

上皮样恶性外周神经鞘膜瘤淋巴结转移临床病理学特征: 病例报告及文献复习

刘雪咏 张声 王行富 陈余朋

【摘要】 研究背景 间叶性恶性肿瘤的转移途径以血行转移为主,而上皮性恶性肿瘤大多循淋巴管道转移,但间叶性肉瘤有时也会经淋巴管道进行转移。目的 探讨上皮样恶性外周神经鞘膜瘤的临床病理学特征。方法 复习 1 例淋巴管道转移性上皮样恶性外周神经鞘膜瘤患者临床资料,通过组织学观察、组织化学染色和免疫组织化学染色研究分析肿瘤细胞特点,并进行文献回顾。结果 患者女性,42 岁。临床表现为右侧腋窝 4 cm×4 cm×3 cm 大小肿块伴右上臂及肩部麻木。术前影像学检查显示右侧腋窝软组织肿块影及周围多发肿大淋巴结影,考虑恶性病变。术中可见右侧腋窝多个结节状肿块,最大者约 5 cm×3 cm×3 cm 大小,剖面呈灰红、灰黄色,质地坚硬,局部坏死。显微镜下观察淋巴结结构破坏,肿瘤细胞呈片状或巢状排列,可见纤细的血管纤维组织分隔,大多数肿瘤细胞呈上皮样,可见多核瘤巨细胞,核分裂象易见,部分区域间质呈黏液样变性。肿瘤细胞 S-100 蛋白、Sox-10 蛋白、波形蛋白、Col-IV 表达阳性;40% 的肿瘤细胞胞核 P53 表达阳性;细胞角蛋白、癌胚抗原、上皮膜抗原表达阴性;Ki-67 抗原标记指数 > 90%;网状纤维染色显示网状纤维包绕上皮细胞巢。既往曾因“右腕部肿物”行两次“肿物切除术”,术后病理报告为上皮样恶性外周神经鞘膜瘤伴出血及灶性坏死,结合病史,最终诊断为右侧腋窝淋巴结转移性上皮样恶性外周神经鞘膜瘤。结论 上皮样恶性外周神经鞘膜瘤主要通过血行转移,较少发生淋巴管道转移,应注意与具有相似组织学形态的肿瘤相鉴别,以免误诊或漏诊。

【关键词】 神经鞘瘤; 腋; 淋巴转移; 腕; 病理学; 免疫组织化学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.017

Clinicopathological features of lymph node metastatic EMPNST: a case report and review of literatures

LIU Xue-yong, ZHANG Sheng, WANG Xing-fu, CHEN Yu-peng

Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China

Corresponding author: ZHANG Sheng (Email: zhgshg@126.com)

【Abstract】 **Background** Mesenchymal malignancies prefer hematogenous spread, while epithelial malignancies tend to prefer lymphatic spread. However, mesenchymal malignancies occasionally generate lymphatic metastases. **Objective** To investigate the clinicopathological features of the epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor (EMPNST). **Methods** The clinical data, histopathological, histochemical and immunohistochemical features in one case of EMPNST with lymph node metastases were retrospectively analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results** A 42-year-old woman presented right upper arm and shoulder numbness with a right axillary nodule measuring 4 cm×4 cm×3 cm for 2 months. Type-B ultrasonic examination showed substantive lesions in right axillary which appeared to be a neurofibroma. CT scan showed soft tissue masses in right axillary with multiple enlarged lymph nodes were considered to be malignant lesions. MR image showed nodules in right armpit muscles were considered to be malignant tumor. The multiple nodules were identified in right axillary and the largest one was about 5 cm×3 cm×3 cm intraoperatively. The section of specimen was hard, gray-red and sallow in color with focal necrosis. The nodules were partly circumvolutated with blood vessel and without distinct border. The surrounding nerves were not obviously compressed. Microscopically, the structure of lymph node was damaged. The tumor invaded the surrounding fibrous connective tissue and adipose tissue with focal hemorrhage and necrosis. Tumor cells arranged in sheets, nests, and were separated by thin fibrous

作者单位: 350005 福州, 福建医科大学附属第一医院病理科

通讯作者: 张声 (Email: zhgshg@126.com)

and blood vessels tissue. Most tumor cells were epithelioid. They were large in size with abundant cytoplasm. Cell border was indistinct, and the cytoplasm consisted of fine granules. Nuclei were invariably intensely hyperchromatic with coarse chromatin, and were vacuolated with prominent nucleoli in the center of the nuclei. Tumor cells showed frequent mitotic activity. Multinucleated giant cells and interstitial mucous degeneration were presented. Immunohistochemical staining showed that tumor cells were positive for S-100 protein, strong nuclear reactivity for Sox-10, and were positive for vimentin and Col-IV, and were negative for CK, CEA, EMA, Melan-A, CD56, CD3 and CD20. P53 positive revealed by 40% nuclear of tumor cells. Ki-67 labeling index was above 90%. Histochemical staining showed that the tumor cells were surrounded by reticular fibers. The patient had a medical history which recorded a tumor at the right wrist was removed in other hospital 8 years ago, and the wrist tumor recurred 5 years ago. The pathological diagnosis of the recurred wrist tumor was EMPNST with focal hemorrhage and necrosis. According to the history and the final pathological diagnosis, axillary tumor was diagnosed as lymph node metastasis of EMPNST in right axillary. **Conclusion** The metastasis of MPNST is mostly through the blood channel. This is the first case of the lymph node metastasis of EMPNST. In clinical work, it should be differentiated from other tumors with similar histopathology.

