

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.003

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.003

102 例脂肪肉瘤病理学特征及复发病例分析

袁晓露¹, 刘原¹, 向婉柳¹, 魏建国², 曹钟³, 徐柳⁴

(1. 岳阳市第一人民医院病理科, 湖南 岳阳 414000; 2. 绍兴市人民医院病理科, 浙江 绍兴 312000;
3. 黄冈市中心医院病理科, 湖北 黄冈 438000; 4. 莱芜市人民医院病理科, 山东 莱芜 271199)

[摘要] 目的: 探讨脂肪肉瘤的组织病理学和复发病例的特点。方法: 搜集102例确诊为脂肪肉瘤患者的临床资料, 进行常规组织学观察及免疫组织化学表达分析, 疑难病例行FISH分子检测最终确诊, 并对复发病例进行随访。结果: CDK4, MDM2主要在高分化、去分化和非特指亚型脂肪肉瘤组织中表达(阳性率分别为91.1%与85.7%), 在黏液型和多形性亚型中表达极少; S-100在脂肪肉瘤中总体阳性率为52%, 在黏液型和多形性亚型中的阳性率分别为32.4%与44.4%。10例高分化脂肪肉瘤(well-differentiated liposarcoma, WDL)和2例去分化脂肪肉瘤(dedifferentiated liposarcoma, DL)通过FISH检测到MDM2基因扩增, 而8例黏液型脂肪肉瘤(myxoid liposarcoma, ML)通过FISH检测到DDIT3基因重排。肿瘤好发于腹腔、腹膜后及四肢等部位, 该瘤容易复发, 复发间隔时间为5~30个月, 但较少出现转移, 其中4例患者死亡。约32%(8例)的复发病例出现组织学转化现象, 5例组织病理学恶性程度较原发瘤提高。结论: CDK4, MDM2联合使用可以帮助确诊, S-100可以作为辅助参考。对于疑难病例, FISH分子检测可明确诊断, 复发瘤的恶性程度与原发瘤相比并非全部提高, 大部分高分化型增殖缓慢。

[关键词] 脂肪肉瘤; 病理学; 复发

Pathological features of 102 cases of liposarcoma and analysis of recurrent cases

YUAN Xiaolu¹, LIU Yuan¹, XIANG Wanliu¹, WEI Jianguo², CAO Zhong³, XU Liu⁴

(1. Department of Pathology, First People's Hospital of Yueyang, Yueyang Hunan 414000; 2. Department of Pathology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang 312000; 3. Department of Pathology, Huanggang Central Hospital, Huanggang Hubei 438000;
4. Department of Pathology, Laiwu People's Hospital, Laiwu Shandong 271199, China)

Abstract **Objective:** To investigate the histopathology and characteristics of recurrent cases of liposarcoma. **Methods:** The clinical data of 102 patients diagnosed with liposarcoma were collected. The relevant cases were analyzed by routine histological observation and immunohistochemical expression, and the prognosis was followed up. FISH molecular detection was for difficult cases and final diagnosis. **Results:** CDK4 and MDM2 were mainly expressed in highly differentiated, dedifferentiated and not otherwise specified subtypes of liposarcoma (positive rates were 91.1% and 85.7%, respectively), but were rarely expressed in myxoid and pleomorphic subtypes.

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-16

通信作者 (Corresponding author): 魏建国, Email: mickmouse88@163.com

The overall positive rate of S-100 in liposarcoma was 52%, while the positive rates in myxoid and pleomorphic subtypes were 32.4% and 44.4%, respectively. *MDM2* gene amplification was detected in 10 highly differentiated liposarcomas and 2 dedifferentiated liposarcomas by FISH. *DDIT3* gene rearrangement was detected in 8 cases of myxoid liposarcoma by FISH. The tumors were prone to recurrence, with recurrence intervals ranging from 5 to 30 months, but fewer metastases, with 4 patients dying. Approximately 32% (8 cases) of recurrent cases showed histological transformation, and 5 cases of histopathological malignancy were higher than the primary tumors. **Conclusion:** The combination of *CDK4* and *MDM2* can help to diagnose, and the S-100 can be used as a supplementary reference. For difficult cases, FISH molecular detection can make a definite diagnosis. The malignant degree of recurrent tumors is not all improved compared with the primary tumors. Some highly differentiated tumors proliferate slowly.

