

· 论著 ·

结肠肝样腺癌1例及文献复习

山东省淄博市中心医院病理科 (山东 淄博 255036)

徐慧蓉 王新美 王新云 张保华 崔海燕 孙晓宇

【摘要】目的 探讨结肠肝样腺癌的临床病理特征。方法 回顾我科1例乙状结肠肝样腺癌的临床资料,行病理组织学和免疫组化观察并复习相关文献。结果 结肠肝样腺癌以男性多见,发病年龄以中老年为主,镜下肿瘤常由具有肝细胞样肝癌分化特点和腺癌分化特征的两类型病变区域组成,交界处可见两种成分细胞间的相互移行,腺癌区以低分化腺癌最为多见,在肝细胞样分化区,分化好的肿瘤细胞呈小梁状或巢状排列,癌细胞大,多边形,核仁大,居中,可见核分裂像,间质脉管内查见大量癌栓。免疫组织化学结果显示AFP、Hep-1部分病例均可阳性,CK8/18、CK19均阳性表达,易于发生血行转移及肝转移,病人随访半年,化疗五次,尚存活。结论 结肠肝样腺癌具有明显的侵袭性和高度恶性的生物学特性,临床病理学特点突出,术后复发早、预后差。

【关键词】结肠肿瘤;肝样腺癌;AFP;Hep-1

【中图分类号】R735.3+5

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.04.015

A Case of Hepatoid Adenocarcinoma and the Review of Literature

XU Hui-rong, WANG Xin-mei, WANG Xin-yun, et al., Department of Pathology, Zibo Central Hospital, Zibo 255036, Shandong, Province, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical and pathological features of hepatoid adenocarcinoma of colon. Methods To review a case of hepatoid adenocarcinoma of the sigmoid colon of clinical data and observe the results of pathological histology and immunohistochemical and review related literature. Results Hepatoid adenocarcinoma of the colon was more common in male, and the age of onset was mainly of the middle-aged and elderly. Microscopically, neoplasms often consist of two types of lesion area with differentiation characteristics of hepatocellular carcinoma and adenocarcinoma, the junction can be seen the intermigration of two constituent cells, the adenocarcinoma area is the most commonly seen in poorly differentiated adenocarcinoma, and the differentiated cells are arranged in small girders or nests in the area of hepatocyte-like cells. The cancer cells are large and polygons, the nucleolus is large and centered, the mitotic figures are visible, and the cancer embolus are visible within blood vessels and lymphatics. The results of immunohistochemical show AFP and Hep-1 are part positive, CK8/18 and CK19 are positive. It's prone to hematogenous and hepatic metastasis. The patient was followed for half a year, with chemotherapy five times and survived. Conclusion Hepatoid adenocarcinoma of the colon is obviously aggressive and highly malignant, the clinical and pathological features are prominent, postoperative recurrence is early and prognosis is poor.

【Key words】Colon Neoplasms; Hepatoid Adenocarcinoma; Alpha Fetoprotein; Hepocyte-1

肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC)是一种发生于肝外的具有腺样及肝细胞样两种分化的特殊类型腺癌。此型腺癌发病率极低,据目前的文献汇报,其发病率在0.38%~0.73%,发生在胃内的屡见报道,而发生在肠道的HAC较为罕见^[1],大多文献报道发生在结肠。为了更好地认识该病,现将我们遇到的1例报道如下,并结合文献复习进行探讨。

1 材料与方法

1.1 临床资料 患者女性,51岁。因左下腹阵发性疼痛半年余入院。患者既往无肝炎及结核病史。

胃镜检查未见异常。CT检查示:双肺、纵隔及心脏未见明显异常;肝脏、胰腺、脾脏、双肾及胆囊形态及密度无异常;乙状结肠见肠壁非均匀性增厚,管腔狭窄,范围约10.7cm,浆膜欠光滑,周围脂肪浑浊,局部见小淋巴结,周围见少量积液,余各部肠管形态及密度无异常,腹腔内无游离积气,腹膜后结构清晰,无肿大明显淋巴结,增强扫描乙状结肠病灶非均匀性强化,CT值约86Hu。结肠镜检查:进镜20cm于乙状结肠可见环肠腔广基溃烂隆起物,见粪块梗阻。实验室检查:甲胎蛋白(AFP)1.24ng/ml;癌胚抗原(CEA)4.12ng/ml;糖类抗原CA19-9 180.4U/ml;糖类抗原CA-724 213.9ng/ml;HBsAg阴性;血红

