

肝脏炎性肌纤维母细胞瘤研究进展

付雪琼, 林 军

付雪琼, 林军, 武汉大学中南医院消化内科, 武汉大学医学院消化系疾病研究中心 湖北省武汉市 430071
通讯作者: 林军, 430071, 湖北省武汉市东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科, 武汉大学医学院消化系疾病研究中心.
linjun64@yahoo.com.cn
收稿日期: 2006-10-07 接受日期: 2007-01-31

Advancement of research on inflammatory myofibroblastic tumor of the liver

Xue-Qiong Fu, Jun Lin

Xue-Qiong Fu, Jun Lin, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital; Research Center of Digestive Diseases, Wuhan University School of Medicine, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Jun Lin, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital; Research Center of Digestive Diseases, Wuhan University School of Medicine, Wuhan 430071, Hubei Province, China. linjun64@yahoo.com.cn
Received: 2006-10-07 Accepted: 2007-01-31

Abstract

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a mesenchymal neoplasm composed of transformed myofibroblastic spindle cells with infiltration of a large number of inflammatory cells and/or lymphocytes. The etiology of IMT remains unknown. IMT occurs at various sites and often affects young adults and children. IMT of the liver mostly arises in the right lobe of liver. Biopsy, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are beneficial to diagnosis and differential diagnosis. Vimentin, smooth muscle actin (SMA), muscle-specific actin (MSA) are often positive by immunohistochemistry. The prognosis of most patients is favorable after surgery. In this article, we reviewed the overseas and domestic literatures and summarized the advancement of research on the IMT of the liver about etiology, pathogenesis, clinical presentations, imaging feature, histological appearance, immunohistochemical and electron microscopic feature, diagnosis, differential diagnosis and therapy.

Key Words: Inflammatory myofibroblastic tumor; Liver

Fu XQ, Lin J. Advancement of research on inflammatory myofibroblastic tumor of the liver. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(11):1257-1260

摘要

炎性肌纤维母细胞瘤, 是指由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成, 常伴大量炎细胞和/或淋巴细胞的一种间叶性肿瘤。炎性肌纤维母细胞瘤病因未明, 可见于身体各个部位, 发病年龄多见于儿童和青少年。肝脏炎性肌纤维母细胞瘤多发于肝右叶, 组织活检、CT和MRI有助于诊断和鉴别诊断, 且免疫组化常表达波形蛋白(Vimentin), 平滑肌肌动蛋白(SMA), 肌特异性肌动蛋白(MSA), 大部分患者经手术治疗后预后良好。本文复习国内外文献对发生于肝脏的炎性肌纤维母细胞瘤的病因及发病机制、临床表现、影像学特点、组织学形态、免疫组织化学及电镜特征、诊断及鉴别诊断、治疗等问题作系统综述, 以期提高对肝脏炎性肌纤维母细胞瘤的认识。

关键词: 炎性肌纤维母细胞瘤; 肝脏

付雪琼, 林军. 肝脏炎性肌纤维母细胞瘤研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(11):1257-1260
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1257.asp>

0 引言

炎性肌纤维母细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor, IMT)是一种少见独特的间叶性肿瘤, 近年来, 已逐渐得到病理及临床的广泛认同。WHO定义为“由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成, 常伴大量浆细胞和/或淋巴细胞的一种间叶性肿瘤”。IMT好发于青少年, 多位于肺部^[1-2]和眼部^[3-4], 也可发生在胃^[5-6]、肠^[7]、脾脏^[8-9]、膀胱^[10]、胰腺^[11-12]、肝脏^[13-15]、中枢神经系统^[16-17]等全身各处, 由于病因不清, 起初命名较混乱, 国内外文献曾以多种命名报道, 如: 炎性假瘤、浆细胞肉芽肿、纤维黄色肉芽肿、肌纤维母细胞瘤、黏液样错构瘤、假肉瘤、炎症性纤维肉瘤、组织细胞瘤、浆细胞瘤

■背景资料

肝脏炎性肌纤维母细胞瘤临床上不多见, 临床医师对此认识不深, 而且诊断和鉴别诊断比较困难, 容易导致漏诊、误诊。因此, 本文综述了国内外相关文献, 以期提高认识, 对临床诊断、鉴别诊断和治疗带来帮助。

