

骨外黏液样软骨肉瘤 1 例报道

Extraskelatal Myxoid Chondrosarcoma: One Case Report

XIE Cai-ping, LIN Yan, YANG Pei-nong, et al.

谢彩萍, 林 燕, 杨佩浓, 甘梅富

(台州医院, 浙江 临海 317000)

主题词: 骨外黏液样软骨肉瘤; 软组织肿瘤; 病理学; 病例报告

中图分类号: R738.1 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2012)07-0559-02

骨外黏液样软骨肉瘤(extraskelatal myxoid chondrosarcoma, EMC), 也称软骨样肉瘤, 是一种罕见的恶性软组织肿瘤, 不到软组织肉瘤的 3%。EMC 具有多向分化潜能, 最新的 WHO 软组织肿瘤分类将其归为分化不确定的软组织肿瘤^[1]。本文报道 1 例 EMC, 结合文献复习, 探讨其临床特点、病理学特征、鉴别诊断、治疗及预后。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者女性, 41 岁, 于半年前无意中发现左大腿肿块, 约蚕豆大小, 无疼痛, 无皮肤破溃, 无行走障碍, 半年来肿块逐渐增大。2010 年 2 月 21 日入院时查体: 左腘窝可及肿块, 大小约 2cm×2cm, 质中, 表面光滑, 边界清, 活动度可, 无触痛。B 超示: 左侧大腿软组织内见大小约 3.3cm×2.9cm×2.4cm 的低回声团块, 部分位于肌层内, 部分拟位于脂肪层交界处, 边界清, 形状不规则, 内部回声不均匀, 内可见少许血流信号。提示: 左侧大腿软组织内低回声团块。入院当日行左大腿肿块切除术, 手术过程顺利。术后行抗炎治疗。出院查体: 表浅淋巴结未及肿大, 左下肢局部触痛, 无肿胀发红, 无溃烂, 皮肤感觉及血运好。术后随访 1.5 年, 患者无自觉症状, 手术切口恢复好, 无复发, 无功能障碍, 预后好。

1.2 病理资料

将手术标本经 10% 福尔马林固定, 脱水, 石蜡包埋, 4μm 厚切片, HE 染色, 光镜观察。同时进行免疫组化标记, 所用免疫组化试剂包括: CD34、Vimentin、CgA、Syn、CK、EMA、HMB45、CD117、Dog-1、Desmin、SMA、S-100。SP 试剂盒及免疫组化试剂分别购自福建迈新生物公司和 DAKO 公司。

大体所见: 灰白灰黄组织一个, 切面见肿块, 大小 3.5cm×

2.8cm×2.0cm, 切面多结节样, 灰白色胶冻状, 局部透明黏液样, 质脆。

镜下所见: 肿瘤由纤维组织分隔成结节或小叶状。黏液样背景下, 瘤细胞条索状或疏网状排列, 与周围横纹肌组织分界不清。瘤细胞圆形、梭形或不规则形, 中等大, 胞浆红染, 胞核圆形, 染色质细, 可见小核仁。核分裂相 0~1 个/20HPF。

免疫表型: Vimentin 弥漫阳性, CD34 部分阳性, CgA、Syn、CK、EMA、HMB45、CD117、Dog-1、Desmin、SMA、S-100 均阴性。

2 讨论

2.1 临床表现

EMC 大多见于成年人, 平均发病年龄 50~60 岁, 男女性比例 2:1。只有少数儿童和青少年病例报道^[2]。发病部位大多起源于四肢近端和肢带部深部软组织, 约占 80%; 以大腿最常见, 约占 69%; 约 20% 发生在躯干, 主要位于骨骼肌、肌腱或皮下深部, 少数累及皮肤及骨组织^[3]; 少见部位包括颅内、乳腺、外阴及心脏等。典型临床表现为缓慢增大的软组织肿物, 某些肿瘤以疼痛、触痛或功能障碍为特征。大的或表浅的肿瘤可引起皮肤张力增高, 浅表静脉曲张, 甚至皮肤溃疡。影像学上无特异性表现, 大多为分叶状黏液丰富的肿瘤, 一般不侵犯骨组织, MRI T2 相为均质性高密度信号。伴有坏死或出血的肿瘤信号更具异质性。

