

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.033>

· 临床病例讨论 ·

前臂低度恶性肌纤维母细胞肉瘤伴双肺多发转移 1 例

王雅清, 袁宏伟, 贾永峰, 刘霞, 云芬, 施琳

(内蒙古医科大学病理教研室, 呼和浩特 010010)

[摘要] 探讨低度恶性肌纤维母细胞肉瘤(low-grade myofibroblastic sarcoma, LGMS)的临床病理特征及鉴别诊断要点。对1例前臂LGMS伴肺转移病例的病理组织进行HE及免疫组织化学EnVision两步法染色, 并复习相关文献。前臂肿物及肺肿物穿刺病理检查均见成束的梭形细胞, 排列疏密相间, 核呈纺锤形, 轻-中度异型, 可见核分裂象, 未见鱼骨刺样排列及肿瘤性坏死。间质富于薄壁分支状血管。免疫表型: 梭形瘤细胞弥漫表达Vimentin, SMA, Calponin, 局灶弱表达desmin, 不表达caldesmon, Ki-67增殖指数30%~40%。LGMS表现为局部侵袭性生长, 可复发甚至转移, 术前诊断困难, 确诊依靠病理和免疫组织化学检查。完整切除肿瘤和密切随访是防止LGMS复发的关键。

[关键词] 低度恶性肌纤维母细胞肉瘤; 肺; 转移; 鉴别诊断; 免疫组织化学

Low-grade myofibroblastic sarcoma developed on forearm with multiple lung metastasis: A case report

WANG Yaqing, YUAN Hongwei, JIA Yongfeng, LIU Xia, YUN Fen, SHI Lin

(Department of Pathology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China)

Abstract We report a rare clinical case of low-grade myofibroblastic sarcoma (LGMS) developed on forearm with multiple lung metastasis. To investigate the clinical and pathological features as well as the differential diagnosis of LGMS, we operated hematoxylin and eosin staining, and immunohistochemistry staining using EnVision system were performed. Light microscope showed circumscribed to diffusely infiltrative with spindle tumor cells in the forearm masses in a loose or dense pattern. And the spindle-shaped nucleus was observed with mild to moderate atypia and mitosis, fish bone spine-like arrangement and neoplastic necrosis is not detectable. The stroma showed abundant thin-walled branched vessels. Immunohistochemistry showed that the spindle tumor cells were diffuse positive for Vimentin, SMA and Calponin, with focally weak positive for desmin and negative for

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-06

通信作者 (Corresponding author): 施琳, Email: 13684757835@163.com

基金项目 (Foundation item): 内蒙古自治区高校创新研究团队计划项目 (NMGIRT-A1604); 内蒙古自治区高校青年科技英才支持计划 (NJYT-14-A11)。This work was supported by Inner Mongolia Autonomous Region University Innovation Research Team Project (NMGIRT-A1604) and Inner Mongolia Autonomous Region University Youth Science and Technology Talent Support Program (NJYT-14-A11), China.

caldesmon, and the Ki-67 proliferation index was 30%–40%. LGMS shows local invasive growth, recurrence and even metastasis, which made it difficult for preoperative diagnosis. And the diagnosis depends on pathological and immunohistochemical examination. Complete tumor resection and close follow-up are the key to prevent recurrence of LGMS.

Keywords low-grade myofibroblastic sarcoma; lung; metastasis; differential diagnosis; immunohistochemistry

低度恶性肌纤维母细胞肉瘤 (low-grade myofibroblastic sarcoma, LGMS) 是一种特殊的非典型肌纤维母细胞性肿瘤, 相对少见, 易复发, 但转移罕见。许多梭形细胞肿瘤易与之混淆^[1]。笔者报告1例前臂LGMS伴双肺多发转移患者, 分析其临床特点、形态学改变和免疫组织化学表达, 并复习相关文献, 旨在加深临床医师对其认识, 减少临床与病理的误诊率。

