

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.04.019

脾脏硬化性血管瘤样结节性转化的临床病理研究

朱淑琴¹, 彭胜男²

(1. 中山大学附属第五医院病理科, 广东珠海 519000; 2. 江西中医药大学科技学院临床医学系, 南昌 330004)

摘要:目的 探讨脾脏硬化性血管瘤样结节性转化(SANT)的临床病理特征、诊断及鉴别诊断。**方法** 观察、分析中山大学附属第五医院 3 例 SANT 患者的临床影像学资料、病理学特征并复习相关文献。**结果** 低倍镜下显示,脾脏组织中多见结节样结构,类似于肉芽肿的表现,部分结节分界不清。结节内可见窦样、裂隙状或不规则形血管腔结构,以及较肥胖的内皮细胞,结节之间可见增生的纤维组织,部分伴胶原化,伴散在的淋巴细胞、浆细胞浸润,并可见含铁血黄素沉积。免疫组织化学染色显示 3 种不同类型的血管:CD34⁺/CD31⁺/CD8⁻的毛细血管、CD34⁻/CD31⁺/CD8⁻的小静脉和 CD34⁻/CD31⁺/CD8⁺的窦隙。结节间梭形细胞 SMA、CD68 标记阳性,S-100 标记阴性。**结论** SANT 是一种罕见的脾脏原发的良性瘤样病变,有特征性的组织学及免疫组织化学表现,需要与脾脏的其他良恶性肿瘤及瘤样病变相鉴别。**关键词:**脾脏; 硬化性血管瘤样结节性转化; 临床病理; 免疫组织化学

中图分类号:R365

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)04-0499-04

Clinicopathological study on sclerosing angiomatoid nodular transformation of spleen

ZHU Shuqin¹, PENG Shengnan²

(1. Department of Pathology, Fifth Affiliated Hospital of SunYat-Sen University, Zhuhai, Guangdong 519000, China; 2. Faculty of Clinical Medicine, Science and Technology School, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China)

Abstract: Objective To explore the clinicopathological characteristics, diagnosis and differential diagnosis of sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of the spleen. **Methods** The clinical imaging data and pathological features in 3 cases of SANT in the Fifth Affiliated Hospital of SunYat-Sen University were observed and analyzed, and the related literature was reviewed. **Results** At low power microscope, multiple nodular structures were seen in the spleen tissue, which were similar to the manifestations of granuloma, and some nodules had unclear boundary. Sinusoid, fissure-like or irregular vascular cavity structure could be seen in the nodules, and relatively fat endothelial cells could be seen. The hyperplastic fibrous tissue could be seen in the nodules, the part of which was accompanied by collagenation, scattered lymphocytes and plasma cells infiltration, moreover hemosiderosis could be seen. The immunohistochemical staining revealed three different types of blood vessels: CD34⁺/CD31⁺/CD8⁻ capillaries, small veins of CD34⁻/CD31⁺/CD8⁻ and sinusoids of CD34⁻/CD31⁺/CD8⁺. The spindle cell SMA and CD68 marker between the nodules was positive and the the S-100 marker was negative. **Conclusion** SANT of the spleen is a rare benign tumor-like lesion of the spleen, which has characteristic histological and immunohistochemical manifestations and needs to be differentiated from other benign and malignant tumors and tumor-like lesions in the spleen.**Key words:** spleen; sclerosing angiomatoid nodular transformation; clinical pathology; immunohistochemistry

脾脏硬化性血管瘤样结节性转化(SANT)是一种罕见的、原发于脾脏的良性瘤样病变,其本质是一种血管增生性病变,而非肿瘤性病变^[1]。SANT之前已有报道,但所用的诊断名称各不相同,如脾脏多结节性血管瘤、脾脏错构瘤及脾脏血管瘤样炎性假瘤等,在 2004 年由 MARTEL 等^[2]结合 25 例病例的病理形态、免疫组织化学表达特点首次提出将其命名为 SANT。《阿克曼外科病理学》(10 版)已将其命名由

多结节性血管瘤变更为 SANT^[3],近年发现这个带有描述性的诊断更能准确地反映该病变的组织学特征,因此用后者更为合适。脾脏原发肿瘤及肿瘤样病变较少,而 SANT 就更为少见,病变几乎总是呈孤立性的且病情过程呈良性。SANT 发病机制仍存在争议,曾被归入脾错构瘤、炎性假瘤中^[4],并与它们有一定的共性;少数可伴发其他疾病,如结肠癌、胃癌、白血病、肺癌、肾细胞癌等^[5-6]。本研究回顾性分析了中山

