



doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.021

http://www.lcbl.net/articles/651

韧带样型纤维瘤病的临床病理分析

骆丽, 刘凤阁, 刘彤, 胡艳萍, 吴林林, 王秀芳

(首都医科大学潞河教学医院病理科, 北京 101149)

[摘要] 目的: 探讨韧带样型纤维瘤病(desmoid-type fibromatosis, DTF)的临床病理特征, 提高对DTF的认识和诊断水平。方法: 分析14例DTF的临床特征, HE及免疫组化观察其病理学特征。结果: 14例DTF均为女性, 年龄22~81岁, 中位数31.5岁, 12例发生于腹部, 右侧胸壁2例。光镜下以纤细的梭形细胞与胶原纤维交错排列为特征, 细胞无异型性, 核分裂像罕见; 免疫组化Vimentin和 β -catenin阳性, 部分表达SMA, 不表达S-100、CD34、CD117、Dog-1。手术切除随访4~113个月, 1例复发。结论: DTF好发于年轻女性, 需要与多种良、恶性梭形细胞肿瘤鉴别, 细胞核表达 β -catenin对DTF诊断和鉴别诊断有重要价值, 手术切除是主要治疗手段, 切缘残留有较高的复发风险。

[关键词] 韧带样型纤维瘤病; 临床病理; β -连接素

The analysis of clinicopathologic features in desmoid-type fibromatosis

LUO Li, LIU Fengge, LIU Tong, HU Yanping, WU Linlin, WANG Xiufang

(Department of Pathology, Luhe Teaching Hospital of the Capital Medical University, Beijing 101149, China)

Abstract **Objective:** To explore the clinicopathologic features of desmoid-type fibromatosis (DTF), and to improve the recognition and diagnostic ability for DTF. **Methods:** The clinicopathologic features of 14 cases DTF were analyzed, and the pathological features of the tumour were observed by using HE staining and immunohistochemistry (IHC). **Results:** 14 cases DTF were all female, and the median age was 31.5 years old (range 22-81 years old), 12 cases DTF were found in abdominal, and 2 in the right chest wall. In light microscope, the histologic features of DTF showed the proliferation of bundles of slide spindle cells across the collagenous fibres, cytological atypia was absent and pathological karyokinesis was rare. IHC showed a diffuse positive for Vimentin and β -catenin, partly for SMA, and negated for S-100, CD34, CD117 and Dog-1. Patients were followed up from 4 to 113 months after DTF resection, 1 case recurred. **Conclusion:** DTF is usually seen in young female, and needs to differentiate from many benign and malignant spindle cell tumors. It is of most importance for diagnosis and differential diagnosis of DTF that β -catenin is positive in the nuclear and

收稿日期 (Date of reception): 2014-05-08

通信作者 (Corresponding author): 骆丽, Email: grace3490@163.com

cytoplasm. The main therapy is resection of DTF by operation, and the positive margins after operation may be indicate high recurrence risk.

Key words desmoid-type fibromatosis (DTF); clinicopathology; β -catenin

韧带样型纤维瘤病(desmoid-type fibromatosis, DTF)亦称为硬纤维瘤、侵袭性纤维瘤病、肌肉腱膜纤维瘤病,是发生于筋膜或深部肌肉腱膜的纤维母细胞克隆性增生性病变,以浸润性生长和易于局部复发为特征,但不发生转移。该肿瘤是罕见的软组织交界性肿瘤,多为散发性,一部分是家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)和Gardner综合症的一个临床表现^[1],组织形态学特点与炎性增生性病变及低度恶性的梭形细胞肿瘤非常相似,如结节性筋膜炎、低度恶性纤维黏液样肉瘤、孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)及胃肠间质瘤^[2](gastrointestinal stromal tumor, GIST)等,临床工作中易造成误诊。本文收集14例DTF,探讨其临床和组织形态学特征、诊断与鉴别诊断,提高对DTF的认识。

