

92例孤立性纤维性肿瘤的临床病理及免疫组化特征分析

石海燕, 张鑫, 吕晋, 扬秀媚, 颜菲 (广东省佛山市第一人民医院病理科, 广东佛山 528000)

摘要: **目的** 总结孤立性纤维性肿瘤(SFT)的临床病理及免疫组化特点。**方法** 回顾性分析92例SFT的临床病理资料, 并用免疫组化染色检测vimentin、STAT-6、CD34、CD99、BCL-2、S-100、CK表达。**结果** SFT好发生于肺(41.3%)、胸膜(16.3%), 良性、恶性分别占88.0%、12.0%, 主要表现为无规律排列的梭形细胞(67.4%)、血管外皮瘤样(32.6%)。Vimentin、STAT-6、CD34、CD99、BCL-2、S-100、CK阳性率分别为100.0%、98.9%、87.0%、85.9%、83.7%、13.0%、1.1%。**结论** SFT可发生在全身各部位, 免疫组化是其主要诊断方法。

关键词: 孤立性纤维性肿瘤; 免疫组织化学

中图分类号: R 738.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)05-0552-05

Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of 92 cases of solitary fibrous tumor

SHI Hai-yan, ZHANG Xin, LV Jin, YANG Xiu-mei, YAN Fei (Department of Pathology, Foshan People's Hospital, Foshan 528000, China)

Abstract: **Objective** To summarize the clinicopathological and immunohistochemical features of solitary fibrous tumor (SFT). **Methods** Clinicopathological data of 92 cases were retrospectively analyzed. Expression of vimentin, STAT-6, CD34, CD99, BCL-2, S-100 and CK was detected by immunohistochemistry. **Results** The predilection sites of SFT were lungs (41.3%) and pleura (16.3%). Benign and malignant SFT was 88.0% and 12.0%, respectively. SFT often presented with irregularly arranged spindle cells (67.4%), and hemangiopericytoma-like (32.6%). Positive rates of vimentin, STAT-6, CD34, CD99, BCL-2, S-100 and CK were 100.0%, 98.9%, 87.0%, 83.7%, 13.0%, and 1.1%, respectively. **Conclusion** SFT occurs in any regions of human body and its diagnosis is mainly dependent upon immunohistochemistry.

Key words: solitary fibrous tumor; immunohistochemistry

孤立性纤维性肿瘤(Solitary fibrous tumour, SFT)最初被描述为定位在胸膜的间叶源性肿瘤, 但此后在多个解剖部位都有报道。SFT的发病机制尚不明确, 目前发现其发病与NAB2-STAT-6融合基因有关。由于其少见性, 所以对于胸膜外SFT的诊断更具有挑战性, 就需要特定的临床、组织学、免疫组织化学甚至分子学的综合分析。正确诊断胸膜外SFT是非常重要的, 因为胸膜外SFT通常比胸膜SFT更具侵袭性, 特别是发生在纵隔、腹膜后、骨盆和脑膜SFT^[1]。临床上SFT常被认为良性, 但预后不可预测, 仅与形态学特征有部分的相关性。本研究收集并整理广东省佛山市第一人民医院病理科92例SFT, 观察其临床特点、免疫表型和形态学特征, 并复习相关文献, 以提高对SFT的病理认识, 尤其是胸膜外SFT。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集广东省佛山市第一人民医院病理科2006年6月—2016年4月手术标本及会诊病例中诊断为SFT的病例92例, 其中男48例, 女44例, 患者年龄22~76岁, 平均50.8岁。临床上分别以占位及引起的压迫症状就诊。复习原切片和临床病理资料, 按2016年WHO软组织分类标准, 选取确诊为SFT的石蜡包埋组织, 每块以3 μm厚重新切片, 分别行HE和免疫组化染色检测。

1.2 免疫组化

采用Envision二步法检测Vimentin、STAT-6、CD34、CD99、BCL-2、S-100、SMA、Desmin、Ki-67蛋白表达。上述抗体购于DOKO公司, 胞质或胞核呈棕色的细胞为阳性染色。

