·论　　著·

显微镜下脊索瘤病理分型表现及相关上皮性、间叶性标记物表达研究

杨秀燕　唐咏梅　郑国强　刘海芳

[摘要]　目的　探讨显微镜下脊索瘤病理分型表现及相关上皮性、间叶性标记物表达情况。**方法**　选择60例脊索瘤患者进行回顾性总结，镜下观察手术切除的组织样本病理分型特征，并利用免疫组化染色法对其相关上皮性、间叶性标记物做免疫学标记，统计其阳性表达率。**结果**　肿瘤多呈膨胀性圆形或球状生长，病理特征明显，镜下主要以空泡样或液滴状细胞为主，且以分叶状排列。60例脊索瘤免疫组化染色阳性表达结果：上皮膜抗原（EMA）、癌胚抗原（CEA）、细胞角蛋白（CK）阳性率分别为93.33%、1.67%、100%。S-100蛋白（S-100）、波形蛋白（VIM）阳性率分别为90.00%、100%。**结论**　脊索瘤多发于脊柱两端的迷行脊索部位，临床病理特征明显，但与黏液性癌、软骨肉瘤等其他肿瘤疾病形态相似，临床诊断应结合免疫组化CK、S-100、VIM等标记检查，辅助提高脊索瘤确诊率，避免误诊。

[关键词]　脊索瘤；　病理分型；　病理形态特征；　免疫组化；　表达；　诊断

Research about pathological classification of chordoma under microscope and expressions of related epithelial and mesenchymal markers YANG Xiuyan, TANG Yongmei, ZHENG Guoqiang, et al.Department of Pathology, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, China.

[Abstract]　Objective　To research the microscopic pathological classification of chordoma under microscope and expressions of related epithelial and mesenchymal markers.**Methods**　Totally 60 cases with chordoma were retrospectively summarized.Pathological typing characteristics of resected tissue samples were observed under microscope, immunohistochemical staining was used to label the related epithelial and mesenchymal markers, and the positive expression was counted.**Results**　The tumors showed expansive circular or spherical growth with the obvious pathological features, mainly performed the vacuolar or droplet shaped cells, and lobulated arrangement.The immunohistochemistry results showed that the positive rates of epithelial membrane antigen (EMA), Carcino embryonic antigen (CEA) and cytokeratin (CK) were 93.33%, 1.67% and 100%, respectively. S-100 protein (S-100) and vimentin (VIM) were 90.00% and 100%.**Conclusion**　Chordoma mainly occur in the labyrinthine chorda at both ends of the spine with obvious clinicopathological features. But its morphology is similar to the mucinous carcinoma and chondrosarcoma.The clinical diagnosis combined with immunohistochemistry of CK, S-100, and VIM mark can help to the diagnosis of chordoma.

[Key words]　chordoma;　pathological type;　pathological features;　immunohistochemistry;　expression;　diagnosis

脊索瘤是发生于迷走的脊索组织内的低度原发性恶性骨肿瘤，其形态与软骨肉瘤、脂肪肉瘤以及部分黏液性癌具有较高的相似性，极易被误诊或漏诊[1]。本次研究回顾性分析60例脊索瘤患者，旨在探讨显微镜下脊索瘤病理分型表现及相关上皮性、间叶性标记物表达情况，为临床脊索瘤的诊断鉴别提供参考依据。现报道如下。

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.09.009

作者单位：322000　浙江义乌，义乌市中心医院病理科

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择2009年1月到2016年12月义乌市中心医院60例脊索瘤患者资料进行回顾性总结，其中男性36例、女性24例；年龄20～82岁，平均年龄（54.75±7.64）岁；病变部位：位于颅底23例、位于骶尾部33例、位于颈椎管内4例；肿瘤直径2～20 cm范围内，平均（8.54±2.53）cm。

1.2　方法　将手术切除的组织样本用浓度10%的福尔马林固定液进行处理，取材后进行常规石蜡包埋，制厚4 μm切片，贴附于经多聚赖氨酸处理过的载玻片上，再置于37 ℃下烘烤4 h备用。利用抗生蛋白链菌素-过氧化物酶（streptavidin-peroxidase，SP）法对其相关上皮性、间叶性标记物做免疫学标记，具体操作：用二甲苯溶液对石蜡切片进行脱蜡处理，再用梯度酒精做逐级水化处理，然后置于微波中低温烘烤1 min，将组织内存在的内源性过氧化物消除，再放至100 ℃ PH8.0 浓度1 mmol/L的EDTA修复液中浸泡15 min，冷却后用磷酸盐缓冲液冲洗3次，再加入封闭血清于室温环境下孵育10 min，将血清清除后再加入工作浓度的一抗，置于4 ℃冰箱中。次日取出用磷酸盐缓冲液冲洗，加入生物素标记的二抗溶液，置于37 ℃环境中孵育20 min。再用磷酸盐缓冲液冲洗，再滴加经辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素，置于37 ℃环境中孵育20 min。最后DAB显色，并置显微镜下观察。同时用已知阳性标本作阳性对照，磷酸盐缓冲液代替一抗溶液作阴性对照。

