



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

单中心肝细胞核因子1A失活型肝细胞腺瘤临床病理特征

韩晶, 陈伶俐, 张欣, 纪元

引用本文:

韩晶, 陈伶俐, 张欣, 等. 单中心肝细胞核因子1A失活型肝细胞腺瘤临床病理特征[J]. 中国临床医学, 2020, 27(3): 457–460.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200259>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

原发性肝细胞肝癌中核不均一核糖核蛋白A1的定位及临床意义

The location and significance of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A 1 in hepatocellular carcinoma
中国临床医学. 2016, 23(6): 720–724 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160996>

肝细胞肝癌门静脉癌栓介入分型及其临床应用价值

Classification of interventional radiology for portal vein tumor thrombus of hepatocellular carcinoma and its clinical application value
中国临床医学. 2020, 27(1): 44–49 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192181>

WHO组织病理学分型及血清AFP、CA19-9对混合型肝细胞-肝内胆管细胞癌患者手术后预后评估的价值

Prognostic value of WHO histopathological classification and serum levels of AFP and CA19-9 in post-surgical patients with combined hepatocellular carcinoma–cholangiocarcinoma
中国临床医学. 2018, 25(5): 693–699 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180573>

强肝胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效分析

Analysis of the clinical effect of Qianggan capsule in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease
中国临床医学. 2016, 23(4): 534–536 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160236>

基于单中心的双原发性肝细胞肝癌和肝内胆管癌术后疗效影响因素分析

Clinical analysis of double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma
中国临床医学. 2018, 25(4): 518–525 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180410>

单中心肝细胞核因子 1A 失活型肝细胞腺瘤临床病理特征

韩 晶,陈伶俐,张 欣,纪 元*
复旦大学附属中山医院病理科,上海 200032

[摘要] **目的:**探讨肝细胞核因子 1A(hepatocyte nuclear 1A,HNF1A)失活型肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma,HCA)的临床病理特征,提高此类肿瘤的认识。**方法:**收集 2002 年至 2017 年复旦大学附属中山医院经手术切除并诊断为 HCA 的 102 例病例资料,经免疫组化分型后,分析 HNF1A 失活型 HCA 的相关临床资料及观察形态学特点。**结果:**HNF1A 失活型 HCA 共 17 例,占 16.7%(17/102)。女性患者与男性患者比例为 13:4,平均年龄为 33 岁,均无糖尿病、糖原累积症及饮酒史。94.1%(16/17)病例因体检发现肝占位就诊。肿瘤多为单发(12/17),且形态学多为脂肪变性(12/17)。**结论:**HNF1A 失活型 HCA 较少恶变为肝细胞肝癌,在肝腺瘤病病例中,要警惕肿瘤异质性并密切随访。

[关键词] 肝细胞腺瘤;肝细胞核因子 1A;肝脏脂肪酸结合蛋白

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A

Clinicopathological features of single-center hepatocyte nuclear 1A inactivated hepatocellular adenoma

HAN Jing, CHEN Ling-li, ZHANG Xin, JI Yuan*
Department of Pathology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To analyze and summarize the clinicopathological features of hepatocyte nuclear 1A (HNF1A) inactivated hepatocellular adenoma (HCA) in order to improve the understanding of this kind of tumor. **Methods:** 102 cases of HCA diagnosed by surgical resection in Zhongshan Hospital, Fudan University from 2002 to 2017 were collected. After immunohistochemical classification, the relevant clinical data and morphological characteristics of HNF1A inactivated HCA were retrospectively analyzed. **Results:** 17 cases were HNF1A inactivated HCA. The ratio of female patients to male patients was 13:4, with an average age of 33 years old. All patients had no history of diabetes, glycogen storage diseases and alcohol consumption. 94.1% (16/17) cases were found by hepatic space occupying in physical examination. Most of the tumors were the single nodule(12/17). The majority future of morphology was steatosis(12/17). **Conclusions:** HNF1A inactivated HCA rarely turns into hepatocellular carcinoma (HCC). In hepatocellular adenomatosis cases, we should pay attention to tumor heterogeneity and closely follow up.

