

黏液纤维肉瘤 5 例临床病理分析

史丽芸, 张荣, 胡雪娥, 孟春玲, 甄渡寒

南通大学附属南京江北人民医院病理科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 探讨黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)的临床病理特征、免疫表型、鉴别诊断及治疗预后等。**方法** 收集 2015 年 2 月至 2020 年 3 月期间收治的黏液纤维肉瘤 5 例,复习患者的临床资料,观察其临床病理学特征及免疫表型,并复习相关文献。**结果** 5 例 MFS 患者中,男 4 例,女 1 例;年龄 58~83 岁,平均 70 岁。光镜下肿瘤呈结节状生长,结节之间为粗细不等的纤维结缔组织间隔,肿瘤细胞呈梭形或星芒状,可见特征性的假脂肪母细胞和弧线状血管,间质呈黏液样。免疫标记显示,肿瘤细胞表达 Vimentin,而 S-100、CD34、Desmin、Myoglobin、SMA、CD68 均缺乏表达。**结论** 黏液纤维肉瘤好发于中老年人,是一种具有侵袭性且易复发的软组织恶性肿瘤,其诊断需结合病理组织学形态、免疫组化标记及分子病理学检测。MFS 治疗以局部扩大切除手术为主,术后可辅助放疗及化疗,降低其复发及转移率。

关键词: 黏液纤维肉瘤; 临床病理; 免疫组化; 假脂肪母细胞; 弧线状血管

中图分类号: R 738.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)12-1698-04

Myxofibrosarcoma: a pathological analysis of 5 cases

SHI Li-yun, ZHANG Rong, HU Xue-e, MENG Chun-ling, ZHEN Du-han

Department of Pathology, Nanjing Jiangbei People's Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: ZHANG Rong, E-mail: zrz419@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical pathological feature, immunophenotype, differential diagnosis and prognosis of myxofibrosarcoma (MFS). **Methods** A total of 5 MFS patients who received treatment from February 2015 to March 2020 were selected. The clinical data of the patients were collected, and the clinicopathological features and immunophenotype were observed, and the related literature was reviewed. **Results** Among the 5 patients with MFS, 4 were males and 1 was female, with an average age of 70 years (58-83 years). Under the light microscope, the tumor grew in a nodular shape with fibrous connective tissue septum of varying thickness. The tumor cells were spindle shaped or star shaped. The characteristic pseudoadipoblasts and curved blood vessels were visible, and the stroma was mucinous. Immunohistochemistry showed that vimentin was expressed in tumor cells, but S-100, CD34, desmin, myoglobin, SMA and CD68 were not expressed. **Conclusion** MFS is an aggressive and recurrent soft tissue malignant tumor, which occurs frequently in middle-aged and elderly people. Its diagnosis should be combined with histopathological morphology, immunohistochemical markers and molecular pathological detection. Local extended resection is the main treatment for MFS. Postoperative radiotherapy and chemotherapy can be used to reduce the recurrence and metastasis rate.

Key words: Myxofibrosarcoma; Clinicopathology; Immunohistochemistry; Pseudolipoblastoma; Curved vessel

黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)是一种纤维母细胞性或肌纤维母细胞性恶性肿瘤,是罕见的软组织梭形细胞肉瘤,有程度不等的黏液样基质,可见特征性的弧线状或曲线状血管及多空泡状假脂肪母细胞,瘤细胞有不同程度的异型性,MFS 好发于老年人,多见于四肢和躯干。本文回顾性收集 5 例 MFS 并对其临床病理特征、免疫学表型、鉴别诊断、治疗及预后并结合相关文献进行探讨。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性收集了南京江北人民医院 2015 年 2 月至 2020 年 3 月期间收治的 5 例 MFS 患者,所有患者均行手术扩大切除。

1.2 方法 将 5 例 MFS 患者手术标本均经 4% 中性甲醛固定,多处取材后石蜡包埋,4 μm 厚切片,常规 HE 染色和免疫组织化学染色标记,光镜观察。免疫

组织化学染色标记所用抗体 Vimentin、S-100、CD34、Desmin、Myoglobin、SMA、CD68、Ki67 购自福州迈新有限公司和北京中杉金桥有限公司,采用的免疫组化标记方法为 EnVision 二步法。

2 结果

2.1 临床资料 5 例 MFS 中,男性 4 例,女性 1 例,发病年龄为 58~83 岁,平均 70 岁,患者均因发现局部肿块并逐渐增大或偶感胀痛而就诊(表 1)。

