

- [17] Okayama H, Saito M, Oue N, et al. NOS2 enhances KRAS-induced lung carcinogenesis, inflammation and microRNA-21 expression[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(1): 9-18.
- [18] Fridlender ZG, Kapoor V, Buchlis G, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 blockade inhibits lung cancer tumor growth by altering macrophage phenotype and activating CD8⁺ cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(2): 230-237.
- [19] Obeid E, Nanda R, Fu YX, et al. The role of tumor-associated macrophages in breast cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(1): 5-12.
- [20] Comito G, Giannoni E, Segura CP, et al. Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression[J]. *Oncogene*, 2014, 33(19): 2422-2431.
- [21] Honda T, Yamamoto I, Inagawa H. Angiogenesis, metastasis and signaling pathway-related factor dynamics in human colon cancer cells following interaction with monocytes[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(7): 2895-2900.
- [22] Lin Y, Wei C, Liu Y, et al. Selective ablation of tumor-associated macrophages suppresses metastasis and angiogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(9): 1217-1225.
- [23] Na YR, Yoon YN, Son DI, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition blocks M2 macrophage differentiation and suppresses metastasis in murine breast cancer model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63451.
- [24] Jinushi M, Baghdadi M, Chiba S, et al. Regulation of cancer stem cell activities by tumor-associated macrophages[J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2(5): 529-539.
- [25] Ye XZ, Xu SL, Xin YH, et al. Tumor-associated microglia/macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells via TGF-beta1 signaling pathway[J]. *J Immunol*, 2012, 189(1): 444-453.
- [26] Rao G, Du L, Chen Q. Osteopontin, a possible modulator of cancer stem cells and their malignant niche[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(5): e24169.
- [27] Yang J, Liao D, Chen C, et al. Tumor-associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(2): 248-258.

(收稿日期: 2013-11-08 修回日期: 2014-01-15)

· 综 述 ·

血管周上皮样细胞肿瘤的临床病理研究进展

张 彩¹, 潘飞豹²综述, 赵纯全^{3△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院海扶医院/重庆市子宫良性疾病微创无创治疗研究中心, 重庆 401120; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

关键词: 血管周上皮样细胞肿瘤; 血管周上皮样细胞; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)16-2081-03

血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)是一组罕见的间叶源性肿瘤,在组织学和免疫组织化学上有独特的表现^[1]。其家族成员包括:血管平滑肌脂瘤(angiomylipoma, AML)、肺及肺外组织的透明细胞“糖”瘤(clear cell “sugar” tumor, CCST)、淋巴管平滑肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM)、镰状韧带的透明细胞肌黑色素细胞肿瘤(clear cell myomelanocytic tumors, CCMMT)及其他部位罕见的透明细胞瘤^[2-6]。1996年, Zamboni等^[7]通过报道1例CCST首次提出PEComa的概念。2002年,世界卫生组织(WHO)定义PEComa为“由组织学和免疫表型上具有独特特征的血管周上皮样细胞组成的间叶源性肿瘤”^[8]。本文对PEComa的细胞组织来源、临床病理特点和最新研究进展进行综述,并对国内中文报道的病例数进行统计分析。

1 PEComa的组织来源:血管周上皮样细胞

PEComa的主要组成细胞是血管周上皮样细胞(perivascular epithelioid cells, PEC)。PEC最早在1943年Aritz等报道的肾脏AML中,被描述为“异常的成肌细胞”^[9]。这一类细胞在形态学、免疫组化、超微结构和遗传学上都具有独特的特征。形态学上,PEC呈类上皮细胞外观,胞质透明或含有微小颗粒,细胞核呈圆形或卵圆形,位于胞体正中,核仁不明显。

PEC表达肌细胞源性和黑色素细胞源性的相关标记物,如:HMB45、HMSA-1、Melan A/Mart1、Mitf、肌动蛋白(actin)和肌间线蛋白(desmin)^[10]。但PEC对波形蛋白(vimentin)的免疫反应性很微弱。电镜下观察,PEC的胞质内富含糖原颗粒,有电子致密物聚集的微丝束,大量线粒体和膜包被致密颗粒。

