

SOLITÁRNÍ FIBRÓZNÍ TUMOR PLIC

SOLITARY FIBROUS TUMOR OF THE LUNG: A CASE REPORT

VESELÝ K.¹, KRPEŇSKÝ A.¹, JEDLIČKA V.²

II. PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV MU, BRNO

2I. CHIRURGICKÁ KLINIKA FN U SV. ANNY, BRNO

Souhrn: *Východiska:* Solitární fibrózní tumor je vzácná jednotka vyskytující se v nejrůznějších anatomických lokalizacích. *Typ studie a soubor:* Popisujeme zde případ solitárního fibrózního tumoru v neobvyklé lokalizaci v plicních parenchymu. *Metody a výsledky:* Plicní tumor byl vyšetřen rutinně histologicky a imunohistochemicky a nálezy odpovídaly diagnóze solitárního fibrózního tumoru bez možnosti predikce biologického chování. *Závěry:* Solitární fibrózní tumor je ubikvitárně se vyskytující nádor a je nutné jej zvažovat v diferenciální diagnóze vřetenobuněčné neoplázie v nejrůznějších tkáních a orgánech.

Klíčová slova: solitární fibrózní tumor, plíce, CD34.

Summary: *Backgrounds:* Solitary fibrous tumor is a rare entity occurring in many anatomical localizations. *Design and subjects:* We describe a case of solitary fibrous tumor in unusual localization in the pulmonary parenchyma. *Methods and Results:* The lung tumor was examined routine histologically and immunohistologically and the findings in association with diffuse reactivity with CD34 were consistent with diagnosis solitary fibrous tumor without possibility prediction of biological behaviour. *Conclusions:* Solitary fibrous tumor is ubiquitous and it is necessary to consider it in the differential diagnosis spindle-cell neoplasias in different tissues and organs.

Key words: solitary fibrous tumor, lung, CD34

Solitární fibrózní tumor (SFT) je vzácný vřetenobuněčný nádor dospělých s četnými synonymy, např. benigní fibrózní mezoteliom, submezoteliální fibrom, lokalizovaný fibrózní tumor a dalšími (17). Obvykle postihuje pleuru, ale byl popsán v četných anatomických lokalizacích, jednak na jiných serózních površích, na peritoneu a perikardu, a jednak bez vazby na serózní struktury, v prsu (4), štítné žláze (3), mediastinu (9), orbitě (6), horním respiračním traktu (22) a v dutině nosní a paranasálních dutinách (25) a v nejrůznějších dalších. Mezi extrapleurálními lokalizacemi se SFT vzácně vyskytuje i v plicích (9, 21).

Histogeneze SFT byla zpočátku sporná, jako buňka původu byla označována mezotelie nebo submezoteliální fibroblast, ale později imunohistochemický profil a ultrastrukturální studie prokázaly převážně fibroblastický fenotyp nádorových buněk, v některých případech s diferenciací směrem k myofibroblastu, manifestující se přítomností imunoreaktivního aktinu a mikrofilament ultrastrukturálně (7, 18).

Histologický obraz SFT je variabilní, často je popisován jako „necharakteristický“, ale mikromorfologické znaky obvykle umožňují spolehlivou diagnózu. Základním rysem je ohraničený tumor tvořený krátkými vřetenitými buňkami s malým množstvím cytoplazmy, rostoucí v kolagenizovaném stromatu, s alternujícími hypocelulárními a hypercelulárními regiony. Dalším charakteristickým znakem je výrazná a difúzní exprese CD34, popisovaná v 80 – 100% případů (15, 19, 22). Byla navržena diagnostická kritéria SFT (11): ohraničení, alternující hypercelulární a sklerotické hypocelulární oblasti, blandní krátké vřetenité nebo ovoidní buňky, náhodné, storiformní nebo fascikulární uspořádání vřetenitých buněk, CD34 pozitivita. Dále je běžný hemangiopericytární vzhled, někdy palisádování jader, herring-bone řazení a další.

Pleurální SFT se v 10 – 30% chová maligně (2), oproti extrapleurálním případům, jichž biologické chování je téměř vždy

benigní (8), bez recidiv a vzdálených metastáz. Problémem zůstává, že klinické chování nelze vždy předpovědět na základě histologických nálezů (2, 15).

