

9 例低度恶性肌纤维母细胞肉瘤的临床病理观察

仇晓菲^① 孙保存 张立华 吕志军^① 朱晓光^① 林建韶^①

天津市肿瘤医院 肿瘤研究所病理室 (天津市 300060)

摘要 目的:探讨低度恶性肌纤维母细胞肉瘤(LGMS)的临床病理特征及其治疗。方法:分析 9 例 LGMS 的临床和病理特征,并进行免疫组化标记。结果:9 例均行手术切除,其中 3 例第一次手术为广泛切除术。本病肿瘤细胞特点为胞浆嗜酸而核两端尖,弥漫性广泛表达 SMA 和 MSA。7 例获随访资料,2 例分别于术后 5 个月和 7 年复发,后者半年后 2 次复发并转移至舌。结论:LGMS 是光镜下可辨认的低度恶性肉瘤,其临床重要性在于与假肉瘤性病鉴别,手术切除干净并密切随访以避免复发。

关键词 低度恶性肌纤维母细胞肉瘤 免疫组化 诊断

中图分类号:R730.262 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2005)10-0582-04

Low-grade Myofibrosarcoma: A Clinicopathologic Study

Qiu Xiaofei Sun Baocun Zhang Lihua et al

Department of Pathology, Tianjin Cancer Institute and Hospital, Tianjin

Abstract Objective: To study the clinicopathologic features and treatments of low-grade myofibrosarcoma (LGMS). **Methods:** The clinical and pathologic features of 9 cases with LGMS were analyzed using immunohistochemistry. **Results:** All patients were treated surgically, among which three of them were initially treated by wide excision. The tumor cells, with eosinophilic cytoplasm and tapered nuclei, were diffusely strong positive for SMA and MSA. Follow-up in 7 patients (median:) revealed recurrence in two cases 5 months and 7 years after local excision, and further recurrence and tongue metastases in the latter one 6 months after the re-excision. **Conclusion:** It has been confirmed in this research that LGMS is a low-grade malignant tumor, which can be recognized at light microscopy. The clinical significance is to avoid confusion with pseudosarcomatous conditions. Complete surgical resection and close follow-up are both necessary in the treatment to avoid recurrences.

Key words Myofibroblastic sarcoma Immunohistochemistry diagnosis

低度恶性肌纤维母细胞肉瘤(LGMS)是 2002 年版 WHO 软组织肿瘤分类^[1]中明确列出的一种独立的肿瘤类型,定义为由异型的肌纤维母细胞组成,常伴有纤维瘤病特征,并好发于头颈的肿瘤。至 2003 年底国外文献报道 47 例^[2]。国内文献检索到王坚等^[3]近年的 1 例报道。我们从存档病例中筛选出 9 例低度恶性肌纤维母细胞分化肿瘤,进行光镜观察和免疫组化标记,旨在分析 LGMS 的临床病理特征及其治疗。

1 材料与方法

1.1 标本来源

选取天津医科大学总医院、天津医科大学第二附属医院和天津市肿瘤医院 1983 至 2004 年的存档标本 9 例。患者年龄 31~66 岁,平均 44 岁。组织学诊断依据 2002 年版 WHO 软组织肿瘤分类中的描述^[1]。肿瘤分级采用改良的 NCI 系统^[4],其中Ⅱ级(中度恶性)为可见坏死(但不超过 15%)或核分裂数不超过 6/10HPF(主要用于评估复发者)。临床资料见表 1。

1.2 方法

^① 天津医科大学病理教研室

标本经甲醛固定,石蜡包埋。单克隆抗体为 α -平滑肌肌动蛋白 (SMA) 和肌特异性肌动蛋白 (MSA), 抗体克隆号分别为 1A4 和 HHF35 均购自 Dako 公司, 按说明书操作。应用 Dako 公司 EnVision+检测系统, 并做相应的阳性和阴性对照。