■研究前沿

炎性肌纤维母细胞瘤的病因和发病机制尚未明确,因此,目前该研究领域中的热点和重点应该为探讨和研究该疾病的病因和发病机制,提高对该病的诊断、治疗水平,使更多的患者得到康复。

等. 1939年最早报道2例IMT发生于肺部,肿瘤的梭形细胞表现当时误认为是恶性,经过多年的临床与病理验证,得出这些梭形细胞是炎症后肿瘤的结论,临床预后尚好;其次,该病变中常可见大量淋巴细胞和浆细胞浸润,因而“炎性假瘤”的名称逐渐被广泛接受. 现在WHO软组织肿瘤国际组织学分类专家已建议命名为IMT,从而结束了长期以来有关其命名混乱的状态. 本文就肝脏IMT的概念、病因及发病机制、临床表现、影像学特点、组织学形态、免疫组织化学及电镜特征、诊断及鉴别诊断、治疗等问题做系统综述,以提高我们对肝脏炎性肌纤维母细胞瘤的认识。

1 病因和发病机制

IMT的发病原因和机制尚不清楚. 细胞遗传学分析揭示了一种好发于儿童和青壮年的IMT亚型, 包含有2P23染色体的重排, 分子生物学研究表明其含有恶性淋巴激酶(ALK); 腹腔内的IMT中发现了SEC31L1/ALK的一种新的融合基因, G带分析发现有染色体的易位t(2, 4)(p23, q21)^[18]. Sirvent *et al*^[19]在1例婴儿IMT中发现了t(2, 11, 2), (p23, p15, q31)的染色体易位. 还有学者认为, 发生肝、脾及淋巴结的IMT可能与EBV感染有关, Arber *et al*^[20]通过免疫组化和原位杂交的方法, 在肝IMT的淋巴细胞和梭形细胞中发现了EB病毒感染的证据, 而Tamsel *et al*^[21]则报道了1例由放线菌感染引起的肝IMT, Milne *et al*^[22]通过荧光原位杂交在IMT病例中发现了ALK/TPM3融合基因, Fisher^[23]也报道, 许多IMT病例中发现了包含2p22-24的克隆性染色体异常, 在IMT的一个亚型中还检测出tropomyosin 3 (TPM3-ALK)或tropomyosin 4 (TPM4-ALK)的融合基因。

2 临床及影像学特点

IMT可发生于任何年龄, 以婴幼儿和青壮年居多^[24], 病灶可单发, 也可多发, 部位以右叶多见, 左叶及肝门区也可发生. 发病尚无一定的规律, 症状轻微或不明显. 主要临床表现包括右上腹不适或疼痛、发热, 上腹部可扪及包块或肝肿大, 体质量减轻等, 部分患者可有恶心、呕吐等消化道症状. 当肝IMT位于肝门部, 若压迫、累及胆道可发生胆汁淤积性黄疸, 并发门静脉炎及阻塞^[25]. IMT呈取代周围结构的肿块, 可有/无钙化, 肿块的形态随部位而异, 肠系膜或肝的IMT表现为局限性实性团块^[26]. 迄今肝脏IMT影

像学检查的文献报道较多, 如B超、彩超、螺旋CT、MRI等多种检查. IMT可发生于肝脏的任何部位, 以肝右叶多见, B超可见IMT多呈不规则形, 边界常较清楚且规则, 有时可见周边有淡的低回声环围绕; 内部多以低回声为主, 分布不均, 偶尔在低回声区中央可有较淡的增强光点出现, 后方回声很少发生改变. 彩超示肝IMT大多无彩色血流信号, 仅少数病灶可检出些许条状彩色血流, 且多位于周边部. CT动态增强扫描可较好反映病灶的血供和病理特征, 对肝IMT诊断和鉴别诊断具有一定的价值. CT平扫肝IMT呈低密度, 密度不均匀/均匀, 边界清楚/不清楚. MRI肝IMT在T1加权相上多为低信号, T2加权相上为中或高信号^[15]; 门静脉期及延迟期均呈不同程度强化, 其方式与CT增强扫描类似, 增强扫描动脉期强化比CT多见。

