

• 病例报告 •

以结肠鳞状细胞癌为首发表现的Lynch综合征1例

章坤¹,徐克群²,周晓莉¹,庄少华³,顾文贤¹,程羽青^{1*}

¹南京医科大学附属常州第二人民医院病理科,²肿瘤科,³消化科,江苏 常州 213003

[关键词] 结肠肿瘤;Lynch综合征;鳞状细胞癌;二代测序

[中图分类号] R735.35

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2024)07-1031-04

doi:10.7655/NYDXBNSN230984

A case of Lynch syndrome with squamous cell carcinoma of the colon as the initial presentation

ZHANG Kun¹, XU Kequn², ZHOU Xiaoli¹, ZHUANG Shaohua³, GU Wenxian¹, CHENG Yuqing¹

¹Department of Pathology, ²Department of Oncology, ³Department of Gastroenterology, the Affiliated Changzhou Second People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

[Key words] colon tumor; Lynch syndrome; squamous cell carcinoma; next-generation sequencing

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(07): 1031-1034]

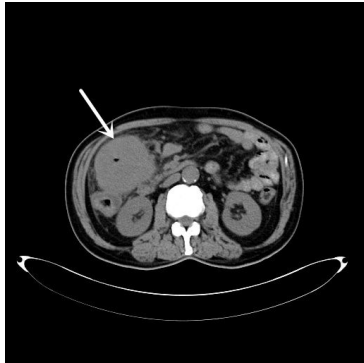
以结肠鳞状细胞癌为首发表现的Lynch综合征(Lynch syndrome, LS)较为罕见,国内外仅有2例Lynch综合征伴有肠鳞状细胞癌的报道。本文报道1例以结肠鳞状细胞癌为首发表现的LS,以期提高临床对于LS中少见的结肠鳞状细胞癌的认识。

1 病例资料

患者,男,68岁,2019年7月10日因“右上腹痛1周”入院。患者1周前无明显诱因下出现右上腹痛腹胀,呈持续性隐痛,无阵发性加重来本院就诊。既往高血压病史10年余,无肿瘤史。患者女儿有横结肠黏液腺癌及宫颈腺癌病史,2处肿瘤均显示MSH2免疫组化表达缺失。患者父母、兄弟、儿子及孙子均无肿瘤病史。入院查CT示横结肠与升结肠交界处肠壁不规则增厚(图1)。肠镜检查显示横结肠见菜花状新生物,占据大部分肠腔,质脆易出血,

肠腔狭窄,肠镜不能通过,降结肠见0.5 cm、0.6 cm息肉,余结肠黏膜光滑,血管纹理清晰。PET-CT检查示结肠肝区肿块伴氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢异常增高,考虑恶性病变,鼻咽、食管、肺等部位未见肿瘤。血肿瘤标志物:血CA19-9 50.46 ng/mL(正常值0~45 ng/mL)、CY211 59.98 ng/mL(正常值0.1~4.0 ng/mL)及SCC 70 ng/mL(正常值0~1.5 ng/mL)。肠镜活检病理示降结肠管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变,横结肠肿瘤镜下示肿瘤细胞呈巢团状排列,肿瘤细胞多形性、异型性明显,核浆比高,可见个别单细胞角化,黏膜腺体未见异型增生(图2A)。横结肠肿瘤免疫组化示P63、P40弥漫强阳性(图2B),CDX-2弱阳性,CK7、Villin、CK20阴性(图2C),MLH1、MSH6、PMS2表达保留,MSH2表达缺失(图2D)。结合形态学及免疫组化横结肠肿瘤病理诊断为低分化鳞状细胞癌。腹腔转移灶镜下形态同横结肠肿瘤一致(图3A),免疫组化显示肿瘤细胞CK5/6(图3B)、P40弥漫强阳性, Cam5.2阴性,病理诊断为低分化鳞状细胞癌。对肿瘤样本下一代测序(NGS)检测发现具有明确或潜在临床意义的体细胞基因变异有13个:MSH2(c.970C>T)、MSH2(c.687del)、BRCA2

[基金项目] 常州市科技局海外人才专项(CQ20204036);常州市“十四五”卫生健康高层次人才培养工程(2022CZBJ079)
*通信作者(Corresponding author), E-mail: cheng_yu_qing@sina.com

