Superficial Solitary Fibrous Tumor

A Series of 26 Cases

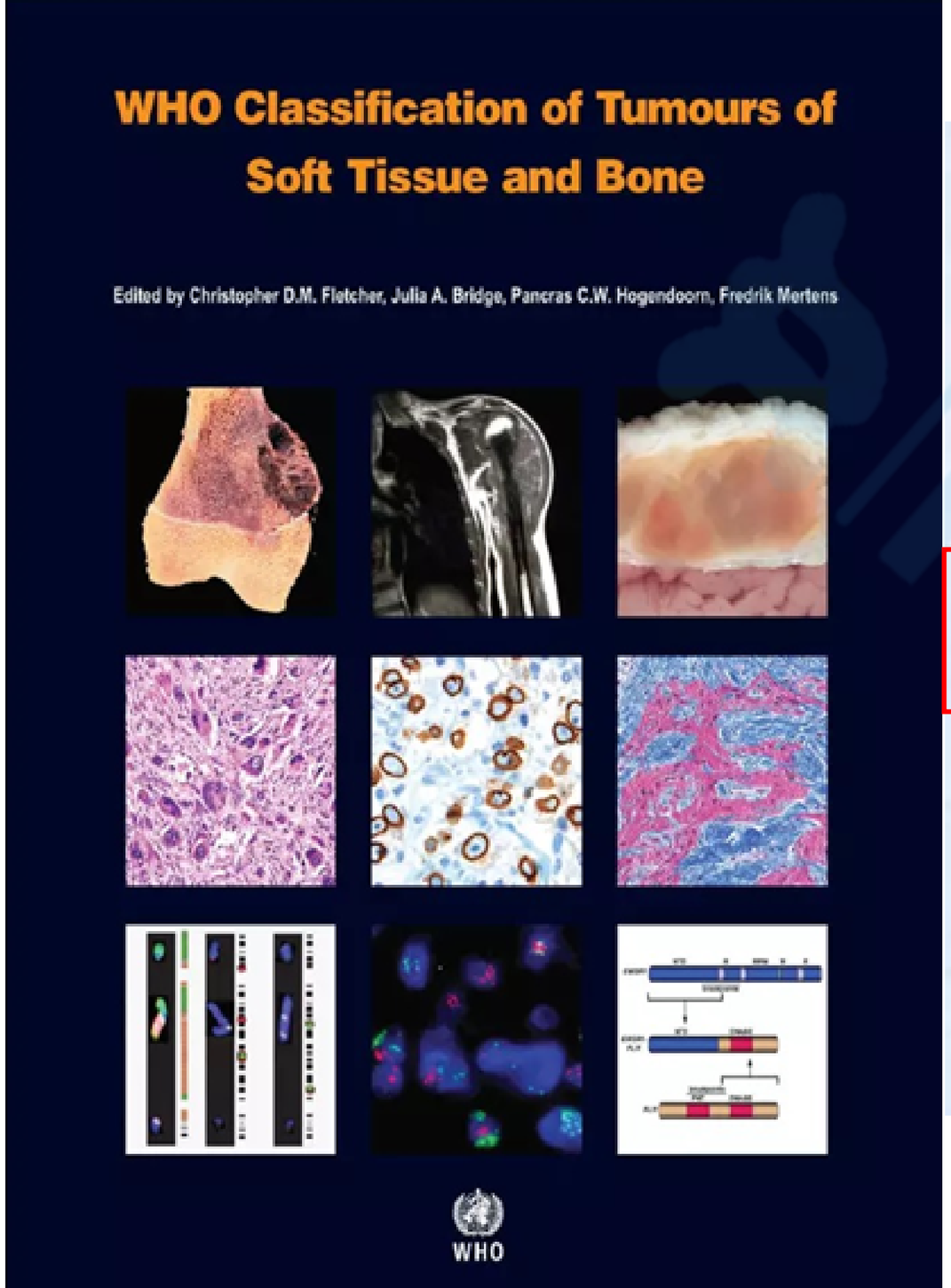
Patrick Feasel, MD, Alyaa Al-Ibraheemi, MD,† Karen Fritchie, MD,‡ Riyam T. Zreik, MD,§ Wei-Lien Wang, MD,‖ Elizabeth Demicco, MD,¶ Marcela Saeb-Lima, MD,# John R. Goldblum, MD,* Brian P. Rubin, MD, PhD,* Jesse K. McKenney, MD,* Jennifer S. Ko, MD, PhD,* and Steven D. Billings, MD**

汇报人：　钱雪霞

指导老师：徐红

Background

Key Words: solitary fibrous tumor（SFT）, skin, immunohistochemistry, STAT6



Intermediate (rarely metastasizing)	
Dermatofibrosarcoma protuberans	8832/1*
Fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans	8832/3*
Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans	8833/1*
Solitary fibrous tumour	8815/1*
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Low-grade myofibroblastic sarcoma	8825/3*
Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma/	
Atypical myxoinflammatory fibroblastic tumour	8811/1*
Infantile fibrosarcoma	8814/3

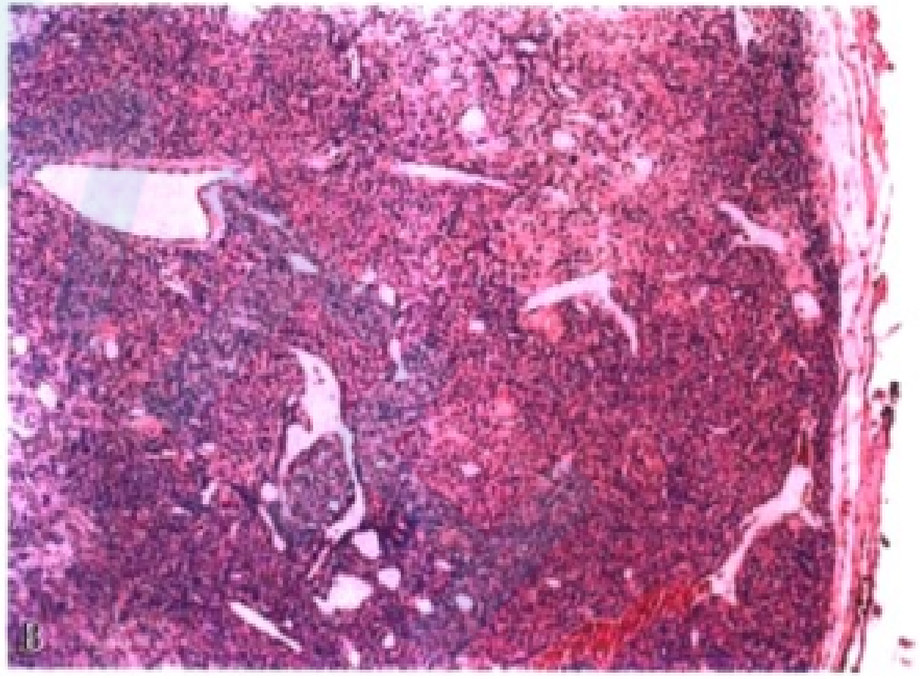
胸膜外孤立性纤维性肿瘤
（extrapleural solitary fibrous tumor，SFTs）

- 定义：一种较常见的间叶性肿瘤，其显示出显著的血管外皮细胞瘤样分支血管。过去，大多数病例被称为“血管外皮细胞瘤”。

- ICD-O编码：8815/1、8815/3

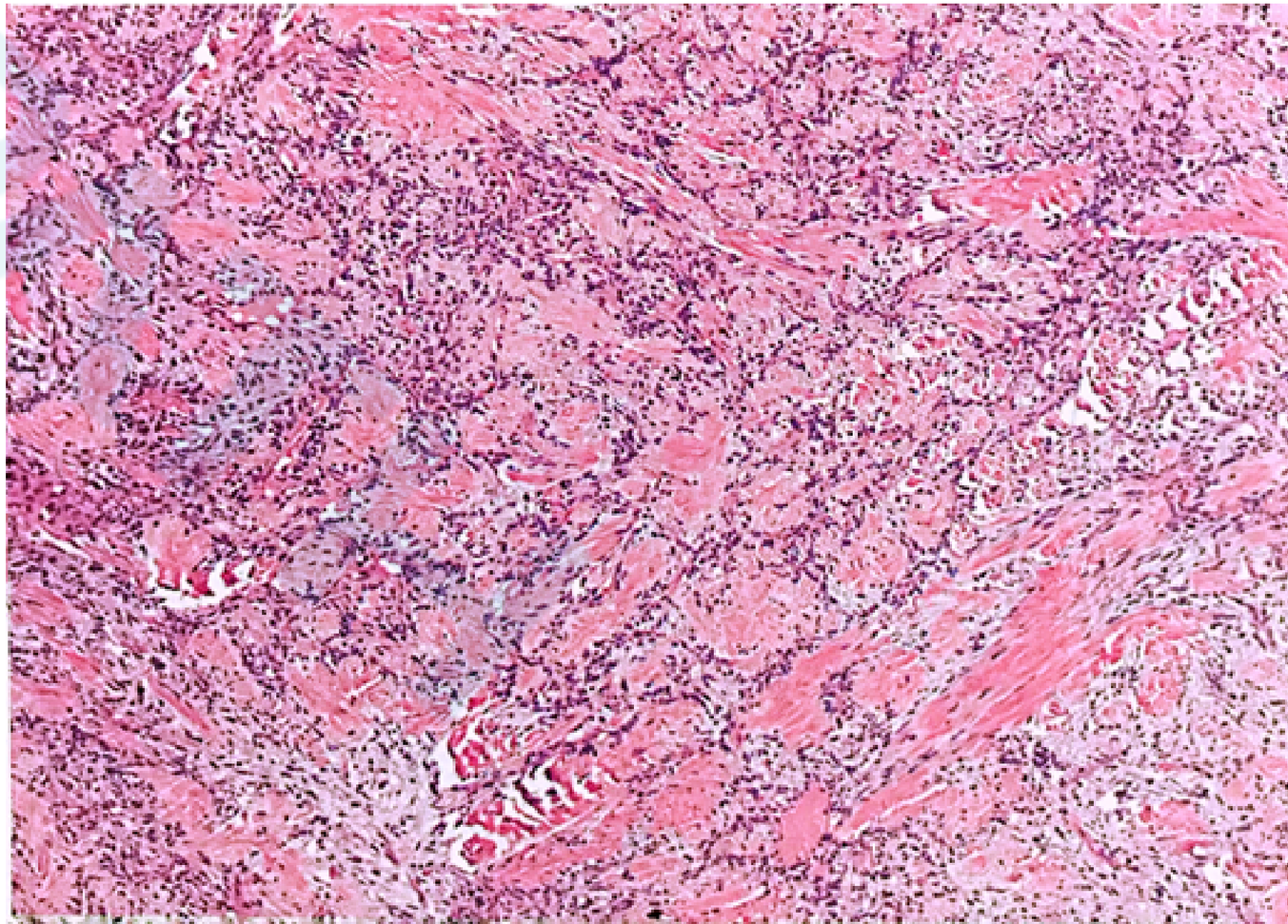
- 临床特征：SFTs可发生在身体任何部位，40%位于皮下组织，其他见于下述部位的深部软组织：四肢、头颈部（尤其眼眶）、胸壁、纵膈、心包、腹膜后和腹腔。还可见于脑膜、脊髓、骨膜和多种器官。

- 大体特征：大部分SFTs表现为界限清楚的肿物，部分区域有包膜，多为单个，偶有多发，大小1-25cm，平均5-8cm，切面常为多结节状，灰白、质韧，偶见黏液样和出血区。



经典型SFTs，其特征为：

- 细胞稀少区和细胞丰富区交替分布，两者之间有粗的玻璃样变胶原，（类似瘢痕组织）和分支状血管周细胞瘤样血管分隔。
- 血管丰富，管腔呈树枝状或鹿角状，血管壁常见玻璃样变性。
- 无异型性的圆形和梭形肿瘤细胞胞质少，细胞界限不清，核空泡状，染色质散在分布。
- 核分裂象一般稀少，很少>3/10HPF。



还可表现为其他形态：

- Celluar SFTs

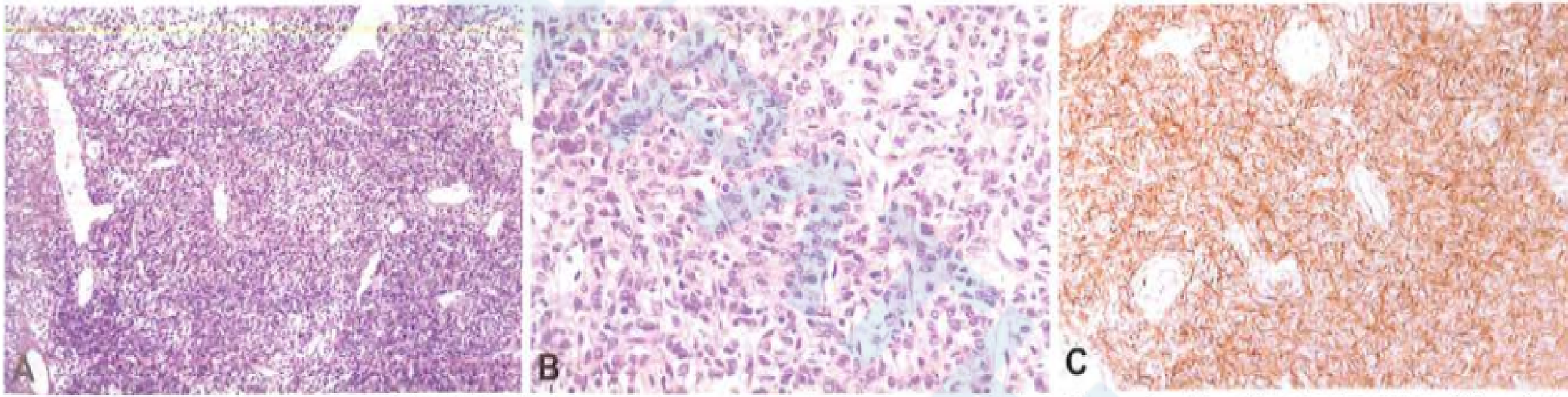


Fig. 3.076 Cellular solitary fibrous tumour (SFT). A Note the evenly distributed cellularity (in contrast to usual SFT) and the prominent branching vascular pattern. B Even in the more solid areas, tumour cells are arranged around numerous thin-walled vessels. Tumour cells are small with monomorphic nuclei and eosinophilic cytoplasm. C Diffuse positivity for CD34 is evident. A lesion such as this would have been labelled "haemangiopericytoma" in the past.

