

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.012

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210820.1320.009.html>(2021-08-20)

罕见胃恶性肿瘤——髓系肉瘤 1 例报道*

于毅^{1,2},彭昊^{1,2},杨志豪^{1,2},黄红芳^{1,2},齐伟杰^{1,2},梁伟华^{1,2},卢香云^{1,2},陈云昭³,齐妍^{1,2},崔晓宾^{1,2△}
(1.石河子大学医学院病理系/新疆地方病和民族病重点实验室,新疆石河子 832000;2.石河子大学医学院第一附属医院病理科,新疆石河子 832000;3.苏州高新区人民医院病理科,江苏苏州 215010)

[摘要] **目的** 探讨胃髓系肉瘤的临床与病理学特征、诊断与鉴别诊断、预后及治疗。**方法** 回顾性分析 2020 年 8 月 16 日石河子大学医学院第一附属医院收治的 1 例髓系肉瘤患者的临床病理学、免疫表型及影像学特点。**结果** 胃切除术后病理诊断为胃小弯恶性肿瘤,结合病史考虑为原始幼稚造血细胞肿瘤——髓系肉瘤,倾向于原始单核细胞肉瘤,肿瘤细胞伴组织单核细胞分化。**结论** 胃髓系肉瘤无特异性临床表现,作为血液系统来源的恶性肿瘤,研究其临床表现、微观形态学特点结合免疫表型将有助于精确诊断,择优选取治疗方案,继而改善患者预后。

[关键词] 髓系肉瘤;免疫组织化学;病理特征;鉴别诊断;病例报道

[中图法分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3656-04

Rare gastric malignant tumor-myeloid sarcoma:a case report*

YU Yi^{1,2},PENG Hao^{1,2},YANG Zhihao^{1,2},HUANG Hongfang^{1,2},QI Weijie^{1,2},LIANG Weihua^{1,2},
LU Xiangyun^{1,2},CHEN Yunzhao³,QI Yan^{1,2},CUI Xiaobin^{1,2△}
(1. Faculty of Pathology, School of Medicine, Shihezi University/Key Laboratory of Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 3. Department of Pathology, Suzhou Hi-Tech Zone Peoples Hospital, Suzhou, Jiangsu 215010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical and pathological features, diagnosis and differential diagnosis, prognosis and treatment of gastric myeloid sarcoma. **Methods** The clinicopathology, immunophenotype and imaging characteristics in a case of myeloid sarcoma treated in the First Affiliated Hospital of School of Medicine of Shihezi University in August 16, 2020 were retrospectively analyzed. **Results** The pathological diagnosis after gastrectomy was malignant tumor of gastric lesser curvature, which was considered as primitive naive hematopoietic cell tumor-myeloid sarcoma by combining with the disease history, tended to be primitive monocyte sarcomas, and the tumor cells were accompanied by tissue mononuclear cell differentiation. **Conclusion** Gastric myeloid sarcoma has no specific clinical manifestations. As a malignant tumor originated from blood system, studying its clinical manifestations, microscopic morphological characteristics combined with immunophenotype will help the accurate diagnosis and selection of treatment scheme, thereby improves the patient's prognosis.

[Key words] myeloid sarcoma; immunohistochemistry; pathological features; differential diagnosis; case report

髓系肉瘤曾经也称为绿色瘤、粒细胞肉瘤^[1],是由髓系细胞在髓外聚集形成的肿块而形成的肿瘤^[2],发病率较低,早期诊断将有利于改善患者预后^[3]。常发生于皮肤、淋巴结、骨骼等部位^[4-5],而发生在胃部的髓系肿瘤更是极为罕见,占 2%~8%^[6]。至今为止,英文文献关于胃肠道髓系肉瘤的报道约 5 例,中文文献 8 篇,因缺乏特异性临床特点等确诊主要为排除性诊断,针对该疾病的治疗手段也不尽一致。现阶段,治疗方案主要有以下几种,如放、化疗,外科手术干预,内科造血干细胞移植等,以上治疗可缓解病情,减轻患者痛苦。石河子大学医学院第一附属医院收治了 1 例髓系肉瘤患者,本文探讨了其临床病理联系、免疫表型、影像学特点、诊断及鉴别诊断等,以此提升医师对该疾病的精确诊断能力。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760436)。 作者简介:于毅(1992—),住院医师,硕士,主要从事肿瘤分子病理诊断的研究。
△ 通信作者,E-mail:cuixiaobin4363@foxmail.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,女,47 岁。2020 年 8 月 16 日因上腹部不适伴呃逆 2 个月余入院,无恶心、呕吐、发热等。患者胃窦部恶性肿瘤诊断明确,行胃病损切除术。标本经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋,3 μm 厚切片,苏木精-伊红(hematoxylin eosin,HE)染色。免疫组织化学染色采用 EnVision 两步法。一抗包括 CD68、CD79a、CD34、Kappa、Lambda、Lysozyme、AE1/3、CD117、CD38、CD138、LCA、CD99、BOB-1、OCT-2、MUM-1、抗髓过氧化物酶抗体(MPO)、Granzyme B、CD3、CD2、CD5、CD30、CD19、PAX-5、TIA-1、Ki-67、