Popisujeme zde případ SFT ve vzácné lokalizaci v plicním parenchymu.

Popis případu

54 letá pacientka byla vyšetřována pro kašel a bolesti za hrudní kostí, prostý snímek hrudníku prokazoval elevaci bráničního oblouku vpravo. Při CT vyšetření byl zjištěn v dolní polovině pravého hemithoraxu expanzivní proces a fluidothorax a bylo indikováno operační řešení, v jehož rámci bylo provedeno urgentní peroperační kryotomové vyšetření a následně exstirpace částí tumoru a lobektomie pravého dolního plicního laloku. Pooperační průběh byl bez komplikací.

Materiál a metody

Do laboratoře byly zaslány peroperační vzorky a dále lobektomický resekát, izolované fragmenty nádorové tkáně a lymfatické uzliny. Reprezentativní tkáňové vzorky (celkem 17 bloků) byly zpracovány standardní formol-parafinovou technikou a byly zhotoveny histologické řezy a rutinně barveny H&E, část speciálním barvením dle Goldnera a van Giesona a byly provedeny imunoreakce s protilátkami proti CD34, CD99, bcl-2, vimentinu, desminu, hladkosvalovému aktinu a svalově-specifickému aktinu, S-100 proteinu a byl stanoven proliferací index pomocí Ki-67. Seznam užitých protilátek je v Tabulce 1.

Výsledky

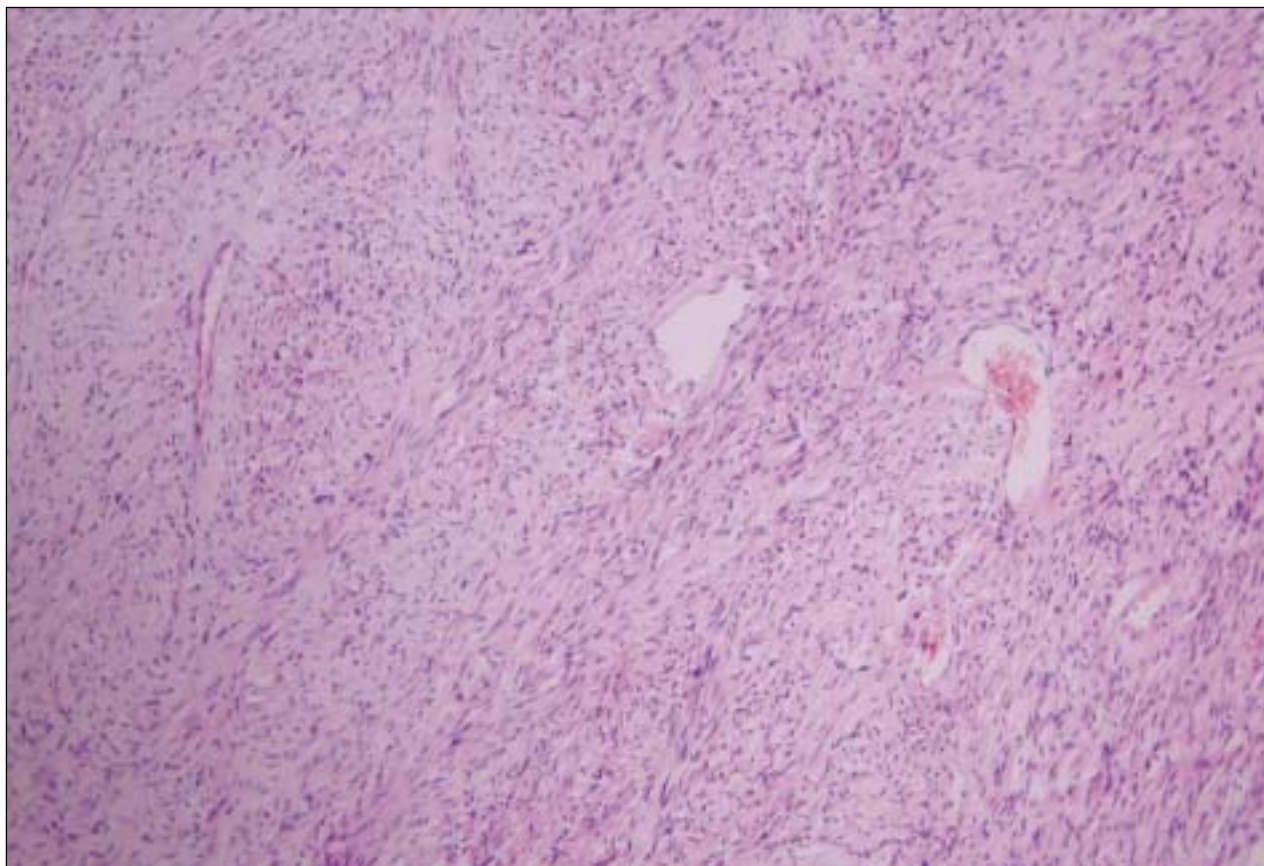
Makroskopicky šlo o 3 ohraničené nádorové uzly o rozměrech 13, 7 a 5 cm; na řezu nodózní, s centrálními nekrotizacemi, a dolní lobektomický resekát s obdobnou infiltrací maximálního rozměru 10 cm, součástí zasláního materiálu byly i 3 interlobární lymfatické uzliny.

