

Beyond “Triton”

**Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors With Complete
Heterologous Rhabdomyoblastic Differentiation Mimicking
Spindle Cell Rhabdomyosarcoma**

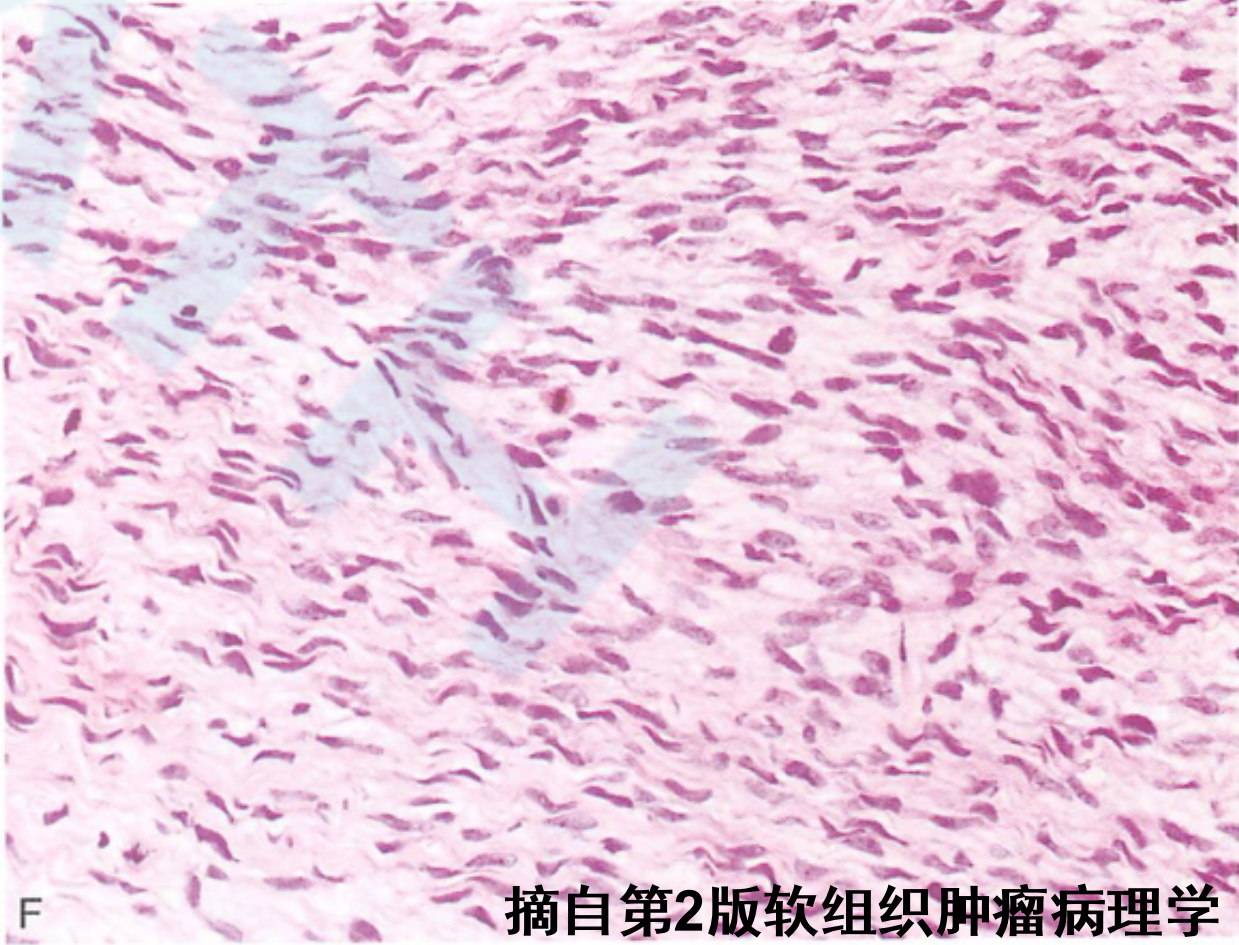
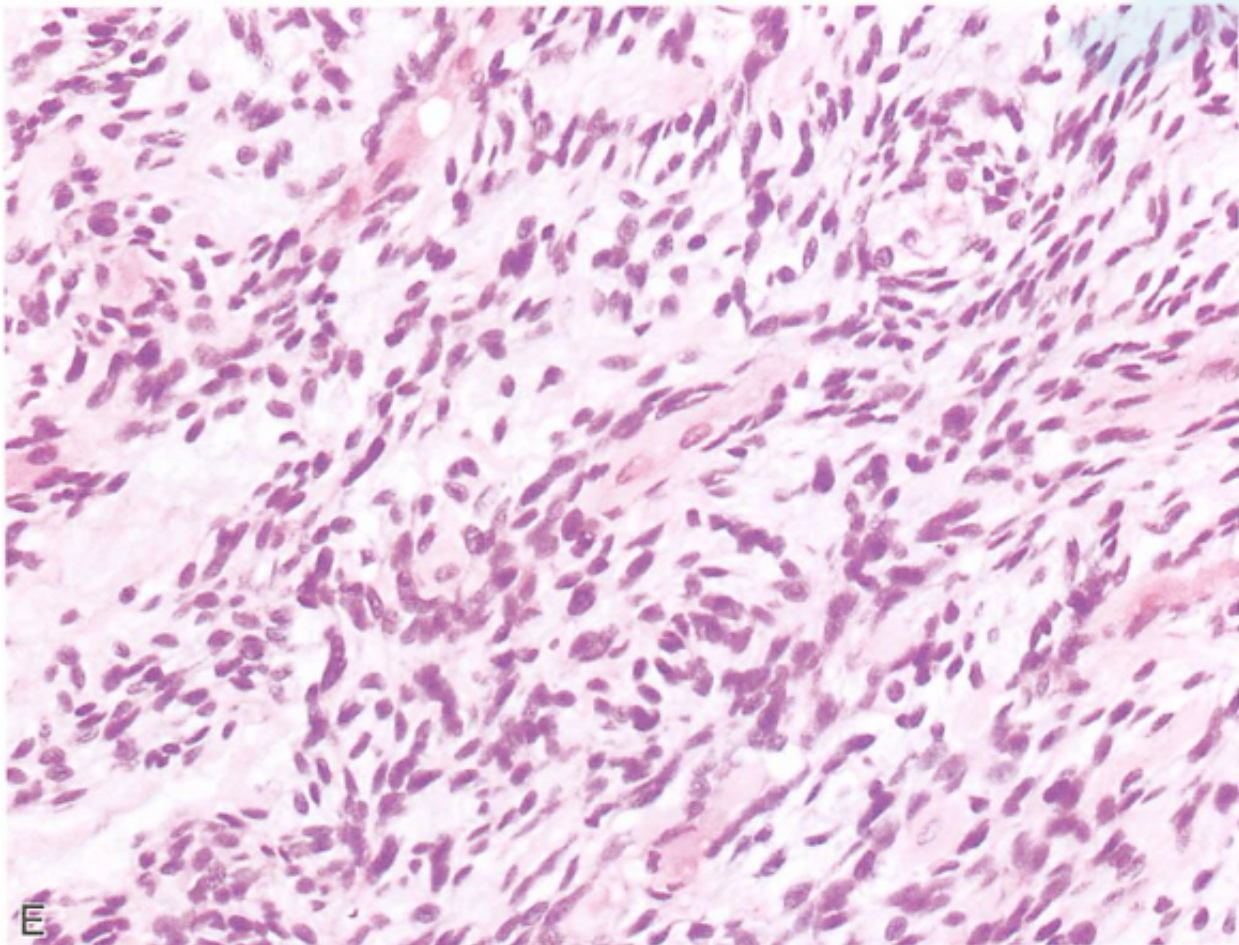
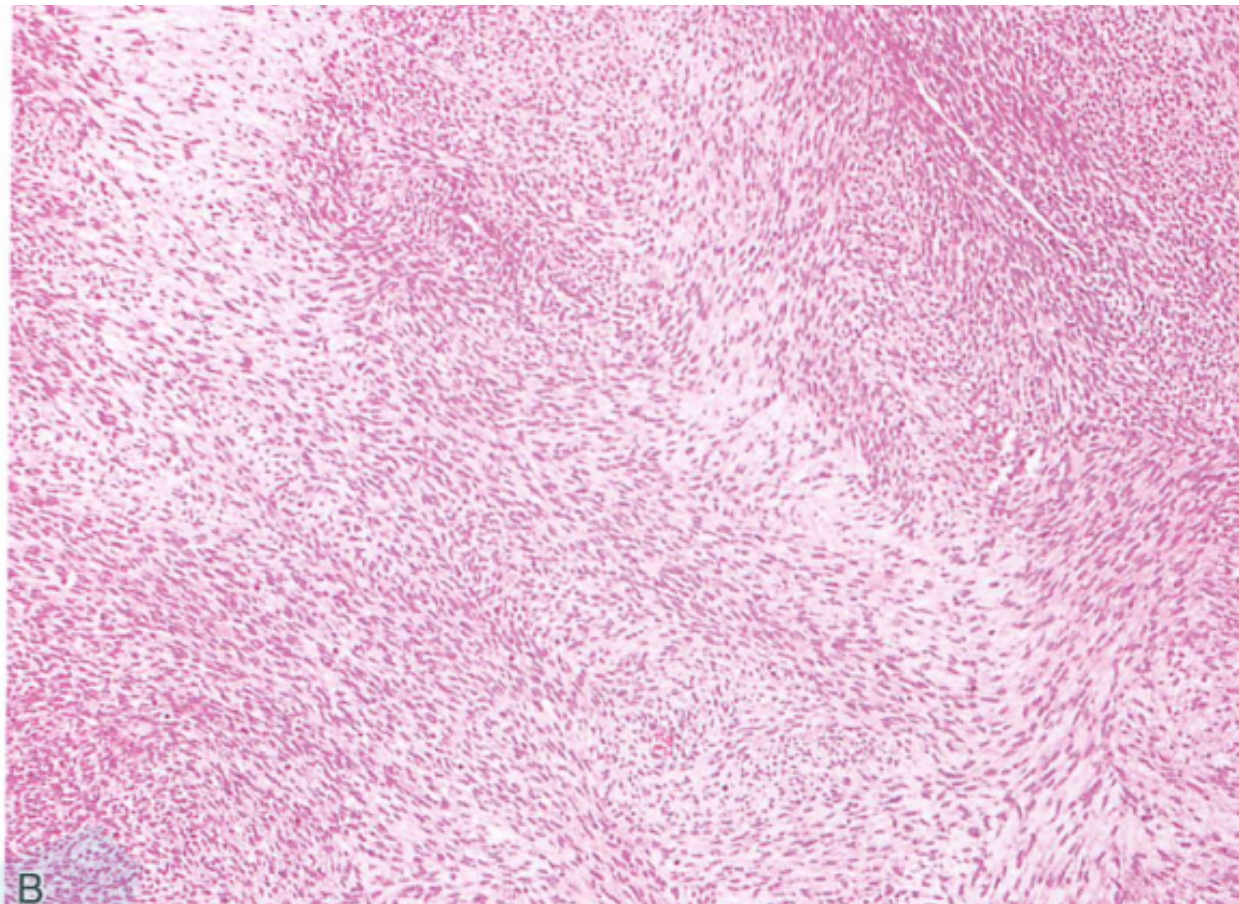
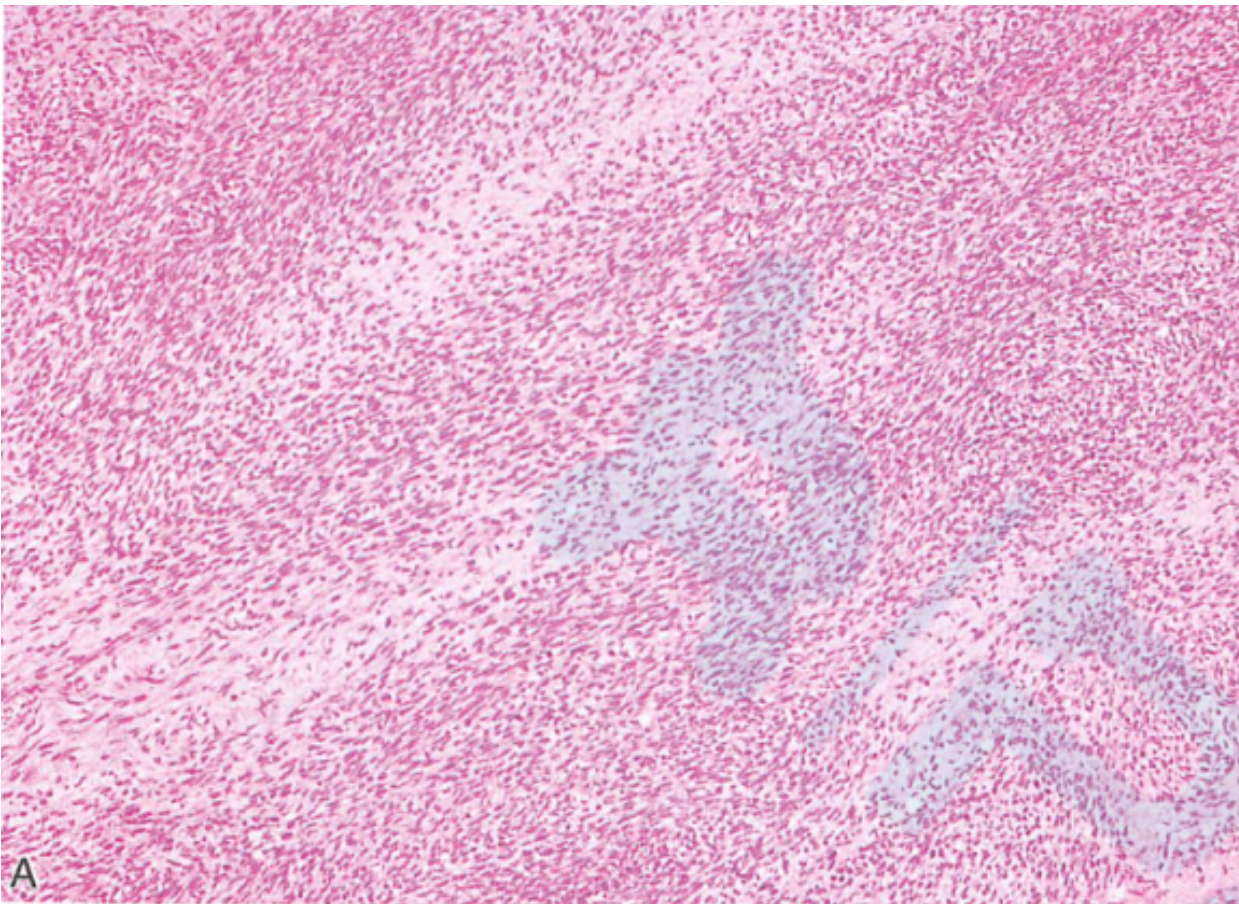
汇 报 人：宋 征

