

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.007

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220228.1015.002.html\(2022-02-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220228.1015.002.html(2022-02-28))

心脏滑膜肉瘤 1 例及文献复习*

袁静^{1,2}, 罗杨¹, 聂丹^{1△}

(1 重庆市中医院消化科 400021; 2. 重庆医科大学中医内科 400016)

[摘要] 目的 分析探讨心脏滑膜肉瘤(CSS)的临床特征及病理、免疫组织化学特征,以提高对心脏滑膜肉瘤的临床认识。方法 收集 2008 年 6 月 7 日重庆市中医院收治的 1 例 CSS 患者的临床资料、辅助检查等,分析 CSS 患者的临床诊断与鉴别诊断。结果 该例心脏恶性肿瘤患者的病理分型为双相型滑膜肉瘤,经心室占位肿瘤完全切除术后患者恢复情况良好。结论 对 CSS 临床特征、鉴别诊断及治疗有了较为全面的认识,为该类患者在今后的临床诊治中提供了一定的参考依据。

[关键词] 滑膜肉瘤;心脏肿瘤;病理;免疫组织化学;细胞遗传学

[中图分类号] R732.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2736-05

A case of cardiac synovial sarcoma and literature review*

YUAN Jing^{1,2}, LUO Yang¹, NIE Dan^{1△}

(1. Department of Gastroenterology, Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China; 2. Department of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze and explore the clinical features, pathological and immunohistochemical features of cardiac synovial sarcoma so as to improve the clinical understanding of cardiac synovial sarcoma. **Methods** The clinical data and auxiliary examinations of a patient with cardiac synovial sarcoma were collected, and the clinical diagnosis and differential diagnosis of cardiac synovial sarcoma were analyzed. **Results** The pathological classification of this case of cardiac malignant tumor was biphasic synovial sarcoma. After complete resection of cardiac ventricular occupied tumor, the patient recovered well. **Conclusion** There are more comprehensive understanding of the clinical features, differential diagnosis and treatment on cardiac synovial sarcoma, which provides a certain reference value for such patients in the future clinical diagnosis and treatment.

[Key words] synovial sarcoma; heart tumor; pathology; immunohistochemistry; cytogenetics

滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)是一种具有侵袭性的软组织恶性肿瘤,其发生率在软组织肉瘤中占 5%~10%,通常发生在儿童和青年人的四肢深部软组织内,尤其好发于四肢大关节或肌腱组织附近,SS 发生的非典型部位可包括头颈部、胸膜、肾、前列腺等,而发生在心脏的 SS 在临床中更为罕见,其发生率约为 0.02%,占有原发性心肌肉瘤的比率不到 5%^[1-4]。心脏滑膜肉瘤(cardiac synovial sarcoma, CSS)是一种极其罕见的心脏肉瘤,主要累及心包、左右心房、二尖瓣、三尖瓣及左右心室。截至目前,国内外文献中所报道的 CSS 病例仅 100 余例^[5]。现将重庆市中医院收治的 1 例原发右心室 SS 患者的临床症状及病理特征和免疫组织化学特征及治疗情况报道如下。

1 临床资料

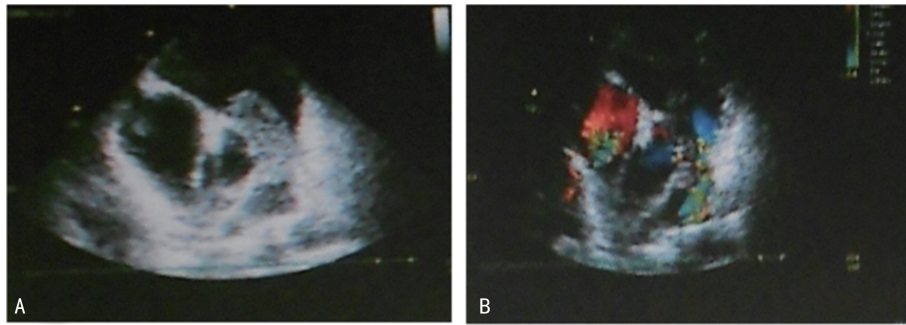
患者,女,47 岁。2008 年 6 月 7 日患者因胸闷、气紧,突发晕厥,送重庆市中医院急诊到就诊。入院

