

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.010

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.010>

## 孤立性纤维性肿瘤的临床病理特征

黄述斌, 李松梅, 徐亮, 方伟, 王美玲

(池州市人民医院病理科, 安徽 池州 247100)

**[摘要]** **目的:** 探讨孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)的临床病理特征、免疫表型和生物学行为。**方法:** 对11例SFT进行组织学观察及免疫组织化学染色, 随访观察并分析其临床病理特征和免疫组织化学表型特点。**结果:** 11例SFT病例中, 男8例, 女3例, 年龄40~76岁, 发生部位广泛, 其中诊断恶性2例, 随访中复发1例, 死亡2例。特征性组织学形态为疏密相间的肿瘤细胞伴有较多胶原纤维形成, 瘤细胞排列无固定模式, 多有血管外皮瘤样结构, 恶性者具有特殊形态和高增殖活性。免疫组织化学染色STAT6和CD34阳性率高, Bcl-2和CD99的敏感性略低, 但在恶性SFT中, CD34表达可缺失。**结论:** SFT是一种相对少见的软组织肿瘤, 有其独特的组织形态学特征, 其生物学行为中间性到恶性, 免疫组织化学有助于辅助诊断并与其他软组织梭形细胞肿瘤鉴别。

**[关键词]** 孤立性纤维性肿瘤; 临床病理特征; 免疫组织化学

## Clinicopathological features of solitary fibrous tumor

HUANG Shubin, LI Songmei, XU Liang, FANG Wei, WANG Meiling

(Department of Pathology, Chizhou People's Hospital, Chizhou Anhui 247100, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinicopathological features, immunophenotype and biological behavior of solitary fibrous tumor (SFT). **Methods:** We enrolled 11 cases of SFT and reviewed medical records. Histopathological and Immunohistochemical analysis was performed on them. Clinical follow-up was performed on all cases (1–48 months). **Results:** Among the 11 cases of SFT, including 8 males and 3 females, aged 40 to 76 years, 2 cases were malignant, 1 case recurred and 2 cases died from disease. Histologically, SFT are characterized by alternating hypercellular and hypocellular areas. Tumor cells arrange in a discernible architecture with ropy collagen fibers. Hemangiopericytoma (HPC)-like architecture is common. However, the malignant counterparts have distinct morphology and high proliferation index. Immunostaining for STAT6 and CD34 are consistently positive, while bcl-2 and CD99 staining are less sensitive. Notably, the expression of CD34 can be lost in malignant SFT. **Conclusion:** SFT is a relatively rare mesenchymal tumor with specific morphology, which shows intermediate to malignant behavior. Appropriate immunohistochemical analysis can help pathologists avoid misdiagnosis and differentiate from other spindle cell tumors.

**Keywords** solitary fibrous tumor; clinicopathology; immunohistochemistry

收稿日期 (Date of reception): 2018-07-27

通信作者 (Corresponding author): 黄述斌, Email: 634936454@qq.com

孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)是一种好发于胸膜的纤维母细胞源性肿瘤, 瘤细胞具有CD34阳性树突状间质细胞分化。除胸膜外, SFT可以发生于躯体多个部位, 如脑膜<sup>[1]</sup>、头颈部<sup>[2]</sup>、腹腔<sup>[3]</sup>、阴囊<sup>[4]</sup>等, 几乎全身均可发生。其组织形态学具有多样性, 生物学行为为低度恶性潜能或者恶性, 2013年版WHO分类中编码为“1”, 但诊断恶性SFT尚缺乏一致的客观标准。本研究收集池州市人民医院11例具有完整生存随访资料的SFT病例, 分析其临床病理特征并复习近年来相关文献, 探讨SFT的临床病理特点、免疫表型、分子遗传学特征及生物学行为。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集池州市人民医院2014至2018年间明确诊断为SFT的11例患者, 所有病例由两位以上具有高级职称病理专家复核诊断, 均有完整的随访资料。本研究经池州市人民医院医学伦理委员会批准, 所有患者知情同意。

### 1.2 方法

所有标本经10%中性缓冲甲醛固定, 常规

脱水制片, HE染色, 光镜观察。免疫组织化学染色采用EnVision两步法, 所用抗体CD34, Bcl-2, CD99, STAT6, CKpan, SMA, S-100, Ki-67及二抗试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司, 按说明书操作。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