1 材料与方法

1.1 材料

收集潞河医院2004年8月—2013年12月门诊及住院病人术后病理确诊为DTF 14例。

1.2 方法

标本经10%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μ m厚切片,HE染色,光镜观察。免疫组织化学标记采用PV6000两步法。即用型抗体Vimentin、SMA、CD34、CD117、Dog-1、S-100、 β -catenin、Ki67及PV6000试剂盒购自北京中杉金桥生物公司。 β -catenin和S-100表达于细胞核/浆,Vimentin、SMA表达于细胞浆,Ki67表达于细胞核,CD34、CD117和Dog-1表达于细胞膜/浆。

2 结果

2.1 临床资料

14例DTF均为女性患者,年龄21~81岁,平均年龄38.3岁,中位数31.5岁,DTF最大15 cm \times 10 cm \times 4 cm,最小直径1 cm,平均直径6.03 cm。CT提示低密度包块,内部密度不均,无钙化及坏死(图1)。14例患者均无FAP家族史。3例有剖宫产史。13例手术完整切除肿物,1例术后切缘残留,较大肿物

切除后给予补片修补。随访4~113个月,1例术后15个月复发,再次完整切除后暂无复发。临床资料详见表1。

2.2 显微镜观察

肿瘤由梭形细胞、胶原纤维及数量不等的血管组成,边界不清,可见浸润周围横纹肌及脂肪组织中,梭形细胞呈波浪状交错排列,胶原丰富区似筋膜或腱膜结构,可有瘢痕样胶原和玻璃样变。梭形细胞纤细、细胞界限不清,细胞核小,无异型性,染色质均匀,可见1~2个小核仁,偶见核分裂,无病理性核分裂,部分区域可见黏液变、红细胞外渗及灶状淋巴细胞浸润,无坏死(图2-4)。发生在大网膜的DTF,可见梭形细胞浸润、包绕脂肪组织,伴有散在淋巴细胞及组织细胞浸润,网膜小血管增生、充血,局部间皮细胞增生。复发DTF的组织学与原发DTF一致,纤细的梭形细胞穿插在切缘瘢痕组织中,边界明显不清。

2.3 免疫表型

14例DTF均细胞浆表达Vimentin (14/14, 100%), SMA细胞浆阳性8例(8/14, 57.1%), β -catenin细胞核/浆阳性5例(5例进行了 β -catenin染色5/5, 100%), S-100、CD34、CD117、Dog-1均阴性, Ki67阳性率2%~5% (图5, 表2)。

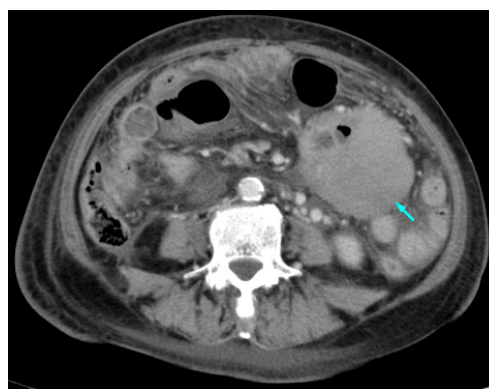


图1 CT示右下腹10 cm \times 7 cm大小肿物,与肠系膜关系密切。(见箭头所指)

Figure 1 Computed tomography showed a 10 cm \times 7 cm mass in the right side of the abdominal cavity that appeared to be in continuity with mesentery. (see arrow)