【Key words】 Neurilemmoma; Axilla; Lymphatic metastasis; Wrist; Pathology; Immunohistochemistry

恶性外周神经鞘膜瘤(MPNST)又称神经肉瘤、神经纤维肉瘤、恶性神经鞘瘤,约占所有软组织肉瘤的5%~10%,肿瘤细胞起源于许旺细胞(SCs),也有文献报道起源于神经周细胞(perineural cells)和纤维母细胞^[1]。病因尚不明确,好发于成年人,常见部位是臀部、四肢及脊柱旁,大神经及四肢神经较易受累。上皮样恶性外周神经鞘膜瘤(EMPNST)是恶性外周神经鞘膜瘤的特殊亚型之一,<5%的恶性外周神经鞘膜瘤属于此种类型^[2]。恶性外周神经鞘膜瘤不仅具有局部侵袭性还可发生远隔部位转移,主要通过血行转移,经检索目前仅发现8篇文献报道8例恶性外周神经鞘膜瘤发生淋巴管道转移病例,极易误诊。而上皮样恶性外周神经鞘膜瘤发生淋巴管道转移尚未见文献报道。本文首次报告1例上皮样恶性外周神经鞘膜瘤淋巴管道转移的临床病理学特点,并复习相关文献。

病历摘要

患者 女性,42岁。主因右侧腋窝肿物2月余,于2009年8月17日入院。患者2个月前发现右侧腋窝肿块,约4 cm×4 cm×3 cm大小,伴右上臂及肩部麻木,但无局部疼痛、活动障碍、肿胀,亦无皮肤红肿、疼痛,无畏寒、发热等症状与体征。逐渐增大,遂至我院就诊。患者8年前曾于外院施行“右侧腕部肿块切除术”,术后病理报告不详。5年前腕部肿块复发,于我院行“肿瘤切除术”,术后组织病理学检查显示:肿瘤细胞呈片状或巢状排列,可见纤细的血管纤维组织分隔,侵犯周围纤维结缔组织及

脂肪组织,伴出血、坏死;大部分肿瘤细胞呈上皮样,体积较大,圆形或多边形,胞质丰富、淡染,胞界不清,核大而圆,染色质为细颗粒状,核仁明显,位于核中央,局灶区域肿瘤细胞呈梭形,多核瘤巨细胞可见,核分裂象易见。结合免疫组织化学染色结果,诊断为上皮样恶性外周神经鞘膜瘤伴出血及灶性坏死(图1)。患者既往无心脏病、糖尿病病史,无遗传性疾病及类似疾病病史。

入院后各项检查 (1)体格检查:体温36.2℃,脉搏76次/min,呼吸19次/min,血压165/105 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神志清楚,查体合作。心肺无明显异常。右侧腋窝处可触及大小约为4 cm×4 cm×3 cm肿块,质地坚硬,活动度尚可,局部皮肤无红肿、破溃,皮温正常、无触痛。双侧肩关节无畸形、肿胀,关节运动正常。四肢肌力、肌张力正常,双膝腱反射存在;双侧Babinski征、Brudzinski征、Kernig征均阴性。(2)影像与电生理学检查:X线检查心肺未见明显异常。心电图扫描左心室呈高电压并多导联ST-T略压低。肌电图检查右侧上肢未见肯定的神经源性或肌源性损害。(3)实验室检查:血、尿、便常规及各项化合物检查未见明显异常。临床免疫学检测丙型肝炎病毒(HCV)抗体、快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)及人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体均呈阴性反应。血清学检测甲胎蛋白(AFP)2.56 μg/L(0~13.60 μg/L),癌胚抗原(CEA)0.86 ng/ml(0~5.20 ng/ml,吸烟者0~6.50 ng/ml),糖类抗原125(CA125)15.00 kU/L(0~35 kU/L),糖类抗原19-9(CA19-9)8.57 kU/L(0~27 kU/L)。