11例病例中, 男8例, 女3例, 年龄40~76岁; 发生于胸膜5例, 后纵隔1例, 背部皮下1例, 颞下1例, 左下肺1例, 后腹膜1例; 肿瘤最大径1.0~17.5 cm, 其中2例为穿刺活检组织(表1); 肿瘤切面均为实性灰白及灰红色, 部分有黏液感, 边界多较为清楚, 部分病例鱼肉样伴有出血和坏死灶。例2和例9因肿块较大并侵犯包绕大血管或肋骨, 临床诊断为恶性肿瘤, 明确诊断后, 患者未接受手术治疗。

### 2.2 随访情况

随访时间1~48个月, 其中例1于47个月后复发, 表现为胸膜多发性结节, 最大径6.0 cm, 临床予以姑息性切除, 术后诊断为恶性SFT, 目前仍在随访中; 另有2例患者死亡, 余目前仍在随访中。

表1 11例SFT患者临床病理资料

Table 1 Clinicopathological data of 11 patients with SFT

序号	性别	年龄/岁	肿瘤部位	肿瘤最大径/cm	诊断	随访情况
1	女	40	胸膜	17.5	SFT	47个月后复发, 再次手术诊断恶性SFT
2	男	73	后纵隔	穿刺组织	SFT	临床恶性, 放弃治疗, 18个月后死亡
3	男	59	左下肺	13.5	恶性SFT	35个月后死亡
4	男	76	颈部	6.0	成脂肪型SFT	34个月
5	男	56	胸膜	18.0	SFT	26个月
6	男	53	背部	10.0	成脂肪型SFT	9个月
7	男	52	颞下	1.0	SFT	6个月
8	女	73	胸膜	12.0	恶性SFT	6个月
9	男	73	胸膜	穿刺组织	SFT	3个月
10	女	74	胸膜	4.5	SFT	2个月
11	男	56	后腹膜	7.2	SFT	1个月

### 2.3 镜检

所有病例均可见不同程度的细胞丰富区与细胞稀疏区交替分布(图1), 细胞丰富区内瘤细胞呈短梭形或卵圆形, 胞质较少, 核染色质均匀(图2), 细胞稀疏区内瘤细胞呈纤细的梭形, 细胞间有丰富的粗细不等、形状不一的胶原纤维, 有的区域胶原纤维呈粗大的瘢痕疙瘩样(图3); 瘤细胞排列形式多样, 杂乱状、席纹状、波浪状、条索状、血管外皮瘤样结构均可见到, 部分有黏液变性或囊性变; 其中2例诊断为成脂肪型SFT者, 肿瘤内可见分化成熟的簇状或小叶状脂肪组织散布, 脂肪成分约占肿瘤组织的10%~15%。瘤细胞异型性不明显, 核分裂象罕见。诊断为恶性SFT者, 肿瘤细胞异型性大, 细胞密度显著增加, 核分裂象多见(>4个/10 HPF), 并可见瘤组织出血坏死。

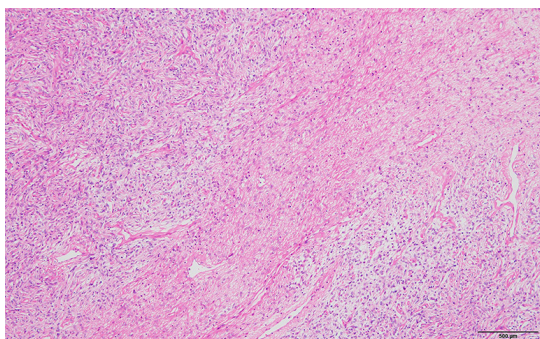


图1 肿瘤细胞丰富区与细胞稀疏区交替分布(HE, ×100)

Figure 1 Tumors are characterized by alternating hypercellular and hypocellular areas (HE, ×100)

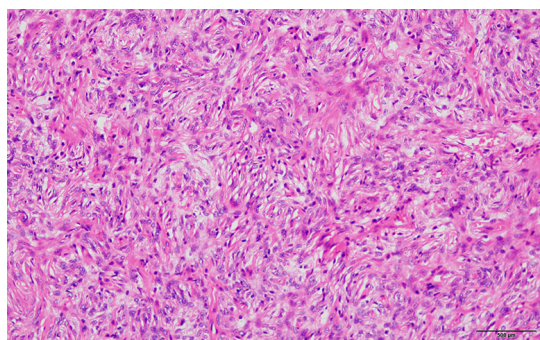


图2 细胞丰富区内瘤细胞呈短梭形或卵圆形, 席纹状排列(HE, ×200)

Figure 2 In the hypercellular area, tumor cells were spindle or ovoid, arranged in storiform pattern (HE, ×200)

