

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.039

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.039>

原发性食管黏液表皮样癌 2 例临床病理分析

王晓蕾, 王劲松, 杨路路, 王彬, 沈恬, 赵有财, 黄文斌

[南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)病理科, 南京 210006]

[摘要] 探讨原发性食管黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma of the esophagus, MECE)的临床病理学特征、免疫表型、鉴别诊断及治疗方法。回顾性分析2例MECE患者的临床病理资料, 2例患者年龄分别为58岁和78岁, 男和女各1例, 均表现为进食梗阻。病变分别位于食管下段和上段, 光镜下癌巢由表皮样细胞、中间细胞及黏液细胞构成。免疫表型: 表皮样细胞p63(+)、黏液细胞CK7(+), CD117(-), AB/PAS染色黏液细胞(+). MECE发病率低, 临床表现缺乏特异性, 确诊主要依据术后病理组织学形态及免疫组织化学, 手术是主要治疗方法。

[关键词] 食管肿瘤; 黏液表皮样癌; 临床病理学; 治疗

Clinicopathological analysis of 2 cases with primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus

WANG Xiaolei, WANG Jinsong, YANG Lulu, WANG Bin, SHEN Tian, ZHAO Youcai, HUANG Wenbin

[Department of Pathology, Nanjing Medical University Affiliated Nanjing Hospital (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, China]

Abstract To investigate the clinical features, pathological characteristics, immunophenotype, differential diagnosis and treatment of primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus (MECE). Clinicopathological data of 2 patients with MECE were retrospectively analyzed. Two cases of MECE occurred in patients at the age of 58 years and 78 years, one male and one female, who both presented with dysphagia. The tumors were located in the upper and lower portions of the esophagus. Microscopically, MECE was characterized by the presence of a mixture of epidermoid, mucus and intermediate cells. Immunophenotype: p63 protein showed positivity in epidermoid cells. Mucus cells demonstrated a immunopositivity with CK7 protein and negative for CD117. AB/PAS stains for mucus cells were positive. MECE has lower incidence and the clinical manifestation is not specific. Pathological features and immunohistochemistry are important diagnostic criteria, and surgery is the main treatment.

Keywords esophageal neoplasms; mucoepidermoid carcinoma; clinicopathology; therapy

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-19

通信作者 (Corresponding author): 黄文斌, Email: wbhuang348912@126.com

黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma, MEC)为一种好发于口腔颌面部涎腺的恶性肿瘤, 罕见发生于食管^[1]。食管黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma of the esophagus, MECE)病理组织学形态与涎腺MEC相似^[2]。本文回顾性分析2例MECE, 分析其临床表现、病理组织学特点、免疫组织化学, 并复习相关文献, 探讨其诊断、鉴别诊断及治疗方法, 旨在提高大家在日常病理工作中对该肿瘤的诊断准确性。

1 临床资料

病例1, 女, 78岁。临床表现为无明显诱因下出现进食梗阻伴恶心、呕吐半个月。CT示食管中上段管壁增厚。胃镜检查示: 距门齿20~22 cm环周黏膜粗糙, 不规则隆起, 触之易出血, 活检病理报告示低分化癌。遂在全麻下行食管癌切除术, 术中见食管上段有一2.0 cm × 2.0 cm肿物并侵及食管壁全层。

病例2, 男, 58岁。以“进行性进食梗阻3个月”入院。X线提示食管下段见僵硬段, 轮廓不规则, 黏膜纹中断、破坏, 伴管腔环形狭窄。胃镜活检病理报告示低分化鳞状细胞癌。行食管癌根治术+部分胃切除术, 并常规清扫食管周围淋巴结。

1.1 标本处理方法

2例手术切除标本均常规经10%中性甲醛溶液充分固定, 取材脱水, 石蜡包埋后4 μm厚切片, 分别行HE染色、组织化学(AB/PAS)染色和免疫组织化学染色。AB/PAS组织化学染色试剂购自贝索公司。免疫组织化学采用EnVision两步法, 所用p63, CK7, CD117, S100和Ki67抗体和DAB显色液均购自福州迈新生物技术有限公司。

