

混合型肝细胞-胆管细胞癌一例报告并文献复习

周彦明 杨甲梅 王斌 徐峰 童颖 李殿启

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)从组织学类型上可分为源于肝细胞的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、源于肝内胆管上皮细胞的胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CC)及 HCC 和 CC 两种成分同时存在的混合型肝细胞-胆管细胞癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CC)3 种类型。尽管对 cHCC-CC 的认识已有一个世纪之久,然而,由于该类肿瘤的少见,目前在 cHCC-CC 的诊断标准、发生机制等方面仍存在很大争议。现报告我院近期收治的 1 例并文献复习,以提高对该病的诊治水平。

1 临床资料

患者,男,61 岁,因右上腹间歇性胀痛不适 20 余天入院。查体未见明显异常。实验室检查:AFP 297.7 $\mu\text{g/L}$, CEA 3.2 $\mu\text{g/L}$, CA19-9 35.7 U/ml, HBsAg 和 HBcAb 阳性, HCVAb 阴性, 血生化及三大常规均无异常。B 超:肝右叶见一强弱不均回声区,大小约 4.04 cm \times 4.28 cm,边界不清。MRI:横轴位 T₁WI 见肝右叶上段一类圆形低信号块影,3.5 cm \times 4.0 cm 大小, T₂WI 病灶呈高信号,增强后动脉期病灶强化不明显,门脉期明显不均匀强化,延迟期退出病灶呈低信号。术前诊断:原发性肝细胞癌,择期行肝叶切除术。术后病理检查:大体:淡黄色肿块 4 cm \times 3 cm,质软,无出血坏死,周边无明显包膜,无子灶;镜下:癌组织大部分为肝细胞癌结构,部分区域癌细胞排列呈条索状或巢团状,间质丰富(图 1)。术后随访 3 个月未见肿瘤复发或转移。

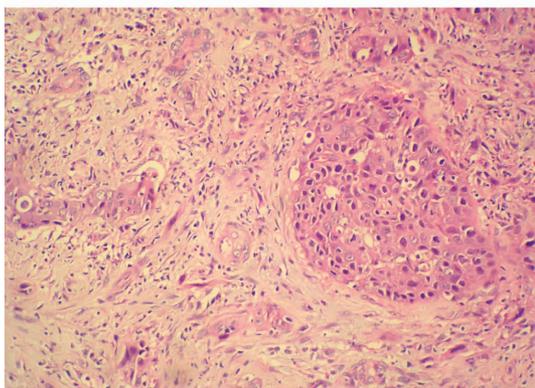


图 1 混合型肝细胞-胆管细胞癌 (HE \times 200)

2 讨论

2.1 cHCC-CC 的病理组织学

HCC 癌细胞胞质呈嗜酸性颗粒状,可呈梁索型,假腺管

作者单位:200438 上海,第二军医大学东方肝胆外科医院特需科(周彦明、杨甲梅、徐峰、童颖、李殿启),病理科(王斌)

通讯作者:周彦明; E-mail: zhouyims@yahoo.com.cn

样或实体性排列,形成血窦样结构,可分泌胆汁或甲胎蛋白;CC 癌细胞胞质淡染或嗜碱性,形成腺样构造,产生黏液而不含胆汁;cHCC-CC 病理学特点则是表现为 HCC 和 CC 两种成分同时存在。cHCC-CC 约占 PLC 的 0.4% ~ 14.2%^[1]。1903 年 Wells 首次描述 cHCC-CC,1949 年 Allen 等^[2]报道 5 例并复习其他文献的 11 例 cHCC-CC,将其分为 3 种类型:A 型,HCC 和 CC 分界清楚,各自独立生长,即双肿瘤;B 型,HCC 和 CC 紧邻生长,随生长而相互融合,但仍有一定的分界;C 型,单个瘤体内,HCC 和 CC 两种成分混杂生长,无明确分界。1985 年 Goodman 等^[3]提出与 Allen 不同的病理形态学分型:I 型,碰撞型肿瘤,HCC 和 CC 两者相邻,随生长增大而碰撞融合;II 型,移行型肿瘤,同一肿瘤内 HCC 和 CC 两种癌瘤同时存在,彼此混杂,并可见移行过度;III 型,纤维板层样肿瘤,肿瘤的肝细胞成分类似于纤维板层状肝细胞癌,但伴有明显产生黏液假腺管区,此病变多趋向发生于年轻非肝硬化患者,血清 AFP 水平较低,且预后较好。Goodman I 型相当于 Allen A 型和 B 型。由于 Allen A 及 B 型 HCC 和 CC 两种成分分界清楚,因此部分学者^[1,4-6]认为仅 Allen C 型属于真正组织学意义的混合型肝癌。目前,关于 cHCC-CC 的病理组织学诊断标准和分类尚无统一标准。有部分研究只将 Allen C 型纳入研究对象^[1,4-6],有部分研究又包括所有 Allen's 类型^[7],还有部分并不详细说明其选择标准^[8]。本例符合 Allen C 型。

