

## EL ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL TUMOR FIBROSO SOLITARIO/HEMANGIOPERICITOMA

ALEJANDRA GONZALEZ ROFFO<sup>1</sup>, JOSÉ I. GÓMEZ ESCALANTE<sup>2</sup>,  
NÉSTOR BANFI<sup>3</sup>, ANA LÍA NOCITO<sup>4</sup>, ALEJANDRA BÁEZ<sup>1</sup>, IGNACIO CASAS PARERA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Centro Universitario de Neurooncología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, <sup>2</sup>Departamento de Patología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, <sup>3</sup>Servicio de Neurología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, <sup>4</sup>Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina

**Resumen** El tumor fibroso solitario/ hemangiopericitoma (TFS/HP) es un tumor extraaxial de origen mesenquimático de infrecuente observación, que usualmente se confunde con el meningioma, del cual puede ser clínica y radiológicamente indistinguible. El análisis molecular con la detección de la expresión nuclear STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*) o la fusión NAB2-STAT6 (*NGFI-A binding protein 2*) es recomendable para confirmar el diagnóstico. Presentamos 3 casos clínicos, 2 mujeres y 1 varón, con diagnóstico anatomopatológico de meningioma meningotelial en el primer caso; y los casos 2 y 3 con sospecha radiológica de meningioma. La revisión anatomopatológica con estudio molecular permitió certificar el diagnóstico de TFS/HP. Para el diagnóstico diferencial entre TFS/HP meníngeo y meningioma, se recomienda buscar la expresión de STAT6 como primer paso o la fusión NAB2-STAT6. La revisión de las muestras de biopsia debe estar garantizada en todos los pacientes, inclusive en aquellas que fueron estudiadas en Servicios de Patología Nivel 3.

**Palabras clave:** inmunohistoquímica, meningioma, proteína STAT6, tumor fibroso solitario, hemangiopericitoma

**Abstract.** *Immunohistochemical analysis for the diagnosis of solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma.*

The solitary fibrous tumor/ hemangiopericytoma (TFS/HP) is a rare mesenchymal extraaxial tumour. TFS/HP can sometimes be difficult to distinguish from other extra-axial tumors like meningioma, which can be clinically and radiologically indistinguishable. Molecular analysis with STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*) nuclear expression or NAB2-STAT6 (*NGFI-A binding protein 2*) fusion is recommended to confirm the diagnosis. We present 3 cases, 2 women and 1 male, with pathological diagnosis of meningothelial meningioma in the first case; cases 2 and 3 with radiological suspicion of meningioma. The pathological review with molecular study certified the diagnosis of TFS/HP. For differential diagnosis between meningeal TFS/HP and meningioma, it is recommended to look for STAT6 expression as a first step, or NAB2-STAT6 fusion in order to confirm TFS/HP. The review of biopsy samples must be guaranteed in all patients, including those who were studied in Pathology Services Level 3.

**Key words:** immunohistochemistry, meningioma, STAT6 protein, solitary fibrous tumor, hemangiopericytoma

Los tumores extraaxiales del sistema nervioso central (SNC) se clasifican en tumores meningeliales (meningiomas de diferentes tipos y grados) y no meningeliales. El tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma (TFS/HP) meníngeo es un tumor mesenquimático no meningotelial, de tipo fibroblástico, a menudo con un rico patrón vascular “ramificado” y engloba el espectro histológico de los tumores previamente clasificados separadamente como tumor

fibroso solitario meníngeo y hemangiopericitoma<sup>1,2</sup>. Es un tumor de observación infrecuente que representa menos del 1% de los tumores primarios del SNC<sup>1</sup>. Compromete más comúnmente a adultos entre la cuarta y sexta década de la vida y predomina ligeramente en los hombres más que en las mujeres<sup>3,4</sup>. La mayoría son de implantación dural supratentorial y alrededor de un 10% en columna vertebral. Las localizaciones en base de cráneo, parasagital y hoz cerebral son especialmente comunes<sup>4</sup>.

