

罕见松果体区骨外黏液样软骨肉瘤

梁恭博 王卓才 何文源 赖续文 王蔚

【摘要】 目的 报道 1 例误诊为第三脑室脊索样胶质瘤的松果体区骨外黏液样软骨肉瘤患者诊断与治疗过程,并总结此类罕见肿瘤的临床病理学特点、诊断与鉴别诊断要点。**方法与结果** 男性患者,42 岁,头部 MRI 提示松果体区占位性病变,增强扫描病灶呈中等强化。首次术后组织学形态,肿瘤与脑组织分界不清,梭形或星芒状肿瘤细胞呈束状、编织状或散在分布,胞核小而深染,间质富含胶原纤维和大量嗜碱性黏液样基质;免疫组化染色肿瘤细胞胞质表达波形蛋白,部分表达胶质纤维酸性蛋白、CD34、CD99,不表达细胞角蛋白、上皮膜抗原和 S-100 蛋白,病理诊断为“第三脑室脊索样胶质瘤”。首次术后 7 个月肿瘤复发,第 2 次术后组织学形态,肿瘤细胞上皮样特征明显,呈条索状、束状或编织状排列,胞核增大,核分裂象易见(8/10 个高倍视野),部分肿瘤细胞胞质丰富红染、核偏位,呈横纹肌样;免疫表型同前,维持“脊索样胶质瘤”的诊断。第 2 次术后 5 个月患者死于肿瘤进展,结合文献补充免疫组化染色显示肿瘤细胞不表达 Brachyury 蛋白、甲状腺转录因子 1、SMARCB1/INI-1 蛋白;荧光原位杂交检测 *NR4A3*(9q22.33) 基因断裂信号阳性,最终明确诊断为骨外黏液样软骨肉瘤。**结论** 松果体区骨外黏液样软骨肉瘤极其罕见,应注意与松果体区好发的富含黏液肿瘤如脊索瘤、脊索样脑膜瘤和脊索样胶质瘤等相鉴别。明确诊断依靠组织学形态、免疫组化染色及分子检测。

【关键词】 软骨肉瘤; 松果腺; 神经胶质瘤; 免疫组织化学

Extraskelatal myxoid chondrosarcoma in pineal region

LIANG Gong-bo, WANG Zhuo-cai, HE Wen-yuan, LAI Xu-wen, WANG Wei

Department of Pathology, General Hospital of Southern Theatre Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

Corresponding author: WANG Wei (Email: ricewang79@126.com)

【Abstract】 Objective To report the diagnosis and treatment of a case of extraskelatal myxoid chondrosarcoma (EMC) in the pineal region misdiagnosed as chordoid glioma of the third ventricle, and to summarize the clinicopathological features, diagnosis and differential diagnosis of this rare tumor. **Methods and Results** A 42-year-old male patient with head MRI showed a space-occupying lesion in the pineal region and moderate enhancement on enhanced scan. After the first surgery, the histological morphology showed the boundary between tumor and brain tissue was not clear, spindle or stellate tumor cells were bunched, braided or scattered, the nuclei were small and deeply stained, and the interstitium was rich in collagen fibers and a large number of basophilic myxoid matrix. Immunohistochemical staining showed vimentin (Vim) expression in the cytoplasm of tumor cells, some of which expressed glial fibrillary acid protein (GFAP), CD34, CD99, but not cytokeratin (CK), epithelial membrane antigen (EMA) and S-100 protein (S-100). The pathological diagnosis was "chordoid glioma of the third ventricle". The tumor recurred 7 months after the first surgery, and the histological morphology of the second surgery showed obvious epithelioid features of the tumor cells, which were arranged in a cord, bundle or braided shape, with enlarged nuclei and easy to see mitotic images (up to 8/10 high magnification field). Some tumor cells were rich in cytoplasm and nuclear deviation, which were rhabdoid. The immunophenotype was the same as before, maintaining the diagnosis of "notochord glioma". The patient died of tumor progression 5 months after the second surgery. Combined with the literature, supplemental immunohistochemical staining showed that the tumor cells did not express Brachyury, thyroid transcription factor 1 (TTF-1), and SMARCB1/INI-1 proteins. Fluorescence in situ hybridization (FISH) test was positive for *NR4A3* (9q22.33) gene rupture, and

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.12.010

作者单位:510010 广州,中国人民解放军南部战区总医院病理科

通讯作者:王蔚,Email:ricewang79@126.com

finally confirmed the diagnosis of EMC. **Conclusions** EMC in the pineal region is extremely rare, and attention should be paid to distinguishing it from the frequent mucinous tumors in the pineal region, such as chordoma, chordoid meningioma and chordoid glioma. Definite diagnosis depends on histological morphology, immunohistochemical staining and molecular detection.

【Key words】 Chondrosarcoma; Pineal gland; Glioma; Immunohistochemistry

Conflicts of interest: none declared

骨外黏液样软骨肉瘤(EMC)属于罕见的间叶源性肿瘤,《2020年世界卫生组织骨与软组织肿瘤分类(第五版)》^[1]仍将其归类为分化尚未确定的软组织肿瘤。骨外黏液样软骨肉瘤通常发生于50岁以上成人,男性多见,好发于肢体近端,特别是下肢,少数可发生于头颈部、颅内、腹腔、腹膜后或盆腔^[2-4]。影像学检查多见分界较清晰的分叶状或结节状肿瘤^[5]。软骨肉瘤占所有颅内原发性肿瘤的0.16%~0.5%,而颅内骨外黏液样软骨肉瘤极为罕见,截至2021年5月,全球仅14例个案报道,多发生于脑室、小脑及松果体区,临床表现及体格检查均无特异性^[6-7],诊断较为困难且极易误诊。本文报告1例误诊为第三脑室脊索样胶质瘤的松果体区骨外黏液样软骨肉瘤,回顾总结其临床病理特征,并结合文献复习,以提高临床对疾病的认识,减少或避免误诊。

病历摘要

患者 男性,42岁。主因头痛、呕吐伴双下肢乏力1个月,于2018年3月7日首次入院。患者入院前1个月(2018年2月13日)无明显诱因突发头痛,表现为全头部拉扯样疼痛,伴喷射状呕吐,呕吐物为胃内容物,频率2~3次/d,同时出现双下肢乏力及小便不畅,当地医院诊断为“梅尼埃病”,对症治疗(具体方案不详)病情未见明显好转。10天后(2018年2月23日)外院头部CT检查显示第三脑室后方、中脑上方占位性病变;头部和全脊柱MRI显示松果体区结节,考虑松果体区肿瘤、生殖细胞瘤,C₅、S₁椎管内硬膜外软组织影,考虑生殖细胞瘤转移可能;腰椎穿刺脑脊液检查未见肿瘤细胞;血清肿瘤标志物筛查甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)均于正常值范围,β-人绒毛膜促性腺激素(β-hCG)8.10 IU/L(0~1 IU/L)。临床诊断为“松果体区生殖细胞瘤伴髓内播散”。予以甘露醇125 ml/d静脉滴注降低颅内压,头痛、呕吐症状基本缓解,但是双下肢乏力较前加重,在家属搀扶下方可站立或短距离