2.2 cHCC-CC 的组织学发生机制

cHCC-CC 的组织来源尚不清楚,取自 cHCC-CC 患者手术切除标本并原代培养建立 cHCC-CC 细胞株 KMCH-2,可表现出 HCC 和 CC 的功能学特征,如合成白蛋白,产生黏液。动物实验表明,肝脏干细胞和卵圆细胞可分化为 HCC 及 CC,提示 cHCC-CC 可能来源于肝脏干细胞或卵圆细胞^[9]。亦有学者指出,由于 cHCC-CC 患者的临床背景特征接近于 HCC,cHCC-CC 可能是源于肝细胞癌的一种变异^[7]。

2.3 cHCC-CC 患者的临床特征

由于病例选择标准和地域人群差异,cHCC-CC 患者的临床背景特征亦明显不同。来自亚洲地区的多项研究表明,cHCC-CC 患者主要以男性为主,HBV、HCV 感染率分别为 17% ~ 58% 和 0 ~ 75%,23.1% ~ 77.8% 的病例并发肝硬化,30.4% ~ 100% 的病例 AFP 升高。其临床背景特征接近于 HCC,而与 CC 差异较大^[1,4,6-8,10-11]。不同的是,美国 Jarnagin 等^[5]报道:27 例 cHCC-CC 患者中,男性占 52%,女性占 48%,仅 15% 的患者合并肝炎病毒(HBV 或 HCV)感染,无一例伴肝硬化。这一临床特征更与 CC 相似。作者认为肝炎病毒(HBV 或 HCV)感染及慢性肝炎不过是表面上的附带现象,与 cHCC-CC 之间可能无真正的病因学关系。

目前尚无关于 cHCC-CC 非外科治疗方面的资料,手术切除是目前治疗 cHCC-CC 最有效的手段。由于 CC 的存在,cHCC-CC 表现出的恶性生物学行为较 HCC 更具有侵袭性。38% 的病例发生门静脉侵犯,27% 发生胆管侵犯,淋巴结转移率为 8% ~ 29%,仅 16.7% ~ 46% 的病例肿瘤周围有包膜形成^[4,10]。cHCC-CC 患者预后极差,中位生存期为 18 ~ 32 个月^[4-5,11]。cHCC-CC 患者术后复发率高达 81% ~ 95%,残肝为最常见部位,其次为肺转移^[4,11]。

由于缺乏特异性特征,术前确诊 cHCC-CC 非常困难。几乎所有病例包括我们现报道的 1 例被误诊为 HCC,少数被诊断为 CC。Sanada 等^[11]根据 CT 增强征象将 Allen C 型分为 3 种类型: I 型,增强早期呈高密度,延迟期强化消退呈低密度,类似于肝细胞癌征象,组织学表现为肿瘤主要由 HCC 成分构成; II 型,增强早期和延迟期周围强化,组织学表现为 cHCC-CC 中心有坏死; III 型,肿瘤由 CT 扫描早期强化明显区域和一延迟期轻度强化区域构成。组织学上,HCC-优势区和 CC-优势区分界清楚,HCC-优势区对应为 CT 扫描早期强化区域,CC-优势区对应为延迟期轻度延迟强化区域。因此,仅 III 型可根据 CT 征象术前得到诊断。

综上所述,目前对 cHCC-CC 的诊治在诸多方面仍无定论。需积累更多的病例以进一步阐明。

参 考 文 献

[1] Tang D, Nagano H, Nakamura M, *et al*. Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*,2006,10(7):987-998.
 [2] Allen R A, Lisa J R. Combined liver cell and bile duct carcinoma.

