

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000420

梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤 9 例临床病理研究

张真真¹, 张 声¹, 陈林莺¹, 王行富¹, 陈淑勤²

(1. 福建医科大学附属第一医院病理科 福州 350005; 2. 福建医科大学基础医学院病理学系, 福州 350005)

【摘要】目的:探讨 2013 版 WHO 新分类梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤的临床病理特征。**方法:**结合文献对福建医科大学附属第一医院病理科 9 例梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤临床、组织学形态及免疫组化结果进行分析。**结果:**梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤单独或混合存在,梭形细胞区呈漩涡状排列,免疫组化 Desmin、MyoD1、Myogenin、CD56 强表达,SMA、CD34、S-100 弱表达;硬化区以玻璃样变的硬化基质为特点,可呈现小圆或梭形细胞形态,排列方式多样,核分裂数和 KI-67 阳性指数高于梭形细胞区。浅表部位梭形细胞横纹肌肉瘤预后最好,硬化性横纹肌肉瘤易复发或转移,核分裂计数及 KI-67 免疫组化对二者预后评估有帮助。**结论:**形态学梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤可混合存在,均表达横纹肌肉瘤特异性标记物,但硬化可能提示肿瘤侵袭性增强,预后不好。

【关键词】梭形细胞;硬化;横纹肌肉瘤;临床病理学;预后

【中图分类号】R738.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-07-19

Clinicopathologic study of spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma in nine cases

Zhang Zhenzhen¹, Zhang Sheng¹, Chen Linying¹, Wang Xingfu¹, Chen Shuqin²

(1. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University;

2. Pathological Institute, School of Basic Medical Sciences of Fujian Medical University)

【Abstract】Objective: To study the clinicopathologic characteristics of a new WHO subtype spindle cell/sclerosing type rhabdomyosarcoma. **Methods:** The clinicohistological and immunohistochemical features of 9 cases of spindle cell/sclerosing type rhabdomyosarcoma were studied and the literature was reviewed. **Results:** Spindle cell and sclerosing type rhabdomyosarcoma may exist independently or mix together. Spindle cell areas arranged in swirled pattern with strong expression of Desmin, MyoD1, Myogenin and CD56 and sometimes weak expression of CD34, S-100, SMA. Sclerosing type areas showed small round or spindle cells arranging in different patterns with prominent sclerosing matrix; nuclear fission count and KI-67 positive indexes of sclerosing type areas were higher than those of spindle cell areas. Superficial spindle cell rhabdomyosarcoma had favoured prognosis, while sclerosing type tended to relapse or metastasis; nuclear fission count and KI-67 indexes were helpful for prognosis. **Conclusion:** Spindle cell and sclerosing type rhabdomyosarcoma may exist together and express specific rhabdomyosarcoma markers; sclerosis may indicate aggressive behavior and worse prognosis.

【Key words】spindle cell; sclerosis; rhabdomyosarcoma; clinicopathology; prognosis

1992年德国和意大利肉瘤研究协会提出胚胎性横纹肌肉瘤的变异型梭形细胞亚型,多见于儿童及成人睾丸旁,预后好于胚胎性横纹肌肉瘤^[1]。随后 Mentzel 和 Katenkamp^[2]、Folpe^[3]先后报道 3 例和 4 例

发生于成人具有玻璃样变硬化基质和假血管瘤样生长方式的肿瘤,细胞较原始,排列方式多样,可见横纹肌母细胞分化,免疫组化 Myogenin 阳性率高于 MyoD1,但未能检测到 PAX3/FOXO1 和 PAX7/FOXO1 基因融合产物,提出硬化性横纹肌肉瘤的概念。此后又有报道梭形细胞横纹肌肉瘤与硬化性横纹肌肉瘤合并存在,梭形细胞横纹肌肉瘤复发后出现硬化性横纹肌肉瘤的区域^[4]。2013 版 WHO 软组织与骨肿瘤病理学和遗传学分册将梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤列为一个独立亚型,目前该亚型所报道的病例

作者介绍:张真真,Email: zzz333858@126.com,

研究方向:软组织肿瘤病理诊断。

基金项目: 国家青年科学基金资助项目(编号:81101893); 福建医科大学第一临床医学院青年骨干教师科研基金资助项目(编号:JGG-201306)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150620.1533.001.html>
(2014-10-30)