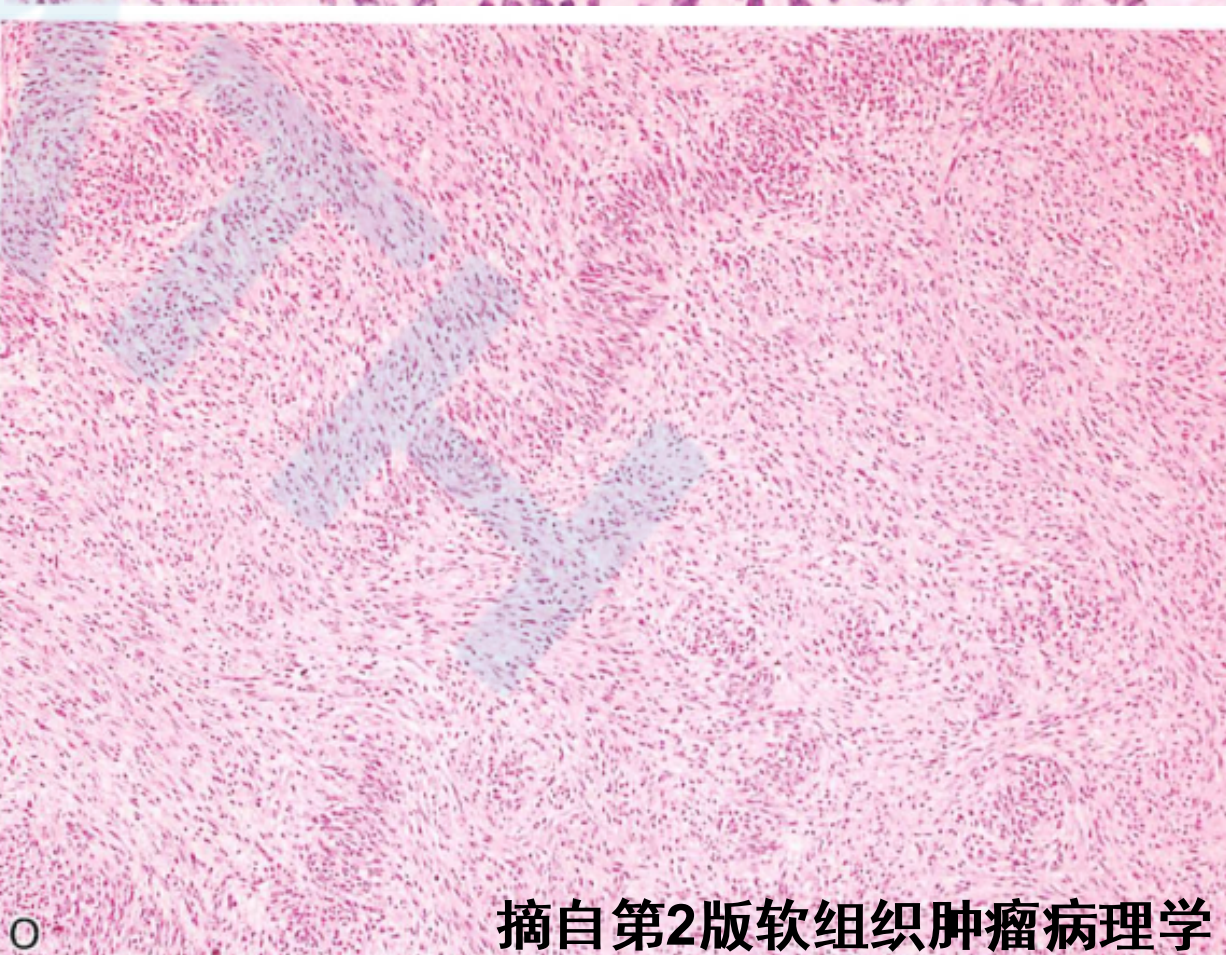
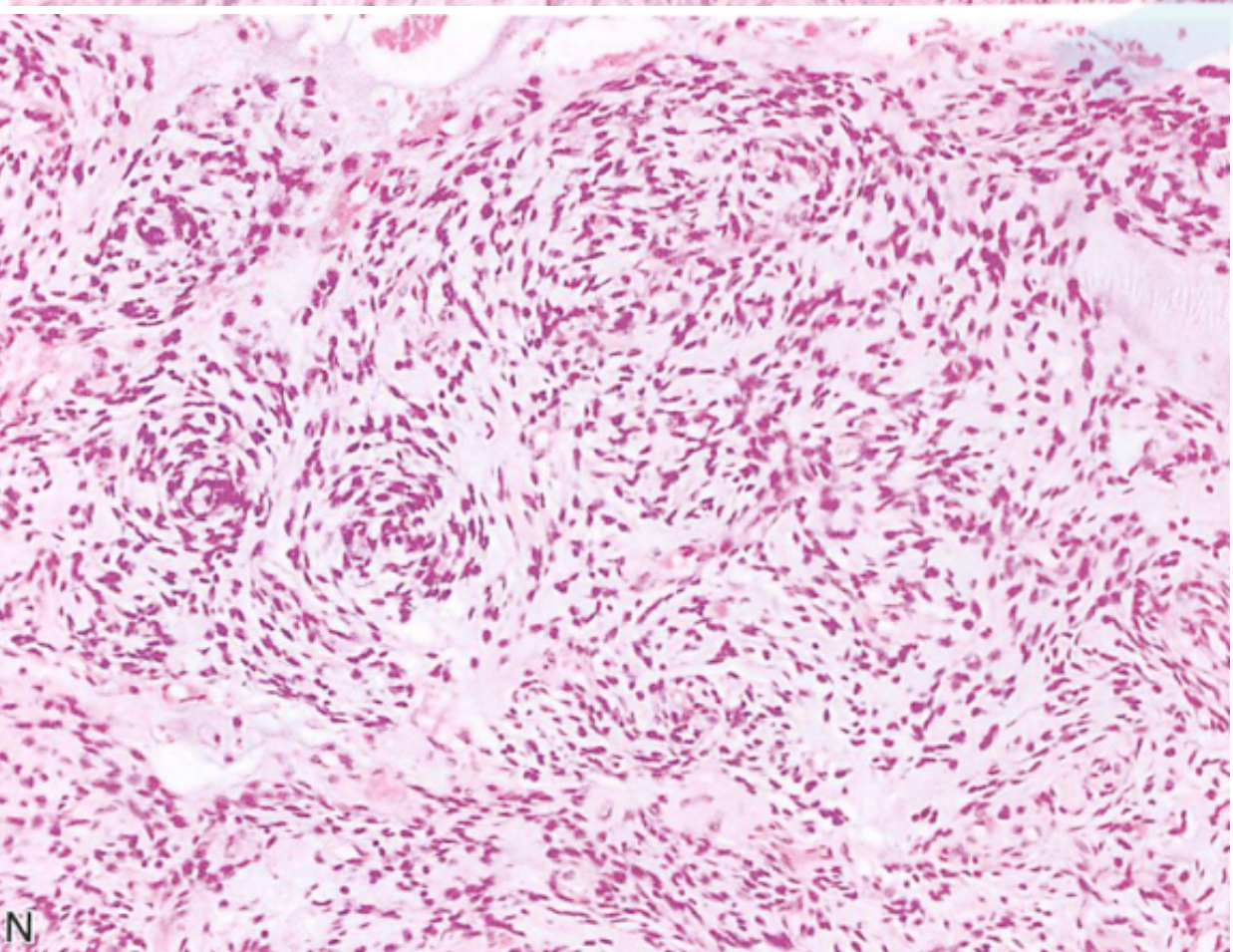
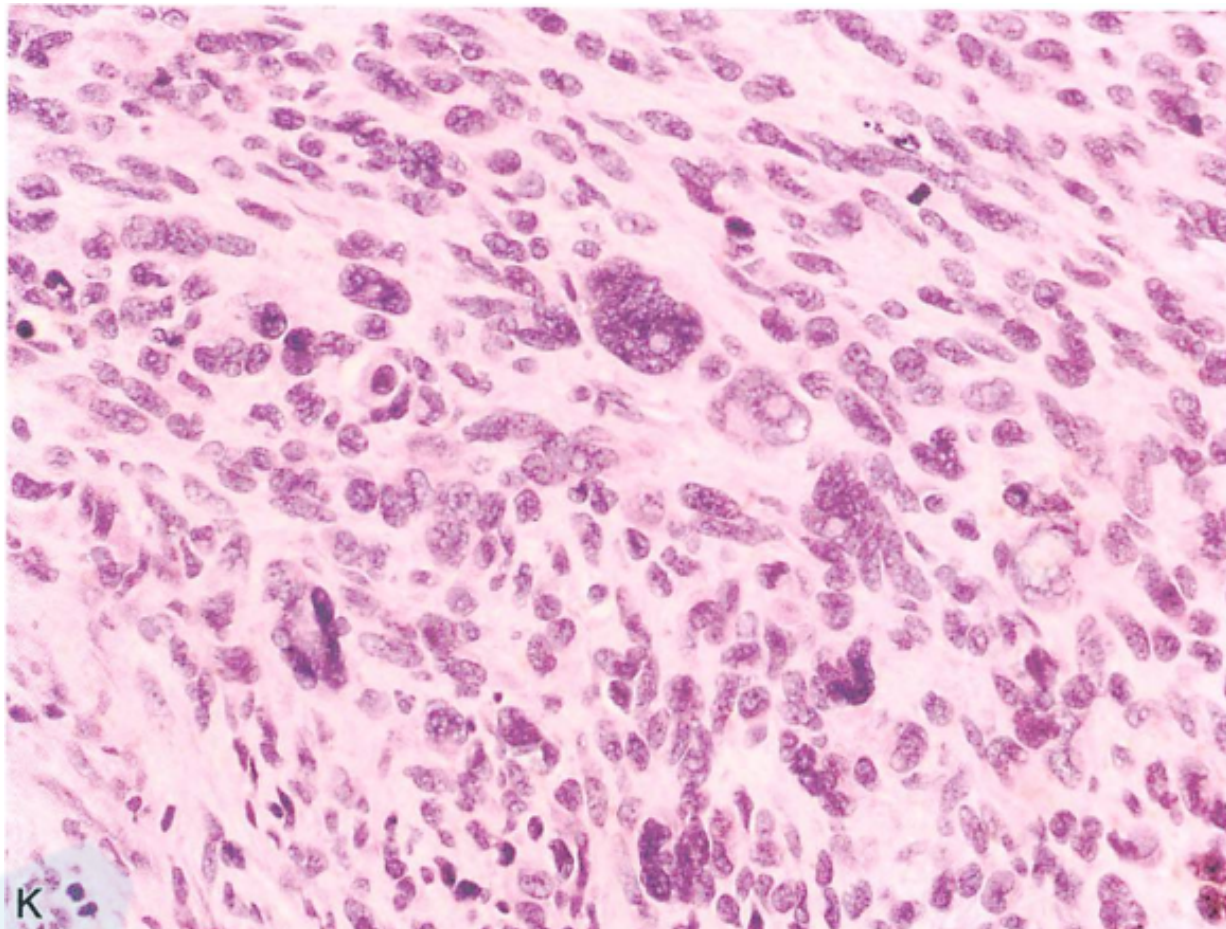
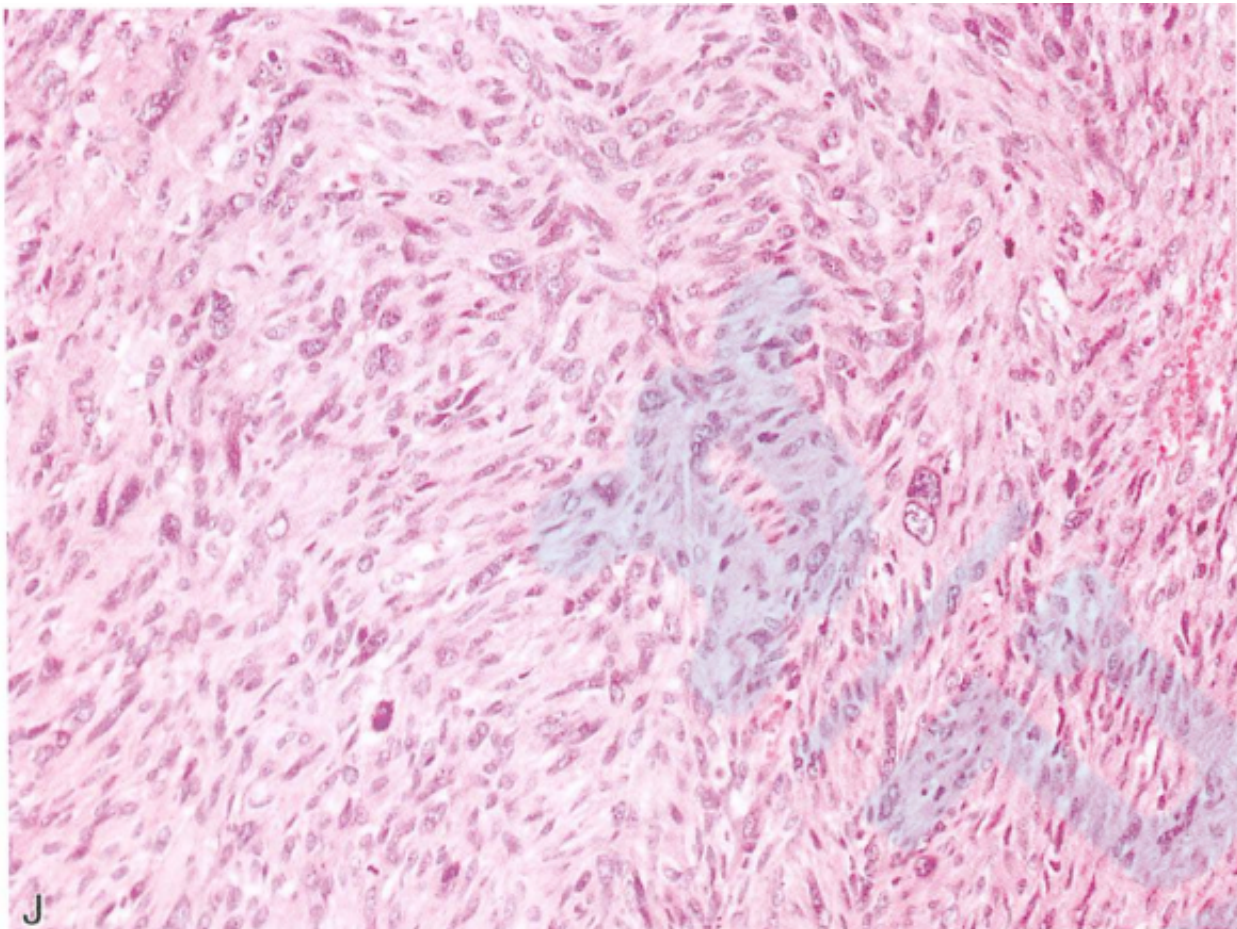
恶性周围神经鞘膜瘤（MPNST）

