

- Neck Pathol, 2008, 2: 103–110.
- [8] MINAMI S B, SHINDEN S, YAMASHITA T. Spindle cell carcinoma of the palatine tonsil: report of a diagnostic pitfall and literature review[J]. Am J Otolaryngol, 2008, 29: 123–125.
- [9] SUZUKI S, HANATA K, TOYOMA S, et al. Carcinosarcoma of the larynx consisting of squamous cell carcinoma and inflammatory myofibroblastic tumor components[J]. Auris Nasus Larynx, 2016, 43: 460–463.
- [10] ANDO M, SAITO Y, MORIKAWA T, et al. Maxillary carcinosarcoma: Identification of a novel MET mutation in both carcinomatous and sarcomatous components through next generation sequencing[J]. Head Neck, 2015, 37: E179–185.
- (收稿日期: 2018-10-09)

喉炎性肌纤维母细胞瘤癌变 1 例

王亚波¹ 石书靖¹ 乔振花¹ 张晓岚¹ 刘朝兵¹

[关键词] 喉肿瘤; 炎性肌纤维母细胞瘤; 喉显微外科手术

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.12.025

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] D

Canceration of inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx: a case report

Summary Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare spindle neoplasm with malignant potentials of local invasion, recurrence and metastasis. Here, we present an extremely unusual case of the larynx IMT that was recurred three times and transformed into laryngeal squamous cell carcinoma.

Key words laryngeal neoplasms; inflammatory myofibroblastic tumor; laryngeal microsurgery

炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT) 是较为少见的良性肿瘤, 有一定的局部侵袭性, 但较少复发、转移和癌变。IMT 主要发生于成年人的肺部, 也可见于泌尿生殖系统、胃肠道、乳腺、唾液腺和中枢神经系统, 在头颈部以鼻窦和眼眶较为常见, 发生于喉部者罕见^[1]。我院收治 1 例喉部 IMT 患者, 现报告如下。

1 病例报告

患者, 男, 73 岁, 主因声嘶 4 年、加重 1 个月于 2018 年 5 月 2 日以“喉肿物”入院。患者自 2014 年 7 月 10 日以来先后在我院及外院行显微镜支撑喉镜下左侧声带肿物切除术 2 次, 7 月 10 日电子喉镜 (图 1) 示: 左侧声带可见灰白色新生物, 表面欠光滑。术后病理 (图 2) 示: 左侧声带 IMT。免疫组织化学结果波形蛋白 (+)、结蛋白 (–)、CD34 (–)、Bcl-2 (–)、S-100 (–)、Ki67 (约 5%+)。体检: 一般情况可, 心、肺、腹未见明显异常。电子喉镜 (图 3): 左侧声带、前连合、右侧声带前端可见新生物, 表面欠光滑; 喉部增强 CT (图 4): 左侧声带可见结节状软组织密度占位影凸向气道, 向下移行累及气管左前壁, 边界清楚; 双侧会厌前间隙、会厌豁形态尚可, 喉部诸软骨未见异常, 扫描区域未见肿大淋巴结。结合患者病史及相关辅助检查考虑 IMT 复发, 因患者拒绝行开放性手术, 结合 CT 扫描未见

喉软骨破坏, 故于 2018 年 5 月 7 日全身麻醉下行显微镜支撑喉镜下 CO₂ 激光喉肿物切除术。术后病理 (图 5) 示: (左声带) 鳞状上皮异性增生伴灶性癌变, 故修正诊断为喉鳞状细胞癌 (声门型 T1N0M0)。患者于术后第 7 天行 ¹⁸F-FDG PET-CT 检查 (图 6~8): 左侧声带软组织影增厚, 可见轻度异常葡萄糖高代谢, 最大 SUV 值约为 3.6, 对侧声带最大 SUV 值为 2.4, 考虑左侧声带与术后水肿相关。术后第 10 天于综合医院行放射治疗, 随访至今未见复发, 目前仍在随访中。