目前认为PEC能调节自身的形态和免疫表型^[11]。在上述的所有特征中,PEC可以像肌细胞一样,呈梭形,actin强阳性,而HMB45弱阳性;或具有上皮细胞样外形,HMB45强阳性,而actin弱阳性或阴性。PEC也可以空泡化而具备脂肪细胞的特征。在部分梭形细胞中,研究发现孕激素受体阳性,这提示孕激素可能在PEC的形态发育中起一定作用。近来还发现PEC较常发生染色体的变异^[12]。

2 PEComa的临床病理特点

2.1 组织形态学 PEComa的肿块通常境界较清,无包膜,切面呈灰白色或灰红色,质中或质韧。镜下观察,肿瘤细胞呈血管周放射状排列,主要由上皮样细胞和类平滑肌细胞的梭形细胞组成。上皮样细胞呈圆形或多边形,胞质透明或粉染,胞核圆形或卵圆形,核仁可见,染色质稀疏。梭形细胞的胞体及胞核均呈梭形,胞质丰富透亮、弱嗜酸性。肿瘤间质内有丰富的血管,血管多为薄壁,偶见厚壁血管。血管壁或肿瘤间质可发

生玻璃样变性^[13]。

2.2 免疫表型 PEComa 特异性表达黑色素细胞标记物(如: HMB45、Melan A、酪氨酸酶和 Mitf)和肌细胞标记物(如:平滑肌细胞肌动蛋白、肌凝蛋白和钙结合蛋白)。另有约 30% 的 PEComa 可表达肌间线蛋白或 S-100 蛋白^[14]。在黑色素细胞标记物中,对诊断最有意义、最敏感的是 HMB45 和 Melan A,而 Mitf 的敏感性和特异性则相对较低^[15]。在 AML 组织中,脂肪样细胞和肌样细胞内均可见黑色素标记物和平滑肌标记物的共表达,保证了这两种细胞的生物统一性。通常而言,PEComa 若主要由上皮样细胞构成,以表达黑色素标记物为主;反之,若主要由梭形细胞构成,则以表达肌细胞标记物为

主。肾脏 AML 多见雌孕激素受体阳性,而这两种受体在肾脏外的 AML 很少有阳性表达。近来,最新的研究发现朗格汉斯细胞标记物 CD1a 在 PEComa 中也有阳性表达,但是否具有特异性还有待进一步的研究^[16]。

2.3 良恶性标准 以往的文献报道中,PEComa 大多数被归为良性肿瘤或具有恶性潜能的肿瘤,仅有少数恶性的报道。2005 年,Folpe 等^[17]通过对 26 例软组织和女性生殖系统的 PEComa 病例进行统计分析并文献复习,总结并提出了 PEComa 暂行的良恶性标准(表 1)。这一分类标准还有待更多 PEComa 病例的验证。

表 1 PEComa 良恶性暂行分类标准

性质	标准
良性	瘤体直径小于 5 cm,无浸润性生长,无高的核分级和细胞密度,核分裂小于或等于 1/50 HPF,无坏死,无血管浸润
性质未定(恶性潜能)	仅有细胞多形性核/多核巨细胞;或仅有瘤体直径大于 5 cm
恶性	具有两个或更多下列指标:瘤体直径大于 5 cm,浸润性生长,高的核分级和高细胞密度,核分裂大于或等于 1/50 HPF,坏死,血管浸润

2.4 治疗方式及预后 无论 PEComa 为何种性质,目前主要治疗方式为外科手术切除。对恶性或具有恶性潜能的 PEComa,可以在手术后补充化疗或放疗,但由于缺乏足够的病例进行临床试验和统计,化疗和放疗的效果目前并不明确。另外,有文献对 PEComa 的基因组织学进行研究,发现部分 PEComa 的发病机制与结节性硬化综合征(tuberous sclerosis complex, TSC)基因突变有关,主要表现为 TSC 失活和 TSC 调控的下游因子 mTOR(即雷帕霉素目标蛋白)的高表达^[18]。因此,雷帕霉素作为一种特效的 mTOR 抑制剂,已有用于部分肾血管平滑肌脂瘤,并取得一定的疗效^[19]。目前,对淋巴管平滑肌瘤病使用雷帕霉素治疗的临床试验也正在开展中。