- 起自于周围神经或显示神经鞘膜不同成分分化的梭形细胞肉瘤
- ICD-O编码：9540/3
- 约占软组织肿瘤3%-10%，多见于30-60岁成年人，男性略多见
- 50%以上发生于NF1（更年轻），10%可能与放疗有关
- 与周围神经干（如坐骨神经、骶神经和臂丛神经）关系密切
- 最常见于臀部、大腿、上臂和脊柱旁
- 临床表现为逐渐增大的肿块，可伴疼痛

- 大体：往往起自于周围神经干，梭形、类圆形或不规则肿块，体积通常较大（平均 $>5\text{cm}$ ），多见纤维性假包膜，切面灰白或灰红色，常伴出血及坏死
- 组织学：
 - ✓ 梭形瘤细胞条束状、漩涡状排列，栅栏状罕见，细胞密度高
 - ✓ 弥漫分布或交替分布的细胞丰富区和细胞稀疏区
 - ✓ 瘤细胞核深染，核形不规则，核端呈圆形或锥形，逗点样、蝌蚪样或弹头样，核分裂像易见，稀疏区核呈波浪状，胞浆淡嗜酸或双色性
 - ✓ 常见多形性大细胞及多核瘤巨细胞
 - ✓ 10%可见异源性分化，如横纹肌母细胞、软骨、骨、腺体、鳞状细胞和神经内分泌细胞等

- 免疫组化：S-100、SOX10、P53 (+) , **H3K27me3 (-)**
- 分子遗传学：NF1、CDKN2A (P16) 、TP53、**SUZ12、EED**
- 手术为主，辅以放化疗
- 肿瘤位于脊柱旁、直径>5cm、手术切缘阳性、组织学分级为高度恶性、P53阳性及患者伴有NF1者预后差

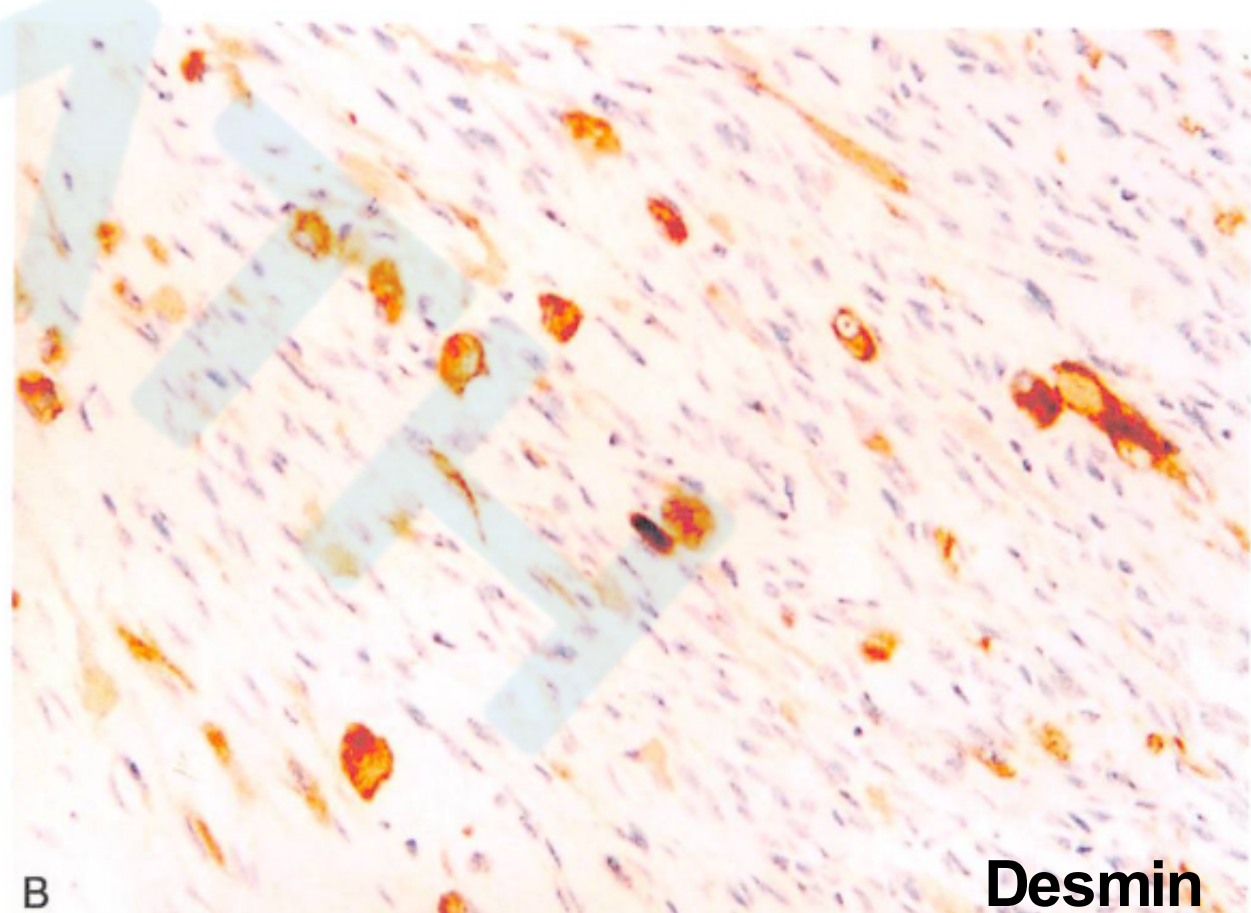
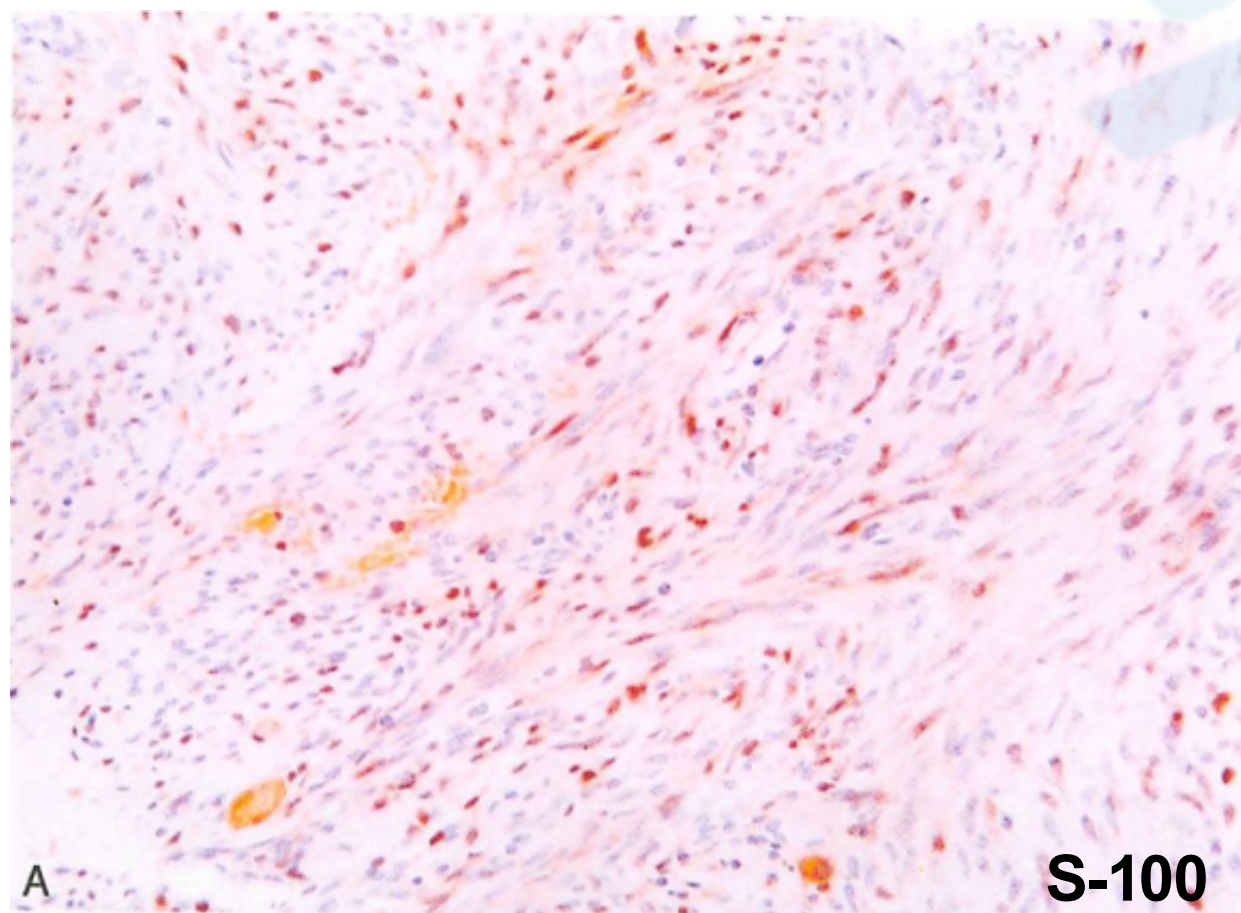
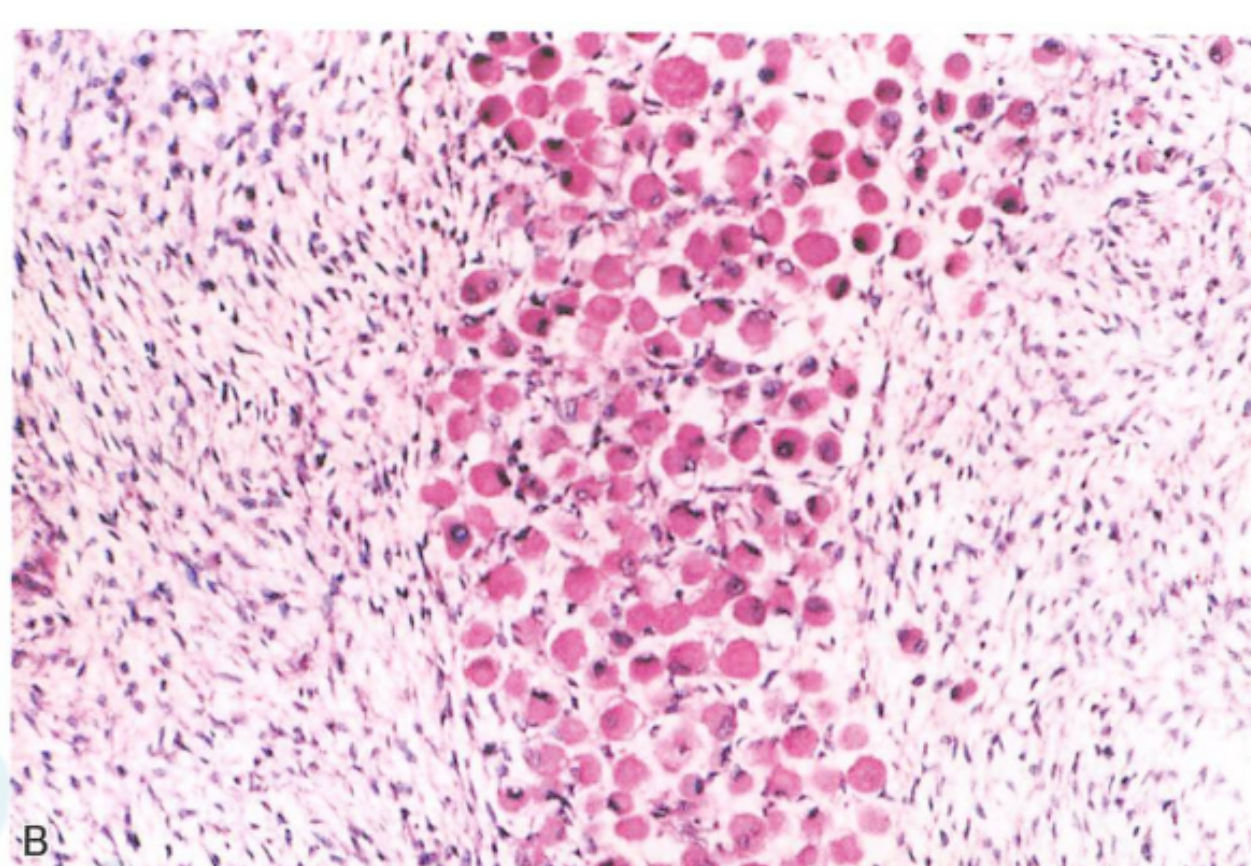
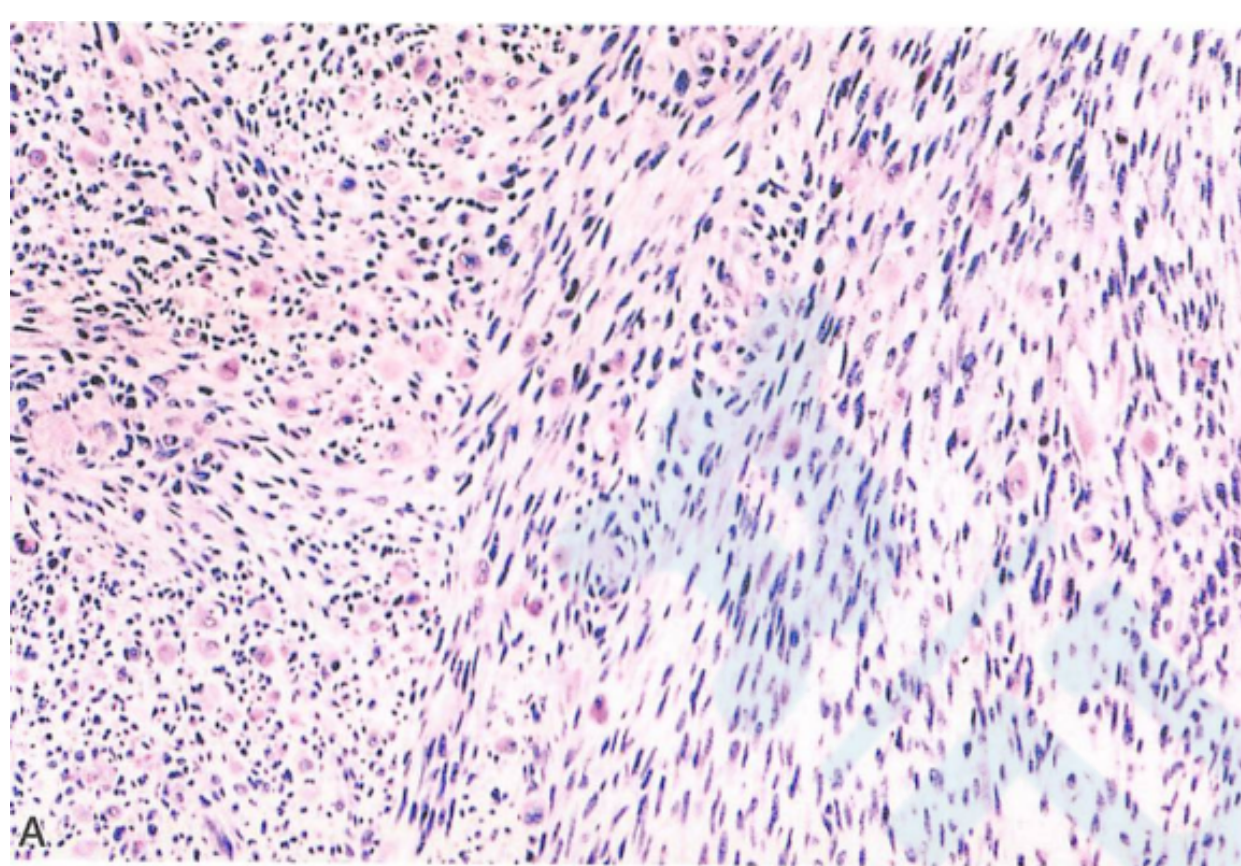