有限,其临床特征、遗传学改变及预后尚未完全明了^[9],对其形态学认识不足易引起误诊和漏诊。本文回顾性分析福建医科大学附属第一医院 2000 年至 2013 年手术存档的 9 例梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤,并结合文献,对其临床表现、形态学、诊断及鉴别诊断及预后转归特点进行总结。

1 对象和方法

1.1 病例来源

收集福建医科大学附属第一医院病理科 2000 年 1 月至 2013 年 12 月 9 例梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤库存 HE 切片及蜡块组织,含临床影像资料,除外其他横纹肌肉瘤合并梭形细胞或硬化区或继发性横纹肌肉瘤。

1.2 免疫组织化学标记

蜡块 4 μ m 连续切片作常规 H.E.染色并用 Envision 二步法进行免疫组织化学标记。所用一抗包括 MyoD1、Myogenin、Desmin、CD56、CD34、CD117、S-100、SMA、PHH3 (Phospho-histone H3)、KI-67、h-Caldesmon、E-cadherin、 β -catenin,以上试剂均购自中杉生物技术有限公司。二抗试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司,用 PBS 作为阴性对照,正常骨骼肌组织作为阳性对照。MyoD1、Myogenin、PHH3 和 KI-67 均为胞核着色,Desmin、CD56、CD34、CD117、S-100、SMA、h-Caldesmon 胞浆着色,E-cadherin、 β -catenin 胞膜和胞浆着色,阳性染色呈棕黄色或棕褐色,免疫组化评分按阳性细胞百分比:0~10%为(-),10%~30%为(1+),31%~60%为(2+),>60%为(3+)。

1.3 梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤形态学观察

形态学观察包括部位、肿瘤大小、组织学亚型、核分裂计数、KI-67 指数等。核分裂计数是选取细胞密度最高的区域计数,PHH3 是细胞有丝分裂过程中的磷酸化蛋白,用于辅助判断肿瘤细胞核分裂数量,阳性细胞是指 PHH3 着色多极核裂细胞。从发现第 1 个核分裂起连续计数 10 个高倍视野(400 $\times$,尼康 Eclipse80i),并取最高值;KI-67 阳性计数是选取每张切片中 KI-67 阳性标记最高的区域,连续计数 500 个

细胞。分别由 2 个病理医生计数,如核分裂计数差别>2 个或 KI-67 阳性指数>5 个百分点,重新计数或参考第 3 个病理医生计数结果。参照核分裂计数和 KI-67 指数将梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤分为高、中、低 3 个级别,核分裂计数<2 个/10 HPF 或 KI-67 阳性指数<10%归为低级别肿瘤,核分裂计数 2~10 个/10 HPF 或 KI-67 阳性指数 10%~30%归为中等级别肿瘤,核分裂计数>10 个/10 HPF 或 KI-67 阳性指数>30%归为高级别肿瘤,按最高级别定义^[9]。

1.4 随访

采用电话随访或福建省肿瘤登记中心查阅相关资料,随访时间从确诊之日起至 2013 年 12 月底。

2 结果

2.1 临床资料

9 例患者年龄从 1 岁至 61 岁不等;男性 7 例,女性 2 例;睾丸旁 2 例,肢体 1 例,腹膜后 1 例,头颈部 2 例,泌尿生殖道 2 例,肛周 1 例;腹膜后伴淋巴结转移及咽喉部肿物手术不能完全切除者术后接受放疗和化疗,肛周肿物术后未进行辅助治疗,其余患者根据 IRS 分期选择相应的化疗方案。按核分裂计数及 KI-67 指数对梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤进行分级,高级别 3 例,中等级别 4 例,低级别 2 例。根据国际横纹肌肉瘤协会(Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRSG)系统分期,IRS-I 5 个,IRS-II 2 个,IRS-III 1 个,IRS-IV 1 个。根据软组织肉瘤 TNM 系统分期,TNM-I 2 个,TNM-II 3 个,TNM-III 3 个,TNM-IV 1 个。9 例均有随访结果,其中完整切除睾丸旁或浅表肿物预后最好,头颈部和腹膜后肿瘤常因切除不完全或淋巴结转移易复发或远处转移(表 1)。