1 临床资料

患者, 男, 59岁, 4年前无明显诱因右前臂远端出现1个大小约1.0 cm×1.5 cm的肿物, 1年后肿物逐渐增大, 并向腕关节桡侧蔓延, 近1个月来出现右上臂疼痛, 活动受限入院就诊。体格检查: 右上臂皮下可见一大小约7 cm×6 cm×4 cm的肿物, 临床考虑恶性间叶源性肿瘤。入院后行右前臂肿物切除术, 术中见肿物位于皮下脂肪层下和桡骨骨膜表面之间, 桡动脉、肱桡肌、桡神经穿行于肿瘤内, 切除少许瘤组织送快速冰冻, 术中冰冻切片病理报告为“低度恶性梭形细胞肿瘤, 待石蜡”。遂行肿物扩大切除术, 术后病理检查为“平滑肌肉瘤, 切缘阴性”, 术后未行全身治疗。17个月后, 无明显诱因出现咳嗽、咯血再次入院。增强肺CT扫描示: 双肺上叶、右肺下叶前基底段、右肺门均见高密度影, 临床考虑右肺下叶癌伴双肺上叶转移, 遂进行左肺病灶经皮肺活检, 活检病理报告示LGMS。之后, 患者为确诊就诊于中国医学科学院肿瘤医院, 病理诊断同前, 建议以吉西他滨/顺铂行全身化学药物治疗(简称化疗), 化疗2个周期后, 复查肺CT片示左侧病灶缩小, 右肺病灶增大, 为进一步明确右肺病灶的病变类型, 再次行右肺病灶经皮肺活检,

活检病理报告为“肌纤维母细胞肉瘤”。

1.1 标本处理方法

手术标本和二次活检标本均经10%中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 常规制片HE染色和免疫组织化学标记, 后者采用EnVision二步法。所用抗体Vimentin, SMA, Calponin, β -catenin, caldesmon, desmin, S-100, Ki-67, CD99, EMA, ALK和广谱CK均购自丹麦Dako公司。

1.2 病理检查

带皮肤不整形软组织1块, 大小约8.0 cm×4.0 cm×2.5 cm, 切面见1个5.0 cm×3.0 cm×2.0 cm肿物, 灰白质韧, 界限不清。在低倍镜下, 肿物位于皮下组织深层(图1A), 大部分呈推进式生长, 少部分侵及横纹肌组织, 由成束的梭形细胞组成, 排列疏密相间, 细胞密集区呈束状、席纹状排列(图1B), 细胞疏松区瘤细胞稀少伴玻璃样变(图1C)。在高倍镜下, 瘤细胞胞质界限不清, 呈淡嗜酸性, 核梭形, 两端逐渐变尖呈纺锤形, 呈轻-中度异型性(图1D), 可见核分裂象, 未见鱼骨刺样排列及肿瘤性坏死。间质富于薄壁分支状血管, 可见血管外皮瘤样结构, 炎细胞少见。瘤细胞弥漫表达Vimentin, SMA(图1E)、Calponin, 局灶弱表达desmin(图1F), 不表达caldesmon, Ki-67阳性指数30%~40%。左肺穿刺组织共6块, 镜下梭形瘤细胞呈旋涡状排列(图1G), 核中度异型(图1H), 核分裂象增多(4个/10 HPF), 未见坏死。瘤细胞弥漫表达Vimentin, SMA(图1I), Calponin, 弥漫弱表达CD99, β -catenin(膜), Ki-67阳性指数50%, 局灶弱表达desmin, 不表达caldesmon, S-100, 广谱CK, EMA。送检右肺穿刺组织共8块, 镜下形态及免疫表型同左肺穿刺组织一致。