➢ 脂肪形成性SFTs

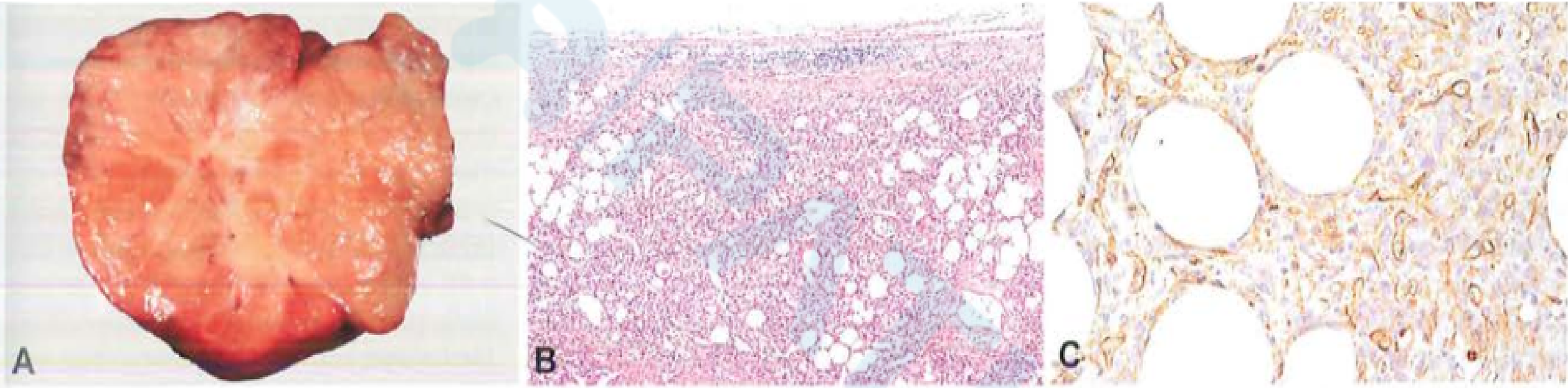
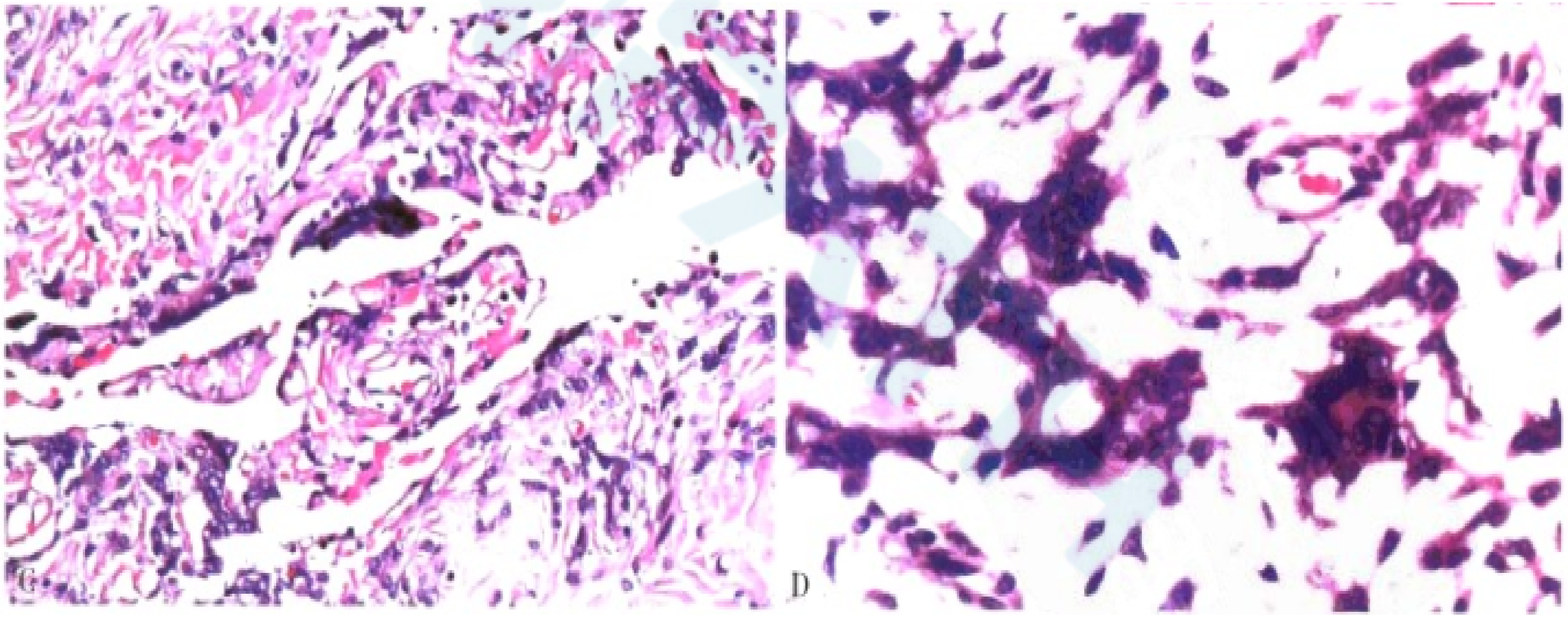


Fig. 3.075 Fat-forming solitary fibrous tumour (SFT). **A** Gross appearance of a well-circumscribed retroperitoneal lesion. Cut section shows fibrous bands dissecting the lesion from centre to periphery. **B** Like extrapleural solitary fibrous tumour, fat-forming SFTs are well-delineated, often encapsulated masses. **C** The tumour cells show immunoreactivity for CD34.

➢ 巨细胞血管纤维瘤样

一部分SFT包含多核巨细胞性间质细胞和假血管腔隙，以前将这种形态称为“巨细胞血管纤维瘤”。



➢ 恶性SFTs

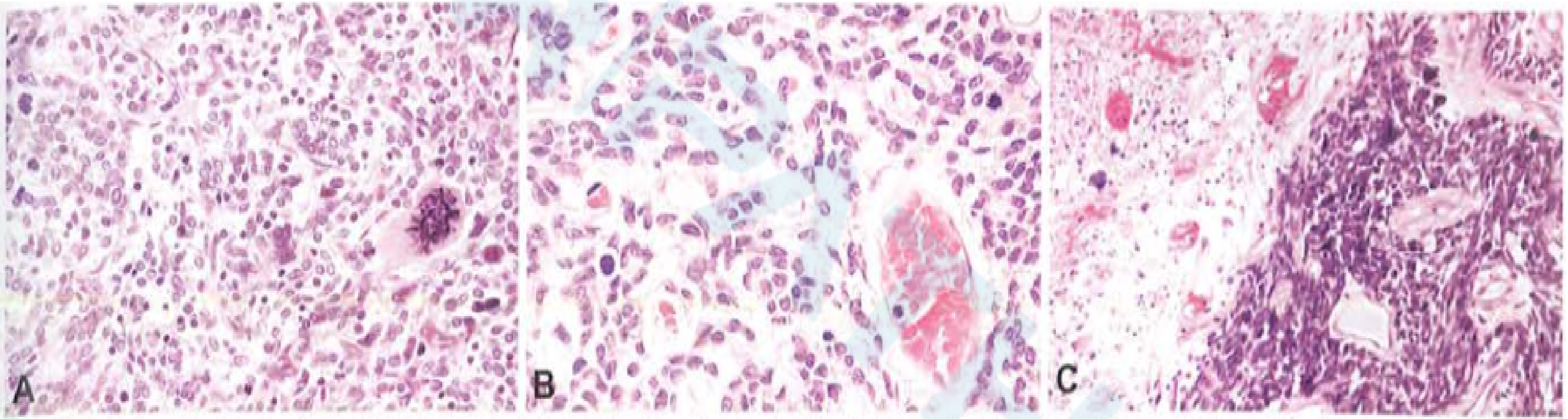


Fig. 3.074 Malignant extrapleural solitary fibrous tumour. **A** Hypercellularity and marked cytological atypia. Note the atypical mitosis. **B** Moderately cellular area with brisk mitotic activity. **C** Hypercellularity, marked cytological atypia, and areas of tumour necrosis (left).

恶性SFT的诊断标准：

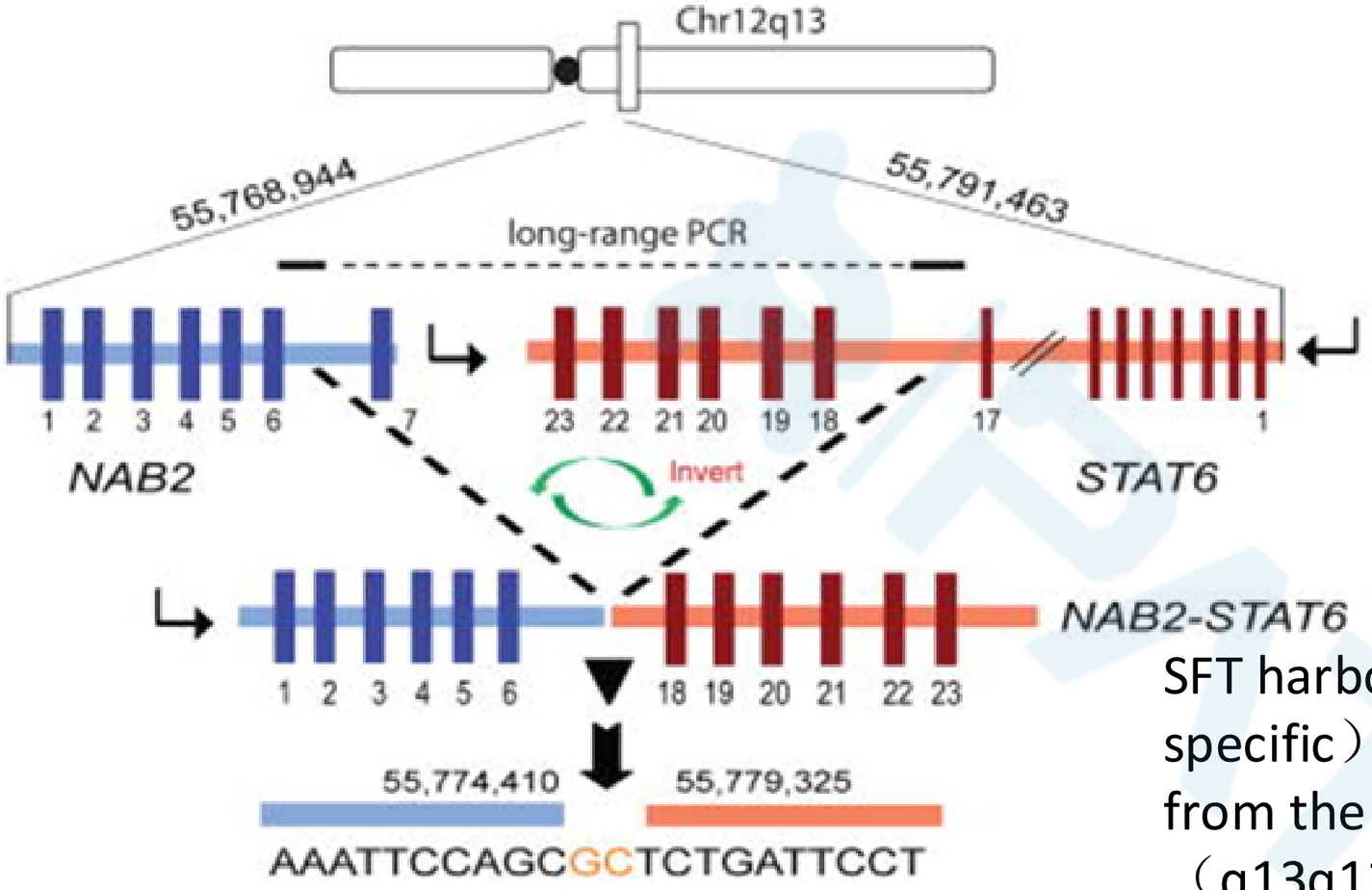
- 一般细胞丰富，细胞至少有局灶性中度至重度异型性
- 有肿瘤性坏死
- 核分裂象≥4/10HPF
- 和/或边缘浸润性生长。

特征性遗传学表现：

- NAB2-STAT6基因融合

- NAB2：NGFI-A Binding Protein 2(EGR1 Binding Protein 2)，抑制EGR(early growth response)转录激活因子家族成员的转录信号

- STAT6：Signal transducer and activator of transcription 6，白介素4诱导激活，细胞因子或生长因子信号途径蛋白，受体型酪氨酸蛋白激酶磷酸化STAT家族成员



SFT harbours the characteristic （and to date specific）gene fusion NAB2-STAT6,which results from the intrachromosomal inversion inv（12）（q13q13）,not detectable by conventional karyotyping , and leads to overexpression of STAT6,which is diagnostically useful （see above）.