CD10、CK7、CD20、CD19、CD56、CD123、ALK、SOX10 等。均购自北京中杉金桥生物公司,按说明书进行操作。

1.2 术前影像学检查

B 超检查提示胃窦区占位性病变,考虑为恶性肿瘤,见图 1A。CT 检查提示胃窦癌,累及浆膜,并且胃周淋巴结肿大、转移,见图 1B。胃镜检查怀疑胃癌,见图 1C。正电子发射断层扫描/CT 检查提示胃窦部高代谢病变,提示为胃恶性肿瘤;其下方高代谢结节,考虑为转移性淋巴结;胃小弯侧、腹腔肠系膜间散在淋巴结,未见代谢增高,不除外转移性淋巴结。手术标本大体外观见图 1D。

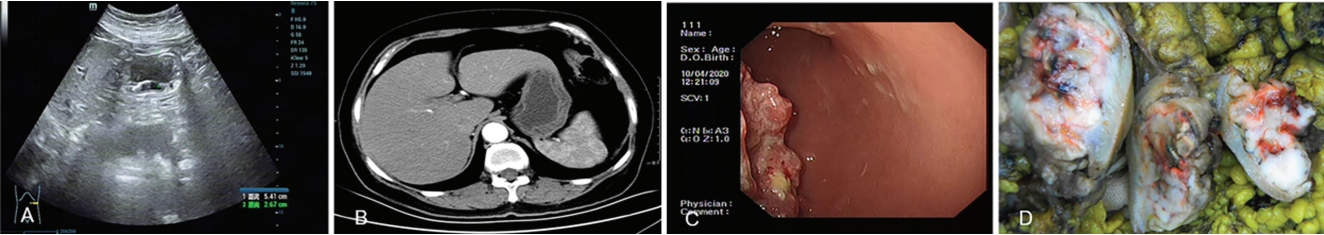


图 1 术前影像学检查

1.3 组织及病理学检查

病理检查:镜下肿瘤区域正常腺体结构遭到不同程度破坏,同时出现肿瘤细胞排列紊乱,片状发育,一些区域异型细胞似印戒样,低分化异型大细胞弥漫片状浸润,部分肿瘤细胞核大,高大、奇异、多核核多见,部分偏位,可见核仁及核分裂象。局部肿瘤细胞的细胞质略透亮。免疫表型:CD68、CD79a、CD34、Kappa、Lambda、AE1/3、CD117、Lysozyme、CD4 阳性,CD38、CD138、LCA、CD99 部分阳性,BOB-1、OCT-2、MUM-1、MPO、Granzyme B、CD3、CD2、CD5、CD30、CD19、PAX-5 散在阳性,TIA-1 少许散在阳性,Ki-67

