

Histopathologic Analysis of Signet-ring Cell Carcinoma In Situ in Patients With Hereditary Diffuse Gastric Cancer

*Yuta Tsugeno, M D, *†‡ Kaoru Nakano, M D, † Takeshi Nakajima, M D, PhD, §
Ken Namikawa, M D, // Manabu Takamatsu, M D, PhD, *† Noriko Yamamoto, M D, PhD, *†
Junko Fujisaki, M D, PhD, // Souya Nunobe, M D, PhD, ¶ Masanobu Kitagawa, M D, PhD, ‡
Kengo Takeuchi, M D, PhD, *† and Hiroshi Kawachi, M D, PhD*†*

汇 报 人：郭 雷

指导教师：李增山教授

BACKGROUND

遗传性弥漫性胃癌

遗传性弥漫性胃癌 (HDGC) 是一种常染色体显性遗传综合征，其临床特征表现为印戒细胞（弥漫性）胃癌和乳腺小叶癌，主要由 **CDH1**（编码E-cadherin）胚系突变失活导致。

ICD-11 编码

无

发生部位

大部分HDGC与散发性弥漫性胃癌大体表现不能区分，经常表现为累及胃内所有区域。

大体检查

肉眼观察几乎总是正常的，触诊也是正常，有些标本固定后仔细检查能够发现一些白色斑片。

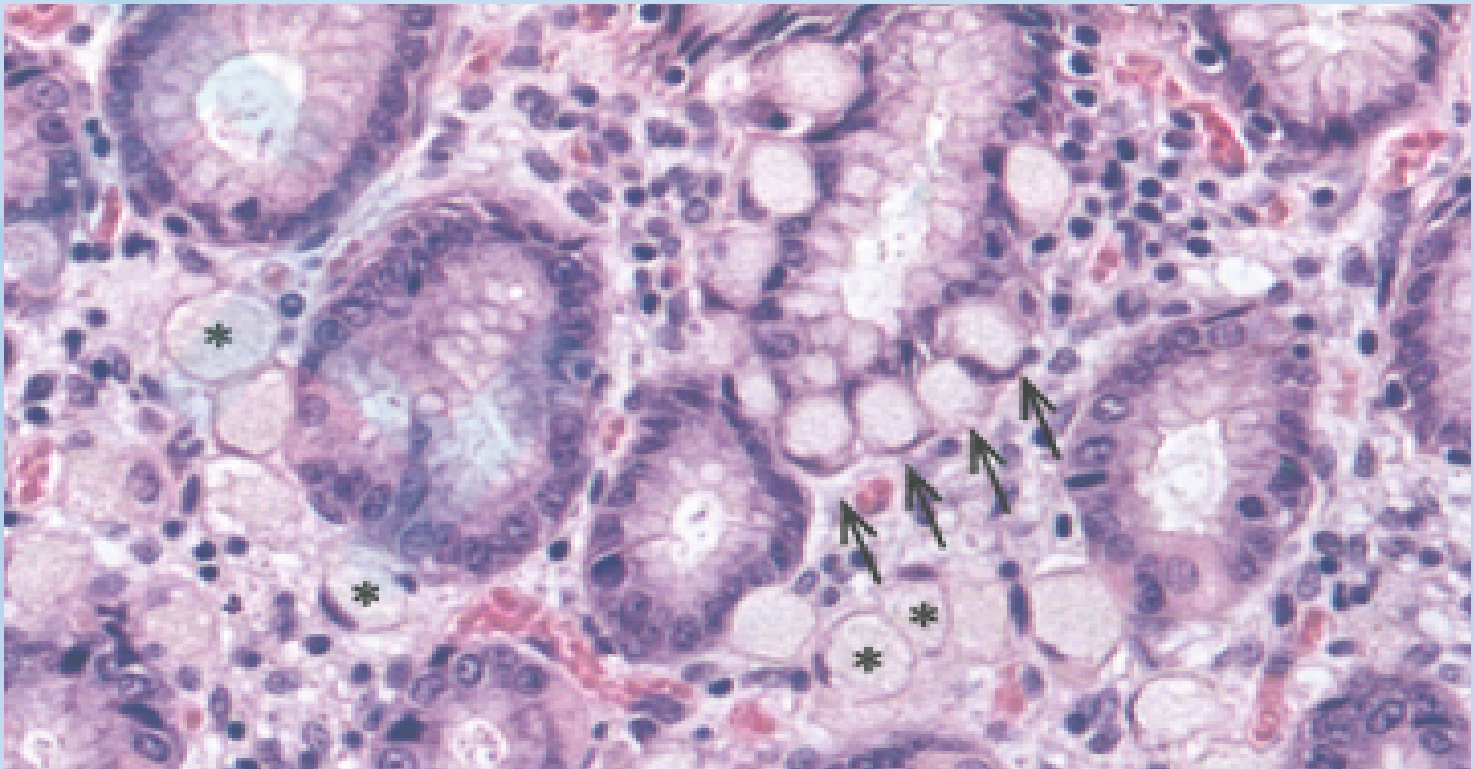
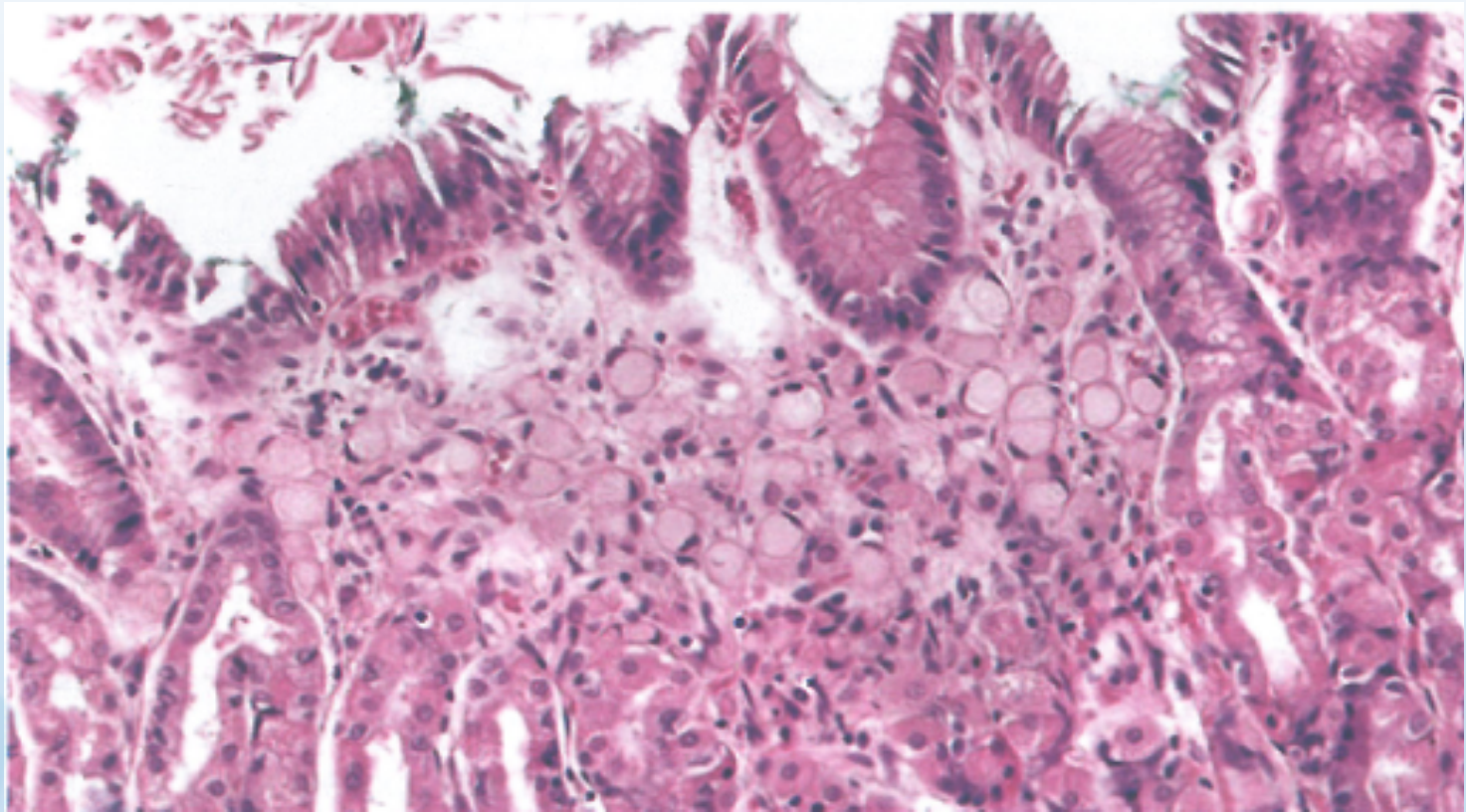
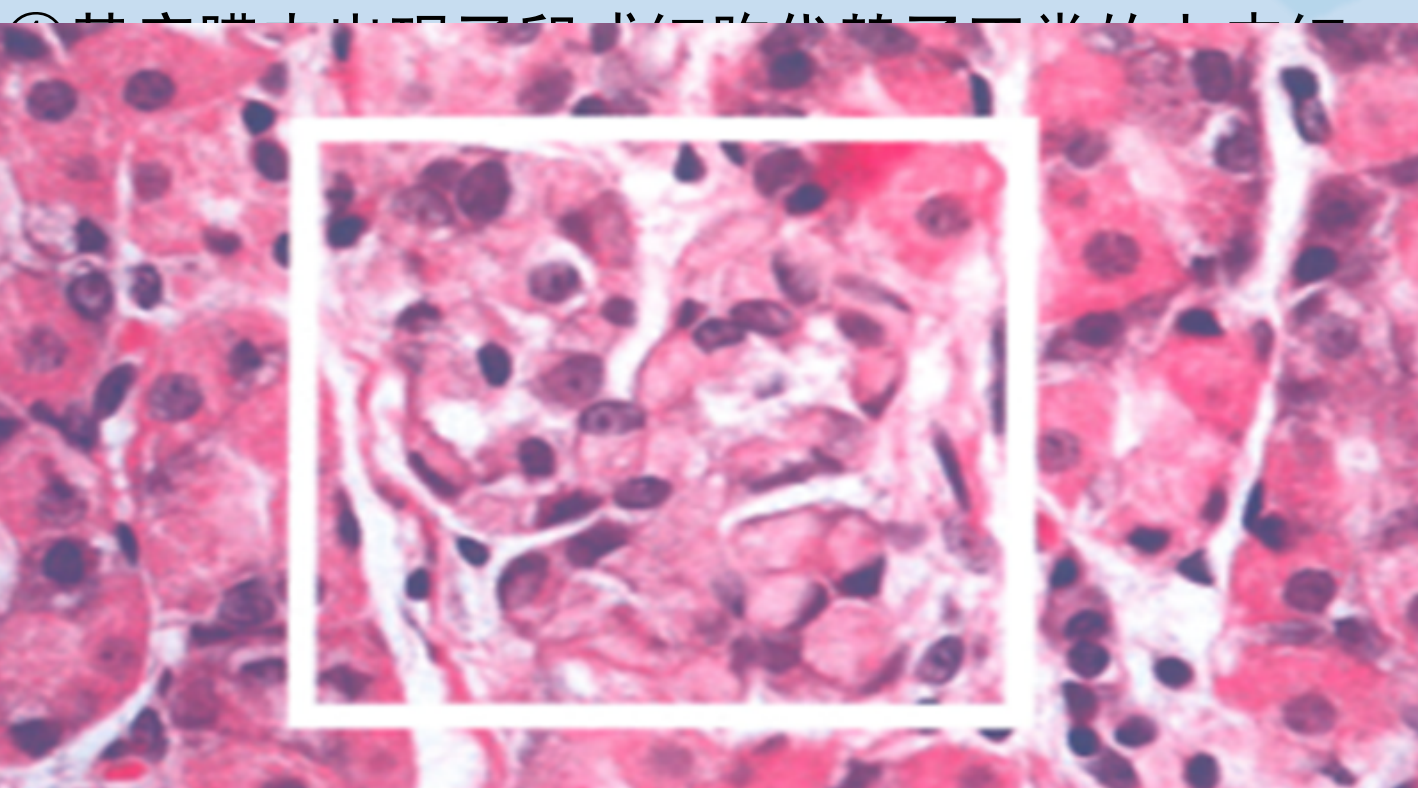


