

免疫组化园地

2012年 第2期

最新试剂

本期编译：唐娜 校对：杨清海

胃非常见性肿瘤综述

胃是肿瘤的好发部位之一，由于内窥镜检查 and 活检的频繁使用，因而在这些活检标本中，病理学家很可能会遇到一些罕见病变。此外，也有可能切除的样本中附带地遇到这些罕见性病变。

本篇综述的目的是报导一些在日常实践中诊断病理学家可能遇到的更为罕见的、且新近描述的肿瘤。

胃肠间质瘤（GISTs）和Cajal间质细胞（ICC）增生

一般认为GISTs起源于ICC或者具有ICC功能的干细胞，GISTs为不同的梭形细胞或者上皮样间质肿瘤，可以通过免疫组化检测C-kit（CD117，干细胞因子受体）的表达或通过分子遗传学研究不确定病例中潜在的激活的KIT/PDGFRα突变来确定。

GIST病例性别上无差异，年龄分布较广，但更常见于中老年患者，极少见儿童病例。多数GISTs出现比较分散，但1型神经纤维瘤病（NF1）、Carney's三联征和家族性GISTs与进展中的GISTs相关。家族性GISTs证实有胚系KIT突变，通常小肠中NF1关联的GISTs中没有KIT和PDGFRα突变。Carney's三联征的胃GISTs好发于女性（85%），常见于年轻患者，肿瘤呈上皮样类型，且多灶性，常伴有淋巴结转移。Zhang L等人通过对37个病例进行分子遗传研究确定其没有KIT和PDGFRα突变。

微小GISTs已经成为最近热门话题，有不同的术语来描述它们，包括GISTs微小瘤、微小的GISTs、ICC增生、最小的GISTs、微GISTs、以及硬化基质微小瘤等。这些肿瘤偶见于消化道肿瘤的切除样本中，或在明显的GISTs周围组织中被检测到。在Agaimy等人的一项研究中，有22.5%的尸检病例可检测到GISTs微小瘤。它们通常发生在邻近胃部和食管胃交界处（OGJ）。在胃部GISTs研究中，包括OGJ，肿瘤大小从0.2到10mm不等。它们位于固有肌层内，在内环或者外纵，或延伸到浆膜下层（图1A-C）。它们中的大多数为实性肿瘤，临床上无症状。35例的Agaimy尸检病例中5例有多发病变，而22例外科病例中有2例。它们具有梭形细胞形态，且常与透明样变化和钙化相关。分子学分析发现它们经常含有潜在的KIT突变和PDGFRα突变，类似于临床显著的GISTs，这表明的小的GIST可能作为一个先兆病变，提高了GIST‘增生—肿瘤’突变的可能性。最近Rossi等人在包含小于20mm大小的GIST研究中发现，KIT/PDGFRα突变整体频率仍低于明显的GISTs。流行病学证明了小GISTs比临床上明显的GISTs更常见，组织学上，呈现透明样变和营养不良性钙化表明小的GISTs增长潜力有限，且通常可以完全退化。

ICC增生可能呈弥漫性或者结节性。在遗传性综合症和家族性GISTs中有非聚集形成的弥漫性ICC增生，伴随KIT/PDGFRα和NF1的胚系突变，以及较低程度的散发性。GISTs微小瘤定义为大体描述大小为1到10mm的病变，和散在的微小病变ICC增生不同。

术语方面，直径上小于等于5mm的无临床体征的结节性ICC增生术语称为GIST微小瘤；大于5mm的被认为是GISTs；而不论肿瘤大小如何，弥漫性生长模式的小ICC增生病变都称为ICC增生。这有点类似于肺的神经内分泌病变，虽然5mm是个比较专制的临界值，但术语GIST微小瘤反映了小的胃部GISTs的生物惰性，且可能转换成更多的临床有用术语，但仍然需要深入研究以引入统一命名。

