

- [11] 李昌忠.35 例卵巢甲状腺肿的临床病理诊断分析[J].中国医药指南,2013,11(17):529.
- [12] 席亚平,王东红,柏永华,等.卵巢甲状腺肿 10 例报道并文献复习[J].海南医学,2018,29(6):865-868.
- [13] SHRIMALI R K, SHAIKH G, REED N S. Malignant struma ovarii: The west of Scotland experience and review of literature with focus on postoperative management[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2012, 56(4): 478-482.
- [14] 王月梅,王雅宁,殷广洁,等.卵巢甲状腺肿伴 Pseudo-Meig's 综合

- 征并 CA125 升高病例报道及临床分析[J].妇产与遗传(电子版), 2020, 10(4):24-27.
- [15] LI S, HONG R, YIN M, et al. Struma ovarii with synchronous ascites and elevated CA125 level: A retrospective cohort study[J]. Acta Oncol, 2023, 62(8): 889-896.
- [16] 霍梦娟,尚晓静,范森,等.卵巢甲状腺肿的影像学特征[J].中山大学学报(医学科学版),2016,37(2):289-294.

收稿日期:2024-01-15

(本文编辑:陈志翔)

内膜肉瘤 3 例报告

章红姣,俞利辉

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.036

【中图分类号】 R734.2 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)06-0822-03

内膜肉瘤(intimal sarcoma, IS)是一种十分罕见的高度恶性肿瘤,发病部位常见于肺动脉、主动脉及其分支^[1]。肿瘤以血管腔内呈息肉样生长为主,沿受累血管分支向远端蔓延,常堵塞血管腔,临床症状多样,易被误诊为血管栓塞。鉴于该疾病的极低发生率,关于该肿瘤的研究国内外文献都以个例报道的形式呈现。为进一步提高对该肿瘤的认识,笔者收集了 3 例 IS,分析其临床病理特征、免疫组织化学表型及分子遗传学改变,旨在为临床诊断提供更多的依据和线索,现报道如下。

1 病例

病例 1,女性,43 岁,患者走楼梯至二楼时出现胸闷气急,伴心悸 1 个月余,休息数分钟后缓解。症状于活动后反复发作,夜间侧卧位时胸闷气促较明显。心脏彩超示左房内可见一中等回声团,大小约 5.1 cm×3.4 cm×3.5 cm,蒂附着于房间隔,瘤体紧贴二尖瓣前叶,蒂宽约 2.2 cm。术中见左心房内房间隔处广基肿块,肿块呈灰白鱼肉样,易碎,大小约 5.0 cm×5.0 cm×4.0 cm。基底部约 3 cm,由房间隔向内至二尖瓣前瓣及乳头肌且关系致密,局部无法分离。受累二尖瓣前瓣肿瘤脆化,质地差,切除大

部肿瘤注水试验可见二尖瓣启闭不佳。

病例 2,女性,46 岁,因剧烈胸背部疼痛至本院检查,增强 CT 发现纵隔占位。胸部 CT 平扫+增强示左后纵隔近胸主动脉见团片状低密度影,大小约 5.5 cm×2.8 cm,界尚清,CT 值约 40 HU,增强病灶边缘强化明显,其内低密度影呈轻度强化,胸主动脉稍向前移。

病例 3,女性,63 岁,患者 1 个月余前无明显诱因下出现左肋肋痛,呈阵发性刺痛,自诉上楼时加重,休息后缓解,偶伴胸闷。肺动脉 CTA 示主肺动脉及左右肺动脉主干管壁增厚、管腔狭窄,以主肺动脉及左肺动脉主干为著。术中见肺动脉主干狭窄明显,剖开肺动脉及右室流出道,见肺动脉内膜增厚明显,靠近右室流出道部位可见疏松鱼肉样组织,考虑恶性肿瘤可能性大,未见明确肺动脉瓣结构,增厚内膜向左右远端蔓延。

