

腹膜后伴有异源性分化的去分化脂肪肉瘤 病例分析及文献复习

谢凯圣, 张 斌, 郑绍光, 韦永焦, 黄 羽, 傅 欣

作者单位: 545006 柳州, 广西科技大学第二附属医院病理科

作者简介: 谢凯圣(1977-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 软组织肿瘤的病理诊断。E-mail: xks7744@qq.com

【摘要】 目的 探讨腹膜后伴有异源性横纹肌肉瘤和神经内分泌分化的去分化脂肪肉瘤分子遗传学特征、临床病理特点、诊断和鉴别诊断。**方法** 回顾性分析 1 例伴有异源性横纹肌肉瘤和神经内分泌分化的去分化脂肪肉瘤临床病理过程、免疫组织化学、组织形态学特点、诊断, 并结合文献复习。**结果** 光镜下肿瘤由两种不同分化成分和形态结构组成, 分化成分为分化良好的脂肪瘤样脂肪肉瘤及炎症性、黄色肉芽肿性成分; 去分化成分为高度恶性的多形性未分化肉瘤及低度恶性的侵袭性纤维瘤病和黏液纤维肉瘤样成分。去分化成分中可见异源性横纹肌肉瘤及神经内分泌分化。免疫组化: Viment(+); CD68(+); CDK4(+); FLI-1(+); MyOD1(+); Myogenin(+); NSE(+); CD56(+); CgA(+/-); Syn(+/-); Bcl-2(+); S-100(+/-); CD99(+/-); Desim(+); CD34(-); LCA(-); MDM2(-); CK-AE1/AE3(-); Ki-67 阳性增殖指数 > 60%。**结论** 发生在腹膜后的巨大肿瘤, 在同一肿瘤内存在两种不同分化成分和形态结构, 并伴有异源性成分分化, 其复杂性、多形性常造成诊断困难。因此, 掌握临床病理及免疫组化特点对该病的诊断和鉴别诊断具有重要意义。

【关键词】 去分化; 脂肪肉瘤; 组织病理; 免疫组织化学

【中图分类号】 R 735.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2013)11-1065-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.11.12

Retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma with heterogeneous differentiation; a case report and review of literature XIE Kai-sheng, ZHANG Bin, ZHENG Shao-guang, et al. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Science and Technology University, Liuzhou 545006, China

【Abstract】 Objective To explore the character of molecular genetics, clinicopathologic features, diagnosis and differential diagnosis of retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma with heterogeneous rhabdomyosarcoma and neuroendocrine differentiation. **Methods** A retrospective analysis was performed on clinicopathologic process, immunohistochemistry, histopathology diagnosis and differential diagnosis in a case of dedifferentiated liposarcoma with heterogeneous rhabdomyosarcoma and neuroendocrine differentiation and related literature were reviewed. **Results** There were two elements in the tumor. The differentiated elements included well-differentiated Lipoma-like liposarcoma and inflammation-xanthogranuloma; dedifferentiated element included high-grade malignant pleomorphism undifferentiated sarcoma and low-grade malignant aggressive fibromatosis and myxofibrosarcoma. The dedifferentiation components included heterogeneous rhabdomyosarcoma and neuroendocrine differentiation. Immunohistochemistry assay showed positive included: Viment, CD68, CDK4, FLI-1, MyOD1, Myogenin, NSE, CD56, Bcl-2, Desim, negative included CD34, LCA, MDM2, CK-AE1/AE3. Suspectde positive included CgA, Syn, S-100, CD99. Ki-67(+) > 60%. **Conclusion** The retroperitoneal enormous tumor has two distinct differentiations and morphologic components with heterogeneous components differentiations. The complexity and polymorphism often make diacrisis difficult. It is important to master histopathology and immunohistochemistry in diagnosis and differential diagnosis of this tumor.