大学附属第五医院病理科3例SANT病例,探讨该病变的临床病理特征、免疫表型及生物学特征,研究其诊断、鉴别诊断及预后,旨在加深临床及病理医生对SANT的认识。

1 资料与方法

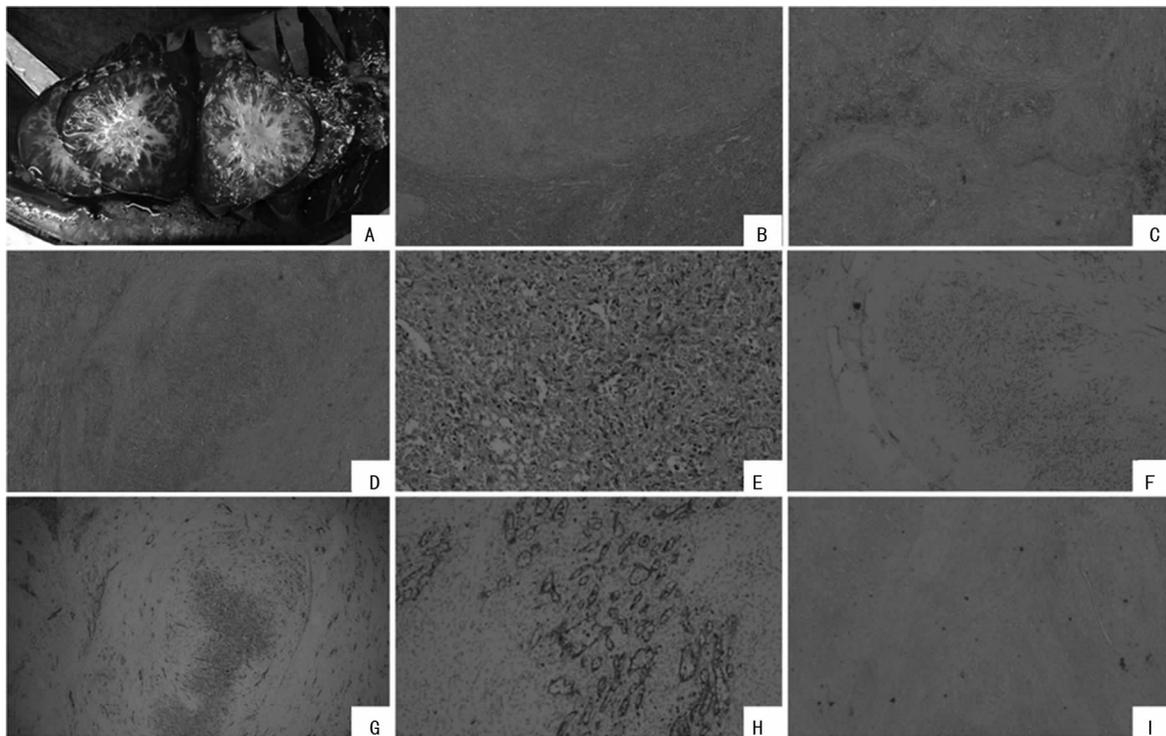
1.1 一般资料 选取中山大学附属第五医院病理科2016—2018年手术切除脾脏标本3例,SANT患者均为男性;年龄分别为33、36、53岁,中位年龄36岁;前2例因上腹部疼痛约2个月入院,另1例因体检发现脾脏占位10余年入院,病变均位于脾脏。影像学检查:例1的磁共振(MRI)示脾脏肿块,大小82 mm×75 mm,T1WI低信号,T2WI稍高信号,内混杂点条状低信号影,DWI部分轻度弥漫受限,增强早期肿块周边结节状强化,随时间延长呈延迟性强化,内仍见点条状低信号影,与脾脏分界欠清。例2的MRI示脾脏内类圆形肿块影,大小45 mm×47 mm,T1WI低信号,T2WI等信号,内混杂点条状低信号影,DWI未见弥漫受限,增强早期结节状强化,随时间延长呈延迟性强化,内仍见点条状低信号影,与脾脏分界欠清。例3 CT示脾脏实质内一类圆形肿块影,直径约7.1 cm,平扫密度欠均匀,CT值约为46 HU,增强后似见细线分割样轻度不均匀强化,内可见脾血管分支血管穿行;肿块与脾脏实质分界欠清。3例患者均行脾脏