为 80% 阳性,CD10 局灶弱阳性,S100、CK7、CD19、CD20、CD21、CD56、CD123、ALK 阴性,见图 2、3。

1.4 治疗方法

确诊后按疗程行柔红霉素联合阿糖胞苷方案化疗(柔红霉素:60 mg,第 1~3 天,阿糖胞苷 200 mg,每天 1 次,根据病情调整),后行胃癌根治术治疗。

2 结果

胃切除术后病理诊断为胃小弯恶性肿瘤,结合病史考虑为原始幼稚造血细胞肿瘤——髓系肉瘤,倾向于原始单核细胞肉瘤,肿瘤细胞伴组织单核细胞分化。

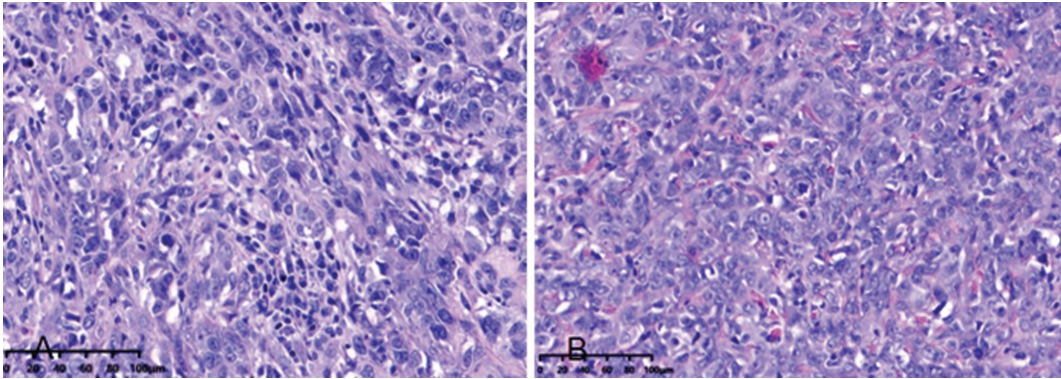
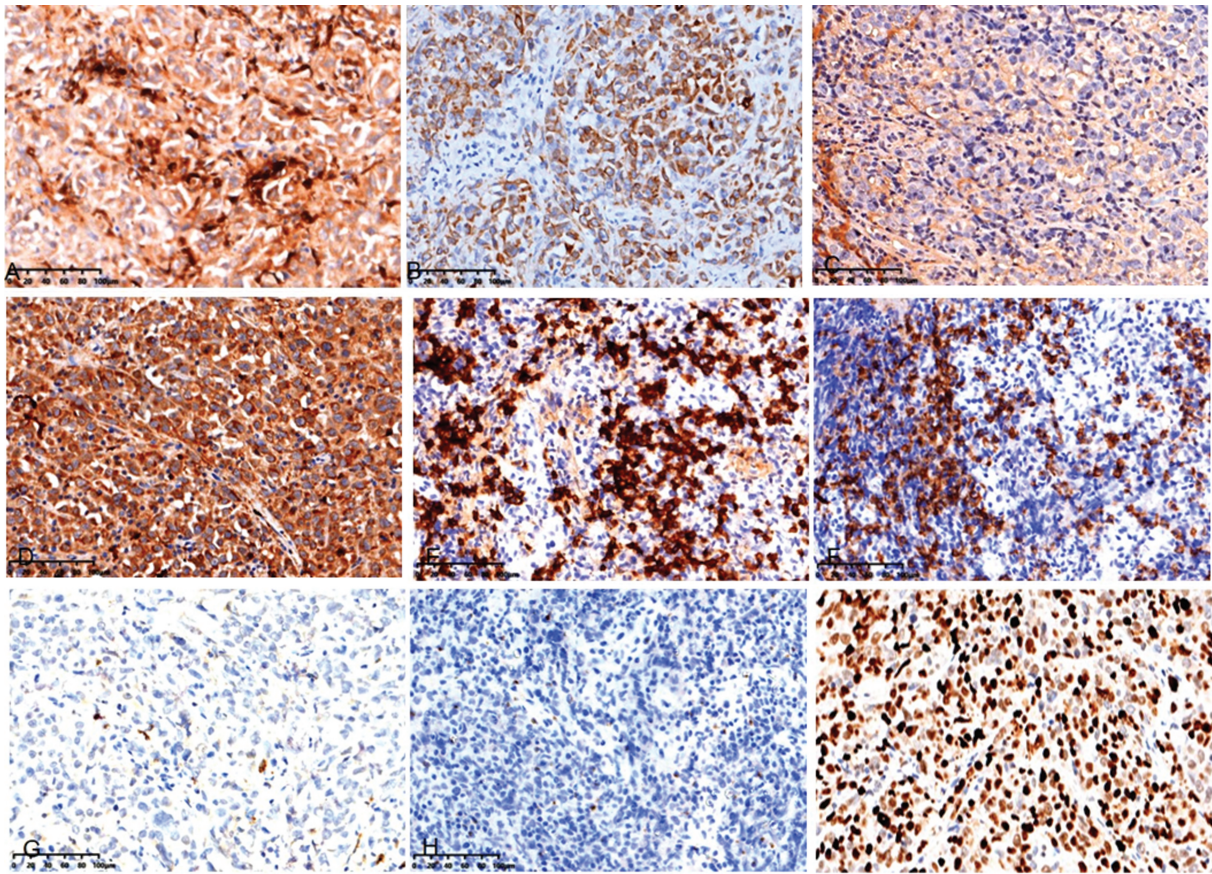


