

Adult Solid Alveolar Rhabdomyosarcoma: A Case Report and Literature Review

Jie Peng^{1,2}, Wei Wang¹, Renya Zhang¹, Wen Cui^{3*}

¹Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

²College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

³Center of Forensic Science, Jining Medical University, Jining Shandong

Email: *cuiwenmd@163.com

Received: May 5th, 2019; accepted: May 24th, 2019; published: May 31st, 2019

Abstract

Objective: To investigate the pathological features, treatment and differential diagnosis of adult solid alveolar rhabdomyosarcoma (ARMS). **Methods:** The pathological features and immunophenotype of 1 case of solid alveolar rhabdomyosarcoma were observed and the related literatures were consulted. **Results:** The tumor was located in the left groin, and the tumor consisted of solid tumor cell nests with no obvious alveolar structure. Some tumor cells are rich in glycogen, similar to renal clear cell carcinoma or soft tissue clear cell sarcoma, called clear cell variant. Immunohistochemical staining showed that tumor cells desmin, Myoglobin, MyoD1, CD99, CD56 all (+), Syn, CgA, Fli-1, LCA, TTF-1, CK, CD20 all (-), tumor cell Ki-67 proliferation index of about 70%. **Conclusion:** ARMS is a malignant tumor from embryonic mesenchymal tissue [1], which occurs in deep soft tissues of the extremities. It is morphologically characterized by a vesicular structure. It needs to be associated with malignant lymphoma, clear cell sarcoma, and Ewing's sarcoma (ES)/primitive neuroectodermal tumor (PNET) and other identification [2].

Keywords

Alveolar Rhabdomyosarcoma, Metastasis, Pathological Features, Immunohistochemistry

成人实体型腺泡状横纹肌肉瘤1例并文献复习

彭洁^{1,2}, 王卫¹, 张仁亚¹, 崔文^{3*}

¹济宁医学院附属医院病理科, 山东 济宁

²济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

³济宁医学院司法鉴定中心, 山东 济宁

Email: *cuiwenmd@163.com

*通讯作者。

收稿日期：2019年5月5日；录用日期：2019年5月24日；发布日期：2019年5月31日

摘要

目的：研究成人实体型腺泡状横纹肌肉瘤(alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS)的病理学特征、治疗以及鉴别诊断。方法：观察1例实体型腺泡状横纹肌肉瘤的病理学特征及免疫表型，并查阅相关文献。结果：肿物位于左侧腹股沟，肿瘤由实性瘤细胞巢组成，腺泡状结构不明显。部分瘤细胞因富含糖原透明，类似肾透明细胞癌或软组织透明细胞肉瘤，称为透明细胞变型。免疫组化示肿瘤细胞desmin Myoglobin, MyoD1, CD99, CD56均(+), Syn, CgA, Fli-1, LCA, TTF-1, CK, CD20均(-)，瘤细胞Ki-67增殖指数约70%。结论：ARMS是发生自胚胎间叶组织的恶性肿瘤[1]，多发生于四肢深部软组织，形态学上以腺泡状结构为特征，需与恶性淋巴瘤、透明细胞肉瘤、尤文氏肉瘤(ES)/原始神经外胚层肿瘤(PNET)等鉴别[2]。

关键词

腺泡状横纹肌肉瘤，转移性，病理学特征，免疫组织化学

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

腺泡状横纹肌肉瘤[3] (alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS)常见于 10~25 岁的青少年，男多于女。ARMS 在成人中并不常见，超过 60%的成年患者在初诊时有局部或远处转移[4]，预后很差，好发四肢，也可发生于躯干。主要症状是痛性或无痛性肿块，手术、化学疗法[5]和放射疗法[6]是有效的治疗方法并可降低转移率。最常使用的药物是长春新碱和环磷酰胺[7]，本文将结合文献对 1 例实体型腺泡状横纹肌肉瘤[8]的临床及病理学特征、免疫表型进行分析，旨在提高对其诊断水平。

