

• 案例分析 •

甲状软骨去分化软骨肉瘤 1 例及文献复习

陈筱莉¹, 何琳莉¹, 杨慧敏¹, 唐春红², 蹇顺海^{1△}

(1. 川北医学院病理教研室, 四川 南充 637100; 2. 川北医学院附属医院病理科, 四川 南充 637000)

[摘要] 分析 1 例甲状软骨去分化软骨肉瘤(DDCS)患者的诊疗过程, 通过影像学检查与病理学检查确立诊断, 通过复习相关文献, 旨在探讨甲状软骨 DDCS 的临床病理特征、组织学特点及鉴别诊断。发生于甲状软骨的 DDCS 极为罕见, 诊断依赖临床、影像学资料和形态学观察, 广泛取材有利于确诊, 免疫标记无特异性。DDCS 主要治疗手段为手术切除, 预后较差。

[关键词] 软骨肉瘤; 去分化; 富于巨细胞骨肉瘤; 鉴别诊断; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.08.050

中图法分类号:R739.65

文章编号:1009-5519(2025)08-2011-04

文献标识码:B

去分化软骨肉瘤(DDCS)由 DAHLIN 等^[1]于 1971 年首次报道并命名。是软骨肉瘤的特殊类型, 发病率非常低, 以中老年人居多, 发病年龄在 50 岁以上, 中位发病年龄为 60 岁, 男女比为 1.5:1^[2]。发病部位常见于股骨、肩三角、盆三角和胸肋部。去分化成分多数为骨肉瘤、纤维肉瘤及未分化多形性肉瘤等高级别肉瘤, 少数为巨细胞瘤、富于巨细胞的肿瘤, 形态学类似于骨巨细胞肿瘤。发生于甲状软骨的 DDCS 非常罕见, 仅见个别报道。本文报道 1 例发生于喉甲状软骨富于巨细胞骨肉瘤的 DDCS, 探讨其临床病理学特征, 复习文献并讨论, 以期提高对该病的认识水平。

1 临床资料

1.1 病例介绍 患者, 男, 73 岁。半年前曾送“甲状腺”新生物来本院病理科会诊, 由于临床和影像学资料缺乏, 当时病理诊断倾向软骨源性肿瘤。患者发现左侧颈前肿块 10 余天入院。专科检查左侧颈前可触及 4.5 cm×3.0 cm 大小椭圆形包块, 质硬, 无压痛, 境界清楚, 活动度差, 与气管粘连。B 超显示: 颈前区偏左侧距皮肤 0.2 cm 处可见一大小约 4.7 cm×3.7 cm×2.7 cm 不均质混杂回声团, 形态不规则, 边界不清晰。彩色多普勒血流显像(CDF)示: 其内及周边探及较丰富条状血流信号。该包块与甲状软骨关系不清, 与甲状腺左侧叶未见明显相关。CT 示: 甲状软骨左支呈膨胀性改变, 其内可见异常软组织密度肿块充填; 外侧骨皮质局部缺失, 病灶向外生长凸向左侧胸锁乳突肌深面, 肿块最大层面大小约 3.7 cm×2.4 cm, 上极达舌骨层面, 下极至甲状腺左侧叶前上方层面。增强扫描病变明显不均匀较明显强化。

1.2 方法 标本经 4% 中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 常规切片厚 4 μm, 行 HE 染色, 免疫组化采用 En-Vision 法染色, 所用抗体 CK、S-100、CD68、P63、Pax8、Vimentin、CD31、CD34、Syn、TTF-1、TG、CT、

CD56、Ki-67 及 DAB 显色剂均购自北京中杉金桥有限公司。具体操作步骤按试剂盒说明书进行。采用 PBS 缓冲液作为空白对照, 已知阳性样本作为阳性对照。

1.3 病理学检查 肉眼观: 灰褐色不规则组织 1 块, 大小 5.0 cm×4.5 cm×3.0 cm, 其中部分为软骨及骨组织, 切面可见灰白色肿块, 大小约 3.2 cm×2.8 cm×1.2 cm, 肿块实性、质中, 浸润性生长, 与周围组织分界欠清, 取数块送检。镜检显示: 肿瘤由截然分开的高分化软骨性肿瘤和高级别肉瘤 2 种成分构成(图 1), 软骨性肿瘤分叶状, 局部区域细胞较密集, 单核或双核, 大小较一致, 轻度异型, 黏液变, 破坏宿主软骨, 符合软骨肉瘤 II 级(图 2)。