组织病理学

早期HDGC的特征是在浅表胃黏膜内形成多灶性的印戒细胞癌（T1a），位于腺颈区的细胞较小，接近胃黏膜表面的细胞增大，核分裂可不活跃。

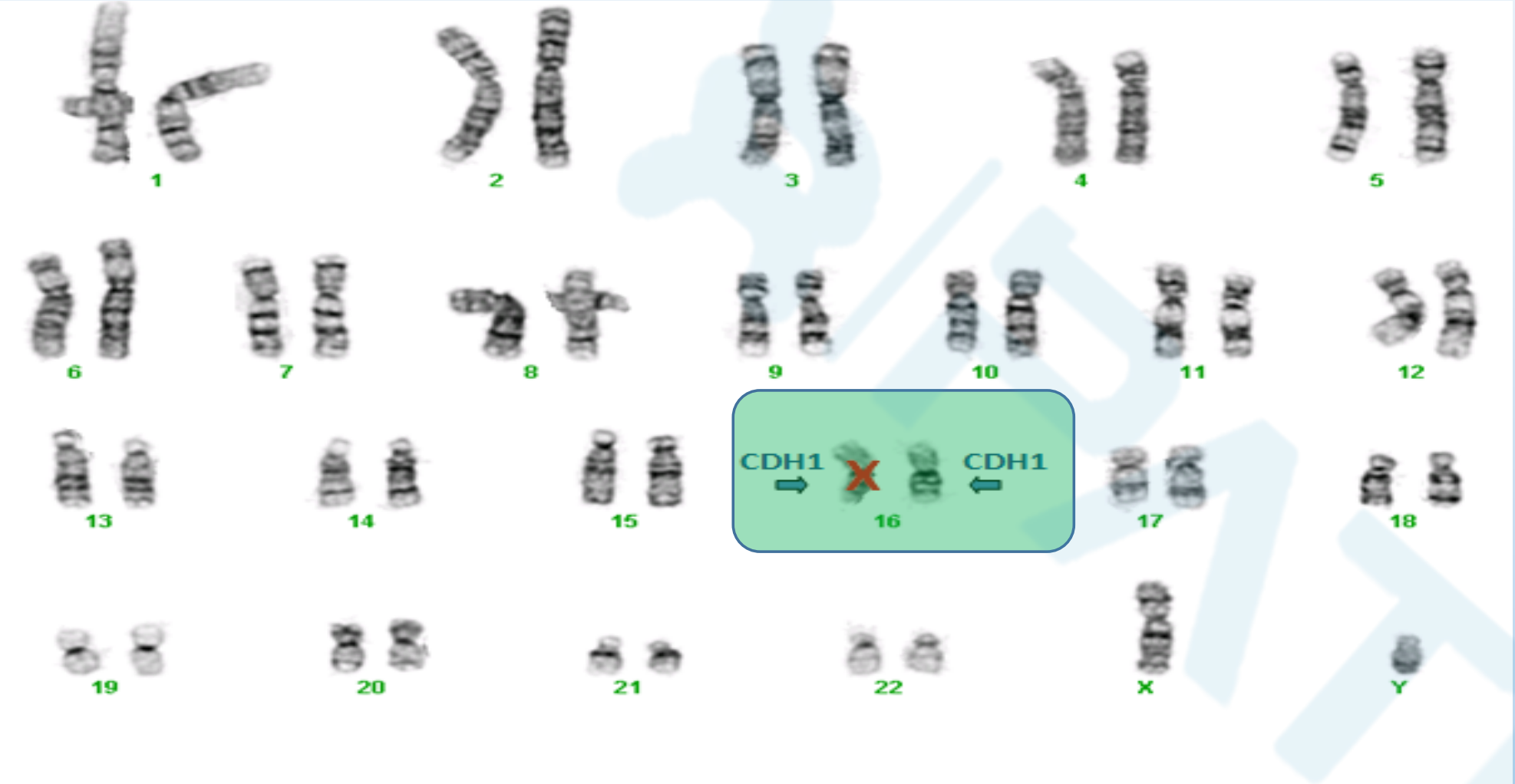
前驱病变

原位印戒细胞癌（Tis）

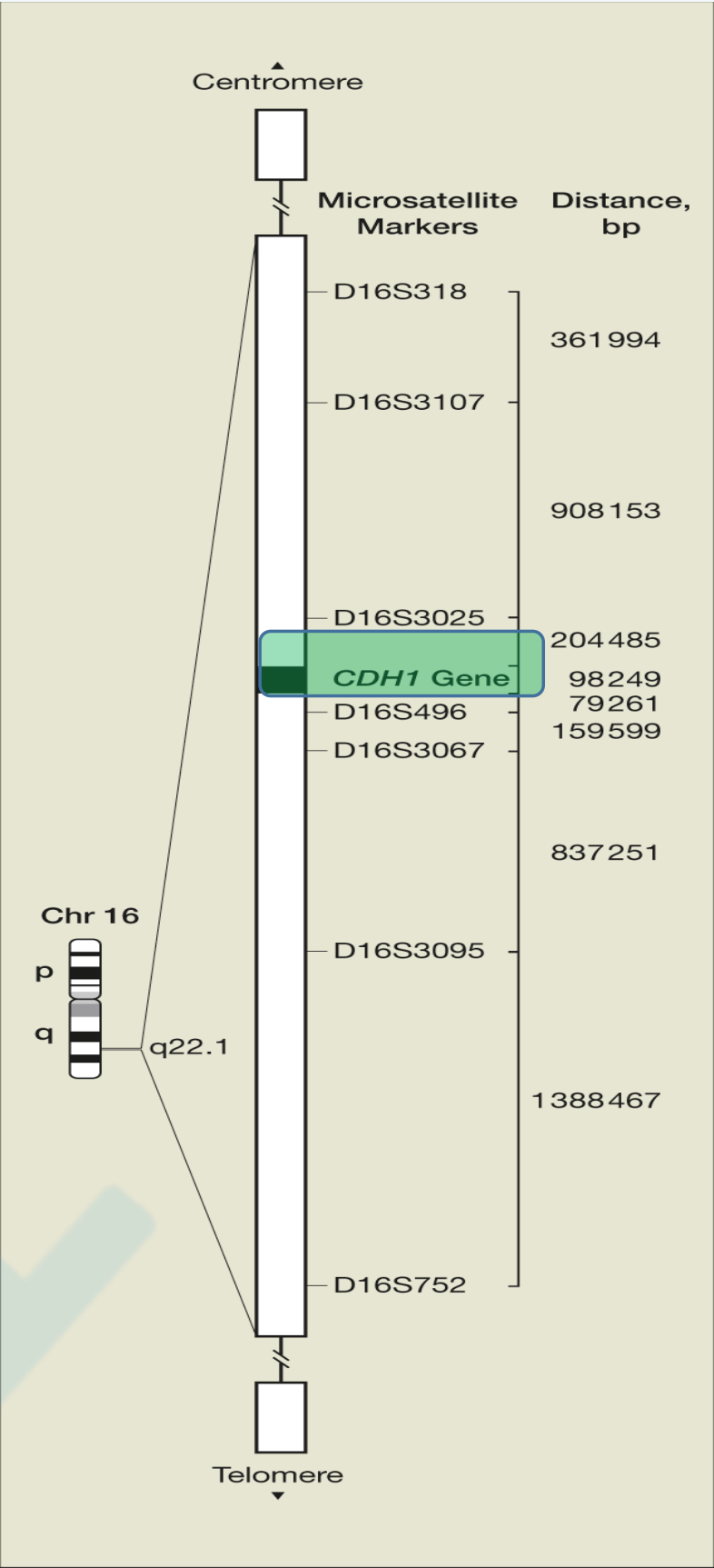


图片摘自消化系统肿瘤WHO第五版

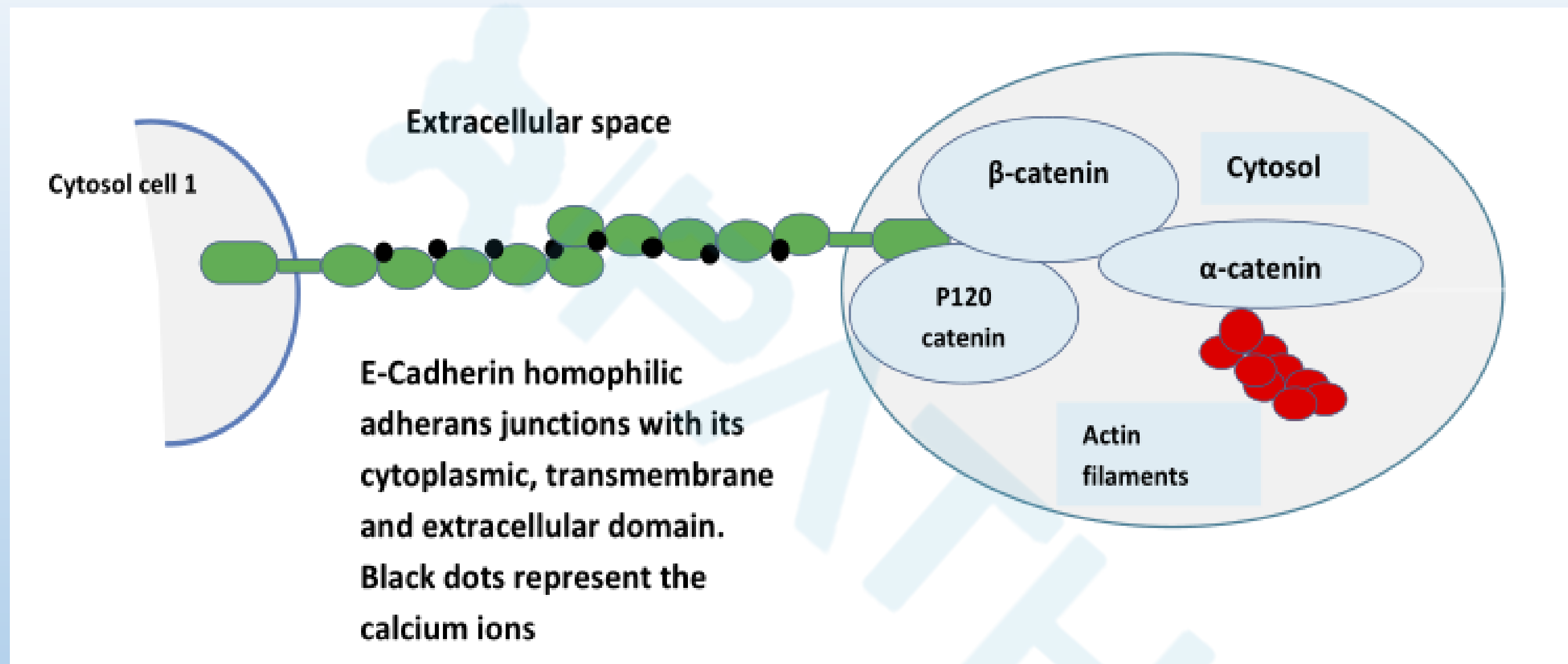
分子改变



CDH1基因位于16号染色体长臂（16q22.1），由16个外显子组成，转录为4.5Kb的mRNA，编码E-cadherin。



图片摘自于Bing



E-cadherin糖蛋白由3个结构域组成，包括细胞内结构域、跨膜结构域及细胞外结构域（钙离子依赖），两个相邻细胞的细胞外结构域通过钙离子相互结合，细胞内结构域通过衔接蛋白与细胞骨架的微丝相互作用，这种结构维持细胞稳定性，抑制单个细胞的运动。