(3~5米)行走,于2018年3月1-2日接受两次全脑放射治疗,等剂量曲线40%,周边剂量12 Gy、中心剂量30 Gy。为求进一步治疗至我院就诊,门诊以“松果体区占位性病变”收入院。患者自发病以来,精神、睡眠、饮食尚可,大便正常,小便需留置尿管,体重无明显减轻。既往史、个人史、婚育史无特殊;父亲身体健康,母亲于2010年(60岁)死于结肠癌,姐姐于1998年(25岁)死于淋巴瘤,家族中无传染性疾病及遗传性疾病病史。

首次入院诊断与治疗经过 入院时体格检查及神经系统检查、实验室检查均未见明显异常。影像学检查(2018年3月23日):头部MRI显示松果体区占位性病变,大小约2.10 cm×1.90 cm×1.70 cm, T₁WI低信号、T₂WI高信号、FLAIR成像呈稍高信号,边界尚清,增强扫描病灶呈中度强化,无明显瘤周水肿,考虑松果体细胞瘤(图1)。于2018年4月3日在全身麻醉下行第三脑室后部占位性病变切除术,术中显微镜下可见肿瘤位于第三脑室后部和室管膜下,呈灰白色,质地稍韧,与周围脑组织粘连,予手术全切除肿瘤。术后组织学观察:大体标本为4.00 cm×3.60 cm×0.50 cm灰粉色破碎组织;显微镜下肿瘤组织呈分叶状,与脑组织界限不清,上皮样、梭形或星芒状肿瘤细胞呈束状、编织状或散在分布,胞核小而深染,胞质不等,核分裂象罕见(图2a),间质含大量嗜碱性黏液样基质和胞质内空泡(图2b),散在少量淋巴细胞、浆细胞浸润;免疫组化染色(检测用抗体参见表1),肿瘤细胞胞质表达波形蛋白(Vim),部分表达CD99,仅局灶性表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和CD34, Ki-67抗原标记指数约5%,不表达CK、CK7、CK8、CK20、CEA、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、突触素(Syn)、嗜铬素A(CgA)、神经丝蛋白(NF)、少突胶质细胞转录因子2(Olig-2)、上皮膜抗原(EMA)、S-100蛋白(S-100)、孕激素受体(PR)、异柠檬酸脱氢酶1(IDH1)、H3K27M蛋白、β-Catenin和P53。病理诊断为第三脑室脊索样胶质瘤(WHO 2级)。术后1天(2018年4月4日)

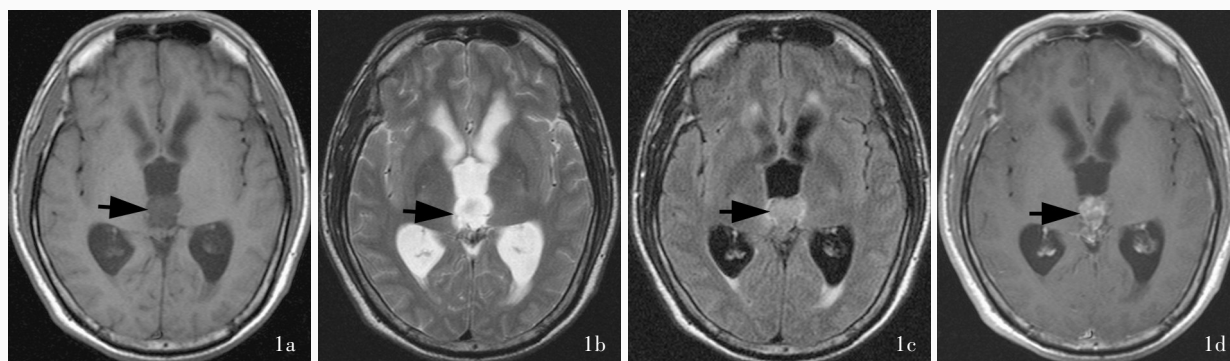


图 1 首次入院术前头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T_1 WI 显示松果体区病灶呈不规则低信号影(箭头所示) 1b 横断面 T_2 WI 显示松果体区病灶呈不规则稍高信号影(箭头所示) 1c 横断面 FLAIR 成像,松果体区病灶呈不规则稍高信号影,大小约 $2.10\text{ cm} \times 1.90\text{ cm} \times 1.70\text{ cm}$ (箭头所示) 1d 横断面增强 T_1 WI 显示病灶内呈不均匀强化(箭头所示),周围水肿不明显

Figure 1 Head MRI findings on the first admission before surgery Axial T_1 WI showed irregular hypointensity in the pineal region (arrow indicates, Panel 1a). Axial T_2 WI showed irregular hyperintensity in the pineal region (arrow indicates, Panel 1b). Axial FLAIR showed irregular hyperintensity in the pineal region and the tumor was approximately $2.10\text{ cm} \times 1.90\text{ cm} \times 1.70\text{ cm}$ (arrow indicates, Panel 1c). Axial enhanced T_1 WI showed uneven enhancement in the lesion (arrow indicates) with slight edema of surrounding brain tissue (Panel 1d).