Tabulka 1: Seznam použitých protilátek.

Protilátka	Klonalita	Ředění	Firma
aktin HHF35	monoklonální	1:200	DAKO
aktin hladkosvalový	monoklonální	1:200	DAKO
bcl-2	monoklonální	4:100	DAKO
CD34	monoklonální	1:100	DAKO
CD99	monoklonální	4:100	DAKO
cytokeratin AE1/AE3	monoklonální	2:100	DAKO
desmin	monoklonální	1:100	DAKO
vimentin	monoklonální	1:300	DAKO
S-100 protein	polyklonální	1:400	DAKO
Ki-67 antigen	monoklonální	1:100	DAKO

Mikroskopicky (Obr. 1 a 2) byl nádor ohraničený, místy s fibrózním pseudopouzdem, relativně monomorfní stavby, nicméně s dobře patrnými alternujícími buněčnějšími a hypocelulárními oblastmi s hojnější stromální kolagenizací. Fokálně byla drobná ložiska nekrotizace. Buněčná populace byla fusicelulární, s převažujícími růstem v krátkých svazcích, a v necharakteristickém uspořádání. Cytoplazma buněk byla nezřetelná, nebyly v ní patrné fuchsinoofilní fibrily, jádra protažená, místy lehce zvlňněná, s jemným chromatinem bez nukleolární distinkce, sporadicky byly přítomné partie s výraznější nukleární pleomorfii. Mitotická aktivita nepřesahovala 1 mitotickou figuru na 20 HPF. Intratumorální vaskularizace byla místy výraznější, cévy byly silnostěnné menšího kalibru i větší nepravidelné cévní tenkostěnné průsvity s náznakem hemangiopericytárního řazení. V lymfatických uzlinách byla nálezem pouze antrakofibróza.

Obr. 1. Necharakteristické řazení fibroblastické buněčné populace s hojným kolagenizovaným stromatem (H&E, 100x).