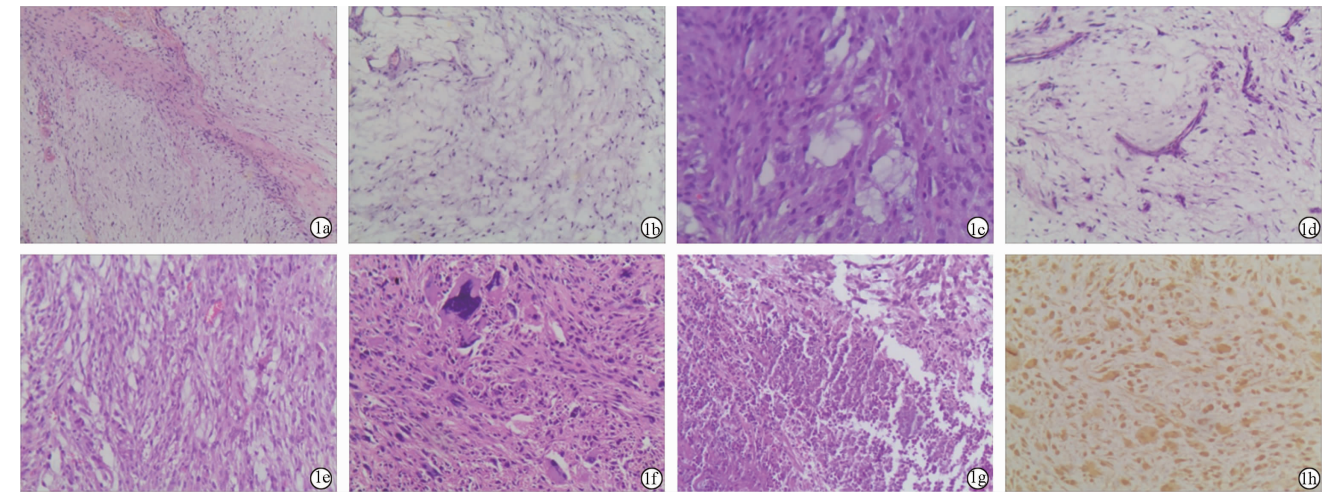
2.2 病理检查

2.2.1 大体检查 见表 1

2.2.2 组织学形态 肿瘤组织边界不清,尽管有些大体所见肿块边界尚清,但镜下均可见瘤细胞向周围脂肪组织或肌肉组织浸润性生长,肿瘤组织由粗细不等的纤维结缔组织间隔分割成多结节状,间质呈黏液样(图 1a)。低度恶性的 MFS 瘤细胞密度低,瘤细胞

呈条束状排列或排列紊乱无方向,瘤细胞呈梭形或星芒状,胞质淡染,细胞界限不清,核深染并有轻度异型性,核分裂象罕见(图 1b),常常可以见到多空泡状的假脂肪母细胞,因其胞质内含有大量酸性黏液(图 1c),肿瘤间质内血管多呈曲线状或弧线状(图 1d)。中度恶性 MFS 瘤细胞密度增高,多形性、异型性明显,核分裂象可见,但无弥漫成片的实质性区域(图 1e),基质仍呈黏液样。高度恶性 MFS 大部分区域呈实质性,瘤细胞排列致密,由梭形细胞和多形性细胞组成,类似经典的纤维肉瘤,核深染,核浆比增高,核异型明显,核分裂象易见,局部区域可见畸形瘤细胞或瘤巨细胞(图 1f),有时中至高度恶性的肿瘤局部可见坏死(图 1g)。

2.2.3 免疫组化 5 例 MFS 肿瘤细胞 vimentin 均(+) (图 1h), S-100、CD34、Desmin、Myoglobin、SMA、CD68 均(-), Ki67 指数 5%~70%(+)。



注:1a,肿瘤由粗细不等的纤维结缔组织间隔分割呈结节状,间质黏液样(HE×50);1b,低度恶性 MFS 的瘤细胞(HE×100);1c,低度恶性 MFS 的瘤细胞,胞质含酸性黏液的假脂肪母细胞(HE×200);1d,低度恶性 MFS 的瘤细胞,弧线状或曲线状薄壁血管(HE×100);1e,中度恶性 MFS 瘤细胞(HE×100);1f,高度恶性 MFS(HE×100);1g,高度恶性 MFS,肿瘤局部见坏死(HE×100);1h,肿瘤细胞 Vimentin(+)(EnVision 法×100)。

