

# 颈部非典型性脂肪瘤样肿瘤/高分化脂肪肉瘤 1 例

廖颖, 童英

(贵州省人民医院病理科, 贵州 贵阳 550000)

【关键词】 临床病理学特征; 非典型性脂肪瘤样肿瘤/高分化脂肪肉瘤; 原位荧光

【中图分类号】 R738.6 【文献标志码】 B

脂肪肉瘤是常见的软组织恶性肿瘤, 亚型分为: (1) 非典型脂肪瘤样肿瘤/高分化脂肪肉瘤 (atypical lipomatous tumour/well-differentiated liposarcoma, ALT/WDLPS); (2) 去分化脂肪肉瘤; (3) 粘液样脂肪肉瘤; (4) 多形性脂肪肉瘤。每种亚型有不同的形态学特点、分子遗传学改变及临床特点, 准确分类对患者的精准治疗至关重要<sup>[1-2]</sup>。ALT/WDLPS 是脂肪肉瘤中最常见类型, 好发年龄为 50~70 岁, 多发生于四肢皮下及腹膜后<sup>[3]</sup>, 因其形态温和及多种亚型的多形性改变, 易与多种良恶性肿瘤混淆。本文报道 1 例 ALT/WDLPS, 结合临床诊断中遇到的问题, 借助相关研究, 探讨其临床病理特征和鉴别诊断。

## 1 病例资料

患者, 男, 43 岁, 8 年前患者无明显诱因发现颈部包块, 大小约 3 cm × 2 cm × 1.5 cm, 无红肿、疼痛, 于外院手术切除, 术后病理提示脂肪瘤; 4 年前患者再次发现颈部包块, 行手术切除, 病理提示纤维脂肪瘤; 术后再次发现颈部包块, 起初约“乒乓球”大小。患者无寒颤、发热及颈项部红肿, 疼痛不适, 包块逐渐增大, 遂就诊于本院。专科检查: 颈部见大小约 9 cm × 8 cm 包块, 较周围皮肤稍突出, 无红肿, 质地稍韧, 活动度尚可, 可推动, 边界清, 无明显触痛, 颈部活动不受限。

病理检查: 附皮肤的灰黄组织 1 块, 大小约 9.5 cm × 7.5 cm × 4 cm, 皮肤面积约 8 cm × 2 cm, 皮肤及浅层皮下灰白质硬, 其余切面灰白淡黄实性质中, 大小约 6.5 cm × 5 cm × 3 cm, 切面见一灰白质稍韧区, 大小约 2.5 cm × 2 cm × 1.8 cm, 与周围分界较清, 部分区域钙化 (图 1A)。镜下观察: 瘤组织大部分由脂肪细胞组成, 其间纤维组织将肿瘤分隔为结节分叶状, 部分区域纤维分隔较厚, 约 > 2 mm, 小叶内脂肪细胞大小不一, 可见少量胞质空泡状或红染的脂肪母细胞, 部分为单泡状脂肪母细胞, 部分为多

泡状脂肪母细胞, 细胞轻度异型, 部分区域可见分支状毛细血管 (图 1B-1C); 另一部分区域结节由纤细的梭形细胞组成, 梭形细胞两端尖细, 呈波浪状排列, 细胞之间为疏松的粘液样基质, 结节内的细胞密度及形态大致相同, 细胞异型性小, 核分裂像罕见, 核仁不常见, 胞质丰富, 淡嗜伊红色, 边界不清, 似神经鞘瘤镜下形态, 但无特征性的 Antoni A 区和 Antoni B 区 (图 1D-1E)。因患者多次手术, 大体也有明显瘢痕形成, 在整个肿瘤间质中穿插着粗大的胶原纤维, 肿瘤局灶脂肪坏死、钙盐沉积。免疫组织化学结果: CD34、CDK4、MDM2、P16 阳性 (图 1F-1G), Desmin、S-100、SOX-10、NF、SMA 阴性, Ki-67 约 5%。荧光原位杂交 (FISH) 检测 MDM2 基因扩增情况: MDM2 基因无扩增 (图 1H)。病理诊断: 非典型性脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤。

随访: 患者术后至今恢复良好, 无复发及转移。

## 2 讨论

脂肪肉瘤分为四大类型, 其中 ALT/WDLPS 是最常见的一种, 占有脂肪肉瘤的 40%~45%。ALT/WDLPS 多发生于 40~80 岁的中老年人, 偶可发生于青少年, 儿童者极为罕见; 男性多于女性, 好发于腹膜后及下肢, 其次为睾丸旁、腹股沟和精索, 少数可发生于纵膈、胸腔、头颈部和外阴<sup>[4-6]</sup>; 大多数病例表现为深部软组织内缓慢生长的无痛性肿块, 因很少有临床症状, 只有当肿瘤体积较大时才就诊, 而本例病例中, 患者因颈部包块复发两次而就诊, 从临床角度考虑为低度恶性或交界性肿瘤。