1.2 病理检查结果

病例1, 食管一段, 长14 cm, 食管黏膜面距一侧切缘1.5 cm, 另一侧9 cm见一髓质型肿物, 大小2.8 cm × 1.6 cm × 0.8 cm, 肿物切面灰白色实性质韧, 浸润管壁全层, 与周围界限不清, 食管旁见淋巴结1枚, 直径1 cm。病例2, 食管一段, 长6 cm, 管腔见一环食管壁生长浸润型肿物, 大小4 cm × 3 cm, 深0.5 cm, 切面灰白, 质硬, 侵及全层, 食管旁见淋巴结12枚, 直径0.5~1.5 cm。组织学上, 2例标本镜下组织学形态相似, 均表现为肿瘤细胞形成大小不一的细胞巢, 浸润性生长于食管壁并

侵及食管外膜, 大多数肿瘤细胞巢中央为囊状结构(图1)。肿瘤组织由表皮样细胞、黏液细胞及中间细胞以不同比例组成(图2)。表皮样细胞多位于肿瘤细胞巢的外周, 细胞多角形, 胞质较丰富, 未见明确的角化珠和细胞间桥, 细胞形态较温和(图3); 柱状黏液细胞胞质透明, 核位于基底部, 位于细胞巢内或囊腔表面(图4); 中间细胞体积小, 大小一致, 呈立方形(图5)。2例肿瘤食管黏膜均未见异型增生或原位癌。2例癌组织均见神经侵犯, 病例1癌组织脉管内未见癌栓, 淋巴结未见转移; 病例2癌组织脉管内见癌栓, 淋巴结见转移。免疫组织化学上, 鳞状上皮p63(+)(图6)、黏液细胞CK7(+)(图7), 而肿瘤细胞均不表达S-100和CD117。AB/PAS染色显示黏液细胞胞质强阳性(图8)。Ki-67增殖指数分别为30%和50%。

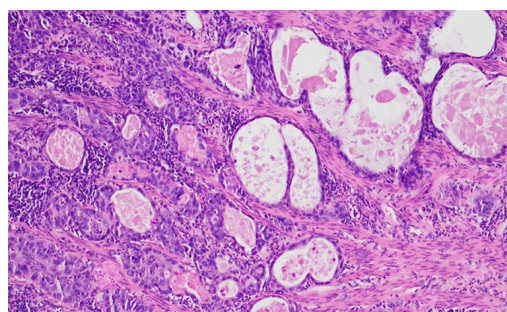


图1 肿瘤细胞形成大小不一的细胞巢, 浸润性生长并侵及食管外膜, 大多数肿瘤细胞巢中央为囊状结构(HE, ×100)

Figure 1 Tumor cells were arranged into nests of different sizes, infiltrated and invaded the adventitia of esophagus, and most of them had cystic structures in the center of nests (HE, ×100)

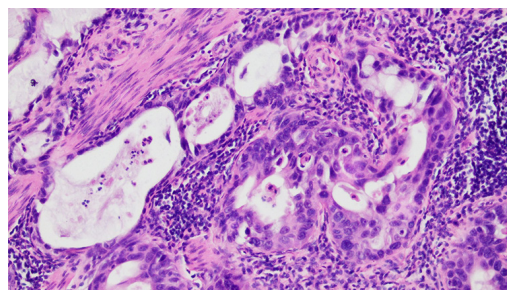


图2 黏液表皮样癌由表皮样细胞、黏液细胞及中间细胞组成(HE, ×200)

Figure 2 MEC was characterized by the presence of a mixture of epidermoid, mucus and intermediate cells (HE, ×200)

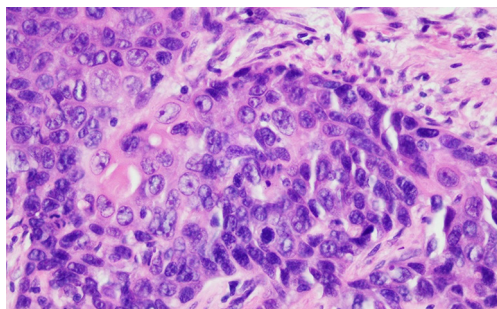


图3 肿瘤由上皮样细胞组成, 呈巢状分布(HE, ×400)
Figure 3 Tumor was arranged into nests composed of epithelioid cells (HE, ×400)