切除术,并经高年资主任医师复核确诊。

1.2 方法 送检病理标本经4%中性甲醛固定、常规脱水、石蜡包埋、4 μm厚切片、HE染色、光镜下观察、免疫组织化学标记。免疫组织化学检测采用EnVision两步法,DAB显色,仪器采用罗氏全自动免疫组织化学仪,所用一抗包括CD31、CD34、CD8、CD68、SMA、S-100、Ki-67,均购自福州迈新生物技术开发有限公司,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。免疫组织化学染色均设阴性对照和阳性对照。

2 结果

2.1 巨检结果 例1的脾脏标本1具,大小17.0 cm×11.0 cm×6.0 cm,切开切面见一结节,大小11.0 cm×8.0 cm×6.0 cm,切面暗红色,见少许灰白色条索状组织放射状分布,质地中等。例2的脾脏标本1具,大小14.5 cm×9.5 cm×6.0 cm,切开切面见一结节大小5.0 cm×4.7 cm×4.5 cm,切面实性,暗红色,中心可见灰白色条索状组织分隔,呈纤维瘢痕样外观,结节与周围脾组织边界尚清(图1A、B)。例3的脾脏标本1具,大小13.0 cm×11.0 cm×6.5 cm,切于脾被膜下距脾门约0.5 cm处见一结节型肿物,大小7.0 cm×7.0 cm×6.0 cm,切面呈灰黄灰红色,部分红白相间。



注:A为巨检结果,结节切面呈瘢痕样外观;B为巨检结果,结节边界尚清;C、D为低倍镜下结果,示多血管瘤样结节;E为镜检结果,示结节内窦样、裂隙状或不规则形血管腔结构;F、G、H为CD34、CD31、CD8免疫组织化学染色结果;I为结节间区SMA(+)

图1 巨检、镜检及免疫组织化学结果

2.2 镜检结果 低倍镜下见病变呈明显的多结节状分布,结节大小不等,类似于肉芽肿的表现,有的结节

边界较清楚,呈圆形、卵圆形,部分结节边界不清楚(图1C、D,其中图1C可见含铁血黄素沉积)。结节内

可见窦样、裂隙状或不规则形血管腔结构,可见较肥胖的内皮细胞(图 1E),结节之间可见弥漫分布的梭形细胞区,部分伴胶原化,伴散在的淋巴细胞(相对较少)。

2.3 免疫组织化学结果 不同的血管有不同的免疫表型,免疫组织化学染色显示 3 种不同类型的血管(图 1F~H): $CD34^+/CD31^+/CD8^-$ 的毛细血管、 $CD34^-/CD31^+/CD8^-$ 的小静脉、 $CD34^-/CD31^+/CD8^+$ 的窦隙。结节间梭形细胞 SMA(图 1I)、CD68 标记阳性,S-100 标记阴性。病理诊断:SANT。3 例患者术后随访,目前未发现复发或其他部位发生同样病变。

3 讨论

3.1 诊断 SANT 是一种独特的脾脏病变,具有独特的病理学特征。LEWIS 等^[7]报道 SANT 好发于中年女性,男女比例 1.0:1.3,中位年龄 47.4 岁,儿童罕见。本研究中病例均为男性,年龄 33~53 岁,中位年龄 36 岁。本组男女比例与文献^[7]报道相差较大,可能与病例较少、发病偶然性较大有关。在临床上,患者一般无特殊症状,可能完全无自觉症状或仅有些许上腹部不适,一般情况下多为体检发现脾脏占位性病变。本组 3 例患者中,其中 2 例因上腹部不适约 2 个月入院,另 1 例因体检发现脾脏占位 10 余年入院,这也能反映该病变属于较为良性的生物学行为。SANT 常为单发的类圆形结节,与周围脾脏边界欠清,质地中等,大小不等,从几厘米到十几厘米,结节切开切面呈暗红色,其间可见由灰白色纤维条索状结构呈放射状分布,使切面呈瘢痕样外观。本组 3 例病例送检脾脏标本内均见一结节,结节切面均见灰白色条索状组织穿插,呈瘢痕样外观。

