doi:10.11659/jjssx.11E015151

异位错构瘤性胸腺瘤临床病理分析

柏建安[1],莫海英[2],景洪标[3] (1.临沂市肿瘤医院放疗科,山东 临沂 276000;2.枣庄矿业集团枣庄医院病理科,山东 枣庄 277100;3.济南军区总医院病理科,山东 济南 250031)

[摘 要] **目的** 探讨异位错构瘤性胸腺瘤(EHT)的临床病理特征、免疫表型和鉴别诊断。**方法** 复习相关文献对3例EHT进行临床病理学和免疫组织化学分析。**结果** 3例EHT患者分别位于左下颈部、右锁骨上区和左锁骨上区,治疗方式均为局部手术切除。大体检查肿瘤呈结节状,界限清楚,包膜完整,切面灰白灰黄色,大小分别为2.5 cm×1.9 cm、4.5 cm×4.5 cm和3.0 cm×2.5 cm。镜下肿瘤由梭形细胞、上皮细胞和脂肪细胞3种成分构成,但以梭形细胞为主要成分。梭形细胞和上皮细胞之间可见移行。免疫组织化学检测显示梭形细胞和上皮细胞均弥漫高表达AE1/AE3、CK7、CK19和P63。随访2例患者(随访期是18个月和27个月),均未见复发和转移。**结论** EHT具有特异的发病部位和组织学特征,局部完整切除是其首选的治疗方式。EHT需要和双相型滑膜肉瘤、伴有上皮分化的恶性神经鞘瘤、混合瘤、胸腺脂肪瘤等鉴别。

[关键词] 错构瘤;胸腺瘤;异位;颈部
[中图分类号] R736.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2015-11-13

Clinicopathologic analysis of ectopic hamartomatous thymoma

BAI Jian-an[1], MO Hai-ying[2], JING Hong-biao[3] (1. Department of Radiotherapy, Cancer Hospital of Linyi City, Linyi Shandong 276000, China; 2. Department of Pathology, Zaozhuang Hospital of Zaozhuang Mining Group, Zaozhuang Shandong 277100, China; 3. Department of Pathology, General Hospital of Jinan Military Area, Jinan Shandong 250031, China)

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological characteristics, immunophenotype and the differential diagnosis of ectopic hamartomatous thymoma (EHT). **Methods** Three cases with EHT were studyed for clinicopathological and immunohistochemical features, the available literature on this subject was reviewed as well. **Results** The tumors of 3 patients with EHT were located at left lower neck, right supraclavicular area, and left supraclavicular area respectively, and were underwent local resection. The well-defined nodular tumors were encapsulated with gray-yellowish cut surface, with size of 2.5 cm×1.9 cm, 4.5 cm×4.5 cm, and 3.0 cm×2.5 cm, respectively. Microscopically, the tumors were composed of spindle cells, epithelium, and adipose tissue with the predomination of spindle cell. A gradual transition from epithelial cells to spindle cells was frequently present. Immunohistochemically, both the spindle cell and epithelial components were diffusely and intensely positive for AE1/AE3, CK7, CK19, and P63. Two patients with EHT were followed up for 18 and 27 months, both without any evidence of metastasis or recurrence. **Conclusion** EHT is an exceedingly rare benign tumor with distinctive location and histological features and should be differentiated from biphasic synovial sarcoma, malignant schwannoma with epithelial differentiation, mixed tumor, thymolipoma, et al. The total focal excision is the first treatment of choice for EHT.

Keywords: hamartoma; thymoma; ectopia; neck

异位错构瘤性胸腺瘤(ectopic hamartomatous thymoma,EHT)是一种罕见的良性肿瘤,颈部是最常见的发病部位,组织学上由梭形细胞、上皮细胞和成熟的脂肪组织组成,通常以梭形细胞为主[1]。EHT由于罕见,临床上极易误诊,因此,弄清楚EHT的相关病理学特征非常必要。本文报告3例EHT,分析其临床病理学特征,并复习相关文献,加强对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料

3例EHT分别来自临沂市肿瘤医院放疗科、枣庄矿业集团枣庄医院病理科和济南军区总医院病理科,其中男2例,女1例,年龄28~49岁。3例EHT患者均因颈部无痛性肿物而就诊,经局部手术切除肿物,术后未经任何治疗。病例1和病例3手术随访18个月和27个月,未见复发和转移,病例2术后失访。患者一般情况见表1。

