

· 临床研究 ·

肝脏癌肉瘤的临床病理特征研究

邱莎莎¹, 邓 晓^{1△}, 李代强², 张文平¹(1. 赣南医学院基础医学院, 江西赣州 341000; 2. 中南大学湘雅医学院
附属第二医院病理科, 湖南长沙 410011)

摘要:目的 探讨肝脏癌肉瘤的临床病理特征及其鉴别诊断。方法 回顾性分析 4 例肝脏癌肉瘤的病理特征并结合文献进行复习。结果 肿瘤中有明确的上皮癌成分和肉瘤成分, 两者之间分界清楚, 无移行过渡, 免疫组化显示肿瘤分别表达上皮源性和间叶源性的标志物。结论 肝脏癌肉瘤是一种罕见的肝恶性肿瘤, 具有独特的临床病理特征, 可能来自多潜能干细胞, 为预后差的肿瘤。

关键词:肝; 癌肉瘤; 诊断; 临床病理特征

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.024

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)36-3859-03

Clinicopathologic features of the liver carcinosarcoma

Qiu Shasha¹, Deng Xiao^{1△}, Li Daiqiang², Zhang Wenping¹

(1. School of Basic Medical Sciences, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China;

2. Department of pathology, the Second Affiliated Hospital of Xiangya Medical College,

Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological characteristics and differential diagnosis of carcinosarcoma of the liver. **Methods** Clinicopathological characteristics of 4 cases were retrospectively analyzed, along with a review of related literatures. **Results** The tumor had distinct components of the malignant epithelial component and the sarcomatous component, and no transitional areas were detected between carcinoma and sarcoma. Immunohistochemically, the tumor expressed the malignant epithelial component marker and the sarcomatous component marker respectively. **Conclusion** Carcinosarcoma of the liver is a rare malignancy of the liver, which had unique clinicopathological characteristics. It may be arisen from multipotential stem cells and reveals poor prognosis.

Key words: liver; diagnosis; carcinosarcoma; clinicopathological characteristics

癌肉瘤(carcinosarcoma, CS)常见的发病部位有乳腺、甲状腺、呼吸道、消化道等。发生于肝脏的 CS 极其罕见, 国内外关于肝脏 CS 的报道多为个案报道。本研究对赣南医学院第一附属医院和中南大学湘雅医学院附属第二医院自 2000 年 1 月至 2009 年 12 月经手术、病理检查证实的 4 例肝脏 CS 的组织发生、病理特征、免疫组化标记特征进行分析和总结, 为本病的诊断和鉴别诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例 1: 男, 52 岁, 因“颈背部不适伴左腹部隐痛 4 个月, 近 2 个月体质量下降约 10 kg”于 2005 年 8 月 15 日入院。查体: 剑突下轻微压痛。实验室检查: 血清 HBsAb(+), 甲胎蛋白(AFP)(-), 癌胚抗原(CEA)(-), 丙氨酸氨基转移酶(ALT)47.3 U/L, 球蛋白 47.6 g/L, 清蛋白/球蛋白比例(A/G)0.67, 糖类抗原(CA)19-9 150.13 kU/L, CA242 83.59 kU/L。CT 检查提示肝左叶胆管细胞癌伴门静脉左支癌栓形成可能性大。行左肝肿块姑息性切除、胆管探查、无水乙醇注射门静脉、肝门静脉和腹腔化疗泵埋置术。术中见肿块位于左肝外叶, 肿块侵犯左肝静脉及部分左肝内叶、尾状叶。

病例 2: 男, 56 岁, 因“上腹部疼痛伴乏力、纳差 6 个月”于 2008 年 7 月 26 日入院。查体: 左上腹可扪及约 11 cm×9 cm 的巨大肿块, 压痛。实验室检查: 血清 HBsAg(-), AFP(-),