Keywords liposarcoma; pathology; recurrence

脂肪肉瘤是软组织恶性肿瘤中较为常见的种类之一, 主要发生于中老年人。2013年WHO软组织分类^[1]将脂肪肉瘤分为以下5种类型: 1) 高分化脂肪肉瘤(well-differentiated liposarcoma, WDL)。大小不等的脂母细胞间的纤维间隔中, 发现奇异染染的间质细胞; 2) 黏液型脂肪肉瘤(myxoid liposarcoma, ML)。独特的以丰富的分支样或称“鸡爪样(chicken-wire)”毛细血管网及黏液基质背景为主要特征, 部分可见较大黏液湖, 类似“肺水肿”。圆细胞成分形态较为一致, 细胞异型性明显, 核分裂象易见。3) 去分化脂肪肉瘤(dedifferentiated liposarcoma, DL)。肿瘤从非典型脂肪瘤性/WDL突然过渡到非脂肪性的高级别肉瘤区域; 4) 多形性脂肪肉瘤(pleomorphic liposarcoma, PL)。细胞形态多样, 高度异型性, 混合数量不等的多空泡脂肪母细胞, 瘤组织中不见高分化肿瘤成分; 5) 非特指性脂肪肉瘤。WDL与其他形态脂肪肉瘤混合存在。由于肿瘤异质性强, 部分脂肪肉瘤切除后极易复发, 因此本研究回顾性分析了102例脂肪肉瘤的临床病理学特征, 并对复发病例相关特点进行探讨, 旨在为临床诊断和预后提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

搜集岳阳市第一人民医院、绍兴市人民医院、黄冈市中心医院和莱芜市人民医院2007至2018年间确诊的102例脂肪肉瘤患者临床资料、手术切除的组织学标本。所有病例按照2013年版软组织肿瘤分类进行组织学分型, 经过2名高年资病理医师复核。

1.2 方法

组织标本经10%中性甲醛固定、常规脱水、石蜡包埋、4 μm 切片、HE常规和免疫组织化学染色。抗体主要购自北京中衫金桥公司, 包括MDM2, CDK4, S-100, CK, Vimentin, CD34, SMA, Desmin, Ki-67等, 免疫组织化学染色步骤按试验盒说明书进行(设立阳性与阴性对照)。

2 结果

2.1 临床特点

本研究共102例患者, 其中男71例, 女31例, 男:女=2.3:1, 年龄30~86(平均55.4)岁, 发病高峰年龄段为40~69岁(约占82%, 图1)。复发病例25例, 其中男21例, 女4例, 男:女=5.2:1, 年龄35~74(平均52.9)岁。肿瘤发病部位依次为腹膜后40例(39.2%)、下肢29例(28.4%)、躯干6例(5.9%)、臀部6例(5.9%)、上肢5例(4.9%)、腹股沟5例(4.9%)、颈部4例(3.9%)、阴囊4例(3.9%)、纵隔3例(2.9%, 图2)。

