

• 临床诊断 •

食管基底细胞样鳞状细胞癌 — 光镜、电镜和免疫组化研究

李文雁¹, 牛凤霞², 李其云²**Basaloid Squamous Carcinoma of the Esophagus- Immunohistochemical, Light and Electron Microscopic**LI Wen-yan¹, NIU Feng-xia², LI Qi-yun²

1. Department of Radiation Oncology, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 2. Department of Pathology, The People's Hospital of Hebei Province

Abstract :Objective To observe the histological features of basaloid-squamous carcinoma and further explore its diagnosis and differentiated diagnosis. **Methods** Immunohistochemical, light and electron microscopic methods were used to study 15 cases of BSC. **Results** BSC had many similar histological features to adenoid cystic carcinoma. But cancer cells of BSC have lesser degree of differentiation and higher pleomorphism. The cells at the edge of the basaloid islands tended to show palisading arrangement. Squamous epithelium on the surface of tumor often accompanied with carcinoma in situ or superficial invasive squamous cell carcinoma. Occasionally cancer nests were connected with basement layer of squamous epithelium laying in the surface, and rare squamous cells or gland-like struc-

收稿日期:2005-07-14;修回日期:2005-11-15

作者单位:1. 050051 石家庄,河北医科大学第三医院放疗科;2. 河北省人民医院病理科

作者简介:李文雁(1970-),女,博士,副主任医师,主要从事恶性肿瘤的诊断和治疗

ture

达到抗肿瘤作用。Lin 等^[2]利用 RNAi 技术使 bcl-2 基因静寂,从而抑制了前列腺癌 LNCaP 细胞的生长,并可见到染色体浓缩、基因组 DNA 断裂等细胞凋亡的特征性变化;Elbashir 等^[3]将体外合成的特异性 siRNA 转染入人宫颈癌 HeLa 细胞,结果发现其靶向 mRNA 所表达的蛋白质的量比转染前降低了 90%。

survivin 是迄今发现最强的凋亡抑制因子,属于凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAP)家族的新成员。survivin 表达于胚胎和发育的胎儿组织,在终末分化的成人组织中不表达(胸腺除外),但在人类大多数的恶性肿瘤组织中高表达且与肿瘤的恶性程度及预后密切相关^[4,5]。其通过抑制凋亡通路末端的效应子 caspase-3 和 caspase-7 而阻断各种刺激(如 Fas、caspase、bax、化疗药物)诱导的肿瘤细胞凋亡过程^[6]。采用反义技术阻断肿瘤细胞 survivin 基因的表达可抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、增强化疗或放疗的敏感性,故此 survivin 基因已成为当前肿瘤基因治疗研究的热点。

本研究设计并构建了针对 survivin 的 shRNA 表达载体 pSilence2.1-neo-survivin,并证实该载体转染可以显著抑制 MG-63 细胞中 survivin mRNA

及蛋白的表达并显著抑制 MG-63 细胞的增殖活性,为靶向 survivin 基因进行骨肉瘤基因治疗的进一步研究提供了实验基础。

(本文图 2、3 见封 3)

参考文献:

- [1] Harborth J, Elbashir SM, Bechert K, et al. Identification of essential genes in cultured mammalian cells using small interfering RNAs[J]. J Cell Sci, 2001, 114(Pt 24): 4557-4565.
- [2] Lin SL, Chuong CM, Ying SY. A novel mRNA - cDNA interference phenomenon for silencing bcl-2 expression in human LNCaP cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 281(3): 639-644.
- [3] Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells[J]. Nature, 2001, 411(6836): 494-498.
- [4] Altieri DC. The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy[J]. Trends Mol Med, 2001, 7(12): 542-547.
- [5] Trieb K, Lehner R, Stulnig T, et al. survivin expression in human osteosarcoma is a marker for survival[J]. Eur J Surg Oncol, 2003, 29(4): 379-382.
- [6] Shin S, Sung BJ, Cho Y, et al. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7[J]. Biochemistry, 2001, 40(4): 1117-1123.