2 讨论

IMT 是由肌纤维母细胞和混杂其中的炎性细胞所构成的交界性间质肿瘤, 其病因尚不明确, 有学者认为成人肺脏、脾脏和肝脏的 IMT 与人疱疹病毒-8 型和 EB 病毒感染相关^[2-3], 但迄今尚无 IMT 与病毒感染相关的报道。Idrees 等^[4]报道喉部 IMT 与 IgG4 相关, 此外, 创伤、用声过度、反流性食管炎及过度咳嗽也与喉部 IMT 相关。吸烟是导致该病发生的危险因素, 约有 22.6% 的喉部 IMT 患者有吸烟史^[5]。基因重排在肿瘤发生中也起着至关重要的作用, 2 号染色短臂 2 区 3 带基因重排使间变性淋巴瘤激酶 (although anaplastic lymphoma kinase, ALK) 位点发生变化^[6], 导致 ALK 激活, 进而刺激肿瘤细胞增殖, 大约 50% 的 IMT 患者 ALK 高表达^[7], 但 ALK 阴性患者常发生 ROS1、PDGFR- β 和 ETV6 融合^[8]。

¹ 河北省眼科医院耳鼻咽喉科 (河北邢台, 054000)
通信作者: 王亚波, E-mail: 1009529891@qq.com

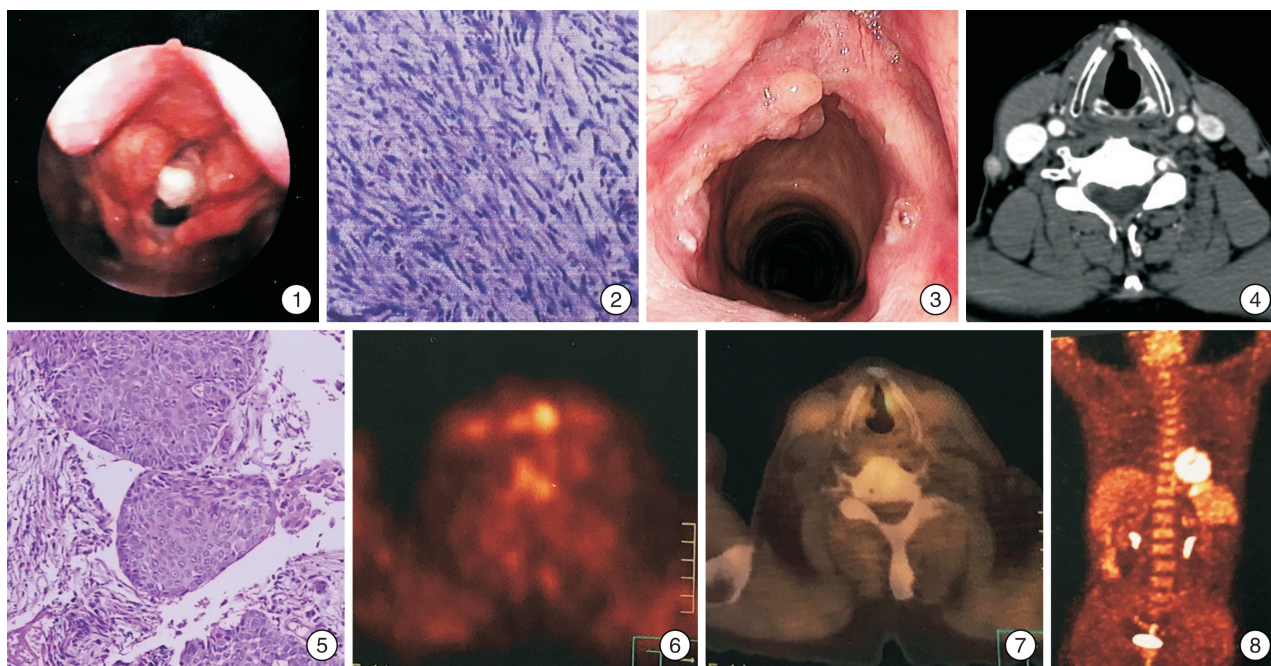


图 1 术前电子喉镜检查 左侧声带可见灰白色新生物,表面欠光滑; 图 2 左侧声带肿物切除术后组织病理学检查所见 大量纺锤形状的成纤维细胞及纤维母细胞呈席纹状排列,其间混杂着淋巴细胞、浆细胞等炎性细胞(苏木精-伊红染色 $\times 200$); 图 3 再次入院后行电子喉镜检查 左侧声带、前连合、右侧声带前端可见不光滑新生物; 图 4 喉部增强 CT 检查 左侧声带结节状占位,周围可见不均匀强化; 图 5 术后组织病理学检查 鳞状上皮异性增生,可见病理性核分裂,局灶癌变; 图 6~8 术后第 7 天行 ^{18}F -FDG PET-CT 检查 左侧声带软组织影增厚,可见轻度异常葡萄糖高代谢,最大 SUV 值约为 3.6,对侧声带最大 SUV 值为 2.4。