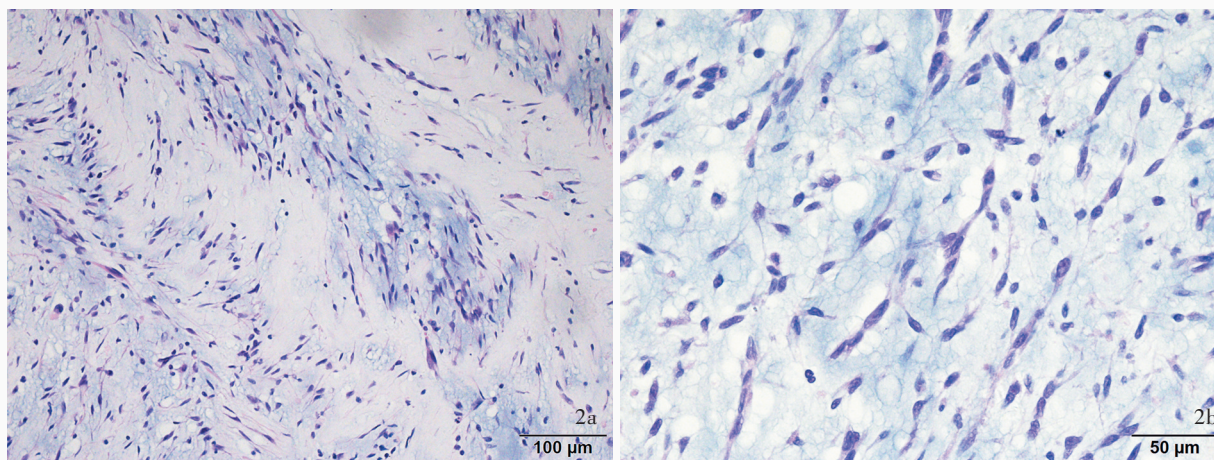


图 2 首次入院术后组织病理检查所见 HE 染色 2a 上皮样、梭形或星芒状肿瘤细胞呈束状、编织状或散在分布,间质内含大量嗜碱性黏液样基质 $\times 200$ 2b 肿瘤细胞胞核小而深染,胞质不等,可见胞质内空泡,核分裂象罕见 $\times 400$

Figure 2 Postoperative pathological findings on the first admission HE staining Epithelial, spindle or stellate tumor cells were bunched, braided or scattered, and the stroma contains a large number of basophilic myxoid matrix (Panel 2a). $\times 200$ The nuclei of tumor cells were small and deeply stained, and the cytoplasm is heterogeneous, with vacuoles in the cytoplasm and rare mitosis (Panel 2b). $\times 400$

复查头部 MRI 显示肿瘤全切除(图 3a)。患者共住院 42 天,出院时恢复良好,无切口感染,无头痛、呕吐症状,可独立行走,神经系统检查未见阳性体征,遵医嘱继续服用胞磷胆碱 0.20 g/次 (3 次/d)和甲钴胺 0.50 mg/次 (3 次/d)。出院后 3 个月(2018 年 7 月 10 日)门诊复诊,无特殊不适,头部 MRI 未见肿瘤复发(图 3b,3c)。

二次入院诊断与治疗经过 出院后 6 个月(2018 年 10 月 11 日)门诊复诊,头部 MRI 检查考虑肿瘤复发(图 4a,4b),再次入院。入院次日(2018 年 10 月 12 日)局部麻醉下经 MRI 定位行立体定向放射

治疗,等剂量曲线 40%,周边剂量 12 Gy 、中心剂量 30 Gy ,并辅以替莫唑胺 300 mg/d 连续口服 5 天同步化疗,共住院 2 天。出院后分别于 2018 年 12 月及 2019 年 1 月继续前次药物化疗方案,治疗期间无明显不适。

三次入院诊断与治疗经过 二次出院后 53 天(2018 年 12 月 6 日)门诊随访,头部 MRI 显示术区病灶较 10 月 11 日进行性增大(图 4c,4d),继续前次药物化疗方案。自 2019 年 1 月 20 日开始出现反应迟钝,言语、动作变慢,复视,2019 年 2 月 11 日门诊复诊,头部 MRI 显示第三脑室内部和后方松果体区类

表 1 免疫组化检测用抗体相关信息

Table 1. Related information of antibody detected by immunohistochemistry

抗体	生产公司	生产批号	滴度	抗体	生产公司	生产批号	滴度
Vim	镇江爱必梦生物科技有限公司	DL865036	1:150	CgA	镇江爱必梦生物科技有限公司	LL865131	1:150
GFAP	镇江爱必梦生物科技有限公司	LL865443	1:180	NF	镇江爱必梦生物科技有限公司	2110200136f	1:180
Olig-2	福州迈新生物技术开发有限公司	IL874651M	1:100	EMA	镇江爱必梦生物科技有限公司	LL865728	1:180
CD34	镇江爱必梦生物科技有限公司	LL875051	1:180	PR	镇江爱必梦生物科技有限公司	LL865747	1:150
CD99	镇江爱必梦生物科技有限公司	RZ874836	1:180	S-100	镇江爱必梦生物科技有限公司	RZ874635	1:180
Ki-67	镇江爱必梦生物科技有限公司	LL865747	1:150	IDH1	镇江爱必梦生物科技有限公司	RZ865438	1:150
CK	镇江爱必梦生物科技有限公司	IL874741M	1:200	H3 K27M	镇江爱必梦生物科技有限公司	22011810	1:150
CK7	镇江爱必梦生物科技有限公司	RZ874636	1:200	β-Catenin	镇江爱必梦生物科技有限公司	IL874839	1:180
CK8	镇江爱必梦生物科技有限公司	IL874643	1:200	P53	镇江爱必梦生物科技有限公司	RZ874937	1:150
CK20	镇江爱必梦生物科技有限公司	Y22A13A	1:200	TTF-1	镇江爱必梦生物科技有限公司	LL865626	1:150
CEA	镇江爱必梦生物科技有限公司	RZ875133	1:180	Brachyury	北京中杉金桥生物技术有限公司	21070128	1:100
NSE	镇江爱必梦生物科技有限公司	IL874943	1:180	SMARCB1/INI-1	镇江爱必梦生物科技有限公司	IL875127K	1:150
Syn	镇江爱必梦生物科技有限公司	LL875152B	1:150				

Vim, vimentin, 波形蛋白; GFAP, glial fibrillary acidic protein, 胶质纤维酸性蛋白; Olig-2, oligodendrocytes transcription factor-2, 少突胶质细胞转录因子 2; CEA, carcinoembryonic antigen, 癌胚抗原; NSE, neuron-specific enolase, 神经元特异性烯醇化酶; Syn, synaptophysin, 突触素; CgA, chromogranin A, 嗜铬素 A; NF, neurofilament protein, 神经微丝蛋白; EMA, epithelial membrane antigen, 上皮膜抗原; PR, progesterone receptor, 孕激素受体; IDH1, isocitrate dehydrogenase 1, 异柠檬酸脱氢酶 1; TTF-1, thyroid transcription factor-1, 甲状腺转录因子-1