2 结果

收稿日期: 2018-05-03; 修订日期: 2018-07-04

作者简介: 石海燕(1973-), 女, 硕士, 副主任医师。

2.1 临床病理特征

本病多发生于肺内(占41.3%),其次为胸膜(占16.3%)。临床上,发生在肺、纵隔和胸膜患者多表现为咳嗽、咳痰或胸闷,体检时胸片示占位性病变;发生在腹腔或后腹膜患者因肿瘤生长缓慢,可出现渐进性腹胀或梗阻症状,其中1例后腹膜肿瘤患

者出现低血糖症状。大体上肿块呈类圆形,包膜完整,界限清晰,部分肿块被覆纤维性假包膜。肿瘤直径1~24 cm,切面淡粉、灰白,质韧富弹性,可伴有黏液样变性。恶性肿块切面细腻,坏死出血或囊性变。随访70例中5例复发或转移,5例均为当时诊断为恶性SFT,至今还未发现死亡病例。

表1 92例SFT临床病理特征

发生部位	n	平均年龄/岁	性别		肿瘤体积范围/cm×cm×cm	肿瘤直径>5 cm 的例数	细胞核分裂≥4个/ 10HP的例数
			男	女			
肺	38	54.6	20	18	最小2.6×2.5×1.8 最大27.0×24.0×15.0	22	4
胸膜	15	44.0	6	9	最小2.5×2.0×1.0 最大18.0×17.0×7.0	6	1
纵隔	7	60.0	5	2	最小3.5×2.5×1.0 最大15.0×12.0×3.5	5	3
四肢、躯干皮下软组织	8	48.3	3	5	最小2.0×1.5×1.2 最大5.5×4.2×3.5	1	0
脑	2	55.0	1	1	最小8.0×5.0×3.0 最大22.0×17.0×12.5	2	0
腹腔	3	61.7	2	1	最小10.0×7.0×4.6 最大13.5×12.0×11.0	3	1
腹股沟	3	34.7	3	0	最小2.0×1.8×1.0 最大6.0×5.0×1.0	2	1
鼻腔	2	44.5	1	1	最小1.7×1.0×1.5 最大2.2×1.6×1.1		0
舌	2	38.5	0	2	最小1.0×1.0×1.0 最大2.0×2.0×1.0	0	
后腹膜	2	54.0	1	1	最小8.5×6.0×4.0 最大11.0×9.5×7.0	2	0
眼眶	1	42.0	1	0	7.5×5.0×4.0	1	1
食道	1	40.0	1	0	2.5×1.5×0.9	0	
甲状腺	1	39.0	0	1	6.0×4.3×4.0	1	0
乳腺	1	22.0	0	1	5.5×3.5×2.0	1	
心脏	1	62.0	0	1	8.0×6.0×2.0	1	0
肾脏	1	49.0	0	1	3.2×2.5×1.2	0	0
前列腺	1	57.0	1	0	4.0×4.0×1.0	0	0
膀胱	1	29.0	1	0	8.0×7.5×6.0	1	0
阴囊	1	67.0	1	0	10.0×9.0×4.0	1	0
肠系膜	1	48.0	1	0	5.5×3.5×3.5	1	0
合计	92		48	44		50	11

2.2 镜检

SFT组织形态多样,典型者见梭形细胞无规律排列(图1);间质纤维组织增生伴胶原化,血管丰

富,血管壁胶原变性较为常见(图2);部分病例间质黏液变性或呈胶冻状;部分瘤细胞呈上皮样改变。其他排列方式还有席纹状、鱼骨样等多种形态结

构。复检切片中30例肿瘤呈血管外皮瘤样改变(图3),其中3例为恶性。恶性肿瘤共11例,恶性肿瘤细胞均为弥漫增生,丰富密集,并可见细胞异型及病理性核分裂 ≥ 4 个/10HP(图4)。

2.3 免疫表型

Vimentin蛋白阳性表达主要定位于细胞浆, STAT-6蛋白阳性表达定位于细胞核(图5), CD34定位于细胞膜(图6); BCL-2、CD99定位于细胞膜/浆。Vimentin在92例病例中弥漫表达,阳性表达率100.0%

