

## • 病例报道 •

## 原发性肝脏腺鳞癌一例

蒋晓睿<sup>1,2</sup>, 熊茉莉<sup>3</sup>, 刘键平<sup>3</sup>, 沈亚丽<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院腹部肿瘤科(成都 610041)

2. 成都市第一人民医院肿瘤科(成都 610051)

3. 四川大学华西医院病理科(成都 610041)

【关键词】 原发性肝脏腺鳞癌; 靶向治疗; 局部精准治疗

**病例介绍** 患者,男,65岁。因“发现皮肤巩膜黄染14 d”于2018年1月1日入院。入院前14 d患者出现皮肤巩膜黄染,伴小便浓茶色,大便陶土色。入院前1周出现胃胀、嗝气、反酸、纳差等症状。入院后完善相关检查,上腹部增强MRI显示:肝脏形态、大小失常。肝门部及肝左叶区域见一稍长T1长T2信号肿块,约5.1 cm×3.9 cm,边界不清,弥散受限(图1a~1c)。肝内胆管明显扩张,考虑肝门胆管癌诊断可能。该患者既往无肝炎病史,肝炎检测结果提示未感染乙型肝炎及丙型肝炎。实验室检查结果提示梗阻性黄疸;总胆红素266.5 μmol/L,直接胆红素219.7 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶132 U/L,门冬氨酸氨基转移酶122 U/L,甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)1.38 ng/mL未见升高,癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)10.25 ng/mL, CA19-9>1 000.00 U/mL。

**治疗经过:**入院后首先解除梗阻性黄疸,先后行经皮肝胆道外引流术,内镜下胆管支架置入术。经积极处理后患者胆汁引流通畅,血清胆红素指标逐渐下降至正常。患者一般情况可,体力状况评分0~1分,因此给患者制定了口服索拉非尼(商品名:多吉美)靶向治疗联合局部治疗[介入+放射治疗(放疗)]的策略。目前患者已经口服索拉非尼400 mg,2次/d,5周。治疗1个月后安排患者复查CT,疗效评价为稳定(图1d~1e)。下一步拟行局部介入治疗和局部精准放疗。

**病理结果:**①肉眼可见。患者首次入院后行剖腹探查术,术中见淤胆性肝硬化,左肝萎缩,肿块主要位于左肝,侵犯左右肝管及汇合处、第二肝门、胆囊以及部分膈肌等。左肝内叶及右肝叶可见多枚色白质硬结节。肝门部、胃小弯侧、小肠系膜处可扪及多枚肿大淋巴结。②术后病理结果提示:(肝脏)低分化癌。免疫组织化学(免疫组化)染色CK7(+),CK19(+),CK20(-),P63(+),CK5/6(+),CD56(-),Heppar-1(-),CDX-2(-),Villin(+),Ki-67(MIB-1)(+,20%~30%),支持腺鳞癌。见图2。

**讨论** 腺鳞癌是同时具有腺癌和鳞状细胞癌(鳞癌)2种细胞成分的恶性肿瘤,原发肝脏的腺鳞癌非常罕见,自

1975年Barr等<sup>[1]</sup>首次报道肝脏原发腺鳞癌病例以来,目前全世界仅有80余例报道,国内相关的报道不足20例<sup>[2]</sup>。

原发性肝脏腺鳞癌极为罕见,多见于老年患者,其临床表现和实验室检查指标并无特异性,导致该病术前诊断困难,误诊率高。原发性肝脏腺鳞癌临床症状主要包括肝区钝痛、黄疸或不伴发热,食欲不振等,与肝炎病史无明显相关性。多数患者AFP不升高,CEA和CA19-9可升高但无特异性<sup>[3-4]</sup>。本例患者以梗阻性黄疸起病,合并胃胀纳差,实验室检查提示胆红素,转氨酶升高,AFP正常,CEA、CA19-9升高,未查见乙型肝炎、丙型肝炎感染,其临床表现和实验室检查结果与文献<sup>[3-4]</sup>基本一致。

