

# Μονήρης ινώδης όγκος των μαλακών μορίων

Γ. Ζωτάλης, D.G. Hicks

Η διεργασία που είναι ευρέως γνωστή με το περίεργο όνομα *Solitary Fibrous Tumor* πρωτοπεριγράφηκε στον υπεζωκότα, και για αρκετές δεκαετίες εδεωρείτο ότι σχετίζεται με μεσοδηλίωμα. Πιο πρόσφατα, ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις ταυτόσημες με την υπεζωκοτική βλάβη, άρχισαν να περιγράφονται και σε άλλα όργανα μεταξύ των οποίων το ήπαρ, ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, μεσοθωράκιο, θυρεοειδής, σφδαλμική κόγχη, μήνιγγες, νωτιαίος μυελός, επικάρδιο, μαστός, επινεφρίδια, νεφρική κάψα, προστάτης, οπίσθιο, περιτόναιο και περιόστεο. Σε πάρα πολλές από τις περιπτώσεις αυτές η βλάβη δεν είχε καμιά σχέση με ορογόνους. Τον Νοέμβρη του 1995 δημοσιεύθηκε η πρώτη σειρά 12 τέτοιων διογκώσεων σε υποδόριους μαλακούς ιστούς, ενώ έχουν ήδη ακολουθήσει άλλες τέσσαρες τουλάχιστον δημοσιεύσεις με περιπτώσεις από την ίδια ανατομική περιοχή. Αν και η διεργασία αυτή είναι συνήθως καλοήθης, η πρακτική της σημασία έγκειται στο ότι η διαφορική της διάγνωση, κλινική και μορφολογική, μπορεί να είναι ιδιαίτερα προβληματική και δύσκολη. Σε τούτο το άρθρο παρουσιάζουμε την εμπειρία μας με 2 καινούριες περιπτώσεις, καθώς και μια μικρή ανασκόπηση πρόσφατης βιβλιογραφίας στο MEDLINE.

**Λέξεις κλειδιά:** Μονήρης ινώδης όγκος, μαλακοί ιστοί, CD34

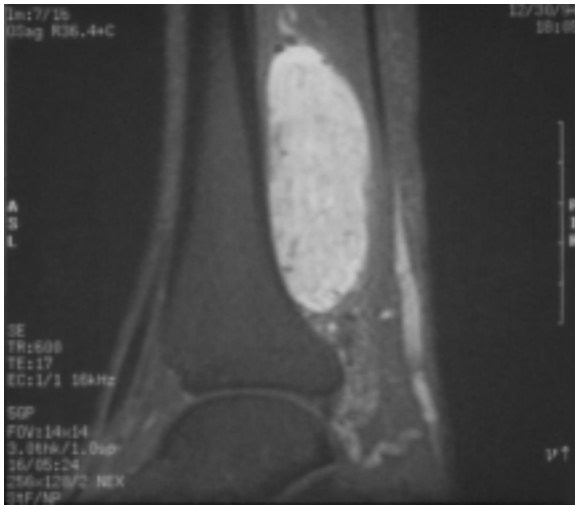
## Πρώτο περιστατικό

Άνδρας 34 ετών, με ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας σε ύφεση, παρουσιάσθηκε με διόγκωση στην άπω γαστροκνημία, κοντά στον ακίλλειο τένοντα. Το πρόβλημα αυτό είχε εμφανισθεί πριν από επτά περίπου μήνες, με πόνο και "τράβηγμα" κατά την βάδιση τα οποία βελτιώνονταν με ανάπαυση. Μαγνητική τομογραφία (εικόνες 1, 2) έδειξε μια μάζα στην οπίσθια κνήμη, μέσα στον μακρύ καμπήτρα του μεγάλου δάκτυλου, χωρίς να συνδέεται με τα γύρω

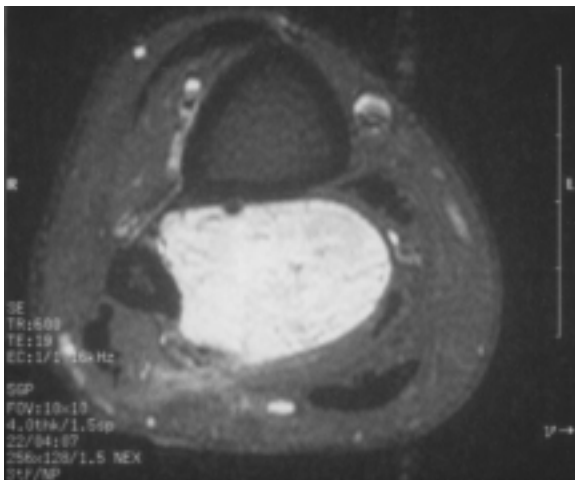
οστά. Η κλινική διάγνωση ήταν αιμαγγειοπερικύττωμα. Εκτομή-βιοψία έγινε υπό γενική ενδοτράχειο αναισθησία. Ο ασθενής είναι χωρίς συμπτώματα, η εργαστηριακή ένδειξη υποτροπής, 46 μήνες μετά την επέμβαση.

## Δεύτερο περιστατικό

Γυναίκα 64 ετών, χωρίς κάποιο αξιοσημείωτο ιατρικό ιστορικό παρουσιάσθηκε με καλώς περιγεγραμμένη μάζα στο δεξιό πλάγιο θωρακικό τοίχωμα. Η διόγκωση είχε γίνει αντιληπτή στη διάρκεια των δυο προηγούμενων χρόνων, ήταν σε επιπολής υποδόριο επίπεδο, κινητή και συμπαγής. Η κλινική διάγνωση ήταν



**Εικόνα 1.** Περίπτωση 1. Μαγνητική τομογραφία T1, μετά από χορήγηση gadolinium. Οβελιαία διατομή.



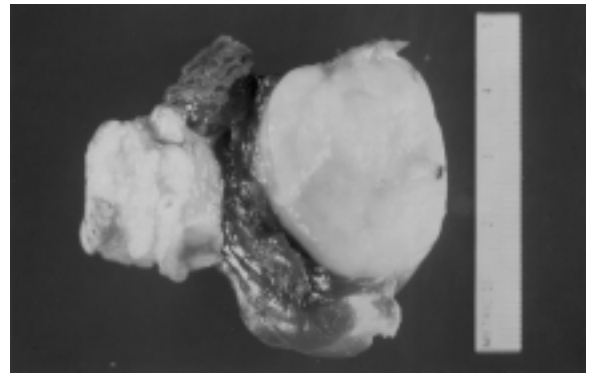
**Εικόνα 2.** Περίπτωση 1. Μαγνητική τομογραφία T1, μετά από χορήγηση gadolinium, εγκάρσια διατομή.