1.3　结果评定标准　参照临床常规半定量分级原则，上皮膜抗原（epithelial membrane antigen，EMA）阳性表达于细胞膜或细胞质，癌胚抗原（carcino embryonic antigen，CEA）、细胞角蛋白（cytokeratin，CK）以及波形蛋白（vimentin，VIM）阳性表达于细胞质，S-100蛋白阳性表达于细胞质或细胞核，镜下观察显示棕黄色即为阳性表达[6]。按照Beesley免疫分级原则，以阳性细胞表达百分率及着色强度判断其分级情况，未见阳性表达细胞或呈浅黄色即为阴性（-）；阳性表达百分率不足25%，可见棕黄色颗粒时即为（+）；阳性表达率在25%～50%，且见明显棕黄色颗粒时即为（++）；阳性表达率在50%以上，见有明显深棕色颗粒，即为（+++）；阳性表达率=阳性例数/各组例数×100%[2]。

2　结果

2.1　相关上皮性、间叶性标记物表达结果见封三图2

由封三图2可见，肿瘤组织呈分叶状生长，并由纤维血管分隔呈小叶状，小叶内可见黏液性基质，基质内可见多边形或立方状细胞，胞质内可见大小不一的空泡。肿瘤组织对上皮性标记物和间叶性标记物均可有表达。EMA阳性表达于细胞膜或细胞质，CEA、CK以及VIM阳性表达于细胞质，S-100蛋白阳性表达于细胞质或细胞核。

2.2　临床特点与组织特征　肿瘤多为圆形或球状，呈膨胀性生长，边界清晰但无完整包膜，常侵及软组织，切面呈灰白色或浅蓝色黏液样或透明胶冻状，质软易碎，常存在囊性病变或不规则钙化、坏死出血等情况。镜下观察肿瘤组织形态特点主要有2种：①经典型：镜下观察见明显分叶状，小叶间薄厚不一，且薄壁血管存在明显的纤维性间隔，小叶内可见黏液性基质，基质内可见多边形或立方状细胞，胞质内可见大小不一的空泡，大可将胞核挤至细胞的一侧，占据整个胞质，形似印戒细胞，呈条索状、片块状或小团状排列，漂浮于黏液性基质中，被称为空泡化细胞或液滴状细胞；还可见星芒状细胞，即星状或梭形胞质嗜酸性细胞，与纤维母细胞类似，胞质内无空泡。镜下可见部分肿瘤细胞核内含空泡状或包涵体样结构，多见于多核或双核肿瘤细胞中。②软骨样型：部分病例镜下可见高度分化的肿瘤有向软骨方向分化趋势，有较为丰富的钙化区或软骨样区域。60例脊索瘤患者镜下观察经典型有37例、软骨样型有23例。

2.3　相关上皮性、间叶性标记物表达见表1

表1　60例脊索瘤免疫组化染色阳性表达情况

指标	阳性/例			阴性/例	阳性率/例（%）
	+	++	+++		
上皮性标记物					
EMA	7	17	32	4	56（93.33）
CEA	2	2	0	56	4（1.67）
CK	3	24	33	0	60（100）
间叶性标记物					
S-100蛋白	16	13	25	6	54（90.00）
VIM	12	29	19	0	60（100）

由表1可见，肿瘤组织对上皮性标记物和间叶性标记物均有表达，60例脊索瘤患者上皮性标记物EMA、CEA、CK阳性率为分别为93.33%、1.67%、100%，间叶性标记物S-100蛋白与VIM阳性率为分别为90.00%、100%。

3　讨论

脊索瘤是临床多发于中青年人群的恶性骨肿瘤，多于脊柱两端迷行的脊索遗迹发病，生长缓慢，且具潜在的转移性与较强的局部侵袭性，临床统计，发病患者以男性居多，近半数以上患者病变部位于骶尾部，其次位于颅内，少部分病灶位于脊柱等其它位置，临床常规手术并不能完全切除病灶，极易复发或转移[3,4]。

脊索瘤主要以膨胀性方式生长发育，临床影像

学检查脊索瘤主要以圆形肿块方式出现，但在显微镜下观察，其有较为显著特点，即镜下表现为分叶状结构，并可见黏液性基质与空泡样结构，造成镜下脊索瘤的形态与黏液性癌、脂肪肉瘤以及软骨肉瘤、某些转移性癌有较高的相似性，使临床病理检查结果常出现误诊，特别是小组织样本活检时更易发生误诊[5]。所以临床诊断时需要与上述相关肿瘤进行区分鉴别：①黏液性癌本身有丰富的黏液性基质，镜下可观察到与纤维母细胞相似的梭形星芒状细胞，偶见透明样区域，无空泡样细胞与分叶状结构，SP染色EMA与CK均为阴性；②软骨肉瘤镜下可观察到无纤维间隔的分叶状结构，且无空泡样细胞，SP染色EMA与CK均为阴性，S-100与VIM阳性[6]；③脂肪肉瘤中的脂肪母细胞与脊索瘤中单泡状的印戒样细胞具有较高的相似性，临床诊断需与其进行区分，且脂肪肉瘤经SP染色EMA与CK均为阴性，S-100与脂肪染色均为阳性[7]；④转移性印戒细胞癌与转移性肾癌中的癌细胞形态与脊索瘤的单泡状印戒样细胞极为相似，但转移性癌的癌细胞多会形成无空泡样的真腺腔形态，且SP染色CEA为阳性表达，VIM不表达。