2.2 病理学特征

大多数 EMC 形成大的、界限清楚的、有假包膜的肿块。肿块大小差异较大, 平均直径 7cm, 大者可达 20~25cm, 小者仅 1.1cm。切面灰白胶冻状, 由多结节构成, 局部黏液样透明, 肿块内可有囊肿、新鲜和陈旧性出血及坏死区。

光镜下 EMC 通常为纤维组织分割的多结节结构, 间质黏液样, 罕见形成良好的玻璃软骨。肿瘤细胞胞浆嗜酸性细颗粒状至空泡状, 细胞核较一致, 核仁小且多不明显。肿瘤细胞相互连接成索状、簇状或筛状排列, 小叶周边瘤细胞丰富。伴神经内分泌分化的肿瘤细胞可互相连接成网状, 或围血管排列成玫瑰花结样。部分 EMC 局部瘤细胞可退变或“去分化”, 呈上皮样、横纹肌样及长梭形。大多数病例分裂活性低, 分裂

通讯作者: 甘梅富, 科主任, 主任医师, 学士; 台州医院病理科, 浙江省临海市西门街 150 号 (317000); E-mail: ganmf@en-zemed.com。

收稿日期: 2011-10-19; 修回日期: 2011-12-30

相 $<2/10$ HPF。免疫表型 Vimentin 是 EMC 惟一持续性表达的标志物。少部分肿瘤局灶表达 S-100、CK 和 EMA。伴有神经内分泌分化的肿瘤表达 NF、NSE、Syn 或 CgA 等。部分肿瘤细胞胞质内糖原丰富,呈 PAS 阳性反应。基质为富于硫酸糖蛋白的黏液,奥新兰染色阳性,并抗透明质酸酶。

2.3 鉴别诊断

软骨肉瘤及黏液样软骨肉瘤:EMC 肿瘤细胞虽类似于软骨母细胞或某些软骨肉瘤细胞,但该肿瘤 S-100 蛋白染色仅 17% 病例部分细胞阳性^[4]。基质蛋白的生化结构也与软骨肉瘤不同,Aigner 等^[4]研究发现 EMC 普遍存在间质 I、Ⅲ及 VI 型胶原;少数检出 II 型胶原;未能检测出 X 型胶原。而 II 型及 X 型胶原是软骨基质的特征性胶原成分,因此认为 EMC 瘤细胞为伴有多向分化的原始间充质细胞,而非软骨或软骨母细胞,软骨样分化也仅是其少见的分化方向。另外,软骨肉瘤的分子遗传学改变是一个复杂而缺乏特异性的、涉及多基因、多步骤的瘤变过程,无特异性融合蛋白的产生。

黏液样软骨肉瘤 (skeletal myxoid chondrosarcoma, SMC) 是软骨肉瘤的变异类型之一,可发生于骨,更多见于软组织。其组织学表现为 95% 的黏液样基质中分布极少量的透明软骨。且 SMC 肿瘤细胞内仅有极少量不发达的细胞器,肿瘤细胞 S-100 恒定阳性,未见伴神经内分泌分化的报道。

脊索瘤:有些 EMC 内见大量黏液性基质及少量散在或灶性分布的上皮样细胞,且免疫组化 CK 及 S-100 均阳性,则较难与脊索瘤鉴别。但脊索瘤多发于脊椎两端,以颅底和尾骨多见,发生在长骨或骨旁软组织的极为罕见。有研究发现 EMC 不表达跨膜黏附分子神经型钙黏蛋白 (neural-type cadherin, NCAD),而脊索瘤有 NCAD 表达^[5]。

副脊索瘤:副脊索瘤大体表现也为分叶状或多结节状,组织学上间质富含黏液样或淡伊红染的透明物质,这与 EMC 相似。但副脊索瘤瘤细胞排列成小巢状,胞浆淡染且含空泡,核呈泡状,部分病例可见到未分化的梭形细胞,大多见于青少年和年轻人,这些都与 EMC 不同,且免疫组化示 S-100 和上皮标志物多联合表达。

