



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.016
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(7):982-986.

· 简要论著 ·

混合型肝癌与肝细胞癌共存1例报告并文献复习

邹瑞, 王一尧, 彭旭, 黄泽鹏, 邢贞明, 王正文, 邵永孚, 李铎

(海南省肿瘤医院肝胆胰外科, 海南海口 570312)

摘要

背景与目的: 混合型肝癌 (cHCC-CC) 是临床原发性肝癌中比较少见的类型, 因其临床表现不典型导致术前诊断困难, 主要依靠术后病理确诊。在同一肝癌组织标本中, 肝细胞癌 (HCC) 和 cHCC-CC 同时存在的病例更是少见。本文回顾1例 cHCC-CC 和 HCC 共存的临床资料, 结合既往文献对本病特点进行复习, 以期临床工作提供经验借鉴。

方法: 回顾性分析海南省肿瘤医院肝胆胰外科收治的1例肝癌患者的临床资料, 该患者术后病理提示肝 VII 段2个病灶分别为 HCC、cHCC-CC, 结合前期文献资料进行复习总结。

结果: 患者, 男性, 60岁; 因肝占位病变就诊海南省肿瘤医院肝胆胰外科行手术治疗。术前上腹部增强 MRI 可见肝 VII 段肿瘤2个, 其中一肿瘤动脉期强化明显, 静脉及延迟期造影剂快速排出; 另一肿瘤动脉期肿瘤部分强化, 静脉期肿瘤不均匀强化。初步诊断: 肝癌伴肝内转移。全麻下行肝 VII 段切除术。术后病理: 肝 VII 段肿瘤2个, 肿瘤1大小 2.0 cm × 1.5 cm × 1.0 cm, 免疫组化 hepatocyte (+), GPC-3 (部分+), CD34 (血管内皮+), Ki (2%+), 考虑 HCC; 肿瘤2大小 1.2 cm × 1.5 cm × 0.5 cm, 免疫组化 Hepatocyte (+), GPC-3 (-), CD34 (血管内皮+), Ki (<1%+), CK19 (胆管+), CK7 (胆管+)。病理诊断: cHCC-CC; 周围肝组织呈肝硬化改变, 有片状坏死及脉管瘤栓, 切缘阴性。术后 10 d 恢复顺利出院; 未见高危复发因素, 无预防性靶向治疗。常规随访未见肿瘤复发征象, 患者肝功能, 甲胎蛋白 (AFP), CA19-9, CEA 均正常, 一般状况良好。

结论: 当发现影像学 and 肿瘤标志物不能完全匹配 HCC 和胆管细胞癌, 且存在 AFP、CEA、CA19-9 同时增高时, 应考虑 cHCC-CC 的可能性, 必要时可行穿刺活检证实, 在充分考虑肿瘤分期和肿瘤生物学活性的基础上, 根治性手术治疗是此类型肝癌的最佳治疗方案。

关键词

肝肿瘤/外科学; 肝癌, 混合型/诊断; 癌, 肝细胞

中图分类号: R735.7

混合型肝癌 (combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, cHCC-CC) 是临床原发性肝癌中比较少见的类型, 由于其混合肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 和胆管细胞癌的病理成分, 因此临床表现不典型, 诊断相对困难。术前影像学易被误诊为 HCC、胆管细胞癌、肝血管瘤、肝脓肿、转移癌、肝不典型增生结节等, 其确诊主要依靠术后病理^[1]。cHCC-CC 起源尚不明

确, 多数学者^[2]认为这种类型的肿瘤可能是 HCC 的一种变异体, 可能是由胚胎多能肝脏干细胞发展而来的。在同一肝癌组织标本中, HCC 与 cHCC-CC 同时存在的病例更是少见, 现回顾性分析海南省肿瘤医院肝胆胰外科收治的1例 HCC 与 cHCC-CC 并存患者临床资料, 并结合文献进行综合分析, 以期临床诊疗提供参考。

1 病例报告

患者 男, 60岁。发现肝占位1月余就诊, 体检无异常; 肝性脑病 (-), 腹水 (-); 实验室检查: 胆红素、白蛋白、凝血酶原时间均正常, 乙肝

收稿日期: 2022-05-11; 修订日期: 2022-06-28。

作者简介: 邹瑞, 海南省肿瘤医院主治医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 李铎, Email: leeduo@hotmail.com