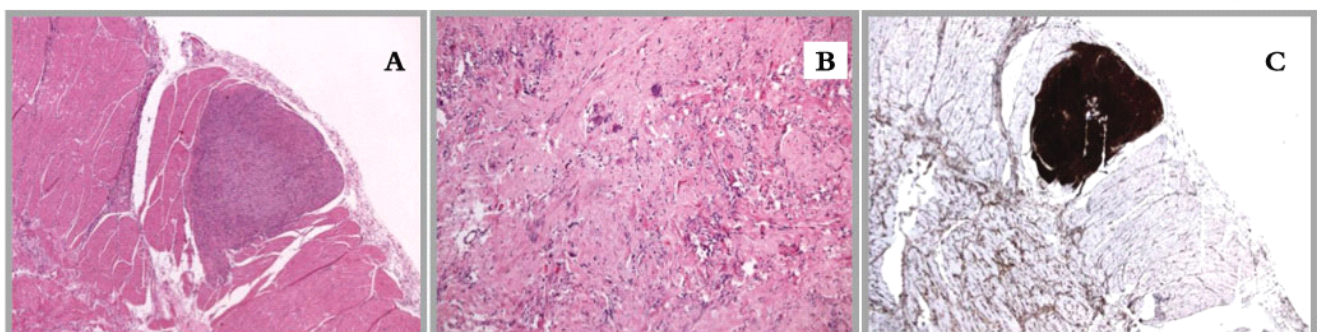


图1.一例发生于胃外纵肌层微小GIST（A），伴有透明变性间质（B）和肿瘤C-kit/CD117阳性表达（C）

外周神经鞘瘤 (PNSTs)

胃肠道PNSTs是一种罕见的良性肿瘤，呈神经鞘细胞，神经周细胞，成纤维细胞样或者混合细胞性的分化。

神经鞘瘤

在最近的胃肠道PNST综述中，22例神经鞘瘤中73%发生于胃部，更早的综述报道有24例中有23例都是发生在胃部，女性患者更常见。临床上有非特异性上腹部症状或偶见上腹部肿块，但更多的是无临床症状而在其它疾病外科手术时被发现的。

肿瘤大小从1到15.5cm不等。它们呈界限性或者梭形，多为单结节性存在。肿瘤剖面是一致性灰黄色或者白色，质韧，界清。

肿瘤基本上都位于粘肌层上方，呈水螅样生长或突入胃腔内，表明被覆完整粘膜，多不伴有溃疡，由锥形末端，束状排列的梭形细胞紧凑组成，在宽松的粘液样区内。它们是波浪形胶原纤维的中度细胞。在所有病例中可看到显著的淋巴套（图2A），但在网状变体中较少，这明显不同于软组织神经鞘瘤。胃神经鞘瘤可能呈微小梁，巨大梁，巢状，螺旋型或席纹状细胞排列。Antoni A和Antoni B以及软组织神经鞘瘤更为典型的胞核栅栏样特征尚未见。胞核可能呈现良性的胞核异型性，即核多形性

伴有均匀的染色质结构。缺乏核分裂。胞囊退化，病灶部位硬化以及表面融合的营养不良性钙化。有报道胃部也存在罕见网状/显微囊状变体和印戒细胞变体。

所有的胃神经鞘瘤证实有强S100蛋白表达，呈CD56和GFAP表达强弱不等和CD34阴性。神经周细胞可能有散在的上皮膜抗原（EMA）阳性。而CD117、DOG-1、CD34、SMA和Desmin阴性，Calretinin和Inhibin也是阴性。

神经束膜瘤

这些是异常的软组织和皮肤肿瘤，由神经束膜细胞组成，这些细胞表达EMA阳性和S100阴性。外神经的肠神经束膜瘤相当罕见。最近文献描述在胃部的有两例，一例为30岁女性，一例为58岁男性。临床分别表现为低色素小细胞性贫血的复发性上消化道出血以及12个月长的耐受上腹痛。这些病人没有I型神经纤维瘤病的皮肤病损体征。内窥镜检查发现女性病例为胃体下部表面溃疡性肿块，男性病例胃窦部见0.4cm水螅样病变。