表 4.02 检测 *CDH1* 突变的依据：目前推荐的
来自国际肠胃癌联合会 (IGCLC)^a

1. 在第一或第二代亲属中有两个或更多弥漫性胃癌病例的记载，其中至少一个在 50 岁之前被诊断
2. 在第一或第二代亲属中有三个或更多的病例记载，诊断时的年龄不限
3. 无家族史，在 40 岁前发病的弥漫性胃癌
4. 家族中有一个病例在 50 岁前诊断了既有弥漫性胃癌又有小叶性乳腺癌

^a此外，对病理专家在弥漫型胃癌附近检测到原位癌的病例，应该考虑做遗传学检查，因为这种情况在散发性病例中即使有也很少见到。



- **内镜监测**（年龄<20岁）
染色内镜(病灶>4mm)
增加活检数量 (>24块)
内镜活检医师经验的累积
- **预防性/治疗性全胃切除**
对有*CDH1*突变、年龄>20岁的危险家族成员推荐使用全胃切除；对活检阳性的个体，无论年龄大小，都应劝告其进行全胃切除。
- **乳腺癌**
HDCG家族的乳腺癌发生率增高，多数病例为乳腺小叶癌，应当对其加强筛查及定期检查。

图片及内容参考消化系统肿瘤WHO第四版

MATERIALS AND METHODS

病例选择

来自日本癌症研究基金会 (JFCR) 癌症研究所医院的6名HDGC患者的胃切除标本，这些患者均具有CDH1胚系突变，属于4个家族。

对照组1：25例胃癌病例组成，包含SRCC成分（无CDH1胚系突变），这些患者接受了内镜手术或胃切除术，其中包括12例幽门螺杆菌感染患者，在对照组中，没有患者符合HDGC的临床标准。

对照组2：2017年1月接受内镜切除术的35例任何组织学类型的胃癌患者组成。

组织处理

手术切除的胃癌标本沿着大弯侧打开，在平板上拉伸，并用20%缓冲福尔马林固定。固定后，将整个标本连续切成5毫米宽的长条，并进行组织学检查(切片数为99-400)。石蜡包埋的组织切片厚度为4 μ m。一部分用于HE染色，其他部分用于免疫组织化学分析。

免疫组织化学 (E-cadherin)

表达缺失，< 5%的肿瘤细胞着色；

弱阳性表达，5%-49%的肿瘤细胞着色；

强阳性表达，>50%的肿瘤细胞着色。

数据统计分析

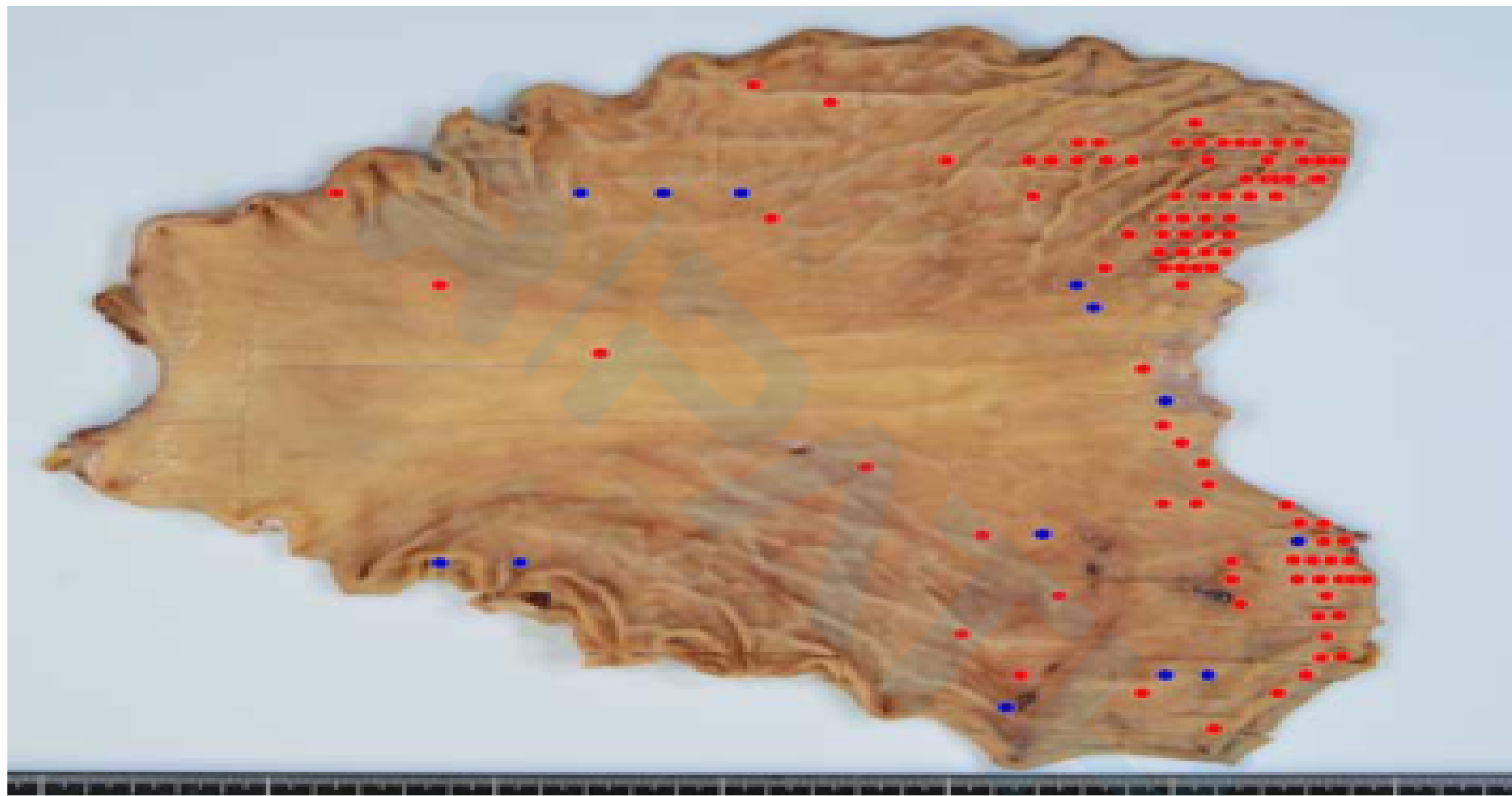
RESULTS

临床病理特征

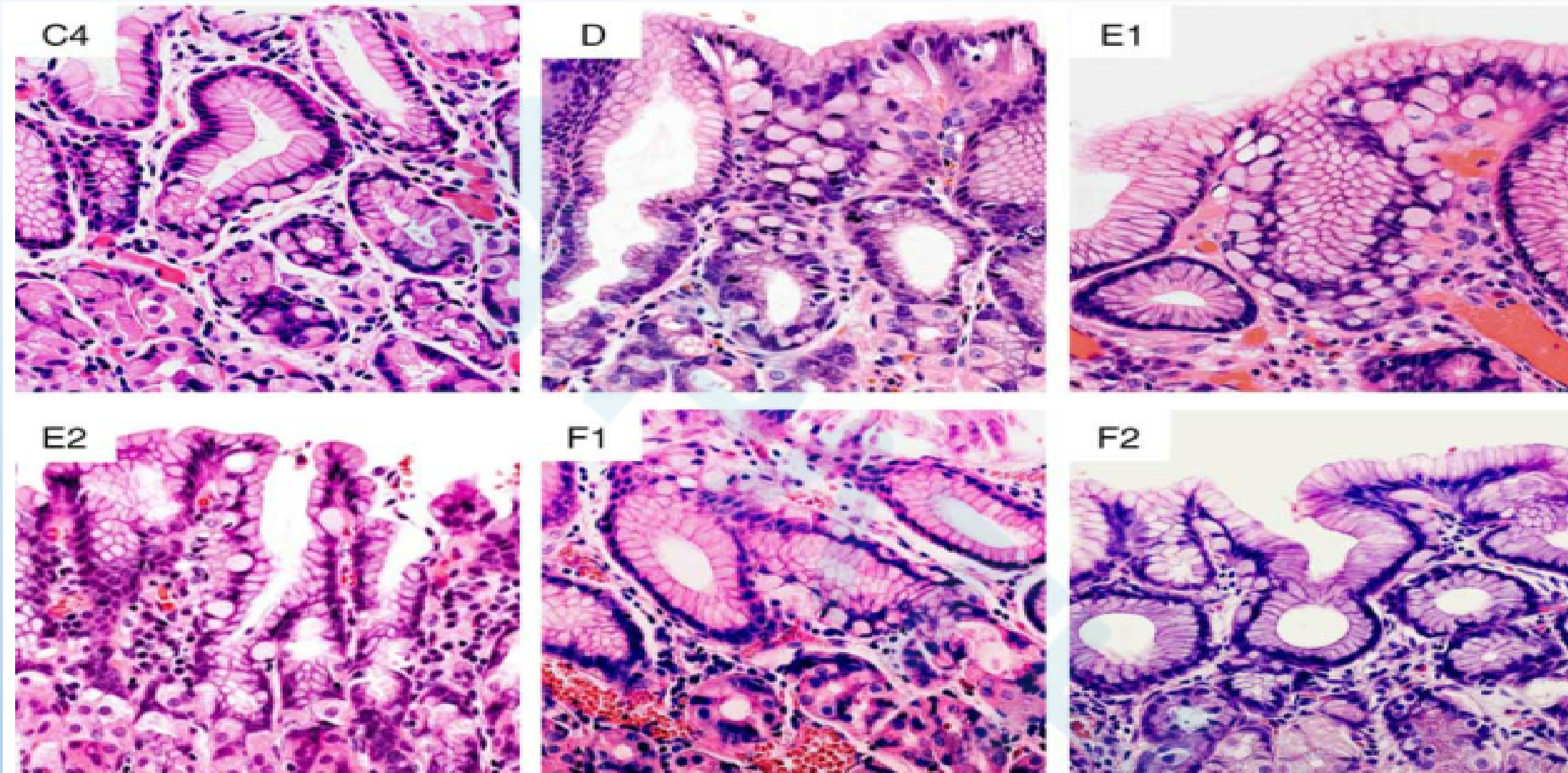
TABLE 1. Clinicopathologic Features of the HDGC Cohort

Case	Age	Sex	Family	FH-G	FH-B	ML	Blocks	No. Ca	No. SRCC- pT1a	No. SRCC- pTis	No. Por- pT1a	Freq. of SRCC-pT1a	Freq. of SRCC-pTis
A	57	Female	1	+	+	2.93	99	31	23	8	0	0.13	0.37
B	45	Female	1	+	-	8.99	290	36	30	5	1	0.3	1.80
C	33	Female	1	+	-	7.65	244	107	94	13	0	0.08	0.59
D	56	Female	2	+	-	4.53	167	51	48	1	2	0.09	4.53
E	56	Female	3	+	-	5.57	203	8	4	4	0	1.39	1.39
F	35	Male	4	+	-	10.51	400	41	26	15	0	0.44	0.70
Total						40.18	1403	274	225	46	3		
Mean	47					6.70	233.8	45.7	37.5	7.67	0.5	0.18	0.87