λίπωμα. Εκπυρήνωση έγινε με τοπική αναισθησία. Η ασθενής είναι χωρίς συμπτώματα 10 μήνες μετά την αφαίρεση της βλάβης.

### Ευρήματα

Η πρώτη περίπτωση ήταν ένας καλά περιγεγραμμένος λευκόφαιος συμπαγής όγκος 6x3x2.5 εκ. (εικόνα 3) με εστίες μυξοβλενώδους αλλοίωσης, και μια εστία αιμορραγίας.

Τομές με χρώση Η-Ε έδειξαν μια καλά περιγεγραμμένη διεργασία, με κάψα (εικόνα 4) και κυτταροβριδή, ατρακτοειδή, στροβιλοειδή

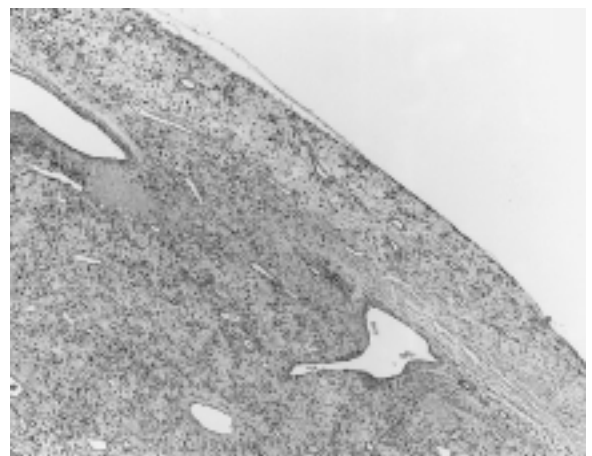


**Εικόνα 3.** Περίπτωση 1. Η βλάβη είναι καλά περιγεγραμμένη, λευκόφαιη, συμπαγής. Τα όρια εκτομής περιλαμβάνουν φυσιολογικό μυοσκελετικό ιστό.

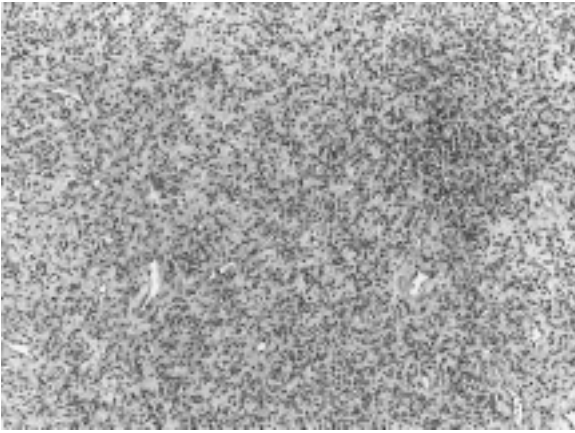
διάταξη (εικόνα 5). Οι πυρήνες ήταν ομοιόμορφοι, σχετικά μακρόστενοι, με αρκετή αλληλοεπικάλυψη, σχετικά βασεόφιλοι (εικόνα 6). Οι μιτώσεις ήταν δυσεύρετες (2 ανά 50 πεδία μεγάλης μεγέθυνσης), ενώ δεν υπήρχε νέκρωση ή αξιόλογη πυρηνική ατυπία. Από ένα ευρύ φάσμα ανοσοϊστοχημικών δεικτών (Κερατίνες, EMA, Ακτίνη, Δεσμίνη, S100, Ulex Europaeus), η βλάβη ήταν δετική μόνον για CD34 (εστιακή, έντονη αντίδραση) και Βιμεντίνη (διάχυτη, έντονα δετική αντίδραση).

Μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε ατρακτοειδή κύτταρα ινοβλαστικού τύπου με εναπόθεση κολλαγόνου (εικόνα 7).

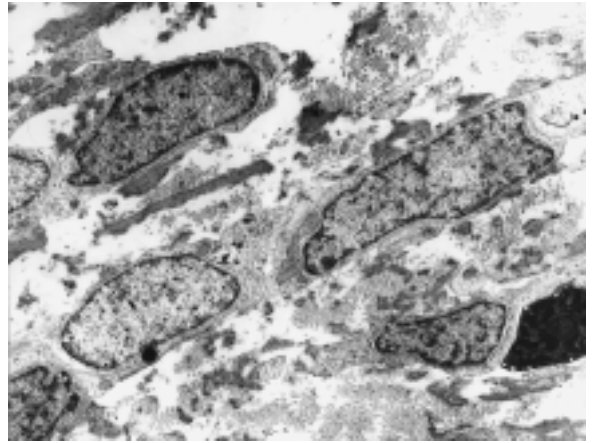
Η δεύτερη περίπτωση ήταν επίσης ένας



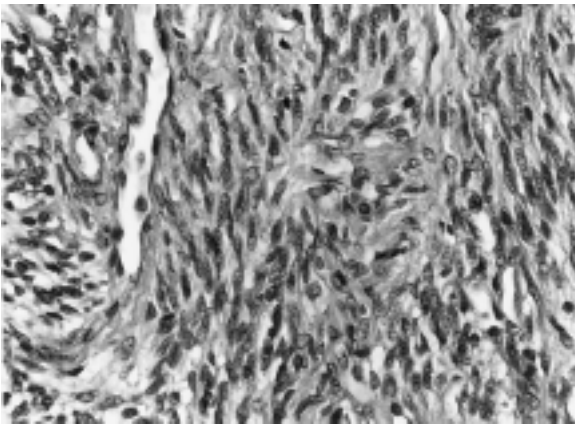
**Εικόνα 4.** Περίπτωση 1. Καλά περιγεγραμμένος όγκος με διακριτή κάψα. Εμφανή άφθονα αγγεία, μικρού και μεσαίου μεγέθους αποτελούν ένα τυπικό εύρημα του μονήρους ινώδους ογκου. Η&Ε x 10.



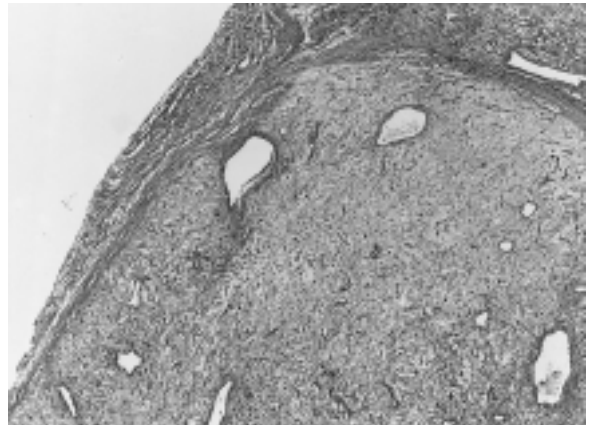
**Εικόνα 5.** Περίπτωση 1. Τυπικές περιοχές με κυτταροδρία και στροβιλοειδή διαμόρφωση. H&E x 25.