1.2 方法

3例手术切除标本均经4%中性缓冲甲醛固定,常规梯度酒精脱水,石蜡包埋,连续4 μm切片,分别做HE染色和免疫组化染色,显微镜观察。免疫组织化学染色采用ELPS法,二氨基联苯胺(DAB)显色。所用一抗为AE1/AE3、CK7、CK19、EMA、P63、S-100、SMA、vimentin、HMB45、Myo-D1、CD3、CD20、CD99、Ki-67。染色所用试剂盒、一抗和显色剂DAB均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

[基金项目] 济南军区总医院院长基金(2011M02)
[通信作者] 景洪标,E-mail:jnjhbiao@163.com

表 1 3 例 EHT 患者一般情况

病例号	性别	年龄(岁)	肿瘤部位	肿瘤大小(cm)	治疗	随访(月)
病例 1	女	49	左下颈部	2.5×1.9	局部切除	18 个月无复发及转移
病例 2	男	31	右锁骨上区	4.5×4.5	局部切除	失访
病例 3	男	28	左锁骨上区	3.0×2.5	局部切除	27 个月无复发及转移

1.3 结果判定

检测细胞内出现棕黄色颗粒为免疫组化染色阳性。P63、Myo-D1 和 Ki-67 表达在细胞核,S-100 表达在细胞质和细胞核,CD1a、CD3、CD20 和 CD99 表达在细胞膜,其他抗体表达在细胞质。

2 结果

2.1 巨检结果

3 例切除标本大小见表 1,均为界限清楚的结节样肿物,包膜完整。切面主要为实性,可见囊性区,囊性区内容物为清亮液体。病例 1 的最大囊腔直径为 0.9 cm,其他囊腔大小为肉眼可见直径 0.5 cm。实性区灰白色杂以灰黄色区域,质中等。

2.2 镜检结果

3 例肿瘤镜下改变大致相同。低倍镜下可见肿瘤由梭形细胞、上皮细胞和脂肪细胞以不同的比例组成,但以梭形细胞为主(图 1)。梭形细胞在病例 1、2、3 中所占的比例分别为 80%、75% 和 85%。梭形细胞主要呈束状排列,漩涡状排列偶见。梭形细胞区域细胞较丰富,梭形细胞和上皮细胞交界区细胞变稀疏,并可见玻璃样变性。梭形细胞界限不清、胞质红染。细胞核呈梭形或卵圆形,核染色质细腻或呈空泡状,少许细胞核内可见不清楚的核仁。上皮细胞成分多显示鳞状上皮分化,也可见立方上皮和柱状上皮分化。上皮细胞主要排列成岛状、不规则的条索状、腺管状和大小不等的囊状结构。鳞状上皮主要排列成岛状结构,不见角化,有时可见囊性变。立方上皮和柱状上皮排列成条索状、腺管状和囊状结构。有的囊腔内可见浓缩的红染物潴留。上皮细胞和梭形细胞之间可见移行。脂肪组织分布于整个肿瘤组织中,但主要分布于肿瘤的周围。上述 3 种肿瘤成分均分化成熟,细胞形态温和,不见细胞异型性、核分裂相和坏死。间质可见淋巴细胞浸润,不见出血和坏死。

2.3 免疫组化染色结果

梭形细胞和上皮细胞均高表达 AE1/AE3(图 2)和 P63(图 3),CK7 和 CK19 也有表达。梭形细胞弥漫表达 SMA,局灶表达 vimentin 和 CD99。上皮细胞不表达 SMA、vimentin 和 CD99。上皮细胞和梭形细胞均不表达 EMA、S-100、Myo-D1 和 HMB45。肿瘤中浸润的淋巴细胞显示 CD3 阳性,CD1a、CD20 和 CD99 阴性。Ki-67 显示约 1.4% 上皮细胞和梭形细胞阳性。

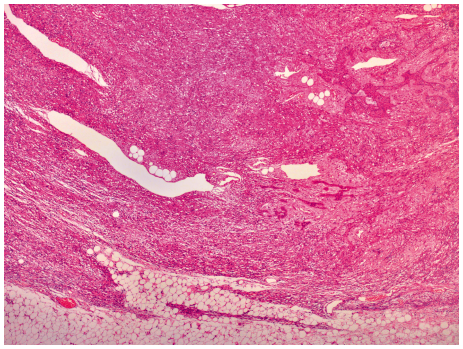


图 1 肿瘤由梭形细胞、上皮细胞和脂肪组织构成(HE ×40)

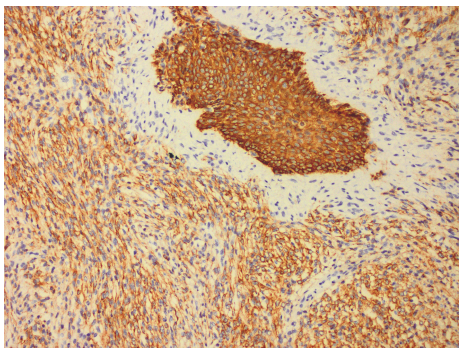


图 2 梭形细胞和上皮细胞均高表达 AE1/AE3(ELPS 法 ×200)

