

· 临床研究 ·

腺泡状软组织肉瘤临床病理学观察

狄世豪,刘 冲,宋国新,孙浩然,张智弘

南京医科大学第一附属医院病理学部,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨腺泡状软组织肉瘤(alveolar soft part sarcoma, ASPS)的临床病理学特征、鉴别诊断及其预后。方法:对南京医科大学第一附属医院病理学部2011年1月—2020年8月明确诊断的ASPS病例共计25例进行回顾性研究,总结所有病例的临床病理学形态学特征、免疫组化表达、分子遗传学特点以及相关预后信息。结果:25例ASPS中,男10例、女15例。年龄10~52岁,中位年龄24岁。病变部位为四肢16例、实质内脏3例、头面部3例,其余躯干、外阴和腹膜后各1例。肿瘤切面大体表现呈暗红色或灰白色,镜下呈现典型的器官样、腺泡状结构特征和细胞学特征。免疫组化肿瘤细胞核特征性表达转录因子E3,阳性率100%,此外肌调节蛋白1、波形蛋白、嗜铬素A、肌间线蛋白呈现不同程度的表达;Ki-67抗体(Ki-67)细胞增殖指数为5%~25%;其余标志物突触素、细胞角蛋白、神经元特异性烯醇化酶、上皮膜抗原、人类黑色素瘤抗体、黑色素A和蛋白S-100均为阴性表达。荧光原位杂交技术检测可见转录因子E3基因异常断裂。结论:ASPS有特征性的转录因子E3蛋白和基因表达,病理检查是该肿瘤最为可靠的诊断证据。

[关键词] 腺泡状软组织肉瘤;TFE3

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)01-085-05

doi:10.7655/NYDXBNS20220115

腺泡状软组织肉瘤(alveolar soft part sarcoma, ASPS)属于一种分化尚不明确的恶性肿瘤,好发于青少年。该肿瘤于1951年首次报道^[1],组织学上呈现特征性的器官样或腺泡状排列,腺泡之间衬覆血窦样毛细血管网,细胞质含有过碘酸希夫反应(periodic acid-Schiff stain, PAS)阳性的非淀粉样物质。ASPS具有特征性的染色体易位t(X;17)(p11.2;q25),形成ASPL-TFE3融合基因^[2]。该病罕见具有远期复发的风险,早期诊断是治疗的关键。本文总结25例ASPS并对相关文献进行复习,加深对该肿瘤的认识。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析南京医科大学第一附属医院病理学部2011年1月—2020年8月明确诊断的25例ASPS病例。全部病理切片由高年资病理医师重新阅片,总结临床病史、病理形态学、免疫组化、分子病理等检查资料以及治疗信息,并随访预后。

1.2 方法

1.2.1 HE染色

标本均经10%中性缓冲福尔马林溶液固定,全

自动脱水机处理、石蜡包埋、4 μm切片、全自动染封一体机常规HE染色和中性树胶封片。

1.2.2 免疫组织化学染色

采用EnVision两步法,并设立阴阳对照。所用一抗主要包括转录因子E3(transcription factor E3, TFE3)(MRQ-37)、肌调节蛋白1(myoblast determination protein 1, MyoD1)(MX049)、波形蛋白(vimentin, Vim)(MX034)、嗜铬素A(chromogranin A, CgA)(LK2H10)、肌间线蛋白(desmin, DES)(D33)、分化抗原簇34(cluster of differentiation 34, CD34)(QBEnd/10)、突触素(synaptophysin, Syn)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)(AE1/AE3)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)(E27)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)(E29)、人类黑色素瘤抗体(human melanoma black antibody 45, HMB45)、黑色素A(melan-A)(A103)、蛋白S-100(4C4.9)和Ki-67(MIB-1)等,操作步骤和抗原修复按照试剂盒说明书进行。

结果判读:不同抗体的显色部位不同,细胞核阳性抗体包括TFE3、Ki-67、S-100;细胞质和/或细胞膜阳性抗体包括MyoD1、Vim、CgA、DES、CD34、Syn、CK、NSE、EMA、HMB45、Melan-A。选取有代表性的