IGF2 overexpression in some cases appears to be due to loss of IGF2 imprinting.

MATERIALS AND METHODS

从机构档案和会诊文件中检索出皮肤的SFT病例，病变必须在皮下组织或真皮中出现，其他地方未发现原发肿瘤。

根据Demicco等提出的危险分层模型进行分类，回顾性分析临床病理特征。

15/25皮下
4/25真皮

19F:
7M
M:46.5Y

最常见于
头部（n=11）
头皮（5）
眼睑（2）
脸颊（2）
唇（1）
外耳道（1）
大腿（n=7）
背部（n=3）
肩部（n=2）
上臂（n=1）
脚踝（n=1）
大脚趾（n=1）

TABLE 1. Clinical and Histopathologic Features of Cutaneous SFT

Case	Age/Sex	Site	Depth	Morphologic Features	Size (cm)	Mitoses (/10 HPF)	Risk Stratification*	Follow-up
1	35/F	Mid back	Subcutis	Cellular	1	1	Low	NA
2	37/F	Right thigh	Subcutis	Cellular	1.5	0	Low	NED (241)
3	51/F	Right upper arm	Subcutis	Cellular	NA	0	NA	NA
4	31/M	Left medial thigh	Subcutis	Cellular, necrosis (25%)	4.3	3	Low	NED (5)
5	47/F	Right thigh	Subcutis	Cellular	3.4	10	Low	NED (114)
6	71/F	Left anterior thigh	Subcutis	Cellular, focal atypia	7	1	Low	NED (1)
7	81/F	Scalp	Subcutis	Cellular	NA	7	NA	NA
8	39/F	Cheek	Subcutis	Cellular	1.5	0	Low	NA
9	16/F	Ankle	Subcutis	Cellular	3	4	Low	NA
10	40/M	Lower back	Subcutis	Cellular, focal atypia, focal necrosis	4.3	3	Low	NA
11	40/M	Thigh	Subcutis	Cellular	3.5	3	Low	NA
12	52/F	Shoulder	Subcutis	Cellular	3.2	3	Low	NED (237)
13	80/F	Thigh	Subcutis	Classic	5	2	Low	NED (13)
14	41/M	Upper lip	Dermis/ subcutis	Classic	0.8	0	Low	NA
15	46/F	Thigh	Dermis/ subcutis	Malignant, focal necrosis (10%)	4.1	5	Low	NED (16)
16	55/F	Scalp	Dermis/ subcutis	Classic	1.8	0	Low	NA
17	54/F	Eyelid	Dermis/ subcutis	Giant cell angiofibroma, fat-forming	1.8	1	Low	NA
18	45/F	Shoulder	NA	Cellular, fascicular and whorled	1.5	5	Low	NA
19	64/F	Scalp	Dermis/ subcutis	Cellular, focal atypia	2	0	Low	NA
20	54/F	External ear canal	Dermis	Classic, fibrous	1.8	0	Low	NED (1)
21	57/F	Lower eyelid	Dermis	Classic, focally storiform	2.3	0	Low	NED (75)
22	31/F	Scalp	Dermis	Cellular, myxoid	3	0	Low	NA
23	47/M	Great toe	Dermis	Cellular, pseudoangiomatous	NA	0	NA	NA
24	30/M	Midline back	Dermis/ subcutis	Malignant, cellular, lipomatous	5.3	10	Low	NA
25	35/F	Temple/scalp	Subcutis	Classic	NA	2	Low	NA
26	57/M	Cheek	Subcutis	Fat-forming	1.5	1	Low	NA

*By proposed criteria (Demicco et al[4]).
F indicates female; M, male; NA, not applicable; NED, no evidence of disease.

M:2.7cm

2-241m
M：16m
均未复发或转移

临床病理特征

- 发生年龄：16-80岁（平均46.5岁）
- 好发于女性（19F：7M）
- 肿瘤大小：1-7cm（平均2.9cm）
- 发生部位多样，最多见于头部
- 15/25发生于皮下组织，4/25发生于真皮内，6/25发生于真皮及皮下组织
- 形态多样
- 核分裂象平均2MF/10HFP
- 随访时间内均未复发及转移

Risk assessment in solitary fibrous tumors: validation and refinement of a risk stratification model

Elizabeth G Demicco[1], Michael J Wagner[2], Robert G Maki[3,4], Vishal Gupta[5], Ilya Iofin[6], Alexander J Lazar[7] and Wei-Lien Wang[7]

Table 3 Modified four-variable risk stratification model for development of metastasis in solitary fibrous tumors

Risk factor	*Score*
Age	
< 55	0
≥ 55	1
Tumor size (cm)	
< 5	0
5 to < 10	1
10 to < 15	2
≥ 15	3
Mitotic count (/10 high-power fields)	
0	0
1–3	1
≥ 4	2
Tumor necrosis	
< 10%	0
≥ 10%	1
Risk class	*Total score*
Low	0–3
Intermediate	4–5
High	6–7

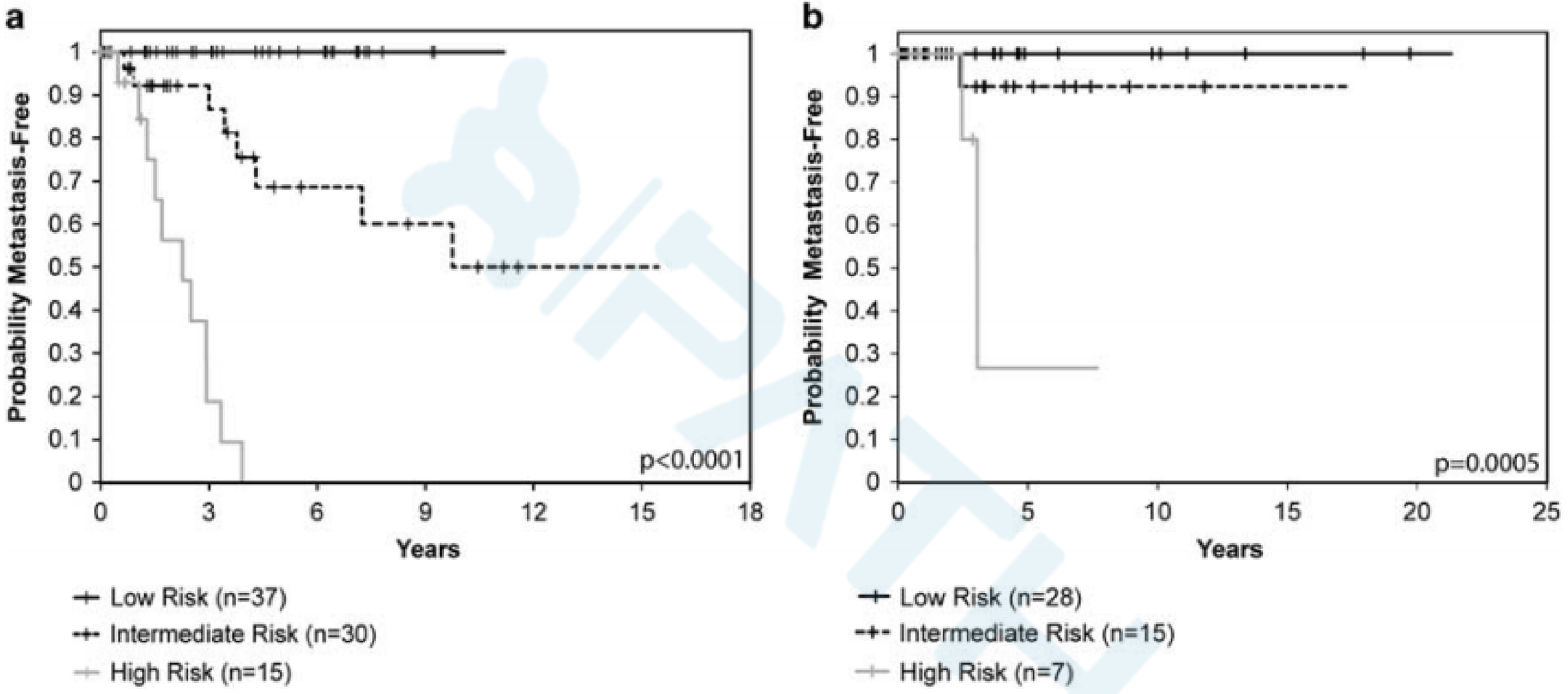


Figure 4 The modified four-variable risk stratification score is significantly associated with metastatic risk in both the test and validation populations. (**a**) Kaplan–Meier plot for four-variable risk stratification score and time to metastasis in the 82 patients in the test set. (**b**) Kaplan–Meier plot for the four-variable risk stratification score and time to metastasis in the 50 patients in the validation set.