恶性蝾螈瘤

- 伴有横纹肌母细胞分化的MPNST，1973年首次描述
- ICD-O编码：9561/3
- 年龄范围较广，平均34岁，男女无差别
- 57%伴有NF1
- 多发生于头颈部、躯干和大腿
- 表现为进行性增大的肿块，可出现神经症状
- 大体：肿瘤呈灰白色，结节状

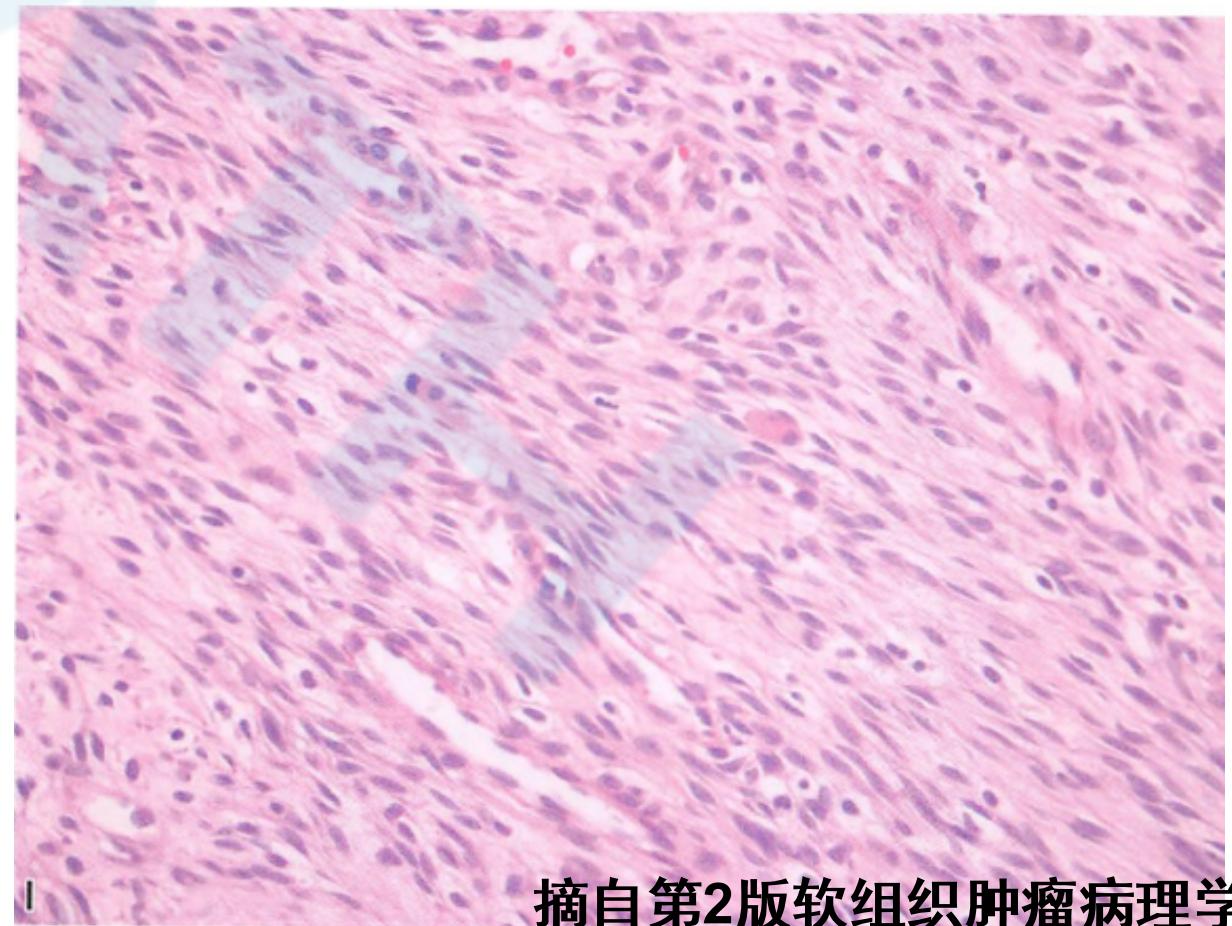
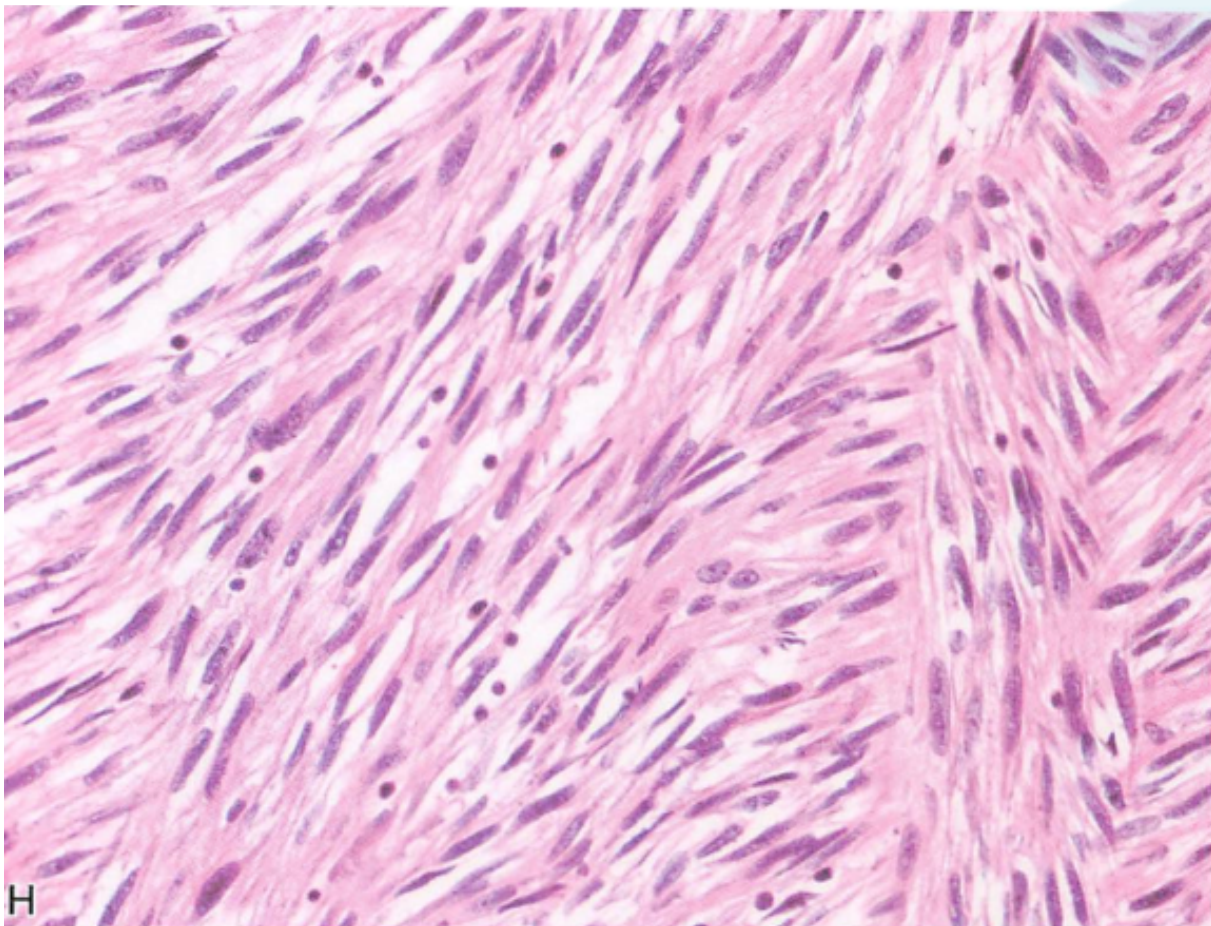
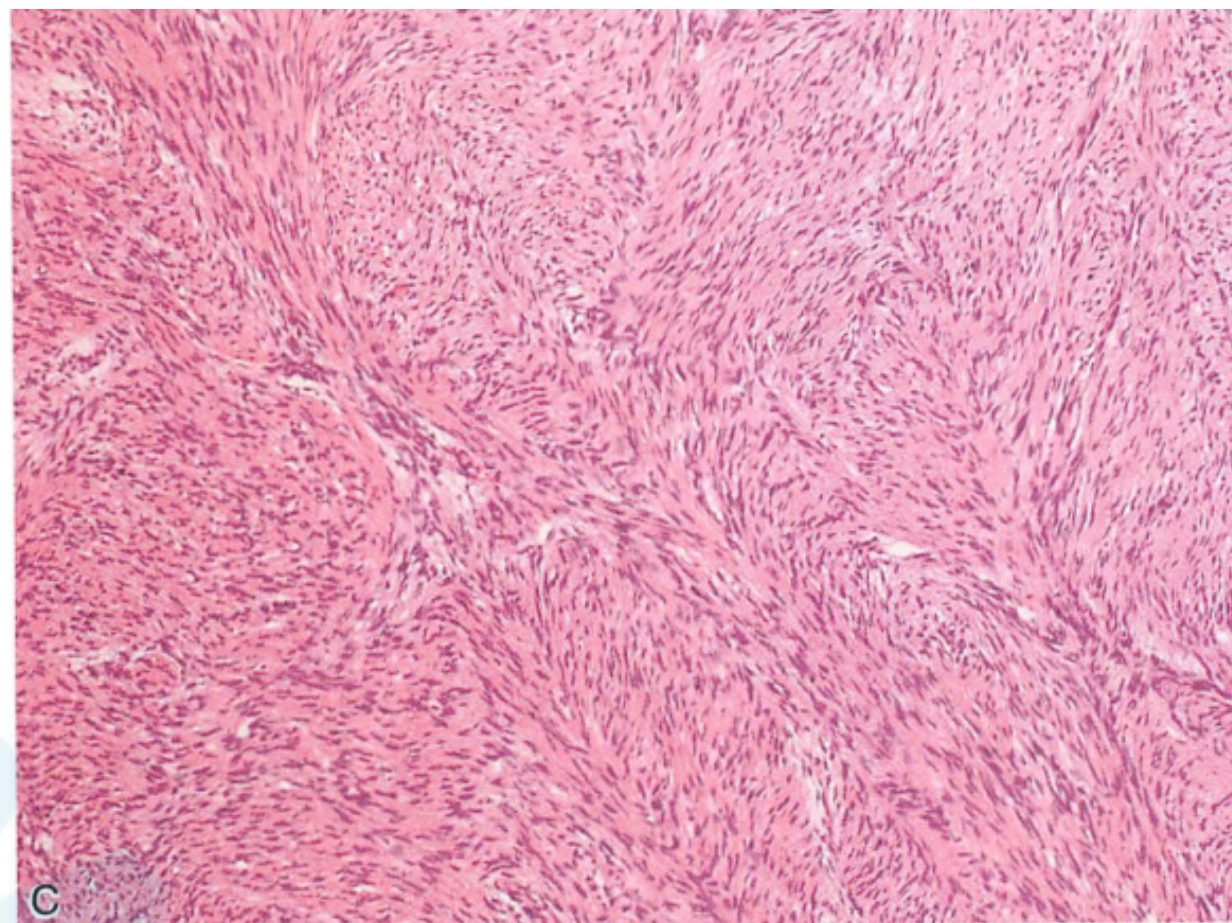
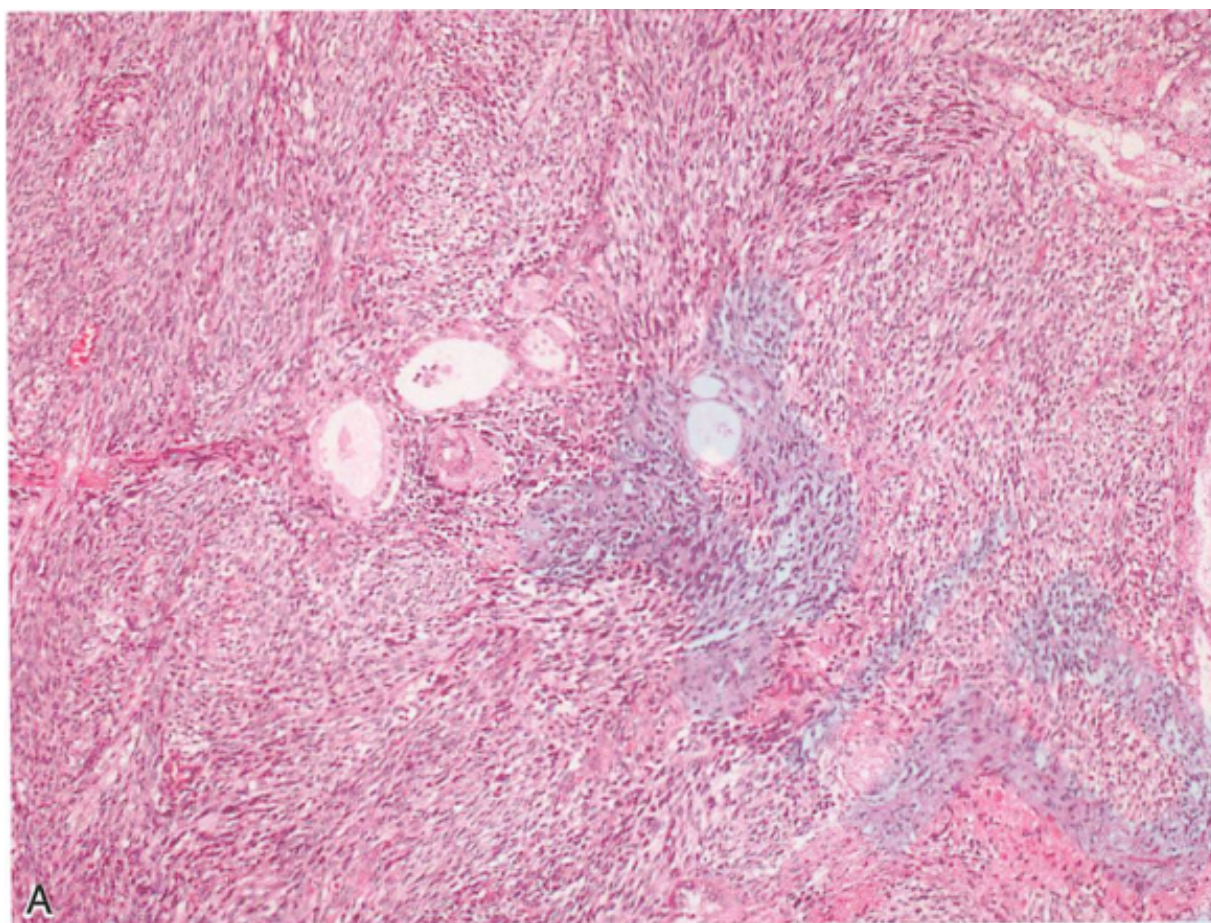
- **组织学：**
 - ✓ **MPNST的背景下可见散在的横纹肌母细胞**
 - ✓ **横纹肌母细胞相对成熟，圆形或多边形，胞浆丰富嗜酸**
- **免疫组化：梭形瘤细胞 S-100（+），横纹肌母细胞 desmin、myogenin、MyoD1（+）**
- **高度恶性肿瘤，预后差**



梭形细胞横纹肌肉瘤（SCRMS）

- 是横纹肌肉瘤的一种特殊亚型，1992年首次描述
- 占横纹肌肉瘤的5%-10%
- ICD-O编码：8912/3
- 好发于儿童和青少年，平均年龄7岁，男：女约6：1
- 儿童睾丸旁和头颈部多见，成人多位于头颈部深部软组织
- 大体：界限清楚的结节状肿块，无包膜，直径2-9cm，切面灰白质韧，常见漩涡状外观

- **组织学：**
 - ✓ 细长梭形瘤细胞，条束状、席纹状或漩涡状排列，浸润性生长
 - ✓ 细胞核呈长卵圆形或雪茄状，胞质嗜酸性，异型不明显
 - ✓ 散在分布的横纹肌母细胞
 - ✓ 瘤细胞间可见不等量的胶原纤维，局部可见硬化性间质
 - ✓ 分化差者瘤细胞异型性显著，核分裂像多见
- **免疫组化：desmin、myogenin、MyoD1（+），部分SMA（+）**
- **分子遗传学： MyoD1基因突变**