针对脊索瘤免疫组化染色结果的报道临床已屡见不鲜，且结果不尽相同，但均充分说明脊索瘤的间叶与上皮性发展特性。张彤等[8]在55例骶骨脊索瘤患者临床病理与免疫表型研究中免疫组化染色阳性表达结果为CK为96.4%、S-100为94.5%、VIM为100%；Miettinen等[9]报道脊索瘤中CK、S-100、VIM阳性率为90%、92%、100%。本次研究60例脊索瘤患者免疫组化染色阳性表达结果为CK、S-100、VIM阳性率为100%、90.00%、100%，EMA、CEA为93.33%、1.67%，与张彤等[8]、Miettinen等[9]研究中的结论基本相吻合，可见脊索瘤的上皮性标记物CK与间叶性标记物S-100、VIM在脊索瘤中均处于高表达水平，但其S-100、EMA、CEA阳性表达率未达100%，提示脊索瘤多存在明显的间叶性与上皮性发展特性，但仍有少数部分病例癌细胞未向上皮方向、间叶方向分化发展。所以临床诊断时结合免疫组化CK、S-100、VIM检查，对诊断、鉴别脊索瘤具有重要的辅助作用，可辅助提高脊索瘤阳性确诊率，但并不是所有的脊索瘤患者均高表达上述免疫组化标记物，复发性脊索瘤患者的病理特点及免疫表型特征均需要进一步研究[10]。临床针对脊索瘤的诊断在常规免疫组化鉴别基础上应该结合临床独特的病理特点及发病部位，提高临床的确诊率。本次研究的不足之处在于上皮性标记物CK、EMA、CEA与间叶性标记物S-100、VIM的表达与预后无明显关联，难以满足临床对预后的评估。而脊索瘤生物学行为呈低-中度恶性，具有局部侵袭力，难以彻底根除，局部复发率高。因此，探索有效的预后评估因子是临床治疗发展的趋势[11]。

综上所述，脊索瘤多发于脊柱两端的迷行脊索部位发病，临床病理特征明显，但与黏液性癌、软骨肉瘤等其他肿瘤疾病形态相似，临床诊断结合免疫组化CK、S-100、VIM等标记检查，可以辅助提高脊索瘤确诊率，避免误诊。

参考文献

1 李扬，宋国新，潘敏鸿，等.脊索样脑膜瘤6例临床病理特征分析[J].江苏医药，2015，41(1)：101-102.

2 王帅，张亚卓.脊索瘤相关分子标志物的研究进展[J].中华神经外科杂志，2016，32(4)：419-421.

3 王海艳，吴永芳，许春伟，等.脊索瘤2例临床病理特征并文献复习[J].临床与病理杂志，2015，35(6)：995-999.

4 Sartoretti-Schefer S, Oberle J, Binkert C, et al. Lumbar vertebral chordoma: Diffusion-weighted imaging findings are helpful to narrow the differential diagnosis. A case report[J].Clinical Imaging, 2013, 37(1): 176-179.

5 陈勇，周军，吴晋蓉，等.颅内脊索样脑膜瘤15例临床病理分析[J].诊断病理学杂志，2014，21(7)：410-413，417.

6 曾莉，刘衡，李亚英，等.DWI对颅底脊索瘤与软骨肉瘤鉴别诊断的应用价值[J].实用放射学杂志，2017，33(6)：528-531，542.

7 许霖，周毅，杜希娜，等.颈椎脊索瘤的影像学表现[J].实用放射学杂志，2015，31(5)：816-819，862.

8 张彤，陈云新，沈丹华，等.骶骨脊索瘤55例临床病理和免疫表型分析[J].临床与实验病理学杂志，2013，29(5)：532-535.

9 Miettinen M, Wang ZF, Lasota J, et al. Nuclear brachyury expression is consistent in chordoma, common in germ cell tumors and small cell carcinomas, and rare in other carcinomas and sarcomas an immunohistochemical study of 5229 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(10): 1305-1312.

10 蒋叶，陈健宁，颜荣华，等.胸椎良性脊索细胞瘤临床病理及文献复习[J].中山大学学报(医学科学版)，2016，37(5)：796-800.

11 冯佳燕，陈莲，马阳阳，等.INI1缺失的低分化脊索瘤临床病理学观察[J].中华病理学杂志，2017，46(10)：695-698.

(收稿日期 2019-04-24)

(本文编辑 蔡华波)