

腹膜后孤立性纤维性肿瘤 4 例临床病理分析

金冬梅, 夏琛

作者单位: 武汉市第三医院病理科, 湖北 武汉 430060

摘要: **目的** 探讨腹膜后孤立性纤维性肿瘤(Solitary Fibrous Tumor, SFT)的临床病理特征、免疫表型、诊断与鉴别诊断要点、治疗及预后。**方法** 收集2015年1月至2018年12月就诊于武汉市第三医院的4例腹膜后孤立性纤维性肿瘤进行组织病理学观察及免疫组织化学检测,总结其临床及影像学表现、组织学形态、免疫表型特征和临床预后。免疫组织化学采用EnVision法检测内皮细胞标记物(CD34)、B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)、CD99分子重组蛋白(CD99)、信号转导和转译活化因子6(STAT6)及其他相关标志物。并结合相关文献进行讨论分析。**结果** 4例腹膜后孤立性纤维性肿瘤均是因“无症状腹膜后肿物”就诊,病理特征为肿瘤由梭形、短梭形细胞构成,排列无序并与胶原纤维混杂,肿瘤中血管丰富,部分形成血管外皮瘤样区域,免疫组化STAT6(+)、CD34(+)、Bcl-2(+)、CD99(+)、人S100蛋白(S-100)(-)、酪氨酸激酶生长因子受体蛋白(CD117)(-)、Discovered on GIST-1(Dog-1)(-)、细胞角蛋白(CK)(-)、结蛋白(Desmin)(-)、黑色素瘤抗体(HMB45)(-)、上皮膜抗原(EMA)(-)。1例失访,余均未复发。**结论** 腹膜后孤立性纤维性肿瘤为中间型肿瘤,临床上比较少见,难以通过影像学检查确诊,缺乏术前诊断依据,极易误诊、漏诊,须依据病理诊断,免疫组化进行诊断与鉴别诊断。该病临床上预后较好,完整切除后罕见复发,但需长期随访。**关键词:** 腹膜后肿瘤; 病理状态,体征和症状; S100蛋白质类; 抗原,CD34; 孤立性纤维性肿瘤; 诊断; 预后

Clinicopathological analysis of 4 cases of retroperitoneal solitary fibrous tumors

JIN Dongmei, XIA Chen

Author Affiliation: Department of Pathology, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: Objective To explore the clinicopathological characteristics, immunophenotype, main points of diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis of retroperitoneal solitary fibrous tumor (SFT). **Methods** Four cases of retroperitoneal solitary fibrous tumor who were admitted to Wuhan Third Hospital from January 2015 to December 2018 were collected for histopathological observation and immunohistochemistry. Summarize the clinical and imaging symptoms, histological morphology, immunophenotypic characteristics and clinical prognosis. For Immunohistochemistry, EnVision were used to detect CD34, Bcl-2, CD99, STAT6, and other related markers. And combined with relevant literature for discussion and analysis. **Results** Four cases of retroperitoneal solitary fibrous tumor were diagnosed as "asymptomatic retroperitoneal tumors". The pathological feature was that the tumors were composed of spindle cells and short spindle cells, and arranged disorderly and mixed with collagen fibers. The tumor are rich in blood vessels, and partly formed an hemangiopericytoma-like area. The immunohistochemical results: The cells express STAT6, CD34, Bcl-2 and CD99, and cannot express S-100, CD117, Dog-1, CK, Desmin, HMB45, EMA. One case was lost to follow-up and none of them relapsed. **Conclusions** The retroperitoneal solitary fibrous tumor is an intermediate tumor, which is relatively rare in clinical practice. It is difficult to diagnose by imaging examination, lack of preoperative diagnosis basis, and easily misdiagnosed or missed diagnosis. Diagnosis and differential diagnosis must be based on pathological diagnosis and immunohistochemistry. The clinical prognosis is good, and there is a rare recurrence after complete resection, but long-term follow-up is required.