原发性肝脏腺鳞癌影像表现亦无特异性,CT影像平扫肝内病灶单发,肿块较大,边缘模糊,密度不均。增强后病灶境界清楚,呈渐进性、持续性不均匀环状强化及延迟强化。中央见无强化的液化坏死区,范围较大,形态不规则,肿块周围及肝内胆管扩张<sup>[5]</sup>。MRI通常表现为长T1、长T2信号的肿块,增强扫描呈边缘强化<sup>[6]</sup>,中央可见较大坏死区且不强化,内缘凹凸不平<sup>[7]</sup>。有研究回顾33例腺鳞癌的影像学资料CT结果中,85%(17/20)的病例CT结果为低密度,剩余为等密度,70%(7/10)的病例增强CT表现为对比效应;MRI结果,绝大多数为T1像低信号,T2像高信号或等信号;由于肝脏腺鳞癌影像学特征与肝内胆管细胞癌相近(如边缘强化、延迟强化、血供缺乏及非肿瘤上游胆管扩张等)<sup>[8]</sup>,因此临床应注意仔细鉴别。所以肝脏腺鳞癌的术前影像诊断非常困难,有赖于病理诊断。

原发性肝脏腺鳞癌起源不明,有观点认为该病为肝内胆管细胞癌的一种罕见的变异型<sup>[9]</sup>。肝脏腺鳞癌的肿瘤中同时有腺癌和鳞癌2种恶性肿瘤组织。其组织学特点是肿瘤细胞呈巢状排列,部分可见腺管状结构及角化珠,细胞质丰富,可见异型及核分裂现象、嗜酸性透明胞质及细胞间桥等存在,癌细胞有片状坏死,肝组织周围见非典型增生的胆管。免疫组化特点是CK7、CK19阳性,肝细胞癌通常CK20阳性而CK7阴性,故确诊需满足CK7(+),CK20(-),同时伴有CK19(+),P63(+)<sup>[10]</sup>。本例患者的病理及免疫组化结果均符合上述条件。肝脏腺鳞癌绝大多数为其他部位的恶性肿瘤转移所致,常见如肺、鼻咽癌转移至肝脏,故首先应排除肝外继发性转移可能,亦应排除胆囊腺鳞癌直接侵犯肝脏实质。在影像学表现上,肝脏原发腺鳞癌易与肝内胆管细胞癌、肝脓肿等混淆,也应注意鉴别诊断。

DOI: 10.7507/1002-0179.201803126

基金项目:国家高科技研究发展计划(863计划)青年科学家专题(2014AA020508)

通信作者:沈亚丽,Email: sylvprecious@163.com

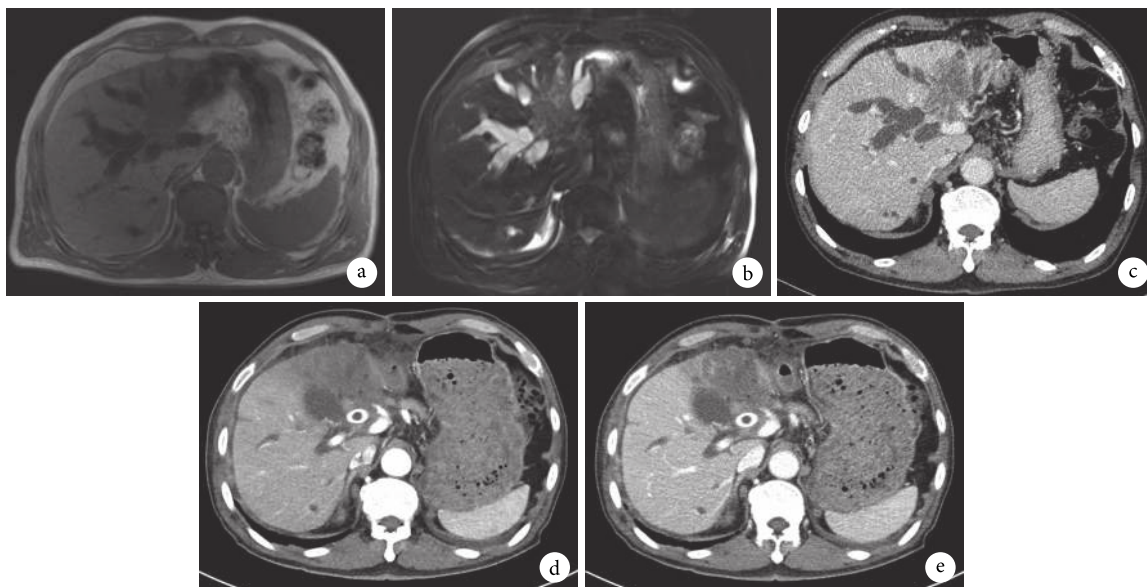


图 1 患者治疗前后 MRI 及 CT 图像

a~b. 治疗前上腹部 MRI; a. 肝门部及肝左叶见一约 5.1 cm×3.9 cm 稍长 T1 信号肿块, 边界不清; b. 肝脏肿块呈长 T2 信号, 增强扫描后病灶动脉期不均匀强化, 门脉期延迟强化; c. 治疗前全腹部增强 CT, 肝门部及肝左叶可见一稍低密度肿块影, 大小 5.2 cm×4.0 cm, 增强扫描病灶轻度不均匀强化, 以边缘为主; d~e. 靶向治疗 1 个月后全腹部增强 CT, 肝内胆管扩张情况较治疗前明显缓解, 肝门部及肝左叶稍可见低密度肿块影, 边界不清, 大小 5.6 cm×4.2 cm, 增强扫描后病灶强化程度较治疗前明显减低

