

食管小细胞瘤的临床病理及免疫组织化学研究

赵尔增, 张建中, 张 铭, 景青萍, 郑燕华

赵尔增, 张建中, 张铭, 景青萍, 郑燕华, 中国人民解放军 306 医院病理科 北京市 100101

赵尔增, 男, 1951-06-28 生, 山东省济阳县人, 汉族, 1976 年第二军医大学军医系毕业, 副主任医师, 主要从事肿瘤病理、外科病理诊断的研究。

通讯作者: 赵尔增, 100101, 北京市德外安翔北路 9 号, 中国人民解放军 306 医院病理科。

电话: 010-66356111

收稿日期: 2005-02-14 接受日期: 2005-03-22

Small cell carcinomas of esophagus: a clinicopathological and immunohistochemical study

Er-Zeng Zhao, Jian-Zhong Zhang, Ming Zhang, Qing-Ping Jing, Yan-Hua Zheng

Er-Zeng Zhao, Jian-Zhong Zhang, Ming Zhang, Qing-Ping Jing, Yan-Hua Zheng, Department of Pathology, the 306th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100101, China

Correspondence to: Er-Zeng Zhao, Department of Pathology, the 306th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100101, China.

Received: 2005-02-14 Accepted: 2005-03-22

Abstract

AIM: To observe the clinical and pathological characteristics of small cell carcinoma (SmC) of the esophagus and to investigate its possible tissue origin.

METHODS: Six cases (4 males and 2 females) of small cell esophageal carcinoma were retrospectively studied by light microscopy after Haematoxylin and Eosin (HE), histochemical and immunohistochemical staining.

RESULTS: The tumors showed ulcer formation in 5 cases and fungiform in 1 case. Microscopically, two cases were of the pure small cell type, and four were squamous cell carcinoma (SqC). Immunohistochemistry revealed all The positive rates were all 100% for cytokeratin (CK), epithelial membrane antigen (EMA) and neuron specific enolase (NSE), and 83% and 50% for synaptophysin and chromogranin A (CgA) respectively. The expression of P53 protein and ki-67 nuclear antigen (Ki-67) were 100% and 83.3% respectively.

CONCLUSION: The esophageal SmC is a rare tumor with high malignancy and has the potential to differentiate to epithelium and neuroendocrine tissues. It originates probably from multipotential primitive stem cells in the esophageal mucus.

Key Words: Small cell esophageal carcinoma; Immunohistochemistry; Pathology

Zhao EZ, Zhang JZ, Zhang M, Jing QP, Zheng YH. Small cell carcinomas of esophagus: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(10):1183-1185

摘要

目的: 研究食管小细胞癌(small cell carcinoma, SmC)的临床病理和免疫组织化学特征以及可能的组织起源。

方法: 采用光镜观察和组织化学及免疫组织化学技术, 对 6(男 4, 女 2)例食管 SmC 的病理存档资料进行回顾性研究。

结果: 溃疡型 5 例, 蕈伞型 1 例。单纯性 SmC 2 例, 伴鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SqC)复合性 SmC 4 例, 免疫组织化学细胞角蛋白(CK)、细胞膜抗原(EMA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)阳性率均为 100%, 突触素(Syn)和嗜铬素 A(CgA)分别为 83.3% 和 50.0%;P53 阳性率 100%;Ki-67 阳性率 83.3%。

结论: 食管 SmC 是一种少见的高度恶性的食管肿瘤, 具有向上皮和神经内分泌分化的特性, 可能起源于食管黏膜的多潜能干细胞。

关键词: 小细胞食管癌; 免疫组化; 病理

赵尔增, 张建中, 张铭, 景青萍, 郑燕华. 食管小细胞瘤的临床病理及免疫组织化学研究. *世界华人消化杂志* 2005;13(10):1183-1185

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1183.asp>

0 引言

食管小细胞癌(small cell carcinoma, SmC)是一种少见的高度恶性食管肿瘤, 在病理形态、免疫表型和生物学行为上均有其特殊性。我们收集 6 例原发性食管 SmC 进行光镜、组织化学和免疫组织化学研究, 旨在探讨其临床病理和免疫组化特征以及可能的组织起源。

1 材料和方法

1.1 材料 我院 1986-04/2003-04 住院手术食管癌 168 例, 其中 6 例为原发性食管 SmC, 男 4 例, 女 2 例。年龄 54-64 (平均 58.5) 岁。主要临床症状为进行性吞咽困难伴胸骨后疼痛。均行食管肿瘤根治术。除 1 例术