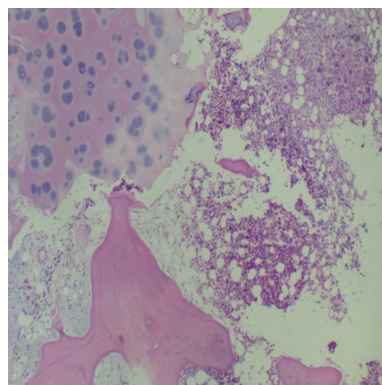


图 1 DDCS 图(HE, 40×)

另一种成分主要为梭形细胞, 异型性明显, 核分裂易见, 每高倍视野 1~3 个(图 3)。局部区域富于多核巨细胞(图 4); 可见骨样基质形成(图 5、6)。组织学类似富于巨细胞的骨肉瘤, 伴血管浸润及瘤栓形成。免疫组化: 去分化区域 CK(-), S-100(-), CD68(+), P63(-), Vimentin(+), CD31(血管, +), CD34(血管, +), Syn(-), TTF-1(-), TG(-), CT(-), CD56(-), Pax-8(-), Ki-67 增殖指数约 30%, P53(+, 野生型), H3F3AG34W(-); 软骨肉瘤

△ 通信作者, E-mail: 2051084695@qq.com。

区域:CK(-),S-100(+),CD68(+),P63(-),Vimentin(+),CD31(血管,+),CD34(血管,+),Syn(-),TTF-1(-),TG(-),CT(-),CD56(-),Pax-8(-),Ki-67 增殖指数约 30%,P53(+,野生型),H3F3AG34W(-)。

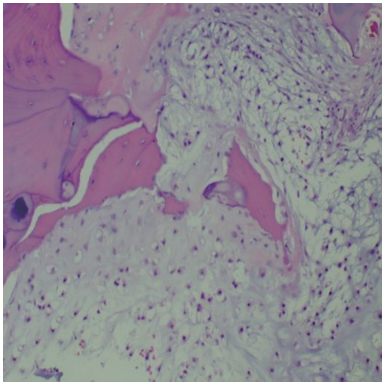


图 2 I 级软骨肉瘤区域(HE,100×)

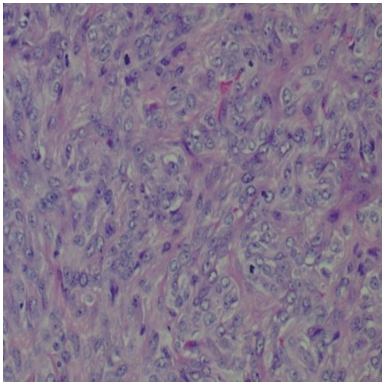


图 3 去分化区域主要为梭形细胞,异型性较明显(HE,200×)

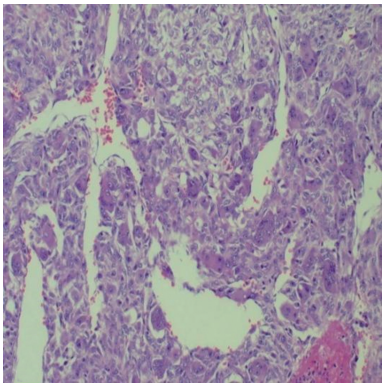


图 4 局灶多核巨细胞多见(HE,100×)

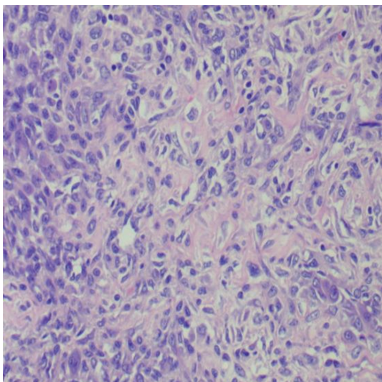


图 5 肿瘤细胞产生骨样基质(HE,200×)

分子检测显示:一代测序无 IDH1/2 突变。病理诊断:左侧甲状软骨板 DDCCS,去分化成分为富于巨细胞的骨肉瘤。送检左侧甲状腺未见肿瘤累及。左颈淋巴结 7 枚未见肿瘤转移。

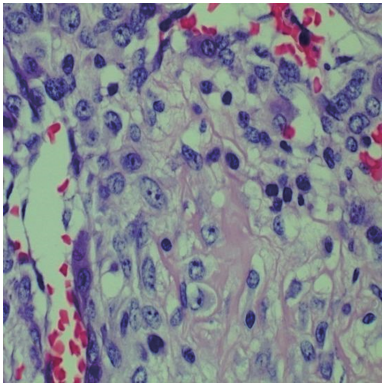


图 6 骨样基质高倍放大(HE,400×)