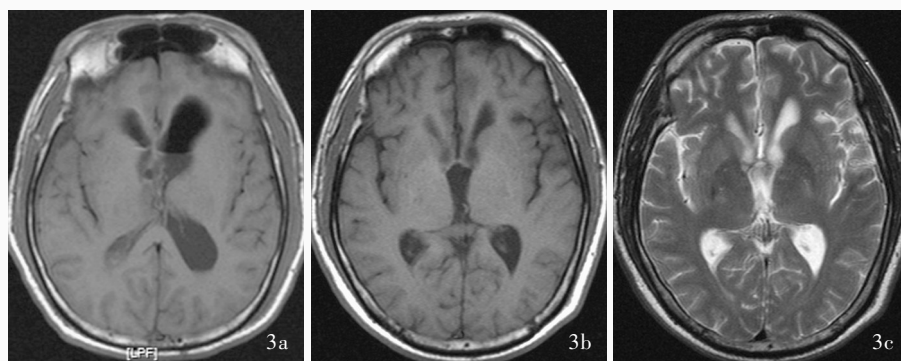


图 3 首次入院术后头部 MRI 检查所见 3a 术后 1 天横断面 T₁WI, 肿瘤全切除 3b 出院后 3 个月横断面 T₁WI, 肿瘤未复发 3c 出院后 3 个月横断面 T₂WI, 肿瘤未复发

Figure 3 Postoperative head MRI findings on the first admission Axial T₁WI showed total tumor resection on the first day after surgery (Panel 3a). Axial T₁WI showed no tumor recurrence on 3 months after discharge (Panel 3b). Axial T₂WI showed no tumor recurrence on 3 months after discharge (Panel 3c).

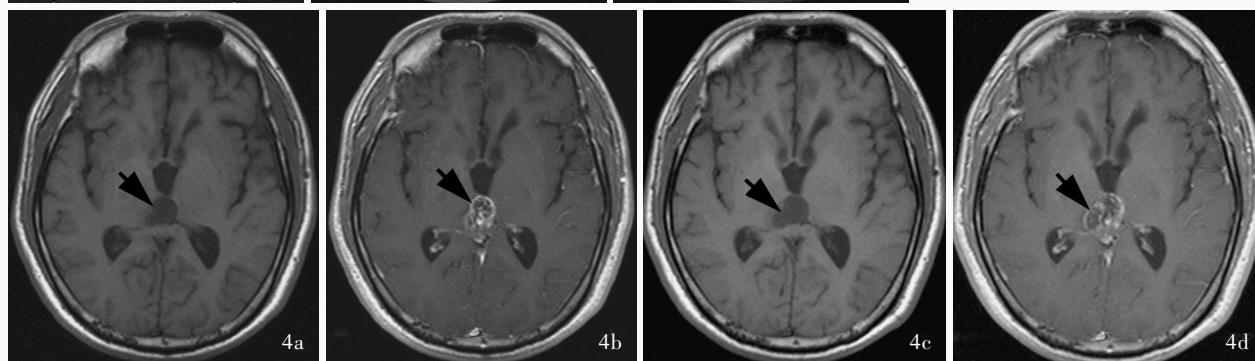


图 4 首次出院后 6 个月门诊复查 MRI 考虑肿瘤复发, 再次入院, 入院时和出院后头部 MRI 检查所见 4a 入院当日横断面 T₁WI 显示术区呈不规则低信号影(箭头所示) 4b 入院当日横断面增强 T₁WI 显示病灶内呈不均匀强化(箭头所示), 提示肿瘤复发 4c 二次出院后 53 天横断面 T₁WI 显示术区呈不规则低信号影, 病灶较入院时增大(箭头所示) 4d 二次出院后 53 天横断面增强 T₁WI 显示病灶内呈不均匀强化(箭头所示), 提示肿瘤复发

Figure 4 Head MRI findings showed tumor recurrence on 6 months after the first discharge, head MRI findings on second admission Axial T₁WI showed irregular hyperintensity in the operative area (arrow indicates, Panel 4a). Axial enhanced T₁WI showed uneven enhancement (arrow indicates), suggesting tumor recurrence (Panel 4b). At 53 days after the second discharge, axial T₁WI showed irregular hypointensity and the lesion was larger than the admission (arrow indicates, Panel 4c). At 53 days after the second discharge, axial enhanced T₁WI showed uneven enhancement in the lesion (arrow indicates), suggesting tumor recurrence (Panel 4d).

