

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00108

• 病例报告 •

肝原发性鳞状细胞癌 1 例报告

Primary squamous cell carcinoma of liver: a case report

刘 军¹, 余宏宇^{1*}, 何 金¹, 刘惠敏¹, 徐 军²

1. 第二军医大学长征医院病理科, 上海 200003

2. 解放军第 105 医院病理科, 合肥 230031

[关键词] 原发性肝肿瘤; 鳞状细胞癌; 免疫组织化学

[中图分类号] R 735.5

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2009)01-0108-03

1 临床资料 患者,男,59岁,因“餐后饱胀2个月,加重伴肝区隐痛、发现肝占位2d”于2008年2月20日入院。2个月内体重减轻达4kg。既往有“甲肝”、“胆囊炎、胆结石”病史,7年前行“胆囊切除术”,无其他肿瘤病史;无饮酒史。体格检查:慢性肝病面容;全身皮肤、巩膜无明显黄染,无肝掌、蜘蛛痣;腹直肌右侧见约12cm纵行手术瘢痕,腹壁无静脉曲张,腹软,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性;腹部略隆,肝区有轻压痛、反跳痛及叩击痛;双下肢无水肿。

实验室检查:肿瘤标志物:甲胎蛋白2.20 μg/L,癌胚抗原2.30 μg/L,CA19-9 162.70 U/ml,CA125 76.13 U/ml,CA15-3 22.74 U/ml;肝肾功:总胆红素16 μmol/L,直接胆红素5 μmol/L,间接胆红素11 μmol/L,总蛋白79 g/L,白蛋白41 g/L,球蛋白38 g/L,丙氨酸转氨酶18 U/L,谷草转氨酶24 U/L,谷氨酰转肽酶166 U/L,葡萄糖4.9 mmol/L,尿素6.2 mmol/L,尿酸337 μmol/L,肌酐68 μmol/L,碱性磷酸酶139 U/L;血常规:白细胞 $7.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞68.0%,淋巴细胞22.0%,红细胞 $4.78 \times 10^{12}/L$,血红蛋白147 g/L,血小板 $279 \times 10^9/L$ 。

影像学表现:CT检查见肝左叶体积增大,左叶肝实质内可见不规则低密度灶,增强扫描病灶界限变清,边缘强化,病灶内坏死较多,长径约5.6cm;病变远端左肝管局限性扩张;肝右叶形态不规则;肝内门静脉、右肝管结构、走行良好。CT检查结果提示:(1)肝脏占位,考虑恶性肿瘤,胆管细胞癌可能性大;(2)脾大,胆囊未见显示;(3)双肾多发囊肿;(4)肝动脉异常。胸部平扫未见明显异常。外院(2008-02-18)B超示左肝内低回声团,胆囊切除术后。

临床诊断:(1)肝占位,原发性肝癌;(2)双肾囊肿;(3)胆囊切除术后。

入院后,完善相关术前准备,于2008年3月4日行病肝切除,行供肝经典式原位肝移植术。术中发现:肝脏与腹壁、大网膜、十二指肠及结肠明显粘连,肝脏体积无明显缩小,呈

轻度肝硬化表现,色泽尚可,肝左内叶腔静脉左前可扪及一约12cm×4cm×5cm灰白色肿块,质偏硬,边界尚清,形态不规则,突出肝脏表面,肝门部右侧肝动脉旁似可及一直径约1cm肿大质硬淋巴结。脾脏肿大不明显,胆囊缺如。术后抗感染、免疫抑制、支持治疗,恢复良好。