区域(不小于5个高倍视野),计数200个细胞中的阳性细胞数,以阳性细胞数占所计数肿瘤细胞总数的百分比进行评估,其中 $\leq 5\%$ 记为0分(阴性), $5\% \sim 25\%$ 记为1分(弱阳性), $25\% \sim 50\%$ 记为2分(中等阳性), $> 50\%$ 记为3分(强阳性)。

1.2.3 组织化学染色(特殊染色)

使用PAS染色,主要的步骤包括:①石蜡切片脱蜡至水;②纯净水洗;③过碘酸酒清夜浸泡10 min;④自来水冲洗10 min;⑤希夫氏液浸泡10 min;⑥流水冲洗;⑦苏木素溶液复染;⑧流水冲洗后透明、中性树胶封片^[3]。结果判读:正常细胞质呈红色均质或透明,肿瘤细胞质存在紫红色的针状或棒状结晶即为阳性。

1.2.4 TFE3断裂-分离探针检测法(FISH)

采用TFE3断裂-分离探针,通过荧光标志的TFE3探针与待测样本核酸进行原位杂交。在荧光显微镜下对荧光信号进行辨别和计数,具体步骤按说明书进行。结果判读:正常细胞可见2个黄色信号(红绿融合信号),当红绿信号发生分离的距离大于2个融合信号宽度时即判读为阳性。为了排除假阳性或假阴性的干扰,每个样本计数200细胞,当10%以上肿瘤细胞出现分离信号时即判断该样本为阳性。

2 结果

2.1 临床特征

25例ASPS中,男10例,女15例,男女比为2:3。发病年龄10~52岁,平均年龄26.1岁,中位年龄24岁,其中男性平均发病年龄为28.9岁,女性平均发病年龄为24.3岁。肿瘤最大径1.2~6.0 cm,平均3.7 cm。肿瘤发生部位四肢16例(手掌1例、大腿7例、臀部1例、胫骨1例、小腿2例、肩部1例、肘部2例、前臂1例)、实质内脏3例(肾脏2例、肺部1例)、头面部3例(咬肌1例、眼眶1例、颞部1例),躯干、外阴和腹膜后各1例。影像学检查结果均为有占位性肿块,且周围血供丰富。25例病例均以手术切除肿瘤组织为主要治疗方式,未行相关放疗。

2.2 病理学特征

大体上,肿瘤呈圆形或卵圆形,表面附有包膜,切面呈暗红色或灰白色,部分病例伴有出血、坏死,质软。组织学上,肿瘤细胞被纤维分隔成大小不等器官样或腺泡状结构(图1A、B),与周围组织具有明显的分界并呈膨胀性生长。肿瘤细胞间隙具有薄壁血窦样血管。高倍镜下肿瘤细胞空泡状,大小一

致,呈多角形或圆形,边界清楚,胞质丰富,嗜酸性,富含糖原;细胞核圆形,居中,1~2个核仁(图1C)。PAS染色可见肿瘤细胞中有紫红色的针状或棒状结晶体(图1D)。其中2例可见血管内瘤栓(图1E)。

2.3 免疫组化结果

肿瘤细胞TFE3阳性率100%(25/25),阳性定位于细胞核(图1F)。MyoD1阳性率84%(21/25),阳性定位于细胞核,Vim、CgA、DES的阳性率分别为80%(20/25)、20%(5/25)和12%(3/25)。CD34表达于肿瘤细胞周围血窦样血管内皮细胞,其余Syn、CK、NSE、EMA、HMB45、Melan-A和S-100均为阴性表达,Ki-67细胞增殖指数为5%~25%。

