临床病理讨论 文章编号：0253-3626（2011）08-1014-04

成人鼻部胚胎性横纹肌肉瘤 2 例报道及文献复习

刘宇飞[1]，杨春蓉[1]，谈中华[2]，王 飞[1]，胡余昌[1]

（1. 三峡大学病理学研究所，宜昌 443003；2. 湖北省当阳市人民医院病理科，当阳 444100）

【摘 要】目的：探讨成人鼻部胚胎型横纹肌肉瘤（Embryonal Rhabdomyosarcoma，ERMS）的临床病理特点，以提高对该病的认识。方法：结合文献对本院病理科诊断和会诊的 2 例成人鼻部 ERMS 的临床资料、组织形态及免疫组化结果进行分析。结果：2 例均为男性。组织学形态示瘤细胞呈片状或团块状，之间有较少的纤维间隔，瘤细胞为染色质丰富的圆形或梭形细胞，核染色质较浓，可见轻度嗜酸性细胞质。免疫组化：肿瘤细胞肌调节蛋白、肌浆蛋白、肌红蛋白、肌动蛋白（肌原节）、肌动蛋白（广谱）、结蛋白和波形蛋白均（+）、角蛋白（广谱）、上皮细胞膜抗原、白细胞共同抗原、平滑肌肌动蛋白、S-100 蛋白、黑色素瘤、CD34、神经元特异性烯醇化酶和 CD99 均（-）。结论：成人鼻部 ERMS 临床表现无特异性，易误诊。CT 是诊断鼻部 ERMS 的重要检查方法。组织病理学特点结合免疫组化标记可确诊该肿瘤。早期诊断及手术联合放、化疗是治疗成人鼻部 ERMS 的有效手段。

【关键词】横纹肌肉瘤；胚胎型；鼻肿瘤；免疫组化

【中国图书分类法分类号】R739.62 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-10-08

Adult nasal embryonal rhabdomyosarcoma: report of two cases and literature review

LIU Yu-fei[1], YANG Chun-rong[1], TAN Zhong-hua[2], WANG Fei[1], HU Yu-chang[1]

(1. Institute of Pathology, China Three Gorges University; 2. Department of Pathology, the People's Hospital of Dangyang in Hubei Province)

【Abstract】***Objective***: To examine clinical and pathological features of adult nosal embryonal rhabdomyosarcoma and to investigate the effective diagnosis and prognosis. ***Methods***: The adult nasal ERMS specimens collected by the Pathology Department of Yichang Central People's Hospital were analyzed. For both patients, representative hematoxylin and eosin-stained slides of tumors were available for review. Immunohistochemical stains (SP method) were performed on a selected paraffin block. And the information of clinical diagnosis and treatment was reviewed. ***Results***: The 2 cases were male. ERMS was characterized by an admixture of undifferentiated, small, round or spindle cells which were rich in chromatin and were separated into patchy form or mass by scanty fibrous septa. The nuclear chromatin was thick with eosinophilic cytoplasm. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for MyoD1, myogenin, myoglobin, Actin (Sarcomeric), Actin (pan), desmin and Vimentin, but negative for Cytokeratin (pan), Epithelial Membrane Antigen (EMA), CD45 (LCA), Actin (Smooth Muscle), S-100

作者介绍：刘宇飞（1978-），男，主治医师，硕士，研究方向：肿瘤病理学。

通信作者：胡余昌，男，副主任医师，Email：huyuchang@hotmail.com。

宣传和提高家长的相关营养知识，共同帮助学生改善不良的饮食行为习惯。

参 考 文 献

[1] 高树军，马冠生，翟凤英，等.我国中小学生早餐食物种类研究[J].中国学校卫生，2001，22(3)：196-199.

[2] 林志萍，张镜源，廖惠珍，等.福州市儿童饮食行为习惯及其影响因素分析[J].海峡预防医学杂志，2003，9(3)：21-23.

[3] Lori A.Smolin，Mary B.Grosvenor.Nutrition：science and applications[M].New York City，U.S.，John wiley & Sons Inc，2007，427-455.

[4] 胡小琪，马冠生，马文军，等.中国 4 城市中学生早餐行为调查[J].卫生研究，2005，31(4)：273-278.