DNA $<1.00E+02$ IU/mL (参考值 0~ $1.00E+02$ IU/mL), AFP 17.52 ng/mL (参考值 0~8.78 ng/mL), CEA 13.56 ng/mL (参考值 0~5 ng/mL), CA19-9 66.3 U/mL (参考值 0~37 U/mL), 上腹增强CT提示肝VII段分别见2.1 cm \times 1.1 cm、1.1 cm \times 1.0 cm大小肿物,其中肿瘤1动脉期强化明显,静脉期造影剂快速排出,延迟期进一步消退;肿瘤2动脉期肿瘤部分强化,静脉期肿瘤不均匀强化,延迟期未见进一步消退。初步诊断:肝癌伴肝内转移(图1)。结合患者病史、实验室检查、影像学检查结果,根据《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[9],肝VII段肿瘤1符合HCC影像学征象,肿瘤2影像学征象不典型,但由于肿瘤较小,穿刺病理阳性率低,且有针道种植风险,因此为明确诊断及治疗方案,

经患者及家属同意,经多学科会诊讨论后决定于全麻下行肝VII段切除术。术后剖开标本如图2所示。术后病理:肝VII段肿瘤2个,肿瘤1大小2.0 cm \times 1.5 cm \times 1.0 cm,免疫组化hepatocyte(+),GPC-3(部分+),CD34(血管内皮+),Ki(2%+),诊断:HCC;肿瘤2大小1.2 cm \times 1.1 cm \times 0.5 cm,免疫组化hepatocyte(+),GPC-3(-),CD34(血管内皮+),Ki(<1%+),CK19(胆管+),CK7(胆管+),诊断:cHCC-CC;周围肝组织呈肝硬化改变,有片状坏死及脉管瘤栓,切缘阴性(图3)。术后10 d恢复顺利出院,未见高危复发因素,无预防性靶向治疗。常规随访未见肿瘤复发征象,患者肝功能、AFP、CA19-9、CEA均正常,一般状况良好。

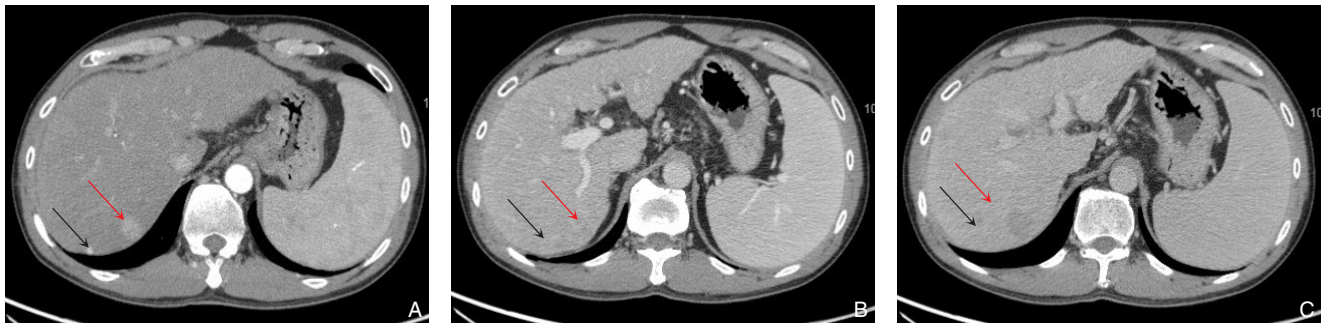


图1 上腹增强CT提示肝VII段分别见2.1 cm \times 1.1 cm肿瘤(肿瘤1,红色箭头)、1.1 cm \times 1.0 cm肿瘤(肿瘤2,黑色箭头)
A: 动脉期肿瘤1强化明显,肿瘤2部分强化; B: 静脉期肿瘤1造影剂快速排出,肿瘤2不均匀强化; C: 延迟期肿瘤1进一步消退;肿瘤2未见进一步消退