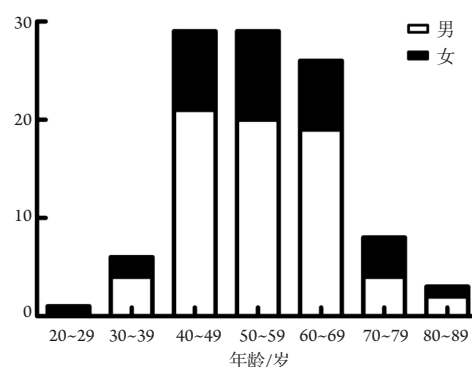


图1 102例脂肪肉瘤患者发病年龄与性别分布

Figure 1 Age and sex distribution in 102 cases of patients with liposarcoma

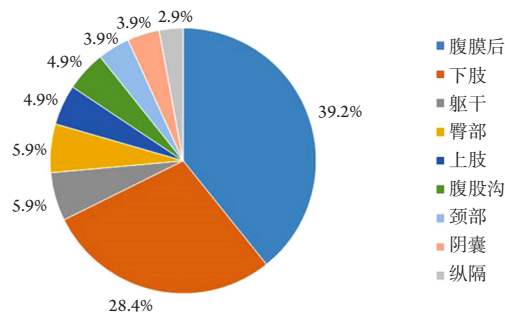


图2 发病部位与所占百分比
Figure 2 Tumor sites and its percentage

2.2 肉眼观

肿瘤通常较大, 直径为4~52(平均15) cm, 发生在腹膜后巨大者甚至可达52 cm(图3)。肿瘤常为结节状或分叶状, 质软或稍硬, 但无包膜。肿瘤切面呈淡黄色或黄白色, 可呈黏液样, 常见出血、坏死、囊性变。

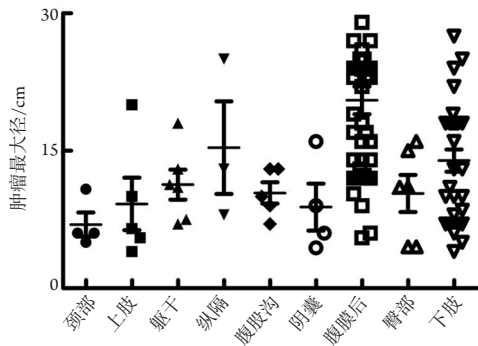


图3 肿瘤部位与最大径
Figure 3 Tumor sites and its maximum diameter

2.3 镜下观

对手术后标本进行组织学观察, 结果显示: 高分化43例, 黏液型37例, 去分化11例, 多形性9例, 非特指性2例(表1)。

2.4 随访结果

复发患者25例, 随访时间8~132个月(表2), 4例未能获得生存数据。腹腔转移1例, 死亡4例。复发时间<1年者12例, 1~2年者9例, >2~3年者4例。

表1 发病部位与组织学分型
Table 1 Tumor sites and histological types

部位	n	高分化/例	黏液型/例	去分化/例	多形性/例	非特指性/例
腹股沟	5	1	2	2	0	0
腹膜后	40	21	11	3	4	1
颈部	4	1	3	0	0	0
躯干	6	4	1	0	1	0
上肢	5	2	2	0	1	0
臀部	6	3	1	1	1	0
下肢	29	7	16	3	2	1
阴囊	4	2	0	2	0	0
纵隔	3	2	1	0	0	0
合计	102	43	37	11	9	2

2.5 原发与复发性脂肪肉瘤组织学分析

原发脂肪肉瘤25例中, 12例为高分化型, 黏液型11例, 去分化型2例。复发肿瘤与原发肿瘤组织学类型相同的有17例(7例为高分化型, 9例为黏液型, 1例为去分化型), 占68%; 不同的有8例, 占32%(表2)。

2.6 免疫组织化学表达

所有病例通过MDM2, CDK4, S-100表达进行确诊(图4), 同时通过CK, Vimentin, CD34, SMA, Desmin等标志物排除其他软组织肿瘤。MDM2在各亚型脂肪肉瘤中的表达情况: 高分化88.4%(38/43), 去分化72.7%(8/11), 黏液型2.7%(1/37), 多形性0%(0/9), 非特指100%(2/2)。CDK4在各亚型脂肪肉瘤中的表达情况: 高分化93%(40/43), 去分化81.8%(9/11), 黏液型5.4%(2/37), 多形性0%(0/9), 非特指100%(2/2)。S-100在各亚型脂肪肉瘤中的表达情况: 高分化69.8%(30/43), 去分化54.5%(6/11), 黏液型32.4%(12/37), 多形性44.4%(4/9), 非特指50%(1/2)。