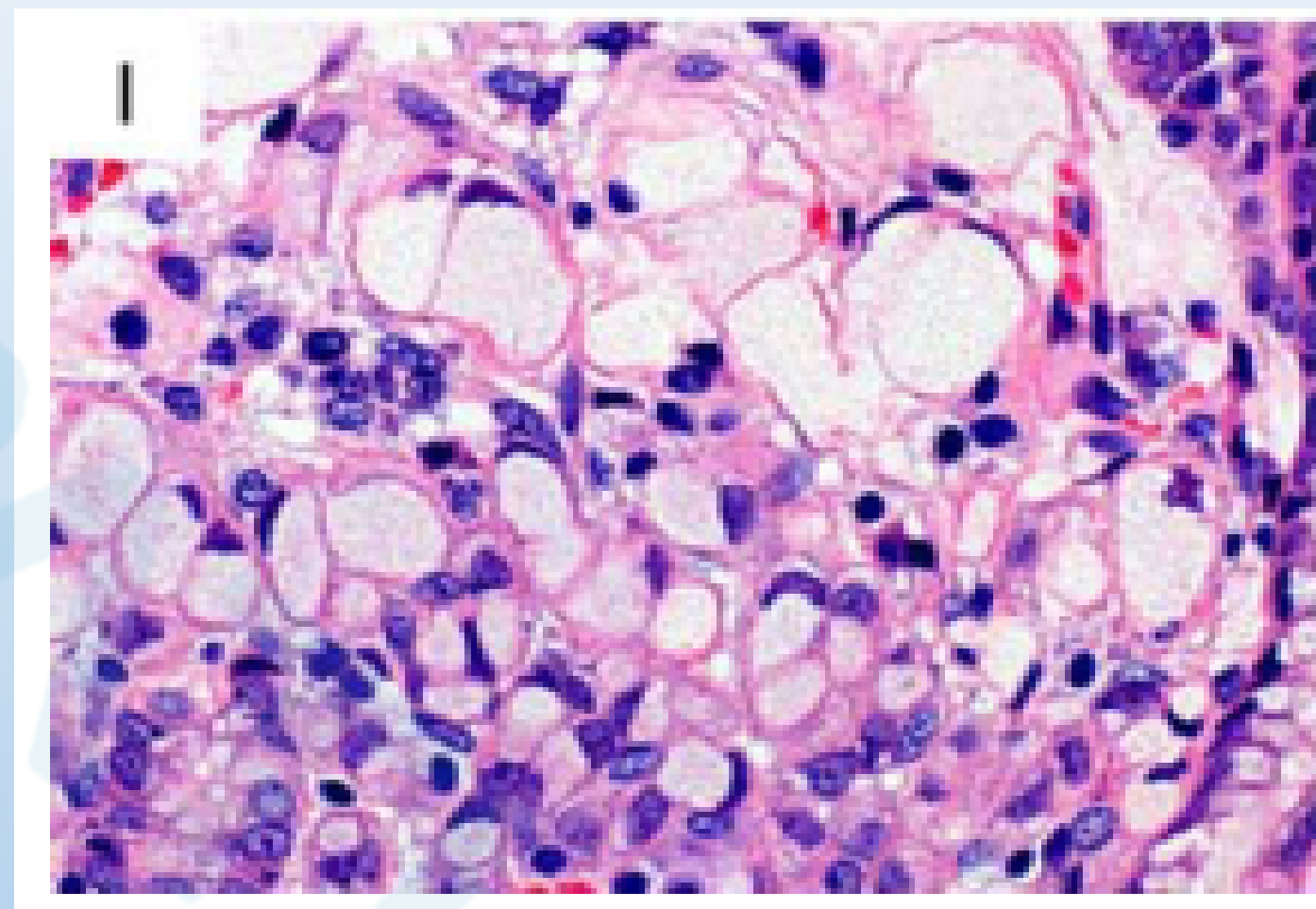
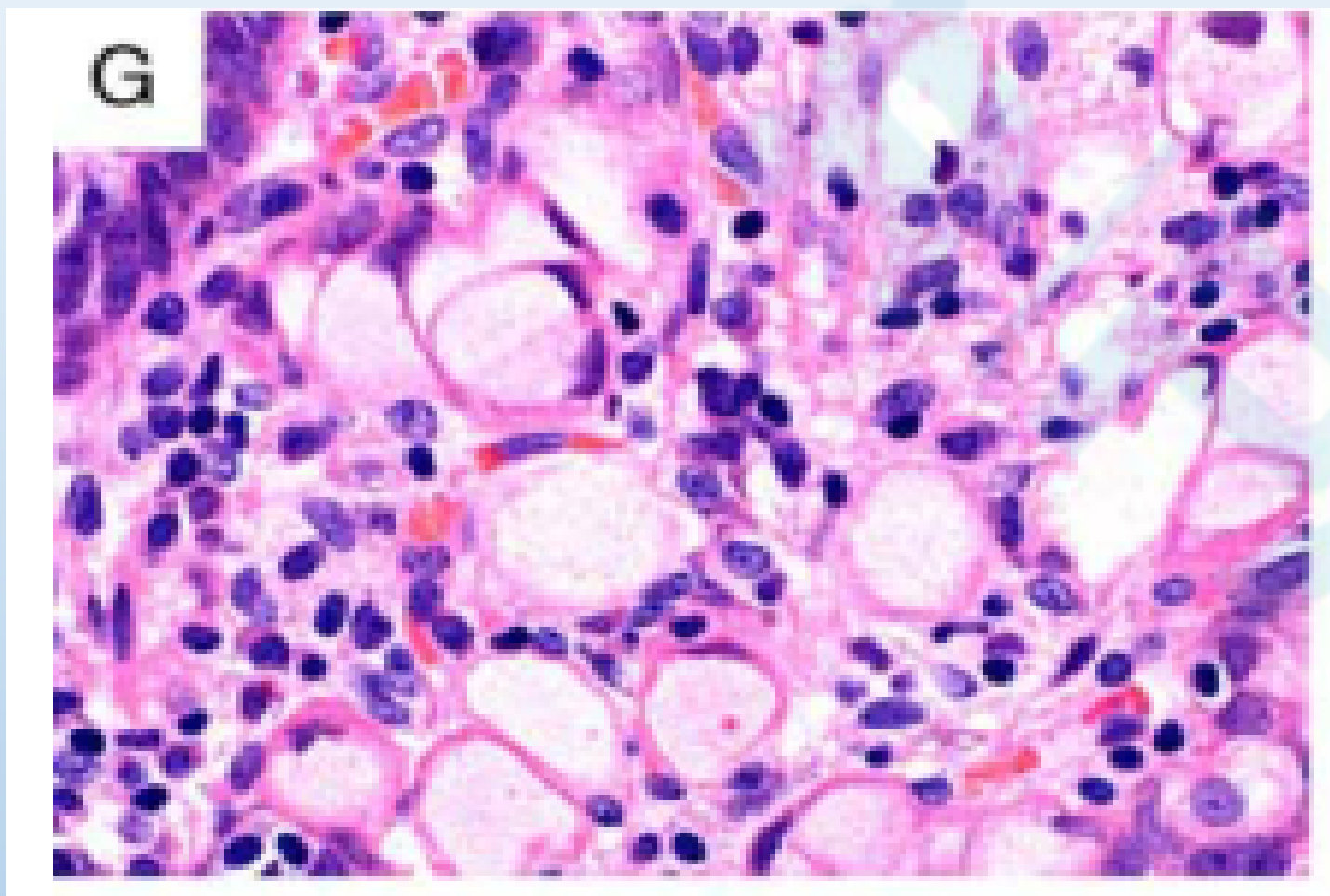
FH-B表示乳腺癌家族史；FH-G，胃癌家族史



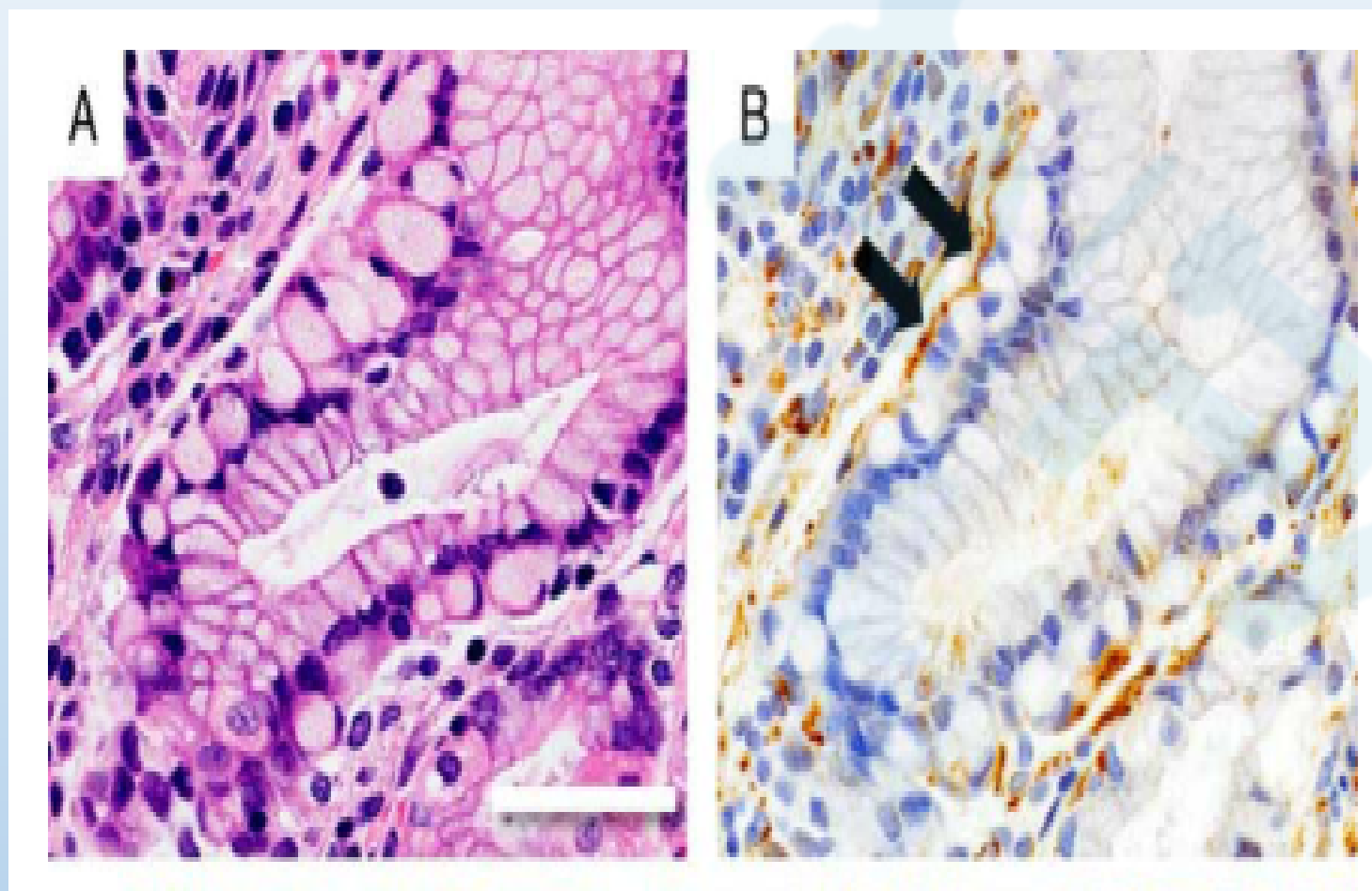
病人C胃切除术标本中癌灶分布图。将整个切除的胃切成244块并进行组织学检查。总共检测到107个癌灶。其中，94个粘膜内SRCC-pT1a病灶和13个SRCC-pTis病灶分别用红点和蓝点表示。