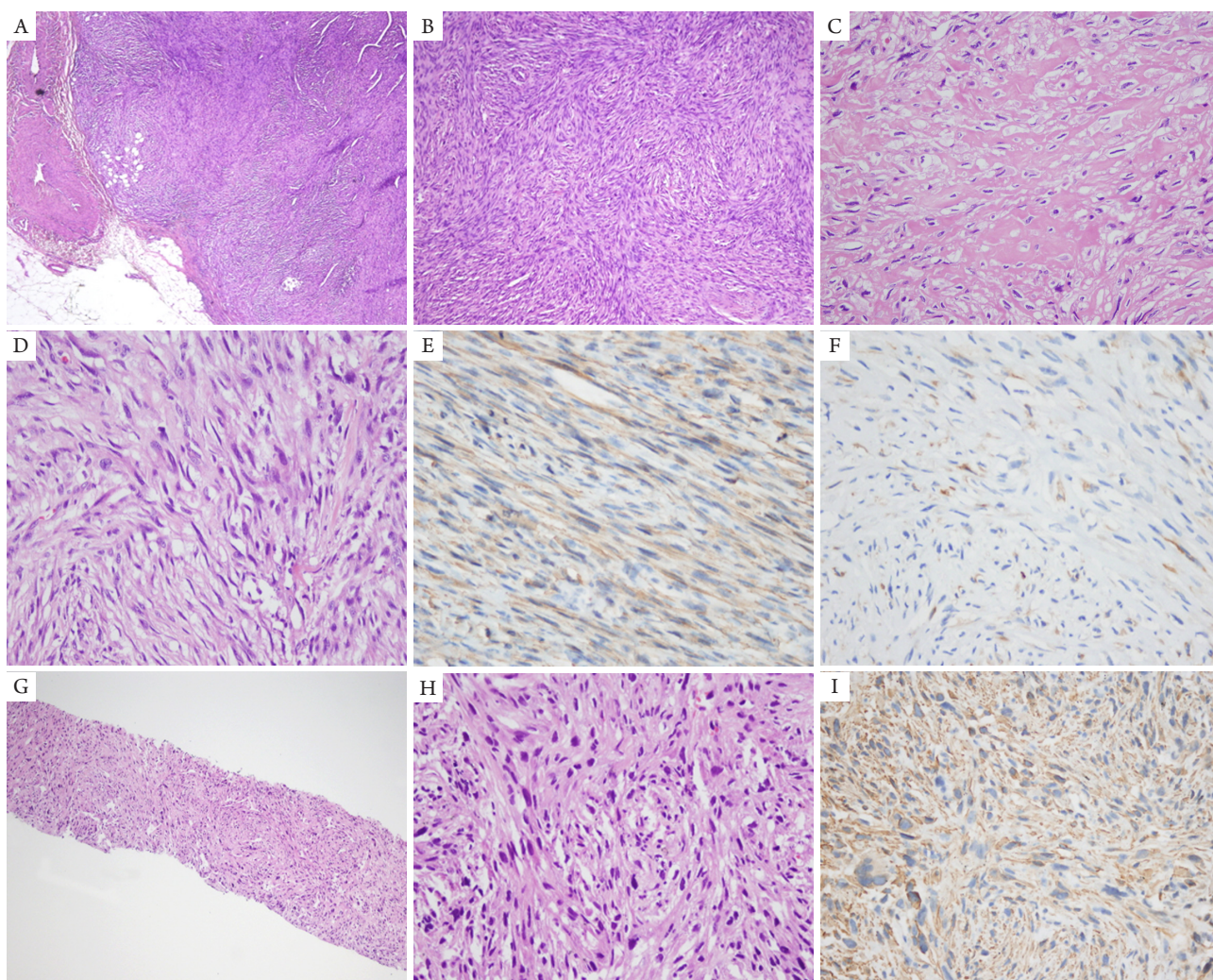


图1 前臂和肺肿瘤的组织学特征

Figure 1 Histological features of the tumor in the lung and forearm

(A)前臂肿物侵及皮下脂肪(HE, $\times 40$); (B)密集区呈束状席纹状排列(HE, $\times 100$); (C)疏松区细胞稀少伴玻璃样变(HE, $\times 400$); (D)瘤细胞胞质界限不清, 呈淡嗜酸性, 核梭形, 两端逐渐变尖呈纺锤形, 呈轻-中度异型(HE, $\times 400$); (E)瘤细胞SMA(+), 具有胞质周围胞膜下线状增强特点(IHC, $\times 400$); (F)瘤细胞desmin局灶弱(+)(IHC, $\times 400$); (G)低倍镜下, 左肺穿刺活检组织见异型梭形细胞呈束状排列(HE, $\times 40$); (H)瘤细胞轻-中度异型(HE, $\times 400$); (I)瘤细胞SMA(+), 具有胞质周围胞膜下线状增强特点(IHC, $\times 400$)。

(A) Forearm mass invaded subcutaneous fat tissue (HE, $\times 40$); (B) Dense areas tumor cells were arranged in fascicles or whirlpool (HE, $\times 100$); (C) Tumor cells with hyaline degeneration were sparse in loose areas (HE, $\times 400$); (D) Tumor cells appeared with poor demarcation line, palely eosinophilic cytoplasm, whose nuclear, with mild to moderate atypia, showed the pattern that changed from spindle nuclear to be tapered nuclear gradually (HE, $\times 400$); (E) Tumor cells showed SMA positive, with linear enhancement of the cell membrane around the cytoplasm (IHC, $\times 400$); (F) Tumor cells were focally weak positive for desmin (IHC, $\times 400$); (G) At low magnification, spindle cells with atypia were arranged in bundles in the left lung biopsy tissues (HE, $\times 40$); (H) Tumor cells were mild to moderate atypia (HE, $\times 400$); (I) Tumor cells showed SMA positive, with linear enhancement of the cell membrane around the cytoplasm (IHC, $\times 400$).

