维普资讯 http://www.cqvip.com

第22卷 第1期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.1
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

多潜能分化癌的超微结构研究

重庆市第四人民医院病理科 杨 志* 马 琛 黄晓琼

提 要 为探讨多潜能分化癌(MPDC)的超微病理学特征及其组织发生，运用透射电镜对人体组织发生的12例MPDC进行了超微结构研究。结果显示MPDC具有向腺、鳞或/及神经内分泌多向组织分化的超微结构特征。提示MPDC很可能起源于原始多能干细胞，具有双向或三向分化的异质性。电镜观察优于光镜，对MPDC具有诊断意义。

关键词 多潜能分化癌; 超微结构诊断; 组织发生
中图分类号 R730.21

多潜能分化癌(MPDC)是指在同一种上皮源性恶性肿瘤组织内甚至同一个细胞内显示两种或两种以上组织分化的特点[1]。它们包括了一大组癌。最常见的有腺癌(腺上皮分化)伴鳞癌(表皮样分化);鳞癌/腺癌同时伴有神经内分泌分化;神经内分泌分化伴有腺或/和鳞癌分化。其组织学变化多端，分化较低时凭光镜难以确诊。由于具有多潜能分化，肿瘤的生物学行为往往较单一分化肿瘤具有更早期浸润与转移的特点，临床上需采取联合治疗方案。因此准确诊断至关重要。本文用透射电镜与光镜、免疫组化比较观察，对12例MPDC进行研究，以探讨其超微结构特征及其组织发生，提高病理诊断水平，指导临床诊治。

1 材料与方法

选择本院病理科1989～1996年间光镜难以确诊的12例癌(肺5例、卵巢3例、胰腺2例、胆囊及肩背部皮下各1例)进行电镜研究。光镜初步诊断为:神经内分泌癌、大细胞间变性低分化癌及来源不明的腺癌。12例全部进行透射电镜研究。常规方法制备电镜样本。每例连续观察3～5个样本。为印证电镜观察结果，探讨电镜与免疫组织(细胞)化学及光镜之间的关系，12例均进行了15种抗体的免疫组化(IHC)染色。CK_{17}、CK_{18}、K、EMA、CEA、S－100、NSE、CD_{56}、LCA、NF、PCNA、CHg－A、c－erbB－2、Vimentin、Desmin等抗体分别购自丹麦Dako公司、美国Maxim公司及Zymed公司。采用ABC或SP方法染色，DAB或AEC酶底物显色。均设了阳性及阴性对照。

2 结果

2.1 临床病理资料及光镜观察

患者男女各6例，年龄20～66岁，中位年龄43岁。12例中肺肿瘤5例，卵巢3例(1例系双侧)、胰腺2例，胆囊及肩背部皮下各1例。11例为手术切除或活检标本，1例系尸检材料。光镜形态可分为:①中等大小细胞类(6例):瘤细胞呈类圆形、大小形态较一致、无明显异型性。核分裂像罕见。部分见血窦及器官样结构，亦可见巢状、梁索状、岛状分布。瘤细胞有明、暗细胞两种，或均量混合，或以明细胞(透明细胞)占绝对优势。未见瘤组织坏死。②中～小细胞类(5例):瘤细胞体积较小，核大深染，胞浆少。见短梭形瘤细胞、淋巴细胞样细胞及雀麦细胞。部分瘤细胞类圆形，胞浆稍宽，弥漫排列，部分见菊形团样结构;或呈实性片状，绕血管分布;有的瘤细胞间有腔隙，有的则呈现腺腔结构。③大细胞间变性癌(1例):瘤细胞体积较大，形态多样，异型性明显，可见瘤巨细胞。无角化珠，无细胞间桥或腺腔，核分裂像易见。可见坏死。上述肿瘤光镜下多缺乏特征性分化或难以明确肿瘤原发部位。

