

脂肪母细胞瘤及脂肪母细胞瘤病的诊断和治疗

莫志强 王焕民 韩 炜 谢向辉

摘 要 脂肪母细胞瘤和脂肪母细胞瘤病是少见的儿童良性软组织肿瘤,因该病发生率低,临床医生缺乏足够的认识,对诊断、治疗等存在较多误区,甚至还有许多非儿童肿瘤专业医生仍然认为本病需放、化疗。实际上,随着认识不断提高,有文献认为手术不需要完全切除。为提高对该病的诊断和治疗水平,本文就国内外的文献报道,简述脂肪母细胞瘤及脂肪母细胞瘤病的临床表现、诊断、治疗及预后资料,以期临床医生提供一些诊疗思路,提高诊断和治疗水平,减少过度治疗。

关键词 脂肪母细胞瘤 脂肪母细胞瘤病 临床表现 手术 复发

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.006

脂肪母细胞瘤(lipoblastoma)和脂肪母细胞瘤病(lipoblastomatosis)是少见的儿童良性软组织肿瘤,隶属错构瘤^[1,2]。1926年Jaffe首次定义脂肪母细胞瘤,1958年Vellios从中分出脂肪母细胞瘤病,前者为病变局限于局部;后者为病变弥漫且向周围组织浸润^[3]。目前对于二者的理解仍有一些争议,认为前者是单病灶起源,后者是多发病灶起源^[4]。肿瘤是否散发与命名无关,脂肪母细胞瘤也可全身多发,但脂肪母细胞瘤病更易散发、复发^[5]。脂肪母细胞瘤病属于脂肪母细胞瘤中的一类,两者在病史、临床表现、影像检查及治疗等各方面无明显差异,主要以病理检查时是否弥漫性生长进行区分,国内外文献多将二者放在一起进行描述,故在本文一并复习。

脂肪母细胞瘤的发生率约占良性软组织肿瘤的0.6%,报道的例数约200例,多为单发肿瘤^[5,6]。脂肪母细胞瘤病国内外报道仅发现约20例,多为个案报道,尚缺少系统讨论,早期甚至被描述为恶性肿瘤,主要原因可能是与黏液脂肪肉瘤的鉴别较困难有关。脂肪母细胞瘤一般在婴儿及年幼儿童中发病,88%在3岁内,40%~55%在1岁内,也被称为胎儿脂肪肿瘤、胎儿细胞脂肪瘤、胚胎性脂肪瘤、先天性脂肪瘤样肿瘤等,提示胚胎期起源可能^[7]。多数报道认为男性多于女性,比例不一,可达3:1^[8]。

一、发病机制

脂肪母细胞瘤病因及发病机制不明,细胞超微结构研究提示其病理过程与黄色脂肪细胞生成过程相似,为胚胎脂肪细胞在出生后失去控制所引起。国内外文献中讨论染色体畸变较多,但是该病应并非单一

因素致病,而是多因素相互作用导致。

虽然目前许多文献认为该病存在染色体畸变,但23%的病例核型正常^[9]。比较经典的染色体畸变是有关PLAG1的8q11~13畸变^[10,11],发生在约80%的病例。PLAG1过度表达除可见于脂肪母细胞瘤,还见于肝母细胞瘤、急性髓系白细胞等肿瘤^[12]。国外已经发现位于HAS2-PLAG1和COL1A2-PLAG1, COL3A1-PLAG1及RAB2A-PLAG1等多种基因突变,也有报道来源于t(8;14)的PLAG1/RAD51L1基因融合病例^[13,14]。

