

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.039

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.039>

· 临床病例讨论 ·

胰腺错构瘤 1 例组织病理学诊断及文献复习

沈恬, 王彬, 王劲松, 罗曼, 赵有财, 黄文斌

[南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)病理科, 南京 210006]

[摘要] 分析1例胰腺错构瘤(pancreatic hamartomas, PH)的临床病理学特征, 患者为女性, 62岁, 因无明显诱因出现上腹部持续性疼痛6个月余而入院, 影像学检查显示胰腺颈部有1个实性占位, 考虑神经内分泌肿瘤而行肿瘤切除术。大体上, 肿瘤呈实性结节, 与周围胰腺组织分界清楚, 切面实性, 灰白灰红色。组织学上, 肿瘤与周围胰腺组织界限清楚, 但无包膜。肿瘤由分化成熟的腺泡、导管和胰岛杂乱无章地分布于致密的梭形增生的间质中。免疫组织化学显示导管上皮和腺泡表达CK、CK8/18, 其间可夹杂少量CgA和Syn阳性表达的神经内分泌细胞; 间质梭形细胞表达vimentin和CD34, 不表达CD117、CD99、SMA、Bcl-2、S100和Desmin; Ki-67增殖指数约2%。大多数导管周围同心圆结构的弹力纤维断裂或缺失。PH是一种少见的胰腺非肿瘤性病变, 术前影像学检查难以明确诊断, 明确诊断需要组织形态学结合免疫组织化学。

[关键词] 胰腺肿瘤; 错构瘤; CD34; 鉴别诊断; 临床病理

Histopathologic diagnosis of pancreatic hamartoma: A case report and literature review

SHEN Tian, WANG Bin, WANG Jinsong, LUO Man, ZHAO Youcai, HUANG Wenbin

[Department of Pathology, Nanjing Medical University Affiliated Nanjing Hospital (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, China]

Abstract The clinicopathological features of a case of pancreatic hamartoma (PH) were retrospectively analyzed. The patient, a 62-year-old female, was admitted to the hospital because of persistent upper abdominal pain for more than 6 months without obvious inducements. Imaging examination showed that there was a solid mass in the neck of the pancreas, and tumor resection was performed for considering neuroendocrine tumor. Grossly, the tumor was a well-demarcated and solid nodular with grey-white and grayish red color on the cut section. Histologically, there was a clear boundary between the tumor and the surrounding pancreatic tissues without capsule. The tumor was composed of mature acini, ducts, and islets which disorderly distributed within the dense spindle cell stroma. Immunohistochemical staining showed that CK and CK8/18 were expressed in ductal epithelium and acini with a small number of neuroendocrine cells positive for CgA and Syn, interstitial spindle cells, expressed

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-20

通信作者 (Corresponding author): 黄文斌, Email: wbhuan348912@126.com

vimentin and CD34, but not CD117, CD99, SMA, Bcl-2, S100 and Desmin. Ki-67 proliferation index was about 2%. Histochemical staining showed that most of the elastic fibers of concentric structures around the ducts were broken or missing. PH is a rare non-neoplastic lesion of the pancreas. It is difficult to make a definite diagnosis by imaging examination before the/an operation, and histomorphology and immunohistochemistry are required for the diagnosis.

Keywords pancreatic neoplasm; hamartoma; CD34; differential diagnosis; clinical pathology

错构瘤是一种良性肿瘤样结节, 是受累器官正常组成的成熟细胞和组织的过度生长所致, 通常以一种成分为主。胰腺错构瘤(pancreatic hamartomas, PH)是一种罕见的良性病变, 由排列紊乱的腺泡、胰岛和导管细胞等3种成分以不同比例组成, 临床上可误诊为胰腺其他类型肿瘤。PH于1977年由Anthony等首次报道, 至今文献报道病例约43例。本文报道1例PH, 并结合国内外文献进行分析总结, 以帮助临床病理医生认识和熟悉该病, 避免漏诊和误诊, 指导临床准确治疗。