图 2 组织病理学检查(HE,200×)



A:CD68 阳性;B:AE1/3 阳性;C:CD117 部分阳性;D:Lysozyme 阳性;E:CD38 部分阳性;F:CD138;G:MPO 散在阳性;H:Granzyme B 散在阳性;I:Ki-67 阳性指数为 80%。

图 3 组织部分标志物检查(免疫组织化学,200×)

3 讨 论

髓系肉瘤在临床少见,好发于 20~44 岁人群^[7],髓系肉瘤的临床症状因原发部位不同而表现不一^[8-9]。发生于胃肠道的髓系肉瘤至今极少见相关文献报道,本例患者化疗前骨髓细胞学检查提示骨髓造血良好,幼红细胞胞体小型及骨髓细胞缺铁,提示缺铁性贫血,未见转移癌细胞。骨髓活检提示造血良好及未见转移性肿瘤骨髓象。染色体:46,XX。化疗后骨髓细胞学检查提示造血良好,粒系轻度形态改变及原始细胞占 1.5% (髓系肉瘤复查),免疫分型:检测到粒细胞(82.7%)比例增高伴抗原表达模式异常且以幼粒细胞为主,未检测到原始细胞比例增高及其他群细胞抗原表达异常。骨髓活检:粒系为主三系造血细胞增多和未见原始细胞增多,化疗期间根据胃镜检查结果适当调整方案。盆腔增强 CT 检查提示胃恶性肿瘤,病灶较前增大并胃周淋巴结肿大、转移,应本例患者要求行胃癌根治术治疗。

CD68-KP1、MPO、CD117、CD99、Lysozyme、CD34、末端脱氧核苷转移酶、CD56、CD61、CD30、糖蛋白 A、CD4 均是髓系肉瘤组织常见的表达标志物。本例患者 MPO、CD117、Lysozyme、CD34、CD4 阳性,CD99 部分阳性,CD68 弱阳性,CD56 阴性,CD30 散在阳性,HMB45、S100 阴性排除恶性黑色素瘤。

CD34 阳性,DOG-1 阴性排除间质瘤。CD79a 阳性,LCA 部分阳性,OCT-2 及 TIA-1 散在阳性,CD20 阴性排除弥漫大 B 细胞淋巴瘤。CD38 部分阳性,PAX-5 阳性,CD56 阴性排除髓外浆细胞瘤。CD10 局灶弱阳性,CD99 部分阳性,CD30 散在阳性,ALK、SOX10 阴性并结合影像学、临床资料,支持髓系肉瘤的诊断。

本例患者病理检查:镜下见低分化异型大细胞弥漫片状浸润,部分肿瘤细胞核大,部分核偏位,可见核仁及核分裂象,局灶糜烂伴肉芽组织增生,需与胃低分化癌、上皮样间质瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、恶性黑色素瘤、髓外浆细胞瘤、NK/T 细胞淋巴瘤、上皮样血管瘤、组织细胞肉瘤等相鉴别:(1)胃低分化癌。许多患者会出现这几种状况,大的溃疡型及蕈伞样肿块。肿瘤在镜下由大至中等大小的多边形未分化细胞组成,呈弥漫片状分布,常伴多形性肿瘤巨细胞。肿瘤内一般出现横纹肌样细胞,双核,且这些成分也集中于肿瘤。肿瘤细胞一部分表达广谱 CK。在 CK 表达不足的病例中 EMA 染色会起到一定作用。肿瘤一致表达 Vim,常呈核周点状阳性。(2)上皮样间质瘤。瘤细胞弥漫分布,核有非典型性,核质比高,核分裂多,间质稀少,DOG-1、CD34、vimentin 弥漫阳性,CD117 阳性,desmin、AE13、S-100、Calretinin、CK5/6、HMB45、CgA、Syn 均为阴性。(3)胃弥漫大 B 细胞