Key words: Retroperitoneal neoplasms; Pathological conditions, signs and symptoms; S100 Proteins; Antigens, CD34; Solitary fibrous tumor; Diagnosis; Prognosis

孤立性纤维性肿瘤(SFT)是一种间叶细胞源性的梭形细胞肿瘤^[1],临床上较为少见。肿瘤细胞可向纤维母细胞、肌纤维母细胞、血管内皮细胞及血管外皮细胞分化^[2-4]。其生物学行为大多表现为良性或中间性,恶性少见^[5]。SFT可以发生于身体各部位,主要位于胸膜,胸膜外者多位于头颈部、上呼吸道、周围软

组织及腹腔等^[6]。原发于腹膜后的SFT比较少见,本研究对4例原发于腹膜后的SFT进行分析,仔细观察组织学形态、免疫表型和生物学行为,结合相关文献探讨其病理特征、诊断与鉴别诊断、治疗及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月至2018年12月武

汉市第三医院病理科诊断的4例腹膜后孤立性纤维性肿瘤。临床信息和影像学资料来自病理报告和病历资料。其中男性1例,女性3例,4例均发生在腹膜后,且无明显的特征性临床症状,仅CT提示腹膜后占位。年龄范围为40~65岁,平均年龄51.5岁。

1.2 方法 标本用10%中性福尔马林固定,常规取材,脱水,包埋,4 μm 厚切片,HE染色,光镜观察。并按2013版WHO骨和软组织肿瘤诊断标准^[7],复阅病理切片,重新检测各病例中STAT6的表达。采用免疫组化Envision二步法,所用抗体包括:信号转导和转录活化因子6(STAT6),内皮细胞标记物(CD34),CD99分子重组蛋白(CD99),B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2),酪氨酸激酶生长因子受体蛋白(CD117),人S100蛋白(S-100),Discovered on GIST-1 (Dog-1),波形蛋白(Vimentin),平滑肌肌动蛋白(SMA),黑色素瘤抗体(HMB45),上皮膜抗原(EMA),结蛋白(Desmin),细胞角蛋白(CK)和细胞增殖指数(Ki67)。试剂盒、DAB均购置于Dako公司。实验步骤按说明进行。实验均设置阴性、阳性对照。

2 结果

2.1 肉眼观察 4例肿瘤均界限较清楚,其中2例呈结节状,肿瘤最大直径范围6~14 cm,平均肿瘤最大直径10.5 cm。2例有完整包膜,1例部分有包膜,1例为碎组织。4例切面均为灰白或灰黄色,质地中等或质韧,1例灶性区域有黏液样变,未见出血、坏死。

2.2 光学显微镜检查 4例病理特征较为相似:低倍镜下肿瘤境界清楚,细胞密集区和稀疏区交替分布,血管较多,稀疏区和密集区改变,可见瘢痕样胶原纤维间质,血管壁发生玻璃样变性(图1A)。瘤组织主由梭形、卵圆形细胞构成,排列结构多样、无序,细胞间可见胶原纤维,部分玻璃样变。瘤细胞浆少,核呈长卵圆形,染色质均匀,核仁不明显,无明显异型性,核分裂象不多见,分别为1/10 HPF、0/10 HPF、2/10 HPF和2/10 HPF,可有局灶性或大范围黏液样变及坏死。1例瘤细胞排列成不规则状,可见大量扩张、增生的小血管,有的似分支状鹿角样血管,血管壁增厚可见玻璃样变性。其余3例肿瘤细胞结构以编织状、束状结构为主,部分区域呈血管外皮瘤样构象(图1B)。

2.3 免疫组化 4例S-100、CD117、Dog-1、CK、Desmin、HMB45、EMA均阴性,STAT6、CD34、Bcl-2、CD99均阳性,3例SMA阳性,1例SMA阴性;2例Vim阳性,2例Vim阴性(图2)。

2.4 病理诊断 4例均为腹膜后孤立性纤维性肿瘤,低度恶性潜能,请注意随访。

3 讨论

孤立性纤维性肿瘤是一种少见的软组织肿瘤,1931年,Klemperer、Coleman^[8]首次报道了一例发生在脏层胸膜的孤立性纤维性肿瘤。其后,随着人们对孤立性纤维性肿瘤认识的加深和免疫组化技术的不断开展,胸膜外SFT的报道逐渐增多。目前认为,SFT起源于表达CD34的树突状间质细胞。此种细胞弥漫分布在人体结缔组织中^[7,9]。

3.1 临床特征 SFT的发病年龄跨度较大,年龄范围20~70岁,女性稍多于男性,很少发生在小孩和青少年,差异无统计学意义^[7]。SFT几乎可发生于身体任何部位^[10-12],临床上多表现为生长缓慢的无痛性肿块,病人常无明显症状,随着肿瘤的增大可能出现相关压迫症状,尤其在鼻腔^[7]。本研究中4例病人,3例女性,1例男性,年龄范围40~65岁,为好发年龄,均无明显临床症状。影像学也无特异性表现,该病的确诊只能依赖于组织病理学检查。