3 组织学形态特征

3.1 巨检 常为局限性或者多灶性的实质性肿块或呈息肉样肿物, 大小从<1 cm到>20 cm不等, 有时有完整的包膜。

3.2 镜检 主要为梭形细胞, 数量不等的胶原以及由淋巴细胞、浆细胞组成的炎性成分. 这些细胞或基质以及生长方式在不同的IMT中或在同一肿瘤的不同区域中比例会有所不同. 纪小龙 *et al*^[26]提出3种主要组织学类型: (1)黏液样/血管型, 以黏液、血管、炎症区域为主; (2)丰富梭形细胞型, 梭形细胞夹杂炎性细胞, 类似纤维组织细胞瘤. 当累及胃肠道时, 常被误认为平滑肌瘤或间质瘤; (3)少细胞纤维型, 致密成片的胶原纤维可类似疤痕或硬化性纤维瘤, 少部分病例出现点状或大片的钙化和化生骨。

4 免疫组化研究

免疫组化常表达vimentin, smooth muscle actin(SMA), muscle-specific actin(MSA), 部分病例desmin阳性, S-100, myoglobin, CD34阴性. 文献[27]报道, 梭形细胞vimentin(15/18, 83%), actin(18/20, 90%), keratin(10/13, 77%)表达阳性, vimentin弥漫表达. 部分病例尚可表现为EMA、CD68、CD30、 α 1-抗胰蛋白酶、 α 1-抗糜蛋白酶或溶菌酶等阳性. 有文献报道, ALK阳性率可达60%(44/73)^[28]。

5 电镜检查

电镜可观察IMT梭形细胞的肌纤维母细胞特征,

梭形细胞内可见大量的粗面内质网、微丝束、发育良好的高尔基复合体、细胞内胶原;周围伴有成熟纤维母细胞、胞外胶原、间充质细胞、肥胖的内皮细胞及炎性细胞,包括成熟的浆细胞。

6 诊断、鉴别诊断及治疗

IMT的诊断取决于肿瘤发生的部位以及组织表现,B超、CT、MRI可以辅助诊断,但是确诊应该依赖于活组织病理学检查证实。鉴别诊断主要有以下几个:(1)肝细胞性肝癌。肝细胞性肝癌是肝脏最常见的恶性肿瘤,在肝动脉期扫描时病灶明显强化,而门脉期和延迟期扫描时病灶密度下降,密度呈速升速降尖顶峰型特点,典型病例不难鉴别。而少血供型肝癌,始终无强化表现,需和肝脏IMT鉴别,根据门静脉和延迟期有无强化,病灶内有无纤维分隔,有无肝炎肝硬化病史及AFP的测定,并结合临床病史、体征等,一般可做出明确诊断。极少数仍鉴别困难,需经皮肝穿刺、术后病理及抗炎治疗后随访,可明确诊断;(2)转移性肝癌。肝脏是转移性肿瘤的好发部位,在门脉期扫描时也可见到边缘环形强化表现,但转移性肝癌一般为多发病灶,典型病例具有“牛眼征”表现,结合临床病史,一般不难作出诊断;(3)肝脓肿。典型病例有起病急,发热,右上腹痛,白细胞升高的表现,CT上常可见到肝内病灶有典型的“环征”,中心液化坏死区无强化,脓肿壁有强化,而外周水肿带无强化表现。病灶也可以是多房的,其分隔可有强化。不典型的肝脓肿不易和肝脏IMT鉴别,有时需经抗炎治疗后复查或经皮肝穿刺及术后病理检查,进一步明确;(4)肝血管瘤。典型肝血管瘤为边界清楚密度均匀的低密度影,增强扫描周边首先强化,呈线状、环状或团块状,强化较明显,并向内扩散,延迟扫描可完全充盈,密度等于或略高于正常肝实质。小血管瘤在增强早期可完全强化。所有血管瘤造影剂在病灶内停留时间较长,一般可以和IMT鉴别;(5)胆管细胞癌。为原发性肝癌的组织学亚型,可早期强化,且多可延迟强化与IMT有类似特征,但其多位于肝左叶,且直径常超过5 cm,病灶内或周边常见到扩张的胆管,T2WI也多为不均匀高信号,以资鉴别。