二、临床表现

瘤体可见于全身各处,报道所见身体各部位发生比例差异较大,这与样本量偏小有关。所报道的肿物70%以上在四肢和躯干,腹腔少见,可能是肿物在腹腔多不引起临床症状而不易发现,也可发生于眼眶、会阴部、纵膈等处,还有报道发生于心脏^[15]。本病多为无痛性肿块,国内多报道增大缓慢,国外有不少报道认为生长较快,是否与人种有关暂无证据,对于生长迅速的病例易误诊恶性肿瘤^[8,16,17]。笔者医院近3年的25例患儿肿瘤增长速度较慢,与国内所报道情况相符。所引起症状取决于瘤体所在部位,由重力等物理因素引起。肿瘤生长在体表的患儿,一般无症状。在腹腔者,常在无意中进行B超等检查时发现,或肿块位于肠系膜携肠管扭转等引起腹痛、腹胀、呕吐等症状就诊时发现,因肿瘤需增长到一定程度方导致扭转,故上述症状在较年长小儿方才出现。不发生肠扭转的患儿一般不出现呕吐,扭转的发生率和性别、年龄无关。肿瘤位于纵膈、颈部时,压迫、浸润气管可出现咳嗽及呼吸困难,也可出现Horner综合征等临床症状^[4,7,17]。体查时肿块无明显压痛,局部皮

温正常,表面光滑,质地软硬不一,脂肪母细胞瘤边界较为清楚。脂肪母细胞瘤病常散发,位置较深,边界多不清^[9]。

三、诊断与鉴别诊断

本病缺乏特异性表现,可因肿物生长快等原因误诊为恶性肿瘤或血管瘤,所以需综合病史、临床表现及影像检查等综合判断,确诊时患儿年龄及病理学检查同样重要^[1,18]。

B超对于未成熟脂肪母细胞瘤的诊断较MRI/CT更有意义,但对较成熟者主要通过病理与脂肪瘤鉴别。其主要特征为肿物内部回声分布均匀或欠均匀,以稍中低回声为主,内可见稍强回声的条状样结构,部分表面呈分叶状,肿块内或周边可见少量条状血彩分布,血流速度较低。B超下易误诊为海绵状淋巴管瘤,血管瘤,区别点主要为分隔光带清晰度及血彩的差异^[2]。CT及MRI应用广泛,有助于了解肿物的位置及与周围组织的关系。CT影像特点为与皮下脂肪类似的低密度团块影,内可见分隔^[19]。有时候CT对于腹腔肿瘤的具体位置显示并不清晰,需行MRI检查进一步评估手术。MRI可见不同程度非增强囊性改变的大量分叶状脂肪团块,其间有轻到中度的纤维分隔,混杂一些小的增强软组织结节^[20]。 T_1-W 及 T_2-W 像多为高信号影,因MRI对富含血管的瘤体敏感,瘤体的血管等使 T_1-WI 信号稍低于皮下脂肪,也有报道瘤体显示为低信号影或等信号影^[21]。

组织病理学检查是诊断的关键,镜下可见瘤细胞核圆形及椭圆形,有部分胞质形成了脂肪空泡,也部分分化成为成熟的脂肪细胞,一般没有核分裂,没有异常核分裂象;可见隔膜相对隔离的未成熟脂肪细胞、较多的成脂细胞及血管供应网;脂肪细胞示成熟的过程,从原始星形、梭形间质细胞到多泡性脂肪母细胞、印戒细胞及成熟脂肪细胞。脂肪母细胞瘤病在镜下及免疫组织化学方面与分叶状局限型脂肪母细胞瘤无明显不同,主要特点为包膜不完整,容易向周围的肌肉、筋膜、神经呈浸润性生长,与周围组织黏连紧密^[22,23]。病理学检查没有异型性、有丝分裂或坏死,这是区别恶性肿瘤的重要特征,病理变化逐渐趋向成熟^[1]。

基因检测不是确诊手段,但对鉴别诊断有重要作用,诊断仍以病理学为准^[9]。经典的是染色体8q12畸变,导致PLAG1重排。据报道,其特异性达98%,敏感度77%。常见的与8q12异位的染色体有8q24、7q22、1p13和3q12,对于其他类型的脂肪瘤疾病,很