查体:心界稍大,心前区可闻及收缩期杂音,以三尖瓣区为主。心脏彩色多普勒超声(彩超)检查:(1)右心室显著增大,左心室测值偏小;(2)右心室流出道占位,流出道远端至肺动脉主干近心端见一大小约 50 mm×25 mm 不规则弱回声团,跨越肺动脉瓣;(3)肺动脉瓣口梗阻,见图 1。心脏磁共振成像(MRI)检查:右心室及肺动脉主干内软组织肿块影,见图 2。考虑诊断为右心室及肺动脉占位(性质待定)。完善相关检测后于 2008 年 6 月 11 日行右心室流出道占位肿瘤切除术,经右心房切口行三尖瓣瓣环环缩术。术中见右心增大,心包见少量淡黄色积液,右心室流出道至肺动脉主干近心端见 1 个大小约为 5.0 cm×3.5 cm×2.5 cm 不规则暗红色组织,手术切除肿物组织,可见包膜完整,切边淡黄,有出血。术后病理诊断为右心室恶性肿瘤(双相分化)。见图 3。免疫组织化学染色:波形蛋白 Vimentin(+),钙视网膜蛋白 CR

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81502062);十三五国家重点研发计划(2018YFC1705403)。 作者简介:袁静(1989—),主治医师,主要从事内科学的研究。 △ 通信作者, E-mail:984215365@qq.com。

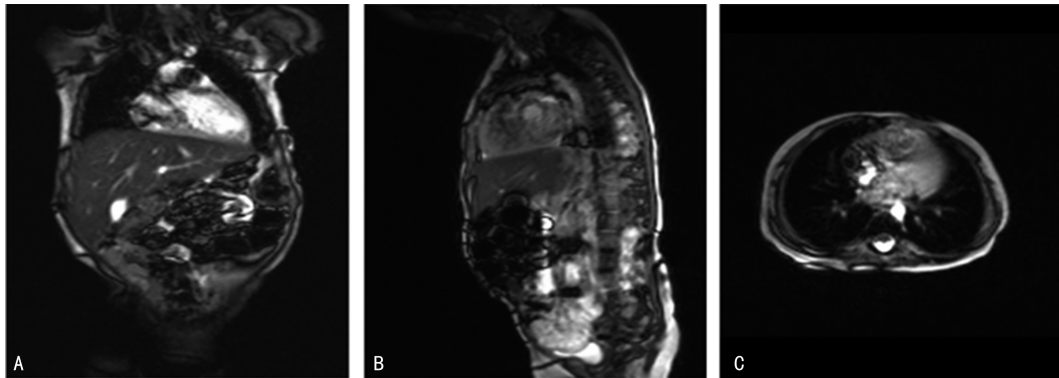
(+)、人骨髓内皮细胞标记物 HBME-1(±,灶性)、广谱细胞角蛋白 PCK(+）、细胞角蛋白 CK7(+）、细胞骨架蛋白 CK19(+）、肿瘤细胞上皮膜抗原 EMA

(+)，见图 4。基因检测符合 SS 特征表现，见图 5。术后 10 余天，患者好转出院。



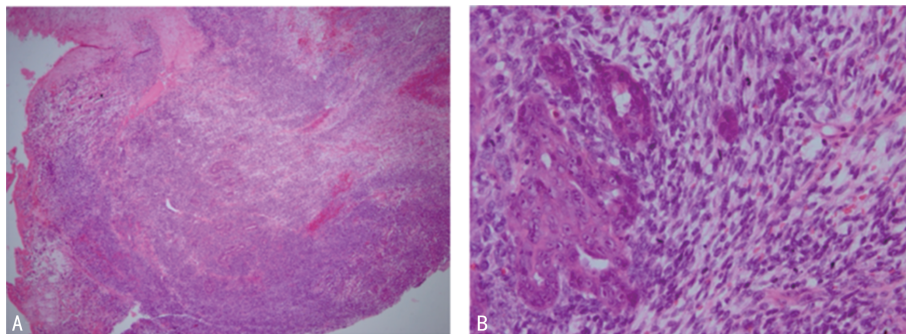
A: 右室流出道占位; B: 肺动脉瓣口梗阻。

图 1 心脏彩超检查(右心室流出道远端至肺动脉主干近心端不规则弱回声团)