PEComa 多为良性,但也有恶性病例的报道,预后与肿瘤的性质密切相关。根据 Folpe 的分类标准,良性 PEComa 大多预后较好,而具有恶性特点的肿瘤,如:瘤体大、浸润性生长、高级别核、肿瘤坏死和脉管侵犯,多具有侵袭性生物学行为,可发展为肉瘤并远处转移,预后差。对于良恶性未定的肿瘤,则需通过密切随访来判断其预后。

3 国内中文文献报道病例统计

PEComa 十分罕见,自 Bonetti 等于 1996 年报道第一例 PEComa 以来^[7],到目前为止,英文文献中关于 PEComa 病例的报道不超过 100 例。自张淑红等^[20]于 2007 年首次报道国内 2 例子宫 PEComa 以来,在 CNKI 收录的中文杂志中(截至 2013 年 1 月),关于我国 PEComa 的病例报道文献有 25 篇,病例数 48 例。这 48 例 PEComa 患者中,男女比例为 1:3,其中女 36 例,平均年龄 35.1 岁(21~72 岁);男 12 例,平均年龄 45.5 岁(18~58 岁)。肿瘤发生部位主要有:女性子宫和宫旁组织($n=21$)、肝脏($n=7$)、盆腔($n=6$)、肾脏($n=5$)、结肠和肠系膜($n=5$)、腹膜后($n=1$)、肺脏($n=1$)、胰脏($n=1$)、髂静脉($n=1$)。免疫表型方面,44 例 HMB45 阳性(91.7%),2 例 HMB45 阴性,2 例未提及;41 例 SMA 阳性(85.4%);23 例 Melan A 阳性(47.9%)。在这 48 例 PEComa 中,28 例为良性肿瘤(58.3%),7 例为性质未确定或无相关报道(14.6%),11 例为恶性肿瘤(22.9%)。

综上所述,PEComa 是一组罕见的间叶源性肿瘤,可发生

于身体多部位。PEComa 在组织形态学和免疫表型上均有独特的特征。因此,病理学和免疫组化成为确诊 PEComa 的主要诊断依据,而其治疗方式为手术切除。PEComa 目前尚无明确的良恶性分类标准,虽然大部分的 PEComa 被认为是良性的,但由于这是一种具有恶性潜能的肿瘤,术后密切随访必须予以重视。

参考文献:

- [1] Zekry N, Rettenmaier MA, Abaid LN, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms; a systematic review of prognostic factors[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2009, 16(5): 527-532.
- [2] Cibas ES, Goss GA, Kulke MH, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney: a case report and review of the literature[J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(1): 121-126.
- [3] Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. Clear cell ("sugar") tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma - the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC) [J]. Pathology, 1994, 26(3): 230-236.
- [4] Waters PS, Mitchell DP, Murphy R, et al. Primary malignant gastric PEComa diagnostic and technical dilemmas [J]. Int J Surg Case Rep, 2012, 3(2): 89-91.
- [5] Niu H1, Wang FW, Zhang PJ, et al. Cardiac epithelioid PEComa: report of two cases and review of the literature [J]. Case Reports in Medicine, 2012, 521678.
- [6] Koutlas IG, Pambuccian SE, Jessurun J, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the oral mucosa [J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(5): 690-693.
- [7] 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]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(6): 722-730.

- [8] Hornick JL, Fletcher CD. PEComa: what do we know so far[J]. *Histopathology*, 2006, 48(1): 75-82.
- [9] Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. PEComa: the past, the present and the future [J]. *Virchows Arch*, 2008, 452(2): 119-132.
- [10] Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. The perivascular epithelioid cell and related lesions[J]. *Adv Anat Pathol*, 1997, 4(6): 343-358.
- [11] Jungbluth AA, Busam KJ, Gerald WL, et al. A103: an anti-melan-a monoclonal antibody for the detection of malignant melanoma in paraffin-embedded tissues [J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(5): 595-602.
- [12] Bing Z, Yao Y, Pasha T, et al. p53 in pure epithelioid PEComa: an immunohistochemistry study and gene mutation analysis[J]. *Int J Surg Pathol*, 2012, 20(2): 115-122.
- [13] Mai KT, Belanger EC. Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the soft tissue[J]. *Pathology*, 2006, 38(5): 415-420.
- [14] Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(1): 1-15.
- [15] Righi A, Dimosthenous K, Rosai J. PEComa: another member of the MiT tumor family[J]. *Int J Surg Pathol*, 2008, 16(1): 16-20.
- [16] Adachi Y, Horie Y, Kitamura Y, et al. CD1a expression in PEComas[J]. *Pathol Int*, 2008, 58(3): 169-173.
- [17] Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular Epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(12): 1558-1575.
- [18] Italiano A, Delcambre C, Hostein I, et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignant PEComa[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1135-1137.
- [19] Wagner 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*, 2010, 28(5): 835-840.
- [20] 张淑红, 陆鸣, 张小琰, 等. 子宫血管周上皮样细胞肿瘤 2 例报道及文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2007, 23(6): 729-731.

