

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.014

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.014>

罕见部位脂肪肉瘤的诊断及文献复习

周冬梅, 陈丽芳, 张红, 朱伟峰, 何银珠, 许春伟

(福建省肿瘤医院, 福建省医科大学附属肿瘤医院病理科, 福建省肿瘤医学转化重点实验室, 福州 350014)

[摘要] 目的: 分析6例罕见部位脂肪肉瘤的临床病理特征以提高诊断认识。方法: 常规HE染色分析肿瘤形态, 免疫组织化学方法分析肿瘤细胞分化方向。结果: 6例均可见多少不等脂肪母细胞及不同分化程度的脂肪细胞, 部分黏液变或纤维硬化。免疫组织化学周期依赖性蛋白激酶4(cyclin-dependent kinases, CDK4), MDM2及S-100阳性。结论: 罕见部位的脂肪肉瘤结合病史、形态及组织化学等并不难诊断, 关键在于不要受常规诊断思路局限, 才能避免误诊。

[关键词] 脂肪肉瘤; 罕见; 病理; 诊断

Diagnosis of liposarcoma in rare part and literature review

ZHOU Dongmei, CHEN Lifang, ZHANG Hong, ZHU Weifeng, HE Yinzhu, XU Chunwei

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Fujian Province), Department of Pathology, Fujian Cancer Hospital, Affiliated to Fujian Medical University Fuzhou, Fujian 350014, China)

Abstract **Objective:** To improve diagnosis by the analysis of the clinicopathologic characteristics of 6 liposarcoma cases. **Methods:** The morphology of tumor was analyzed by routine HE staining, and the differentiation of tumor cells was analyzed by immunohistochemical method. **Results:** We saw some lipoblasts and differential lipocytes in the 6 cases, some of which showed mucoid degeneration and fibrosis. Cyclin-dependent kinases (CDK4), MDM2 and S-100 were positive in tumor cells. **Conclusion:** It is not difficult to diagnosis liposarcoma in rare site, combined with history, morphology and histochemistry, etc. It is crucial that we should not be limited by conventional diagnostic thinking and then misdiagnosis can be avoided.

Keywords liposarcoma; rare; pathology; diagnosis

脂肪肉瘤是一种脂肪源性的软组织肉瘤, 其发病高峰在50~70岁, 是成人最常见的软组织肉瘤之一, 婴幼儿和儿童罕见。脂肪肉瘤好发于下肢深部软组织和腹膜后, 其次为腹股沟、精索、辜

丸旁、纵膈等, 少数发生于头颈部、外阴、皮下等处, 很少发生于手足^[1]。如具有典型部位、形态及好发年龄等不难诊断, 但在某些罕见部位仍易疏忽而误诊。本文报道6例罕见部位脂肪肉瘤并结

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-02

通信作者 (Corresponding author): 周冬梅, Email: fjzdm.2004@126.com

基金项目 (Foundation item): 福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目 (2015-ZQN-JC-8); 国家临床重点专科建设项目 (2013)。This work was supported by the Health System Talent Training Project for Young and Middle-aged in Fujian Province (2015-ZQN-JC-8); National Clinical Key Specialty Construction Program (2013), China.

合文献对其临床病理特征进行分析。

1 资料与方法

1.1 病例和标本

收集福建肿瘤医院病理科2007年1月至2017年1月确诊的脂肪肉瘤6例, 所有标本均经10%中性甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋、切片后做HE和免疫组织化学染色。本研究经福建省肿瘤医院医学伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。

1.2 免疫组织化学试剂

所用抗体包括Vimentin (V9), S-100 (16/f5), MDM2 (SPM14), CK (CAM5.2), Desmin (D33), CD34 (QBEnd/10), SMA (1A4)均购自福州迈新生物技术开发有限公司, 周期依赖性蛋白激酶4(cyclin-dependent kinases, CDK4) (EP180)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 免疫组织化学染色

石蜡切片经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化后, 置于枸橼酸钠修复液(0.01 mol/L, pH 6.0)中, 高压锅加热进行抗原修复。加入3%(体积分数)过氧化氢溶液10 min以消除内源性过氧化物酶活性。切片滴加即用型一抗, 4 ℃冰箱过夜。加通用二抗 (PV9000 Immuno-Bridge, 美国GBI公司), 37 ℃水浴30 min。用新鲜配制的二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色。以PBS代替一抗作为阴性对照, 以几种抗体蛋白表达阳性的组织作为阳性对照。