2 结果

2.1 临床特点

患者局部出现逐渐增大的肿物为主要临床表现。其中头颈 3 例, 上肢 2 例, 下肢 2 例, 躯干 2 例。触诊为实性、质硬且界限不清肿物。3 例有明显疼痛

感, 2 例有压痛, 1 例有放射痛。2 例触诊深部固定。例 1X 线检查示左桡骨远端外侧皮质有较小的局限性压迫性缺损如蝶形。例 3 数字彩色多普勒超声显示肌层内低回声反射区、界清, 内回声尚均匀。例 4 颈 CT 检查显示后斜角肌内有软组织肿物伴低衰灶, 边界欠清。

2.2 病理特征

8 例肿物为近圆形单发结节状, 例 1 为多发结节。除例 1 似有包膜外, 其余均边界不清。肿瘤最大直径 1.2~10cm, 平均 4.3cm。

表 1 9 例 LGMS 的临床病理资料

病例	性别	年龄 (岁)	部位	直径 (cm)	深度	核分裂象 (个/10HPF)	术前病程(月)	痛觉	治疗	术后随访(月)
1	男	37	左前臂和手指	2/1.2	肌肉	0	6	疼痛	切除术	失访
2	男	22	右锁骨上	1.2	肌肉	1	5	无压痛	广泛切除术	无复发(29)
3	女	43	左肘	2	肌肉	1	1	有压痛无压迫性放射痛	切除后 1 个月 广泛切除术	无复发(31)
4	男	45	左颈	3	肌肉	1~2	3	无压痛深部固定	切除术	无复发(25)
5	女	31	右上颌	6	骨	0~1	3	疼痛	切除术	复发(5)
6	男	45	腹壁	4.5	皮下	3	不详	无压痛	2 次局部切除, 1 次 扩大切除化疗	第 7 年复发, 7 年半 再次复发并有舌转移
7	男	40	背部	10	肌肉	3	10	疼痛深部固定	切除术	失访
8	男	66	右下肢	4	皮下	4~5	不详	无压痛	广泛切除术	无复发(45)
9	女	63	右下肢	6	肌肉	2~3	5	有轻压痛和 右踝放射痛	广泛切除术	无复发(59)

切面质地硬, 呈纤维性, 颜色灰白。肿瘤位于肌肉内 6 例, 皮下组织 2 例, 骨 1 例。大多为浸润性生长, 侵入脂肪组织或骨骼肌组织。肿瘤主要由梭形细胞丰富的束状区组成(图 1)。可见不明显的 Stori-form 或旋涡状排列(图 2), 仅局部见人字排列和垂直排列图象。肿瘤细胞为相对均匀一致的梭形细胞, 胞浆特点为嗜酸或弱嗜酸, 核的特点为两端逐渐变尖的梭形或卵圆形核(图 3)。

2 例见散在多核巨细胞。核轻度异型, 部分或灶性核染色质增粗呈核中度异型。核分裂象: 1~5 个/10HPF, 平均 1.9 个/10HPF, 未见病理核分裂象。2 例复发者核分裂象增多超过 6 个/10HPF, 分别为 8 和 9 个/10HPF。9 例均未见坏死, 包括复发者, 但例 6 舌转移灶见坏死。9 例均显示肿瘤细胞弥漫性 SMA 和 MSA 胞浆强阳性(图 4)。

图3 LGMS中典型的肌纤维母细胞形态 HE×200

图4 LGMS中SMA弥漫强阳性 EnVision+法×100

2.3 随访

2例失访,7例获得随访。随访时间5~90个月,平均41个月。结果1例术后第7年局部复发,肿物切除后6个月再次复发并发现舌中部肿物,切除肿物病理证实为2次复发考虑舌转移。另1例术后5个月复发。其余5例术后25~59个月无复发。