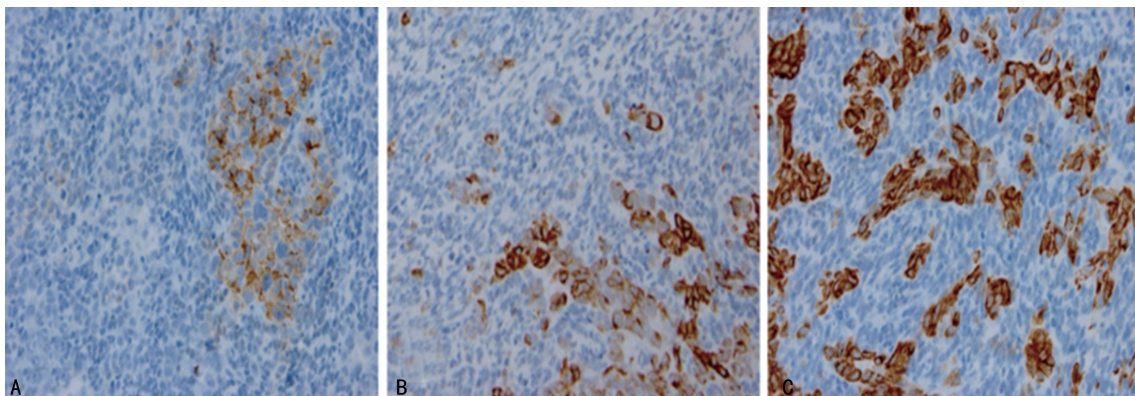
A: 冠状面; B: 矢状面; C: 横断面。

图 2 MRI 检查(右心室及肺动脉主干内软组织肿块影)



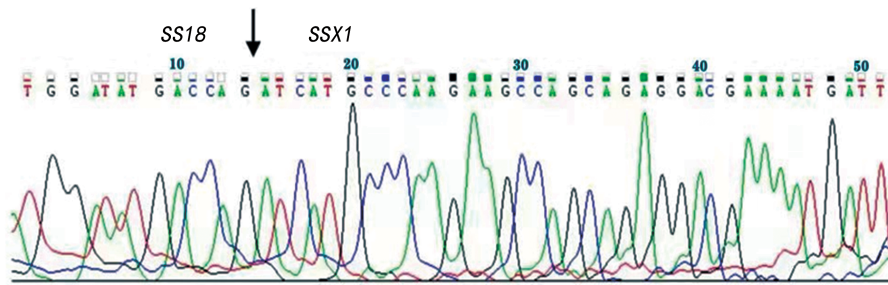
A: 肿瘤大体图(HE×4); B: 双相型 SS(HE×40)。

图 3 病理检查(上皮样瘤细胞与恶性梭形细胞紧密相连)



A: EMA; B: CK7; C: CK19。

图 4 免疫组织化学染色阳性表达(×40)



该位点为 X 染色体与 18 号染色体的发生易位,SS18 与 SSX1 基因杂合变异。

图 5 基因测序结果

2 讨论

SS 最早在 1936 年由 Rnox 提出,是一种具有上皮分化和间叶双相分化特征的高度恶性肉瘤,SS 有局部侵袭及转移率高的特点。SS 的生长速度较为缓慢,肿瘤直径大多为 3~10 cm,发生年龄多数为 15~35 岁,约有 90% 的 SS 发生在 50 岁之前^[6-7]。

从遗传学的角度来看,几乎所有的 SS 中均存在易位的染色体 t(X;18)(p11;q11),所以 X 染色体与 18 号染色体的特异性易位是 SS 的重要特征表现,这种易位导致了 18 号染色体的 SYT(SS18)基因与 X 染色体的 SSX1、SSX2 或 SSX4 基因相融合,从而突变产生了一种新的癌基因,即 SYT-SSX 融合基因。其中约有 2/3 病例为 SSX1 基因融合为 SYT-SSX1 癌基因,约有 1/3 的病例 SSX2 基因融合 SYT-SSX2 癌基因,SSX4 基因的融合极为罕见。

