doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.006
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.006

10例软组织颗粒细胞瘤的临床病理特征

常艳华[1]，陈勇[2]，陈文凯[1]，梁加贝[1]

(南京医科大学附属无锡人民医院 1. 病理科；2. 肾内科，江苏 无锡 214023)

[摘　要]　**目的：**分析软组织颗粒细胞瘤(granular cell tumor，GCT)的各项临床特点、形态学特点、免疫表型、诊断、鉴别诊断及预后，加深对该病的认识，提高诊断的准确性。**方法：**回顾性分析10例GCT的临床特点、形态学特点及免疫表型，并复习相关文献。**结果：**10例GCT组织学形态相似，镜下示肿瘤细胞较大，呈多边形、圆形或卵圆形，胞核较小，胞质内富含嗜酸性颗粒。肿瘤细胞多侵及周围组织，有些瘤细胞围绕神经小束生长。免疫组织化学检查示肿瘤细胞表达S-100蛋白和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase，NSE)，大部分表达CD68，不表达细胞角蛋白(AE1/AE3)、结蛋白(Desmin)、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin，SMA)、特异性肌动蛋白(muscle-specific actin，MSA)、黑色素A(Melan-A)和HMB45，Ki-67的增殖指数较低，大部分<3%。**结论：**GCT是一种少见的软组织肿瘤，术前不易诊断，确诊主要靠病理诊断。手术是其主要的治疗方法，良性者预后好，极少数病例为恶性，预后差。

[关键词]　软组织肿瘤；颗粒细胞瘤；临床病理特征；鉴别诊断

Clinicopathologic features of 10 cases of soft tissue granular cell tumor

CHANG Yanhua[1], CHEN Yong[2], CHEN Wenkai[1], LIANG Jiabei[1]

(1. Department of Pathology; 2. Department of Nephrology, Wuxi People's Hospital, Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214023, China)

Abstract　**Objective:** To further understand granular cell tumor (GCT) and to improve diagnostic accuracy through analyzing the clinicopathological features, the immune phenotype, diagnosis, differential diagnosis and prognosis of GCT. **Methods:** The clinical features, morphologic changes and immune phenotypes of 10 cases of GCT were retrospectively analyzed and relevant literatures were reviewed. **Results:** Ten GCT cases had similar histologic morphology. The tumor cells were large, polygonal, round or oval, with small nuclei and abundant cytoplasm that was rich in eosinophilic particles. The tumor cells invaded the surrounding tissues, and some of them grew peripherally around the small nerve bundle. The immunohistochemical analysis showed that the tumor cells expressed S-100 protein and neuron-specific enolase (NSE), most of which expressed CD68, but did not express cytokeratin (AE1/AE3), Desmin, smooth muscle actin (SMA), muscle specific actin (MSA), Melan-A or HMB45.

收稿日期 (Date of reception)：2018–08–06
通信作者 (Corresponding author)：常艳华，Email: yh-chang1@163.com

The Ki-67 proliferation index was low, usually below 3%. **Conclusion:** GCT is a rare soft tissue tumor, whose preoperative diagnose is difficult. Surgery is the main treatment. Benign cases show good prognosis. Very few cases are malignant with poor prognosis.

Keywords soft tissue neoplasms; granular cell tumor; clinicopathological features; differential diagnosis

颗粒细胞瘤(granular cell tumor，GCT)是一种少见的软组织肿瘤，因其细胞胞质内充满嗜酸性颗粒而得名，可发生于任何年龄，但多见于40~70岁的女性。该肿瘤多发于头颈部、躯干和四肢的皮肤及皮下组织，实质脏器也可发生，但相对来说并不常见[1]。本文回顾性分析10例诊治于南京医科大学附属无锡人民医院的GCT患者的相关临床及病理资料，并结合相关文献进行分析讨论，以提高临床对该病的认识，制定合适的治疗及随访措施。