[Key Words] hepatocellular adenoma; hepatocyte nuclear 1A; liver fatty acid binding protein

肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma,HCA)是仅次于肝局灶结节状增生的一类肝脏良性肿瘤性病变,多发生于长期口服避孕药的育龄女性,主要表现为在非硬化肝脏背景中肝细胞单克隆增生形成的肿瘤。欧洲学者首先将这类肿瘤根据基因突变及分子表型不同分为 4 种亚型:肝细胞核因子 1A(hepatocyte nuclear 1A,HNF1A)失活突变型肝腺瘤、 β -catenin 激活突变型肝腺瘤、炎症型肝腺瘤(inflammatory hepatocellular adenoma,IHCA)以及未能分类型肝腺瘤^[1-3]。本研究 102 例 HCA 样

本进行免疫组化染色分类后,回顾性分析并总结 HNF1A 失活型 HCA 临床病理特征,以提高对此类肿瘤的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2002 年 1 月至 2017 年 12 月复旦大学附属中山医院病理科经手术切除并诊断为 HCA 的病例,共 120 例,经 2 位肝脏病理学家及 1 位对 HCA 有丰富诊断经验的肝脏病学家共同阅片后,排除高分化肝细胞肝癌(hepatocellular

[收稿日期] 2020-02-12 **[接受日期]** 2020-05-14
[基金项目] 复旦大学附属中山医院青年基金(2015ZSQN01). Supported by Youth Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2015ZSQN01).
[作者简介] 韩 晶,博士,住院医师. E-mail: han.jing@zs-hospital.sh.cn
*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail:ji.yuan@zs-hospital.sh.cn

carcinoma, HCC),并选取具有足够肿瘤组织的102例石蜡样本。收集102例病例的相关临床资料(性别、年龄、有无基础疾病、影像学检查、血液相关检查等)、巨检及随访信息。本研究经过本院伦理委员会批准。

1.2 免疫组化染色方法 所有标本经4%中性甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μm切片,H-E染色并常规切片后进行形态学观察(脂肪变性、肿瘤包膜、紫癜样变、血窦扩张、假汇管区形成、小胆管反应性增生及炎症细胞浸润)。有关HCA分型的一抗抗体包括肝脏脂肪酸结合蛋白(liver fatty acid binding protein, LFABP)、β-连环蛋白(β-catenin)、谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA),以上抗体的克隆来源、效价、修复方式及公司见表1。免疫组化染色采用Dako Omnis全自动免疫组化仪进行。阳性结果判定:β-catenin为胞膜(100%细胞)和/或胞核(>1%细胞)棕色着色;GS为弥漫(100%细胞)或斑驳(大于30%细胞且<100%细胞)胞质棕色着色;LFABP、CRP及SAA为弥漫(100%细胞)胞质棕色着色。

表1 HCA分型采用的抗体名称、克隆来源、效价、修复条件及公司

抗体	克隆来源	效价	修复条件	公司
LFABP	兔多抗	1/100	pH 9.0 EDTA	Abcam
β-catenin	鼠单抗	工作液	pH 6.0 柠檬酸	DAKO
GS	兔多抗	1/2000	pH 6.0 柠檬酸	Abcam
CRP	兔单抗	1/250	pH 9.0 EDTA	Abcam
SAA	兔单抗	1/100	pH 9.0 EDTA	EPITOMICS

1.3 诊断标准 经以上5种分型抗体的免疫组化染色后,将肿瘤区域染色为LFABP(一)/周围肝区域LFABP(+);β-catenin(胞核一);GS(一);CRP(一)及SAA(一),诊断为HNF1A失活型HCA。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示。