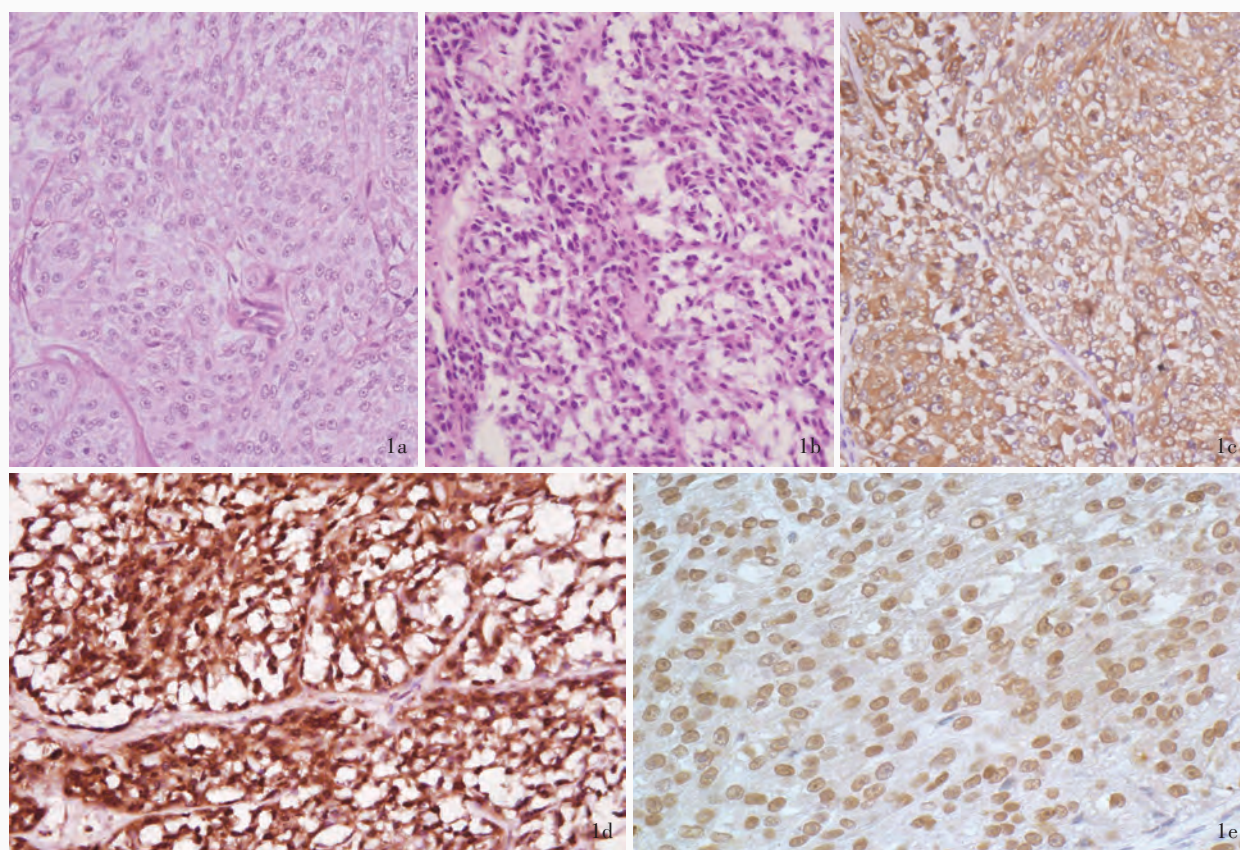


图 1 腕部肿瘤组织病理学观察 $\times 200$ 1a 大部分肿瘤细胞呈上皮样形态,被纤维分隔呈结节状或巢状 HE 染色 1b 小部分肿瘤细胞呈梭形 HE 染色 1c 上皮样细胞区域 S-100 蛋白表达呈弥漫强阳性 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) 1d 梭形细胞区域 S-100 蛋白表达呈弥漫强阳性 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) 1e 肿瘤细胞核 Sox-10 蛋白表达强阳性 免疫组织化学染色(EnVision 二步法)

Figure 1 Histopathological features of the wrist tumor $\times 200$. Microscopically, a greater part of tumor cells are epithelioid cells which are separated as nodular and nest-like by fibers HE staining (Panel 1a). Smaller part of tumor cells are spindle-like HE staining (Panel 1b). Immunohistochemical staining (EnVision) shows S-100 protein presents diffuse strong positive in epithelioid cell regions (Panel 1c), S-100 protein presents diffuse strong positive in spindle cell region (Panel 1d), Sox-10 also shows strong nuclear reactivity (Panel 1e)

诊断与治疗经过 入院后 B 型超声检查显示右侧腋窝实质性占位性病变,疑似神经纤维瘤。CT 检查右侧腋窝内可见软组织肿块影及周围多发肿大的淋巴结影,考虑恶性病变(图 2a)。MRI 扫描右侧腋下胸壁肌间隙占位性病变,考虑恶性肿瘤(图 2b)。入院后第 14 天,于全身麻醉下施行右侧腋窝肿块切除及淋巴结清扫术,术中可见右侧腋窝多个结节状肿块,最大者约为 $5\text{ cm} \times 3\text{ cm} \times 3\text{ cm}$,深及胸小肌深面,质地坚硬、实性,呈灰红、灰黄色,与周围组织界线欠清晰,部分包绕腋窝血管,未明显压迫神经,周围可触及多枚淋巴结。术中冰冻切片组织病理学诊断:(右侧腋窝)倾向转移性恶性肿瘤。遂行肿块切除及周围淋巴结清扫,并行常规组织病理学检查。(1)大体标本观察:肿瘤呈多结节状,最大结节约为 $5\text{ cm} \times 3\text{ cm} \times 3\text{ cm}$,剖面质地坚硬,呈灰

红、灰黄色,局部可见坏死。(2)标本制备:标本经体积分数为 3.7% 的中性甲醛缓冲溶液(pH7.2)固定 24 h,常规脱水、透明、石蜡包埋, $2.50\text{ }\mu\text{m}$ 组织切片分别行 HE 和免疫组织化学染色。(3)组织形态学观察:淋巴结结构被破坏,仅残存少量淋巴组织(图 3a)。肿瘤组织侵犯周围纤维结缔组织及脂肪组织,伴出血、坏死;肿瘤细胞呈片状或巢状排列,可见纤细的血管纤维组织分隔,部分区域间质发生黏液变性;大多数肿瘤细胞呈上皮样(图 3b),圆形或多边形,胞质丰富、淡染,胞界不清,核大而圆,染色质呈细颗粒状,核仁明显,位于核中央,可见多核瘤巨细胞,核分裂象易见。(4)免疫组织化学染色:采用 EnVision 二步法进行检测(表 1),检测试剂盒购自丹麦 Dako 公司。肿瘤细胞 S-100 蛋白(图 3c)、性别决定区 Y 基因相关高可变区基因 10(Sox-10,图 3d)、波

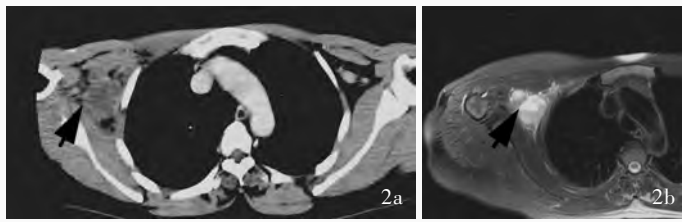


图 2 右侧腋窝肿瘤术前影像学所见 2a 增强 CT 扫描右侧腋窝内可见多发结节状、团块状异常密度影,中央区域呈片状未强化低密度影(箭头所示) 2b T₂WI 扫描右侧腋窝可见结节状异常信号影,呈长 T₂ 改变,边界欠清晰,其内信号不均匀,并可见斑片状更高信号影(箭头所示)

Figure 2 Imaging findings of the right axillary tumor. Contrast-enhanced CT scan shows multiple nodules with abnormal density with nonenhance and hypodense shadows in central region (arrow indicates, Panel 2a). MR image shows ill-defined masses with long T₂ signal and heterogeneous high signal intensity on T₂-weighted images (arrow indicates, Panel 2b)

形蛋白(Vim,图 3e)、Col-IV(图 3f)表达阳性;40%肿瘤细胞胞核 P53 表达阳性(图 3g);突触素(Syn)、细胞角蛋白(CK)、癌胚抗原、上皮膜抗原(EMA)、CD117、CD56、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、T 细胞 1 识别的黑色素瘤抗原(MART-1/Melan-A)、CD3、CD20、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、肝细胞抗原(Hep)、配对盒基因 5(PAX5),以及 CD1a、CD68、CD30、CD21 和 CD35 等肿瘤标志物表达阴性;Ki-67 抗原标记指数 >90%。(5)组织化学染色:网状纤维染色(图 3h)显示,网状纤维包绕上皮细胞巢;高碘酸 Schiff 反应(PAS)染色呈阴性。最终病理诊断:(右侧腋窝)淋巴结转移性上皮样恶性外周神经鞘膜瘤。由于患者要求转院继续治疗,具体治疗方案不详。患者目前仍生存。