【Key words】 Dedifferentiated; Liposarcoma; Histopathology; Immunohistochemistry

去分化脂肪肉瘤 (dedifferentiated liposarcoma, DDLS) 是一种含有两种不同分化成分和形态结构的脂肪肉瘤。去分化成分为非脂肪性梭形细胞肉瘤, 多呈多形性未分化肉瘤 (恶性纤维组织细胞瘤、纤维肉瘤), 部分 DDLS 病例还可经异向分化形成多种其他异源性成分^[1], 包括横纹肌肉瘤样、平滑肌肉瘤样、骨-软骨肉瘤样、血管肉瘤样区域, 罕见者还可出现伴有“神经样或脑膜上皮样”漩涡及化生性骨形成的 DDLS, 少数 DDLS 可见突出的炎性成分。因此, DDLS 在形态学和生物学上与多种不同的肿瘤有相似之处, 常造成病理诊断的困难^[2]。现报道 1 例, 并作文献复习。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者男性, 40 岁, 因腹部不适 33 d 于 2010-08-17 非急诊步入院。B 超及 CT 检查发现后腹腔有新生物而行腹膜后肿物切除术。术中快速冰冻切片初步诊断为炎性病变, 术后常规石蜡切片诊断为炎性假瘤。该切片经多家三甲医院会诊, 均诊断为炎性病变。2010-12-29 因发现后腹膜巨大肿块再次入院, 再次复查原病理切片, 并进行深切片后重新行 HE 及免疫组化染色, 更改诊断为 (后腹膜) 黄色瘤/炎症性恶性纤维组织细胞瘤, 建议再次手术治疗。患者及家属不同意手术而转到上级医院进行消融术, 术后病情未见明显好转。出院后乏力、纳差、腹部不适, 腹膜后肿块未消退, 于 2011-02 到柳州市中医院行第二次手术。术后病理诊断为恶性纤维组织细胞瘤。2011-04 再次到我院复查, 发现腹膜后腹腔两处巨大肿物再次住院, 给以免疫增强治疗

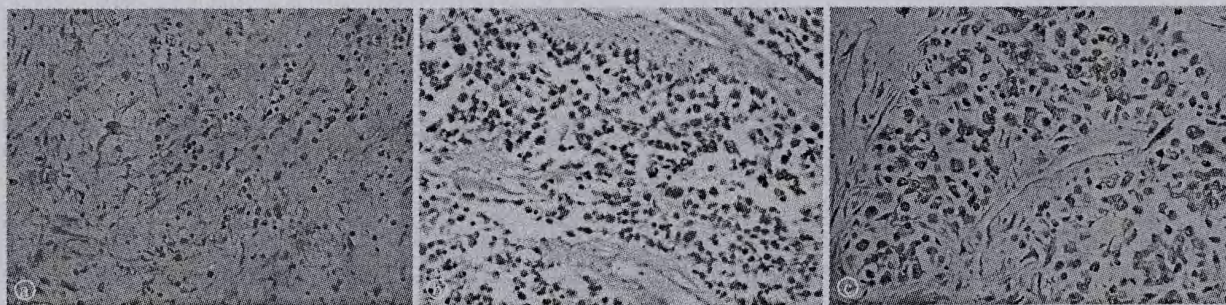
并动态观察肿物变化。因肿物进行性增大而于 2011-07-14 行第三次肿物姑息切除术。术后病理诊断为 (腹膜后) 去分化脂肪肉瘤伴异源性横纹肌肉瘤和神经内分泌分化, 术后病情逐渐加重, 因血小板减少, 上消化道出血, 弥漫性血管内凝血, 导致多器官功能衰竭而于 2011-09-30 死亡。

1.2 方法 标本经中性甲醛固定, 常规脱水、石蜡包埋, 4 μm 切片, HE 染色。光镜观察。免疫组化采用 SP 法, 高温高压抗原修复, DAB 显色。已知阳性组织作为阳性对照, PBS 代替一抗作阴性对照。所用一抗: Vimentin (v9); CD68 (kp1); CDK4 (c-22); FLI-1; MyOD1 (5.8A); Myogenin (F5D); NSE (E27); CD56 (123c3); CgA (EP38); Syn (sp11); Bcl-2 (c-2); S-100 (4c4.9); CD99 (o13); Desmin (zc18); CD34 (QBEnd/10); LCA (RP2); MDM2 (smp14); CK-pan (AE1/AE3); Ki-67 (7B11) 及试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术开发公司。

2 结果

2.1 巨检所见 17 cm $\times$ 11 cm $\times$ 6 cm 多结节肿物一个, 切面实性, 淡黄色和黄褐色, 质较韧, 有包膜, 可见坏死区域。

2.2 镜检所见 肿瘤由两种不同分化成分和形态结构组成。分化成分为分化良好的脂肪瘤样脂肪肉瘤及炎症性、黄色肉芽肿性成分, 去分化成分为高度恶性的多形性未分化肉瘤及低度恶性侵袭性纤维瘤病样和黏液纤维肉瘤样成分。两者有移行现象, 去分化成分中可见异源性横纹肌肉瘤及神经内分泌分化。见图 1。