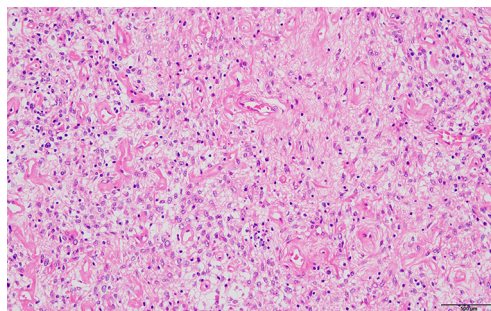


图3 肿瘤细胞短梭或卵圆形, 瘤细胞间有丰富的胶原纤维(HE, ×200)

Figure 3 Ropy collagen fibers were intermixed with spindle cells (HE, ×200)

### 2.4 免疫组织化学

11例SFT病例均表达CD34(图4), 其中例1数年后复发为恶性SFT后, CD34表达缺失; 大部分病例表达CD99及Bcl-2(图5), STAT6在所有病例细胞核中都有不同程度的阳性表达(图6), 其余CKpan, SMA, S-100等标志均为阴性或为微弱的灶性表达。

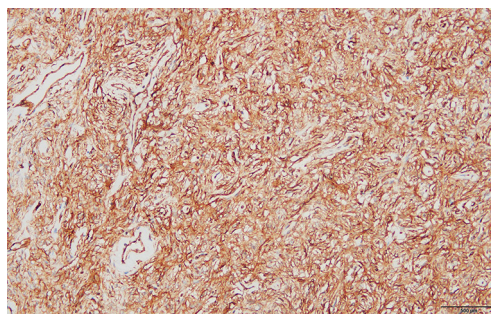


图4 肿瘤细胞弥漫性表达CD34(EnVision, ×200)

Figure 4 Diffusely positive expression of CD34 in tumor cells (EnVision, ×200)

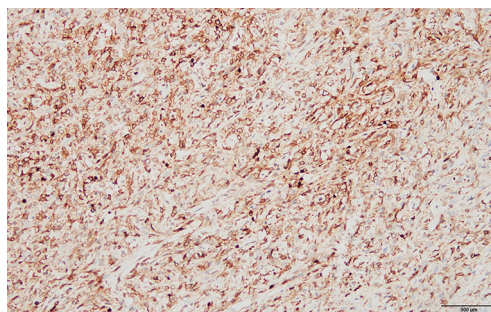


图5 肿瘤细胞弥漫性表达Bcl-2(EnVision, ×200)

Figure 5 Diffusely positive expression of Bcl-2 (EnVision, ×200)

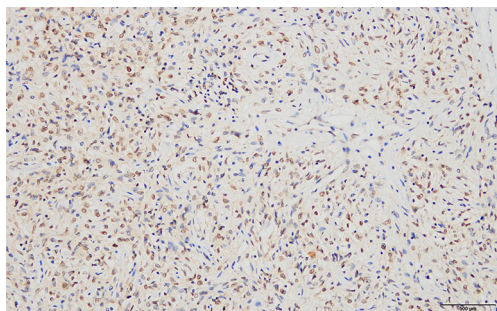


图6 肿瘤细胞弥漫表达STAT6, 定位于细胞核(EnVision, ×200)

Figure 6 Diffusely positive expression of STAT6 in nuclear of tumor cells (EnVision, ×200)

### 3 讨论

SFT是一种相对少见的软组织肿瘤, 因其好发于胸膜而被认为是间皮起源, 但随后的研究证实其起源于一种CD34阳性的树突状间叶细胞, 并向纤维母/肌纤维母细胞分化。SFT好发于胸膜, 在胸膜外其他部位也有发生, 如中枢神经系统、头颈部、呼吸道、纵隔、软组织、后腹膜、阴囊等。研究<sup>[1]</sup>发现: 发生于中枢神经系统的血管外皮细胞瘤因组织形态学、免疫表型和分子遗传学改变与SFT极为类似, 属于同一瘤谱, 2013版WHO分类中将其归入SFT中。

大部分SFT表现为缓慢生长的无痛性肿块, 边界往往比较清楚, 所产生的临床症状主要是压迫症状, 如果为恶性SFT则有浸润性表现, 本组病例3在术后1年复发转移后出现严重的低血糖症状, 可能与副肿瘤综合征有关, 肿瘤产生胰岛素样生长因子(IGF-2), 与胰岛素受体结合并激活从而导致外周组织和肿瘤摄取葡萄糖增加进而导致低血糖症<sup>[5]</sup>。