2.2 梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤病理特征

肉眼 7 例根治标本,肿瘤最大 10.2 cm,最小 3.5 cm,切面呈灰白色,质韧,局灶伴坏死囊性变。镜下,梭形细胞横纹肌肉瘤表现为编织状或漩涡状排列的梭形细胞增生,其中 1 例伴有硬化,1 例可见散在的不成熟的横纹肌母细胞,无坏死。肿瘤细胞胞浆嗜伊红色,核居中,两端钝圆,核仁小或不明显。硬化性横纹肌肉瘤肿瘤内含有大量嗜伊红色玻璃样变的

表 1 9 例梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤临床特征

Tab.1 Clinical features of spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma in 9 cases

编号	年龄 (岁)	部位	最大径 (cm)	组织学亚型	核分裂/10 HPF	KI-67/%	肿瘤 级别	TNM 分期	IRSG 分期 ^b	随访
1	61	左肩部	10.2	梭形细胞型	6	20	中	II B	I b	26个月复发二次手术存活
2	2	腹膜后	4.3	梭形细胞型	5	30	中	III	II b	12个月淋巴结转移死亡
3	49	鼻腔	4.1	硬化性	12	60	高	IV	IV	12个月脑转移死亡
4	1	阴道	5.2	梭形细胞型	4	20	中	II A	III	31个月复发二次手术存活
5	41	右小腿	5.5	硬化性	8	40	高	III	I b	15个月复发伴骨髓转移
6	56	睾丸旁	6.3	梭形细胞/硬化性 ^a	5/5	30/60	高	III	I b	17个月复发二次手术存活
7	20	睾丸旁	3.5	梭形细胞型	<2	10	低	I A	I a	53个月无瘤生存
8	4	咽喉	3.5	梭形细胞型	4	30	中	II A	II b	24个月复发二次手术死亡
9	5	肛周	4.5	梭形细胞型	<2	10	低	I A	I a	60个月无瘤生存

注:a:KI-67 和核分裂分别计数;b:IRSG 指国际横纹肌肉瘤研究小组

基质,类似骨样组织,瘤细胞小至中等大,呈圆或卵圆形,核浆比高,核染色质细腻,核仁不明显,排列成条索状,腺泡状或假血管瘤样,2 例硬化性横纹肌肉瘤核分裂计数均高于梭形细胞横纹肌肉瘤,同一病例硬化区核分裂计数高于梭形细胞区(图 1)。

2.3 免疫组织化学染色特点

9 例横纹肌肉瘤 Desmin、MyoD1 和 Myogenin 均呈中-强

阳性表达,5 例肿瘤梭形细胞区强表达 CD56,5 例局灶弱表达 SMA,1 例局灶弱表达 CD34 和 S-100。梭形细胞横纹肌肉瘤 KI-67 阳性指数 5%~30%不等,而硬化性横纹肌肉瘤 KI-67 阳性指数 40%~60%不等,同一病例硬化性横纹肌肉瘤 KI-67 指数高于梭形细胞区(60% vs. 30%),h-Caldesmon、CD117、黏附分子 E-cad 和 β -catenin 在梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤中均不表达(表 2)。