从组织学的角度来看,SS 主要是由上皮样细胞及梭形细胞两种成分构成,依据两种细胞所占比例、分化程度及形态结构的不同可将 SS 大致分为 4 种组织学亚型,即单相上皮型、双相型、单相梭形细胞型、低分化型,双相型和单相梭形细胞型为主要亚型,单相上皮型、低分化型,以及钙化、骨化、黏液样型是较为少见的亚型。双相型 SS 由比例不同的呈条索状或巢状排列抑或是形成腺样结构的上皮样瘤细胞,和由束状排列的梭形细胞所组合而成;单相梭形细胞型 SS 主要由旋涡状或短条束状的梭形瘤细胞构成;单相上皮型 SS 主要由排列成腺样或不规则裂隙样的上皮样瘤细胞组成;低分化型 SS 主要由短梭形或小的圆形的原始间叶细胞组成。据统计,表达 SYT-SSX1 癌基因的 SS 多为双相型,而表达 SYT-SSX2 癌基因的多为梭形细胞型。携带 SYT-SSX1 突变基因患者的 5 年转移率显著高于携带 SYT-SSX2 突变基因的患者。WANG 等^[8]对 60 例原发性 CSS 的研究中发现,47.1% 的 CSS 均表现为双相型。徐一凡等^[9]在 CSS 临床病理特征分析中提出典型的 SS 为双相型,而 CSS 多为单相型。

原发性 CSS 十分罕见,有研究发现,心脏原发肿瘤与继发肿瘤的比例为 1:20,其中原发性 CSS 仅占心脏肉瘤比率的 4.2%^[10]。CSS 的瘤体体积一般较大,多呈浸润性生长,质地较硬,表面可呈白色,可伴有出血或坏死。据研究分析,CSS 可能好发于男性。

赵艳丽等^[11]对国内 20 例 CSS 病例的分析发现男女比率为 1.5:1.0,年龄 16~63 岁,中位年龄为 40.25 岁。发生于心包的患者占总数的 50%,发生于右心室者仅 1 例。肿瘤直径为 2.70~24.00 cm,中位直径为 9.84 cm。单相型占 80%。COLI 等^[12]通过对 97 例患者统计分析发现男女比例为 3:1,年龄 11~70 岁,中位年龄 35 岁。发生于心包的患者占总数的 44.3%,起于心室位置 12 例,其中 8 例为右侧心室。肿瘤大小 1.8~17.0 cm,约 33% 的为双相型。

由于 CSS 的肿瘤瘤体会阻碍心脏内的血流或干扰心脏瓣膜功能,部分局部浸润生长的肿瘤可能会导致心律的失常或心包积液伴栓塞,随着瘤体的生长会广泛浸润心肌或严重阻碍心脏流动从而导致患者死亡。CSS 患者主要由肿瘤侵袭周围组织导致心腔的阻塞、填塞和栓塞而引起的相应症状,其临床表现中最常见的症状是呼吸困难(占 48%)^[13],其次是胸闷、胸痛、气紧、咳嗽、发烧、疲劳和胃肠道症状如腹胀等^[5]。CSS 经常也会导致心包积液的产生^[14]。目前暂未发现 CSS 在影像学上的特异性征像,最终的诊断仍然是以组织病理学检查为准。同时 SS 的检查“金标准”主要是通过反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)对 SS18-SSX 融合基因的检测^[2,15]。所以在 CSS 的诊断中可以借助免疫组织化学、SS18-SSX 融合基因及组织病理学的检测来确诊,其鉴别诊断应该与高级别血管肉瘤、恶性孤立性纤维瘤(MSFT)、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、恶性间皮瘤等相鉴别,其中单相梭形细胞型 SS 应与纤维肉瘤、MPNST、孤立性纤维性肿瘤(SFT)、上皮样肉瘤相鉴别;单相上皮型 SS 应与转移性腺癌、无色素性恶性黑色素瘤相鉴别;低分化型 SS 应与 Ewing 肉瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤相鉴别。

SS 与纤维肉瘤、MPNST 可通过 RT-PCR 或 FISH 对 SS18-SSX 融合基因的检测来鉴别,纤维肉瘤、MPNST 的 SS18-SSX 融合基因检测结果为阴性,日本学者的一项研究表明,H3K27 三甲基化的缺失可能是 MPNST 的一个特异性的诊断标志物^[16]。SS 与横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤可通过特异性免疫组织化学标记物的测定相鉴别。SS 与 MSFT 有相似的紧凑的核构型,MSFT 也具有血管外皮细胞瘤样的形态,但