2.4 分子病理结果

FISH TFE3断裂分离探针检测结果:20例均可见肿瘤细胞内信号呈一红一绿一黄(正常一黄),提示TFE3基因异常断裂(图1G)。

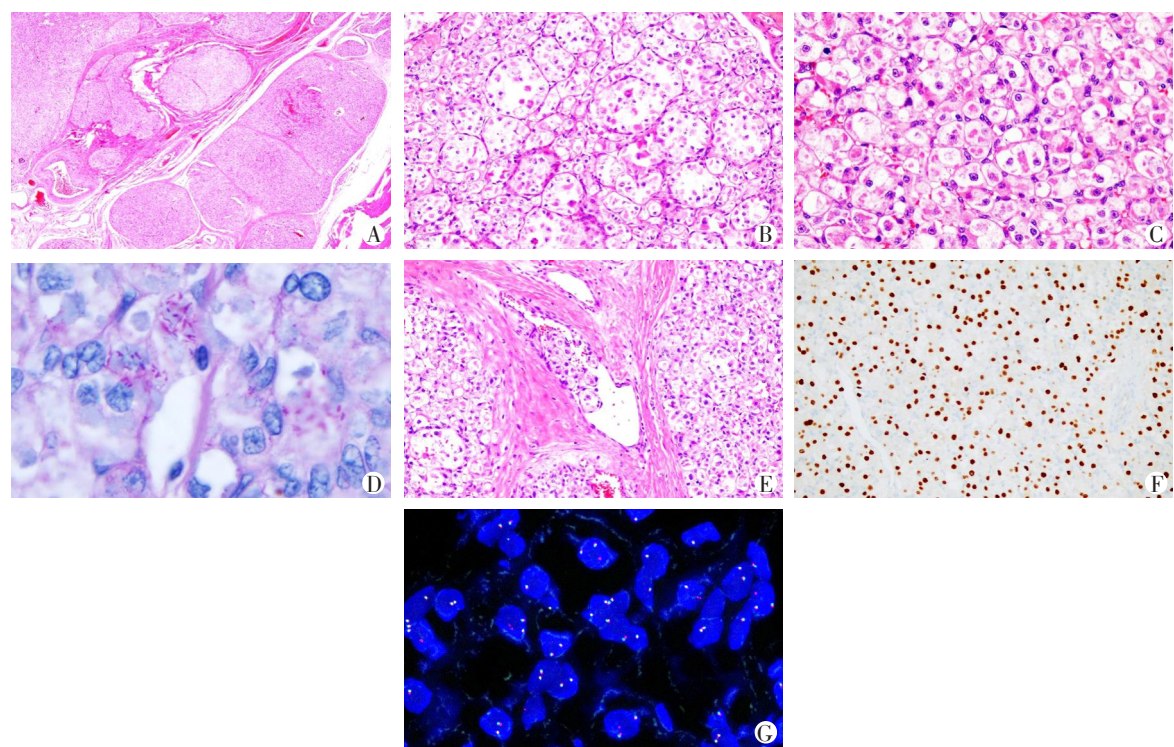
2.5 预后

25例ASPS中12例获得随访资料,13例失访,随访时间为3~300个月,平均65.1个月。2例患者于术后2个月和20个月死亡。2例在本院首发症状是肺和脑室转移,追溯肿瘤发病史,首次发病到转移的时间分别为120个月和276个月。另有1例首发于肺的病例,追溯既往,患者没有任何肿瘤病史,暂考虑原发病例。其余7例无复发和转移。

3 讨论

ASPS是一种比较少见的未能明确分类的软组织肉瘤,好发于青少年和青年,高发年龄段为15~35岁,且女性发病率高于男性^[4-6]。但随着年龄的增长,男性发病率有所提高,本组25例ASPS中男女比为2:3,平均发病年龄26.1岁,中位年龄24岁,与之前文献报道基本相符^[7]。研究发现ASPS发病部位遍及全身,但成人多发生于四肢及躯干,也有报道发生于脑膜、肺、乳腺等特殊部位^[8-9]。本组25例ASPS中肿瘤发生部位多为大腿(7/25,28%)。肿瘤多位于深部肌肉组织内,以缓慢无痛的膨胀性生长方式为主,常造成局部压迫症状,早期不容易被发现,偶有转移病灶为首发症状的病例,当肿瘤发生于实质脏器,一定要仔细追溯既往病史,排除转移后方可考虑原发。