El TFS/HP posee características clínicas y radiológicas indistinguibles con el meningioma; este último es diez veces más frecuente, y con comportamiento y tratamiento diferentes. El TFS/HP puede mostrar características morfológicas superpuestas con los sarcomas<sup>5</sup>.

Antes clasificado en dos entidades diferentes: “tumor fibroso solitario y hemangiopericitoma”, actualmente es

Recibido: 15-IV-2020

Aceptado: 1-IX-2020

**Dirección postal:** Alejandra Gonzalez Roffo, Departamento de Neurología, Centro Universitario de Neurooncología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Av. San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: neurooncologiainstitutoroffo@gmail.com

considerado como una misma entidad al identificarse que comparten una característica molecular distintiva: el gen de fusión NAB2 y STAT6. La fusión NAB2-STAT6 se debe a una inversión intracromosómica en el locus 12q13 que yuxtapone la región 3' de NAB2 y la región 5' de STAT6, y codifica una proteína de fusión, denominada STAT6, cuyas siglas significan transductor de señal y activador de transcripción 6. La detección de la proteína STAT6 o de la fusión NAB2-STAT6 permite la confirmación diagnóstica de TFS/HP<sup>1</sup>.

El espectro de malignidad varía de grado I a III. Se asigna grado I a aquellas lesiones con una morfología de tumor fibroso solitario. Grado I: lesiones tumorales paucicelulares, colagenizadas, consideradas benignas: TFS. Grado II/III: tumores con mayor densidad celular y vasos en "asta de ciervo": hemangiopericitomas malignos. El grado II o III depende del recuento mitótico: < 5 versus ≥ 5 mitosis por 10 campos a gran aumento<sup>1</sup>.

### Caso clínico 1

Mujer de 42 años, con antecedente de cefalea desde los 18 a los 24 años. A esa edad una tomografía computarizada (TC) de cerebro mostró una lesión extraaxial parasagital frontoparietal izquierda, espontáneamente hiperdensa, de bordes definidos, con realce homogéneo tras el contraste yodado y efecto de masa local. En la resonancia magnética (RM) de cerebro con gadolinio se observó la lesión: hiperintensa en T1 y FLAIR, isointensa en T2, con captación homogénea del contraste y presencia de cola dural. Se realizó exéresis Grado III de Simpson<sup>6</sup>. El diagnóstico histopatológico fue meningioma fibroso grado I. Por recidiva tumoral, la paciente tuvo otras cuatro cirugías y los diagnósticos histopatológicos de las muestras obtenidas en cada ocasión fue meningioma meningotelial grado I. Meses posteriores a la primera cirugía presentó crisis de inicio focal, sin alteración de la conciencia, motora e inició tratamiento con fenitoína 300 mg/día. En el año 2015 evolucionó con disnea y dolor en la región torácica; asimismo, una adenomegalia laterocervical derecha. La TC de tórax mostró dos formaciones sólidas paravertebrales a la altura de T7-T8, la de mayor tamaño a izquierda y la de menor tamaño a derecha. La histopatología de estas últimas como de la adenomegalia repitieron los diagnósticos previos de meningioma. La revisión y estudio molecular de las muestras llevados a cabo en el año 2017, diagnosticó TFS/HP grado II de la OMS (Tabla 1 y Fig. 1 A-D\*). El PET/TC <sup>18</sup>FDG corporal total evidenció lesiones metastásicas: pulmonar bilateral, ganglionar cervical posterior derecha, hepática, paravertebrales torácicas y suprarrenal derecha (Fig. 1 E-I). Con este resultado se indicó tratamiento con pazopanib 800 mg/día. Continuó el tratamiento de la epilepsia con difenilhidantoína a 300 mg/día e inició gabapentin 900 mg/día para control del dolor.