[5] 马冠生.儿童少年的饮食行为及影响因素[J].中国健康教育，2005，21(5)：337-340.

[6] 吴 瑾，马冠生，胡小琪，等.我国 4 城市儿童少年食用西式快餐现况调查[J].中国学校卫生，2000，21(4)：244-246.

[7] 刘国平，朱莉琪.认知因素和个体差异对儿童食物选择的影响[J].中国行为医学科学，2007，16(11)：1047-1048.

[8] 罗海燕，潘小群，刘 辉.南京市中学生饮食行为及其影响因素分析[J].中国学校卫生，2007，28(10)：920-921.

[9] 蒋建华，刘金萍，张金霞，等.学习压力、睡眠及体育活动对小学生饮食行为的影响[J].中国学校卫生，2002，23(4)：321-322.

[10] 马文军，杜 琳，林国桢，等.父母及家庭环境因素对中小学生饮食行为的影响[J].疾病控制杂志，2001，5(2)：125-127.

[11] 李世敏，乔 方.家长营养知识和态度对子女饮食行为的影响[J].中国学校卫生，2005，26(4)：283-284.

（责任编辑：关蕴良）

Protein, Melanoma (HMB-45), CD34, Neuron Specific Endolase (NSE) and CD99. *Conclusion*: Adult nasal ERMS has no specific clinical features, so it's often misdiagnosed. CT is an important method to provide us with important clues to the diagnosis of ERMS, and its final diagnosis mainly depends on histopathological and immunohistochemical findings. Early diagnosis and surgery combined with radiotherapy and chemotherapy are effective treatment for adult nasal ERMS.

【Key words】rhabdomyosarcoma; embryonal; nasal neoplasms; immunohistochemistry

横纹肌肉瘤（Rhabdomyosarcoma, RMS）是最常见的软组织恶性肿瘤之一，WHO 将其分为多形型、腺泡型和胚胎型[1]。其多见于儿童，占儿童恶性肿瘤总数的 4%~8%，最常见的部位为头颈部和泌尿生殖区，成人 RMS 很少见，且主要发生在四肢[2]。胚胎型横纹肌肉瘤（Embryonal rhabdomyosarcoma, ERMS）是常见的亚型，来自多能的胚胎细胞，未成熟的潜在的肌组织或将要分化为肌纤维的未分化的中胚叶细胞。成人鼻部 ERMS 临床上很少见，以高度恶性、进展迅速、早期侵犯邻近组织、早期淋巴结和血行转移为特点[3]。目前诊疗经验相对缺乏，笔者回顾性分析本院 2000-2009 年经病理诊断证实的成人鼻部 ERMS 患者 2 例，探讨其临床病理特点、免疫组织表型、治疗以及预后，现报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例临床资料

1.1.1 病史 患者，男，22 岁，右侧鼻腔间断性出血 2 月余伴头痛；另一患者，男，32 岁，表现为右侧鼻塞，涕脓血 5 月，右眼外突，视力下降 1 月伴有右颈部包块。

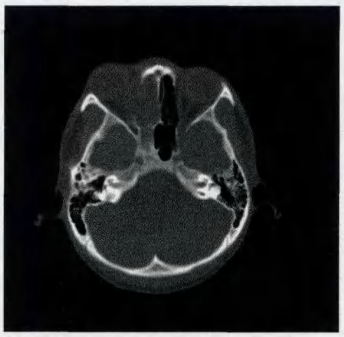
1.1.2 体格检查 2 例在鼻腔均见 1 肿块，表面不规则，阻塞鼻腔，质脆，触之易出血；1 例伴有同侧眼睑肿胀，眼球活动受限，瞳孔扩大，光反射迟钝。同侧颈部皮下约直径 1.5 cm 的包块。

1.2 影像学检查

CT 检查：2 例 CT 均显示右侧筛窦、上颌窦及眼眶内软组织密度肿块影，肿块边界不清向前突入右侧鼻腔内，阻塞中下鼻道，右侧筛窦、右眼眶内侧壁及上颌窦壁可见溶骨性骨质破坏（图 1）。其中 1 例于右颈部颌下可见软组织密度肿块影。CT 诊断：2 例均诊断为“右侧筛窦”新生物侵及上颌窦及眼眶，1 例伴有右颈部转移。