①分化成分为分化良好的脂肪瘤样脂肪肉瘤及炎症性、黄色肉芽肿性成分图像

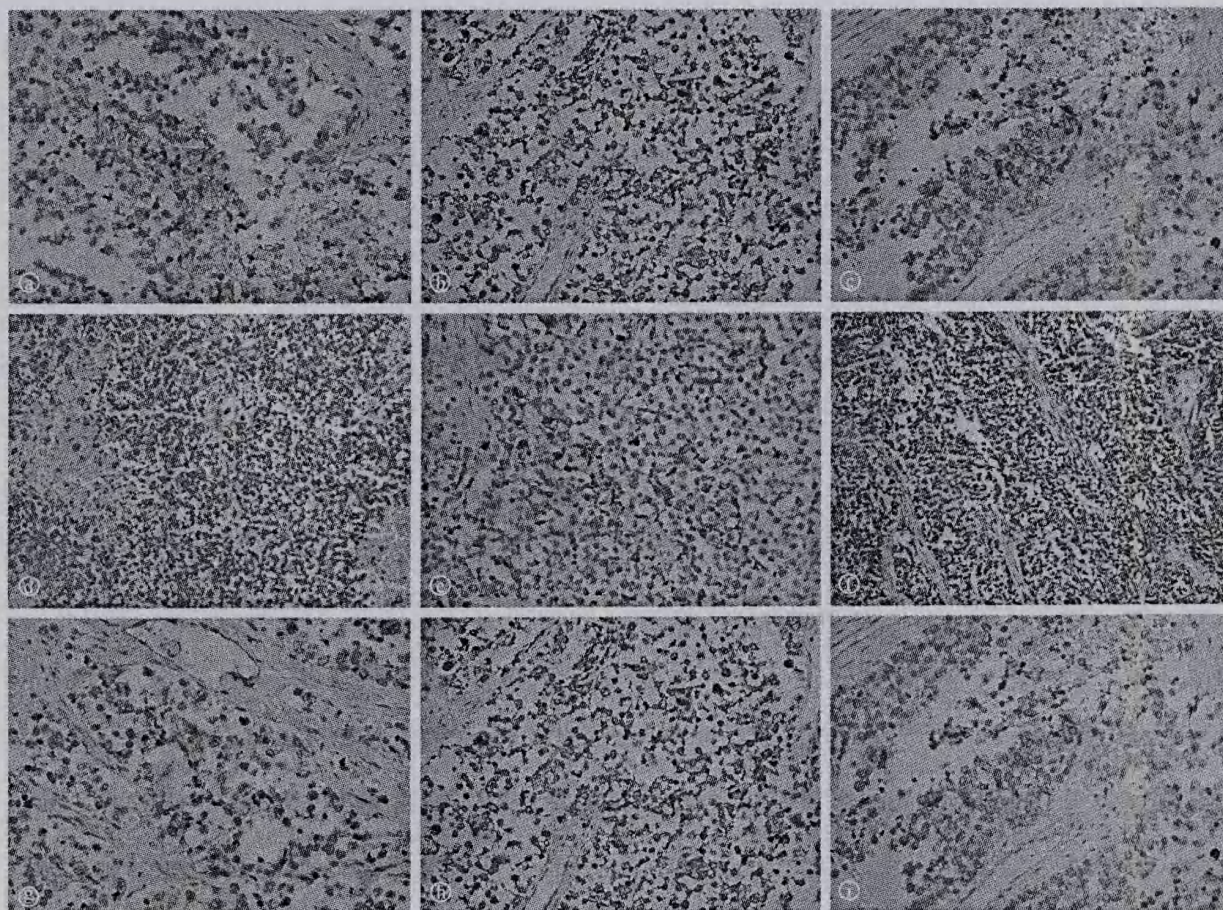
②去分化成分为高度恶性的多形性未分化肉瘤成分图像

③去分化成分中可见异源性横纹肌肉瘤成分图像

图 1 去分化脂肪肉瘤组织病理图像 (均为苏木素-伊红染色, 中倍放大)

2.3 免疫组化结果 Vimentin (+); CD68 (+); CDK4 (+); FLI-1 (+); MyOD1 (+); Myogenin (+); NSE (+); CD56 (+); Desmin (+); CgA (+/-);

Syn (+/-); Bcl-2 (+); S-100 (+/-); CD99 (+/-); CD34 (-); LCA (-); MDM2 (-); CK-AE1/AE3 (-); Ki-67 阳性指数 > 60%。见图 2。