病理检查:肉眼见肿瘤组织均为灰白,鱼肉样,质地软,病例 1 可见切面呈胶冻状。镜检:3 例低倍镜下肿瘤细胞均呈梭形,部分区上皮样,呈束状、编织状或不规则排列,见图 1;高倍镜下肿瘤细胞异型明显,可见核分裂像(图 2)及坏死,偶见瘤巨细胞,可见多量薄壁血管。

免疫组织化学:3 例标本肿瘤细胞 VM 均阳性,见图 3。病例 1 肿瘤细胞还可表达 Fli-1 和 CD34,MDM2 则局灶阳性;病例 3 肿瘤细胞 Fli-1(图 4)、

作者单位: 311300 杭州,杭州市临安区第一人民医院

通信作者: 章红姣,Email:56387455@qq.com

MDM2 (图 5) 和 p53 均阳性表达, 此外, CD117 和 SMA (图 6) 则显示为局灶弱阳性; 病例 2 除了 VM, 其他标记物均阴性。

分子检测: 病例 1 和病例 2 FISH 检测伴有 MDM2 基因扩增, 见图 7; 而病例 3 则表现为 CDK4 基因的扩增, 见图 8; 3 例均未见 EGFR 基因扩增。

2 讨论

起源于心血管系统的肉瘤非常罕见, 主要累及大动脉、腔静脉和心脏, 亚型包括 IS、去分化多形性肉瘤、血管肉瘤、平滑肌肉瘤和未分化肉瘤^[2], 其中以 IS 最常见。IS 具有独特的生长方式, 肉眼见肿瘤主体位于血管腔内, 呈息肉样, 极易发生全身转移, 临床预后极差^[3-4]。IS 可发生于任何年龄, 以成人多见, 平均年龄 52 岁, 性别分布大致相等^[5]。

目前 IS 确切的发病机制仍不明确, 由于该肿瘤可以表达不同阶段血管分化的标记物 (如 RUNX-1、nestin、WT1 和 CD44), 推测其可能起源于血管内膜下的多能干细胞^[6], 因此可以向多个方向分化。从组织形态上看, 肿瘤主要由梭形细胞构成。肿瘤细胞疏密相间排列, 疏松区有时可见大片黏液样变, 部分区域肿瘤细胞可呈上皮样, 常见不同程度的坏死及间质纤维化。分化差的肿瘤细胞易见胞体大的单核及多核瘤巨细胞。某些病例还可出现异源性成分, 如骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤及血管肉瘤等^[1]。本文报道 3 例标本 HE 形态均较单一, 主要由梭形细胞组成, 局灶可表现为上皮样, 细胞异

型明显, 可见核分裂像及坏死, 偶见瘤巨细胞, 未见异源性成分。

IS 的免疫组化表型无特异性, VM 和 osteopontin 常阳性^[7-9], 肌源性标记 SMA 和 desmin 可呈不同程度阳性。此外, 文献报道 MDM2、p53、bcl-2 和 CD117 也可阳性表达。当出现血管肉瘤分化时, 血管标记物 CD34、CD31、Fli-1 和 F8 可阳性。在极少病例中, 肿瘤细胞还可表达 ER、PR 和 HMB45, 提示肿瘤细胞可能具有激素敏感性和血管周分化^[10]。本文 3 例标本免疫组织化学染色显示肿瘤细胞 VM 均阳性。病例 1 肿瘤细胞还可表达 Fli-1 和 CD34, MDM2 则局灶阳性; 病例 3 肿瘤细胞 Fli-1、MDM2 和 p53 均阳性表达, 此外, CD117 和 SMA 则显示为局灶的弱阳性; 病例 2 除了 VM, 其他标记物均阴性。