(92/92); STAT-6 阳性率为98.9%(91/92); CD34在12例中不表达,2例呈灶状表达,阳性表达率为87.0%(80/92); BCL-2在15例中不表达,5例呈灶状表达或弱表达,阳性表达率为83.7%(77/92); CD99在13例中不表达,4例部分表达,阳性表达率85.9%(79/92); Ki-67的表达在良性中均 $<10\%$,而在恶性中均 $>10\%$ 以上; CK和S-100阴性率分别为98.9%(91/92)、87.0%(80/92)。

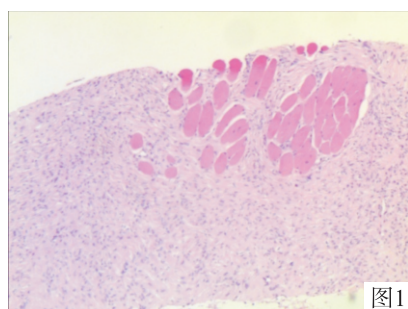


图1

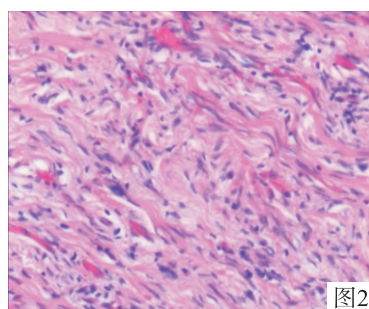


图2

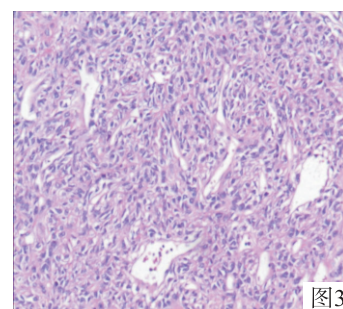


图3

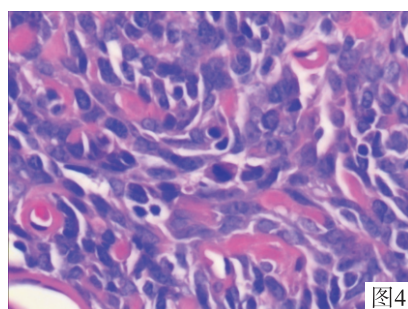


图4

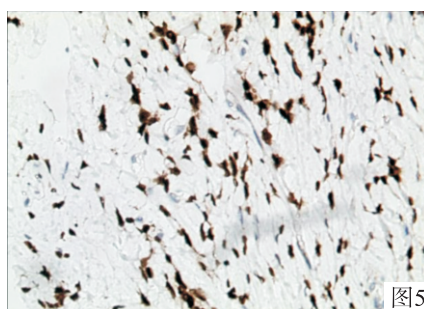


图5

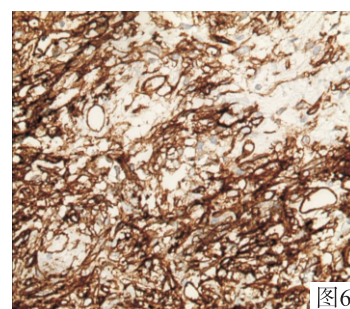


图6

图1 梭型肿瘤细胞无规律排列,伴横纹肌浸润;图2 间质纤维组织增生伴胶原化;

图3 肿瘤呈血管外皮瘤样改变;图4 肿瘤细胞丰富密集,并可见细胞异型;瘤内血管丰富,可见血管壁胶原变性;

