

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.035>

· 临床病例讨论 ·

骨上皮样血管肉瘤 2 例并文献复习

林茂华¹, 毛瑛玉¹, 李婷¹, 苏谦¹, 陈宋全²

(福建医科大学附属闽东医院 1. 病理科; 2. 影像科, 福建 福安 355000)

[摘要] 采用光镜及免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)对2例骨上皮样血管肉瘤(epithelioid angiosarcoma, EAS)进行回顾性分析并复习文献。肿瘤组织在镜下呈巢状、条索状排列, 部分瘤细胞质内可见空泡、印戒样, 其内有时可见红细胞, 瘤细胞异型性较大, 核仁明显, 凋亡、坏死普遍, 核分裂多见。免疫组织化学上皮样细胞CD31, CD34, CK7, 波形蛋白(vimentin)弥漫阳性, 抗细胞角蛋白单克隆抗体(AE1/AE3)部分阳性; CD45, CgA, 突触素(synaptophysin, Syn)、CD56, CK5/6, CK20, 甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor 1, TTF-1), 尿路上皮特异蛋白III基因(Uroplakin III)、前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA), p504s, CDX2均阴性。骨EAS是一种高度恶性肿瘤, 易被误诊为恶性上皮样肿瘤。其鉴别诊断包括转移性腺癌、上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)、上皮样血管瘤。最有效的治疗方法是手术切除, 如有必要, 可联合化疗或放疗。

[关键词] 上皮样血管肉瘤; 临床病理分析; 免疫组织化学

Epithelioid angiosarcoma of the bone: two case reports and literature review

LIN Maohua¹, MAO Yingyu¹, LI Ting¹, SU Qian¹, CHEN Songquan²

(1. Department of Pathology; 2. Department of Imaging, Mindong Hospital, Affiliated to Fujian Medical University, Fu'an Fujian 355000, China)

Abstract The clinical characteristics and the microscopic and immunohistochemical characteristics of two cases with epithelioid angiosarcoma of bone were analyzed with follow-up period. Related literature was reviewed. Microscopically, the tumors cell were arranged in nests and cords; the neoplastic cells showed severe nuclear atypia and prominent eosinophilic cytoplasm with vacuoles, attempting to form primitive vasculature. Red blood cells are sometimes seen inside. Nucleolus is obvious, apoptosis and necrosis are common, can see some Mitotic. Immunohistochemically, tumor cells were positive to CD31, CD34, CK7 and vimentin. AE1/AE3 was weakly positive and CD45, CgA, Syn, CD56, CK5/6, CK20, TTF-1, Uroplakin III, PSA, p504s, CDX2 were negative. Epithelioid angiosarcoma represents a high-grade type of aggressive tumor. It can be misdiagnosed as malignant

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-19

通信作者 (Corresponding author): 林茂华, Email: lmh5180@163.com

基金项目 (Foundation item): 宁德市科技计划项目 (20140047)。This work was supported by the Science and Technology Commission Project of Ningde, China (20140047).

epithelioid tumors. The differential diagnosis of the epithelioid angiosarcoma includes metastatic adenocarcinoma, epithelioid hemangioendothelioma and epithelioid hemangioma. The most effective treatment is surgical resection, if necessary, combined with chemotherapy or radiotherapy.

Keywords epithelioid angiosarcoma; clinicopathological analysis; immunohistochemistry

骨原发性上皮样血管肉瘤(epithelioid angiosarcoma, EAS)十分罕见,在所有血管肉瘤占比不足1%^[1]。骨原发性EAS是一种侵袭性很强的肿瘤,其特征为生长迅速,广泛骨质破坏并侵犯软组织,最常发生于股骨和胫骨,也可见于椎骨、肋骨、肱骨,其他地方如手足小骨也可发生。骨EAS临床上可无症状,或以转移性肿瘤为首发症状,或出现局部疼痛、压痛、肿胀,极易被误诊为其他肿瘤。福建医科大学附属闽东医院收治的2例骨EAS患者,现对其临床病理特点进行分析并复习相关文献,旨在进一步提高对该肿瘤的认识。

1 临床资料

病例1(于2017年收治):患者男,68岁,临床症状为腰背部疼痛,行走时加剧,并感双髋部不适,既往有2型糖尿病,CT示右侧髌骨、右侧股骨上段、左侧股骨粗隆间及股骨颈、双侧髌臼、L₁椎体骨质破坏,考虑转移性病变,建议进一步检查。单光子发射计算机化断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)示:T₂、₆、₉、₁₀椎体、L₁、₃、₄椎体、骶骨及双侧髌骨、双侧髌臼、右侧耻骨、双侧股骨多发高代谢病变,考虑为骨转移瘤。行左粗隆部病变组织活检,术后病理诊断为EAS。确诊后行化疗3个疗程,6个月后突发胸闷气喘,临床诊断:1)骨恶性肿瘤全身多处转移(EAS IV期);2)恶性胸腔积液。患者一般情况差,病情晚,恶病质,预后差,患者家属商量后放弃治疗。