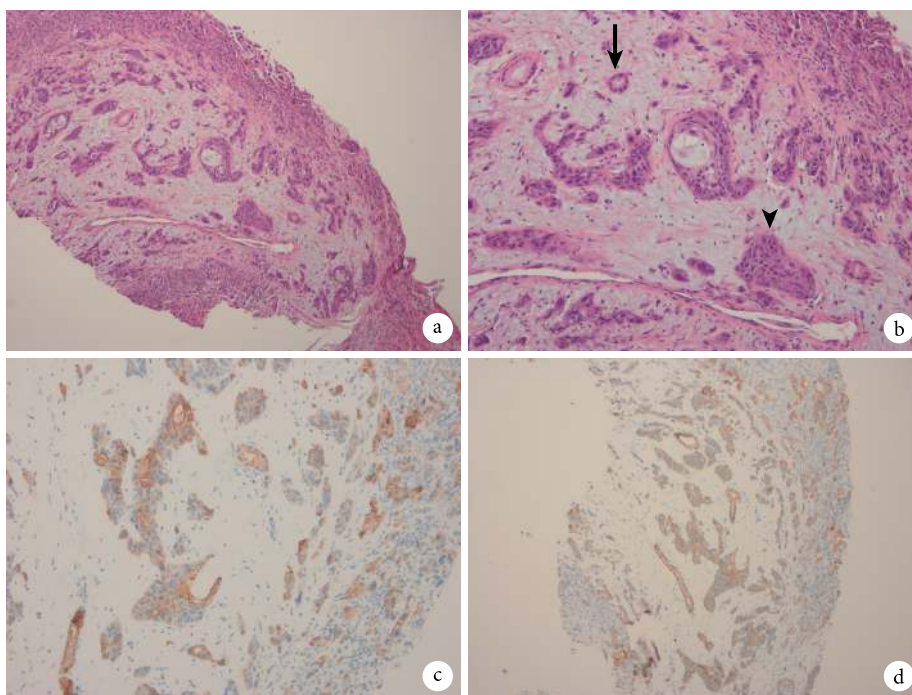


图 2 患者肿瘤病理彩色像

a. 肿瘤可见异型性及核分裂像, 可见排列成实性巢状片及腺管状结构 (苏木精-伊红染色 ×100); b. 可见为腺管状结构为腺癌结构 (黑箭), 细胞呈巢状为鳞癌结构 (黑箭头) (苏木精-伊红染色 ×200); c. CK7 免疫组化染色图片, 阳性染色为棕褐色颗粒状, 位于细胞质内 (免疫组化染色 ×200); d. CK19 免疫组化染色图片, 阳性染色为棕褐色颗粒状, 位于细胞质内 (免疫组化染色 ×200)

原发肝脏腺鳞癌缺乏标准治疗, 既往报道病例以手术治疗为主, 术后极易短期内出现淋巴结转移、肝内外复发转移, 患者术后的平均生存时间仅 2~12 个月<sup>[11]</sup>。经导管肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization,

TACE)、肝移植、联合全身化疗等方法亦报道用于治疗原发性肝脏腺鳞癌, 但效果均不理想<sup>[4]</sup>。雷建勇等<sup>[12]</sup>报道 1 例原发性肝脏腺鳞癌, 予以手术治疗, 术后生存时间仅 2 个月, 死于肿瘤远处转移。所以有必要进一步探索新的治疗策略

和方法以延长患者生存。该病为罕见的肝脏原发恶性肿瘤，查阅文献后，未见针对该病理类型的靶向治疗及免疫治疗的相关研究和报道。目前索拉非尼是晚期不可手术肝癌的一线分子靶向治疗，晚期肝癌的治疗，是否亦能用于治疗肝腺鳞癌，可行进一步探索。此外，肝细胞肝癌过去被认为对放射线不敏感，然而近期研究研究显示肝癌细胞的放射敏感性相当于低分化鳞癌细胞<sup>[13]</sup>。Yadav等<sup>[14]</sup>报道在头颈部鳞癌细胞的细胞实验和动物试验中，观察到索拉非尼联合放射明显抑制细胞克隆形成、迁徙和侵袭，抑制血管内皮生长因子介导的血管形成，提示索拉非尼可克服肿瘤的放射抵抗，间接起到放射增敏作用。Suen等<sup>[15]</sup>报道在结肠癌动物模型的体内实验中亦观察到放射联合索拉非尼的协同抗肿瘤效应。这些研究为进一步研究索拉非尼联合放射治疗提供了一定的理论基础。

