivity for myocytes markers and melanocyte markers. Perivascular epithelioid cell tumor, which occurs in the gastrointestinal tract, were rare. In this review, we carry out a comprehensive survey based on published data and discuss our current understanding of the clinicopathologic features, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis of perivascular epithelioid cell tumor occurring in the gastrointestinal tract.

**Keywords:** perivascular epithelioid cell neoplasms; gastrointestinal tract; immunohistochemistry; pathology

血管周上皮样细胞瘤是一种非常罕见的间叶组织肿瘤<sup>[1]</sup>。其临床表现缺乏特异性, 发病机制不明,

病理学上具有独特的形态, 对肌细胞和黑素细胞标记具有免疫反应性<sup>[2-4]</sup>。1992年BONETT等<sup>[5]</sup>首次引入

收稿日期: 2018-11-17

\* 基金项目: 青海省科技成果转化专项 (No: 2018-SF-113)

[通信作者] 张成武, E-mail: 1163051726@qq.com; Tel: 13519710998

血管周上皮细胞的概念。1996 年 ZAMBONI 等<sup>[6]</sup>首次提出血管周上皮样细胞瘤。2002 年世界卫生组织将血管周上皮样细胞瘤定义为在组织学和免疫组织化学上具有独特表现的血管周围上皮样细胞的间叶组织肿瘤<sup>[7]</sup>。这种罕见的肿瘤最常出现在腹腔和盆腔, 也可出现在身体其他部位<sup>[8-9]</sup>。然而, 对血管周上皮样细胞瘤的临床和生物学特征知之甚少。胃肠道血管周上皮样细胞瘤发病率居第 2 位, 仅次于泌尿生殖系统, 是血管周上皮样细胞瘤常见的好发部位之一<sup>[9-10]</sup>。

## 1 临床表现及诊断

胃肠道血管周上皮样细胞瘤非常少见, 可发生于任何年龄, 临床表现缺乏特异性, 其临床表现和胃肠道常见肿瘤无明显差别, 包括腹痛、腹泻及便血等<sup>[11]</sup>。其影像学表现也缺乏特异性, 大多数胃肠道血管周上皮样细胞瘤在 CT 平扫中表现为密度均匀、界限清楚的肿块, 在增强 CT 中表现为动静脉血管增生被认为是一个独特的特征。MRI 成像中 T<sub>1</sub> 加权成像上病灶呈低信号, 在 T<sub>2</sub> 加权成像上呈异质性高信号。彩超检查可见高度血管化的异质性肿块<sup>[12]</sup>。内镜作为消化系统最常用的诊断治疗工具, 但其对血管周上皮样细胞瘤的病变也无特异性征像<sup>[9]</sup>。虽然影像学检查不足以提供诊断血管周上皮样细胞瘤的依据, 但上述的影像学方法有助于发现可疑的淋巴管侵犯和转移性病变, 对于早期诊断和治疗及术后的复查是非常重要的。关于发病率目前尚不明确, 可发生于消化系统的各个部位。自 2000 年 PRASAD 等<sup>[13]</sup>首次报道了胃肠道血管周上皮样细胞瘤以来, 迄今为止国内外文献共检索到 43 例。其中, 男女性比例为 16 : 27, 这表明结肠的原发性血管周上皮样细胞瘤在女性中更为常见, 且好发于成年人。胃肠道血管周上皮样细胞瘤最常见的部位是大肠, 在大肠中, 最常见的部位是直肠, 其次为乙状结肠、盲肠、升结肠、降结肠及横结肠。其中小肠、食管、胃及腹膜均有记载, 但少见<sup>[14]</sup>。对于胃肠道血管周上皮样细胞瘤的良恶性, FOLPE 等<sup>[15]</sup>根据核分裂像和肿瘤直径, 对血管周上皮样细胞瘤的良