ALT/WDLPS 体积多较大, 多结节状或分叶状, 有菲薄的纤维性薄膜, 切面呈黄色, 质地比较细腻, 似脂肪瘤, 可伴有出血和梗死等继发性改变。在本病例中, 肿瘤大体呈黄色, 有结节形成, 部分区域伴钙化, 其间见一灰白淡黄质稍韧结节, 与周围脂肪瘤样组织分界清。ALT/WDLPS 镜下病变以相对成熟

的脂肪组织和少量单泡状和多泡状的脂肪母细胞组成,并由纤维组织分隔成大小不等的脂肪小叶,小叶内的脂肪细胞大小不一致是主要的特点。其次,在纤维性分隔内可见散在的核深染、外形不规则的异型梭形细胞和畸形细胞。在本病例中,组织学形态除上述表现外,还有一处肿瘤细胞呈梭形,即描述的

灰白淡黄质稍韧区,该区肿瘤细胞波浪状排列,梭形细胞两端尖细,细胞异型性小,核分裂罕见,肿瘤基质富有粘液感,该区域肿瘤细胞免疫组化标记显示 S-100、NF、SOX-10 均阴性,而 MDM2、CDK4、CD34 均阳性,证实该区域为脂肪源性,考虑高分化脂肪肉瘤不同形态。

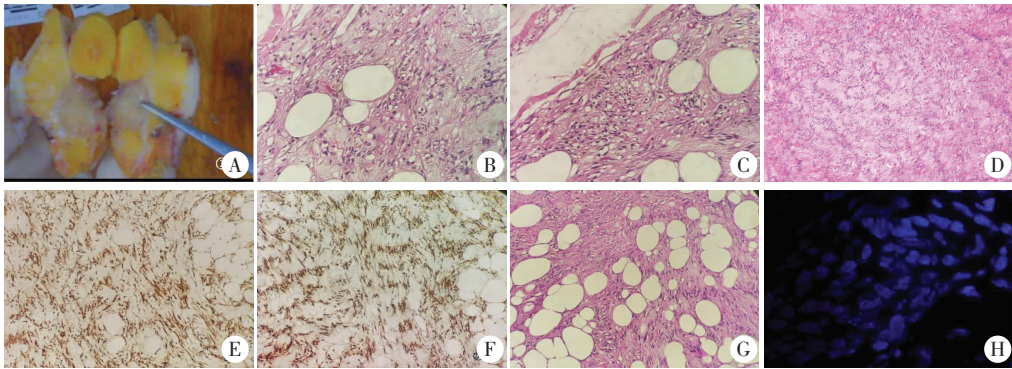


图1 组织病理检查

A. 大体;B-C. 脂肪母细胞(HE400×);D-E. 梭形细胞区域(HE200×);F-G. MDM2(Envision200×)、CDK4(Envision200×);H. MDM2 荧光原位杂交。

免疫组织化学与分子遗传学方面,联合使用 MDM2、CDK4 及 P16 对 ALT/WDLPS 与其他脂肪肿瘤的鉴别诊断中有一定的价值。研究<sup>[7-8]</sup>显示,ALT/WDLPS 与去分化脂肪肉瘤(DDL)有高度一致的遗传学特点,被认为属于同一类肿瘤的不同发展阶段,均存在超额换环状染色体或巨标记染色体,其内含有的 12q13-15 区域,包含 MDM2、CDK4、HMGA2、TSPAN31、OS1 等基因,其中 MDM2、CDK4 基因的编码蛋白参与细胞的周期调节,被视为该类肿瘤的驱动基因。因此原位荧光(FISH)检查 MDM2 基因 DNA 水平扩增及免疫组织化学检测 MDM2 蛋白水平过表达是有效的辅助诊断工具。最近也有研究<sup>[9]</sup>显示,MDM2 RNA 原位杂交(RNAISH)在 ALT/WDL/DDL 中与 FISH 具有高度一致性,灵敏度及特异度均高于 IHC,且信号更为弥漫,具有较高的诊断价值。本病例中,免疫组织化学显示,MDM2 弥漫强阳性表达,但 FISH 未检测到 MDM2 基因扩增,经反复阅片及结合患者多次复发病史,最终排除良性脂肪瘤、非典型性梭形细胞脂肪瘤样肿瘤和去分化脂肪肉瘤,诊断为 ALT/WDLPS。经查阅文献,Sarwar 等<sup>[10]</sup>报道在其诊断的 ALT/WDLPS 中,有约 41.8% (7/17) 的病例无 MDM2 基因扩增;Thway 等<sup>[11]</sup>报道约 2.7% (2/73) 的 ALT/WDLPS 无 MDM2 基因扩增;李霄等<sup>[12]</sup>报道的在 196 例诊断 ALT/WDLPS 中,有 2 例无 MDM2 基因扩增。对于未扩增病例的原因,文献未做详细解释。有文献<sup>[13]</sup>报道,羧肽酶 M 是 CPM 基因编码的一种蛋白