IMT 的确诊仍有赖于病理学检查,其组织学特点是:在大量炎性细胞的背景下可见大量呈纺锤形的肌纤维母细胞。根据 Coffin's 分类可将 IMT 分为三型:①黏液型:该型以肿瘤间质黏液样变为背景,梭形细胞疏松排列其中;②梭形细胞密集型:大量长短不一的梭形细胞密集排列,炎性细胞穿插于瘤细胞之间;③少细胞纤维型:以致密胶原纤维为主,瘤细胞稀疏排列在玻璃样变的胶原纤维之间,伴有炎性细胞浸润。梭形细胞密集型最常见,可单独或同时存在^[1](图 2)。免疫组织化学通常用于确定表型,99%波形蛋白阳性,92%平滑肌肌动蛋白阳性,89%肌肉特异性肌动蛋白阳性。其他肌源性标志物阳性表达不尽一致,69%结蛋白阳性,36%细胞角蛋白阳性,25%CD68 阳性。IMT 通常对肌红蛋白和 S-100 蛋白呈阴性^[1,9]。由于 IMT 丝分裂较为少见,因此若细胞质深染,混杂着大小不一、形态各异的细胞核,并可见病理性核分裂,则提示恶变(图 5)。

IMT 好发于儿童,可发生在任何部位,但发生于喉部者较为少见。喉部 IMT 常发生于声门区,其次是声门下区,发生于声门上区者非常少见^[10]。肿瘤发生的位置不同其临床表现也不尽相同,声嘶较为常见(74%),其次是喘鸣(29%)、呼吸急促和呼吸困难(22.5%)、异物感(16%)。成人主要以声嘶为主诉,儿童则常出现喘鸣和呼吸困难^[5]。

由于喉部 IMT 常呈外生性生长、表面光滑,故常被误诊为息肉、肉芽肿和喉乳头状瘤。常规影像学检查缺乏特异性, ^{18}F -FDG PET-CT 显示 IMT 代谢活性是可变的,SUV_{MAX} 波动在 3.8~20.8,因此,PET-CT 在区分 IMT 和其他良恶性病变方面具有一定的优势^[11]。由于肿瘤细胞、巨噬细胞、粒细胞及炎症组织均可摄取 ^{18}F -FDG,故肿瘤细胞异常增多、异型细胞核出现、高增殖活性都可能导致 IMT 摄取率增加^[11],因此 ^{18}F -FDG PET-CT 可用于监测治疗效果,评估肿瘤是否复发、恶变和转移^[12]。

头颈部 IMT 常呈良性进展,手术切除为首选治疗方案。由于 IMT 常侵犯重要结构,故手术无法保证完整切除,因此术后常推荐放射治疗用于手术无法完整切除、复发或者高风险及中度风险群体的辅助治疗。此外,高剂量的类固醇药物在一些患者中起着积极作用,以淋巴滤泡病变为主的早期病变对皮质类固醇激素反应较好,如发生于全身淋巴结的 IMT^[12],但是对于以纤维细胞为主的成熟病变则反应较差。Yamamoto 等^[8]证实约 50% 的 IMT 患者 ALK 呈阳性表达,对于 ALK 阴性患者,ROS1、PDGFR- β 和 ETV6 常发生融合。对于发生基因融合的患者,酪氨酸激酶抑制剂可以作为 IMT 的辅助治疗手段,第 1 代酪氨酸激酶抑制剂通过抑制 ALK、ROS1、c-Met 磷酸化而发挥抗肿瘤效果,代表药物是 Crizotinib;第 2 代酪氨酸激酶抑

制剂以 ALK/IGF-1R/InsR/ROS1 为靶点,代表药物是 Ceritinib 和 Alectinib;第3代酪氨酸激酶抑制剂通过抑制 ALK/ROS1 染色体重排而发挥良好的抗肿瘤作用,代表药物是 Lorlatinib,该药目前仍处于临床实验阶段,由于该药脂溶性较高,能跨越血脑屏障,因此可用于脑转移的患者^[13]。应用酪氨酸激酶抑制剂治疗 IMT 有着良好的前景,可用于肿瘤较大无法全切、局部侵袭性、发生远端转移的辅助治疗。尽管这些药物可以抑制肿瘤生长,但是手术切除仍为首选治疗方案,我们应在彻底切除肿瘤的前提下尽可能保留喉功能。

