

## · 短篇论著 ·

## 原发骨假肌源性血管内皮瘤 2 例临床病理学分析

曹其伟 孙青

山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)病理科 山东省医药卫生临床病理学重点实验室 山东省肺癌研究所 山东省肾脏病研究所, 济南 250012  
通信作者: 孙青, Email: qingsw99@163.com

**【摘要】目的** 探讨原发骨假肌源性血管内皮瘤(pseudomyogenic hemangioendothelioma, PHE)的临床病理特征、免疫表型、分子遗传学特征及鉴别诊断。**方法** 回顾性分析 2 例 PHE 的临床资料、组织病理学特征及免疫表型, 并进行分子检测及复习相关文献。**结果** 例 1, 男, 28 岁, 磁共振成像示腰 5 椎体破坏性病变。例 2, 女, 56 岁, 肿瘤位于右手第 2 掌骨。镜下观察: 瘤细胞由胖梭形至上皮样的细胞组成, 胞质丰富, 嗜伊红色, 类似横纹肌母细胞; 核染色质呈空泡状, 核仁明显; 另外部分区域可见片状出血、破骨细胞样巨细胞散在分布及反应性骨形成。免疫表型: 瘤细胞表达 FOSB、广谱细胞角蛋白、CD31、ERG 和 Flil, 但不表达 CD34、上皮细胞膜抗原、结蛋白、平滑肌肌动蛋白和 S-100 蛋白, INI1 显示无缺失。2 例行 FOSB 荧光原位杂交检测均显示基因断裂信号。本组其中 1 例在短期内复发。**结论** 原发骨 PHE 是一种罕见的中间型软组织肿瘤, 局部易复发, 偶有转移, 形态学上有上皮样肉瘤、上皮样血管内皮瘤及一些成骨性肿瘤的部分特点, 诊断时必须结合免疫组织化学标记进行鉴别, 必要时行分子检测。

**基金项目:** 山东省重大科技创新工程项目(2019JZZY010108)

# Primary pseudomyogenic hemangioendothelioma of bone: a clinicopathological analysis of two cases

Cao Qiwei, Sun Qing

Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Shandong Medicine and Health Key Laboratory of Clinical Pathology, Shandong Lung Cancer Institute, Shandong Institute of Nephrology, Jinan 250012, China  
Corresponding author: Sun Qing, Email: qingsw99@163.com

假肌源性血管内皮瘤(pseudomyogenic hemangioendothelioma, PHE)由 Hornick 和 Fletcher<sup>[1]</sup>于 2011 年报道, 因瘤细胞胞质呈亮嗜伊红色, 形态上类似横纹肌母细胞, 免疫组织化学标记却显示为内皮细胞分化, 故将其命名为 PHE。以前曾被称为上皮样肉瘤样血管内皮瘤或纤维瘤样上皮样肉瘤。WHO 软组织与骨肿瘤分类采用 PHE 命名, 将其列为中间型血管肿瘤的新类型<sup>[2]</sup>。PHE 是一种少见的中间型血管源性肿瘤, 尽管 25% 的软组织 PHE 病例中可见骨受累<sup>[3]</sup>, 但原发骨 PHE 罕见, 临床极易误诊。骨 PHE 和软组织 PHE 既有共同特点, 又有其本身特征。本文报道 2 例原发骨 PHE, 并结合相关文献复习, 以加深对其临床病理学特征、诊断与鉴别诊断、治疗及其预后的认识。

## 一、资料与方法

1. 临床资料: 收集山东第一医科大学第一附属医院会诊病例 2 例的临床资料, 包括性别、年龄、临床表现、影像学资料、肿瘤部位、大小及治疗, 电话随访患者的预后情况。