1 对象与方法

1.1 对象

收集南京医科大学附属无锡人民医院2008年1月至2018年3月病理诊断为GCT的手术标本10例，病例均由2位及以上有经验的副主任以上病理医师重新阅片，并与相应临床科室高年资医师讨论确诊。在10例GCT患者中，男4例，女6例，年龄1~64(中位44)岁；肿块位于皮肤及皮下组织者6例，发生于乳腺、舌尖、食管黏膜下及腮腺者各1例，大部分质地中等或稍硬；界清者2例，界尚清者4例，界不清者4例(表1)。临床上，肿块均为单发，无明显症状，除1例(编号3)为幼儿，由家长发现，1例(编号9)为做胃镜时意外发现外，其余均由患者无意间发现，术前无一例确诊。

1.2 方法

标本均为手术切除标本，经10%中性甲醛固定24 h，石蜡包埋，4 μm厚连续切片，HE染色，光镜下观察其组织学特点，由2位高年资病理医师进行诊断。免疫组织化学采用EnVison二步法，DAB染色。一抗包括S-100蛋白、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase，NSE)、CD68、细胞角蛋白(AE1/AE3)、结蛋白(Desmin)、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin，SMA)、特异性肌动蛋白(muscle-specific actin，MSA)、黑色素A(Melan-A)、HMB45和Ki-67。抗体均购自福州迈新公司。

1.3 随访

10例患者均以电话方式随访。

表1 10例GCT患者的临床特点及随访情况

Table 1 Clinical features and follow-up information of 10 cases of GCT

编号	性别	年龄/岁	部位	结节大小/cm^3	肿瘤界限	随访时间/月	有无复发
1	女	30	左腋窝	1.5×1.5×1.2	尚清	36	无
2	女	48	胸骨柄右侧	2.5×2.2×2.0	不清	48	有
3	男	1	左眼眶	0.7×0.5×0.2	尚清	失访	未完全切除
4	女	39	左颈部	1.0×0.8×0.8	不清	20	无
5	男	40	会阴部	1.2×0.8×1.0	尚清	18	无
6	女	16	颈前	0.9×0.7×0.7	不清	28	无
7	女	50	左乳	1.2×1.0×1.0	清晰	24	无
8	女	51	舌尖	1.2×1.0×1.0	尚清	30	无
9	男	64	食管	0.6×0.4×0.3	清晰	18	无
10	男	54	右腮腺	1.2×1.0×0.8	不清	6	无

2 结果

2.1 病理检查

10例GCT均为手术标本，肿瘤最大径0.6~2.5(平均1.2) cm，切面呈灰白、灰黄色，质地中等或稍硬，所有肿瘤均为单个结节，无包膜。镜下10例GCT组织形态相似，肿瘤细胞呈多边形、圆形或卵圆形，胞质内含大量均匀分布的粗大嗜伊红色颗粒，胞核小，位于细胞中央，个别病例肿瘤细胞可见清楚核仁，排列成巢片状及梁索状，细胞巢之间有纤细的纤维间隔。肿瘤界限不清，部分病例肿瘤组织浸润到邻近的组织内，可见肿瘤细胞围绕神经束生长现象，位于皮下者可见表面被覆鳞状上皮呈假上皮瘤样增生。1例患者(编号3)术中见肿瘤有与心跳一致的波动，仅切除部分肿瘤组织，镜下示肿瘤组织内血管丰富、扩张、充血(图1)。

