

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.037>

原发性直肠鳞状细胞癌临床病理观察并文献复习

任家材, 詹娜, 余鑫鑫, 袁静萍

(武汉大学人民医院病理科, 武汉 430060)

[摘要] 为探讨原发性直肠鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)的临床病理特征、诊断、治疗及预后, 收集1例原发性直肠SCC的临床病理资料, 观察其组织病理学特征及免疫表型, 并复习相关文献。患者男, 40岁。无明显诱因出现大便带血入院, 肠镜示“直肠隆起性病变性待查”, 行放疗及化疗后手术切除病变肠段, 大体肉眼可见3 cm × 3 cm × 3 cm隆起质硬区, 切面灰白, 质硬。镜下组织学表现可见大量巢状肿瘤细胞, 呈浸润性生长, 浸润至肠壁外脂肪组织。肿瘤细胞呈中-低分化, 部分细胞圆形、卵圆形, 胞质丰富、淡染, 单个细胞内可见角化, 部分细胞分化较差, 呈梭形, 染色质粗, 细胞异形性明显伴大量病理性核分裂, 可见少量淋巴细胞浸润。免疫组织化学结果显示CK5/6, P16, P63, P40, CAM5.2均阳性, Ki-67 LI约50%。直肠原发鳞状细胞癌罕见, 预后差, 其特征性的组织形态、免疫组织化学表型有助于诊断和鉴别诊断, 治疗上尚无公认的最佳方案, 需从发病机制及诊治等方面进行更深入的研究。

[关键词] 直肠鳞状细胞癌; 病理特征; 免疫组织化学

Primary rectal squamous cell carcinoma: A clinicopathological observation and literature review

REN Jiakai, ZHAN Na, YU Xinxin, YUAN Jingping

(Department of Pathology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract To investigate the clinicopathological features, diagnosis, treatment and prognosis of primary rectal squamous cell carcinoma (SCC), a case of primary rectal SCC was collected, Histopathological features and immunophenotype were observed. The related literatures were reviewed. A male patient, 40 years old, stool with blood without obvious reason. Enteroscopy showed “protuberant rectal lesions, nature to be investigated”. After radiotherapy and chemotherapy, the diseased intestinal segment was resected surgically. In general, 3 cm × 3 cm × 3 cm uplift hard area was visible to the naked eye. The section was gray and hard. Microscopically, a large number of nest-like tumor cells infiltrated into the parenteral adipose tissue. The tumor cells were moderately to poorly differentiated, some of them were round and oval, with abundant and pale cytoplasm, keratinization was seen in single cells, and some of them were poorly differentiated, spindle-shaped, with thick chromatin. The cell

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-29

通信作者 (Corresponding author): 袁静萍, Email: yuanjingping2003@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 武汉市科技计划项目 (2017060201010172)。This work was supported by the Science and Technology Planning Project of Wuhan, China (2017060201010172).

heteromorphism was obviously accompanied by a large number of pathological mitosis and a small amount of lymphocyte infiltration. Immunohistochemistry showed that the tumor cells were positive for CK5/6, P16, P63, P40, CAM5.2, Ki-67 LI was about 50%. Primary rectal SCC is rare and has a poor prognosis. Its characteristic histomorphology and immunohistochemical phenotype are helpful to the diagnosis and differential diagnosis. There is no accepted best treatment for this disease. Further studies should be made from the aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment.

Keywords rectal squamous cell carcinoma; pathological characteristics; immunohistochemistry

在消化道中, 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the rectum, SCC)最常见的发生部位是食管和肛管。虽然SCC可累及整个消化道, 但原发于直肠的鳞状细胞癌相当罕见, 仅占有直肠癌组织类型的0.3%^[1]。2000年时直肠SCC的发病率约为1.9/1 000 000, 2007年直肠SCC的发病率约为3.5/1 000 000^[1]。由于直肠SCC的发病率低和缺乏相关病例报道, 其发病机制和危险因素尚未明确, 最佳治疗方案也尚未建立。本文报告1例40岁男性原发性直肠SCC, 并就其临床表现、发病机制、病理组织学特点、免疫表型、治疗及预后进行分析。