**Εικόνα 7.** Περίπτωση 1. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο x 9.000. Ατρακτοειδή ινοβλαστικά κύτταρα.



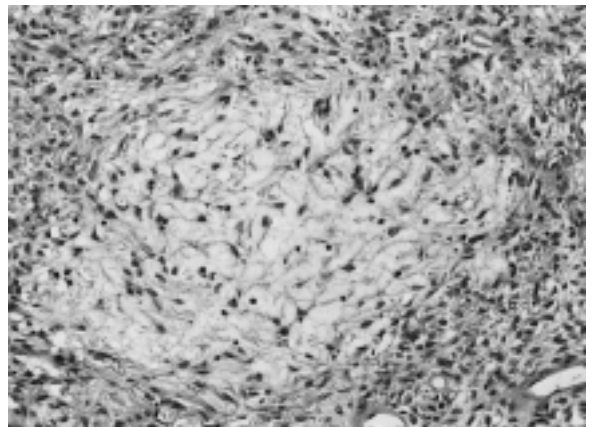
**Εικόνα 6.** Περίπτωση 1. Ατρακτοειδείς, σχετικά βασεόφιλοι πυρήνες με αρκετή αλληλοεπικάλυψη. H&E x 100.



**Εικόνα 8.** Περίπτωση 2. Καλώς περιγεγραμμένη διεργασία. H&E x 10.

συμπαγής όγκος 6x4x3 εκ., σχεδόν ωοειδής, με λεία εξωτερική επιφάνεια και διατομή χωρίς αξιωσημείωτα ευρήματα.

Μικροσκοπικά ήταν περιγεγραμμένη, χωρίς όμως ξεχωριστή κάψα, με ατρακτοειδή-ωοειδή κύτταρα (εικόνα 8). Περιοχές υψηλής κυτταροδρίας εναλλάσσονταν με κυτταροπενικές εστίες. Εκτεταμένες περιοχές με βλεννώδη αλλοίωση μπορούσαν εύκολα να βρεθούν (εικόνα 9). Η βλάβη είχε παρά πολλά μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγεία, των οποίων η μορφολογία και κατανομή δεν μπορούσε να ταξινομηθεί εύκολα σε κάποιο χαρακτηριστικό μοντέλο. Η πυρηνική χρωματίνη είχε μια μάλλον ασθενή, σχεδόν ξεπλυμένη (washed out) χρώση. Η διεργασία δεν παρουσίαζε νέκρωση,

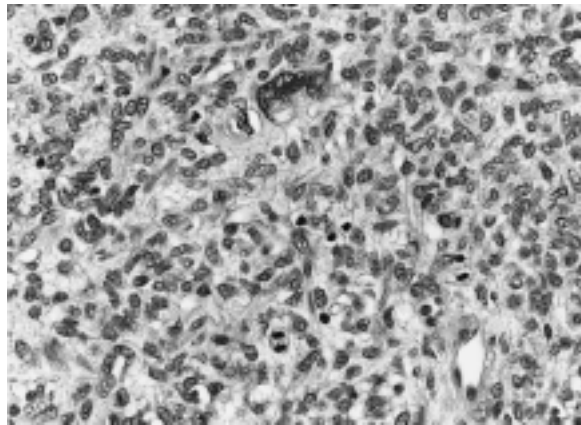


**Εικόνα 9.** Περίπτωση 2. Εστιακή βλεννομυξώδης αλλοίωση. H&E x 25.

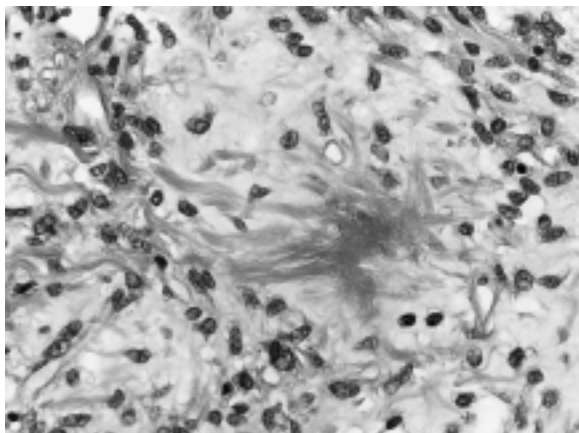
ενώ μόνο μια μίτωση που σχετιζόταν με μια αξιοσημείωτη πυρηνική πλειομορφία, παρατηρήθηκε σε πολλαπλές τομές (εικόνα 10).

Ένα ενδιαφέρον εύρημα αυτής της βλάβης ήταν οι άφθονες, έντονα ηωσινόφιλες δεσμίδες τροποποιημένου κολλαγόνου, επίσης γνωστές σαν "αμιαντοειδείς ίνες", και οι οποίες μπορεί να μιμηθούν εναπόθεση οστεοειδούς (εικόνα 11).

Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έδειξαν εστιακή, έντονα δετική αντίδραση με το CD34, και ασθενή τοπική δετικότητα με Βιμεντίνη. Η χρώση με το CD34 εντοπιζόταν στην κυτταρική μεμβράνη, ενώ πολλά από τα κύτταρα έδειξαν μια δενδριτική κατανομή του αντισώματος (εικόνα 12). Το ενδοθήλιο φυσιολογικών μικρών αγγείων ήταν επίσης δετικό για αυτά τα δυο αντι-



**Εικόνα 10.** Περίπτωση 2. Ογκώδης, πολύλοβος άτυπος πυρήνας. H&E x 100.



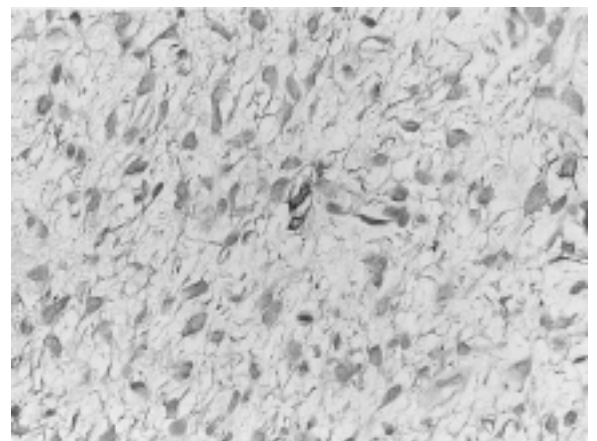
**Εικόνα 11.** Περίπτωση 2. "Αμιαντοειδείς" ίνες. H&E x 100.