➢ Case 14： 上唇

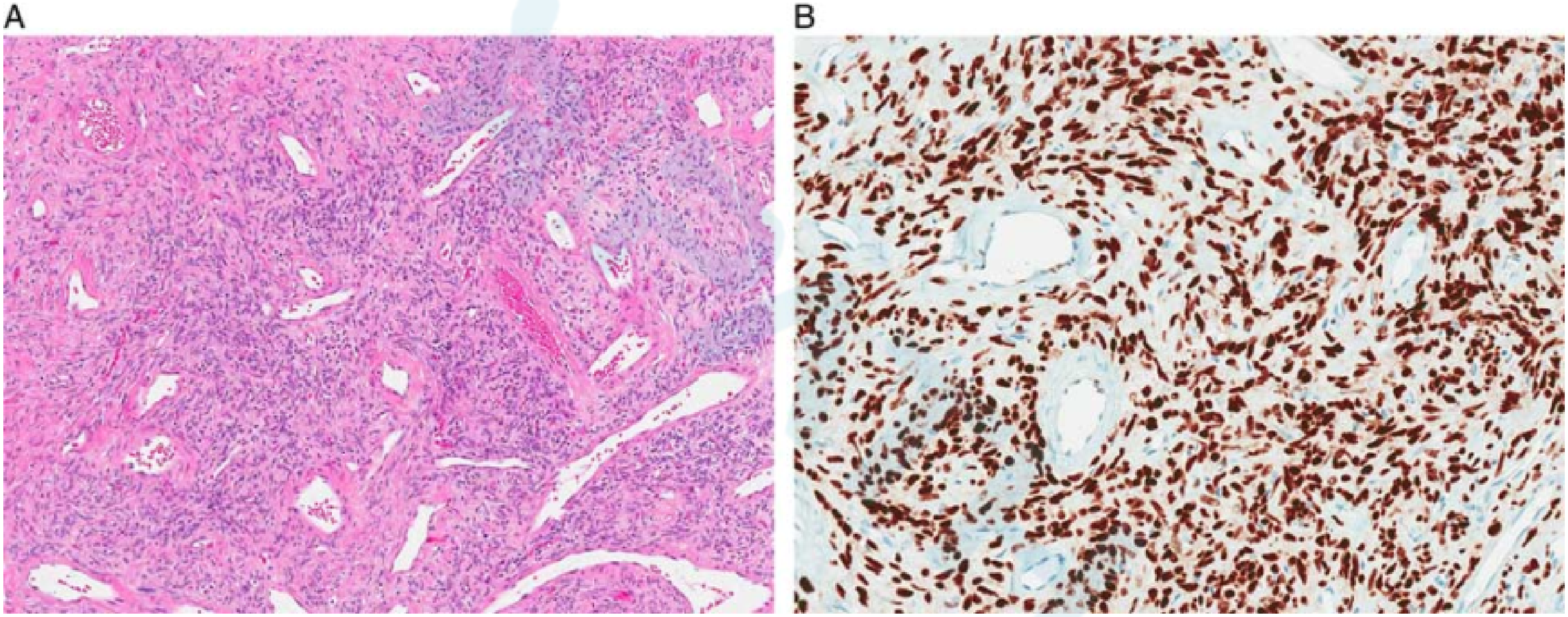
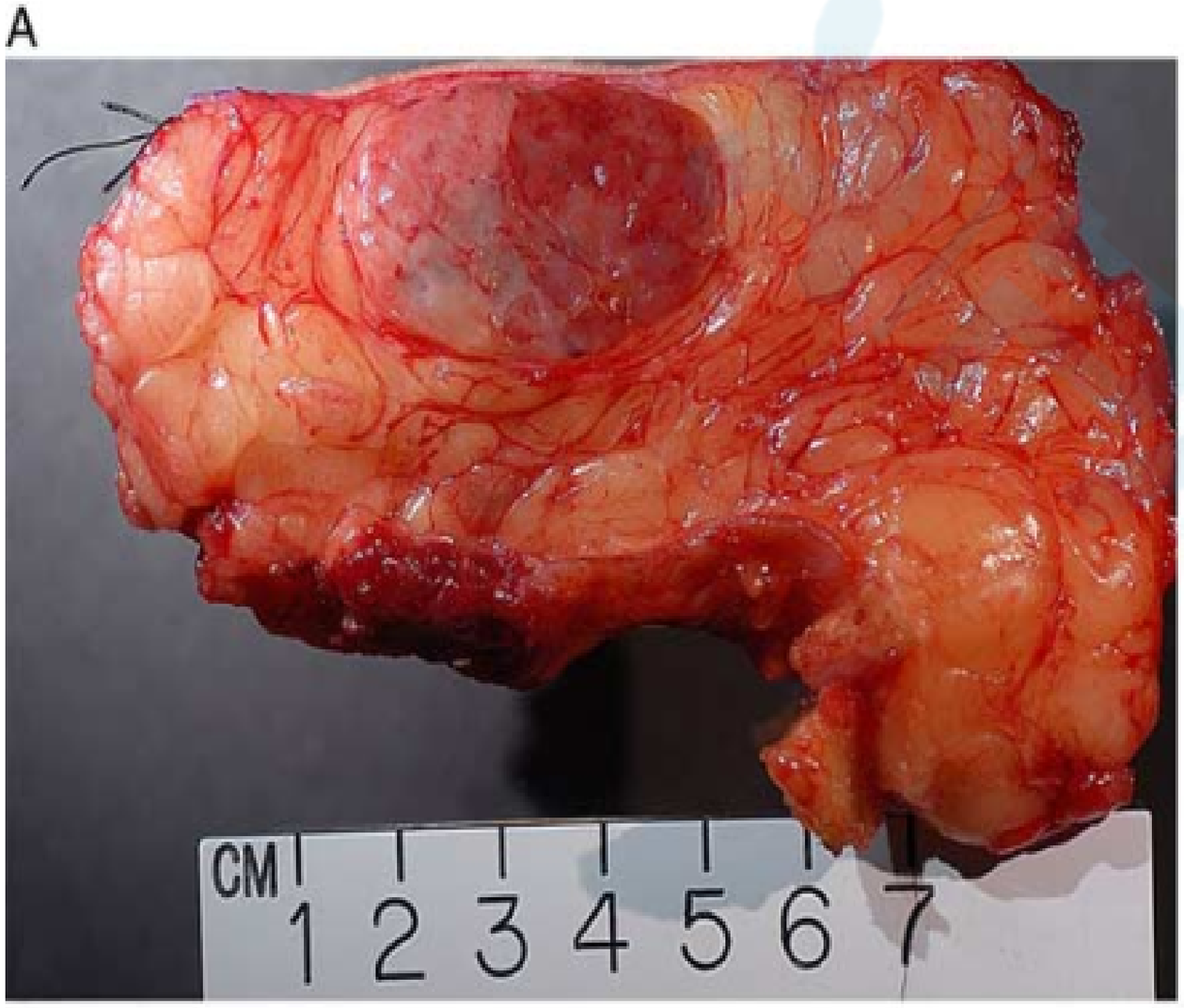
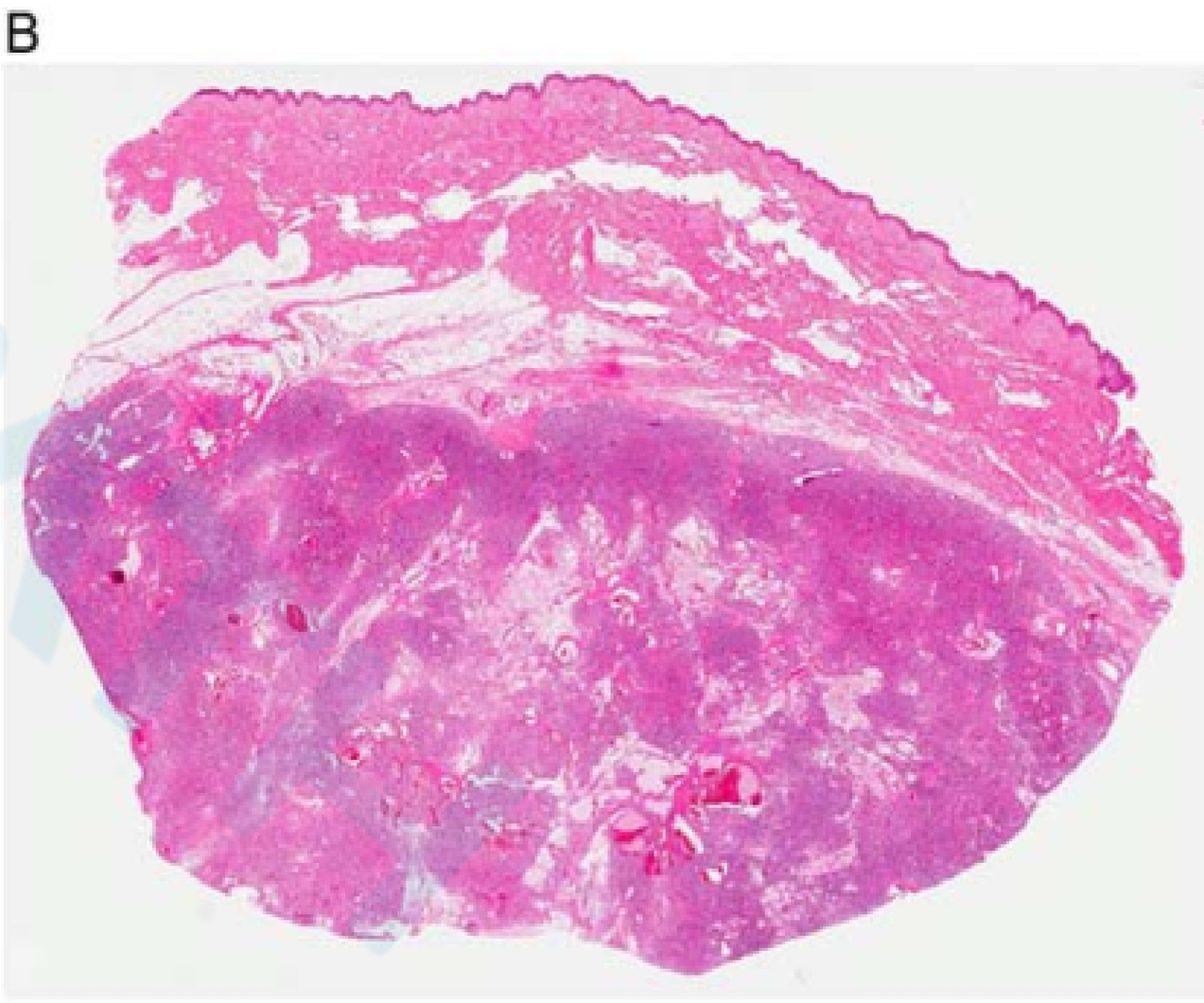


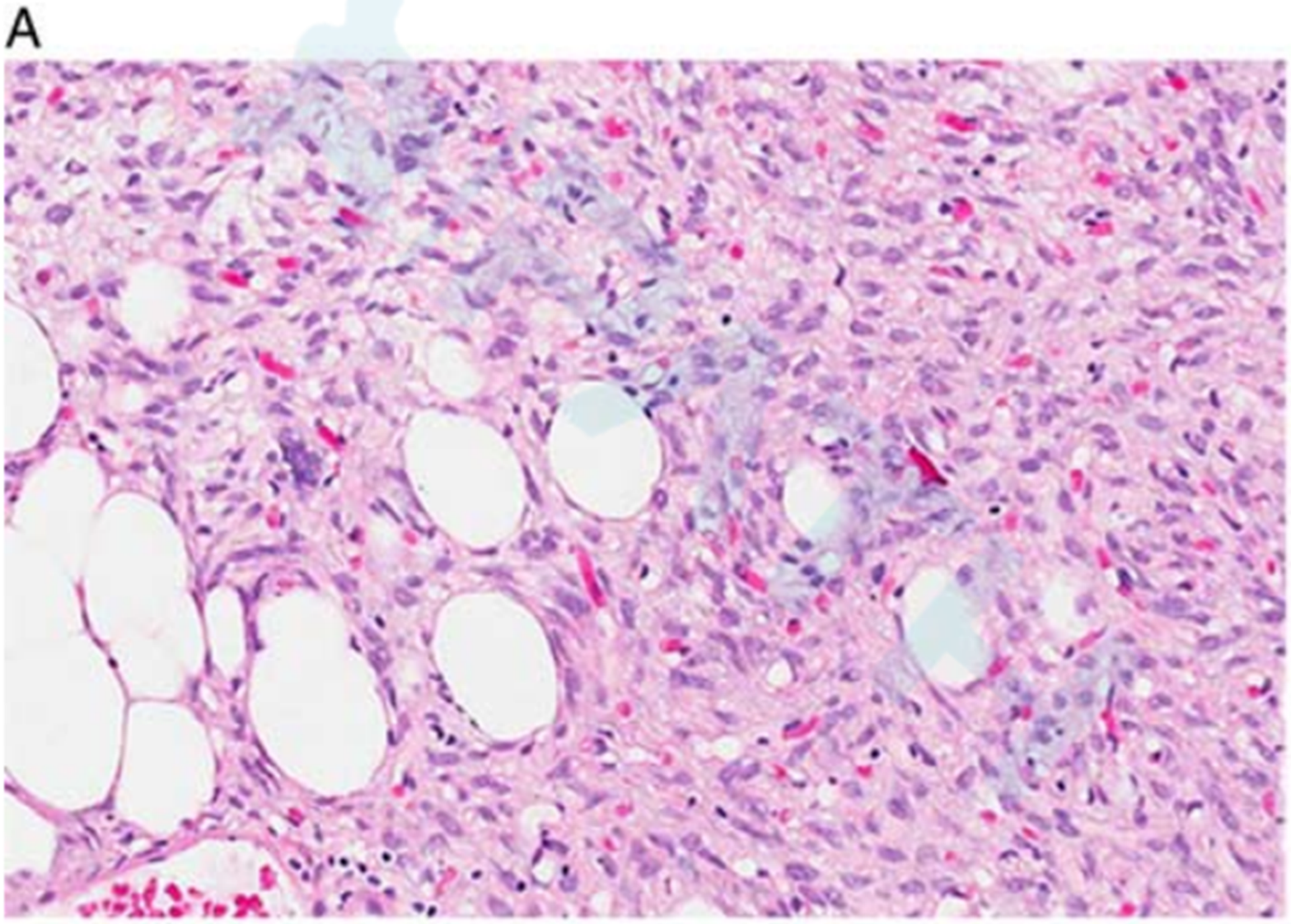
FIGURE 2. Case 14. Classic SFT showing a "patternless" architecture and classic branching ectatic vasculature (A) and nuclear STAT6 (B).