2. 方法: 标本均经 3.7% 中性甲醛固定, 常规取材、脱水、石蜡包埋、4 μm 厚连续切片, 染色, 光镜观察。免疫组织化学染色采用罗氏全自动免疫组织化学染色机(型号 Bench Mark XT), 二氨基联苯胺法显色, 苏木精对比染色。所用一抗包括 FOSB、广谱细胞角蛋白(CKpan)、上皮细胞膜抗原(EMA)、CD31、CD34、ERG、Flil、平滑肌肌动蛋白(SMA)、结蛋白、MyoD1、Myogenin、S-100 蛋白、SOX10、INI1、SATB2、TFE3 和 Ki-67, 均购自福州迈新生物技术开发有限公司。2 例样本行荧光原位杂交(FISH)检测, 采用 FOSB 断裂

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210609-00430

收稿日期 2021-06-09 本文编辑 于雅丽

引用本文: 曹其伟, 孙青. 原发骨假肌源性血管内皮瘤 2 例临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(2): 132-134. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210609-00430.



中华医学杂志社  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



基因探针(广州安必平医药科技股份有限公司),步骤按说明书进行。判读标准:计数100个细胞,出现1红1绿1黄信号(正常细胞为2个黄色信号)占比 $\geq 10\% \sim 15\%$ ,判读为阳性。

## 二、结果

1. 临床资料:例1,男,28岁,因腰痛半年,左腿麻木4个月于2020年12月9日入院。查体:腰5椎体棘突及椎旁肌压痛、叩击痛。磁共振成像(MRI)示L5椎体及左侧椎弓根部骨质破坏,其内呈等长T1长T2信号。符合肿瘤MRI表现。例2,女,56岁,因右手膨隆不适2个月于2020年10月13日入院。X线示右手第2掌骨膨隆,见不规则骨质密度减低区;3个月复发后病变多发,右手掌侧第一、二掌骨间见分叶状软组织肿块,局部与周围组织分界不清,增强扫描呈不均匀明显强化,其内见多发斑片状略低密度。

2. 大体检查:例1和例2原发病变送检为破碎组织一堆,灰褐色,质硬韧。例2复发后送检为多块不规则组织,部分表面覆皮肤,切面灰白灰红色,质韧。

3. 镜下观察:病变边界不清,呈浸润性生长。瘤组织排列呈密集片状或模糊不清的结节状,部分区域呈疏松条束状、交织状或席纹状排列。瘤细胞由梭形细胞和卵圆形至圆形上皮样细胞组成,二者在形态上相互移行。2例间质内

均有少量中性粒细胞散在分布。高倍镜下,细胞核染色呈空泡状,可见明显核仁,瘤细胞胞质丰富,嗜伊红色,形态上可类似横纹肌母细胞(图1),瘤细胞轻至中度异型,核分裂象 $\leq 5$ 个/10 HPF。不同于软组织PHE的是,部分区域可见片状出血(图1)及含铁血黄素沉积(图2),少量多核破骨细胞样巨细胞散在分布(图1)及反应性骨形成(图3)。

4. 免疫表型:肿瘤细胞表达FOSB、CKpan、CD31、ERG和Flil1(图4~6),不表达CD34(图7)、EMA、SMA、结蛋白、MyoD1、Myogenin、S-100蛋白、SOX10、INI1无缺失;其他标志物SATB2、TFE3均为阴性;Ki-67阳性指数约10%。

5. 分子病理特征:2例PHE均行FOSB FISH检测,结果显示2例均出现典型FOSB基因断裂信号(图8)。

## 三、讨论

PHE是一种少见的中间型血管源性肿瘤,骨内原发性,目前为止,国内外文献报道40例原发性PHE病例<sup>[3-5]</sup>,连同本组2例,共42例。其中男性32例,女性10例,男女比约为3.2:1.0;年龄范围5~82岁,中位年龄25.5岁,平均年龄31.8岁;性别比例和好发年龄与软组织PHE类似<sup>[1-2]</sup>。69%的病例发生在下肢骨,主要包括股骨、胫骨、足部骨等,并且63.4%的患者为多部位骨受累。本组2例均为单发骨内

