

WHO II 级颅内血管周细胞瘤的预后分析

宋 坤^{1,2}, 张新华¹, 章如松¹, 余 波¹, 周晓军¹

(¹南京军区南京总医院病理科, 江苏 南京 210002; ²南京医科大学附属脑科医院病理科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨颅内血管周细胞瘤(WHO II 级)的临床病理特征及预后相关因素。方法:回顾性分析 37 例颅内血管周细胞瘤临床病理资料, Ki-67 免疫组化标记采用 EnVision 两步法。根据随访结果将患者分成死亡复发组和无死亡复发组, 对两组患者 8 项临床病理指标(年龄、性别、是否侵犯肿瘤周边组织、坏死、出血、核分裂计数、Ki-67 指数、是否全切加术后放疗)进行评估并作统计学分析。结果:有无坏死、核分裂计数、Ki-67 指数、是否全切加术后放疗在两组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 年龄、性别、是否伴出血、是否侵犯肿瘤周边组织的差异无统计学意义。结论:肿瘤组织有坏死、核分裂计数 > 2 个/10 个高倍视野(HPF)、Ki-67 指数 $> 7\%$ 、次全切或全切后未加术后放疗是颅内血管周细胞瘤(WHO II 级)患者复发或死亡的危险因素。

[关键词] 颅内肿瘤; 血管周细胞瘤; 预后

[中图分类号] R739.41

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)01-065-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20150114

颅内血管周细胞瘤(hemangiopericytoma, HPC)是一种与脑膜关系密切的中枢神经系统肿瘤, 具有独特的临床病理特征及生物学行为, 侵袭性较高, 易复发和转移。为提高对该肿瘤的认识, 本文对 37 例颅内血管周细胞瘤(WHO II 级)病例的临床病理资料进行了回顾分析, 并对其随访调查, 以探讨临床病理特征与预后的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

收集南京军区南京总医院 1999 年 1 月~2013 年 6 月手术切除病理确诊的颅内血管周细胞瘤患者(包括血管外皮细胞瘤或血管外皮瘤), 按照 2007 年 WHO 脑肿瘤分类中关于血管周细胞瘤 II 级的诊断标准^[1]: 细胞密度较高, 轻到中度核异型性, 核分裂 < 5 个/10 个高倍视野(HPF), 伴(或不伴)灶性坏死; 当核分裂 ≥ 5 个/10HPF, 而其他条件不满足间变型血管周细胞瘤(III 级)的诊断标准时, 仍诊断为 WHO II 级, 从中筛出 37 例为研究对象。

1.2 方法

标本经 4% 甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 μm 切片, HE 染色。重新阅读所有病例的存档切片, 并复习临床病理资料。镜下主要观察组织结构、细胞密度、细胞异型性、核分裂计数、坏死及出血、瘤周侵犯情况、Ki-67 指数等情况。核分裂计数 10 个连续的高倍视野 ($\times 400$)。Ki-67 免疫组化染色采用

EnVision 两步法, 试剂均购自福州迈新生物技术有限公司, 阳性百分比计数以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性细胞, 每例切片至少选 5 个有代表性高倍视野($\times 400$), 分别计数 500 个肿瘤细胞中 Ki-67 染色阳性细胞数, 将阳性细胞除以肿瘤细胞数的百分比即为增殖指数。随访采用电话或信件的方式, 随访时间从初次手术时间至 2013 年 9 月。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 采用 Fisher 精确概率检验法, 双侧 $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

患者年龄 23~85 岁, 平均年龄 47 岁, 中位年龄 44 岁, 男 20 例, 女 17 例, 男女比例 1.2:1。临床主要表现为头痛、恶心呕吐、视乳头水肿等颅高压症状 15 例, 癫痫症状 3 例, 偏瘫、面瘫、视物模糊、言语不清、行走不稳、耳鸣等神经系统症状 27 例。肿瘤多以窄基底与硬脑膜相连, 位于大脑凸面 12 例, 颅底 6 例, 窦旁 7 例, 镰旁 5 例, 桥小脑角 4 例, 鞍区 3 例。肉眼肿瘤全切 30 例, 次全切 7 例。