术后病理学检查:全肝组织18cm×15cm×7cm,左肝见一肿块7cm×5cm×4cm,切面灰白,质中,边界不清,侵犯膈面被膜,肿物边缘见一不规则腔隙(1cm×0.5cm×0.3cm),内有少量泥沙样结石;右肝未见明显异常;门静脉未见癌栓。切片H-E染色光镜观察后诊断为高分化肝鳞状细胞癌(图1A、1B),侵犯肝被膜,未见门静脉分支内有癌栓形成,肝总管未见癌累及,肝门部淋巴结未见癌转移;免疫组化染色(图1C、1D、1E、1F):HCK(+),CA19-9(+),AFP(弱+),CK7(弱+),CK14(+),CK18(弱+),CK19(+),p53(+),Ki-67(+ 25%~50%),CD34(-),HBsAg(-),HBcAg(-),HCV(-),Hep1(弱+),LCK(弱+)。病理诊断:肝左叶肝内胆管鳞状细胞癌,高分化。

2 讨论 临床上肝原发性鳞状细胞癌(primary squamous cell carcinoma of liver, PSCCL)较罕见,迄今国外报道39例,国内报道16例。按WHO肿瘤分类及诊断标准(2000英文版)^[1],上述报道的病例符合有关肝内胆管癌病理分型中鳞状细胞型的特点,传统习惯上称之为“肝原发性鳞状细胞癌”。许多学者研究认为其发生与先天性肝囊肿^[2-17]、畸胎瘤、肝内胆管结石^[18]、胆管炎^[19]、肝硬化^[20-21]等有关。大多数肝原发性鳞状细胞癌的发生被认为是胆道系统或囊肿在慢性炎症刺激作用下,被覆的上皮细胞先发生鳞状上皮化生,继而再发展成不典型增生,最后发展为原位鳞癌至浸润性鳞状细胞癌^[16,22]。少数肝原发性鳞癌没有这些基础情况,可能是由于肝脏的多潜能干细胞在致癌因素的作用下转化为含有鳞状细胞、肝细胞和胆管上皮细胞成分的癌组织^[22]。

[收稿日期] 2008-07-20

[接受日期] 2008-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金(30570836), Supported by National Natural Science Foundation of China(30570836).

[作者简介] 刘 军, 博士生, 主治医师. E-mail: liujun2011@yahoo. cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-28252247, E-mail: yuhongyu795@hotmail. com

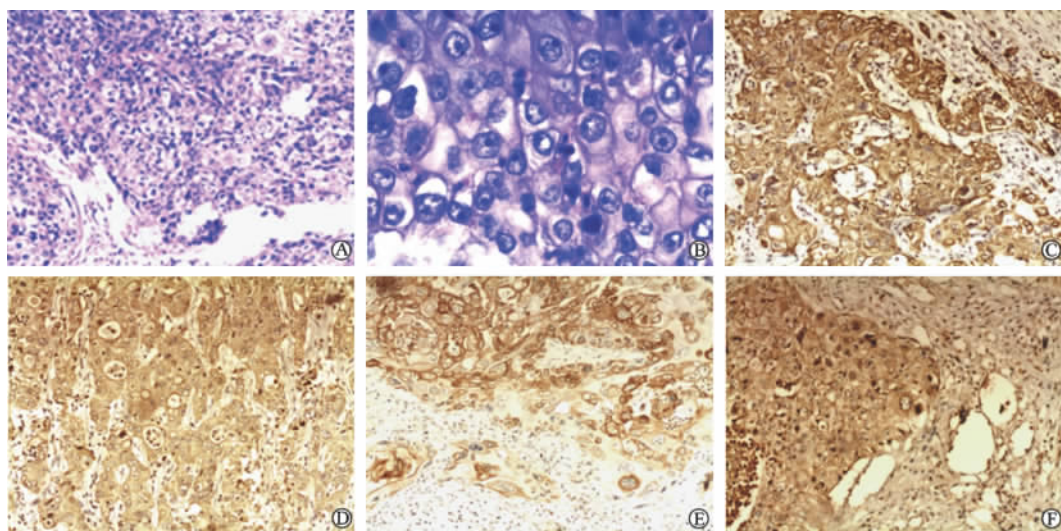


图1 肝鳞状细胞癌组织 H-E(A,B)及 EnVision(C-F)免疫组化染色结果

A: 癌组织呈片状、巢状, 癌细胞呈鳞状排列; B: A 图的高倍; C: HCK 阳性; D: CK14 阳性; E: CK19 阳性; F: AFP 弱阳性. Original magnification: $\times 100$ (A,C-F); $\times 400$ (B)