肿瘤大体肉眼观通常呈暗红色或灰白色、分叶状结节,质地较软,鱼肉状,体积较大的肿瘤常见出血、坏死灶及囊性变,因膨胀性生长周围组织受压,可有假包膜,部分肿瘤呈推挤式的浸润性生长。低



A:肿瘤细胞被分隔成器官样或腺泡状,与周围组织有明显的分界(HE,×100);B:肿瘤细胞间隙具有薄壁血窦样血管(HE,×200);C:肿瘤细胞空泡状,大小一致,呈多角形或圆形,边界清楚,胞质丰富,嗜酸性,富含糖原,细胞核圆形,居中,1~2个核仁(HE,×400);D:肿瘤细胞胞浆内可见紫红色棒状结晶体(PAS染色,×800);E:血管内瘤栓(HE,×200);F:肿瘤细胞细胞核强表达TFE3(免疫组化EnVision法,×200);G:肿瘤细胞内信号呈一红一绿一黄(FISH法,×800)。

图1 ASPS的肿瘤病理学特征

倍镜下,细胞呈腺泡状或器官样生长方式,肿瘤细胞之间常以薄壁血窦样血管将其分割。高倍镜下肿瘤空泡状,胞质丰富,嗜酸性或含嗜酸性颗粒,富含糖原,利用PAS染色呈现针状或杆状结晶体。肿瘤细胞核呈圆形,有1~2个核仁,多形性也有报道,但核分裂少见。血管侵犯比较多见,形成血管内瘤栓,是肿瘤早期发生转移的主要原因^[10-14]。

ASPS存在诸多抗体如MyoD1、S-100、NSE、Des不同程度的表达,但是对诊断的支持意义不大。临床外检中最具有诊断意义的是TFE3蛋白的表达,本研究病例中25例(100%)肿瘤细胞核均出现TFE3多克隆抗体的表达,目前认为该抗体对ASPS的辅助诊断是一个非常有用的标志物,其敏感性和特异性均在95%以上^[15]。TFE3蛋白的表达与其对应的染色体易位密切相关,且二者具有高度的一致性。2001年,Ladanyi等^[2]运用RT-PCR技术首次在组织中检测到ASPL-TFE3融合基因mRNA的表达,ASPS中存在t(X;17)(p11.2;q25),导致位于Xp11.2上的TFE3基因与位于17q25上的ASPL基因融合,形成ASPL-TFE3融合基因^[16]。ASPL基因,又称ASPACR1(alveolar soft part sarcoma chromosome region, candi-

date 1)基因,编码蛋白的功能不详^[2]。TFE3基因是转录因子螺旋-环-螺旋家族中的一员。ASPL-TFE3融合蛋白在ASPS中可以起到一个异常转录因子的作用,从而导致TFE3蛋白的过表达,因此通过RT-PCR及FISH检测TFE3基因异常断裂可以作为较可靠的诊断方法。通常来说ASPS不具备色素性标志物(HMB45、Melan-A)的表达,但最近研究发现恶性色素性Xp11易位性肿瘤表现出类似ASPS的临床病理特征和基因表达谱^[17],即二者在临床病理(好发于年轻人)、形态学(腺泡状结构、上皮样细胞)、免疫表型[TFE3、组织蛋白酶K阳性,配对盒蛋白8(paired box protein pax-8,PAX8)阴性]、驱动基因(TFE3基因重排)以及预后等方面都有着显著的相似性,应该归属于同一谱系的肿瘤,这增加了对ASPS的新认识。研究发现ASPL-TFE3融合蛋白可以激活间质表皮转化因子(mesenchymal to epithelial transition factor,MET)信号通路促进血管新生和细胞增殖^[18],可作为ASPS的分子治疗靶点,目前拮抗血管新生的药物及MET激酶拮抗剂(克挫替尼)正在临床试验中^[19]。