表1 14例DTF患者的临床资料一览表

Table 1 The clinic data of 14 cases DTF

病例	性别	年龄	病史及临床表现	部位	大小/cm	初步诊断	随诊
1	女	27	右下腹肿物一年余	腹内斜肌和腹横肌内	6×4×4	待查	3年
2	女	37	左上腹肿物10天; 剖宫产史5年	位于腹外斜肌腱膜, 侵及腹膜	7×4×4	待查	2年
3	女	81	腹痛5天,加重1天	与大网膜粘连包裹, 界不清	直径4 cm	右中下腹腹壁疝	1年
4	女	28	右下腹肿物4月 余;剖宫产史2年	腹外斜肌深层与腹膜 之间	直径5 cm	子宫内膜异位症	1年
5	女	48	左上腹肿物2周	小肠系膜	12×10×10	GIST	1年
6	女	65	左上腹肿物1月	小肠系膜	直径5 cm	GIST	9个月
7	女	42	左腹壁包块2年; 剖宫产史4年	位于腹外斜肌腱膜, 与腹膜粘连;下腹原 手术切口处腹直肌内	15×10×4及 直径2 cm	待查	术后15个月复发
8	女	25	右下腹肿物5月	腹直肌内	直径3 cm	子宫内膜异位症	13个月
9	女	28	左下腹包块2月	腹直肌内	4×3×3	DTF	9年5个月
10	女	22	左下腹肿物3天	腹横肌内,部分侵及 腹膜	7×5×3	待查	3年5个月
11	女	32	左下腹肿物一年半	腹壁肌层深部,有蒂 附于腹直肌后鞘	10×7×4	待查	4个月
12	女	32	右下腹肿物一年	腹直肌内	4×4	DTF	8年6个月
13	女	31	右胸壁结节5天	胸壁肌肉内	直径1.5 cm	增生性肌炎	5个月
14	女	21	右胸壁结节2月余	胸壁皮下	直径1 cm	脂肪瘤	7个月

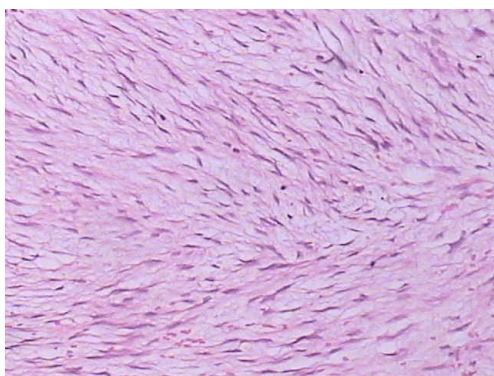


图2 梭形细胞呈席纹状或平行束状排列,束状纤维交织在一起(HE, 10×10)

Figure 2 Spindle cells arranged in storiform to parallel fashion, mixed with interlacing fascicles (HE, 10×10)

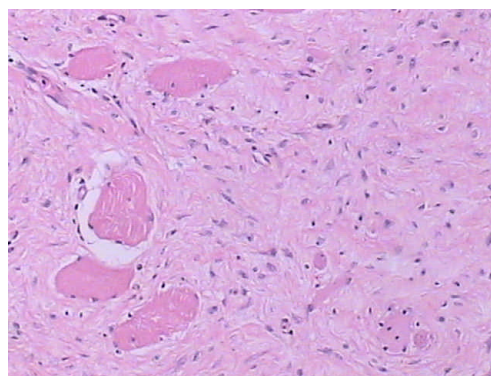


图3 DTF边界不清,浸润横纹肌(HE, 10×10)

Figure 3 The margins of DTF weren't clear and infiltrated in muscle tissues (HE, 10×10)

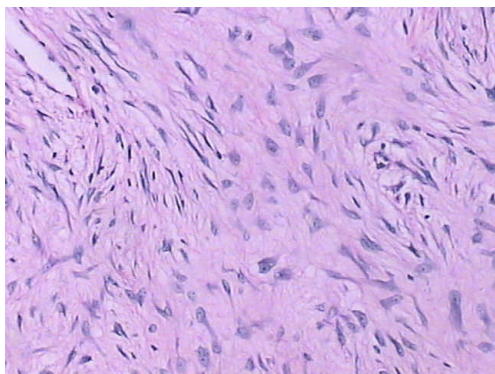


图4 DTF梭形细胞无异型性,核分裂少见(HE, 10×20)

Figure 4 Spindle cells were uniformly bland with rare mitosis and no cytological atypia (HE, 10×20)