横纹肌肉瘤:某些 EMC 可有横纹肌样分化,且胞核增大偏位,核仁明显,核分裂相增多,基质缺乏黏液。此时应与横纹肌肉瘤鉴别。后者免疫组化肌源性表达阳性。

其他伴上皮样分化或含黏液样间质的肿瘤:当 EMC 伴上皮样分化或呈梭形且缺乏黏液样间质时需与弥漫型间皮瘤、双向型滑膜肉瘤及恶性黑色素瘤等鉴别。鉴别诊断中除做相应抗体外,可根据 EMC 不表达跨膜黏附分子上皮型钙黏蛋白 (epithelial-type cadherin, ECAD) 及 NCAD,而后者均高表达来判断^[5]。

当 EMC 瘤细胞发生退变呈纤细的原始间充质细胞样时,须与以下间质富含黏液样基质的肿瘤鉴别:黏液型脂肪

肉瘤、浅表性血管黏液瘤、肌肉内黏液瘤、侵袭性血管黏液瘤等。黏液型脂肪肉瘤具有鸡爪状血管,且一般能够找到脂肪母细胞。另外可根据临床特征来鉴别:如浅表性血管黏液瘤均位于皮下,体积小;肌肉内黏液瘤极少复发;侵袭性血管黏液瘤主要发生于女性盆腔及会阴等。

2.4 治疗与预后

由于 EMC 预后较好,5 年存活率大于 50%,最初将其归为低度恶性软组织肿瘤。但现在普遍认为它属具有一定侵袭的中度恶性肿瘤,因为长期随访发现局部复发和转移的潜能高、疾病相关死亡率高。大约 50% 病例均发生局部复发和转移。一般转移至肺,也可发生肺外转移和扩散性转移^[6]。随访发现有转移的 EMC 患者部分能够长期存活。最近有研究报告 5 年、10 年和 15 年存活率分别为 82%、65% 和 58%^[7]。EMC 预后不良因素有:肿瘤直径大于 10cm、肿瘤转移、组织学出现间变区域、细胞丰富、肿瘤异型性、核分裂相 >2 个/10HPF 等。

EMC 对放化疗均效果不佳,目前最有效的治疗方法为大范围的手术切除或截肢术,或在此基础上行局部放疗及全身化疗,以提高疗效,减少复发或转移。肿瘤切除不彻底是局部反复复发的最主要因素。EMC 由于基因异位有融合蛋白产生,且是肿瘤特异蛋白,因此推断融合蛋白相关途径可成为未来基因治疗及干预性治疗的潜在的分子靶点。

参考文献:

- [1] Hisaoka M, Hashimoto H. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: updated clinicopathological and molecular genetic characteristics[J]. *Pathol Int*, 2005, 55(8): 453-463.
- [2] Yi JW, Park YK, Choi YM, et al. Bulbous urethra involved in perineal extraskeletal myxoid chondrosarcoma in a child[J]. *Int J Urol*, 2004, 11(6): 436-439.
- [3] Fotiadis C, Charalambopoulos A, Chatzikokolis S, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma metastatic to the pancreas: a case report [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(14): 2203-2205.
- [4] Aigner T, Oliveira AM, Nascimento AG, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcomas do not show a chondrocytic phenotype[J]. *Mod Pathol*, 2004, 17(2): 214-221.
- [5] Laskin WB, Miettinen M. Epithelial-type and neural-type cadherin expression in malignant noncarcinomatous neoplasms with epithelioid features that involve the soft tissues[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2002, 126(4): 425-431.
- [6] Gupta R, Sharma MC, Attri S, et al. Testicular metastasis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma: report of first case[J]. *Urology*, 2008, 71(5): 984.e1-4.
- [7] Drilon AD, Popat S, Bhuchar G, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy[J]. *Cancer*, 2008, 113(12): 3364-3371.