1.4 结果判定

阳性表达物质为棕色, Vimentin, CK,

Desmin, CD34和SMA的阳性表达部位为细胞质, S-100和MDM2的阳性表达部位为细胞核及胞浆, CDK4的阳性表达部位为细胞核。

2 结果

2.1 临床特点

男4例, 女2例; 年龄32~63(中位49)岁; 咽后1例, 阴囊1例, 肺部1例, 肘部2例, 颌下腺1例。高分化脂肪肉瘤4例, 去分化脂肪肉瘤1例, 混合性脂肪肉瘤1例(表1)。

2.2 大体观察

肿物大小从0.8 cm × 0.5 cm × 0.3 cm至10.0 cm × 8.5 cm × 3.0 cm不等, 切面灰黄或灰白, 质软或质中, 油腻感。

2.3 镜下观察

所有肿瘤均呈浸润性生长, 侵犯周围组织。高分化脂肪肉瘤可见大小不等脂肪样细胞, 伴纤维胶原组织增生, 部分区域硬化明显, 间质散在数量不等核深染及多核细胞, 可见少量多空泡脂肪母细胞。黏液性脂肪肉瘤背景广泛黏液变伴炎症细胞浸润, 可见丰富的纤细分支状毛细血管, 部分区域可见微囊性淋巴管瘤样及肺水肿样结构。混合性脂肪肉瘤可见分化良好的脂肪肉瘤合并黏液性脂肪肉瘤成分(图1)。

2.4 免疫组织化学

6例病理标本行免疫组织化学标记示肿瘤细胞均Vimentin强阳性, CK, Desmin, CD34均为阴性, 而S-100, CDK4, MDM2依分化程度不同而呈现不同程度的阳性(图1)。

表1 6例脂肪肉瘤的临床资料

Table 1 Clinical data of 6 cases of liposarcoma

病例	性别	年龄/岁	部位	病理诊断	复发/次
1	女	63	右颌下腺	混合性脂肪肉瘤	0
2	男	59	咽后	高分化脂肪肉瘤	1
3	男	39	左肘部	去分化脂肪肉瘤	2
4	男	58	阴囊	高分化脂肪肉瘤	1
5	男	32	右肺	高分化脂肪肉瘤	0
6	女	44	左肘	高分化脂肪肉瘤	2