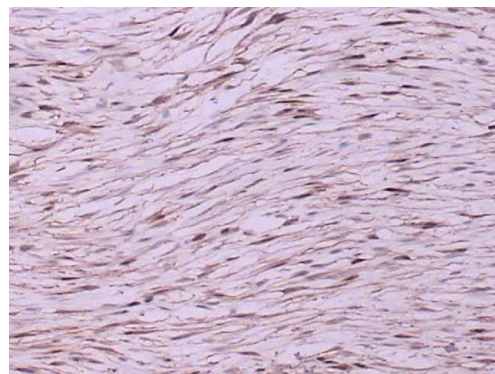


图5 DTF细胞胞核/胞质表达β-catenin(IHC, 10×10)

Figure 5 The highly positive expression of β-catenin was seen in the nuclear and cytoplasm of spindle cells (IHC, 10×10)

表2 14例DTF的免疫表型

Table 2 The immunophenotypes of 14 cases DTF

病例	免疫表型	Vimentin	SMA	β-Catenin	S-100	CD34	CD117	Dog1	Ki67/(%)
1		+	+		-	-	-	-	2
2		+	+		-	-	-	-	2
3		+	+		-	-	-	-	2
4		+	+		-	-	-	-	5
5		+	+		-	-	-	-	3
6		+	-	+	-	-	-	-	2
7		+	-		-	-	-	-	5
8		+	+	+	-	-	-	-	3
9		+	-	+	-	-	-	-	3
10		+	-		-	-	-	-	3
11		+	-		-	-	-	-	2
12		+	-		-	-	-	-	5
13		+	+	+	-	-	-	-	2
14		+	+	+	-	-	-	-	3

空格代表未进行染色。

3 讨论

DTF于1838年首次报道,“desmoid”一词起源于希腊文“desmos”,意思是带样或肌腱样。此瘤组织形态良性,具有局部浸润和复发的特点,但不发生转移。DTF的病因不清,与多种因素有关,包括基因突变、性激素失调及外伤^[3]等。FAP相关性DTF伴有APC基因突变,13.2%的FAP在结肠切除后发生DTF^[4],染色体6q15-q16.2区域的丢失可能与DTF的进展相关^[5];散发性DTF可以检测到CTNNB1基因突变^[6]。张红英等^[7]研究证实ER-β与β-catenin共同参与DTF的发生发展,并为应

用雌激素受体抑制剂辅助治疗提供理论基础。

文献^[8]统计DTF好发于年轻女性,男女比例约为1:1.71,平均年龄29岁,10~40岁高发。本组14例DTF均为女性,年龄特点与文献统计一致。DTF可见于全身各处,好发于腹部,尤以发生于腹壁肌肉最多,常伴腹部手术史或剖宫产史^[9],通常无任何临床症状,常因查体偶然发现,或是肿瘤体积增大引起压迫症状而就诊。本组有7例病例是体检时发现腹部肿物。DTF的临床表现无特异性,增加了诊断与鉴别诊断的难度。本组14例,1例发生于大网膜的DTF,以腹痛5天,加重1天急诊入院,临床拟诊胰腺炎,消化性溃疡;2例拟

诊为GIST; 2例诊为子宫内膜异位症; 1例诊为脂肪瘤; 1例诊为增生性肌炎; 仅2例拟诊为DTF。Trigui等^[9]的分析认为手术或怀孕牵拉损伤腹壁肌肉腱膜, 可能是导致DTF的一个重要因素。对于经产妇腹壁内有生长缓慢的无痛性肿块, 应考虑到本病的可能。影像学对于DTF的诊断与鉴别诊断无帮助, MRI在术前评估肿瘤的部位、范围及术后监测肿瘤复发有一定价值^[10]。FAP相关性DTF多在结肠切除后发生, 而有时以DTF为首发症状, 因此, DTF患者应常规进行结肠镜检查以除外FAP。Shih等^[11]报道了一例GIST切除后腹膜后发生了DTF, 提醒医生原手术部位附近发生的肿瘤不仅要考虑肿瘤复发, 还要考虑DTF的可能。