病例2(于2015年收治):患者男,71岁,以“腰背部疼痛19 d”为主诉入院。腰椎MRI示:T₉及L₃椎体异常信号影,建议进一步检查;T₁₂椎体异常信号影,考虑血管瘤;肝及左肾异常信号影,建议进一步检查。患者在静吸复合麻醉下行“T_{9/12}/L₃椎体成形术+病理活检”,术后病理诊断为EAS(高级别),伴出血坏死。患者出院后未行任何治疗,随访4个月后死亡。

1.1 标本处理方法

标本经10%中性缓冲福尔马林固定,石蜡包

埋,3 μm厚切片。进行HE染色及SP法免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色。所选一抗CD31, CD34, CK7, 波形蛋白(vimentin), CD45, CgA, CK20, 甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor 1, TTF-1), 尿路上皮特异蛋白III基因(Uroplakin III), 前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA), p504s, CDX2, 人黑色素瘤(human melanoma black 45, HMB-45), MelanA购自福州迈新生物技术开发有限公司;抗细胞角蛋白单克隆抗体(AE1/AE3), 突触素(synaptophysin, Syn), CD56, CK5/6购自广州市宝迪科技有限公司。染色步骤按说明书进行并设阴性和阳性对照。

1.2 标本观察及病理诊断

病例1:送检破碎不整形组织,含骨质,大小3.3 cm×2 cm×1.5 cm,颜色灰黄。光镜下可见肿瘤组织界限不清,破坏骨质,骨小梁周围有大量的肿瘤细胞浸润,排列成短条索状、巢状,肿瘤细胞呈显著的上皮样形态(图1A),细胞呈圆形、多角形或略梭形,异型性较大,核仁明显,凋亡、坏死普遍(图1B),核分裂约3/10 HPF,细胞质丰富嗜酸性,部分瘤细胞质内可见空泡、印戒样,其内有时可见红细胞,肿瘤间质主要是纤维组织,部分区域黏液变性。IHC示:肿瘤细胞表达vimentin, CD31, CD34(图1C), CK7, 部分表达AE1/AE3, p504s弱表达, Ki-67约20%, 而CD45, CgA, Syn, CD56, CK5/6, CK20, TTF-1, Uroplakin III, PSA, CDX2均为阴性。

病例2:送检灰黄破碎组织,大小2.5 cm×2.2 cm×1.5 cm,含部分骨质。光镜下可见瘤细胞呈片块状、条索状及腺腔样,细胞体积大、梭形及多边形,核深染,核异性明显伴奇异性核,核分裂象大于10/10 HPF,肿瘤细胞构成血管样腔隙较多且明显,部分血管相互沟通,部分肿瘤性血管内皮向腔内呈乳头状突起。伴大量出血、坏死(图2A)。IHC示:肿瘤细胞表达F8(图2B), CD31(图2C), CD34, AE1/AE3, CK7, Ki-67约50%, 而CK20, TTF-1, CDX2, HMB-45, MelanA均阴性。

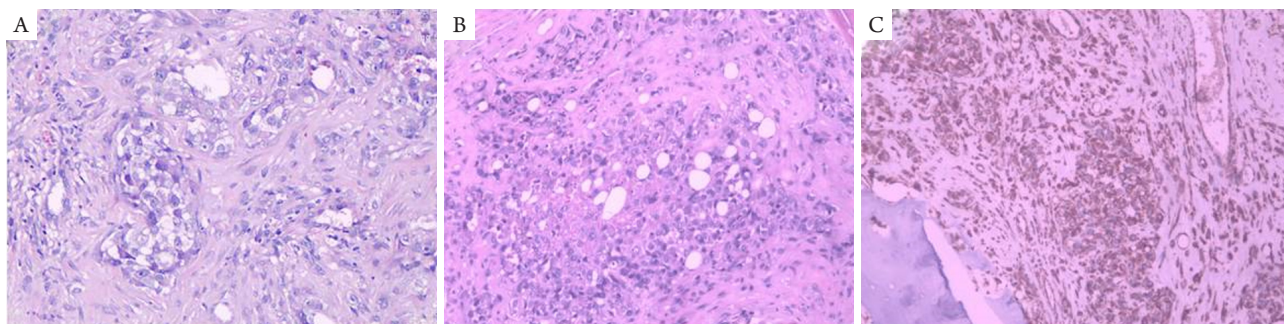


图1 病例1肿瘤组织形态

Figure 1 Tumor morphology of Case 1

(A) 肿瘤细胞排列呈巢状、条索状, 细胞异型较大, 核仁较明显, 核分裂象易见, 间质伴黏液变(HE, $\times 100$); (B) 肿瘤细胞梭形变, 坏死明显(IHC, $\times 100$); (C) 肿瘤细胞表达CD34(IHC, $\times 100$)。