肿瘤大小为1.5至5cm，大体描述为较大的溃疡，棕褐色至发白的切面，螺旋状，且它们都位于粘膜下层（图2B）。

胃神经束膜瘤无包膜，从少细胞性到中等细胞性不等，含有长而纤细的纺锤状细胞。胞核为纺锤状，多孔状，可能弯曲

胃母细胞瘤

有双向性结构（上皮——间叶）的肿瘤在胃部罕见，中老年患者多为癌肉瘤或肉瘤样癌。胃部滑膜肉瘤和畸胎瘤多发生于年龄较小的患者中，甚至婴幼儿。Miettinen等人首次描述了

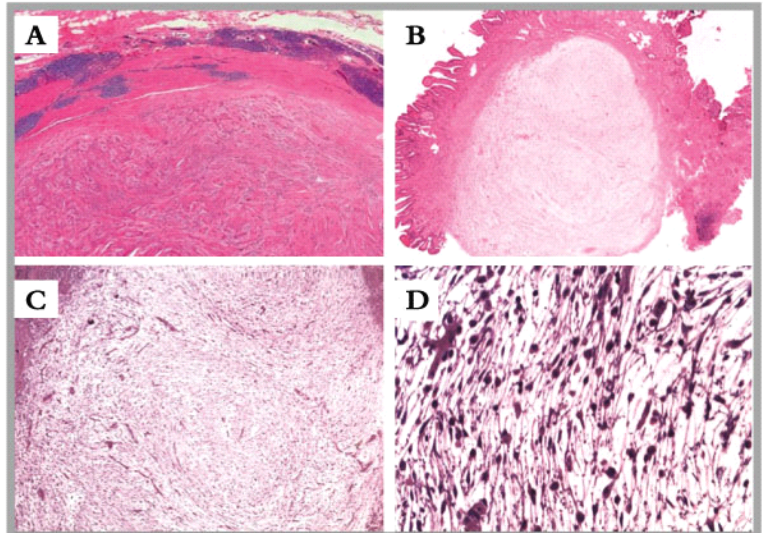


图2. (A) 胃神经鞘瘤，低倍视野，肿瘤呈膨胀性生长，无被膜，界限清楚伴有淋巴套外边缘。(B-D) 胃神经束膜瘤：(B) 粘膜下梭形细胞病变伴有黏液样背景，(C) 经典的“洋葱皮”螺旋形结构，和 (D) 阳性上皮膜抗原 (EMA) 染色。

鉴别诊断包含普通胃部间叶组织肿瘤GIST和平滑肌瘤。在HE染色中，显著的淋巴套是一个非常有用的线索。使用免疫组化组合能够根据S100阴性分出GIST和平滑肌瘤。最近皮肤混合良性PNST比如混合型神经束膜瘤—神经鞘瘤的概念在结肠见有报道而胃部未见此类病例。

这些综述中，有随访资料的患者未见复发或者新肿瘤形成。神经鞘瘤的恶性转型是相当罕见的，目前只在儿童中有描述过。

或者两极逐渐变细。胞质是边界不清的嗜酸性细胞，出现交织成束，典型螺旋型或者洋葱状结皮排列（图2C）。无细胞学异型性和多形性，可能有低分裂象。在报道的两个病例中，均未见到肿瘤坏死，且在水螅状神经束膜瘤中可见有粘液样基质伴随炎性细胞浸润的背景（肥大细胞、分散淋巴细胞以及嗜酸性粒细胞）。

肿瘤呈EMA强阳性（图2D），这类似于其它部位的神经束膜瘤。2例肿瘤中有一例是CD34阳性，10例肠神经束膜瘤中有2例，以及64%的软组织神经束膜瘤中都有观察到CD34阳性。CD56阳性表明是PNST。呈S100、CD117、SMA、特异性肌动蛋白、Desmin和CK阴性。