3 讨论

3.1 肌纤维母细胞及其肉瘤的认识和诊断

肌纤维母细胞是形态学上兼有平滑肌和纤维母细胞特征的细胞^[5]。Eyden^[6]提出将存在于肉芽组织和肿瘤间质中的肌纤维母细胞视作肌纤维母细胞肉瘤的近似正常对应体。低度恶性肉瘤包括炎症性肌纤维母细胞瘤(IMT)、婴儿纤维肉瘤和LGMS。WHO新分类中没有命名对应的高度恶性肌纤维母细胞肉瘤,是目前对分化很差的高度恶性肿瘤从光镜、免疫组化乃至电镜和分子遗传学还没有公认的统一诊断标准,主要涉及与高度恶性平滑肌肉瘤鉴别。是目前肌纤维母细胞性肿瘤在WHO新分类中没有单独作为一组肿瘤类型列出的原因。

3.2 LGMS的临床病理特征

LGMS年龄范围为9~75岁,平均约40岁。瘤体直径1.2~17cm。肿瘤可发生于头颈部、躯干和肢体。最常见为头颈部(约占1/3),包括口腔、下颌、上颌、面部、扁桃体、头皮、颈部、甲状腺、乳突区,其中舌部报道最多。大多为单发,肿瘤可起自皮下和粘膜下软组织、深部软组织或骨内^[7]。肿瘤无包膜,可边界清楚,但镜下侵入周围组织。本文9例为低度恶性,核分裂象不超过6个/10HPF,均未见坏死。肿瘤细胞弥漫性MSA和MSA强阳性,表明为肌纤维母细胞分化。复发病例恶性度常升高。本文2例复发后均升为中度恶性。许多学者认同肌纤维母细胞临床病理实用标准^[8-10],形似纤维母细胞而广泛表达肌源性标志物。需与结节性筋膜炎、纤维瘤病、肌纤维瘤病、炎症性肌纤维母细胞瘤、平滑肌肉瘤及纤维肉瘤等进行鉴别。

3.3 LGMS的生物学行为和临床治疗

目前研究显示LGMS临床行为呈低度恶性,整体生物学行为比纤维肉瘤和平滑肌肉瘤好。分析本文和另外2篇结果^[9,10]27例LGMS中:1)8例局部复发,2例远处转移。随访时间最长而无复发和转移的1例为12年,曾行广泛切除术和放疗。另有6例曾行广泛切除术,均无复发迹象。综上可见LGMS广泛切除后临床行为良好,少数(特别是位置较深的肿瘤)局部切除后可复发(多于2年内复发,包括直径很小的肿瘤),个别可5年后远处转移。由此可见,手术治疗仍为首选,应在明确诊断后进行瘤床广泛切除。病理确认切缘无肿瘤组织残留至关重要,同时可尝试辅以放疗和化疗。有资料显示中度恶性肌纤维母细胞肉瘤比相应的纤维肉瘤和平滑肌肉瘤可能具有较高的复发和转移率^[10],因此复发后升为Ⅱ级者应注意术式选择和放、化疗综合治疗。

参考文献

- 1 Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World health organization classification of tumors. Pathology and genetics. Tumors of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2002. 94~95
- 2 Fisher C. Myofibrosarcoma [J]. Virchows Arch, 2004, 445 (3): 215~223
- 3 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
- 4 Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma [J]. J Clin Oncol, 1997, 15 (1): 350~362
- 5 Schurch W, Seemayer TA, Gabbiani G. The myofibroblast. A quarter century after its discovery [J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22

诱发凋亡^[6]。化疗时,胃癌细胞损伤严重,其凋亡的数目也明显增加。本实验中化疗组胃癌细胞凋亡率显著高于阳性组,化疗能诱导细胞凋亡,且有周期特异性,表明胃癌细胞在接受化疗过程中产生的多种物质(如 TNF- α 、IL-1、IL-2)可能干扰细胞通过 S 和 G₂/M 期,引起细胞聚集,诱导细胞凋亡。Cyclin G₁、Cyclin D₁、p21、p16、bcl-2、p53 等基因在胃癌细胞凋亡过程中起协同调控作用^[7,8]。化疗组 G₀/G₁ 期细胞百分率减低,而 S 期和 G₂/M 期细胞百分率增高,提示阻滞在 S 期、G₂/M 期的细胞可能退到 G₀ 期,凋亡与细胞从 G₂/M 期阻滞的退出有关。化学损伤可导致 G₁/S、G₂/M 的调控点缺失,使损伤无修复时间,此时若激活诱发凋亡的基因,细胞就会发生凋亡。因此如果能采用药物或基因治疗刺激凋亡基因的表达,对胃癌治疗将有重要意义。