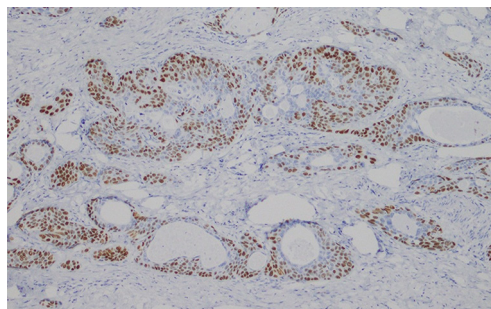


图6 鳞状上皮p63阳性(EnVision, ×100)
Figure 6 p63 protein showed positivity in epidermoid cells (EnVision, ×100)

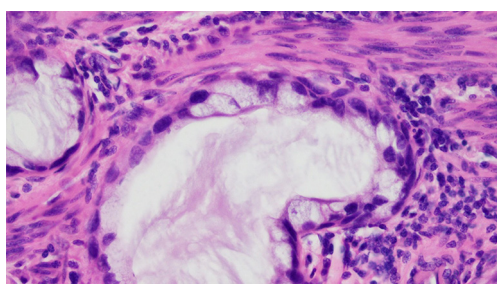


图4 黏液细胞胞质透明, 核位于基底部, 分泌黏液旺盛(HE, ×400)
Figure 4 Mucous cells had clear cytoplasm, the nucleus was located at the base, and the secretion of mucous was exuberant (HE, ×400)

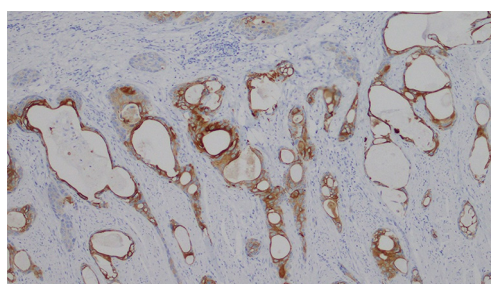


图7 黏液细胞CK7阳性(EnVision, ×100)
Figure 7 Mucus cells demonstrated a immune-positivity with CK7 protein (EnVision, ×100)

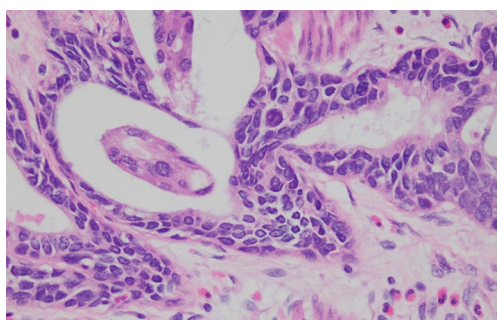


图5 中间细胞体积小, 大小一致, 呈立方形(HE, ×400)
Figure 5 Intermediate cells were small, uniform in size and cube-shaped (HE, ×400)

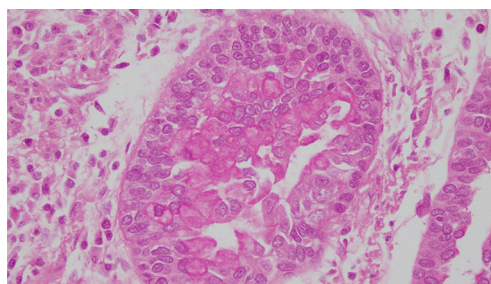


图8 AB/PAS染色显示黏液细胞阳性(Histochemical staining, ×400)
Figure 8 AB/PAS stains for mucus cells were positive (Histochemical staining, ×400)