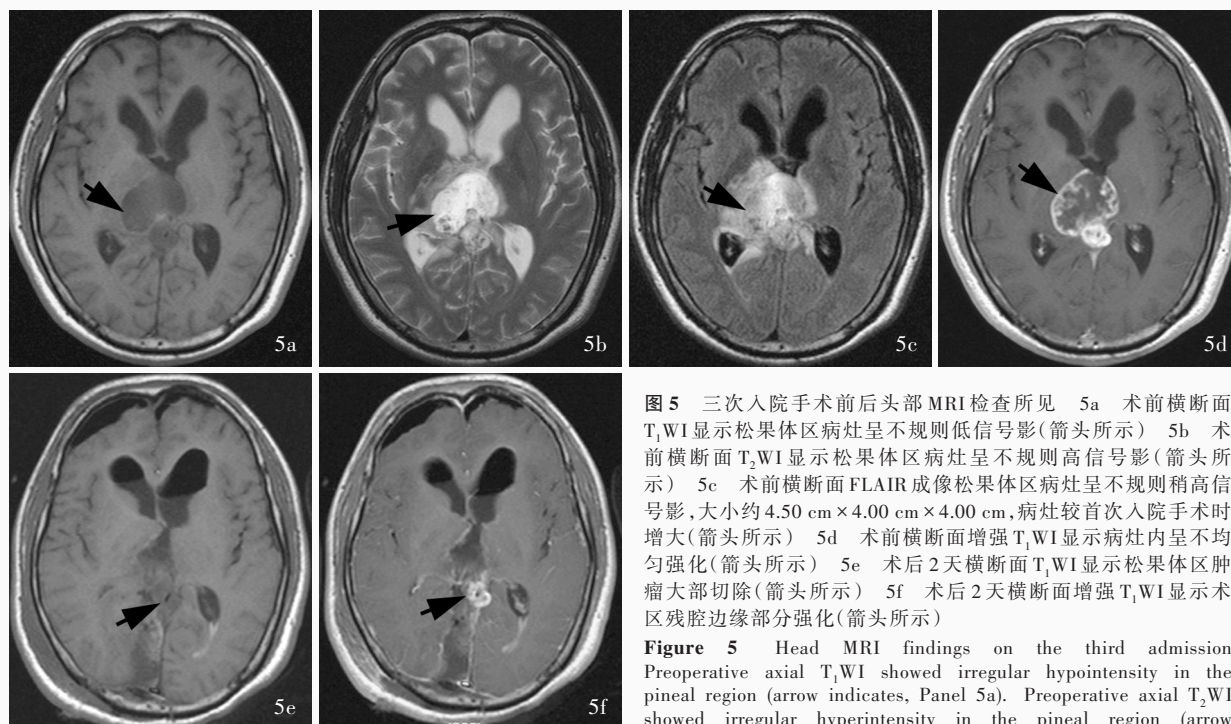


图 5 三次入院手术前后头部 MRI 检查所见 5a 术前横断面 T₁WI 显示松果体区病灶呈不规则低信号影(箭头所示) 5b 术前横断面 T₂WI 显示松果体区病灶呈不规则高信号影(箭头所示) 5c 术前横断面 FLAIR 成像松果体区病灶呈不规则稍高信号影,大小约 4.50 cm × 4.00 cm × 4.00 cm,病灶较首次入院手术时增大(箭头所示) 5d 术前横断面增强 T₁WI 显示病灶内呈不均匀强化(箭头所示) 5e 术后 2 天横断面 T₁WI 显示松果体区肿瘤大部切除(箭头所示) 5f 术后 2 天横断面增强 T₁WI 显示术区残腔边缘部分强化(箭头所示)

hyperintensity in the pineal region with 4.50 cm × 4.00 cm × 4.00 cm, which enlarged than that on the first admission (arrow indicates, Panel 5c). Preoperative axial enhanced T₁WI showed uneven enhancement within the lesion (arrow indicates, Panel 5d). Axial T₁WI showed the tumor was mainly removed on 2 days after surgery (arrow indicates, Panel 5e). Axial enhanced T₁WI showed slight enhancement around the operative area on 2 days after surgery (arrow indicates, Panel 5f).

圆形长 T₁、长 T₂ 信号影,FLAIR 成像呈稍高信号,大小约为 4.50 cm × 4.00 cm × 4.00 cm,增强扫描病灶呈不均匀明显强化,考虑肿瘤复发(图 5),拟诊“复发性第三脑室后部肿瘤”,遂三次入院。2019 年 2 月 13 日于全身麻醉下行第三脑室后部占位性病变切除术,术中可见病变与双侧丘脑、中脑顶盖粘连紧密,呈灰粉色,质地偏软,累及胼胝体压部的部分呈灰红色,质地偏韧,为避免损伤血管,未全切除病变包膜。术后组织学观察:大体标本为灰粉色破碎组织,大小约 3.50 cm × 3.00 cm × 2.40 cm;显微镜下肿瘤细胞上皮样特征明显,呈条索状或交叉束状排列,胞核增大、偏位,胞质丰富、嗜酸性,部分呈横纹肌样特征,核分裂象易见(局部达 8/10 个高倍视野),间质富含嗜碱性黏液(图 6);免疫组化染色,肿瘤细胞 Ki-67 抗原标记指数约为 8%,其余免疫标志物表达情况与首次术后大致相同,病理诊断为“第三脑室脊索样胶质瘤复发”。术后 2 天(2019 年 2 月 15 日)复查 MRI 显示肿瘤大部切除,残腔边缘可见部分强化征象(图 5e,5f)。患者住院 18 天,出院时切口愈合良好,神经系统查体未见阳性体征,未予

口服药物。出院后 5 个月(2019 年 8 月 5 日)电话随访,患者因肿瘤进展死亡。

综合 3 次诊断与治疗经过 回顾患者 3 次诊断与治疗经过,并复习相关文献,发现首次术后病理检查肿瘤细胞虽然以梭形为主,但部分细胞胞核呈卵圆形或短梭形,胞核小而深染,胞质不等,缺乏神经胶质细胞分化证据,肿瘤局部可见软骨小叶分化区域(图 7a),间质可见大量空泡,缺乏第三脑室脊索样胶质瘤常见的显著淋巴细胞、浆细胞浸润及淋巴滤泡形成;二次术后病理检查肿瘤细胞增殖更活跃、上皮样特征更明显,且部分细胞呈横纹肌样特征。鉴于肿瘤复发及快速进展的特点,通过复习相关文献,对二次手术切除标本进行重要的免疫组化指标补充检测(EnVision 二步法,检测用抗体参见表 1),结果显示,肿瘤细胞不表达 Brachyury 蛋白(图 7b)、甲状腺转录因子 1(TTF-1)和 SMARCB1/INI-1 蛋白(图 7c);荧光原位杂交(FISH)定位于 9q22, NR4A3 基因断裂信号呈阳性(图 8)。最终修正诊断为(松果体区及第三脑室)具有横纹肌样特征的骨外黏液样骨肉瘤。

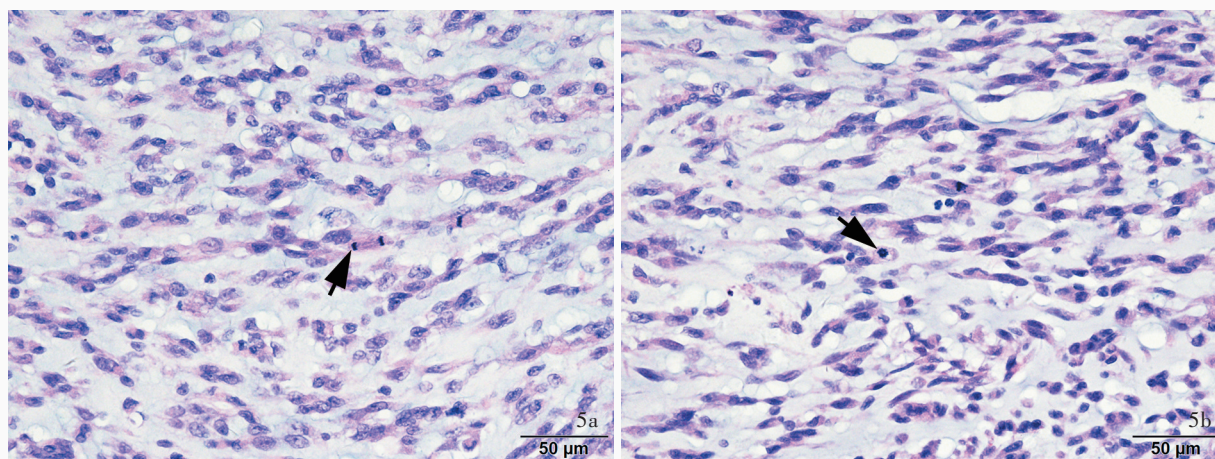


图 6 三次入院术后组织病理学检查所见 HE 染色 $\times 400$ 6a 肿瘤细胞呈条索状或交叉束状排列, 胞核增大、偏位, 可见核仁, 胞质丰富、嗜酸性, 可见核分裂象(箭头所示) 6b 部分肿瘤细胞呈横纹肌样特征, 可见核分裂象(箭头所示)

Figure 6 Postoperative pathological findings on the third admission HE staining $\times 400$ The tumor cells were arranged in strip-like or cross-bundle arrangement, with enlarged and dislocated nuclei, visible nucleoli, abundant cytoplasm, eosinophilic cytoplasm, and visible mitotic image (arrow indicates, Panel 6a). Some tumor cells showed rhabdoid features with mitotic images (arrow indicates, Panel 6b).