(A) The tumor cells are nested and streak, with more heterogeneous, more obvious nucleolus, and mitotic figures are easy to see, stroma with mucus (HE, $\times 100$); (B) The tumor cells are spindle deformed and obvious necrotic (IHC, $\times 100$); (C) The tumor cells express CD34 (IHC, $\times 100$).

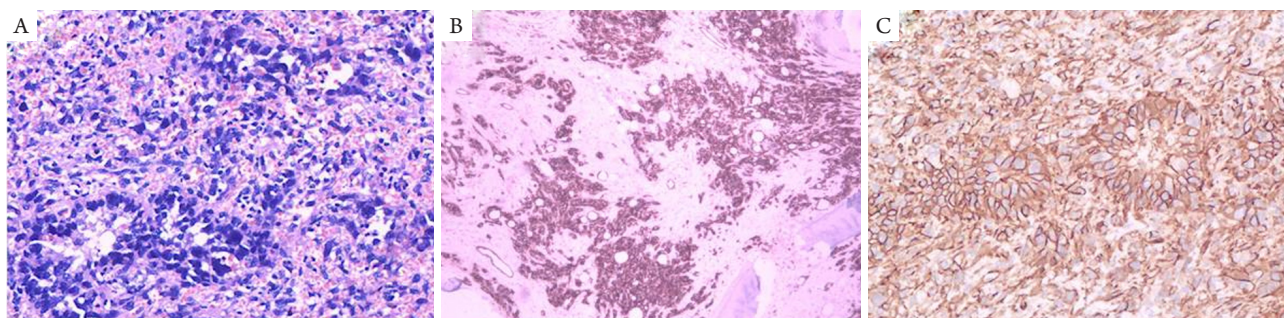


图2 病例2肿瘤组织形态

Figure 2 Tumor morphology of Case 1

(A) 瘤细胞排列巢状、腺腔样, 异型性明显, 核分裂象多见(HE, $\times 100$); (B) 肿瘤细胞表达F8(IHC, $\times 100$); (C) 肿瘤细胞表达CD31(IHC, $\times 100$)。

(A) The tumor cells are nested and glandular like, with obvious heteromorphosis and more mitotic figures (HE, $\times 100$); (B) The tumor cells express F8 (IHC, $\times 100$); (C) The tumor cells express CD34 (IHC, $\times 100$).

1.3 治疗与随访

病例1确诊后行全身化疗, 6个月后出现全身转移, 恶性胸腔积液, 患者死亡。病例2确诊后放弃治疗, 4个月后死亡。

2 讨论

骨EAS是一种血管内皮来源高度恶性肿瘤, 可见于所有年龄组, 以老年人更多见, 且男性略多于女性。骨原发性EAS可表现为单发或多发, 其中多发性约占25%^[2]。血管瘤发病病因目前尚不明确, 有研究^[3]曾报道其少数病因包括辐射、创伤、高雌激素水平和良性血管瘤的恶性转化。疼痛和肿胀是骨EAS的常见症状。

骨EAS的影像学表现是非特异性的, 但有助于确定肿瘤范围及软组织累犯情况。X线片大多表现为边界清或不清的溶骨性破坏, 伴骨膜反应, 部分肿瘤可破坏骨皮质, 侵犯周围软组织。钙化在血管瘤并不常见。通过骨扫描可观察到受累骨的放射线浓聚的表现。CT扫描可见骨内多灶性低密度病变区域。MRI T2加权像信号增强, 可显示血管的本质。当肿瘤多发性伴骨质破坏时易被诊断为转移癌。本文病例1 CT及PECT均被误诊为骨转移性肿瘤。

EAS的组织学特点是肿瘤细胞排列成条索状、巢状, 细胞核呈圆形或卵圆形, 呈上皮样特征, 细胞质丰富, 呈嗜酸性, 核异型明显, 核仁明显, 核分裂象多见。并见不规则且相互吻