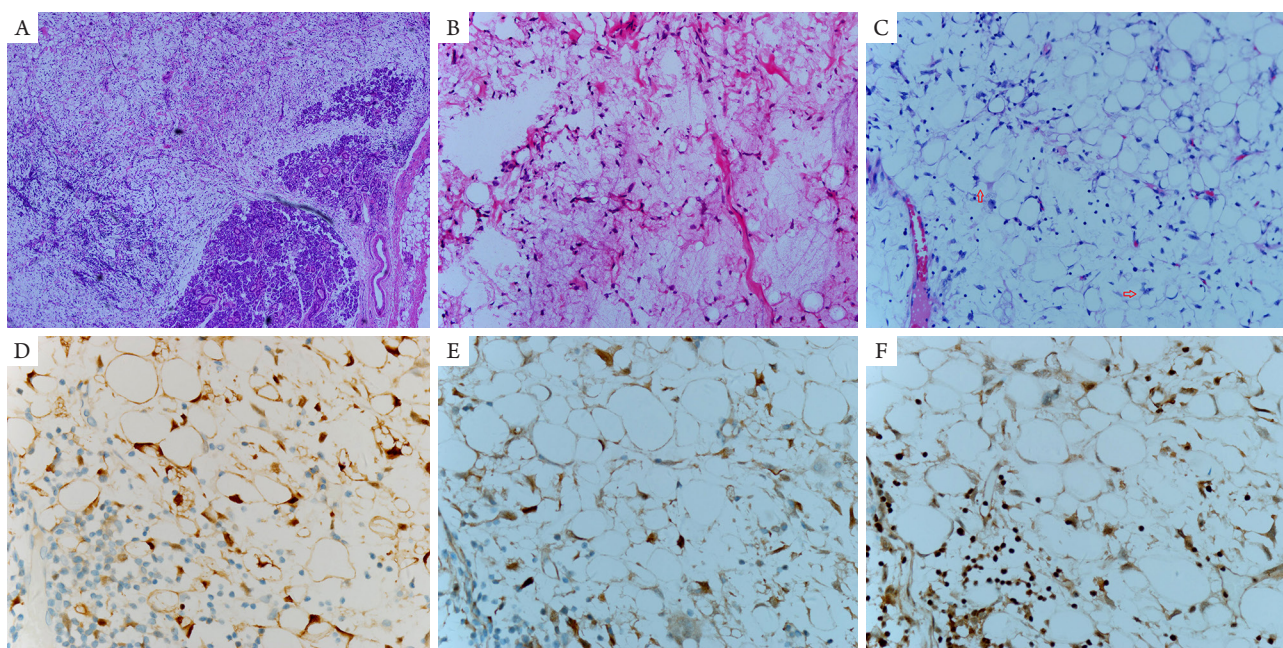


图1 脂肪肉瘤

Figure 1 Liposarcoma

(A) 肿瘤黏液变性, 浸润颌下腺组织(HE, ×20); (B) 颌下腺脂肪肉瘤冰冻切片可见脂肪细胞及黏液样间质(HE, ×20); (C) 红色箭头所示为典型多空泡脂肪母细胞(HE, ×40); (D) 肿瘤细胞S-100阳性(IHC, ×40); (E) 肿瘤细胞CDK4阳性(IHC, ×40); (F) 肿瘤细胞MDM2阳性(IHC, ×40)。

(A) Mucoid degeneration in tumor, submaxillary gland was invaded (HE, ×20); (B) Typical multi-vacuoles lipoblast (HE, ×40); (C) Fat cells and mucoid mesenchyme was seen in frozen section of submaxillary gland liposarcoma (HE, ×20); (D) S-100 positive (IHC, ×40); (E) CDK4 positive (IHC, ×40); (F) MDM2 positive (IHC, ×40).

2.5 随访结果

3例(颌下腺、肺、咽后)术后密切随访未见复发, 1例(肘部)6年内原手术部位复发2次, 1例(阴囊)1年内原手术部位复发1次, 1例(肘部)2年内复发2次。未见致死病例。

3 讨论

脂肪肉瘤是成人常见的软组织肉瘤之一^[2]。从形态学可区分为非典型性脂肪瘤性肿瘤/分化良好的脂肪肉瘤(atypical lipomatous tumour/well-differentiated liposarcoma, ALT/WDL), 进一步分为脂肪瘤样型、硬化性、梭形细胞型、炎症型、去分化脂肪肉瘤(dedifferentiated liposarcoma, DL)、黏液性/圆细胞脂肪肉瘤(myxoid/round cell liposarcoma, ML/RCL)、多形性脂肪肉瘤(pleomorphic liposarcoma, PL)及混合性脂肪肉瘤。脂肪肉瘤如具备典型部位及形态等不难诊断, 但某些罕见部位仍易疏忽而误诊, 特别是分化不明显时, 或制片质量干扰形态观察时。此时

结合组织化学或基因检测有助于诊断和鉴别诊断。细胞CDK4和癌基因MDM2位于染色体12q13-15区段, 调控细胞周期的进程, 在细胞由G1期向S期过渡中起限速作用。ALT/WDLP和DL均可见到多条染色体形成的超数目环形染色体和巨大棒状染色体, 并间断分布有来自12q13-15的扩增序列, 包括MDM2, CDK4, CHOP和HMGIS基因, 这种细胞遗传学的改变无论在腹膜后或外周发生的ALT/WDLP中均可观察到^[3]; 而对于DL来说, 曾有文献报道, 非腹膜后者未见MDM2基因扩增, 但是2014年Marino-Enriquez等^[4]报道颈部和盆腔发生的DL也可出现MDM2基因扩增。PL的细胞遗传学比较复杂, 其中约30%可有MDM2的扩增; 90%ML可见TLS/FUS-CHOP融合性基因, 易位产生的TLS/FUS-CHOP融合性蛋白包括了TLS的转录激活区与CHOP的DNA结合区域和亮氨酸拉链二聚体结构域, 可能作为一个异常的转录调节因子改变了野生型CHOP基因的转录活性, 从而干扰脂肪细胞的分化和/或促进细胞增殖, 最后参与细胞的恶性转化。由于圆形脂肪肉瘤与ML具有一样的染色体

易位, 目前认为两者是同一病理类型的不同亚型, 或者说圆细胞脂肪肉瘤是一种分化差的ML^[5-6]。因此对脂肪分化不明显的病例可检测以上基因扩增或融合来辅助诊断。

目前国内文献[7-12]对少见部位脂肪肉瘤的报道几乎遍及全身, 主要有口颊黏膜、舌、鼻咽、甲状腺、腮腺、颌下腺、乳腺、纵隔、心脏、食管、胃、肠、肝、胆、脾、肾、肾上腺、睾丸、精索、宫颈、手掌等。每个部位多为个案或少数几例的报道, 部分为转移性, 形态上以高分化脂肪肉瘤、黏液性脂肪肉瘤或多形脂肪肉瘤为主, 总体上头颈部少见, 特别是原发涎腺更为罕见, 最大宗1篇报道^[13]对发生于口腔及唾腺的脂肪肉瘤报道中腮腺仅3例, 颌下腺1例。而据查国内文献原发于颌下腺的仅见1例^[14]。鉴于罕见部位肿瘤的诊断很容易受常规思路局限, 因此对其诊断经验报道总结有助于提高认识, 日常工作中提高警惕性, 减少误诊。