一种相对较新的胃母细胞瘤实体。到目前为止，据报道已有4例青壮年病例。

巨检：肿瘤呈大分叶状或多结节状肿瘤，实性、囊性，切

面呈花斑或多形性，可有出血，呈外生息肉状、溃疡型或平坦型，发生于胃体或胃窦，伴有胃壁不同结构的破坏。

镜下所见：肿瘤有间叶和上皮两种成份，间叶成分由成片排列且形态一致的卵圆形/梭形细胞组成，细胞异常性小；上皮成份散在分布于梭形细胞成份中，呈索状、原始或分化较好的管状结构，腔内可见红染分泌物。胞浆嗜酸性，呈透明状，有类似鳞状细胞一样的明显边界。核分裂象0-30个/50HPF，在低分裂象病例中，核分裂象主要见于梭形细胞成份中，在高分裂象病例中核分裂象则可见于间叶和上皮成份。

血管球瘤

血管球瘤是源发于血管球管（苏-奥二氏管）或负责体温调节的血管球体内的罕见病变。绝大多数发生在手指、手掌和脚掌，但它们也可以出现在身体的任何部位，且血管球瘤被认为是一个正常的血管球体的错构瘤。1951年，胃血管球瘤第一次被Key等人描述，一些研究曾指出，该病好发于50-60岁的女性，但也有其它年龄组的报道（30-68岁）。肿瘤通常是单发性的，目前只有一个多发性病例报道。它们往往是发生于胃壁内（肌层中）的病变，多见大弯侧，常见症状与胃脘痛、伴有或没有血便的吐血、恶心和呕吐相关。

巨检：有完整表面粘膜的息肉样肿块，或息肉状溃疡、或红色、蓝色结节。镜下观察形态结构同软组织中的血管球瘤一致。血管通道周围的小细胞增殖有助于该病的诊断。肿瘤细胞SMA、H-caldesmon和calponin阳性，CD117、CD34、desmin和神经内分泌标记物阴性。最重要的鉴别诊断是同上皮型胃肠道间质瘤和神经内分泌肿瘤的鉴别诊断。

虽然Folpe等人曾描述了一例胃血管球瘤转移病例，但这些病变绝大多数是良性的。

颗粒细胞瘤

食道是胃肠道颗粒细胞瘤最常见的部位，但胃部发生颗粒细胞瘤还是罕见的，多发生于40-60岁的人群，男女发病率相同。有意思的是，至少50%的胃颗粒细胞瘤患者会同步患有食管颗粒细胞瘤。它们往往发生在近端胃，肿瘤大小从几毫米到7cm不等，通常无症状，只是在胃镜检查下有发现有类似脂肪样但是质硬的黄色皮下肿物。有一个巨大颗粒细胞肿瘤伴随胃出口梗阻病例报道。

巨检：肿瘤在胃壁中呈界限清晰的黄色结节。

组织学特征：在肌层（有时为粘膜下层）发生的典型颗粒细胞瘤特征，这些特征同身体中其它部位发生的颗粒细胞瘤形态学特征一致（图3A和B）。

大多数肿瘤是良性的，但目前也有发现一例胃恶性颗粒细胞瘤。

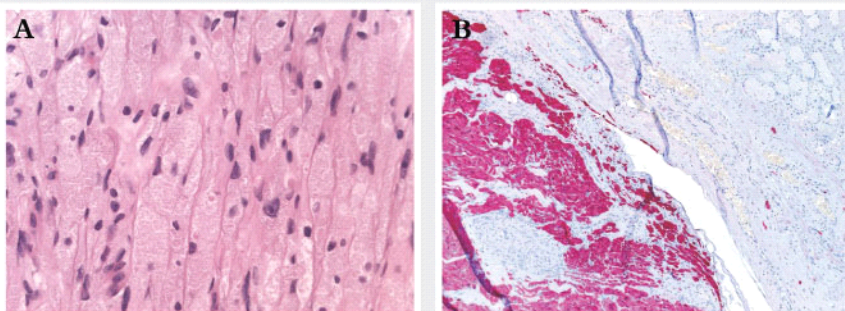


图3. 颗粒细胞瘤，见体积较大的多角形细胞伴胞浆内小嗜酸性颗粒（A），PAS染色（B）

胃丛状血管黏液样肌纤维母细胞瘤（丛状纤维黏液瘤）

2007年，Takahashi等人第一次描述了这一肿瘤。两年后，Miettinen等人描述了一系列类似的肿瘤，且他们建议使用“丛状纤维黏液瘤”这一称谓。本文中，这两个名称被视为是相同的。