### Caso clínico 2

Varón de 54 años, con clínica de dos meses de evolución caracterizada por cefalea frontal de comienzo insidioso y curso progresivo, pulsátil, de intensidad moderada, que no se modificaba con maniobras de Valsalva, calmaba parcialmente con antiinflamatorios no esteroideos e interfería con el sueño nocturno. Con el tiempo agregó debilidad generalizada, olvidos frecuentes, episodios de agresividad con conducta y

lenguaje inapropiados, anosmia izquierda y disminución de la agudeza visual bilateral. La RM de cerebro con gadolinio, mostró una lesión expansiva sólida extraaxial de 7 cm de diámetro, en región frontal anterior izquierda, con señal heterogénea, isointensa en T1, hipointensa en T2 y FLAIR, con edema perilesional y hernia subfalcial. Tras la administración del contraste mostró un refuerzo heterogéneo sin signos de la cola dural (Fig. 1 J). Se efectuó exéresis Grado III de Simpson. El diagnóstico histopatológico fue meningioma versus TFS/HP. La revisión descentralizada con técnicas de inmunohistoquímica, certificó el diagnóstico de TFS/HP meníngeo grado III de la OMS (Tabla 1). Durante el posoperatorio mediato el paciente evolucionó con una neumonía necrosante de base derecha con derrame pleural masivo, hemo-neumotórax, necrosis tubular aguda con falla renal y úlcera de apoyo grado IV con osteomielitis; falleció a los dos meses de su ingreso.

### Caso clínico 3

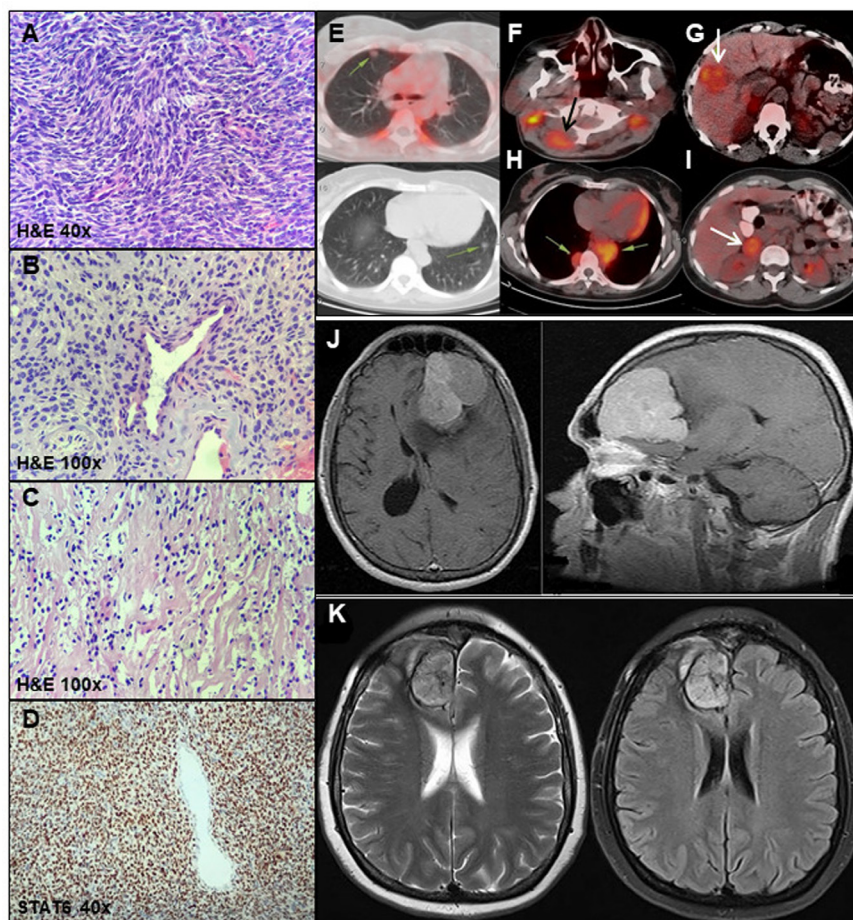
Mujer de 47 años, con antecedente de exéresis de fibroadenoma en mama izquierda en el año 2007. En el mes de febrero de 2019 presentó una crisis epiléptica de inicio generalizado tónico-clónica. La RM de cerebro mostró una voluminosa masa frontal anterior derecha, extraaxial, en contacto con la hoz cerebral, isointensa en T1, hiperintensa con áreas hipointensas que impresionaban delgados tabiques en T2 y FLAIR, con leve efecto de masa local y escaso edema perilesional (Fig. 1 K). Tras la administración de gadolinio presentó realce intenso homogéneo con un área nodular sin realce y signos de implantación dural en la hoz del cerebro. Fue considerado un meningioma. Se indicó tratamiento antiepiléptico con levetiracetam 1000 mg/día y meprednisona 40 mg/día. La resección tumoral fue un Grado IV de Simpson. Luego fue derivada a nuestro instituto para continuar tratamiento. El diagnóstico anatomopatológico externo fue de hemangiopericitoma grado II y la revisión institucional mostró un TFS/HP grado III (Tabla 1). La paciente tiene planificada una nueva cirugía para resección tumoral completa. Continúa con levetiracetam 1000 mg/día y se discontinuó el tratamiento corticosteroideo.

