

WHO肿瘤病理学及遗传学分类

软组织肿瘤

(2002)

730.26

诊断病理学杂志社
2005年3月

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

软组织肿瘤

(2 0 0 2)

主 编 Christopher D. M. Flefcher

K. krishnan Unni,

Fredrik Merfens

编 译 杨绍敏(北京大学医学部病理学系)

审 校 廖松林(北京大学医学部病理学系)

WHO 软组织肿瘤分类

新的 WHO 软组织肿瘤分类和其他组织肿瘤分类一样,将详细的临床、组织学和遗传学资料结合在一起。最近 10~15 年,软组织肿瘤在细胞遗传学和分子遗传学方面有重要发现,对软组织肿瘤的分类以及人们对其生物学行为的认识产生了显著影响。

新分类的主要变化包括:对肿瘤的生物学行为分类进行修订,将中间恶性的肿瘤分为两种不同类型,分别称为“局部侵袭型”和“偶见转移型”。最重要的一点是,新分类认识到恶性纤维组织细胞瘤(MFH,实际上是未分化多形性肉瘤)和血管周细胞瘤(大部分病例与孤立性纤维性肿瘤密切相关)的性质难以确定。所谓的血管瘤样 MFH 和骨外黏液样软骨肉瘤,其分化方向尚不确定,因此新分类将其归入分化不确定的肿瘤一章中。但是,为避免在日常临床实践中引起混淆,在这些肿瘤尚未得到充分认识之前,工作组暂对其命名不作修改。新分类还包括 1994 年分类之后多种新近认识的病变,并且结合临床情况对软组织瘤进行更好的亚分类很可能会持续下去。

软组织肿瘤:流行病学、临床特点、组织病理学分型和分级

绝大多数软组织肿瘤为良性,手术切除后治愈率很高。虽然恶性间叶组织肿瘤占人类所有恶性肿瘤的不到 1%,但它们同样威胁生命并有重要的诊断和治疗意义。软组织肉瘤(STS)的组织学类型有 50 种以上,一般都有各自独特的临床、预后和治疗特点。在过去的 10 年中,我们对这些肿瘤组织病理学和遗传方面的认识有了进一步提高。通过外科病理医师、外科医师和肿瘤科医师的密切配合,那些过去几乎必定致死的肿瘤现在无病生存期显著延长,肢体 STS 的 5 年总体存活率为 65%~75%。主要根据认真体检和放射影像学检查确定肿瘤的大小、深度和生长部位,并结合有无血管神经受累的迹象,来设计最好的治疗方案。

1. 流行病学

良性间叶性肿瘤的发病率明显高于肉瘤,两者之比至少为 100:1。良性软组织肿瘤的年发病率(就诊的新病例数目)估计达到 3000/百万人口,而 STS 的年发病率约为 30/百万人口,即占所有恶性肿瘤的不到 1%。资料表明,肉瘤的发病率未发生改变,也未发现其有地理

分布差异。

2. 年龄和位置分布

在良性软组织肿瘤中,至少 30% 为脂肪瘤、30% 为纤维组织细胞性和纤维性肿瘤、10% 为血管肿瘤、5% 为神经鞘肿瘤。肿瘤的类型、症状、部位和患者年龄及性别,这些因素间有相关性。脂肪瘤无疼痛,罕见于手、下肢和足,非常罕见于儿童;多发性(血管)脂肪瘤有时有疼痛、最常见于年轻男性;血管平滑肌瘤常有疼痛,常见于中年女性小腿,而一半血管肿瘤发生在 20 岁以下患者。良性软组织肿瘤中,99% 生长于表浅位置,95% 直径 < 5cm。

STS 可发生在身体任何部位,但 3/4 的病例位于四肢(最常见的是大腿),发生在躯干体壁和腹膜后的各占 10%。男性发病率稍高。和其他大部分恶性病变一样,随年龄增长,软组织肉瘤发病率增加,患者平均年龄 65 岁。在四肢和体壁肉瘤中,1/3 位置表浅,平均直径 5cm 左右,2/3 位置深在,平均直径 9cm 左右。发生在腹膜后的肿物在出现症状的时候,常常已经长得很大。1/10 患者在原发肿瘤诊断时已经

有转移,最常见的转移部位是肺。总之,至少1/3 STS 患者最后死于罹患肿瘤,其中大多死于肺转移。

3/4 STS 在组织学上表现为高级别多形性(恶性纤维组织细胞瘤(MFH)样)肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤和恶性外周神经鞘肿瘤,3/4 为高度恶性肿瘤(组织学恶性分级:三级分类系统中为2级和3级,四级分类系统中为3级和4级)。各种组织学类型的肿瘤分布因时间和观察者的差异而有所不同,原因可能是肿瘤组织学类型的定义有变化(参考后述MFH概念的演变)。发病率和年龄有关:胚胎性横纹肌肉瘤几乎只发生在儿童,滑膜肉瘤患者大多为年轻人,但多形性高度恶性肉瘤、脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤主要为老年患者。

3. 病因学

大多数良性和恶性软组织肿瘤的病因未明。少数病例一般为恶性软组织肿瘤,与遗传和环境因素、射线、病毒感染及免疫缺陷有一定关系。也有个别发生在瘢痕部位、骨折处和器官移植附近的病例报道,然而绝大多数软组织肉瘤似乎都没有明显的致病因素。有些恶性间叶性肿瘤患者有家族性癌症综合征的背景。目前还没有发现软组织肿瘤的发病有明确的多步骤过程,即没有发现遗传学改变逐渐积累和组织学恶性度不断升高的现象。

3.1 化学致癌物

有几项大多来自瑞典的研究发现,暴露于含有苯氧乙酸除草剂、氯苯及其污染物(二恶英)的农业或森林工作环境中,软组织肉瘤的发病率增加。其他研究没有发现此种相关性。研究结果存在差异的原因可能是除草剂中的二恶英污染物有所不同。