肝功能正常, CEA(-)。CT 检查提示肝左叶胆管细胞癌并肝内转移, 门脉左支受侵犯, 肝门淋巴结转移可能性大。术中左肝可扪及一个 10 cm×8 cm 巨大肿块, 上方侵及膈肌, 下方与胃窦小弯紧密相连, 无法分离。右肝表面扪及大小不等结节, 取一结节送病检并行门静脉化疗泵埋置。

病例 3: 男, 58 岁, 因“右上腹疼痛 5 d”于 2008 年 9 月 22 日入院。20 年前曾患血吸虫病病史。查体: 右上腹部稍有压痛。实验室检查: 血清 HBsAg(-), AFP(-), 肝功能正常, CEA(-), CA19-9 53.71 kU/L。CT 检查提示右肝前上段占位性病变更出血性质待定。行右肝肿块切除术, 术中见右肝第 VIII 段局部隆起, 大小约 6 cm×5 cm, 完整割除肿块。

病例 4: 男, 71 岁, 因“上腹部包块并上腹痛 1 个月左右”于 2009 年 5 月 15 日入院。查体: 剑突下见局部隆起, 可触及直径约 8 cm 包块, 有轻压痛。实验室检查: 血清 HBsAg(+), AFP(-), ALT 43.6 U/L。CT 平扫肝左叶见一 15 cm×10 cm×8 cm 低密度占位病灶, 内见小点状高密度影, 边界欠清, 动脉期肿瘤无增强, 门静脉期肿瘤轻度增强, 病灶与胃分界不清。行姑息性肝左叶肿块切除术, 术中见肝左叶约 18 cm×13 cm×10 cm 肿块, 侵及胃小弯, 胃壁增厚变硬, 肝右叶轻度肝硬化。

1.2 方法 手术切取肿瘤, 行巨检、镜检及免疫组化染色检查。

△ 通讯作者, Tel: 13507974215; E-mail: denxiaoss@sina.com。

2 结 果

2.1 巨检 病例 1: 送检肝组织 2 块, 大块肝组织为 17 cm×11 cm×7 cm, 切面有一 7 cm×6 cm×6 cm 大的肿块, 肿块与周围肝组织界限不清, 呈灰白色鱼肉样, 质中。小块肝组织为 6 cm×3 cm×2 cm, 切面部分为囊壁样, 质脆, 灰黄色, 界限不清。例 2: 肝脏活检肿块 1 块, 3 cm×2 cm×2 cm, 切面灰白色, 质硬。例 3: 送检肝组织 1 块, 7 cm×6 cm×5 cm, 切面见一 6 cm×5 cm×4 cm 大的肿块, 包膜完整, 切面灰白色, 内见胶冻样液体, 质韧。例 4: 灰黄灰红色不规则组织, 大小为 15 cm×12 cm×10 cm, 表面结节状, 切面可见约 14 cm×11 cm×8 cm 大小肿块, 质中, 大部分区域呈灰白色, 小块区域呈灰红色, 肿块与周围组织界限不清。