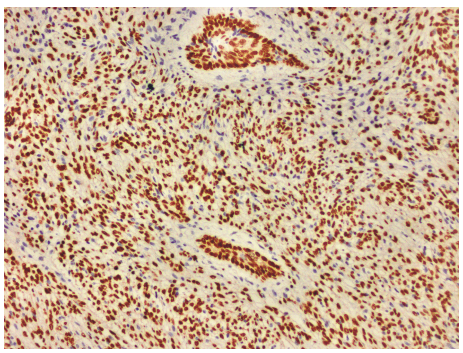


图 3 梭形细胞和上皮细胞均高表达 P63(ELPS 法 ×200)

3 讨论

异位错构瘤性胸腺瘤非常少见,2002 年才作为一个新的肿瘤实体被收入软组织和骨肿瘤的 WHO 分类中[2-3]。EHT 好发于成人,发病年龄为 22~79 岁,中位年龄为 43 岁。男性多见,男女之比为 8∶1[2,4]。EHT 最常见的发病部位是锁骨上区、胸骨上区和胸锁区。但也有发生于背部的报道[5]。患者通常表现为下颈部缓慢生长的肿物,临床上多被诊断为颈部囊肿、脂肪瘤和淋巴结肿大等[6-8]。

大体观察,EHT 为界限清楚的圆形、类圆形或结节样肿物,包膜完整,肿瘤大小 1.4~19.0 cm,平均

4.5 cm。切面囊实性,以实性区为主,灰白灰黄色,质软至中等硬度不等[9]。镜下,肿瘤由 3 种成分以不同的比例构成是其特征,即梭形细胞、上皮细胞和脂肪细胞,但以梭形细胞成分为主。梭形细胞呈束状排列,也可见漩涡状和栅栏状结构。部分梭形细胞显示肌样分化,这些细胞胞质红染,免疫组化显示 myoglobin 阳性[1]。上皮细胞形成非角化的鳞状上皮岛、分枝网状结构、小管、腺管和大小不等的囊腔,上皮细胞和梭形细胞之间可见移行[1]。部分上皮细胞免疫组化表达 BRST-2 和 AR,这说明向皮肤皮脂腺和汗腺分化[10]。脂肪组织呈大小不等的片状或灶状分布于梭形细胞和上皮细胞之间。上述 3 种成分均分化成熟,细胞无异型性,核分裂相罕见,无病理性核分裂相,不见坏死。免疫组化检测显示,上皮细胞和梭形细胞均弥漫高表达细胞角蛋白,特别是高分子量角蛋白[1]。

关于 EHT 的组织起源,目前普遍认为起源于胸腺始基(thymic anlage),包括第三和第四咽囊(the third and fourth pharyngeal pouches)、His 颈窦(cervical sinus of His)和后鳃体(ultimobranchial body)[2]。然而,EHT 中未发现残余的胸腺组织,而且个别 EHT 发生于胸骨柄和背部,胸骨柄和背部没有胸腺残余组织[5],这些都不支持 EHT 起源于胸腺始基的说法。由于发现 EHT 中有腺癌的成分、肌上皮和腺泡的成分,Michal 等[11]认为 EHT 起源于涎腺组织。2000 年 Henderson 等[12]认为 EHT 起源于鳃囊内胚层(branchial pouch endoderm)。由于个别 EHT 表达 EMA、AR 和 BRST-2,Weinreb 等[10]认为 EHT 起源于皮肤附件,建议将该肿瘤命名为“皮肤附件起源的混合瘤”(mixed tumor of skin adnexal origin)。

EHT 需要和双相型滑膜肉瘤、伴有上皮分化的恶性神经鞘瘤、皮肤和软组织的混合瘤、胸腺脂肪瘤鉴别[13]。EHT 好发于下颈部,双相型滑膜肉瘤好发于四肢大关节附近,极少发生于下颈部。滑膜肉瘤中细胞丰富,异型性明显,可见分裂相和坏死,几乎不见鳞状上皮分化。滑膜肉瘤中的梭形细胞是局灶上皮标记阳性。伴有上皮分化的恶性神经鞘瘤免疫组化显示S-100阳性、cytokeratin 阴性,而 EHT 则是 cytokeratin 阳性、S-100 阴性[14]。皮肤和软组织的混合瘤中可见黏液软骨样的基质,而且是 S-100 阳性;EHT 缺乏黏液软骨样基质,且显示 S-100 阴性。胸腺脂肪瘤发生于纵隔,不发生于下颈部,而且肿瘤中不见梭形细胞成分,可以和 EHT 鉴别。