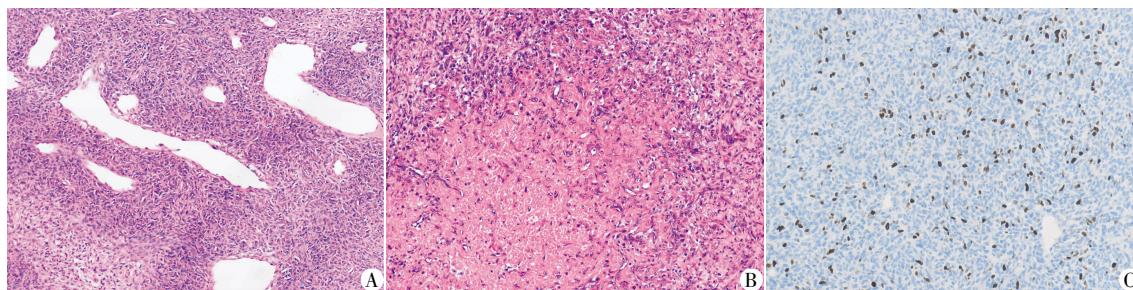
2.2 巨检

肿瘤直径 1~9 cm。部分似有包膜, 境界清楚 21 例, 与周围脑组织界限不清, 侵犯脑组织或与脑组织粘连 3 例, 侵犯颅骨 6 例, 侵犯硬脑膜 7 例。36 例

为单个瘤结节,1 例含有 2 个瘤结节。肿块切面灰白或灰红色,质地中等或硬,部分呈鱼肉状,少数可见出血。

2.3 镜检

大小一致的梭形或卵圆形细胞弥漫片状分布,排列密集,细胞浆较少,嗜淡伊红,细胞界限不清,核呈圆形、卵圆形或短梭形,核膜清楚,核仁不明显;血管大小不一,含大量裂隙状血管,部分血管分支呈“鹿角状”(图 1A)。可见脑组织侵犯 1 例,钙化 2 例,有 1 例可见神经侵犯。13 例可见灶性坏死(图 1B),14 例有局灶出血。核分裂 0~7 个/10HPF,中位数 2 个/10HPF,平均 2.2 个/10HPF。



A: HPC 特征性的“鹿角状”血管(HE, ×100); B: HPC 有灶性坏死(HE, ×100); C: Ki-67 指数在 HPC 中高表达(EnVision 免疫组化染色, ×200)。

图 1 颅内血管周细胞瘤典型病理学改变

手术,已生存 109 个月仍存活。死亡 6 例,其中 3 例复发 1 次,2 例复发 2 次,1 例复发 2 次后又发生颅内转移,总生存时间为 38~102 个月,平均 82 个月。肿瘤全切除并给予术后放疗的 12 例中仅 1 例复发(死亡),次全切除有(无)放疗或全切后未予放疗的 17 例中有 9 例复发(死亡)。

2.6 复发死亡组与无复发死亡组临床病理特征比较

将获得随访结果的 29 例患者分为死亡复发组(10 例)和无死亡复发组(19 例),对两组患者的 8 项临床病理指标进行统计学分析,发现其中 4 项指标在两组之间有统计学意义($P < 0.05$),包括肿瘤组织有无坏死、核分裂计数、Ki-67 指数、是否全切加术后放疗。而年龄、性别、是否侵犯肿瘤周边组织、肿瘤内有无出血等在两组间无统计学意义(表 1)。

3 讨论

HPC 因其发生部位和影像学表现与脑膜瘤相似,最初曾被称为血管母细胞型脑膜瘤,随后的研究证实此类肿瘤有别于通常的脑膜瘤,具有独特的临床病理特征和不良的生物学行为。最新版(2007 年)《WHO 神经系统肿瘤病理学和遗传学》^[1]将它归类于非脑膜上皮来源的间叶性肿瘤。HPC 起源于毛

2.4 免疫组化

Ki-67 阳性指数 1%~18%(图 1C),平均 7.81%,其中 15 例阳性指数>7%,22 例阳性指数≤7%。

2.5 随访

获得随访资料 29 例患者中,19 例术后 2~93 个月无复发存活,其中 15 例≥12 个月,12 例≥36 个月,7 例≥60 个月,平均 43 个月。3 例仅复发未死亡,均复发 1 次。初次手术至第 1 次复发时间为 6~53 个月,平均 35 个月,初次术后已生存 36~63 个月,平均 52 个月。1 例初次手术后 76 个月进行 CT 检查示肝、胰、盆腔多发占位,行肝脏穿刺活检示符合脑膜 HPC 转移,1 个月后又发现颅内转移,再次

表 1 死亡复发组与无死亡复发组临床病理特征比较

临床病理特征	复发死亡组 (n=10)	无复发死亡组 (n=19)	P 值
年龄(岁)			
<44	6	9	0.700
≥44	4	10	
性别			
男	6	11	1.000
女	4	8	
侵犯周边组织			
有	6	4	0.051
无	4	15	
坏死			
有	7	4	0.017
无	3	15	
出血			
有	3	7	1.000
无	7	12	
核分裂(个/10HPF)			
>2	8	5	0.016
≤2	2	14	
Ki-67 指数			
>7%	8	6	0.021
≤7%	2	13	
全切并放疗			
有	1	11	0.019
无	9	8	

