食管颗粒细胞瘤临床病理分析

付万垒,郭乔楠 (第三军医大学新桥医院病理科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 探讨食管颗粒细胞瘤的病理形态、诊断、鉴别诊断及预后。**方法** 回顾性分析我院 2008 年至 2014 年 7 例经病理诊断为食管颗粒细胞瘤患者的临床资料。采用常规 HE 染色及免疫组化法分析 7 例食管颗粒细胞瘤的病理特征及与临床资料间的关系。**结果** 7 例患者肿瘤均位于食管黏膜下层,呈灰白至灰黄色,结节状,无包膜;直径 0.4 ~ 1.0 cm。镜下:肿瘤细胞呈圆形、多边形或梭形,胞质丰富呈嗜酸性颗粒状,细胞核小,核仁不明显,大多位于中央,未见核分裂像。免疫组化:肿瘤细胞 S-100、CD68 和 NSE 阳性,SMA、desmin、CK、CD34、CD117、DOG 1、HMB45 阴性,Ki-67 低表达。组织化学:PAS 阳性。7 例全部为良性肿瘤,随访 8 个月至 6 年,无复发病例。**结论** 食管颗粒细胞瘤是比较少见的软组织肿瘤,多位于食管中下段,绝大多数为良性肿瘤,预后较好,确诊依赖于病理诊断。

[关键词] 食管颗粒细胞瘤;病理分析;诊断;鉴别诊断
[中图分类号] R730.21;R735.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0132-03

Clinic opathologic analysis of granular cell tumor of esophagus

FU Wan-lei, GUO Qiao-nan (Department of Pathology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the pathological feathers, diagnosis, differential diagnosis and prognosis of esophageal granular cell tumor. **Methods** The data of seven patients of esophageal granular cell tumor diagnosed from 2008 to 2014 in our hospital were analyzed. Seven cases of esophageal granular cell tumor were studied by hematoxylin-eosin and EliVision immunohistochemical staining, the clinical and pathological feathers were analyzed with review of the literatures. **Results** The pathological feathers of seven cases were very typical. The tumors located in the submucosa, and showed gray to grayish yellow, nodular, with no capsule. The size of these tumors ranged from 0.4 ~ 1.0 cm in diameter. Microscopically, the tumor cells were round, polygonal or spindle with small central nuclei and rich eosinophilic granules cytoplasm, the nucleolus could not be easily seen. Immunohistochemical stain showed that the tumor cells were positive for S-100, CD68 and NSE, but negative for SMA, Desmin, CK, CD34, CD117, DOG1, HMB45. The proportion of Ki-67 positive cells was very low. Histochemical stain showed that the tumor cells were positive for PAS. All 7 cases were benign, and the follow-up time was from 8 months to 6 years without recurrence in patients. **Conclusion** Granular cell tumor of esophagus is very rare in soft tissue tumors, most of which are benign and located in the middle and lower segment of esophagus. The tumor has a better prognosis. The definite diagnosis should depend on the pathological diagnosis.

Keywords: granular cell tumor of esophagus; pathological analysis; diagnosis; differential diagnosis

颗粒细胞瘤是一种非常少见的软组织肿瘤,可在人体的任何部位发生,舌部最为好发,其次是皮肤和皮下组织,发生于消化道者仅占 8%,其中发生于食管的颗粒细胞瘤占 2%,多位于食管中下段[1-3]。我们收集了 7 例食管颗粒细胞瘤的病理资料,结合文献复习探讨该瘤的临床病理学特征,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008 年至 2014 年在我院病理科诊断为食管颗粒细胞瘤病例有 7 例,其中男 3 例,女 4 例,平均年龄 46.9 岁,主要临床表现为反复上腹部胀痛不适,伴反酸、嗳气。电子胃镜检查示食管中下段黏膜下局限性隆起性肿块,边界比较清楚,均行电子内窥镜下肿瘤切除。

1.2 方法

切除的肿瘤标本经 4% 中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,3 μm 连续切片。行 HE 染色,光镜下观察;另行免疫组化 EliVision 两步法染色。所用抗体 S-100、PAS、NSE、CD68,SMA、desmin、DOG 1、CD117、CD34、HMB45,Ki-67 均购自福州迈新生物技术开发有限公司,均为即用型抗体。组织化学 PAS 染色操作过程按糖原试剂盒说明书进行。抗原修复除 CK 为胃酶修复,SMA 未修复外,其余指标均采用高温高压抗原修复;DAB 显色;用 PBS 液代替一抗做阴性对照,已知阳性片做阳性对照,操作过程均按说明书进行。