本例患者肝脏肿瘤侵犯范围广，经剖腹探查已无手术切除指征。根据患者病情，制定了口服索拉非尼联合局部治疗（介入+放疗）的治疗策略。患者已口服索拉非尼1个月，复查CT提示肝脏肿瘤稍增大，但肿瘤强化程度较治疗前明显减低，总体病情评价疗效稳定。下一步拟在全身靶向治疗基础上加上肝脏局部TACE治疗，根据局部肿瘤控制情况酌情再联合局部放疗。该患者确诊肝腺鳞癌后，目前已经随访近5个月，病情控制稳定，我们将继续治疗和随访该病例。此外，瑞戈非尼及程序性死亡蛋白-1阻断剂nivolumab已被批准为晚期肝癌的二线治疗，是否能用于肝腺鳞癌的后线治疗，需通过进一步临床研究加以证明。

原发新肝腺鳞癌发病罕见，恶性程度高，预后差，我们需要在临床工作中不断总结经验，加强对该病的认识，争取早期诊断早期治疗，并积极探索新的药物和治疗手段。

参考文献

- 1 Barr RJ, Hancock DE. Adenosquamous carcinoma of the liver. *Gastroenterology*, 1975, 69(6): 1326-1330.
- 2 王天浩, 潘志刚, 任正刚. 少见类型的肝脏原发性恶性肿瘤. *复旦学报: 医学版*, 2009, 36(2): 221-224.
- 3 Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Adenosquamous carcinoma of the liver: clinicopathologic study of 10 surgically treated cases. *World J Surg*, 2003, 27(2): 168-172.

- 4 Nakai T, Ono K, Terayama K, *et al.* Case report: adenosquamous carcinoma of the liver successfully treated with repeated transcatheter arterial infusion chemotherapy (TACE) with degradable starch microspheres. *Br J Radiol*, 2004, 77(918): 516-518.
- 5 母华国, 桑玲, 魏万清, 等. 肝脏原发性腺鳞癌的临床特点及CT表现. *实用放射学杂志*, 2015, 31(8): 1287-1289, 1293.
- 6 Yokota H, Matoba M, Tonami H, *et al.* Imaging findings in primary adenosquamous carcinoma of the liver: a case report. *Clin Imaging*, 2007, 31(4): 279-282.
- 7 韩耀启, 黄仲奎, 龙莉玲, 等. 原发性肝腺鳞癌的影像表现. *中华放射学杂志*, 2014, 48(5): 425-427.
- 8 Asayama Y, Tajima T, Okamoto D, *et al.* Imaging of cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Eur J Radiol*, 2010, 75(1): e120-e125.
- 9 Takahashi H, Hayakawa H, Tanaka M, *et al.* Primary adenosquamous carcinoma of liver resected by right trisegmentectomy: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol*, 1997, 32(6): 843-847.
- 10 董伟, 刘路, 何坚男, 等. 原发性肝腺鳞癌二例临床分析. *中华肝胆外科杂志*, 2016, 22(12): 802-804.
- 11 Gao S, Chen D, Huang L, *et al.* Primary adenosquamous carcinoma of the liver: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9687-9692.
- 12 雷建勇, 严律南, 王文涛, 等. 原发性肝腺鳞癌1例报道. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(12): 1300.
- 13 Wenger JB, Santos N, Liu Y, *et al.* Can we develop effective combination antiangiogenic therapy for patients with hepatocellular carcinoma?. *Oncol Rev*, 2011, 5(3): 177-184.
- 14 Yadav A, Kumar B, Teknos TN, *et al.* Sorafenib enhances the antitumor effects of chemoradiation treatment by downregulating ERCC-1 and XRCC-1 DNA repair proteins. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(7): 1241-1251.
- 15 Suen AW, Galoforo S, Marples B, *et al.* Sorafenib and radiation: a promising combination in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(1): 213-220.

收稿日期: 2018-03-21 修回日期: 2018-04-08  
 本文编辑: 凌雪梅

广告目次

四川新斯顿制药股份有限公司.....封2