Am J Pathol,1949,25:647-655.
 [3] Goodman Z D, Ishak K G, Langloss J M, *et al*. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer*,1985,55(1):124-135.
 [4] Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, *et al*. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol*,2003,33(6):283-287.
 [5] Jarnagin W R, Weber S, Tickoo S K, *et al*. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer*,2002,94(7):2040-2046.
 [6] Sasaki A, Kawano K, Aramaki M, *et al*. Clinicopathologic study of mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma: modes of spreading and choice of surgical treatment by reference to macroscopic type. *J Surg Oncol*,2001,76(1):37-46.
 [7] Ng I O, Shek T W, Nicholls J, *et al*. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study. *J Gastroenterol Hepatol*,1998,13(1):34-40.
 [8] Liu C L, Fan S T, Lo C M, *et al*. Hepatic resection for combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Arch Surg*,2003,138(1):86-90.
 [9] Sell S, Dunsford H A. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Pathol*,1989,134(6):1347-1363.
 [10] Koh K C, Lee H, Choi M S, *et al*. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Am J Surg*,2005,189(1):120-125.
 [11] Sanada Y, Shiozaki S, Aoki H, *et al*. A clinical study of 11 cases of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma Assessment of enhancement patterns on dynamics computed tomography before resection. *Hepatol Res*,2005,32(3):185-195.

(收稿日期: 2006-10-30)
 (本文编辑: 张玉琳)

(上接 78 页)

淋巴结。对于不能切除、转移、复发的患者,首选 Kit 受体抑制剂甲磺酸伊马替尼进行靶位治疗^[3]。目前已有大量研究表明甲磺酸伊马替尼具有很好的疗效,它是一种选择性的酪氨酸激酶抑制剂,可通过选择性抑制 C-Kit,发挥抗肿瘤性。最常用的是格列卫。对格列卫抵抗的患者,可以选用 AMN107、Flavopiridol、SU11248 等。因此,笔者认为 GST 的治疗需要手术与分子治疗的结合。

3.4 预后

目前比较公认的几个影响预后的因素是:(1)直径 ≤ 5 cm 的 GIST 早期完全切除的疗效明显优于直径 > 5 cm 的;(2)手术切除的完整性;(3)有丝分裂活性,有丝分裂活性计数超过 5 个(每 50 个高倍视野)比肿瘤直径 > 5 cm 更容易出现腹腔内复发及肝脏转移,但肿瘤的大小与有丝分裂数不存在任何联系;(4)Kit 变异,尤其是 11 号外显子缺失是 GST 预后差的标记。此外,Liu 等^[6]提出 p21WAF1 和 Bax 可以用来作为判断是否恶变的标记。因所有的 GST 都有恶变的倾向,所以笔者认为,GST 患者均应长期随访。

参 考 文 献

[1] Andersson J, Bummig P, Meis-Kindblom J M, *et al*. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology*, 2006, 130(6):1573-1581.
 [2] Tran T, Davila J A, El-Serag H B. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1 458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*,2005,100(1):162-168.
 [3] Schubert M L, Moghimi R. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Curr Treat Options Gastroenterol*,2006,9(2):181-188.
 [4] 张君薇,张毅,戴朝六. 胃肠道基质的诊断和治疗. *中国普通外科杂志*,2006,15(2):144-146.
 [5] Kim K M, Kang D W, Moon W S, *et al*. PKCtheta expression in gastrointestinal stromal tumor. *Mod Pathol*,2006,19(11):1480-1486.
 [6] Liu F Y, Qi J P, Xu F L, *et al*. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*,2006,12(26):4161-4165.

(收稿日期: 2006-08-25)
 (本文编辑: 毛蜀)