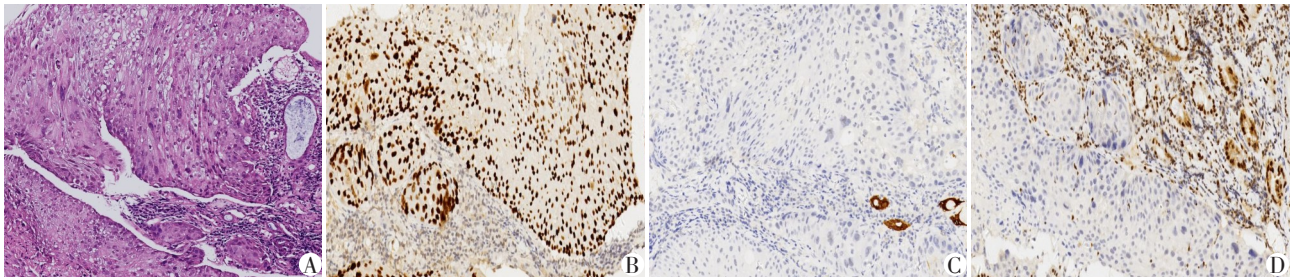


The intestinal wall at the junction of the transverse colon and ascending colon was obviously thickened, exhibiting an irregular mass. The thickened colon displayed indistinct boundaries with surrounding organs, compressing adjacent organ tissues (as indicated by the arrow).

图1 患者CT检查结果

Figure 1 CT scan results of the patient

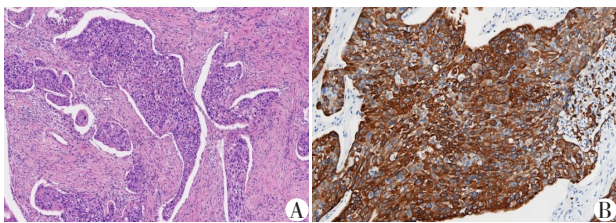
(c.5351del)、BRCA2 (c.2855dup)、CBL (c.1401_1402del)、CDKN2A (c.407dup)、PTEN (c.968del)、RNF43 (c.673del)、RNF43 (c.816_817dup)、SETD2 (c.208C>T)、TP53 (c.556G>A)、TP53 (c.403del)、TP53 (c.1146del)。对患者肿瘤和血液样本NGS检测发现MSH2胚系致病性突变(c.2038C>T)。微卫星稳定性检测为高度不稳定型,肿瘤突变负荷为106.3个突变/Mb。诊断为Lynch综合征相关的横结肠低分化鳞状细胞癌。患者入院后,根据术前检查及分子病理检测结果,肿瘤科医师建议采取化疗联合免疫治疗,但患者本人有强烈的手术治疗意愿,且外科会诊认为存在癌性肠梗阻可能,于2019年7月17日行手术治疗,术中见横结肠肝曲巨大肿瘤侵犯至胆囊、后腹膜、肝十二指肠韧带,切除部分腹腔



A: Tumor cells were arranged in nests, with conspicuous pleomorphism and dysplasia, accompanied by occasional individual cell keratinization, with no dysplasia in mucosal glands (HE staining, ×100). B: Tumor cells showed diffuse and strong positivity for P40 (immunohistochemical staining, ×200). C: Tumor cells tested negative for CK20 (immunostaining, ×200). D: Tumor cells demonstrated a loss of MSH2 protein expression, contrasting with the preserved expression in non-neoplastic glandular and inflammatory cells (immunostaining, ×200).

图2 患者结肠镜活检病理检查与免疫组化结果

Figure 2 Pathological examination and immunohistochemical staining results of the patient's colonoscopic biopsy



A: Tumor exhibited an infiltrative growth pattern, morphologically consistent with findings from the colonoscopic biopsy (HE staining, ×100). B: Tumor cells showed diffuse and strong positivity for CK5/6 (immunostaining, ×200).

图3 患者腹腔转移灶病理检查和免疫组化结果

Figure 3 Pathological examination and immunostaining results of the patient's intraperitoneal metastatic foci

继续行奥沙利铂、雷替曲塞化疗2周期。最终术后11个月患者因肿瘤进展死亡。

2 讨论

LS是一种常染色体显性遗传性疾病,大多由DNA错配修复基因MLH1、MSH2、MSH6、PMS2的胚系突变引起。EpCAM基因的3'区缺失引起MSH2启动子高甲基化也导致LS。LS相关的肿瘤病理类型大多数为腺癌,以结直肠癌和子宫内膜癌最常见^[1-2]。LS相关的鳞状细胞癌少见,多发生于Muir-Torre综合征(LS伴有皮脂腺肿瘤等皮肤肿瘤的一种亚型)患者的皮肤^[2]。结直肠原发鳞状细胞癌罕见,目前英文文献报道约150例,约占结直肠恶性肿瘤的0.10%~0.85%^[3-4]。之前仅有2例LS相关肠鳞状细胞癌的报道,在发生肠鳞状细胞癌之前都罹患LS相关的结肠腺癌^[5-6]。本文首次报道以结肠鳞状细胞

