

· 临床论著 ·

HBV 与血吸虫双重感染伴发多形性肝细胞癌 临床病理特征及文献复习

郑叶 卢洪洲 曾东 童海涛 冯艳玲

【摘要】目的 对乙型肝炎病毒(HBV)与血吸虫双重感染伴发多形性肝细胞肝癌(HCC)的临床病理特征进行综合分析。**方法** 收集研究对象的临床资料,对1例术后肝肿瘤及其周围部分肝组织做常规石蜡切片、HE染色及免疫组织化学染色,肉眼及光镜观察。**结果** 镜下见肝肿瘤细胞呈片状或巢团型生长,细胞大小不一,半数以上的癌细胞呈典型的多边形,可见奇异的单核或多核瘤巨细胞,核分裂相易见;肿瘤周围组织见肝硬化及陈旧性血吸虫结节;免疫组织化学显示,肿瘤细胞HepPar1(+)、AFP(+)、CD34微血管(+)、CEA(+)、p53(少数+)、E钙黏蛋白(少数+);CK7(-)、CK19(-)、VIM(-)、EMA(-);肿瘤周围部分肝细胞HBsAg呈阳性表达。**结论** HBV与血吸虫双重感染对肝癌的发生有协同作用,术后行病理学检查更能准确诊断、客观评价和分析HCC的进程。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;血吸虫;肝细胞癌;免疫组化;病理诊断

Clinical pathological features and literature review of both HBV and Schistosome infection accompanied with pleomorphic hepatocellular carcinoma ZHENG Ye, LU Hongzhou, ZENG Dong, TONG Haitao, FENG Yanling. Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Corresponding author: FENG Yanling, Email: fyl-hy@163.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical pathological features of both HBV and schistosome infection accompanied with pleomorphic hepatocellular carcinoma. **Methods** The clinical data from one case of patient who after liver neoplasm surgery was collected, Hematoxylin Eosin and immunohistochemical staining were performed on conventional paraffin-embedded tissues of neoplasm and section of normal liver, then these silces under a microscope were observed. **Results** Tumor cells grew in the flake or nesting patterns, varied in sizes. More than half of the tumor cells presented as typical polygon, bizarre mononuclear or multinucleated giant cells could be seen, nuclear mitotic figures were frequent; and there were obsolete schistosome nodi surrounded with tumor. Immunohistochemistry results showed that HepPar1 (+), AFP (+), CD34 in microvasculature (+), CEA (+), p53 (minority +) and E-cadherin (minority +), CK7 (-), CK19 (-), VIM (-), EMA (-). HBsAg was positive in part of the normal hepatic cells around the tumor. **Conclusions** HBV and schistosome infection may facilitate to the development of HCC, and postoperative pathological examination could be more accurate diagnosis, objective evaluation and analyze the process of HCC.

【Key words】 Hepatitis B virus; Schistosome; Hepatic cellular carcinoma; Immunohistochemistry; Pathological diagnosis

慢性乙型肝炎病毒(HBV)与日本血吸虫共同感染伴肝细胞癌在我国并不少见,但相关病理学报道较少,尤其对临床病理学镜下及免疫组织化学特点、鉴别诊断、发病机制及其预后进行综合分析

尚未见报道。现将本例双重感染合并少见的低分化多形性肝细胞癌进行讨论。

资料与方法

一、一般资料

患者,男性,54岁,因“反复乏力纳差27年,发现肝脏占位8d”入院。患者曾在血吸虫疫区生活多年,否认血吸虫病史,HBsAg阳性27年。超

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.008

基金项目:上海市公共卫生体系建设三年行动计划资助项目(No. GW III-13)

作者单位:201508 上海,上海市复旦大学附属公共卫生临床中心病理科(郑叶、曾东、童海涛、冯艳玲),感染科(卢洪洲)