图5 SFT中STAT-6蛋白免疫组化染色;图6 SFT中CD34蛋白免疫组化染色阳性呈弥漫核阳性

3 讨论

SFT可发生在任何年龄,多见于20~70岁的成年人,平均年龄为50岁,无明显性别差异;本研究患者年龄特点与文献一致。本研究在病历回顾中发现SFT可发生在全身各部位。其临床表现与发病部位有关,发生在肺、胸膜和纵隔的SFT因肿瘤体积较大,患者常以占位压迫症状为主;中枢神经系统以头痛、头晕为主要表现;其他部位均以不同程度的疼痛或功能障碍为主。文献报道,部分SFT患者可伴有低血糖、杵状指及胸腔内渗出,低血糖症状属于副肿瘤综合征,主要由一种胰岛素样的生长因子产物所引起^[2],本组只有1例出现低血糖症状,肿瘤切除后,血糖恢复正常。本组资料还发现在恶性SFT中有轻度的男性优势(男:女=8:3),Ki-67的指数均 $>10\%$ 以上,而且随着年龄的增长恶性的发病率也

越高, SFT来源于CD34阳性的树突状间质干细胞,此细胞可以向纤维母细胞和肌纤维母细胞分化,因此形成的肿瘤细胞形态多样。对于SFT的诊断具有挑战性,需要一套完整的方法来实现(包括组织学、免疫组织化学和分子生物学)。我们主要从组织学、免疫组化两个方面来谈如何诊断SFT及胸膜外SFT。

组织学上根据肿瘤细胞的形态和所含肿瘤的成分不同分为四大类:(1)经典型。由交替性分布的细胞丰富区和细胞稀疏区组成,细胞丰富区内,瘤细胞呈短梭形或卵圆形,胞质少或不清,核染色质均匀,细胞稀疏区内,瘤细胞呈纤细的梭形。两区内的细胞均无明显异型性,核分裂象也不多见。瘤细胞多呈无结构性或无模式性生长;另一形态学特征表现为瘤细胞间含有粗细不等、形状不一的胶原纤维;(2)巨细胞型。此型中常可见一些扩张的假血管样或血窦样腔隙,于腔隙内或其周围可见散在的核

深染多核巨细胞;(3)脂肪瘤样型。是一种富含脂肪组织的SFT,也称为成脂性SFT;(4)非典型性和恶性。除含有典型SFT区域外,还含有不典型的区域,表现为细胞密度增加,核异型性明显,核分裂象易见,常 $>4/10\text{HP}$,并能见到出血/坏死,而恶性SFT的体积相对较大,直径常 $>10\text{ cm}$ 。

免疫组织化学是诊断SFT的最主要方法,尤其在诊断胸膜外SFT中发挥重要作用。SFT免疫组化常规标记有:Vimentin、STAT-6、CD34、CD99及BCL-2。本研究中Vimentin、STAT-6、CD34、BCL-2、CD99阳性率分别为100.0%(92/92)、98.9%(91/92)、87.0%(80/92)、83.7%(77/92)、85.9%(79/92)。然而,一些研究表明有些标记物的特异性较差。CD34在约5%~10%的常规SFT和绝大多数的恶性中表达缺失^[3]。Mosquera等^[4]研究显示,CD34的阳性表达率与肿瘤的分化有关,在形态学良性的区域CD34表达率较高;而在明显间变区域,CD34的阳性表达率往往下降或缺失,本组研究中CD34在12例中不表达,2例呈灶状表达,其中在恶性SFT中9例不表达;另一方面,几个梭形细胞肿瘤也有相同的表达。就CD34而言,这标志着对SFT鉴别诊断意义不大^[5]。BCL-2是一种凋亡抑制蛋白,在正常人中仅在干细胞、激素反应细胞中表达^[6],BCL-2是SFT最敏感的标志物之一,在SFT中通常强表达,尽管它缺乏高的特异性,但对鉴别诊断很有用^[7-8]。本研究中BCL-2在15例中不表达,5例呈灶状或弱表达。CD99是一种细胞表面唾液酸蛋白主要作用是细胞黏附和信号转导,其阳性表达是尤文氏肉瘤和原始神经外胚层肿瘤的诊断指标,CD99对于SFT的敏感度不如CD34和BCL-2,同样非特异性^[5]。在本研究中13例SFT肿瘤细胞不表达CD99,其中4例为恶性,提示CD99在恶性SFT肿瘤中表达降低或阴性表达,这与细胞在不同分化阶段抗原性相应改变有关。STAT-6成为SFT诊断特异性最好、敏感性最高的新的免疫组化标记物,本研究中STAT-6的阳性率为98.9%,仅在1例中不表达。最近对SFT全球基因表达的研究显示了GRIA2基因的高表达,并导致了GRIA2蛋白质的异常表达^[9],蛋白是一种谷氨酸受体,通常在中枢神经系统之外未被检测到,但在一些肿瘤中表达,如SFT和皮肤纤维肉瘤^[10],在86%的恶性和100%的普通SFT中表达^[11],所以GRIA2也可以作为SFT的一个比较敏感而特异的指标而推广。