讨 论

骨外黏液样软骨肉瘤为好发于躯干和肢体的占位性病变, 生长缓慢, 少数患者伴肿瘤区域疼痛或触痛^[8]。影像学多表现为实性占位性病变, 伴瘤周水肿, 增强扫描实性区域呈强化征象。肿瘤大体形态呈分叶状或结节状, 与周围组织分界清晰, 常有一层纤维包膜, 切面呈胶冻状。组织学形态, 肿瘤组织呈分叶状或结节状, 小叶或结节之间可见宽窄不一的纤维间隔; 肿瘤细胞呈相互连接的条索状、小梁状或网格样排列, 细胞之间可见大量黏液样或黏液软骨样基质, 常可见空泡; 肿瘤细胞形态基本一致, 呈圆形、卵圆形或短梭形, 胞核小而深染, 胞质嗜酸性。约 29% 骨外黏液样软骨肉瘤无黏液样基质或稀少, 肿瘤细胞丰富且分化较差, 核分裂象多见, 肿瘤细胞多呈上皮样或横纹肌样形态^[9]。免疫组化染色, 肿瘤细胞表达 Vim, 部分表达 S-100 和 CD117。75% 以上的骨外黏液样软骨肉瘤存在特征性染色体易位 $t(9;22)(q31.1;q12.2)$ ^[10]。而具有横纹肌样形态的骨外黏液样软骨肉瘤常无经典 *EWSR1-NR4A3* 融合基因, 还伴 *SMARCB1/INI-1* 蛋白表达缺失, 亦可见 *TFG*、*TCF12*、*TAF15*、*FUS* 基因等其他 *NR4A3* 基因融合亚型^[11-13] 以及其他可能存在的少见基因融合亚型^[14]。

SMARCB1/INI-1 蛋白表达缺失最初可以辅助鉴别外恶性横纹肌样瘤、上皮样肉瘤等罕见恶性肿瘤的

诊断, 但目前已发现其表达缺失存在于低分化脊索瘤、肾髓质癌等多种肿瘤中^[15], 且有 3 种不同模式: 完全缺失、部分缺失和表达减弱(表 2)^[16]。提示 *SMARCB1/INI-1* 蛋白的不同表达模式也可为具有横纹肌样特征的低分化肿瘤的鉴别思路和检测方向提供线索。颅内骨外黏液样软骨肉瘤伴 *SMARCB1/INI-1* 表达缺失时, 应注意与以下肿瘤相鉴别。(1) 低分化脊索瘤: 系伴脊索分化的低分化肿瘤, 好发于青年, 多见于斜坡、颅底和颈椎等中轴骨, *SMARCB1/INI-1* 特征性表达缺失, 肿瘤可破坏骨组织。组织学形态, 肿瘤细胞呈低分化特点, 卵圆形或短梭形, 呈巢片状或结节状分布; 免疫组化染色, CK 和 EMA 阳性, S-100 阳性表达模式不一, 几乎所有低分化脊索瘤细胞胞核 Brachyury 呈弥漫性强阳性, 可资鉴别。(2) 上皮样肉瘤(ES): 经典型上皮样肉瘤主要发生于四肢, 组织学形态, 肿瘤由上皮样细胞和梭形细胞混合构成肉芽肿样结节, 中心伴坏死; 近端型上皮样肉瘤常发生于会阴及外生殖器, 组织学形态, 肿瘤呈多结节样结构, 以上皮样大细胞为主, 异型性明显; 免疫组化染色, 上皮样肉瘤上皮标志物 CK、EMA 和间叶标志物 Vim 表达均呈阳性, CD34 呈弥漫性阳性^[17]。本文患者 *SMARCB1/INI-1* 蛋白表达缺失, 但 CD34 仅呈小灶性阳性且主要表达于增生的纤维组织中, 可资鉴别。此外, 上皮样肉瘤无 *EWSR1*、*NR4A3* 等融合基因变异, 亦为鉴别诊断要点。(3) 上皮样恶性外周神经鞘瘤