国内外所报道的 55 例 PSCCL 患者年龄 30~82 岁, 平均(56.3 \pm 13.1)岁。男女发病比例为 1.45(29/20)。患者多有肝内胆管结石或肝囊肿。临床表现无明显特异性, 常表现为肝区疼痛、体质量减轻、间歇发热、腹部包块等^[16]。与原发肝细胞肝癌不同, 鳞状细胞癌中肿瘤标记物 AFP 阴性多见, 而 CA19-9、CA125、CEA 等可有增高, 多数不伴乙型肝炎感染。个别 PSCCL 患者出现高钙血症、甲状腺腺激素相关蛋白及粒细胞集落刺激因子升高^[21,23-24]。大体形态: 部分肿瘤为囊性肿块, 最大径 2.5~25 cm, 平均(12.6 \pm 6.8) cm, 囊内可含有棕色液体^[25], 囊壁肿瘤组织呈灰白色, 个别类似于肝脓肿^[17]; 大部分肿瘤为实质性肿块, 最大径 1~14 cm, 平均(8.3 \pm 2.9) cm, 切面灰白或灰黄色, 可呈结节状, 中心多有坏死^[26], 常有卫星病灶散布于肝脏^[19]。镜下可见肝囊肿壁或胆管鳞状上皮化生, 伴有慢性炎症、肝硬化、肝内胆管结石、畸胎瘤等病变, 鳞化上皮可为分化良好的上皮, 亦可为低分化或高分化鳞状细胞癌, 高分化鳞状细胞癌有角化珠和细胞间桥, 肿瘤周边无明显包膜, 呈浸润性生长, 常侵犯肝组织^[3,8,11-12,14-15]、神经及血管^[27], 易发生转移, 肝外转移部位有淋巴结、心、肺、肾、肾上腺、骨髓等^[3,8,11]。免疫组织化学染色: Lee 等^[26]报道了 1 例角化型中分化肝鳞状细胞癌 CK10、CK14、CK19、CEA 阳性, CK18 个别阳性; Hsieh 等^[2]报道了 1 例未分化型肝鳞状细胞癌 CK14 阳性而 CK18 阴性; Tsuneyama 等^[22]报道了 1 例同时含有鳞状细胞癌(SCC)、肝细胞癌(HCC)和胆管上皮细胞癌(ICC)成分的肝脏肿瘤, HCC 成分 AFP 及 HepPar1 阳性, ICC 的管状和腺样病灶 CK7 阳性, SCC 成分以上 3 种抗体染色均呈阴性, 上述 3 种癌细胞成分 CD34 抗体染色均呈阴性。PSCCL 的确诊主要依靠病理检查, 肝脏中发现鳞癌组织且排除转移性癌^[1]后才能确诊为 PSCCL。治疗以手术切除为首选^[3,5-7,11-12,16], 亦可行介入性化疗^[28]。预后较差, 确诊或手术切除后生存时间 13 d 到 1.5 年不等, 平均(8.1 \pm 6.5)个月。