少出现P8q11~13重排^[24]。也有报道在无PLAG1重排时出现HMGA2重排,不过在心脏脂肪瘤中也有类似重排报道^[25,26]。其他的还有t(3;8)(p13;q31.1)易位等个案报道^[27]。

需要注意鉴别的诊断有黏液脂肪肉瘤,其临床症状、体征、病理等有时与脂肪母细胞瘤十分相似,难以鉴别。但仍有一些特点区别,发病年龄多在20~60岁,<10岁罕见;组织病理学可见小叶结构并不明显,纤维间隔也不完全;成熟脂肪细胞集中于小叶周边,黏液湖更丰富;有灶性核异型、多形性及异常核分裂;细胞遗传学12号与16号染色体间的易位t(12;16)(q13;p11)或t(12;22)(q13;q12)^[28]。免疫组化P16对于鉴别脂肪肉瘤具有一定的意义,特异性及敏感度高于MDM2和CDK4,但是对于缺乏P16的脂肪肉瘤及部分表达P16积极的患儿需谨慎对待^[29]。

婴儿型脂肪纤维瘤病,鉴别依靠病理学检查,镜下见肿瘤含有交错分布的条纹状成熟脂肪组织和纤维性梭形细胞成分,后者主要位于脂肪组织间隔处,缺乏黏液样间质和原始脂肪母细胞成分。其他鉴别诊断如梭形细胞脂肪瘤、婴幼儿肌纤维瘤病、纤维脂肪瘤等,鉴别靠病理学。

四、治疗进展

以往主张积极手术治疗,目前主要的治疗方式仍是手术治疗,一般主张完整切除肿瘤,但应尽量减少损伤周围组织及功能等。对于腹腔内的肿瘤,可以用腹腔镜切除。复发可再次手术,术前需明确肿瘤的范围,争取完整切除,以防再次复发。但是新的观点指出,因为脂肪母细胞瘤属于良性肿瘤,手术治疗不需要行根治性完整的切除。考虑到本病属良性病变,可能为多病灶来源,扩大切除并不一定可以减少复发的可能,故并不主张扩大切除的范围。

近年有文献不主张积极手术治疗,认为该病无转移证据,手术瘢痕影响美观,术后的复发率较高,可活检或部分切除确诊后定期复查^[5]。脂肪母细胞瘤病有潜在的局部侵犯可能,但对复发病例病理学评价是逐步演进为成熟脂肪瘤或纤维脂肪瘤,有部分切除后自发消退可能,国外有活检确诊后1年肿瘤完全消退的报道,但是尚无完全未干预者自行消退的报道,该病例肿瘤消退发生在活检后。以往研究主张进行术后放化、疗,但是目前国内统一认识到本病为良性疾病,不赞成放、化疗,未见文献认为放化疗对缩小瘤体或者预防术后复发有益。

本病出现症状的病例是由于肿瘤占据相应位置

引起。对于没有症状的患儿不需要早期手术,可考虑随诊观察及 B 超定期复查。对于有临床症状或肿瘤增长快者,如肿瘤所在位置表浅,应尽量完整切除肿块,而对于肿瘤广泛分布,手术时间较长,容易损伤周围神经、血管及脏器,风险较大者,可及时手术治疗,但不需要过分追求把瘤体完全切除,定期复查,必要时可以分次手术。对于占据关键器官、组织的肿瘤,无论是否有症状,可考虑尽早手术切除。

五、预 后

本病为良性病变,预后较好,无恶变及转移报道,但缺乏大宗长期随访的最终转归数据,没有数据提示该病均会自行缩小或具体缩小的情况不明^[8]。本病复发率较高,国外报道为 14% ~ 25%,国内报道为 18.2% ~ 22.2%,国内外差异不大,提示手术切除复发不存在明显人种和手术技巧的差别^[5,22]。复发率较高主要因为弥漫型病例以及手术切除不完整,使复发率高。经统计,笔者医院近两年收治 25 例患儿有 8 例是复发病例,复发率约为 32%。复发多在术后 4 个月 ~ 10 年,平均约 3 年,但也有间隔 1 个月复发的报道,考虑与术中有残留有关^[4,5]。目前患儿随访年限多为 2 年,但 2 年以后仍有不少复发者,故主张随访年限不少于 5 年,每半年至 1 年复查 1 次 B 超^[19]。