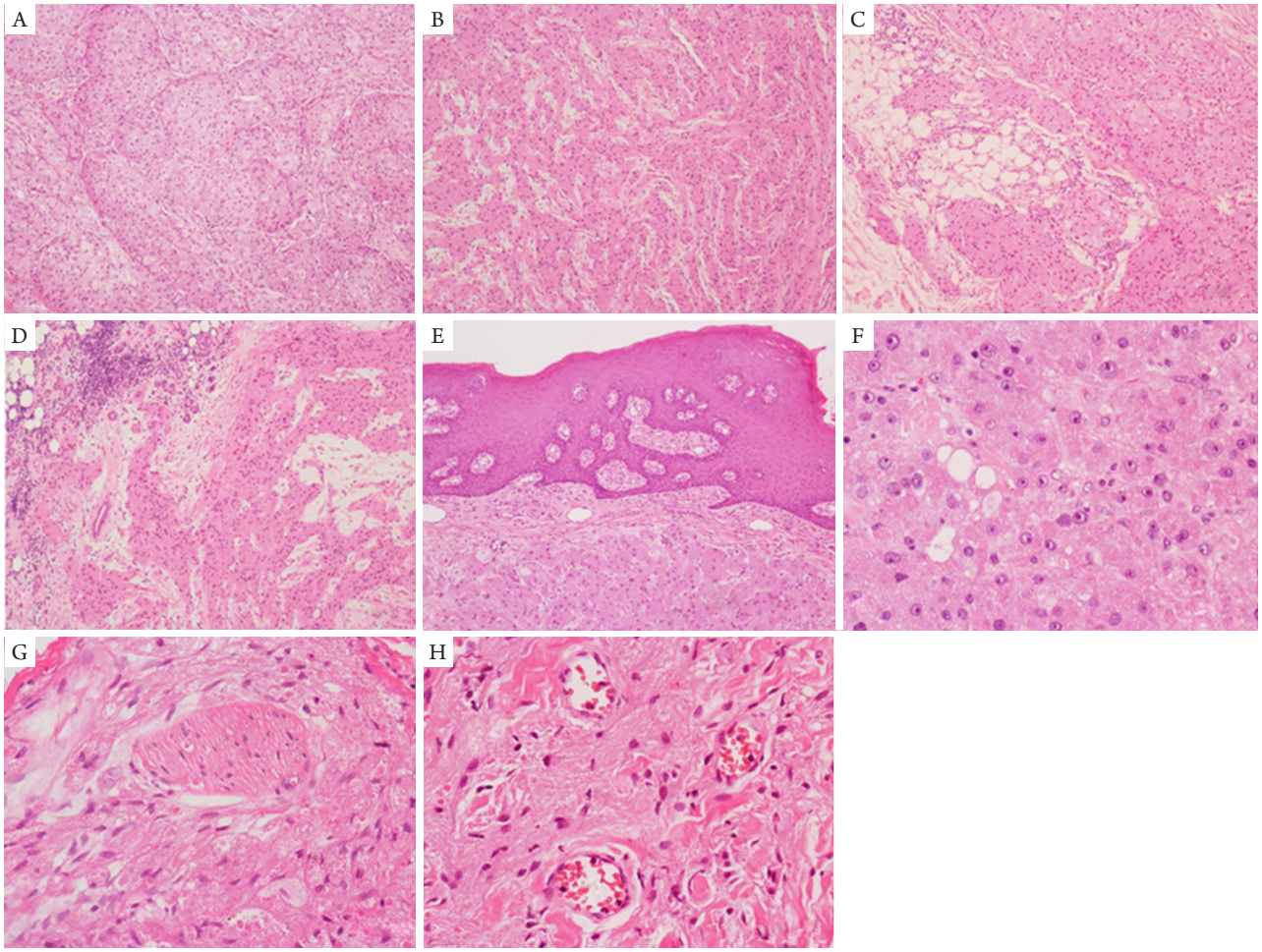


图1 软组织GCT的形态学表现：肿瘤细胞呈多边形、圆形或卵圆形，胞质丰富，嗜伊红染色，胞核较小，居于细胞中央，肿瘤细胞巢之间有纤细的纤维间隔

Figure 1 Morphology of soft tissue GCT: tumor cells are polygonal, round or oval, with abundant eosinophilic cytoplasm. Cell nuclei are small and centrally located. Nests of tumor cells are separated by thin fibrous septum

(A)肿瘤细胞呈巢片状排列(HE，×100)；(B)肿瘤细胞呈梁索状排列(HE，×100)；(C，D)：肿瘤边界不清，浸润周围组织(HE，×100)；(E)位于皮下的GCT，肿瘤表面皮肤组织假上皮瘤增生(HE，×100)；(F)肿瘤细胞可见清晰核仁(HE，×400)；(G)肿瘤细胞围绕神经束生长(HE，×400)；(H)肿瘤组织内血管丰富、扩张、充血(HE，×400)。

(A) Tumor cells grew in nests (HE, ×100); (B) Tumor cells arranged in trabeculae and cords (HE, ×100); (C, D) Tumor with blurred boundary invaded surrounding tissue (HE, ×100); (E) Subcutaneous GCT: hyperplasia of pseudoepitheliosis on the surface of the tumor (HE, ×100); (F) Tumor cells showed distinct nucleoli (HE, ×400); (G) Tumor cells grew peripherally around nerve bundles (HE, ×400); (H) Tumor showed ample dilated, congestive blood vessels (HE, ×400).