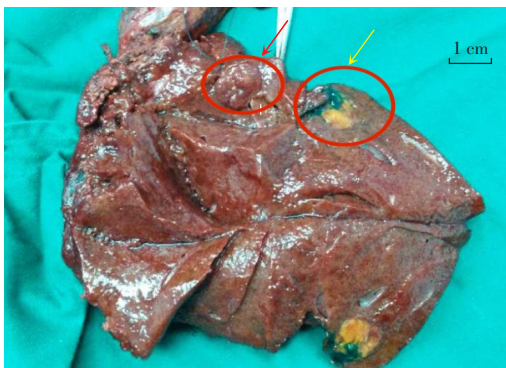


图2 肝组织切除术后大体标本(红色箭头:HCC;黄色箭头:cHCC-CC)

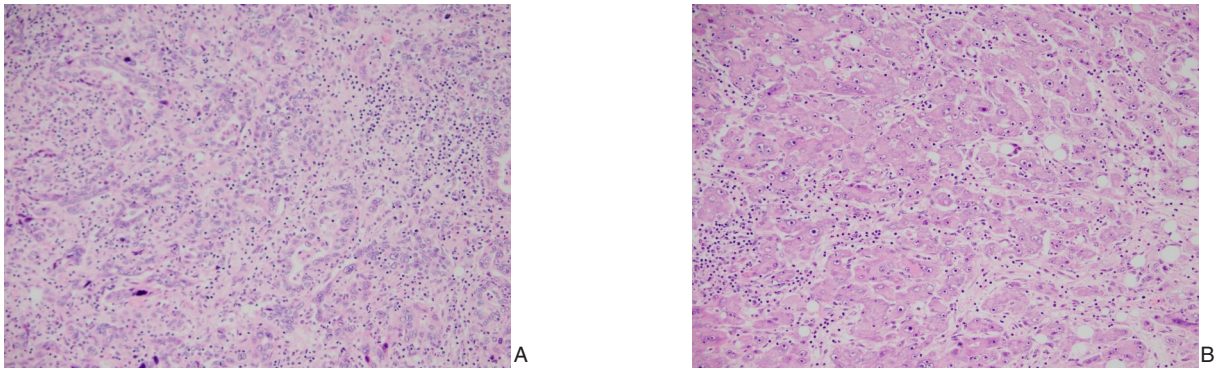


图3 术后病理图片 (HE×100) A: 肿瘤1, 高分化粗梁型, 未见微血管侵犯; 免疫组化hepatocyte (+), GPC-3 (部分+), CD34 (血管内皮+), Ki (2%+), 诊断: HCC; B: 肿瘤2, 肿瘤内可见大量纤维组织增生, 免疫组化hepatocyte (+), GPC-3 (-), CD34 (血管内皮+), Ki (<1%+), CK19 (胆管+), CK7 (胆管+), 诊断: cHCC-CC

2 讨论并文献复习

肝癌的组织学分型常见的有3种: HCC、胆管细胞癌、cHCC-CC, 其中混合细胞癌相对少见, 约占原发性肝肿瘤的0.4%~14%^[4], HCC与cHCC-CC同时出现更是十分罕见, 本例资料中, HCC和cHCC-CC共存, 可见2个病灶的形态各异。通过本例患者的诊断与治疗, 笔者总结经验如下。

绝大多数HCC与cHCC-CC的临床表现没有差异, 但依据不同类型肝癌的生物学行为、肿瘤标志物特点及影像学表现, 综合权衡评估不同组织类别肝癌的影像学特点, 是诊断肝脏多原发癌的关键。本病例中肝VII段肿瘤1术前CT表现为造影剂快速廓清, 动脉期强化, 静脉或延迟期强化程度低于相邻肝组织, 这符合HCC的特点, 术后病理也证实该肿瘤为HCC; 胆管细胞癌CT可见边缘不清的强化不明显或轻度强化的低密度肿块, 肿块周围可见胆管扩张, 延迟期进一步强化; 而混合细胞型肝癌由于罕见, 研究相对较少, 发生机制尚不十分明确, 有研究^[5-7]指出: 肝脏祖细胞与cHCC-CC的免疫组化表型相似, 推测cHCC-CC来源于肝脏祖细胞的转化。本病例术前肿瘤标志物提示CEA、CA19-9、AFP均升高, 术后病理诊断肝VII段肿瘤2为cHCC-CC, 这与李阳等^[8]研究相符。这也提示肝癌患者如出现CEA、CA19-9、AFP同时升高, 在排除消化道肿瘤的基础上, 就要考虑cHCC-CC存在的可能。有研究^[9]显示, CEA阳性是cHCC-CC独立的预后危险因素, 因此对于术前具有CEA增高的患者, 要充分考虑到肿瘤生物学行为差, 可能存在微小转移的可能性。另外, 影像学