EHT 是良性肿瘤,局部肿物切除是首选治疗方式[3,15],完整切除术后不复发或转移[16],而且,术后应密切随访。Fetsch 等[17]报道 2 例 EHT 复发,但复发是由不完整切除造成的,再次完整切除肿瘤后,未见肿瘤的复发。Michal 等[11]报道 2 例伴有腺癌成分的 EHT,局部完整切除后,其中 1 例随访 5 年(另 1 例失访),未见复发和转移。目前尚无 EHT 患者发生转移或死亡的报道。

[参考文献]

[1] Chan JKC. Ectopic hamartomatous thymoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds). World Health Organization Classification of Tumours. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone[M]. IARC Press: Lyon, 2013: 201 - 202.

[2] Shim DB, Song JS, Baek SJ. An ectopic hamartomatous thymoma[J]. Auris Nasus Larynx, 2012, 39(1): 110 - 113. doi: 10.1016/j.anl.2011.07.016.

[3] Huang L, Zhao L, Chai Y. An ectopic hamartomatous thymoma compressing left jugular vein[J]. Niger J Clin Pract, 2014, 17(6): 814 - 816. doi: 10.4103/1119 - 3077.144407.

[4] 田秀春, 刘 丹, 徐 清, 等. 异位错构瘤性胸腺瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(2): 98 - 100. doi: 10.3969/j.issn.1007 - 8096.2014.02.010.

[5] Kazakov DV, Mukensnabl P, Hes O, et al. 'Ectopic' ectopic hamartomatous thymoma[J]. Histopathology, 2004, 45(2): 202 - 204. doi: 10.1111/j.1365 - 2559.2004.01866.x.

[6] Liang PI, Li CF, Sato Y, et al. Ectopic hamartomatous thymoma is distinct from lipomatous pleomorphic adenoma in lacking PLAG1 aberration[J]. Histopathology, 2013, 62(3): 518 - 522. doi: 10.1111/his.12022.

[7] 王 坚, 张仁元. 异位错构瘤性胸腺瘤的临床病理学观察和免疫组织化学研究[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(7): 397 - 401. doi: 10.3760/j.issn:0529 - 5807.2005.07.004.

[8] 李 静, 马海霞, 徐恩伟, 等. 异位错构瘤性胸腺瘤二例并文献复习[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(5): 707 - 709. doi: 10.11655/zgywylc2015.05.054.

[9] Sakurai H, Kaji M, Mukai K, et al. Ectopic hamartomatous thymoma--a truly rare neoplasm: report of a case[J]. Surg Today, 2010, 40(2): 146 - 149. doi: 10.1007/s00595 - 009 - 4019 - 4.

[10] Weinreb I, O'Malley F, Ghazarian D. Ectopic hamartomatous thymoma: a case demonstrating skin adnexal differentiation with positivity for epithelial membrane antig, androgen receptors, and BRST-2 by immunohistochemistry[J]. Hum Pathol, 2007, 38(7): 1092 - 1095. doi: 10.1016/j.humpath.2007.01.029.

[11] Michal M, Zámecník M, Gogora M, et al. Pitfalls in the diagnosis of ectopic hamartomatous thymoma[J]. Histopathology, 1996, 29(6): 549 - 555.

[12] Henderson CJ, Gupta L. Ectopic hamartomatous thymoma: a case study and review of the literature[J]. Pathology, 2000, 32(2): 142 - 146.

[13] 张荣君, 章佳新, 石 静, 等. 颈部异位错构瘤性胸腺瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(2): 229 - 230. doi: 10.3969/j.issn.1001 - 7399.2013.02.034.

[14] Nielsen GP, Antonescu CR, Lothe RA. Malignant peripheral nerve sheath tumour. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds). World Health Organization Classification of Tumours. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone[M]. IARC Press: Lyon, 2013: 187 - 189.

[15] Cheng YS, Zhou ZR, Wang J. Ectopic hamartomatous thymoma: radiographic and clinicopathological features[J]. Chin Med J, 2013, 126(4): 798 - 799.

[16] 田秀春, 刘 丹, 徐 清, 等. 异位错构瘤性胸腺瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(2): 98 - 100.

[17] Fetsch JF, Laskin WB, Michal M, et al. Ectopic hamartomatous thymoma: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 21 cases with data supporting reclassification as a branchial anlage mixed tumor[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(10): 1360 - 1370.

(编辑:左艳芳)