

## 消化系统粒细胞肉瘤临床病理分析

肖欣

(枣庄市市中区人民医院病理科, 山东 枣庄 277101)

**[摘要]** **目的** 探讨消化系统粒细胞肉瘤的临床病理特点及诊断、鉴别诊断。 **方法** 对5例消化系统粒细胞肉瘤患者的病理组织进行HE及免疫组织化学染色观察, 结合临床资料进行分析, 并复习相关文献。 **结果** 5位患者平均年龄38岁, 受累部位为胃1例、小肠2例、胰头2例。临床主要表现为消化系统症状(上腹胀痛、腹胀、腹痛及黄疸); 胃、肠镜及影像学检查为消化器官占位。组织学表现为肿瘤细胞弥漫成片, 瘤细胞幼稚、多样, 肿瘤细胞间可见散在分布的幼稚嗜酸性粒细胞, 原有组织结构常有多少不等的残存。免疫组化MPO(+), CD43(+), CD20(-), CD3(-), Ki-67约60%~80%。 **结论** 消化系统粒细胞肉瘤少见, 误诊率高, 免疫组织化学技术对于确诊本病具有重要价值。

**[关键词]** 消化系统; 粒细胞肉瘤; 诊断

**[中图分类号]** R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2014)10-0115-04

## Clinical and Pathological Analysis of Granulocytic Sarcoma in Digestive System

XIAO Xin

(Dept. of Pathology, The People's Hospital of Shizhong District of Zaozhuang, Zaozhuang Shandong 277101, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical pathological features, diagnosis and differential diagnosis of digestive system granulocytic sarcoma. **Methods** HE and immunohistochemistry staining (IHC) were used to observe five cases of sarcoma in digestive system, the clinical data and relevant literatures were reviewed. **Results** The average age of the five patients was 38 years old. The tumor occurred in stomach in 1 case, 2 cases were involved in small intestine and 2 cases in pancreas. The main clinical manifestations were digestive system symptoms (Abdominal pain, bloating, bellyache and jaundice); Gastroscopy, colonoscopy and imaging showed Digestive organs placeholder. Histology showed tumor cells diffuse into the film, the tumor cells were naive, diverse, between tumor cells there were some scattered immature eosinophils, there were residual original structures. IHC showed MPO (+), CD43 (+), CD20 (-), CD3 (-), Ki-67 60%-80%. **Conclusions** Granulocytic sarcoma in digestive system is a rare tumor with high misdiagnosis rate. IHC has great value for diagnosis of the disease.

**[Key words]** Digestive system; Granulocytic sarcoma; Diagnosis

粒细胞肉瘤 (granulocytic sarcoma, GS) 是原始粒细胞在髓外组织中大量浸润形成的肿瘤, 可原发、单发或合并粒细胞白血病或粒细胞增生性疾病, 最常累及眼眶、皮肤、软组织、淋巴结、牙龈及骨 (颅骨、副鼻窦、胸骨、肋骨、脊椎及骨盆) 等部位<sup>[1-3]</sup>。累及消化系统的粒细胞肉瘤少见, 一般以消化系统症状入院, 易误诊。现就

2006年1月至2013年12月收集的5例消化系统粒细胞肉瘤进行相关分析, 以探讨其组织形态、免疫表型、诊断及鉴别诊断等。

### 1 材料与方法

### 1.1 材料

收集上海长海医院和枣庄市市中区人民医院 2006 年 1 月至 2013 年 12 月间最终确诊的 5 例消化系统 GS, 复习相关临床病历资料和重新阅片并随访。

### 1.2 方法

肿瘤标本均经 4% 甲醛固定, 石蜡包埋, HE 染色, 光镜观察. 免疫组化染色采用 EnVision 二步法, 高温高压抗原修复, DAB 显色, 抗体 MPO、CD43、CD20、CD3、CD68、CD99、Ki-67 均为福州迈新生物技术开发有限公司产品. 所有患者进行电话及电子邮件随访。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

5 例消化系统 GS 患者中年龄最小 18 岁, 最大 47 岁, 平均年龄 38 岁. 其中男性 3 例, 女性 2 例, 见表 1.

其中第 4 例血涂片和骨髓涂片显示急性粒细胞白血病 (ANLL-M2a), 原始粒细胞分别为 62%、53%. 第 5 例骨髓涂片未见异型细胞, 血常规显示粒系偏高, 波动在 77.2%~92.5%. 追问病史, 患者 2 a 前在外院行右乳肿块切除, 诊断为粒细胞肉瘤. 术后诊断为慢性粒细胞白血病 (成人型).