讨 论

目前有关恶性外周神经鞘膜瘤发生淋巴管道转移的文献仅检索到 8 篇,其中 2 篇报道为动物(金仓鼠和母牛)。Snyder 等^[3]报告 1 只约 3 岁龄雌性金仓鼠右前肢发生包裹性、溃疡性肿瘤,截肢后常规病理检查及免疫组织化学染色证实为恶性外周神经鞘膜瘤伴腋窝淋巴结转移。Beytut^[4]对 1 只 7 岁龄杂交母牛进行观察,发现其胸腹部皮下、肌肉、肝门和心包多个孤立性结节,并纵隔淋巴结转移,其组织学检测均显示结节致密包裹,由梭形细胞排列成 Antoni A 和 B 模式,免疫组织化学染色证实为多中心性恶性外周神经鞘膜瘤伴纵隔淋巴结转移。Loffeld 等^[5]报告 1 例胃出血患者胃体部黏膜下肿物,术后病理诊断为恶性神经鞘膜瘤伴血管浸润和

淋巴结转移。Khirwadkar 等^[6]对 15 例发生淋巴管道转移的软组织肉瘤进行分析,其结果显示最常见的发生淋巴管道转移的软组织肉瘤为胚胎性横纹肌肉瘤,其中 1 例为小腿恶性外周神经鞘膜瘤颈部和腋窝淋巴结转移。Murase 等^[7]报告 1 例 49 岁女性患者,确诊为食管恶性外周神经鞘膜瘤伴食管旁淋巴结转移。Chao 等^[8]报告 1 例 3 岁男孩罹患恶性蝶螈瘤累及左侧咀嚼间隙,并发生区域淋巴管道转移,其家族史和新型胚系 TP53 基因突变检测证实为 Li-Fraumeni 综合征。恶性蝶螈瘤为恶性外周神经鞘膜瘤亚型,其组织病理学特点表现为外周神经鞘膜细胞背景上存在横纹肌肉瘤样成分。

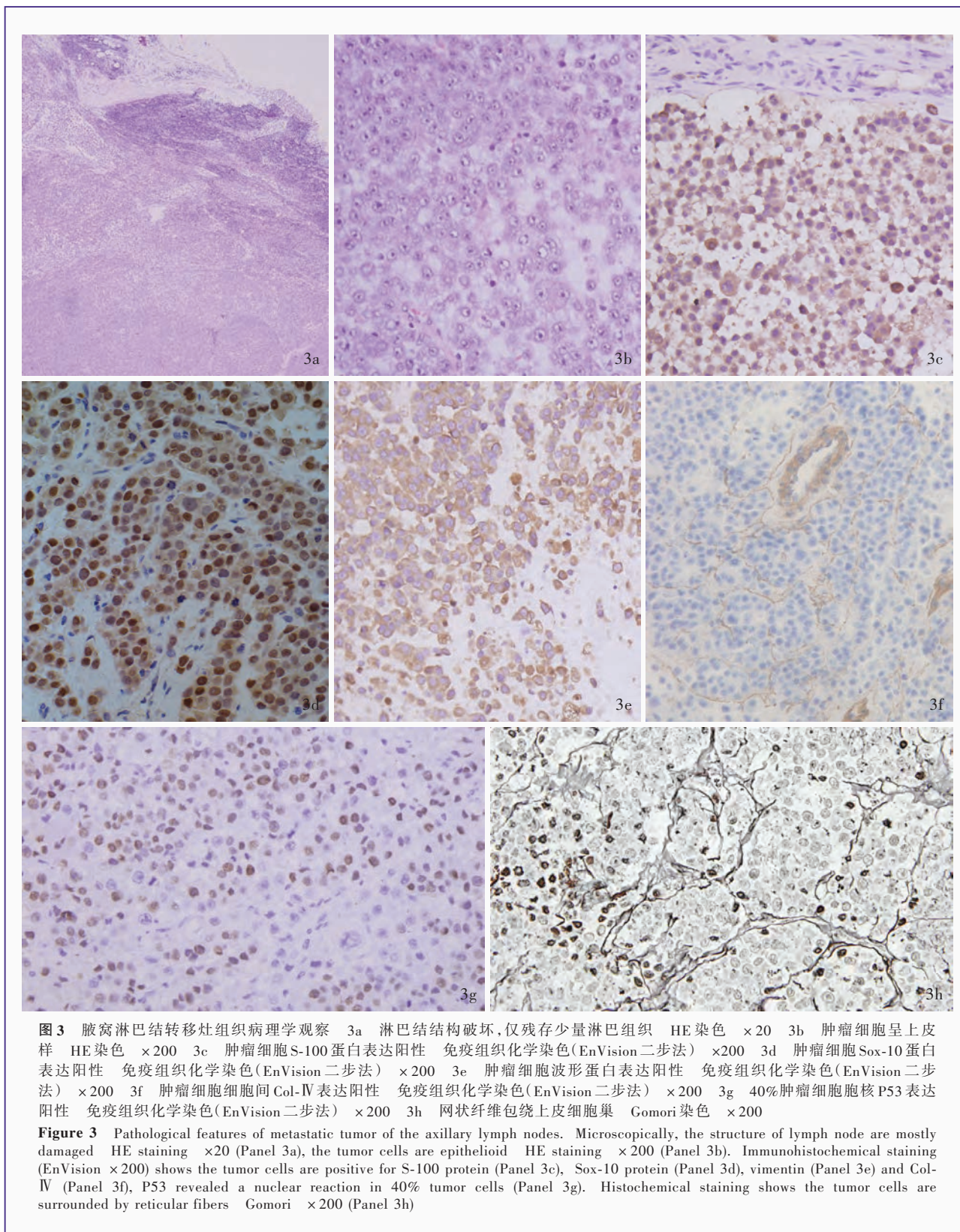
Lisowski 等^[9]报告 1 例新生儿女婴,左足前部溃疡性恶性神经鞘膜瘤伴左侧腹股沟淋巴结转移和腹腔转移。Godfrey 和 Farghaly^[10]报告 1 例 49 岁 I 型神经纤维瘤病(NF1)男性患者,于右肘皮下恶性外周神经鞘膜瘤(WHO II/III 级)手术切除后 5 年发生右侧腋窝淋巴结转移。而关于上皮样恶性外周神经鞘膜瘤局部淋巴结转移的病例尚无文献报道,本文患者为首例。