诊断中如发现在同一肿瘤内混杂、非特异的“此起彼伏”的强化方式, 这也要考虑cHCC-CC的可能性, 这是HCC和胆管细胞癌的不同血供方式导致的影像学表现^[10-12]。

根治性手术仍是提高5年生存率的关键, 切除目标为R₀切除。关于淋巴结是否清扫, 有研究^[13-15]比较了HCC、胆管细胞癌、cHCC-CC三者的淋巴结转移率分别为30.3%、68.6%、76.2%, 行区域淋巴结清扫, 可提高生存率、延长生存时间, 建议行肝部分切除+区域淋巴结清扫。Garacini等^[16]统计了465例cHCC-CC的治疗结果: 肝移植5年OS率为41.1%, 大部分肝切除28.1%, 局部肝切除27.1%, 射频治疗组为0, 该研究清楚表明手术干预患者的OS率要显著优于射频消融组。混合细胞型肝癌的非手术治疗研究数据有限, 由于混合细胞型肝纤维程度更高, 且组织特异性强、血管生成少, 因此TACE治疗的疗效有限; 手术切除的cHCC-CC的辅助治疗方式主要包括靶向、免疫、中医药治疗等; 而对于无法切除的cHCC-CC预后较差, 有研究^[17-21]显示, cHCC-CC全身化疗效果一般, 但免疫治疗与射频消融联合治疗, 是一种潜在的有效治疗途径。

综上所述, 在临床诊疗工作中, 由于肿瘤一元论概念以及发病率低等原因, 肝内cHCC-CC与HCC共存的患者很容易误诊, 而由于cHCC-CC是一种侵袭性较强的肿瘤, 远期存活率低^[22], 因此术前的有效鉴别对于患者生存期的预测和治疗方案的选择具有重要价值。当发现影像学 and 肿瘤标志物不能完全匹配HCC和胆管细胞癌时, 就要考虑cHCC-CC的可能性, 必要时可行穿刺活检证实,