2.2 免疫组织化学染色

免疫组化染色结果见表1

2.3 超微结构观察

2.3.1 大细胞间变性癌的超微结构特征 本组例11胆囊低分化腺鳞癌。瘤细胞体积较大，呈圆形、

* 77级校友

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 MPDC的临床病理与光镜、免疫组化染色结果

病例	性别	年龄	肿瘤部位	光镜类型	免疫组织化学染色														
					CK_H	CK_M	K	CEA	EMA	NSE	NF	S100	PCNA	CHgA	cerbB2	Vim	Des	LCA	CD_M
1	女	50	卵巢	MCC	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−
2	男	66	肩背	SCC	+	−	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−	−	−	−
3	男	60	肺	SMCC	+	−	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−	−	−	−
4	男	49	肺	SMCC	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
5	女	30	卵巢	MCC	−	−	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−	−	−	−
6	男	20	肺	MCC	−	−	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−	−	−	−
7	男	61	肺	MCC	−	−	+	+	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−
8	女	63	胆囊	LCC	+	+	−	+	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−
9	女	40	卵巢	MCC	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	+	−	−	−	−
10	男	61	肺	SCC	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
11	女	38	胰腺	SCC	−	−	−	+	+	+	−	+	+	+	+	−	−	−	−
12	女	31	胰腺	MCC	−	−	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−	−	−	−
					4	3	9	11	11	10	2	8	12	10	12	0	0	0	0

注:MCC:中等大小细胞癌;SCC:小细胞癌;LCC:大细胞癌;SMCL:小～中等大小细胞癌

多角形、不规则形不等，可见瘤巨细胞。胞质丰富，线粒体、内质网及高尔基氏体均较发达。核仁突出，染色质丰富。胞质内可见张力微丝及多量桥粒；同时可见微小腺腔及微绒毛(图1)，具有腺、鳞(表皮样)上皮双向分化特征。

2.3.2 小细胞神经内分泌癌的电镜特点：瘤细胞呈类圆形、雀麦形或短梭形，体积小，胞浆少。细胞器亦较少。胞浆内见有致密核蕊及界膜与亮晕的神经分泌颗粒(NSG)，大小不等，以小者居多，NSG数量稀少，呈单个或小簇状分布。并可见到稀少的张力微丝，偶见桥粒。还可见到无任何分化特征的原始干细胞(图2)。可见微腺腔、微囊、腺分泌颗粒及微绒毛。表明肿瘤有腺、鳞及神经内分泌(NE)三向分化。

2.3.3 典型类癌的超微病理改变 例6、例9、例12瘤细胞呈圆形、卵圆形。中等大小。无明显异型性。例6、例12胞浆明暗不一，以暗细胞为主。胞质内见多量NSG，形态较规则呈类圆形。数量较多。同时还可见腺分泌颗粒及微绒毛。例9为透明细胞肿瘤，NSG形态大小各异，呈逗点状、杆状、肾形及哑

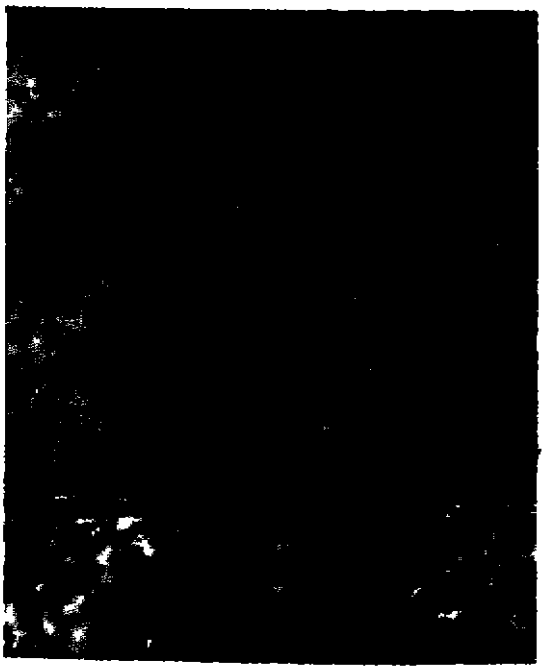


图1 胆囊腺鳞癌示微腺腔、微绒毛及张力微丝(腺及表皮样分化) TEM×12,000

维普资讯 http://www.cqvip.com



图2 肺小细胞神经内分泌癌 示原始干细胞 TEM×4,000



图3 卵巢类癌 示圆形，逗点形，哑铃形及臂形的神经分泌颗粒(NSG) TEM×30,000

铃形(图3)。可见桥粒及基板。提示肿瘤有腺分化及NE分化。

2.3.4 不典型类癌 例7见瘤细胞呈圆形或短梭形。NSG形态不规则。可见细胞内微囊及腺分泌颗粒、张力微丝及微绒毛(图4)，亦能见到原始干细胞，表明具有腺鳞及神经内分泌三向分化。