2.2 镜检 病例 1: 大肿块部分为间叶源性肿瘤, 肿瘤细胞呈梭形, 有异型, 核分裂 9~10/10HPF, 可见少量多核瘤巨细胞, 肿瘤细胞呈编织状排列(封 3 图 1)。部分呈腺癌改变, 脉管内见癌栓形成。经多处取材和重复切片, 肉瘤成分与腺癌之间无相互移行或浸润现象。免疫表型: 肉瘤区域 Vim(++)、CD68(+) (封 3 图 2), CK、CD34、S-100、HHF35、HMB45、CD117、Syn、EMA 均阴性, 倾向恶性纤维组织细胞瘤; 腺癌区域 CK(+)、CK18(+), EMA(+), Vim(-)。小肿块镜下见大小不等的腺体构成, 腺上皮细胞异型性明显, 脉管内见癌栓形成。免疫表型: LCK(+), EMA(+), AFP(-)。病理诊断: (左肝) 肝癌肉瘤(腺癌+恶性纤维组织细胞瘤)。病例 2: 肿瘤部分呈肉瘤改变, 部分呈低分化癌改变, 肉瘤区域呈束状、编织状排列, 肿瘤细胞呈梭形、异型; 癌区域片块状及腺样排列, 其间见坏死, 癌细胞呈圆形, 部分胞质透明, 中等大小, 核仁明显。免疫表型: 肉瘤区域 Vim(+), S100 灶性(+), CK、CD34、HMB45、SMA、desmin 均阴性; 癌区域 CK18(+), Vim、EMA、CA15-3、CA19-9、PSA、AFP、CK20、CD3、CD20、LCA、syn 均阴性。病理诊断: 肝癌肉瘤(低分化癌、纤维肉瘤)。病例 3: 瘤内组织部分呈腺癌改变, 部分呈肉瘤改变伴不成熟软骨组织, 两者之间界限清楚(封 3 图 3), 瘤内出血、坏死易见。癌性区内癌细胞弥散或呈腺管样排列, 细胞多数呈卵圆形, 可见明显小核仁及病理性核分裂; 肉瘤区域由大量未成熟的软骨组织构成, 陷窝内软骨细胞异型明显。免疫表型: 肉瘤区域 S-100(+), Vim(+), CK、EMA、Des、AFP、CD68 均阴性; 腺癌细胞 CK(+), LCK(+)(封 3 图 4), EMA(+), Vim、S-100 均阴性。病理诊断: (右肝) 肝癌肉瘤(腺癌和软骨肉瘤)。例 4: 肿瘤由癌和肉瘤两部分组成。肉瘤区域肿瘤细胞呈弥漫性分布, 细胞多数呈梭形, 可见多形性核及多核巨细胞, 并有病理性核分裂; 癌细胞呈多角形, 核仁明显, 部分脉管内见癌栓。免疫表型: 肉瘤区域 Vim(+), CD68(+), CK7、CK8、CK20、AFP、SMA、S-100、HMB45、CD117 均阴性, 癌区域 CK8(+), Vim(-)。病理诊断: (左肝) 肝癌肉瘤(肝细胞肝癌和恶性纤维组织细胞瘤)。

3 讨 论

2000 年世界卫生组织(WHO)将肝癌肉瘤单列为肝脏间叶源性肿瘤的一种, 并定义为由癌样成分(既可是肝细胞源性也可以是胆管细胞源性)和肉瘤样成分紧密混杂在一起的恶性肿瘤^[1]。Ishak 等^[2]认为“肝脏癌肉瘤”必须是含非梭形细胞肉瘤如肌源性、软骨及骨等真性肉瘤成分的肝脏混合性肿瘤, 并且肿瘤中的非梭形细胞肉瘤分化必须得到进一步证实, 即除典

型的骨或软骨肉瘤外, 相关的肉瘤必须具备相应的免疫表型。肝脏 CS 极其罕见, 国内外多为个案报道。至 2007 年, 符合 Ishak 等^[2]诊断标准的英文文献共报道了 21 例肝脏 CS。

3.1 临床表现 综合文献肝脏 CS 的发病年龄多为中老年人; 男性多见; 肿瘤较大, 直径平均约 10 cm; 大多伴有肝硬化; 以非特异性消化道症状为主, 影像学缺乏特异性表现, 相关肿瘤标志物 AFP 多为阴性, 肝功能损害较轻。另一主要特点是 CS 患者即使肿瘤巨大, 病情进展到晚期, 也多无腹腔积液生成、黄疸、脾大等^[3-6]。本组 4 例患者均为男性, 52~71 岁, 平均 59 岁, 肿瘤直径平均 9.2 cm, 所有患者 AFP 均阴性, 肝功能基本正常; 2 例见脉管癌栓, 病例 2 侵犯胃及膈肌和病例 4 侵犯胃。