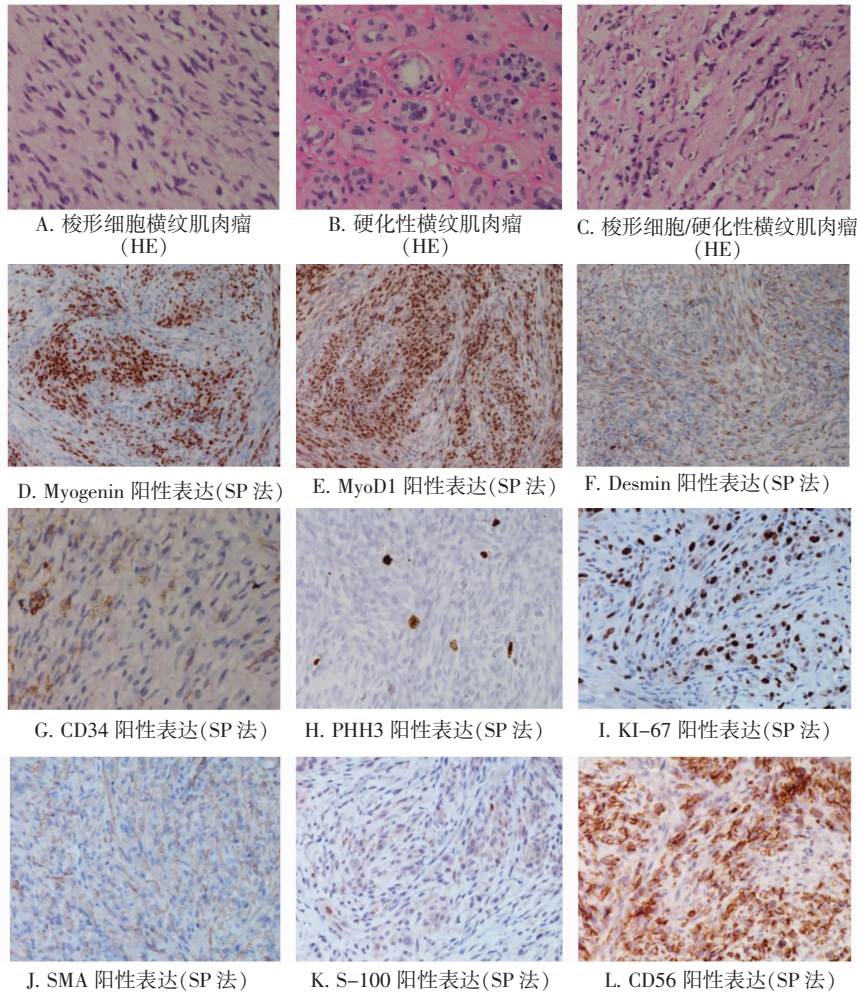


图 1 梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤 HE 及免疫组化染色结果 (400 ×)

Fig.1 Histological and immunohistochemical staining of spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma (400 ×)

表 2 9 例梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤免疫组化染色结果

Tab.2 Immunohistochemical staining of spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma in 9 cases

编号	组织学亚型	Des	MyoD	Myoge	SMA	CD34	CD56	E-cad	β -cat	CD117	h-cal
1	梭形细胞型	3+	3+	3+	1+	-	2+	-	-	-	-
2	梭形细胞型	3+	2+	2+	1+	-	3+	-	-	-	-
3	硬化性	3+	3+	2+	-	-	-	-	-	-	-
4	梭形细胞型	3+	2+	2+	1+	-	2+	-	-	-	-
5	硬化性	3+	3+	2+	-	-	-	-	-	-	-
6	梭形细胞/硬化性	3+	3+	3+	-	-	-	-	-	-	-
7	梭形细胞型	3+	2+	3+	1+	1+	2+	-	-	-	-
8	梭形细胞型	2+	2+	3+	-	-	1+	-	-	-	-
9	梭形细胞型	3+	3+	3+	1+	-	2+	-	-	-	-

注:“-”表示阴性

3 讨论

2013 版 WHO 骨关节软组织肿瘤病理学和遗传学分册将梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤作为一个独立亚型,认为二者可混合存在,形态学具有特征性,成人多见,细胞遗传学检测无法明确归入已有的横纹肌肉瘤亚型,但梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤归为一个亚型的临床及预后意义存在争议。