3.2 病理学特征 SFT常边界清楚,部分有包膜,直径范围1~25 cm,平均直径6.5 cm,切面呈多结节状,灰白、质韧,黏液样变性和出血不常见^[7]。本研究中4例腹膜后SFT大体结构符合上述特征,1例出现黏液样变性。

SFT的典型特征是:(1)肿瘤细胞大小较一致,多为梭形或卵圆形,似纤维母细胞,细胞界限不清,胞质少,浅染,泡状核,染色质细腻,无明显核仁,无异型性,核分裂罕见,平均不超过3个/10 HPF。(2)细胞疏密不均,在本研究不同病例中,细胞疏松区和密集区构成比例不同。细胞疏松区胶原非常丰富,可形成瘢痕疙瘩样,玻璃样变性的胶原束。细胞密集区胶原少,呈网状穿插于细胞间。(3)组织结构多样,可呈束状、编织状、漩涡状或不规则状。(4)间质主为增生的薄壁分枝状、血窦状血管,部分血管周见有淋巴细胞浸润,并可形成典型的“血管外皮瘤样”区域,血管周围可见玻璃样变性。上述特征在本组病例中可观察到。(5)个别病例可见黏液变、小囊性变等^[13]。此外,恶性SFT一般细胞密集,具有中到重度异型性,核分裂像 $>4/10$ HPF,有坏死,或(和)边缘浸润性生长。如核分裂像在1~3个10 HPF提示为具有低度恶性潜能^[14]。

3.3 免疫表型 免疫组化对SFT的诊断具有重要意义。90%~95%的病例肿瘤细胞特征性表达CD34、CD99和Vim,20%~35%的病例不同程度的表达EMA和SMA,罕见表达S-100、CK和Desmin。其中CD34表达的阳性率还与肿瘤的分化程度有关^[4],在形态学良性区域CD34呈高表达。此外,有学者发现Bcl-2是SFT的比较特异的免疫标记物,它在原始间充质细

胞中表达^[15]。因此CD34、CD99、Bcl-2和Vim是SFT的主要免疫表型,四种指标联合应用,可以有效提高诊断的准确率。新近研究发现大多数SFT存在特异性的NAB2-STAT6融合基因过表达,而STAT6的表达对于诊断SFT具有很高的敏感性和特异性^[16-18]。本组4例STAT6、CD34、Bcl-2、CD99均阳性,2例Vim阳性,2例Vim阴性。与文献报道较为一致。

3.4 影像学特点 术前CT平扫:腹膜后占位性病变,瘤体内出现不规则低密度区,常有不同密度的软组织成分,肿瘤边缘为稍高的软组织密度影,这些表现与SFT的细胞成分、胶原纤维分布及发生玻璃样变、黏液样变等有关。

3.5 诊断与鉴别诊断 腹膜后SFT发病隐匿,多为体检发现,影像学检查常为腹膜后占位性病变,不易与好发于腹膜后的其他肿瘤相鉴别。SFT组织学形态亦无特殊表现,需结合免疫组化鉴别。(1)胃肠间质瘤:肿瘤细胞也可出现疏密交替现象,细胞排列呈束状,核仁明显,胞质丰富,嗜酸。免疫组化CD117、Dog-1在胃肠间质瘤常为阳性。(2)纤维肉瘤:好发于小儿,成人罕见,肿瘤细胞呈梭形,核深染,胞浆稀少。排列成鱼骨样结构,无细胞丰富区与稀疏区交替出现,核分裂像易见,浸润性生长。间质胶原少,vimentin阳性,而CD34、Bcl-2阴性。(3)单向纤维型滑膜肉瘤:由似纤维母细胞样的梭形细胞构成,细胞形态较一致,排列成束状、片状,无玻璃样变性的间质、可见血管外皮瘤样结构,常形成细胞间裂隙。CK或EMA局灶性阳性,CD34、Bcl-2阴性。并可进行基因检测确诊。(4)平滑肌肿瘤:瘤细胞呈长梭形,束状排列核,两端钝圆,泡状,胞质嗜酸。SMA、Desmin均阳性,CD34阴性。(5)去分化脂肪肉瘤:去分化区域可见多种组织成分,广泛取材可找到分化较好的脂肪肉瘤成分。(6)神经纤维瘤:瘤细胞更长,胞核两端稍尖,可见触觉小体及丛状结构,表达S-100等神经源性标记。(7)梭形细胞间皮瘤:细胞呈梭形,表达间皮性标记物如间皮细胞膜抗原(HBME-1)、钙视网膜蛋白(Calretinin)等。