2 讨 论

2.1 临床与病理特征 DDCCS 发病年龄较广,多数大于 50 岁,发病率无明显性别差异。常发生于股骨、盆骨、肱骨;外周型常见于盆骨、肩胛骨、肋骨等处。喉部 DDCCS 十分少见,迄今报道 10 例左右,可见于环状软骨及甲状软骨^[2-5]。疼痛为其主要表现,可有声音嘶哑、呼吸困难等,股骨、髌骨、肱骨等部位 DDCCS 常伴骨折。影像学表现为 2 种结构,低级别软骨肿瘤常位于病变中央,伴有点状或絮状钙化,高级别区域破坏骨皮质,常有软组织肿块形成。

个别病例可表现为动脉瘤样骨囊肿^[5]。大体检查可见灰白色半透明软骨样组织和鱼肉样组织混合存在,高级别区域常见出血、坏死。组织学上表现双向结构,低级别软骨肿瘤与高级别非软骨性肉瘤相邻,但无过渡,分界明显。去分化成分可为高级别未分化肉瘤、骨肉瘤、高级别血管肉瘤、横纹肌肉瘤等,其中以骨肉瘤成分最为多见,可达 40%(16/40)^[6];也可出现肌纤维母细胞瘤或类似骨巨细胞瘤的低级别去分化形态^[7],少数病例还可出现上皮成分及造釉细胞瘤样形态^[8]。在同一病例上述高级别成分可以混合存在。

2.2 免疫组化 低级别软骨肉瘤表达有 S-100、SOX-9。SOX-9 主要作用是调控软骨生长、分化与发育,在去分化区域显著下调。有研究显示,SOX-9 表达缺失是 DDCCS 预后差的因素之一^[9]。去分化区域根据不同形态表达不同标记,例如横纹肌肉瘤表达 Desmin、Myogenin;血管肉瘤表达 CD31、CD34、ERG 等标记,上皮成分表达细胞角蛋白(keratin)和 EMA。有研究显示,DDCCS 2 种成分均存在 P16INK4 启动子甲基化,然而 P16 免疫组化在低级别软骨肉瘤可能表达可能缺失,高级别肉瘤区域一致性缺失,而 Cyclin-D1 在高级别区域高表达,血小板源性生长因子受体 β (PDGFR- β) 两者均强阳性,但与文献^[8]报道的 PDGFR- α 表达情况不一致,巨细胞瘤样去分化成分为阳

性表达。此外, T 细胞因子 1(TCF-1)、BMP2、pS-MAD1/5、RUX2 在去分化肉瘤中的表达均高于普通型软骨肉瘤, 可能与普通型软骨肉瘤发生去分化和恶性进展有关^[11-12]。

2.3 分子遗传学 近半数经典软骨肉瘤可见 IDH1/2 突变, 在 DDCS, IDH 突变约见于 71.4%(60/84) 的病例, IDH 突变频率在低级别软骨肉瘤为 4.3%, 中、高级别为 16.2%, DDCS 为 28.3%^[13]。IDH 基因热点突变为 IDH1 R132C, 也可出现 IDH1 R132L、IDH2 R172S 等形式, 在 DDCS 内部, 2 种成分突变位点保持一致。有研究显示, 原发性骨肉瘤和未分化梭形细胞肉瘤不具有 IDH 突变, 此点有助于鉴别究竟是 DDCS 中的去分化成分还是真正的骨肉瘤或其他骨原发高级别肉瘤, 尤其是小活检标本具有重要意义^[14]。P53 突变和 PTEN 缺失可见于 DDCS, 常与肿瘤复发、进展相关^[15]。有报道显示, 2 例伴有低级别巨细胞瘤形态的 DDCS 存在 H3F3A 基因突变^[16], 热点突变为 G35W, 与多数原发性骨巨细胞瘤的基因改变类似。H3K27me3 缺失表达见于近半数的恶性外周神经鞘瘤, 文献报道去分化成分形态学类似恶性外周神经鞘膜瘤的 DDCS 也存在 H3K27me3 的缺失^[17]。上述情况提示, 在低级别软骨肉瘤基础上获得复杂的和某些特定的附加突变是 DDCS 去分化形态多样化的原因之一。