文献报道梭形细胞横纹肌肉瘤是一组异质性疾病:首先,形态学上该亚型可与胚胎性横纹肌肉瘤、腺泡型横纹肌肉瘤合并存在,而不仅是硬化性横纹肌肉瘤^[6]。本组病例 1 例合并硬化性横纹肌肉瘤,科内观察还发现 2 例合并胚胎型横纹肌肉瘤,提示横纹肌母细胞可能向不同形态的横纹肌细胞分化而形成不同谱系;其次,梭形细胞横纹肌肉瘤免疫组化染色不仅表达横纹肌标记物,还可能出现异常表达,如 CK、S100、NF、CD20、CD34 和 CD117 等,特别是化疗后梭形细胞横纹肌肉瘤重现肿瘤干细胞特征,具有多种分化潜能^[7]。本组病例 Desmin、MyoD1 和 Myogenin 均出现强表达,5 例 CD56 局灶强阳性,5 例局灶 SMA 弱表达,1 例局灶 CD34、S-100 弱阳性表达,易被误诊为其他梭形细胞肿瘤。最后,从细胞遗传学分析来看,梭形细胞横纹肌肉瘤特征性染色体或基因序列改变并不确定,检测结果具有多样性。Szuhai 等^[8]通过二代测序结合 DNA Sanger 测序法发现 17 例成人梭形细胞横纹肌肉瘤有 7 例(41%)存在 MyoD1 基因突变,这是迄今为止发现的发生率最高的细胞遗传学改变,提示 MyoD1 在梭形细胞横纹肌肉瘤发生上具有重要意义,推测在 DNA 结合的保守区,基因突变(p.L122R)常导致转录激活和 MYC 样功能。还有报道在儿童或婴幼儿梭形细胞横纹肌肉瘤出现(p12;q11.2)染色体易位^[9]和 8q13(NCOA2)基因重排^[10]。

本研究 3 例硬化性横纹肌肉瘤均为成人患者,分别位于睾丸旁、肢体及鼻腔。从形态学看,硬化性横纹肌肉瘤不仅可与梭形细胞横纹肌肉瘤合并存在,也具有腺泡状横纹肌肉瘤特征。硬化性横纹肌肉瘤在 2013 版《WHO 骨和软组织肿瘤病理学和遗传学分册》中独立分类,主要是基于以下 2 点:一是形态学上硬化性横纹肌肉瘤表现为硬化性基质中

出现不同的细胞形态及排列方式^[6]。二是临床上硬化性横纹肌肉瘤多发生于成年人,易复发和转移,预后不好^[11]。本研究 3 例成人硬化性横纹肌肉瘤,1 例位于鼻腔,诊断时已出现脑转移,1 例位于肢体术后化疗后骨髓转移,1 例睾丸旁肿瘤术后复发,均提示硬化性横纹肌肉瘤侵袭性强,预后不好。肿瘤硬化可能是侵袭性增强的表现,在弥漫硬化性甲状腺乳头状癌中,有学者认为硬化导致肿瘤细胞黏附性降低,侵袭转移能力增强,推测与 E-cad 基因突变及启动子甲基化,黏附分子低表达有关^[12]。本研究免疫组化未能检测到 E-cad 和 β -cat 在硬化性横纹肌肉瘤的表达。目前硬化性横纹肌肉瘤与其他横纹肌肉瘤亚型的关系不明确,与梭形细胞横纹肌肉瘤归为一类缺乏明确的临床意义及细胞遗传学检测证据。

横纹肌肉瘤主要的预后因素包括肿瘤位置,是否完整切除,肿瘤大小,组织学亚型。从 7 例根治手术患者的随访结果来看,肛周及睾丸旁总体预后好于头颈部及腹膜后等部位,前者位置表浅,易早期发现,肿瘤体积小,手术完整切除效果好;后者解剖结构复杂,手术残留或淋巴结转移是复发的主要原因。Rekhi 等^[13]总结 21 例成人梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤组织学、免疫组化及细胞遗传学特征,15 例患者随访 2~36 个月,6 例复发,9 例转移,提示梭形细胞或硬化性横纹肌肉瘤,常表现出侵袭性生物学行为,需要长期随访。目前 IRS 分期或 TNM 分期均未明确梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤这一组织学亚型的预后意义。本研究参照核分裂计数, KI-67 指数将梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤分为高、中、低 3 个级别。从表 2 的结果来看,核分裂计数越多, KI-67 指数越高,肿瘤体积越大, TNM 分期级别越高,提示核分裂计数和 KI-67 指数可能成为梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤重要的预后指标。3 例硬化性横纹肌肉瘤核分裂计数和 KI-67 指数均高于其他 6 例梭形细胞横纹肌肉瘤,提示硬化性横纹肌肉瘤具有高增殖潜能,预后欠佳。

综上所述,梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤可混合存在,均强表达横纹肌肉瘤特征性标记物,但相比梭形细胞横纹肌肉瘤,硬化性横纹肌肉瘤侵袭力强,预后不好,二者共同归为一类的临床意义尚不明确,缺乏充分的证据,需大样本的病例进一步验证。