ASPS与多种肿瘤具有极大的相似性,外检工作

中需要鉴别诊断,如①副神经节瘤:ASPS最早的描述为恶性非嗜铬细胞性副神经节瘤,因此二者形态学具有极大的相似性。但副神经节瘤属于神经内分泌肿瘤,主要表达Syn、CgA、CD56、NSE等神经内分泌标志,其中的支持细胞表达S-100,而TFE3和MyoD1均为阴性,也不存在TFE3或ASPL的基因异位。②横纹肌瘤:该肿瘤是横纹肌细胞发生的肿瘤由片状的圆形或呈多边形大细胞构成,胞质透亮、空泡状,部分呈蜘蛛状。免疫标志表达肌源性标志物如MyoD1、Des、肌浆蛋白,但是不表达TFE3,此外ASPL也不表达肌浆蛋白,借助免疫标志二者不难鉴别。③转移性肾细胞癌:癌细胞可呈腺泡状、乳头状及管状排列,间质血窦丰富,但胞质透明、核小,PAS染色胞质中无棒状结晶体,表达上皮性标志CK、EMA、CD10及RCC以及碳酸酐酶9(carbonic anhydrase 9,CA9),特别说明的是MiT家族易位的肾细胞癌也存在TFE3的表达,二者的鉴别需要慎重。④血管周围上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor,PEComa):是一种具有血管周上皮样细胞分化的肿瘤,瘤细胞也可呈现器官样排列,显示出与血管壁(通常是厚壁血管)有局部相关性并表达色素细胞和平滑肌细胞的标志物,如HMB-45、Melan-A、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)等。最近研究发现23%的PEComa中存在TFE3基因的重排,包括形成SFPQ/PSF-TFE3和DVL2-TFE3等融合基因。准确识别这一特征非常重要,因为伴有TFE3重排PEComa与经典的PEComa具有完全不同肿瘤临床病理谱和基因表达谱,与ASPS则更为接近,因此已有学者建议不再使用TFE3易位性PEComa的命名方式,而以色素性Xp11肿瘤命名更为合适^[16]。

ASPS生长比较缓慢,局限性肿瘤切除后很少复发,但易发生早期转移^[11],甚至先于原发病灶出现,肿瘤转移以血行转移为主,最常见的是肺转移,其次是脑、骨和肝脏转移等,而区域淋巴结转移少见^[20-21],早期发现进行根治性手术是治疗的关键,而术后标本脉管内瘤栓的评价是判断预后的重要证据。该病具有特征性的TFE3蛋白和基因表达,病理检查是诊断该肿瘤最为可靠的证据,随着对该肿瘤分子机制的不断认识,未来靶向治疗可能具有极大的潜力。

[参考文献]

- [1] MARTÍNEZ R, NIKLANDER S, DEICHLER J, et al. Alveolar soft-part sarcoma of the masseter and mandibular ramus: report of a case and review of the literature [J]. J Dent Sci, 2018, 13(1): 75-79
- [2] LADANYI M, LUI M Y, ANTONESCU C R, et al. The der(17)t(X; 17)(p11; q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25 [J]. Oncogene, 2001, 20(1): 48-57
- [3] 丁伟. 简明病理学技术 [M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2014: 133-163
- [4] DO NASCIMENTO SOUZA K C, FARIA P R, COSTA I M, et al. Oral alveolar soft-part sarcoma: review of literature and case report with immunohistochemistry study for prognostic markers [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005, 99(1): 64-70
- [5] HSU C W, TSENG C H, WANG W C, et al. Alveolar soft part sarcoma of tongue in a 3-year-old Taiwanese [J]. J Dent Sci, 2019, 14(3): 325-327
- [6] PETERS S M, PERRINO M A, YOON A J, et al. Alveolar soft part sarcoma metastatic to the mandible: a report and review of literature [J]. J Stomatol Oral Maxillofac Surg, 2017, 118(6): 379-382
- [7] LIN Y K, WU P K, CHEN C F, et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical presentation, treatment, and outcome in a series of 13 patients [J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(8): 735-741
- [8] WANG H W, DAI W, QIN X J, et al. A new clinical manifestation for cheek alveolar soft-part sarcoma: a case report and review of the literature [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2014, 72(4): 817-822
- [9] KIMI K, ONODERA K, KUMAMOTO H, et al. Alveolar soft-part sarcoma of the cheek: report of a case with a review of the literature [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2000, 29(5): 366-369
- [10] KAUSHAL-DEEP S M, RASWAN U S, KIRMANI A R, et al. Alveolar soft part sarcoma metastasizing to the brain: a rare entity revisited with review of recent literature [J]. J Pediatr Neurosci, 2019, 14(3): 158-161
- [11] ASANO Y, KASHIWAGI S, TAKADA K, et al. Alveolar soft part sarcoma metastatic to the breast: a case report [J]. BMC Surg, 2019, 19(1): 30
- [12] MALOUF G G, BEINSE G, ADAM J, et al. Brain metastases and place of antiangiogenic therapies in alveolar soft part sarcoma: a retrospective analysis of the French sarcoma group [J]. Oncologist, 2019, 24(7): 980-988
- [13] RUFFLE A, CAMERON M, JONAS N, et al. Lingual alveolar soft part sarcoma in a 1-year-old infant: youngest reported case with characteristic ASPSCR1-TFE3 fusion [J]. Pediatr Dev Pathol, 2019, 22(4): 391-395