3.1.1 放射 据报道,照射后肉瘤的发病率从千分之几至将近1%。数据大多来自接受放射治疗的乳腺癌患者。随射线剂量增加,发病风

险增高。大多数患者接受的射线剂量为50Gy或50Gy以上,从受照射至诊断肿瘤的时间约为10年,但也有潜伏期较短的证据。一半以上肿瘤是所谓的恶性纤维组织细胞瘤,而且大多为高度恶性。视网膜母细胞瘤基因(RB1)胚系突变的患者发生照射后肉瘤的风险明显增加,一般发生骨肉瘤。

3.1.2 病毒感染和免疫缺陷 人类疱疹病毒8在Kaposi肉瘤的发病中起关键作用,临床经过和患者免疫状态有关。EB病毒与免疫缺陷患者平滑肌肿瘤的发病有关。有些作者认为Stewart-Treves综合征,即慢性淋巴水肿患者(尤其是乳房根治切除术后)发生血管肉瘤的原因是局部获得性免疫缺陷。

3.2 遗传学易感性

据报道,有数种良性软组织肿瘤有家族史或遗传背景(见第21章)。但此类报道非常罕见,只占肿瘤的很少一部分。病例数最多的可能是遗传性多发性脂肪瘤(常为血管脂肪瘤)。发生硬纤维瘤的患者有家族性Gardner综合征(包括腺瘤性息肉病、骨瘤和表皮囊肿)。神经纤维瘤病(1型和2型)和多发性良性神经肿瘤有相关性,有时也和非神经性肿瘤有关。约2%1型神经纤维瘤患者在良性神经鞘肿瘤的基础上发生恶性外周神经鞘瘤)。Li-Fraumeni综合征是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病,病因是TP53肿瘤抑制基因发生胚系突变,该基因突变在肉瘤发生过程中似乎有重要作用,半数患者在30岁以内已经发生恶性肿瘤,其中30%以上为软组织肉瘤和骨肉瘤。遗传性或双侧型视网膜母细胞瘤有RB1基因的胚系突变,这可能与软组织肉瘤的发生也有一定关系。

4. 临床表现

对良性软组织肿瘤和恶性软组织肿瘤的实际发病率进行准确统计几乎是不可能的,但两

者之比至少为 100 : 1。大多数良性病变位于浅表软组织(真皮或皮下组织)。目前最常见的良性病变是脂肪瘤,经常不予治疗。有些良性病变有独特的临床特点,但大多数没有。有些非转移性病变需要做和肉瘤相似的扩大切除,如韧带样纤维瘤病和肌内血管瘤,否则极易局部复发。因为切除活检或将肉瘤剥离对治疗来说是不充分的,而且经常可能造成进一步处理的困难,因此对于所有 >5cm 的肿物(除非是非常明显的皮下脂肪瘤)和所有位于筋膜下或位置深在的肿物,不论其大小,一般推荐在治疗之前进行诊断性活检。

大多数四肢和体壁的 STS 不伴疼痛,偶然发现,尽管肿瘤体积常较大,一般不影响功能和身体一般状况。因 STS 常无症状,并且罕见,所以常被误认为良性病变。根据瑞典良性和恶性软组织肿瘤的大小和深度的流行病学分析结果,可疑肉瘤的标准有: >5cm 的表浅软组织病变和所有位置深在的病变(不论其大小),此时肉瘤的风险约为 10%,此类患者最好在专门的肿瘤中心进行手术并进行合理治疗。

5. 软组织肿瘤的影像学检查

5.1 磁共振影像(MRI) 能够将肿瘤组织和周围肌肉及脂肪组织加以区别,并且可显示肿瘤组织和主要神经血管束的关系,因此可用于发现软组织肿瘤、明确其性质并进行肿瘤分期。另外, MRI 有助于指导活检位置、决定手术方案、评价化疗反应、肿瘤再次分期以及长期随访有无局部复发。虽然 MRI 并不能完全可靠地预计肿瘤的组织学诊断及其生物学行为,但有些时候根据肿瘤特征性改变和信号方式、生长部位、与周围结构关系、倍增数和临床病史可作出可靠诊断。MRI 可准确确定肿瘤大小、多个层面上的肿瘤及肌肉、筋膜、骨和神经血管的关系。提供出血、坏死、水肿、囊性变和黏液变、纤维化等情况。

MRI 对正常组织和异常组织的区分效果好于其他影像学手段。大多数肿物显示为长 T1 和长 T2 影像,但有些肿瘤为短 T1 和长 T2 影像。具有 T1 信号密度较高的肿物有脂肪瘤、高分化脂肪肉瘤、血管瘤、亚急性出血和某些 Ewing 肉瘤/外周 PNET。T1 相低密度信号的肿物内有高密度团块和条纹的肿瘤可能是血管瘤、黏液脂肪肉瘤、浸润性肌内脂肪瘤和神经脂肪瘤病。具有 T2 相低密度的肿瘤有弥漫型巨细胞肿瘤、透明细胞肉瘤和纤维瘤病。MRI 检查时无肿瘤特异性表现的软组织肿瘤应考虑为中间型肿瘤,要取活检以排除恶性病变。

5.2 MRI 指导下的活检 影像学医师在对中间型软组织肿瘤取活检时应当谨慎,原因有 3 点:选择合适的活检路径、与手术医师配合、以及有熟悉经皮活检的病理医师的参与。影像学医师应该只在手术医师的要求下取活检,没有必要应首诊医师的要求而取活检。在手术医师的配合下,可明确针道,针道需要和肿瘤一并切除。

因为 MRI 质量经常受气体/组织界面和活动假象的影响,因此螺旋 CT 更适于检查胸腔和腹腔的软组织肉瘤。诊断肿瘤时进行胸部 CT 扫描检查有无肺转移很重要,尤其是 >5cm 的肉瘤和需要正确分期的患者。早期研究提示,正电子发射断层扫描术(PET)在确定软组织肿瘤的生物活性方面有临床意义。在良性肿瘤和高级别肉瘤的区分、肉瘤的术前分级和判断局部复发时可选用 PET。但 MRI 仍然是主要的检查手段, PET 的作用有待确定。