恶性提出了相关分类标准 (见表 1)。由于血管周上皮样细胞瘤非常罕见且组织学特征不同, 因此对血管周上皮样细胞瘤的诊断及鉴别诊断非常重要。血管周上皮样细胞瘤的诊断主要依靠病理学诊断及基因检测; 其鉴别诊断包括各种类型的上皮和间叶组织的肿瘤, 包括胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)、XP11 相关性血管周上皮样细胞瘤、XP11 相关性肾细胞癌、恶性黑色素瘤、透明细胞肉瘤、透明细胞腺癌及上皮样平滑肌肉瘤等<sup>[16]</sup>。由于血管周上皮样细胞瘤可高表达 HMB-45, 应排除恶性黑色素瘤和透明细胞肉瘤。恶性黑色素瘤和透明细胞肉瘤 S100 蛋白阳性率较高, 但缺乏肌源性标记物的表达, 因此, 联合运用黑色素和肌源性免疫标志可鉴别。对于 GIST, 与胃肠血管周上皮样细胞瘤的形态很相似, 且是最常见的胃肠道间叶组织肿瘤, 并且胃肠道血管周上皮样细胞瘤细胞胞质也可表达 CD117, 这就增加了鉴别难度, 此时应补充黑色素标志, 因为此标志物在 GIST 中不表达<sup>[16, 17-20]</sup>。而最难鉴别诊断的是 XP11 相关性肿瘤, 因为他们表达共同的免疫组织化学标记。有学者认为色素型 XP11 相关性肿瘤和血管周上皮样细胞瘤之间最明显的区别是色素型 XP11 相关性肿瘤不表达肌源性标志物, 缺乏结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 基因突变, 其最常见的基因融合是 SFPQ/TFE3<sup>[21-22]</sup> (见表 2)。

## 2 发病机制及病理学特征

胃肠道血管周上皮样细胞瘤确切的发病机制目前尚无统一的定论, 大多数学者认为其发病机制与结节性硬化病 (Tuberous sclerosis complex, TSC1) (9q34) 或 TSC2 (16p13.3) 的基因突变有关<sup>[23-24]</sup>。TSC1 和 TSC2 分别编码 Hamartin 和 Tuberin 两种蛋白, Hamartin 和 Tuberin 分别作用并参与细胞的增值和介导信号通路的传导。尤其是 TSC1 和 TSC2 通过介导 Rheb/mTOR/p70S6K 通路, 在调控细胞周期中发挥重要作用。Tuberin 导致 Rheb 的过度活化, 随后刺激雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)

表 1 血管周上皮样细胞瘤良恶性的分类标准

性质	标准
良性	无浸润性生长, 瘤体直径 <5 cm, 无高的核分级和细胞密度, 核分裂 ≤ 1/50 HPF, 无坏死, 无血管浸润
性质未定	仅有细胞多形性核 / 多核巨细胞; 或仅有瘤体直径 >5 cm
恶性	具有两个或更多下列指标: 瘤体直径 >5 cm, 浸润性生长, 高的核分级和高细胞密度, 核分裂 ≥ 1/50 HPF, 坏死, 血管浸润

注: HPF: high power field

表 2 色素型 Xp11 相关性肿瘤和血管周上皮样细胞瘤的特征

	色素型 Xp11 相关性肿瘤	PEComa
性别特征	女性 > 男性	女性 > 男性
发病年龄	儿童和青年人, 但可能影响到老年人	中年人, 但可能影响到儿童和老年人
家族史	和前期化疗相关	结节硬化症
发病部位	肾、子宫、卵巢、子宫颈、结肠、胰腺、膀胱及骨盆	泌尿生殖系统、内脏、皮肤、软组织及骨骼
组织学特征	具有透明细胞质的上皮样细胞	具有梭型、上皮样或硬化样细胞
黑色素	通常表达	通常不表达
肌细胞标志物	通常不表达	通常表达
黑色素细胞标志物	表达	表达
上皮样细胞标志物	不表达	不表达
分子遗传学变化	Xp11 易位; <i>PSF-TFE3</i> 基因融合	<i>TSC1 (9q34)</i> 或 <i>TSC2 (16p13.3)</i> 基因缺失