1 临床资料

患者女性, 62岁。6个月余前, 无明显诱因出现上腹部持续性疼痛, 以剑突下及右上腹为主。无腰背部放射痛, 有恶心, 无呕吐。皮肤巩膜无明显黄染, 无畏寒发热, 无明显腹泻。当地医院检查示胰颈部结节状异常强化灶, 考虑神经内分泌肿瘤。入院PET-CT断层显像示胰腺颈部小结节样放射性浓聚影, SUV_{max}为11.5(图1), 考虑神经内分泌肿瘤可能性大, 请结合临床。实验室检查凝血功能、血淀粉酶、胃泌素、胰岛素、C肽、神经特异性烯醇化酶水平等均未见异常。临床考虑为神经内分泌肿瘤而行肿瘤切除术。

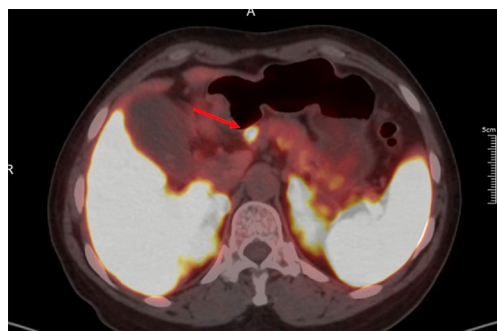


图1 PET-CT显示胰腺颈部见小结节样放射性浓聚影
Figure 1 PET-CT shows small nodular-like radioactive concentrated shadow in the neck of the pancreas

1.1 方法

标本经10%中性甲醛液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 μ m切片, HE染色, 在光镜下观察。免疫组织化学染色采用En Vision两步法。一抗采用CK、EMA、Syn、CgA、CD56、Vimentin、CK8/18、CD99、SMA、CD34、CD117、Bcl-2、S100、Desmin和Ki-67, 试剂均购自北京中山金桥生物技术有限公司。组织化学染色采用弹力纤维染色, 染色试剂购自珠海贝索生物技术有限公司。

1.2 病理检查结果

1.2.1 肉眼观

不规则组织一块, 大小1.5 cm $\times$ 1.1 cm $\times$ 0.9 cm, 组织已被临床切开, 切面见灰白灰红色肿物1个, 大小1.4 cm $\times$ 1.0 cm $\times$ 0.9 cm, 切面质稍韧, 肿物与周围组织界清, 无明显包膜。肿物内未见出血和坏死。

1.2.2 镜下观

在低倍镜下, 肿瘤与正常胰腺组织界限清楚, 但无包膜, 周围见少量正常胰腺组织(图2)。肿瘤由导管、腺泡和胰岛细胞呈杂乱无章地排列, 分布于明显硬化的梭形纤维母细胞样细胞背景中, 间质内也可见一些显著深染挤压变形的索状结构(图3)。在高倍镜下, 导管形成大小形状不一的小管状或挤压成条索状, 导管上皮呈立方形, 核卵圆形, 位于中央, 核仁不明显, 无异型性; 腺泡细胞形成管状, 细胞多边形, 有嗜酸性胞质, 核圆形, 位于基底部; 胰岛细胞形成的模糊结节不同于周围胰腺组织内的Langerhans岛, 后者边界较清楚, 胰岛细胞呈条索、缎带或巢状分布, 其间可见薄壁血管, 而错构瘤内的Langerhans岛较模糊, 且体积明显缩小, 其内组成细胞呈圆形, 胞质淡染或淡嗜碱性, 细胞核圆形(图4)。肿瘤性间质内富含梭形的纤维母细胞样细胞, 病变中央间质硬化, 增生的梭形细胞无异型性, 也未见核分裂象, 间质内也未见明显的淋巴浆细胞浸润(图5)。

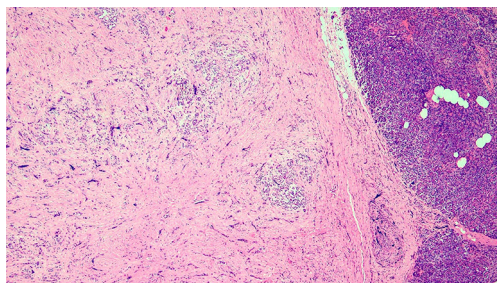


图2 肿瘤与胰腺界限清楚, 胰腺无慢性炎改变 (HE, $\times 40$)