一、组织起源及遗传学特征

大多数恶性外周神经鞘膜瘤被认为起源于许旺细胞,但也有学者认为其来源于其他神经鞘细胞。恶性外周神经鞘膜瘤的遗传学特征尚不清楚,据研究显示,68%~100%患者 P53 表达阳性^[11-13]。神经纤维瘤病 I 型为重要已知危险因素,50%~60%的恶性外周神经鞘膜瘤患者存在 NF1 基因异常改变^[14]。此外,放射治疗也为恶性外周神经鞘膜瘤的重要危险因素之一^[15-17]。到目前为止,与上皮样恶性外周神经鞘膜瘤有关的分子病理学研究数据较少,根据文献报道,上皮样恶性外周神经鞘膜瘤患者 P53 免疫反应性为 5%~40%,其中位数约为 8%^[18],<2% 的上皮样恶性外周神经鞘膜瘤患者与神经纤维瘤病 I 型或 II 型有关^[19-20]。对于该病发生淋巴管道转移的病因学及分子学机制尚不清楚。

二、临床特征

恶性外周神经鞘膜瘤好发于成人,发病高峰年龄为 20~50 岁,无性别差异,大神经和四肢神经较易受累,臀部、四肢、脊柱为好发部位。临床主要表现为逐渐增大的肿物,大小为 5~10 cm,可伴神经症状。与其他软组织肿瘤相比,恶性外周神经鞘膜瘤



更易复发,尤其于原发部位复发,32%~65%的患者复发或转移,其复发或转移的平均时间为5~32个月^[15]。主要通过血行转移,肺部是最常见的转移部

位,其次为软组织、骨、肝、腹腔、肾上腺、横膈、纵膈、脑、卵巢、肾、腹膜后等^[21],发生转移的患者预后不良,因此一旦明确诊断,应密切随访。

表 1 免疫组织化学染色 I 抗检测项目

Table 1. Antibodies used for the immunohistochemical examination

检测项目	生产厂商	克隆号	抗体来源	滴度	阳性部位	主要用途
S-100	Dako	多克隆	兔抗人	1:1000	细胞质和(或)细胞核	神经系统
Sox-10	Santa Cruz	多克隆	羊抗人	1:100	细胞核	神经系统
Vim	Dako	单克隆 V9	鼠抗人	1:400	细胞质	间叶来源
Col-IV	Neomarkers	单克隆 PHM-12	鼠抗人	1:500	基底膜	基底膜
P53	Dako	单克隆 DO-7	鼠抗人	1:50	细胞核	p53 突变或缺失
Syn	Invitrogen	单克隆 SP11	兔抗人	1:200	细胞质	神经内分泌
Melan-A	Neomarkers	单克隆 A103	鼠抗人	1:100	细胞质	黑色素细胞
CK	Labvision	单克隆 AE1/AE3	鼠抗人	1:200	细胞质	上皮来源
EMA	Santa Cruz	单克隆 QBend10	鼠抗人	1:200	细胞膜	上皮来源
CEA	Invitrogen	单克隆 ZC23	鼠抗人	1:300	细胞质	上皮来源
CD117	Dako	多克隆	兔抗人	1:400	细胞膜和(或)细胞质	胃肠间质瘤
CD56	Lavision	单克隆 56C04	鼠抗人	1:100	细胞膜	神经内分泌
ER	Roche	单克隆 SP1	兔抗人	工作液	细胞核	子宫、乳腺上皮
PR	Invitrogen	单克隆 1A6	鼠抗人	1:200	细胞核	乳腺癌
Hep	Invitrogen	单克隆 OCH1E5	鼠抗人	1:100	细胞质	肝细胞、肝细胞癌
CD3	Invitrogen	单克隆 PS1	鼠抗人	1:200	细胞膜	T 细胞来源
CD20	Dako	单克隆 L26	鼠抗人	1:400	细胞膜	B 细胞来源
ALK	Labvision	单克隆 5A4	鼠抗人	工作液	细胞质和(或)细胞核	间变性大细胞淋巴瘤
PAX5	Dako	单克隆 DAK-PAX5	鼠抗人	1:100	细胞核	B 细胞来源
CD1a	Neomarkers	单克隆 O10	鼠抗人	工作液	细胞质和(或)细胞膜	白血病、淋巴瘤、胸腺瘤
CD68	Labvision	单克隆 KP1	鼠抗人	1:200	细胞质	巨噬细胞
CD30	Labvision	单克隆 Ber-H2	鼠抗人	1:150	细胞质和(或)细胞膜	活化的 T/B 细胞、R-S 细胞
CD21	Invitrogen	单克隆 EP64	兔抗人	工作液	细胞膜	滤泡树突状细胞
CD35	Neomarkers	单克隆 KuN241	鼠抗人	工作液	细胞膜	滤泡树突状细胞
Ki-67	Neomarkers	单克隆 MIB-1	鼠抗人	1:100	细胞核	细胞增殖活性

注: Vim: 波形蛋白; Syn: 突触素; CK: 细胞角蛋白; EMA: 上皮膜抗原; CEA: 癌胚抗原; ER: 雌激素受体; PR: 孕激素受体; Hep: 肝细胞抗原; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; PAX5: 配对盒基因 5

上皮样恶性外周神经鞘膜瘤为临床少见肿瘤, 约占恶性外周神经鞘膜瘤 < 5%, 无年龄以及性别差异^[2]。与恶性外周神经鞘膜瘤相似, 大多数发生于神经干如臂丛神经、骶神经丛、坐骨神经等, 四肢、臀部、肩部和躯干为好发部位, 亦可见于颊部、上颌、颌底、胸壁、腹壁、腹膜后等部位。临床检查时可触及肿块, 并伴随某些神经症状, 例如感觉异常、疼痛、运动障碍等。上皮样恶性外周神经鞘膜瘤通常发生于浅表及深部软组织, 较少累及淋巴结^[22], 根据肿瘤侵犯组织程度, 可分为浅表型及深在型, 临床以深在型更常见。上皮样恶性外周神经鞘膜瘤不仅具有局部浸润性, 且可发生远隔部位转移, 主要通过血行转移, 肺部为最常见转移部位^[23]。本文患者发生腋窝淋巴结转移尚为首例, 于右腕部上皮样恶性外周神经鞘膜瘤切除术后 5 年发生右侧腋