➢ Case 15：大腿

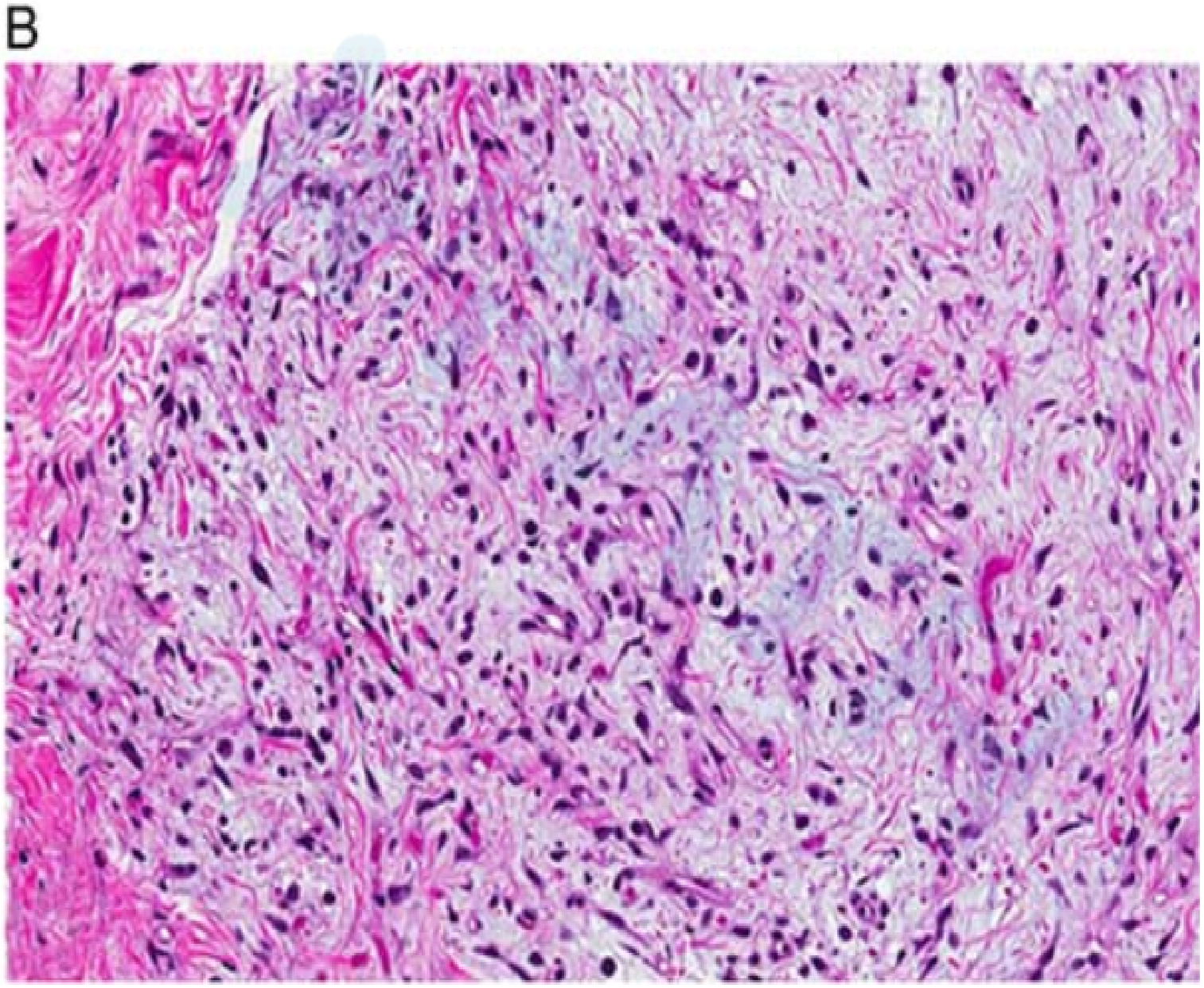




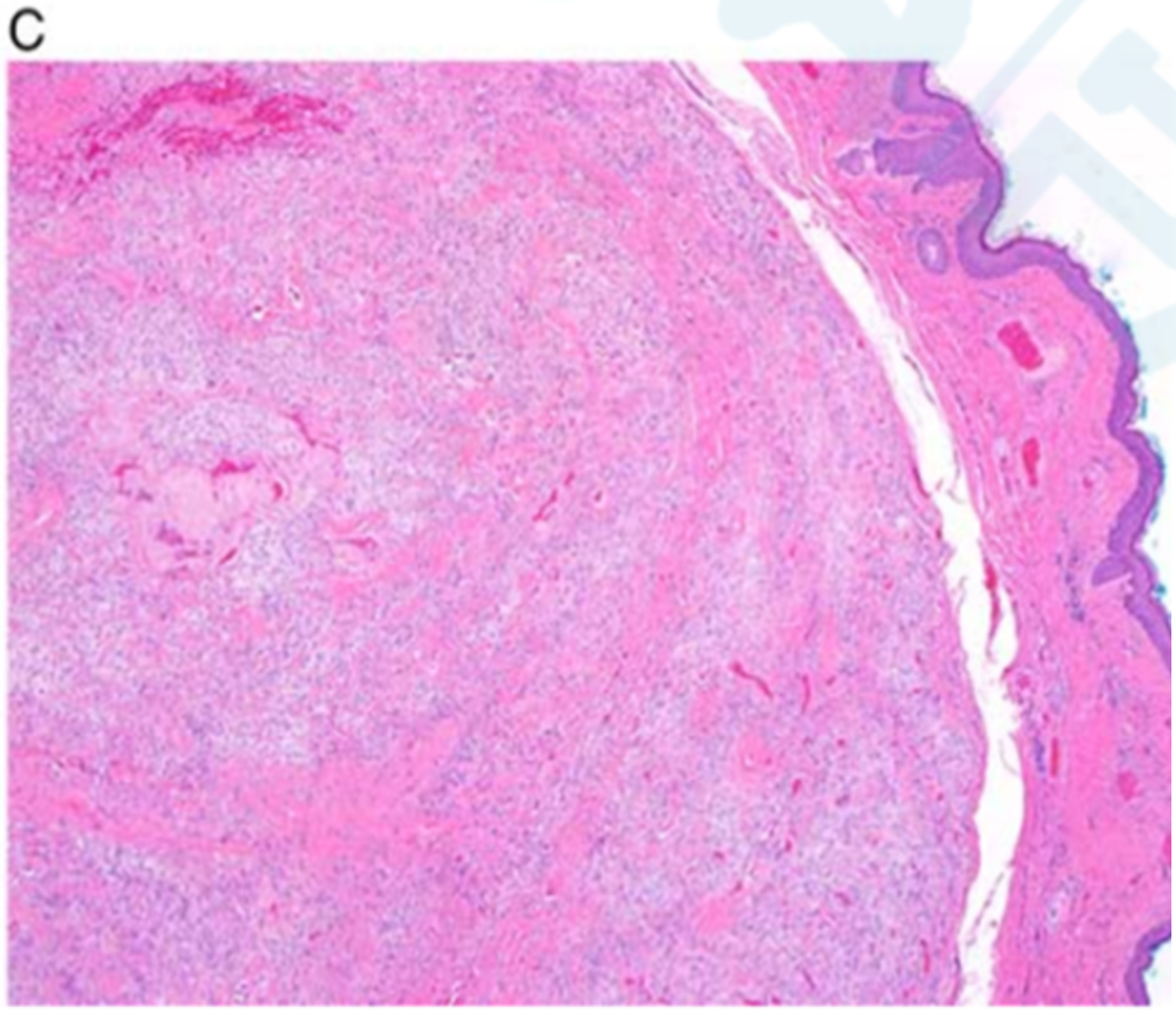
➢ Case17，眼睑（巨细胞血管纤维瘤样结构）

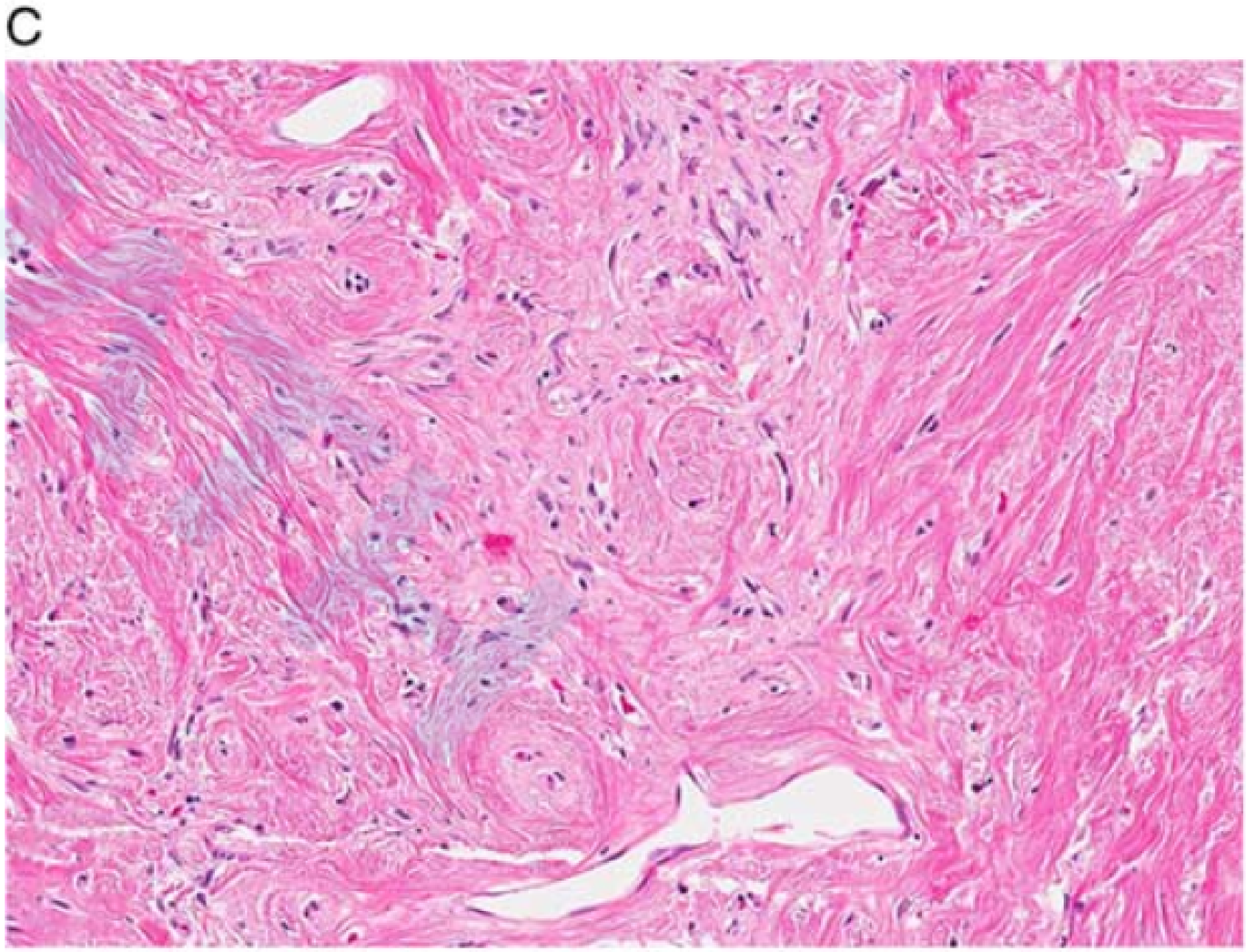


➢ Case22，头皮（黏液样变性）

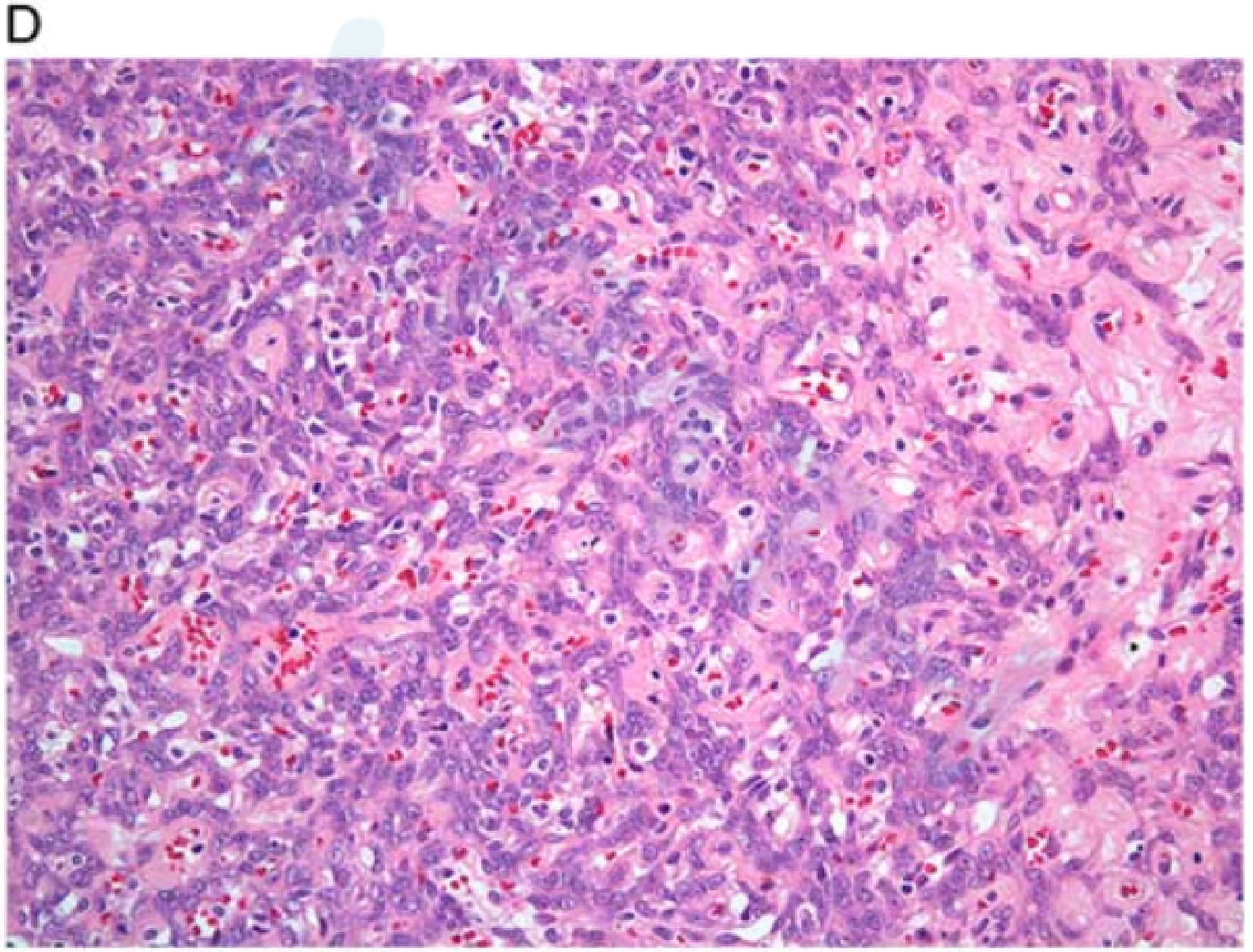


➢ Case20，外耳道（以胶原纤维为主型）

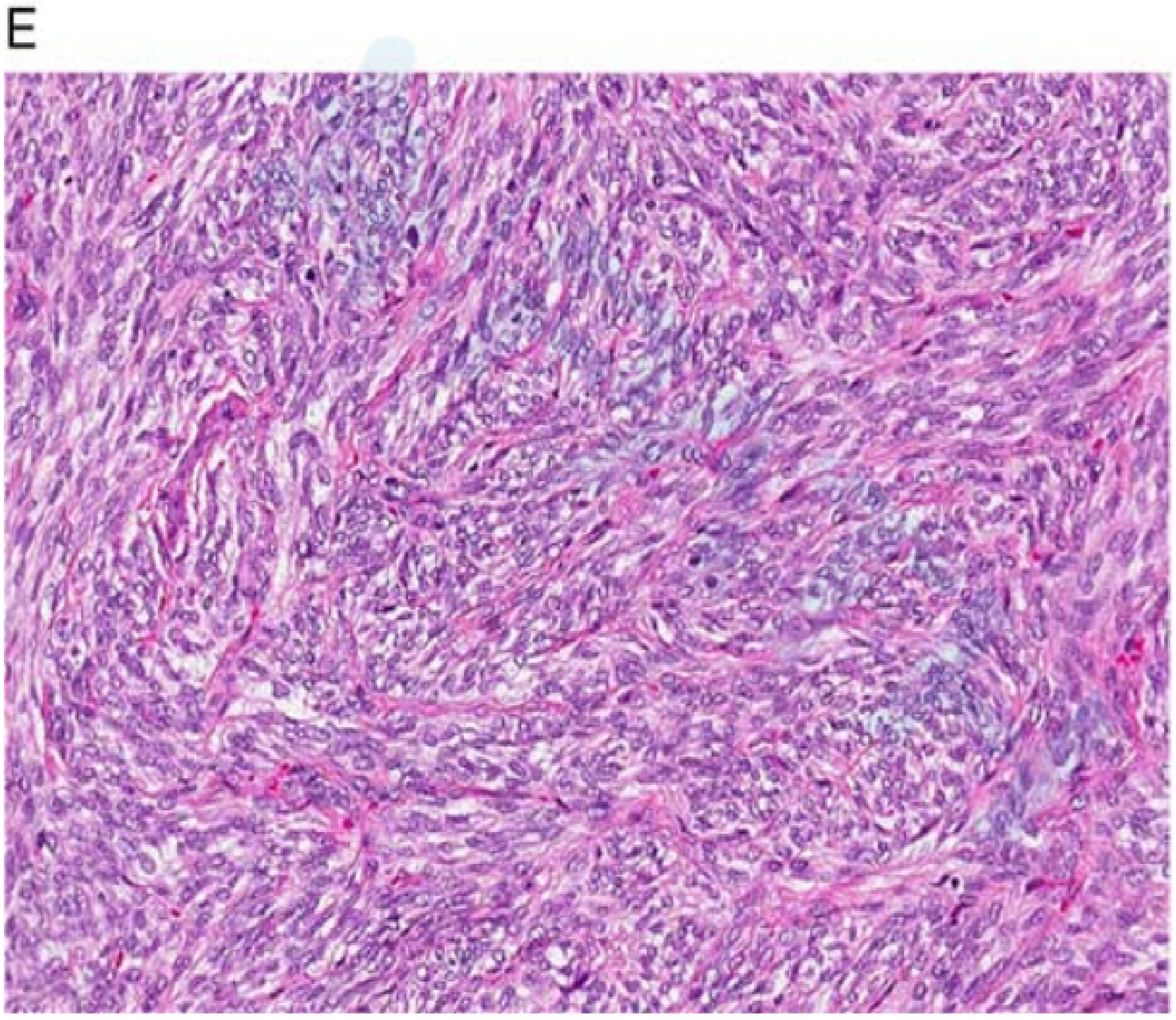




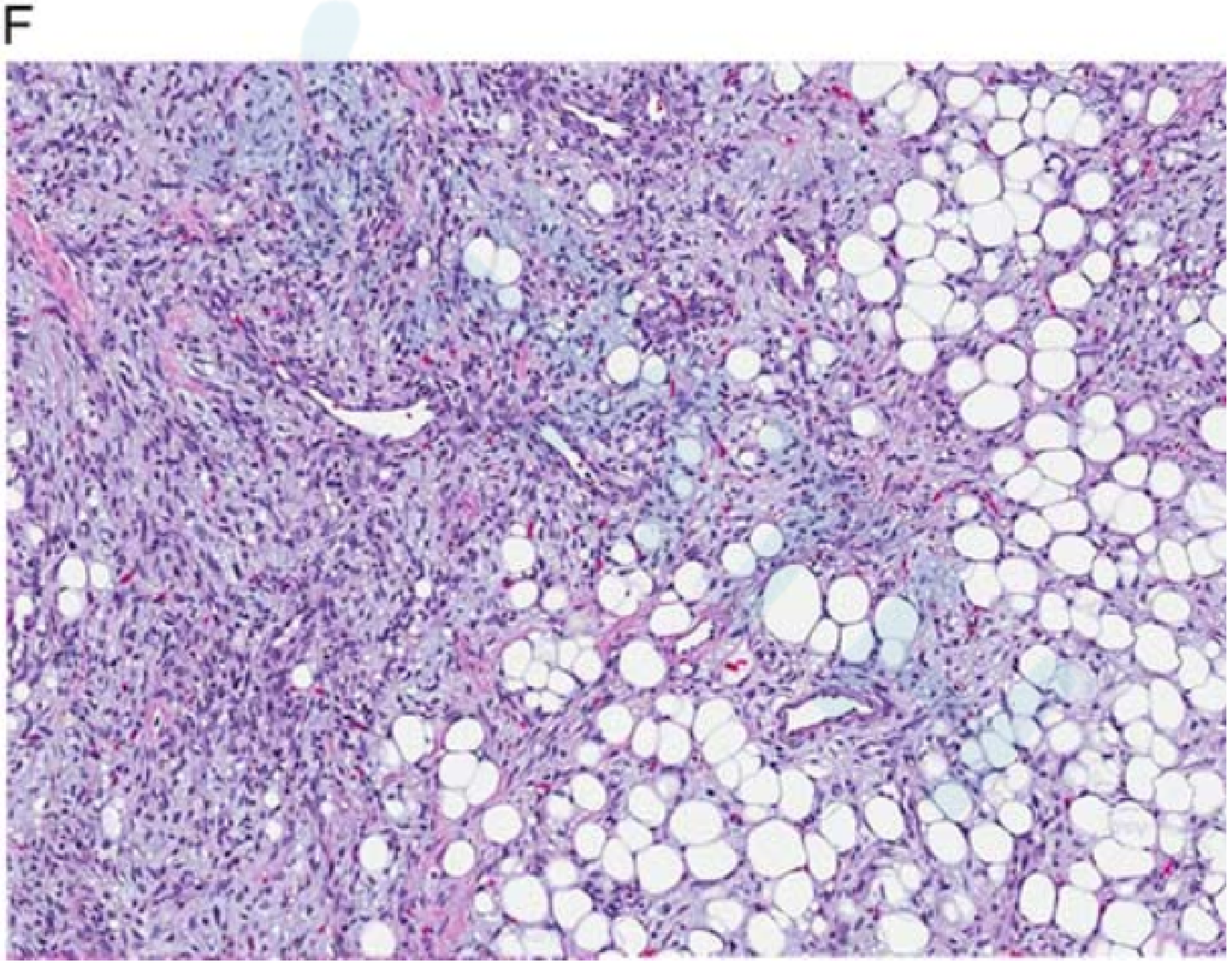
➢ Case23，拇指（假血管瘤性间质增生型）



- Case18，肩部（瘤细胞呈束状、编织状排列）



➢ Case26，面部（脂肪性（成脂性））



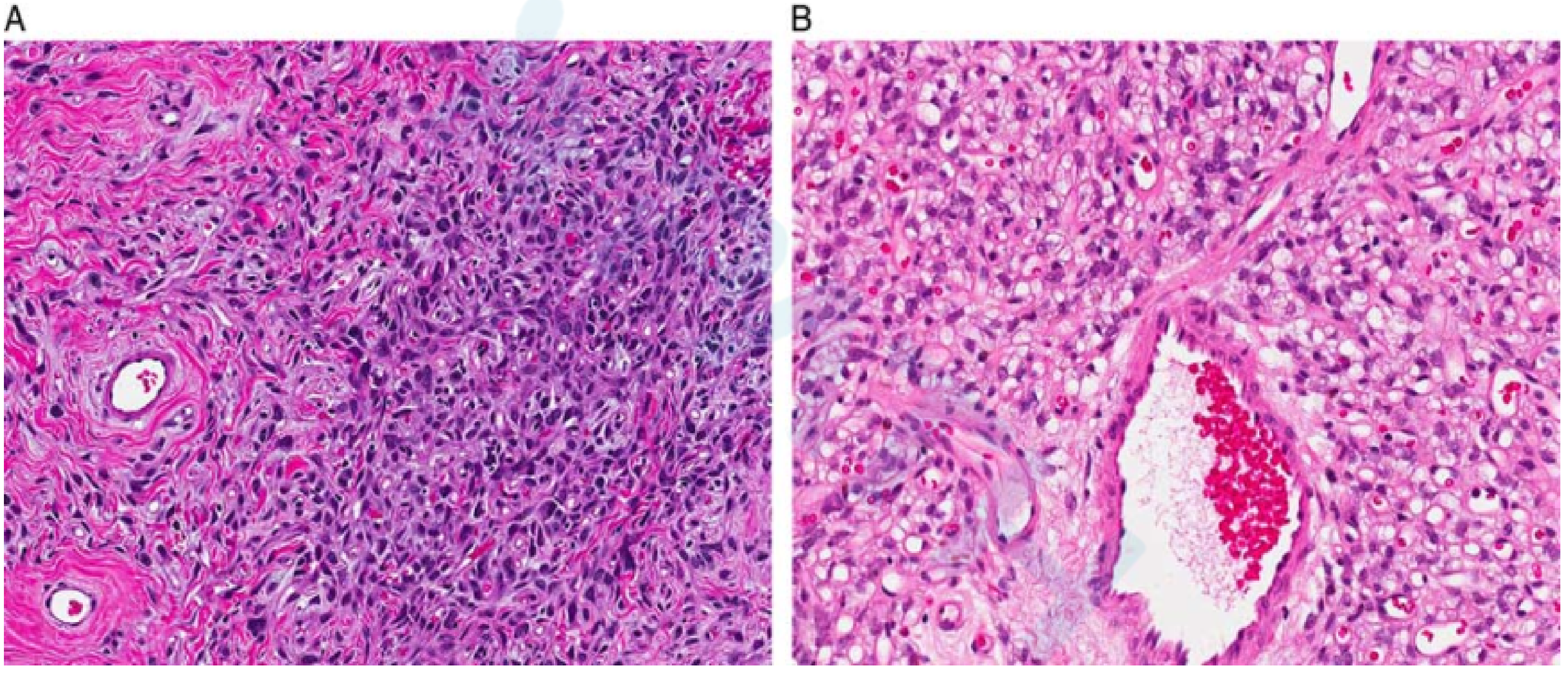


FIGURE 4. Histologically malignant SFT (case 19) with focal atypia (A) and SFT with clear cells mimicking PEComa (case 15) (B).

TABLE 2. Immunohistochemical Profiles of Cutaneous SFT

Case	STAT 6	CD34
1	NA	+
2	NA	NA
3	NA	+
4	+	+
5	NA	+
6	+	+
7	NA	+
8	+	+
9	+	+
10	−	+
11	+	+
12	+	+
13	+	+
14	+	+
15	+	NA
16	+	+
17	NA	+
18	+	+
19	+	+
20	+	NA
21	+	NA
22	+	+
23	+	+
24	+	+
25	NA*	+
26	+	−

**NAB2-STAT6* rearrangement identified by next-generation sequencing.
NA indicates not applicable.

免疫组化：STAT6（17/18；94%）
CD34 （21/22；95%）

具有SFT典型组织学特征

检测到NAB2-STAT6基因融合

DISCUSSION

SFT是一种罕见的成纤维细胞肿瘤，具有中等生物学潜能（很少转移），通常发生于胸膜表面和深层软组织。与深部软组织SFT类似，本次研究的浅表性SFTs也具有其组织学特征。

尽管在本次研究的病例中，同一肿瘤中常看到多种生长模式，然而典型结构区域通常存在，这在诊断上是有用的。

TABLE 1. Clinical and Histopathologic Features of Cutaneous SFT

Case	Age/Sex	Site	Depth	Morphologic Features	Size (cm)	Mitoses (/10 HPF)	Risk Stratification*	Follow-up
1	35/F	Mid back	Subcutis	Cellular	1	1	Low	NA
2	37/F	Right thigh	Subcutis	Cellular	1.5	0	Low	NED (241)
3	51/F	Right upper arm	Subcutis	Cellular	NA	0	NA	NA