这一罕见的肿瘤男女发病率相同，主要发生在成年人（中位年龄为45岁），年龄从7到75岁不等。临床症状与来源于基础病的粘膜溃疡相关，常见呕血和贫血。内镜检查会碰到粘膜下型或结节性肿块。黏膜可能是完整的、凹陷的或溃疡的。胃丛状血管黏液样肌纤维母细胞瘤（PAMT）大小从2到15cm不等，平均大小为6.3cm。一个突出的特点是其发生于胃窦部特定部位。肿瘤可延伸到幽门，且三分之一的病例可能侵袭十二指肠。肿物大体描述是分叶状，有时呈多结节性，切面白色、红色或褐色的粘膜下层或透壁性肿块（图4A）。肿物不会向腔内突出，而常常向浆膜面突出，这也是一个更有特色的特点。

镜检发现梭形细胞群排列成丛状多结节结构。个别肿瘤细胞有淡染的椭圆形核和弱嗜酸性胞浆。间质也是很典型，从黏液到纤维黏液再过渡到透明变性（图4B和C）。间质中富含薄壁小血管，细胞异型性，坏死、核分裂均不明显。

免疫组化显示PAMT呈SMA阳性（图4D），局灶性desmin阳性和H-caldesmon阳性，但呈CD117、CD34、S100、NF、CK、EMA和ALK阴性。

从组织形态学上来看，该肿瘤需鉴别诊断的疾病很多，包括胃肠道间质瘤、平滑肌瘤、神经鞘瘤、神经束膜瘤、纤维瘤、孤立性纤维瘤、炎性纤维性息肉和炎症性肌纤维母细胞瘤。一个合理抗体组合的应用和PAMT的认识有助于做出正确的诊断。

因为肿瘤细胞表达SMA，故这一肿瘤被认为是起源于肌纤维母细胞。虽然有部分病例可能会见成纤维细胞特征，但更多的病例表现为肌分化的特征。

鉴于“肌纤维母细胞”表达量的可变性，Yoshida等人指定这些病变为“丛状血管粘液瘤。”

这个肿瘤生物学行为惰性，目前尚未发现复发和转移的病例。

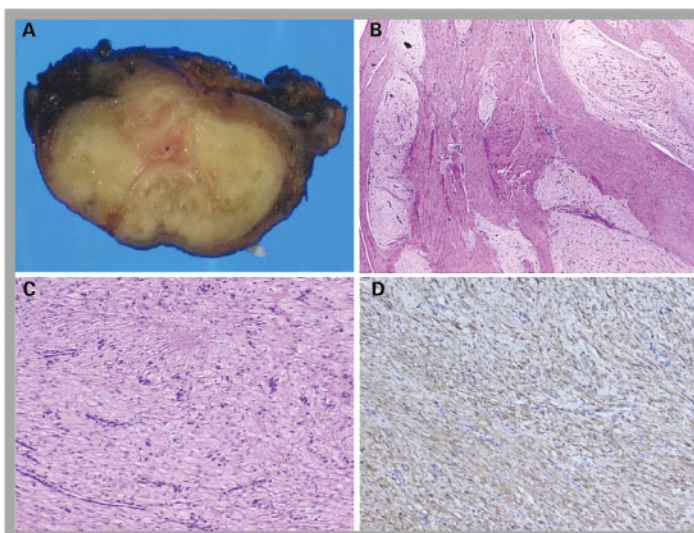


图4. (A) 胃神经鞘瘤，低倍视野，肿瘤呈膨胀性生长，无被膜，界限清楚伴有淋巴套外边缘。(B-D) 胃神经束膜瘤：(B) 粘膜下梭形细胞病变伴有黏液样背景，(C) 经典的“洋葱皮”螺旋形结构，和 (D) 阳性上皮膜抗原 (EMA) 染色。

