阑尾杯状细胞类癌 5 例临床病理分析

Clinicopathological Study of 5 Cases with Goblet Cell Carcinoid of the Appendix

DI Mei-juan, FU Qiong, QIU Ling-ling

翟梅娟,付　琼,仇玲玲

(杭州市萧山第一人民医院,浙江 杭州 311200)

摘　要: [目的] 观察阑尾杯状细胞类癌(GCC)的临床病理及免疫组化特点,并探讨其生物学行为。[方法] 对 5 例阑尾 GCC 进行临床资料回顾、组织学观察及免疫组化检测。[结果]巨检阑尾无明显肿块,镜检阑尾 GCC 由杯状细胞或印戒样细胞三五成群,中央不形成明显的腺腔,沿阑尾壁环状浸润性生长,可见杯状细胞与隐窝上皮移行现象。免疫组化标记 CgA、Syn、NSE、CK20、CEA、CDX2 阳性,Ki-67 指数 2%~15%。随访 5 例,1 例 4 年后复发死亡,3 例无瘤存活,1 例失访。[结论] 阑尾 GCC 是阑尾的一种特殊类型的肿瘤,具有类癌和腺癌双向分化的组织学特点,生物学行为低度恶性,介于典型类癌和腺癌之间,预后与肿瘤的分期、分级、组织学亚型等有关。

主题词: 类癌;杯状细胞;阑尾肿瘤;临床病理学

中图分类号: R735.3+6　　**文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2012)10-0796-03

在消化道肿瘤中,阑尾肿瘤的发病率较低,每年手术切除阑尾中 0.12/100 万为恶性[1]。在阑尾原发性肿瘤中,阑尾类癌是最常见肿瘤之一,占 32%~57%;而阑尾杯状细胞类癌(goblet cell carcinoid,GCC)是原发于阑尾同时具有腺样和神经内分泌特征的少见神经内分泌肿瘤,占 5%[2]。国内外对此报道甚少,本文收集 5 例阑尾 GCC 并随访,对其临床病理特征、免疫组化和生物学行为进行回顾性分析,以提高临床和病理医师对这类疾病的认识。

1　资料与方法

1.1　一般资料

收集并复习杭州市萧山第一人民医院病理科 2001 年 12 月至 2012 年 5 月间经病理诊断为阑尾 GCC 的 5 例患者的临床资料及病理切片,其中男性 4 例,女性 1 例,平均年龄 68 岁。详细资料见表 1。

1.2　方　法

所有手术切除标本均经 4%中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,厚 4μm 连续切片备用。组织化学 AB、DPAS 染色;免疫组化采用 EnVision 两步法,选用抗体为 CgA、Syn、NSE、CK20、CEA、CDX2、Ki-67,具体步骤按试剂说明书进行,抗原修复采用高压锅高温修复,DAB 显色,以 PBS 代替一抗作阴性对照,用已知阳性片作阳性对照,所用试剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

2　结　果

巨检 5 例阑尾长 4.5~9.0cm,直径 1.0~2.1cm,1 例浆膜面附脓苔,切面见阑尾管壁增厚、阑尾腔狭窄,呈灰白灰黄色,1 例管壁闭塞,均未见明显肿块。镜下可见肿瘤最大径 1.6~7.5cm,5 例镜下均可见大量杯状细胞或印戒细胞样细胞,细胞大小一致,胞质丰富,内含黏液,界限清楚,核位于一侧呈月牙形,细胞三五成群,呈簇状、巢状、小腺泡状或散在,中央不形成明显的腺腔(图 1),紧靠隐窝;5 例阑尾 GCC 均可见杯状细胞与隐窝上皮移行现象,但阑尾腔表面黏膜未见侵犯(图 2)。3 例可见部分典型类癌成分,呈小梁、实性团或腺管状结构,细胞体积偏小,形态较一致,核圆形居中或基底部。肿瘤细胞沿阑尾壁环状浸润性生长,1 例限于黏膜下层,3 例侵及阑尾浆膜层,例 4 除阑尾全层广泛浸润以外,可见阑尾开口周围回盲部肿瘤细胞浸润,阑尾周围淋巴结转移(3/6),2 例侵犯阑尾壁间神经,4 例伴黏液湖形成,4 例右半结肠切除标本无肿瘤浸润,结肠系膜淋巴结阴性。2 例还有典型的急性

表 1　5 例 GCC 临床病理资料

编号	年龄(岁)	性别	临床表现	肿瘤部位	肿瘤最大径(cm)	浸润深度	术式	随访
1	72	男	反复脐周痛	体部、根部	1.6	浆膜层	阑尾+右半结肠切除术	失访
2	56	男	右下腹疼痛	尖部	2.6	黏膜下层	阑尾+右半结肠切除术	存活 119 个月
3	72	男	右下腹疼痛	尖部	1.5	浆膜层	阑尾+右半结肠切除术	存活 100 个月
4	68	男	肠梗阻,腹部疼痛	整条阑尾	7.5	浆膜外	回盲部切除术	4 年后复发死亡
5	72	女	右下腹疼痛	体部、根部	2.8	浆膜层	阑尾+右半结肠切除术	存活 11 个月