窝淋巴结转移, 随访至今仍生存。

三、组织病理学特点

大多数恶性外周神经鞘膜瘤表现为束状排列的梭形细胞弥漫分布, 常可见细胞致密区及少细胞的黏液样变区。典型的梭形细胞体积较大, 胞质丰富、核深染。高级别肿瘤中常可见凝固性坏死及高核分裂活性。偶可见肿瘤细胞排列成花环样、栅栏状。少数肿瘤组织可出现特殊形态, 如上皮样、腺样及横纹肌样分化。

通常上皮样恶性外周神经鞘膜瘤体积 > 5 cm, 呈结节状、不规则, 侵犯邻近软组织, 可有质硬的假包膜, 常与大或中等大小神经相连。切面呈奶油状或灰色, 常见灶性坏死或出血。该例患者肿瘤亦呈结节状, 切面质硬, 灰红、灰黄色, 局部有坏死。其组织学表现: 肿瘤细胞呈上皮样, 排列成片状或巢

状,可见纤维组织分隔;肿瘤细胞体积大,圆形或多边形,胞质丰富、嗜酸性或嗜双色性,细胞界限不清楚,胞质内含颗粒状物质或偶见小空泡,核大而圆,核仁明显、位于核中央,呈嗜酸性或嗜碱性;核分裂象易见。上皮样恶性外周神经鞘膜瘤常伴一定比例的梭形细胞成分,纯上皮型者鲜见。有时肿瘤细胞可呈横纹肌细胞样、神经节样,偶可伴有软骨、骨等异源性成分;常伴坏死及囊性变;间质易发生黏液样变性;偶伴大量中性粒细胞浸润^[24]。该例患者腕部原发灶及腋窝淋巴结转移灶组织形态学表现与上述表现相符。

约 80% 的上皮样恶性外周神经鞘膜瘤弥漫表达 S-100 蛋白^[18],尤其是纯上皮型。对于混合型,则表现为灶性或局限性表达,以上皮样区域表达明显。相关研究显示,Sox-10 对诊断与鉴别诊断具有临床意义^[25-27],该例患者免疫组织化学染色结果显示肿瘤细胞胞核 S-100、Sox-10 表达呈强阳性。其肿瘤细胞大多表达波形蛋白,表明为间叶来源,且大多数肿瘤细胞表达 P53 和 Col-IV。此外,亦可表达神经组织标志物神经元特异性烯醇化酶(NSE)、层黏连蛋白(LN)、神经生长因子受体(NGFR),但缺乏特异性,Ki-67 抗原标记指数多 > 25%;一般不表达上皮、血管内皮、肌源性、神经内分泌、黑色素瘤相关抗原和造血细胞标志物。

四、诊断与鉴别诊断

恶性外周神经鞘膜瘤的诊断应该符合以下条件^[28]:(1)肿瘤起源于周围神经。(2)肿瘤起源于已存在的良性或其他恶性外周神经肿瘤。(3)免疫组织化学和电子显微镜观察显示肿瘤细胞由许旺细胞分化而来。对具有明显上皮样分化者,可诊断为上皮样恶性外周神经鞘膜瘤。

明确诊断需结合病史、临床表现、辅助检查及组织病理学特征。CT 检查可显示肿瘤与周围组织间的关系,特别是对骨组织受累及远隔部位转移具有较明确的诊断价值,且对鉴别肿瘤性质亦有重要作用。MRI 检查则能提示肿瘤边界不规则,呈浸润性生长,且不均匀强化,但部分恶性神经鞘膜瘤与良性神经鞘膜瘤难以鉴别。该例患者增强 CT 显示,右侧腋窝内多发结节状、团块状异常密度影,密度不均匀,病灶呈不均匀强化,部分包绕腋窝血管。MRI 检查,右侧腋下胸壁肌间隙内呈不规则团块状长 T₁、长 T₂ 信号,其内信号欠均匀,可见斑片状更高信号影;DWI(b=500)为高信号,边界模糊,周围肌

间隙欠清晰,病灶周围可见数个淋巴结影。由于上皮样恶性外周神经鞘膜瘤的临床表现和影像学缺乏特异性,因此临床诊断较为困难,最终仍需病理确诊,而鉴别诊断免疫组织化学是不可或缺的。

上皮样恶性外周神经鞘膜瘤应注意与具有上皮样细胞形态的恶性肿瘤相鉴别,如恶性黑色素瘤、滑膜肉瘤、未分化癌、近端型上皮样肉瘤、血管肉瘤、上皮样血管内皮瘤、平滑肌肉瘤、肾外横纹肌样瘤、神经内分泌肿瘤、恶性淋巴瘤等^[29-30]。(1)梭形细胞型恶性黑色素瘤或转移性黑色素瘤:该肿瘤组织学特点与上皮样恶性外周神经鞘膜瘤很难区别,而且 S-100 蛋白亦可表达阳性。但恶性黑色素瘤 HMB-45、Melan-A 多呈阳性反应,电子显微镜观察超微结构可见丰富的微绒毛突起,以及不同发育阶段的黑色素小体,而上皮样恶性外周神经鞘膜瘤通常不表达 HMB-45 和 Melan-A。(2)滑膜肉瘤:常具有双向分化特征,与上皮样恶性外周神经鞘膜瘤在组织学和免疫组织化学表达上具有相似性,约有 30% 的滑膜肉瘤患者可表达 S-100 蛋白,但滑膜肉瘤同时表达细胞角蛋白 7 和 19,而上皮样恶性外周神经鞘膜瘤则几乎不表达这两种标志物,可资鉴别。滑膜肉瘤患者更多可见上皮膜抗原表达阳性,而且比细胞角蛋白更为常见和广泛,尤其是低分化者。对于此类患者,若同时检测细胞角蛋白和上皮膜抗原则有助于明确诊断,此外,滑膜肉瘤患者均弥漫表达 Bcl-2。另外,滑膜肉瘤具有特征性染色体易位即 t(X,18)(p11;q11),而上皮样恶性外周神经鞘膜瘤则无此遗传学特点,可通过荧光原位杂交检测方法加以鉴别。在发生淋巴管道转移的情况下,需注意与未分化癌相鉴别。