影像学检查发现脾内实质性占位,但无法确诊 SANT,临床上易与脾恶性肿瘤混淆,查阅 SANT 的影像学相关文献^[8-9],了解其影像学特征。本组例 1 MRI 示脾脏下份肿块,与脾脏分界欠清,考虑肿瘤性病变,血管源性肿瘤可能性大。例 2 MRI 示脾脏内类圆形肿块影,与脾脏分界欠清,考虑硬化性血管瘤样结节性转化。例 3 CT 示脾脏实质内一类圆形肿块影,肿块与脾脏实质分界欠清,考虑:(1)血管内皮来源肿瘤或错构瘤;(2)SANT。镜下组织学改变示:低倍镜观察病变区脾脏正常结构消失,代之以呈血管瘤样的结节样结构,具有明显的多结节特性,类似于肉芽肿的表现。结节大小不一,部分结节界限清楚,部分结节界限不清,相互融合。结节内见裂隙状、窦样或不规则管腔样的血管,管腔内可见红细胞,血管的内皮细胞肥胖,但细胞温和,无异型性,血管腔之间夹杂少许肥胖的梭形细胞,部分细胞细胞质空亮,界限不清,细胞核较肥胖。结节间可见不同程度增生的纤维组织,部分伴胶原化、黏液变,病变内可见淋巴细胞、浆细胞等炎症细胞浸润,并见含铁血黄素沉着。

免疫组织化学染色可显示 3 种不同的血管腔类型:(1) $CD34^+/CD31^+/CD8^-$ 的毛细血管;(2) $CD34^-/CD31^+/CD8^-$ 的小静脉;(3) $CD34^-/CD31^+/CD8^+$ 的窦隙,重现了正常脾脏红髓的成分。结节间不同程度增生的梭形细胞及结节间少许梭形细胞 SMA 阳性。本组 3 例患者,免疫组织化学染色均显示结节内血管内皮 CD31 标记阳性,CD34 和 CD8 在不同的血管腔结构中表达有所差异,CD8 在窦隙血管型中阳性,而在毛细血管型中阴性;CD34 在窦隙血管型中阴性,而在毛细血管型中阳性。结节内的梭形细胞 SMA 标记阳性,部分 CD68 阳性;结节外梭形细胞 SMA 标记阳性,S-100 标记阴性。结合临床病史、影像学资料、镜下形态学及免疫组织化学染色,最终诊断为 SANT。

3.2 鉴别诊断 SANT 是一种血管增生性病变,应与脾脏的血管源性肿瘤、瘤样病变及其他病变相鉴别。(1)衬细胞血管瘤:病变从微小到几乎完全取代脾组织的大结节,镜下示衬细胞血管瘤由类似于脾窦的吻合血管腔组成,这些血管具有不规则的管腔,其特征常为乳头状突起和囊状腔隙,内衬高内皮细胞,有些细胞能吞噬红细胞。免疫组织化学染色显示肿瘤细胞表达内皮细胞和组织细胞标记物,S-100 偶有阳性,但是 CD8 一般阴性。(2)错构瘤:病变几乎完全是由红髓成分组成的结节性病变,不伴有白髓的受累。组织排列较为紊乱,无血管瘤样多结节特征,它不含有滤泡树突状细胞,纤维小梁稀少,可见髓外造血灶。(3)炎性肌纤维母细胞肿瘤/炎性假瘤:是一种反应性瘤样病变,可在剖宫产术中偶然见到,临床一般无特殊症状。病变大小相差较大,有些病变可达到 11 cm。病变通常为孤立性的,可为多结节性。镜下可见多种细胞的混合,包括淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、组织细胞和梭形细胞。梭形细胞被认为具有肌纤维母细胞的免疫表型,其主要的生长方式可为硬化性、黄色肉芽肿或浆细胞肉芽肿型,常见中心凝固性坏死。发病机制不明确,现在普遍认为该病变是肿瘤性的,被归入炎性肌纤维母细胞瘤。(4)结节病:是一种尚未明确病因的全身性疾病,累计多个系统和器官。其病变特点是非干酪样坏死性肉芽肿,肉芽肿结节由上皮样组织细胞、多核巨细胞、少量淋巴细胞和其他炎症细胞构成,结节大小相近,各结节很少融合。结节外周界限清楚,通常由成纤维细胞围绕并有散在慢性炎细胞。(5)滤泡树突状/网状细胞肿瘤:有些肿瘤细胞显示滤泡树突状细胞的表型,而其他肿瘤可能起源于纤维母细胞性的网状细胞,细胞交错排列,一般无血管瘤样多结节特征,可见较多淋巴细胞浸润。肿瘤细胞特异性表达 CD21、CD23 滤泡树突状细胞的免疫表型。(6)血管内皮细胞瘤:是一种罕见的中间型血管瘤,在脾脏中是不太严谨的命名,它们既可以表现为细胞较丰富,也可以被认为比(下转第 505 页)

20(2):90-92.

[3] ROZAN S, VINCENT-SALOMON A, ZAFRANI B, et al. No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 79(1):27-33.

[4] 席娟, 郗远巍. 新辅助化疗联合乳腺癌改良根治术对乳腺癌组织中分子标志物 Survivin、HER-2、p53 表达的影响及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(12):1183-1186.