作者简介:徐慧蓉,女,病理诊断专业,主治医师,主要研究方向:消化系统肿瘤
通讯作者:王新美

蛋白111g/L; 谷丙转氨酶(ALT)6.3U/L; 谷草转氨酶(AST)11.8U/L; 临床诊断: 乙状结肠癌晚期并不全梗阻。行乙状结肠癌姑息切除+远端封闭+近端造口术。术中见肿瘤位于乙状结肠中段, 侵犯肠管全层, 致使肠管不完全梗阻, 侵及大网膜、盆腹腔、小肠系膜见广泛腹膜转移结节。

1.2 方法 标本经10%中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 5 μ m切片, HE染色。并进行免疫组化染色, 采用SP法。所用抗体和免疫组化试剂盒均购自DaKo公司。

2 结 果

2.1 病理检查肉眼观 切除的部分乙状结肠, 长18cm, 最大直径4.5cm, 距一端切线3.5cm、另一端切线6.5cm处结肠腔内查见一巨大溃疡型肿瘤, 环绕肠管全周径, V: 7 $\times$ 5 $\times$ 2cm, 切面灰白色, 质硬, 深部浸润达浆膜外, 肿瘤粘连的大网膜内及肠系膜均查见弥散性的灰白色结节、质硬、直径0.1~0.3cm, 结肠系膜查见21个肿大淋巴结, 直径0.2~1cm。

2.2 光镜检查 肿瘤主要由腺癌区和肝样分化区相互移行过渡混合组成, 浸润肠壁全层达浆膜外纤维脂肪组织。腺癌区主要表现为低分化腺癌(部分为粘液腺癌及印戒细胞癌)(图1)。肝样分化区肿瘤细胞排列呈梁状、巢状或实性片状(图2), 癌细胞大, 多边形, 胞质丰富, 呈强嗜酸性染色, 少量癌细胞质呈透明样, 核大居中、圆形或卵圆形, 核仁大而明显, 核分裂象10个/10HPF, 可见灶性坏死, 肿瘤间质血管丰富, 癌细胞内及其周围有微小粘液湖形成, 间质脉管内查见大量癌栓, 结肠系膜淋巴结转移13/21。

2.3 免疫表型 Hep-1(图3)、CKAE1/AE3、CK8/18(图4)均阳性, AFP、CD56、NSE均阴性, Ki-67增殖指数为80%。

2.4 病理诊断 (乙状)结肠溃疡型低分化腺癌伴肝样腺癌。

3 讨 论

3.1 临床特点 结肠HAC以男性多见, 发病年龄以中老年为主, 患者的临床表现为腹痛不适、腹胀、黑便等, 无肝炎病史, 肝功能、肝酶学检查及HBsAg均正常, 影像学检查均无肝硬化、肝癌或生殖系统肿瘤。多数患者常血清中AFP值升高并在癌细胞中表达