五、治疗及预后

手术切除是恶性外周神经鞘膜瘤的首选治疗方式,同时辅助放射治疗及药物化疗。但患者预后较差,5 年生存率为 16%~52%,神经纤维瘤病 I 型相关的患者可低至 10%,而与神经纤维瘤病 I 型无关者生存率可高达 50%^[31-32];儿童患者平均生存时间约为 45 个月^[33]。由于上皮样恶性外周神经鞘膜瘤具有较强的浸润性及远处转移能力,肿瘤广泛切除是最佳治疗方案。切除范围主要取决于肿瘤发生的部位,浅表型上皮样恶性外周神经鞘膜瘤由于病变位于真皮浅层,如果进行局部广泛切除多可治愈;深在型患者,则较难进行广泛切除治疗,尤其已出现远隔部位转移者。深在型上皮样恶性外周神

经鞘膜瘤具有较强的浸润性,病死率高达 >50%,手术原则以根治切除辅助其他治疗^[22,34],包括药物化疗、放射治疗、术中电子辐照、近距离放射疗法等;对于肿瘤较大者,建议辅助放射治疗,而伴远隔部位转移者则应行药物化疗。迄今为止,上皮样恶性外周神经鞘膜瘤预后不良的因素主要与肿瘤体积较大、位置较深、增殖指数较高有关^[35-37],尤其 Ki-67 抗原标记指数 >25% 更预示预后不良^[35]。此外,与肿瘤分级、手术切缘等因素亦有一定相关性。一般术后 5 年生存率 <20%,约 50% 患者死于远隔部位转移,以肺转移最为常见^[38]。

上皮样恶性外周神经鞘膜瘤系指具有明显上皮样分化的恶性外周神经鞘膜瘤^[39-40]。由于其临床特征及肿瘤细胞形态学缺乏特异性,在诊断上仍然存在困难,免疫组织化学及组织化学染色对明确诊断与鉴别诊断是不可或缺的。恶性外周神经鞘膜瘤具有较强的浸润性及转移能力,主要通过血行播散,但上皮样恶性外周神经鞘膜瘤亦可发生淋巴管道转移,应引起注意,以免误诊或漏诊。一旦明确诊断,根治性手术为首选治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Ogawa BK, Skaggs DL, Kay RM. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the lumbar spine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2009, 38:E89-92.
- [2] Dodd LG, Scully S, Layfield LJ. Fine - needle aspiration of epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor (epithelioid malignant schwannoma). *Diagn Cytopathol*, 1997, 17:200-204.
- [3] Snyder LA, Linder KE, Neel JA. Malignant peripheral nerve sheath tumor in a hamster. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2007, 46:55-57.
- [4] Beytut E. Multicentric malignant Schwannoma in a crossbred cow. *J Comp Pathol*, 2006, 134(2/3):260-265.
- [5] Loffeld RJ, Balk TG, Oomen JL, et al. Upper gastrointestinal bleeding due to a malignant Schwannoma of the stomach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10:159-162.
- [6] Khirwadkar N, Dey P, Das A, et al. Fine-needle aspiration biopsy of metastatic soft - tissue sarcomas to lymph nodes. *Diagn Cytopathol*, 2001, 24:229-232.
- [7] Murase K, Hino A, Ozeki Y, et al. Malignant schwannoma of the esophagus with lymph node metastasis: literature review of schwannoma of the esophagus. *J Gastroenterol*, 2001, 36:772-777.
- [8] Chao MM, Levine JE, Ruiz RE, et al. Malignant triton tumor in a patient with Li-Fraumeni syndrome and a novel TP53 mutation. *Pediatr Blood Cancer*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49:1000-1004.
- [9] Lisowski LA, Bramer JA, de Jonge MC, et al. Metastatic malignant peripheral nerve sheath tumor in a newborn. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30:891-895.
- [10] Godfrey GJ, Farghaly H. Lymph node metastasis of malignant peripheral nerve sheath tumor in the absence of widespread disease five years after diagnosis: a rare finding. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3:812-814.
- [11] Halling KC, Scheithauer BW, Halling AC, et al. P53 expression in neurofibroma and malignant peripheral nerve sheath tumor: an immunohistochemical study of sporadic and NF1-associated tumors. *Am J Clin Pathol*, 1996, 106:282-288.
- [12] Kindblom LG, Ahlden M, Meis - Kindblom JM, et al. Immunohistochemical and molecular analysis of p53, MDM2, proliferating cell nuclear antigen and Ki67 in benign and malignant peripheral nerve sheath tumours. *Virchows Arch*, 1995, 427:19-26.
- [13] Kourea HP, Cordon-Cardo C, Dudas M, et al. Expression of p27 (kip) and other cell cycle regulators in malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas: the emerging role of p27(kip) in malignant transformation of neurofibromas. *Am J Pathol*, 1999, 155: 1885-1891.
- [14] Grobmyer SR, Reith JD, Shahlaee A, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. *J Surg Oncol*, 2008, 97:340-349.
- [15] Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor: the clinical spectrum and outcome of treatment. *Neurology*, 2003, 61:696-698.
- [16] Coffin CM, Cassity J, Viskochil D, et al. Non-neurogenic sarcomas in four children and young adults with neurofibromatosis type I. *Am J Med Genet A*, 2004, 127A:40-43.
- [17] Amin A, Saifuddin A, Flanagan A, et al. Radiotherapy-induced malignant peripheral nerve sheath tumor of the cauda equina. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004, 29:E506-509.
- [18] McMenamin ME, Fletcher CD. Expanding the spectrum of malignant change in schwannomas: epithelioid malignant change, epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor, and epithelioid angiosarcoma: a study of 17 cases. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25:13-25.
- [19] Ross DA, Schafner K. A case of malignant epithelioid schwannoma arising on the face. *J R Soc Med*, 1992, 85:237-238.
- [20] Fernández PL, Cardesa A, Bombí JA, et al. Malignant sinonasal epithelioid schwannoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1993, 423:401-405.
- [21] Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*, 1986, 57:2006-2021.
- [22] Laskin WB, Weiss SW, Bratthauer GL. Epithelioid variant of malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant epithelioid schwannoma). *Am J Surg Pathol*, 1991, 15:1136-1145.
- [23] Tsuchiya D, Takamura H, Saito K, et al. Immunohistochemical diagnosis of a rare case of epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with multiple metastases. *Jpn J Ophthalmol*, 2004, 48: 565-569.
- [24] Matsuda Y, Saoo K, Hosokawa K, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor: report of a case with inflammatory infiltration. *Pathol Res Pract*, 2005, 201:355-360.
- [25] Pytel P, Karrison T, Can Gong, et al. Neoplasms with schwannian differentiation express transcription factors known to regulate normal schwann cell development. *Int J Surg Pathol*, 2010, 18:449-457.
- [26] Nonaka D, Chiriboga L, Rubin BP, et al. Sox10: a pan-schwannian and melanocytic marker. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32:1291-1298.
- [27] Gershon TR, Oppenheimer O, Chin SS, et al. Temporally regulated neural crest transcription factors distinguish neuroectodermal tumors of varying malignancy and differentiation. *Neoplasia*, 2005, 7:575-584.
- [28] Huang L, Espinoza C, Welsh R. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent differentiation. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127:e147-150.
- [29] Guillou L, Wadden C, Coindre JM, et al. "Proximal-type" epithelioid sarcoma, a distinctive aggressive neoplasm