图 1 MFS 组织学形态

表 1 5 例 MFS 的临床病理资料

病例	性别	年龄(岁)	部位	术中所见	巨检	切缘	病理分级	随访
1	男	80	右上腹壁	肿块位于皮下,最大径 2.5 cm,边界尚清,切面质软	肿瘤 1 枚,大小 3.5 cm×2.5 cm×2 cm,切面灰白质软,边界尚清	阴性	中度恶性	22 个月,未见复发及转移
2	男	58	左大腿	肿块位于皮下,10 cm×8 cm 大小,边界尚清,切面灰白质嫩,呈胶冻状	破碎组织一堆,大小 5.5 cm×5 cm×2 cm,剖面灰白质稍嫩,见多量透明胶冻样物	阴性	中度恶性	5 个月,术后 2 个月复发,现治疗方案未定
3	男	73	右小腿	肿块位于皮下,5 cm×3 cm,边界欠清	破碎组织一堆,大小 5 cm×4 cm×2 cm	阴性	低度恶性	失访
4	男	80	左侧胸壁	肿块位于皮下,6 cm×5 cm,边界尚清,质软	结节样包块 1 枚,大小 6 cm×6 cm×2.6 cm,界尚清,质软	阴性	中度恶性	66 个月,5 年内复发 4 次,现放疗中
5	女	62	左上臂	肿块位于肌肉内,7 cm×4 cm,边界欠清,鱼肉状	结节样包块 1 枚,大小 6.6 cm×5 cm×3 cm,剖面灰白,局部呈胶冻样	阴性	中度恶性	13 个月,术后行 6 个疗程化疗,尚未见复发及转移

2.2.4 随访资料 本文中 4 例患者获得随访,随访时间为 5~66 个月。表 1 显示 2 例尚未见复发及转移,病例 2 于术后 2 个月复发,病例 4 在 5 年内复发 4 次,第二次复发时病理分级由中度恶性转为高度恶性,第三次复发时病理(外院)显示大部分区域去分化,呈未分化肉瘤改变。

3 讨论

Angervall 等^[1]在 1977 年首先报道并命名了“黏液纤维肉瘤”。2002 年 WHO 分类定义 MFS 为包含一系列恶性纤维母细胞性病变,镜下可见不同程度异型的瘤细胞,间质有程度不等的黏液样基质及特征性的曲线状或弧线状血管,并把黏液性恶性纤维组织细胞瘤作为其同义词使用^[2]。同时,2002 年 WHO 软组织肿瘤分类中采纳了 Mentzel 等^[3]的定义,依据肿瘤内黏液性间质的多少、瘤细胞的密度、瘤细胞的异型性和核分裂象的多少,MFS 可分为低度恶性、中度恶性和高度恶性三种类型。

3.1 临床特点 MFS 多发生于 50~70 岁的老年人,20 岁以下者极为罕见,平均发病年龄 66 岁,男性稍多^[4]。本研究中 5 例 MFS 全部发生于 50 岁以上老年人,平均 70 岁,男女比例为 4:1,可能因为样本量较少,男性明显多于女性。MFS 多发生于四肢和躯干,其中下肢多于上肢,也可罕见于心脏、胆囊、膀胱、睾丸等器官^[5]。本研究中 5 例 MFS 均发生于四肢和躯干,其中 2 例发生在下肢,1 例发生在上肢,1 例发生在腹壁,1 例发生在胸壁。

MFS 多位于真皮深层或皮下组织内,深部肌组织内较为少见,本文 4 例 MFS 位于皮下组织内,1 例位于肌肉组织内。临床多表现为无痛性肿块,本文 5 例均以发现病变区肿块并逐渐增大或偶感胀痛而就诊。本文 5 例患者均行手术扩大切除,其中 1 例于术后行 6 个疗程化疗,1 例多次复发病例现放疗中。

3.2 病理特征 (1)大体检查:肿瘤多位于皮下组织内,切面呈结节状,灰白色,质软或质嫩,含胶冻及黏液样物,少数肿块可位于肌肉组织内,瘤细胞常向周围脂肪组织或肌肉组织内呈浸润性生长。中至高度恶性 MFS 中可见坏死。(2)组织学检查:瘤组织由粗细不等的纤维结缔组织间隔分割成多结节状,间质黏液样。MFS 最具诊断价值的病理学形态为间质内曲线状或弧线状薄壁血管和胞质内含多量酸性黏液的多空泡状假脂肪母细胞。低度恶性 MFS 瘤细胞稀疏、密度低,异型性小,罕见核分裂,无坏死,间质黏液样。中度恶性 MFS 瘤细胞密度增高,细胞异型性、多形性明显,核分裂象可见,基质仍呈黏液样。高度恶