Los datos de los pacientes han sido preservados. El tratamiento de los tejidos ingresados al Departamento de Anatomía Patológica fue de acuerdo a las normativas institucionales vigentes.

### Discusión

Radiográficamente, el TFS/HP meníngeo suele ser una masa extraaxial claramente demarcada con implante dural, margen multilobulado y una marcada captación del contraste en la TC y la RM<sup>1</sup>. En la imagen ponderada en T1 es isointenso a ligeramente hiperintenso, lo que puede deberse a la hiper celularidad e hipervascularización; con señal ligeramente hiperintensa y heterogénea en las secuencias T2 y FLAIR<sup>1</sup>. Puede presentar erosión ósea adyacente, pero carece de calcificaciones e hiperostosis del hueso afectado; estas últimas son más características de los meningiomas. Sin embargo, estos perfiles radiológicos no son suficientemente distintivos para permitir la exclusión de TFS/HP<sup>7</sup>.

El comportamiento clínico del TFS/HP grado I (tumor fibroso solitario) es considerado benigno cuando se pueda lograr una resección total de la lesión o con exéresis



**A-C.:** Se observa una proliferación neoplásica de estirpe mesenquimática y moderada densidad celular, constituida por elementos de núcleos ahusados dispuestos de manera anárquica, con sectores de menor densidad celular. Coexiste una rica trama de vasos ramificados en "asta de cuervo" (B). D. La marcación nuclear intensa y difusa con STAT6 establece el diagnóstico de TFS/HP. E-I. Caso 1.  $^{18}$ FDG PET/TC. Metástasis: Pulmón derecho -11 mm Ø- y pulmón izquierdo (8 mm Ø; en el límite de resolución espacial del PET) (E). Ganglio cervical posterior derecho (F). Hígado, seg. V (G). Paravertebrales torácicas, T7 (H). Glándula suprarrenal derecha (I). J. Caso 2. RM de cerebro, cortes axial y sagital en secuencias T1 con gadolinio. Voluminosa lesión frontal anterior izquierda, extraaxial, con edema perilesional y hernia subfalcial. Muestra un refuerzo heterogéneo tras la administración del contraste y ausencia de cola dural. K. Caso 3. RM de cerebro, cortes axiales en secuencias T2 y FLAIR. Masa frontal anterior derecha, extraaxial, adyacente a la hoz cerebral, iso-hiperintensa con áreas hipointensas que impresionan vasculares. Lecho quirúrgico superficial y adyacente a la expansión (sitio de biopsia). \*Imágenes representativas correspondientes a los 3 casos.

seriadas factibles por su localización. Los grados II/III (hemangiopericitoma), a pesar de una resección completa, tienen una alta tasa de recurrencia (> 75% a los 10 años) y alrededor de un 20% desarrolla metástasis tardías extracraneales, especialmente óseas, pulmonares y hepáticas<sup>1,8</sup>. Cuando se los compara con los meningiomas, los TFS/HP metastatizan en mayor porcentaje. Los meningiomas con metástasis son extremadamente raros y ocurren en 1 de cada 1000 casos, y se asocian con mayor frecuencia al grado III<sup>1</sup>.