通讯作者: 翟梅娟,副主任医师,学士;杭州市萧山第一人民医院病理科,浙江省杭州市萧山区市心南路 199 号(311200);E-mail:dimeijuan@sina.com。

收稿日期: 2012-06-12;**修回日期:** 2012-07-13

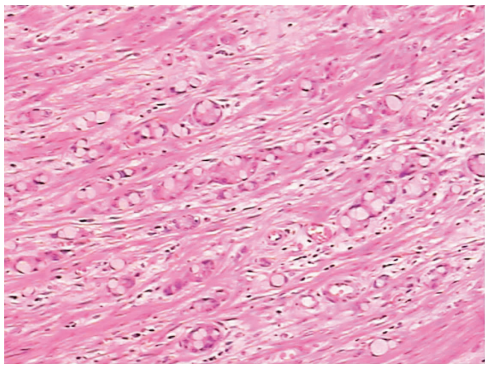

图 1　阑尾 GCC 杯状细胞或印戒细胞样细胞(HE×100)

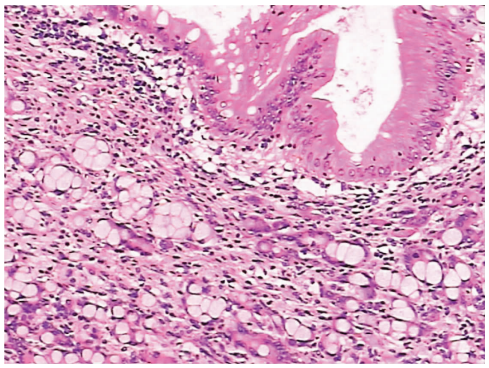

图 2　阑尾 GCC 杯状细胞与隐窝上皮移行现象 (HE×100)

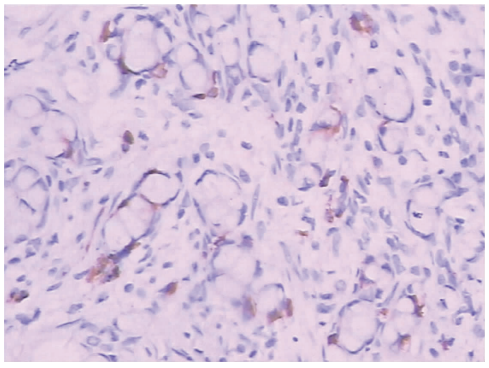

图 3　CgA 免疫组化(EnVision×200)

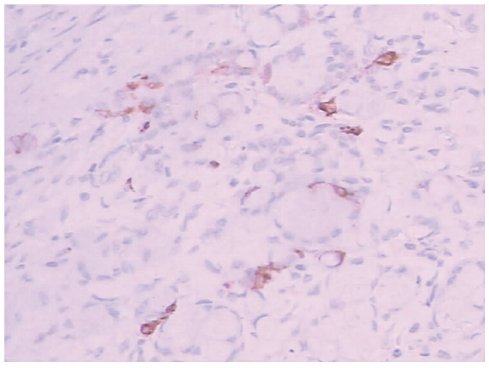

图 4　Syn 免疫组化(EnVision×200)

阑尾炎表现。

5 例行特殊染色与免疫组化检查，瘤细胞 Syn、CgA、NSE、CK20、CEA、CDX2 阳性，Ki-67 指数 2%~15%，特殊染色 AB、DPAS 阳性。见图 3、4。

3　讨　论

阑尾 GCC 是一种几乎只发生在阑尾的少见的具有独特组织学特点的肿瘤，且十分罕见。1969 年 Gagne 等报道 3 例阑尾肿瘤，1978 年 Subbuswamy 等首次命名为 GCC。在 WHO (2000)消化系统肿瘤分类中，GCC 被列为阑尾内分泌肿瘤中混合性外分泌—内分泌肿瘤的亚型[3]。该类肿瘤具有双向分化的特征，既有神经内分泌，又有肠杯状细胞的免疫表型。GCC 的组织起源尚不明确，电镜检查杯状细胞内显示黏蛋白和神经内分泌型颗粒。根据镜下形态、免疫组化、特殊染色及电镜观察，肿瘤细胞可能起源于阑尾黏膜隐窝上皮底部的多潜能干细胞。

阑尾 GCC 临床表现缺乏特异性，主要表现为急性阑尾炎的症状和体征。Tang 等[4]报告有腹部疼痛和下腹部包块占 50%，约 50%女性患者诊断时即存在卵巢转移。其他症状有肠梗阻、肠套叠、胃肠道出血等，一般无类癌综合征。2005 年 Pahlavan 等[5]复习文献报道的 600 例阑尾 GCC，患者平均发病年龄 58.8 岁，男女发病率大致相等。阑尾 GCC 大体表现主要为阑尾壁结节性增厚，很少有明显肿物[6]，镜检具有特异性。

