临床病理分析 文章编号:0253-3626(2009)05-0643-05

骨外粘液样软骨肉瘤的临床病理研究

叶秀峰,米 粲,刘 琼
(重庆医科大学基础医学院病理学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨骨外粘液样软骨肉瘤(Extraskeletal myxoid chondrosarcoma,EMC)的临床病理特征。方法:对 9 例 EMC 进行了免疫组织化学检测;其中 2 例进行了超微结构观察;7 例获得了随访资料。结果:患者有 7 名男性和 2 名女性。年龄介于 31~69 岁间(中位数 52.78 岁)。患者的主诉是局部疼痛、压痛和可触及的肿块。肿瘤主要位于下肢(66.7%),由纤维组织分割为结节状。大多数肿瘤细胞呈纵横交错的条索状或花环状排列,粘液样基质丰富。免疫组化:EMC表达波形蛋白(100%,9/9),神经元特异性烯醇化酶(77.8%,7/9),S-100 蛋白 66.7% ,6/9),突触素和嗜铬粒蛋白 A(22.2%,2/9),不表达上皮膜抗原和结蛋白。电镜,条索样瘤细胞沉浸在丰富的粘多糖基质内;其中 1 例瘤细胞内见直径 140~180 nm 的膜包致密核心分泌颗粒。结论:EMC是一种罕见的有显著形态学和细胞遗传学特征的软组织肉瘤。然而,其分化方向尚有待确定。部分 EMC显示神经内分泌分化的免疫表型和(或)超微结构证据。EMC有很高的局部复发和

作者介绍:叶秀峰(1960-),男,副教授,硕士,
研究方向:肿瘤病理学。

配合要求更严格。因此旋转 DSA 技术是常规 DSA 的重要补充技术,在对头部血管病变的检查诊断和治疗中有很大的应用价值。

3.2 旋转 DSA 技术中重要参数(旋转中心、旋转角度、旋转起始位置及旋转方向)设定

旋转中心的设定,一般以头部为旋转中心,先在透视下旋转 C 形臂见头部正侧位图像始终位于显示野中心,这样曝光条件才正确。旋转角度大小的确定主要依据病变血管在正侧位图像上的走行方向及与邻近血管的相互关系,如果病变血管团横径大于 1 cm,旋转角度设为 90°;如果横径小于 1 cm,旋转角度设为 45°[4]。旋转起始位置及旋转方向的确定是保证病变区血管显示良好的关键。要充分分析血管在正侧位普通 DSA 图像上显示的变化情况,侧位显示好,而正位显示较差的病例就应从侧位向正位旋转。

3.3 旋转 DSA 技术的优点

通过本研究发现,常规 DSA 检查诊断动脉瘤有以下缺点:载瘤动脉与周围血管关系不清;动脉瘤与血管重叠影响动脉瘤显示或动脉瘤瘤颈由于太大或太小而显示不清;投照位置不够,期相不全造成动脉瘤的漏诊等。而旋转 DSA 技术克服了以上这些缺点。

旋转 DSA 通过一次注射造影剂即可从多角度观察血管影像。该血管影像以一个连续的过程呈现一种立体、直观的效果,非常清晰地显示动脉瘤的形态、瘤颈及动脉瘤与载瘤动脉关系,便于分析复杂的血管解剖结构,并为三维重建成像奠定了基础。旋转 DSA 明显提高了颅内动脉瘤的检出率,它对于脑出血疾病的诊断和治疗提供了更多有价值的影像信息,准确率达 89%~95%,同时降低了患者的放射剂量、缩短检查时间[5,6]。

总之,旋转 DSA 技术能非常清晰地显示动脉瘤的形态、瘤颈及动脉瘤与载瘤动脉的关系,提高了诊断的准确率。为进一步的临床治疗提供准确的血管解剖及动脉瘤影像信息;减少了患者放射剂量,缩短了造影检查时间,具有极高的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] 戴伟英,靳 松,崔世民,等.颅内静脉窦栓塞的 CT、MRI、DSA 诊断[J]. 中国医学影像技术,2002,18(3):218.