SFT的组织学形态具有多样性, 包含了一个很宽泛的组织学谱系, 但几乎所有的SFT都有一些共同的组织学特征: 细胞丰富区和细胞稀疏区交替分布; 瘤细胞间有丰富的胶原纤维, 有时呈粗大的瘢痕疙瘩样; 瘤细胞排列方式多种多样, 呈现无模式性生长, 血管外皮瘤样结构常见。另外, 肿瘤可以附于细胞、出现巨细胞围绕假血管样腔隙(巨细胞型)、瘤内出现成熟脂肪组织(成脂型)、瘤内见密集成簇的上皮样卵圆形细胞、瘤组织黏液变性等。

约10%的SFT呈现恶性特征, 主要表现为: 细胞核的异型性明显增加、显著增加的细胞密度、肿瘤性坏死及核分裂>4个/10 HPF<sup>[6]</sup>。实际

工作中, 存在一些肿瘤组织未达到上述诊断恶性标准, 但在细胞密度、异型性、核分裂象数以及出血坏死上均不同于良性者, 建议报告为非典型SFT, 并提示临床其低度恶性生物学行为。此外, 若肿瘤最大径>10 cm常常提示恶性可能。最近文献[7-8]报道: 部分SFT在良性SFT的区域之外, 出现高度恶性的肉瘤区域或者恶性的神经内分泌及鳞状上皮分化, 肉瘤区域可以出现骨肉瘤或横纹肌肉瘤等异源性分化, 称为去分化SFT, 提示对于肿瘤标本的取材和组织学检查应仔细全面。

CD34对SFT有较高的敏感性, 表达CD34, Bcl-2和CD99在其诊断中起重要作用。部分恶性SFT失表达CD34, 本组病例1在4年后复发转化为恶性, CD34失去表达。Bcl-2和CD99在SFT中的表达敏感性与特异性略低。有研究<sup>[9]</sup>显示: SFT中存在12q重排, 形成NAB2-STAT6融合基因, 可以通过RT-PCR或者NGS检测证实。另外有研究<sup>[10]</sup>发现: 约28% SFT病例存在TERT启动子突变并可能与不良预后相关。新近的基因表达研究<sup>[11]</sup>发现: SFT高表达GRIA2基因, GRIA2可以作为SFT的一种新标志物, 除隆突性皮肤纤维肉瘤和肌上皮瘤等少数肿瘤外, GRIA2在其他类型的软组织肿瘤中多为阴性。对于SFT的诊断, 研究<sup>[12]</sup>发现免疫组织化学STAT6的核表达可作为一种替代工具来辅助证实存在NAB2-STAT6融合基因。近期研究资料<sup>[13]</sup>表明STAT6对SFT的诊断具有特异性。联合使用免疫组织化学标志STAT6, CD34, Bcl-2和CD99对于诊断SFT有较高的准确性。

本病需要与多种梭形细胞间叶源性肿瘤鉴别, 如梭形细胞滑膜肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤、低度恶性肌纤维母细胞肉瘤、神经纤维瘤、低度恶性外周神经鞘膜瘤、促结缔组织增生性间皮瘤等, 每种肿瘤都有其相对特异的组织学特征。尤其需要注意的是成脂型SFT, 由于肿瘤内含有脂肪, 需要与皮下富含脂肪的肿瘤相鉴别, 主要有: 1)脂肪肉瘤, 脂肪肉瘤有明确的多泡状或单泡状脂母细胞, 表现为细胞质内圆、光、空的特点, 核深染或者畸形, 核膜有压迹, 肿瘤组织内缺乏绳索样的胶原纤维。而成脂型SFT中的脂肪均为成熟脂肪, 缺乏脂母细胞特征, 常常有胶原纤维存在。2)梭形细胞脂肪瘤, 常常可见多核巨细胞, 细胞核花环状排列, 缺乏分枝状血管。其组织学及免疫表型上与成脂型SFT有类似之处, 故推测可能与SFT为同一谱系的肿瘤, 起源于CD34阳性的血管周干细胞向不同方向分化。3)血管平滑肌脂肪瘤, 梭形细胞围绕畸形的厚壁血管呈束

状排列为其主要特征, 脂肪成分簇状或散在分布在周围, 免疫组织化学特征性地表达HMB45和Melan-A, 不表达CD34和STAT6。总之, 结合肿瘤部位、SFT肿瘤细胞疏密相间和大量细胞间胶原的组织学特征, 辅之以免疫标志STAT6, CD34, Bcl-2和CD99的联合运用, 一般均可鉴别。