鉴于 IS 的低发生率, 其分子生物学特征尚不十分明确。Bode-Lesmiewska 等^[11]通过比较基因组的方法学研究发现, 75% 的肺动脉内膜肉瘤在 12q13-14 区有基因的获得和扩增。随着病例的不断积累, 学者们发现 IS 还伴有其他染色体区域的扩增, 如 4q12 及 7p12^[11-12]。这些区段对应的常见基因包括 MDM2、CDK4、PDGFRA 和 EGFR^[4,13-14]。有研究报道肺动脉 IS 中 MDM2 扩增的阳性率为 65%, EGFR 为 76%, 而 CDK4 和 PDGFRA 的阳性率则高达 81%^[14]。本文中病例 1 和病例 2 伴有 MDM2 基因扩增, 而病例 3 则表现为 CDK4 基因扩增, 3 例均未见 EGFR 基因扩增。

虽然 MDM2 基因扩增在 IS 的发生发展过程中的作用已被大家认识, 但是不同部位的 IS 其 MDM2

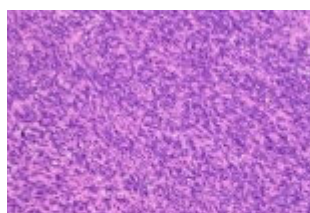


图 1 肿瘤主要由梭形细胞组成 (HE 染色, ×100)

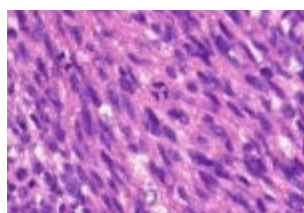


图 2 肿瘤细胞异型明显, 可见核分裂像 (HE 染色, ×400)



图 3 病例 3 肿瘤细胞 VM 阳性表达 (EnVision 两步法, ×200)

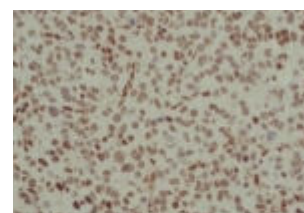


图 4 病例 3 肿瘤细胞 Fli-1 阳性表达 (EnVision 两步法, ×200)

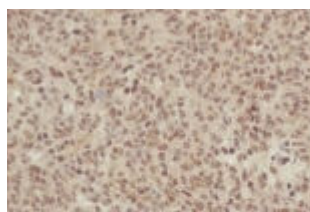


图 5 病例 3 肿瘤细胞 MDM2 阳性表达 (EnVision 两步法, ×200)

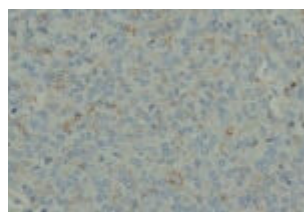


图 6 病例 3 肿瘤细胞 SMA 为局灶弱阳性 (EnVision 两步法, ×200)

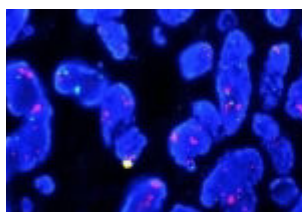


图 7 病例 1 伴 MDM2 基因扩增图

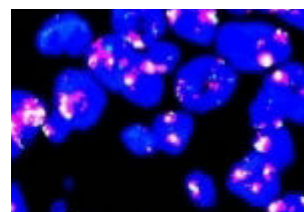


图 8 病例 3 伴 CDK4 基因扩增图

基因扩增的阳性率是有较大差异的。起源于主动脉的IS仅有一小部分病例伴有MDM2基因扩增^[2]。Yamada等^[2]收集了20例IS, FISH检测显示11例MDM2基因存在扩增。统计学分析证明MDM2的基因状态与黏液样的基质有相关性, 几乎所有伴MDM2基因扩增的病例均可见黏液样基质, 而绝大部分MDM2扩增阴性的样本则无黏液样基质, 形态学上更类似于去分化多形性肉瘤。因此笔者提出IS的黏液样表型与MDM2基因的扩增是有相关性的, 建议将IS区分为黏液型和非黏液型。