[2] Okahara M,Kiyosue H,Yamashita M,et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for cerebral aneurysms in correlation with 3 D—digital subtraction angiographic images:A study of 133 aneurysms [J]. Stroke,2002,33(7):1803.

[3] 李春华.旋转 DSA 技术在诊断颅内动脉瘤中的应用[J].中华临床医学杂志,2007,8(7):48.

[4] 赵 军,杨进全,吴 宁,等.旋转 DSA 应用于头颈部的技术探讨[J].中华放射学杂志,2000,34(1):29-30.

[5] 徐学清,王树堂.旋转 DSA 技术诊断脑血管疾病的应用价值[J].中华医学实践杂志,2007,6(3): 251.

[6] 王智平,戚跃勇,梁开运,等.旋转 DAN 三维重建技术在颅内血客造影中的应用[J]. 第三军医大学学报,2008,30(10):934,937.

(责任编辑:冉明会)

转移潜力及死亡率。

【关键词】骨外粘液样软骨肉瘤；免疫组织化学；超微结构；神经内分泌分化；预后
【中国图书分类法分类号】R365；R446.8 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-05-14

Clinicopathological study of extraskeletal myxoid chondrosarcoma

YE Xiu-feng, et al

(*Department of Pathology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinicopathological characteristics of extraskeletal myxoid chondrosarcoma (EMC). *Methods*: Nine cases of extraskeletal myxoid chondrosarcoma were studied. Immunohistochemical analysis was performed in all cases and ultrastructural studies were done in 2 extraskeletal myxoid chondrosarcomas. Follow-up information was available for seven patients. *Results*: There were 7 males and 2 females whose ages ranged from 31 to 69 years (median 52.78 years). Local pain or tenderness and the presence of a palpable mass were the main complaints of the patients. The tumors were located mainly in the lower extremities (66.7%). Most tumors were deep-seated . They usually had a distinct multinodular configuration delineated by fibrous connective tissue. The tumor cells were arranged in delicate intersecting strands, rings, and garlands for the most part. The myxoid matrix was abundant in most cases. Immunohistochemical analysis was performed in all cases and ultrastructural studies were done in 2 extraskeletal myxoid chondrosarcomas. EMC expressed vimentin (100%, 9/9), neuron-specific enolase (77.8%, 7/9), S-100 protein (66.7%, 6/9), synaptophysin and chromogranin A (22.2%, 2/9), None of the tumors expressed EMA and desmin. Ultrastructurally, EMC was characterized by distinct cords of cells immersed in a glycosaminoglycan rich matrix. The cells were rich in mitochondria, had well-developed Golgi apparatus and there were numerous smooth vesicles. In many cells, there were also prominent glycogen deposits and lipid droplets . Some tumor cells had intracisternal microtubules. In one of 2 extraskeletal myxoid chondrosarcomas there were 140~180 nm diameter membrane-bound dense-core secretory granules in cell bodies. *Conclusion*: Extraskeletal myxoid chondrosarcoma is a rare soft tissue sarcoma characterized by distinctive morphological and cytogenetical features. It was believed to represent a variant of soft-tissue chondrosarcoma owing to its histological resemblance to chondroblastic tissue in the early stages of cartilage development or chondroid tumors such as skeletal chondrosarcoma. However, the chondroid nature has been a subject of controversy, and its line of differentiation remains to be determined. A substantial proportion of EMC show immunophenotypic and/or ultrastructural evidence of neuroendocrine differentiation. EMC has high potential of local recurrence and metastasis, and a high disease-associated death rate.