- showing rhabdoid features: clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of a series. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21:130-146.
- [30] Eltoun IA, Moore RJ 3rd, Cook W, et al. Epithelioid variant of malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant schwannoma) of the urinary bladder. *Ann Diagn Pathol*, 1999, 3:304-308.
- [31] Wong WW, Hirose T, Scheithauer BW, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42:351-360.
- [32] Kourea HP, Bilsky MH, Leung DH, et al. Subdiaphragmatic and intrathoracic paraspinal malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 25 patients and 26 tumors. *Cancer*, 1998, 82:2191-2203.
- [33] Meis JM, Enzinger FM, Martz KL, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (malignant schwannoma) in children. *Am J Surg Pathol*, 1992, 16:694-707.
- [34] Butt Z, Ironside JW. Superficial epithelioid schwannoma presenting as a subcutaneous upper eyelid mass. *Br J Ophthalmol*, 1994, 78: 586-588.
- [35] Sturgis EM, Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol*, 2003, 15:239-252.
- [36] Watanabe T, Oda Y, Tamiya S, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours: high Ki67 labelling index is the significant prognostic indicator. *Histopathology*, 2001, 39:187-197.
- [37] Izycka - Swieszewska E, Drogoszewska B, Filipowicz J, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor involving maxillary sinus. *Neuropathology*, 2005, 25:341-345.
- [38] Fukai I, Masaoka A, Yamakawa Y, et al. Mediastinal malignant epithelioid schwannoma. *Chest*, 1995, 108:574-575.
- [39] Fisher BJ, Dennis KE. Malignant epithelioid cranial nerve sheath tumor: case report of a radiation response. *J Neurooncol*, 2006, 78: 173-177.
- [40] Franks AJ. Epithelioid neurilemmoma of the trigeminal nerve: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Histopathology*, 1985, 9:1339-1350.

(收稿日期:2012-03-12)

· 临床医学图像 ·

垂体细胞瘤

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.029

Pituicytoma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: ll934065@126.com)

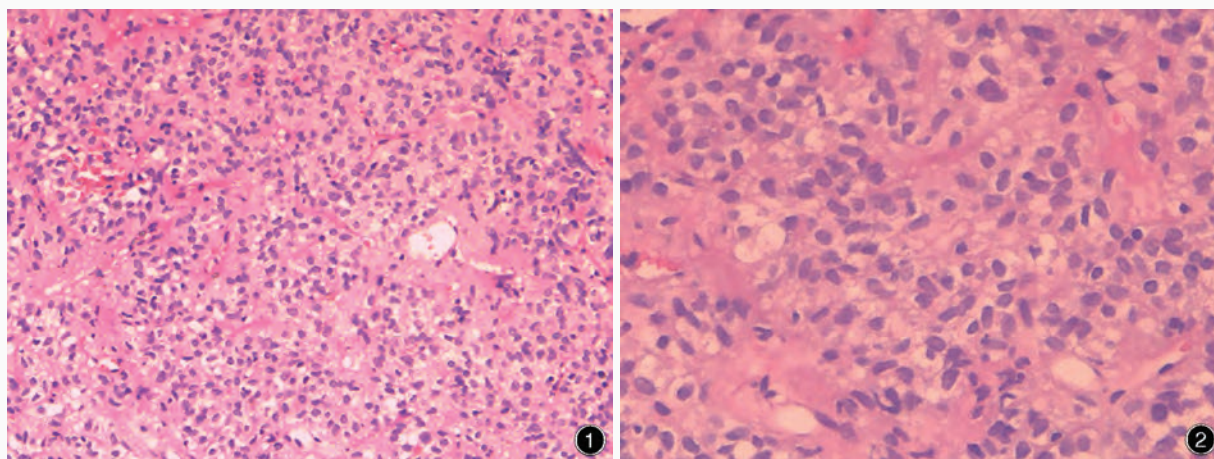


图1 光学显微镜下可见伸长、丰满的肿瘤细胞呈片状或簇状排列 HE 染色 ×100 图2 光学显微镜下观察肿瘤细胞胞质丰富,细胞核大小一致,可见小核仁 HE 染色 ×200

Figure 1 Light microscopic shows elongated and plump tumour cells arranged in sheet or cluster HE ×100 Figure 2 Light microscopic observation shows tumour cells contain copious cytoplasm and uniform nuclei with small nucleoli HE ×200

垂体细胞瘤临床少见,为一种边界清楚,呈实性、低级别成人梭形细胞胶质肿瘤,起源于神经垂体或漏斗部。其细胞密度中等,由片状或簇状排列的伸长细胞组成,胞质丰富,嗜酸性,无胞质内颗粒及空泡形成。肿瘤细胞核大小一致,有小核仁;没有或罕见核分裂象。与毛细胞型星形细胞瘤相比,垂体细胞瘤缺少 Rosenthal 纤维和嗜酸性颗粒小体。肿瘤细胞主要表达波形蛋白(Vim)和 S-100 蛋白,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达多样。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)