Diferentes marcadores inmunohistoquímicos pueden facilitar el diagnóstico del TFS/HP meníngeo: no expre-

san EMA (antígeno epitelial de membrana), S-100 ni RP (receptor de progesterona); sí vimentina, CD99, BCL2 y CD34 (positivos). Debe prestarse especial atención a la pérdida de la expresión de CD34 frecuente en fenotipos de alto grado (hemangiopericitoma grado III) (Tabla 1). Por su parte, el meningioma típicamente expresa EMA y RP, y es negativo para CD34<sup>1</sup>.

En los 3 casos se detectó la translocación nuclear de la proteína STAT6, que estableció el diagnóstico definitivo de TFS/HP meníngeo<sup>1,5,9</sup>. La proteína STAT6 es miembro de la familia de transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) citoplasmáticos, que regulan la

TABLA 1.- Diagnóstico inmunohistoquímico de cada caso clínico

Caso	STAT6	CD34	BCL2	CD99	EMA	S-100	Vimentina	Ki67
1 (GII)*	Positivo difuso 80% (+++)	No evaluable	Positivo difuso 90% (+++)	Positivo 60% (++)	Negativo	Negativo	Positivo difuso 95% (+++)	10%
2 (GIII)*	Positivo focal y débil 30% (+)	Positivo focal 30% (+/+++)	Positivo focal 60% (++)	Positivo focal 70% (++)	Negativo	Negativo	Positivo difuso 90% (+++)	10%
3 (GIII)*	Positivo difuso 95% (+++)	Negativo en células neoplásicas; positivo en paredes vasculares	Positivo focal 30% (+++)	Positivo focal 60% (+++)	Negativo	Negativo	Positivo difuso 95% (+++)	5%

\*G: grado de malignidad

expresión génica transmitiendo señales al núcleo y uniéndose a secuencias promotoras de ADN específicas. La señalización STAT es crítica para los procesos celulares normales, como el desarrollo embrionario, la función inmune innata y adaptativa, la regulación de la diferenciación celular, el crecimiento y la apoptosis<sup>10</sup>. La activación de los miembros de la familia STAT es una alteración bien reconocida en los tumores malignos humanos<sup>10</sup>. A diferencia de STAT6, NAB2 -localizado en el núcleo- normalmente funciona como un represor de transcripción a través de su interacción con la familia de las proteínas de respuesta de crecimiento temprano (EGR)<sup>11</sup>. Sin embargo, NAB2 gana un dominio de activación cuando se fusiona con STAT6 y, por lo tanto, el gen de fusión NAB2-STAT6 actúa como un activador de transcripción, induciendo la expresión de genes diana de EGR, lo que resulta en una mayor proliferación celular. STAT6 forma fusiones recurrentes con NAB2 en el cromosoma 12q13 en la mayoría de los TFS/HP. Esta fusión permite que STAT6 citosólica migre al núcleo, donde mediante inmunohistoquímica se puede detectar su expresión. La proteína de fusión STAT6 da como resultado la traslocación al núcleo y altos niveles de expresión en comparación con los tejidos normales y otras neoplasias. Esto se evidencia en la marcación con inmunofluorescencia contra el extremo carboxilo de STAT6<sup>12</sup>. El análisis inmunohistoquímico de STAT6 en los TFS/HP muestra expresión nuclear difusa<sup>9</sup>.

En la práctica, cuando se debe establecer diagnóstico entre TFS/HP y meningioma, se debe solicitar la detección de STAT6 o en su defecto la fusión NAB2-STAT6. La proteína STAT6 se expresa en casi todos los casos de TFS/HP y es muy limitada en otras neoplasias de tejidos blandos. Es, por lo tanto, un marcador inmunohistoquímico altamente sensible y específico para

este tumor<sup>9, 13</sup>, y útil para distinguirlo de los imitadores histológicos<sup>14</sup>.

El tratamiento del TFS/HP es la resección completa de la lesión siempre que sea posible. Se deben considerar estudios preoperatorios vasculares, así como la embolización preoperatoria por el riesgo de sangrado durante la resección; para cuantificar la resección tumoral se utiliza el sistema de clasificación de Simpson para meningiomas<sup>6</sup>.

El tratamiento con radioterapia adyuvante demostró una mejora significativa en la supervivencia<sup>8</sup>; asimismo, es indicación cuando la resección fue incompleta o como tratamiento paliativo exclusivo.