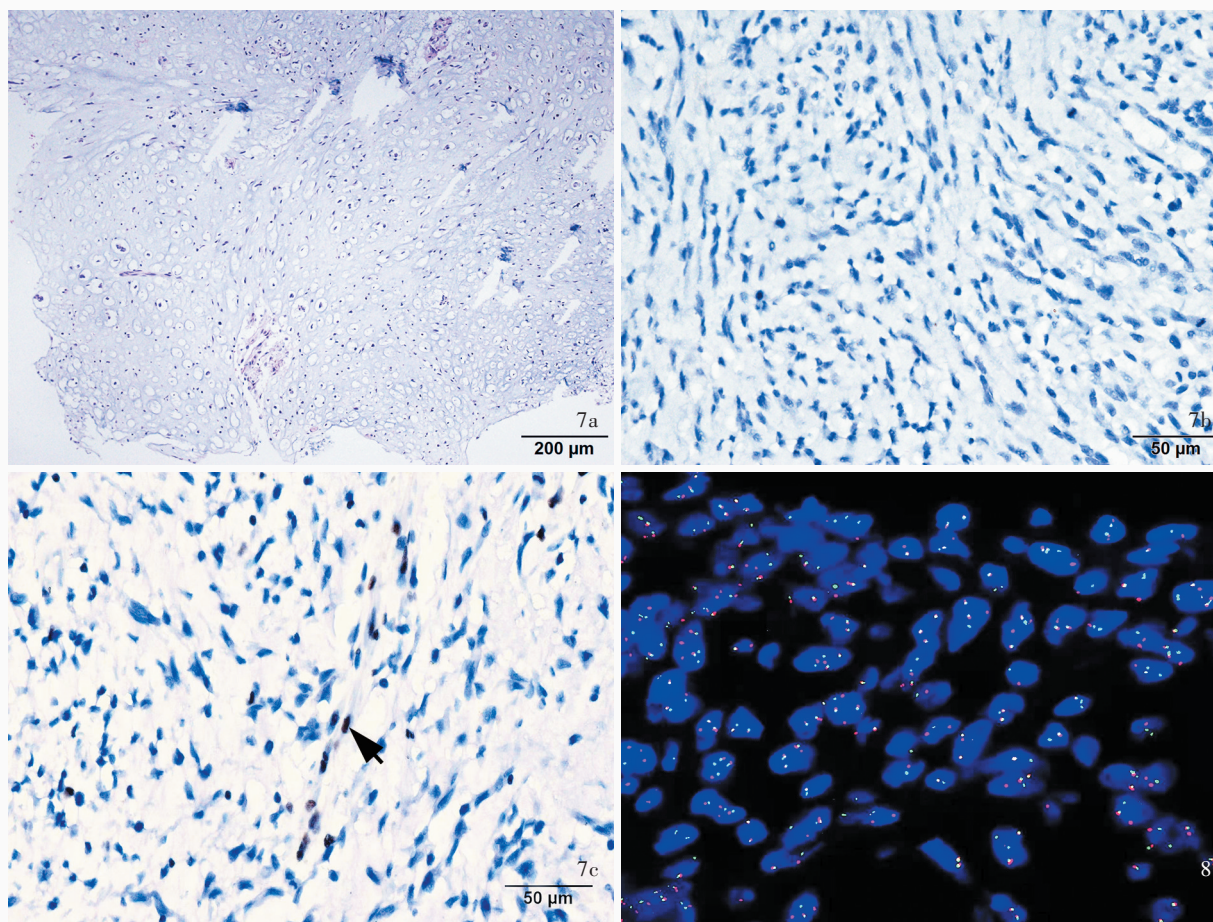


图 7 补充组织病理学检查所见 7a 肿瘤局部可见软骨样分化区域 HE 染色 $\times 100$ 7b 肿瘤细胞核不表达 Brachyury 免疫组化染色(EnVision 二步法) $\times 400$ 7c 肿瘤细胞核不表达 SMARCB1/INI-1, 而同一视野血管内皮细胞核表达 SMARCB1/INI-1(箭头所示) 免疫组化染色(EnVision 二步法) $\times 400$ 图 8 FISH 检测, NR4A3 基因断裂信号阳性(红色标记基因 5'端, 绿色标记基因 3'端) $\times 1000$

Figure 7 Supplementary histopathological findings Chondroid differentiation was seen locally in the tumor (Panel 7a). HE staining $\times 100$ Tumor cells nucleus did not express Brachyury (Panel 7b). Immunohistochemical staining (EnVision) $\times 400$ Tumor cells nucleus did not express SMARCB1/INI-1 while the endothelial cells nucleus did (arrow indicates, Panel 7c). Immunohistochemical staining (EnVision) $\times 400$ **Figure 8** FISH showed NR4A3 break-apart signals of red/5' and green/3'. $\times 1000$

(EMPNST):是恶性外周神经鞘膜瘤(MPNST)的少见亚型,主要发生于肢体皮下或皮下筋膜等。组织学形态,肿瘤呈多结节状生长,由片状、巢状或结节状分布的上皮样肿瘤细胞组成,间质呈纤维性和(或)黏液样背景,可资鉴别。免疫组化染色,肿瘤细胞S-100呈弥漫性强阳性,局灶表达SOX-10,有文献报道多达67%的患者SMARCB1/INI-1蛋白完全缺失^[18],必要时可借助分子检测辅助诊断^[19]。(4)松果体区促纤维增生性黏液样肿瘤,SMARCB1突变型:为《2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)》的新增肿瘤类型^[20-21],目前国外内报道不足10例,好发于成人,主要见于松果体区。组织学形态,肿瘤由分布于疏松黏液样基质中的上皮

样、梭形肿瘤细胞和明显胶原化的促纤维增生间质交替分布构成。免疫组化染色,肿瘤细胞SMARCB1/INI-1表达完全缺失,大部分表达CD34、EMA和Vim,通常无EWSR1、NR4A3等融合基因。二者组织学形态和免疫表型十分相似,胶原化的促纤维性间质和无EWSR1、NR4A3等融合基因是主要的鉴别要点^[22]。(5)脊索样脑膜瘤:组织学形态类似脊索瘤,但是大体标本和影像学显示边界清晰,可见典型的脑膜瘤结构;免疫组化染色,肿瘤细胞表达SMARCB1/INI-1。(6)第三脑室脊索样胶质瘤:《2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)》^[23]将其更名为脊索样胶质瘤。组织学形态,除呈现脊索瘤样特征外,肿瘤细胞可见神经胶质分

表 2 SMARCB1/INI-1 蛋白在不同肿瘤中表达缺失模式^[16]

Table 2. Variant SMARCB1/INI-1 - deficient expression patterns in different tumors^[16]

SMARCB1/INI-1 表达缺失模式	相关肿瘤
完全缺失	恶性横纹肌样瘤 (非典型畸胎瘤/横纹肌样瘤) 上皮样肉瘤 肾髓质癌 上皮样恶性外周神经鞘瘤 肌上皮肿瘤 骨外黏液样软骨肉瘤 发生于儿童的脊索瘤 胰腺具有横纹肌样形态特征的未分化癌 鼻窦基底样癌
部分缺失	胃肠道具有横纹肌样形态特征的癌 神经鞘瘤病 胃肠道间质肿瘤 骨化性纤维黏液样肿瘤
表达减弱	滑膜肉瘤

化;免疫组化染色,肿瘤细胞表达 SMARCB1/INI-1。

本文患者两次误诊为脊索样胶质瘤,考虑有以下四方面原因:首先,第三脑室松果体区这一特定部位结合黏液样背景极易误诊为第三脑室脊索样胶质瘤;其次,首次术后瘤周残留的胶质组织 GFAP 阳性以及增生的纤维组织 CD34 灶性阳性易误导诊断;再次,TTF-1 在第三脑室脊索样胶质瘤中多呈恒定表达^[24],但非神经病理专科的病理科医师不甚了解 TTF-1 对第三脑室脊索样胶质瘤的诊断意义;最后,诊断时遗漏边缘小灶软骨样分化区域的线索。

综上所述,骨外黏液样软骨肉瘤临床罕见,发生于颅内松果体区者更为罕见,其组织学形态与其他富含黏液样基质的肿瘤存在重叠,因不同肿瘤类型治疗及预后显著不同,病理科医师应掌握此类肿瘤的诊断与鉴别诊断要点,并借助免疫组化染色和分子检测实现精确诊断。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press, 2020: 303-305.
[2] Meis - Kindblom JM, Bergh P, Gunterberg B, Kindblom LG. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma: a reappraisal of its morphologic spectrum and prognostic factors based on 117 cases [J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23:636-650.