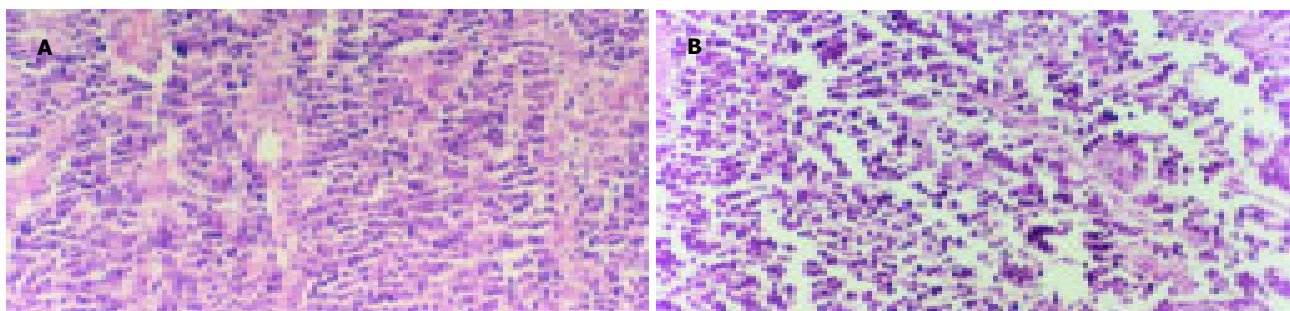


图1 食管小细胞癌 HE × 400. A: 单纯性; B: 复合性.

后时间短(2 mo)外,其余5例中有4例于术后1 a内死亡(80%),1例于术后14 mo死亡.

1.2 方法 标本经40 g/L甲醛固定,石蜡包埋,常规切片,HE和S-P(streptavidin-peroxidase, S-P)法免疫组织化学染色,部分病例做Gremelius嗜银染色.所用一抗细胞角蛋白(CK)、上皮膜抗原(EMA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、嗜铬素A(CgA)、突触素(Syn)、P53(p53 protein, P53)、Ki-67(ki-67 nuclear antigen, Ki-67)、白细胞共同抗原(LCA)及S-P试剂盒购自北京中山生物技术有限公司,操作方法按说明书进行. P53及Ki-67细胞核阳性指数判定标准:每例计数500个癌细胞,计算阳性细胞所占百分比. <25%为(-), ≥25%为(+), ≥50%为(++), ≥75%为(+++).

2 结果

肿瘤位于食管上段1例,中段3例,下段2例.溃疡型5例,蕈伞型1例.光镜:癌细胞小,形态较均一,呈圆形、卵圆形或短梭形,胞质少,核深染.呈片状、巢状、条索状或列兵式分布.单纯性小细胞癌(pure small cell carcinoma, PSmC)2例,胞核呈短梭形或泪滴样,分裂象多见(图1A),并可见菊形团结构.伴有SqC的复合性小细胞癌(combined small cell carcinoma, CSmC)4例(图1B),其中以SqC占绝对优势2例,以SmC占优势2例. SmC和SqC分界清楚,彼此之间未见明显移行.除1例未找见淋巴结外,其余淋巴结癌转移4/5例(80%),其中见于PSmC 1例,

CSmC 3例.转移癌组织成分为SmC 3例, SqC 1例.

上皮性标记物CK和EMA表达均阳性(图2A),其中SqC成分亦同时表达阳性;神经内分泌标记物NSE皆阳性(图2B)、Syn阳性5例、CgA阳性3例(图2C),SqC成分均表达阴性. SmC对CK, EMA和NSE, Syn或CgA 4项阳性5例. P53阳性6例, 4例呈强阳性. Ki-67阳性5例(表1). LCA均为阴性. Gremelius嗜银染色反应阳性2例,嗜银颗粒呈棕黑色,充满胞质(图3).

表1 食管小细胞癌免疫组化染色结果

No	CK	EMA	NSE	CgA	Syn	P53	Ki-67
1	+	+	+++	++	+	++	+
2	++	+	+	++	+	++	+++
3	++	++	+++	-	+	+	+
4	+	++	+	+	+	+	-
5	+	+	+	-	+	++	++
6	+	+	+	-	-	++	++

3 讨论

食管SmC 1952年由Mekesliu首先报道,至2001年国外文献报道200例^[1],至1999年国内文献报道不足200例^[2].食管SmC的发病率各家报道不一.国外文献报道占同期食管恶性肿瘤的1.85-2.8%^[1, 3-4],国内报道占同期食管癌的3.6-5.2%^[2, 5-7],本组占我院同期手术切除食管癌的3.6%.食管SmC多发生在50岁以上老年人,文献报道平均55.5-62岁^[2, 6, 8],本组平均58.5岁.临床表现主要为进行性吞咽困难,胸骨后疼