σώματα. Ανοσοϊστοχημεία με αντισώματα έναντι Κερατίνης, Ακτίνης, Δεσμίνης, Παράγοντα VIII, και S100 ήταν αρνητική.

## Συζήτηση

Οι λεγόμενοι μονήρεις ινώδεις όγκοι αποτελούν σχετικά σπάνια ατρακτοκυτταρικά νεοπλασμάτα, τα οποία στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σαν μισχωτές υπεζωκοτικές βλάβες. Από την πρώτη μάλιστα περιγραφή τους, στην αγγλόφωνη τουλάχιστον βιβλιογραφία<sup>1</sup> και με ελάχιστες εξαιρέσεις<sup>2</sup> μέχρι και τα μέσα/τέλη της δεκαετίας του ογδόντα, εδωρούντο σχεδόν αποκλειστικό προνόμιο των υπεζωκοτικών επιφανειών. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο τα διάφορα ονόματα με τα οποία είχε περιγράψει η βλάβη αυτή αντανάκλυσαν μεσοθηλιακή προέλευση (εντοπισμένο ινώδες μεσοθηλίωμα, εντοπισμένο ίνωμα των ορογόνων, υφυπεζωκοτικό ίνωμα). Ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων με πιθανή περιτοναϊκή προέλευση είχε επίσης εμφανισθεί στην βιβλιογραφία<sup>3,4</sup>. Ακολούθησε ένα "δεύτερο κύμα" εργασιών και δημοσιεύσεων, το οποίο τεκμηρίωσε την ύπαρξη της διεργασίας αυτής σε επιπρόσθετες ανατομικές δέσεις και όργανα με κοινό γνώρισμα την παρουσία ορογόνων επιφανειών<sup>5</sup>.

Πιο πρόσφατα, έχουμε αρχίσει να "βλέπουμε" τον μονήρη ινώδη όγκο σε ιστούς που δεν έχουν ορογόνες επιφάνειες<sup>6-15</sup>, ενώ το 1995 οι



**Εικόνα 12.** Περίπτωση 2. Έντονη εστιακή αντίδραση με CD34. Ένα από τα δυο θετικά κύτταρα στο κέντρο παρουσιάζει την λεγόμενη δενδριτική κατανομή του αντισώματος.

Suster et al., δημοσίευσαν την πρώτη σειρά από 12 περιπτώσεις μονήρους ινώδους όγκου σε επιπολής μαλακούς ιστούς<sup>16</sup>. Πολύ σύντομα ακολούθησαν άλλες τέσσερις τουλάχιστον εργασίες<sup>17-20</sup>, δυο από τις οποίες<sup>18,20</sup> παρουσίασαν έξι περιπτώσεις με ιστολογική κακοήθεια, μια από τις οποίες<sup>20</sup> με κακοήδη κλινική πορεία. Μια κακοήθης περίπτωση στον δεξιό γλουτό ενός άνδρα 54 ετών, είναι η μόνη βλάβη που έχει έως τώρα δημοσιευθεί στο MEDLINE με τεκμηριωμένες πνευμονικές και υπεζωκοτικές μεταστάσεις<sup>21</sup>.

Σε σπάνιες περιπτώσεις ο μονήρης ινώδης όγκος στον υπεζωκότα μπορεί να προκαλεί ένα περίεργο παρανεοπλασματικό σύνδρομο με υπερινσουλιναϊμική συμπτωματολογία το οποίο οφείλεται σε παραγωγή Insulin-like growth factor και υποχωρεί με εκτομή της βλάβης<sup>22</sup>. Το φαινόμενο αυτό δεν έχει αναφερθεί για τον μονήρη ινώδη όγκο των μαλακών ιστών.

Επειδή η βιβλιογραφία για την κλασική υπεζωκοτική βλάβη είναι γνωστή<sup>23</sup>, εδώ περιοριζόμαστε σε ορισμένες πρακτικές επιστημονικές σχετικές με την διαφορική διάγνωση του μονήρους ινώδους όγκου στους μαλακούς ιστούς.

Μακροσκοπικά, πρόκειται για μια καλώς περιγεγραμμένη, συμπαγή υποδόρια μάζα, μεγέθους 1-10 εκ., που δεν συμφύεται με υποκείμενους ιστούς. Παρ' όλα αυτά, μια περίπτωση στη σειρά των Suster et al και δυο περιστατικά στη δημοσίευση των Nielsen et al παρουσίαζαν διήθηση παρακείμενων ιστών.

Το σημαντικότερο μικροσκοπικό γνώρισμα του μονήρους ινώδους όγκου των μαλακών ιστών, και το οποίο είναι εμφανές στην μικρή μεγέθυνση (x4), είναι ότι έχει "διαφορετικά πρόσωπα", καθώς μπορεί να παρουσιάζει αρκετές παραλλαγές στο θέμα "ατρακτοειδές κύτταρο και συναφές στρώμα", πολλές φορές στην ίδια τομή. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίον ο Stout είχε γράψει ότι "είναι εύκολο να αναγνωρισθεί, αλλά δύσκολο να περιγραφεί"<sup>24</sup>. Ίσως, πριν από μισόν αιώνα να ήταν εύκολο για κάποιον σαν τον Stout να μπορεί να γράψει ότι αυτή η διάγνωση ήταν εύκολη, αλλά σήμερα γνωρίζουμε ότι ο μονήρης ινώδης όγκος, ιδιαίτερα στους μαλακούς ιστούς, μπορεί να είναι μια αρκετά δύσκολη διάγνωση.

Αυτό επιβεβαιώνεται και από τον πίνακα των αρχικών διαγνώσεων στην σειρά των Suster et al., από τον οποίο φαίνεται ότι σε αρκε-

τές περιπτώσεις ήταν λανθασμένες.

Μια ανάλογη εμπειρία είχαμε και εμείς με τις δυο περιπτώσεις που παρουσιάζουμε εδώ.

#### Πίνακας 1. Αρχικές διαγνώσεις (16, τροποποιημένο).

Ατρακτοκυτταρικός λιπωματώδης όγκος.

Καλοήθης ατρακτοκυτταρικός όγκος.

Μονήρης ινώδης όγκος.

Αιμαγγειοπερικύττωμα.

Σβάννωμα.

Μονοφασικό υμενικό σάρκωμα

Νευρίνωμα.

Ατρακτοκυτταρικό νεόπλασμα με πιθανή παραγωγή οστεοειδούς.