表2 复发性脂肪肉瘤情况分析
Table 2 Analysis of recurrent liposarcoma

病例	性别	年龄/岁	部位	原发类型	复发类型	复发时间(预后)/月
1	男	68	阴囊	高分化	高分化型	18
2	男	59	大腿	黏液型	黏液型	5
3	女	43	腹膜后	黏液型	黏液型	7
4	男	45	上臂	黏液型	黏液型	10
5	男	48	大腿	黏液型	黏液型	15
6	男	50	大腿	去分化	高分化型	7
7	男	48	腹膜后	高分化	高分化型	24
8	男	62	腹膜后	黏液型	黏液型	8 (死亡)
9	男	47	颈部	黏液型	黏液型	5
10	男	74	腹膜后	黏液型	高分化型	30
11	男	46	腹股沟	高分化	黏液型	12
12	男	59	腹膜后	高分化	高分化型	10 (死亡)
13	男	39	纵隔	高分化	高分化型	13
14	男	40	腹膜后	高分化	高分化型	15
15	女	50	腹膜后	黏液型	高分化型	15
16	男	67	躯干	高分化	高分化型	28
17	男	74	腹股沟	去分化	去分化型	14 (腹腔转移)
18	女	47	臀部	黏液型	黏液型	18
19	男	67	上肢	高分化	黏液型	10
20	男	42	腹腔	黏液型	黏液型	25
21	男	51	腹股沟	高分化	去分化型	6 (死亡)
22	男	47	大腿	高分化	高分化型	20
23	女	53	大腿	黏液型	黏液型	9 (死亡)
24	男	35	大腿	高分化	黏液型	9
25	男	69	腹腔	高分化	黏液型	25

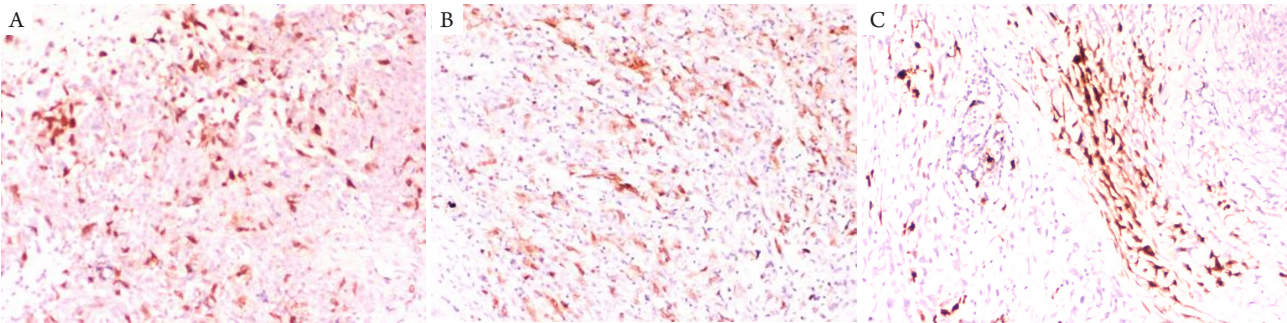


图4 脂肪肉瘤组织中CDK4(A), MDM2(B)和S-100(C)的表达(免疫组织化学, × 100)
Figure 4 Expression of CDK4 (A), MDM2 (B) and S-100 (C) in liposarcoma tissues (immunohistochemistry, × 100)

3 讨论

脂肪肉瘤是由不同分化程度和异形脂肪细胞组成的软组织恶性肿瘤, 约占软组织肉瘤的20%, 常见于中老年人, 极少发生于儿童^[2]。脂肪肉瘤临床上大多表现为深部无痛性肿块, 病程从数月数年不等。发生于腹腔者因为腔隙较大, 肿瘤生长较为隐匿, 常不易发现。若腹部肿块压迫重要脏器, 如胃、肠、膀胱等, 会引起呕吐、腹痛、泌尿系统不适症状; 发生于肢体及躯干部位, 患者则会因为局部包块膨大或有压迫症状就医。脂肪肉瘤具有5种组织学亚型, 但不同组织学亚型在分子遗传学和生物学行为上都有各自特点^[3-5]。