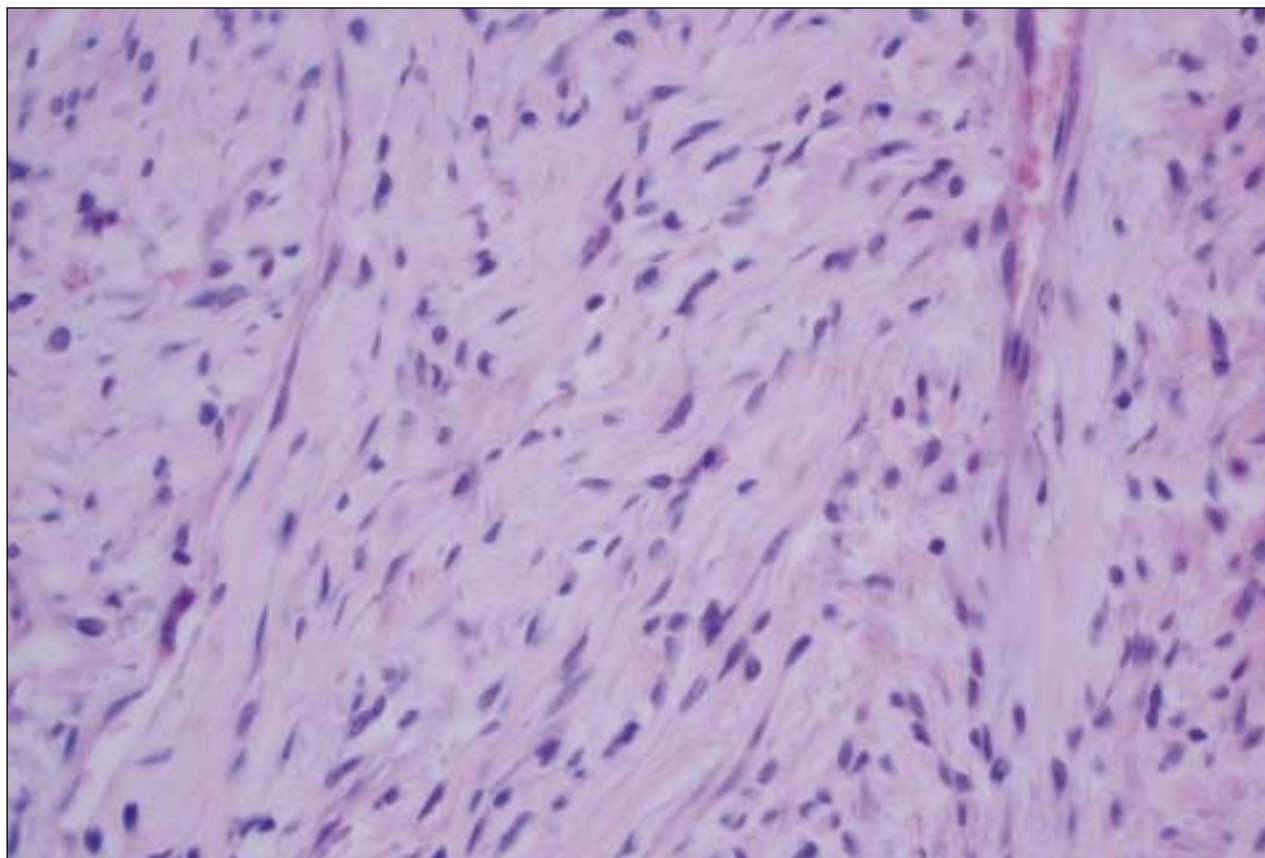
Při imunohistochemickém vyšetření byla demonstrována difúzní exprese vimentinu v cytoplasmě neoplastických buněk, dále difúzní exprese CD34 (Obr. 3) a CD99, a fokální imunoreaktivita bcl-2 a faktoru XIII. Reakce s protilátkami proti cytokeratinům, desminu, S-100 proteinu, hladkosvalovému a muskulárně specifickému aktinu byly negativní. Ki-67 proliferační index byl 2,2%.

Morfologický obraz i imunofenotyp odpovídal solitárnímu fibróznímu tumoru bez možnosti jisté predikce biologického chování, sice bez přítomnosti sarkomatoidních partií, s blandní cytologií a nízkou mitotickou aktivitou, ale za nepříznivé prognostické faktory bylo možno považovat velikost léze a fokální nekrotizaci.