性 MFS 大部分区域呈实质性,瘤细胞排列致密,由梭形细胞和多形性细胞组成,类似经典纤维肉瘤,核染色质粗,核浆比增高,核异型性明显,核分裂象易见,局部区域可见畸形瘤细胞或瘤巨细胞,间质无黏液样。但部分病例局部区域仍可见低度恶性的 MFS 成分,两者之间可移行,本文 1 例高度恶性 MFS(病例 4 第二次复发时)病例中未出现两者移行部分。本文 5 例 MFS 病例中,4 例为中度恶性,1 例为低度恶性,病例 4 第二次复发时病理分级由中度恶性转为高度恶性,第三次复发时病理(外院)显示大部分区域去分化,呈未分化肉瘤改变,这提示了复发性肿瘤的恶性程度要高于原发性肿瘤。(3)免疫表型:大多数瘤细胞 Vimentin(+),灶性 SMA 和 MSA(+),提示具有肌纤维母细胞分化,S-100、CD34、Desmin、Myoglobin、CD68 均(-),由此可见,MFS 并无特异性的免疫表型,需结合多种免疫组化标记排除其他相关肿瘤后方可作出 MFS 的诊断,是一个排除性的诊断。本文中 5 例 MFS 免疫组化表达与文献报道相近,5 例 Vimentin 均(+),4 例中高度 MFS 的 Ki67 指数高表达,指数为 30%~70%,Ki67 可能提示 Ki67 指数对病理分级有一定的帮助。(4)超微结构:肿瘤内的大多数细胞显示纤维母细胞分化^[4]。(5)MFS 遗传学变化比较复杂,尚无特异性的异常,大多数病例显示 3 倍体或 4 倍体,但有 5 例病例显示环状染色体^[6]。比较基因组(CGH)研究显示,基因组有失平衡现象,包括染色体 6p 的丢失和 9q、12q 的获得^[7]。因 MFS 尚未发现特异性细胞遗传学异常,所以 MFS 的诊断仍然要依靠病理形态学特征和相关免疫组化标记。

3.3 鉴别诊断 从病理学形态上,MFS 与其他多种黏液样软组织肿瘤十分相似,不易区分,需结合病理特征、免疫表型及分子遗传学表现对其做出诊断和鉴别诊断。

黏液性脂肪肉瘤(MLPS):MFS 中可见到空泡状细胞,易被误认为脂肪母细胞,且间质多呈黏液样,此时易与黏液性脂肪肉瘤混淆,MLPS 多发于中老年人,肿瘤内可见特征性的脂肪母细胞,AB 染色有助于识别 MFS 中的假脂肪母细胞,MFS 中假脂肪母细胞 AB 染色阳性,未见脂肪小滴。MLPS 间质中含有丰富的分支状血管,然而 MFS 中也可见到纤细的分支状血管,因此仅仅依据分支状血管来诊断 MFS 并不十分可靠。MLPS 免疫组化标记 S-100、MDM2、CK4 均(+),分子遗传学常表现为 FISH 可检测出 DDIT3,这些特征性的免疫标记和分子遗传学表现都可与 MFS 相鉴别。

低度恶性纤维黏液样肉瘤(LGFMS):低度恶性

纤维黏液样肉瘤(LGFMS)与低度恶性 MFS 无论在组织学形态亦或是名称上都十分相似,LGFMS 好发于中青年,而 MFS 好发于老年人,LGFMS 无黏液纤维肉瘤中特征性的弧线形血管和假脂肪母细胞,其梭形瘤细胞呈漩涡状排列,黏液性区域和胶原性区域呈交替性分布,瘤细胞异型性不明显。分子遗传学表现为 FUS-CREB3L2 或 FUS-CREB3L 基因融合^[8]。

浅表性血管黏液瘤:病变亦位于真皮或皮下组织,镜下见瘤组织界限不清,呈小叶状,亦可累及周围脂肪组织或肌肉组织,瘤细胞由短梭形或星芒状细胞组成,瘤细胞无明显异型性,核分裂象罕见,间质为大量黏液样基质,可见多量薄壁血管,需与低度恶性 MFS 鉴别,但浅表性血管黏液瘤无 MFS 的假脂肪母细胞,且浅表性血管黏液瘤免疫组化可表达 actins 及 CD34。