通讯作者:冯艳玲, Email: fyl-hy@163.com

声结果提示:①肝内回声增粗不均匀,肝右后叶低回声占位;②胆囊多发结石,胆囊稍大;③胰腺未见异常。CT结果提示:肝硬化,脾大,肝脏右叶占位,考虑局灶性结节性增生可能,建议MRI进一步明确。MRI结果提示:肝硬化伴脾肿大,少量腹水;肝右叶包膜下占位,伴肿瘤内少量出血,考虑原发性肝癌可能性大。另见肝左叶囊肿。血清学检查:HBsAg(+),HBeAb(+),HBcAb(+).甲胎蛋白(AFP)9.44 ng/ml(升高),即行全身麻醉下肝占位切除术。

二、方法

标本经10%中性福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm厚切片,HE染色,光镜观察。免疫组化采用EnVision两步法,根据不同抗体采用适当的抗原修复方法。以PBS代替一抗作为空白对照,用已知阳性组织做阳性对照,DAB显色,苏木素复染。所用抗体源于Dako公司,由上海基因科技有限公司分装。

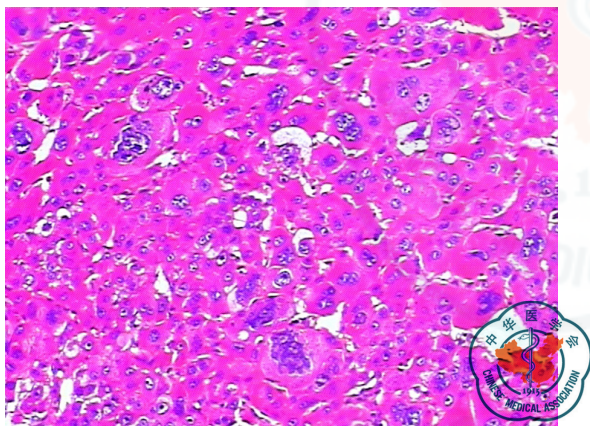
结 果

一、肉眼观察

送检不规则肝组织一枚,灰红色,大小7 cm × 5 cm × 2 cm,切开见一灰白色圆形结节状肿物,直径约2.5 cm,界限尚清,质中,其中心见一直径0.6 cm暗红色囊性区。

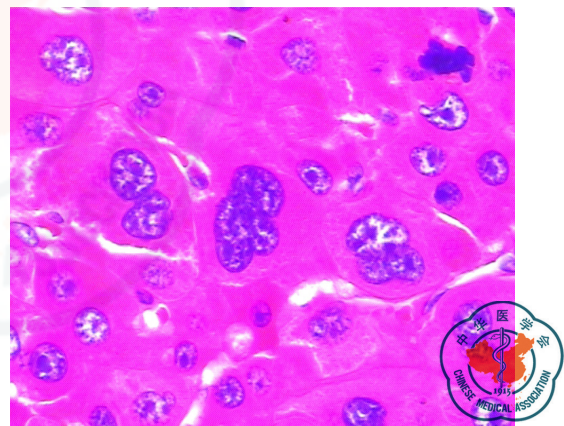
二、光镜观察

瘤细胞呈片状或巢团状生长,细胞大小不一,半数以上的瘤细胞呈典型的多边形,胞质较丰富。部分细胞显示明显多形性,胞核大,核膜厚,染色质颗粒集中在核周,核仁大而明显。可见多个奇异的单核或多核瘤巨细胞,核分裂相易见。肿瘤组织与周围肝组织之间有移行,周围肝组织见不同程度的肝纤维化及假小叶形成。汇管区有陈旧性血吸虫卵沉积,虫卵呈圆形、椭圆形,已钙化,切缘肝组织未找到肿瘤细胞(图1~3)。



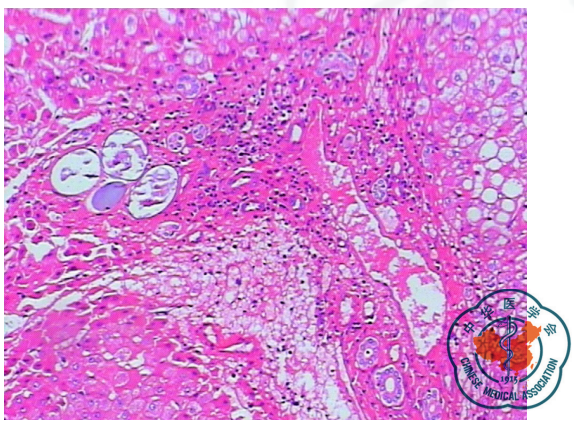
注:HE ×100;肝癌细胞大小不一,具有明显的多形性,可见奇异的单核或多核巨细胞,核分裂易见