细血管的 Zimmerman 细胞,这是一种紧贴毛细血管网状纤维膜排列的梭形细胞,具有多向分化潜能。Joseph 等^[2]通过检测(neurofibromatosis 2,NF2)基因,从分子基因水平证实,颅内 HPC 与脑膜瘤起源不同。

颅内 HPC 多见于中老年人,男性略多于女性,平均发病年龄为 40~45 岁^[3]。本组 37 例中,男女比例 1.2:1,平均年龄 47 岁,与文献报道相近。该瘤生长较快,术前病程多在数月内,患者症状与脑膜瘤相似且与其肿瘤位置有关,常表现为颅高压、癫痫及颅神经受累等症状。肿瘤多位于大脑凸面,与硬脑膜关系密切,影像学 MRI 示 T2W1 呈混杂高信号影,T1W2 增强扫描肿瘤强化显著但常不均匀,多数无“硬膜尾征”。而脑膜瘤的 MRI 多呈等 T1、等 T2 信号,多数具有“硬膜尾征”,此为两者鉴别点之一。肿块切面灰白或灰红色,分叶状,质地中等或硬,部分呈鱼肉状,可有(或无)出血、坏死。光镜下瘤细胞丰富,大小一致的梭形或卵圆形细胞弥漫片状分布,或紧贴裂隙状、“鹿角状”血管周围弥漫分布。

颅内 HPC 是一种较少见的血供丰富的肿瘤,占中枢神经系统肿瘤不到 1%^[4],它具有较高的侵袭性,易复发和转移,在一则 94 例中枢神经系统 HPC 报道中,70%复发,27%转移,转移多见于骨、肺、肝^[4]。有报道称 15 年复发和转移率分别为 92%和 35%^[5];另一报道称 15 年复发和转移率分别为 91%和 68%,并且在术后 15 年间有 61%患者死亡^[6]。陈远钦等^[7]报道脑膜 HPC(包括 II 级和 III 级的 HPC)的复发率为 44%,病死率为 24%,转移率为 8%。本组获得随访资料的 29 例患者中,9 例复发(31%),2 例发生转移(7%),6 例(21%)死亡,总生存期 38~102 个月,平均 82 个月。复发率和转移率低于文献报道,可能与 III 级 HPC 未纳入本组研究以及部分病例随访时间较短有关,颅内 HPC 是一类多年后仍能复发和转移的肿瘤,有报道 1 例颅内 HPC 22 年后转移至胰腺、耻骨等部位^[8],所以需要长期随访。

有报道称血管周细胞瘤快速发展与核分裂 ≥ 5 个/10HPF、高细胞密度、核异型性、坏死、出血有关^[4]。在 2007 年中枢神经系统 WHO 分类中,把核分裂 ≥ 5 个/10HPF 作为区分 HPC II 级和 III 级的主要指标之一,但归入 HPC II 级的病例仍有部分发生复发或转移,因此本组试图在同为 II 级的有(无)死亡复发组之间寻找有预后价值的指标,发现在 WHO II 级的 HPC 中核分裂 >2 个/10HPF 在两组之间有统计学意义($P=0.016$),说明核分裂 >2 个/10HPF 更易复

发和转移。出现坏死是提示预后不好的另一个指标,本研究表明坏死在复发死亡组与无复发死亡组之间有显著差异($P=0.017$)。另有研究发现在无进展生存期和总生存期单因素分析中,坏死是其中一个相关预后因素,另外还包括高细胞密度和核分裂 >5 个/10HPF^[9]。Ki-67 作为判断预后的又一个指标,在不同的研究报道中,其指数范围及临界值不尽相同。有报道称颅内 HPC (II 级)Ki-67 阳性指数 2%~7%,平均 4.25%,而间变型 HPC(III 级)Ki-67 阳性指数 3%~12%,平均 7.8%^[10]。本组病例 Ki-67 阳性指数在 1%~18%,平均 7.81%,高于文献报道,可能与 Ki-67 的染色方法和计数方法不同有关。Kowalski 等^[11]报道称 Ki-67 指数 $\geq 10\%$ 可以作为预测 HPC 更具有侵袭性生物学行为的一个有用指标,Ki-67 指数 $\geq 10\%$ 者更易复发和转移,Ki-67 指数 $<10\%$ 者临床静止期和生存时间均明显延长。另有相似报道称低 Ki-67 指数预示患者术后至复发时间长,转移率低,存活时间长^[6]。但也有研究称 Ki-67 与患者无病生存时间无关,虽然长期随访显示 Ki-67 指数 $<5\%$ 的患者有生存时间更长这一趋势,但作者仍然认为 Ki-67 不能准确预测临床结果^[12]。本组统计表明 Ki-67 指数 $>7\%$ 在复发死亡组和无复发死亡组之间差异有统计学意义($P=0.021$)。本组研究还发现全切加术后辅助放疗的患者与次全切(有/无放疗)和仅全切无放疗的患者在死亡复发组和无死亡复发组之间差异有统计学意义($P=0.019$)。Kim 等^[13]研究证实血管周细胞瘤全切除联合外放射治疗可以使 5 年局部肿瘤无复发率从 70%升至 100%。Schiariiti 等^[5]报道首次手术后辅助局部外放射治疗可以使患者无病生存期从 154 个月延至 254 个月;手术全切除肿瘤联合放疗组比无放疗组平均复发时间延长 126.3 个月,总生存期延长 126 个月。但也有报道称全切显示最大的生存优势,术后辅助放疗对生存期无益^[14]。多数研究提示术后进行辅助放疗对患者的预后积极意义,特别是对于无法全切除的患者。有无瘤周组织侵犯在两组之间比较,其 P 值处于临界值($P=0.051$),虽无统计学意义,但其在复发死亡组所占比例(60%)远高于无复发死亡组(21%),表明有瘤周侵犯者(包括侵犯颅骨、硬膜、脑组织)可能具有预后变差的趋势。文献中也有报道称肿瘤边界清晰与否可作为预测复发 HPC 预后的指标^[15]。

