

文章编号:1005-6947(2004)04-0285-05

· 临床研究 ·

含黏液腺癌的胃癌组织病理学的分型与预后的关系

王仰坤, 蔡丰波, 闫辉, 李华信, 王秀丽, 于涵, 陈松涛, 李顺飞

(解放军第一五〇中心医院 病理科, 河南 洛阳 471031)

摘要:目的 探讨含黏液腺癌的胃癌组织病理学的分型与预后的关系。方法 采用病理形态学、组织化学、免疫组织化学和随访等方法对 87 例含黏液腺癌的胃癌进行观察。结果 含黏液腺癌的胃癌的性质和量,以及癌的原有病理类型不同,其恶性程度有很大差异。单纯黏液癌的肉眼类型多为 Borrmann I 型,腺管乳头结构黏液癌多为 II 型、印戒细胞黏液癌多为 IV 型,混合细胞黏液癌多为 III 型,4 型之间淋巴结转移率和生存率均有统计学差异。结论 含黏液腺癌的胃癌组织的病理学分型对预后评估和指导治疗有重要意义。组织蛋白酶 D 检测有助于了解含黏液腺癌的胃癌的生物学行为。

关键词:胃肿瘤/病理学;腺瘤/病理学;预后

中图分类号:R730.26; R735.2

文献标识码:A

Relationship between the type of histopathology and prognosis of contained mucous adenocarcinoma of stomach

WANG Yang-kun, CAI Feng-bo, YAN Hui, LI Hua-xin, WANG Xiu-li, YU Han, CHEN Song-tao, LI Shun-fei

(Department of Pathology, The 150th Hospital of PLA, Luoyang 471031, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between the type of histopathology and prognosis of contained mucous adenocarcinoma (CMAC) of stomach and its clinical significance. **Methods** Eighty-seven cases of CMAC of stomach were observed by means of pathomorphology, histochemistry, immunohistochemistry and follow up etc. **Results** The malignant behavior of the cancer was significant difference according to the nature and quantity of the CAMC and the primary pathological type of the cancer. The clinical type in simple mucous carcinoma was mainly Borrmann type I; in tubular papilla mucous adenocarcinoma was mainly Borrmann type II; in signet-ring cell mucous carcinoma was mainly Borrmann type IV, and in mixed cell mucous carcinoma was mainly Borrmann type III. There was significant difference in the lymphatic metastasis and survival rate between the 4 groups. **Conclusions** Correct differentiation of the pathological type of contained mucous adenocarcinoma of stomach is important for guiding the treatment and predicting the prognosis. Cathepsin D expression can help for understanding the biological behavior of CMAC of the stomach.

Key words: STOMACH NEOPLASMS/pathol; ADENOCARCINOMA/pathol; PROGNOSIS

CLC number: R730.26; R735.2

Document code: A

目前,多数学者认为黏液性癌恶性程度较非黏液性癌为高,并对黏液腺癌的黏液所侵蚀的胶原纤维、平滑肌进行研究^[1~3]。笔者通过病理形态学、组织化学(组化)、免疫组织化学(免疫组化)和随访等方法对 87 例含黏液腺癌的胃癌进行观察,发