通路, mTOR 的激活导致细胞生长和增殖<sup>[25-27]</sup>。也有研究认为血管周上皮样细胞瘤与转录因子 E3 基因的易位融合有关, 转录因子 E3 是小眼畸形相关转录因子家族的一员, 小眼畸形相关转录因子转录因子家族包括小眼畸形相关转录因子、转录因子 EB、转录因子 EC 及转录因子 E3, 它们对间叶组织细胞的分化很重要<sup>[23]</sup>。有报道发现, 部分胃肠道血管周上皮样细胞瘤不同程度地表达转录因子 E3 蛋白, 但转录因子 E3 在血管周上皮样细胞瘤中的表达及意义还有待进一步研究<sup>[17]</sup>。血管周上皮样细胞瘤在形态学、免疫组织化学、超微结构及遗传上具有独特的特征<sup>[20]</sup>。胃肠道血管周上皮样细胞瘤具有广泛的形态学外观, 但一致的发现是存在上皮样细胞, 呈巢状或片状排列, 在肿瘤细胞周围具有突出的毛细血管网络结构<sup>[7]</sup>。肿瘤细胞大多存在于薄壁血管周围, 围绕血管腔呈放射状排列, 形态上大多数为上皮细胞样, 表现为胞质透明、淡嗜酸性、核圆形或卵圆形, 可见小核仁<sup>[28]</sup>。胃肠道血管周上皮样细胞瘤和黑色素瘤可共表达黑素细胞标志物, 如 gp100 蛋白 (HMB45)、Melan-A、酪氨酸酶、小眼畸形相关转录因子及肌细胞标志物 [包括平滑肌细胞肌动蛋白 (smooth muscle cell actin, SMA)、泛肌肌动蛋白 Pan-muscle actin、肌凝蛋白、钙调蛋白及钙结合蛋白]。另有约 30% 的胃肠道血管周上皮样细胞瘤可表达肌间线蛋白或 S-100 蛋白, 细胞角蛋白的阳性率不高, 但偶尔也会出现在血管周上皮样细胞瘤中<sup>[29]</sup>。FOLPE 等<sup>[7]</sup>统计 35 例胃肠道 PEoma 发现其阳性率为 15% (见表 3)。而其灵敏性取决于检测方法<sup>[30]</sup>。

表 3 胃肠道血管周上皮样细胞瘤的免疫组织化学表达特征

免疫组织化学标记	阳性率 /%
HMB45	80 ~ 96
Melan-A	68 ~ 72
desmin	36 ~ 74
SMA	57
MiTF	50
TFE3	15
EMA	7

### 3 治疗及预后

胃肠道血管周上皮样细胞瘤是一种罕见的肿瘤, 其发病率及发病机制尚不明确, 国内外对于此类肿瘤的报道相对较少, 目前尚未建议统一的标准化治疗方案<sup>[31]</sup>。和大多数胃肠道肿瘤一样, 外科手术行 R0 切除是原发性肿瘤治疗的主要手段, 同时也是局部复发和转移的主要治疗手段。有文献报道胃肠道血管周上皮样细胞瘤最常见的转移部位是肝脏, 但辅助放疗并没有显示出显著的阳性结果<sup>[9, 32]</sup>。因此, 放疗对胃肠道血管周上皮样细胞瘤的潜在益处仍缺乏相关研究。胃肠道血管周上皮样细胞瘤在全球范围内罕见, 且对于之前发生的案例缺乏先进的诊断方法, 因此, 胃肠道血管周上皮样细胞瘤的整体治疗策略仍有待确定<sup>[27, 33-36]</sup>。对于术后病人的随访, 需要密切监测, 和胃肠道常见肿瘤一样, 消化内镜是最用的监测方法, 影像学检查虽然缺乏特异性, 但对于早期发现淋巴管侵犯具有不可替代的作用。对于血管周上皮样细胞瘤的规范化治疗方案, 全球范围内尚未达成一致的共识。