4	31/M	Left medial thigh	Subcutis	Cellular, necrosis (25%)	4.3	3	Low	NED (5)
5	47/F	Right thigh	Subcutis	Cellular	3.4	10	Low	NED (114)
6	71/F	Left anterior thigh	Subcutis	Cellular, focal atypia	7	1	Low	NED (1)
7	81/F	Scalp	Subcutis	Cellular	NA	7	NA	NA
8	39/F	Cheek	Subcutis	Cellular	1.5	0	Low	NA
9	16/F	Ankle	Subcutis	Cellular	3	4	Low	NA
10	40/M	Lower back	Subcutis	Cellular, focal atypia, focal necrosis	4.3	3	Low	NA
11	40/M	Thigh	Subcutis	Cellular	3.5	3	Low	NA
12	52/F	Shoulder	Subcutis	Cellular	3.2	3	Low	NED (237)
13	80/F	Thigh	Subcutis	Classic	5	2	Low	NED (13)
14	41/M	Upper lip	Dermis/ subcutis	Classic	0.8	0	Low	NA
15	46/F	Thigh	Dermis/ subcutis	Malignant, focal necrosis (10%)	4.1	5	Low	NED (16)
16	55/F	Scalp	Dermis/ subcutis	Classic	1.8	0	Low	NA
17	54/F	Eyelid	Dermis/ subcutis	Giant cell angiofibroma, fat-forming	1.8	1	Low	NA
18	45/F	Shoulder	NA	Cellular, fascicular and whorled	1.5	5	Low	NA
19	64/F	Scalp	Dermis/ subcutis	Cellular, focal atypia	2	0	Low	NA
20	54/F	External ear canal	Dermis	Classic, fibrous	1.8	0	Low	NED (1)
21	57/F	Lower eyelid	Dermis	Classic, focally storiform	2.3	0	Low	NED (75)
22	31/F	Scalp	Dermis	Cellular, myxoid	3	0	Low	NA
23	47/M	Great toe	Dermis	Cellular, pseudoangiomatous	NA	0	NA	NA
24	30/M	Midline back	Dermis/ subcutis	Malignant, cellular, lipomatous	5.3	10	Low	NA
25	35/F	Temple/scalp	Subcutis	Classic	NA	2	Low	NA
26	57/M	Cheek	Subcutis	Fat-forming	1.5	1	Low	NA

*By proposed criteria (Demicco et al[4]).
F indicates female; M, male; NA, not applicable; NED, no evidence of disease.