WDL主要发生在腹膜后和四肢, 本研究结果与文献^[4]报道的基本一致, 而这种亚型主要涉及MDM2, CDK4和CPM-HMGA2基因的扩增。MDM2不仅自身参与脂肪源性肿瘤的发生发展, 同时它还能编码肿瘤抑制基因p53的负向调节因子, 通过与p53结合来激活启动子, 引起细胞增殖^[6-7]。CDK4编码分子质量为33 kD的蛋白, 与Cyclin D家族形成Cyclin D1-CDK4-PRb复合体, 使G₁-S进展, 加速细胞分裂^[8]。HMGA2与DNA结合, 导致染色体构象和基因表达的改变, 使细胞从静止期转变为增殖状态^[9]。本研究对9例复发性WDL进行了Ki-67增殖指数的免疫组织化学检测, 却发现大部分高分化复发瘤Ki-67增殖指数并未明显升高, 但组织学亚型发生转化的少量病例, 尤其是去分化成分和多形性亚型中, Ki-67表达显著提高; 然而这部分复发病例中, 肿瘤位置通常较深, 尤其是位于腹膜后和腹股沟, 复发的原因可能与肿瘤不能完全切除干净有关。因此, 对这部分病例常常需要扩大范围切除肿瘤或者联合脏器切除, 比如肠和肾。这类脂肪肉瘤虽然容易复发, 但几乎不发生转移。临床可以通过靶向抑制CDK4和/或MDM2基因扩增来降低肿瘤生长速度或加速肿瘤凋亡, 以提高治疗效果^[10]。

与WDL类似的是, DL也出现CDK4和MDM2基因的扩增^[11], 组织学上它们通常由低级别成分(多为WDL)和高级别成分(纤维肉瘤样或多形性区域)组成, 高级别成分区域CDK4和MDM2表达较低甚至不表达, 而S-100阳性率也不足50%。由于高级别成分存在, 此类型的脂肪肉瘤恶性程度较WDL明显升高, 平均Ki-67增殖指数提高至20%, 笔者发现复发病例中有1例出现了转移, 而转移成分主要为去分化区域组织。约有10%的DL病例复

发为WDL^[12]。在本组病例中, 有10例WDL和2例DL在外出会诊过程中, 会诊单位均行FISH分子检测, 并检测到MDM2基因扩增。

ML主要形成FUS-DDIT3和EWSR1-DDIT3融合基因, 超过95%的肿瘤遗传学显示特异性的t(12;16)(q13;p11)和t(12;22)(q13;q12)^[13]。肿瘤中圆细胞成分比例越高, 预后越差^[3]。Evans^[3]根据圆细胞成分在肿瘤内比例将ML分为3级: I级<10%, II级为10%~25%, III级>25%。本研究结果与之类似, 通过对复发前后的圆细胞比例进行定量, 发现复发瘤中圆细胞比例显著提高。ML采用局部广泛切除, 特别是圆细胞比例少者对放疗较为敏感, 可有较低的复发率。Kilpatrick等^[14]的研究显示: 圆细胞比例在0%~5%时, 复发率为23%, 5%~10%时为35%, >25%时为58%, 总转移率为35%。本组8例ML经过省级单位会诊, 均行FISH分子检测, 8例均检测到DDIT3基因重排, 但具体融合位点未知。

复发性脂肪肉瘤的恶性程度一般较原发瘤高, 然而情况并非完全如此。本研究25例复发瘤中, 有8例组织学类较原发瘤发生了转化, 占32%(8/25例), 其中5例WDL分别转变为恶性程度更高的ML(4例)和DL(1例), 但也有2例ML复发后转变为WDL, 1例DL变为WDL。因此不能完全认为复发后肿瘤的恶性度一定提高, 但前提是病理取材必须广泛并且充分, 避免肿瘤因为体积太大而只取材到高分化病灶组织, 导致低诊。有些WDL有可能向PL进展, 约91%的PL会出现MDM2/CPM的扩增^[15]。

笔者通过对上述几种亚型的脂肪肉瘤MDM2, CDK4, S-100的免疫组织化学表达结果进行了统计分析发现: MDM2, CDK4主要在高分化、去分化和非特指亚型中高表达; MDM2的敏感性为85.7%(48/56), 特异性97.8%(45/46); CDK4的敏感性为91.1%(51/56), 特异性95.7%(45/46)。联合使用MDM2, CDK4两种标志物可以提高上述组织学亚型的确诊率。而MDM2, CDK4在ML中表达率仅为2.7%和5.4%, S-100在此亚型中有部分比例表达(12/37), 可以作为诊断的适当参考, 必要时可检测融合基因FUS-DDIT3和EWSR1-DDIT3以确诊。