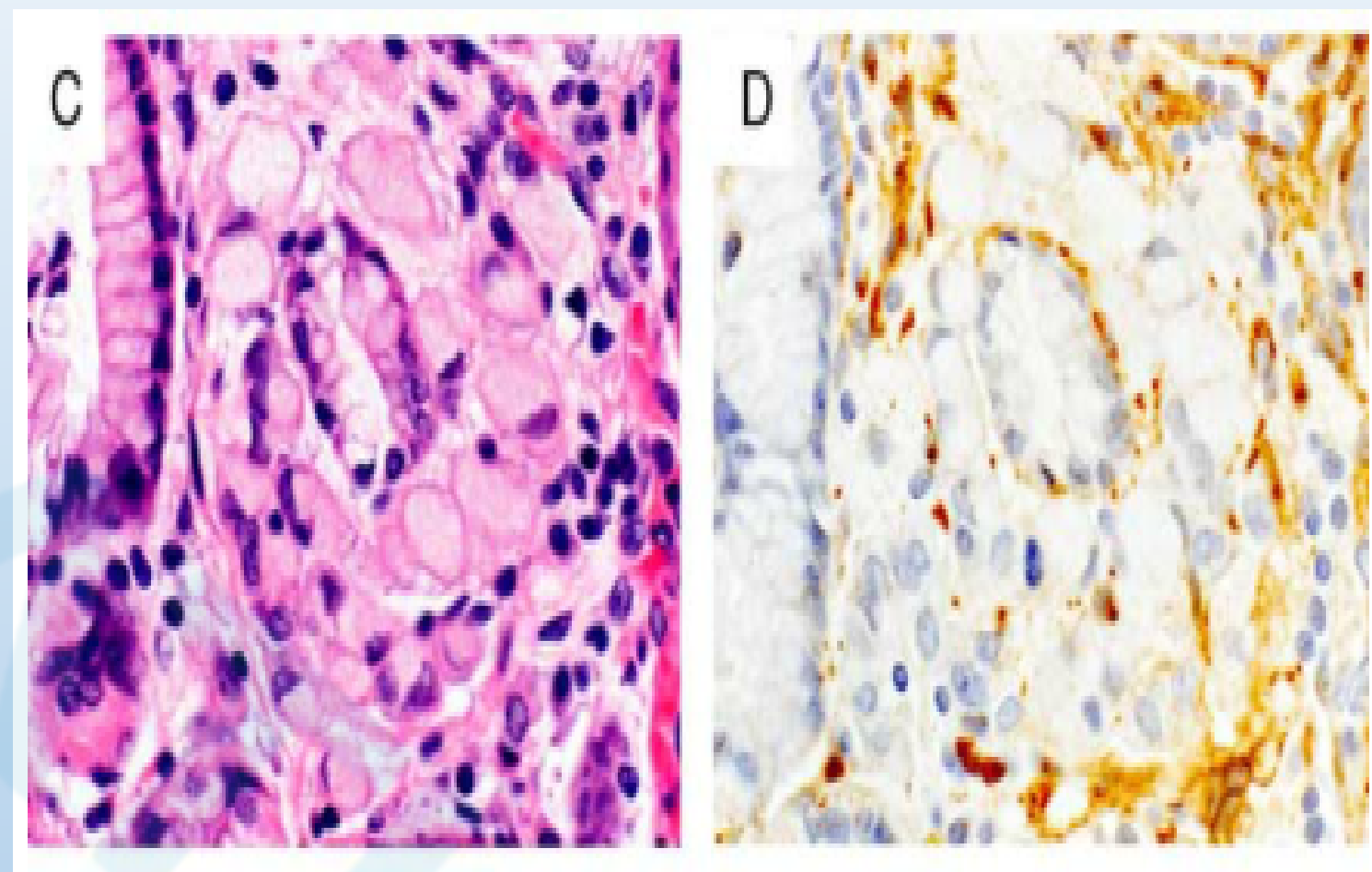
所有SRCC-pTis病变均显示肿瘤细胞在正常上皮细胞下呈派杰样播散。SRCC-pTis的肿瘤细胞表现为圆形细胞，胞浆丰富淡染，细胞核月牙状、偏位。所有SRCC-pTis病灶均位于胃底腺粘膜区，位于腺颈部以上。



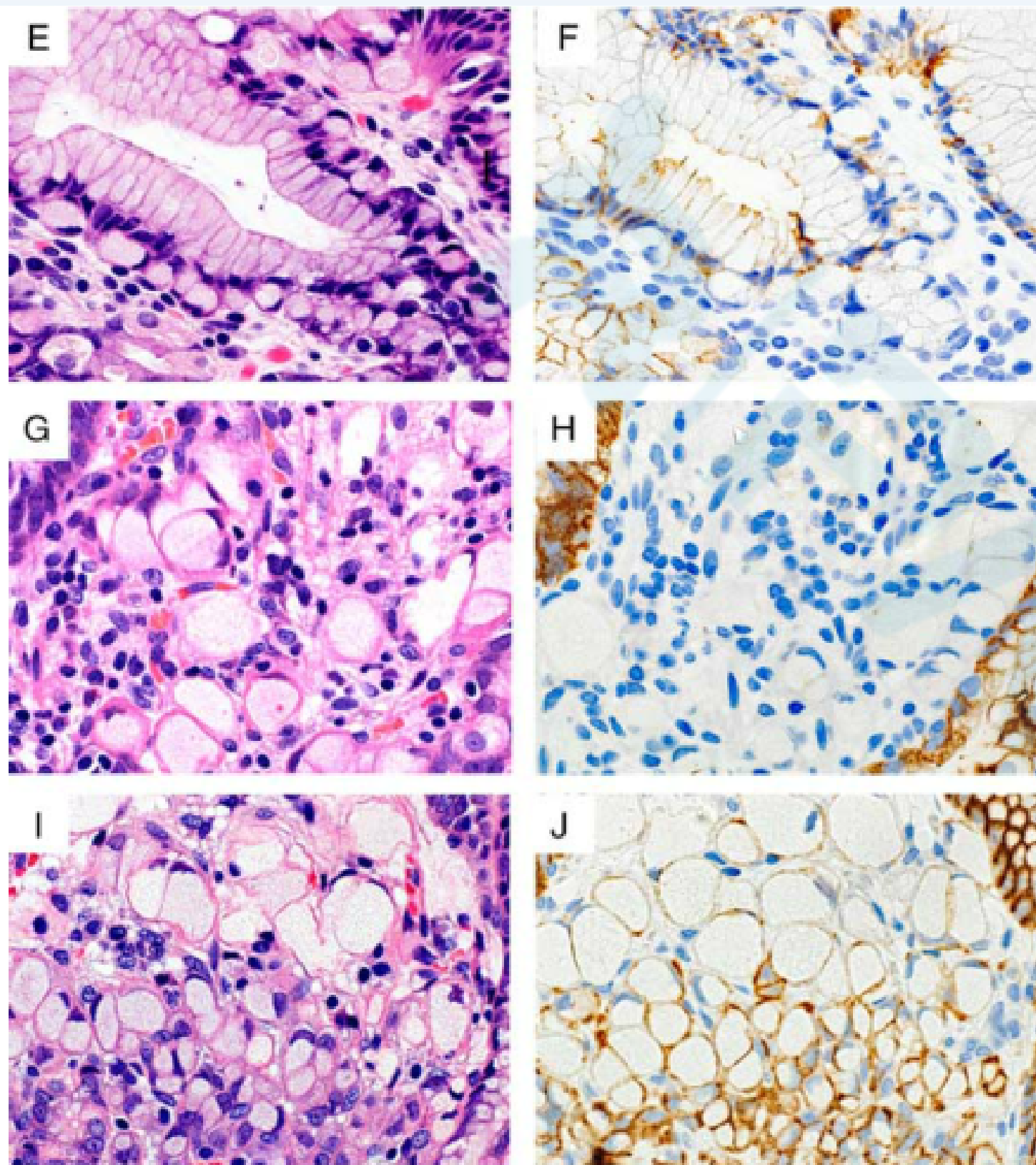
SRCC-pT1a由单个或小簇肿瘤细胞组成，肿瘤细胞从腺体颈部分布到黏膜表面，位于黏膜表面的肿瘤细胞胞浆丰富体积大，而位于腺颈的肿瘤细胞较小。