[3] Brown JM, Rakoczy K, Pretell-Mazzini J. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma: clinical features and overall survival [J]. Cancer Treat Res Commun, 2022, 31:100530.
[4] Paioli A, Stacchiotti S, Campanacci D, Palmerini E, Frezza AM, Longhi A, Radaelli S, Donati DM, Beltrami G, Bianchi G, Barisella M, Righi A, Benini S, Fiore M, Picci P, Gronchi A. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma with molecularly confirmed diagnosis: a multicenter retrospective study within the Italian Sarcoma Group[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28:1142-1150.
[5] Kapoor N, Shinagare AB, Jagannathan JP, Shah SH, Krajewski KM, Hornick JL, Ramaiya NH. Clinical and radiologic features of extraskelletal myxoid chondrosarcoma including initial presentation, local recurrence, and metastases[J]. Radiol Oncol, 2014, 48:235-242.
[6] Hong YG, Yoo J, Kim SH, Chang JH. Intracranial extraskelletal myxoid chondrosarcoma in fourth ventricle [J]. Brain Tumor Res Treat, 2021, 9:75-80.
[7] Velz J, Agaimy A, Frontzek K, Neidert MC, Bozinov O, Wagner U, Fritz C, Coras R, Hofer S, Bode-Lesniewska B, Rushing E. Molecular and clinicopathologic heterogeneity of intracranial tumors mimicking extraskelletal myxoid chondrosarcoma [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2018, 77:727-735.
[8] Oliveira AM, Sebo TJ, McGrory JE, Gaffey TA, Rock MG, Nascimento AG. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ploidy analysis of 23 cases[J]. Mod Pathol, 2000, 13:900-908.
[9] Wang J, Zhu XZ. Pathology of soft tissue tumors[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 1206-1210. [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: 1206-1210.]
[10] Stacchiotti S, Baldi GG, Morosi C, Gronchi A, Maestro R. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma: state of the art and current research on biology and clinical management [J]. Cancers (Basel), 2020, 12:2703.
[11] Broehm CJ, Wu J, Gullapalli RR, Bocklage T. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma with at (9;16)(q22;p11.2) resulting in a NR4A3-FUS fusion[J]. Cancer Genet, 2014, 207:276-280.
[12] Agaram NP, Zhang L, Sung YS, Singer S, Antonescu CR. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma with non-EWSR1-NR4A3 variant fusions correlate with rhabdoid phenotype and high-grade morphology[J]. Hum Pathol, 2014, 45:1084-1091.
[13] Brenca M, Stacchiotti S, Fassetta K, Sbaraglia M, Janjusevic M, Racanelli D, Polano M, Rossi S, Brich S, Dagrada GP, Collini P, Colombo C, Gronchi A, Astolfi A, Indio V, Pantaleo MA, Picci P, Casali PG, Dei Tos AP, Pilotti S, Maestro R. NR4A3 fusion proteins trigger an axon guidance switch that marks the difference between EWSR1 and TAF15 translocated extraskelletal myxoid chondrosarcomas [J]. J Pathol, 2019, 249: 90-101.
[14] Wei S, Pei J, von Mehren M, Abraham JA, Patchefsky AS, Cooper HS. SMARCA2 - NR4A3 is a novel fusion gene of extraskelletal myxoid chondrosarcoma identified by RNA next-generation sequencing [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2021, 60:709-712.
[15] Schaefer IM, Hornick JL. SWI/SNF complex-deficient soft tissue neoplasms: an update [J]. Semin Diagn Pathol, 2021, 38:222-231.
[16] Kohashi K, Oda Y. Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors[J]. Cancer Sci, 2017, 108:547-552.
[17] Li L, Xia QY, Rao Q, Liu B, Wu B, Shi SS, Yu B, Zhang RS, Lu ZF, Zhou XJ. Molecular genetics and immunophenotype of INI1/SMARCB1 in epithelioid sarcoma [J]. Zhonghua Bing Li

- Xue Za Zhi, 2014, 43:389-393.[李莉, 夏秋媛, 饶秋, 刘标, 吴波, 时姗姗, 余波, 章如松, 陆珍凤, 周晓军. 上皮样肉瘤免疫表型和 IN11 基因改变的研究[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43: 389-393.]
- [18] Jo VY, Fletcher CD. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor: clinicopathologic analysis of 63 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39:673-682.
- [19] Li C, Zhang ZH, Pan MH, Fan QH. Malignant peripheral nerve sheath tumor: a clinicopathological study of 52 cases[J]. Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi, 2016, 32:644-647.[李琛, 张智弘, 潘敏鸿, 范钦和. 恶性外周神经鞘瘤 52 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32:644-647.]
- [20] Li Z. Introduction of newly identified tumor types in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2021, 21:769-782.[李智. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)新增肿瘤介绍[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21:769-782.]
- [21] Yang XJ, Yin HF, Li Z, Yu SZ. Chinese version of simplified table of 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) and translational interpretations[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2021, 21:746-750.[杨学军, 尹洪芳, 李智, 于士柱. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)简表中译版及说明[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21:746-750.]
- [22] Thomas C, Wefers A, Bens S, Nemes K, Agaimy A, Oyen F, Vogelgesang S, Rodriguez FJ, Brett FM, McLendon R, Bodi I, Burel-Vandenbos F, Keyvani K, Tippelt S, Poulsen FR, Lipp ES, Giannini C, Reifenberger G, Kuchelmeister K, Pietsch T, Kordes U, Siebert R, Frühwald MC, Johann PD, Sill M, Kool M, von Deimling A, Paulus W, Hasselblatt M. Desmoplastic myxoid tumor, SMARCB1 - mutant: clinical, histopathological and molecular characterization of a pineal region tumor encountered in adolescents and adults[J]. Acta Neuropathol, 2020, 139:277-286.
- [23] Li F, Shi Y, Yao XH, Feng H. Interpretation on circumscribed astrocytic gliomas in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2021, 21:804-808.[李飞, 时雨, 姚小红, 冯华. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)局限性星形细胞胶质瘤分类解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21:804-808.]
- [24] Bielle F, Villa C, Giry M, Bergemer-Fouquet AM, Polivka M, Vasiljevic A, Aubriot-Lorton MH, Bernier M, Lechapt-Zalcman E, Viennet G, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Sanson M, Figarella-Branger D, Mokhtari K; RENOP. Chordoid gliomas of the third ventricle share TTF-1 expression with organum vasculosum of the lamina terminalis[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39:948-956.
(收稿日期:2022-12-10)
(本文编辑:袁云)

《中国现代神经疾病杂志》2023 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)和 2020 年版(即第 9 版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020、2021 和 2022 科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。