2.3.5 不能分类的神经内分泌癌 电镜下瘤细胞形态变化多端。除见NSG及腺分泌颗粒、不规则腺腔、微绒毛外，还可见桥粒及张力微丝。光镜及电镜改变均不能归类于任何一种类型的神经内分泌癌。本组例3、例4诊断为此种癌。

2.3.6 低分化宫内膜样癌 例1瘤细胞胞浆内见丰富的核周微丝，并可见NSG(图5)，局灶可见张力微丝。无基底区上溶酶体，无粘液分泌颗粒。胞浆内富含糖元及扩张的内质网。提示宫内膜样癌伴有NE分化及表皮样分化。

2.3.7 肠源性腺癌的超微结构特征 例5电镜下见腺腔，瘤细胞呈柱状，核大核仁明显；胞质内粗面内质网及线粒体较丰富。见连接复合体及肠型微绒毛(图6)。并可见杯状细胞及呈簇状分布的圆形均匀一致的NSG。另可见连续于细胞外周的基板形成。表明肠源性腺癌伴NE分化。电镜观察结果详见表2。

3 讨论

3.1 电镜在多潜能分化癌的诊断价值

大细胞间变性腺鳞癌因缺乏其相应的分化特征如腺腔、细胞间桥和角化珠等，而致使分辨率低的光镜难以确诊。电镜观察可见张力微丝、桥粒以及微腺腔、微绒毛、腺分泌颗粒等。即能确定腺鳞癌之诊断。

高分化具有神经内分泌分化特征的典型类癌光镜诊断并不困难。但分化较低的如不典型类癌、不能分类的神经内分泌癌及小细胞神经内分泌癌光镜诊断则有困难。尤其是伴有多向分化者。此时必须借助电镜观察。本组9例神经内分泌癌(NEC)电镜下的共同特征是可见NSG，只是数量、大小、形态及其分布有所差异。小细胞神经内分泌癌的