DTF的大小差异很大, 直径在1.5~21 cm, 平均直径6~8 cm, 无包膜, 边界不清, 切面呈灰白色, 有光泽, 常有砂砾感, 质地硬, 较大的DTF可见黏液变及囊性变。镜下DTF由均一的梭形纤维细胞和大量胶原纤维组成, 这两种成分比例在不同区域有较大差异, 并见纤细的薄壁血管。一些区域可见梭形细胞的胞浆与胶原纤维过渡并融合, 小灶出血和淋巴细胞浸润常见。梭形细胞纤细、核卵圆形, 细胞无异型性, 核分裂像不易见。DTF免疫组化常强阳性表达Vimentin, 胞核/胞浆阳性表达 β -catenin是DTF的特征, 具有诊断与鉴别诊断意义^[12], SMA表达多少不一, 可以表达ER- β 、cathepsinD、CD117, 不表达ER- α 、desmin、CD34、S-100^[7,11,13]。CTNNB1基因外显子3突变对于诊断DTF有很高的特异性, 可以帮助鉴别散发性DTF和Gardner综合征相关性DTF^[14]。本组14例病例的组织学特征及免疫表型与文献报道一致。

DTF的鉴别诊断包括1) 结节性筋膜炎: 发生于上肢和胸壁的DTF常需要和结节性筋膜炎鉴别。结节性筋膜炎病程不超过2个月, 大小不超过5 cm, 梭形细胞排列呈S性或C形束状, 免疫组化表达SMA和MSA, 但不表达 β -catenin; 2) GIST: 从形态学区分GIST和DTF是鉴别诊断的难点, 二者的治疗与预后截然不同, 免疫组化及分子检测可以帮助区分二者, GIST表达CD117、CD34和Dog-1, 不表达 β -catenin, 伴c-KIT基因和/或PDGFRA基因突变^[15], 而DTF表达 β -catenin, 不表达CD117、CD34和Dog-1, 伴CTNNB1基因突变; 3) 低度恶性纤维黏液样肉瘤: 此瘤明显胶原区和黏液样区混合存在, 可见弓状曲线形血管, 细胞有异型性, 30%的病例 β -catenin阳性, FISH可检测到FUS-CREB3L2融合基因的易位; DTF以无异型

性的梭形细胞交织排列为特性, 细胞核弥漫性阳性表达 β -catenin可以区分二者; 4) SFT: 细胞稀少区和细胞丰富区相间, 见分支状血管外皮瘤样血管分隔, 免疫组化表达CD34和CD99; DTF无血管外皮瘤样结构, 不表达CD34和CD99; 5) 平滑肌瘤和神经鞘瘤: 二者各具形态学特征, 免疫组化可以与DTF区分。

手术完整切除DTF是首选治疗方法, 对于不能完整切除的或切除后造成功能丧失的DTF, 可以辅以放疗、化疗, 以及非甾体类抗炎药、抗雌激素类药物及细胞毒性药物治疗。本组13例手术完整切除, 随访4个月至113个月无复发, 1例术后切缘残留, 术后15个月复发, 再次手术切除肿物, 暂无复发。Emilio B等^[16]指出散发性DTF的5年复发率为7.1%, 切缘镜下残留、肿瘤直径大于10 cm及位于肢体与高复发风险相关。患者年龄小、肿瘤位于肠系膜^[17]、伴CTNNB1基因突变^[18]有较高的5年复发风险。另有学者^[19]认为DTF切缘阳性与高复发率相关, 但切缘阳性与切缘阴性之间、原发性与复发性之间、单发与多发之间复发时间的比较无统计学意义, 因此作者认为DTF的复发可能是由肿瘤本身内在的生物学本质决定的。浸润性生长和复发是DTF的显著特点, 进一步探明DTF的病因及生物学特征需要大样本的观察研究, 以及临床、影像、病理等多学科的密切合作。