以往的研究和报道缺乏本次研究中的女性优势。

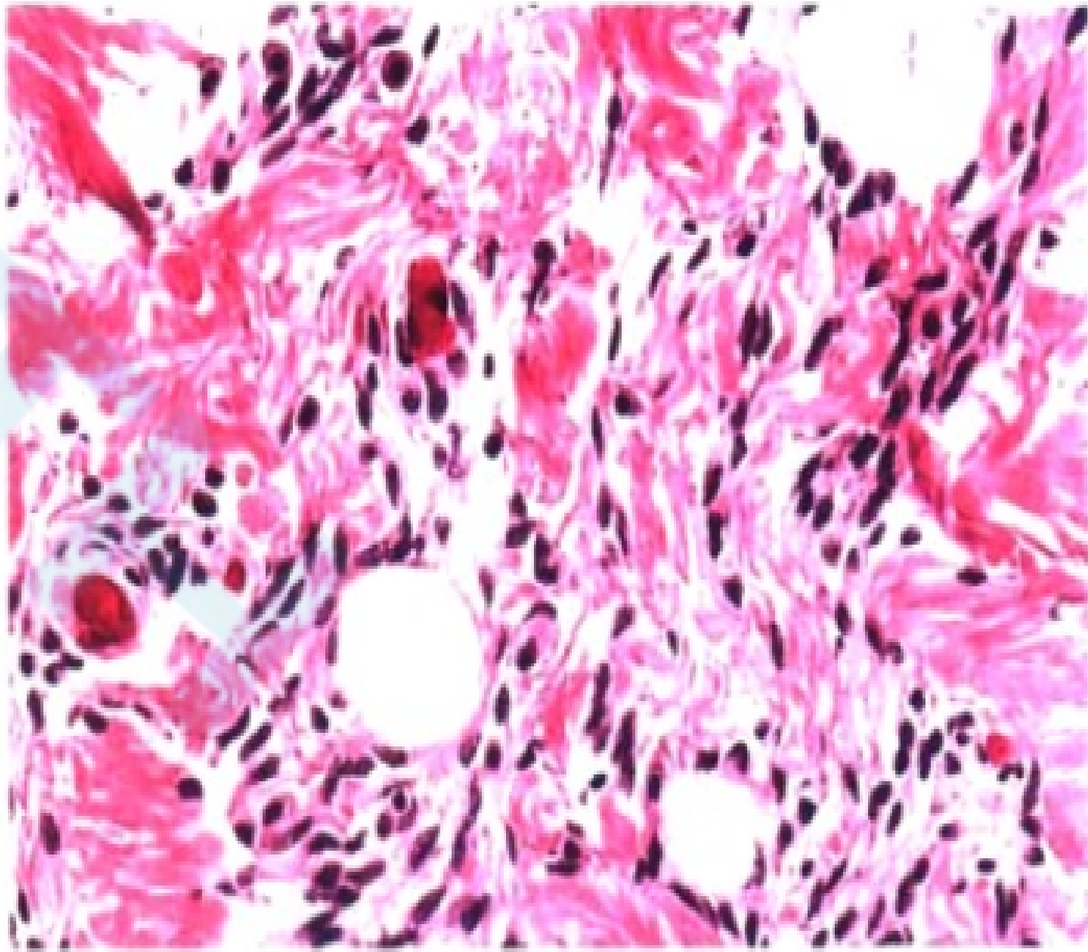
原因可能是由于检测到NAB2-STAT6融合基因及STAT6免疫组织化学的发展之前误诊造成的。

一些作者提出了一部分先前报道的浅表性SFT病例可能是梭形细胞脂肪瘤的“低脂肪”和“无脂肪”亚型。考虑到梭形细胞脂肪瘤在男性中多发，可能导致先前浅表性SFTs病例中女性占优势的缺乏。

梭形细胞脂肪瘤（spindle cell lipoma）

- ICD-O编码：8857/0
- 主要发生于颈后部及肩部
- 典型病变见于老年人，平均年龄超过55岁男性多发

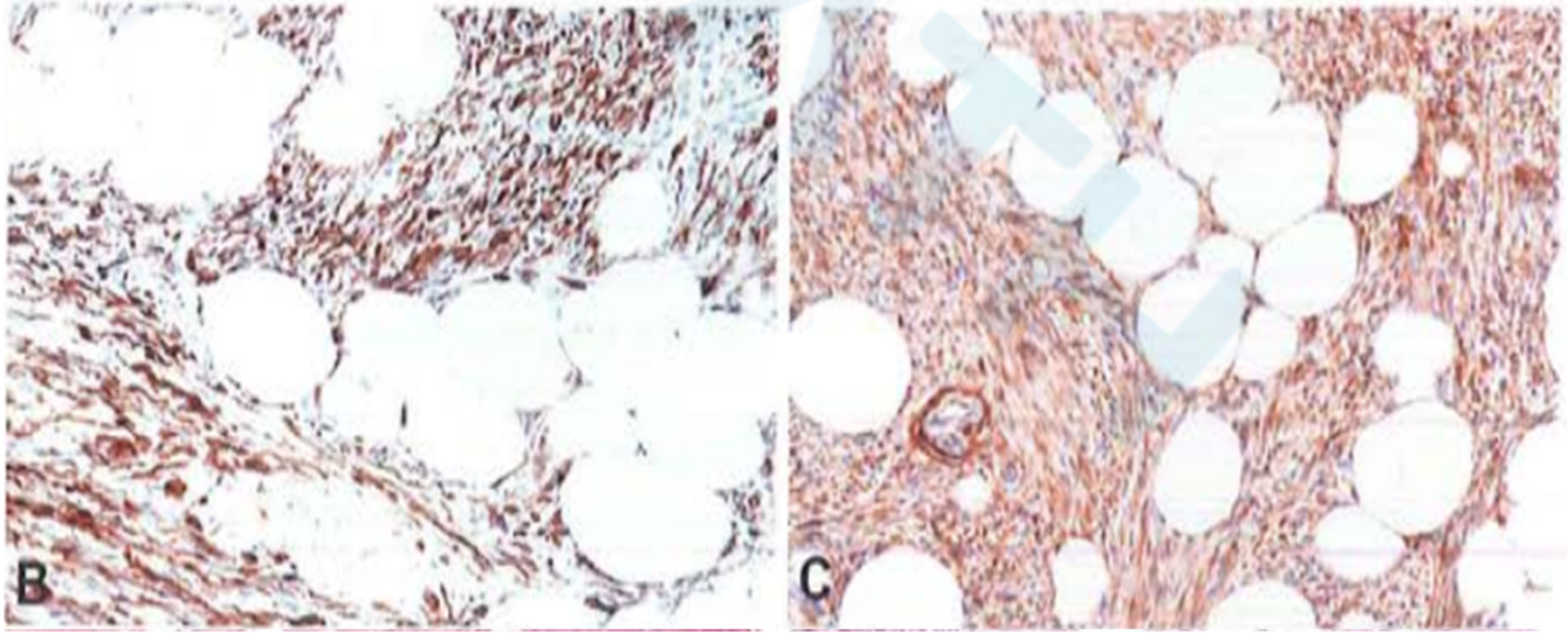
- 典型病变脂肪细胞之间有分化良好平行排列的梭形细胞，伴有粗大的绳索样胶原束。脂肪细胞和梭形细胞的相对比例不一有些病例几乎不含脂肪



- 免疫表型：梭形细胞CD34强阳性，
  S-100罕见阳性，STAT6阴性
- 细胞遗传学：梭形细胞瘤部分有13q（RB1）缺失（免疫组化也证实Rb表达缺失）（可与SFTs鉴别）

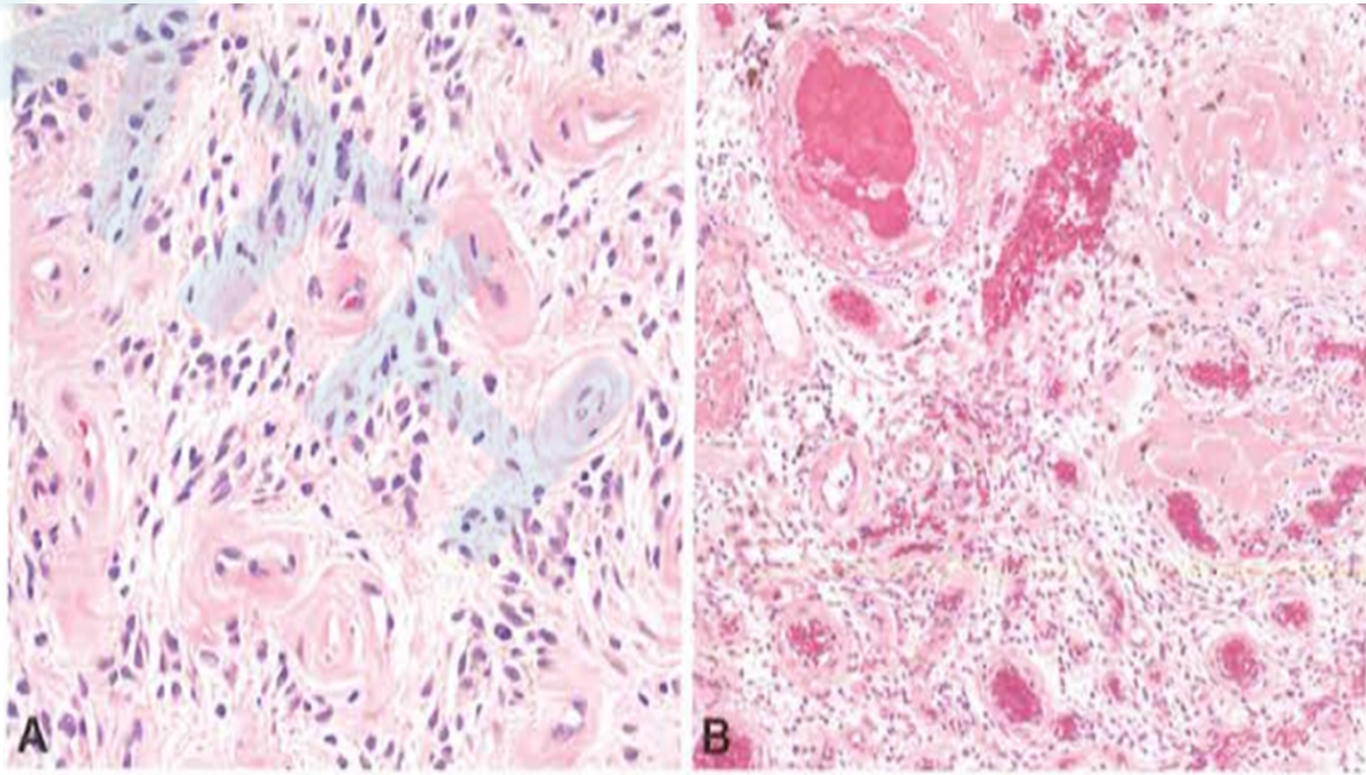
乳腺型肌纤维母细胞瘤（mammary type myofibroblastoma）

- ICD-O编码：8825-0
- 好发于会阴/腹股沟区，男性较多见
- 组织病理学：肿瘤无包膜，界限清楚。由梭形细胞和脂肪组织混合构成。间质为宽束状常呈锯齿形的粗大的玻璃样变的纤维。
- 免疫表型：弥漫表达Desmin和CD34。1/3表达SMA。



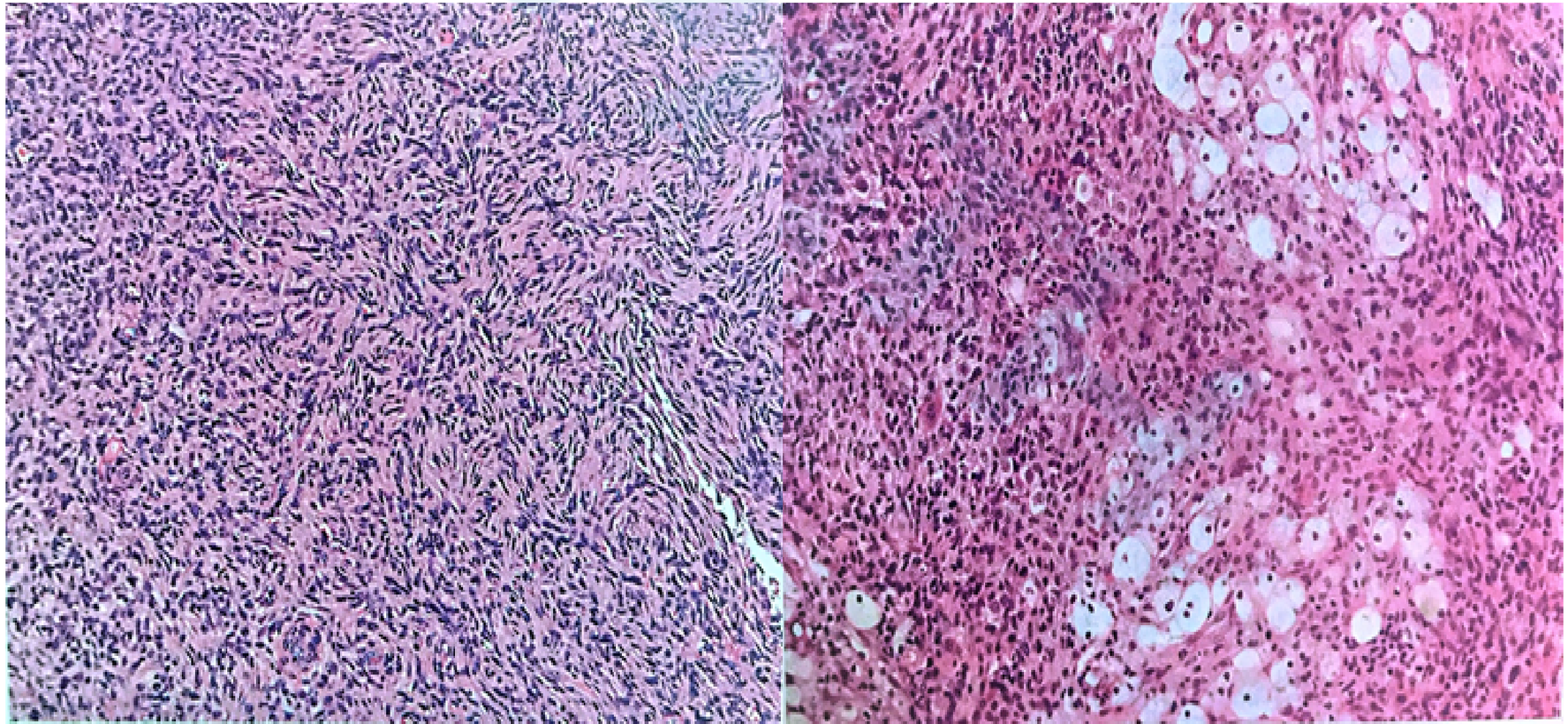
富细胞性血管纤维瘤（cellular angiofibroma，CA）

- ICD-O编码：9160/0
- 好发于女性外阴阴道区（直径＜3cm）
  男性腹股沟-阴囊区（直径2.5-14cm）} 男女比例基本一致，多见于老年人
- 免疫表型：瘤细胞Vim弥漫阳性，60%病例CD34阳性，女性患者SMA、desmin阴性，但男性患者MSA、SMA、desmin可不同程度阳性表达。部分表达ER、PR，多为女性。
- 组织病理学：病变内均匀分布大量一致的小或中等大血管，且均有一定程度的血管周围玻璃样纤维化。瘤细胞短梭形，核卵圆，胞质少略嗜酸性，核分裂象偶见（＜1个/10HPF），不见坏死。间质偶见胶原化及黏液样变、水肿。