脂肪母细胞瘤和脂肪母细胞瘤病对于很多医生来说了解较少,相对其他疾病研究资料较少,国内资料尤其不多,所以整理、普及相关知识十分重要。本病需仔细采集患儿资料,结合影像等资料综合判断,正确决策是否需立即进行有创诊断及治疗,既避免肿瘤在非易致命部位的患儿过度治疗,减轻患儿痛苦及其家庭负担,也要及时处理生长于致命部位的脂肪母细胞瘤和脂肪母细胞瘤病。

参考文献

- Ghosh P, Das RN, Ghosh R, *et al.* Lipoblastoma and lipoblastomatosis: A clinicopathological study of six cases [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11 (4) : 1040
- 何静波,张号绒,刘金桥,等. 20 例小儿脂肪母细胞瘤的影像学分析 [J]. *中国医师杂志*, 2010, 12 (4) : 532 - 533
- Chun YS, Kim WK, Park KW, *et al.* Lipoblastoma [J]. *Pediatr Surg*, 2001, 36 (6) : 905 - 907
- Torre M, Borel C, Saitua F, *et al.* Lipoblastoma with unique localization requiring tracheal and esophageal resection [J]. *J Pediatr Surg*, 2010, 45 (10) : e21 - e23
- Speer AL, Schofield DE, Wang KS, *et al.* Contemporary management of lipoblastoma [J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43 (7) : 1295 - 1300
- Sharma P, Shakya U, Sayami G, *et al.* Lipoblastoma: an unusual tumour of the left ventricle [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan

- pii: e2v490. [Epub ahead of print]
- O' Donnell KA, Caty MG, Allen JE, *et al.* Lipoblastoma: better termed infantile lipoma? [J]. *Pediatr Surg Int*, 2000, 16 (5 - 6) : 458 - 461
- Armenise T, Gentile O, Orofino A, *et al.* Lipoblastoma in infant: our experience [J]. *J Pediatr Surg Case Rep*, 2015, 3 (2) : 63 - 64
- Fallon SC, Brandt ML, Rodriguez JR, *et al.* Cytogenetic analysis in the diagnosis and management of lipoblastomas: results from a single institution [J]. *J Surg Res*, 2013, 184 (1) : 341 - 346
- Nishio J. Contributions of cytogenetics and molecular cytogenetics to the diagnosis of adipocytic tumors [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011 : 524067
- Dadone B, Refae S, Lemarié - Delaunay C, *et al.* Molecular cytogenetics of pediatric adipocytic tumors [J]. *Cancer Genet*. 2015, 208 (10) : 469 - 481
- Matsuyama A, Hisaoka M, Hashimoto H. PLAG1 expression in mesenchymal tumors [J]. *Pathol Int*, 2012, 62 (1) : 1 - 7
- Yoshida H, Miyachi M, Ouchi K, *et al.* Identification of COL3A1 and RAB2A as novel translocation partner genes of PLAG1 in lipoblastoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014, 53 (7) : 606 - 611
- Deen M, Ebrahim S, Schloff D, *et al.* A novel PLAG1 - RAD51L1 gene fusion resulting from a t(8;14) (q12;q24) in a case of lipoblastoma [J]. *Cancer Genet*, 2013, 206 (6) : 233 - 237
- 包楠,邱颖,刘箐,等. 小儿脂肪母细胞瘤 19 例诊断及治疗分析 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2013, 18 (4) : 161 - 163
- Kumar A, Brierley D, Hunter KD, *et al.* Rapidly - growing buccal mass in a 6 - month - old infant [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 53 (9) : 888 - 890
- Dizdar D, Dizdar SK, Çaliş AB, *et al.* A rare cause of horner syndrome: pediatric lipoblastoma of the neck [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26 (3) : 965 - 966
- Kumar A, Lee N, Brierley D, *et al.* A rare case of Buccal Lipoblastoma in a 6 month old infant - A case report [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 52 (8) : e116
- Burchhardt D, Fallon SC, Lopez ME, *et al.* Retroperitoneal lipoblastoma: A discussion of current management [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47 (10) : e51 - e54
- Chen CW, Chang WC, Lee HS, *et al.* MRI features of lipoblastoma: differentiating from other palpable lipomatous tumor in pediatric patients [J]. *Clin Imaging*, 2010, 34 (6) : 453 - 457
- Nagano A, Ohno T, Nishimoto Y, *et al.* Lipoblastoma mimicking myxoid liposarcoma: a clinical report and literature review [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 223 (1) : 75 - 78
- 张忠德,奚政君,吴湘如,等. 脂肪母细胞瘤 44 例临床病理分析 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2003, 19 (2) : 125 - 127
- Kok KY, Telisinghe PU. Lipoblastoma: clinical features, treatment, and outcome [J]. *World J Sug*, 2010, 34 (7) : 1517 - 1522
- Bartuma H, Domanski HA, Von Steyern FV, *et al.* Cytogenetic and molecular cytogenetic findings in lipoblastoma [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 183 (1) : 60 - 63