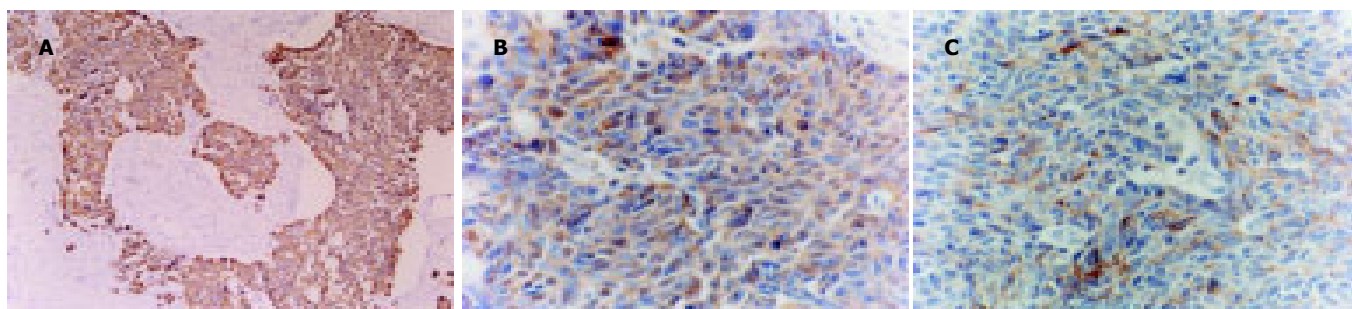


图2 食管小细胞癌,免疫组化染色. A: CK 阳性 SP × 200; B: NSE 阳性; C: CgA 阳性 SP × 400.

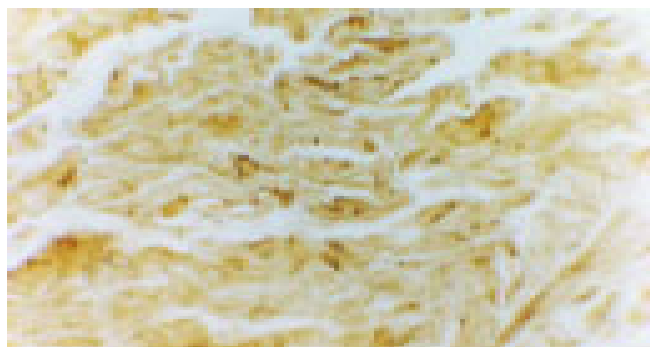


图3 食管小细胞瘤, 嗜银染色反应阳性 (Gremelius 法 × 800)。

痛. 在生物学行为上, SmC 更具侵袭性, 易早期发生转移. Osugi *et al*^[4]报告 9 例, 术前淋巴结转移率为 100%. 文献报道诊断时淋巴结转移率为 64.0%–74.5%^[5, 8–9]. 本组除 1 例不详外, 5 例中 4 例发生淋巴结转移, 转移率为 80%. 未治疗患者平均生存期为 6 mo, 1 a 内死亡率高达 79.1%–88.9%^[1, 10]. 本组除 1 例术后时间短外, 其余 5 例中有 4 例于术后 1 a 内死亡, 1 a 内死亡率为 80%, 与文献报道基本一致。

食管 SmC 的病理组织形态和生物学行为与肺 SmC 相似, 各家对其显微镜下组织分型不尽一致. 国内李祥周 *et al*^[6]将其分为燕麦细胞型、淋巴细胞样型、中间细胞型和混合型 4 种亚型. 夏和顺 *et al*^[10]将其分为单纯小细胞型、中间型和混合型 3 种亚型. 国外 Briggs *et al*^[11]则将其分为燕麦细胞瘤和非燕麦细胞样小细胞瘤 2 型. 在生物学行为、免疫表型和预后上, 有限的文献报道 SmC 各亚型间未显示有明显差异. 参照 1999 年 4 月 WHO 公布的新的肺癌组织学分类^[12], 依据肿瘤的细胞形态和类型, 本组将食管 SmC 分为 PSmC 和 CSmC 两型. PSmC 癌细胞小, 胞质少, 形态相对均一. 胞核呈圆形、短梭形或泪滴样, 深染. 呈片状、巢状、条索状或列兵式分布, 可见菊形团结构. CSmC 中, 非小细胞癌成分最常见的为 SqC 和腺癌. SmC 和 SqC 分界清楚, 彼此之间未见明显移行. 本组 4 例为 CSmC, 占 66.7%, 非小细胞癌成分均为 SqC. 组织学上, 食管 SmC 易与恶性淋巴瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、小细胞性恶性黑色素瘤等小细胞肿瘤混淆. 免疫组化对 SmC 与其他小细胞肿瘤的鉴别具有重要参考价值. SmC 对上皮性标志物 CK、EMA 或 / 和神经性标志物 CgA、Syn 的表达阳性, 而其他小细胞肿瘤则缺乏表达, 以此可资区别. NSE、Syn 和 CgA 在食管 SmC 中的表达各家报道不一^[5, 10], NSE 和 CgA 阳性率分别在 75%–93% 和 50%–97% 之间, Syn 则低于 30%. 本组 NSE 阳性率 100%, 高于文献报道, 但缺乏特异性, 部分 SqC 亦见有表达. CgA 的阳性率仅为 50%, Syn 明显高于文