在充分考虑肿瘤分期和肿瘤生物学活性的基础上的根治性手术治疗是cHCC-CC的最佳治疗方案。

参考文献

- [1] 朱正, 赵燕凤, 赵心明, 等. III型肝细胞与胆管细胞混合性肝癌的MRI表现[J]. 放射学实践, 2019, 34(5):507-512. doi: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.05.006.
Zhu Z, Zhao YF, Zhao XM, et al. MRI findings of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. Radiologic Practice, 2019, 34(5): 507-512. doi: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.05.006.
- [2] 袁野, 唐袖青, 陈建雄, 等. 混合型肝细胞-胆管细胞癌的临床特征及预后观察[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8):1067-1071. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.018.
Yuan Y, Tang YQ, Chen JX, et al. Observation on the clinical characteristics and prognosis of mixed-type hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(8):1067-1071. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.018.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2):143-168. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.
Bureau of Medical Administration, National Health and Family Planning Committee. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2022, 21(2): 143-168. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.
- [4] 杨粒, 钱保林, 付文广, 等. 活化的肝星状细胞参与肝细胞性肝癌发生发展的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(1):116-122. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.013.
Yang L, Qian BL, Fu WG, et al. Research progress of activated hepatic stellate cells participating in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(1): 116-122. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.013.
- [5] Garrido A, Djouder N. Cirrhosis: a questioned risk factor for hepatocellular carcinoma[J]. Trends Cancer, 2021, 7(1):29-36. doi: 10.1016/j.trecan.2020.08.005.
- [6] Ba HZ, Liang ZH, Kim HS, et al. TGF- β 1 can be regulated by NDRG2 via the NF- κ B pathway in hypoxia-induced liver fibrosis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(6): 505. doi: 10.21037/atm-21-1298.
- [7] Shang LS, Hosseini M, Liu X, et al. Human hepatic stellate cell isolation and characterization[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(1):6-17. doi: 10.1007/s00535-017-1404-4.
- [8] 李阳, 杨龙, 张雅敏. 混合细胞型肝癌的诊疗研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(5):389-392. doi: 10.3760/cma.j.cn113884-20190425-00136.
Li Y, Yang L, Zhang YM. Progress in the diagnosis and treatment of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2020, 26(5): 389-392. doi: 10.3760/cma.j.cn113884-20190425-00136.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [10] Ma KW, Chok KSH, She WH, et al. Hepatocholangiocarcinoma/intrahepatic cholangiocarcinoma: are they contraindication or indication for liver transplantation? A propensity score-matched analysis[J]. Hepatol Int, 2018, 12(2): 167-173. doi: 10.1007/s12072-018-9847-0.
- [11] Tao CY, Liu WR, Jin L, et al. Surgical Treatment of Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma is as Effective in Elderly Patients as it is in Younger Patients: a Propensity Score Matching Analysis[J]. J Cancer, 2018, 9(6): 1106-1112. doi: 10.7150/jca.23921.
- [12] 陈立健, 李爽. 混合细胞型肝癌临床诊治的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(1): 83-87. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2011.01.021.
Chen LJ, Li S. Progress of clinical diagnosis and treatment on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2011, 20(1): 83-87. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2011.01.021.
- [13] 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]. J Surg Oncol, 2001, 76(1): 37-46. doi: 10.1002/1096-9098(200101)76:1<37:aid-jso1007>3.0.co;2-0.
- [14] Cai XY, Wang JJ, Wang JC, et al. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: new insights into therapy[J]. Pharmacol Res, 2020, 155: 104720. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104720.
- [15] 赵洁, 韩晟, 韩国勇, 等. 混合型肝细胞癌-胆管癌多学科治疗1例[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(5):495-497. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20210801-00344.
Zhao J, Han S, Han GY, et al. Multidisciplinary treatment of mixed hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma: a case report[J]. Chinese Journal of Surgery, 2022, 60(5): 495-497. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20210801-00344.
- [16] Garancini M, Goffredo P, Pagni F, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a population-level analysis of an uncommon primary liver tumor[J]. Liver Transpl, 2014, 20(8): 952-959. doi: 10.1002/lt.23897.

- [17] Kobayashi S, Terashima T, Shiba S, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for unresectable combined hepatocellular and cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Sci.*, 2018, 109(8):2549-2557. doi: 10.1111/cas.13656.
- [18] 朱应钦, 王骏成, 陈锦滨, 等. 肝内胆管细胞癌与混合性肝癌临床特点对比分析[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2018, 7(5): 375-379. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2018.05.008.
- Zhu YQ, Wang JC, Chen JB, et al. Comparative analysis of clinical characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatic Surgery*, 2018, 7(5): 375-379. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2018.05.008.
- [19] Rogers JE, Bolonesi RM, Rashid A, et al. Systemic therapy for unresectable, mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma: treatment of a rare malignancy[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(2):347-351. doi: 10.21037/jgo.2017.03.03.
- [20] Sprinzl MF, Galle PR. Current progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3):482-484. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.009.
- [21] Wirtz TH, Brandt EF, Berres ML. Liver DCs in health and disease[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 348:263-299. doi: 10.1016/bs.ircmb.2019.08.001.
- [22] 丁光宇, 朱小东, 施国明, 等. 微血管侵犯对肝内胆管细胞癌根治性切除术患者预后的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(3): 189-193. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.03.012.
- Ding GY, Zhu XD, Shi GM, et al. The prognostic impact of microvascular invasion on patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after R0 resections[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2018, 24(3): 189-193. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.03.012.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 邹瑞, 王一尧, 彭旭, 等. 混合型肝癌与肝细胞癌共存1例报告并文献复习[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(7):982-986. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.016

Cite this article as: Zou R, Wang YY, Peng X, et al. Concurrence of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: a case report and literature review[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(7):982-986. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.016

本刊2022年下半年各期重点内容安排

本刊2022年下半年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第7期 肝脏外科临床与实验研究

第10期 胃肠外科临床与实验研究

第8期 胆道外科临床与实验研究

第11期 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究

第9期 胰腺外科临床与实验研究

第12期 血管外科临床与实验研究

中国普通外科杂志编辑部