2.2 免疫组织化学结果

10例肿瘤细胞均阳性表达S-100和NSE，大部分表达CD68，其余标志包括AE1/AE3，Desmin，SMA，MSA，Melan-A和HMB45均为阴性，Ki-67的增殖活性较低，约1%~3%的细胞为阳性，仅1例(编号10)Ki-67阳性率高达9%(图2)。

2.3 治疗及随访

10例患者均行手术治疗，1例患者(编号2)术后1年局部复发，二次手术后至随访日未见复发。1例患者(编号3)因术中见肿瘤有与心跳一致的波动，考虑为动脉性血管瘤或异常的动脉组织，为防止因手术造成大出血而导致不良后果，仅切除肿瘤表面的部分组织送病理检查；1例为2018年新发病例，因肿瘤细胞略异型，核仁明显，Ki-67指数较高，诊断为不典型性GCT，需继续密切随访外，其余均治愈(表1)。

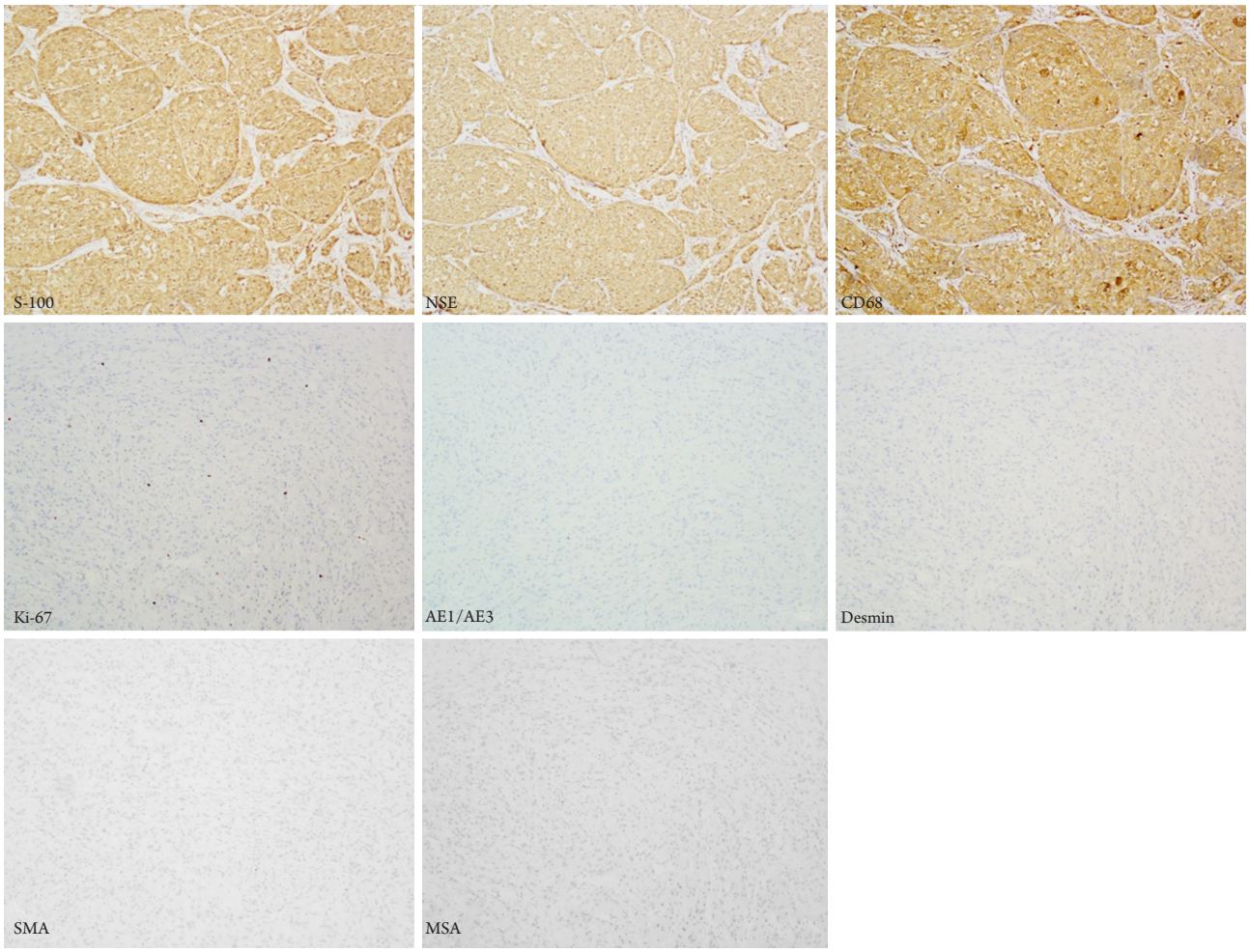


图2 软组织GCT的免疫表型(EnVision，×100)

Figure 2 Immunophenotype of soft tissue GCT (EnVision, ×100)

3 讨论

GCT发病率低，约占所有软组织肿瘤的0.5%，多为良性，可发生于身体的诸多部位，大多数位于头颈部、躯干、四肢及外阴的皮肤及皮下组织[2]，临床表现为皮下或真皮内结节，一般无红、肿、热、痛等症状，表面皮肤无破溃，一般为患者无意间发现；发生于口腔者以舌部最为多见[3]；罕见发生于乳腺(编号7)、食管(编号9)及腮腺(编号10)等器官[4-7]。手术切除是治疗GCT的主要手段，彻底切除后很少复发。

GCT无典型临床表现和特异性辅助检查，术

前常被诊断为纤维瘤、脂肪瘤、血管瘤等浅表软组织肿瘤，也易误诊为肿大的淋巴结。该病临床症状不典型，术前不易诊断，确诊主要靠病理活检加免疫组织化学分析。组织学上，肿瘤边界不清，瘤细胞呈多边形、圆形或卵圆形等，细胞胞体较大，细胞质丰富，含较多嗜酸性颗粒。免疫组织化学示肿瘤细胞阳性表达NSE和S-100，大部分表达CD68，而上皮源性及肌源性标志均为阴性，也不表达Melan-A和HMB45。