2. 材料与方法

2.1. 临床资料

中年男性，48 岁，6 天前发现左侧腹股沟肿物，质硬，无触痛，活动可，期间服用头孢进行治疗，效果不佳，近 2 天左侧腹股沟区疼痛，无发热、无乏力等不适，查体：T36.5℃，P89 次/分，R20 次/分，BP138/90 mmHg，神志清，精神可，给予手术完整切除。

2.2. 方法

- 1) 标本经规制片
- 2) HE 染色

将已脱蜡后的切片放入苏木素溶液中染色 10 min - 流水冲洗 5~10 s - 分化液 1~3 s - 流水冲洗 3~5 s - 氨水返蓝 5~10 s - 流水冲洗 15~30 s - 伊红染色液染色 1 min - 流水冲洗 3~5 s - 70%、90%和 100%酒精依次脱水各 5 min - 二甲苯透明 10 min - 中性树胶封固。

- 3) 免疫组化染色

石蜡切片, 烤片 30 min 以上(46℃) - 二甲苯 15 min - 100%、95%和 80%乙醇各 5 min - 去离子水洗 1 min - 抗原修复 EGTA (50×) 5 ml 与 250 ml 去离子水混合 H1 沸腾 5 min、加入切片标本 80℃ 7 min、60℃ 7 min - 隔水降至室温 - 去离子水 3 min - 缓冲液冲洗 6 min - Hydrogen Peroxide Block 孵育 10~15 分钟 - 缓冲液洗 5 min/2 次 - 滴加一抗工作液 37℃孵育 2 小时。(具体孵育时间和温度由试验者最终决定) - 缓冲液洗 5 min/2 次 - Primary Antibody Enhancer (增强子), 在室温下孵育 20 分钟 - 缓冲液洗 5 min/2 次 - HRP Polymer (酶标二抗), 在室温下孵育 30 分钟。(注: HRP Polymer 对光敏感, 应避免不必要的光暴露并储存在不透明的小瓶中。) - 缓冲液洗 5 min/2 次。向 1 ml DAB Plus Substrate (或 AEC Plus Substrate)中滴加 1~2 滴 DAB Plus Chromogen, 混匀后滴加到切片上, 孵育 3~5 分钟。(具体时间由染色深浅决定。) - 自来水充分冲洗, 复染, 脱水, 透明, 封片。

3. 结果

3.1. 眼观

结节样物一枚, 大小 2.2 × 1.7 × 1 cm, 切面灰白质韧。

3.2. 镜检

瘤细胞呈片状或巢状排列, 呈实性(图 1), 腺泡状结构不明显, 镜下见肿瘤由比较幼稚的横纹肌母细胞组成, 呈圆形、卵圆形或小多边形, 核深染, 核仁不明显。部分瘤细胞因富含糖原淡染或透明, 类似肾透明细胞癌或软组织透明细胞肉瘤, 称为透明细胞变型(图 2)。

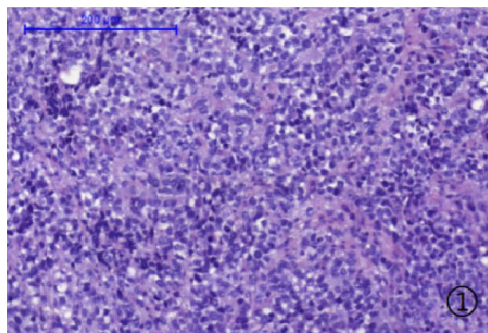


Figure 1. Tumor cells are round, oval, and the structure of the acinus is not obvious

图 1. 肿瘤细胞呈圆形、卵圆形, 腺泡结构不明显

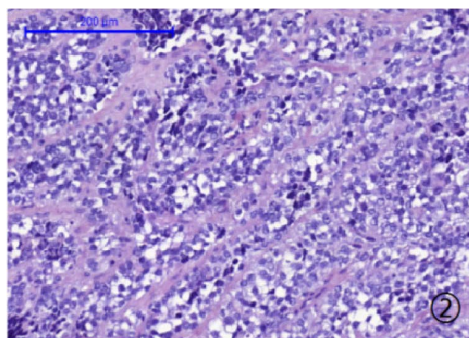


Figure 2. Part of the tumor cell cytoplasm is transparent, mitotic figures are more common