图1 多形性肝细胞癌镜下图



注:HE ×400;多核瘤巨细胞,核仁大而明显

图2 多形性肝细胞癌放大图



注:HE ×100;肿瘤周围肝组织汇管区见陈旧性血吸虫卵沉积,虫卵呈圆形、椭圆形,钙化,纤维组织增生及不全分隔形成

图3 肿瘤周围肝组织的汇管区内血吸虫卵

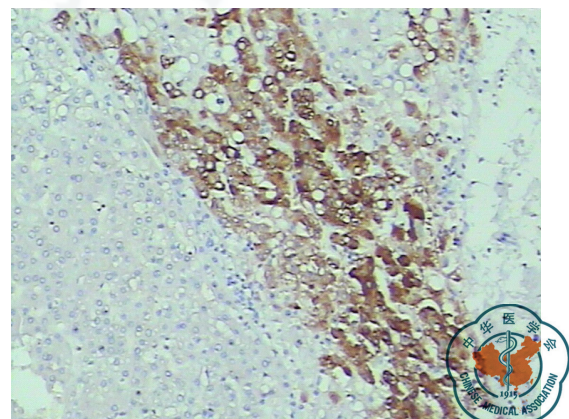


图4 肿瘤细胞周围肝细胞HBsAg阳性表达(SP ×100)

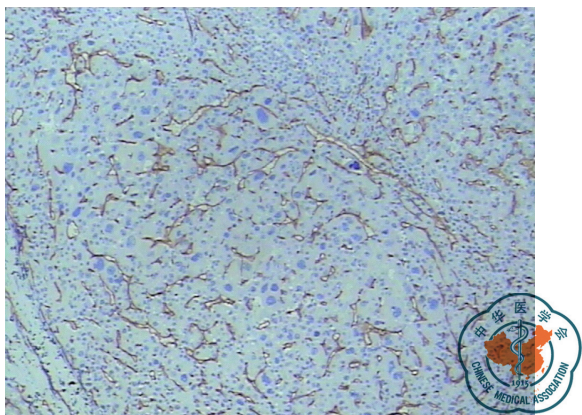


图5 肝癌组织内微血管 CD34 阳性 (SP ×100)

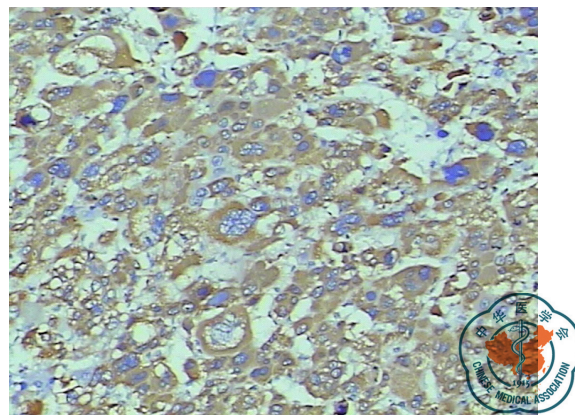


图6 肿瘤细胞 Hepar1 阳性表达 (SP ×100)

三、免疫组织化学结果

HepPar1 (+)、AFP (+)、CD34显示微血管弥漫性分布, CEA (+)、p53 (灶+); E-cad黏蛋白(少数胞膜+)、CK7、CK19、VIM和EMA均为阴性, 癌肿周围部分肝细胞可见HBsAg表达(图4~6)。

四、病理诊断

多形性肝细胞癌(低分化); 慢性乙型肝炎伴肝硬化及陈旧性血吸虫卵沉积。

五、随访

患者经随访6个半月死亡。

讨 论

原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)为肝细胞或肝内胆管上皮发生的恶性肿瘤, 其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的组织学类型^[1]。HCC最常见的病因学因素包括病毒性肝炎、黄曲霉毒素及血吸虫等, 与肝癌相关的宿主因素有男性、肝癌家族史和肝硬化病史等^[2]。