现按黏液性质和量,以及伴有的癌细胞不同,其恶性程度有很大差异。据此进行组织病理学分型,可能有利于预后的预测。

1 材料和方法

1.1 材料及其处理

收集我院 1996 年 12 月~2002 年 12 月经手术切除的胃含黏液腺癌 87 例及肿大淋巴结 2 443 枚

收稿日期:2003-05-14; 修订日期:2003-10-20。

作者简介:王仰坤(1954-),男,河南项城人,解放军第一五〇中心医院主任医师,主要从事肿瘤病理方面的研究。

(包括淋巴结反应性增生 1 048 枚和淋巴结癌转移 1 395 枚)。男 51 例,女 36 例。平均年龄 74 (33 ~ 82) 岁。笔者根据文献对胃黏液腺癌的诊断标准^[4,5],结合黏液腺癌黏液性质和量,以及伴有的癌细胞的不同,将其分为单纯黏液癌,腺管乳头结构黏液癌,印戒细胞黏液癌和混合细胞黏液癌 4 个类型。肉眼检查采用 Bormann 提出的胃癌巨体分型法: I 型(结节蕈伞型), II 型(局部溃疡型), III 型(浸润溃疡型), IV 型(弥漫浸润型)。标本切取: 分别在肿瘤两端(含胃和肿瘤), 肿瘤内、外和肿瘤中心 5 个位置切取组织块, 然后在肿瘤周围的网膜及其根部寻找肿大淋巴结, 并将肿大淋巴结全部取材, 记录肿大淋巴结的数量和大小。标本经 10% 福尔马林液固定, 常规石蜡包埋, 4 μm 厚度连续切片。取 8 张切片分别做 HE, 组化和免疫组化染色。本组淋巴结反应性增生 22 例(指多枚肿大淋巴结中无 1 枚淋巴结伴有癌转移); 有淋巴结癌转移 65 例(指多枚肿大淋巴结中有 1 枚或 1 枚以上淋巴结伴有癌转移)。

1.2 组化染色

AB-PAS 染色: 区分酸性黏液(呈蓝色)和中性黏液(呈红色)。HID-AB 染色: 区分硫酸黏液(呈棕黑色)和唾液酸黏液(呈蓝色)。PB-KOH-PAS 染色: 区分乙酰化唾液酸黏液(呈红色)和氮乙酰化唾液酸黏液(无色)。

1.3 免疫组化染色

组织蛋白酶 D (cathepsin D) 采用 SP 法检测。兔抗人 cathepsin D 多克隆, 购自美国 Zymed 公司, 以 1:50 稀释。SP 试剂盒购自北京中山生物技术有限公司。DAB 显色, 苏本素衬染。用 TBS 液代替第一抗体作阴性对照, 用已知的阳性标本作阳性对照。阳性结果计算以阳性肿瘤细胞数 > 10% 定为阳性(例数)。

1.4 淋巴细胞反应和淋巴结癌转移

观察癌周淋巴细胞反应^[6,7], 主要是癌浸润前缘的淋巴细胞, 而对癌巢间淋巴细胞和黏膜下淋巴细胞反应未列入观察范围。阴性(-): 无淋巴细胞反应; 弱阳性(+): 偶见少量淋巴细胞; 中度阳性(++): 可见散在小堆之淋巴细胞; 强阳性(+++): 癌前缘有多量淋巴细胞, 常连续呈带状绕癌

组织。

1.5 含黏液腺癌的胃癌组织的黏液性质和量以及伴有癌细胞的观察方法

每例 5 个部位切片全部观察, 首先算出总面积, 再计算黏液成分和非黏液成分各自所占百分比, 得出黏液量; 再根据组化染色结果区分黏液性质; 最后按细胞形态和组织结构区分伴有的癌组织。胃非黏液癌中伴有黏液成分, 总面积不超过 10%, 或黏液腺癌中的非黏液成分在 10% 以下, 不列入本组研究范畴。扩张的腺腔内充满黏液, 即细胞外黏液不浸润到间质内形成黏液湖, 另作研究。