3.6 治疗与预后 SFT的治疗以手术完整切除为主要治疗手段,如侵犯了周围脏器,应据情况一并切除^[18]。SFT的生物学行为与形态学改变不一致,大部分组织学表现为良性的SFT,不复发、不转移,本研究中4例,1例失访,其余3例分别随访10月、23月、29月均无复发和转移。但个别良性SFT会出现侵袭性、复发或转移^[19-20]。因此需长期随访观察。

(本文图1,2见插图7-1)

参考文献

[1] SIKRIV, CHAWLAR. Solitary fibrous tumour of the pleura [J]. In-

dian J Chest Dis Allied Sci, 2013, 55(3): 167-169.

- [2] CLARENCON F, BONNEVILLE F, ROUSSEAU A, et al. Intracranial solitary fibrous tumor: imaging findings [J]. Eur J Radiol, 2011, 80(2): 387-394.
- [3] PAPAPOPOULOS A, PORFYRIDIS I, CHRISTODOULIDES G, et al. A rare clinical case Solitary fibrous tumor of the pleura [J]. Respir Med Case Rep, 2015, 16(1): 117-119.
- [4] IMANAKA T, YAMAMOTO Y, TSUJIMURA G, et al. Solitary fibrous tumor in the retroperitoneum: a case report [J]. Hinyokika Kyo, 2016, 62(3): 123-126.
- [5] VOGELS RJ, VLEENTERIE M, VERSLEIJEN - JONKERS YM, et al. Solitary fibrous tumor-clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 28 cases [J]. Diagn Pathol, 2014, 29(9): 224-227.
- [6] SILVANTO A, KARANJIA ND, BAGWAN IN. Primary hepatic solitary fibrous tumor with histologically benign and malignant areas [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015, 14(6): 665-668.
- [7] WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. WHO classification of tumours of soft tissue and bone [M]. Lyon: IARC Press, 2013.
- [8] KLEMPERER P, COLEMAN BR. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases [J]. Am J Ind Med, 1992, 22(1): 1-31.
- [9] VIMI S, PUNNYA VA, KAVERI H, et al. An aggressive solitary fibrous tumor with evidence of malignancy: a rare case report [J]. Head Neck Pathol, 2008, 2(3): 236-241.
- [10] 李声鸿, 李平, 江菲, 等. 肝脏孤立性纤维性肿瘤1例 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2016, 13(5): 323-324.
- [11] SILVANTO A, KARANJIAN D, BAGWANI N. Primary hepatic solitary fibrous tumor with histologically benign and malignant areas [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015, 14(6): 665-668.
- [12] 刘丹, 王坚, 戴兆惠, 等. 外阴原发性孤立性纤维性肿瘤临床病理观察 [J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25(1): 45-48.
- [13] DEMICCO EG, PARK MS, ARAUJO DM, et al. Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model [J]. Mod Pathol, 2012, 25(9): 1298-1306.
- [14] AMBROSINI-SPALTTRO A, EUSEBIV. Meningeal hemangiopericytomas and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumors of extra cranial tissues: a comparison [J]. Virchows Arch, 2010, 456(4): 343-354.
- [15] YOKOI T, TSUZUKI, YATABE Y, et al. Solitary fibrous tumour: significance of p53 and CD34 immunoreactivity in its malignant transformation [J]. Histopathology, 1998, 32(5): 423-432.
- [16] YASHIDA A, TSUTA K, OHNOM, et al. STAT6 Immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors [J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(4): 552-559.
- [17] DEMICCO EG, HARMS PW, PATEL RM, et al. Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors [J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(5): 672-682.
- [18] DOYLE LA, VIVERO M, FLETCHER CD, et al. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics [J]. Mod Pathol, 2014, 27(3): 390-395.
- [19] GE W, YU DC, CHEN G, et al. Clinical analysis of 47 cases of solitary fibrous tumor [J]. Oncol Lett, 2016, 12(4): 2475-2480.
- [20] VAN HOUTWJ, WESTERVELD CMA, VRIJENHOEK JEP, et al. Prognosis of solitary fibrous tumors: a multi-center study [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(13): 4090-4095.

(收稿日期: 2019-04-29, 修回日期: 2019-08-22)