【Key words】Extraskeletal myxoid chondrosarcoma; Ultrastructural; Immunohistochemical; Neuroendocrine differentiation; Prognosis

1953 年 Stout 及 verner[1]首次描述骨外粘液样软骨肉瘤(Extraskeletal myxoid chondrosarcoma,EMC)。它是有明显粘液样形态特征的独特而罕见的软组织肿瘤。肿瘤最常发生在中年男性的肢体和肢带近端深部。因为罕见和不熟悉,以前的命名和分类有些混淆,尤其是在 Enzinger 和 Shiraki[2]首先命名为骨外粘液样软骨肉瘤之前,该肿瘤还有以下的各种名称:包括骨外软骨肉瘤、脊索样瘤、脊索样肉瘤、腱鞘肉瘤。此外骨外粘液样软骨肉瘤可能显示组织学上相似于副脊索瘤[3],皮肤及软组织混合瘤和其他粘液样软组织肿瘤。然而,根据积累病例的详细病理分析表明 EMC 的确是独特的肿瘤[2,7]。即使转移发生后也有一个较长的临床过程为特点,从而被视为一种低度恶性肉瘤[5]。但是,最近长期随访研究表明,该肿瘤是中间型恶性肿瘤[6]。

1 材料与方法

全部标本来自重庆医科大学基础医学院病理学教研室 1985~2006 年已诊断的病例。EMC 患者的临床资料列于表 1。标本经 10%福尔马林固定,石蜡包埋。切片(4μm)并进行苏木素和伊红染色。9 例做了免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白 - 过氧化物酶连结法(S-P 法)染色,DAB 显色,以胞质有棕黄色沉淀为阳性。2 例还做了电镜检查。

2 结 果

2.1 临床特征

9 例 EMC 的主要临床病理特征列于表 1。7 名

男性和 2 名女性,年龄介于 31~69 岁(中位数52.78岁)。临床表现是局部疼痛或压痛和可触及的肿块。肿瘤大小不等,从 4 cm 至最大的 11 cm(中位数 7 cm)。大部分肿瘤位置深。该肿瘤常有分叶状外观,由假包膜包裹而边界清楚。切面,肿瘤由界限清楚的多结节组成,其结节为胶冻状由纤维隔分割。肿瘤内可见囊性变、出血和坏死。

病理所见:所有病例都有典型的 EMC 的病理特征。它们常有纤维结缔组织分隔的多结节结构。大部分的肿瘤呈膨胀性生长,但有些病例也呈侵润生长。多数病例具有纤维束分隔病变。组织学上,EMC 典型特点是:大部分区域肿瘤细胞呈纵横交错的条索状或花环状。但部分肿瘤细胞失去相互之间的粘附力,瘤细胞呈组织细胞样形成小球或簇状悬浮在粘液样基质中。瘤细胞有梭形或椭圆形染色深的细胞核,偶尔含有小核仁,并有轻度至中度核异型性,多数瘤细胞胞浆嗜酸性;有丰富的粘液样基质。

2.2 免疫组化

免疫组织化学染色的结果列于表 2 。全部病例均可见弥漫而强的波形蛋白阳性。2/3 的病例(6/9)S-100 蛋白免疫染色灶性阳性。大多数病例(7/9)表达 NSE。9 例中有 2 例突触素和 CgA 弥漫阳性。在所有病例中没有检测到上皮膜抗原和结蛋白。

2.3 超微结构

9 例 EMC 中,2 例做了超微结构检查。瘤细胞单个或束状浸于富含多糖的基质中。肿瘤细胞呈短梭形或多边形,有圆形至椭圆形往往带锯齿或深裂隙的核和突出的网状核仁。瘤细胞有丰富的线粒体,发达的高尔基体及众多的平滑小泡。有些瘤细胞内有池内微管。1 例瘤细胞中见直径 140~180 nm 的膜包致密核心分泌颗粒。1 例出现大量糖原存积和少量脂滴。