1.6 统计学方法

采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 组织病理学分型及其特点

(1) 单纯黏液癌(图 1); 6 例, 占 6.9%。平均年龄 39.6 岁。肉眼类型以结节蕈伞型为主, 占 50%。组织学上为大片黏液湖形成, 有纤维结缔组织间质, 黏液湖内无或少见漂浮的癌细胞, 有时在癌肿与正常黏膜交界处可见腺癌细胞, 但多处癌细胞仅占黏液成分的 10% ~ 30%。癌周淋巴细胞浸润多为阴性, 局部淋巴结反应性增生少, 未见淋巴结癌转移。(2) 腺管乳头结构黏液癌(图 2): 41 例, 占 47.1%。平均年龄 58.7 岁。肉眼类型以局部溃疡型为主, 占 56.1%。组织学上为腺管乳头结构和黏液湖成分。癌周淋巴细胞浸润多为中、强度, 淋巴结反应性增生数量多, 淋巴结癌转移 27 例, 占 65.9%。(3) 印戒细胞黏液癌(图 3), 13 例, 占 14.9%。平均年龄 32.1 岁。肉眼类型主要为弥漫浸润型, 占 61.5%。组织学上为大片印戒状癌细胞和黏液湖成分。癌周淋巴细胞浸润多为弱阳性, 淋巴结反应性增生数量少, 淋巴结癌转移 13 例, 占 100%。(4) 混合细胞黏液癌(图 4), 27 例, 占 31.0%。平均年龄 56.3 岁。肉眼类型以浸润溃疡型为主, 占 51.9%。组织学上为分化腺癌、未分化癌、印戒细胞癌多种癌组织与黏液湖成分。癌周淋巴细胞浸润多为阳性, 淋巴结反应性增生数量多。淋巴结癌转移 24 例, 占 92.6% (表 1, 2, 3)。

图1 单纯黏液癌
大片黏液湖形成
(HE × 200)

图2 腺管乳头结
构黏液癌黏液湖伴
有腺管乳头结构
(HE × 200)

图3 印戒细胞黏
液癌黏液湖伴有印
戒细胞 (HE ×
200)

图4 混合细胞黏
液癌黏液湖伴有多
种细胞 (HE ×
200)

图5 腺管乳头结
构黏液癌 cathepsin
D 阳性表达 (SP ×
200)

表1 各型黏液腺癌发病年龄和生存率统计结果

| 肿瘤类型 | 例数 | 年龄(岁) | | | 生存率(n,%) | | |
|-----------|----|-------|----|------|----------|----------|-------------------------|
| | | 最小 | 最大 | 平均 | <1年 | 2~4年 | >5年 |
| 单纯黏液癌 | 6 | 22 | 47 | 39.6 | 0 | 5(83.3) | 1(16.7) |
| 腺管乳头结构黏液癌 | 41 | 26 | 83 | 58.7 | 4(9.8) | 15(36.6) | 22(53.7) |
| 印戒细胞黏液癌 | 13 | 15 | 48 | 32.1 | 9(69.2) | 4(30.8) | 0 ¹⁾²⁾ |
| 混合细胞黏液癌 | 27 | 24 | 79 | 56.3 | 16(59.3) | 8(29.6) | 3(11.1) ¹⁾²⁾ |

注:1)与单纯黏液癌比较, $P < 0.05$; 2)与腺管乳头状结构黏液癌比较, $P < 0.05$

表2 各型黏液腺癌与肉眼类型的关系(n,%)

| 肿瘤类型 | 例数 | I型例 | II型例 | III型例 | IV型例 |
|-----------|----|---------|----------|----------|---------|
| 单纯黏液癌 | 6 | 3(50.0) | 2(33.3) | 1(16.7) | 0 |
| 腺管乳头结构黏液癌 | 41 | 7(17.1) | 23(56.1) | 6(14.6) | 5(12.2) |
| 印戒细胞黏液癌 | 13 | 0 | 1(7.7) | 4(30.8) | 8(61.5) |
| 混合细胞黏液癌 | 27 | 4(14.8) | 8(29.6) | 14(51.9) | 5(18.5) |