[编辑:刘红武]

tures were seen in the cancer nests. These were different to ACC. The ultra structure for cancer cells of BCC had lower differentiation and tonofibril was seen in the cytoplasm. A panel of immunostains were used and the results: for basaloid component positive: CK(pan) 15/15、EMA 15/15、CEA 6/15、S-100 6/15、SMA 7/15, showed there were epithelial and myoepithelial cells in the tumor. **Conclusion** BSC is a kind of low differentiation and high invasive malignancy tumor which has unique clinicopathological features. It has tendency to differentiate to adenoid, squamous and myoepithelial cells. The histological features can serve as criterion of pathological diagnose. And the ultra structure and immunohistochemical features are helpful to differentiated diagnoses.

Key words: Esophageal Neoplasm; Carcinoma Basosquamous; Immunohistochemistry

摘 要:目的 观察食管基底细胞样鳞状细胞癌(basaloid-squamous carcinoma, BSC)的组织学形态特征,探讨其诊断及鉴别诊断。方法 对 15 例 BSC 标本进行光镜、电镜及免疫组织化学研究。结果 BSC 组织学有许多与涎腺腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)相似的特征。但 BSC 癌细胞分化较低,异型性较强,癌巢周围细胞呈栅栏状排列,肿瘤表面鳞状上皮常伴发原位癌或浅表浸润性鳞状细胞癌;偶见癌巢与表面鳞状上皮基底层相连、或偶见癌巢内形成鳞状细胞,或腺管样结构,这些与 ACC 不同。超微结构与 ACC 相似,但癌细胞分化更低,胞质内可见张力原纤维是与 ACC 不同之处。免疫组化结果:基底细胞样成分:CK(pan) 15/15、EMA 15/15、CEA 6/15、S-100 6/15、SMA 7/15 阳性,显示肿瘤含有上皮和肌上皮细胞。结论 BSC 是一种分化较低、侵袭性较强,有向腺样、鳞状及肌上皮细胞分化倾向,具有独特临床病理特征的恶性肿瘤,其组织学特征可作为病理诊断标准,超微结构及免疫组织化学特征可辅助鉴别诊断。

关键词:食管肿瘤;基底细胞样鳞状细胞癌;免疫组化

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A

文章编号: 1000-8578(2006)07-0521-03

0 引言

食管基底细胞样鳞状细胞癌是一种少见的恶性程度较高的肿瘤,具有独特的临床病理特征,既往文献报导混乱,常将其误诊为食管腺样囊性癌。本文收集 15 例进行光镜、电镜及免疫组织化学观察,探讨其组织形态特征,明确诊断标准及鉴别诊断。

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院 2359 例手术切除食管癌标本中符合 BSC 形态的 15 例进行研究。其中女性 2 例,男性 13 例,年龄 50~73 岁,平均 60 岁。随访仅 2 例术后存活 3 年以上,余均死于术后 2 年以内。

1.2 方法

1.2.1 光镜观察 石蜡包埋,HE 常规切片染色,

经两位有经验的病理医师复查。

1.2.2 电镜观察 15 例 BSC 标本中,取 5 例新鲜组织,经常规固定脱水包埋,超薄切片用醋酸铀及枸橼酸铅染色,日本 TEM-1200 型透射电镜观察。

1.2.3 免疫组化染色 15 例 BSC 标本制成厚 4 μ m 的石蜡切片,以广谱角蛋白(cytokeratin, CKpan)、上皮膜抗原(EMA)、平滑肌肌动蛋白(SMA)、S-100 蛋白、癌胚抗原(CEA)、波形蛋白(vimentin)、嗜铬粒蛋白(CgA)、神经原特异性烯醇化酶(NSE)抗体经 SP 法作免疫组织化学染色。

2 结果

2.1 肉眼观察 15 例 BSC 中 4 例位于食管下段,11 例位于中段。肉眼髓质型 10 例,溃疡型 5 例,肿瘤最大径 4~6cm,平均 5cm。15 例肿瘤均浸润食管壁全层。

2.2 病理组织学 (1)肿瘤为基底细胞样癌巢在上皮下浸润。癌细胞呈圆或卵圆形,形态有异型,细胞浆较少,核大,深染或染色质呈细颗粒状,可见核仁,核分裂多。(2)癌细胞巢似腺样囊性癌,可呈大小不一的实性、筛状或梁索状,偶见灶性鳞状细胞或腺样结构。癌巢周围细胞常呈栅栏状排列,中心可见粉刺样坏死;癌巢内外均可见红染玻璃样变。(3)肿瘤表面鳞状上皮常伴发原位癌、异型增生,或浅表浸润性鳞状细胞癌,见图 1~3。

