

腹腔促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤 1 例

谢长利, 刘倩, 吴宁, 杨志蓉

(德阳市人民医院病理科, 四川 德阳 618000)

【关键词】 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤; 软组织肉瘤; 临床病理学; 免疫表型

【中图分类号】 R735 【文献标志码】 B

1 病例简介

患者, 男, 23 岁, “发现腹部包块 1⁺ 个月” 入院。入院前近 1 个月体重下降约 5 kg, 偶有便秘。查体: 患者腹部膨隆, 中下腹触及大小约 30 cm × 20 cm 质硬包块。影像学: 胸腹部 CT 示腹盆腔巨大肿块 (图 1A), 大小 32.0 cm × 26.4 cm × 15.3 cm, 边界不清, 密度不均, 增强扫描示肿块不均匀中度强化, 多发无强化坏死区。肠系膜及腹膜多发结节, 左侧输尿管盆段受压, 左肾积水 (图 1B)。肝内多发结节 (图 1C)。双侧胸腔中-大量积液。血清学: 肿瘤标志物 CEA、AFP、CA19-9 等均处于正常范围, 高分子量糖蛋白 CA125 显著升高: 412.60 U/mL (参考区间 0 ~ 35 U/mL)。镜检: 穿刺组织, 低倍镜示瘤细胞呈实性片状、巢状排布, 伴出血、坏死, 间质血管丰富 (图 2A); 高倍镜示瘤细胞胞质稀少, 胞界不清, 细胞核小, 核圆形或椭圆形, 染色质深, 核仁不清, 核分裂象较多见; 间质纤维组织致密, 胶原沉积 (图 2B); 部分区域瘤细胞核染色质呈泡状, 纤维组织疏松 (图 2C)。免疫组化: 瘤细胞示 CK (图 2D)、desmin (图 2E)、EMA 均弥漫 (+), vimentin (部分 +) (图 2F)、Ki-67 (+, 10%), 而 WT-1、CD99、S-100、LCA、SOX-10、GFAP、Myogenin、CgA、Syn 均 (-)。病理诊断: (腹腔包块) 穿刺组织, 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤 (desmoplastic small round cell tumor, DSRCT)。分子遗传学: 荧光原位杂交 (FISH) 检测石蜡组织中 EWSR1 基因, 瘤细胞示染色体 22q12 位点 EWSR1 基因断裂 (图 3)。病理确诊 DSRCT 后未予手术, 目前患者仍在化疗中。

复查情况: 化疗第 1、2 个月复查血清学肿瘤标志物示 CA125 分别为 113.90 U/mL、109.20 U/mL。化疗第 4 个月复查胸腹 CT 示主体病灶大小无明显变化, 液化、坏死较前明显, 肠系膜及腹膜结节较前

增多、增大, 右侧膈胸膜增厚伴肿块影, 考虑肿瘤腹腔种植播散及右侧膈胸膜转移。



图 1 DSRCT 腹部 CT

A. 腹腔巨大肿块; B. 肠系膜及腹膜多发结节且左肾积水; C. 肝内多发结节。

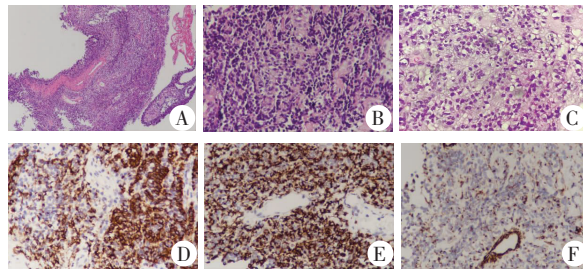
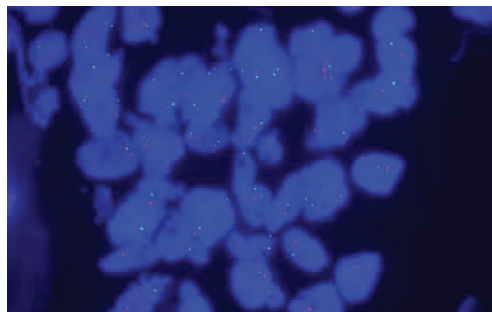