6. 活检

正确诊断对软组织肿瘤有重要的预后和治疗意义,在可能的情况下,活检是一种必要且合适的手段,用以确定恶性病变、评价肿瘤的组织学分级、确定肉瘤的组织学类型。而后根据病变预计的生长方式、转移风险以及可能会转移的部位设计治疗方案。明确诊断和肿瘤分级时

需要足够大的一块非坏死的病变组织。大多数肢体肿物最好切开活检,这样对周围组织的影响最小,一般最好沿肿物纵轴方向切取活检,再次切除肿物时,可将活检通道一并完整切除。应当避免采用肿物切除的活检方式,尤其是直径 $>2\text{cm}$ 的肿物,因为这样会污染周围组织,造成再次切除时手术范围更大。位置深在的肿物可用中心活检法,但这种方式获取的组织很小,难以判断肿瘤分级和预后。细针吸取(FNA)细胞学检查最好仅限于病例数量大的中心医院使用,而且要有多学科密切配合,因为正确的诊断需要临床和影像学的密切联系并且要有丰富的经验。针取活检和细针吸取活检存在一特殊问题,即样本大小必然受限,不仅会影响诊断的准确性,而且可能没有足够的组织进行其他辅助检查,如细胞遗传学和电镜检查。

7. 按照生物学潜能进行命名

作为新的 WHO 软组织肿瘤分类的一部分,工作组针对肿瘤生物学潜能定义方面存在的问题,尤其是“中间恶性”或“界限性恶性潜能”这些概念上的模糊,推荐将软组织肿瘤分为下述四个类型:良性、中间性(局部侵袭性)、中间性(偶见转移型)和恶性。各类型的定义如下。

7.1 良性 大多数良性软组织肿瘤不会发生局部复发。确实复发者,肿瘤也不具破坏性,几乎都可经完整切除而治愈。形态学良性的病变发生远处转移者极其罕见(发生率肯定 $<1/50000$,甚至可能更低),到目前为止最肯定的是皮肤良性纤维组织细胞瘤,根据常规组织学检查完全难以预料上述情况。

7.2 中间性(局部侵袭性) 此类软组织肿瘤经常局部复发,并呈浸润性和局部破坏性生长。肿瘤无转移潜能,但需要采取边缘带有正常组织的扩大切除术,确保局部无肿瘤组织残留。此类病变以韧带样纤维瘤为代表。

7.3 中间性(偶见转移性) 此类肿瘤常有局

部侵袭性(如上述),除此之外,偶尔有些病例还有明确的远处转移能力。转移风险 $<2\%$,而且根据组织形态不能可靠预测肿瘤的转移潜能。一般转移至局部淋巴结或肺。此类病变以丛状纤维组织细胞瘤和所谓的血管瘤样纤维组织细胞瘤为代表。

7.4 恶性 恶性软组织肿瘤又称为软组织肉瘤,除具有局部破坏性生长和复发潜能外,远处转移的风险高,根据肿瘤组织学类型和分级的不同,转移率从 20% 至几乎 100% 。有些(不是所有)组织学表现为低级别的肉瘤的转移率只有 $2\% \sim 10\%$,但这种病变在局部复发时恶性度可能会升高,因此远处转移的风险增加(如黏液纤维肉瘤和平滑肌肉瘤)。

重要的是,STS 新分类中的中间性肿瘤和组织学上的中间级别肿瘤(见下述)是两回事,并且这两个名称和 ICD/1 的含义也不相同,ICD/1 指良恶性不确定的肿瘤。上面提及的无转移潜能的局部侵袭性肿瘤一般对应于 ICD/1 编号,而偶尔转移型病变对应的是 ICD/3。

8. 软组织肉瘤的组织学分级

单纯根据肉瘤的组织学类型往往不能为肿瘤的临床经过和治疗方案提供足够的信息。分级是根据肿瘤的组织学表现来评价其恶性程度,主要是其发生远处转移的可能性。而分期将临床情况和组织学表现相结合,更能反映肿瘤的全面情况。

合理的软组织肉瘤(STS)分级概念是1977年首次由 Russel 提出的,它是临床病理学分类系统最重要的一个参数。以后又出现了几个以其他组织学参数为依据的和预后相关的分级系统。最重要的两个分级参数可能是分裂指数和肿瘤坏死程度。推荐使用三级分级系统,保留中间恶性这一级别(2级)。分级尤其对远处转移和总体存活率有提示作用,但对局部复发的提示作用很小,复发主要和手术边缘是否切净

有关。而且高级别肿瘤患者对初次化疗的反应好于低级别肿瘤患者。

两个应用最广泛的分级系统是 NCI(美国国家癌症中心)系统和 FNCLCC(法国联邦国家癌症中心)系统。

NCI 分级方法制定于 1984 年,并在 1999 年修订,它将肿瘤的组织类型、细胞密度、多形性和分裂活性结合起来,分为 1 级或 3 级。根据肿瘤的坏死范围将肉瘤分为 2 级或 3 级,15% 坏死是区分 2 级和 3 级的界限。

FNCLCC 对多个组织学参数进行多因素分析后,从中选择肿瘤分化、分裂活性和坏死量这 3 个参数,对 3 个参数分别评分,而后计算总分进行分级。主要根据组织学类型和亚型确定肿瘤的分化。经 15 位病理学家对此系统的重现性进行试验,肿瘤分级的一致性约为 75%,而组织学类型的一致性只有 61%。Guillou 等以 410 个病例为依据,比较 NCI 和 FNCLCC 两个分级系统,两者和预后都有很好的相关性,但两个系统在 34% 的病例上存在差异。NCI 分级中 2 级肿瘤较多,而 FNCLCC 分级和总体存活率及无转移存活率有较好的相关性。分级方

法存在某些局限性和陷阱,为了更好地加以利用并使其重现性更好,需注意如下原则:

① 分级只适用于未经治疗的原发性软组织肉瘤。

② 样本应有代表性,并且切片制作良好。

③ 分级不能替代组织学诊断,不能区分良性和恶性病变,因此对软组织病变进行分级之前,必须保证病变为真正的肉瘤,而不是假肉瘤。

④ 分级并不适用于所有类型的软组织肉瘤。因为软组织肉瘤总体罕见,所以分级系统把所有肉瘤当作一个实体,但是不同类型肉瘤中各组织学参数的意义有所不同,故分级对于某些组织类型的肿瘤无预后意义,如 MPNST。建议不要对下述肿瘤分级:血管肉瘤、骨外黏液样软骨肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤和上皮样肉瘤。最近的一项研究发现, FNCLCC 分级是多形性肉瘤、未分类肉瘤和滑膜肉瘤转移潜能的最重要提示因素,也是平滑肌肉瘤和脂肪肉瘤的第二位或第三位的预后因素。

必须认真评价各分级参数,尤其是分裂象的计数必须严格。

FNCLCC 分级系统:各参数的评价

肿瘤分化

- 1 分:与正常成人间叶组织非常类似的肉瘤(如低度恶性平滑肌肉瘤)
- 2 分:组织学分型确定的肉瘤(如黏液样脂肪肉瘤)
- 3 分:胚胎性和未分化肉瘤、类型不明的肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤、PNET*

分裂像计数

- 1 分:0~9/10HPF*
- 2 分:10~19/10HPF
- 3 分:≥20/10HPF

肿瘤坏死

- 0 分:无坏死
- 1 分:坏死<50%
- 2 分:坏死≥50%

组织学分级

- 1 级:总分为 2 或 3
- 2 级:总分为 4 或 5
- 3 级:总分为 6、7 或 8

注:由 Trojani 等的分级系统修改而来。*PNET:原始神经外胚层肿瘤; *每高倍视野(HPF)面积为 0.1734mm²

NCI 和 FNCLCC 软组织肿瘤组织学分级系统的比较

组织学类型	NCI 分级系统	FNCLCC 分级系统
高分化脂肪肉瘤	1+*	1
黏液样脂肪肉瘤	1+	2
高度恶性黏液样脂肪肉瘤 (圆形细胞脂肪肉瘤)	2-**	3
多形性脂肪肉瘤	3	3
	2	
	3	
去分化脂肪肉瘤		3
纤维肉瘤		
高分化	1+	1
普通型	2	2
低分化	3	3
多形性肉瘤(多形性 MFH)		
伴有编织状结构	2	2
无固定结构的多形性肉瘤	3	3
伴有巨细胞		3
伴有明显炎症反应		3
黏液纤维肉瘤(黏液样型 MFH)	1+	
	2	2
	3	
平滑肌肉瘤		
高分化	1+	1
普通型	2	2
低分化/多形性/上皮样	3	3
多形性横纹肌肉瘤	2	
	3	3
胚胎性/腺泡状横纹肌肉瘤	3	3
黏液样软骨肉瘤	1	
	2	
	3	
间叶性软骨肉瘤	3	3
骨肉瘤	3	3
Ewing 肉瘤/PNET	3	3
滑膜肉瘤	2	3
	3	
上皮样肉瘤	2	
	3	
透明细胞肉瘤	2	
	3	
血管肉瘤	2	
	3	

注:根据 Costa 等、Costa 和 Guillou 的分级系统修改而来。括号内为过去的诊断名称。

MFH:恶性纤维组织细胞瘤;PNET:原始神经外胚层肿瘤。

* + 根据组织学类型、细胞丰富程度、多形性和分裂活性进行分级。

** - 根据肿瘤坏死程度分级(<或>15%)。

9. 分期

STS 分期的依据是肿瘤组织学表现和临床情况,主要分期系统是由国际抗癌协会(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)制定的 TNM

分期系统,它将肿瘤的组织学分级及肿瘤大小、深度、局部淋巴结转移情况和远处转移情况相结合,具有临床应用及预后价值。包括 2 级、3 级和 4 级几个分级方法。

软组织肉瘤的 TNM 分类

原发瘤(T)	TX:无法评价原发肿瘤情况 T0:无原发肿瘤存在的证据 T1:肿瘤最大直径≤5cm T1a:表浅肿瘤* T1b:深在性肿瘤 T2:肿瘤最大直径>5cm T2a:表浅肿瘤* T2b:深在性肿瘤
局部淋巴结(N)	NX:无法评价局部淋巴结情况 N0:局部淋巴结无转移 N1:局部淋巴结有转移
远处转移(M)	M0:无远处转移 M1:有远处转移

G 组织病理学分级
3 级、4 级和 2 级(低级别和高级别)分类系统对照表

TNM 2 级系统	3 级系统			4 级系统
低级别	1 级			1 级
				2 级
高级别	2 级			3 级
	3 级			4 级
IA 期	T1a	N0,NX	M0	低级别
	T1b	N0,NX	M0	低级别
IB 期	T2a	N0,NX	M0	低级别
	T2b	N0,NX	M0	低级别
IIA 期	T1a	N0,NX	M0	高级别
	T1b	N0,NX	M0	高级别
IIB 期	T2a	N0,NX	M0	高级别
III 期	T2b	N0,NX	M0	高级别
IV 期	任何 T	N1	M0	任何级别
	任何 T	任何 N1	M1	任何级别

说明:分类来自参考文献。
表浅肿瘤指肿瘤全部位于浅筋膜以上,未侵及筋膜。深在性肿瘤指肿瘤全部位于浅筋膜之下,或者浅筋膜之上的肿瘤侵及或穿透筋膜层。腹膜后、纵隔和盆腔肉瘤属于深在性肿瘤。

10. 治疗

在肿瘤的组织学诊断、分级情况以及全身转移情况确定之后,由外科、肿瘤放疗科和肿瘤内科医师组成的多学科治疗组可以据此为患者制定最有效的治疗方案。
10.1 手术 手术仍然是治疗软组织肉瘤的主要手段,但手术范围、以及如何结合放疗和化疗