2.3 超微结构 癌细胞呈多边形,胞质少,分化较低,含有少量线粒体、粗面内质网及张力原纤维。游离核糖体丰富。胞核大,圆、卵圆或不规则形,常染色质丰富,异染色质多少不一,可见 1~3 个核仁。在癌细胞巢中可见细胞间腺样腔隙(原始腺腔)与细胞外间隙,细胞间腔隙缘可见微绒毛,癌细胞间可见桥粒及连接复合体。细胞外间隙内含重叠基板样物。后者在癌细胞基底部和间质内亦可见到。癌细胞内未见神经分泌颗粒,见图 4~5。

2.4 免疫组织化学 基底细胞样成分:CK、EMA 15 例均阳性,但 EMA 在切片中为部分阳性,CEA 6 例阳性。阳性细胞多在癌巢中心部而外周细胞阴性。S-100 6 例阳性,呈核浆型染色,SMA 7 例阳性,为胞膜或伴浆型染色,vimentin、CgA、NSE 均阴性;鳞状细胞癌 CK、EMA 15 例皆阳性,CEA 5 例阳性,S-100、SMA、vimentin、CgA、NSE 皆阴性,见图 6。

3 讨论

由于食管 BSC 病理形态与涎腺 ACC 有很多相似之处,既往对其认识不够明确,在 WHO 食管肿瘤

组织学分型中亦未被提出^[1],致使文献报道混乱。但近年有关报导已渐明确,发现许多食管 ACC 的报道实际皆为 BSC。食管 BSC 确是一组具有独特临床病理特征的实体,其生物学行为比 ACC 侵袭性强,病理形态符合 Wain 1986 年提出的发生在上呼吸道的 BSC^[2]。食管 BSC 少见,本组在 2359 例食管癌中发现 15 例,占 0.64%。肿瘤多见于中老年人,好发食管中段。15 例肿瘤均侵及食管壁全层。本组观察 BSC 病理组织学确有许多与涎腺 ACC 相似的特征,肿瘤主要由基底细胞样癌细胞构成实性、筛状癌巢或梁索在表面上皮下浸润,癌巢中心可见粉刺样坏死,癌巢内外均可见红染玻璃样变物。这些与 ACC 尤其在实性型中都很相似,但发现 BSC 比 ACC 癌细胞分化低,异型性强,核分裂相多,癌巢周围常见癌细胞呈栅栏状排列,癌瘤表面鳞状上皮常见原位癌或是表浅浸润性癌,少数病例表面上皮无癌而呈鳞状上皮不典型增生。偶见基底细胞癌巢中有少许鳞状上皮或腺上皮分化,这些都与 ACC 不同。本组资料发现电镜下癌细胞分化较低,胞质内细胞器贫乏,在癌巢中可见披覆微绒毛的细胞间腔,并见桥粒及连接复合体,这些都是腺癌的特征性表现,但同时在胞质内又有张力原纤维,说明它与 ACC 不同,具有鳞状细胞分化的成分。免疫组织化学染色有的作者报导基底细胞样成分对 CEA、EMA 染色阴性^[3]。另外有的作者报导基底细胞样成分对 CEA 和 SMA 染色皆阴性^[4],他们不但否定肿瘤内含有分泌性腺上皮细胞成分,同时亦否定了肌上皮细胞的存在,而认为 BSC 主要存在基底样和鳞状细胞癌两种肿瘤成分。本组在免疫组织化学中有不同的结果,显示出 CEA (6/15)、EMA (15/15) 阳性,且 CEA 阳性细胞分布在癌巢中心,结合电镜所见,表示为分泌性腺上皮细胞特点;同时 SMA (7/15)、S-100 (6/15) 阳性。阳性细胞主要分布在癌巢周围部分,表现为肌上皮细胞特点。文献有报道提出该肿瘤是来源于食管粘液腺末端闰管发生的 ACC^[5,6]。亦有报道基底细胞样成分 CK19 阳性与正常鳞状上皮基底细胞 CK19 阳性表达一致^[3]。本研究未发现肿瘤与粘液腺导管有关,却发现个别病例基底细胞样成分与表面上皮基底细胞相延续。据本组病理组织学、电镜和免疫组织化学观察结果,作者同意部分