图 2. 部分肿瘤细胞胞质透明, 核分裂象多见

3.3. 免疫表型

肿瘤细胞 Myoglobin (图 3)、desmin (图 4)弥漫强阳性, MyoD1 (图 5)、CD99、CD56 阳性, Syn、CgA、Fli-1、LCA、TTF-1、CK(图 6)、CD20 均呈阴性, 瘤细胞 Ki-67 增殖指数约 70%。

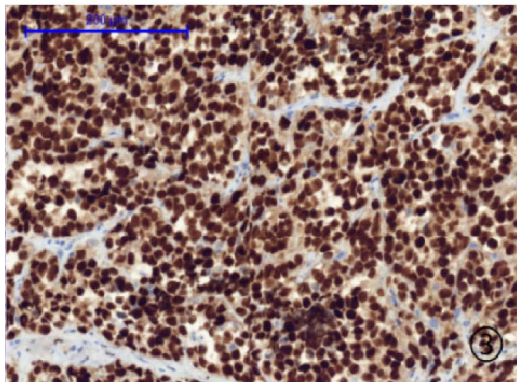


Figure 3. Myogenin is diffusely strongly positive in tumor cells, EnVision method
图 3. 肿瘤细胞中 Myogenin 呈弥漫强阳性, EnVision 法

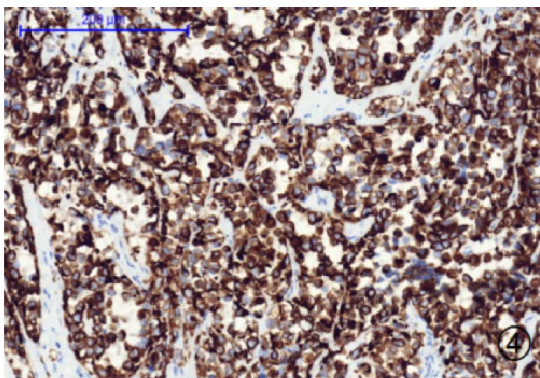


Figure 4. Desmin is strongly diffusely positive in tumor cells, EnVision method
图 4. 肿瘤细胞中 desmin 呈弥漫强阳性, EnVision 法

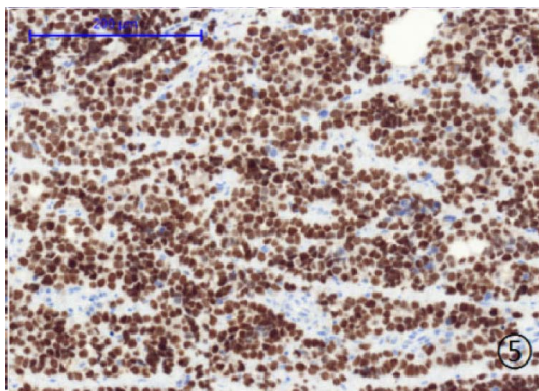


Figure 5. Myo D1 is diffusely strongly positive in tumor cells, EnVision method
图 5. 肿瘤细胞中 Myo D1 呈弥漫强阳性, EnVision 法

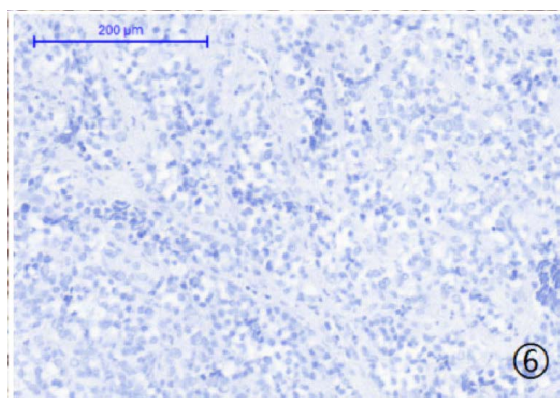


Figure 6. CK is negative in tumor cells and positive in normal tissues, EnVision method