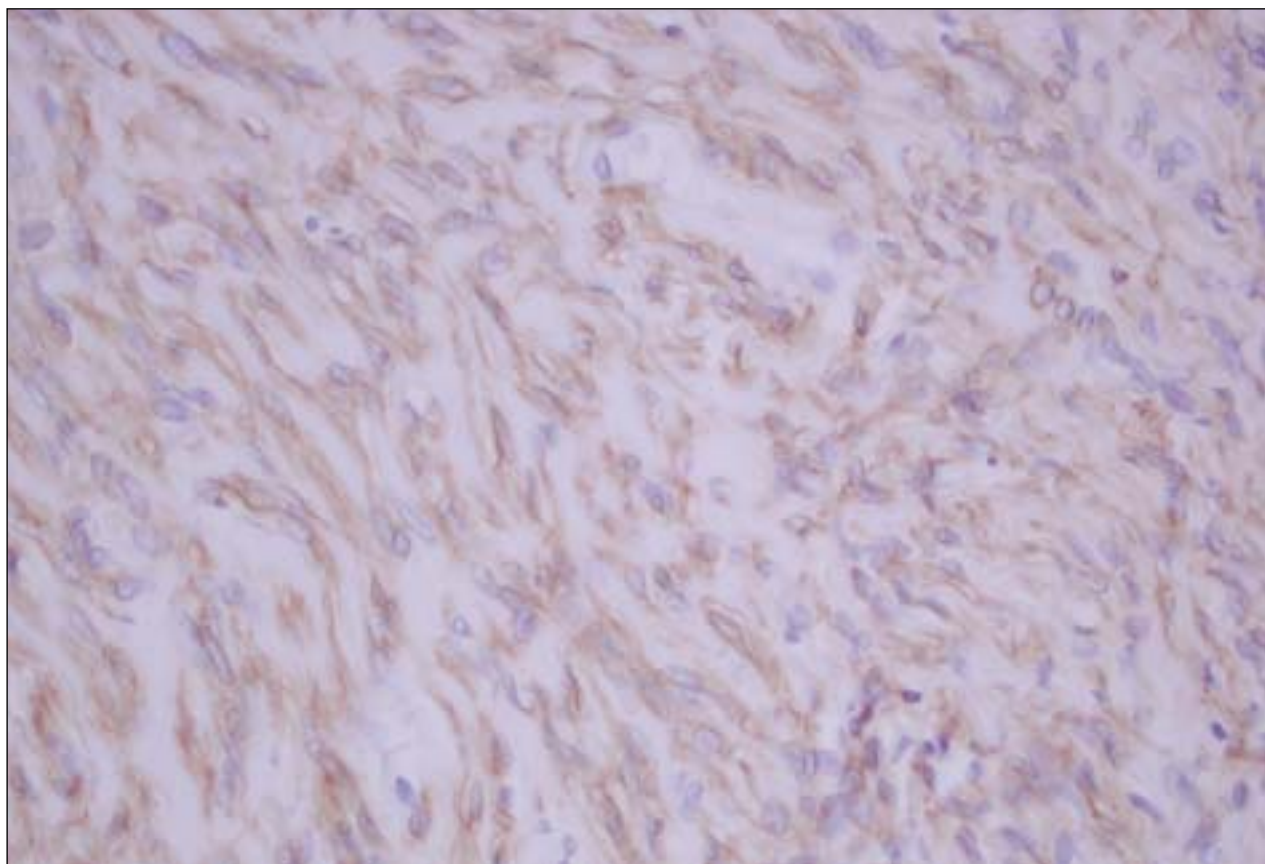
Diskuse

SFT byl poprvé odlišen od mezoteliomu v roce 1931 (13) a ve studiích na tkáňových kulturách byla prokázána fibroblastická diferenciace nádorových buněk (1), a jeho mezenchymální původ se rovněž odráží v jeho imunofenotypu, se silnou pozitivitou vimentinu a negativitou reakcí na cytokeratiny, s výjimkou fokální aberantní exprese CK, která byla pozorována u maligní varianty SFT (10). Fibroblastický původ SFT je stejně tak demonstrován většinou ultrastrukturálních pozorování (18). V současnosti je SFT kromě pleury diagnostikován téměř ve všech anatomických lokalizacích, zejména v dutině břišní, orbitě, horním respiračním traktu a měkkých tkáních. V intrapulmonární primární lokalizaci se vyskytuje vzácně. Pro diagnózu SFT jsou rozhodující histologické nálezy, včetně buňky, necharakteristický růst ložiskově se storiformním, hemangiopericytárním nebo fascikulárním uspořádáním a dále imunohistochemická pozitivita CD34. Antigen CD34 je transmembránový buněčný povrchový glykoprotein, původně popsaný jako antigen hemopoetických progenitorových buněk, ale později identifikovaný v endotelích a subpopulaci fibroblastů

Obr. 2. Detail nádorových buněk solitárního fibrózního tumoru s blandní morfologií (H&E, 400).