近年发现病毒或细胞基因编码的蛋白质对基因转录有激活作用, 称这种激活方式为反式激活, 该蛋白质称反式激活因子(transactivator)。反式激活不仅是基因转录激活的重要方式也是1984年以来提出的一种病毒致癌新模式。HBV为DNA病毒, 其基因组有4个开放读码框, 分别为S、C、P和X, 这4个开放读码框都能与宿主细胞基因组整合, 研究发现肝癌患者常见有HBV基因整合到肝癌细胞基因组, 其中HBV基因组编码的HBV X基因(HBx)整合率最高^[3]。HBx在细胞内可有多条信号通路的调节。HBx蛋白能够抑制p53蛋白功能, 进而抑癌基因p53失活和突变, 致使p53依赖型的细胞凋亡被阻断而导致肿瘤发生, 甚至可以影响到肝癌细胞的生物学行为^[4]; 此外, 可由慢性HBV感染引起肝组织坏死和炎症, 促细胞增殖炎症分子的产生和分

泌, 促进肝细胞增殖, 引起肝脏纤维化和肝细胞生长失控, 从而大大增加肝细胞癌变的概率, 有资料表明约70%~90%的HCC发生于结节性肝硬化患者^[5]。也有研究表明, 上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)在46%的慢性肝炎和结节性肝硬化及67%的HCC中检测到位于16q22.1的E钙黏蛋白肿瘤抑制基因的启动子区域附近的DNA甲基化, 肝细胞癌发生过程中通过异常DNA甲基化导致肿瘤抑制基因的沉默, 致使E钙黏蛋白表达下降, 细胞间的接触降低, 易导致肿瘤细胞的浸润和转移^[7]。本例患者为老年男性, 有慢性乙型肝炎病史20余年, 且影像学及病理组织学显示癌周围组织肝硬化, 表明该患者发生肝癌的主要临床风险因素之一是肝硬化。有资料显示, 约95%的HCC患者AFP升高^[6], 该患者血清学显示AFP升高, 组织内肝癌细胞免疫组化AFP表达阳性, 提示乙型肝炎相关HCC分泌甲胎蛋白的能力更加旺盛。此外, 癌细胞表达突变型p53, E-cad黏蛋白较周围肝组织明显低表达, 表明肿瘤细胞易发生转移其预后不佳。经随访患者半年后死亡。

血吸虫是人畜共患疾病, Badawi等^[8]认为曼氏血吸虫引起的慢性血吸虫病与HBV有协同作用, 使肝细胞癌发生的风险比单纯乙型肝炎患者高。有报道血吸虫病疫区的HBV感染率显著高于非疫区; 血吸虫感染人群HBV、HCV感染及肝硬化率也较高^[9]; 张云昌^[10]研究结果提示, 两者与肝细胞癌均有密切联系, 且有明显的协同或相乘作用。同时发现小鼠感染血吸虫后对病毒的清除能力下降。研究归纳血吸虫感染导致肝细胞癌的机制可能有: ①血吸虫及其形成的肝脏肉芽肿性炎症、纤维化是一个高危因素, 可能参与肝细胞癌的发生。②各种细胞因子通过自分泌和旁分泌相互作用, 形成细胞因子网络, 共同调控肝纤维化的发生和发展, 导致原癌基因发生变异或抑癌基因失活, 对肝癌发生起促

进作用。③血吸虫和HBV感染在肝细胞癌的形成中可能有协同作用^[11]。本例患者曾在血吸虫疫区生活多年,虽难以推测HBV和血吸虫感染的时间先后,但镜下见肿瘤周围肝组织内陈旧性血吸虫卵沉积,汇管区纤维组织增生,不全分隔形成,假小叶形成趋势,肝细胞HBsAg阳性表达。提示血吸虫与HBV协同促发肝硬化,进而启动癌基因活化及抑癌基因突变,最终导致肝癌发生。