参考文献

1. Righetti AE, Jacomini C, Parra RS, et al. Familial adenomatous polyposis and desmoid tumors[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(10): 1839-1842.
2. Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Slodkowski M, et al. Mesenteric fibromatosis with intestinal involvement mimicking a gastrointestinal stromal tumour[J]. *Radiol Oncol*, 2011, 45(1): 59-63.
3. Carothers AM, Rizvi H, Hasson RM, et al. Mesenchymal stromal cell mutations and wound healing contribute to the etiology of desmoid tumors[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1): 346-355.
4. Leal RF, Silva PV, Ayrizono Mde L, et al. Desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis[J]. *Arq Gastroenterol*, 2010, 47(4): 373-378.
5. Robanus-Maandag E, Bosch C, Amini-Nik S, et al. Familial adenomatous polyposis-associated desmoids display significantly more genetic changes than sporadic desmoids[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24354.
6. Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE, et al. β -Catenin mutation

- status and outcomes in sporadic desmoid tumors[J]. *Oncologist*, 2013, 18(9): 1043-1049.
7. 张红英, 何琦, 张璋等. 连接素- β 和雌激素受体在韧带样型纤维瘤病中的表达[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2010, 41(1): 101-105.
ZHANG Hong-Ying, KE Qi, ZHANG Zhang, et al. Expression of β -catenin and estrogen receptor in desmoid-type fibromatosis[J]. *J Sichuan Univ(Med Sci Edi)*, 2010, 41(1): 101-105.
 8. 黄飞龙, 邱法波, 张晓峰, 等. 中国近20年侵袭性纤维瘤的流行病学特征及诊疗分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(24): 61-63.
HUANG Fei-Long, QIU Fa-Bo, ZHANG Xiao-Feng, et al. The analysis of epidemiological and clinic characteristics of aggressive fibromatosis in China recent 20 years [J]. *J Shang Dong Medicine*, 2013, 53(24): 61-63.
 9. Trigui K, Bouassida M, Kilani H, et al. Huge desmoid tumor of the anterior abdominal wall mimicking an intraabdominal mass in a postpartum woman: a case report[J]. *Pan Afr Med J*, 2013, 14: 52.
 10. Ebrahim L, Parry J, Taylor DB. Fibromatosis of the breast: a pictorial review of the imaging and histopathology findings[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(10): 1077-1083.
 11. Shih LY, Wei CK, Lin CW, et al. Postoperative retroperitoneal desmoid tumor mimics recurrent gastrointestinal stromal tumor: a case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(42): 6172-6176.
 12. 陈云新, 张彤, 沈丹华, 等. β -catenin 在纤维瘤病诊断及鉴别诊断中的作用[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(4): 438-439.
CHEN Yun-Xin, ZHANG Tong, SHEN Dan-Hua, et al. The role of β -catenin in diagnosis and differential diagnosis of fibromatosis [J]. *J Clin Exp Pathol*, 2013, 29(4): 438-439.
 13. Leithner A, Gapp M, Radl R, et al. Immunohistochemical analysis of desmoid tumours[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(11): 1152-1156.
 14. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochemaix P, et al. CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(12): 1551-1558.
 15. Dumont AG, Rink L, Godwin AK, et al. A nonrandom association of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and desmoid tumor (deep fibromatosis): case series of 28 patients[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1335-1340.
 16. Bertani E, Testori A, Chiappa A, et al. Recurrence and prognostic factors in patients with aggressive fibromatosis. The role of radical surgery and its limitations[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 184.
 17. Peng PD, Hyder O, Mavros MN, et al. Management and recurrence patterns of desmoids tumors: a multi-institutional analysis of 211 patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(13): 4036-4042.
 18. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(5): 1518-1527.
 19. Ramamurthy R, Arumugam B, Ramanandham B. Recurrence patterns and management options in aggressive fibromatosis[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2012, 3(3): 222-227.

本文引用: 骆丽, 刘凤阁, 刘彤, 胡艳萍, 吴林林, 王秀芳. 韧带样型纤维瘤病的临床病理分析 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(5): 554-559. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.021

Cite this article as: LUO Li, LIU Fengge, LIU Tong, HU Yanping, WU Linlin, WANG Xiufang. The analysis of clinicopathologic features in desmoids-type fibromatosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(5): 554-559. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.021