Obr. 3. Difúzní exprese CD34 při imunohistochemickém vyšetření.



v pojivových tkáních, které byly označeny jako dendritické intersticiální buňky (19). CD34 je nalézán v mnoha nádorech, gastrointestinálních stromálních nádorech, dermatofibrosarcoma protuberans, Kaposiho sarkomu, dále byla popsána imunoreaktivita v leiomyosarkomech, neurálních tumorech a hemangio-pericytomech. CD34 je pro diagnózu SFT velmi užitečný, nicméně jeho nepřítomnost možnost SFT nevylučuje.

Diferenciální diagnóza SFT v plicní lokalizaci zahrnuje především fibrózní mezoteliom, jehož nádorové buňky jsou cytotkeratin pozitivní, a CD34 negativní. Dále je nutné zvažovat vřetenobuněčné mezenchymální tumory, jako je maligní fibrózní histiocytom nebo fibrosarkom (23), od kterých se SFT odlišuje konstantní CD34 reaktivitou, i když MFH může být fokálně CD34 pozitivní. Mimo plicní a pleurální lokalizaci je diferenciální diagnóza značně rozsáhlá: fibrózní histiocytom, vřetenobuněčný lipom, hemangiopericytom, maligní schwannom, monofázický synoviální sarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom, inflamatorní pseudotumor, postoperační vřetenobuněčný uzel a další jednotky.

Většina SFT je spojena s benigním biologickým chováním, ale jsou dobře popsány maligní varianty SFT v pleurální i extrapleurálních lokalizacích (20, 23), které jsou spojeny s lokální invazivitou, recidivují a v některých případech diseminují. Dosud neexistují jednotná kritéria pro diferenciaci benigních a maligních SFT a chování SFT může být nepředvídatelné na morfologickém podkladě.

Mezi znaky, indikující agresivitu léze, patří infiltrující okraje, zvýšená celularita, jaderný pleomorfismus, mitotická aktivita

více než 5 mitotických figur na 10 HPF, nekrózy a hemoragie. Obtíže se odráží v pokusech pro determinování biologického chování užitím imunohistochemických markerů proliferace, např. Ki-67, exprese bazického fibroblastického růstového faktoru (bFGF) (16), exprese mutovaného p53 (23), kdy případy s agresivním chováním byly spojeny s vyšším Ki-67 a bFGF labeling indexem a silnou expresí mutovaného tumor supresorového proteinu p53. Dalším přínosem mohou být genetické metody (5), kde autoři prokázali rekurující abnormální karyotyp a naznačují možnost významu nadpočetného chromozomu 8 při určení maligního chování u SFT. Nicméně nejvýznamnějším prognostickým faktorem je zřejmě kompletní resekovatelnost tumoru (12).

Podle některých autorů je nutno všechny SFT považovat za potenciálně maligní bez ohledu na mikroskopické nálezy (20) a v každém případě je nutné pečlivé sledování pacienta.

Naše práce popisuje případ velkého SFT s raritní plicní lokalizací. Přesná diagnóza těchto nádorů má význam pro odlišení od jiných, obvykle agresivnějších vřetenobuněčných neoplázií, v této lokalizaci zejména od maligního fibrózního mezoteliomu. Adekvátní terapií je kompletní chirurgická excize a je nutný pečlivý follow-up pacienta. V našem případě kontrolní CT vyšetření po 8 měsících u pacientky neprokázalo známky recidivy či metastatického postižení a po 16 měsících od odstranění tumoru je pacientka zcela asymptomatická.

Poděkování: Autoři děkují doc. Emilovi Černému za jeho připomínky.