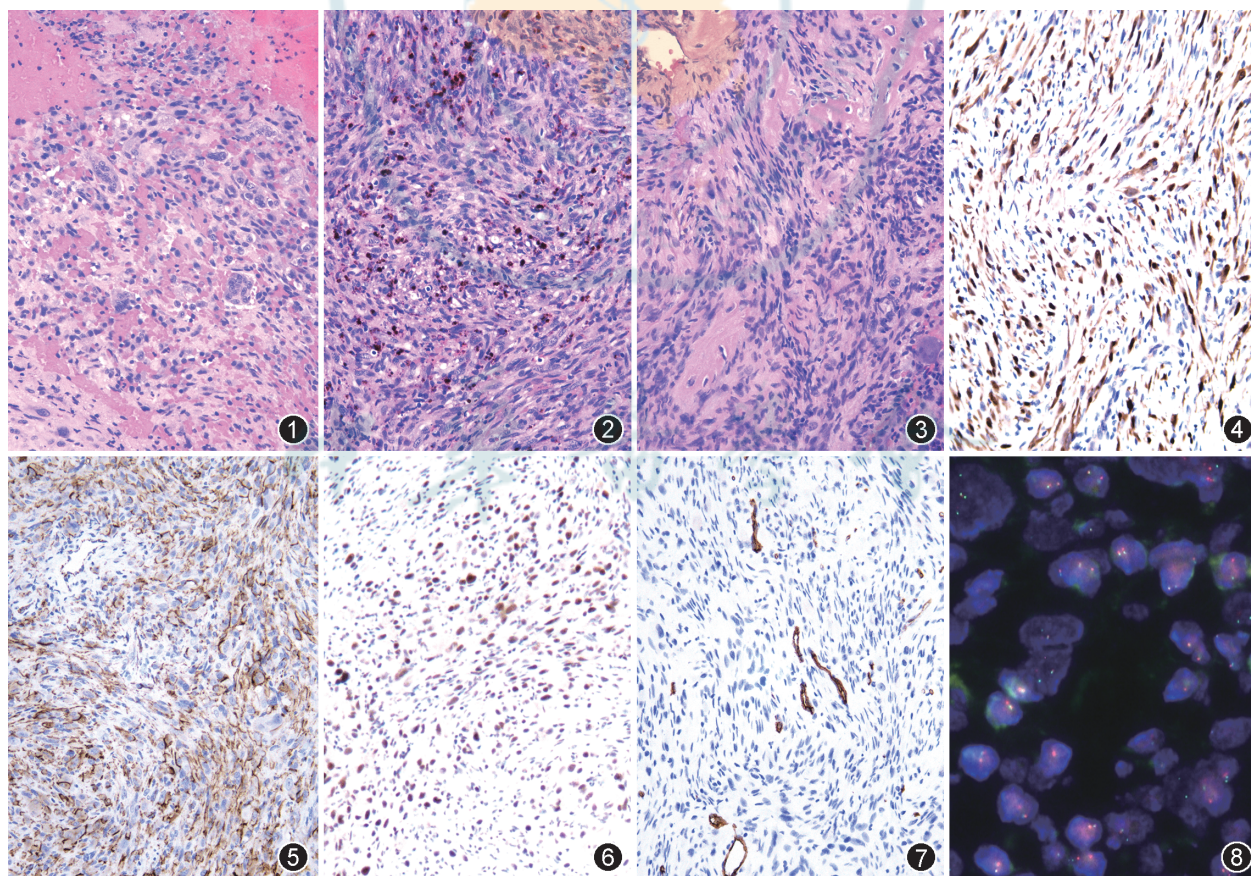


图1 假肌源性血管内皮瘤,瘤细胞胞质丰富,呈嗜伊红色,有些似横纹肌母细胞,伴片状出血及少量破骨细胞样巨细胞散在分布 HE 中倍放大 图2 间质内散在少量炎性细胞,部分区域可见含铁血黄素沉积 HE 中倍放大 图3 局部可见新生骨形成 HE 中倍放大 图4 瘤细胞表达FOSB,呈核染色 EnVision法 中倍放大 图5 瘤细胞CD31呈线状膜性表达 EnVision法 中倍放大 图6 瘤细胞表达Flil1,呈核染色 EnVision法 中倍放大 图7 瘤细胞不表达CD34 EnVision法 中倍放大 图8 FOSB断裂探针的荧光原位杂交显示红色和绿色的分离信号 FISH法 高倍放大