Figure 2 The boundary between tumor and pancreas was clear, and no chronic inflammatory changes in the pancreas (HE, $\times 40$)

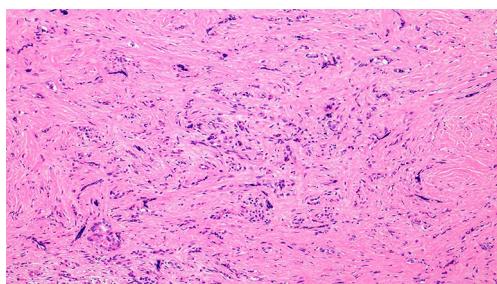


图3 肿瘤由导管、腺泡和胰岛等3种成分分布于硬化性纤维性间质内。(HE, $\times 100$)

Figure 3 The tumor is composed of ducts, acini, and islets which distributed in the sclerosing fibrous stroma C (HE, $\times 100$)

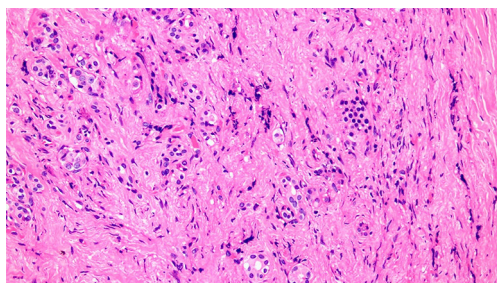


图4 导管呈小管或条索状, 腺泡呈管状结构, 胰岛形态不完整 (HE, $\times 200$)

Figure 4 The dcuts are tubular or cord-shaped the acini were tubular, and islets were morphologically incomplete (HE, $\times 200$)

1.2.3 免疫组织化学

导管和腺泡上皮细胞呈CK(图6)、EMA、CK8/18和CD99阳性, 胰岛细胞和挤压深染的细胞表达CgA(图7)和Syn, 弱阳性表达CD56, 而S-100、SMA、Desmin阴性; 间质梭形细胞表达

Vimentin和CD34(图8), 而不表达CK、EMA、CD117、CD99、SMA、Bcl-2、S-100和Desmin, Ki-67增殖指数约2%。

1.2.4 特殊染色

弹力纤维染色仅个别腺管周围可见同心圆结构, 大部分腺管周围同心圆结构弹力纤维断裂或缺失(图9)。

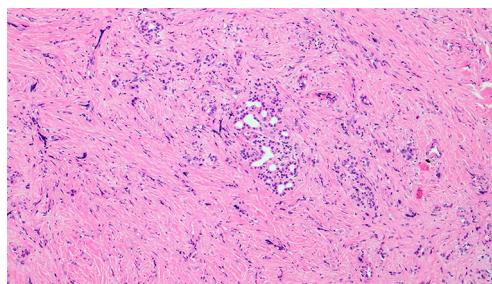


图5 间质硬化明显, 由梭形纤维母细胞样细胞组成, 无炎症细胞浸润 (HE, $\times 100$)

Figure 5 The stroma which was composed of fusiform fibroblast-like cells was obvious sclerosis and without inflammatory cell infiltration (HE, $\times 100$)

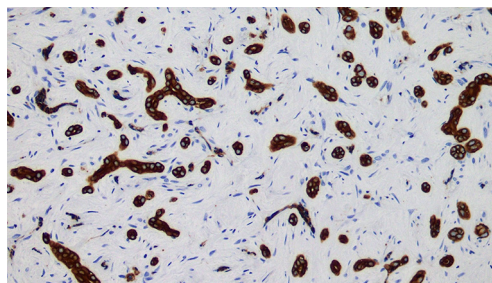


图6 导管及腺泡细胞表达CK (EnVision, $\times 100$)

Figure 6 The duct and acini cells were positive for CK (EnVision, $\times 100$)