在SFT诊断中最重要、最有价值的阳性标志物为STAT-6、CD34、CD99和BCL-2。对SFT做出明确

的诊断要依靠组织形态、免疫组化及必要时行分子生物学的检测相结合。

SFT肿瘤细胞组织形态多样,发生部位不同,易被误诊为好发于此部位的间叶组织肿瘤,需要从临床特征、组织学形态和免疫组化分析,尤其是免疫组化的表达,并与以下肿瘤鉴别:(1)恶性间皮瘤,多发生于胸膜和腹膜,好发于60岁以上的男性,肉瘤样的间皮瘤由条束状或杂乱状纤维母细胞样梭形细胞组成,细胞异型性明显,核分裂像易见,免疫组化CK5/6、Calretinin、WT1通常阳性,而STAT-6和CD34阴性。(2)单相性滑膜肉瘤,主要发生于15~35岁年轻人,男性多见。病变直径3~10 cm,界限清楚(生长缓慢时)或为浸润性。肿瘤细胞90%表达细胞角蛋白(CK);30%可检测到S-100蛋白的表达(胞核和胞质);62%CD99阳性,染色位于上皮细胞胞质和梭形细胞胞膜;所有滑膜肉瘤均弥漫性表达BCL-2蛋白,尤其是梭形细胞。但STAT-6及CD34一般阴性。(3)恶性外周神经鞘膜瘤,肿瘤多呈灰白色,质细腻或呈鱼肉样,有时可见出血及坏死。镜检瘤细胞呈长梭形,瘤细胞排列成长的弯曲束状或交织束状,还常见致密细胞束状区和细胞稀少之粘液变区穿插排列或灶性区域也可见核排列成栅栏状或呈血管外皮瘤样。免疫组化瘤细胞表达S-100蛋白及NSE阳性,CD34、STAT-6、CD99及BCL-2阴性;(4)硬化性/梭形细胞横纹肌肉瘤(SRMS),该肿瘤可发生于成人及儿童,男性好发,累及四肢或头颈深部软组织。镜下见圆形、多形性、梭形瘤细胞在广泛玻璃样变的间质中生长。瘤细胞呈梁索状、实性小巢状或微腺泡样排列;(5)巨细胞纤维母细胞瘤,是隆凸性皮肤纤维肉瘤的一个组织学亚型,85%在10岁以下,表现为在真皮及皮下缓慢生长的单个结节,多见于背部、大腿、腹股沟等处,一般2~6 cm黄色或灰白色肿块,境界不清,镜检:粘液变或纤维化的背景,梭形细胞疏密不一,散在核深染的巨细胞或多核巨细胞,巨细胞衬覆于血管壁为其特征性图像。免疫组化:Vimentin(+),CD34(+),F8(-),遗传学:与隆凸性皮肤纤维肉瘤显示相同的t(17;22)(q22;q13)。

关于具有恶性潜能及恶性SFT的诊断尚无统一规范,临床广泛采用以下标准^[12-13]:(1)细胞丰富、密集;(2)细胞至少有局灶中-重度异型性;(3)有出血坏死;(4)核分裂大于等于4个/HPF;(5)肿瘤边缘浸润性生长。其中前4项为诊断恶性SFT的必要条件。根据此标准本组病例中共有11例恶性SFT,其