献报道, 阳性率达高达 83.3%. CK、EMA 和 NSE, Syn 或 CgA 4 项阳性达 83%, 联合应用对 SmC 的病理诊断有重要意义. P53 是一种肿瘤抑制基因, 该基因的失活或突变可以导致多种肿瘤的发生. Ki-67 是一种与细胞增殖相关的非组核蛋白, 主要功能是参与细胞的合成代谢, 其活性增高可以促进肿瘤细胞增殖. 由表 1 可见, P53 和 Ki-67 在 SmC 中呈高表达. 提示食管 SmC 的发生与 P53 基因失活或突变和 Ki-67 的活性增高可能有关。

食管和呼吸系器官同属于原始前肠衍生物, 黏膜内存在 APUD 细胞. 所以, 早年认为食管 SmC 来自食管黏膜内的 APUD 细胞. 近年来, 进一步研究认为, 食管 SmC 来源于内胚层的原始多潜能干细胞, 在肿瘤的发生过程中向神经内分泌细胞方向分化^[6, 12]. 本组 6 例 SmC 中 4 例见有 SqC; 2 例嗜银染色均阳性; 免疫组化结果显示, 食管 SmC 对上皮性标志物 CK、EMA 和神经内分泌标志物 NSE、Syn、CgA 同时表达阳性, 表明食管 SmC 具有向上皮和神经内分泌肿瘤双向分化的特性. 组织学、组织化学和免疫组织化学的发现提示食管 SmC 可能起源于食管黏膜的多潜能干细胞。

4 参考文献

- Madroszyk A, Egretau J, Martin L, Queneau PE, Bosset JF, Merrouche Y. Small-cell carcinoma of the esophagus: Report of three cases and review of the literature with emphasis on therapy. *Ann Oncol* 2001;12:1321-1325
- 王桂琦, 翟瑜, 李保庆. 原发性食管小细胞癌. *河北医药* 2003;25:223-224
- Bennouna J, Bardet E, Deguiral P, Douillard JY. Small cell carcinoma of the esophagus: analysis of 10 cases and review of the published data. *Am J Clin Oncol* 2000;23:455-459
- Osugi H, Takemura M, Morimura K, Kaneko M, Higashino M, Takada N, Lee S, Kinoshita H. Clinicopathologic and immunohistochemical features of surgically resected small cell carcinoma of the esophagus. *Oncol Rep* 2002;9:1245-1249
- 云径平, 林汉良, 吴秋良, 梁小曼, 刘克拉, 侯景辉, 李锦添. 食管小细胞癌的临床病理、免疫组化及电镜观察. *癌症* 1998;17:251-253
- 李祥周, 张钿乾, 赖仁胜, 丁继荣, 叶玉坤. 食管小细胞癌病理形态观察. *中华肿瘤杂志* 1996;18:395-397
- 王永岗, 张汝刚, 张大卫, 汪良骏, 张德超, 程贵余. 原发性食管小细胞未分化癌. *中华肿瘤杂志* 1999;21:227-229
- Pantvaitya GH, Pramesh CS, Deshpande MS, Jambhekar NA, Sharma S, Deshpande RK. Small cell carcinoma of the esophagus: the Tata Memorial Hospital experience. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1924-1927
- McFadden DW, Rudnicki M, Talamini MA. Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1989;47:477-480
- 夏和顺, 陈春梅, 吴建平, 张锐. 食管小细胞癌临床病理及免疫组织化学研究. *肿瘤防治研究* 1999;26:332-333
- Briggs JC, Ibrahim NB. Oat cell carcinomas of the oesophagus: a clinicopathological study of 23 cases. *Histopathology* 1983;7:261-277
- 孟宇宏, 李维华. 肺和胸膜肿瘤的组织学分类. *诊断病理学杂志* 2000;7:156-157