3.2 组织学特点 组织学上, 肝脏 CS 结构复杂, 表现为多种成分并存, 无论是上皮还是间叶都可表现为不同的肿瘤类型。CS 在同一肿瘤中既有肯定的上皮癌成分又有肯定的肉瘤成分, 两者之间分界清楚, 无移行过渡, 免疫组化可清楚显示肿瘤分别表达上皮源性和间叶源性的标志物。CS 的肉瘤区域根据来源不同可呈多种形态, 免疫组化只表达波形蛋白等间叶成分标志(如血管、横纹肌、平滑肌、骨和软骨等多种标记), 不表达上皮标记; 上皮源性恶性成分表达上皮细胞标记(如 CK、CEA、EMA 等), 而不表达间叶组织标记(如 Vim、SMA、CD68 等)。淋巴结及远处转移灶内除有上皮性癌成分外, 也可见肉瘤样组织, 从而证明肉瘤样组织并非反应性增生的间质, 表明了他们的肿瘤特性^[7]。

3.3 组织起源 目前, CS 的组织起源尚不完全明确, Dacic 等^[8]证实 CS 中的两种异质性成分来源于多潜能干细胞, 肿瘤为单克隆性; 同时还发现肉瘤细胞具有更丰富的遗传学变异, 提示在 CS 的形成过程中全能干细胞很可能先转化为癌细胞, 继而转化为肉瘤细胞。而 Thompspon 等^[9]则认为多潜能干细胞从一开始就向着恶性上皮及恶性间叶分化, 没有先后过渡关系。因此尚需更多的病例以及检测更多的染色体等位基因缺失位点, 才能明确多潜能干细胞如何转化为癌细胞和上皮细胞, 阐明 CS 的组织起源。

3.4 鉴别诊断 本病确诊需依靠病理检查, 在临床与病理学上需与其他梭形细胞肿瘤相鉴别。(1) 肝脏肉瘤样癌: 指“肝细胞性肝癌中的梭形细胞成分未进一步分化”, 即保留肝细胞癌的特征^[10]。免疫组化显示梭形细胞 Vim 和 CK 同时阳性, 其他间叶性标记物均阴性。(2) 成人肝母细胞瘤: 多伴有先天性疾病或异位激素症候群; 组织学上肿瘤周围无肝硬化改变, 间叶组织为未分化成分, 比 CS 中的间叶组织更加幼稚; 常伴有髓外造血灶; 文献报道与 CS 病例相比, 预后较好。(3) 肝脏恶性混合瘤: 极为少见, 组织成分由恶性间叶成分与良性或恶性非肝细胞性上皮构成, 即肿瘤中上皮性成分既不向肝细胞也不向胆管细胞分化, 免疫组化 CK8 和 CK18、CK7 和 CK19 一般为阴性。(4) 无色素性黑色素瘤: 也可表现为梭形细胞及多形性瘤细胞, 核仁常明显, 间质少。免疫组化 HMB-45、S-100 蛋白阳性, 电镜瘤细胞胞质内特征性的各期黑色素小体。在 CS 中有时瘤组织很少, 大部分为肉瘤样成分, 此时需多处取材及做免疫组化证实有上皮成分, 或至少肉瘤样组织周围要有原位癌、重度异型增生的上皮组织, 否则就要与真正的肉瘤如平滑肌肉瘤、恶性神经鞘瘤等作鉴别诊断。因此对某些病例只有多取材制片, 应用组织化学与特殊染色、免疫组化和超微结构检

查才能做出正确诊断。

3.5 治疗及预后 肝脏 CS 转移率很高,以血行转移为主,对放、化疗均不敏感,预后很差^[11]。其恶性程度高,病情发展快,出现临床症状时多为晚期,本组病例 1、2 和 4 在就诊时均因肿块巨大,且有肝内播散或邻近器官组织的转移,行姑息性手术切除后辅以化疗,分别于确诊后两个半月、3 个月和 4 个月死亡;病例 3 因肿块包膜完整,术中得以完整摘除且未发现周围浸润及转移灶,术后未化疗,随访 8 个月存活,后失访。大部分患者因肿块体积较大,侵袭性强,比同部位的普通癌预后差^[12]。因为预后差,符合米兰标准的患者,移植学家也不主张行肝移植治疗肝脏 CS。目前,首选的治疗方式为早期根治性手术切除,只有无法手术切除或无法切净的病例采用放、化疗。因病例数少,该肿瘤的诊断、治疗和预后等方面的特点,有待更多病例数的积累和研究予以明确。