AFP^[2]。

AFP是一种特异性癌标志物, 从胚胎发育过程来看, 结直肠和肝均起源于内胚层, 都属于原肠衍生物, 而且, 胎肝和胎儿的肠上皮均可产生AFP。Ishikura等^[3]认为这是因为胃肠道和肝脏均是由胚胎原始的前肠部分衍化而来, 由于分化过程中出现紊乱, 组织分化异常, 最终导致向肝细胞方向分化, 因而有产生AFP的倾向。AFP虽然特异性高, 但敏感性差, 在成人肝细胞肝癌中仅有少部分患者阳性表达, 且呈斑片状、弱阳性表达。因此, 有学者把那些具有肝细胞肝癌形态特征但不产生AFP的腺癌称为AFP阴性的HAC。我们所报道的1例即为原发于结肠的AFP阴性的HAC。有报道指出约48%的HAC不产生AFP^[4], 而AFP阴性HAC往往会产生其他肝样物质, 例如白蛋白(ALB)、 α -抗胰蛋白酶(AAT)、 α -抗糜蛋白酶(ACT)、凝血素、铁蛋白、转铁蛋白(TF)等^[5-6]。Hep-1是另一肝细胞特异性标记物, 与其他肿瘤无明显交叉。Hep-1阳性是鉴别肝细胞分化最特异性和敏感性的指标, 其诊断肝癌的敏感性和特异性分别为80%和90%。本病例AFP表达阴性, 但Hep-1表达阳性, 结合形态学特点, 可以确诊。

3.2 病理学特征 肿瘤常由具有肝细胞肝癌分化特点和腺癌分化特征的两类类型病变区域组成, 交界处可见两种成分细胞间的相互移行, 腺癌区以低分化腺癌最为多见, 也可见管状腺癌及乳头状腺癌。在肝细胞样分化区, 分化好的肿瘤细胞呈小梁状或巢状排列, 偶尔沿着血窦和血管分布, 具有典型的肝细胞样形态, 癌细胞大, 多边形, 核仁大, 居中, 可见核分裂像, 胞浆嗜伊红细颗粒状或透明样, 癌细胞内或癌细胞间可见PAS染色的玻璃样小体, 癌细胞周围可见胆汁样物质。然而也有少量低分化的情况显示多形性细胞有着杂乱的排列, 出现巨核或畸形核。超微结构显示: 腺癌区和肝细胞样分化区均有肠上皮型微绒毛分化的癌细胞, 其组织来源于胃肠道上皮^[7]。有文献报道, 65%~83%的病例脉管内可见癌栓^[8], 本例间质脉管内可见大量癌栓。免疫组织化学结果显示AFP、Hep-1部分病例均可阳性, CK8/18、CK19均阳性表达, 而CK7阴性。

3.3 鉴别诊断 HAC需注意与原发性肝细胞肝癌肝外转移病灶鉴别, HAC肝转移患者肝内病灶需要与肝细胞肝癌及肝内胆管细胞癌等疾病相鉴别: (1)转移性肝细胞肝癌患者多有肝炎或肝硬化病史, 病理形态上一般无乳头状或管状腺癌成分, 而HAC通常无各

类肝炎或肝硬化病史，其肝脏转移病灶常为多发结节，广泛取材可以找到管状或乳头状腺癌的成分，并在腺样成分中可见黏液分泌现象，而肝细胞肝癌无此特点。(2)肝内胆管细胞癌包括腺癌、腺鳞癌、鳞癌、黏液癌、印戒细胞癌等多种类型，大多数为不同分化程度的腺癌，发生于较大胆管者可形成乳头状结构，肿瘤常有丰富的间质反应并可见多少不等的黏液，免疫组化CK7、CK19可呈阳性。

3.4 治疗与预后 结肠HAC的治疗以手术为主，术后结合放疗及化疗。根治性手术是延长患者生存的首选治疗。但是，大多数患者诊断时即为晚期，无法进行根治性手术，多数姑息切除病变肠管，甚至仅能进行最佳支持治疗。研究显示，部分患者血清AFP升高，AFP在肿瘤切除后常降至正常范围，而在肿瘤复发和转移时再次升高。文献报道，AFP阳性的HAC易发生肝转移，且滴度越高，肝转移率越高^[9]。究其原因，AFP具有免疫抑制作用，从而导致产AFP肠癌生长快，更易于发生血行转移，并且极易发生肝转移^[10]。另外，AFP与VEGF呈正相关，可诱导和调节肿瘤血管的形成^[11]，HAC产生的AAT、ACT可抑制蛋白酶的活性。AFP是否阳性并非诊断HAC的必要条件，依靠血清学诊断肠道HAC不可行，但其可能预测肿瘤的生物行为及转移、复发情况，AFP阴性的患者预后可能要比阳性的好^[12]。本例病人随访半年，化疗五次，出现腹水，应用RT-PCR方法检测肿瘤KRAS基因为野生型，预行西妥昔单抗联合化疗药物治疗。