1.3 针吸细胞学检查

对颈部包块行针吸细胞学检查（瑞氏-姬姆萨染色，Wright-Giemsa stain）。镜下见肿瘤细胞主要为未分化的胞质少的小圆形细胞、少量小梭形细胞和极少量分化的胞质红染的细胞混合组成。部分细胞核染色质粗颗粒状且致密，部分细胞核染色质细颗粒状，可见核仁（图 2）。细胞学诊断：“右



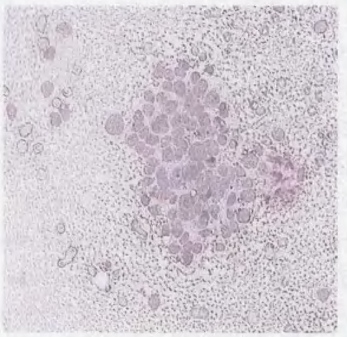
右侧筛窦内软组织肿块侵犯右侧眶内侧壁，肿块突入右侧眼眶，右侧筛窦壁、蝶窦壁溶骨性骨质破坏

图 1 鼻部 ERMS 的 CT 图像



瘤细胞多为染色质丰富的圆形或梭形细胞，核染色质较浓，可见轻度嗜酸性胞质

图 3 鼻部 ERMS 的光镜（HE×200）



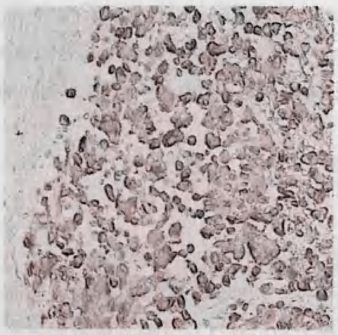
肿瘤细胞主要为胞质少的小圆形细胞。部分细胞核染色质粗颗粒状且致密，部分细胞核染色质细颗粒状，可见核仁

图 2 鼻部 ERMS 的针吸细胞学光镜（WG×400）



瘤细胞细胞核 MyoD1(+)

图 4 鼻部 ERMS 的 MyoD1 标记（SP×200）



瘤细胞胞质 desmin（+）

图 5 鼻部 ERMS 的 desmin 标记（SP×400）

颈部"软组织来源恶性肿瘤，多为 RMS。

1.4 病理学检查

本组病例，1 例仅行鼻内镜下新生物活检，1 例行肿瘤切除术。标本均用 10%中性福尔马林液固定，常规制片，HE 染色。免疫组化采用 SP 法。

1.4.1 巨检 活检的组织约 2 g，灰白色、不整形、质脆。手术切除的 1 例，肿瘤大体呈息肉样外观，约 3 cm×2 cm×1.5 cm 大小，肉质感，质脆。

1.4.2 光镜 活检组织低倍镜下见肿瘤组织大片的凝固性坏死，坏死周围可见少量具有明显异型性的小圆形细胞。高倍镜下见瘤细胞为染色质丰富的小圆形或梭形细胞，核染色质较浓，部分细胞可见少量嗜酸性细胞质。手术切除组织于低倍镜下见表面被覆假复层纤毛柱状上皮和少量鳞状上皮，肿瘤细胞位于上皮下，无包膜、呈浸润性生长，瘤细胞巢呈片状或团块状，肿瘤间有较少的纤维间隔，肿瘤可见灶性凝固性坏死。高倍镜下见瘤细胞异型性明显，瘤细胞为染色质丰富的小圆形或梭形细胞，核染色质较浓，可见轻度嗜酸性细胞质，罕见横纹（图 3）。肿瘤细胞核分裂象明显，每 10 个高倍镜视野有 10~15 个，并可见病理性核分裂象。

1.4.3 免疫组化 2 例肿瘤细胞的细胞核 MyoD1（图 4）、myogenin 均（+），胞质 desmin（图 5）、myoglobin、Actin（肌原节）、Actin（广谱）和 Vimentin 均（+）。而 Cytokeratin（广谱）、EMA、LCA、Actin（平滑肌）、S-100、Melanoma（HMB-45）、CD34、NSE 和 CD99 均（-）。