在派杰样播散的SRCC-pTis中，在肿瘤细胞和黏膜固有层之间观察到基底膜（B图中箭头所示）



在SRCC-pT1a病变中，层粘连蛋白在肿瘤细胞和黏膜固有层之间不连续染色，一些肿瘤细胞扩散到黏膜固有层中，该病变可能来源于SRCC-pTis。



免疫组化染色显示在SRCC-pTis中肿瘤细胞的E-cadherin染色均阴性，在SRCC-pT1a中肿瘤细胞的E-cadherin染色呈弱阳性或阴性。

免疫组化染色评价

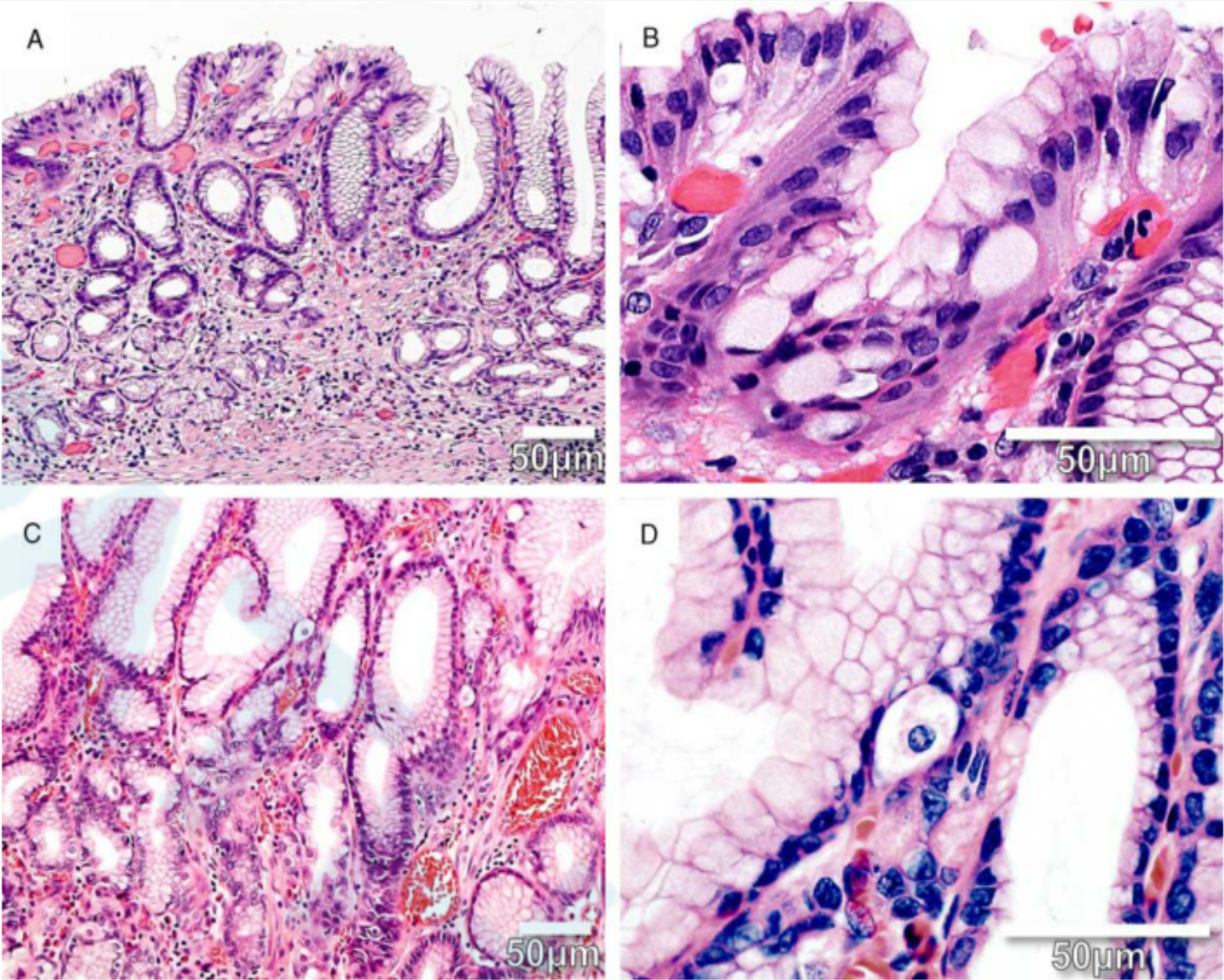
TABLE 2. E-Cadherin Immunohistochemistry for SRCCs in HDGC Cases								
Case	E-Cadherin Status in SRCC-pTis Lesions (n = 28)				E-Cadherin Status in SRCC-pT1a Lesions (n = 197)			
	Loss	Reduced	Preserved	Total	Loss	Reduced	Preserved	Total
A	3	1	0	4	2	14	0	16
B	1	0	0	1	5	22	0	27
C	7	0	0	7	45	33	0	78
D	1	0	0	1	24	24	0	48
E	3	0	0	3	4	0	0	4
F	12	0	0	12	15	9	0	24
Total (%)	27 (96.4)	1 (3.6)	0	28 (100)	95 (48.2)	102 (51.8)	0	197 (100)
Loss indicates <5% of the tumor cells were stained; Preserved, 50% or more tumor cells were stained Reduced, 5% to 49% of the tumor cells were stained.								

在检测的46个SRCC-pTis病灶中，评估了28个病灶；其中，27个病灶(96.4%)显示上皮钙粘蛋白完全缺失，被归类为表达缺失，其余一个病灶(3.6%)显示弱阳性表达。

在检测的197个SRCC-pT1a病灶中，95个(48.2%)被归类为表达缺失，而其余102个(51.8%)病灶显示弱阳性表达。

TABLE 3. Clinicopathologic Features of Control Groups With Sporadic Gastric Carcinoma

	Total	Control Group 1	Control Group 2
Period		October 2010 to June 2018	January 2017
No. cases	60	25	35
Examined mucosal length (m)	28.8	14.6	14.2
Sex (male: female)	39: 21	14: 11	25: 10
Age, mean (y)	63.0	54.5	69.1
<i>Helicobacter pylori</i> status (infected: naïve: uncertain)	24: 15: 13	12: 13: 0	12: 2: 13
Predominant histologic type			
Tubular papillary adenocarcinoma	28	0	28
Poorly differentiated adenocarcinoma	11	9	2
SRCC	18	15	3
Others	3	1	2
Depth of invasion			
pT1a (intramucosal cancer)	50	20	30
pT1b (submucosal invasive cancer)	9	4	5
pT2 (muscularis propria invasive cancer)	1	1	0
Detected SRCC-pTis lesions	0	0	0

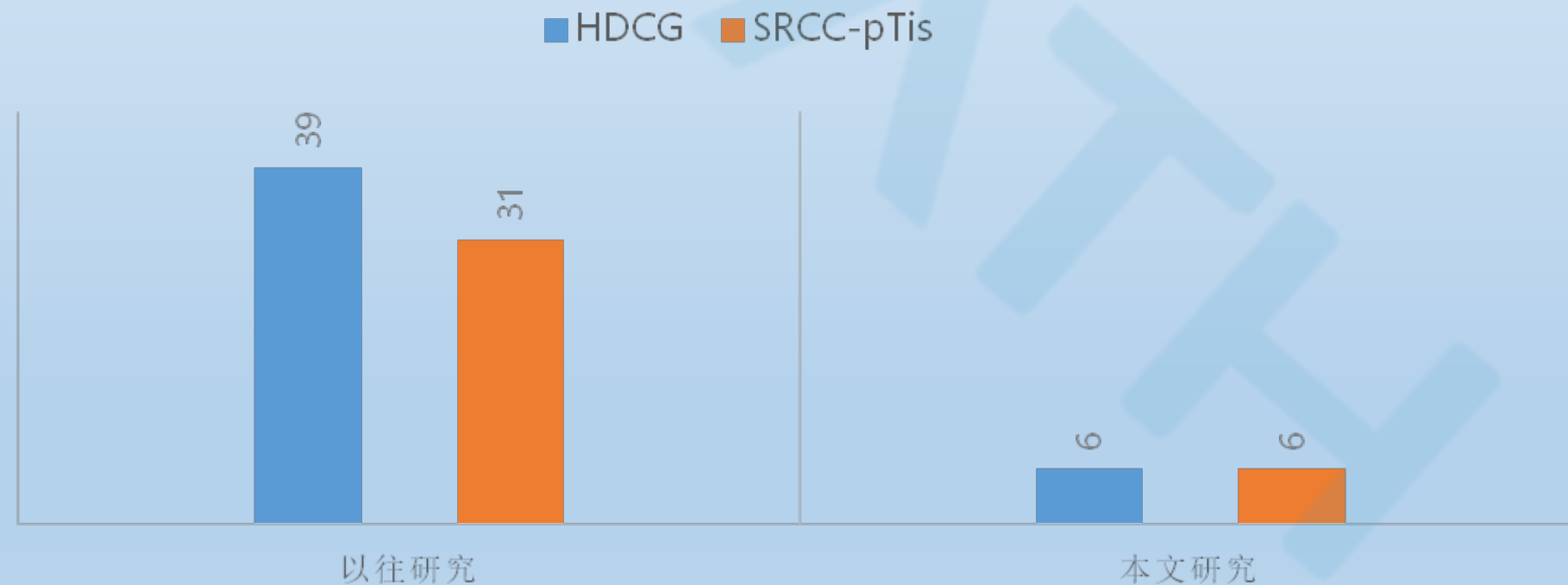


分别从对照组1和2对测量为14. 6和14. 2米的粘膜进行组织学检查。在两个对照组中，未发现明确的SRCC-pTis病灶。

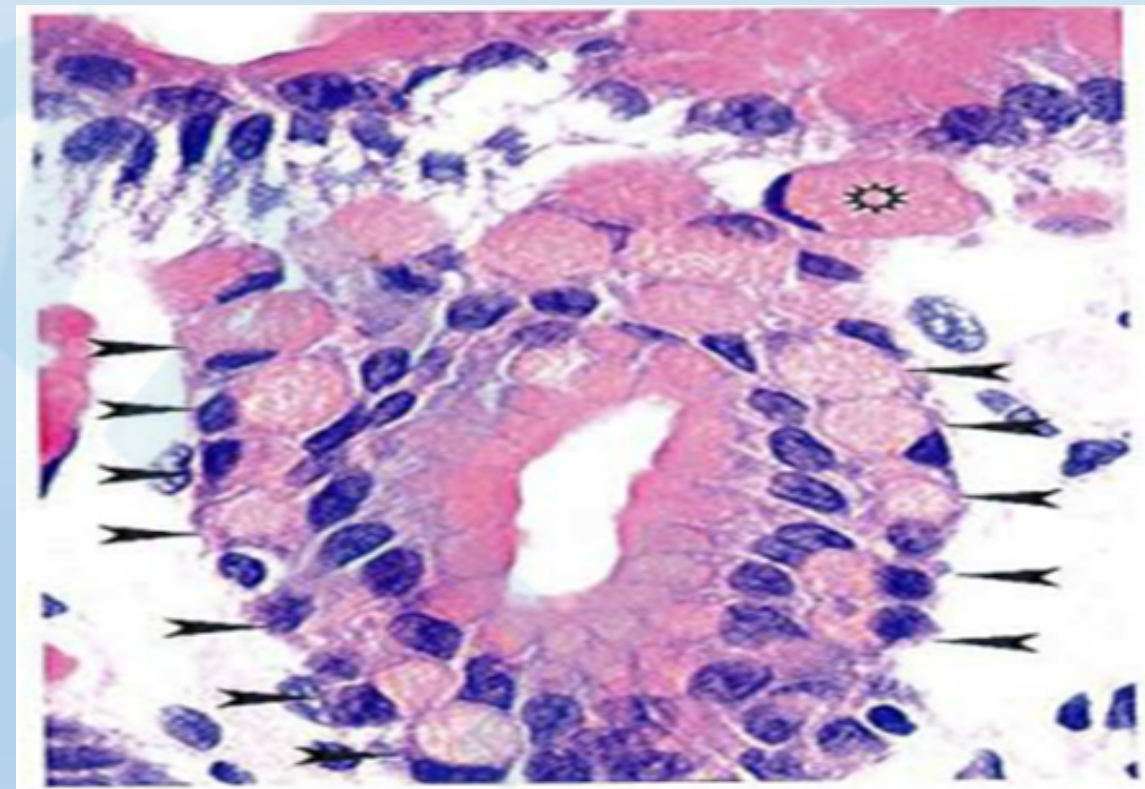
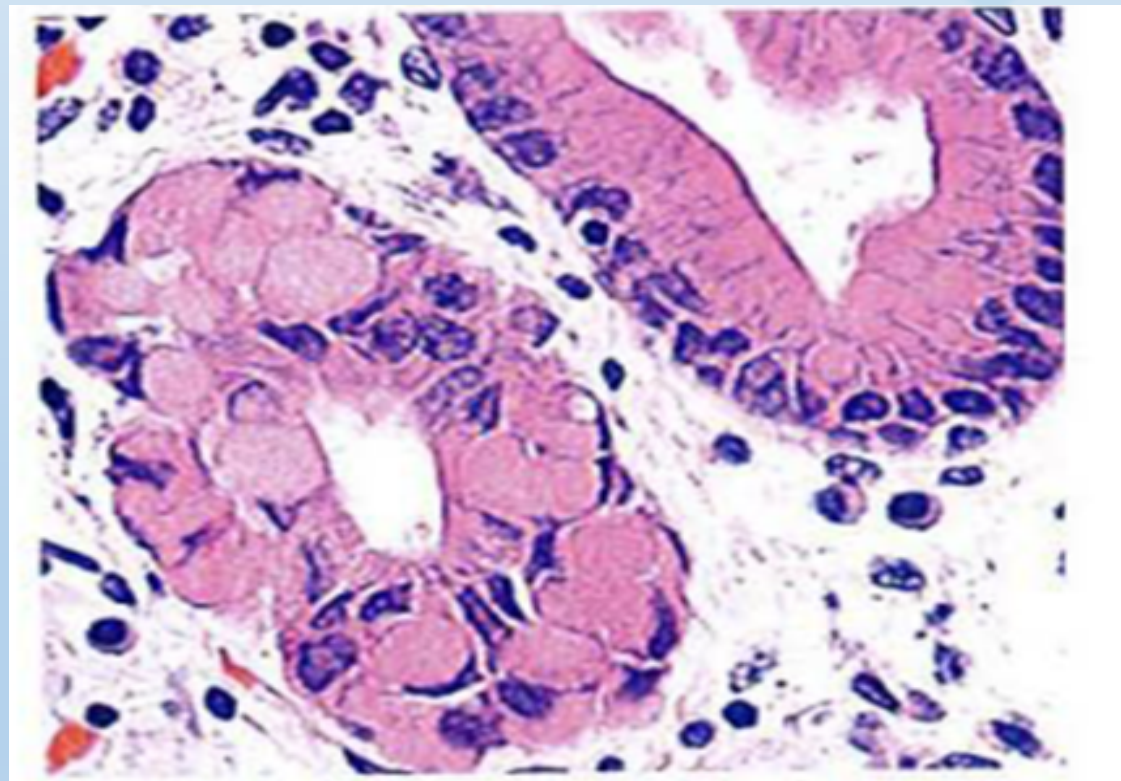
A、B图显示小凹上皮增生，细胞胞浆富含黏液，细胞排列假复层，但细胞核无异型。C、D显示在黏膜表面散在的壁细胞，细胞质嗜酸性、颗粒状，细胞核卵圆形，居中。