参考文献:

- [1] Hamihor SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system[M]. Lyon: IARC Press, 2000: 177-198.
- [2] Ishak KG, Goodman ZD, Stocher JT. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts[M]. Washington DC: AFIP, 2001: 271-280.
- [3] 姚建国, 刘波, 包蕾. 肝脏癌肉瘤[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(6): 738-739.
- [4] Nomura K, Aizawa S, Ushigome S. Carcinosarcoma of the liver [J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(6): 888-890.

- [5] Lao XM, Chen DY, Zhang YQ, et al. Primary carcinosarcoma of the liver: clinicopathologic features of 5 cases and review of the literature[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(6): 817-826.
- [6] 杨炼, 陈立波, 韩萍, 等. 肝脏癌肉瘤的临床表现与 CT 诊断: 2 例报告并文献复习[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(10): 781-784.
- [7] 方铤华, 林雪平. 肉瘤样癌及癌肉瘤的新认识[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(2): 138-139.
- [8] Dacic S, Finkelstein SD, Sanatomi E, et al. Molecular pathogenesis of pulmonary carcinosarcoma as determined by microdissection based allelotyping[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(4): 510-516.
- [9] Thompspon L, Chang B, Barsky SH, et al. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(3): 277-285.
- [10] She R, Szakacs J. Carcinosarcom of the liver; a case report and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(6): 790-793.
- [11] 潘光栋, 杨建青, 褚光平, 等. 肝癌肉瘤 1 例[J]. 中华普通外科杂志, 2009, 24(4): 343-344.
- [12] 刘筱青, 方铤华. 肉瘤样癌、癌肉瘤的临床与病理[J]. 医学理论与实践, 2004, 17(1): 33.

(收稿日期: 2012-07-09 修回日期: 2012-08-22)

(上接第 3858 页)

- [2] Mao B, Wu W, Davidson G, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signaling[J]. Nature, 2002, 417(6889): 664-667.
- [3] Nakashima K, de Crombrugge B. Transcriptional mechanisms in osteoblast differentiation and bone formation[J]. Trends Genet, 2003, 19(8): 458-466.
- [4] 黄烽, 杨春华. 强直性脊柱炎临床及免疫发病机制的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2001, 17(6): 281-285.
- [5] Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27[J]. Lancet, 1973, 1(7809): 904-907.
- [6] Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis[J]. N Engl J Med, 1973, 288(14): 704-706.
- [7] Rauner M, Stupphann D, Haas M, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANKL to osteoprotegerin mRNA ratio[J]. J Rheumatol, 2009, 36(1): 120-126.
- [8] Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease[J]. Blood, 2009, 113(3): 517-525.

- [9] Mukhopadhyay M, Shtrom S, Rodriguez-Esteban C, et al. Dickkopf1 is required for embryonic head induction and limb morphogenesis in the mouse[J]. Dev Cell, 2001, 1(3): 423-434.
- [10] Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2003, 349(26): 2483-2494.
- [11] Ebara S, Nakayama K. Mechanism for the action of bone morphogenetic proteins and regulation of their activity [J]. Spine(Phila Pa 1976), 2002, 27(16 Suppl 1): 10-15.
- [12] Kirker-Head C, Karageorgiou V, Hofmann S, et al. BMP-silk composite matrices heal critically sized femoral defects[J]. Bone, 2007, 41(2): 247-255.
- [13] Sila-Asna M, Bunyaratvej A, Maeda S, et al. Osteoblast differentiation and bone formation gene expression in strontium-inducing bone marrow mesenchymal stem cell [J]. Kobe J Med Sci, 2007, 53(1/2): 25-35.
- [14] Carter S, Braem K, Lories RJ. The role of bone morphogenetic proteins in ankylosing spondylitis[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2012, 4(4): 293-299.

(收稿日期: 2012-07-03 修回日期: 2012-10-08)