2.4 鉴别诊断 本例需与甲状腺未分化癌或其他富于巨细胞的肿瘤鉴别。(1) 甲状腺未分化癌: 恶性程度高, 常侵犯甲状腺外脂肪组织及骨骼肌。肿瘤细胞可呈多形性、核不规则、深染, 少数病例可见破骨样巨细胞; 坏死和血管浸润常见, 找不到低级别软骨肉瘤区域。免疫组化甲状腺未分化癌常表达 CK、PAX8, 还可有 TTF1、TTF2 表达。(2) 软组织巨细胞肿瘤: 镜下多结节状, 由圆形或卵圆形单核细胞及破骨样巨细胞组成, 两者仅凭这些区域的形态学难以鉴别。软组织巨细胞肿瘤没有低级别软骨肉瘤成分。(3) 未分化多形性肉瘤: 结合病史, 影像学资料和形态学不难鉴别, 未分化多形性肉瘤没有低级别软骨肉瘤区域, 无 IDH 基因突变。(4) 骨巨细胞瘤: 小活检标本鉴别尤其困难, 巨细胞瘤好发于骨骺部位, 年龄 20~45 岁, 影像学检查病变呈膨胀性、肥皂泡样改变, 不具有点状或环状钙化。(5) 软骨母细胞性骨肉瘤: 软骨样区域核异型性大(高级别核), 与肿瘤性成骨区混杂, 无截然分界。

总之, 发生在喉部的 DDCS 非常少见。诊断依赖病史, 影像学资料和形态学, 广泛取材有利于确诊, 必要时可行 IDH 基因突变检测。DDCS 主要治疗手段为手术切除, 研究显示切缘大于 4 mm 可获得长期无病生存^[18]。有研究报道, DDCS 总体预后差, 常发生肺转移, 5 年总生存率仅有 18%^[19]。

参考文献

- [1] DAHLIN D C, BEABOUT J W. Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas[J]. *Cancer*, 1971, 28(2): 461-466.
- [2] 徐子博, 李卓宇, 刘巍峰. 去分化软骨肉瘤诊疗进展[J]. *中华骨科杂志*, 2024, 44(20): 1371-1376.
- [3] FIDAI S S, GINAT D T, LANGERMAN A J, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma of the larynx[J]. *Head Neck Pathol*, 2016, 10(3): 345-348.
- [4] MAGLIOCCA K R, EDGAR M A, COREY A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma of the larynx: radiological, gross, microscopic and clinical features[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 30(1): 42-46.
- [5] CHEN L X, YU Z W, JIANG R, et al. A case of dedifferentiated chondrosarcoma arising in the cricoid cartilage that mimicked an aneurysmal bone cyst[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(2): 274-277.
- [6] 杨婷婷, 黄文涛, 张惠箴. 去分化软骨肉瘤 40 例临床病理特征与预后分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(3): 278-283.
- [7] ARORA R, SHARMA A, DINDA A K. Dedifferentiated chondrosarcoma of the femur mimicking a conventional giant cell tumor: a diagnostic pitfall[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2008, 51(4): 561-562.
- [8] GAMBAROTTI M, RIGHI A, FRISONI T, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma with "adamantinoma-like" features: a case report and review of literature[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(6): 698-701.
- [9] TANG X D, LU X C, GUO W, et al. Different expression of Sox9 and Runx2 between chondrosarcoma and dedifferentiated chondrosarcoma cell line[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2010, 19(6): 466-471.
- [10] FRANCHI A, BARONI G, SARDI I, et al. Dedifferentiated peripheral chondrosarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of four cases[J]. *Virchows Arch*, 2012, 460(3): 335-342.
- [11] XU X L, TANG X D, GUO W, et al. TCF-1 participates in the occurrence of dedifferentiated chondrosarcoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 14129-14140.
- [12] YANG K, TANG X D, GUO W, et al. BMP2-pSMAD1/5 signaling pathway regulates RUNX2 expression and impacts the progression of dedifferentiated chondrosarcoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(6): 1302-1316.
- [13] CHEN S X, FRITCHIE K, WEI S, et al. Diagnostic utility of IDH1/2 mutations to distinguish dedifferentiated chondrosarcoma from undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone[J]. *Hum Pathol*, 2017, 65(1): 239-246.
- [14] MOHAMMAD N, WONG D, LUM A, et al. Characterization of IDH1/IDH2 mutation and D-2-Hydroxyglutarate oncometabolite level in dedifferentiated chondrosarcoma[J]. *Histopathology*, 2020, 76(5): 722-730.
- [15] GAO L, HONG X F, GUO X P, et al. Targeted next-generation sequencing of dedifferentiated chondrosarcoma in the skull base reveals combined TP53 and PTEN muta-

- tions with increased proliferation index, an implication for pathogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28):43557-43569.
- [16] KERVARREC T, COLLIN C, LAROUSSERIE F, et al. H3F3 mutation status of giant cell tumors of the bone, chondroblastomas and their mimics: a combined high resolution melting and pyrosequencing approach[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(3):393-406.
- [17] MAKISE N, SEKIMIZU M, KONISHI E, et al. H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features[J]. *Mod*

Pathol, 2019, 32(3):435-445.