综上所述，结肠HAC具有明显的侵袭性和高度恶性的生物学特性，是一类临床病理学特点突出、术后复发早、预后差的结肠癌。其早期发现、早期治疗可能取得较好的效果。

参考文献

- [1] Ogbonna OH, Sakruti S, Sulieman M, et al. Hepatoid Adenocarcinoma of the Duodenum: An Unusual Location[J]. Case Rep Oncol, 2016, 9(1): 182-187.
- [2] Chen Y, Schaeffer DF, Yoshida EM. Hepatoid adenocarcinoma of the colon in a patient with inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(35): 12657-12661.
- [3] Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, et al. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach: an analysis of seven cases[J]. Cancer, 1986, 58(1): 119-126.
- [4] Nagai E, Ueyama T, Yao T, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis[J]. Cancer, 1993, 72(6): 1827-1835.
- [5] Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: a case report[J]. Cancer, 1985, 56(4): 840-848.
- [6] Kodama T, Kameya T, Hirota T, et al. Production of alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analysis of 35 cases[J]. Cancer, 1981, 48(7): 1647-1655.
- [7] 安永, 别平, 姜军, 等. 胃肝样腺癌的临床病理研究现状[J]. 罕少疾病杂志, 2001, 8(4): 24-25.
- [8] Baek SK, Han SW, Oh DY, et al. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2011, 11: 56.
- [9] Lin CY, Yeh HC, Hsu CM, et al. Clinicopathological features of gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. Biomed J, 2015, 38(1): 65-69.
- [10] 季建美, 曹永峰, 宋诸臣. 产甲胎蛋白肠癌的临床特点及治疗[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(21): 3152-3153.
- [11] Hiroshima K, Iyoda A, Toyozaki T, et al. Alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma: report of three cases[J]. Pathol Int, 2002, 52(1): 46-53.
- [12] 王志宏, 顾立萍, 宋锦文, 等. AFP阳性或阴性的肠道肝样腺癌的病理及临床特征[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(33): 4519-4525.

(本文图片见封二)

【收稿日期】2018-05-08

结肠肝样腺癌1例及文献复习

(图片正文见第40页)

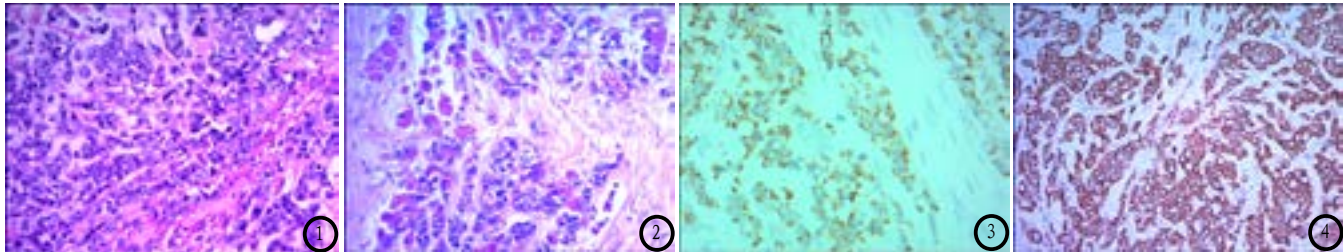


图1 肿瘤低分化腺癌区 (HE 200×); **图2** 肿瘤伴肝样分化区 (HE 200×); **图3** 瘤细胞Hep-1阳性 (IHC 200×); **图4** 瘤细胞CK8/18阳性 (IHC 200×)。