鉴别诊断:①肝内胆管癌(intrahepatic cholangio-carcinoma, ICC)是肝脏第二位原发性恶性肿瘤,由类似胆管的细胞组成的一类肝内恶性上皮性肿瘤,一些ICC呈条索状生长,可见小梁状结构,类似于肝细胞癌,低分化ICC有明显的细胞多形性,但围绕癌细胞索的是纤维性间质,而不是窦隙结构。HCC HepPar1和CD34呈阳性表达,ICC HepPar1常阴性,MUC-1、CK7和CK19阳性表达可鉴别。本研究送检肝组织标本镜下见癌细胞呈巢团型生长,细胞大小不一,半数以上的癌细胞明显多形性,可见到奇异的单核或多核巨细胞,核分裂像易见,属多形性肝细胞癌低分化,是HCC细胞学亚型中的一种。本研究免疫组织化学结果显示,瘤细胞HepPar1阳性,阳性表达为肝细胞或肝细胞性分化。在HCC中的阳性率高达90%,有较高特异性。与正常肝组织血窦内皮细胞不同,本例内皮细胞CD34阳性,CD34本身并不定位于HCC细胞,但HCC组织内微血管所呈现的“HCC型染色”却较为特殊。此外,CK7和CK19阴性,可除外胆管细胞癌或伴胆管细胞分化。②肝转移性腺癌,肝外肿瘤特别是胃肠道腺癌易发生肝转移,可根据临床特点和常规HE染色切片观察结果作出正确诊断,但临床和组织学表现不典型时可以借助免疫组织化学结果进行鉴别,转移性腺癌HepPar1阴性可鉴别。③肝腺瘤样增生:具有肝炎/肝硬化背景的肝

结节性病变时HCC应和肝腺瘤样增生(adenomatoid hyperplasia of the liver, AH)鉴别,其是在肝硬化基础上发生的一种增生性结节性病变,直接多在2 cm左右,根据AH的异型程度,又可分为低度异型增生结节和高度异型增生结节,高度异型增生结节具有极高的癌变率,是HCC的重要癌前病变。把握病变组织结构异常和细胞异型性,有条件时可做抑癌基因或微卫星杂合性缺失及克隆性分析等分子病理学检查以帮助鉴别诊断。

参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2):74-108.
- 2 Qiu DC, Hubbard AE, Zhong B, et al. A matched, case-control study of the association between Schistosoma japonicum and liver and colon cancers, in rural China [J]. Ann Trop Med Parasitol, 2005, 99(1):47-52.
- 3 陈建国, 宋新生. 中国肝癌发病水平的估算及分析 [J]. 中国肿瘤, 2005, 14(1):28-31.
- 4 Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers [J]. Hepatology, 2006, 44(6):1518-1527.
- 5 Alastair DB, Bernard CP, Linda DF. MacSween's pathology of the liver [M]. Fifth Edition. Katherine: Elsevier. 2007:768-795.
- 6 乐美兆, 张佃乾, 殷正进, 等. 113例原发性肝癌的临床病理分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(12):919-921.
- 7 滕菁, 唐南洪, 徐振兴, 等. HBX, Twist, E-cadherin及N-cadherin在肝细胞肝癌中的表达及意义 [J]. 临床肝胆杂志, 2009, 25(6):31-434.
- 8 Badawi AF. Molecular and genetic events in schistosomiasis associated human bladder cancer: role of oncogenes and tumor suppressor genes [J]. Cancer Lett, 1996, 105(2):123-138.
- 9 Angelico M, Renganathan E, Gandin C, et al. Chronic liver disease in the Alexandria governorate, Egypt: contribution of schistosomiasis and hepatitis virus factions [J]. Hepatol, 1997, 26(2):236-243.
- 10 张云昌. 血吸虫病和乙肝表抗携带与肝癌关系的12年定群研究 [J]. 中国公共卫生, 1999, 15(5):397-399.
- 11 黄顺东, 李艳. 寄生虫感染与肝癌关系及其分子机制的研究 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2009, 21(2):158-160.

(收稿日期: 2013-10-13)

(本文编辑: 孙荣华)

郑叶, 卢洪洲, 曾东, 等. HBV与血吸虫双重感染伴发多形性肝细胞癌临床病理特征及文献复习 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(3): 336-339.