2 讨论

1978年, Vasudev和Harris^[2]首次提出肌纤维母细胞肉瘤的病理特征。1998年, Mentzel等^[3]报道了18例LGMS, 明确了其形态学诊断标准、并经免疫组织化学检测及超微结构观察证实。2001年, Montgomery等^[4]又报道了15例LGMS, 进一步佐证了这一新病种的存在, 并扩展了肿瘤的瘤谱, 增加了中度恶性的生物学亚型。2002版WHO软组织肿瘤分类^[5]中将LGMS明确列为一种独立的肿瘤类型, 由异型肌纤维母细胞组成, 常伴纤维瘤病特征, 属交界性肿瘤(偶有转移)。软组织肿瘤分级采用改良的美国国家癌症研究所系统^[6]: I级为未见坏死, 或核分裂数不超过1/10 HPF; II级为可见坏死(<15%)或核分裂数不超过6/10 HPF, III级为中度或显著坏死(>15%)。肌纤维母细胞肉瘤包括多种临床病理类型, 目前尚缺乏统一的诊断标准。LGMS相当于I, II级或低级别的肌纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS), 而高级别者为多形性纤维组织细胞瘤伴肌纤维母细胞分化, 目前其光镜、免疫组织化学、电镜、分子遗传学等诊断标准尚未统一。2012版WHO新分类没有命名对应的高度恶性肌纤维母细胞肉瘤。但MFS的中度和高度恶性病例已有报道^[4,7-8]。

LGMS主要发生于成人, 男性略多见。可累及所有器官, 最好发于头颈部(约占1/3), 以舌最多见, 其次为四肢和躯干。也可累及腹腔、胰腺、骨、鼻腔鼻窦等^[9-11], 表现为无痛性肿胀或逐渐增大的肿物。肉眼大部为质硬肿物, 无包膜, 切面白色纤维性, 边界不清, 少部分肿瘤呈推进式生长, 界限清楚。该肿瘤可起自皮下、黏膜下层或骨内, 但通常发生于深部软组织。生长缓慢, 常浸润至邻近纤维组织、脂肪组织或骨骼肌。镜下肿瘤由均匀一致的长梭形或胖梭形细胞组成, 排列疏松, 呈席纹状或束状, 有时呈致密的束状排列。细胞质界限不清, 细胞质嗜酸或弱嗜酸, 着色较浅, 核比平滑肌细胞更长, 且两端变尖、弯曲状呈纺锤形, 轻-中度异型, 核染色质分布均匀, 偶见多形性或略增大而深染胞核, 核分裂象数不等[(1~10)/10 HPF]。浸润性生长, 侵及脂肪组织, 似纤维瘤病, 累及横纹肌时, 似增生性肌炎, 细胞密度增加时, 呈人字形或鱼骨刺样排列, 似纤维肉瘤或平滑肌肉瘤, 部分病例出现少细胞区, 局灶胶原增生, 少数还可见黏液样变

区或微囊形成。间质中可见薄壁的、分支状毛细血管, 可出现血管外皮瘤样图象, 间质伴/不伴少量淋巴、浆细胞浸润。一般不见凝固性坏死, 但II级或一些转移性病例可见散在坏死灶。免疫表型多样^[2], 表达Vimentin和至少一种肌源性标志物(SMA, desmin等), 也可表达Calponin、纤维连接蛋白(fibronectin), 局灶表达CD34, CD99, 不表达S-100、上皮细胞标志物、层粘连蛋白和caldesmon。值得注意的是, SMA在肌纤维母细胞的表达方式有别于平滑肌细胞, 前者是位于细胞质周围胞膜下呈线状增强, 而后者是在整个细胞质中呈弥漫阳性。这与电镜下该两种细胞的肌丝在细胞质中的分布一致, 前者肌丝分布于细胞质周边, 且细胞质中有丰富的粗面内质网, 后者肌丝分布于整个细胞质, 但粗面内质网欠发达。作为肌纤维母细胞来源肿瘤, 诊断主要依据组织学特点、免疫组织化学表型及电镜检查结果, 其中电镜检查在肌纤维母细胞肉瘤的诊断中起决定性作用。由于肌纤维母细胞与平滑肌细胞免疫表型有重叠, 以往对LGMS的诊断主要依靠电镜, 但将电镜作为常规检查并不现实。研究^[12]表明: 2种细胞骨架蛋白标志物有助于两者的鉴别, 肌纤维母细胞表达Calponin, 不表达caldesmon, 平滑肌细胞和平滑肌细胞来源的肿瘤同时表达Calponin和caldesmon。