En caso de recurrencia inoperable o metástasis, la quimioterapia paliativa podría estar indicada. No hay revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que hayan identificado un régimen de tratamiento sistémico efectivo<sup>8</sup>. Pazopanib, un inhibidor de la tirosina cinasa con un amplio espectro de acción mediado a través del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el receptor del factor de la célula madre (c-Kit) es una opción que puede considerarse para estos pacientes<sup>15</sup>.

La revisión de las muestras modificó el diagnóstico histopatológico en el caso 1 y la gradación de malignidad en el caso 3; en todos, el STAT6 certificó el diagnóstico de TFS/HP. La revisión descentralizada de las muestras de biopsia y/o exéresis tumoral debe estar garantizada en todos los pacientes, inclusive en aquellas que fueron estudiadas en Servicios de Patología Nivel 3.

**Agradecimientos:** Al Sr. Juan Manuel Olivera Aizcorbe por la edición de imágenes

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 2016, p 249-54.
2. Bisceglia M, Galliani C, Giannatempo G, et al. Solitary fibrous tumor of the central nervous system: a 15-year literature survey of 220 cases. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 356-92.
3. Schiariti M, Goetz P, El-Maghraby H, Tailo J, Kitchen N. Hemangiopericytoma: long-term outcome revisited. Clinical article. *J Neurosurg* 2011; 114: 747-55.
4. Damodaran O, Robbins P, Knuckey N, Bynevelt M, Wong G, Lee G. Primary intracranial hemangiopericytoma: comparison of survival outcomes and metastatic potencial in WHO grade II and III variants. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 1310-4.
5. Macagno N, Figarella-Branger D, Mokthari K, et al. Differential diagnosis of meningeal SFT-HPC and meningioma: which immunohistochemical markers should be used? *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 270-8.
6. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 22-39.
7. Chen Q, Chen XZ, Wang JM, Li SW, Jiang T, Dai JP. Intracranial meningeal hemangiopericytomas in children and adolescents: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 195-9.
8. Ghose A, Guha G, Kundu R, Tew J, Chaudhary R. CNS hemangiopericytoma: a systematic review of 523 patients. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 223-7.
9. Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, et al. Meningeal hemangiopericytoma and fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* 2013; 125: 651-8.
10. Buettner R, Mora LB, Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 945-54.
11. Kumbrink J, Kirsch KH, Johnson JP. EGR1, EGR2, and EGR3 activate the expression of their coregulator NAB2 establishing a negative feedback loop in cells of neuroectodermal and epithelial origin. *J Cell Biochem* 2010; 111: 207-17.
12. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet* 2013; 45: 180-5.
13. Berghoff AS, Kresl P, Bienkowski M, et al. Validation of nuclear STAT6 immunostaining as a diagnostic marker of meningeal solitary fibrous tumor (SFT)/hemangiopericytoma. *Clin Neuropathol* 2017; 36: 56-9.
14. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol* 2014; 27: 390-5.
15. Lee SJ, Kim ST, Park SH, et al. Successful use of pazopanib for treatment of refractory metastatic hemangiopericytoma. *Clin Sarcoma Res* 2014; 4: 13.

-----

*¡Hola! Tenemos señoras...Una...Dos...Tres. ¿Se presentará al fin una que valga la pena? Desgraciadamente no. Todo el mundo sin embargo se ocupa de ellas, como si fuesen las más bonitas de la tierra. Les traen asientos a la sombra, mate, un vaso de agua fresca. Reciben todo esto como cosa merecida. No se ríen: una es muy pobre, otra muy rica, otra ni pobre ni rica, las tres son feas. Pues bien, no ocurriría a ninguno de los presentes establecer diferencias en las atenciones que les dispensan. Convengan en que no llega a tanto la decantada cultura de nuestros países europeos.*

Alfredo Ebelot\* (1839-1920)

La Pampa (1889). Buenos Aires: Eudeba, 1961. La galera, p 61-2

\* Ingeniero, escritor y periodista francés, llegó Buenos Aires en 1870, participó en la construcción de la "zanja de Alsina" y luego en la conquista del desierto, regresó a Francia en 1908.