方式达到最佳治疗效果,仍然是一个有争议的问题。设计治疗方案时,各科室医师必须在防止复发和远处转移与保证功能和生活质量之间进行平衡。手术成功对总体治疗效果来说是最重要的方面,切除范围一般由肿瘤大小、与正常结构(如大的神经血管束)的解剖关系和手术后功能丧失的程度而定。如果手术会使功能严重

丧失,则关键问题是能否通过肿瘤辅助性放射治疗或化疗使手术范围缩小到最小。对于皮下组织和肌肉内 $<5\text{cm}$ 的高级别 STS 以及任何大小的低级别肉瘤,可以考虑只进行手术治疗,但切除范围应包括肿瘤周围 $1\sim 2\text{cm}$ 的正常脂肪和肌肉组织。如果切除范围紧邻肿瘤边缘或肿瘤蔓延至肌肉之外,则手术后应辅以放疗,减低局部复发的可能性。但是,不论肿瘤分级情况如何,术后放疗的应用率远远高于必须应用的情况。事实上,Rydhholm 等和 Baldini 等的研究发现,很多皮下和肌肉内肉瘤可以只经边缘扩大切除治疗,局部复发率只有 $5\%\sim 10\%$ 。

10.2 辅助性和肿瘤辅助性化疗 对于 $>5\text{cm}$ 的高级别肉瘤,有几种治疗方式不仅能良好控制局部复发,而且能降低以后发生全身系统性转移的风险。全身化疗的效果依赖于肉瘤的组织学类型。化疗一般是 Ewing 肉瘤和横纹肌肉瘤的基本辅助治疗手段,因为此类肿瘤转移风险高,即使原发肿瘤已经切除,仍需辅助性化疗。其他类型 STS 对全身化疗的治疗反应尚有争议。肿瘤的组织学类型和生长部位对化疗敏感性有重要影响,有助于评价化疗效果。大部分随机化疗试验表明,化疗对总体存活率无显著影响,但可以提高无病存活期并有利于肿瘤的局部控制。大部分试验是在 ifosfamide 标准化应用之前进行的。只有一项意大利的试验随机研究辅助化疗的效果,使用的化疗药物是 anthracycline(epirubicin)和 ifosfamide,虽然仅仅比较了无病存活期的差异(并且随访时间相对较短),但试验表明全身化疗对肿瘤无复发时间和总体存活率有影响。这些试验结果需验证

之后才能作为所有肉瘤的标准辅助化疗手段。鉴于上述随机试验数据的局限性,以及全身转移的控制效果可能较小,因此术前使用 anthracycline 和 ifosfamide 辅助化疗只能限于认真选择的病例,这些肿瘤大、高度恶性、并且对化疗很可能有反应(如滑膜肉瘤和黏液样/圆形细胞脂肪肉瘤)。

10.3 多方式治疗方案 对于发生于四肢的、大的高级别肉瘤,可依次选择几种化疗、放疗和手术治疗方案。一般有 3 个步骤:①肿瘤辅助性化疗 $>$ 手术 $>$ 辅助化疗+术后放疗;②肿瘤辅助性化疗结合术前放疗 $>$ 手术 $>$ 辅助化疗;③肿瘤辅助性化疗 $>$ 术前放疗 $>$ 手术 $>$ 辅助化疗。术前单独给予化疗(方案 1)的主要优点是可以知道化疗对肿瘤是否有影响,从而避免对有多种病患同时又抵抗化疗的患者产生毒性作用。

腹膜后和内脏器官肉瘤的治疗是一个尤其巨大的挑战。这类肉瘤一般体积大、容易侵及周围器官以及边缘难以切尽,因此腹膜后肉瘤的存活只有肢体软组织肉瘤的 $20\%\sim 40\%$ 。腹膜后肉瘤患者的存活主要和手术切除是否充分以及肿瘤的组织学分级有关。尽管切除此类肿瘤时手术范围很广,但局部复发仍然是一个严重问题,最终无法再次切除,导致多个病例死亡。高分化和去分化脂肪肉瘤是腹膜后肉瘤的主要类型,经常局部复发以及在腹膜后多处复发,只有 20% 去分化高级别脂肪肉瘤患者发生肺转移。相反,腹膜后高级别平滑肌肉瘤患者经常发生肝转移和肺转移,并最终威胁生命。

目 录

WHO 软组织肿瘤分类	(1)	乳腺型肌纤维母细胞瘤	(32)
第 1 章 脂肪细胞性肿瘤	(1)	钙化性腱膜纤维瘤	(33)
脂肪瘤	(1)	血管肌纤维母细胞瘤	(34)
脂肪瘤病	(3)	富于细胞性血管纤维瘤	(34)
神经脂肪瘤病	(4)	项型纤维瘤	(35)
脂肪母细胞瘤/脂肪母细胞瘤病	(5)	Gardner 纤维瘤	(36)
血管脂肪瘤	(6)	钙化性纤维性肿瘤	(37)
软组织平滑肌脂肪瘤	(7)	巨细胞血管纤维瘤	(38)
软骨样脂肪瘤	(8)	表浅性纤维瘤病	(39)
梭形细胞脂肪瘤/多形性脂肪瘤	(9)	韧带样型纤维瘤病	(40)
冬眠瘤	(9)	脂肪纤维瘤病	(41)
非典型性脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪		胸膜外孤立性纤维性肿瘤和血管外周	
肉瘤	(11)	细胞瘤	(42)
去分化脂肪肉瘤	(13)	炎症性肌纤维母细胞性肿瘤	(44)
黏液样脂肪肉瘤	(14)	低度恶性肌纤维母细胞肉瘤	(46)
多形性脂肪肉瘤	(16)	黏液炎症性纤维母细胞性肉瘤	(47)
混合型脂肪肉瘤	(17)	婴儿型纤维肉瘤	(48)
第 2 章 纤维母细胞/肌纤维母细胞性肿瘤		成人型纤维肉瘤	(49)
.....	(19)	黏液纤维肉瘤	(51)
结节性筋膜炎	(19)	低度恶性纤维黏液样肉瘤	(52)
增生性筋膜炎和增生性肌炎	(21)	硬化性上皮样纤维肉瘤	(53)
骨化性肌炎和指(趾)纤维骨性假瘤 ..	(22)	第 3 章 所谓的纤维组织细胞性肿瘤 ..	(55)
缺血性筋膜炎	(23)	腱鞘巨细胞肿瘤	(55)
弹力纤维瘤	(24)	弥漫型巨细胞肿瘤	(56)
婴幼儿纤维性错构瘤	(25)	深在性良性纤维组织细胞瘤	(58)
肌纤维瘤/肌纤维瘤病	(26)	丛状纤维组织细胞性肿瘤	(59)
颈纤维瘤病	(27)	软组织巨细胞肿瘤	(60)
幼年性玻璃样变纤维瘤病	(28)	多形性恶性纤维组织细胞瘤/未分化高	
包含体性纤维瘤病	(29)	级别多形性肉瘤	(61)
腱鞘纤维瘤	(30)	巨细胞恶性纤维组织细胞瘤/伴有巨细	
硬化性纤维母细胞瘤	(31)	胞的未分化多形性肉瘤	(63)