本例原发灶病变部位及形态学典型, 免疫组织化学瘤细胞弥漫表达Vimentin, SMA, Calponin, 弱表达desmin, 不表达caldesmon, 支持LGMS的诊断, 之所以被误诊为平滑肌肉瘤, 可能与病理医师对肌纤维母细胞及平滑肌细胞形态与免疫表型认识不清有关。在左肺穿刺活检病理诊断报告发出后, 临床才提供上述相关病史, 经复查原发灶切片, 发现与左肺穿刺活检组织形态和免疫表型一致, 从而修正了前臂病理报告, 完善了左肺穿刺病理报告, 并结合右肺活检切片, 最终得出右前臂LGMS伴双肺多发转移的正确病理诊断。此外, 在LGMS诊断中还需注意: 因肿瘤位置深在, 活检取材表浅极易误诊, 故一定要达到一定深度。

本病需与下列疾病鉴别: 1)纤维瘤病。大体也可以为界限不清的结节状肿物, 质地较LGMS硬, 瘤细胞以纤维母细胞为主, 呈平行宽束状排列, 无交织的条束状或鱼骨样排列, 核分裂象可见; 但核多无异型性, 瘤细胞核表达 β -catenin, 依

病变时期和肌纤维母细胞分化程度的不同SMA呈不同程度阳性, 不表达actin, desmin。2) 炎性肌纤维母细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor, IMT)。与LGMS同属肌纤维母细胞来源肿瘤, 在形态和生物学行为方面二者相似, 但IMT有完整包膜, 界限清楚, 瘤细胞密度低、细胞成分杂, 除肌纤维母细胞外, 还可见纤维母细胞和组织细胞, 核胖梭形, 间质大量淋巴、浆细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润, 半数表达ALK, 预后良好; LGMS侵袭性生长, 细胞密度高, 瘤细胞以肌纤维母细胞为主, 核轻-中度异型, 无明显炎症背景, 不表达ALK。3) 平滑肌肉瘤。分化好的瘤组织交织排列成束状编织样, 细胞界限清楚, 异型性明显, 细胞质较LGMS更嗜伊红, 核居中, 呈长杆状, 两头钝圆或呈“雪茄”样, 核周常有空泡, 凝固性坏死常见, 最具鉴别意义的是免疫表型, 肌源性标志物desmin, SMA和caldesmon弥漫强阳性; LGMS的免疫组织化学不表达caldesmon。4) 纤维肉瘤。瘤细胞丰富, 排列成特征性的连绵束状结构。细胞束排列成角, 似人字形或鱼骨刺样排列, 核两端渐细、深染, 细胞质少, 核异型明显, 核分裂活跃, 间质含更多的胶原成分。免疫组织化学除Vimentin外, 多不表达或仅灶性表达SMA, desmin。5) 孤立性纤维性肿瘤。梭形细胞无异型, 呈束状、鱼骨状、栅栏状、席纹状排列, 其间可见多少不等的胶原, 形成富于细胞的密集区和富于胶原的稀疏区以及混合区; 血管丰富, 部分存在扩张血管, 可见血管外皮瘤样构型。瘤细胞Vimentin弥漫阳性, 对STAT6, CD34, CD99, Bcl-2不同程度的表达, actin和SMA仅局灶阳性。6) 恶性外周神经鞘膜瘤。两者单从形态与LGMS很难区分, 免疫组织化学有其特异性, 前者表达S-100, 不表达SMA, actin和desmin。7) 滑膜肉瘤。滑膜肉瘤有相对一致的梭形细胞, 相对较小, 成片排列, 也可束状排列, 核分裂少见, 肿瘤具有上皮和间叶双相分化, 免疫组织化学表达广谱CK和EMA, CD99, Vimentin也可表达, 肿瘤具有特异性(x;18)(p11;q11)易位, 产生SYT-SSX融合基因, 与LGMS不难鉴别。