GCT还需与以下疾病鉴别诊断。1)恶性GCT。恶性GCT少见，仅占GCT的2%[8]，预后差。此类肿瘤良恶性的鉴别是一难点。目前多支持Fanburg-Smith等[9]提出的标准，出现以下改变者提示恶性可能：见肿瘤性坏死；核分裂计数>2/10 HPF；胞质颗粒减少；胞核呈多形性，核仁明显；出现较多的梭形细胞；核质比增高。满足1~2条上述形态学表现可诊断为不典型性GCT，≥3条者诊断为恶性GCT(MGCT)。也有学者[10]提出将核分裂象计数修订为>5/50 HPF。根据以上标准，本研究10例患者中有1例(编号10)光镜下细胞略异型，可见清楚的核仁，且Ki-67指数较高，达9%，符合不典型性GCT的诊断标准，应密切随访。但也有学者[11]不认同以上观点，因为一些已经发生转移的MGCT，回顾性观察其形态学特征，仍难以与良性GCT区分。2)腺泡状软组织肉瘤(alveolar soft part sarcoma，ASAP)。ASAP是一种分化方向尚不明确的恶性肿瘤，细胞多为圆形或椭圆形，成巢团状或腺泡状排列，胞核常呈泡状或多边形，核仁明显，胞质内见细颗粒状或杆状结晶体。肿瘤细胞巢之间为宽窄不等的纤维间隔，腺泡间可见连接成网的窦状血管。GCT的背景一般较干净，部分病例肿瘤细胞巢间可见纤细的纤维分隔，但不呈腺泡状排列，且无窦状血管网。3)嗜酸细胞腺瘤(oxyphilic adenoma)。嗜酸细胞腺瘤可发生于全身各个器官，最常见于肾、唾液腺及甲状腺等，肿瘤细胞胞质内含大量嗜酸性颗粒，免疫组织化学示神经内分泌标志阴性，而上皮标志阳性；GCT胞质内的嗜酸性颗粒为神经内分泌颗粒，免疫组织化学表达神经内分泌标志，如S-100，NSE，而上皮标志如AE1/AE3为阴性。4)成人性横纹肌瘤(adult rhabdomyoma，A-RM)。A-RM好发于33~80岁成年人，男性多见。大体示圆形或分叶状肿块，与周围组织分界清楚。镜下示肿瘤细胞的细胞膜明显，细胞质丰富，嗜伊红染色，颗粒状，或因富含糖原而呈空泡状，内可见横纹，或可见棒状或杂草样的结晶物，胞核较小，圆形，常偏位，可见小核仁。GCT肿瘤边界不清，胞质内富含嗜酸性颗粒，但A-RM肿瘤细胞内的嗜酸性颗粒为线粒体和糖原颗粒，而GCT肿瘤细胞胞质内为神经内分泌颗粒。此外，前者免疫组织化学示肿瘤细胞阳性表达SMA，S-100，MSA，myoglobin和Desmin，不表达CD68和上皮标志，后者瘤细胞阳性表达S-100和NSE，大部分表达CD68，不表达上皮和肌源性标志如AE1/AE3，Desmin，SMA和MSA。