Η πρώτη περίπτωση παρουσίασε σημαντική δυσχέρεια μέχρι να τεθεί η ορδή διάγνωση με τη βοήθεια του CD34 από εξειδικευμένο παθολογοανατόμο. Στην δεύτερη περίπτωση παρουσίασε επίσης δυσχέρειες στην ερμηνεία της φύσεως των αμιαντοειδών ινών αλλά και στον καθορισμό της καλοήθειας.

Και στις δυο περιπτώσεις, είχαμε μια ανεπαίσθητα στροβιλοειδή κυτταρική διάταξη με εναλλασσόμενη κυτταροβρίδεια. Σε ορισμένες περιοχές υπήρχε αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, χωρίς όμως το λεγόμενο "άμορφο σχήμα" (patternless pattern) το οποίο θεωρείται αρκετά χαρακτηριστικό αυτής της βλάβης. Και τα δυο περιστατικά είχαν μιαν εντυπωσιακή αγγείωση, χωρίς όμως κάποια αναγνωρίσιμη οργάνωση. Υπήρχαν περιοχές που δύμιζαν αιμαγγειοπερικύττωμα, αλλά ήταν πολύ μικρές σε έκταση, και διαγνωστικά μη-ειδικές.

Οι αμιαντοειδείς ίνες της δεύτερης περίπτωσης ήταν ιδιαίτερα εντυπωσιακές, και διέφεραν αρκετά από αυτές που περιγράφονται στην εργασία των Suster et al όπου ήταν πιο αστεροειδείς και ογκώδεις. Στην περίπτωση μας ήταν μικρότερες, σχετικά πιο ομοιόμορφες και δύμιζαν εναπόθεση οστεοειδούς. Περιπτώσεις με αμιαντοειδείς ίνες περιλαμβάνουν και οι δημοσιεύσεις των Nielsen et al<sup>18</sup>, Hasegawa et al<sup>17</sup> και Fukunaga et al<sup>20</sup>.

Η κυτταρολογία των δυο περιστατικών ήταν επίσης ενδιαφέρουσα. Στην πρώτη περίπτωση οι πυρήνες ήταν πιο ατρακτοειδείς, στενόμακροι, εν μέρει κυματιστοί, με έντονη βασεοφιλία και λίγο κυτταρόπλασμα. Οι πυρήνες της δεύτερης περίπτωσης έμοιαζαν αρκετά με ινο-

βλάβστες με στρογγυλεμένα άκρα, με υποχρωματική χρωματίνη και σχετικά μικρές ποσότητες κυτταροπλάσματος. Αν και η πυρηνική μορφολογία της πρώτης περίπτωσης διέφερε από αυτήν της δεύτερης, και στις δυο περιπτώσεις τα κύτταρα ήταν ίδια μεταξύ τους, χωρίς σημαντική ατυπία ή μιτώσεις. Σε συμφωνία με τα παραπάνω χαρακτηριστικά που συνηγορούν υπέρ μιας καλοήθειας, δεν υπήρχε νέκρωση.

Παρ' όλα αυτά, η ύπαρξη ατυπίας και μιτώσεων δεν σημαίνει αυτόματα κακοήθεια. Στη σειρά των Suster et al υπάρχει μια περίπτωση στην οποία παρατηρήθηκε πυρηνική ατυπία με χαμηλό μιτωτικό δείκτη (μέσος όρος 1 μίτωση σε κάθε 10 πεδία μεγάλης μεγέθυνσης). Σε όσες μελέτες εφαρμόσθηκε ανοσοϊστοχημεία για τον αναδιπλασιαστικό δείκτη Ki-67 διαπιστώθηκαν επίπεδα δετικότητας από 1 έως 4.5%<sup>17,25</sup>, τα οποία είναι σημαντικά χαμηλότερα από αυτά που έχουν βρεθεί σε κακοήδεις περιπτώσεις στον υπεζωκότα (30%)<sup>24</sup>.

Στη δημοσίευση των Nielsen et al<sup>18</sup> παρουσιάζονται πέντε περιπτώσεις με στοιχεία ιστολογικής κακοήθειας (κυτταροβρίθεια, μεγαλύτερο μέγεθος των πυρήνων, 2 έως 10 μιτώσεις σε κάθε 10 πεδία μεγάλης μεγέθυνσης), στις δυο από τις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Η κλινική συμπεριφορά και των πέντε αυτών περιπτώσεων ήταν παρόμοια με αυτή των καλοήθων, χωρίς υποτροπές ή μεταστάσεις (αναφερόμενη παρακολούθηση 6 έως 19 μήνες), ενώ όλες ήταν δετικές για το CD34. Αντίθετα, η κακοήδης περίπτωση στην εργασία των Fukunaga et al<sup>20</sup>, ήταν αρνητική για CD34.

Το πρακτικό συμπέρασμα από αυτή την περιγραφή είναι ότι ο μονήρης ινώδης όγκος παρουσιάζει μια ποικιλία από τύπους κυτταρικής οργάνωσης και εναπόθεσης μεσοκυττάριου υλικού που πολλές φορές έχει σαν αποτέλεσμα να δείχνει διαφορετική δομή στην ίδια μικροσκοπική τομή. Στις περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται να δεσπόζει η λεγόμενη "κοινή στροβιλοειδής διάταξη" (short storiform pattern), που συνυπάρχει με δευτερεύοντα χαρακτηριστικά που μπορεί να θυμίζουν σβάνωμα, αιμαγγιοπερικύττωμα, νευρίνωμα, ή να μην θυμίζουν κάποια σαφή οντότητα. Αυτή η ποικιλία μορφών, πολλές φορές στο ίδιο πλακάκι, είναι ένα χρήσιμο γνώρισμα του μονήρους ινώδους όγκου, διότι οι εναλλακτικές οντότητες που συγκροτούν την διαφορική διάγνωση τείνουν να είναι πιο ομοιογενείς.

Η ανοσοϊστοχημεία έχει διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην ευρύτερη αναγνώριση του μονήρους ινώδους όγκου. Μια βλάβη που έχει αρκετά από τα παραπάνω κλινικό-μορφολογικά χαρακτηριστικά, είναι δετική για το CD34 και αρνητική για άλλους δείκτες, μπορεί να διαγνωσθεί σαν μονήρης ινώδης όγκος.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δενδριτική χρώση του CD34 σε ορισμένα από τα κύτταρα της βλάβης, γεγονός που για διάφορους ερευνητές συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης διάμεσων δενδριτικών CD34+ κυττάρων, τα οποία θεωρούνται σαν μια αρκετά πιθανή προέλευση αυτής της διεργασίας<sup>26,27</sup>. Αυτή η υπόθεση θα εξηγούσε την παρουσία του μονήρους ινώδους όγκου σε τόσο διαφορετικές ανατομικές θέσεις.

Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχουν δημοσιεύσει μη-ειδικά ευρήματα, με ενδείξεις ινοβλαστικής /μυο-ινοβλαστικής διαφοροποίησης (πολύγωνα-ατρακτοειδή κύτταρα με εμφανές αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και μηχανισμό Golgi, ελάχιστα μιτοχόνδρια και λοιπά ενδοκυτταρικά όργανα) και άφθονο εξωκυτταριο κολλαγόνο<sup>17,18</sup>. Παρόμοια ήταν και τα δικά μας ευρήματα από την πρώτη περίπτωση (εικόνα 7).

Η διαφορική διάγνωση του μονήρους ινώδους όγκου των μαλακών ιστών μπορεί να οργανωθεί σε τρεις διαφορετικές ομάδες, ανάλογα με το πόσο συχνή, ή πόσο σπάνια είναι η εναλλακτική διάγνωση (Πίνακας 2).

Διάφορες εργασίες έχουν δείξει ότι το νευρίνωμα και το σβάνωμα μπορεί να είναι δετικά για το CD34<sup>26</sup>. Αυτό σημαίνει ότι σε περι-

## Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση μονήρους ινώδους όγκου των μαλακών ιστών.

### A. Συχνή.

Νευρίνωμα.

Σβάνωμα.

Αιμαγγιοπερικύττωμα.

### B. Λιγότερο συχνή.

Προβάλλον δερματοϊνοσάρκωμα.

Ινώδες ιστοκύττωμα (καλοήδης, κακοήδης).

Ινωμάτωση.

### Γ. Σπάνια.

Ατρακτοκυτταρικό λίπωμα.

Ενδαγγειακό λειομύωμα.

Μονοφασικό υμενικό σάρκωμα.

Κολλαγονώδες ίνωμα (δεσμοπλαστικό ινοβλάστωμα).

Ασβεστοποιητικός ινώδης ψευδο-όγκος.

Ινοσάρκωμα.

πτώσεις μονήρους ινώδους όγκου με επιμήκειες, “κυματιστούς” πυρήνες, η διαφορική διάγνωση μπορεί να είναι δυσχερής. Στις περιπτώσεις αυτές η ανοσοϊστοχημεία με S100 δίνει τη σωστή απάντηση.

Μια ιδιαίτερα προβληματική διαφορική διάγνωση μπορεί να είναι αυτή με το αιμαγγειοπερικύττωμα και η αλήθεια είναι ότι στο όριο, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να είναι πολύ δύσκολο, αν όχι αδύνατον να διαφοροποιηθούν αυτές οι δυο οντότητες, τουλάχιστον με παραδοσιακές τεχνικές. Και οι δυο είναι δετικές για το CD34. Πρόσφατα, οι Miettinen και συν, χρησιμοποιώντας συγκριτική υβριδοποίηση (comparative genomic hybridization) βρήκαν ότι σχεδόν όλοι οι μονήρεις ινώδεις όγκοι είχαν διάφορες αυξομειώσεις του αριθμού των χρωματοσωμάτων, σε αντίθεση με τα αιμαγγειοπερικυττώματα τα οποία είχαν φυσιολογικό αριθμό<sup>28</sup>. Η εργασία αυτή συμφωνεί με το εύρημα των Dal Cin et al<sup>29</sup> οι οποίοι βρήκαν τρισωμία 21 σε κυτταρογενετική ανάλυση ενός μονήρους ινώδους όγκου. Επίσης, οι Hasegawa et al<sup>30</sup>, σε μελέτη 23 μονηρών ινώδων όγκων (3 σε μαλακούς ιστούς) και 54 περιπτώσεων από διάφορα ατρακτοκυτταρικά νεοπλασμάτα που υπεισέρχονται στη διαφορική διάγνωση, προτείνουν τη χρήση ανοσοϊστοχημείας bcl-2 σε συνδυασμό με το CD34, για ακριβέστερη αναγνώριση του μονήρους ινώδους όγκου. Δυστυχώς δεν εξηγούν για ποιο λόγο το bcl-2, ένα σχετικά μη-ειδικό αντιαποπτωτικό πρωτεϊνικό μόριο, θα έπρεπε να είναι περισσότερες φορές δετικό στον μονήρη ινώδη όγκο σε σύγκριση με παραπλήσιες ατρακτοκυτταρικές οντότητες, ενώ ούτε τα δεδομένα τους υποστηρίζουν μια τέτοια υπόθεση.

Σε πρακτικό επίπεδο, εάν η βλάβη είναι μικρή, στους επιπολής ιστούς, καλώς περιγεγραμμένη, με καλοήγη κυτταρολογία, πιστεύουμε ότι η/ο παθολογοανατόμος δικαιούται να δώσει μια καλοήγη διάγνωση του είδους “καλοήγη ατρακτοκυτταρικός όγκος”, και σε ένα σχόλιο να εξηγή την διαφορική διάγνωση, αφού η θεραπεία και η πρόγνωση είναι ίδια και για τις δυο οντότητες.

Το λεγόμενο προβάλλον δερματοϊνοσάρκωμα (dermatofibrosarcoma protuberans) έχει μια ορισμένη ομοιότητα με τον μονήρη ινώδη όγκο, και είναι επίσης δετικό με το CD34. Η οντότητα αυτή έχει μια πιο ομοιογενή πιο έντονη και “πυκνή” στροβιλοειδή κυτταρική οργάνωση, με πιο σημαντική μιτωτική δραστηριότητα, και

συνήθως σχετίζεται με το δέρμα παρά με το υποδόριο. Παρ’ όλα αυτά, ο μονήρης ινώδης όγκος έχει τεκμηριωθεί στο δέρμα<sup>31</sup>, ενώ ινοσάρκωματα που αναπτύσσονται δευτερογενώς μετά από εξαλλαγή προβάλλοντος δερματοϊνοσάρκωματος, μπορεί να είναι δετικά για CD34<sup>32</sup>.

Η στροβιλοειδής οργάνωση και η ευκαιρική εμφάνιση “περίεργων” μεγάλων κυττάρων, μπορεί να στρέψει την διαφορική διάγνωση προς μια ιστοκυτταρική κατεύθυνση. Καλοήθεις μορφές ιστοκυτταρώματος είναι αρνητικές για CD34, ενώ κακοήθεις ινώδεις ιστοκυτταρικές βλάβες, είτε επιφανειακές (atypical fibroxanthoma) είτε βαθύτερες (malignant fibrous histiocytoma), χαρακτηρίζονται από βαθμούς ατυπίας που ξεφεύγουν πολύ από την ατυπία που είναι επιτρεπτή για τον μονήρη ινώδη όγκο.