2 结果

2.1 HNF1A失活型HCA占比 102例HCA中,HNF1A失活型HCA共17例,占16.7%,在本研究病例数量仅多于未能分类型HCA。

2.2 HNF1A失活型HCA临床特征 结果(表2)

显示,本研究此亚型患者男女比例为4:13,中位年龄31岁,平均年龄(33±10)岁,年龄为18~46岁。除1例女性患者感染HBV及具有癫痫病史3年外,16例(16/17,94.1%)患者无肝糖原累积症、糖尿病及血管类型的相关疾病。1例女性患者曾服用2个月避孕药及治疗月经不调的中药,1例女性患者曾服用1个月治疗月经不调的中药,余11例女性患者未服用避孕药及中药。4例男性患者无相关雄激素服用史。在可追溯有身高及体质量信息的9例患者中,1例患者体质量指数(BMI)为41.5 kg/m²。所有患者无饮酒史。16例(16/17,94.1%)患者因体检偶然发现肝占位就诊,1例因突发上腹部疼痛伴发出血性休克急诊就诊。入院完善相关血液学检查中,仅有1例患者的γ谷氨酰转肽酶及碱性磷酸酶略高于正常上限,余16例患者的肝功能均在正常范围内。12例(12/17,70.6%)为单发肿瘤,5例(5/17,29.4%)为多发肿瘤,肿瘤结节范围为2.1~8.7 cm。多发肿瘤病例均为女性,3例影像学发现2~3枚肿瘤且均手术切除,2例影像学发现多枚肿瘤(未提示是否大于10枚),手术仅切除最大的肿瘤,其中1例患者仍在随访中,无不适,另1例患者失联。

表2 17例HNF1A失活型HCA临床病理特征总结

指标	男性(n=4)	女性(n=13)
年龄(岁)	34±8	33±11
口服雄激素/避孕药	0	1(2个月)
饮酒史/糖尿病/糖原累积症	0	0
HBV感染	0	1
单发肿瘤	4	8
多发肿瘤	0	5
结节直径(cm)	2.6~8.7	2.1~5.6
脂肪变性	3	9
肿瘤包膜	0	1
紫癜样变	0	3
血窦扩张	0	4
假汇管区形成	1	3
小胆管反应性增生	1	2
炎症细胞浸润	0	7

2.3 HNF1A失活型HCA的病理特征 结果(图1)显示,12例(12/17,70.6%)病例肿瘤区域可见部分或弥漫肝细胞脂肪变性(图1A、B),其对应的周围肝区域1例可见脂肪变性,11例周围肝区域脂肪

变性不明显;余5例(5/17,29.4%)病例肿瘤区域及周围肝区域脂肪变性不明显。17例病例中肿瘤细胞未见明显异型,细胞温和,胞质淡染。16例(16/17,94.1%)肿瘤区域未见明显包膜,余1例可见肿瘤包膜。16例(16/17,94.1%)肿瘤区域未见坏死,余1例因介入治疗后行肝脏部分切除术,可见约40%的坏死。3例(3/17,17.6%)肿瘤区域可见紫癜样变及小胆管反应性增生;4例(4/17,23.5%)肿瘤区域见血窦扩张及假汇管区形成;7例(7/17,41.2%)肿瘤区域血窦内或假汇管区周见少量炎症细胞浸润(图1D);4例(4/17,23.5%)病例出现肿瘤区域的纤维组织增生,分割肿瘤细胞,形成结节内结节的形态。免疫组化特征为肿瘤区域 LFABP 蛋白表达缺失,而周围肝区域 LFABP 蛋白表达正常,其余肝腺瘤亚型抗体呈阴性表达(图1C)。

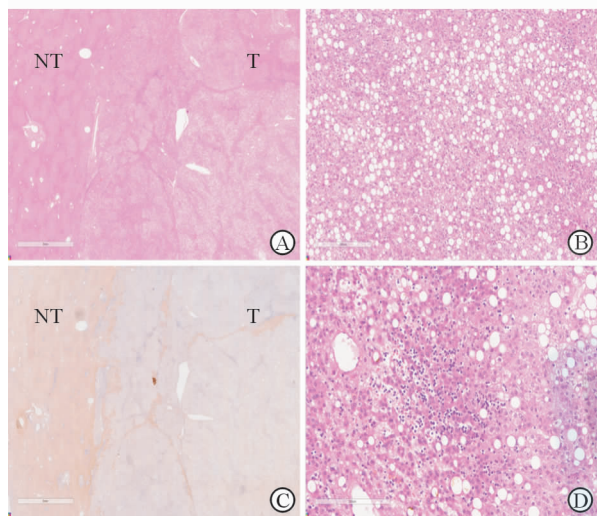


图1 HNF1A失活型HCA形态及免疫组化特点

NT:非肿瘤即周围正常肝区域;T:肿瘤区域。A:肿瘤区域(T)显著脂肪变性,非肿瘤区域(NT)无脂肪变性;B:肿瘤区域脂肪变性的肿瘤细胞;C:LFABP在肿瘤区域(T)内表达缺失,非肿瘤区域(NT)正常表达(棕色);D:肿瘤区域血窦内见炎症细胞浸润。Original magnification: $\times 10$ (A,C), $\times 100$ (B), $\times 200$ (D)