本研究中4例为高分化脂肪肉瘤。脂肪母细胞是诊断脂肪肉瘤最重要的形态学依据, 但高分化脂肪肉瘤有时因缺乏脂肪母细胞, 与脂肪瘤或脂肪坏死需鉴别。高分化脂肪肉瘤虽脂肪细胞较成熟但大小不一, 且间质通常可见散在数量不等核深染及多核细胞。脂肪瘤或脂肪坏死的脂肪细胞无异型, 且脂肪瘤通常界清, 有包膜。

原发于颌下腺的1例为混合性脂肪肉瘤, 因肿物不大约4.7 cm × 4.0 cm, 无明显不适, 临床及B超均考虑混合瘤, 而且因其含较多黏液性脂肪肉瘤成分, 术前细针穿刺只见黏液脂肪成分故也考虑为混合瘤。但术后病理呈典型脂肪肉瘤形态, 肿瘤浸润性生长侵犯涎腺及周围肌肉, 肿瘤细胞形态多样, 从分化好的脂肪样细胞到黏液性脂肪肉瘤, 可见不同分化程度的脂肪母细胞。发生在涎腺的脂肪肉瘤应与混合瘤、脂肪瘤及癌肉瘤等鉴别。混合瘤中经常有黏液软骨样间质, 特别是间质黏液丰富亚型, 境界可欠清, 但其夹杂为成熟脂肪成分, 且可见增生的上皮和肌上皮。脂肪瘤的鉴别同前所述, 而癌肉瘤具有肉瘤及恶性上皮成分。肘部1例在当地医院按结节性筋膜炎诊治, 2次手术后均半年内复发, 转诊我院后按脂肪肉瘤诊治, 术后未再复发。DLP由分化性成分和去分化成分组成。分化性成分多为分化良好型脂肪肉瘤, 去分化成分为低度恶性时常呈纤维瘤病样或黏液纤维肉瘤样。而结节性筋膜炎位于深筋膜或肌肉者周界常不清晰, 其边缘常呈蟹足状伸入周围软组织包括脂肪组织中, 可伴有黏液变, 因此易与DLP混淆。但筋膜炎由增生的肌纤维母细胞

组成, 其细胞多较稀疏, 部分病例可见微囊性腔隙, 似破鱼网样, 可见红细胞外渗, 周围脂肪细胞无异型, 无脂肪母细胞; DPP与好发于肢体的黏液纤维肉瘤的鉴别关键在于黏液纤维肉瘤中所见的多空泡假脂肪母细胞胞质内所含为黏液, 而非脂肪小滴。

脂肪肉瘤最常见的不良预后就是复发。据文献报道头颈部脂肪肉瘤预后要好于其他部位的相应肿瘤, 其亚型与预后的关系尚有争议^[15-17]。本组例数较少, 2例头颈部脂肪肉瘤中, 1例发生于颌下腺, 术后未见复发, 另1例发生在咽后者因原有左上颈高分化脂肪肉瘤的病史, 属复发病例, 因此与文献无法比较, 尚需更多病例总结。脂肪肉瘤的治疗以完整切除及密切随访为重, 通常不需化疗。最新有研究结果显示: 与正常脂肪组织、脂肪炎症、良性脂肪肿瘤等比较, *Ether à go-go 1(Eag1)*基因在脂肪肉瘤中异常高表达。利用*Eag1*抑制剂可明显抑制脂肪肉瘤细胞增殖并促进细胞凋亡^[18]。

总结以上6例经验, 脂肪肉瘤通常多取材仔细阅读片都能发现或多或少脂肪分化, 所以诊断并不难, 对于分化差的如梭形或黏液样的, 必要时结合病史, 组织化学或分子检测也多可诊断。只要在工作中打开思路, 吸取前人经验, 就可避免误诊, 使患者获得准确恰当治疗, 少受二次手术之苦。