图 6. 肿瘤细胞中 CK 呈阴性，正常组织中呈阳性，EnVision 法

3.4. 病理诊断

腺泡状横纹肌肉瘤。

4. 讨论

4.1. 临床特征

横纹肌肉瘤是婴儿和儿童最常见的软组织肿瘤，根据肿瘤的临床特点、病理和分子遗传学特征，分为 4 型：腺泡状横纹肌肉瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、梭形细胞横纹肌肉瘤、葡萄状横纹肌肉瘤[1]。ARMS 好发于四肢，尤其是前臂和上臂，也可发生于颈部及躯干处，肿瘤边界不清，常浸润周围软组织。ARMS 有许多不同的临床表现，类似于淋巴瘤，白血病等全身性疾病。成人 ARMS 局部淋巴结转移率高[6]。本例表现为左侧腹股沟肿物，质硬，无触痛。免疫组织化学染色：肿瘤细胞 desmin、Myoglobin 弥漫强阳性，MyoD1、CD99、CD56 阳性，Syn、CgA、p40、TTF-1、Fli-1、CK 均呈阴性，瘤细胞 Ki-67 增殖指数约 70%。

4.2. 病理学特征

ARMS 根据病理学特征分为经典型、实体型和胚胎性 - 腺泡状混合型三种。经典型肿瘤细胞为圆形和椭圆形，胞质呈嗜酸性、核深染[9]，镜下可以看到裂隙样腔隙或更典型的肺泡模式区域。小部分可有横纹肌细胞分化的形态学证据，包括带状细胞和多核成肌细胞，另外，细胞核位于胞质周边的多核巨细胞也可存在。实体型 ARMS 瘤细胞呈实性排列，无明显纤维血管性间隔及腺泡状结构，有时还可见透明细胞变型。胚胎性 - 腺泡状混合型除了包括经典型区域，还有胚胎性横纹肌肉瘤的形态。本例肿瘤由实性瘤细胞巢组成，腺泡状结构不明显。部分瘤细胞因富含糖原淡染或透明，类似肾透明细胞癌，称为透明细胞变型。

4.3. 鉴别诊断

1) 恶性淋巴瘤：恶性淋巴瘤无腺泡状结构，且表达淋巴瘤相关标 CD79a、CD3 等，不表达肌源性标志物 desmin、Myoglobin、MyoD1 等。2) 透明细胞肉瘤(也称为软组织的恶性黑色素瘤)：肿瘤由透明细胞构成，可显示不同水平的黑色素细胞分化，免疫组化 S-100 蛋白和 HMB-45 呈强阳性。另外，透明细胞肉瘤的染色体移位 t(12; 22)(q13; q12)产生融合蛋白 EWSR1/ATF1 可与 ARMS 鉴别。3) 尤因氏肉瘤：以

小圆细胞为主要结构与 ARMS 相似，但尤因氏肉瘤无散在横纹肌母细胞分化，免疫组化染色 vimentin、NSE 阳性，不表达 desmin、Myogenin 和 MyoD1。4) 滑膜肉瘤：好发于青少年，包括上皮细胞和梭形肉瘤细胞两种，分化差的单相滑膜肉瘤可以模拟小圆形细胞恶性肿瘤。大多数病例对上皮膜抗原(EMA)和角蛋白呈阳性可以与 ARMS 鉴别。

4.4. 遗传学改变

研究发现大约 85%的 ARMS 有特征性 t (2; 13) (q35; q14)或 t (1; 13) (p36; q14)易位，导致 PAX3-FOXO1 [8]和 PAX7-FOXO1 融合蛋白的表达[1]，PAX3-FOXO1 是最常见的，通过编码转录激活子，通过异常驱动多种基因的表达促进肿瘤的发生，小部分 ARMS 为融合阴性。ARMS 中 2、12、13 号染色体易发生基因扩增。约 55%的 RMS 患者 N-Myc 过表达。另外，p53 是一个重要的抗癌基因，涉及细胞周期调控、凋亡、衰老以及具有帮助细胞基因修复缺陷的功能。p53 突变型会提高癌变可能性，而 ARMS 中 p53 通路的突变率为 7%，突变型提示 ARMS 预后较差。