1 临床资料

患者, 男, 40岁, 2018年1月出现无明显诱因大便带血, 便血量不多, 于外院行肠镜活检发现直肠10 cm和4 cm处隆起性肿物, 会诊意见示: 低分化鳞状细胞癌。为求进一步治疗来我院, 起病以来, 精神、睡眠、食欲尚可, 体力和体重未见明显下降。行HPV检测16型(+). 2018年2月初行直肠肿块、转移淋巴结(50 Gy/25 F/5 W)及高危区(45 Gy/25 F/5 W)放疗, 期间洛铂40 mg同步化疗2次, 爱必妥0.7 g靶向治疗1次。患者出现靶向治疗及放疗不良反应, 故停止放化疗及靶向治疗。5月行全身麻醉下腹腔镜直肠癌根治术+回肠造瘘术。术前肿瘤分期: cT3N1M0 IIIB期; 术后病理分期: ypT4aN0M0R0 IIB期。术后行S-1治疗方式, 复查鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag), 控制在正常范围内, 至今身体状况良好, 无病生存。

切除手术标本10%中性甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 μm厚切片, HE染色, 光镜观察。采用免疫组织化学EnVision进行染色, 所用抗体包括: P40, CK5/6, CAM5.2, P63, P16, P53, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), ALK, 人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor-2,

HER-2), Ki-67, CK20, CDX-2, MLH1, PMS2, MSH2及MSH6, 均购于福州迈新公司, HER-2荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测试剂盒购自广州安必平医药科技股份有限公司, 操作步骤按照试剂说明书进行。

大体观察显示: 肠管一段长13 cm, 管径3~4 cm, 距离肠断端6 cm, 距离肛门断端2.5 cm可见3 cm×3 cm×3 cm质硬区, 切面灰白, 质硬。仔细触摸肠系膜上可触及淋巴结4枚。

低倍镜下: 肠黏膜下层至浆膜层中肿瘤组织呈浸润性生长, 可见大量巢团状肿瘤细胞, 浸润至肠壁外脂肪组织(图1)。高倍镜下: 肿瘤细胞呈中-低分化, 部分细胞呈圆形、卵圆形, 胞质丰富、淡染, 单个细胞内可见角化, 部分细胞分化较差, 呈梭形, 染色质粗, 细胞异形性明显伴大量病理性核分裂(图2), 可见少量淋巴细胞浸润。

肿瘤细胞P16(图3), CK5/6, P40(图4), EGFR弥漫表达; P53, CAM5.2(图5)部分表达, 不表达ALK, HER-2及肠癌标志物CK20和CDX-2。Ki-67阳性率约50%。患者MSI四项指标均为阳性, 未见突变。FISH检测示未见HER-2基因扩增。

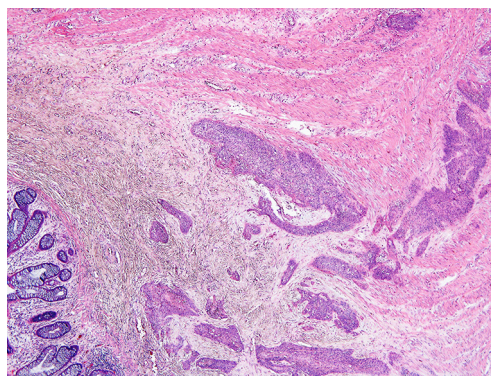


图1 肠黏膜下层至浆膜层中癌细胞呈浸润性生长(HE, ×40)

Figure 1 Cancer cells in the submucosa to serosa were infiltrative growth (HE, ×40)

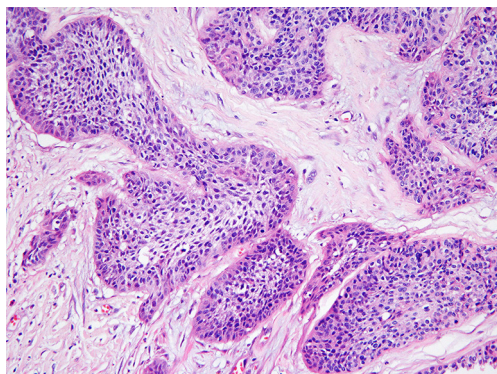


图2 肿瘤细胞圆形、卵圆形，胞质浆丰富，细胞异形性明显伴病理性核分裂(HE, × 200)