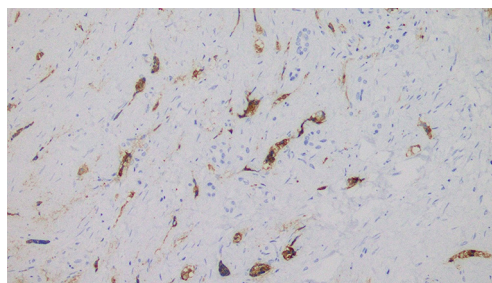


图7 挤压导管内可见CgA阳性神经内分泌细胞 (EnVision, $\times 100$)

Figure 7 CgA-positive neuroendocrine cells were located within the crushed ducts (EnVision, $\times 100$)

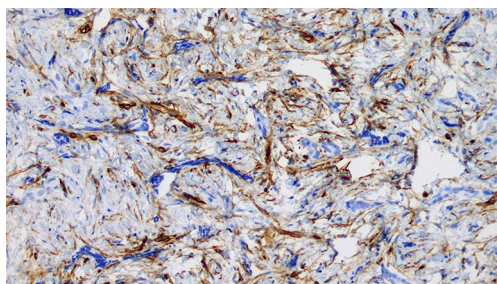


图8 病变内间质梭形细胞表达CD34 (EnVision, ×200)

Figure 8 The spindle cells within the stroma in the PH expressed CD34 (EnVision, ×200)

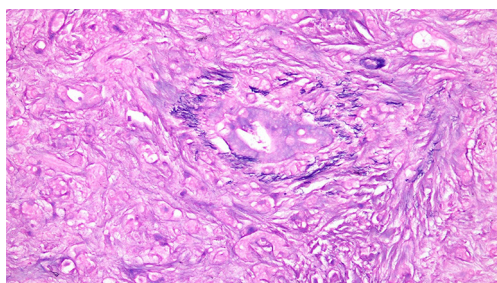


图9 弹力纤维染色显示导管周围弹力纤维断裂 (弹力纤维染色, ×200)

Figure 9 Elastic fiber staining showed elastic fiber disrupted around the ducts (Elastic fiber staining, ×200)

1.3 病理诊断

(胰腺)错构瘤, 肿瘤大小 $1.4\text{ cm} \times 1.0\text{ cm} \times 0.9\text{ cm}$, 周围胰腺组织无异常。

2 讨论

错构瘤是指在原发组织器官内的细胞和组织局灶性过度生长, 形成的非肿瘤性肿块样病变。PH自1977年Anthony等首次被报道以来, 目前国外英文文献[1-19]报道39例, 国内文献[20-23]报道4例。文献[4,14]报道: PH可发生于任何年龄, 年龄范围为23周~78岁, 平均年龄51.34岁, 3例发生于新生儿, 而其中2例伴有18号染色体三体综合征, 提示新生儿PH可能与该染色体异常有关, 1例伴有SAPHO综合征。男女比例大致相当, 约为1:1.15。病变大小 $0.3\sim 11.5\text{ cm}$, 平均为 3.22 cm 。肿瘤位于胰腺头部22例、尾部6例、体部3例、沟突部3例、颈部2例、体尾部3例、弥漫性3例、部位不详1例。临床表现大多数无症状, 是由于其他疾病检查而偶然发现, 少数病例主要表现为腹痛、上腹部不适或体重减轻, 个别病例出现阻塞性黄疸^[10]。

CT和MRI显示70%的病例病变边界清楚, 83%病例病变内部不均匀。MRI显示86%病例实性成分T1WI呈等低信号, 83%的病例T2WI为等高信号, 增强CT或MRI均表现为晚期强化, 与胰腺实质相比, 表现为早期低对比度, 晚期等高对比度^[16,18-19]。FDG-PET证实20%的病变有摄入, 因而可误诊为胰腺癌^[13]。肿瘤标志物检查除了少数病例有CEA和CA19-9轻度增高外, 其余标志物均正常。