Οι διάφορες παραλλαγές της ινωμάτωσης (fibromatosis) αποτελούνται από ομοιόμορφες ατρακτοκυτταρικές δεσμίδες με εναπόθεση άφθονου εξωκυττάρου κολλαγόνου. Σε αντίθεση με τον μονήρη ινώδη όγκο οι δεσμίδες της ινωμάτωσης είναι ευρείες και πολύ πιο μακριές, συνήθως δεν έχουν την κυτταροβρίθεια και τα αιμαγγειοπερικυτταρικά σχήματα του ινώδους όγκου, ενώ το κυτταρόπλασμα των κυττάρων της ινωμάτωσης πολλές φορές “συγχωνεύεται” με το περικυττάριο κολλαγόνο σε βαθμό που τα κυτταρικά όρια να είναι δυσδιάκριτα. Οι ινωματώσεις είναι αρνητικές για το CD34, και όχι σπάνια εστιακά δετικές για λειομυϊκή ακτίνη (Smooth Muscle Actin).

Το ατρακτοκυτταρικό λίπωμα μπορεί να μιμηθεί κλινικά τον μονήρη ινώδη όγκο. Είναι ένα καλώς περιγεγραμμένο, ανώδυνο, υποδόριο ογκίδιο στον οπίσθιο τράχηλο και ώμο μεσηλικών ανδρών. Στη σειρά των Hasegawa et al<sup>17</sup>, αναφέρεται σαν αδημοσίευτη παρατήρηση ότι η διεργασία αυτή μπορεί να είναι δετική για το CD34. Αν και ο μονήρης ινώδης όγκος μπορεί να διηθεί περιφερειακά λιποκύτταρα, εν τούτοις η διάγνωση του ατρακτοκυτταρικού λιπώματος προϋποθέτει ώριμα λιποκύτταρα μαζί με ομοιόμορφα ατρακτοειδή κύτταρα ανάμεσα σε ινιδοειδές κολλαγόνο. Τα χαρακτηριστικά αυτά απουσιάζουν από τον μονήρη ινώδη όγκο.

Το μονοφασικό υμενικό σάρκωμα αποτελεί μια επιπρόσδετη οντότητα που μπορεί να μιμείται τον μονήρη ινώδη όγκο, καθώς και μια σειρά άλλους ατρακτοκυτταρικούς όγκους, ιδιαίτερα σε μικρές βιοψίες. Η ανοσοϊστοχημεία

είναι δετική για Κερατίνες και EMA στο υμενικό σάρκωμα, το οποίο χαρακτηρίζεται επίσης από ειδικές χρωματοσωμικές (t X;18) και μοριακές αλλοιώσεις (SYT/SSXI, SYT/SSX2 χιμαιρικό RNA μήκους 87 βάσεων), οι οποίες μπορούν να μελετηθούν με αντίδραση ανάστροφης τρανσκριπτάσης σε ιστό που είναι σε παραφίνη. Στην εργασία των Argani et al<sup>33</sup> παρουσιάζεται μια περίπτωση που είχε αρχικά διαγνωσθεί σαν κακοήδης μονήρης ινώδης όγκος στον δώρακα ενός άνδρα 24 ετών και ο οποίος περιείχε το χιμαιρικό SYT/SSX RNA μόριο με αποτέλεσμα να επαναδιαγνωσθεί σαν υμενικό σάρκωμα. Η βλάβη αυτή ήταν αρνητική για CD34 ενώ είχε αμφίβολη δετικότητα με χρώση για Κερατίνη.

Αυτή η διαφορική διάγνωση, που μπορεί να είναι πολύ δύσκολη, προβλέπεται να αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία καθώς διαμορφώνονται θεραπευτικά πρωτόκολλα που ίσως αποδειχθούν ειδικά για το υμενικό σάρκωμα<sup>34</sup>. Το χιμαιρικό RNA έχει εντοπισθεί σε 90% περίπου των περιπτώσεων υμενικού σαρκώματος που έχουν έως τώρα μελετηθεί<sup>35</sup>.

Το κολλαγονώδες ίνωμα (δεσμοπλαστικό

ινοβλάστωμα κατά Evans, 1995)<sup>36</sup> εμφανίζεται σαν μικρό υποδόριο, καλά περιγεγραμμένο οζίδιο σε ενήλικες. Μικροσκοπικά, είναι σχετικά υποκυτταρικό, με έντονη εναπόθεση κολλαγόνου, χωρίς την αρχιτεκτονική ποικιλομορφία του μονήρους ινώδους όγκου. Τα κύτταρα αυτής της βλάβης είναι αρνητικά για CD34<sup>37</sup>.

Ο ασβεστοποιούμενος ινώδης ψευδοόγκος (calcifying fibrous pseudotumor) συναντάται σε παιδιά και νεαρά άτομα, και σχετίζεται με την ομάδα των λεγόμενων φλεγμονωδών ψευδονεοπλασιών. Και αυτή η βλάβη είναι υποκυτταρική, με έντονη εναπόθεση κολλαγόνου, ασβεστοποιητικές εστίες και διάσπαρτα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα<sup>38</sup>.

Συμπερασματικά, ο μονήρης ινώδης όγκος αποτελεί μια βλάβη που μπορεί να εμφανισθεί στους μαλακούς ιστούς. Στη δέση αυτή διατηρεί τα μορφολογικά, ανοσοϊστοχημικά, και υπερμικροσκοπικά χαρακτηριστικά της πιο συχνής υπεζωκοτικής βλάβης. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται να είναι καλοήδεις, εν τούτοις έχουν τεκμηριωθεί κακοήδη περιστατικά.