2 结果

患者随访时间为 8 个月至 6 年,无复发病例。

2.1 巨检

本组 7 例肿瘤组织均位于食管鳞状上皮黏膜下,呈圆形、卵圆形,表面灰白至灰黄色、光滑,但无包膜;直径 0.4 ~

doi:10.11659/jjssx.12E014045
[通讯作者] 郭乔楠,E-mail:qiaonan85@263.net
[收稿日期] 2014-12-21 [修回日期] 2014-12-30

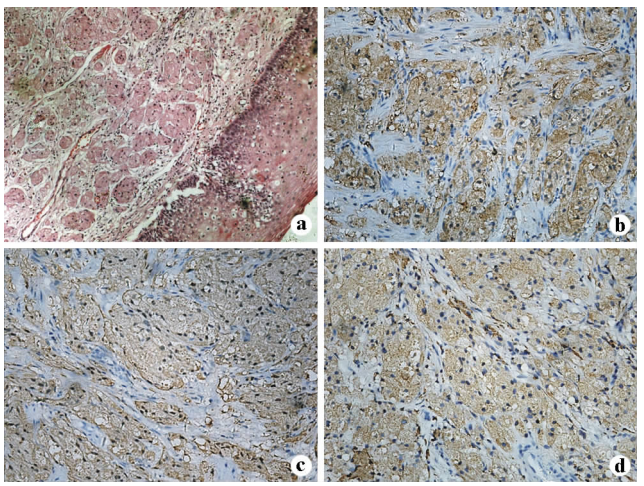
1.0 cm。切面呈灰白灰黄色,实性,质地中等,呈均质状。

2.2 镜检

肿瘤细胞排列紧密,呈巢状,片状或条索状,细胞间界限不清,间质较少;瘤细胞体积较大呈多边形、圆形或梭形,胞质丰富呈嗜酸性颗粒状,细胞核小,大多位于中央,核仁不明显,未见核分裂像(图 1a)。

2.3 免疫组化染色及组织化学染色

本组 7 例肿瘤细胞 S-100(图 1b)、NSE(图 1c)、CD68(图 1d)均弥漫强(+),肿瘤细胞间质 CD34(+);SMA、desmin、CK、CD117、DOG 1、HMB45(-),有 6 例 Ki-67 指数小于 1%,1 例 Ki-67 指数约 2%。本组 7 例中 5 例行特殊染色 PAS,均可见胞质内颗粒状红染(+)。



a:肿瘤位于黏膜下层(HE ×10);b:肿瘤细胞弥漫 S-100(+),(EliVision 法 ×20);c:肿瘤细胞弥漫 NSE(+),(EliVision 法 ×20);d:肿瘤细胞弥漫 CD68(+),(EliVision 法 ×20)

图 1 食管颗粒细胞瘤

3 讨论

食管颗粒细胞瘤是非常少见的一种软组织肿瘤,以中下段食管好发。本组 7 例中 6 例位于食管中下段,仅 1 例位于上段,与文献报道相符。食管颗粒细胞瘤的临床表现缺乏特异性,与食管发生的平滑肌瘤、间质瘤或其他良性占位性病变引起的消化道的症状相似,常表现为上腹部胀痛不适,反酸,嗳气。本文 7 例均有消化道症状,以间断性上腹部胀痛不适为主,偶有反酸、嗳气;其中 1 例有吞咽不畅。食管颗粒细胞瘤生长缓慢,内镜下表现为结节状或无蒂的息肉状,与食管常发的黏膜下平滑肌瘤和间质瘤无法鉴别,临床常统称为食管隆起性病变。本组 7 例中有 6 例临床诊断为食管隆起性病变,1 例为平滑肌瘤。

食管颗粒细胞瘤体瘤直径多小于 2 cm,呈灰白色至灰黄色实性结节,常位于黏膜下,边界不清,可浸润邻近黏膜层和肌层。镜下表现为巢状、条索状或成片排列,肿瘤细胞呈多边形、圆形或梭形,有的呈合体状,细胞间界限不清;瘤细胞一般体积较大,大小有差异,细胞质丰富,其内含有嗜酸性颗粒;瘤细胞核小、深染,多位于细胞中央;无明显核分裂像,少数核增大,显异型,但是这并不是恶性指证。在病理组织学上良性颗粒细胞瘤和恶性颗粒细胞瘤(malignant granular cell tumor,MGCT)存在一定重叠,到目前为止尚无明确诊断良、恶性颗粒细胞瘤的组织学标准。Gamboa[4] 曾将 MGCT 分为 2 组,一组临床上呈恶性,但组织学上却呈现"良性"形态(Gamboa I 型);另一组是临床上为恶性,组织学上也是恶性形态(Gamboa II 型)。但是 2 组的预后未见明显差异。多数学者认为以下几个指标对鉴别颗粒细胞的良恶性有重要价值:肿瘤性的坏死、细胞形态呈梭形、空泡状核、核仁明显、核分裂像较多(5 个/50HPF 或 2 个/10HPF)、高核质比和细胞的多形性。如果上述条件满足 3 个或以上者,则可诊断为恶性颗粒细胞瘤;若仅符合 1 或 2 个者,则应诊断为非典型性颗粒细胞瘤;上述特征均无者应诊断为良性[5-8]。Gamboa II 型诊断比较容易,但 Gamboa I 型的诊断却非常困难,长期以来一直未见明确的诊断标准。如果肿瘤生长较快、核分裂像大于 2 个/10HPF、直径大于 5 cm、又有肿瘤组织坏死,特别是肿瘤出现转移时,则提示为恶性颗粒细胞瘤[9]。有文献报道[10]:发生于食管的颗粒细胞瘤几乎都是良性。本组 7 例均无上述恶性指标,7 病例均 S-100 蛋白弥漫胞质强阳性,NSE、CD68 和 PAS 阳性,而 SMA、desmin、CK、CD34、CD117、DOG 1、HMB45 均为阴性,有 6 例 Ki-67 指数小于 1%,1 例 Ki-67 指数约 2%,诊断为良性颗粒细胞瘤有明确指标。