本例病例镜下发现肝脏肿瘤由鳞状上皮癌巢组成, 经全面检查未发现其他部位原发灶, 曾有胆囊结石手术病史并且本次病理发现肝内病灶旁少量泥沙样结石, 不能排除肝内胆管上皮鳞化后癌变或肝内胆管癌鳞状细胞型的可能性。鉴于本例癌组织中除了鳞状细胞癌常用标记 HCK、CK14 强表达, 一部分胆管细胞系表面标志(如 CK19、CA19-9)有较强表达, 另一部分胆管细胞系表面标志(如 CK7)弱表达外, 肝系细胞表面标志(如 AFP、Hep1)也有弱表达, 故也不能完全排除肿瘤的发生是由具有双向分化潜能的肝干细胞或肝癌干细胞转化而来的可能^[22,29]。目前, 肝原发性鳞状细胞癌的细胞来源和发病机制尚未完全明确, 譬如其细胞来源既有类似于 ICC 的胆管上皮来源, 亦有不同于 ICC 的囊肿壁鳞状上皮化生来源和畸胎瘤性来源, 也可同时含有 SCC、HCC 和 ICC 成分亦提示其肝干细胞或肝癌干细胞来源的可能性。此外, 国内胡锡琪^[30]在肝脏恶性上皮性肿瘤分类中将原发性肝鳞状细胞癌列为 HCC、ICC 及其混合型之外的其他少见类型。故本例也可考虑肝原发性鳞状细胞癌或肝内胆管癌鳞状细胞型病理诊断。本例患者手术切除联合原位肝移植, 随访半年, 目前恢复良好。

肝原发性鳞状细胞癌发病率低, 以中老年为主, 男性较多见, 临床表现、体征及常规检查均缺乏特异性, 组织病理学表现为角化型及非角化型鳞状细胞癌, 完全排除转移性肿瘤后可确诊。本病恶性程度高, 手术不彻底或已转移者其术后放疗和化疗效果均不理想, 预后差。

[参考文献]

- [1] Hamilton S R, Aaltonen L A. World Health Organization classification of tumours[M]//Pathology and Genetics of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2000: 173-180.
- [2] Hsieh C B, Chen C J, Yu J C, Chang T M, Gao H W, Liu Y C. Primary squamous cell carcinoma of the liver arising from a complex liver cyst: report of a case[J]. Surg Today, 2005, 35:

- 328-331.
- [3] Yagi H, Ueda M, Kawachi S, Tanabe M, Aiura K, Wakabayashi G, et al. Squamous cell carcinoma of the liver originating from non-parasitic cysts after a 15 year follow-up[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16: 1051-1056.
- [4] Chou Y Y, Lee W J, Su C T, Hsu H C. Case report: primary cystic keratinizing squamous cell carcinoma of the liver in a patient with treated nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 12: 229-232.
- [5] Weimann A, Klempnauer J, Gebel M, Maschek H, Bartels M, Ringe B, et al. Squamous cell carcinoma of the liver originating from a solitary non-parasitic cyst case report and review of the literature[J]. *HPB Surg*, 1996, 10: 45-49.
- [6] Banbury J, Conlon K C, Ghossein R, Brennan M F. Primary squamous cell carcinoma within a solitary nonparasitic hepatic cyst[J]. *J Surg Oncol*, 1994, 57: 210-212.
- [7] Nieweg O, Slooff M J, Grond J. A case of primary squamous cell carcinoma of the liver arising in a solitary cyst[J]. *HPB Surg*, 1992, 5: 203-208.
- [8] Pliskin A, Cualing H, Stenger R J. Primary squamous cell carcinoma originating in congenital cysts of the liver. Report of a case and review of the literature[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1992, 116: 105-107.
- [9] Irwin S T, Morison J E. Congenital cyst of the common bile-duct containing stones and undergoing cancerous change[J]. *Br J Surg*, 1944, 32: 319-321.
- [10] Edmondson H A. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts [M]//Atlas of Tumor Pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1958: 109-111.
- [11] Greenwood N, Orr W M. Primary squamous-cell carcinoma arising in a solitary non-parasitic cyst of the liver[J]. *J Pathol*, 1972, 107: 145-148.
- [12] Bloustein P A, Silverberg S G. Squamous cell carcinoma originating in an hepatic cyst. Case report with a review of the hepatic cyst-carcinoma association[J]. *Cancer*, 1976, 38: 2002-2005.
- [13] Gresham G A, Rue L W 3rd. Squamous cell carcinoma of the liver[J]. *Hum Pathol*, 1985, 16: 413-416.
- [14] Lynch M J, McLeod M K, Weatherbee L, Gilsdorf J R, Guice K S, Eckhauser F E. Squamous cell cancer of the liver arising from a solitary benign nonparasitic hepatic cyst[J]. *Am J Gastroenterol*, 1988, 83: 426-431.
- [15] Monteagudo M, Vidal G, Moreno M, Bella R, Díaz M J, Colomer O, et al. Squamous cell carcinoma and infection in a solitary hepatic cyst[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10: 1051-1053.
- [16] Roediger W E, Dymock R B. Primary squamous carcinoma of the liver: clinical and histopathological features[J]. *Aust N Z J Surg*, 1991, 61: 720-722.
- [17] Doctor N, Dafnios N, Jones A, Davidson B R. Primary squamous carcinoma of liver: presentation as liver abscess[J]. *Indian J Gastroenterol*, 1998, 17: 28-29.
- [18] Song E, Kew M C, Grieve T, Isaacson C, Myburgh J A. Primary squamous cell carcinoma of the liver occurring in association with hepatolithiasis[J]. *Cancer*, 1984, 53: 542-546.
- [19] Clements D, Newman P, Etherington R, Lawrie B W, Rhodes J. Squamous carcinoma in the liver[J]. *Gut*, 1990, 31: 1333-1334.
- [20] Yoshida T, Aoki H, Kurinaga A, Ikeda Y, Kitazoe K, Katoh M, et al. An autopsy case of primary squamous cell carcinoma of the liver associated with hepatitis C virus antibody positive liver cirrhosis[J]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 1998, 95: 1141-1146.
- [21] Arase Y, Endo Y, Hara M, Kumada H, Ikeda K, Yoshida A. Hepatic squamous cell carcinoma with hypercalcemia in liver cirrhosis[J]. *Acta Pathol Jpn*, 1988, 38: 643-650.
- [22] Tsuneyama K, Kaizaki Y, Doden K, Kidani E, Harada K, Sasaki M, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with marked squamous cell carcinoma components arising in non-cirrhotic liver[J]. *Pathol Int*, 2003, 53: 90-97.
- [23] Saito T, Harada K, Tsuneyama K, Hirano M, Amaya S, Sasaki M, et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver producing parathyroid hormone-related protein[J]. *J Gastroenterol*, 2002, 37: 138-142.
- [24] Koyama R, Segawa H, Nagai T, Matsumoto S, Koyanagi T, Matsuura M, et al. A case of primary liver squamous cell carcinoma producing granulocyte colony stimulating factor [J]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*, 1990, 79: 1732-1734.
- [25] Shchegolev A I, Dubova E A, Paklina O V, Tinkova I O. Primary squamous-cell carcinoma of the liver[J]. *Arkh Patol*, 2006, 68: 28-30.
- [26] Lee H L, Liu Y Y, Yeh C N, Chiang K C, Chen T C, Jan Y Y. Primary squamous cell carcinoma of the liver: a successful surgically treated case[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 5419-5421.
- [27] Steffani K, Erbersdobler A, Broering D C. Primary squamous cell carcinoma of the liver. Surprising findings in dysontogenetic liver cysts[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2003, 128: 1947-1450.
- [28] Kaji R, Sasaki N, Tateishi I, Nagata E, Okabe Y, Yoshida T, et al. A case report of primary hepatic squamous cell carcinoma that remarkably responded to low dose arterial injection of anti-cancer drugs[J]. *Kurume Med J*, 2003, 50(1-2): 71-75.
- [29] 徐军, 胡勇, 王健, 周继, 章太平, 余宏宇. 人胚胎发育过程中胚胎组织肝干细胞免疫表型的变化[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28: 117-121.
- Xu J, Hu Y, Wang J, Zhou J, Zhang T P, Yu H Y. Immunohistochemical characterization of hepatic stem cells in developing human liver[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2007, 28: 117-121.
- [30] 胡锡琪. 鳞状细胞癌[M]//丛文铭, 朱世能. 肝胆肿瘤诊断外科病理学. 上海: 上海科技教育出版社, 2002: 183-184.