灶送检并行横结肠末端回肠吻合术。根据病理诊断开始行奥沙利铂、雷替曲塞化疗联合卡瑞利珠单抗治疗4周期,化疗周期结束后评估部分缓解。后

癌为首表现的LS。另仅有2例LS相关的结肠癌伴有鳞状细胞癌成分(肿瘤为腺鳞癌),以肠癌为首表现,分别发生于升结肠和结肠肝曲^[7-8]。

肠鳞状细胞癌大部分发生于直肠,其次好发于右半结肠。结肠鳞状细胞癌的平均发病年龄为50余岁,无明显性别差异。肠鳞状细胞癌或腺鳞癌的临床表现与腺癌相比无差别^[4,7-8]。本例患者肠癌相关肿瘤标志物CA19-9和SCC都升高,而影像学检查并没有在食管、肺等部位发现肿瘤病灶,说明肿瘤标志物检测结合影像学对临床诊断有一定帮助。肠鳞状细胞癌的诊断依赖病理活检。其组织形态学同其他常见部位的鳞状细胞癌一致,结合免疫组化P63、P40阳性而腺上皮标志物CK7、CK20、Villin阴性并不难诊断,但诊断肠原发鳞状细胞癌时还应满足以下条件:无肛管鳞状细胞癌;排除其他部位鳞状细胞癌的转移;无鳞状上皮被覆的肛门直肠瘘管与肿瘤相通^[3,9]。本例形态学符合鳞状细胞癌,免疫组化P63、P40弥漫强阳性而CK7、CK20、Villin阴性也支持鳞状细胞癌诊断,腹腔转移灶形态和免疫组化表达也支持肠鳞状细胞癌的诊断。结合内镜表现和PET-CT检查支持肠原发鳞状细胞癌。

肠鳞状细胞癌或腺鳞癌的起源尚未明确,目前有多种假说:感染、炎症性肠病、放疗等引起的黏膜损伤可以引起腺上皮鳞状化生,进而发生恶性转化;多由分化潜能的干细胞向鳞状细胞分化形成鳞状细胞癌;肠腺瘤或腺癌发生鳞状上皮分化^[4]。本例鳞状细胞癌旁未见腺瘤或腺体异型增生,没有慢性肠道损伤病史,推测鳞状细胞癌可能来源于干细胞分化。

结肠鳞状细胞癌虽然不是常见LS相关肿瘤,但患者女儿有MSH2缺失的结肠癌和宫颈腺癌,而MSH2基因很少发生体系突变,提示患者肿瘤可能与LS相关。肠鳞状细胞癌MSH2免疫组化表达缺失进一步提示LS可能性大,对患者外周血的NGS检测发现了MSH2胚系致病性突变,证实了LS的诊断。患者女儿虽然未进行肿瘤分子病理检测和胚系突变检测,但已发生结肠癌和子宫内膜癌且结肠癌MSH2表达缺失,因此推测患者女儿也同样携带MSH2突变。患者的兄弟、儿子、孙子尚未发现肿瘤,但也可能携带胚系致病性突变,已建议行胚系突变检测以进行个体化的监测。

理论上,MSH2蛋白和MSH6蛋白形成异二聚体且前者是二聚体的主要成分,MSH2突变引起MSH2蛋白表达异常,MSH2和MSH6无法形成稳定的异二

聚体而导致MSH6降解,MSH2和MSH6均出现表达缺失^[10]。本例MSH6表达并未缺失,似乎与理论不符,但这种情况并不少见,Pearlman等^[11]报道33例MSH2表达缺失的病例中11例MSH6无表达缺失。引起这种异常免疫组化表达模式的分子机制尚不明确。值得注意的是,同本例一样,前述11例MSH2表达缺失而MSH6表达保留的病例中有9例都检测到MSH2致病性或可能致病性突变。如果只使用PMS2、MSH6套餐来筛查错配修复蛋白缺失,会漏检这部分病例。因此,即使是少见类型的肠癌,也应常规使用4种错配修复蛋白的抗体套餐筛查以避免漏诊错配修复蛋白缺陷和LS病例。

60%~82%的LS致病性或可能致病性突变发生在MLH1和MSH2基因上^[1,12]。本例LS的MSH2基因c.2038C>T突变导致13号外显子发生无义突变,使得MSH2蛋白质过早截断而丧失功能。文献报道这一点突变除了引起LS相关的肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌等,还引起罕见类型的LS相关肿瘤如恶性纤维组织细胞瘤和胶质母细胞瘤^[13-14]。文献报道的LS相关十二指肠鳞状细胞癌具有MSH2突变,LS相关结肠鳞状细胞癌MLH1、PMS2表达缺失,LS相关的肠腺鳞癌具有MSH2和MLH1胚系突变,因此LS相关肠鳞状细胞癌的发生与某一特定基因变异无关。