PHE, 1 例发生于第 5 腰椎, 1 例发生于第 2 掌骨。

原发骨 PHE 具有与软组织 PHE 相似的组织学特点<sup>[1-8]</sup>。低倍镜下肿瘤多呈界限不清的疏松条束状、片状或略呈结节状排列, 由胖梭形至上皮样细胞组成, 部分区域可见席纹状或旋涡状结构, 灶性区域间质可见黏液样变。瘤细胞胞质丰富, 呈嗜伊红色, 有些似横纹肌母细胞样, 伴有空泡状核和较为明显的核仁。间质内散在中性粒细胞, 部分病例内可有炎症或液化性坏死。瘤细胞具有轻至中度的异型性, 核分裂不活跃。另外, 原发骨 PHE 还具有其自身组织学特点, 包括灶性出血、含铁血黄素沉积、反应性骨形成以及散在分布破骨细胞样巨细胞<sup>[3-5]</sup>。

PHE 无明显血管内皮分化特征, 因此免疫组织化学检测具有极其重要的作用。原发骨和软组织 PHE 都具有比较一致的免疫组织化学表达特征。瘤细胞可同时表达上皮性标志物 CKpan 和内皮标志物, 后者中 CD31 呈特征性的线状胞膜染色, Flil 和 ERG 定位于细胞核, 但不表达 CD34, INI1 标记显示无缺失。此外, PHE 常不表达 CAM5.2 和 EMA。尽管部分瘤细胞可呈横纹肌母细胞样, 但不表达结蛋白、Myogenin 或 SMA 等肌源性标志物。

近年来发现, FOSB 蛋白是 PHE 一种高度灵敏的诊断标志物, 呈强的弥漫性核着色。FOSB 虽然也可在其他肿瘤中表达, 如上皮样肉瘤、上皮样血管瘤、结节性筋膜炎等, 但多呈局灶弱表达。另外, FOSB 弥漫阳性还可偶见于上皮样血管瘤的某些亚型、梭形细胞血管瘤和上皮样血管内皮瘤等<sup>[6]</sup>。可借助病理形态学及血管内皮标志物等分析鉴别。

原发骨 PHE 和软组织 PHE 具有相似的基因重排, 文献报道的 40 例原发骨 PHE 病例, 有 11 例进行了融合基因检测, 其中 6 例发生 SERPINE1-FOSB 基因融合, 4 例发生 ACTB-FOSB 基因融合<sup>[3-4, 7-8]</sup>, 另 1 例检测到了 LTC-FOSB 基因融合<sup>[5]</sup>。本组 2 例 PHE 病例行 FOSB FISH 检测, 均显示典型 FOSB 基因断裂信号。