综上所述，GCT是一种良性肿瘤，治疗方法以手术切除为主。但由于其边界不清，手术时需适当扩大切除范围，尽可能地切除肿瘤。若局部切除不完整，肿瘤易复发，但极少恶变。对于不典型性GCT，因其具有恶性潜能，应尽可能完全切除病灶，以防复发。对于恶性GCT，最主要的治疗手段是局部广泛切除，必要时行区域淋巴结清扫，放化疗并不能明显改善MGCT的临床病程[12-13]。

参考文献

1. Jobrack AD, Goel S, Cotlar AM. Granular cell tumor: report of 13 cases in a veterans administration hospital[J]. Mil Med, 2018, Epub ahead of print.
2. 王坚, 朱雄增. 组织肿瘤病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 421-423.
   WANG Jian, ZHU Xiongzeng. Tissue tumor pathology[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2008: 421-423.
3. Kim HJ, Lee MG. Granular cell tumors on unusual anatomic locations[J]. Yonsei Med J, 2015, 56(6): 1731-1734.
4. Terada T. Benign granular cell tumor of breast[J]. Breast J, 2016, 22(4): 470-471.
5. Niknam R, Bagheri Lankarani K, Geramizadeh B. Diagnosis and treatment of esophageal granular cell tumor: a case report and review of the literature[J]. Case Rep Gastrointest Med, 2017, 2017: 1071623.
6. Xu GQ, Chen HT, Xu CF, et al. Esophageal granular cell tumors: Report of 9 cases and a literature review[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(47): 7118-7121.
7. Lerut B, Vosbeck J, Linder TE. A forgotten facial nerve tumour: granular cell tumour of the parotid and its implications for treatment[J]. J Laryngol Otol, 2011 125(4): 410-414.
8. Goldblum J, Weiss S, Folpe AL. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors[M]. Saunders: Elsevier, 2014: 784-854.
9. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, el al. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation[J]. Am J Surg Pathol, l998, 22(7): 779-794.
10. 王坚, 朱雄增, 张仁元. 恶性颗粒细胞瘤10例临床病理学观察及

文献复习[J]. 中华病理学杂志, 2004, 33(6): 497-502.
WANG Jian, ZHU Xiongzeng, ZHANG Renyuan. Malignant granular cell tumor: a clinicopathologic analysis of 10 cases with review of literature[J]. Chinese Journal of Pathology, 2004, 33(6): 497-502.

11. Choi SM, Hong SG, Kang SM, et al. A case of malignant granular cell tumor in the sigmoid colon[J]. Clin Endosc, 2014, 47(2): 197-200.
12. Di Tommaso L, Magrini E, Consales A, et al. Malignant granular cell tumor of the lateral femoral cutaneous nerve: report of a case with cytogenetic analysis[J]. Hum Pathol, 2002, 33(12): 1237-1240.
13. Chen J, Wang L, Xu J, et al. Malignant granular cell tumor with breast metastasis: a case report and review of the literature[J]. Oncol Lett, 2012, 4(1): 63-66.

本文引用：常艳华, 陈勇, 陈文凯, 梁加贝. 10例软组织颗粒细胞瘤的临床病理特征[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 33-38. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.006

Cite this article as: CHANG Yanhua, CHEN Yong, CHEN Wenkai, LIANG Jiabei. Clinicopathologic features of 10 cases of soft tissue granular cell tumor[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(1): 33-38. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.006