因此, 对于胃肠道血管周上皮样细胞瘤病人来说, 长期的随访是必要的。

胃肠道血管周上皮样细胞瘤是一种非常罕见的肿瘤, 其病因、发病机制及相关生物学行为目前仍不明确, 随着样本量的不断增多, 相关分子生物学遗传学方面的研究不断深入, 对此类疾病有了一定的认识, 也逐渐引起临床医师的关注。但同时也有一些问题, 如血管周上皮样细胞肿瘤并非由血管周细胞发展而来, 正常的人体组织并不表达血管周细胞上皮样细胞, 那么胃肠道血管周上皮样细胞瘤的真正来源是什么? FOLPE 等<sup>[7,15]</sup>提出的良恶性鉴别标准是否符合所有的血管周上皮样细胞瘤? 如何早期发现并诊断血管周上皮样细胞瘤? 对于晚期转移或者术后复发的胃肠道血管周上皮样细胞瘤, 有无对应的靶向药物? 该类疾病的放疗效果如何? 因此, 随着临床资料的不断扩大, 期待越来越多与此类疾病相关的研究出现, 以便于更好的服务临床, 提高该疾病的诊断及治疗, 方便此类疾病的规范管理。

#### 参 考 文 献:

- [1] THWAY K, FISHER C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family[J]. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2015, 19(5): 359-368.
- [2] ROK D, DRAGAN M, PETER P. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor: a case report[J]. *European Journal of Radiology Open*, 2018, 5: 121-125.
- [3] TYNSKI Z, CHIANG W, BARRETT A. An Inguinal perivascular epithelioid cell tumor metastatic to the orbit[J]. *Case Reports in Pathology*, 2018: DOI: 10.1155/2018/5749421.
- [4] ZIZZO M, UGOLETTI L, TUMIATI D, et al. Primary pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): a surgical enigma. A systematic review of the literature[J]. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology*, 2018, 18(3): 238-245.
- [5] BONETTI F, PEA M, MARTIGNONI G, et al. PEC and sugar[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 1992, 16(3): 307-308.
- [6] ZAMBONI G, PEA M, MARTIGNONI G, et al. Clear cell "sugar" tumor of the pancreas. a novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells.[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 1996, 20(6): 722-730.
- [7] FOLPE A L. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas). [M]. Lyon: IARC Press, 2002: 221-222.
- [8] CHEN Z, SHI H, PENG J, et al. Perivascular epithelioid cell tumor in the duodenum: challenge in differential diagnosis[J]. *International Journal of Clinical Experimental Pathology*, 2015, 8(7): 8555.
- [9] CHEN Z, HAN S, WU J, et al. A systematic review: perivascular epithelioid cell tumor of gastrointestinal tract[J]. *Medicine*, 2016, 95(28): DOI: 10.1097/MD.0000000000003890.
- [10] BALTA S, WALLACE S. Perivascular epithelioid cell tumour of the rectum: uncommon tumour in unusual location[J]. *Pathology*, 2015, 47: S60.
- [11] UNLUOGLU S, BAYOL U, KORKMAZ N, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the ileum presenting as diverticulitis[J]. *Case Reports in Pathology*, 2012(1): DOI: 10.1155/2012/476941.
- [12] TAN Y, ZHANG H, XIAO E H. Perivascular epithelioid cell tumour: dynamic CT, MRI and clinicopathological characteristics-analysis of 32 cases and review of the literature[J]. *Clinical Radiology*, 2013, 68(6): 555-561.
- [13] PRASAD M L, KEATING J P, TEOH H H, et al. Pleomorphic angiomyolipoma of digestive tract: a heretofore unrecognized entity[J]. *International Journal of Surgical Pathology*, 2000, 8(1): 67.
- [14] FASSAN M, CASSARO M, VECCHIATO M, et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the esophagus[J]. *Case Reports in Pathology*, 2012(4): DOI: 10.1155/2012/438505.
- [15] FOLPE A L, MENTZEL T, LEHR H A, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2005, 29(12): 1558-1575.
- [16] WATERS P S, MITCHELL D P, MURPHY R, et al. Primary malignant gastric PEComa-diagnostic and technical dilemmas[J]. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2012, 3(2): 89-91.
- [17] ALVARADO-CABRERO I, VÁZQUEZ G, SANTIESTEBAN F I S, et al. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico[J]. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2007, 11(1): 39-45.
- [18] TORII I, KONDO N, TAKUWA T, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the rib[J]. *Virchows Archiv*, 2008, 452(6): 697-702.
- [19] LEE M, CHO K J, YU C, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the sigmoid colon with transcription factor E3 expression[J]. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2012, 16(4): 306-311.
- [20] PIZZI M, DI L I, D'AMORE E S, et al. Pediatric Gastrointestinal PEComas: a diagnostic challenge[J]. *Pediatric Developmental Pathology*, 2014, 17(5): 406-408.
- [21] RAO Q, SHEN Q, XIAO Y, et al. PSF/SFPQ is a very common gene fusion partner in TFE3 rearrangement-associated perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) and melanotic Xp11 translocation renal cancers: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular characteristics suggesting classification as a distinct entity[J]. *Am JSurg Pathol*, 2015, 39(9): 1181-1196.
- [22] TANAKA M, KATO K, GOMI K, et al. Perivascular epithelioid cell tumor with SFPQ/PSF-TFE3 gene fusion in a patient with advanced neuroblastoma[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2009, 33(9): 1416-1420.
- [23] MALINOWSKA I, KWIATKOWSKI D J, WEISS S, et al.



- Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) harboring TFE3 gene rearrangements lack the TSC2 alterations characteristic of conventional PEComas: further evidence for a biological distinction[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2012, 36(5): 783.
- [24] SCHEPPACH W, REISSMANN N, SPRINZ T, et al. PEComa of the colon resistant to sirolimus but responsive to doxorubicin/ ifosfamide[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(10): 1657.
- [25] JUVET S C, MCCORMACK F X, KWIATKOWSKI D J, et al. Molecular pathogenesis of lymphangiomyomatosis: lessons learned from orphans[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(4): 398-408.
- [26] LIN R J, MELAMED J, WU J. PEComa with transcription factor E3 overexpression: a diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(2): 531-533.
- [27] MARTIGNONI G, PEA M, REGHELLIN D, et al. PEComas: the past, the present and the future[J]. *Virchows Arch*, 2008, 452: 119-132.
- [28] HORNICK J L, FLETCHER C D. Sclerosing PEComa: clinicopathologic analysis of a distinctive variant with a predilection for the retroperitoneum[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2008, 32(4): 493-501.
- [29] FOLPE A L, KWIATKOWSKI D J. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis[J]. *Human Pathology*, 2010, 41(1): 1-15.
- [30] ARGANI P, AULMANN S, ILLEI P B, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions[J]. *Chinese Journal of Clinical Experimental Pathology*, 2010, 34(10): 1395-1406.
- [31] IWAMOTO R, KATAOKA T R, FURUHATA A, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the descending colon mimicking a gastrointestinal stromal tumor: a case report[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2016, 14(1): 285.
- [32] PARK S J, HAN D K, BAEK H J, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the ascending colon: the implication of IFN- $\alpha$ 2b treatment[J]. *Korean J Pediatr*, 2010, 53(11): 975-978.
- [33] IM S, YOO C, JUNG J H, et al. Primary perivascular epithelioid cell tumor in the rectum: a case report and review of the literature[J]. *Pathology-Research and Practice*, 2013, 209(4): 244-248.
- [34] LIN K H, CHANG N J, LIOU L R, et al. Successful management of perivascular epithelioid cell tumor of the rectum with recurrent liver metastases: a case report[J]. *Medicine*, 2018, 97(31): DOI: 10.1097/MD.00000000000011679.
- [35] FREEMAN H J, WEBBER D L. Perivascular epithelioid cell neoplasm of the colon[J]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2010, 2(4): 205-208.
- [36] HUMANES R S, CARDENAS E M S, FERNANDEZ A I L, et al. PEComa of the colon presentation of a case and review of the literature[J]. *J Hepatol Gastroint Dis*, 2016, 2(115): 2.

( 李科 编辑 )