大体上, PH根据肿瘤形态可分为实体型、实性和囊性型。在文献报道有大体形态记录的37例病例中, 实体型占22例, 实性和囊性型15例。实体型PH小于实性和囊性型, 推测可能是随着病变增大, 由于纤维组织增生导致病变内的胰腺导管堵塞而扩张呈囊状或者胰腺导管受间质纤维组织牵拉扩张形成囊状。组织学上, 病变通常含有成熟的导管和腺泡细胞, 包埋于丰富的纤维性间质内, 导管和腺泡结构扭曲, 无非典型性。病变内可见到一些缺乏分化良好的胰岛。缺乏统一的PH组织学诊断标准。目前比较支持Pauser等^[1-2]于2005年提出的PH组织学诊断标准: 1) 肿块界限清楚; 2) 由成熟的腺泡和结构扭曲的导管组成; 3) 缺乏分化良好的胰岛。Nagata等^[3]认为PH的诊断除了上述3个组织学标准外, 还需要增加病变局限于无慢性胰腺炎的胰腺内, 因慢性胰腺炎常显示纤维性间质内腺泡细胞的缺失, 非常类似于缺乏腺泡细胞的错构瘤。Yamaguchi等^[9]研究认为PH缺少正常胰腺实质中恒定存在的3种成分: 导管壁同心圆分布的弹力纤维、周围神经和形态完好的Langerhans岛。实体型与实性和囊性型PH镜下均表现为病变呈钝性推挤性生长方式, 周围可见正常胰腺组织。实体型PH中腺泡、胰岛和导管细胞等3种细胞成分以不同比例包埋于明显致密的梭形细胞间质内, 导管挤压成条索状或轻度开放的管腔, 而实体和囊性型PH除了导管明显扩张而形成大体上囊状改变外, 其余形态学特征与实体型PH相同。肿块内梭形细胞间质数量因病例而异。病变内几乎没有正常胰腺小叶结构, 胰岛细胞也几乎不形成形态完整的胰岛。汪小霞等^[23]报道PH可伴有卵巢样间质, 提示少数PH可能起源于胚胎发育过程中错位的苗勒管组织继而形成的一种瘤样病变。

免疫组织化学上, PH内的导管和腺泡上皮表达CK、CK8/18等上皮性标记, 病变导管内可见一些散在的CgA、Syn阳性的神经内分泌细胞。PH的一个比较明显的特征为病变内梭形细胞可表达CD34和CD117, 有些病例表达bcl-2, 但不表达

S100、Desmin。弹力纤维染色显示病变中几乎所有导管周围都缺乏同心圆结构的弹力纤维^[1-3,9]。

本例中除了文献报道的形态学特征外,间质内一些挤压深染、显著变形的条索状组织表达CgA和Syn,提示为神经内分泌细胞,这些神经内分泌细胞是胰腺导管细胞消失后残留增生的神经内分泌细胞,而不是神经内分泌肿瘤细胞,推测PH可能是在胰腺的局限性慢性炎症基础上形成的瘤样病变。

PH由纤维性间质和3种上皮成分构成,免疫表型特征为间质梭形细胞可表达CD34和CD117,同时导管周围同心圆结构弹力纤维断裂或缺失,需与以下几种形态相似的病变相鉴别:1)慢性胰腺炎。慢性胰腺炎的组织结构特点与PH相似,可见腺泡组织呈不同程度的萎缩,间质弥漫性纤维组织增生,淋巴细胞、浆细胞浸润,大小导管均呈不同程度扩张;但间质细胞不表达免疫标记CD34和CD117,并且导管周围同心圆结构弹力纤维仍然存在。2)胰腺神经内分泌肿瘤(PanNET)。PanNET大体表现为界限清楚的肿物,多呈灰白色实性,少数可见囊性变而与PH相似,但镜下肿瘤细胞常呈缎带状、梁状或脑回状,肿瘤细胞巢间血窦丰富,且瘤细胞弥漫表达神经内分泌免疫标记Syn、CgA和CD56。3)炎性肌纤维母细胞瘤(Inflammatory myofibroblastic tumor, IMT)。IMT常见于儿童及年轻人,15%~30%可见系统性症状,包括发热、贫血和体重减轻等;组织学上,IMT由增生的梭形细胞以及淋巴浆细胞组成,无PH中见到的3种上皮成分,梭形细胞表达ALK和SMA,而不表达免疫标记CD34和CD117。4)胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)。PH中梭形细胞表达CD34和CD117可与GIST混淆,但GIST大多为相对丰富的梭形细胞,其间无PH中的3种上皮成分,且GIST中梭形细胞除了表达CD34和CD117,还表达DOG-1。5)胰腺硬化性上皮样间叶肿瘤(SEMNP)^[24]。组织学特点与PH非常相近,均为边界清楚的实性肿物,无包膜,光镜下见上皮样细胞和梭形细胞在密集硬化的间质内形成界限清楚的细胞巢;与PH不同的是,SEMNP中并没有真正的上皮结构,免疫标记上皮样和梭形细胞显示多向分化,而CD34和CD117表达阴性,CD99弥漫阳性,而AE1/3和CK18呈斑片状阳性。6)孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)。PH中梭形细胞无结构状排列,表达CD34、bcl-2而易误诊为SFT。Tanaka等^[25]最近报道了1例PH样SFT,免疫组织化学除了表达CD34、CD99