大多数 MSFT 中 CD34 和 STAT6 均呈弥漫性表达,而在 SS 中则为阴性表达。恶性间皮瘤也是一种双向分化的肿瘤^[17]。大多数双相型 SS 可能表达间皮瘤标志物^[18],如钙视网膜蛋白、WT-1 和 D2-40。但 SS 细胞密集、间质成分少,多表达 EMA 及 CK(广谱);而恶性间皮瘤的细胞排列疏松、间质成分丰富、常见黏液样背景,除特异性表达 CK5/6、WT-1、Calretinin 外,上皮表达谱比 SS 广,可有多种角蛋白的表达。SFT 中可出现粗大的胶原纤维束,CD34 显示为阳性,上皮性标志物呈阴性表达。上皮样肉瘤主要好发于四肢小关节附近,肉瘤细胞主要为上皮样、短梭形或圆形,有明显的异型性,大多呈现结节样分布,结节中央可见坏死,CD34 呈阳性,INI-1 表达缺失。转移性腺癌与 SS 的鉴别主要在于 SS 腺样结构无典型基膜,但与周围的梭形细胞有过渡,且梭形细胞有异型,转移性腺癌的 CD34 呈阳性,VIM 表达为阴性。无色素型恶性黑色素瘤的核仁大,异型性明显,且有明显的嗜酸性,肿瘤组织多发于皮肤,S-100 蛋白、MelanA、HMB45 呈阳性,CK 和 EMA 显示阴性。当 SS 的瘤体细胞较小、核质染色深时容易误诊为 Ewing 肉瘤。同时 Ewing 肉瘤与 SS 的免疫组织化学表达谱有部分交叉,如 CD99 在两种肿瘤中均有表达,通过 CK 的表达是不能完全与 Ewing 肉瘤相鉴别的^[19]。Ewing 肉瘤中含 EWS-FLI-1 融合基因,可通过分子遗传学基因检测相鉴别。

由于目前本病报道病例有限,所以尚缺乏 CSS 的临床治疗指南。对 CSS 患者的主要治疗方式以心脏肿瘤切除术为主,完全切除肿瘤是最好的手术治疗方式,但由于肿瘤的浸润性和扩展及生长的位置等原因,在许多情况下难以对肿瘤进行完全切除^[20]。据统计,有 33% 的患者可以进行完全手术切除,但切除后仍有很高的复发率^[21]。对于有广泛浸润的 CSS 患者可选择在有合适心脏供体的情况下进行心脏移植,从而有可能提高生存率。一项纳入 50 例患者的研究表明,心脏移植治疗 CSS 与传统治疗相比,生存率并没有显著的提高,有可能是因为心脏移植后出现的排斥反应所致^[22]。也有一些学者提出,部分患者在移植后的生存期有所延长^[23]。对于有肺转移风险的 CSS 患者,转移切除术是转移性 SS 的一个很好的选择。

原发性 CSS 患者的生存率非常低,大多数患者在诊断和手术后几个月内死亡^[5]。中位生存时间为 27 个月,1 年内生存率约为 59.9%,5 年内生存率约为 29.9%^[8]。在 24 个月内接受完全切除术的患者生存率约为 75.2%,而未接受完全切除术的患者生存率约为 55.0%^[12]。CSS 患者的生存率可能与患者年龄密切相关,与老年患者相比,30 岁以下患者中位总生存率是老年患者的两倍。据 COLI 等^[12]的分析,即使肿瘤在没有切除的情况下年轻患者通过化疗也可能会大大延长生存时间。

综上所述,CSS 是一种临床罕见、恶性程度高、预

后差、生存率低的软组织肿瘤。CSS 的诊断主要依靠病理活检、免疫组织化学等,但目前通过 RT-PCR 或 FISH 对 SS18-SSX 融合基因的检测对诊断 CSS 是非常重要的辅助检查。CSS 的治疗以完全手术切除为主,可辅以放、化疗的治疗方案,在有广泛浸润的情况也可以将心脏移植作为一种可选择的治疗方案。