---

## SUMMARY

### *Solitary fibrous tumor of the soft tissues*

*G. Zotalis, D.G. Hicks*

*Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Rochester Medical Center*

*Solitary fibrous tumor is an unusual spindle cell proliferation, most often seen in the pleura and other serosa-lined organs. More recent work has demonstrated identical lesions in locations unrelated to serosal surfaces, as well as better characterized the immunohistochemical profile and the differential diagnosis of this entity. We present two previously unreported cases, with identical histopathologic, immunohistochemical and ultrastructural features, arising in the soft tissues. We believe that these cases represent two additional examples of the recently described solitary fibrous tumor of the soft tissues. Most of the time these lesions are benign and simple excision should be curative. However, malignant examples have been documented. The differential diagnosis is discussed and relevant MEDLINE-referenced literature is reviewed.*

**Key words:** *Solitary fibrous tumor, soft tissues, CD34.*

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasms of the pleura. Report of five cases. *Arch Pathol* 11:385-412, 1937.
2. Stout AP, Himadi GM. Solitary (localized) mesothelioma of the pleura. *Ann Surg* 133:50-64, 1951.
3. El Naggar, Ro JY, Ayala AG, Ward R, Ordonez NG. Localized fibrous tumor of the serosal cavities: Immunohistochemical, electron-microscopic, and flow cytometric DNA study. *Am J Clin Pathol* 92:561-565, 1989.
4. Young RH, Clement PB, McCaughley WTE. Solitary fibrous tumors ("fibrous mesotheliomas"). A report of three cases and a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 114:493-495, 1990.
5. Kottke-Marchant K, Hart WR, Broughan T. Localized fibrous tumor (localized fibrous mesothelioma) of the liver. *Cancer* 64:1096-1102, 1989.
6. Safneck JR, Alguacil-Garcia A, Dort JC, Philips SM. Solitary fibrous mesothelioma: report of two new locations in the upper respiratory tract. *J Laryngol Otol* 107: 252-256, 1993.
7. Yousem SA, Flynn SD. Intrapulmonary localized fibrous tumor. *Am J Clin Pathol* 89:365-369, 1988.
8. Witkin GB, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the mediastinum. Report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 13:547-557, 1989.
9. Westra WH, Gerald WL, Rosai J. Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. *Am J Surg Pathol* 18:992-998, 1994.
10. Cameselle-Teijeiro J, Varela-Duran J, Fonseca E, Villanueva JP, Sobrinho-Simoes M. Solitary fibrous tumor of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 101:535-538, 1994.
11. Alston SR, Francel PC, Jane JA Jr. Solitary fibrous tumor of the spinal cord. *Am J Surg Pathol* 21:477-483, 1997.
12. Perry A, Scheithauer BW, Nascimento AG. The immunophenotypic spectrum of meningeal hemangiopericytoma: a comparison with fibrous meningioma and solitary fibrous tumor of the meninges. *Am J Surg Pathol* 21:1354-1360, 1997.
13. O'Connell JX, Logan PM, Beauchamp CP. Solitary fibrous tumor of the periosteum. *Human Pathol* 26(4):460-462, 1995.
14. Gelb AB, Simmons ML, Weidner N. Solitary fibrous tumor involving the renal capsule. *Am J Surg Pathol* 20(10):1288-95, 1996.
15. Takeshima Y, Yoneda K, Snada N, Inai K. Solitary fibrous tumor of the prostate. *Pathol International* 47:713-717, 1997.
16. Suster S, Nascimento AG, Miettinen M, Sichel JZ, Moran CA. Solitary fibrous tumor of soft tissue. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 19:1257-1266, 1995.
17. Hasegawa T, Hirose T, Seki K, Yang P, Sano T. Solitary fibrous tumor of the soft tissue. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Clin Pathol* 106:325-331, 1996.
18. Nielsen GP, O'Connell JX, Dickersin GR, Rosenberg AE. Solitary fibrous tumor of soft tissue: a report of 15 cases, including 5 malignant examples with light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural data. *Modern Pathol* 10:1028-1037, 1997.
19. Mooney J, Ayala A. Extrathoracic localized fibrous tumor. A clinicopathologic review of 20 cases (abstract). *Mod Pathol* 10:9A, 1997.
20. Fukunaga M, Naganuma H, Nikaido T, Harada T, Ushigome S. Extrapleural solitary fibrous tumor: a report of seven cases. *Mod Pathol* 10:443-450, 1997.
21. Kashiwabara K, Kishi K, Nakamura H et al. Malignant solitary fibrous tumor arising in the right buttock associated with metastatic parietal pleural and intrapulmonary tumors in addition to pleural effusion. *Internal Med* 36:732-737, 1997.
22. Strom EH, Skjorten F, Aarseth LB. Solitary fibrous tumor of the pleura. An immunohistochemical, electron microscopic, and tissue culture study of a tumor producing Insulin-like growth factor I in a patient with hypoglycemia. *Path. Res. Pract* 187:109-113, 1991.
23. Moran CA, Suster S, Koss MN. The spectrum of histologic growth patterns in benign and malignant fibrous tumors of the pleura. *Semin Diagn Pathol* 9:169-180, 1992.
24. Stout AP. Solitary fibrous mesothelioma of the peritoneum. *Cancer* 3:820-825, 1950.
25. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor: Histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol* 26:440-449, 1995.
26. Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. *Am J Surg Pathol* 17:1039-1045, 1993.
27. van de Rijn M, Rouse R. CD34: A review. *Appl Immunohistochem* 2:71-80, 1994.
28. Miettinen MM, el-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Knuutila S. Tumor size related DNA copy number changes occur in solitary fibrous tumors but not in hemangiopericytomas. *Modern Pathol* 10:1194-1200, 1997.
29. Dal Cin P, Sciot R, Fletcher CD, Hilliker C, De Wever I, Van Damme B, Van den Berghe H. Trisomy 21 in solitary fibrous tumor. *Can-*

- cer Gen Cytogen 86:58-60, 1996.
30. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S, Hirose T, Sano T. Frequent expression of bcl-2 protein in solitary fibrous tumors. *Jap J Clin Oncol* 28:86-91, 1998.
  31. Okamura JM, Barr RJ, Battifora H. Solitary fibrous tumor of the skin. *Am J Dermatopath* 19:515-518, 1997.
  32. Goldblum JR. CD34 positivity in fibrosarcomas which arise in dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Pathol Lab Med* 119:238-241, 1995.
  33. Argani P, Zakowski MF, Klimstra DS, Rosai J. Detection of the SYT-SSX chimeric RNA of synovial sarcoma in paraffin-embedded tissue and its application in problematic cases. *Mod Pathol* 11:65-71, 1998.
  34. Connelly EF, Budd GT. Ifosfamide in the treatment of soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 23 Suppl 6:16-21, 1996.
  35. Crew AJ, Clark J, Fisher C, Gill S, Grimer R, Chan A et al. Fusion of SYT to two genes, SSX1 and SSX2, encoding proteins with homology to the Kruppel-associated box in human synovial sarcoma. *EMBO J* 14:2333-2340, 1995.
  36. Evans HL. Desmoplastic fibroblastoma. A report of seven cases. *Am J Surg Pathol* 19:1077-1081, 1995.
  37. Nielsen GP, O'Connell JX, Dickersin GR, Rosenberg AE. Collagenous fibroma (desmoplastic fibroma): a report of seven cases. *Mod Pathol* 9:781-785, 1996.
  38. Fetsch JF, Montgomery EA, Meis JM. Calcifying fibrous pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 7:502-508, 1993.