3 讨论

大量的欧美数据^[3-4]显示,长期使用口服避孕药(至少大于2年)的育龄年轻女性为HCA的高发人群,提示HCA发生与口服避孕药有关。但刘海平等^[5-6]发现,189例HCA切除标本中,男性患者约占70%,多无服用雄激素药物,而女性患者罕有口服避孕药史。本研究显示,总体HCA的男女发病率相当,在HNF1A失活型HCA中女性患者约占76%,女性患者的平均发病年龄为(33 $\pm$ 11)岁,男

性患者的平均发病年龄为(34 $\pm$ 8)岁,其中1例女性患者有2个月的避孕药服用史,其余患者无避孕药及雄激素服用史。因此中国HCA发病原因不明,与避孕药使用无直接关联。在亚型分类中,欧洲数据^[4,7-8]显示,HNF1A失活型HCA占35%~40%,仅次于炎症型HCA,为第二大亚型的HCA。而本研究HNF1A失活型HCA占16.7%,仅多于未能分类型肝腺瘤,其差异原因为本研究有较多 β -catenin激活突变型肝腺瘤,免疫表型为肿瘤区域LFABP(+), β -catenin(个别胞核+/-),GS(斑驳/弥漫+),CRP(-)及SAA(-),其临床病理特征有待进一步总结。

HNF1A失活型HCA中约70.6%病例肿瘤区域可见脂肪变性,肿瘤细胞形态温和,需与非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及脂肪性肝炎亚型的HCC相鉴别。NASH病例中可见弥漫性肝细胞脂肪变性,但无肝细胞肿瘤性增生,影像学检查可协助鉴别,同时在观察HNF1A失活型HCA形态时,应先找到具有汇管区结构的周围正常肝组织,再对比肿瘤区域汇管区是否消失,鉴别是否为肝细胞肿瘤性病变。HCC多发生在有硬化的周围肝背景中,与HBV感染相关,少部分为酒精性肝硬化。脂肪性肝炎亚型的HCC为肿瘤细胞可见较多脂肪变性,多由代谢综合征、酒精性肝炎及NASH发展而来,但是细胞与结构异型性明显高于HCA,临床实验室检测中肿瘤标志物升高及肝功能的损害均有提示恶性的意义,同时可依据某些免疫组化指标如Glypican-3及HSP70的蛋白表达协助诊断^[9-11]。值得注意的是,炎症型HCA可有肿瘤细胞脂肪变性,因此脂肪变性并不是HNF1A失活型肝腺瘤特有的形态特征^[12]。另外,脂肪变性不明显的HNF1A失活型HCA病例,可出现紫癜样变、假汇管区形成、血窦扩张及少量炎症细胞浸润等形态学改变,需借助免疫组化染色与其他亚型的HCA相鉴别。

HNF1A基因胚系或体系突变是HNF1A失活型HCA的分子机制,该基因的失活突变造成下游LFABP蛋白表达缺失,因此,在临床工作中常采用LFABP的蛋白免疫组化染色来诊断此类亚型。现有文献^[12-13]报道,约25%的HCC中可见LFABP蛋白表达缺失,其中纤维板层HCC可检测到LFABP蛋白的缺失。因此,此类亚型HCA的诊断需结合形态、免疫组化及临床资料。条件允许的情