总之,本组结果提示肿瘤组织有坏死、核分裂 >2 个/10HPF、Ki-67 指数 $>7\%$ 及肿瘤未能完全切除或

切除后未放疗等指标是颅内 HPC II 级患者复发或死亡的危险因素。

[参考文献]

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system [M]. Lyon: IARC Press, 2007: 178-180
- [2] Joseph JT, Lisel DK, Jacob LB, et al. NF2 gene analysis distinguishes hemangiopericytoma from meningioma [J]. Am J Pathol, 1995, 147(5): 1450-1455
- [3] Du G, Zhou L, Li S, et al. Management of hemangiopericytomas in the central nervous system [J]. Chin Med J (Engl), 2001, 114(8): 795-798
- [4] Mena H, Ribas J, Pezeshkpour GH, et al. Hemangiopericytoma of the central nervous system: a review of 94 cases [J]. Hum Pathol, 1991, 22(1): 84-91
- [5] Schiafati M, Goetz P, El-Maghraby H, et al. Hemangiopericytoma: long-term outcome revisited [J]. J Neurosurg, 2011, 114(3): 747-755
- [6] Vuorinen V, Sallinen P, Haapasalo H, et al. Outcome of 31 intracranial hemangiopericytomas: poor predictive value of cell proliferation indices [J]. Acta Neurochir, 1996, 138(12): 1399-1408
- [7] 陈远钦, 吴玲玲, 张锦, 等. 脑膜血管周细胞瘤 29 例临床病理分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(10): 1096-1100
- [8] Suzuki H, Haga Y, Oguro K, et al. Intracranial hemangiopericytoma with extracranial metastasis occurring after 22 years [J]. Neurol Med Chir, 2002, 42(7): 297-300
- [9] Bouvier C, Metellus P, de Paula AM, et al. Solitary fibrous tumors and hemangiopericytomas of the meninges: overlapping pathological features and common prognostic factors suggest the same spectrum of tumors [J]. Brain Pathol, 2012, 22(4): 511-521
- [10] Sundaram C, Uppin SG, Uppin MS, et al. A clinicopathological and immunohistochemical study of central nervous system hemangiopericytomas [J]. J Clin Neuroscience, 2010, 17(4): 469-472
- [11] Kowalski PJ, Paulino AF. Proliferation index as a prognostic marker in hemangiopericytoma of the head and neck [J]. Head Neck, 2001, 23(6): 492-496
- [12] Probst-Cousin S, Bergmann M, Schroder R, et al. Ki-67 and biological behaviour in meningeal haemangiopericytomas [J]. Histopathology, 1996, 29(1): 57-61
- [13] Kim JH, Jung HW, Kim YS, et al. Meningeal hemangiopericytomas: long-term outcome and biological behavior [J]. Surg Neurol, 2003, 59(1): 47-53
- [14] Rutkowski MG, Sughrue ME, Kane AJ, et al. Predictors of mortality following treatment of intracranial hemangiopericytoma [J]. J Neurosurg, 2010, 113(2): 333-339
- [15] 田润发, 刘佰运, 郝淑煜, 等. 中枢神经系统复发血管外皮细胞瘤的预后相关因素分析 [J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(1): 41-44

[收稿日期] 2014-06-20

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》在第三届中国学术期刊评价中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”! 本次共有 6448 种中文学术期刊参与评价, 经过综合评价后得到期刊相应的等级, 共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区。