结节性筋膜炎:此病变好发于 20~40 岁年轻人,瘤细胞为增生的肌纤维母细胞,瘤细胞可伸向周边脂肪组织内,但瘤细胞无明显异型性,有时可见核分裂象,间质内可见微囊性腔隙、外渗的红细胞和散在的淋巴细胞,无 MFS 曲线状或弧线状血管及假脂肪母细胞。

肌内黏液瘤:该肿瘤由小卵圆形、梭形细胞或星芒状细胞组成,间质呈黏液样,瘤细胞无明显异型性,核分裂象未见,间质内可见薄壁血管,需与低度恶性 MFS 鉴别,但肌内黏液瘤无 MFS 诊断性的弧线状或曲线状血管和空泡状假脂肪母细胞。

3.4 治疗与预后 黏液纤维肉瘤是一种少见的呈浸润性生长的软组织恶性肿瘤,容易复发,局部复发率可达 38%~60%^[4],本研究 5 例 MFS 中的 2 例于术后出现复发。并且复发性肿瘤的恶性程度往往高于原发肿瘤^[9],病例 4 在 5 年内复发 4 次,第二次复发时病理分级由中度恶性转为高度恶性,第三次复发时病理(外院)显示大部分区域去分化,呈未分化肉瘤改变。MFS 主要首选治疗方式为局部扩大切除,切除包括肿瘤组织和周围 1~2 cm 的正常组织,全身化疗和局部放疗可降低局部复发和转移率^[10]。肿瘤的预后与肿瘤组织中黏液性区域比例的多少、肿瘤的大小及有无坏死有关,当肿块 >5 cm 并出现肿瘤性坏死时有较高的复发及转移风险^[11]。另外,随着肿瘤病理分级的增高,肿瘤的复发和转移率也逐渐升

高^[12]。本研究 5 例中的 2 例复发病例为中度恶性 MFS,肿瘤大小均 >5 cm,且肿瘤中均可见局部坏死。5 例病例均采取了局部扩大手术切除治疗,病例 5 于术后行 6 个疗程的化疗,至今已随访 13 个月,尚未出现复发及转移,其余病例均未采取化疗和放疗等辅助治疗。尽管 5 例病例切缘均为阴性,病例 2 和病例 4 仍分别于术后 2 个月和术后 41 个月出现复发,由此可见,MFS 的预后与演变与多种因素相关,包括患者的年龄、肿瘤的病理分级、肿瘤大小、有无坏死、手术范围及化疗、放疗等辅助治疗等。

参考文献

- [1] Angervall L, Kindblom LG, Merck C. Myxofibrosarcoma [J]. Acta Pathol Microbiol Scand Sect A Pathol, 2009, 85A(2): 127-140.
- [2] Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, et al. World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone [M]. Lyon: IARC, 2002: 102-103.
- [3] Mentzel T, Calonje E, Wadden C, et al. Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant [J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(4): 391-405.
- [4] 王坚, 朱雄. 软组织肿瘤病理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [5] Baspinar S, Kapucuoglu N, Akdeniz R, et al. Paratesticular myxofibrosarcoma [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2014, 57(3): 503.
- [6] Orndal C, Mandahl N, Rydholm A, et al. Supernumerary ring chromosomes in five bone and soft tissue tumors of low or borderline malignancy [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1992, 60(2): 170-175.
- [7] Clawson K, Donner LR, Dobin SM. Translocation (2; 15) (p23; q21.2) and interstitial deletion of 7q in a case of low-grade myxofibrosarcoma [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2001, 127(2): 140-142.
- [8] Mentzel T, Hogendoom PCW, Huang HY. Myxofibrosarcoma [M] // Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoom PCW, et al. WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC, 2013: 93-94.
- [9] Fukunaga M, Fukunaga N. Low-grade myxofibrosarcoma: Progression in recurrence [J]. Pathol Int, 1997, 47(2/3): 161-165.
- [10] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学 [M]. 3 版. 北京: 人民军医出版社, 2005.
- [11] 伍健, 孙健, 陈维香, 等. 黏液纤维肉瘤 4 例临床病理分析 [J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(4): 290-293.
- [12] Kikuta K, Kubota D, Yoshida A, et al. An analysis of factors related to recurrence of myxofibrosarcoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(11): 1093-1104.

收稿日期: 2020-09-15 编辑: 王国品