和bcl2外,还表达STAT6,分子检测存在NAB2-STAT6基因融合。STAT6免组织化学以及分子检测可有助于二者的鉴别。

PH为良性病变,目前的主要治疗方式为手术切除。根据病变大小和生长位置,可采取肿瘤单纯切除术或肿瘤及部分胰腺组织联合切除术,确保切缘无病变组织残留。目前报道的病例中随访时间从3个月到68个月不等,所有病例术后均未进行任何治疗,也未见复发或转移^[3,9]。

综上所述,PH是一种少见的胰腺良性非肿瘤性病变,术前难以明确诊断。PH典型组织学特征为增生的梭形细胞背景中分布着不同比例的导管、腺泡和胰岛成分,间质梭形细胞可表达CD34和CD117以及导管周围同心圆结构弹力纤维断裂或缺失。该肿瘤临床生物学行为良性,治疗上采用手术切除,术后无需进一步治疗。当临床出现无明显症状且符合上述特征的实性肿物时,需考虑PH的可能。

参考文献

1. Pauser U, Kosmahl M, Kruslin B, et al. Pancreatic solid and cystic hamartoma in adults: characterization of a new tumorous lesion[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(6): 797-800.
2. Pauser U, da Silva MT, Placke J, et al. Cellular hamartoma resembling gastrointestinal stromal tumor: a solid tumor of the pancreas expressing c-kit(CD117)[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(9): 1211-1216.
3. Nagata S, Yamaguchi K, Inoue T, et al. Solid pancreatic hamartoma[J]. *Pathol Int*, 2007, 57: 276-280.
4. Sampelean D, Adam M, Muntean V, et al. Pancreatic hamartoma and SAPHO syndrome: a case report[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009, 18(4): 483-486.
5. Durczynski A, Wiszniewski M, Olejniczak W, et al. Asymptomatic solid pancreatic hamartoma. *Arch Med Sci*, 2011, 7(6): 1082-1084.
6. Kim HH, Cho CK, Hur YH, et al. Pancreatic hamartoma diagnosed after surgical resection[J]. *J Korean Surg Soc*, 2012, 83(5): 330-334.
7. Kawakami F, Shimizu M, Yamaguchi H, et al. Multiple solid pancreatic hamartomas: A case report and review of the literature[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012, 4(9): 202-206.
8. Addeo P, Tudor G, Oussoultzoglou E, et al. Pancreatic hamartoma[J]. *Surgery*, 2014, 156(5): 1284-1285.
9. Yamaguchi H, Aishima S, Oda Y, et al. Distinctive histopathologic finding of pancreatic hamartomas suggesting their "hamartomatous" nature. A study of 9 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37: 1006-1013.
10. Inoue H, Tameda M, Yamada R, et al. Pancreatic hamartoma: a rare