图 2 DSRCT 组织学形态及免疫表型

A. HE(100x); B-C. HE(400x); D. CK(+)(400x); E. desmin(+)(400x); F. vimentin(+)(400x)



红色: EWSR1 基因 3' 端; 绿色: EWSR1 基因 5' 端; DSRCT 瘤细胞示染色体 22q12 位点 EWSR1 基因断裂。

图 3 荧光原位杂交 (FISH) 检测 EWSR1 基因

2 讨论

作为一种罕见的恶性间叶源性肉瘤, DSRCT 多

见于儿童与青少年,平均发病年龄 24 岁,男女比例约 4~5:1^[1-2]。其好发于腹腔,可能起源于间皮相关的祖细胞^[3-4],常以腹腔巨大肿块伴腹膜多发种植转移为典型表现。睾丸、卵巢、胸膜、肺、心脏、脑、骨等部位也有报道^[1,4-7]。DSRCT 无特异临床表现,症状常与肿瘤所在部位有关,位于腹腔者常表现为腹胀、腹痛、便秘、体重减轻等,可伴胸腔积液、腹水,可因肿瘤压迫而出现肠梗阻、肾积水或尿路刺激症状等^[1,4-5]。大多数腹腔 DSRCT 患者就诊时已伴随腹膜外转移,肝、肺是最常见转移部位^[6]。本案例患者以腹腔巨大包块伴肝转移、体重减轻、偶发便秘、双侧胸腔积液及左肾积水为主要表现。

DSRCT 光镜下瘤细胞可呈条索状、梁状、腺样、实性片状或巢团状排布。瘤细胞大小不一、形态不规则,可呈梭形、上皮样、印戒样、横纹肌样或透亮空泡状等形态,胞界不清,胞质稀少,胞质内有时可见包涵体样嗜酸性物质,核染色质深,部分瘤细胞染色质可呈泡状,核分裂活跃,核仁常不可见;间质纤维组织丰富,由成纤维细胞或肌成纤维细胞组成,可见胶原沉积,可伴黏液样变性、钙化,还可见丰富的增生性血管^[1,4,5,7]。电镜下 DSRCT 瘤细胞核旁常见大量螺旋状中间丝团,胞质内含少量细胞器及游离糖原颗粒,可见胶原原纤维、成熟弹性纤维及锚定原纤维等纤维结构,部分瘤细胞可见脂质空泡。具有神经内分泌分化的瘤细胞可见致密核心颗粒^[8-9]。

DSRCT 瘤细胞具有多向分化的特点,共表达与上皮(AE1/AE3、上皮膜抗原 EMA)、间充质(desmin、vimentin)和神经源性(NSE)分化相关的蛋白。desmin、vimentin 呈特征性核旁点状显色,这与电镜所示瘤细胞超微结构特点(瘤细胞核旁大量螺旋状中间丝团)相对应。部分病例也表达 CD99、WT-1、syn、S-100、CgA、CD56 等^[1,4,5,10-11]。研究^[1]发现 CD99 阴性表达者生存期更长,是 DSRCT 患者潜在的预后预测因子。此外,有文献^[11-12]报道部分 DSRCT 患者伴随血清学 CA125 异常升高,在化疗后 CA125 血清浓度降低,当肿瘤再次生长时,CA125 血清浓度再次升高。由此推测,CA125 可能是 DSRCT 潜在的生物标志物,可用于早期诊断与治疗监测。本例患者入院时血清学示 CA125 异常升高,经治疗后 CA125 显著降低并维持在较低水平,与上述文献报道一致。

t(11;22)(p13;q12)是 DSRCT 特有的染色体易位,即位于 11p13 的 WT1 基因和 22q12 的 EWSR1 基因进行了重排融合。此易位去除了 WT1 第一个 DNA 结合锌指,将剩余 3 个锌指融合到 EWSR1 的氨基末端结构域上,产生由 EWSR1 前 7