淋巴瘤。肿瘤呈窦性和(或)黏附性生长模式,形似未分化癌,肿瘤细胞由具有奇异核的大细胞构成,常表达 CD19、CD20、CD22、CD79a 和 PAX5,Ki-67 指数常大于 40%。(4)胃恶性黑色素瘤。部位及形态表现不尽相同,但较多表达 MELAN-A、HMB45、Tyrosinase、GP100、SOX10 等。(5)消化道髓外浆细胞瘤。为浆细胞克隆但原发于髓外的肿瘤,常表现为腹痛,镜下浆细胞的细胞质丰富、呈嗜碱性,核膜不规则,核仁明显,染色质呈车轮状,具有圆形或椭圆形的偏心细胞核,核周常见淡染区,排列成簇状或片状,并有少量的结缔组织支持,肿瘤细胞高表达 CD38、CD138,且免疫球蛋白呈轻链限制性,本例患者呈多克隆,故可排除。(6)NK/T 细胞淋巴瘤。常表达 CD56、TLA-1、Granzyme B-1,故可排除。(7)上皮样血管肉瘤。常大部分表达 CD31、CD34、ERG,故可排除。(8)组织细胞肉瘤。患者常出现发热、体重下降、皮疹,以及肝、脾肿大,表达 CD163 及特异的 Lysozyme 呈高尔基区核旁点状表达,不表达 TIA-1、MPO 等,故可排除。此外,存在异常增生浆细胞时常呈现 CD19 阳性;CK20、MPO、CD3 阴性,MUM1/IRF4、CD20、PAX5 等 B 细胞的标记物也为阴性,CD38 阳性且有病理学上浆细胞单克隆异常增生的证据则有助于区分消化道 EMP 与其他淋巴系统疾病,如反应性浆细胞瘤、浆细胞肉芽肿及 MALT 淋巴瘤等。镜下可观察到不同分化的肿瘤区域,考虑髓系肉瘤可能是由低分化癌和(或)髓外浆细胞瘤转化而来,此可为该疾病的机制研究提供思考。

该肿瘤病因未明,可继发于骨髓增殖性疾病,机制不清,据文献报道,在该疾病患者中检测到 SET-CAN 融合基因,并用荧光原位杂交检测表明 9 号染色体 q34 的缺失^[10]。近年来,二代测序发现该疾病进展与非 dnmt3a/TET2/ASXL1 表观遗传修饰和非剪接体突变的存在密切相关^[11]。治疗手段主要有放、化疗,外科手术干预,内科造血干细胞移植等^[12]。因患者病情不同导致预后不尽一致。手术切除主要用于对症治疗,局部放疗可减轻患者病痛,但无明显改善预后的作用^[3]。放疗等手段是现阶段应对髓系肉瘤的首选。这是由于该方案中的造血干细胞移植能带来较好的疗效,即延长患者生存期与改善其预后。

参考文献

[1] MAGDY M, ABDEL KARIM N, ELDESSOUKI I, et al. Myeloid sarcoma [J]. *Oncol Res Treat*, 2019, 42(4): 224-229.

[2] VARDIMAN J W, THIELE J, ARBER D A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.

[3] 马莉, 赵瑾, 王晶荣, 等. 髓系肉瘤 7 例临床分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(5): 389-392.

[4] WANG W L, LIN J T, WANG H P. Myeloid sarcoma of the stomach [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(6): 1193-1194.

[5] 何合胜, 苏贵平, 姚军萍, 等. 髓系肉瘤患者的临床特点分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 2020, 28(5): 1491-1495.

[6] NAGATA Y, UMENO J, TORISU T. Gastric myeloid sarcoma with rapid growth [J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(6): 996.

[7] 常青, 阎玉虎. 髓系肉瘤的临床病理特征分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(9): 1063-1064.

[8] CAMPIDELLI C, AGOSTINELLI C, STITANON R, et al. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 132(3): 426-437.

[9] YAMAUCHI K, YASUDA M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature [J]. *Cancer*, 2002, 94(6): 1739-1746.

[10] ZHANG H, ZHANG L, LI Y, et al. SET-CAN fusion gene in acute leukemia and myeloid neoplasms: report of three cases and a literature review [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 7665-7681.

[11] RAVINDRAN A, HE R, KETTERLING R P, et al. The significance of genetic mutations and their prognostic impact on patients with incidental finding of isolated del(20q) in bone marrow without morphologic evidence of a myeloid neoplasm [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(1): 7.

[12] 肖红燕, 虎明明, 樊学敏. 髓系肉瘤 14 例临床病理探讨[J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(12): 1132-1134.