维普资讯 http://www.cqvip.com

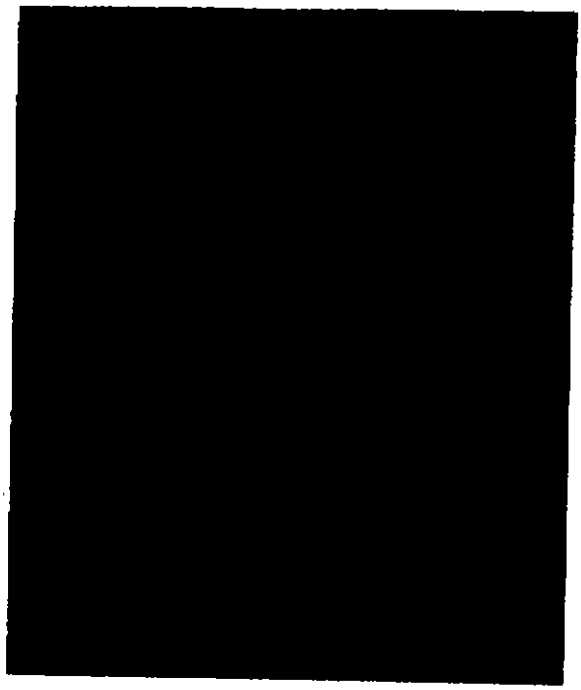


图4 肺不典型类癌 示NSG、微囊、微绒毛及张力微丝(神经内分泌、腺及表皮样分化)TEM×30,000

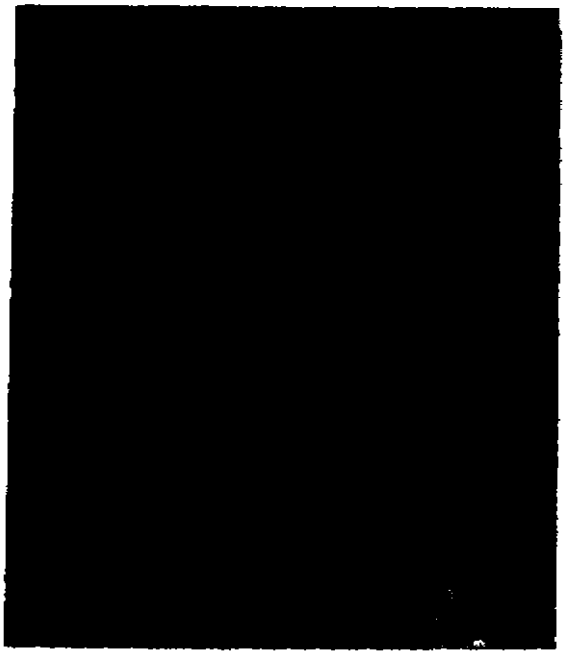


图5 卵巢宫内膜样癌 示核周微丝及NSG TEM×6,000

细胞器较少，NSG稀少且小，但大小较一致。不典型类癌的SNG数量较典型类癌少、多呈簇分布，颗粒稍大，大小不等。典型类癌的细胞器较丰富，NSG弥漫分布，颗粒较大。大小可有差别。类癌

表2 MPDC的超微病理特征

病例	性别	年龄	肿瘤部位	光镜类型	超微结构特征													病理诊断
					腺分泌颗粒	核周微丝	微绒毛	微囊	微腺腔	腺腔	杯状细胞	连接复合体	基板	桥粒	张力微丝	神经分泌颗粒	原始干细胞	
1	女	50	卵巢	MCC	+	+	+	−	−	+	−	−	−	+	+	+	−	EC&NED
2	男	66	肩背	SCC	—	−	−	−	−	−	−	−	−	+-	+	+	−	SCNC&SD
3	男	60	肺	SMCC	+	−	+	−	−	+	−	−	−	+	+	+	+	UNEC&GSD
4	男	49	肺	SMCC	+	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	+	+	UNEC&GSD
5	女	30	卵巢	MCC	+	−	+	−	+	+	+	+	+	+	−	+	−	GC&NED
6	男	20	肺	MCC	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	TC&GD
7	男	61	肺	MCC	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	+	+	AC&GD
8	女	63	胆囊	LCC	+	−	+	+	+	+	−	−	−	+	+	−	−	GSC
9	女	40	卵巢	MCC	+	−	+	−	−	−	−	−	−	+	−	+	−	TC&GD
10	男	60	肺	SCC	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	+	−	SCNC&SD
11	女	38	唇腺	SCC	+	−	+	−	−	−	−	−	−	+	+	+	−	SCNC&GSD
12	女	31	唇腺	MCC	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	TC&GD
					10	1	9	2	2	4	1	1	1	9	7	11	3	

备注:EC:宫内膜样癌;SCNC:小细胞神经内分泌癌;UNEC:不能分类的神经内分泌癌;TC:典型类癌;AC:不典型类癌;GSC:腺鳞癌;GD:腺分化;SD:鳞分化;NED:神经内分泌分化

维普资讯 http://www.cqvip.com

与不典型类癌的NSG形态变化多端。肺、食管等部位的NEC文献报告屡见不鲜[3,8]，而卵巢原发伴类癌的报道较少。常为卵巢畸胎瘤的一种成分，但亦可为原发性，组织形态学上包括岛状、小梁状和甲状腺肿伴类癌[4]。本组例9系双侧卵巢肿瘤，其它部位未查见原发灶。组织学上呈现以透明细胞为主的类癌，呈小岛状或镶嵌状排列，未见血窦及器官样结构。电镜下见逗点状，杆状、肾形及哑铃形NSG。临床上不伴类癌综合征，不合并畸胎瘤。为较少见的双侧卵巢类癌。需与颗粒细胞瘤，支持细胞—间质细胞瘤及转移性类癌鉴别。值得重视的是，本组例3、例4肺肿瘤组织形态各不相同，有的似低分化鳞癌，细胞间有腔隙;有的瘤细胞中等大小呈实性片状，常围绕血管分布。电镜下除见NSG外，还见瘤细胞表面有较丰富的微绒毛突向微腺腔;另可见张力微丝及桥粒。无论从光镜形态或超微结构特征上均具有某些与Hammar[6]等报道的罕见的不能分类的神经内分泌癌相类似。例3、例4、例7还见到原始干细胞。9例NEC均见到双向或三向分化。提示作为NEC的MPDC很可能起源于原始多能干细胞而并非起源于神经嵴。