- cause of obstructive jaundice[J]. Endoscopy, 2014, Suppl 1 UCTN: E157-158.
11. Matsushita I D, Kurahara H, Matak Y, et al. Pancreatic hamartoma: a case report and literature review[J]. BMC Gastroenterology, 2016, 16: 3.
 12. Zhang J, Wang H, Tang X, et al. Pancreatic hamartoma, a rare benign disease of the pancreas: A case report[J]. Oncol Lett, 2016, 11(6): 3925-3928.
 13. Nagano H, Nakajo M, Fukukura Y, et al. A small pancreatic hamartoma with an obstruction of the main pancreatic duct and avid FDG uptake mimicking a malignant pancreatic tumor: a systematic case review[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 146.
 14. Delgado PI, Correa-Mdeina M, Rojas CP. Pancreatic hamartoma in a premature Trisomy 18 female[J]. Autops Case Rep, 2017, 7(4): 26-29.
 15. Nahm CB, Najdawi F, Reagh J, et al. Pancreatic hamartoma: a sheep in wolf's clothing [J]. ANZ J Surg, 2019, 89(6): E265-E267.
 16. Han YE, Park BJ, Sung DJ, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings of pancreatic hamartoma: A case report and literature review[J]. Clin Imaging, 2018, 52: 32-35.
 17. Shin DH, Rho SY, Hwang HK, et al. A case of pancreatic hamartoma pathologically confirmed after robot-assisted pancreaticoduodenectomy[J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2019, 23(3): 286-290.
 18. Toyama K, Matsusaka Y, Okuda S, et al. A case of pancreatic hamartoma with characteristic radiological findings: radiological-pathological correlation[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(7): 2244-2248.
 19. Katayama H, Azuma K, Koneri K, et al. A typical case of resected pancreatic hamartoma: a case report and literature review on imaging and pathology[J]. Surg Case Rep, 2020, 6(1): 107.
 20. 杨灵杰, 杨松. 胰腺体尾部错构瘤超声表现一例[J]. 华夏医学, 2017, 30(5): 134-135.
YANG Lingjie, YANG Song. Ultrasonographic findings of hamartoma of the body and tail of the pancreas: a case report[J]. Acta Medicinae Sinica, 2017, 30(5): 134-135.
 21. 王澜, 刘先明, 吴琳, 等. 胰腺错构瘤1例并文献复习[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(4): 439-440, 448.
WANG Lan, LIU Xianming, WU Lin, et al. Hamartoma of pancreas: a case report and review of literatures[J]. J Youjiang Medical University for Nationalities, 2019, 41(4): 439-440, 448.
 22. 杨丹丹, 武杰, 蒋艳霞, 等. 胰腺错构瘤一例[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(5): 490-492.
YANG Dandan, WU Jie, JIANG Yanxia, et al. Pancreatic hamartoma: report of a case[J]. Chinese Journal of Pathology, 2020, 49(5): 490-492.
 23. 汪小霞, 魏雪, 王璇, 等. 胰腺错构瘤一例[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(8): 847-849.
WANG Xiaoxia, WEI Xue, WANG Xuan, et al. Pancreatic hamartoma: report of a case[J]. Chinese Journal of Pathology, 2020, 49(8): 847-849.
 24. Basturk O, Weigelt B, Adsay V, et al. Sclerosing epithelioid mesenchymal neoplasm of the pancreas: A proposed new entity[J]. Mod Pathol, 2020, 33(3): 456-467.
 25. Tanaka K, Kishimoto T, Ohtsuka M, et al. Importance of NAB2-STAT6 fusion in the diagnosis of pancreatic solitary fibrous tumor with hamartoma-like features: A case report and review of the literature[J]. Case Rep Pathol, 2015, 2015: 149606.

本文引用: 沈恬, 王彬, 王劲松, 罗曼, 赵有财, 黄文斌. 胰腺错构瘤1例组织病理学诊断及文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 257-262. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.039

Cite this article as: SHEN Tian, WANG Bin, WANG Jinsong, LUO Man, ZHAO Youcai, HUANG Wenbin. Histopathologic diagnosis of pancreatic hamartoma: A case report and review of literatures[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(1): 257-262. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.039