表3 各型黏液腺癌淋巴组织增生和淋巴结癌转移与 cathepsin D 阳性率的关系

| 肿瘤类型 | 例数 | cathepsin D 阳性例数(%) | 淋巴结 肿大(枚) | 淋巴结反应 性增生(枚) | 癌周淋巴细胞(例) | | | | 淋巴结癌转移 | |
|-----------|----|--------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----|------|-------|------------|---------------------------|
| | | | | | (-) | (+) | (++) | (+++) | 枚数(%) | 例数(%) |
| 单纯黏液癌 | 6 | 3(50.5) | 142 | 135 | 4 | 2 | 0 | 0 | 7(4.9) | 1(16.7) |
| 腺管乳头结构黏液癌 | 41 | 30(73.2) | 1163 | 509 | 2 | 21 | 52 | 37 | 654(56.2) | 27(65.9) |
| 印戒细胞黏液癌 | 13 | 13(100.0) ¹⁾ | 397 | 104 | 3 | 5 | 4 | 1 | 293(73.8) | 13(100.0) ¹⁾²⁾ |
| 混合细胞黏液癌 | 27 | 25(92.6) ¹⁾²⁾ | 741 | 293 | 2 | 8 | 13 | 4 | 448(60.5) | 24(92.6) ¹⁾²⁾ |
| 合计 | 87 | 69(79.3) | 2443 | 1048 | | | | | 1395(57.1) | 65(74.7) |

注:1)与单纯黏液癌比较, $P < 0.01$; 2)与腺管乳头结构黏液癌比较, $\chi^2 = 3.9713$, $P < 0.01$

2.2 组化染色结果

单纯黏液癌以氮乙酰化唾液酸黏液为主,伴有少许硫酸黏液和极少中性黏液;腺管乳头结构黏液癌仍是以氮乙酰化唾液酸黏液为主;印戒细胞黏液

癌是以不具有邻位羟基的氧乙酰化唾液酸黏液为主,并有一定量氧乙酰化唾液酸黏液;混合细胞黏液癌是以氮乙酰化唾液酸黏液和不具有邻位羟基氧乙酰化唾液酸黏液为主。细胞外多属氮乙酰化

唾液酸黏液,细胞内多属氧乙酰化唾液酸黏液,细胞黏液物质的量同含黏液腺癌恶性程度有关,癌细胞数量(尤其印戒细胞癌)与含黏液腺癌恶性程度有关。

2.3 免疫组化染色结果

cathepsin D 阳性物质定位于细胞浆(图5)。在单纯黏液癌中 cathepsin D 阳性表达率远低于混合细胞黏液癌及印戒细胞黏液癌的阳性表达率,差异有极显著性($P < 0.01$);有淋巴结癌转移者 cathepsin D 阳性率明显高于无淋巴结癌转移者($P < 0.01$)(表3),表明 cathepsin D 与含黏液腺癌的胃癌的分型和淋巴结癌转移有关。

2.4 随访结果

单纯黏液癌与腺管乳头结构黏液癌5年生存率差异无显著性($P > 0.05$);但显著高于印戒细胞黏液癌(5年内无1例生存,超过2年者4例)和混合细胞黏液癌(均 $P < 0.05$)(表1)。

3 讨论

含黏液腺癌的胃癌比较常见,对其诊断标准有分歧。在临床病理工作中通常以黏液物质占优势或黏液成分大于肿瘤的50%称为胃黏液腺癌^[8]。笔者认为,黏液腺癌不同于黏液分泌增强,前者细胞外黏液浸润到间质内形成黏液湖;而后者扩张的腺腔内充满黏液,细胞外黏液不浸润到间质内形成黏液湖。本研究发现,非黏液癌中伴有黏液量超过10%或黏液癌中伴有非黏液成分超过10%,其预后不同。根据胃黏液腺癌黏液的性质和量,以及伴有的癌细胞不同,其恶性程度有很大差异。按恶性程度由低到高的顺序分为单纯黏液癌,腺管乳头结构黏液癌,印戒细胞黏液癌和混合细胞黏液癌。4型之间发病年龄、肉眼类型、组织学特点、淋巴细胞反应和淋巴结癌转移的程度、生存率均有差异。胃单纯黏液癌发病年龄较小,本组平均39.6岁,肉眼类型结节蕈伞型为主,组织学结构特点为大片黏液湖形成,有纤维结缔组织间质,黏液湖内无或少见漂浮的癌细胞,有时在癌肿与正常黏膜交界处可见腺癌细胞,但多处癌细胞仅占黏液成分的10%~30%。癌周淋巴细胞浸润多为阴性,局部淋巴结反应性增生少,多形成局部浸润,不发生或很少发生