质,作为一种新的肿瘤标记物有助于 ALT/WDL 脂肪肉瘤和良性脂肪瘤及正常脂肪组织的鉴别。

鉴别诊断:(1)脂肪瘤多发生于躯体浅表部位,镜下由分叶状或片状排列的成熟脂肪细胞组成,细胞大小、形态基本一致,间质可见纤细的纤维间隔、有时有宽大胶原纤维、粘液样变、化生性软骨和骨,罕见脂肪母细胞,不表达 MDM2、CDK4,该病例为多次复发病例,镜下纤维组织将肿瘤分隔为结节分叶状,部分区域纤维分隔较厚,>2 mm,小叶内脂肪细胞大小不一,可见少量脂肪母细胞,细胞轻度异型,弥漫强表达 MDM2、CDK4。(2)梭形细胞脂肪瘤多发生于颈部、背部和肩部,由成熟脂肪细胞、梭形细胞、粘液样基质和多少不等的绳索样胶原纤维组成,梭形细胞形态一致,细胞无异型性,也不见核分裂像,多呈波浪状排列,表达 CD34,一般不表达 MDM2 和 CDK4。切除后无复发,但该病例有散在单泡状和多泡状脂肪母细胞,细胞轻度异型,穿插其内的胶原束为皮肤瘢痕组织,而非肿瘤成分,强表达 MDM2 和 CDK4,且该病例为复发病例。(3)非典型性梭形细胞脂肪瘤样肿瘤由纤细的梭形细胞组成,并大致呈平行状排列,部分梭形细胞内可见脂肪空泡,但无脂肪母细胞,可表达 CD34,不表达 MDM2 和 CDK4,无 MDM2 基因扩增。该病例虽有以上形态学特征,FISH 检测也无 MDM2 基因扩增,但有散在脂肪母细胞,且强表达 MDM2 和 CDK4,并结合患者病史,故排除。(4)去分化脂肪肉瘤绝大多数病例发生于腹膜后,偶可发生于头颈部和躯干,由两种不同分化和

形态结构的成分所组成,两者间多有清楚的界限,也可镶嵌状或逐渐移行,去分化成分可呈多形性未分化肉瘤样、纤维肉瘤样、侵袭性纤维瘤病样、粘液纤维肉瘤样、多形性脂肪瘤样,在去分化成分中可见散在脂肪母细胞。可表达 MDM2、CDK4、P16,虽该病例有相同的免疫组化表型及复发病史,但该肿瘤位于颈部,且镜下梭形细胞区域表现细胞形态温和,大小一致,胞质丰富,淡嗜伊红色,核分裂像罕见,故最终诊断为 ALT/WDLPS。

ALT/WDL 为中间型肿瘤,位于表浅位置的复发病例,不应误诊为良性肿瘤,错过治疗时机,也不应过诊为恶性脂肪肉瘤,导致过度治疗。当诊断困难时,可以借助分子病理检测,但是当分子病理检测与病理组织学诊断不一致时,应请多名专家会诊,最终应以病理组织学形态为基准,以确保诊断的正确性,为患者后续治疗提供保障。

#### 参考文献

[1] Dei Tos AP. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights[J]. *Histopathology*, 2014, 64(1): 38–52.

[2] Linch M, Miah AB, Thway K, et al. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma—gold standard and novel therapies[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2014, 11(4): 187–202.

[3] 韩安家, 赖日权. 软组织肿瘤病理学[M]. 北京: 科学出版社, 2015: 148–152.

[4] 周睿, 王鲁平, 李静. 纵隔非典型性脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤临床病理学分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2007, 14(3): 190–193, 201.

[5] Mahmood U, Nguyen JD, Chang J, et al. Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the parotid gland: case report and

literature review[J]. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 2009, 88(10): E10–E16.

[6] Doğan R, Kara M, Yazicioğlu A, et al. Giant atypical lipomatous tumor of the mediastinum[J]. *Tuberkuloz Ve Toraks*, 2008, 56(1): 100–103.

[7] Sirvent N, Coindre JM, Maire G, et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2007, 31(10): 1476–1489.

[8] Zhang H, Erickson-Johnson M, Wang X, et al. Molecular testing for lipomatous tumors: critical analysis and test recommendations based on the analysis of 405 extremity-based tumors[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2010, 34(9): 1304–1311.

[9] 陈晨, 何鑫, 荆文奕, 等. MDM2 RNA 原位杂交在非典型性脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤及去分化脂肪肉瘤中的诊断价值[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(3): 190–195.

[10] Sarwar S, Mushtaq S, Hassan U, et al. Diagnostic utility of fish for MDM2 in adipocytic neoplasms[J]. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 2021, 33(4): 563–567.

[11] Thway K, Wang J, Swansbury J, et al. Fluorescence in situ hybridization for MDM2 amplification as a routine ancillary diagnostic tool for suspected well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas: experience at a tertiary center[J]. *Sarcoma*, 2015, 2015: 812089.

[12] 李霄, 时姗姗, 吕君文, 等. FISH 技术检测 MDM2 基因在脂肪肉瘤诊断中的应用价值及技术质控[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(11): 1381–1384.

[13] Erickson-Johnson MR, Seys AR, Roth CW, et al. Carboxypeptidase M: a biomarker for the discrimination of well-differentiated liposarcoma from lipoma[J]. *Modern Pathology*, 2009, 22(12): 1541–1547.

(收稿日期: 2023–07–29 修回日期: 2023–09–12)