IS需与以下疾病相鉴别: (1)血管肉瘤。其好发于体表及表浅软组织, 大血管极少发生, 起源于血管内皮或向血管内皮分化的间叶细胞, 由肥胖的梭形或上皮样内皮细胞组成, 呈管腔样、裂隙样、蜂窝状排列, 内含红细胞, 分化差的病例肿瘤细胞呈实性巢状或弥漫排列。免疫组化显示肿瘤细胞FVIII因子、CD31、CD34、Fli-1及ERG等内皮细胞标记阳性。(2)平滑肌肉瘤。其多发生于大静脉和心脏根部, 表现为息肉状或结节样肿物。肿瘤细胞细长, 胞浆丰富、嗜酸性, 细胞核居中, 末端钝圆, 交织呈束状排列。分化差时可见多形性, 并可见多核巨细胞。免疫组化SMA、desmin及H-caldesmon阳性。(3)黏液瘤。其疏松的黏液间质背景中可见稀疏的细胞, 细胞界清, 无异型性, 无坏死, 一般不具有瘤巨细胞或核分裂象等恶性特征。阿尔辛蓝和甲苯胺蓝染色阳性^[9]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] FLETCHER C D, BRIDGE J A, HOGENDOORN P C. WHO classification of tumors of soft tissue and bone[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2013:232-233.
- [2] YAMADA Y, KINOSHITA I, MIYAZAKI Y, et al. Myxoid type and non-myxoid type of intimal sarcoma in large vessels and heart: Review of histological and genetic profiles of 20 cases[J]. Virchows Arch, 2022, 480(4): 919-925.
- [3] BODE-LESNIEWSKA B, DEBLEC-RYCHTER M, TAVORA F. Intimal sarcoma. The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. WHO Classification of Tumours[M]. Lyon, France: IARC Press, 2020: 315-317.
- [4] NEUVILLE A, COLLIN F, BRUNEVAL P, et al. Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: Clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(4): 461-469.
- [5] ALAML, AGRAWAL K, KANKANALA V, et al. Primary cardiac undifferentiated high-grade intimal pleomorphic sarcoma: A case series report[J]. Cardiol Res, 2020, 11(2): 129-133.
- [6] VASURI F, RESTA L, FITTIPALDI S, et al. RUNX-1 and CD44 as markers of resident stem cell derivation in undifferentiated intimal sarcoma of pulmonary artery[J]. Histopathology, 2012, 61(4): 737-743.
- [7] GAUMANN A, PETROW P, MENTZEL T, et al. Osteopontin expression in primary sarcomas of the pulmonary artery[J]. Virchows Arch, 2001, 439(5): 668-674.
- [8] 王蓓,张彤,刘宏艳,等.肺动脉内膜肉瘤临床病理学观察[J].中华病理学杂志, 2021,50(1): 38-43.
- [9] 李明娜,鲍美玲,贡其星,等.肺动脉内膜肉瘤三例临床病理学观察[J].中华病理学杂志,2020,49(8):816-820.
- [10] 侯君,侯英勇,谭云山,等.肺动脉内膜肉瘤1例并文献复习[J].临床与实验病理学杂志,2007,23(3):337-341.
- [11] BODE-LESNIEWSKA B, ZHAO J, SPEEL E J, et al. Gains of 12q13-14 and overexpression of MDM2 are frequent findings in intimal sarcomas of the pulmonary artery[J]. Virchows Arch, 2001, 438(1): 57-65.
- [12] ROSZIK J, KHAN A, CONLEY A P, et al. Unique aberrations in intimal sarcoma identified by next-generation sequencing as potential therapy targets[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9): E1283.
- [13] DEWAELE B, FLORIS G, FINALET-FERREIRO J, et al. Coactivated platelet-derived growth factor receptor {alpha} and epidermal growth factor receptor are potential therapeutic targets in intimal sarcoma[J]. Cancer Res, 2010, 70(18): 7304-7314.
- [14] VAN DIEVEL J, SCIOT R, DELCROIX M, et al. Single-center experience with intimal sarcoma, an ultra-orphan, commonly fatal mesenchymal malignancy[J]. Oncol Res Treat, 2017, 40(6): 353-359.

收稿日期:2024-02-21

(本文编辑:陈志翔)