文献作者意见^[3,7-10],认为食管 BSC 来源于鳞状上皮基底细胞中幼稚的多潜能干细胞,它具有向腺上皮、鳞状上皮、肌上皮细胞多种细胞分化的能力。该肿瘤为一种分化较低(分化不明)具有独特临床病理特征的肿瘤,因其侵袭能力较一般食管鳞状细胞癌和 ACC 强,而又低于食管小细胞未分化癌^[4],因此鉴别诊断颇为重要。在鉴别诊断中,除 ACC 外,其他如低分化鳞癌、小细胞未分化癌等亦偶混淆,但根据本癌独特的病理组织学特征,结合临床即可作出正确诊断。利用电镜和免疫组织化学可进一步辅助鉴别诊断。

(本文图见第 550 页)

参考文献:

- [1] Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological of esophagus and gastric tumors[M]. World Health Organization International Histological Classification of tumors Berlin: Springer-Verlag, 1990, 13-14: 53-54.
- [2] Wain SL, Kier R, Vollmer RT, et al. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases[J]. Hum Pathol, 1986, 17(11): 1158-1166.
- [3] Huang Z, Shen Y, Liang Y, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus: an immunohistochemical study of 8 cases[J]. Chin Med J (Engl), 2001, 114(10): 1084-1088.
- [4] Zhang XH, Sun GQ, Zhou XI, et al. Basaloid squamous carcinoma of esophagus: a clinicopathological, immunohistochemical and electron microscopic study of sixteen cases[J]. World J Gastroenterol, 1998, 4(5): 397-403.
- [5] Sweeney EC, Cooney T. Adenoid cystic carcinoma of the esophagus: a light and electron microscopic study[J]. Cancer, 1980, 45(6): 1516-1525.
- [6] Murao T, Yoshioka H, Sunami M, et al. A case of adenoid cystic carcinoma of the esophagus[J]. Gan No Rinsho, 1989, 35(15): 1759-1763.
- [7] Ishikawa Y, Asuwa N, Ishii T, et al. A case of basaloid-squamous carcinoma of the esophagus: immunohistochemical and ultrastructural studies[J]. Pathol Int, 1994, 44(6): 466-474.
- [8] Abe K, Sasano H, Itakura Y, et al. Basaloid-squamous carcinoma of the esophagus. A clinicopathologic, DNA ploidy, and immunohistochemical study of seven cases[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(4): 453-461.
- [9] 徐玉川,李懿堂,相红. 食管基底样鳞癌 2 例[M]. 中华病理学杂志, 1999, 28(2): 153-154.
- [10] 王玲娟,廖松林,沈兵,等. 食管基底细胞样鳞状细胞癌 2 例[M]. 中华病理学杂志, 2000, 29(3): 237-238.

[编辑:贺文]

食管癌基底细胞样鳞状细胞癌—光镜、电镜和免疫组化研究

(正文见 521 页)