本研究中25例复发性脂肪肉瘤均以手术切除为主, 2例DL辅以放疗。FDA批准了治疗脂肪肉瘤的两种特异性药物Eribulin和Trabectedin。Eribulin的二期临床试验^[16]表明: 47%的DL患者对该药完全或者部分缓解, 约45%的PL或ML患

者病情将不再进展。Trabectedin对ML有效率达51%,特别是针对那些携带TLS/FUS-CHOP融合产物的I型和II型的患者^[17]。而部分患者对放疗也有一定的效果^[18]。

综上,复发性患者可以通过基因检测,针对性的放化疗阻止病情进一步进展。

参考文献

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW. WHO classification of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013: 10-238.
2. Shmookler BM, Enzinger FM. Liposarcoma occurring in children. An analysis of 17 cases and review of the literature[J]. Cancer, 1983, 52(3): 567-574.
3. Evans HL. Liposarcoma and atypical lipomatous tumors: a study of 66 cases followed for a minimum of 10 years[J]. Surg Pathol, 1988, 1: 41-54.
4. Erickson-Johnson MR, Seys AR, Roth CW, et al. Carboxypeptidase M: a biomarker for the discrimination of well-differentiated liposarcoma from lipoma[J]. Mod Pathol, 2009, 22(12): 1541-1547.
5. Borjigin N, Ohno S, Wu W, et al. TLS-CHOP represses miR-486 expression, inducing upregulation of a metastasis regulator PAI-1 in human myxoid liposarcoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 427(2): 355-360.
6. Singer S, Socci ND, Ambrosini G, et al. Gene expression profiling of liposarcoma identifies distinct biological types/subtypes and potential therapeutic targets in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma[J]. Cancer Res, 2007, 67(14): 6626-6636.
7. Bill KL, Garnett J, Meaux I, et al. SAR405838: a novel and potent inhibitor of the MDM2: p53 axis for the treatment of dedifferentiated liposarcoma[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(5): 1150-1160.
8. Somaiah N, Beird HC, Barbo A, et al. Targeted next generation sequencing of well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma reveals novel gene amplifications and mutations[J]. Oncotarget, 2018, 9(28): 19891-19899.
9. Yeh CT, Lu SC, Chen TC, et al. Aberrant transcripts of the cyclin-dependent kinase-associated protein phosphatase in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2000, 60(17): 4697-4700.
10. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 2024-2028.
11. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy[J]. Nature genetics, 2010, 42: 715-721.
12. Elhjouji A, Jaiteh L, Mahfoud T, et al. Giant gastric liposarcoma: a fatal exceptional location[J]. J Gastrointest Cancer, 2016, 47: 482-485.
13. Crozat A, Aman P, Mandahl N and Ron D, et al. Fusion of CHOP to a novel RNA-binding protein in human myxoid liposarcoma[J]. Nature, 1993, 363: 640-644.
14. Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PF, et al. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. a study of 95 cases[J]. Cancer, 1996, 77(8): 1450-1458.
15. Boland JM, Weiss SW, Oliveira AM, et al. Liposarcomas with mixed well-differentiated and pleomorphic features: a clinicopathologic study of 12 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(6): 837-843.
16. Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes[J]. Lancet, 2011, 12: 1045-1052.
17. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study[J]. Lancet Oncol, 2007, 8: 595-602.
18. Chowdhry V, Goldberg S, DeLaney TF, et al. Myxoid liposarcoma: treatment outcomes from chemotherapy and radiation therapy[J]. Sarcoma, 2018, 2018: 8029157.

本文引用: 袁晓露, 刘原, 向婉柳, 魏建国, 曹钟, 徐柳. 102例脂肪肉瘤病理学特征及复发病例分析[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(8): 1628-1633. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.003

Cite this article as: YUAN Xiaolu, LIU Yuan, XIANG Wanliu, WEI Jianguo, CAO Zhong, XU Liu. Pathological features of 102 cases of liposarcoma and analysis of recurrent cases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(8): 1628-1633. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.003