Figure 2 Tumor cells were round and oval with abundant cytoplasm, and obvious cell atypia accompanied by pathological mitosis were observed (HE, × 200)

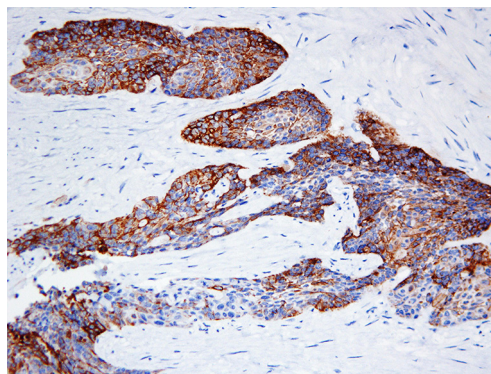


图5 多数肿瘤细胞胞质CAM5.2阳性表达(EnVision, × 200)

Figure 5 CAM5.2 was positive for cytoplasm in most tumor cells (EnVision, × 100)

病理诊断：直肠鳞状细胞癌，中-低分化。淋巴结4枚未见癌转移。

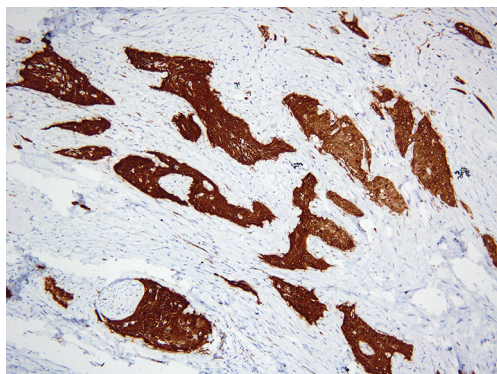


图3 肿瘤细胞胞质/核P16弥漫性强阳性表达(EnVision, × 100)

Figure 3 P16 was strongly positive for cytoplasm/nucleus in tumor cells (EnVision, × 100)

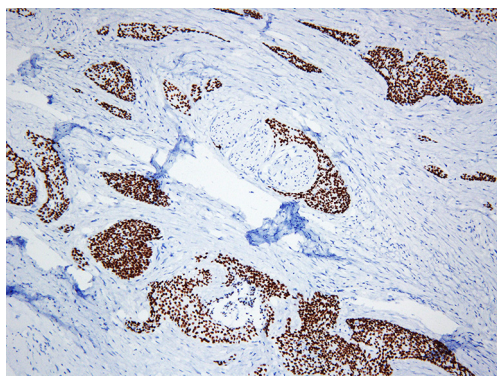


图4 肿瘤细胞胞核P40弥漫性强阳性表达(EnVision, × 100)

Figure 4 P40 was strongly positive for nucleus in tumor cells (EnVision, × 100)

2 讨论

SCC可发生在结直肠任何部位，但大多位于直肠(93.4%)，其次为右半结肠(3.4%)^[2]。虽然Schmidtman^[3]于1919年报道第1例结肠SCC，但直到1933年才由RaiFord^[4]报道了第1例直肠SCC。直肠SCC发病率极低，患者年龄39~93(平均63)岁，女性发病率略高于男性^[1]。患者最常出现局部病变(I/II期，52.8%)或区域性病变(III期，29.3%)，没有明显的种族或地理倾向^[1]。直肠SCC患者的临床表现与直肠腺癌相似。最常见的症状是直肠出血，其次是排便习惯改变(便秘、腹泻)，疼痛和体重减轻，大多数患者症状持续时间为几周至几个月^[5]。本例患者首发症状即大便带血，与文献^[5]相符。

尽管20世纪初就开始有直肠SCC病例报道，但其病因仍不清楚，目前有多种假说。其中最重要的一个假说是慢性炎症刺激导致鳞状上皮化生和继发癌变的理论^[6-7]。常见的危险因素包括溃疡性结肠炎^[8]，放射治疗和感染等。更进一步的理论是基于黏膜内多功能干细胞能够多向分化的想法，直肠SCC可能来源于多潜能干细胞的鳞状分化、癌变^[9]。细胞角蛋白CaM5.2在直肠SCC和直肠腺癌中的表达模式相似，且均不同于肛门SCC，提示直肠的两种肿瘤起源于共同的多潜能内胚层干细胞^[10]。第三种假说认为腺瘤或腺癌内的细胞可能发生鳞状细胞分化，从而产生原发性直肠SCC。HPV已被认为是诱发鳞状上皮化生异常增