原发骨 PHE 主要和上皮样肿瘤及成骨性肿瘤相鉴别。(1) 上皮样肉瘤: 后者更具侵袭性, 两者鉴别尤为重要。上皮样肉瘤结节状分布更为明显, 上皮样细胞散在分布于结节中, 结节中央常有坏死; 瘤细胞常表达多种上皮性标志物, 但不表达血管内皮标志物, 也不表达 FOSB, INI1 标记显示缺失。(2) 上皮样血管内皮瘤 (epithelioid hemangioendothelioma, EHE): 是一种少见的低度恶性血管源性肿瘤, 多数可见水泡样细胞, 其内可含有幼稚的红细胞, 提示原始血管腔形成。部分病例也可见梭形细胞成分, 间质也可伴有纤维化, 此时与 PHE 较难区分, 但胞质不呈亮嗜伊红色, 无肌样形态特点。EHE 除表达 CD31 外, 也可表达 CD34, 多不表达 FOSB。(3) 上皮样血管瘤: 肿瘤体积较大, 常伴有出血、坏死; 常有肿瘤性血管腔隙形成, 瘤细胞异型性更明显, 核分裂象易见。上皮样血管瘤表达各种血管内皮标志物, 包括 50% 的病例表达 CD34, 仅 5% 的上皮样血管瘤表达 FOSB<sup>[6]</sup>, 鉴别诊断并不困难。(4) 成骨性肿瘤如骨母细胞瘤、低级别骨肉瘤及骨巨细胞瘤等, 诊断需结合

发病年龄、部位、影像学检查、组织学特点及免疫组织化学进行综合分析, 与 PHE 鉴别并不困难, 重要的是在诊断时要考虑到原发骨 PHE 的可能。

PHE 的治疗主要采取局部大范围外科手术切除, 部分原发骨 PHE 需行刮除术, 部分病例因单一肢体多灶性病变而行截肢手术。若切除时发现边缘呈阳性, 或复发、转移病例, 可辅以放疗和/或化疗等。

PHE 易局部复发, 多发生于术后 1~2 年内, 转移少见<sup>[1-2]</sup>。文献报道的 40 例原发骨 PHE 病例中有 28 例获得随访资料, 其中 6 例患者复发, 3 例转移, 1 例死于其他疾病, 1 例死因不明<sup>[3-5]</sup>。本组 2 例中有 1 例术后短期内 (3 个月) 复发。有关原发骨 PHE 的预后有待更多的病例资料补充。

综上所述, 原发骨 PHE 是一种罕见的中间型血管源性肿瘤, 发病率极低, 临床不易诊断。因此, 诊断时需综合临床资料、组织病理学特点、免疫表型和分子遗传学检测等综合分析, 以免误诊、漏诊。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 山东第一医科大学附属省立医院病理科宗园媛、张亚洲医师提供会诊病例资料

## 参 考 文 献

- [1] Hornick JL, Fletcher CD. Pseudomyogenic hemangioendothelioma: a distinctive, often multicentric tumor with indolent behavior[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(2):190-201. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ff0901.
- [2] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Soft tissue and bone tumours [M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020:169-171.
- [3] Inyang A, Mertens F, Puls F, et al. Primary pseudomyogenic hemangioendothelioma of bone[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(5): 587-598. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000613.
- [4] Xia RH, Zhu L, Wang LZ, et al. Primary pseudomyogenic hemangioendothelioma of right maxilla: a case with immunohistochemistry and FOSB rearrangement study [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2020, 130(3):e96-e105. DOI: 10.1016/j.oooo.2019.12.013.
- [5] Bridge JA, Sumegi J, Royce T, et al. A novel CLTC-FOSB gene fusion in pseudomyogenic hemangioendothelioma of bone[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2021, 60(1): 38-42. DOI: 10.1002/gcc.22891.
- [6] Hung YP, Fletcher CD, Hornick JL. FOSB is a useful diagnostic marker for pseudomyogenic hemangioendothelioma[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(5): 596-606. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000795.
- [7] Walther C, Tayebwa J, Lilljebjörn H, et al. A novel SERPINE1-FOSB fusion gene results in transcriptional up-regulation of FOSB in pseudomyogenic haemangioendothelioma[J]. J Pathol, 2014, 232(5): 534-540. DOI: 10.1002/path.4322.
- [8] Agaram NP, Zhang L, Cotzia P, et al. Expanding the spectrum of genetic alterations in pseudomyogenic hemangioendothelioma with recurrent novel ACTB-FOSB gene fusions[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(12): 1653-1661. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001147.