WHO(2010)消化系统肿瘤分类[7]认为，神经内分泌肿瘤为高分化肿瘤，组织学分级为 G_1 或 G_2，其中 G_1 相当于 2000 版中的类癌；神经内分泌癌属于低分化高级别恶性肿瘤，组织学分级为 G_3，包括之前的小细胞癌、大细胞癌神经内分泌癌和低分化神经内分泌癌；混合性腺神经内分泌癌可见腺上皮和神经内分泌成分，每种成分均>30%，相当于之前的混合性外分泌—内分泌癌。近年来，有学者将 GCC 分为 3 组：①典型低级别杯状细胞类癌 (A 组)，②除外杯状细胞的腺癌—印戒细胞型(B 组)，③除外杯状细胞的腺癌—低分化型(C 组)[7]。也有学者指出质疑，Wang 等[8]提出由于很难将杯状细胞从印戒细胞中区分出来，这一体系诊断有重复性。

结合 2010 年新版 WHO 消化系统肿瘤中胃肠胰神经内分泌肿瘤的分级标准，本组病例中例 2 由纯杯状细胞组成，属于 A 组，Ki-67 指数为 2%，分级 G_1，符合 WHO(2010)消化系统肿瘤分类中的神经内分泌高分化肿瘤；其余 4 例符合 B

组,Ki-67 指数为>2%~15%,分级为 G_2,仍将其归为神经内分泌高分化肿瘤。

阑尾 GCC 的生物学行为介于典型类癌和腺癌之间。美国 SEER 数据库显示 1973~2001 年阑尾 GCC 的 5 年存活率是 76%[9]。Pham 等[10]随访 58 例,报告其生存率主要与美国癌症联合会(AJCC)分期有关,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期 5 年生存率分别为 100%、76%、22%、14%,可见浸润越广泛 5 年生存率越低。肿瘤的病理学亚型也是生存期的一个重要相关因素,Tang 等[4]随访 63 例阑尾 GCC,总体生存率是 77%,A、B、C 3 组的平均生存期为 119 个月、43 个月、31 个月。本组研究的 5 例阑尾 GCC 的随访时间为 11~119 个月,1 例失访,3 例无瘤存活,1 例 4 年后腹腔广泛复发死亡, 死亡病例其病理学亚型为 B 型,Ki-67 指数为 15%,分级为 G_2,临床 TNM 分期Ⅲ期。提示阑尾 GCC 的预后与肿瘤的分期、分级、组织学亚型等有关。

在治疗上,由于阑尾 GCC 稀少,对于最佳手术切除范围和术后是否需要化疗仍缺乏有力的证据达成共识。目前推荐的手术方式和腺癌的处理方式相同, 而与经典的类癌不同,一般Ⅰ期患者行阑尾切除术是阑尾 GCC 的主要治疗方法,而Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期患者需要增加右半结肠切除术[9]。但也有学者提出异议,Pham 等[10]认为阑尾 GCC 行单纯阑尾切除术和右半结肠切除术的 5 年存活率无显著差异,术后 5-Fu 和亚叶酸化疗与单纯手术切除在生存率上没有显著的差异。目前大多数单位的化疗方案与腺癌相同,如:FOLFOX/FOLFIRI,也有其他的化疗方案是 5-Fu、顺铂与依托泊苷、干扰素[11]。本文收集的 5 例阑尾 GCC 经确诊后均行右半结肠切除术,术后未行化疗且预后较好。我们认为,对Ⅰ期(A 组)患者行单纯阑尾切除术,对Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期患者(B 组、C 组)建议在阑尾切除术后增加右半结肠切除术。

参考文献:

[1] O'Donnell ME,Carson J,Garstin WI.Surgical treatment of malignant carcinoid tumours of the appendix[J]. Int J Clin Pract,2007,61(3):431-437.

[2] McGory ML,Maggard MA,Kang H,et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports [J]. Dis Colon Rectum,2005,48(12):2264-2271.

[3] Hamilton SR,Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumors : pathology and genetics of genetics of tumors of digestive system[M]. Lyon:IARC Press,2000.

[4] Tang LH,Shia J,Soslow RA,et al. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix [J]. Am J Surg Pathol,2008,32(10):1429-1443.

[5] Pahlavan PS,Kanthan R. Goblet cell carcinoid of the appendix[J]. World J Surg Oncol,2005,3:36.

[6] 王雅杰,赵兰,卢德宏. 阑尾杯状细胞类癌 1 例[J].诊断病理学杂志,2011,18(5):391.

[7] Bosman FT,Carneiro F,Hruban RH,et al. WHO classification of tumours of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press,2010.

[8] Wang HL,Dhall D. Golbet or signet ring cells: that is the question[J]. Adv Anat Pathol,2009,16(4):247-254.

[9] Roy P,Chetty R.Goblet cell carcinoid tumors of the appendix:an overview [J]. World J Gastrointestinal Oncol,2010,2(6):251-258.

[10] Pham TH,Wolff B,Abraham SC,et al. Surgical and chemotherapy treatment outcomes of goblet cell carcinoid: a tertiary cancer center experience [J]. Ann Surg Oncol,2006,13(3):370-376.

[11] Toumpanakis C,Standish RA,Baishnab E,et al. Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix[J]. Dis Colon Rectum,2007,50(3):315-322.