生的重要因素, 最常见的致癌亚型是HPV16和HPV18^[11-12]。本例患者HPV16也检查出阳性, 符合文献^[11-12]报道。然而HPV与直肠SCC相关的证据有限, 明确的因果关系作用仍有待证实。另外HIV患者的HPV感染率比一般人群高, 推断与HIV相关的细胞介导的免疫缺陷将倾向于导致直肠SCC, 但这并没有被证实, 因为仅在2例直肠SCC患者中发现HIV病毒感染^[13]。

直肠SCC与其他部位的SCC病理组织学相同。癌组织往往呈巢团状, 高分化SCC细胞多角形, 体积大, 胞质丰富, 可见明显角化及细胞间桥, 核分裂少; 低分化SCC细胞较小, 细胞呈圆形、卵圆形或梭形等不规则形状, 体积小, 胞质不多, 易见核分裂, 角化及细胞间桥不明显, 中分化者介于两者之间。许多学者认为直肠SCC可能由肛门或妇科鳞状细胞癌累及, 因此, 直肠SCC是否为原发显得尤为重要。目前公认的诊断原发性直肠SCC的标准包括^[12]: 1)排除其他部位的原发性SCC; 2)肠管肿瘤造成的肠痿管内无鳞状上皮被覆; 3)肿瘤必须起源于直肠, 而不是肛门SCC的延伸; 4)病理组织学诊断符合SCC。鉴于此, 在诊断原发性直肠SCC时要进行详细的病史询问和辅助检查, 特别要注意妇科系统和肛管。本研究的患者经MRI及PET-CT辅助检查, 并未发现其他部位的SCC, 故可诊断为原发直肠SCC。

对于低分化直肠SCC, P40, CK5/6, P63阳性可明确诊断, 有文献^[10]报道细胞角蛋白CaM5.2有助于鉴别肿瘤是否来源于肛管, 细胞角蛋白CaM5.2会特征性地表达于直肠的鳞癌和腺癌, 而不表达于肛管鳞癌, 所以在鉴别低位性的直肠SCC是原发还是来源于肛管SCC中作用很大。本例患者CaM5.2呈灶状阳性, P16, CK5/6, P40弥漫阳性表达, 与文献报道相符, 进一步提示该患者为原发性直肠SCC。

直肠SCC的传统治疗方式为外科手术, 在某些情况下是在辅助放化疗之前或之后进行的^[10,14]。然而, 根据以往研究, 直肠SCC对放化疗的反应表现出非常乐观的肿瘤控制和疾病治愈结果^[12,14-15]。目前, 以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和丝裂霉素C(mitomycin-C, MMC)为基础的化疗联合高剂量外照射放疗是直肠SCC的主要放化疗方案。近年来, 临床上出现了对原发性直肠SCC行S-1(替加氟, 吉美嘧啶和奥替拉西钾胶囊)的治疗方案, 其好处在于通过二氢嘧啶脱氢酶抑制5-FU的代谢, 增加5-FU浓度, 与5-FU相比也能增强直肠癌的放射反应, 并且患者的化疗反应轻, 因此, S-1可用

于治疗晚期或复发性直肠癌^[15]。综合以上, S-1可以作为直肠鳞状细胞癌的首选治疗方法, 手术治疗仍然是一种有效的挽救治疗方法。但S-1治疗方式安全性和有效性仍需要通过大范围的直肠SCC患者治疗结果来评估^[16]。本文病例行放疗+化疗(洛铂40 mg同步化疗2次, 爱必妥0.7 g靶向治疗1次), 患者出现靶向治疗及放疗不良反应, 随后行全麻下腹腔镜直肠癌根治术+回肠造瘘术, 术后行S-1治疗方式, 复查SCC-Ag控制在正常范围内, 推测手术+S-1治疗方式对直肠SCC的效果较好。