1.3 病理诊断

2例均诊断为食管黏液表皮样癌, 中分化。病例1 pTNM分期为T3N0, 病例2 pTNM分期为T3N2。

2 讨论

黏液表皮样癌多发生于涎腺, 也可见于其他器官如肺、喉部、甲状腺和乳腺等, 发生于食管少见。MECE的发病率仅占食管原发性恶性肿瘤0.05%~2.2%^[3], 本组患者占我院同期收治食管恶性

肿瘤患者的1.3%，与文献[3]报道的发病率基本相符。临床上MECE以食管中下段多见，占87.9%，男性多于女性，男女比例3.2:1，年龄范围40~91岁，中位年龄62岁，患者首发症状以进行性吞咽困难及胸骨后不适多见^[4-5]，本文报道的2例MECE男女各1例，年龄为58岁和78岁，肿瘤分别位于食管下段和上段，都以进食梗阻为首发症状。

对于MECE的组织起源，目前主要有两种不同观点。一种观点认为起源于食管黏膜下固有腺体，腺导管上皮和腺泡细胞同时发生癌变，该理论建立在食管与唾液腺MEC组织学形态相似的基础上，已被广泛接受^[2]，Liu等^[6]报道了1例内镜下切除MECE病例，镜下显示肿瘤浸润食管黏膜固有层和黏膜肌层，表面覆盖正常鳞状上皮，也支持了这一观点。另一种观点认为起源于鳞状上皮，Kumagai等^[7]报道了1例在原位鳞癌基础上发生的浅表MECE，并通过总结文献指出某些浅表MECE与原位鳞状细胞癌或上皮内瘤变共存，来支持鳞状上皮起源。

MECE临床和影像学表现缺乏特异性，因此主要依据病理形态特点诊断，但术前胃镜活检确诊率低，本文2例胃镜活检分别误诊为差分化癌和低分化鳞状细胞癌，如果内镜活检多取深取则有望提高确诊率。MECE由表皮样细胞、黏液细胞和中间细胞3种细胞构成^[8]。表皮样细胞即多角形鳞状细胞，排列成巢状、片状、条索状；细胞大小较一致，偶见角化，核深染。黏液细胞组成小腺体和囊腔样结构；分化成熟的黏液细胞呈柱状或杯状，体积大，胞质透明，胞核位于基底部，分泌黏液旺盛；分化不成熟黏液细胞类似腺癌细胞、分泌黏液少，间质内可形成大小不等的不规则黏液腔隙，无内衬上皮。中间细胞呈椭圆形或多角形，胞质弱嗜酸性或透明，核圆形，单独或与鳞状细胞混合围绕腺/囊腔呈实性片状增生^[9]。

MECE主要由表皮样细胞巢团和黏液细胞形成的腺样结构组成，极易与食管腺鳞癌混淆，起初食管腺鳞癌和MECE曾被认为是同一种癌，直到1990年WHO食道肿瘤分类才将腺鳞癌与MECE区分开来，腺鳞癌由鳞状细胞癌与腺癌两种组分构成，两者可以界限清楚也可逐渐过渡，而MECE中两者是相混的，腺鳞癌没有中间细胞也是一个重要鉴别点^[10]。鳞状细胞癌常为高分化，伴明显角化和/或细胞间桥，低分化则表现为细胞异型性大，核异型性、核分裂象多见，中分化介于两者之间。腺癌为腺管状结构，可有大量黏液，形态可表现为乳头状、管状及印戒细胞型^[11]。当鳞状

细胞癌累及食管固有腺体时，需要与MECE鉴别，前者保留了食管固有腺体的分叶状结构，而且，食管腺中的黏液为酸性黏液，AB/HID染色显示为黑色，而MECE中黏液细胞为唾液黏蛋白，AB/PAS染色为红色；MECE还应与棘层松懈性鳞状细胞癌鉴别，后者癌细胞巢中“腺样”腔隙中为棘层松懈的肿瘤细胞，腔被覆的细胞为鳞状上皮细胞，免疫标志表达p63和CK5/6，而不表达CK7等有助于二者的鉴别。