合的血管腔,腔内可见出芽结构和鞋钉状肥硕细胞,常伴有出血、坏死。仔细寻找可见细胞质内管腔或空泡形成,如印戒样细胞,有时管腔内见红细胞。肿瘤间质常见黏液变及纤维化。高级别血管肉瘤常见分化差的实性区域,血管不明显,网状纤维染色有助于识别实性区域的血管腔隙结构^[4]。IHC可见肿瘤细胞表达血管源性的标志物,如CD31, CD34, ERG, FLI-1等,其中CD31是敏感性及特异性均最佳的抗体。在张海芳等^[5]的病例报告及文献复习中,23例CD31均呈阳性,且大部分呈弥漫阳性,CD34阳性率为59%。EAS也可表达上皮样标志物。冯潇等^[6]的研究显示:6例EAS中,有4例表达上皮性标志物,包括AE1/AE3, CK8/18,在上皮样区域中表达尤为显著。本文2例病例中瘤细胞均表达CD34, CD31, F8, 上皮样区域均显著表达CK7, 而AE1/AE3弱表达1例,强阳性1例。

血管肉瘤来源于血管或淋巴管。VEGF-A通过其受体VEGFR-1, VEGFR-2在血管生成中起重要调节作用。有研究^[7]指出:血管肉瘤中普遍存在VEGF及其受体高表达,且VEGFR-2的表达与预后相关。PI3K/AKT/mTOR信号通路在细胞的存活、生长代谢、血管生成等方面有调节作用,一项研究其在血管肉瘤中的表达情况的研究^[8]表明血管肉瘤中普遍存在PI3K/AKT/mTOR及其下游信号4EBP1, S6K1的高表达;提示PI3K/AKT/mTOR信号通路的抑制剂或可应用于血管肉瘤的治疗。Andersen等^[9]对血管肉瘤进展期患者应用mTOR抑制剂和MEK抑制剂治疗,已取得较好的疗效。

EAS鉴别诊断包括:1)转移性腺癌。由于EAS肿瘤细胞呈显著的上皮样形态,又可表达上皮性的标志物,因而极易误诊为转移性腺癌。转移性腺癌常有肿瘤病史,细胞异型性更明显,核分裂象多见,间质纤维反应明显,细胞质黏液染色阳性,IHC不表达血管内皮标志。2)滑膜肉瘤。滑膜肉瘤好发于四肢邻近关节及腱鞘部位,尤其多见于下肢,青壮年好发,男性比女性多见,组织学上分为双相型、单相上皮型、单相纤维型和分化型。IHC标志同时表达上皮性(CK或EMA)和间叶性(vimentin); CD99, Bcl-2, Calponin可表达,而CD31, CD34阴性; SYT-SSX融合基因是滑膜肉瘤的分子遗传学特征。3)上皮样肉瘤。多见于青少年和年轻人,好发于手、掌、腕和前臂曲面,次为膝部、小腿、四肢近端、踝、足和足趾等远心部位,位于皮下或软组织。光镜下肿瘤细胞呈上皮样,圆形、多边形,细胞质丰富、明显红染,聚集成上皮样肉芽肿或花环样结节,

中央常见坏死,中央坏死融合可形成地图样坏死。IHC染色示AE1/AE3, EMA, vimentin阳性; CD34阳性(60%~70%病例), CD31和ERG, FLI-1一般阴性。4)上皮样血管瘤。又称血管淋巴组织增生伴嗜酸性粒细胞增多症,女性多发,发病高峰20~40岁,该肿瘤发生在骨,生物学行为多属于中间型。镜下肿瘤呈分叶状,上皮样血管瘤的血管腔分化程度更为明显,肿瘤细胞更加肥胖,细胞质更为丰富;肿瘤细胞呈特征性的墓碑样或组织细胞样,内衬于成熟的血管腔内,且周边常伴有显著淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润,可伴有生发中心形成。5)上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)。EHE和EAS是否为2个独立的肿瘤目前尚有分歧,IHC对两者的鉴别意义不大,Hart等^[10]认为二者为同一疾病的不同阶段,在组织形态学上有一定程度的重叠,现有的病理诊断标准很难完全鉴别二者,提示二者可能是连续的组织学形态谱系。2013年WHO软组织及骨肿瘤分类^[11]将二者合到血管肉瘤中。但Zheng等^[12]认为二者是不同肿瘤,组织学上EHE细胞异型更小,核仁不明显,核分裂象小于2/10 HPF,出血坏死较少见。两者预后也有一定差别。6)假肌源性(上皮样肉瘤样)血管内皮瘤。这是一种血管内皮瘤的新亚型。镜下形态由卵圆形或圆形上皮样细胞或梭形细胞组成,细胞质丰富、嗜酸性,可见核仁,核分裂象稀少,可伴局灶性坏死,肿瘤细胞内空泡形成提示幼稚血管腔形成和血管分化,一般空泡内不含红细胞,也无明显血管腔形成。IHC上皮性标志及血管标志阳性。遗传学伴有t(7;19)(q22; q13)易位。