表 1 患者临床资料

Tab. 1 Clinical data of patients

病 例	性 别	年 龄 (岁)	症 状	肿 块 部 位
1	男	46	上腹部胀痛	胃体多发结节
2	女	39	腹痛、腹胀	十二指肠肿瘤
3	男	40	右上腹绞痛、肠梗阻	回肠包块
4	男	18	右上腹压痛、全身黄疸	胰头包块
5	女	47	反复腹痛、皮肤黄染	胰头钩突肿块

### 2.2 病理检查

5 例消化系统 GS 大体标本均为实性, 多发或单发结节性或不规则肿块, 切面灰白色鱼肉状或质硬脆, 与周围组织分界不清 (见图 1). 组织学表现为肿瘤细胞弥漫成片分布, 小至中等大小, 略呈多边形, 核圆形或椭圆形, 核膜较厚, 染色质细腻, 有的可见核仁, 细胞核异型. 肿瘤细胞间散在少量不成熟的嗜酸性粒细胞. 肿瘤组织中可见残留的胃肠粘膜腺体或胰腺腺泡 (见图 2). 2 例胰头 GS 肿瘤组织侵犯十二指肠肠壁全层, 并查见肿瘤

性坏死.

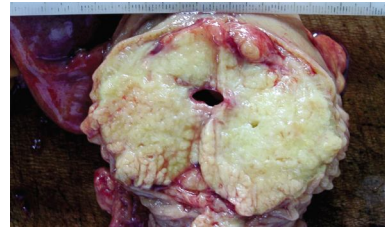
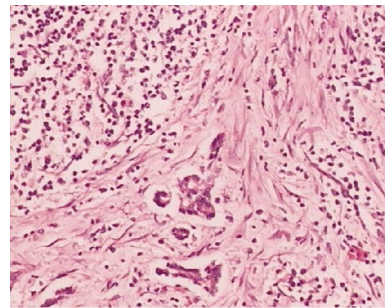
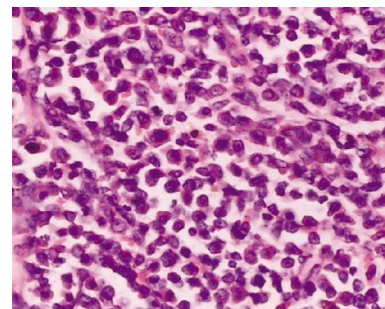


图 1 胰头粒细胞肉瘤肉眼观

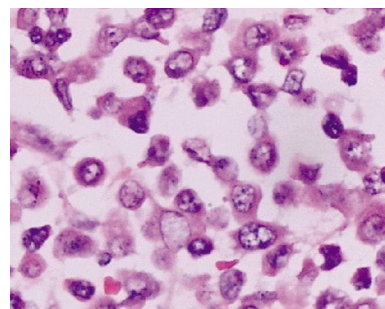
Fig. 1 Macroscopic observation of granulocytic sarcoma in head of the pancreas



A



B



C

图 2 粒细胞肉瘤病理形态

Fig. 2 Granulocytic sarcoma pathomorphology

### 2.3 免疫组织化学

5 例消化系统 GS 免疫组化相关抗体的标记例数和阳性例数: MPO (5/5)、CD43 (5/5)、CD20 (0/5)、CD3 (0/5)、CD68 (4/5)、CD99 (4/5)、Ki-67 (60%~80%), 见图 3.

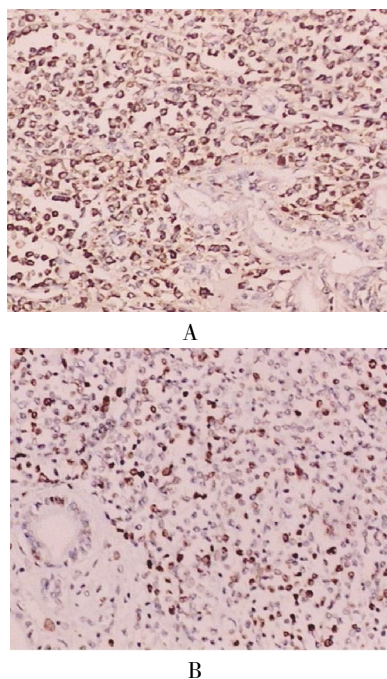


图 3 粒细胞肉瘤免疫组化

Fig. 3 Granulocytic sarcoma immunohistochemistry

A: 肿瘤细胞呈 MPO 弥漫阳性, IHC  $\times 100$ ; B: 肿瘤细胞增殖活性标记较高, Ki-67(+) 约 60%. IHC  $\times 100$ .