目前，手术仍是MECE最主要治疗方法，影响手术疗效最主要的因素是肿瘤分期^[3]。MECE总体预后较食管鳞癌差，局部复发率和远处转移率高，淋巴结转移和手术类型是MECE独立的预后因素^[5]，患者5年生存率23.6%，术后平均生存期19个月，化疗联合放疗效果不明确^[4]。Liu等^[6]和Kiyozaki等^[12]分别报道了1例单纯手术切除早期MECE但未进行放化疗的病例，术后分别随访8个月及24个月均未见复发。Zheng等^[13]对1例IIIb期(T3N1bM0)患者术后给予紫杉醇、顺铂联合放疗，39个月后肿瘤没有复发，以此推测放化疗为一种可行的治疗方案。据报道，表皮生长因子受体在唾液腺或肺MEC中常过度表达，但很少突变；酪氨酸激酶抑制剂对部分肺MEC治疗有效，无论表皮生长因子受体是否存在突变，目前机制不清^[13]。针对MECE的靶向治疗报道较少，还需进一步研究。

综上所述，由于MECE发病率低，其生物学行为和治疗方法尚未得到很好的研究，目前仍没有标准治疗方案。其侵袭性较强，复发和死亡风险较高，手术切除是首选方案，分子靶向治疗等新方案有待进一步研究。

参考文献

1. Devaraju R, Gantala R, Aitha H, et al. Mucoepidermoid carcinoma[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014: bcr-2013-202776.
2. 樊祥山, 孟凡青, 吕翔, 等. 食管黏液表皮样癌临床病理学分析[J]. *现代医学*, 2007, 35(1): 21-24.
FAN Xiangshan, MENG Fanqing, LÜ Xiang, et al. Mucoepidermoid carcinoma of esophagus: a clinicopathological analysis[J]. *Mod Med J*, 2007, 35(1): 21-24.
3. Turkyilmaz A, Eroglu A, Gursan N. Muco-epidermoid carcinoma of the oesophagus: a case report[J]. *Acta Chir Belg*, 2009, 109(3): 416-418.
4. Kumagai Y, Ishiguro T, Kuwabara K, et al. Primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus: review of the literature[J]. *Esophagus*,

- 2014, 11: 81-88.
5. Chen S, Chen Y, Yang J, et al. Primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(8): 1426-1431.
 6. Liu ZJ, Sun SY, Guo JT, et al. A primary esophageal mucoepidermoid carcinoma mimicking a benign submucosal tumor[J]. Dis Esophagus, 2012, 25(2): 178-179.
 7. Kumagai Y, Aida J, Ochiai T, et al. A case of mucoepidermoid cancer of the esophagus (superficial spreading type)[J]. J Jpn Surg Assoc, 2012, 73(9): 2251-2257.
 8. Liu C, Zhao Y, Chu W, et al. Mucoepidermoid carcinoma of esophagus combined with squamous carcinoma of lung: A case report and literature review[J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(3): 658.
 9. 梁运梅, 闻春艳, 王雪梅, 等. 食管粘液表皮样癌临床病理学特征并文献复习[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(12): 2011-2012.
 10. Schizas D, Kapsampelis P, Mylonas KS. Adenosquamous carcinoma of the esophagus: a literature review[J]. Transl Int Med, 2018, 6(2): 70-73.
 11. Jain S, Dhingra S. Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2017, 6(2): 99-109
 12. Kiyozaki H, Obitsu T, Ishioka D, et al. A rare case of primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus[J]. Clin J Gastroenterol, 2015, 8(1): 26-28.
 13. Zheng C, Chen X, Zhang F, et al. Surgery combined with radio-chemotherapy for esophageal mucoepidermoid carcinoma: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(24): e11165.

本文引用: 王晓蕾, 王劲松, 杨路路, 王彬, 沈恬, 赵有财, 黄文斌. 原发性食管黏液表皮样癌2例临床病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 784-788. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.039

Cite this article as: WANG Xiaolei, WANG Jinsong, YANG Lulu, WANG Bin, SHEN Tian, ZHAO Youcai, HUANG Wenbin. Clinicopathological analysis of 2 cases with primary mucoepidermoid carcinoma of the esophagus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(3): 784-788. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.039