个外显子和 WT1 第 8-10 号外显子组成的 EWSR1-WT1 融合基因^[3-4,10,13]。EWSR1-WT1 融合基因不仅是 DSRCT 肿瘤发生、进展的主要驱动因素,还可诱导合成内源性血小板衍生生长因子 A (platelet-derived growth factor-A, PDGFA)。PDGFA 作为一种成纤维细胞生长因子,可诱导 DSRCT 瘤细胞合成肿瘤间质,从而在形态学表现出丰富的纤维间质^[3,9-10,13-14]。

DSRCT 需与具有小圆细胞形态特征的恶性肿瘤进行鉴别^[5]。(1)骨外尤因肉瘤:瘤细胞核规则且核膜清晰,可见核仁,部分病例可见 Homer-Wright 菊形团结构,常无丰富的纤维间质;FLI1(+)/CD99(膜强+)而 desmin、EMA、WT-1 均(-),多数病例存在 EWSR1-FLI1 融合基因。(2)转移性神经内分泌癌:常有原发肿瘤病史,瘤细胞染色质模糊或胡椒盐样,缺乏纤维间质, Syn、CgA、CD56 均(+), keratin(核旁点状+), desmin、WT-1 均(-)。(3)腺泡状横纹肌肉瘤:具特征性腺泡状结构,可见横纹肌母细胞及花环状多核巨细胞,无丰富的纤维间质, desmin、myogenin、MyoD1 均(+), keratin(灶+),多数病例伴随 PAX3/7-FOXO1 融合基因。此外,腹腔 DSRCT 还需与恶性间皮瘤、恶性淋巴瘤、神经母细胞瘤、胃肠道间质瘤及伴随 CA125 异常升高的腹腔肿瘤等鉴别。

DSRCT 具有高侵袭性,病程进展迅速,易转移、复发,预后差,中位生存时间 26~27 个月,3 年生存率低。目前,关于 DSRCT 的治疗方案尚未达成共识,亦缺乏针对性靶向治疗及免疫治疗手段,主要采用多药物辅助化疗、手术切除、肿瘤细胞减灭术(CRS)、腹腔热灌注化疗(HIPEC)和放疗等联合治疗。尽管多学科联合治疗提高了 DSRCT 患者的生存率,但总体疗效不理想^[1-2,5,6,14]。本例患者确诊 DSRCT 后以化疗治疗为主,化疗中复查 CT 示肿块液化、坏死较化疗前明显,腹腔种植播散增多、部分瘤体增大及新发膈胸膜转移等提示肿瘤虽得到部分控制,但病程依然处于进展中。

参考文献

- [1] Xiang T, Zhang SY, Wang SS, *et al.* A nationwide analysis of desmoplastic small round cell tumor [J]. *Medicine*, 2020, 99(30):e21337.
- [2] Waqar SHB, Ali H. Changing incidence and survival of desmoplastic small round cell tumor in the USA [J]. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 2022, 35(4):415-419.
- [3] Gerald WL, Haber DA. The EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2005, 15(3):197-205.
- [4] Gerald WL, Ladanyi M, de Alava E, *et al.* Clinical, pathologic, and