(下转第 132 页)

或血栓形成对转移有促进作用,肺癌发生转移的患者更易发生凝血异常^[5,9,10]。本研究中 APTT 缩短患者治疗前发生转移率显著高于 APTT 未缩短者,并且 APTT 缩短者Ⅲ/Ⅳ期患者比例更高,提示 APTT 缩短与更高的临床病理分期有关,并且与患者的较高转移率有关。这可能与 APTT 缩短患者高凝状态程度增加,有利于肿瘤细胞转移有关,这可能是导致 APTT 缩短组患者Ⅲ/Ⅳ期比例更高的重要原因。而肺癌转移过程中因癌细胞随血流移动有助于激活凝血系统,并且促凝物质大量释放入血而引起血液呈现高凝状态,因而表现为 APTT 缩短,其与肺癌转移相辅相成,从而导致肺癌患者中 APTT 缩短者呈现更高的转移率。进一步研究发现,APTT 缩短诊断肺癌患者治疗前 DVT 发生和肺癌转移的 ROC 曲线下面积分别达到 0.898 和 0.812,均具有较高的诊断价值,尤其对 DVT 形成的诊断价值更高,而 Logistic 回归显示,缩短的 APTT 是患者并发 DVT 和发生转移的危险因素。这进一步提示 APTT 缩短有助于辅助诊断肺癌患者并发 DVT 和癌细胞转移。笔者通过 ROC 曲线确定了缩短 APTT 的 cutoff 值,其对 DVT 诊断的 cutoff 值为 20.1s,敏感度为 73.68%,特异性为 71.04%,正确度为 71.58%;对肺癌转移诊断的 cutoff 值为 19.5s,敏感度为 70.16%,特异性为 81.17%,正确度为 76.26%,均为较高水平;表明分别以 APTT 上述界值为标准,对于辅助诊断 DVT 发生和肺癌转移,以及肺癌患者病情和预后判断都具有重要作用,从而有助于及时采取有效的治疗措施以降低患者死亡的风险。

研究表明,因肺癌患者低水平 DIC 所致的 PT 延长和 D-D 水平升高预示肺癌患者预后差,而 DIC 所致的 PT 延长往往伴随 APTT 延长,提示 APTT 延长者似乎预后也较差^[11]。然而在本研究中,治疗前 APTT 缩短的肺癌患者 1 年内生存率明显低于 APTT 正常和延长者,并且 1 年内死亡者初诊 DVT 发生率和肺癌转移率明显高于 1 年生存者,这表明初诊 APTT 缩短的肺癌患者 1 年内生存率更低,预后更差。由于纳