2 结 果

2.1 病理诊断

2 例均诊断为鼻 ERMS。

2.2 临床分期

按 1998 年国际横纹肌肉瘤研究协作组（Intergroup rhabdomyosarcoma study group，IRSG）的分组标准[4]，将横纹肌肉瘤分为 4 组。Ⅰ组：局限性，即肿瘤局限，可完全切除，区域淋巴结未受侵犯；Ⅱ组：区域性，即肿瘤局限浸润，侵犯周围组织或区域淋巴结受累；Ⅲ组：广泛性，即不能完全切除或仅作活检，有肉眼组织残留；Ⅳ组：诊断时已有远处转移。本组病例 1 例为Ⅱ组，另 1 例为Ⅳ组。

2.3 治疗和预后

Ⅱ组的病例先行手术治疗，行右鼻侧切开加全筛窦切除及上颌骨部分切除加右颈部淋巴结清扫术，手术后追加放、化疗；Ⅳ组的患者因病变侵犯鼻腔、眼眶及上颌窦并出现颈部转移而放弃手术，仅行放疗加化疗。2 例的放疗均采用直线加速器，射线能量为 6 mV-X 线，放射剂量 60~70 Gy，2 Gy/次，每天 1 次，每周 5 d。放疗野包括肿瘤侵犯部位及淋巴结引流区。放射技术为三维放疗或调强放疗。化疗方案（CVAD）包括：环磷酰胺（800~1 200 mg/m^{2}d1），长春新碱（1.0~1.4 mg/m^{2}d1），阿霉素（40~60 mg/m^{2}d1）和氮烯胨胺（100~150 mg/m^{2}d1~5）等联合应用，化疗 4~6 个周期。

本组病例随访 6 个月~2 年。Ⅱ组术后术后放、化疗者，随访 2 年尚生存。Ⅳ组仅行放疗加化疗 1 例存活 6 个月后局部复发伴全身衰竭死亡。

3 讨 论

RMS是 1 种较少见的恶性肿瘤，可发生于人体任何部位。其最常发生的部位为头颈部，占 40%，其次为泌尿生殖道、四肢、腹膜后和躯干。头颈部 RMS 中约 20%发生在鼻道和鼻咽部[5]。RMS 由不同分化程度的横纹肌母细胞组成，起源于向横纹肌分化的原始间叶细胞。因此，虽然鼻腔与鼻窦内无横纹肌，也可发生 RMS，但在鼻部发病率较低。不同横纹肌肉瘤的病理类型与发病年龄、部位之间有一定关系[6]。有报道头颈部 RMS 中 ERMS 占 80%[7]，ERMS 是 RMS 中最常见的类型，绝大多数发生于 3~12 岁儿童，很少发生于成人。因此本组 2 例发生在成人鼻部的 ERMS 实属罕见。为了进一步了解成人鼻部 ERMS 的临床病理特点及预后，笔者选取 2 例患者的资料并结合相关文献进行总结分析。

由于成人鼻部 ERMA 部位较为隐蔽，早期症状多表现为流涕、鼻塞、涕中带血，缺乏特异性临床表现。临床工作者对其认识不足，容易造成误诊及漏诊，从而影响治疗及预后。影像学检查如 CT 和 MRI 检查有助于了解肿瘤大小、部位、范围，对辅助判断肿瘤的性质及浸润范围、分期以及指导手术治疗提供依据。CT 密度分辨率高，能较好的显示病灶的骨质破坏情况，能区分溶骨性或膨胀性骨质破坏。MRI 对软组织分辨力较高，能够较好显示肿瘤周围结构的侵犯[8]。二者结合可以为诊断提供更全面的影像信息。而该病的确诊依赖于病理检查结合免疫组化标记。鼻部 ERMS 在镜下主要表现为在少量鳞状上皮和黏膜上皮下方可见大量原始的小圆形细胞呈弥散或小巢状分布于少量粘液基质中，瘤细胞具有圆形或长形深染的核，核染色质较浓，核分裂象明显，肿瘤细胞胞质少，部分区域可见具有轻度嗜酸性胞质的小圆形"蝌蚪状"瘤细胞，罕见有横纹。免疫表型：ERMS 均多少不等、强弱不同的表达 MyoD1、myogenin、myoglobin、desmin、Actin（肌原节）、Actin 和 Vimentin。而 CK、EMA、LCA、S-100、Melanoma（HMB-45）、CD34、NSE 和 CD99 均阴性。Saitori 等[9]认为 MyoD1 敏感