图6 肠源性腺癌 示肠型微绒毛及神经分泌颗粒 TEM×35000

伴有神经内分泌分化及表皮样分化的低分化宫内膜样癌，因缺乏其典型的腺样结构，细胞间桥、角化珠以及典型神经内分泌分化特点，光镜下无法确诊。例1电镜下见到丰富的核周微丝、无基底区上溶酶体，亦无粘液颗粒，且缺乏线粒体与粗面内质网紧靠或被后者包绕的特点，可以与粘液或浆液性囊腺癌鉴别。少数瘤细胞有NSG，并见张力微丝。故宫内膜样癌伴NE分化及表皮样分化的诊断成立。

电镜在判断肿瘤的原发部位时有一定鉴别意义。主要根据其超微结构改变与原发肿瘤组织起源基本超微结构特征进行分析判断。例5卵巢肿块与结肠广泛融合，光镜下为分化较好的粘液性及低分化腺癌，临床与病理学上很难确定肿瘤的原发部位。电镜下除具备腺上皮分化的一般特点外，瘤细胞表面有发育很好的肠型微绒毛及充满粘液分泌颗粒的杯状细胞。胞质内见簇状分布的NSG。且呈圆形，均匀一致，体积较小，符合后肠细胞(即左半结肠、直肠)的NSG超微结构特征。诊断为伴有神经内分泌分化的原发性肠腺癌浸润卵巢。

3.2 电镜、免疫组化及光镜观察结果之间的关系

光镜、电镜与免疫组化一致，互相印证在病理诊断中具有重要意义。对MPDC的诊断亦不例外。我们的资料显示:12例肿瘤中11例NE染色呈阳性免疫表达，且11/12CEA、EMA阳性;4/12例CK_{17}及3/12例CK_{18}阳性，9/12例K阳性，与NE有交叉阳性表达。免疫组化结果与电镜下见腺、鳞分化及神经内分泌分化有不同程度的吻合。仅1/12例NE染色阴性，而电镜下见到NSG。结果表明:单凭某几项免疫组化阴性结果不能排除或肯定诊断，因为免疫组化结果受各种因素的影响。应综合分析各项结果，作出病理诊断。

3.3 超微结构观察在MPDC诊断中的局限性及其对策

虽然电镜具有高分辨率和高放大倍数等优越性，能够从细胞超微结构水平揭示肿瘤的本质及组织发生，但仍有其局限性。如取材不充分或误

维普资讯 http://www.cqvip.com

取;半薄切片细胞(组织)定位不准确等,很容易造成漏误诊甚至难以作出诊断。应严格遵守电镜样本的制备常规[6,7],尽量取新鲜组织,样本应取够,电镜观察应深入细仔,将观察结果与光镜,免疫组化及临床病史密切结合,进行逻辑思维。遵循科学、严谨、全面、系统的多相思维原则,才能充分发挥电镜的研究价值。

参 考 文 献

1. 杭振镛,主编.电子显微镜技术在临床医学的应用 重庆出版社 1988;166
2. 李维华,等.中华病理学杂志 1993;22(4):197
3. 杨志,等.重庆医学杂志 1994;23(1):6
4. Stephen S. S. Diagnostic surgical pathology Raven Press, New York 1989;440
5. Hammar S, et al. Ultrastruct Pathol. 1989;13(5-6) 515
6. 戴大临.生物医学电镜样品制备方法 天津大学出版社 1993;220
7. Wischnitzer, S. Introduction to Electron Microscopy, Third Edition Pergamon Press, New York 1981;115

(收稿日期 1996-08-28)

A ultrastructural study on multipotential differentiation carcinoma

Yang Zhi, et al
Department of Pathology, The 4th People's Hospital of Chongqing

In order to detect the significance of ultrastructural pathological diagnosis and its histogensis in multipotential differentiation carcinom (MPDC), 12 cases of human MPDC tissue were studied by electron microscopy. The results showed that the MPDC was differentiating into gland, squamous epithelium or/and neuroendocrine types. The results suggest that the MPDC are the tumors with hetogentity, most probably arising form primitive germinal cells which have the potential for dual or triparitite differentiation. The primary results indicated the significance of electron microscopic study in diagnosis of MPDC.

KEY WORDS Multipotential differentiation carcinoma; Ultrastructural diagnosis; Histogensis