目的

**具有典型SCRMS形态
H3K27me3 (-)**



- 1. 评估SCRMS中 H3K27me3的表达情况**
- 2. 明确H3K27me3 (-) 的“SCRMS” 的诊断**

材料与amp;方法

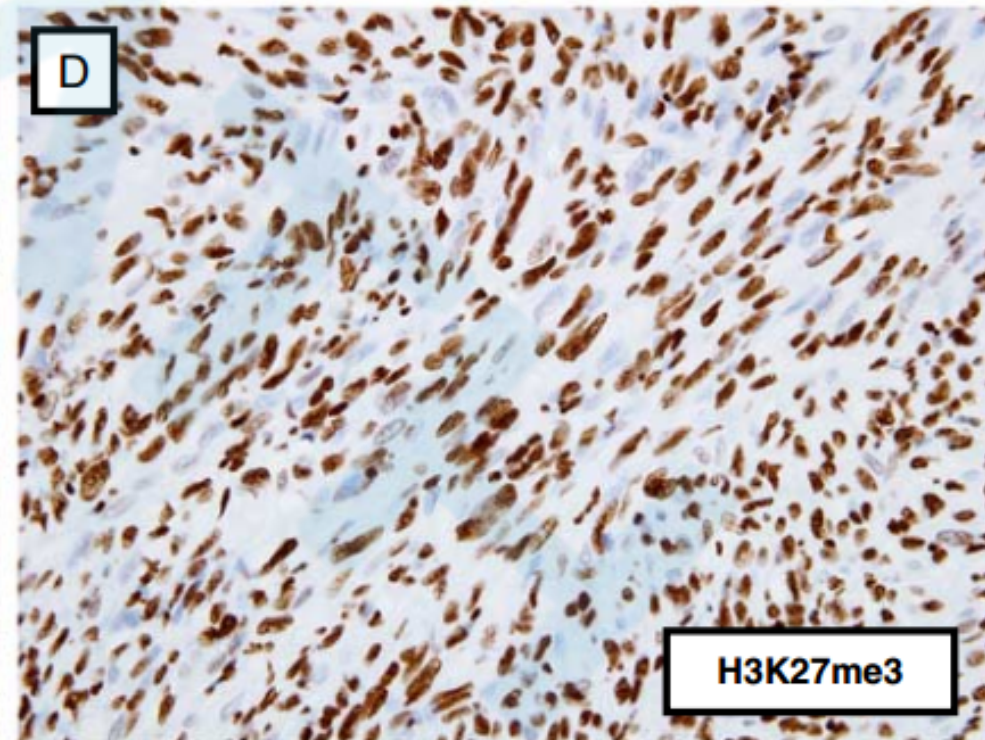
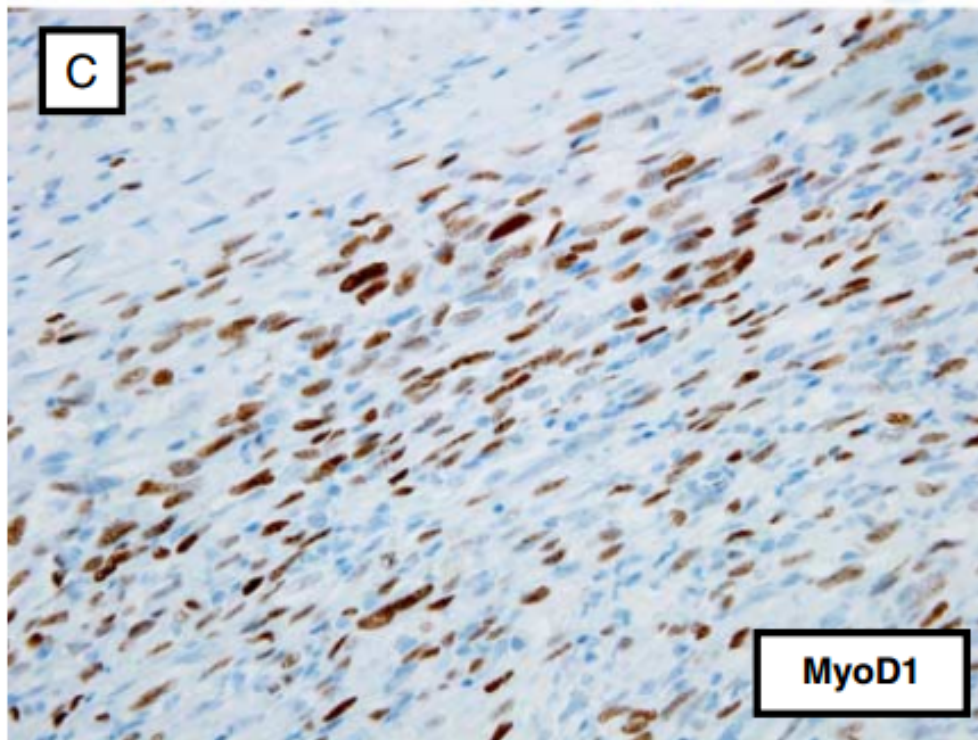
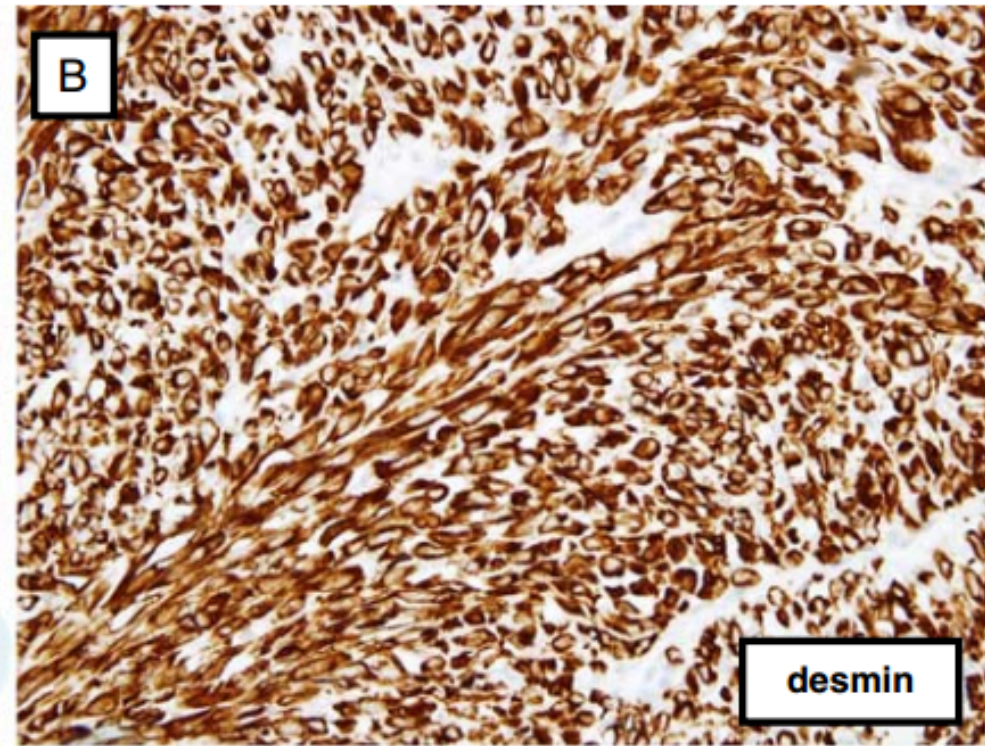
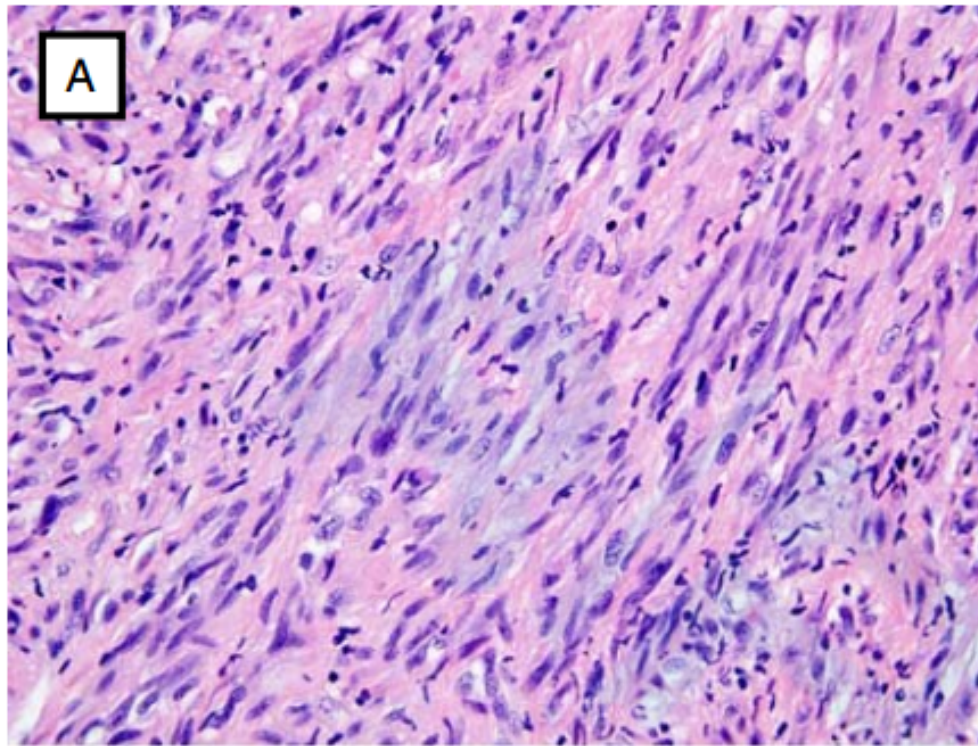
- **病例筛选：2002至2018年，来自布列根和妇女医院及麻省总医院的50例SCRMS**
- **IHC：desmin、myogenin、MyoD1、H3K27me3**
- **二代测序（NGS）：447种恶性肿瘤相关基因**

结果

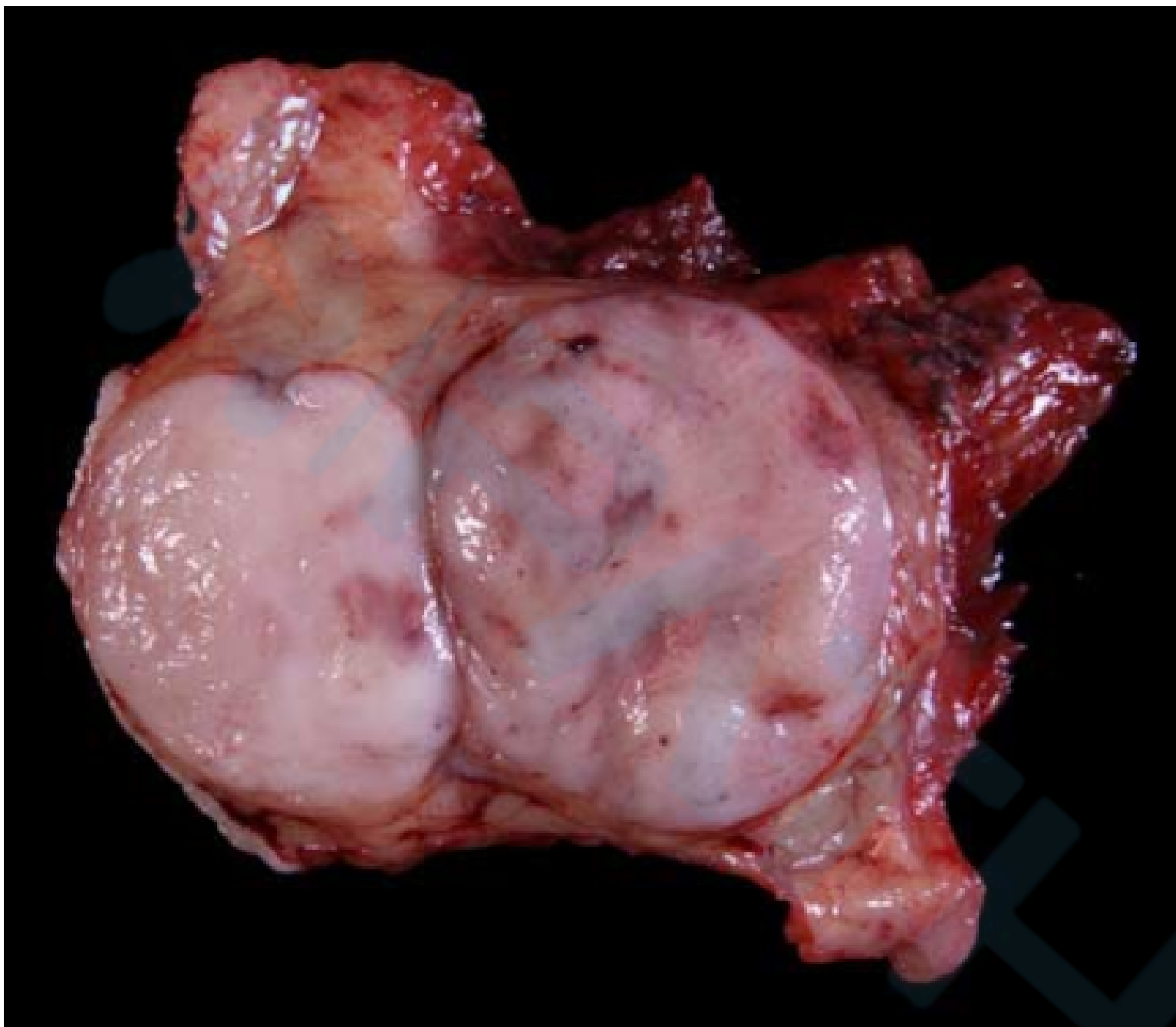
TABLE 1. Summary of Clinicopathologic Features of the Study Cohort

Feature	Details
Sex	32 males/18 females
Age (median [range])	33 y (6 wk-77 y)
Anatomic site (n [%])	
Head and neck	23 (46)
Extremities/limb girdles	11 (22)
Trunk wall	5 (10)
Thoracic cavity	3 (6)
Paratesticular	3 (6)
Vulva	2 (4)
Anus	1 (2)
Paraspinal	1 (2)
Parasacral	1 (2)