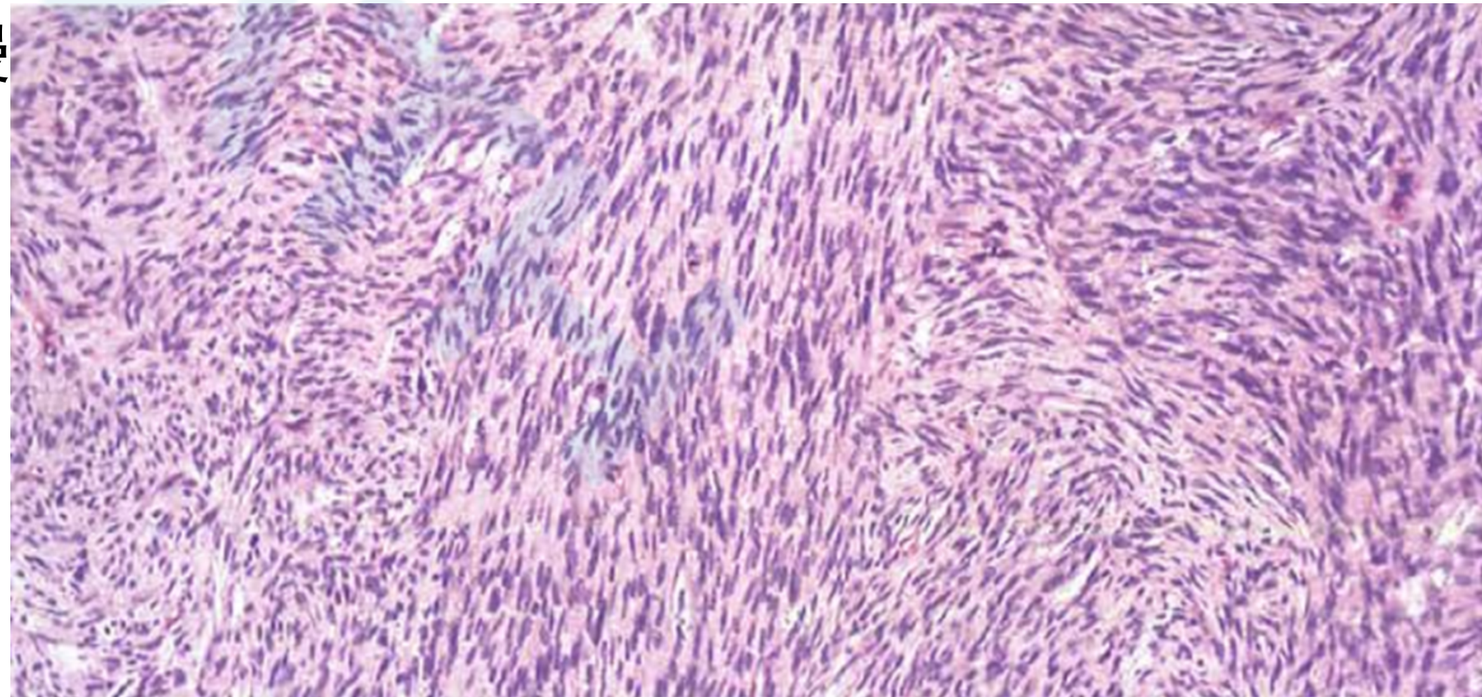
纤维组织细胞瘤（fibrous histiocytoma ）

- 定义：是一组瘤细胞具有成纤维细胞和组织细胞分化特征的肿瘤。
- 组织学特征：肿瘤基本成分为成纤维细胞和组织细胞，还可见含铁血黄素细胞、泡沫细胞、多核巨细胞以及数量不等的炎症细胞。
- 免疫表型：CD68、XIIIa因子、AAT、AACT等阳性，SMA可灶阳。CD34极少阳性。



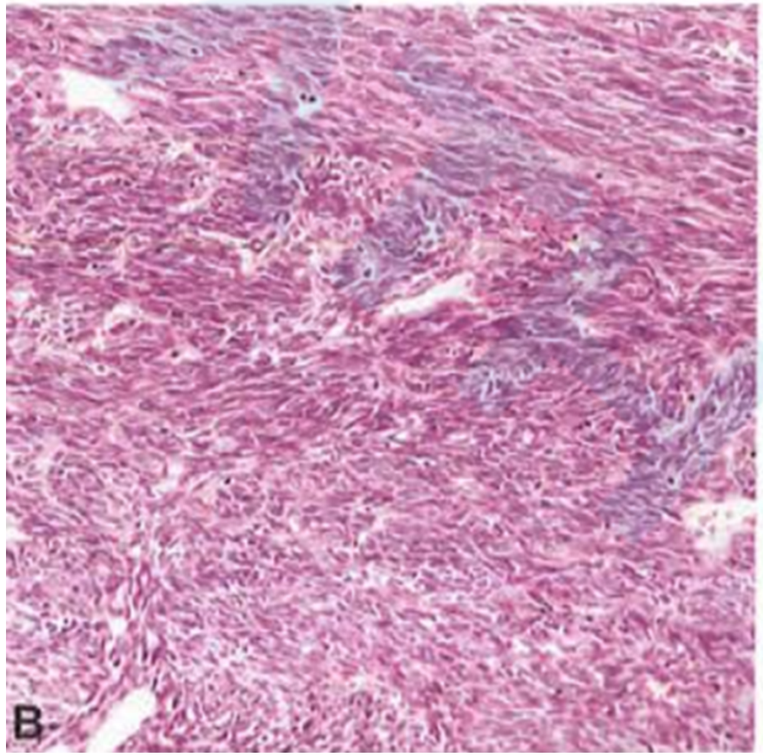
隆突性皮肤纤维肉瘤
（dermatofibrosarcoma protuberans，DFSP）

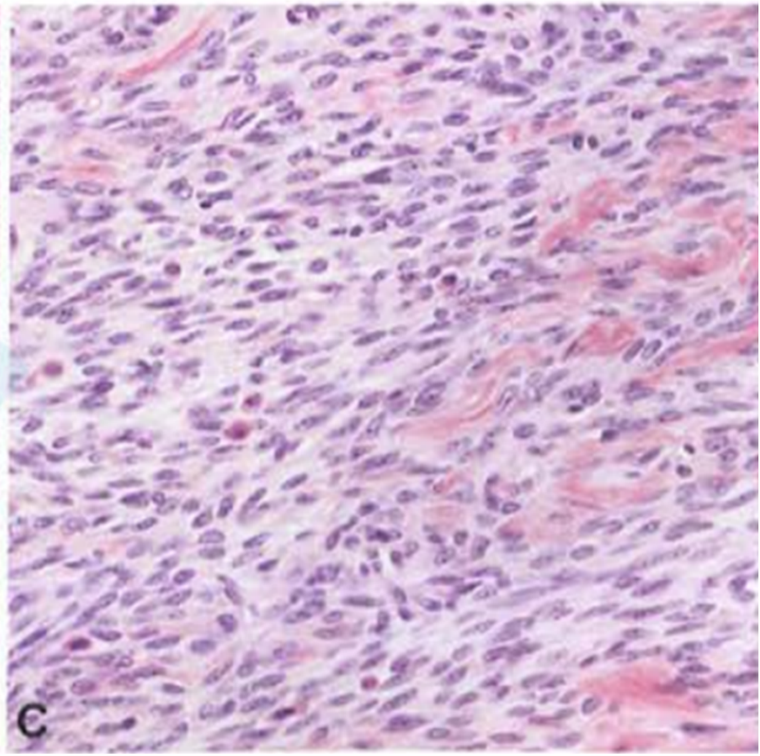
- 定义：是一种浅表的、低级别的、常伴有COL1A1-PDGFB基因融合的成纤维细胞肿瘤。
- ICD-O编码：8832/1、8832/3
- 主要见于中青年人，30-50为发并高峰期，男性较多见，好发于躯干及四肢近端，其次为头颈部。
- 免疫表型：瘤细胞一致表达CD34，EMA可灶性弱阳。纤维肉瘤样区域瘤细胞约50%病例CD34阴性，P53呈高表达，组织细胞和肌源性标记抗体普遍阴性。
- 组织学特征：瘤组织无包膜，弥漫浸润至真皮及皮下。瘤细胞梭形，大小形态较一致，且具有“车辐状”结构，由紧密的梭形瘤细胞与胶原纤维围绕一个中心（致密的胶原纤维束或小血管）呈放射状排列。网状纤维染色也具有同样的特征。

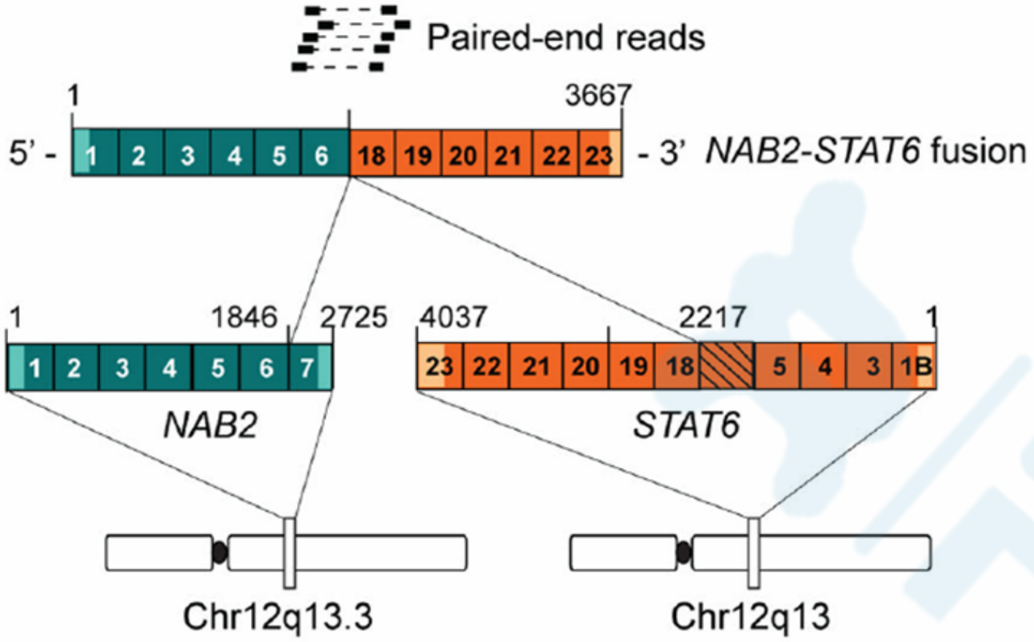


单相滑膜肉瘤（monophasic synovial sarcoma）

- ICD-O编码：9041/3
- 多见于青壮年，男性稍多，多发于四肢大关节附近，多表现为深部软组织内缓慢生长的肿块。
- 免疫表型：多相性，对上皮表型及间叶表型抗体标记物均呈不同程度阳性表达。
- 细胞遗传学：95%病例具有特异性的t（X；18）（p11;q11）染色体易位，使位于X染色体的SSX基因（SSX1、SSX2或SSX4）与位于18号染色体上的SYT基因（或SS18）融合，产生SYT-SSX融合基因。
- 组织学特征：瘤细胞主要由短束状或旋涡状排列的梭形瘤细胞构成。梭形瘤细胞见散在肥大细胞浸润，Gimesa染色或CD117标记可清楚显示，对诊断有提示意义。部分病例可出现血管外皮瘤样“鹿角样”血管。梭形细胞型易发生透明变性、黏液变性及局灶钙化等。







- ***NAB2ex4–STAT6ex2***
- ***NAB2ex6–STAT6ex16***
- ***NAB2ex6–STAT6ex17***
- ***NAB2ex6–STAT6ex18***
- ***NAB2ex2–STAT6ex6***
- ***NAB2ex2–STAT6ex2***
- ***NAB2ex7–STAT6ex6***

- NAB2ex4–STAT6ex2融合形式通常Stat-6免疫组化阳性。
- NAB2ex6–STAT6ex16、17、18等融合形式中少部分（约<1/3）病例出现stat-6阴性或局灶阳性，常常CD34也为阴性。

摘自王哲教授/魏洁幻灯片

THANK YOU!