参考文献

- [1] CHENG Y, SHENG W, ZHOU X, et al. Pericardial synovial sarcoma, a potential for misdiagnosis: clinicopathologic and molecular cytogenetic analysis of three cases with literature review[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(1): 142-149.
- [2] 王坚, 朱雄增. 软组织肿瘤病理学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1302-1323.
- [3] KATAKURA H, FUKUSE T, SHIRAISHI I, et al. Mediastinal synovial sarcoma[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57(3): 183-185.
- [4] VARMA T, ADEGBOYEGA P. Primary cardiac synovial sarcoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(4): 454-458.
- [5] TENG F, CHEN D, LI Y, et al. Primary cardiac synovial sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetics study of five clinical cases[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2021, 50: 107286.
- [6] 陈少华, 黄种心, 林娜, 等. 临床与实验病理学杂志[J]. 滑膜肉瘤的诊断及预后治疗新进展, 2020, 36(8): 947-949.
- [7] 郑建杰, 郝军军, 侯惠莲, 等. 临床肿瘤学杂志[J]. 心包原发性滑膜肉瘤 1 例, 2019, 24(5): 479-480.
- [8] WANG J G, LI N N. Primary cardiac synovial sarcoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(6): 2202-2209.
- [9] 徐一凡, 侯英勇, 栾丽娟. 中国临床医学[J]. 心脏滑膜肉瘤临床病理特征分析, 2019, 26(1): 80-83.
- [10] TRAVIS W D, BRAMBILA E, BURKE A P, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M]. Lyon: IARC Press, 2015: 338-338.
- [11] 赵艳丽, 陈东, 商建峰, 等. 心包巨大原发性滑膜肉瘤侵入右心室 1 例报道[J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(7): 856-859.
- [12] COLI A, CASSANO A, NOVELLO M, et al. Primary cardiac synovial sarcoma: A review correlating outcomes with surgery and adjuvant

- therapy[J]. *J Card Surg*, 2019, 34(11):1321-1327.
- [13] MALESZEWSKI J J, ANAVEKAR N S. Neoplastic pericardial disease [J]. *Cardiol Clin*, 2017, 35(4):589-600.
- [14] PHATAK P, KHANAGAVI J, ARONOW W S, et al. Pericardial synovial sarcoma: challenges in diagnosis and management [J]. *F1000Res*, 2014, 3:15.
- [15] FLETCHER C D, BRIDGE J A, HOGEND OORN P C, et al. World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours [M]. Lyon: IARC Press, 2013:213-215.
- [16] OTSUKA H, KOHASHI K, YOSHIMOTO M, et al. Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(3):417-425.
- [17] KIMURA T, SAKAI M, TABU K, et al. Human synovial sarcoma pro-to-oncogene *Syt* is essential for early embryonic development through the regulation of cell migration [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(6):645-656.
- [18] MIETTINEN M, LIMON J, NIEZABITOWSKI A, et al. Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(5):610-617.
- [19] ELBASHIER S H, NAZARINA A R, LOOI L M. Cytokeratin immunoreactivity in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumour [J]. *Malays J Pathol*, 2013, 35(2):139-145.
- [20] COLI A, CHIARIELLO G A, NOVELLO M, et al. Treatment of cardiac synovial sarcoma: experience of two cases [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2018, 13(1):84.
- [21] KHAN H, CHAUBEY S, EDLIN J, et al. Primary cardiac synovial sarcoma. A rare tumor with poor prognosis [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2014, 22(7):835-838.
- [22] LEE K, KANG M C, LEE H W, et al. Pulmonary metastasectomy in adult patients with synovial sarcoma: a single-center experience [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 49(6):451-455.
- [23] GOWDAMARAJAN A, MICHLER R E. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 15(2):121-125.

(收稿日期:2021-10-25 修回日期:2022-02-23)

(上接第 2735 页)

- patients who underwent chemotherapy and resection of pancreatic adenocarcinoma: a large international population-based cohort study [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1):66.
- [15] PUGH T J, MOROZOVA O, ATTIYEH E F, et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(3):279-284.
- [16] LI X, MENG Y. A prognostic nomogram for neuroblastoma in children [J]. *PeerJ*, 2019, 7:e7316.
- [17] SOKOL E, DESAI A V, APPLEBAUM M, et al. Age, diagnostic category, tumor grade, and Mitosis-Karyorrhexis index are independently prognostic in neuroblastoma: an INRG project [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17):1906-1918.
- [18] LIANG W H, FEDERICO S M, LONDON W B, et al. Tailoring therapy for children with neuroblastoma on the basis of risk group classification: past, present, and future [J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2020, 4:895-905.
- [19] COHN S L, PEARSON A D, LONDON W B, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: an INRG task force report [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2):289-297.
- [20] MEANY H J. Non-high-risk neuroblastoma: classification and achievements in therapy [J]. *Children (Basel)*, 2019, 6(1):5.
- [21] MOROZ V, MACHIN D, HERO B, et al. The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8):e28359.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-02-19)