完整切除肿瘤并且通过术中冷冻保证切缘未受肿瘤侵犯是预防复发的关键^[5]。此外,肿瘤反复复发、恶变甚至转移也与细胞高度异型性、脱氧核糖核酸非整倍性、有丝分裂与 Ki-67 增殖活性增加、ALK、p53、Bcl-2 癌基因过表达等密切相关。根据世界卫生组织的报告,肺外 IMT 约 25% 会局部复发,恶变率为 8%~18%,<5% 的患者会发生转移。目前已有关于肺转移及脑转移的报道^[9],因此密切随访非常重要,患者必须在前两年 1~2 个月复查 1 次,第 3 年 2~3 个月复查 1 次,此后半年复查 1 次^[14],反复复发及恶变者需行喉切除术,必要时行颈淋巴结清扫术。

本例患者反复复发与手术范围较小未达到安全缘有关。患者由间叶来源肿瘤转变为上皮来源肿瘤与基因突变、染色体畸变所致间质-上皮转变密不可分。由于患者保喉欲望强烈,故本次未能行开放性手术,术后辅以放疗。¹⁸F-FDG PET-CT 对 IMT 有一定的特异性,因此可用于监测治疗效果、评估肿瘤是否复发及转移,做到早发现、早诊断、早治疗。

参考文献

- [1] COFFIN C M, WATTERSON J, PRIEST J R, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19: 859-872.
- [2] LEWIS J T, GAFFNEY R L, CASEY M B, et al. Inflammatory pseudotumor of the spleen associated with a clonal Epstein-Barr virus genome. Case report and review of the literature[J]. *Am J Clin Pathol*, 2003, 120: 56-61.
- [3] GÓMEZ-ROMÁN J J, SÁNCHEZ-VELASCO P, OCEJO-VINYALS G, et al. Human herpesvirus-8 genes are expressed in pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor)[J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25: 624-629.
- [4] IDREES M T, HUAN Y, WOO P, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of larynx: a benign lesion with variable morphological spectrum[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2007, 11: 433-439.
- [5] HE C Y, DONG G H, LIU H G. Recurrent laryngeal inflammatory myofibroblastic tumor with positive anaplastic lymphoma kinase mimicking recurrent respiratory papillomatosis: a case report[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 5: 12-54.
- [6] TAY S Y, BALAKRISHNAN A. Laryngeal inflammatory myofibroblastic tumor (IMT): a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2016, 10: 180.
- [7] OGUZ B, OZCAN H N, OMAI B, et al. Imaging of childhood inflammatory myofibroblastic tumor[J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45: 1672-1681.
- [8] YAMAMOTO H, YOSHIDA A, TAGUCHI K, et al. ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours[J]. *Histopathology*, 2016, 69: 72-83.
- [9] SAGAR A E S, JIMENEZ C A, SHANNON V R. Clinical and Histopathologic Correlates and Management Strategies for Inflammatory Myofibroblastic tumor of the lung. A case series and review of the literature[J]. *Med Oncol*, 2018, 35: 102.
- [10] ALHUMAIH H, BUKHARI M, RIKABI A, et al. Laryngeal myofibroblastic tumor: case series and literature review[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2011, 5: 187-195.
- [11] DONG A, WANG Y, DONG H, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: FDG PET/CT findings with pathologic correlation[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39: 113-121.
- [12] MA C, LU J, CHEN G, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor mimicking lymphoma on 18F-FDG PET/CT. Report of a case and review of the literature[J]. *Hell J Nucl Med*, 2018, 21: 77-80.
- [13] PARKER B M, PARKER J V, LYMPEROPOULOS A. A case report: Pharmacology and resistance patterns of three generations of ALK inhibitors in metastatic inflammatory myofibroblastic sarcoma[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2018, 30: 1-5.
- [14] SALEHINEJAD J, PAZOUKI M, GERAYELI M A. Malignant inflammatory myofibroblastic tumor of the maxillary sinus[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2013, 17: 306-310.

(收稿日期: 2018-11-14)