LS相关的结直肠腺癌整体预后比散发性好,这可能与错配修复蛋白缺陷的结直肠癌分期早,仅14.5%为Ⅲ~Ⅳ期有关^[1,15]。散发性结直肠鳞状细胞癌诊断时有54.5%的患者处于Ⅲ~Ⅳ期,与之类似,LS相关的结肠鳞状细胞癌或腺鳞癌大多分期晚,本例和文献报道的LS相关结肠鳞状细胞癌诊断时都是Ⅳ期,2例LS相关的结肠腺鳞癌分期为Ⅳ期和ⅡA期^[3-4]。肿瘤分期晚也带来治疗上的挑战。近年来的研究发现错配修复蛋白缺陷的肿瘤无论肿瘤类型,都可以受益于PD-1靶点抑制剂治疗^[16]。这为无法根治性切除的肠鳞状细胞癌提供了更多的治疗选择。文献报道LS相关的Ⅳ期结肠鳞状细胞癌经帕博利珠单抗单药治疗后肿瘤部分缓解,患者至少存活26个月^[5]。本例患者接受了化疗联合卡瑞利珠单抗治疗,虽然治疗后肿瘤部分缓解,但治疗结束后3个月就出现肿瘤进展,术后11个月患者死亡。由于病例罕见,LS相关结直肠鳞状细胞癌的化疗和免疫治疗方案尚有待探索。

综上所述,LS相关的肠鳞状细胞癌罕见,免疫组化结合分子病理检测有助于明确诊断。LS相关

肠鳞状细胞癌同散发性肠鳞状细胞癌一样分期晚,预后差,肿瘤晚期患者的药物治疗方案尚有待积累病例进一步明确。

[参考文献]

- [1] SINICROPE F A. Lynch syndrome-associated colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 764-773
- [2] BILLER L H, CREEDON S A, KLEHM M, et al. Lynch syndrome-associated cancers beyond colorectal cancer[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2022, 32(1): 75-93
- [3] RAMACHANDRA D, KAUSHAL G, MATHEW A, et al. Squamous cell carcinoma of the sigmoid colon: a path less traveled[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22297
- [4] LINARDOUTSOS D, FROUNTZAS M, FEA KINS R M, et al. Primary colonic squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2020, 102(9): e1-e7
- [5] KUSSAIBATI R, MARKS P, CHAPMAN J, et al. Colonic squamous cell carcinoma in a patient with lynch syndrome: case report and highlights on the role of biomarker-led management [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2021, 20(4): e226-e232
- [6] AMJAD A I, SINGHI A D, BALABAN E P, et al. First reported case of a squamous cell carcinoma arising in the duodenum in a patient with lynch syndrome[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8988-8995
- [7] DUNCAN V E, HARADA S, STEVENS T M. Primary colon adenosquamous carcinoma in a patient with lynch syndrome: a new histologic subtype associated with microsatellite instability?[J]. *Int J Surg Pathol*, 2016, 24(7): 653-655
- [8] CHING D, AMANUEL B, KHOR T S. Primary adenosquamous carcinoma in a patient with lynch syndrome [J]. *Pathology*, 2019, 51(5): 534-537
- [9] VYAS N, AHMAD S, BHUIYAN K, et al. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: a case report and literature review[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2016, 6(3): 31708
- [10] 刘芳芳, 张艳桥, 沈丹华, 等. 结直肠癌 Lynch 综合征 MMR 蛋白和微卫星不稳定性检测分析[J]. *中华病理杂志*, 2014, 43(9): 577-580
- [11] PEARLMAN R, MARKOW M, KNIGHT D, et al. Two-stain immunohistochemical screening for lynch syndrome in colorectal cancer may fail to detect mismatch repair deficiency[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(12): 1891-1900
- [12] CERRETELLI G, AGER A, ARENDS M J, et al. Molecular pathology of Lynch syndrome[J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 518-531
- [13] BRIEGER A, ENGELS K, SCHAEFER D, et al. Malignant fibrous histiocytoma is a rare Lynch syndrome-associated tumor in two German families [J]. *Fam Cancer*, 2011, 10(3): 591-595
- [14] CHO YA, KIM D, LEE B, et al. Incidence, clinicopathologic, and genetic characteristics of mismatch repair gene-mutated glioblastomas [J]. *J Neurooncol*, 2021, 153(1): 43-53
- [15] 赵立从, 房静远. 林奇综合征相关结直肠癌的研究进展[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(9): 1080-1084
- [16] CHOW R D, MICHAELS T, BELLONE S, et al. Distinct mechanisms of mismatch-repair deficiency delineate two modes of response to anti-PD-1 immunotherapy in endometrial carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(2): 312-331

[收稿日期] 2023-12-23

(本文编辑:唐震)