淋巴结转移,故对复发病例可进行多次手术切除,5年生存率为16.7%。腺管乳头结构黏液癌发病年龄较大,本组平均58.7岁,肉眼类型局部溃疡型为主,组织学上为腺管乳头结构和黏液湖成分。癌周淋巴细胞浸润中、强度,淋巴结反应性增生数量多,5年生存率53.7%。印戒细胞黏液癌发病年龄以青壮年居多,本组平均32.1岁,且女性多见,肉眼类型弥漫浸润型为主,组织学上为印戒状癌细胞和黏液湖成分。癌周淋巴细胞浸润多为弱阳性,淋巴结反应性增生数量少,而淋巴结癌转移数量明显增多,5年生存率为0,1年内死亡占69.2%。混合细胞黏液癌发病年龄平均56.3岁,肉眼类型浸润溃疡型为主,组织学上为分化腺癌,未分化癌,印戒细胞癌多种形态与黏液湖成分。癌周淋巴细胞浸润多为阳性,淋巴结反应性增生数量多,5年生存率11.1%。本组结果表明,单纯黏液癌恶性度低,黏液腺癌的黏液部分可看作是一种变性改变。有人^[8]认为这是一种预后较好的惰性黏液样腺癌。

cathepsin D 是一种分子量为52 000的糖蛋白,有刺激癌细胞生长和溶解基底膜、细胞基质与结缔组织的能力^[9];cathepsin D 高表达的病例局部复发率增高^[10]。本研究发现 cathepsin D 与胃含黏液腺癌分型关系密切:单纯黏液癌阳性率低,印戒细胞黏液癌阳性率高;单纯黏液癌的 cathepsin D 阳性表达率显著低于混合细胞黏液癌和印戒细胞黏液癌差异有极显著性($P < 0.01$)。由于含黏液腺癌的胃癌的组织学分型与癌引流区淋巴结反应性增生和癌转移有关,故 cathepsin D 阳性率与淋巴结癌转移有关,显示有淋巴结癌转移者比无淋巴结癌转移者高。故认为 cathepsin D 表达可作为含黏液腺癌的胃癌的组织学分型和预后的参考。

综上所述,含黏液腺癌的胃癌组织病理学分型在肉眼检查、组织学结构、发病年龄、淋巴结转移率和生存率等方面能显示其差异,故对预后评估和指导治疗有重要意义。

参考文献:

- [1] Saku T, Sakai H, Tsuda N, *et al.* Cathepsin D and E in normal, meraplastic, dysplastic and carcinomatous gastric tissue: an immunohistochemical study [J]. *Gut*, 1990, 31 (11): 1250 - 1255.

- [2] 李春启,刘为纹.分泌非中性黏液的胃粘膜上皮异型增生与胃癌组织学及 p21、p53 蛋白的免疫组化研究[J].中华消化内镜杂志,1995,12(02):69-71.
- [3] Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary [J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(11):1465-1479.
- [4] 刘彤华. 诊断病理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1994. 47-114.
- [5] 张荫昌. 胃及贲门癌[A], 见:刘复生,刘彤华. 肿瘤病理学[M]. 北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社, 1997. 705-793.
- [6] 王仰坤,马乃绪,李涌,等. 胃癌淋巴结增生与 p53, nm23 基因表达关系的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1999, 19(3):236-237.
- [7] Wang YK, Ji XL, Ma NX. nm23 expression in gastric carcinoma and its relationship with lymphoproliferation [J]. WJG, 1999, 5(1):87-89.
- [8] 沈铭昌. 胃[A]. 见:陈忠年,沈铭昌,郭慕依. 实用外科病理学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 1997. 320-346.
- [9] Kristensen GB, Holm R, Abeler VM. Evaluation of the prognostic significance of cathepsin D, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in early cervical squamous cell carcinoma [J]. Cancer, 1996, 78(3):433-440.
- [10] Kute TE, Jan GH, Shao SM, et al. Low cathepsin D and low plasminogen activator type 1 inhibitor in tumor cytosols defines a group of node negative breast cancer patients with low risk of recurrence [J]. Breast Cancer Res Treat, 1998, 47(1):9-16.