发生于食管的颗粒细胞瘤的诊断需与以下肿瘤进行鉴别。①平滑肌瘤。平滑肌瘤虽然在临床症状、胃镜检查及大体形态不能与食管颗粒细胞瘤鉴别,但病理上一般不难鉴别。如果平滑肌瘤的瘤细胞发生上皮样改变时,胞质丰富且呈嗜酸性,需要和颗粒细胞瘤鉴别。一般上皮样平滑肌瘤的瘤细胞胞质内嗜酸性颗粒不如颗粒细胞瘤明显,且常可见到具有杆状核的较典型的平滑肌细胞区域。免疫标记平滑肌瘤 desmin 和 SMA 阳性,而 S-100 阴性,与颗粒细胞瘤相反。②黄色瘤。黄色瘤与颗粒细胞瘤均为细胞质丰富的具有上皮样细胞形态的肿瘤,胞质内富含嗜酸性颗粒,有时易混淆;但是黄色瘤的瘤细胞胞质内颗粒一般比较小,嗜酸性不强,且时常可见到较大的空泡,且脂肪染色阳性,免疫组化 S-100 阴性,而颗粒细胞瘤 S-100 阳性,脂肪染色阴性。③横纹肌瘤。该肿瘤与颗粒细胞瘤的胞质内均有较明显的嗜酸性颗粒,形态学比较相似,但是横

纹肌瘤胞质内富含糖原,经淀粉酶消化的 PAS 染色(PAS-D)为阴性,而且光镜下常见横纹,而颗粒细胞瘤 PAS-D 为阳性,而且无横纹。2 种肿瘤来源不同免疫组化有助于鉴别,颗粒细胞瘤神经源性标记 S-100 阳性,肌源性标记 desmin 和 MyoD1 阴性,而横纹肌瘤免疫组化标记则相反。④上皮样间质瘤。上皮样间质瘤与颗粒细胞瘤一样均可出现多角形的上皮样区域和梭形细胞区,但是前者的瘤细胞境界一般比较清楚,胞质嗜酸性染色比后者淡。虽然部分颗粒细胞瘤可以出现 CD117 弱阳性,而且伴有神经分化的间质瘤也可以局部表达 S-100 蛋白,但是组合性免疫组化标记(如 DOG 1、CD34、CD117、NSE、CD68、S-100、Nestin 等),及组织化学 PAS-D 的染色可以将二者区分开来。⑤神经鞘瘤。该肿瘤主要由梭形细胞构成,有时瘤细胞也可呈上皮样,胞质内富含嗜酸性颗粒状改变,而且 S-100蛋白为阳性,与颗粒细胞瘤需要鉴别。但是良性神经鞘瘤上皮样改变一般比较局限,仍可见到典型神经鞘瘤的 Antoni A 区和 B 区结构;神经鞘瘤表面有完整包膜,消化道的神经鞘瘤虽无包膜,但多数病例于肿瘤的周围常可见到淋巴组织组成的淋巴细胞套,时常见生发中心形成,PAS-D 为阴性,可以鉴别。⑥恶性黑色素瘤。恶性黑色素瘤与颗粒细胞瘤一样 S-100 均为阳性,但是前者镜下肿瘤细胞异型性较大,黑色素比较常见,而后者镜下形态一般较温和,核分裂像非常少见或无。恶性黑色素瘤除了 S-100 阳性外,CD117、melanA 和 HMB45 也阳性,而颗粒细胞瘤阴性。