入本研究的患者均为手术后接受化疗者,基本治疗手段相似,从而可能在很大程度上避免了因为治疗原则和基本措施的不同而导致显著的预后差异。因此,在此基础上,前述结果可能是由于治疗前 APTT 缩短者体内凝血活化明显而更有利于 DVT 发生和肺癌转移,从而导致此类肺癌患者病死率增加之故。由于本研究从选择肺癌病例开始到全部随访结束时间只有 18 个月,并只进行了 1 年内生存率调查,而患者化疗次数和疗程长短可能成为影响患者预后的因素,因此对于治疗前 APTT 缩短者总体预后是否更差还需要更深入地研究。

综上所述,初诊肺癌患者因显著的高凝状态引起 APTT 缩短,这与患者伴随更高的 DVT 发生率、肺癌转移率以及患者病死率有关。因此,肺癌患者治疗前 APTT 缩短可作为肺癌患者病情和预后的预测因子。

参考文献

- 刘小艳,许新华. 恶性肿瘤与血液高凝状态的研究进展[J]. 广东医学,2013,34(8):1295-1297
- 王静,李峻岭. 晚期非小细胞肺癌患者的凝血功能分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2012,19(2):139-141
- 邹丽芳,姚一芸,窦红菊,等. 消化系统恶性肿瘤复发转移患者止凝血功能的研究[J]. 血栓与止血学,2011,17(5):214-218
- Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system[J]. Indian J Anaesth, 2014,58(5):515-523
- 刘伟. 血液高凝状态的研究进展[J]. 医学研究杂志,2007,36(4):103-106
- Tas F, Kilic L, Serilmez M, et al. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in lung cancer[J]. Respir Med,2013,107(3):451-457
- 张月莉,梁红,沈维敏. 凝血指标与肺癌患者预后的关系[J]. 上海医学,2013,36(12):1031-1037
- 董峰,杨金伟,齐晓伟. 肺癌和肺部感染患者凝血指标和炎症因子的相关研究[J]. 血栓与止血杂志,2014,20(4):228-231
- 寿玮龄,崔巍. 恶性肿瘤出凝血异常机制[J]. 协和医学杂志,2012,3(4):482-486
- 邹丽芳,胡钧培. 恶性肿瘤与止凝血功能[J]. 血栓与止血学杂志,2008,14(2):83-85
- 李艳华,魏素菊,王俊艳,等. 非小细胞肺癌患者凝血功能异常的相关因素与预后分析[J]. 中国肺癌杂志,2014,17(11):789-796
(收稿日期:2016-03-20)
(修回日期:2016-04-18)
- (上接第 21 页)
- Pedeutour F, Deville A, Steyaert H, et al. Rearrangement of HMGA2 in case of infantile lipoblastoma without Plagl1 alteration [J]. Pediatr Blood Cancer,2012,58(5):798-800
- Bois MC, Bois JP, Anavekar NS, et al. Benign lipomatous masses of the heart: a comprehensive series of 47 cases with cytogenetic evaluation[J]. Hum Pathol,2014,45(9):1859-1865
- Brinkman AS, Maxfield B, Gill K, et al. A novel t(3;8)(p13;q21.1) translocation in a case of lipoblastoma[J]. Pediatr Surg Int,2012,28(7):737-740
- Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, et al. Diffuse lipomatosis of the chest wall: report of a neonatal case[J]. Ann Thorac Surg,2015,99(1):326-328
- Cappellessio R, d'Amore ES, Dall'Igna P, et al. Immunohistochemical expression of p16 in lipoblastomas[J]. Hum Pathol, 2016,47(1):64-69
(收稿日期:2016-03-25)
(修回日期:2016-04-11)