DISCUSSION

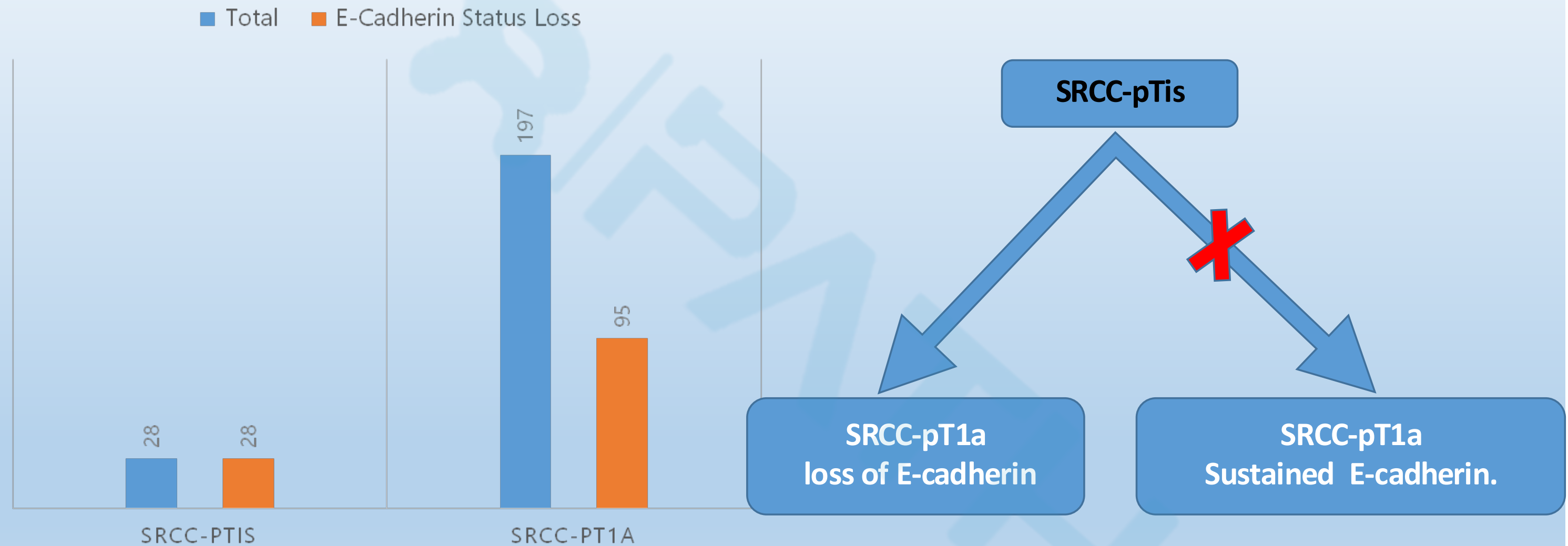
- 在本研究中，我们展示了SRCC-pTis和SRCC-pT1a在CDH1胚系突变的HDGC中的发病率、分布、组织学和免疫组化特征，结果可能有助于病理学家对SRCC-pTis的组织学识别。
- 本研究是第一个在东亚(日本)人群HDGC背景下对SRCC-pTis进行详细调查的研究，在所有病例中均检测到SRCC-pTis和SRCC-pT1a病灶，本文结合Oliveira、Carneiro F等人的研究提示SRCC-pTis可以作为CDH1胚系突变的HDGC的诊断提示。



- 在Fujita H的研究中，在10名HDGC患者的96米黏膜中发现了89个SRCC-pTis病灶和209个SRCC-pT1a病灶，大约每1.01米就能发现一个SRCC-pTis病灶，与本文结果(0.87米)几乎相同，相比之下，SRCC-pT1a的出现频率(每0.18 m/ 1个病灶)高于Fujita等报道的(每0.46 m /1个病灶)，这些结果对于考虑HDGC病例时进行更加充分的取材有必要的。
- Carneiro等人研究报道了SRCC-pT1a的两种前体病变：*replacement type of SRCC-pTis*和*Pagetoid type of SRCC-pTis*，我们应该更加关注*Pagetoid type of SRCC-pTis*。



- Carneiro等人的研究推测SRCC-pT1a可能不是由SRCC-pTis发展而来，因为SRCC-pTis 的发生率低于SRCCpT1a，在本文研究中，作者认为SRCC-pTis可能是SRCC-pT1a伴E-cadherin (-)的前体，而不是SRCC-pT1a伴E-cadherin (+)的前体。



- 在本文研究中，对照组（60例胃癌患者，黏膜总长度28.8 m）未发现SRCC-pTis，本文研究表明SRCC-pTis是诊断HDGC的一个关键的组织学特征，尽管其敏感性较低。

- 本研究局限性：

单机构、回顾性和观察性研究

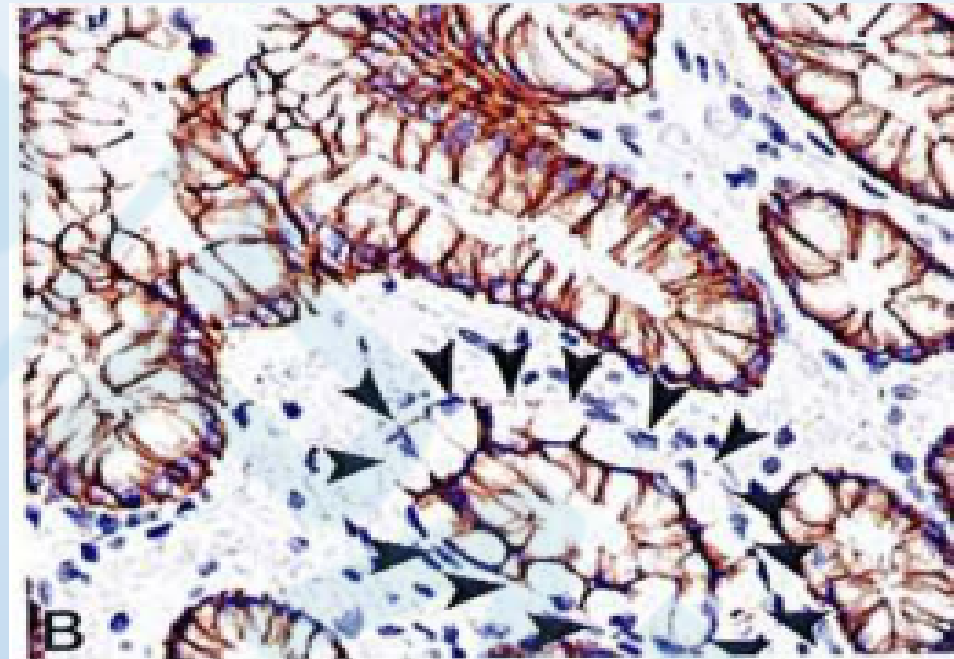
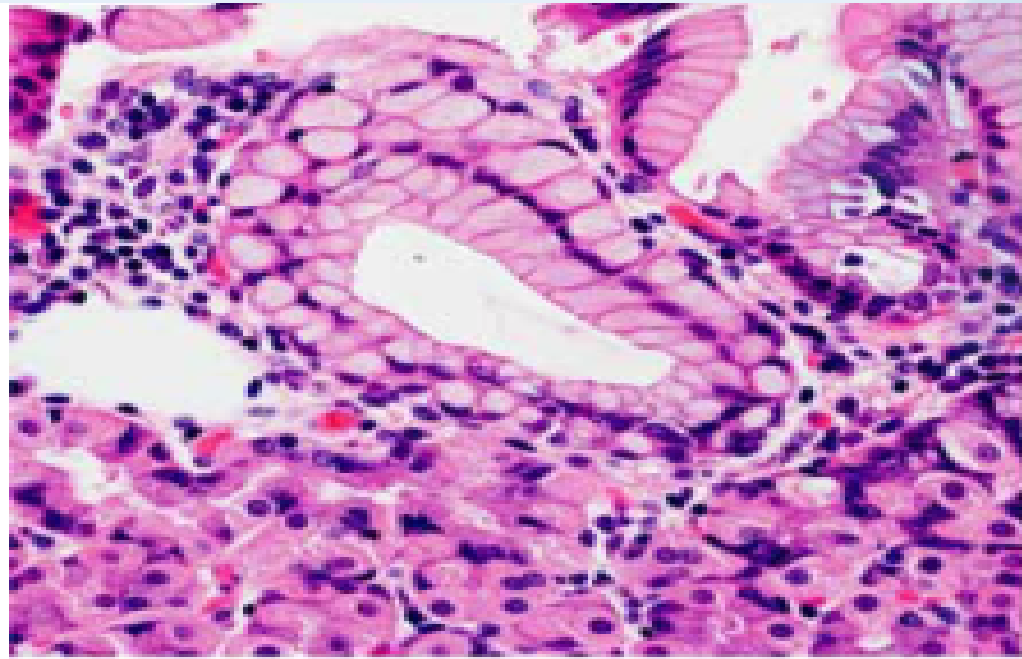
病例较少（6名HDGC患者，属4个家族）。

对照组大多为ESD标本（可能会漏掉病变区域之外的SRCC-pTis病灶）。

- 总结

派杰样播散型SRCC-pTis是HDGC（CDH1胚系突变）中比较典型的组织病理学特点，有助于临床诊断病理医师在日常工作中对SRCC-pTis病变的识别，从而有助于提高对HDGC的诊断水平。