炎症性恶性纤维组织细胞瘤/伴有明显 炎症反应的未分化多形性肉瘤	(64)	其他中间型血管肿瘤	(92)
第4章 平滑肌肿瘤	(66)	上皮样血管内皮细胞瘤	(93)
血管平滑肌瘤	(66)	软组织血管肉瘤	(94)
深部软组织平滑肌瘤	(67)	第8章 软骨性—骨性肿瘤	(96)
平滑肌肉瘤	(68)	软组织软骨瘤	(96)
第5章 周细胞性(血管周细胞性)肿瘤	(71)	骨外骨肉瘤	(97)
血管球瘤	(71)	第9章 分化不确定的肿瘤	(99)
肌周细胞瘤	(72)	肌内黏液瘤	(99)
第6章 骨骼肌肿瘤	(74)	关节旁黏液瘤	(100)
横纹肌瘤	(74)	深部‘侵袭性’血管黏液瘤	(101)
胚胎性横纹肌肉瘤	(76)	软组织多形性玻璃样变血管扩张性 肿瘤	(102)
腺泡状横纹肌肉瘤	(79)	异位性错构瘤性胸腺瘤	(103)
多形性横纹肌肉瘤	(80)	血管瘤样纤维组织细胞瘤	(103)
第7章 血管肿瘤	(82)	骨化性纤维黏液样肿瘤	(105)
血管瘤	(82)	混合瘤/肌上皮瘤/副脊索瘤	(106)
上皮样血管瘤	(84)	滑膜肉瘤	(107)
血管瘤病	(85)	上皮样肉瘤	(109)
淋巴管瘤	(86)	腺泡状软组织肉瘤	(111)
Kaposi 型血管内皮细胞瘤	(87)	软组织透明细胞肉瘤	(113)
网状型血管内皮细胞瘤	(88)	骨外黏液样软骨肉瘤	(114)
乳头状淋巴管内血管内皮细胞瘤	(89)	恶性间叶瘤	(116)
混合性血管内皮细胞瘤	(89)	促纤维组织增生性小圆细胞肿瘤	(116)
Kaposi 肉瘤	(90)	肾外横纹肌样瘤	(117)
		具有血管周上皮样细胞分化的肿瘤	(119)
		内膜肉瘤	(120)

组织学分类/分型目录

脂肪细胞性肿瘤

良性

脂肪瘤	8850 /0
脂肪瘤病	8850 /0
神经脂肪瘤病	8850 /0
脂肪母细胞瘤/脂肪母细胞瘤病 ...	8881 /0
血管脂肪瘤	8861 /0
平滑肌脂肪瘤	8890 /0
软骨样脂肪瘤	8862 /0
肾外血管平滑肌脂肪瘤	8860 /0
肾上腺外髓脂肪瘤	8870 /0
梭形细胞/	8857 /0
多形性脂肪瘤	8854 /0
冬眠瘤	8880 /0

中间型(局部侵袭性)

非典型性脂肪瘤性肿瘤/高分化脂肪肉瘤	8851 /3
--------------------------	---------

恶性

去分化脂肪肉瘤	8858 /3
黏液样脂肪肉瘤	8852 /3
圆形细胞脂肪肉瘤	8853 /3
多形性脂肪肉瘤	8854 /3
混合型脂肪肉瘤	8855 /3
脂肪肉瘤,非特异性	8850 /3

纤维母细胞性/肌纤维母细胞性肿瘤

良性

结节性筋膜炎
增生性筋膜炎
增生性肌炎
骨化性肌炎

指(趾)纤维骨性假瘤

缺血性筋膜炎

弹力纤维瘤 8820 /0

婴儿纤维性错构瘤

肌纤维瘤/肌纤维瘤病 8824 /0

颈纤维瘤病

幼年性玻璃样变纤维瘤病

包含体性纤维瘤病

腱鞘纤维瘤 8810 /0

促纤维组织增生性纤维母细胞瘤 ... 8881 /0

乳腺型肌纤维母细胞瘤 8825 /0

钙化性腱膜纤维瘤 8810 /0

血管肌纤维母细胞瘤 8826 /0

富于细胞型血管纤维瘤 9160 /0

项型纤维瘤 8810 /0

Gardner 纤维瘤 8810 /0

钙化性纤维性肿瘤

巨细胞血管纤维瘤 9160 /0

中间型(局部侵袭性)

浅表纤维瘤病(掌/跖)

韧带样型纤维瘤病 8821 /1

脂肪纤维瘤病

中间型(偶见转移型)

孤立性纤维性肿瘤 8815 /1

和血管周细胞瘤 9150 /1

(包括脂肪瘤性血管周细胞瘤)