- [18] LEX J R, EVANS S, STEVENSON J D, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma of the pelvis: clinical outcomes and current treatment[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2018, 8:23.
- [19] STROTMAN P K, REIF T J, KLIETHERMES S A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: a survival analysis of 159 cases from the SEER database (2001–2011)[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(2):252-257.

(收稿日期:2024-11-26 修回日期:2025-02-23)

• 案例分析 •

食管入口处黏膜下腺导管腺瘤 1 例报道

黄思颖[△], 黄思付, 房太勇[△]

(福建医科大学附属第二医院消化内科, 福建 泉州 362000)

【摘要】 食管黏膜下腺导管腺瘤(ESGDA)是一种罕见的良性疾病。由于其罕见性及内镜表现的非特异性,临床医生在术前诊断上存在挑战。目前报道的病变多数位于食管中下段,该文病例旨在描述 1 例发生在食管入口的 ESGDA。经内镜黏膜下层剥离术可以完整切除病变,术后病理及免疫组化有助于该病的诊断。

【关键词】 食管; 黏膜下腺导管腺瘤; 内镜黏膜下层剥离术; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.08.051

中图法分类号:R735.1

文章编号:1009-5519(2025)08-2014-03

文献标识码:B

食管黏膜下腺导管腺瘤(ESGDA)是一种罕见的良性疾病,通常认为其起源于食管黏膜下腺体,特别是食管黏膜下腺体导管^[1]。该疾病患者多以老年男性居多,常见症状包括恶心、反流和吞咽困难。然而,由于病变通常较小(≤ 1 cm),许多患者可能无明显症状。有研究表明,胃食管反流病与 ESGDA 的进展密切相关^[2]。目前报道的病变多位于食管中下段^[2-3]。本文病例报告了 1 例位于食管入口处的 ESGDA 患者,患者为 60 岁中国女性,其主诉为胃灼热反流 1 年,内镜检查发现食管入口处有一黏膜下肿物。经充分的术前评估及知情同意后,为患者进行了食管经内镜黏膜下层剥离术(ESD),术后病理及免疫组化证实为 ESGDA。术后随访 1 年无复发表现。现将病例报道如下。

1 临床资料

患者,女,60 岁。因胃灼热、反流 1 年就诊本院门诊。门诊胃镜检查显示食管入口处(距门齿约 15 cm)见大小 0.8~1.0 cm 黏膜下隆起,触之可滑动(图 1A)。为进一步治疗,收住本院消化内科。超声内镜检查显示,该肿瘤为黏膜下肿瘤,伴有囊性区域,累及食管第 2、第 3 层次(图 1B),彩色多普勒成像未见血流信号。胸部增强 CT 提示,食管入口处黏膜稍增厚。血常规、生化检查、凝血筛查、肿瘤标志物、心电图等

术前检查未见明显异常。患者经充分知情同意后,于 2023 年 9 月 6 日行 ESD,过程如下:食管入口处见大小 0.8~1.0 cm 黏膜下隆起,表面黏膜同周围一致,触之可滑动,给予甘油果糖-亚甲蓝混合液于其基底部行黏膜下注射,抬举征阳性,隆起满意后,给予一次性黏膜切开刀先行环周切开黏膜层,暴露黏膜下层,再沿黏膜下层剥离病灶,剥离过程中反复行黏膜下注射,以维持病灶充分抬举,术中及时电凝处理显露血管及出血点,将病变完整切除后取出固定送病理检查,创面佳,继而给予热活检钳电凝处理创面及切缘显露血管(图 1C)。手术过程顺利。体外测量标本大小 0.6 cm×0.8 cm(图 1D)。术后予以禁食、制酸、止血、补液等处理,患者于 2023 年 9 月 11 日顺利出院。术后病理显示:食管黏膜下腺导管囊性扩张,周围见血管增生扩张。腺体囊肿具有双层上皮结构,内层为腔道上皮细胞,外层为基底细胞(图 2)。免疫组化分析显示:Ki67(约 2%+),高分子角蛋白 CK(管腔及基底细胞+),CK5/6(管腔及基底细胞+),CK7(管腔及基底细胞+),P63(基底细胞+),SMA(基底细胞+),MUC-2(-),MUC-5AC(-),MUC-6(-),P53(野生型),见图 2。最终诊断为良性的 ESGDA。术后 1 年患者复查胃镜未见病变复发。

[△] 通信作者, E-mail: doctfangty@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250616.1807.020\(2025-06-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250616.1807.020(2025-06-17))