直肠SCC的预后相对于腺癌较差, 但采用放化疗后的总体生存率有了显著提高, 接受放化疗的患者的总生存率为86%, 而传统手术患者的总生存率为48%^[12]。放化疗组的局部复发和转移率分别为25%和10%, 而传统手术治疗的局部复发和转移率分别为30%和13%^[12]。这些差异可能是由于多种因素导致的, 包括影像学的改善、肿瘤分期和围手术期的治疗以及患者护理。尽管文献在直肠SCC分期和治疗方面缺乏一致性, 但以放化疗为主的治疗方式可保留肛门括约肌, 对整体生存率的显著改善具有积极作用。本例患者发病至今8个月身体状况良好, 无病生存。

综上所述, 原发性直肠SCC罕见, 病因及发病机制仍然不明确, 针对直肠SCC的病因、机制及治疗方面的研究在不断的进步, 但仍需要更深入的研究, 以便能进一步了解此类肿瘤, 制定精准的治疗方案。

参考文献

1. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, et al. Rare tumors of the colon and rectum: a national review[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(2): 183-189.
2. 刘中, 张旋, 魏正强. 原发性结直肠鳞状细胞癌研究现状[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(7): 1040-1043.
LIU Zhong, ZHANG Xuan, WEI Zhengqiang. Research status of primary colorectal squamous cell carcinoma[J]. *Modern Medicine and Health*, 2016, 32(7): 1040-1043.
3. Schmidtman M. Zur kenntnis seltener krebsformen[J]. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 1919, 226(1): 100-118.
4. Raiford TS. Epitheliomata of the lower rectum and anus[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1933, 57: 21-35.
5. Yeh J, Hastings J, Rao A, et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: a single institution experience[J]. *Tech Coloproctol*, 2012,

- 16(5): 349-354.
6. Sameer AS, Syeed N, Chowdri NA, et al. Squamous cell carcinoma of rectum presenting in a man: a case report[J]. J Med Case Rep, 2010, 4: 392.
 7. Kong CS, Welton ML, Longacre TA. Role of human papillomavirus in squamous cell metaplasia-dysplasia-carcinoma of the rectum[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(6): 919-925.
 8. Ozuner G, Aytac E, Gorgun E, et al. Colorectal squamous cell carcinoma: a rare tumor with poor prognosis[J]. Int J Colorectal Dis, 2015, 30(1): 127-130.
 9. Fu K, Tsujinaka Y, Hamahata Y, et al. Squamous metaplasia of the rectum associated with ulcerative colitis diagnosed using narrow-band imaging[J]. Endoscopy, 2008, 40: E45-E46.
 10. Nahas CS, Shia J, Joseph R, et al. Squamous-cell carcinoma of the rectum: a rare but curable tumor[J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(9): 1393-1400.
 11. Matsuda A, Takahashi K, Yamaguchi T, et al. HPV infection in an hiv-positive patient with primary squamous cell carcinoma of rectum[J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(6): 551-554.
 12. Guerra GR, Kong CH, Warriar SK, et al. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment[J]. World J Gastrointest Surg, 2016, 8(3): 252-265.
 13. Choi H, Lee HW, Ann HW, et al. A case of rectal squamous cell carcinoma with metachronous diffuse large b cell lymphoma in an hiv-infected patient[J]. Infect Chemother, 2014, 46(4): 257-260.
 14. Baig KR, Wallace MB. Endoscopic mucosal resection: Therapy for early colorectal cancer[J]. Journal of Cancer Therapy, 2013, 4(1): 291-298.
 15. Funahashi K, Nemoto T, Koike J, et al. Chemoradiation therapy with s-1 for primary squamous cell carcinoma of the rectum: Report of three cases[J]. Surg Case Rep, 2015, 1(1): 14.
 16. Liu H, Wang Y, Li G, et al. Clinical study of tegafur-gimeracil-oteracil potassium capsule (s-1) and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(2): 331-335.

本文引用: 任家材, 詹娜, 余鑫鑫, 袁静萍. 原发性直肠鳞状细胞癌临床病理观察并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 222-226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.037

Cite this article as: REN Jiakai, ZHAN Na, YU Xinxin, YUAN Jingping. Primary rectal squamous cell carcinoma: A clinicopathological observation and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(1): 222-226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.037