炎症性肌纤维母细胞性肿瘤 8825 /1

低度恶性肌纤维母细胞肉瘤 8825 /3

黏液炎症性纤维母细胞肉瘤 8811 /3

婴儿型纤维肉瘤 8814 /3

恶性

成人型纤维肉瘤 8810 /0

黏液纤维肉瘤 8811 /3

低度恶性纤维黏液样肉瘤	8811 /3	生殖道型	8905 /0
玻璃样变梭形细胞肿瘤		恶性	
硬化性上皮样纤维肉瘤	8810 /0	胚胎性横纹肌肉瘤(包括梭形细胞、葡萄样、间变性) ...	8910 /3 8912 /3 8910 /3
所谓纤维组织细胞性肿瘤		腺泡状横纹肌肉瘤(包括实性、间变性)	 8920 /3
良性		多形性横纹肌肉瘤	8901 /3
腱鞘巨细胞肿瘤	9252 /0	脉管肿瘤	
弥漫型巨细胞肿瘤	9251 /0	良性	
深在性良性纤维性组织细胞瘤 ...	8830 /0	血管瘤	
中间型(偶见转移型)		皮下/深部软组织	9120 /0
丛状纤维组织细胞性肿瘤	8835 /1	毛细血管性	9131 /0
软组织巨细胞肿瘤	9251 /1	海绵状	9121 /0
恶性		动静脉性	9123 /0
多形性“恶性纤维组织细胞瘤”/未分化		静脉性	9122 /0
多形性肉瘤	8830 /3	肌内	9132 /0
巨细胞“恶性纤维组织细胞瘤”/伴有巨细胞的未分化多形性肉瘤	8830 /3	滑膜	9120 /0
炎症性“恶性纤维组织细胞瘤”/伴有明显炎症的未分化多形性肉瘤	8830 /3	上皮样血管瘤	9125 /0
平滑肌肿瘤		血管瘤病	
血管平滑肌瘤	8894 /0	淋巴管瘤	9170 /0
深在性平滑肌瘤	8890 /0	中间型(局部侵袭性)	
生殖道平滑肌瘤	8890 /0	Kaposi 型血管内皮细胞瘤	9130 /1
平滑肌肉瘤(皮肤之外)	8890 /3	中间型(偶见转移型)	
周细胞性(血管周细胞性)肿瘤		网状血管内皮细胞瘤	9135 /1
血管球瘤(及其变异型)	8711 /0	乳头状淋巴管内血管内皮细胞瘤	 9135 /1
恶性血管球瘤	8711 /3	混合性血管内皮细胞瘤	9130 /1
肌周细胞瘤	8713 /1	Kaposi 肉瘤	9140 /3
骨骼肌肿瘤		恶性	
良性		上皮样血管内皮细胞瘤	9133 /3
横纹肌瘤	8900 /0	软组织血管肉瘤	9120 /3
成人型	8904 /0	软骨性—骨性肿瘤	
胎儿型	8903 /0	软组织软骨瘤	9220 /0
		间叶性软骨肉瘤	9240 /3

骨外骨肉瘤	9180 /3	/副脊索瘤	9373 /1
分化不确定的肿瘤		恶性	
良性		滑膜肉瘤	9040 /3
肌内黏液瘤(包括富于细胞型)		上皮样肉瘤	8804 /3
.....	8840 /0	腺泡状软组织肉瘤	9581 /3
关节旁黏液瘤	8840 /0	软组织透明细胞肉瘤	9044 /3
深在性(‘侵袭性’)血管黏液瘤		骨外黏液样软骨肉瘤(“脊索样”型)	
.....	8841 /0		9231 /3
多形性玻璃样变血管扩张性肿瘤		PNET/骨外 Ewing 肿瘤	
异位性错构瘤性胸腺瘤	8587 /0	pPNET	9364 /3
中间型(偶见转移型)		骨外 Ewing 肿瘤	9260 /3
血管瘤样纤维组织细胞瘤	8836 /1	促纤维组织增生性小圆细胞肿瘤	
骨化性纤维黏液样肿瘤(包括非典型			8806 /3
性/恶性)		肾外横纹肌样肿瘤	8963 /3
混合瘤	8940 /1	恶性间叶瘤	8990 /3
/肌上皮瘤	8982 /1	有血管周上皮样细胞分化的肿瘤(PEComa)	
		透明细胞肌黑色素细胞性肿瘤	
		血管内膜肉瘤	8800 /3

第 1 章 脂肪细胞性肿瘤 (adipocytic tumours)

由于脂肪瘤和血管脂肪瘤的发病率明显高于其他间叶性肿瘤,所以脂肪细胞性肿瘤构成了间叶性肿瘤中最大的一组。脂肪肉瘤是最常见的软组织肉瘤,其各主要组织学亚型(高分化、黏液样和多形性)均为完全独立的疾病,各有不同的形态特点、遗传特征和自然病程。大多数脂肪细胞性肿瘤有独特的核型异常,对诊断有相当大的帮助。

1994 年 WHO 分类之后的主要变化和进展包括:

认为非典型性脂肪瘤性肿瘤和高分化脂肪肉瘤基本上是同义语,肿瘤所在部位所致生物学行为的差异仅与能否再次手术切除有关。

包括了两种新近认识的病变:平滑肌脂肪瘤和软骨样脂肪瘤。

将神经的纤维脂肪瘤性错构瘤更名为神经的脂肪瘤病。

血管平滑肌脂肪瘤和髓脂肪瘤的描述分别见泌尿生殖和内分泌章节。

1. 脂肪瘤(lipoma)(图 1.01~1.06)

1.1 定义

脂肪瘤是由成熟白色脂肪细胞构成的良性肿瘤,是成年人最常见的间叶性软组织肿瘤。

1.2 流行病学

普通型脂肪瘤发病年龄广,最常见于 40~60 岁,肥胖者发病率高,罕见于儿童,约 5% 为多发性病变。

1.3 受累部位

普通型脂肪瘤可发生在皮下组织(表浅型脂肪瘤)或深部软组织(深部脂肪瘤),甚至骨表面(骨旁脂肪瘤)。位于骨骼肌之内或骨骼肌之间的深部脂肪瘤,分别称为肌内脂肪瘤或肌间脂肪瘤。肌内脂肪瘤患者多为中老年人,可累及躯干、头颈部和四肢等多部位骨骼肌。肌间脂肪瘤最常发生在前腹壁,患者年龄和肌间脂肪瘤类似。所谓的树枝状脂肪瘤(arborescens lipoma)(滑膜绒毛状脂肪瘤性增生)以滑膜下结缔组织中有脂肪浸润为特征,可能是一种反应性病变。