Literatura

1. Alvarez-Fernandez E, Diez-Nau MD. Malignant fibrosarcomatous mesothelioma and benign pleural fibroma (localized fibrous mesothelioma) in tissue culture: A comparison of the in vitro pattern of growth in relation to the cell of origin. *Cancer* 1979;43:1658-63
2. Briselli M, Mark EJ, dickersin GR. Solitary fibrous tumours of the pleura: 8 new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer* 1981;47:2678-99
3. Cameselle-Teijeiro J, Varela-Duran J, Fonseca E, Villanueva JP, Sobrinho-Simoes M. Solitary fibrous tumor of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:535-38
4. Damiani S, Miettinen M, Peterse JI, Eusebi V. Solitary fibrous tumor (myofibroblastoma) of the breast. *Virchows Archiv* 1994; 425: 89-2
5. de Leval L, Defraigne JO, Hermans G, Dome F, Boniver J, Herens C. Malignant solitary fibrous tumor of the pleura: report of a case with cytogenetic analysis. *Virchow Arch.* 2003 Apr; 442(4): 388-92
6. Dorfman DM, To K, Dickersin GR, Rosenberg AE, Pilch BZ. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:281-7
7. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumours of the pleura, a clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13:640-658
8. Fukunaga F, Naganuma H, Nikaido T, Harada T, Ushigome S. Extrapleural solitary fibrous tumour: a report of seven cases. *Mod Pathol* 1997;10:443-50
9. Goodlad JR, Fletcher CDM. Solitary fibrous tumour arising at unusual sites: analysis of a series. *Histopathology* 1991;19:515-22
10. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor: histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol* 1995;26:440-9
11. Chan JKC. Solitary fibrous tumour – everywhere, and a diagnosis in vogue. *Histopathology* 1997;31:568-76
12. Chang YL, Lee YC, Wu CT. Thoracic solitary fibrous tumor: clinical a pathological diversity. *Lung Cancer.* 1999 Jan; 23 (1): 53-60
13. Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasm of the pleura: A report of five cases. *Arch Pathol* 1931;11:385-412
14. Moran CA, Suster S, Koss MN. The spectrum of histologic growth patterns in benign and malignant fibrous tumours of the pleura. *Semin Diagn Pathol* 1992;9:169-80

15. Renshaw AA, Pinkus GS, Corson JM. CD34 a AE1/AE3, diagnostic discriminants in the distinction of solitary fibrous tumour of the pleura from sarcomatoid mesothelioma. *Appl Immunohistochem* 1994;2:94-102
16. Sun Y, Naito Z, Ishiwata T, Maeda S, Sugisaki Y, Asano G. Basic FGF a Ki-67 proteins useful for immunohistological diagnostic evaluations in malignant solitary fibrous tumor. *Pathol Int.* 2003 May; 53 (5): 284-90
17. Suster S, Nascimento AG, Miettinen M, Sichel JZ, Moran CA. Solitary fibrous tumors of soft tissue: a clinicopathologic a immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1257-66
18. Taccagni G, Sambade C, Nesland J, Terreni MR, Sobrinho-Simoes M. Solitary fibrous tumor of the thyroid: clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of three cases. *Virchow Arch.* 1993;422: 491-7
19. van de Rijn M, Lombard CM, Rouse RV. Expression CD34 by solitary fibrous tumors of the pleura, mediastinum a lung. *Am J Surg Pathol* 1994;18:814-20
20. Wallat-Decouvelaere AV, Dry SM, Fletcher CDM. Atypical and malignant solitary fibrous tumors in extra-thoracic locations: evidence of their comparability to intra-thoracic tumors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1501-11
21. Westra WH, Gerald WL, Rosai J. Solitary fibrous tumour, consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. *Am J Surg Pathol* 1994;18:992-8
22. Witkin GB, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the upper respiratory tract: A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:842-48
23. Yokoi T, Tsuzuki T, Yatabe Y, Suzuki M, Kurumaya H, Koshikawa T, Kuhara H, Kuroda M, Nakamura N, Nakatani Y, Kakudo K. Solitary fibrous tumor: significance of p53 and CD34 immunoreactivity in its malignant transformation. *Histopathology* 1998;32, 423-432
24. Yousem SA, Flynn SD. Intrapulmonary localized fibrous tumor: Intraparenchymal so-called localized fibrous mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 1988;89:365-69
25. Zukerberg LR, Rosenbert AE, Randolph G, Pilch BZ, Doodman ML. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity a paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 1991;15:126-30