2.4 随访

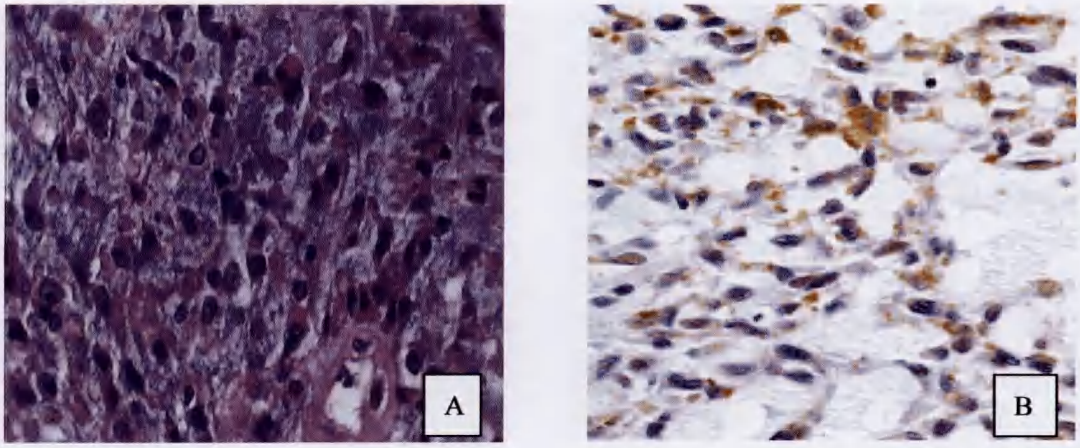
7 例患者获得了随访资料。随访期为 6 个月~15 年。2 例患者痊愈。1 例死于其他原因。2 例死于该肿瘤(肺转移)。4 例局部复发,复发时间从首次诊断后数月到 10 年(中位数,3 年) 。在 4 例局部复发病例中,有 2 例是 1 次复发;还有 2 例是 2 次复发。

表 1 EMC 患者的临床资料

患者	年龄(岁)	性别	部位	大小(cm)	病程 (月)
1	49	男	大腿	11×10×5	60
2	60	男	拇指	5×3×2	6
3	56	女	踝	4×3×2	10
4	35	男	臀部	4×4×2	14
5	69	男	肩部	12×12×7	12
6	58	男	背部	10×6×4	13
7	59	男	大腿	8×6×6	18
8	58	女	足	4×3×3	11
9	31	男	腹股沟	7×6×5	10

表 2 9 例 EMC 患者免疫组化结果

病例	波形蛋白	S-100	NSE	突触素	CgA	上皮膜抗原	结蛋白
1	+	-	-	-	-	-	-
2	+	+	+	-	-	-	-
3	+	+	+	+	+	-	-
4	+	+	+	-	-	-	-
5	+	-	+	-	-	-	-
6	+	+	+	-	-	-	-
7	+	-	-	-	-	-	-
8	+	+	+	+	+	-	-
9	+	+	+	-	-	-	-



A. 瘤细胞嗜酸性细胞浆和粘液基质 (H-E × 400) ; B. 瘤细胞胞浆突触素阳性 (S-P × 400)

图 1 EMC 的 HE 和免疫组化染色

3 讨 论

EMC 首次由 Stout 和 Verner 在 1953 年一系列的骨外软组织软骨肉瘤中认识并描述[1]。1972 年 Enzinger 和 Shiraki 首先提出了"EMC"这个词。作为软骨起源的恶性肿瘤,组织学类似于软骨发生早期阶段的成软骨组织和软骨肉瘤。1976 年,Weiss 指出:EMC 和脊索样肉瘤的光学显微镜和电子显微镜形态非常相似并提出后者是 EMC 的一个类型。脊索样肉瘤是一种罕见的恶性软组织肿瘤,主要发生在四肢,类似于脊索瘤,1948 年由 Stewart 命名为脊索样肿瘤。由于形态学类似于脊索瘤,其他名称如外周脊索瘤和副脊索瘤也给了这样的脊索样肿瘤。有作者提出, 脊索样肉瘤和 EMC 实际上代表了同一种肿瘤,而且经常把两者当同义词用。但是"脊索样肉瘤"这个词语已过时了。按照目前的概念,副脊索瘤(或者外周脊索瘤)和 EMC 临床病理特征及分子遗传背景是完全不同的肿瘤。副脊索瘤是以上皮免疫表型为特点如细胞角蛋白阳性和良性的或比 EMC 更惰性的临床病程[8]。

EMC 是一种罕见的肿瘤,占软组织肉瘤的不足 3%。它主要发生在成年人,年龄中位数在 60 岁,男:女之比为 2:1[9]。我们的资料显示,该组患者由 7 名男性(78%)和 2 名女性(22%)组成,年龄从 31~69 岁,发病高峰在 50~60 岁(67%)。多数患者具有缓慢生长的深部肿块,该肿块引起疼痛和压痛。2/3 以上的肿瘤发生在四肢,尤其是大腿和腘窝[4]。据我们的资料,肿瘤发生在四肢 5 例(56%)。