肝IMT的治疗目前仍存在争议,大多数学者主张手术切除是最为有效的治疗方法。如术前难获确诊,不能除外恶性肿瘤或有症状(如胆道梗阻)、肿物增大以及对药物治疗无效,则需

手术治疗。而一些无法切除的患者则接受了肝移植的治疗^[25]。亦有学者主张,对无症状且已经明确诊断,或不能耐受手术者可以采用保守疗法,如抗生素、非类固醇类抗炎药物,但其疗效有待进一步观察。少数病例未经特殊治疗,几个月后可能自行缓解^[29-30]。但有肝IMT复发的报道,Hussong *et al*^[31]认为,肿瘤的复发可能与肿瘤细胞的异型性、出现节细胞样细胞、表达P53和异倍体有关,绝大部分肝IMT预后良好。

7 参考文献

- 1 Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kitamura H. Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor resected by video-assisted thoracoscopic surgery: Report of a case. *Surg Today* 2007; 37: 137-140
- 2 Kobashi Y, Fukuda M, Nakata M, Irei T, Oka M. Inflammatory pseudotumor of the lung: clinicopathological analysis in seven adult patients. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 461-466
- 3 Oh JY, Yu HG. Subretinal inflammatory myofibroblastic tumor: clinicopathological findings. *Korean J Ophthalmol* 2005; 19: 235-238
- 4 Sa HS, Ji JY, Suh YL, Kim YD. Inflammatory myofibroblastic tumor of the orbit presenting as a subconjunctival mass. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2005; 21: 211-215
- 5 Leon CJ, Castillo J, Mebold J, Cortez L, Felmer R. Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach: an unusual complication after gastrectomy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 347-349
- 6 Popova ED, Popov SD. Inflammatory pseudotumor of the stomach in a 12-year old child. *Arkh Patol* 2005; 67: 46-47
- 7 Zuccarello C, Arena F, Fazzari C, Arena S, Nicotina PA. Small bowel intussusception by local recurrence of an inflammatory myofibroblastic tumor: report of a case and review of the literature. *Minerva Pediatr* 2006; 58: 495-498
- 8 Shapiro AJ, Adams ED. Inflammatory pseudotumor of the spleen managed laparoscopically. Can preoperative imaging establish the diagnosis? Case report and literature review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 357-361
- 9 Colovic N, Colovic R, Grubor N, Micev M, Radak V, Stojkovic M. Inflammatory pseudotumor of the spleen. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63: 757-760
- 10 Hayashi T, Abe T, Nakayama J, Mori N, Sekii K, Yoshioka T, Itatani H, Kishikawa H. A case of inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder. *Hinyokika Kyo* 2006; 52: 955-957
- 11 Nakamura Y, Inui K, Yoshino J, Tokoro T, Sabater L, Takeda S, Yamashita K, Okochi O, Nakao A. Inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory fibrosarcoma) of the pancreas: a case report. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 625-628
- 12 Casadei R, Piccoli L, Valeri B, Santini D, Zanini N, Minni F, Marrano D. Inflammatory pseudotumor of the pancreas resembling pancreatic cancer: clinical, diagnostic and therapeutic considerations. *Chir Ital* 2004; 56: 849-858
- 13 Solomon GJ, Kinkhabwala MM, Akhtar M. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver.

■名词解释

肝脏炎性肌纤维母细胞瘤(IMT):是一种少见独特的间叶性肿瘤,WHO定义为“由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成,常伴大量浆细胞和/或淋巴细胞的一种间叶性肿瘤”。