骨EAS是高度恶性肿瘤,预后极差,目前缺少有效的治疗方法。单发的病例可通过手术切除,而多发性或多系统性病变无法彻底手术切除,放射治疗或可有效控制局部复发。传统的治疗方法为使用干扰素 α ,其机制是通过抑制血管内皮生长,从而有效抑制来自血管内皮组织的肿瘤,而也有研究^[13]应用其他一些抗血管生成药物。Budd^[14]曾联合阿霉素和异环磷酰胺化疗治疗血管肉瘤,其疗效显著,5年生存率为12%~31%。一般发生在软组织的EAS的预后比发生骨、肺、肝脏等实质器官的预后要好,多发且发生于实质脏器者临床进展较凶险。据研究^[15]报道:EAS其他预后因素包括年龄、肿瘤大小、组织学分级、核分裂象、Ki-67增殖指数等。骨EAS较罕见,由于临床资料有限,未来仍需进一步研究治疗及影响预后的因素。

参考文献

1. Tse LF, Ek ET, Slavin JL, et al. Intraosseous angiosarcoma with secondary aneurysmal bone cysts presenting as an elusive diagnostic challenge[J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2008, 5: 10.
2. Saglik Y, Yildiz Y, Atalar H, et al. Primary angiosarcoma of the fibula: a case report[J]. *Acta Orthop Belg*, 2007, 73(6): 799-803.
3. Balaji GG, Arockiaraj JS, Roy AC, et al. Primary epithelioid angiosarcoma of the calcaneum: a diagnostic dilemma[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2014, 53(2): 239-242.
4. 吴晔, 谢军, 李兆丽, 等. 骨原发性上皮样血管肉瘤临床病理观察[J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 21(1): 47-50.
WU Chao, XIE Jun, LI Zhaoli, et al. Primary epithelioid angiosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2014, 21(1): 47-50.
5. 张海芳, 李德本, 张新华, 等. 骨原发性上皮样血管肉瘤 2 例报道并文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(5): 546-550.
ZHANG Haifang, LI Deben, ZHANG Xinhua, et al. Epithelioid angiosarcoma of bone: a report of two cases and review of literatures[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2012, 28(5): 546-550.
6. 冯潇, 史倩云, 章如松, 等. 骨原发性上皮样血管肉瘤 6 例临床病理学分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(6): 415-418.
FENG Xiao, SHI Qianyun, ZHANG Rusong, et al. Primary epithelioid angiosarcoma of bone: a clinicopathological study of six cases[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2017, 24(6): 415-418.
7. Lahat G, Dhuka AR, Halleivi H, et al. Angiosarcoma: clinical and molecular insights[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(6): 1098-1106.
8. Italiano A, Chen CL, Thomas R, et al. Alterations of the p53 and PIK3CA/AKT/mTOR pathways in angiosarcomas: a pattern distinct from other sarcomas with complex genomics[J]. *Cancer*, 2012, 118(23): 5878-5887.
9. Andersen NJ, Boguslawski EB, Kuk CY, et al. Combined inhibition of MEK and mTOR has a synergic effect on angiosarcoma tumors[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(1): 71-80.
10. Hart J, Mandavilli S. Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(2): 268-272.
11. Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013.
12. Zheng J, Liu L, Wang J, et al. Primary intracranial epithelioid hemangioendothelioma: a low-proliferation tumor exhibiting clinically malignant behavior[J]. *J Neurooncol*, 2012, 110(1): 119-127.
13. Lau A, Malangone S, Green M, et al. Combination capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(4): 229-236.
14. Budd GT. Management of angiosarcoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2002, 4(6): 515-519.
15. Sundaram M, Vetrichevvel TP, Subramanyam S, et al. Primary multicentric cutaneous epithelioid angiosarcoma[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011, 77(1): 111.

本文引用: 林茂华, 毛瑛玉, 李婷, 苏谦, 陈宋全. 骨上皮样血管肉瘤 2 例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1357-1361. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.035

Cite this article as: LIN Maohua, MAO Yingyu, LI Ting, SU Qian, CHEN Songquan. Epithelioid angiosarcoma of the bone: two case reports and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1357-1361. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.035