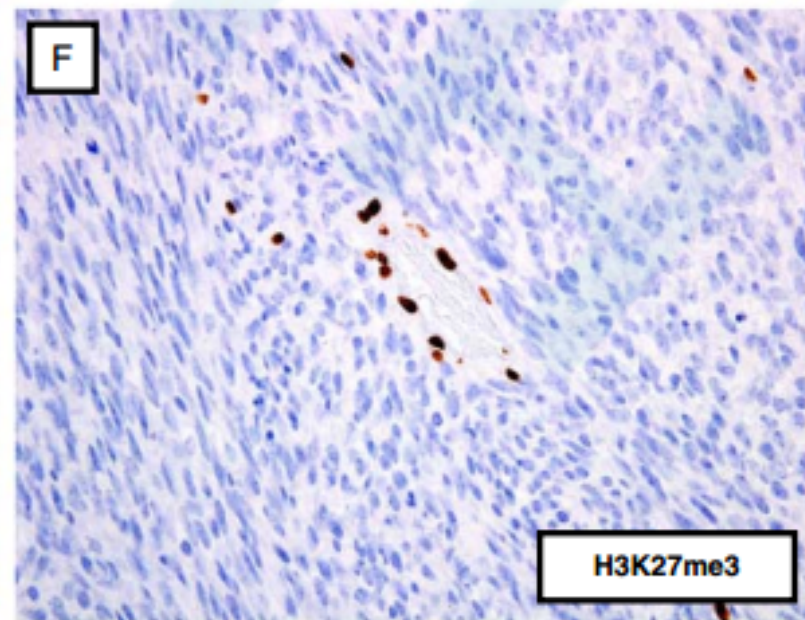
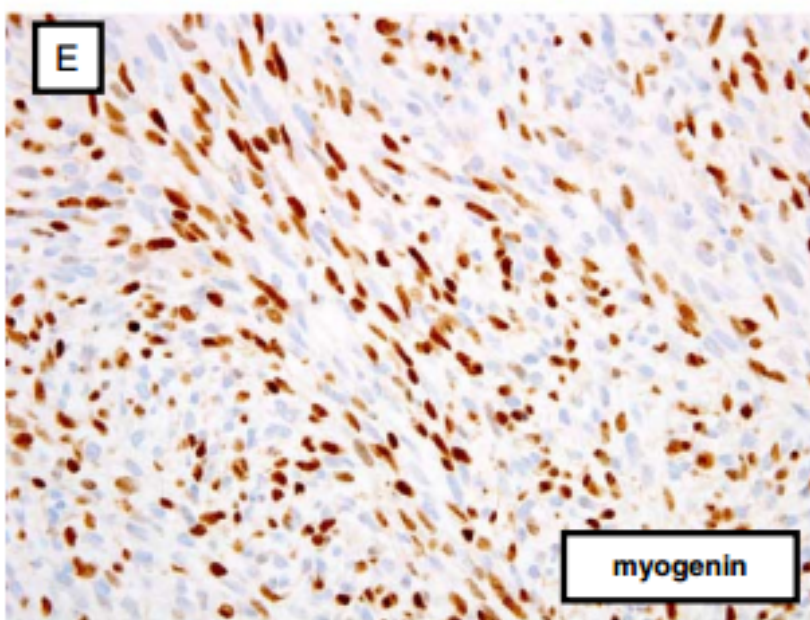
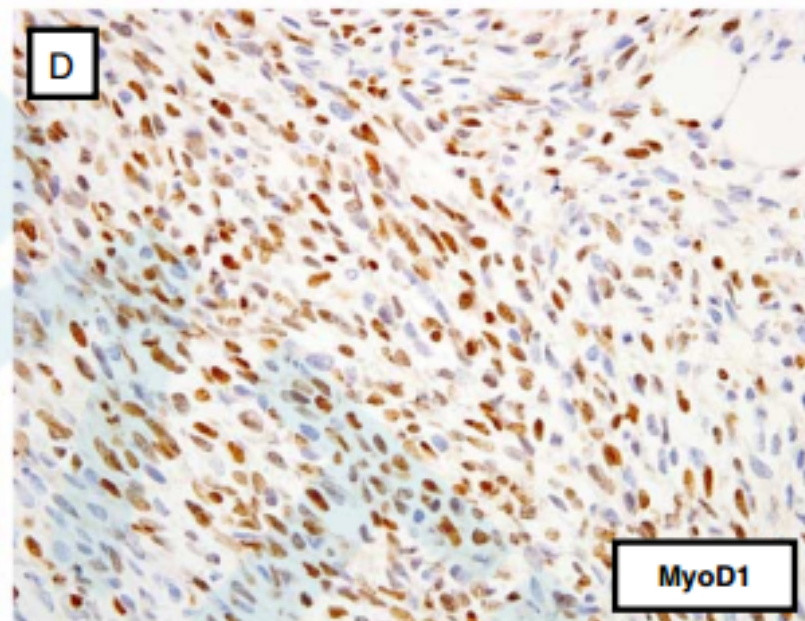
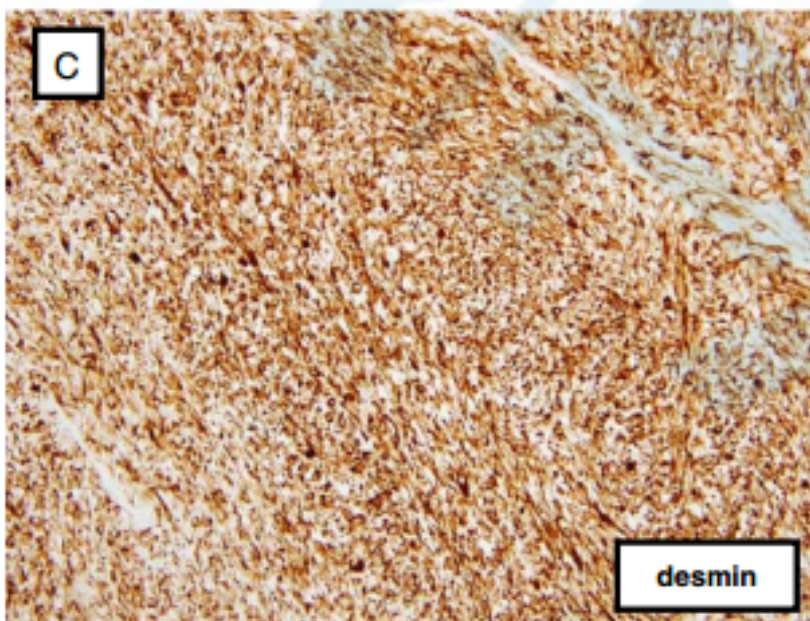
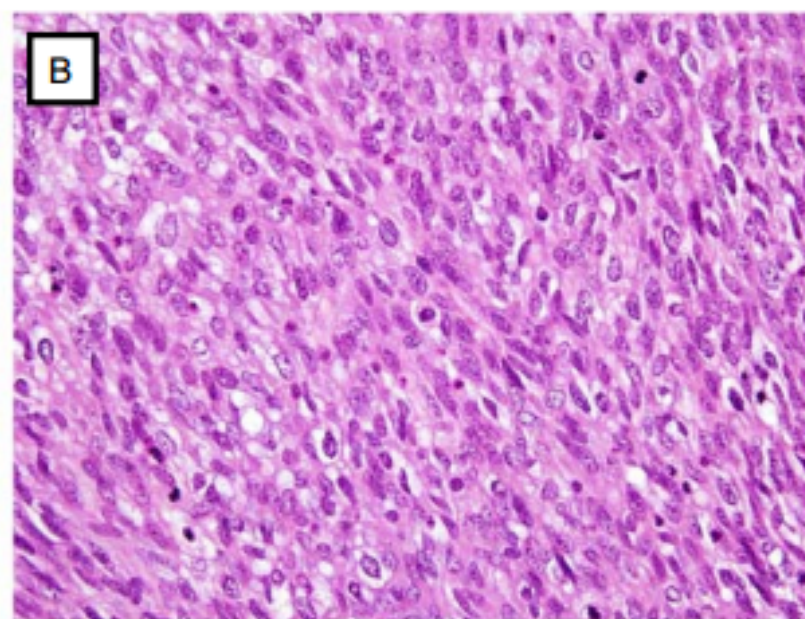
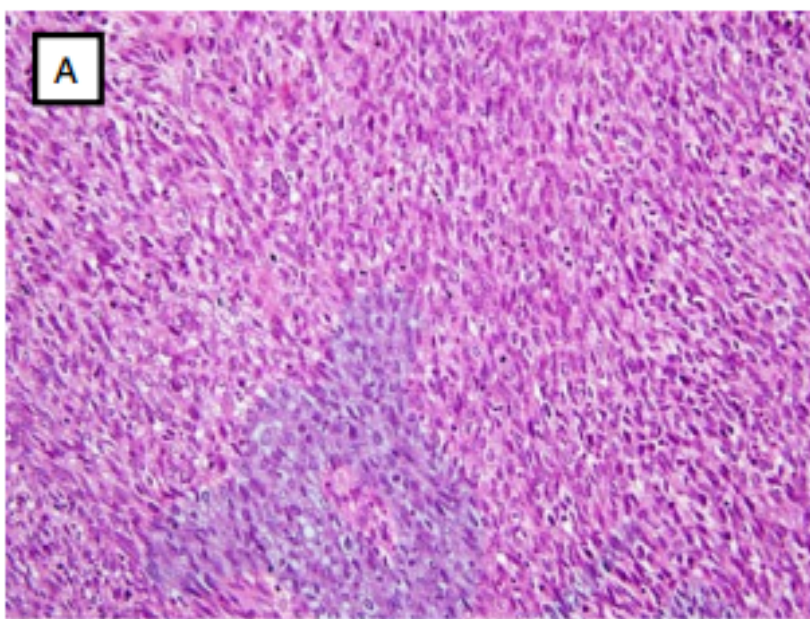
- 最常累及头颈部（46%）、四肢（22%）、躯干（10%）

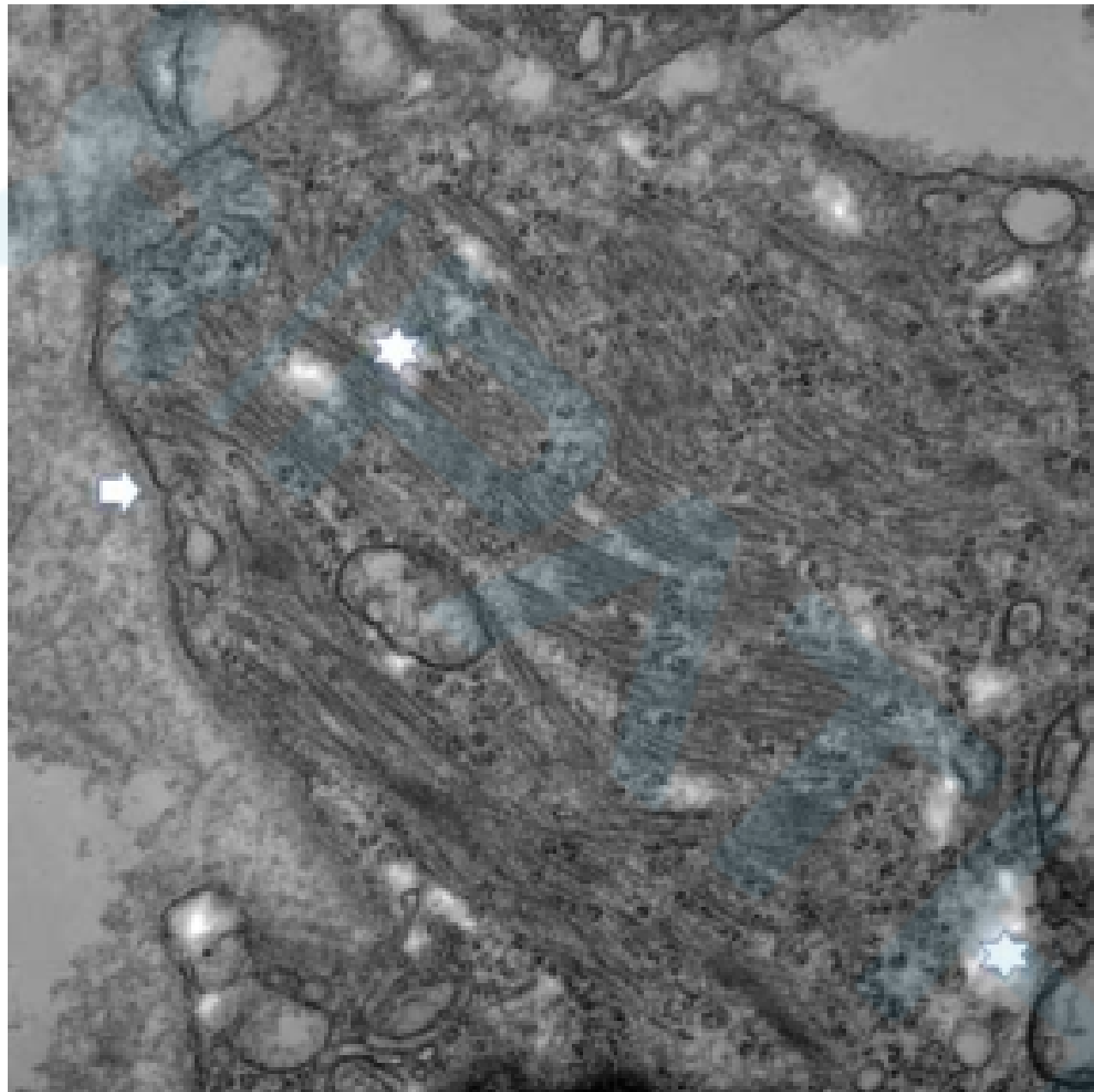


- desmin、MyoD1 (+) , 3例H3K27me3 (-)