■同行评价

本文综述了肝脏炎性肌纤维母细胞瘤研究进展,文章层次清楚,语言流畅,有较高的指导意义。

- 14 Alimoglu O, Sahin M, Eryilmaz R, Turgut H, Kurtulmus N, Igci A. Inflammatory pseudotumour of the liver presenting with obstructive jaundice. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 309-312
- 15 Teranishi N, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Mizuguchi Y, Shimizu T, Takahashi T, Akimaru K, Naito Z, Tajiri T. Inflammatory pseudotumor in the Spiegel lobe of the liver of an elderly woman. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 121-126
- 16 Jung TY, Jung S, Lee MC, Moon KS, Kim IY, Kang SS, Kim SH. Hemorrhagic intracranial inflammatory pseudotumor originating from the trigeminal nerve: a case report. *J Neurooncol* 2006; 76: 139-142
- 17 Jeon YK, Chang KH, Suh YL, Jung HW, Park SH. Inflammatory myofibroblastic tumor of the central nervous system: clinicopathologic analysis of 10 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 254-259
- 18 Panagopoulos I, Nilsson T, Domanski HA, Isaksson M, Lindblom P, Mertens F, Mandahl N. Fusion of the SEC31L1 and ALK genes in an inflammatory myofibroblastic tumor. *Int J Cancer* 2006; 118: 1181-1186
- 19 Sirvent N, Hawkins AL, Moeglin D, Coindre JM, Kurzenne JY, Michiels JF, Barcelo G, Turc-Carel C, Griffin CA, Pedetour F. ALK probe rearrangement in a t(2;11;2)(p23;p15;q31) translocation found in a prenatal myofibroblastic fibrous lesion: toward a molecular definition of an inflammatory myofibroblastic tumor family? *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 31: 85-90
- 20 Arber DA, Kamel OW, van de Rijn M, Davis RE, Medeiros LJ, Jaffe ES, Weiss LM. Frequent presence of the Epstein-Barr virus in inflammatory pseudotumor. *Hum Pathol* 1995; 26: 1093-1098
- 21 Tamsel S, Demirpolat G, Killi R, Elmas N. Primary hepatic actinomycosis: a case of inflammatory pseudotumor (case report). *Tani Girisim Radyol* 2004; 10: 154-157
- 22 Milne AN, Sweeney KJ, O'Riordain DS, Pauwels P, Debiec-Rychter M, Offerhaus GJ, Jeffers M. Inflammatory myofibroblastic tumor with ALK/TPM3 fusion presenting as ileocolic intussusception: an unusual presentation of an unusual neoplasm. *Hum Pathol* 2006; 37: 112-116
- 23 Fisher C. Low-grade sarcomas with CD34-positive fibroblasts and low-grade myofibroblastic sarcomas. *Ultrastruct Pathol* 2004; 28: 291-305
- 24 Norus TP, Filtenborg-Barnkob BE, Edstrom PT. Inflammatory pseudotumour of the liver. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3698-3699
- 25 Dasgupta D, Guthrie A, McClean P, Davison S, Luntley J, Rajwal S, Lodge JP, Prasad KR, Wyatt JI, Stringer MD. Liver transplantation for a hilar inflammatory myofibroblastic tumor. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 517-521
- 26 纪小龙, 马亚敏. 炎性假瘤的病理学进展. *诊断病理学杂志* 2003; 10: 239-241
- 27 Meis JM, Enzinger FM. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1146-1156
- 28 Cook JR, Dehner LP, Collins MH, Ma Z, Morris SW, Coffin CM, Hill DA. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1364-1371
- 29 Colakoglu O, Unsal B, Hacıyanlı M, Tunakan M, Buyrac Z, Yorukoglu G, Yazicioglu N, Genc H. A successfully managed inflammatory pseudotumour of liver without surgery: report of a case. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 382-384
- 30 Druetz P, Cornet P, Rahier J, Horsmans Y. Spontaneous regression of inflammatory pseudotumor of the liver: a case report. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 101-103
- 31 Hussong JW, Brown M, Perkins SL, Dehner LP, Coffin CM. Comparison of DNA ploidy, histologic, and immunohistochemical findings with clinical outcome in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol* 1999; 12: 279-286

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志在线办公系统

本刊讯 自2005-12-15起,世界华人消化杂志正式开通了在线办公系统(<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>),所有办公流程一律可以在线进行,包括投稿、审稿、编辑、审读,以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流。凡在线办公系统注册的用户,将可获得世界华人消化杂志最新出版消息。(世界胃肠病学杂志社 2007-04-18)