## 2.4 随访

5 例消化系统 GS 随访时间截止至 2013 年 12 月, 例 1、例 2、例 3 术后接受常规放化疗, 均于 18 个月内死亡. 例 4 术后诊断为急性粒细胞白血病, 放弃治疗, 2 个月后死亡. 例 5 是继乳腺粒细胞肉瘤之后的病例, 术后诊断为慢性粒细胞白血病患者, 目前正在接受全身化疗 (DA 方案: 柔红霉素和阿糖胞苷) 配合干扰素治疗, 随访 6 个月, 患者一般情况尚可.

## 3 讨论

粒细胞肉瘤 (GS) 是一种比较罕见的实体瘤, 主要由未成熟的髓系细胞浸润髓外组织而形成, 身体的任何部位均可见累及<sup>[1]</sup>. 1893 年命名为髓细胞瘤、髓母细胞瘤和髓母细胞肉瘤. 1966 年 Rappaport 建议称为粒细胞肉瘤, Davey 1988 年建议用髓外髓样瘤<sup>[2]</sup>, 2001 年世界卫生组织关于造血组织肿瘤分类采用髓细胞肉瘤, 包括粒细胞肉瘤、原始单核细胞肉瘤和由三系细胞组成的肿瘤<sup>[3]</sup>.

粒细胞肉瘤包括白血病髓外浸润性 (白血病性) 和孤立性 (非白血病性). 大多数粒细胞肉瘤可找到髓系白血病的证据, 多伴发于有 t (8:21) 染色体异常的急性粒细胞白血病或慢性粒细

胞白血病, 孤立性粒细胞肉瘤较为罕见, 见于经体检、影像学及实验室检查排除白血病的情况, 可在粒细胞肉瘤发现后数月或数年后发生白血病<sup>[3,4]</sup>. 推测粒细胞肉瘤也可能是急性粒细胞白血病异体骨髓移植后一种常见的复发方式<sup>[2,3]</sup>. 粒细胞肉瘤也可合并慢性特发性骨髓纤维化、嗜酸细胞增生综合征及真性红细胞增多症等. 粒细胞肉瘤常见于儿童, 发病年龄 6 个月 ~ 89 岁不等, 平均 36 岁, 可发生于全身各器官, 最常见的部位包括皮肤、软组织、淋巴结和骨等. 累及骨的部位多见于颅骨及颅内, 如眼眶、副鼻窦及乳突, 其次为胸骨, 再次为肋骨、脊椎及盆骨等, 累及消化道者少见.

粒细胞肉瘤的组织学形态可以多种多样, 取决于髓细胞分化成熟的整体水平, 可分为 3 型<sup>[3,5]</sup>: (1) 母细胞型: 由原始细胞构成的; (2) 不成熟髓细胞型: 由原始和早幼粒细胞构成; (3) 分化型: 由早幼及晚幼较成熟阶段粒细胞构成. 在常规石蜡切片中, 如果有大量嗜酸粒细胞、不成熟的单核细胞及胞浆内嗜酸颗粒的出现, 可以提示粒细胞肉瘤的诊断. 如果缺乏嗜酸粒细胞及髓系分化的线索, 细胞不成熟或较原始, 容易误诊为弥漫大 B 细胞或间变型大细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤或淋巴瘤母细胞性淋巴瘤等. 粒细胞肉瘤的诊断基于组织形态学观察和免疫组织化学分析. 粒细胞肉瘤的瘤细胞常表达髓过氧化物酶 (MPO), 溶菌酶, CD43, CD15 及 CD68 等, 而 CD3 及 CD20 不表达. 粒细胞肉瘤常有 t (8;12) 染色体异常<sup>[6]</sup>. 其中髓过氧化物酶 (MPO) 是髓系细胞群的一个特异性标记物, 几乎在髓系的所有细胞中均有表达, 鉴于其高度的敏感性及特异性, 近年来被定为是粒细胞肉瘤的特异性标记物, 约 85% ~ 95.9% 的粒细胞肉瘤中 MPO 呈阳性表达<sup>[7,8]</sup>, 但并不是所有的粒细胞肉瘤均有 MPO 的表达, MPO 阴性的粒细胞肉瘤并不少见. 例如母细胞型和不成熟型粒细胞肉瘤仅 60% 表达 MPO, 故诊断难度较大, 75% 易误诊为淋巴瘤, 肉瘤及 Ewing 肉瘤. 若想进一步确诊可以借助原位杂交法检测髓过氧化物酶基因的表达<sup>[3,7]</sup>. 粒细胞常表达的另一中相关抗原 CD43, 其敏感性及特异性低, 故仅 CD43 阳性表达时不能作为粒细胞肉瘤的诊断标准, 若来源不明的肿瘤中发现 CD43 阳性而 CD3 阴性则可考虑为髓细胞系肿瘤的可能<sup>[10]</sup>. 另外一个重要的免疫组化标记物为 CD68<sup>[11,12]</sup>, 其敏感性也低于 MPO, 在粒细胞肉瘤中虽不是百分之百表达但是在粒细胞肉瘤的确诊及鉴别诊断中也有着重要的作用.