况下可完善 HNF1A 基因检测。本研究 17 例病例中 1 例患者肿瘤与非肿瘤样本送检测公司检测, 结果反馈为该肿瘤样本 HNF1A 基因存在热点突变 c. 618G>T, p. W206C 结果未显示, 为体细胞突变, 该突变位点在此型病例突变位点总结的文献中有报道^[1]。有关 HCA 恶变为 HCC 的病例, 主要集中在 WNT 通路活化的 β -catenin 激活突变型肝腺瘤, HNF1A 失活型 HCA 恶变为 HCC 概率较小^[3-4, 7-8]。最近发表的 2 篇文献^[14-15]均发现肝腺瘤病(肿瘤数目 ≥ 10 个)病例中细胞与结构明显异型 HCC 区域与细胞形态温和的 HCA 区域均可见到 LFABP 蛋白的表达缺失, 部分病例行 HNF1A 基因检测 2 个区域存在相同基因突变类型, 并指出该类型 HCA 通常极少数发生恶变, 但在肝腺瘤病的病例, 当发现肿瘤细胞缺乏脂肪变性且细胞与结构异型时应警惕有癌变的可能性。肝腺瘤的治疗需结合影像学, 必要时行肝穿刺明确肿瘤类型, 结节间存在异质性, 密切随访过程中采用肿瘤大小及性别原则, 当肿瘤大于 5 cm, 男性患者或有出血风险时, 及时手术切除^[14, 16]。本研究 17 例病例术后 4~6 个月患者影像学随访未见进展。2 例影像学发现多枚肿瘤患者, 手术仅切除最大的肿瘤, 其中 1 例患者仍在密切随访中无不适。

综上所述, HNF1A 失活型 HCA 为 HCA 亚型之一, 发病原因不明, 男女均可发病且隐匿, 形态学上为肝细胞肿瘤性增生, 细胞轻度异型且脂肪变性多见, 免疫组化特点为 LFABP 蛋白的缺失表达, 余腺瘤相关抗体阴性表达, 极少恶变为肝细胞肝癌, 临床诊断工作中应与肝脏脂肪变性的其他肿瘤性及非肿瘤性病变相鉴别。在肝腺瘤患者密切随访中, 应结合影像学表现, 警惕结节异质性, 以防恶变及出血风险。

参考文献

- [1] ZUCMAN-ROSSI J, JEANNOT E, NHIEU J T, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC[J]. *Hepatology*, 2006, 43(3):515-524.
- [2] BIOULAC-SAGE P, REBOUISOUS S, THOMAS C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3):740-748.
- [3] BIOULAC-SAGE P, BLANC J F, REBOUISOUS S, et al.

- Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(19):2649-2654.
- [4] BIOULAC-SAGE P, LAUMONIER H, COUCHY G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience [J]. *Hepatology*, 2009, 50(2):481-489.
- [5] LIU H P, ZHAO Q, JIN G Z, et al. Unique genetic alterations and clinicopathological features of hepatocellular adenoma in Chinese population[J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(12):918-924.
- [6] 刘海平, 丛文铭. 肝细胞腺瘤: 分子病理学新认识与临床诊疗新模式[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(11):801-804.
- [7] BIOULAC-SAGE P, SEMPOUX C, POSSENTI L, et al. Pathological diagnosis of hepatocellular cellular adenoma according to the clinical context [J]. *Int J Hepatol*, 2013, 2013:253261.
- [8] NAULT J C, PARADIS V, CHERQUI D, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5):1074-1083.
- [9] TAKAHASHI Y, FUKUSATO T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 42(20):15539-15548.
- [10] TANIAI M, HASHIMOTO E, TOBARI M, et al. Clinicopathological investigation of steatohepatitic hepatocellular carcinoma: a multicenter study using immunohistochemical analysis of adenoma-related markers [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48 (12):947-955.
- [11] OLOFSON A M, GONZALO D H, CHANG M, et al. Steatohepatitic variant of hepatocellular carcinoma: a focused review[J]. *Gastroenterology Res*, 2018, 11(6):391-396.
- [12] TORBENSON M. Hepatic adenomas classification, controversies, and consensus[J]. *Surg Pathol Clin*, 2018, 11(2):351-366.
- [13] INOUE M, TAKAHASHI Y, FUJII T, et al. Significance of downregulation of liver fatty acid-binding protein in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(46):17541-17551.
- [14] BARBIER L, NAULT J C, DUJARDIN F, et al. Natural history of liver adenomatosis: a long-term observational study [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6):1184-1192.
- [15] HECHTMAN J F, ABOU-ALFA G K, STADLER Z K, et al. Somatic HNF1A mutations in the malignant transformation of hepatocellular adenomas: a retrospective analysis of data from MSK-IMPACT and TCGA [J]. *Hum Pathol*, 2019, 83:1-6.
- [16] BALABAUD C, LAURENT C, FRULIO N, et al. Repeat surgery in HNF1 α -inactivated adenomatosis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43(4):460-467.

[本文编辑] 王迪, 贾泽军