参考文献

1. 王坚, 朱雄增. 软组织病理学[M].北京: 人民卫生出版社, 2008: 220.
WANG Jian, ZHU Xiongzeng. Soft tissue pathology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 220.
2. Chandan VS, Fung EK, Woods CI, et al. Primary pleomorphic liposarcoma of the parotid gland: a case report and review of the literature[J]. Am J Otolaryngol, 2004, 25(6): 432-437.
3. Ware PL, Snow A N, Gvalani M, et al. MDM2 copy numbers in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma: characterizing progression to high-grade tumors[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(3): 334-341.
4. Marino-Enriquez A, Hornick JL, Dal Cin P, et al. Dedifferentiated liposarcoma and pleomorphic liposarcoma: a comparative study of cytomorphology and MDM2/CDK4 expression on fine-needle aspiration[J]. Cancer Cytopathol, 2014, 122(2): 128-137.
5. Creyten D, van Gorp J, Ferdinande L, et al. Detection of MDM2/CDK4 amplification in lipomatous soft tissue tumors from formalin-

- fixed, paraffin-embedded tissue: comparison of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and fluorescence in situ hybridization (FISH)[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(2): 126-133.
6. 王小桐, 倪皓, 周晓军, 等. 荧光原位杂交在诊断软组织肿瘤中的应用[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(12): 889-894.
WANG Xiaotong, NI Hao, ZHOU Xiaohui, et al. Application of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of soft tissue tumors[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2016, 45(12): 889-894.
7. 梁国庆, 李朋, 黄煜华, 等. 原发性精索脂肪肉瘤一例[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(26): 2106.
LIANG Guoqing, LI Peng, HUANG Yuhua, et al. A case of primary spermatic cord liposarcoma[J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96(26): 2106.
8. 吴云飞, 曾培元, 江绪明, 等. 食管巨大脂肪肉瘤1例[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2016, 32(8): 505.
WU Yunfei, ZENG Peiyuan, JIANG Xuming, et al. A case of esophageal giant liposarcoma[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2016, 32(8): 505.
9. Marouf R, Alloubi I. Myxoid primitive liposarcoma of the middle mediastinum [J]. *Pan Afr Med J*, 2014, 19: 66.
10. Inuganti RV, Bala SG, Bharathi KY. Metastatic myxoid liposarcoma of lung and mediastinum diagnosed by fine needle aspiration[J]. *J Cytol*, 2011, 28(1): 33-35.
11. Pajaniappane A, Farzan J, Green DM, et al. Well-differentiated liposarcoma of the epiglottis[J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(3): 296-298.
12. Kito Y, Fujii T, Nishiyama T, et al. Peduncular liposarcoma of the colon: a case report and literature review[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45(Suppl 1): 248-251.
13. Fanburg-Smith JC, Furlong MA, Childers EL, et al. Liposarcoma of the oral and salivary gland region: a clinicopathologic study of 18 cases with emphasis on specific sites, morphologic subtypes, and clinical outcome[J]. *Mod Pathol*, 2002, 15(10): 1020-1031.
14. 闫桂芳, 蒋海泉. 左颌下脂肪肉瘤1例[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(22): 311.
YAN Guifang, JIANG Haiquan. One case of left submandibular liposarcoma[J]. *Chinese Community Doctor. Medical Specialty*, 2012, 14(22): 311.
15. Lemeur M, Mattei JC, Souteyrand P, et al. Prognostic factors for the recurrence of myxoid liposarcoma: 20 cases with up to 8 years follow-up[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2015, 101(1): 103-107.
16. 哈英娣, 苏勤军, 钱震, 等. 罕见部位原发性脂肪肉瘤的临床病理(附9例报告)[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(2): 316-318.
HA Yingdi, SU Qinjun, QIAN Zhen, et al. An analysis of primary liposarcoma in rare anatomic location[J]. *Modern Oncology*, 2009, 17(2): 316-318.
17. 刘佳勇, 方志伟, 樊征夫, 等. 肢体脂肪肉瘤的预后相关因素及化疗疗效分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(6): 351-356.
LIU Jiayong, FANG Zhiwei, FAN Zhengfu, et al. Analysis of prognostic factors and the effect of adjuvant radiotherapy and chemotherapy for liposarcoma of the extremities[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2015, 42(6): 351-356.
18. 吴进, 刘庆军, 陈志达, 等. Ether à go-go1通道在人脂肪肉瘤组织中的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(9): 2310.
WU Jin, LIU Qingjun, CHEN Zhida, et al. The expression of channels in liposarcoma tissue and Ether à go-go 1 clinical significance[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2015, 32(9): 2310.

本文引用: 周冬梅, 陈丽芳, 张红, 朱伟峰, 何银珠, 许春伟. 罕见部位脂肪肉瘤的诊断及文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2373-2377. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.014

Cite this article as: ZHOU Dongmei, CHEN Lifang, ZHANG Hong, ZHU Weifeng, HE Yinzhong, XU Chunwei. Diagnosis of liposarcoma in rare part and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2373-2377. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.014