性高于myogenin。近期，有报道小窝蛋白3在RMS中的表达有较高的敏感度和特异性，是临床诊断 RMS 的新型标记物[10,11]。本组病例瘤组织主要由大小较一致、排列呈片状或巢状的小圆形原始瘤细胞构成，并同时伴有颈部淋巴结转移，仅靠光镜检查作出诊断很困难，在未做免疫组化的情况下，极易误诊为恶性淋巴瘤、未分化癌、嗅神经母细胞瘤等小圆细胞恶性肿瘤。因而如何准确地从病理上判断横纹肌肉瘤，对病理医师是一个挑战。据 IRSG 统计，约 20%的患者初诊时诊断错误，或需要病理学重新分型[12]。因此活检时必须使用粗针穿刺，取材部位要准确，且尽量多点取材，以便取得足够的组织进行免疫组化染色以及分子分型，避免误诊。

ERMS 在病理上要与下列疾病相鉴别：①神经母细胞瘤：多见于<5 岁患儿，多位于肾上腺髓质或沿交感神经链分布，可聚集成菊形团结构，免疫组化表达 NSE、NF、PGP9.5 等神经标志，而不表达结蛋白、Actin 和 MyoD1；②骨外 Ewing 肉瘤或原始神经外胚层瘤：瘤细胞为片状小圆形细胞，形态较一致，可见菊形团，表达 CD99，不表达肌源性标志；③恶性淋巴瘤：瘤细胞排列可呈腺泡状和实性，但瘤细胞不见嗜酸性胞质，更没有横纹，易与分化的 RMS 鉴别。对于低分化或未分化的 RMS 与淋巴瘤鉴别，此时可进行免疫组织化学染色，淋巴瘤的 LCA 阳性，结蛋白等肌源性标志阴性；④未分化癌：癌细胞多为泡沫状核，且呈巢状、梁状、带状及片状分布，免疫组化 CK 和 EMA 呈阳性表达；⑤嗅神经母细胞瘤：瘤细胞胞质稀少嗜酸，通常有神经丝，可见典型及不典型的 Homer-Wright假菊形团和Flexner真菊形团且NSE抗体染色弥漫阳性，S-100 特征性表达于肿瘤小叶周边的支持细胞[13]。最近，Rachel Kast[14]等发现运用拉曼分光镜检术（Raman spectroscopy）检测了包括 RMS、神经母细胞瘤等具有相似组织学特点的小圆细胞肿瘤，发现该技术能准确地鉴别出这些形态上相似的肿瘤，并且接近实时地诊断。

成人 RMS 的预后与患者年龄、肿瘤大小、局部及远处有无播散、手术切缘有无残留有关，而与部位和组织学亚型无关[2,15]。因此，早期诊断、早期手术完整切除病灶是 RMS 的主要治疗手段，切除范围应由肿瘤的发生部位、大小及临床分期而定，应尽可能包括周围正常组织。但由于鼻部 ERMS 生长较为隐蔽，早期发现肿瘤较困难，且耳鼻咽喉的解剖结构复杂，手术不易将肿瘤切除尽，因此鼻部 ERMS 复发率较高，易血行转移。从本组资料来看，Ⅱ组的患者预后相对较好，术后给予放疗和化疗，经治疗后，随访 2 年存活。Ⅳ组者较差，虽行放疗加化疗但患者短时间内迅速死亡。为预防局部复发和远处转移，近年来临床多采用化疗、放疗、手术等多学科综合治疗，显著改善了本病的预后[15]。有报道认为 p53 和 PCNA 能较好地反应 RMS 的恶性程度，可作为评估 RMS 复发、转移的指标之一[16]。治疗 ERMS 最常见的化疗药物组合是长春新碱、更生霉素（放线菌素 D）和环磷酰胺的组合，而针对鼻咽癌的常用化疗药物铂类、阿霉素以及紫杉醇对 ERMS 则收效甚微[17]。最新研究表明细胞因子诱导的杀伤细胞（CIK）可用于 RMS 的同种异体干细胞移植后的过继免疫治疗[18]，将为彻底治愈 RMS 带来希望。