- molecular spectrum of tumors associated with t(11;22)(p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16(9): 3028 - 3036.
- [5] Wang LL, Ji ZH, Gao Y, *et al.* Clinicopathological features of desmoplastic small round cell tumors: clinical series and literature review [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2021, 19(1): 193.
- [6] Wong HH, Hatcher HM, Benson C, *et al.* Desmoplastic small round cell tumour: characteristics and prognostic factors of 41 patients and review of the literature [J]. *Clinical Sarcoma Research*, 2013, 3(1): 14.
- [7] Al-Ibraheemi A, Broehm C, Tanas MR, *et al.* Desmoplastic small round cell tumors with atypical presentations: a report of 34 cases [J]. *International Journal of Surgical Pathology*, 2019, 27(3): 236 - 243.
- [8] Bosman C, Boldrini R. Unusual aspects of desmoplastic small round cell tumor [J]. *Ultrastructural Pathology*, 2004, 28(2): 83 - 96.
- [9] Ordóñez NG, El-Naggar AK, Ro JY, *et al.* Intra-abdominal desmoplastic small cell tumor: a light microscopic, immunocytochemical, ultrastructural, and flow cytometric study [J]. *Human Pathology*, 1993, 24(8): 850 - 865.
- [10] Barnoud R, Sabourin JC, Pasquier D, *et al.* Immunohistochemical expression of WT1 by desmoplastic small round cell tumor [J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2000, 24(6): 830 - 836.
- [11] Yang SF, Wang SL, Chai CY, *et al.* Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor with elevated serum CA 125: a case report [J]. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2003, 19(10): 531 - 535.
- [12] Fang X, Rodabaugh K, Penetrante R, *et al.* Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) with ovarian involvement in 2 young women [J]. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2008, 16(1): 94 - 99.
- [13] Gerald WL, Rosai J, Ladanyi M. Characterization of the genomic breakpoint and chimeric transcripts in the EWS-WT1 gene fusion of desmoplastic small round cell tumor [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, 92(4): 1028 - 1032.
- [14] Wu CC, Beird HC, Lamhamedi-Cherradi SE, *et al.* Multi-site desmoplastic small round cell tumors are genetically related and immune-cold [J]. *NPJ Precision Oncology*, 2022, 6(1): 21.
- (收稿日期: 2023 - 10 - 19 修回日期: 2023 - 12 - 26)

(上接第 687 页)

- [6] 孙丽娟, 吴青青, 张铁娟, 等. 卵巢肿瘤患者三维直方图血管参数与微血管密度的相关性 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2017, 14(2): 122 - 126.
- [7] 陈瑞娇, 史利霞, 王艺璇, 等. GPR27 基因在卵巢癌组织中的表达及其与肿瘤免疫浸润及患者预后的相关性 [J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(4): 432 - 439.
- [8] 李丹, 张虹. 卵巢癌发病机制与免疫治疗的临床研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(12): 908 - 911.
- [9] Lin W, Ye H. Anticancer activity of ursolic acid on human ovarian cancer cells via ROS and MMP mediated apoptosis, cell cycle arrest and downregulation of PI3K/AKT pathway [J]. *Journal of B U ON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 2020, 25(2): 750 - 756.
- [10] Seyed Hosseini E, Alizadeh Zarei M, Tarrahimofrad H, *et al.* Synergistic effects of dendrosomal nanocurcumin and oxaliplatin on oncogenic properties of ovarian cancer cell lines by down-expression of MMPs [J]. *Biological Research*, 2023, 56(1): 3.
- [11] 张燕, 史文雯. 血清 CA125、HE4 及 MMP-10 联合检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(8): 1072 - 1074.
- [12] Chen X, Zhang X, Xu R, *et al.* Implication of IL-17 producing $\alpha\beta$ T and $\gamma\delta$ T cells in patients with ovarian cancer [J]. *Human Immunology*, 2020, 81(5): 244 - 248.
- [13] Yu C, Niu X, Du Y, *et al.* IL-17A promotes fatty acid uptake through the IL-17A/IL-17RA/p-STAT3/FABP4 axis to fuel ovarian cancer growth in an adipocyte-rich microenvironment [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2020, 69(1): 115 - 126.
- [14] Jiang C, Qu X, Ke H, *et al.* Association between the HMGB1/TLR4 signaling pathway and the clinicopathological features of ovarian cancer [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 18(3): 3093 - 3098.
- [15] 殷美琴, 王永霞, 秦智娟, 等. IL-17A、IL-6、IFN- γ 在卵巢癌的表达情况及相关性研究 [J]. *重庆医学*, 2022, 8(18): 3166 - 3171.
- (收稿日期: 2023 - 11 - 16 修回日期: 2023 - 12 - 28)