Cyclin G₁、Cyclin D₁、p21、p16、bcl-2、p53 都与细胞周期密切相关,它们表达水平的改变对细胞增殖有重要影响,与癌细胞的恶性程度成正相关。Westphal 等证实将 Cyclin G₁ 反义寡核苷酸加入体外培养肿瘤细胞可以阻止其越过调控点,阻断细胞周期进程,抑制细胞增殖^[9,10]。如果能调控相关基因的表达,将有助于胃癌的治疗。

参考文献

- Gordon EM, Liu PX, Chen ZH, et al. Inhibition of metastatic tumor growth in nude mice by portal vein infusions of matrix-targeted retroviral vectors bearing a cytotoxic cyclin G1 construct[J]. Cancer Res, 2000, 60(13):3343~3347
- Bueso-Ramos CE, Yang Y, Deleon E, et al. The human Mdm-2 oncogene is overexpressed in leukemias [J]. Blood, 1993, 82(9): 2617~2623
- Horne MC, Goolsby GL, Donaldson KL, et al. Cyclin G₁ and Cyclin G₂ Comprise a new family of cyclins with contrasting tissue-specific and cell cycle-regulated expression [J]. J Biol Chem, 1996, 271(11):6050~6061
- Yang R, Nakamaki T, Lubbert M, et al. Cyclin A1 Expression in Leukemia and normal Hematopoietic cells [J]. Blood, 1999, 93(6): 2067~2074
- Greener T, Zhao X, Nojima H, et al. Role of GAK in uncoating clathrin-coated vesicles from non-neuronal cells[J]. J Biol Chem, 2000, 275(2):1365~1370
- Reimer CL, Borrás AM, Kurdistan SK, et al. Altered regulation of cyclin G in human breast cancer and its specific localization at replication foci in response to DNA damage in P53+/+ cells [J]. J Biol Chem, 1999, 274(16):11022~11029
- Kim TK. In vitro transcriptional activation of P21 promoter by P53[J]. Biochem & Biophys Res Commun, 1997, 234(2):300~304
- Ohshima T, Ward JM, Huh CG, et al. Targeted disruption of the cyclin-dependent kinase 5 gene results in abnormal corticogenesis, neuronal pathology and perinatal death[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(20):11173~11178
- Westphal RS, Anderson KA, Means AR, et al. A signaling complex of Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase IV and protein phosphatase 2A[J]. Science, 1998, 280(5367):1258~1261
- Horne MC, Donaldson KL, Goolsby GL, et al. Cyclin G2 is up-regulated during growth inhibition and B cell antigen receptor-mediated cell cycle arrest[J]. J Biol Chem, 1997, 272(19):12650~12661
- Eyden BP. Electronic microscopy in study of myofibroblastic lesions[J]. Semin Diagn Pathol, 2003, 1(2): 13~24
- Watanabe K, Ogura G, Tajino T, et al. Myofibrosarcoma of the bone: a clinicopathologic study [J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(12): 1501~1507
- Fletcher CDM. Myofibroblastic sarcoma (author's reply to letter) [J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23(11): 1433~1435
- 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
- Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C. Myofibrosarcoma: a clinicopathologic study[J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(2): 219~228

(2004-12-10 收稿)

(2005-03-18 修回)

(韩豫生校对)

(上接第 584 页)

(2004-12-02 收稿)

(2005-03-21 修回)

(韩豫生校对)