肉眼观察,肿瘤呈分叶状外观,由假包膜包裹而界限清楚。肿瘤大小不等。Meis-Kindblom 等报道肿瘤从 1.1~25.0 cm,中位数 7 cm[4]。我们的资料显示,肿瘤从 4~11 cm,中位数 7 cm。切面上,肿瘤由界限清楚的多结节组成,结节为胶冻状由纤维隔分割,其内可见囊性变、出血和坏死。光镜下,肿瘤被厚薄不等的纤维分隔成分叶状结构为特征。每个小叶是由短梭或圆形细胞增生组成并排列呈簇状结构,瘤细胞嵌入到丰富的粘液样基质中。瘤细胞通常较小,有深染胞核,胞浆嗜伊红。这些特点有点类似软骨样组织或病变。除了这些镜下特点外,EMC 的表型变化已受到关注。在原发或复发病变中可出现缺乏粘液样基质的实性细胞区域[4]。与低度恶性区域的形态相比较,高度恶性区域的肿瘤由更大和更不典型或多形的细胞组成,表现为上皮样、横纹肌样或梭形并有高度活跃的核分裂和坏死[6]。这种高度恶性形态往往伴有密集的细胞和丰富的血管。有作者提出,虽然其预后意义尚未确认,但富于细胞或高度恶性形态的 EMC 可能比一般的 EMC 预后更差[9~11]。该肿瘤部分有常见的 EMC 区域,这是富于细胞或高度恶性 EMC 的重要诊断线索[10]。

免疫表型,EMC 稳定强表达波形蛋白[4]。最初有报道 EMC 显示稳定表达 S-100 蛋白[2],但最近的研究表明,其表达常是局灶性的[4-6]。近来有报道一些 EMC 表达神经内分泌标记[12]。我们的研究结果与报道一致,支持 EMC 有神经内分泌分化的概念。最近报道 EMC 表达一种新发现的 microtubule-associate

d protein-2 和 Class Ⅲ β-tubulin。其中 25 例 EMC 的胞浆分别检测到 21 例(84%)和 13 例(52%)表达 microtubule-associated protein-2 和 Class Ⅲβ-tubulin[13]。它进一步提供了对 EMC 神经分化概念的支持。

电镜资料表明,EMC 是有软骨和神经或神经内分泌分化的肿瘤。长而平行排列的微管和许多线粒体是 EMC 典型且鲜明的特点[14]。免疫组化显示该瘤表达 Class Ⅲ β-tubulin 和 microtubule-associated protein-2,在免疫电镜中微管聚集也得到证实[13]。众所周知,除支持细胞和毛囊外,这种成分或微管相关蛋白几乎完全限于神经细胞及其衍生物。因此,EMC 的神经元特异性微管相关蛋白表达似乎强化了神经或神经内分泌分化。

EMC 的遗传学特点是染色体 t(9;22)(q22;q12)平衡易位。该点涉及 9q22 上的 EWS 基因,结果形成了一个融合基因,该基因激活了参与细胞增殖的靶基因的转录[15]。EWS/CHN 融合转录产物在大约65%的 EMC 病例中被检测到[6]。

EMC 最初被看作为低度恶性肉瘤[2],但最近的研究发现,其预后不如原先认为的那样好,尤其是切除不够时,局部复发率高、远处转移,特别是向肺部转移,并最终导致死亡[2,4]。Meis-Kindblom 等强调 EMC 患者的预后不如以前认为的那样好,他们估计其 10 年生成率 70%,并有很高的局部复发率(48%)和转移率(46%)[4]。我们的研究结果与这些报道相符合。体积大的肿瘤,尤其是大于10 cm,对肿瘤的预后是明显的不利影响因素[4]。