①Viment(+); ②CD68(+); ③CDK4(+); ④FLI-1(+); ⑤MyoD1(+); ⑥Myogenin(+); ⑦NSE(+); ⑧CD56(+); ⑨Desmin(+)

图2 去分化脂肪肉瘤的免疫组化图像(En Vision法,中倍放大)

2.4 病理诊断结果 (腹膜后)去分化脂肪肉瘤伴异源性横纹肌肉瘤和神经内分泌分化。

3 讨论

3.1 DDLS 概况 1979 年 Evana 首次提出 DDLS 的名称,其概念指 ALT/WDLS 移行为富于细胞的非脂肪源性(non-lipogenic)梭形细胞或多形性肉瘤的混合性肿瘤^[3]。DDLS 高分化与去分化区域瘤组织之间互相移行。多数去分化成分是高级别的非脂肪性肉瘤,低级别的非脂肪源性成分约占 10%^[4]。低级别去分化可能是高级别去分化的前体病变(precursor lesion)^[5],大多数原发瘤随着病程的延长而发生去分化。肿瘤好发于 50~60 岁的老年人,男性多见,75% 发生在盆腔腹膜后,其次在腹股沟、精索旁,15% 位于肢体、躯干,多位于深部软组织。10% 左右见于复发性肿瘤,并多次复发之后,几乎所有腹膜后 DDLS 均有局部复发。在发生转移之前,大多数病人死于肿瘤的局部影响^[6]。

3.2 DDLS 的细胞和分子遗传学特征 DDLS 基因

组异常表现在环状或巨大标记染色体,系 12q13-15-q21 区扩增所致,并伴有其他区域共同扩增。除了 MDM2 和 CDK4 扩增/过表达外,DDLS 也有 6q23 或 1p32 区的共同扩增,分别涉及 ASK1 (MAP3K5) 或 Jun 基因,与脂肪源性分化丧失和侵袭性增加有关,提示 DDLS 是未分化肉瘤^[2]。缺乏脂肪细胞分化与某些靶基因的二次扩增有关。最近,de Vreeze 等^[7]采用免疫组化和分子生物学技术,对诊断为黏液样/圆细胞脂肪肉瘤的腹膜后原发性脂肪肉瘤进行研究,发现 80% 的病例 MDM2 和 CDK4 表达阳性,所有病例均有 12q13-15 区扩增,因此认为腹膜后原发性黏液样/圆细胞脂肪肉瘤显然应被认作形态学特征酷似黏液样/圆细胞脂肪肉瘤的高分化 DDLS。

3.3 DDLS 的病理组织学特征 肉眼观:DDLS 呈大的多结节性黄色肿块(WDLS 成分),实性区域呈肉色或黄褐色,是非脂肪源性(去分化)区域,质较韧。组织学特征:同一肿瘤内存在两种不同分化成分和形态结构。分化成分多为分化良好的脂肪肉瘤

成分;去分化成分可呈高级别多形性肉瘤,类似车辐状、多形性恶性纤维组织细胞瘤(MFH)或纤维肉瘤,或为低级别肿瘤,类似分化好的纤维肉瘤、纤维瘤病或低度恶性黏液纤维肉瘤。低级别和高级别区域可在同一肿瘤内并存^[3,4,8]。免疫组化:Viment(+);CD68(+);Desmin 部分(+);CD34 部分(+);NF 部分(+);SMA 部分(+);P53 部分(+);MDM2 部分(+);CDK4 部分(+);CD117(-);高分化成分S-100(+)。此外,部分DDLS病例还可经异向分化形成其他异源性成分,包括横纹肌肉瘤样、平滑肌肉瘤样、骨-软骨肉瘤样及血管肉瘤样区域,罕见者还可出现伴有“神经内分泌样”、“脑膜上皮样”漩涡及化生性骨形成的DDLS。最常见的是横纹肌肉瘤分化,但必须确定有两种形态学特征,并应使用特异性肌源性标记证实。