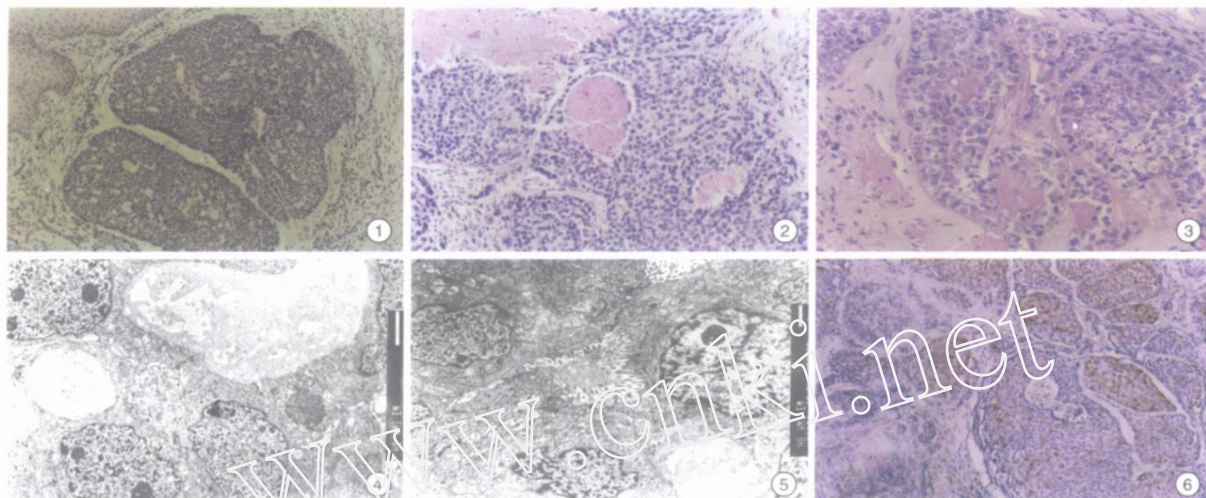


图 1 筛状基底细胞样癌巢(HE × 100)

图 3 癌细胞巢内外见红染玻璃样物沉积(HE × 400)

图 5 右上可见胞质内含张力原纤维。基底细胞样癌巢内细胞间腺样腔隙,其腔缘披覆微绒毛,癌细胞间可见桥粒及连接复合体(× 5 000)

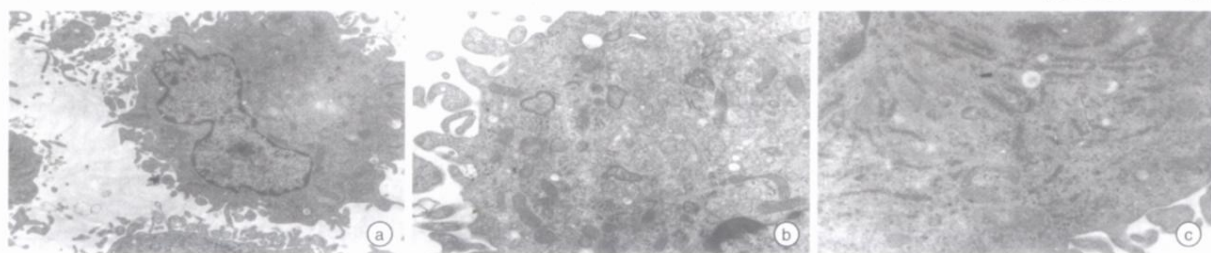
图 2 癌细胞巢中心呈粉刺样坏死(HE × 200)

图 4 基底细胞样癌巢内细胞外间隙,内含重叠基板样物(× 4 000)

图 6 癌细胞巢呈 S-100 染色阳性(× 100)

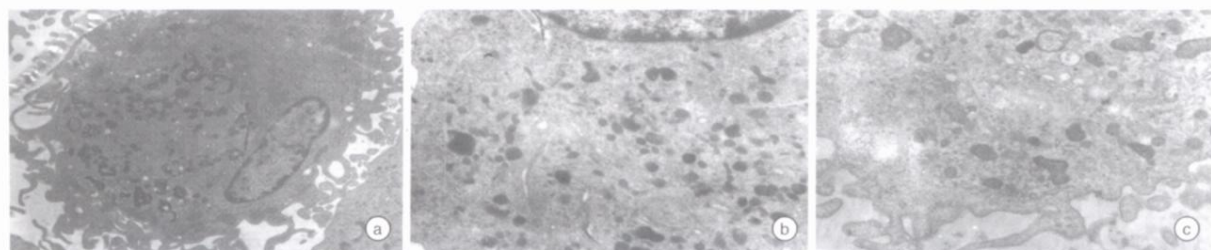
比较两类树突状细胞激活的肿瘤特异性 CTL 对肝癌荷瘤裸鼠的治疗作用

(正文见 493 页)



a: TEM, × 3 000; b: TEM, × 10 000; c: TEM, × 10 000

图 1 A 组由 rhGM-CSF、rhIL-4、rhTNF α 联合诱导培养第 11 天的 DC 群的 DC 透射电镜图



a: TEM, × 4 000; b: TEM, × 10 000; c: TEM, × 10 000

图 2 B 组由 rhGM-CSF、rhIL-4、rhTNF α 联合诱导培养第 11 天的 DC 群的 DC 透射电镜图