文章编号:1005-6947(2004)04-0289-01

· 病例报告 ·

结肠憩室炎误诊 2 例

李连生, 万厚民, 张刚

(山东省济南市第四人民医院 普外科, 山东 济南 250031)

关键词:憩室;结肠;误诊;病例报告

中图分类号:R656.9

文献标识码:D

1 病例报告

例1 女,31岁。因转移性右下腹痛4d入院。体查:体温38.7℃,右下腹肌紧张,压痛反跳痛阳性。白细胞 $12.3 \times 10^9/L$,中性0.77;腹部透视未见异常;腹部B超可见右侧附件有一5.0cm×4.0cm大小的包块。考虑为急性阑尾炎合并卵巢囊肿。予以手术治疗,入腹见腹腔内少许渗液。盲肠及部分升结肠充血水肿,沿结肠带找到阑尾,阑尾未见炎症表现,回肠末段未见异常。升结肠后外侧距回盲瓣水平约2.0cm处可见一耳状包块,约3.0cm×2.0cm大小,充血水肿,附有脓苔,周围肠壁因炎症变硬。右侧卵巢肿大,约5.0cm×4.0cm大小,表面有黄体1个,小的囊肿3个。家属不同意行妇科处

理,遂行回盲部切除,回肠与升结肠行端端吻合术。切下的标本打开见升结肠后外侧壁有一小孔,直径约0.6cm大小,小孔与耳状包块相通,证实为升结肠憩室。术后病理诊断为升结肠憩室炎并盲肠周围炎。

例2 男,56岁。因转移性右下腹痛12h入院。体查右下腹肌紧张,压痛反跳痛阳性。腰大肌试验及闭孔肌试验均阴性。白细胞 $11.4 \times 10^9/L$,中性0.71;腹部透视未见异常。考虑急性阑尾炎拟行阑尾切除术。术中见阑尾回肠后位,无明显炎症表现,探查回肠末段100cm未见异常。盲肠后外侧壁见一杵状突起,约2.0cm×1.2cm大小,充血,水肿,表面附有脓苔,附近肠壁局限性红肿。将其于根部钳夹、切断,全层缝合后浆肌层加固。此肿物为一腔状结构,内含稀粪便。病理检查为盲肠憩室炎。

为左侧型和右侧型,欧美以左侧型多见,而我国是以盲肠为中心的右侧型多见,成年人多发,男女之比为3:1,憩室单发者占总数的1/3~1/2。其成因一般认为是左侧型伴随肠运动异常而来的结肠肌功能失调;但对右侧型成因未定。食物进入后引流不畅可使憩室膨大甚至成球形,粪石形成内容物潴留可造成黏膜损伤是引起憩室炎穿孔的重要原因。结肠憩室多数人可终生无症状,多因合并炎症而就诊,此时多被误诊为阑尾炎。但如果术中发现阑尾无明显炎症,除了探查回肠末段之外,还应探查盲肠及升结肠甚至乙状结肠。有时乙状结肠憩室炎也会出现与阑尾炎相似的表现。笔者认为,单纯憩室切除适用于结肠炎症较轻的较小憩室或憩室颈部狭窄的大憩室;如果结肠炎症较重或憩室颈部较大,估计单纯憩室切除后肠痿的风险很大或怀疑肿瘤可能性时果断行节段性切除,然后行一期肠吻合术。

收稿日期:2003-11-17。

作者简介:李连生(1958-)男,山东济南人,山东省济南市第四人民医院副主任医师,主要从事胃肠外科临床工作。

2 讨论

结肠憩室炎临床少见。憩室病分