3.4 诊断与鉴别诊断 DDLS的病理诊断需在同一肿瘤内见有两种成分,即WDLS和富于细胞的非脂肪性肉瘤成分。去分化成分中以MFH最常见,但也可见其他肉瘤成分,尤其是在去分化区域可见一些酷似癌、黑色素瘤、脑膜瘤、淋巴瘤、血管肉瘤等罕见的组织学图像。这对DDLS的病理诊断提出了挑战^[9]。八九十年代,MFH曾是腹膜后最常诊断的肉瘤,有相当大比例的多形性肉瘤被归类为MFH。现今,随着免疫组化和分子生物技术的广泛应用,MFH不再被认为是一种独立的临床病理类型。现已公认,腹膜后大多数MFH样肉瘤和多形性肉瘤,实际上是DDLS。据报道,MFH与WDLS和腹膜后的DDLS具有相同的遗传学特点,MFH仅代表各种肉瘤演进过程中的一个特殊阶段,可能仅与其他软组织肉瘤有共同的形态学图像^[10]。故鉴别诊断必须考虑到所有其他高级别多形性肉瘤以及与MFH图像类似的肿瘤,如分化差的转移性癌、黑色素瘤、淋巴瘤等。DDLS的去分化区域在镜下与MFH相同,当取材时缺乏或遗漏了WDLS区域时,靠形态学和免疫组化鉴别几乎是不可能的^[2]。在DDLS中MDM2和CDK4的扩增水平显著高于其他肉瘤。少数DDLS还可见突出的炎性成分,包括不等量嗜中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和良性黄色瘤细胞,极易误诊为腹膜后MFH样肉瘤和所谓的黄色瘤/炎症性恶性纤维组织细胞瘤,实际上代表了DDLS的去分化区域,提示对腹膜后分化差的肉瘤需作广泛取材(包括间隔1cm的连续切面),约80%的DDLS含有>20%的去分化灶,应该说这些病灶在镜下不难识别,但取材病理

医师未重视检查富于细胞性肿瘤周围的脂肪区,就会忽略小的去分化灶。由于去分化成分的组织学图像可类似于癌、黑色素瘤、淋巴瘤、脑膜瘤、血管肉瘤等,如果看不见WDLS成分,这些图像就会产生误导作用。因此,及时充分取材是必要的,所取标本应包括肿瘤的脂肪和非脂肪区域。注意选取腹膜后实体瘤周围的脂肪组织,寻找WDLS成分,并采用免疫组化检测MDM2和CDK4的表达情况,以避免DDLS的误诊。本例腹膜后DDLS病例,复发3次,第一次诊断为炎性病变,其后经多取材后诊断为黄色瘤/炎症性恶性纤维组织瘤。第三次复发后多取材发现肿瘤分化良好WDLS成分及去分化的非脂肪性多形未分化肉瘤两种成分及异源性成分。经免疫组化标记有关抗体,最终诊断为腹膜后去分化脂肪肉瘤伴异源性横纹肌肉瘤及神经内分泌分化。

致谢 本病例得到江苏省人民医院范钦和教授及上海市肿瘤医院朱雄增和王坚教授的会诊,特此致谢!

参考文献

- 1 王 坚,朱雄增.软组织肿瘤病理学[M].北京:人民卫生出版社,2008:224-226.
- 2 张兆祥,韩 林.去分化脂肪肉瘤的病理学研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2010,26(1):97-99.
- 3 Hameed M. Pathology and genetics of adipocytic tumors[J]. Cytogenet Genome Res,2007,118(2-4):138-147.
- 4 Guillou L. Pleomorphic sarcomas: subclassification, myogenic differentiation and prognosis[J]. Diagn Histopathol,2008,14(11):527-537.
- 5 Fukunaga M. Histologically low-grade dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum [J]. Patkol Int, 2001,51(5):392-395.
- 6 Hasegawa T, Seki K, Hasegawa F, et al. Dedifferentiated liposarcoma of retroperitoneum and mesentery: varied growth patterns and histological grades—a clinicopathologic study of 32 cases [J]. Hum Pathol, 2000,31(6):717-727.
- 7 de Vreeze RS, de Jong D, Tienen IH, et al. Primary retroperitoneal myxoid/round cell liposarcoma is a nonexisting disease: an immunohistochemical and molecular biological analysis [J]. Mod Pathol, 2009,22(2):223-231.
- 8 Dalal KM, Antonescu CR, Singer S. Diagnosis and management of lipomatous tumors[J]. J Surg Oncol,2008,97(4):298-313.
- 9 Liu D, Quinonez G, Latosinsky S. Dedifferentiated liposarcoma with a paraganglioma-like histologic pattern: a case report and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med,2004,128(7):788-791.
- 10 Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Somerhausen Nde S, et al. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas[J]. Cancer,2006,106(12):2725-2733.

[收稿日期 2013-06-09][本文编辑 杨光 和 韦所芬]