鉴别诊断:(1)副脊索瘤,典型的分叶状结构及沉积在粘液样基质内的空泡细胞巢,类似脊索瘤的空泡细胞。肿瘤细胞内含有糖原,间质的粘液样物质富含透明质酸。该肿瘤联合表达 S-100 蛋白和上皮标记。(2)脊索瘤,该肿瘤通常发生在骶尾部,颅底,颈椎。超微结构,瘤细胞显示特有的粗面内质网和线粒体组成的特殊的多层结构[15]。(3)肌上皮或软组织的混合瘤,肿瘤位置表浅,在透明的软骨粘液样基质内,上皮和(或)梭形细胞排列呈束和(或)管状。(4)粘液样脂肪肉瘤,该肿瘤显示明显的"鸡爪样"毛细血管网和典型的脂母细胞,尤其是在分叶状肿瘤的边缘。(5)粘液样纤维肉瘤,通常以梭形细胞为主,缺乏束状或巢状的上皮细胞样细胞及软骨分化。

参 考 文 献

[1] Stout A P, Verner E W. Chondrosarcoma of the extraskeletalsoft tissues[J]. Cancer, 1953, 6: 581-590.

[2] Enzinger F M, Shiraki M. Extraskel et al. myxoid chondrosarcoma.An analysis of 34 cases[J]. Hum Pathol, 1972, 3(3): 421-435.

[3] Folpe A L, Agoff S N, Willis J, et al. Parachordoma is immunohistochemically and cytogen-etically distinct from axial chordoma and extraskeletal myxoid chondrosarcoma[J]. Am J Surg Patholl, 1999, 23: 1059-1067.

[4] Meis-Kindblom J M, Bergh P, Gunterberg B. Extraskeletal myxoidchondrosarcoma: a reappraisal of its morphological spectrum and prognostic factors based on 117 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23(6): 636-650.

[5] Brody R I, Ueda T, Hamelin A, et al. Molecular analysis of the fusion of EWS to an orphan nuclear receptor gene in extraskeletal myxoid chondrosarcoma[J]. Am J Pathol, 1997, 150(3): 1049-1058.

[6] Antonescu C R, Argani P, Erlandson R A, et al. Skeletal and extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a comparative clinicopathological, ultrastructural, and molecular study[J]. Cancer, 1998, 83(8): 1504-1521.

[7] Letson G D, Muro-Cacho C A. Genetic and molecular abnormalities in tumors of the bone and soft tissues[J]. Cancer Control, 2001, 8(3): 239-251.

[8] Fisher C. Parachordoma exists: but what is it[J]. Adv Anat Pathol, 2000, 7(3): 141-148.

[9] Fletcher C D, Krishnan K, Mertens F. World Health Organization of Tumors[M]. Pathology & Genetics Tumour of Soft Tissue and Bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer(IARC), 2002.213-215

[10] Lucas D R, Fletcher C D M, Adsay N V, et al. High-grade extraskeletalmyxoid chondrosarcoma: high-grade epithelioid malignancy [J]. Histopathology, 1999, 35(3): 201-208.

[11] Oshiro Y, Shiratsuchi H, Tamiya S, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma with rhabdoid features, with special reference to its aggressive behavior[J]. Int J Surg Pathol, 2000, 8(2): 145-152.

[12] Harris M, Coyne J, Tariq M, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcomawith neuroendocrine differentiation. A pathologic, cytogenetic and molecular study of a case with a novel translocation t(9;17)(q22,q11.2)[J]. Am. J. Surg. Pathol, 2000, 24(7): 1020-1026.

[13] Masanori H, Sumika O, Shune K, et al. Microtubule-Associated Protein-2and Class Ⅲ [beta]-Tubulin are expressed in extraskeletal myxoid chondrosarcoma [J]. Mod Pathol, 2003, 16(5): 453-459.

[14] DeBlois G, Wang S, Kay S. Microtubular aggregates within rough endoplasmic reticulum: an unusual ultrastructural feature of extraskeletal myxoid chondrosarcoma [J]. Hum Pathol, 1986, 17(5): 469-475.

[15] Weiss S W, Goldblum J R. Enzinger and Weiss S Soft tissue tumors [M]. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2001, 1368-1379.

(责任编辑:冉明会)