1.4 临床表现

脂肪瘤一般表现为无痛性软组织肿物,较大脂肪瘤压迫外周神经时可有疼痛。表浅脂肪瘤一般较小(<5cm),深部脂肪瘤一般较大(>5cm)。树枝状脂肪瘤患者一般为成年男性,受累关节逐渐肿胀。影像学检查显示均质性与皮下组织密度相等的软组织肿物,并有脂肪组织特点。肿瘤内有薄的纤维条索,但非典型性脂肪瘤中纤维条索更明显。肌内脂肪瘤边界多种多样,树枝状脂肪瘤可见滑膜弥漫性脂肪组织浸润。

1.5 病因学

病因不明。更多见于肥胖者。

1.6 巨检

脂肪瘤界限清楚,切面黄色油脂状。各类型脂肪瘤外观基本相似,但骨性脂肪瘤中可见骨形成,软骨脂肪瘤内可见灰色有光泽结节。肌内和肌间脂肪瘤除肿瘤周围经常附有骨骼肌外,外观无其他特异性。树枝状脂肪瘤时,整个滑膜外观呈结节状和乳头状,切面亮黄色。

1.7 组织病理学

普通脂肪瘤由分叶状成熟脂肪细胞构成。脂肪瘤内细胞与周围脂肪组织细胞基本相同,仅大小和形状略有差异。脂肪瘤内偶而有骨(骨性脂肪瘤)、软骨(软骨脂肪瘤)、丰富纤维组织(纤维脂肪瘤),或弥漫性黏液变(黏液脂肪瘤)。肌内脂肪瘤可与周围骨骼肌界限清楚,但更常见的是成熟脂肪细胞在骨骼肌纤维间浸润性生长并包绕周围骨骼肌,肌纤维常有萎缩。树枝状脂肪瘤的滑膜下结缔组织中有成熟脂肪细胞浸润,经常可见散在的炎症细胞。

1.8 免疫表型

成熟脂肪细胞 vimentin、S-100 和 leptin 染色阳性。

1.9 超微结构

肿瘤细胞内含有单个大脂滴,细胞核受压位于外周。胞质内可见吞饮小泡,细胞周围有外板围绕。

1.10 遗传学

1.10.1 细胞遗传学 脂肪瘤已经过详细的染色体条带分析。大样本细胞遗传学研究发现,55%~75%的脂肪瘤有染色体畸变。有染色体异常的肿瘤中,大约 75% 为平衡核型畸变(balanced karyotypes),50% 以上至少有一种克隆性畸变。大约 1/6 肿瘤有单克隆性演变的证据。染色体数目的变异罕见,非常罕见染色体数目偏离 46 的情况,并且分布无规律。细胞遗传学变异类型相当多样,可分为 3 个亚组:①最多见的是 12q13-15 变异;② 6p21-23 变异;③ 13q 丢失。伴有和不伴有 12q13-15 变异的脂肪瘤在患者年龄和性别分布方面无差异。老年患者核型异常的发生率似乎较高。未发现临床情况和细胞遗传学表现之间有其他明显、一致的相关性。

1.10.1.1 具有 12q13-15 变异的肿瘤 具有异常核型的脂肪瘤中约 2/3 涉及 12q13-15,除

16 号和 Y 染色体之外,其他染色体上有很多染色体条带均可以和此区发生重组。最多见的重组方式为 t(3;12)(q27-28;q13-15),占 12q13-15 畸变病例的 20% 以上。其他多次出现的重组伙伴有:1p36、1p32-34、2p22-24、2q35-37、5q33、11q13、12p11-12、12q24、13q12-14、17q23-25 和 21q21-22,发生率约为此类型肿瘤的 3%~7%。大多数变异方式是染色体易位和插入。1/6 肿瘤有复杂程度不等的染色体内部重排(主要是倒置,也有删除和复制),使 12q13-15 和 12 号染色体上的其他片断(主要是 12p11-12 和 12q24)发生重组。

1.10.1.2 不具有 12q13-15 变异的肿瘤 约 1/3 核型异常的脂肪瘤不具有 12q13-15 变异,除 20 号染色体外,其他染色体均可受累,但断裂点集中在 6p21-23、13q11-22 和较少见的 12q22-24,这些情况大约共占本组肿瘤的 1/2。6p21-23 受累占 20% 以上,大多是表面平衡易位,唯一的一个重复出现的易位伙伴是 3q27-28,存在于 2 个病例中。13q 变异略少于本组肿瘤的 20%,主要是删除突变,断裂点大多数位于 13q12-14 和 13q22。有些肿瘤同时有 6p21-23 重排和 13q 缺失,但更常见的情况是两种变异单独发生。

6p21-23 和 12q13-15 变异并存的情况不如 12q13-15 变异和 13q 缺失并存的情况多见。如果肿瘤同时具有 6p、12q 和 13q 的变异,则最常见的是 13q 和 6p21-23 或者 13q 和 12q13-15 发生平衡易位重组;如果 6p21-23 或 12q13-15 和其他染色体片断发生重组,此时 13q 多为缺失突变。

在既不存在 12q13-15 和 6p21-23 重排,也不存在 13q 丢失的肿瘤中,约 1/5 断裂点位于和 12q13-15 重复发生重组的位置。

1.10.2 分子遗传学 HMGIC 基因(编码 HMGA2 蛋白)基因位于 12q15,编码蛋白属于高迁移率蛋白家族,至少一部分发生 12q13-15 重排的脂肪瘤有此基因的改变。t(3;12)(q27-28;q13-15)易位使 HMGIC 基因和位于 3q27-28 上的 LPP 基因(编码 LIM 蛋白家族成员)形