临床病理特征见表2,发生部位分别为肺内3例,胸膜1例,纵隔1例,后腹膜及腹腔各2例,腹股沟、眼眶各1例,其肿瘤细胞核分裂均大于4个/10HPF,直径均大于5 cm以上, Ki-67均>10%,并向周围组织浸润。本研究中提示SFT位于眼眶及后腹膜均为恶性100.0%;其次腹腔66.7%;腹股沟恶性率33.3%,纵膈的恶性率14.3%,胸膜6.7%,肺7.9%。胸膜外总恶性率18.8%,系胸膜内总恶性率8.3%,以上看出胸膜外的SFT,恶性率远远高于胸膜内的,所以正确认识和诊断胸膜外的SFT非常重要。

多数SFT被认为为良性经过,但其预后基本不可预测,仅与形态学特征有部分相关性,少数可复发,约10%病例出现复发和转移^[6],而10%~15%的SFT被认为具有明显侵袭性,局部复发或远处转移率高^[14]。SFT的治疗目前采用手术完整切除为主,一半以上的SFT可以治愈,肿瘤能否彻底切除、切缘是否干净,是影响良恶性SFT预后的最关键因素,因此,对于不能完全切除或具有高增殖指数的肿瘤,术后尚应进行预防性放疗。此外,肿瘤多发、边缘浸润性生长及肉瘤样结构往往提示预后差,部分病例可复发或转移,临床应对所有的SFT患者进行密切长期随访。

参考文献:

- [1] Ronchi A, Cozzolino I, Zito Marino F, et al. Extrapleural solitary fibrous tumor: A distinct entity from pleural solitary fibrous tumor. An update on clinical, molecular and diagnostic feature[J]. Ann diagnostic pathology, 2018, 34: 142-150.
- [2] Dotan Z A, Mor Y, Olchovsky D, et al. Solitary fibrous tumor presenting as perirenal mass associated With hypoglycemia [J]. J Urol, 1999, 162(6): 2087-2088.
- [3] Schulz B, Altendorf-Hofmann A, Kirchner T, et al. Loss of CD34 and high IGF2 are associated with malignant transformation in solitary fibrous tumours[J]. Pathol Res Pract, 2014, 210(2): 92-97.
- [4] Mosquera J M, Flecher C D. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous tumors: a study of cases with a discrete anaplastic component: is this dedifferentiated SFT [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(9): 1314-1321.
- [5] Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumors-review with emphasis on 10 markers [J]. Histopathology, 2014, 64(1): 101-118.
- [6] Torres-Olivera F J, Vargas M T, Torres- Gomez F J, et al. Cytogenetic, fluorescence in situ hybridization, and immunohistochemistry studies in a malignant pleural solitary fibrous tumor [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2009, 189(2): 122-126.
- [7] Suster S, Fisher C, Moran C A. Expression of BCL-2 oncoprotein in benign and malignant spindle cell tumors of soft tissue, skin, serosal surfaces, and gastrointestinal tract [J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22(7): 863-872.
- [8] Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT-6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT-6 protein[J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(5): 651-658.
- [9] Mohajeri A, Tayebwa J, Collin A, et al. Comprehensive genetic analysis identifies a pathognomonic NAB2/STAT-6 fusion gene, nonrandom secondary genomic imbalances, and a characteristic gene expression profile in solitary fibrous tumor[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2013, 52(10): 873-886.
- [10] Vivero M, Doyle L A, Fletcher C D, et al. GRIA2 is a novel diagnostic marker for solitary fibrous tumor identified through gene expression profiling[J]. Histopathology, 2014, 65(1): 71-80.
- [11] Demicco E G, Harms P W, Patel R M, et al. Extensive survey of STAT-6 expression in a large series of mesenchymal tumors[J]. Am J Clin Pathol 2015, 143(5): 672-682.
- [12] Weiss S W, Goldblum J R. Soft tissue tumors [M]. St Louis: Mosby Elsevier Press, 2008: 412, 949, 1129-1131.
- [13] 林建韶, 张建民, 惠京. 血管外皮瘤与孤立性纤维性肿瘤 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22(2): 132-136.
- [14] Mussak E N, Tu J J, Voigt E P. Malignant solitary fibrous tumor of the hypopharynx with dysphagia[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133(5): 805-807.