4.5. 治疗及预后

ARMS 是一种高度恶性的横纹肌肉瘤，宜采用手术、化疗和放疗相结合的综合性治疗，具体根据肿瘤大小、组织学分型、远处转移以及患者自身情况制定个性化治疗方案。临床数据分析显示环磷酰胺 + 蒽环类或环磷酰胺 + 异环磷酰胺 + 蒽环类组合治疗的患者在 5y-PFS 方面表现明显更好[7]。研究表明 G9a 表达的丧失可导致 AKT 和 RAC1 活性降低并减弱肿瘤细胞的增殖和迁移的能力，因此选择性 G9a 抑制剂为 ARMS 新的治疗方法[1]。另外，将 NRF2 [10]作为新的潜在分子靶标，并在放射治疗中维持氧化剂/抗氧化剂平衡也是种有效的治疗手段。

ARMS 预后差[11]，Elsebaie [7]等分析了 553 名成人 ARMS 患者的临床数据，发现成人患者的 5y-OS 率较低：20%~40%。另外，对 78 例 ARMS 病例的预后数据分析发现 ARMS 中与 PAX3-FKHR 阳性相比，PAX7-FKHR 阳性的总生存期更好[12]。

参考文献

- [1] Bhat, A.V., Palanichamy, K.M., Rao, V.K., *et al.* (2019) Epigenetic Regulation of the PTEN-AKT-RAC1 Axis by G9a Is Critical for Tumor Growth in Alveolar Rhabdomyosarcoma. *Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2676>
- [2] Sharma, T., Bhargava, R., Sharma, J., *et al.* (2014) Lymphadenopathic Form of Solid Variant of Alveolar Rhabdomyosarcoma: A Rare Case Report. *Journal of Cytology*, **31**, 168-170. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.145656>
- [3] 李燕园, 申梦佳, 滕晓东. 乳腺实体型腺泡状横纹肌肉瘤[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(1): 75-76.
- [4] Joo, J.H., Han, J.S., Choi, S.M., *et al.* (2018) One-Year Survivor of Adult Alveolar Rhabdomyosarcoma of the Maxillary Sinus with Orbital Extension: Case Report. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e11866. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011866>
- [5] Eshraghi, B., Ameli, K. and Anvari, P. (2016) Adult Rhabdomyosarcoma of Ethmoid Sinus Recurring as an Orbital Mass. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **10**, D6-D7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17661.7602>
- [6] Salunke, A.A., Shah, J., Gupta, N., *et al.* (2017) Adult Rhabdomyosarcoma: Multimodality Management and Results. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **13**, 384. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.180606>
- [7] Elsebaie, M., Amgad, M., Elkashash, A., *et al.* (2018) Management of Low and Intermediate Risk Adult Rhabdomyosarcoma: A Pooled Survival Analysis of 553 Patients. *Scientific Reports*, **8**, 9337. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27556-1>
- [8] Eguchi-Ishimae, M., Tezuka, M., Kokeyuchi, T., *et al.* (2019) Early Detection of the PAX3-FOXO1 Fusion Gene in Circulating Tumor-Derived DNA in a Case of Alveolar Rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. <https://doi.org/10.1002/gcc.22734>
- [9] 于转转, 郗彦凤, 白文启. ALK1 阳性的实体型腺泡状横纹肌肉瘤 1 例并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志,

2017, 33(11): 1267-1269.

- [10] Marampon, F., Codenotti, S., Megiorni, F., *et al.* (2019) NRF2 Orchestrates the Redox Regulation Induced by Radiation Therapy, Sustaining Embryonal and Alveolar Rhabdomyosarcoma Cells Radioresistance. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02851-0>
- [11] Igarashi, K., Kawaguchi, K., Kiyuna, T., *et al.* (2017) Patient-Derived Orthotopic Xenograft (PDOX) Mouse Model of Adult Rhabdomyosarcoma Invades and Recurs after Resection in Contrast to the Subcutaneous Ectopic Model. *Cell Cycle*, **16**, 91-94. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1252885>
- [12] Sorensen, P.H., Lynch, J.C., Qualman, S.J., *et al.* (2002) PAX3-FKHR and PAX7-FKHR Gene Fusions Are Prognostic Indicators in Alveolar Rhabdomyosarcoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 2672-2679. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.03.137>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2169-8821, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acrpo@hanspub.org