发生于消化系统的粒细胞肉瘤少见,患者很难早期发现,初诊主诉大多数为腹部胀痛,逐渐加重的全身黄疸和发热及肠梗阻等症状,B超、CT或胃、肠镜检查发现消化器官占位,临床常初诊为癌,确诊主要靠病理活检。本组5例诊断依靠组织形态学观察和免疫组织化学分析,肿瘤细胞分化尚成熟,可见不成熟嗜酸性粒细胞,肿瘤细胞弥漫性表达MPO,可排除淋巴瘤以及神经内分泌肿瘤的可能。

大多数粒细胞肉瘤预后很差,86%的患者短期内死亡,存活时间27天至34个月不等,单独发生者比并发白血病者存活时间长<sup>[13,14]</sup>。不管有无骨髓累及或白血病,粒细胞肉瘤的治疗均应进行全身化疗及局部放疗,也可进行骨髓移植,效果较为肯定。本组5例接受手术治疗后,其中4例死亡,1例密切随访中。

#### [参考文献]

- [1] 徐艳松,赵波,刘刚,等. 粒细胞肉瘤临床及病理特征观察[J]. 实用医学杂志,2014,30(1):118-120.
- [2] 武忠弼,杨光华主编. 中华外科病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:399.
- [3] JAFFE E S,HARRIS N L,STEIN H,et al. World Health Organization classification of tumour.pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon:International agency for research on cancer(IARC) Press,2001:45-105.
- [4] MAEDA Y. Detection of myeloperoxidase gene expression by in situ hybridization in a case of granulocytic sarcoma associated with AML-MO[J]. Leukemia,2001,15(11):1797-1799.
- [5] 李吉满,刘卫平,张明虎,等. 髓系肉瘤的临床病理特征及免疫组织化学在其鉴别诊断中的作用[J]. 中华病理学杂志,2006,35(10):606-611.
- [6] SCHWYZER R,SHERMAN G G,COHN R J,et al. Granulocytic sarcoma in children with acute myeloblastic leukemia and t (8;21)[J]. Med Pediatr Oncol,1998,31(3):144-149.
- [7] KHATEEB H A,BADHEEB A,HADDAD H,et al.Myeloid sarcoma: clinicopathologic,cytogenetic ,and outcome analysis of 21 adult patients [J]. Leuk Res Treatment,2011:523168.
- [8] 李吉满,刘卫平,张明虎,等. 髓系肉瘤的临床病理特征及免疫组织化学在其鉴别诊断中的作用[J]. 中华病理学杂志,2006,35(10):606-611.
- [9] MESSAGER M,AMIELH D,CHEVALLIER C. Isolated granulocytic sarcoma of the pancreas; A tricky diagnostic for primary pancreatic extramedullary acute myeloid leukemia[J]. World J Surg Oncol,2012,16(10):13.
- [10] JAFFE E S,HARRIS N L,STAIN H. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics, tumors of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC Press,2001:104-105.
- [11] BAKST R L,TALLMAN M S,DOUER D,et al.How I treat extramedullary acute myeloid leukemia [J]. Blood,2011,118(14):3785-3793.
- [12] YAMAUCHI K,YASUDA M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of cases and a review of 72 cases in the Literature [J]. Cancer,2002,94(6):1739-1746.
- [13] 鲁香凤,赵凤志,戴欣,等. 回肠粒细胞肉瘤一例[J]. 中华病理学杂志,2000,29(1):68-69.
- [14] 张淑红,周小鸽,郑媛媛,等. 宫颈粒细胞肉瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志,2007,14(1):52-55.

(2014-08-02 收稿)