[5] 李文祥, 魏瑾, 胡森焱, 等. 乳腺癌患者新辅助化疗前后 Topo II 蛋白变化及其对术后化疗方案的指导意义[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(12):130-132.

[6] BRIA E, FURLANETTO J, CARBOGNIN L, et al. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: heat shock protein 90 overexpression, Ki67 proliferative index, and topoisomerase II- α co-amplification as predictors of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab and docetaxel[J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(1):16-23.

[7] 杨海松, 毛大华, 张世泳, 等. 紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗治疗三阴性乳腺癌的临床疗效评价及其对 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(22):4281-4284.

[8] 韩建军, 宋菁蓁, 郭梅艳, 等. 乳腺癌组织中 AKT 及 p53 表达与新辅助化疗疗效的相关性[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(9):752-753.

[9] DARBESFAHANI S, WEICHERT W, DENKERT C, et al. 46Pp53 mutations in HER2 positive and triple negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy-A translational subproject of the GeparSixto trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(3):17-18.

[10] 叶新青, 蒋奕, 刘鹏, 等. 乳腺癌蒽环类药物化疗疗效与 TOPO II α 、HER-2 的关系[J]. *诊断病理学杂志*, 2015, 22(1):38-40.

[11] ARFAOUI A, DOUIK H, KABLOUTI G, et al. Role of p53 codon72 SNP in breast cancer risk and anthracycline resistance[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3):1763-1769.

[12] 李志华, 雷秋模, 熊建萍. 乳腺癌组织 p53 表达与新辅助化疗疗效相关性 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(3):221-226.

[13] 李红生, 罗丽琼, 马永录, 等. TOP II 联合 Ki-67 和 p53 表达对局部晚期乳腺癌化疗敏感性的预测分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 96(1):102-105.

[14] 石晓鹏, 刘瑞振, 孙鹏博, 等. 乳腺癌分子分型与新辅助化疗后 P-gp 和 Topo-II 表达的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(2):43-45.

[15] KIM T, HAN W, KIM M K, et al. Predictive significance of p53, Ki-67, and Bcl-2 expression for pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for Triple-Negative breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2015, 18(1):16-21.

(收稿日期:2018-07-04 修回日期:2018-10-18)

(上接第 501 页)

普通型血管瘤更具侵袭性潜能但并不完全符合血管瘤特征。(7)转移性癌:一般呈团、巢状分布,结合患者临床病史、相关影像学检查及免疫组织化学染色,一般可鉴别。

3.3 治疗与预后 SANT 的病变呈良性,需要注意的是有些病例可伴其他肿瘤和疾病,二者有无关系尚需进一步研究。本组病例与大多数文献报道相同,均无复发、转移,因此脾脏切除一般即可治愈,预后良好。

参考文献

[1] 杨旦君, 谭延斌, 钱姿桦, 等. 脾脏硬化性血管瘤样结节性转化的 MRI 表现[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(4):572-576.

[2] MARTEL M, CHEUK W, LOMBARDI L, et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT): report of 25 cases of a distinctive benign splenic lesion[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(10):1268-1279.

[3] ROSAI J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*[M]. 10th. Beijing: Peking University Medical Press, 2014: 1917-1918.

[4] DIEBOLD J, LE TOURNEAU A, MARMEY B, et al. Is sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT)

of the splenic red pulp identical to inflammatory pseudotumour? Report of 16 cases[J]. *Histopathology*, 2008, 53(3):299-310.

[5] LEE J C, LIEN H C, HSIAO C H. Coexisting sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen with multiple calcifying fibrous pseudotumors in a patient[J]. *J Formosan Med Associat*, 2007, 106(3):234-239.

[6] 杨树东, 张丽华, 周志毅, 等. 脾脏硬化性血管瘤样结节性转化伴发肾脏透明细胞癌临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(9):987-989.

[7] LEWIS R B, LATTIN J, NANDEDKAR M A. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: CT and MRI features with pathologic correlation[J]. *Am J Roentgenol*, 2013, 200(4):W353-W360.

[8] KIM H J, KIM K W, YU E S, et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: clinical and radiologic characteristics[J]. *Acta Radiol*, 2012, 53(7):701-706.

[9] RAMAN S P, SINGHI A, HORTON K M, et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen (SANT): multimodality imaging appearance of five cases with radiology-pathology correlation [J]. *Abdom Imaging*, 2013, 38(4):827-834.

(收稿日期:2018-05-30 修回日期:2018-09-14)