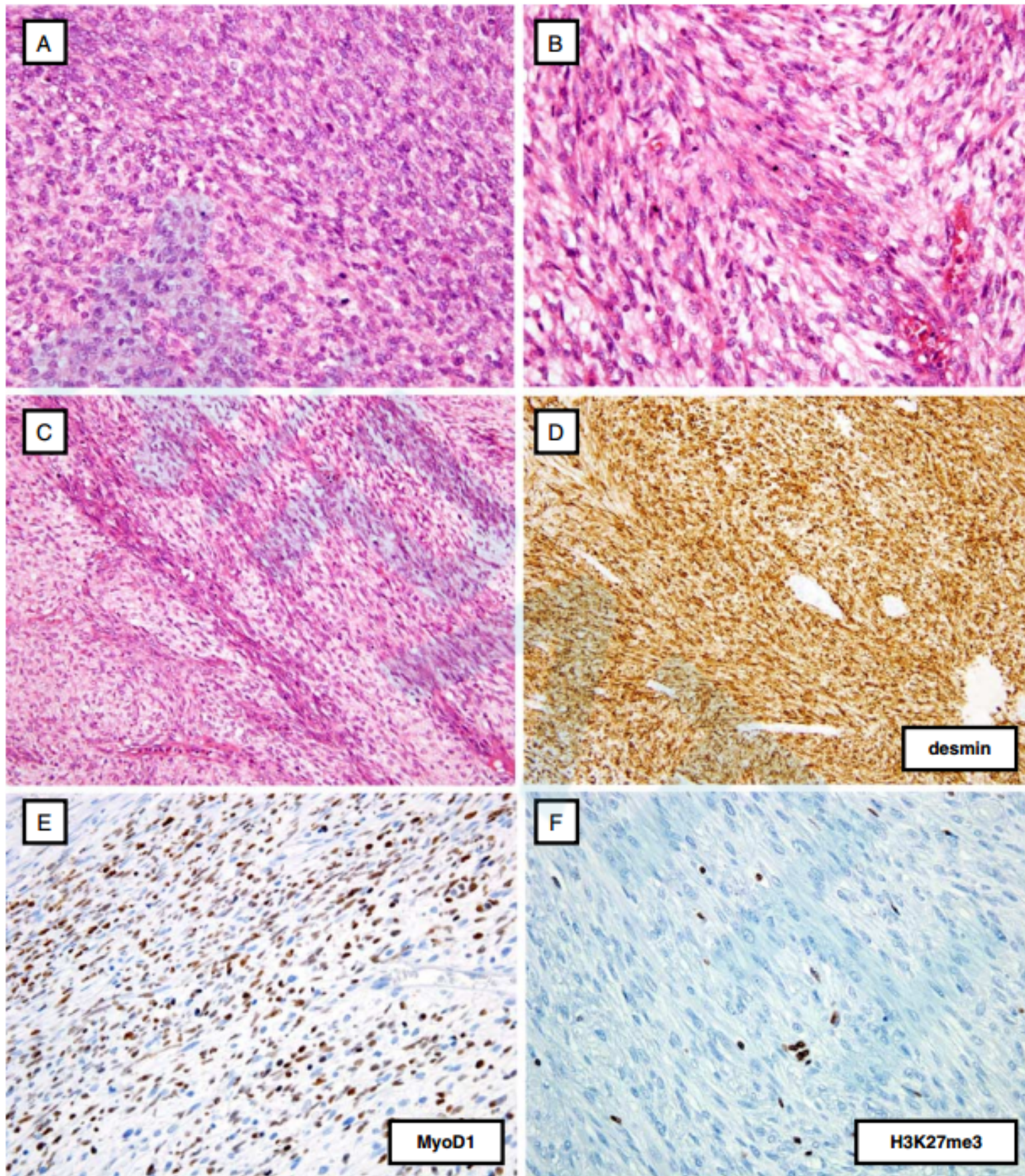


- **第1例：76岁女性，腹股沟深部软组织肿块**





- 第1例：电镜示骨骼肌分化



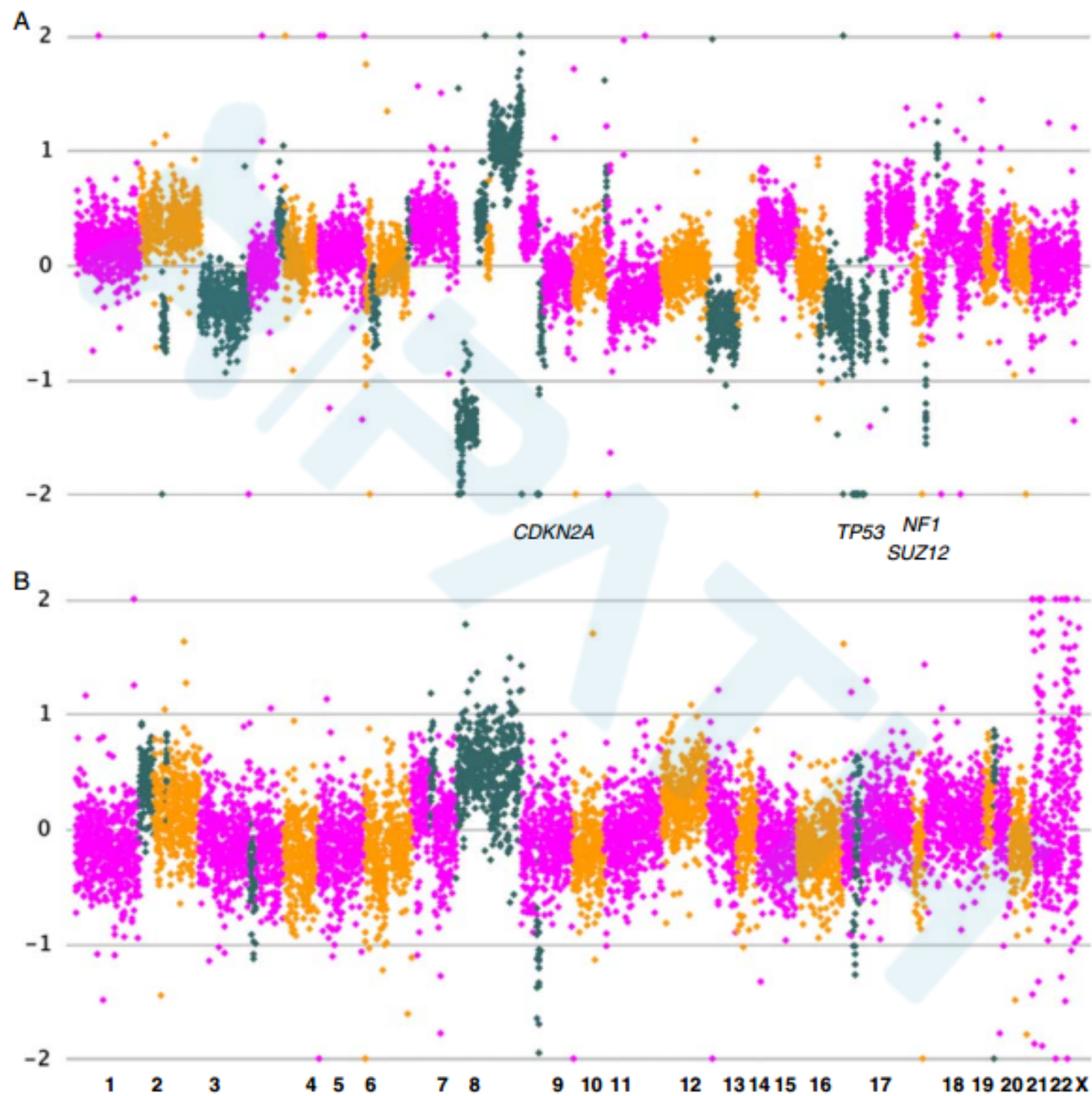
- 第2例：22岁男性，睾丸旁肿块

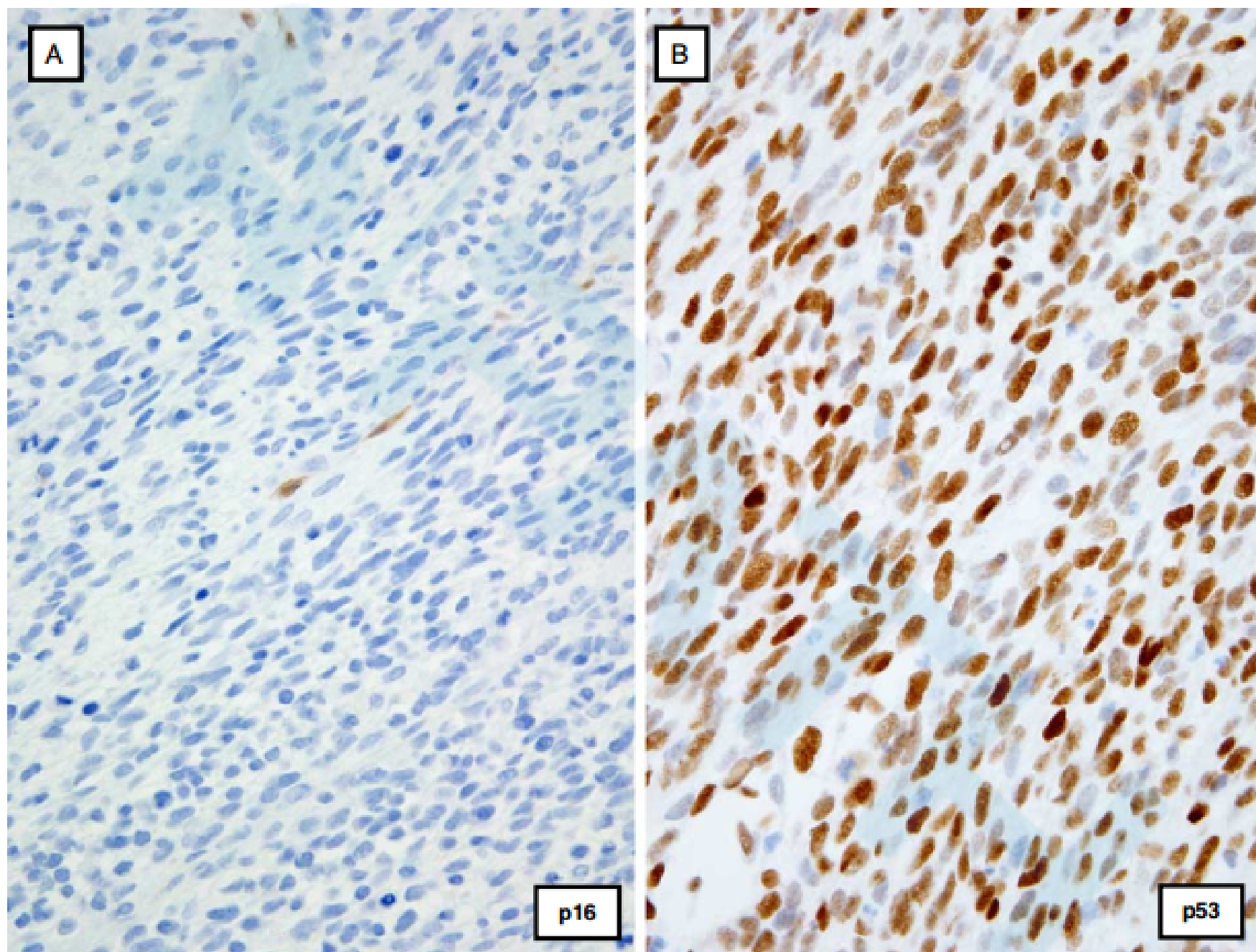
- **第3例：48岁男性，骶骨旁肿块，与前2例均无NF1的家族史、既往病史或临床表现，具有相似的组织学表现和免疫表型**
- **组织学：束状结构，核异型显著，嗜酸性胞浆，核分裂像多见，横纹肌母细胞不明显**
- **IHC：desmin、myogenin、MyoD1（+），H3K27me3（-），S-100、SOX10（-）**

TABLE 2. Summary of Targeted Next-generation Sequencing Findings in Key MPNST Genes*

	NF1	CDKN2A	SUZ12	TP53
Case 1	2-copy deletion	2-copy deletion	2-copy deletion	c.747G > T (p.R249S) + arm-level loss
Case 2	c.6208G > T (p.E2070*) + 1-copy deletion	2-copy deletion	None	None
Case 3	None	None	None	None

*The next-generation sequencing panel does not include *EED*.





第1例

讨论

- 当肿瘤表现完全横纹肌母细胞分化，且发生于睾丸旁，鉴别诊断会忽视MPNST
- 结合基因检测结果和H3K27me3缺失，第1、2例应诊断为MPNST
- H3K27me3敏感性较低（ $<50\%$ ），但与MPNST组织学相似的肿瘤（如单相型滑膜肉瘤、恶性孤立性纤维性肿瘤和去分化脂肪肉瘤）往往阳性
- H3K27me3缺失最多见于高级别的散发和放射相关MPNST

讨论

- **H3K27me3缺失亦可发生于梭形细胞型和促纤维增生性恶性黑色素瘤（<10%）**
- **鉴别要点：**
 - 多见于皮肤
 - 多发生腋窝淋巴结和器官转移
 - S-100、SOX10弥漫强阳
- **有文献报道60%的滑膜肉瘤出现H3K27me3缺失，最可能的原因是高度稀释抗体，且将弱阳性判读为阴性**
- **因此使用H3K27me3时，优化IHC条件很重要（1:500稀释，克隆号C36B11; CST）**

结论

- **MPNST 偶尔出现完全异源性横纹肌母细胞分化，与SCRMS非常相似**
- **H3K27me3是鉴别两种肿瘤的可靠标记物**



Thanks for
your
attention!