SFT的治疗主要以手术完整切除为主, SFT大多遵循良性的生物学行为, 具有良好的疗效, 但仍有部分患者术后出现复发, 所以WHO将其界定为中间型肿瘤, 提醒临床要密切随访。恶性SFT患者具有明显的侵袭性行为, 局部复发与远处转移率较高, 预后较差。文献[10]报道, TERT启动子突变在老年人、肿瘤体积较大以及具有临床病理特征高风险的SFT患者中更常见, 提示与不良预后相关, 将TERT启动子突变状态与多变量风险预测模型相结合, 可以提高对SFT患者的风险预测。值得注意的是, 偶有组织形态学是良性的SFT, 术后出现复发和转移, 如例1患者, 说明组织形态学与生物学行为并非完全一致, 原因可能与手术未切净、标本取材数量不足或者肿瘤出现去分化有关; 另外, 穿刺标本由于取材有限, 不能反映病变全貌, 也不能很好地预测其生物学行为, 需要密切结合临床及影像学。

综上所述, SFT是一种少见的软组织肿瘤, 临床主要以压迫症状为主, 组织学谱系相对宽泛, 但有其相对特征性的组织学形态和免疫表型, WHO将其划入中间型肿瘤中, 少部分病例呈恶性生物学行为。其组织学形态与生物学行为间可能存在不一致性, 日常工作中需要密切随诊。

## 参考文献

1. 吴海波, 李恒, 钟文. WT-1在中枢神经系统孤立性纤维性肿瘤/血管周细胞瘤中表达及临床病理学研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1402-1405.  
WU Haibo, LI Heng, ZHONG Wen. Clinicopathological analysis of WT-1 expression in solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma of central nervous system[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2017, 21(8): 1402-1405.
2. 柏建安, 景洪标. 形成脂肪的孤立性纤维性肿瘤2例临床病理学观察[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(12): 920-923.  
BAI Jian'an, JING Hongbiao. Fat-forming solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of two cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2016, 23(12): 920-923.
3. 邵云, 王海艳, 王晶晶, 等. 恶性孤立性纤维性肿瘤4例临床病理分析并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 965-969.  
SHAO Yun, WANG Haiyan, WANG Jingjing, et al. Clinicopathologic analyses of malignant solitary fibrous tumor and review of the literature[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2015, 35(6): 965-969.
4. Zhao XY, Zeng M, Yang QY, et al. Scrotum solitary fibrous tumor—A case report and review of literature[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(48): e8854.
5. Chithriki M, Jaibaji M, Vandermolten R. Solitary fibrous tumor of the liver with presenting symptoms of hypoglycemic coma[J]. Am Surg, 2004, 70(4): 291-293.
6. Tanaka M, Sawai H, Okada Y, et al. Malignant solitary fibrous tumor originating from the peritoneum and review of the literature[J]. Med Sci Monit, 2006, 12(10): 95-98.
7. Olson NJ, Linos K. Dedifferentiated solitary fibrous tumor[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(6): 761-766.
8. Lu C, Alex D, Benayed R, et al. Solitary fibrous tumor with neuroendocrine and squamous dedifferentiation: a potential diagnostic pitfall[J]. Hum Pathol, 2018, 77: 175-180.
9. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing[J]. Nat Genet, 2013, 45(2): 180-185.
10. Bahrami A, Lee S, Schaefer IM, et al. TERT promoter mutations and prognosis in solitary fibrous tumor[J]. Mod Pathol, 2016, 29(12): 1511-1522.
11. Vivero M, Doyle LA, Fletcher CD, et al. GRIA2 is a novel diagnostic marker for solitary fibrous tumour identified through gene expression profiling[J]. Histopathology, 2014, 65(1): 71-80.
12. 丁志燕, 王艳芬, 王璇, 等. 信号转导及转录激活因子6在孤立性纤维性肿瘤中的表达和意义[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(4): 235-239.  
DING Zhiyan, WANG Yanfen, WANG Xuan, et al. Expression and significance of STAT6 in solitary fibrous tumor[J]. Chinese Journal of Pathology, 2017, 46(4): 235-239.
13. Vogels RJ, Vlenterie M, Versleijen-Jonkers YM, et al. Solitary fibrous tumor—clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 28 cases[J]. Diagn Pathol, 2014, 9: 224-232.

本文引用: 黄述斌, 李松梅, 徐亮, 方伟, 王美玲. 孤立性纤维性肿瘤的临床病理特征[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(11): 2351-2355. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.010

Cite this article as: HUANG Shubin, LI Songmei, XU Liang, FANG Wei, WANG Meiling. Clinicopathological features of solitary fibrous tumor[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(11): 2351-2355. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.010