参 考 文 献

[1] Fletcher C D M, Unni K K, Mertens F. 世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列-软组织与骨肿瘤病理学和遗传学[M]. 见程虹，金木兰，李增山等. 译. 第 1 版. 北京：人民卫生出版社，2006.165-169.

[2] Hawkins W G, Hoos A, Antonescu C R, et al. Clinicopathologic analysis of patients with adult rhabdomyosarcoma[J]. Cancer, 2001, 91(4): 794-803.

[3] 于小平，梁赵玉，王 平. 成人鼻部横纹肌肉瘤的影像学表现[J]. 临床放射学杂志，2006，25(7)：612-615.

[4] Qualman S J, Coffin C M, Newton W A, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study: Update for pathologists[J]. Pediatr Dev Pathol, 1998, 1(6): 550-561.

[5] Thompson L D R. 头颈部病理学[M]. 刘红刚，译. 第 1 版. 北京：北京大学医学出版社，2007.194-200.

[6] 张美德. 横纹肌肉瘤的病理分型与临床分期的关系[J]. 现代临床医学生物工程学杂志，2005，11(5)：424-424.

[7] Nakhleh R E, Swanson P E, Dehner L P. Juvenile (embryonal and alveolar) rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults: a clinical, pathologic, and immunohistochemical study of 12 cases[J]. Cancer, 1991, 67(4): 1019-1024.

[8] 郭丽敏，赵 晖，迟放鲁，等. 耳鼻咽喉横纹肌肉瘤 17 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志，2001，15(8)：358-359.

[9] Sartori F, Alaggio R, Zanazzo G, et al. Results of a prospective minimal disseminated disease study in human rhabdomyosarcoma using three different molecular markers[J]. Cancer, 2006, 106(8): 1766-1775.

[10] 王 正，陈建华，范钦和，等. 横纹肌肉瘤中小窝蛋白-3 的表达及鉴别诊断意义[J]. 临床与实验病理学杂志，2008，24(2)：203-206.

[11] Fine S W, Lisanti M P, Argani P, et al. Caveolin-3 is a sensitive and specific marker for rhabdomyosarcoma[J]. Appl Immunohistochem Mol Morpho, 2005, 13(3): 231-236.

[12] Breitfeld P P, Meyer W H. Rhabdomyosarcoma: New Windows of Opportunity[J]. The Oncologist, 2005, 10(7): 518-527.

[13] 崔华娟，赖日权，陈晓东，等. 嗅神经母细胞瘤临床病理及与其它小细胞肿瘤的鉴别诊断[J]. 临床与实验病理学杂志，2009，25(6)：640-642.

[14] Kast R, Rabah R, Wills H, et al. Differentiation of small round blue cell tumors using Raman spectroscopy[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(6): 1110-1114.

[15] Wurm J, Constantinidis J, Grabenbauer G G, et al. Rhabdomyosarcomas of the nose and paranasal sinuses: treatment results in 15 cases [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133(1): 42-50.

[16] 彭真年，米 粲，李圆圆. p53、c-erbB-2 和 PCNA 在横纹肌肉瘤中的表达[J]. 重庆医科大学学报，2000，25(3)：247-252.

[17] Ballard K S, Tedjarati S S, Robinson W R, et al. Embryonal rhabdomyosarcoma: adjuvant and ex vivo assay-directed chemotherapy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(4): 561-563.

[18] Kuçi S, Rettinger E, Voß B, et al. Efficient lysis of rhabdomyosarcoma cells by cytokine-induced killer cells: implications for adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation[J]. Haematologica, 2010, 95(9): 1579-1586.

（责任编辑：冉明会）