食管颗粒细胞瘤具有良好的生物学行为。对于直径小于 2 cm 的肿瘤,且未侵及肌层者,Yasuda 等[11]认为均可以采用内镜黏膜切除术(endoscopic mucosoal resection,EMR)进行治疗。对于直径大于 2 cm 的肿瘤,Hülagü 等[12]认为内窥镜黏膜下剥除术(endoscopic submusosal dissection,ESD)能够达到更精确安全的肿瘤切除。本组 7 例,直径均小于 1.0 cm,形态学均未达到恶性指标,且都采用 EMR 术进行治疗,术后随访 8 个月至 6 年无复发,效果比较理想。

恶性颗粒细胞瘤是一种高度恶性的肿瘤,可能是最少见的软组织恶性肿瘤,约占所有颗粒细胞瘤的 1% ~2%,虽然恶性颗粒细胞瘤极为罕见,但是食管发生的恶性颗粒细胞瘤仍有报道[13-14]。有文献[8,15]显示:已诊断的附有随访记录的 90 例恶性颗粒细胞瘤中,31(34%)例局部复发,56(62%)例转移,可以远处转移,34 例(38%)死于肿瘤,其平均生存期为 2.5 年。有文献报道[16-18],放疗和化疗并不能显著改善恶性颗粒细胞瘤的临床病程。目前,局部广泛切除,必要时行区域淋巴结清扫仍然为最主要的治疗手段。

综上所述,虽然良性颗粒细胞瘤生物学行为良好,治愈率高,预后好;但是由于存在 Gamboa I 型恶性颗粒细胞瘤,形态学与良性颗粒细胞无法鉴别,因此对所有颗粒细胞瘤都应随访。

[参考文献]

[1] Hammas N, EI Fatemi H, Jayi S, et al. Granular cell tumor of the breast: a case report[J]. J Med Case Rep, 2014, 8(1): 465 - 472.

[2] 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.

[3] 姚光怀,丁岩冰,支杰华,等. 内镜治疗上消化道颗粒细胞瘤 5 例临床分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(5): 427 - 429.

[4] Gamboa LG. Malignant granular cell tumor of myoblastoma[J]. AMA Arch Pathol, 1955, 60(6): 663 - 668.

[5] Komori K, Akahoshi K, Tanaka Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for esophageal granular cell tumor using the clutch cutter[J]. World J Gastrointest Endosc, 2012, 4(1): 17 - 21.

[6] Kumarapeli AR, Kozielski R. Vulvar atypical granular cell tumor in a preadolescent patient[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2013, 26(3): e85 - 87

[7] 傅育卡. 食管颗粒细胞瘤 1 例[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(12): 1317 - 1318.

[8] 王 坚,朱雄增,张仁元. 恶性颗粒细胞癌 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.

[9] 江 晨,杨彦华,于建宪. 胃颗粒细胞瘤合并食管鳞状细胞癌和神经鞘瘤 1 例报道[J]. 诊断病理学杂志, 2013, 20(6): 366 - 367.

[10] 吴 凌,程 明,李海霞,等. 食管黏膜下颗粒细胞 1 例报道[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(8): 793 - 796.

[11] Yasuda I, Tomita E, Nagura K, et al. Endoscopic removal of granular cell tumors[J]. Gastrointest Endosc, 1995, 41(2): 163 - 167.

[12] Hülagü S, Sentük O, Aygün C, et al. Granular cell tumor of esophagus removed with endoscopic submucosal dissection[J]. Turk J Gastroenrol, 2007, 18(3): 188 - 191.

[13] Kusano J, Iquchi F, Takahashi Y, et al. Neck and superior mediastinal granular cell tumor excised via a combined approach[J]. Auris Nasus Larynx, 2015, 42(1): 72 - 76.

[14] 章宜芬. 恶性颗粒细胞瘤的临床病理特征[J]. 诊断病理学杂志, 2009, 16(5): 385 - 388.

[15] Tan TJ, Alassiri AH, Ng TL, et al. Malignant granular cell tumor of the foot-multimodality imaging findings and literature review[J]. Clin Imaging, 2014, 899 - 7071(14): 277 - 280.

[16] Nasser H, Ahmed Y, Szpunar SM, et al. Malignant granular cell tumor: a look into the diagnostic criteria[J]. Pathol Res Pract, 2011, 207(3): 164 - 168.

[17] 袁晓红,王风光,汪育苗,等. 口腔颗粒细胞瘤 13 例临床病理观察[J]. 北京口腔医学, 2013, 21(6): 341 - 344.

[18] Di Tommaso L, Magrini E, Consales A, et al. Malignant granular cell tumor of the late-ral femoral cut aneous nerve: report of a case with cytogenetic analysis[J]. Hum Pathol, 2002, 33(12): 1237 - 1240.

(编辑:左艳芳)