(收稿日期: 2013-10-28 修回日期: 2014-01-16)

· 综 述 ·

椎体成形缓解脊柱转移瘤疼痛研究进展

杨 明 综述, 邓忠良 审校

(重庆医科大学附属第二医院骨科 400016)

关键词: 经皮椎体后凸成形术; 肿瘤; 转移; 疼痛

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 16. 044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)16-2083-04

统计数据显示,我国每年新发肿瘤病例估计约为 312 万例^[1]。大约 30% 肿瘤患者会发生脊柱骨转移,发生脊柱椎体转移性骨肿瘤的患者平均生存期约 10 个月^[2]。患者的生存质量受到转移性肿瘤所致椎体破坏的严重影响,临床治疗主要通过缓解疼痛和重建脊柱稳定性,改善患者生存期质量。经皮椎体后凸成形术(PKP)作为脊柱微创技术,以其创伤小、并发症发生率低、疗效确切,在椎体转移性肿瘤治疗中得到了广泛应用。现查阅近年国内外相关文献,对 PKP 治疗椎体转移性骨肿瘤的最新进展做一综述。

1 PKP 应用概述

诊断和治疗的进步使得肿瘤患者生存期延长,并且随着生活水平的提高,患者对生存质量的要求也不断提高,使得临床医生对脊柱椎体转移性肿瘤临床症状的控制越来越具有挑战性。镇痛药物、化疗药物、激素、双磷酸盐及放射治疗等常不能持续镇痛或者不能缓解疼痛。开放性手术对肿瘤脊柱转移患者,具有高感染率、伤口愈合不良、剧烈的术后背部疼痛、恢复缓慢、住院时间长等诸多弊端^[3]。因此,微创技术经皮椎体成形术(PVP)和 PKP 对缓解肿瘤患者椎体骨转移引起的临床症状具有重要意义。由于 PVP 具有高骨水泥泄漏率,注入骨水泥压力较高,不适合转移性成骨性骨肿瘤,所以 PKP 更适合治

疗脊柱椎体转移性肿瘤引起的相关临床症状。

1997 年,矫形外科医生 Mark Reiley 博士,发明了可将扩张的球囊植入椎体,通过扩张球囊恢复椎体原有高度和改善后凸畸形的 PKP。1998 年美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准 PKP 用于临床治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折。2002 年, Dudeney 等报道 PKP 治疗 18 例多发性骨髓瘤引起椎体压缩性骨折患者,并取得很好疗效。PKP 和 PVP 类似,施行 PKP 术时,患者在全身麻醉状态下,医生以影像设备作引导,经椎弓根或椎弓根外向椎体内插入穿刺针,然后通过扩张或收缩球囊在松质骨内形成腔隙,并尽可能使椎体终板复位,然后退出球囊,将部分固化的骨水泥(如:聚甲基丙烯酸甲酯)注入已扩张的腔隙,从而达到改善后凸畸形和缓解疼痛的治疗目的。

2 椎体转移性肿瘤的诊断

在椎体转移性肿瘤的诊治过程中,选择恰当的影像学技术对疾病的诊断、分期、预后评估,以及外科干预具有重要意义。现阶段最常用的影像学技术为,X 线平片、放射性同位素骨扫描、计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)。

X 线平片对椎体转移性肿瘤的诊断敏感性较低,但由于成本低为疾病筛查最佳手段。放射性同位素骨扫描对椎体转移