SRCC-pTis

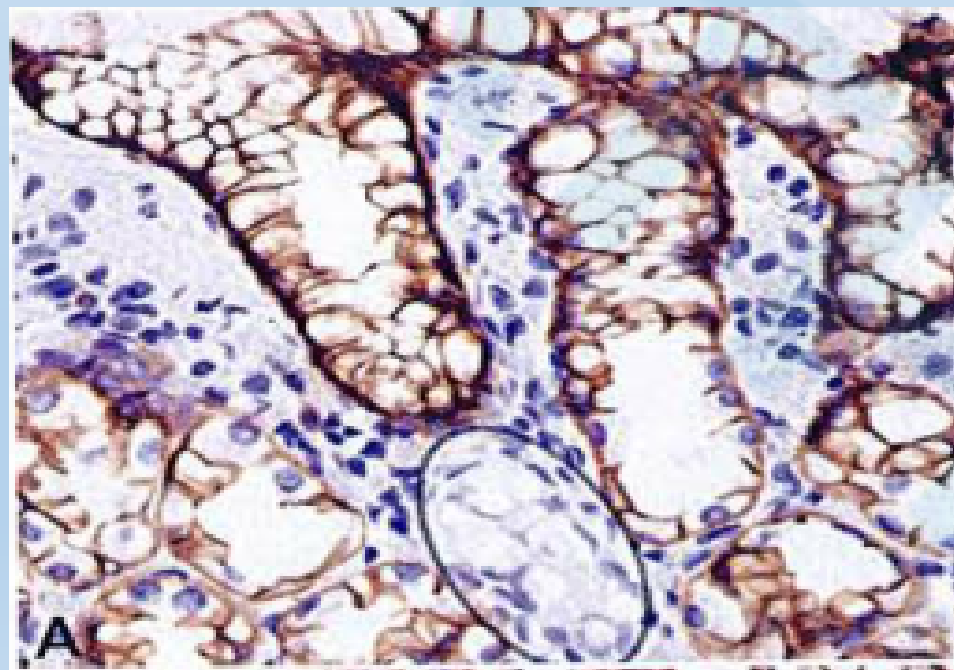
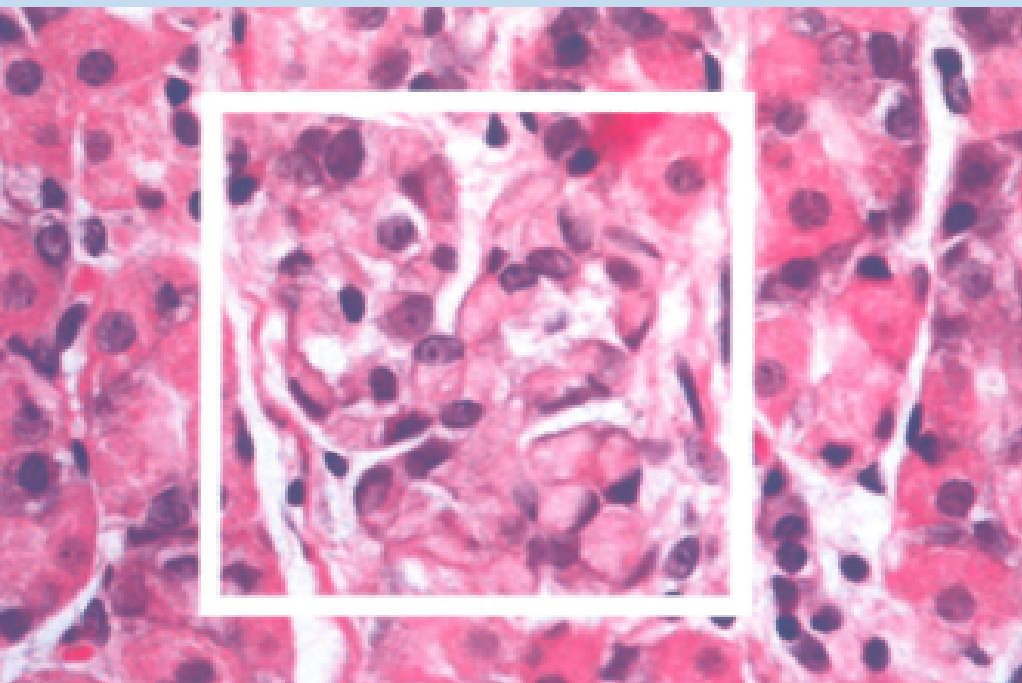


派杰样播散型 组织病理学

- 肿瘤细胞位于小凹上皮与基底膜之间，细胞呈圆形，胞浆丰富淡染，细胞核月牙状、偏位。

免疫组织化学染色

- E-cadherin染色缺失



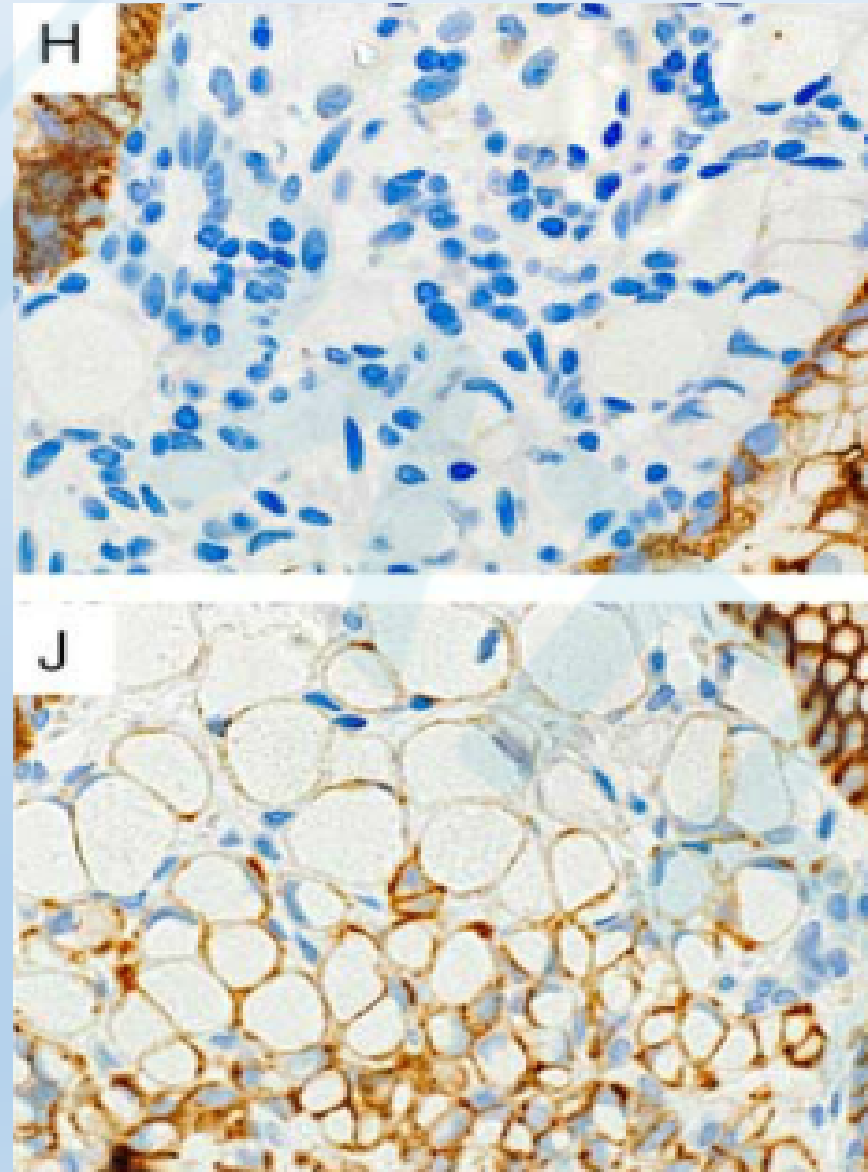
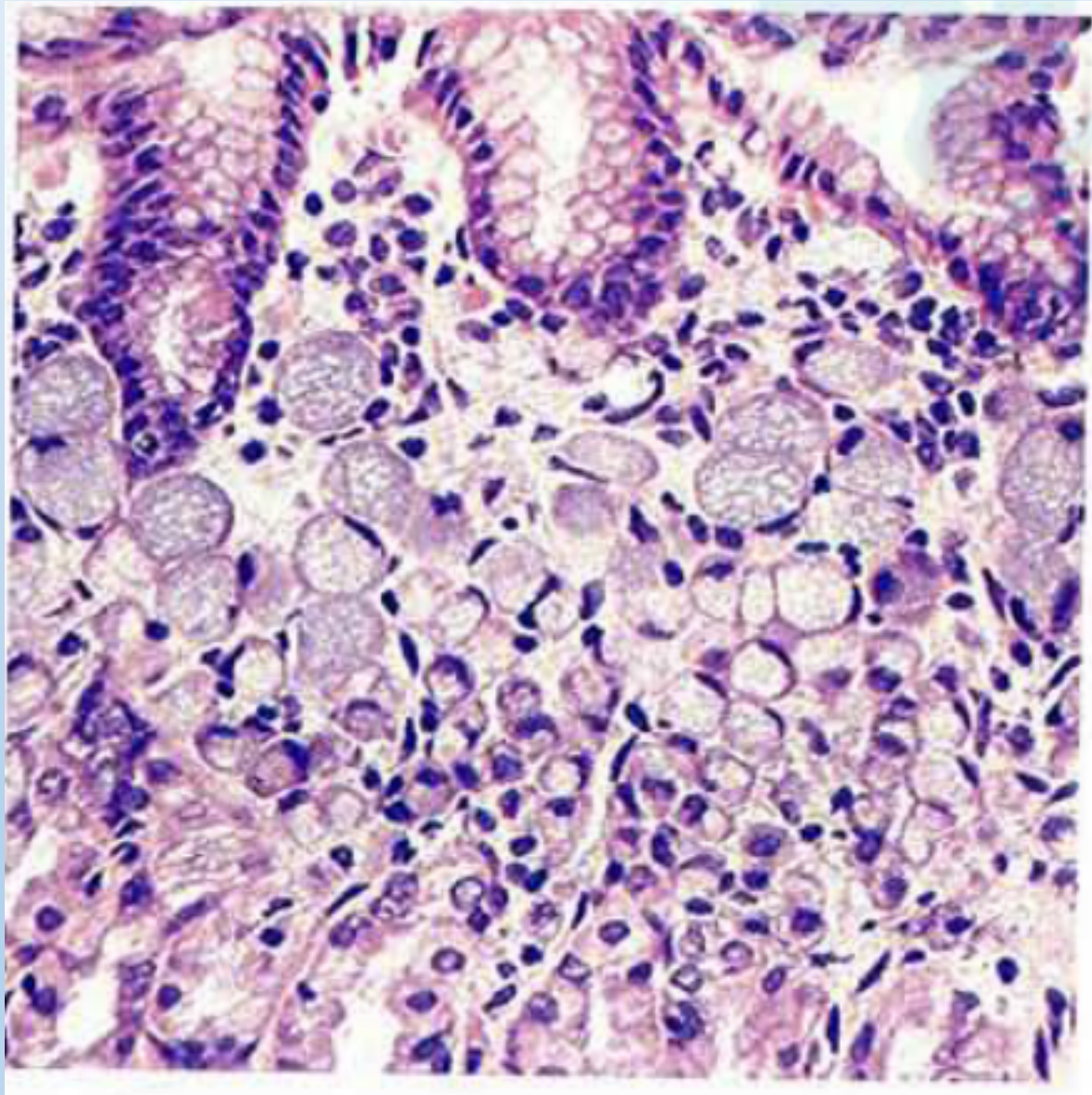
替代型 组织病理学

- 基底膜内出现了印戒细胞替代了正常的小凹上皮，细胞核深染，极向紊乱。

免疫组织化学染色

- E-cadherin染色缺失

SRCC-pT1a



组织病理学特点

- 由单个或小簇细胞组成，细胞胞浆内富含黏液。
- 肿瘤细胞位于腺体小凹颈部以上，越靠近黏膜表面细胞体积约大，胞浆内黏液越丰富。
- 核分裂不活跃

免疫组织化学染色

- E-cadherin染色呈弱阳性表达或缺失。

谢谢聆听