透明细胞肉瘤

这是一种在胃肠道中极为罕见的肿瘤，有报道在结肠、回肠和胃发生的病例。软组织透明细胞肉瘤 (CCS) 鉴于一些形态学、免疫组化和电镜观察上的特征现已被视为软组织恶性黑色素瘤。然而，透明细胞肉瘤基因上具有独特的特点即其t(12;22)(q13;q12)染色体异位，导致EWS/ATF1融合基因转录子的形成，这些是皮肤黑色素瘤没有的。

最近的研究表明在罕见的解剖部位中，原始的恶性黑色素瘤特别是胃肠道，也可能是透明细胞肉瘤。

GIT t(12;22) 透明细胞肉瘤病例发病年龄平均在45岁（比较软组织透明细胞肉瘤要高30年）。大约80%都是男性患者。结肠和胃部偶发，绝大多数是位于小肠（空肠或回肠）。肿瘤大小从1.8厘米到11厘米不等，平均最大直径6厘米。这些肿瘤有转移到肝脏、腹腔淋巴结和腹膜的倾向。大多数患者在诊断后2年左右死于该病。

大多数透明细胞肉瘤是由一致多边形到梭形肿瘤细胞组成，胞浆丰富、透明，嗜酸性，呈巢状或丛状结构排列。

纤维间质将巢状结构的肿瘤细胞包绕分隔（图5），同时还可见花环状多核巨细胞。细胞核空泡状核仁明显。尽管有些病例细胞形态温和，但细胞分裂活性和核多形性还是常见。在HE染色时，部分病例见有黑色素。Zambrano等人描述了破骨巨细胞丰富的透明细胞肿瘤可能与胃肠道的透明细胞肉瘤有关。几乎所有的病例都呈S100阳性，而大约60%的病例呈HMB45、Melan-A和眼珠转录因子阳性。

Antonescu等人描述了一种胃肠道透明细胞肉瘤的新变种，在胃肠透明细胞肉瘤中几乎没有发现任何形态学或免疫组化的黑色素细胞分化。无黑色素，S100染色呈强弥漫阳性，但其它黑色素细胞标记表达都为阴性。仅有1个病例显示在电镜下可见黑色素。此外，他们还描述了EWS基因和位于染色体2q34的CREB1基因的融合产物与ATF1紧密相关。他们得出的结论是这一新的透明细胞肉瘤亚型优先发生于胃肠道，且缺乏黑色素细胞分化，黑色素细胞分化对伴有涉及CREB家族成员的基因融合的肉瘤来说并不是必要的。

目前胃肠道伴有t(12;22)的肿瘤与软组织透明细胞肉瘤或另一紧密相关的肿瘤的相关性仍然还不清楚。在分子学的研究表明，多数被诊断为胃肠道恶性黑色素瘤可能可以代表透明细胞肉瘤或同该病相关性大。从临床角度来看，透明细胞肉瘤同恶性黑色素瘤的鉴别是有重要意义的，主要是治疗方案的不同。在恶性黑色素瘤病例中，如果发现侵及肠道则说明已广泛转移，要选择不同的治疗方案，同时也代表预后差。而肠道病例优先考虑为透明细胞肉瘤，治疗时将病变肠段根治切除即可。如果患者有恶性黑色素瘤的病史也不要排除器官原发性透明细胞肉瘤的可能。

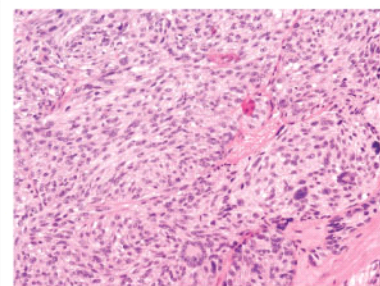


图5. 胃透明细胞肉瘤，肿瘤细胞胞浆呈透明状或弱嗜酸性，细胞核空泡状，核仁明显，肿瘤细胞巢分布，并见有多核巨细胞（HE染色×200）