[1] MARTÍNEZ R, NIKLANDER S, DEICHLER J, et al. Al-

[14] TANABE K, NAKAMURA S, HYUGA T, et al. Pediatric primary alveolar soft part sarcoma of the bladder [J]. Case Rep Urol, 2018, 2018: 1284756

[15] SHARAIN R F, GOWN A M, GREIPP P T, et al. Immunohistochemistry for TFE3 lacks specificity and sensitivity in the diagnosis of TFE3-rearranged neoplasms: a comparative, 2-laboratory study [J]. Hum Pathol, 2019, 87: 65-74

[16] ISHIGURO N, YOSHIDA H. ASPL - TFE3 oncoprotein regulates cell cycle progression and induces cellular senescence by up-regulating p21 [J]. Neoplasia, 2016, 18 (10): 626-635

[17] WANG X T, FANG R, ZHANG R S, et al. Malignant melanotic Xp11 neoplasms exhibit a clinicopathologic spectrum and gene expression profiling akin to alveolar soft part sarcoma: a proposal for reclassification [J]. J Pathol, 2020, 251(4): 365-377

[18] COHEN J W, WIDEMANN B C, DERDAK J, et al. Cedi-ranib phase-II study in children with metastatic alveolar soft - part sarcoma (ASPS) [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(12): e27987

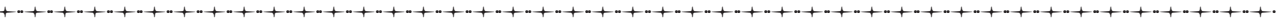
[19] 赵丽娜, 黄亚冰, 高利昆, 等. 腺泡状软组织肉瘤7例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(8): 896-899

[20] TANAKA M, HOMME M, YAMAZAKI Y, et al. Modeling alveolar soft part sarcoma unveils novel mechanisms of metastasis [J]. Cancer Res, 2017, 77(4): 897-907

[21] 伍金凤, 陈灵凤, 秦亚萍, 等. 肺原发性腺泡状软组织肉瘤1例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(3): 375-376

[收稿日期] 2020-11-17

(本文编辑: 蒋莉)



(上接第57页)

predicts poor clinical outcome in B-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42: 109-114

[16] RICHES J C, O' DONOVAN C J, KINGDON S J, et al. Trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells exhibit upregulation of integrin signaling that is modulated by notch mutations [J]. Blood, 2014, 123(26): 4101-4110

[17] BRACHTL G, HOFBAUER J P, GREIL R, et al. The pathogenic relevance of the prognostic markers CD38 and CD49d in chronic lymphocytic leukemia [J]. Ann Hematol, 2014, 93(3): 361-374

[18] MOREAU C, LIU Q, GRAEFF R, et al. CD38 structure-based inhibitor design using the n1-cyclic inosine5'-diphosphate ribose template [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66247

[19] GLASSMANA B, HAYES K J. The value of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and prognosis of chronic lymphocytic leukemia [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2005, 158(1): 88-91

[收稿日期] 2021-02-26

(本文编辑: 陈汐敏)