LGMS治疗以完整手术切除为主, 确保切缘阴性。一般不做预防性淋巴结清扫。LGMS对放、化疗均不敏感。本例患者两肺转移病灶对化疗的敏感性出现差异的原因可能与肿瘤异质性有关。大多数病例预后良好, 仅少数患者局部复发, 个别

出现肺、舌、心脏转移^[3,13-15]。术后应密切随访。本例患者的病情进展情况提示其预后不良。由于本病多为个案报道, 因此该肿瘤的临床特点、恶性程度以及治疗方法均有待进一步研究。

综上, LGMS表现为局部侵袭性生长, 可复发甚至转移, 术前诊断困难, 确诊须依靠病理和免疫组织检查。完整切除肿瘤和密切随访是防止本病复发的关键。

参考文献

1. 王坚, 王丽珍, 李江, 等. 低度恶性肌纤维母细胞性肉瘤[J]. 临床与实验病理学杂志, 2003, 19(4): 347-351.
WANG Jian, WANG Lizhen, LI Jiang, et al. Low-grade myofibroblastic sarcoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2003, 19(4): 347-351.
2. Vasudev KS, Harris M. A sarcoma of myofibroblasts: an ultrastructural study[J]. Arch Pathol Lab Med, 1978, 102(4): 185-188.
3. Mentzel T, Dry S, Katenkamp D, et al. Low-grade myofibroblastic sarcoma: analysis of 18 cases in the spectrum of myofibroblastic tumors[J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22(10): 1228-1238.
4. Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C. Myofibrosarcoma: a clinicopathologic study[J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(2): 219-228.
5. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World health organization classification of tumors. Pathology and genetics//Tumors of soft tissue and bones[M]. Lyon: IARC Press, 2002: 94-95.
6. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, et al. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinic histopathologic correlation in a series of 163 cases[J]. Cancer, 1984, 53(3): 530-541.
7. Cai C, Dehner LP, El-Mofty SK. In myofibroblastic sarcomas of the head and neck, mitotic activity and necrosis define grade: a case study and literature review[J]. Virchows Arch, 2014, 463(6): 827-836.
8. Fisher C. Myofibrosarcoma[J]. Virchows Arch, 2004, 445(3): 215-223.
9. Miyazawa M, Naritaka Y, Miyaki A, et al. A low-grade myofibroblastic sarcoma in the abdominal cavity[J]. Anticancer Res, 2011, 31(9): 2989-2994.
10. 何容, 王阁, 杨镇州, 等. 胰头低度恶性肌纤维母细胞肉瘤1例[J]. 第三军医大学学报, 2013, 36(13): 1369, 1385.
HE Rong, WANG Ge, YANG Zhenzhou, et al. Low-grade myofibroblastic sarcoma of pancreatic head: a case report[J]. Journal of Third Military Medical University, 2013, 36(13): 1369, 1385.
11. Watanabe K, Ogura G, Tajino T, et al. Myxofibrosarcoma a of bone: a clinicopathologic study[J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(12): 1501-1507.

12. Watanabe K. Leiomyosarcoma versus myxofibrosarcoma[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(3): 393-394.
13. Keller C, Gibbs CN, Kelly SM, et al. Low-grade myxofibrosarcoma of the head and neck: importance of surgical therapy[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2004, 26(2): 119-120.
14. 仇晓菲, 孙保存, 张立华, 等. 9例低度恶性肌纤维母细胞肉瘤的临床病理观察[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(10): 582-584.
15. QIU Xiaofei, SUN Baocun, ZHANG Lihua, et al. Clinicopathological observation of 9 cases of low-grade myofibroblastic sarcoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2005, 32(10): 582-584.
15. Oylumlu M, Yildiz A, Ercan S, et al. Cardiac metastasis of a low-grade myofibroblastic sarcoma[J]. Echocardiography, 2014, 31(1): E1-E4.

本文引用: 王雅清, 袁宏伟, 贾永峰, 刘霞, 云芬, 施琳. 前臂低度恶性肌纤维母细胞肉瘤伴双肺多发转移1例[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(12): 2837-2842. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.033

Cite this article as: WANG Yaqing, YUAN Hongwei, JIA Yongfeng, LIU Xia, YUN Fen, SHI Lin. Low-grade myofibroblastic sarcoma developed on forearm with multiple lung metastasis: A case report[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(12): 2837-2842. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.033