

少见类型的肝脏原发性恶性肿瘤

王天浩¹ 潘志刚¹ 任正刚^{2Δ}

(¹复旦大学附属中山医院全科医学科, ²肝癌研究所 上海 200032)

【摘要】 目的 提高对少见类型肝脏原发性恶性肿瘤的诊疗水平。方法 收集我院经手术病理确诊的少见类型肝脏原发性恶性肿瘤 40 例,对各种类型肝脏原发性恶性肿瘤的临床特点进行回顾性总结。结果 少见类型的原发性肝脏恶性肿瘤占同期所有原发性肝脏恶性肿瘤手术病例的 0.74%(40/5 487),包括 12 种病理类型:血管肉瘤 6 例,平滑肌肉瘤 5 例,恶性纤维组织细胞瘤 5 例,横纹肌肉瘤 1 例,胚胎性肉瘤 1 例,上皮样血管内皮瘤 1 例,淋巴瘤 5 例,囊腺癌 4 例,类癌 3 例,鳞癌 2 例,腺鳞癌 3 例,癌肉瘤 4 例。临床表现无症状者 21 例;右上腹痛者 12 例,其中肝肿瘤破裂 1 人;上腹不适者 5 例,黄疸 2 例,发热 1 例。实验室检查中 32.5% HBsAg 阳性(13/40),CT 检查无 1 例直接确诊,其中 3 例肝脏淋巴瘤诊断为血管瘤或慢性炎症,3 例肝肉瘤分别诊断为慢性炎症、血管瘤或囊腺癌,2 例鳞癌全部误诊为肺结核或肝囊肿,1 例类癌诊断为纤维板层癌,1 例囊腺癌诊断为肝囊肿,其余病例术前 CT 诊断均为肝脏恶性肿瘤。预后方面,4 例肝淋巴瘤和 2 例肝囊腺癌生存期超过 5 年;肝肉瘤 1 年生存率超过 50%,但 3 年生存率不超过 25%;5 例肝脏鳞癌、腺鳞癌病例均在术后 1 年内死亡。结论 各种少见类型的肝脏原发性恶性肿瘤临床表现无特异性,实验室检查中亦无血清特异性肿瘤标志物,影像学与肝细胞肝癌和某些肝脏良性肿瘤很难鉴别,术前诊断十分困难。治疗仍以手术切除为主,预后以肝囊腺癌和肝淋巴瘤预后较好,以肝脏鳞癌和腺鳞癌预后最差。

【关键词】 肝肿瘤; 诊断; 病理; 预后

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标志码】** A

Rare primary liver malignant tumor

WANG Tian-hao¹, PAN Zhi-gang¹, REN Zheng-gang^{2Δ}

(¹ Department of General Medicine, ² Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 **Objective** To improve the diagnosis and treatment of rare primary liver malignant tumor.

Methods A retrospective analysis was made on 40 cases of rare liver malignant tumor, which were surgically resected in our hospital and had been confirmed by pathology. **Results** Rare liver malignant tumor accounted for 0.74% in all primary liver malignant tumor (40/5 487) in the same period, including 12 pathological kinds: angiosarcoma (6 cases), leiomyosarcoma (5 cases), malignant fibrous histiocytoma (5 cases), rhabdomyosarcoma (1 case), undifferentiated embryonal sarcoma (1 case), cystadenocarcinoma (4 cases), epithelioid hemangioendothelioma (1 case), lymphoma (5 cases), squamous cell cancer (2 cases), adenosquamous cancer (3 cases), carcoid cancer (3 cases), carcinosarcoma (4 cases). Twenty-one of them had no clinical presentation, 12 of them complained right upper quadrant pain, 2 of them presented jaundice, 1 of them complained fever. About 32.5% of them was positive of HBsAg (13/40), 1 case of rhabdomyosarcoma AFP was elevated, 4 cases of liver cystadenocarcinoma or squamous cell cancer or adenosquamous carcinoma CA199 were elevated. No patients was diagnosed directly by image before operation. Three cases of primary hepatic lymphoma patients were diagnosed hemangioma or chronic infection. Three cases of primary liver sarcoma were diagnosed chronic infection, hemangioma or cystadenoma. Two cases primary squamous cell cancer was diagnosed liver tuberculosis. One case of carcoid was diagnosed fibrous luminal malignant tumor. One cystadenocarcinoma was diagnosed liver cyst. Other patients was diagnosed liver malignant tumor. As to

Δ Corresponding author E-mail: renzg@zshospital.com

prognosis, 4 cases of primary liver lymphoma and 2 cases liver cystadenocarcinoma survived over five years. Fifty percent of primary liver sarcoma survived over one year, but at most 25% primary liver sarcoma survived over 3 years. All liver squamous cell cancer and liver adenosquamous carcinoma died in one year after surgery. **Conclusions** Rare primary liver malignant tumor has no specific clinical presentation or serum tumor markers. It was difficult to differentiated between them and other liver tumor such as hepatocellular carcinoma or some benign liver tumor, so they are very difficult to be diagnosed before operation. The mainstay therapy is surgical resection, and the prognosis of liver cystadenocarcinoma and primary hepatic lymphoma is better, while the prognosis of liver squamous cell carcinoma and adenosquamous carcinoma is the worst.

【Key words】 liver tumor; diagnosis; pathology; prognosis

肝脏原发恶性肿瘤中以肝细胞癌和胆管细胞癌多见,约占全部肝恶性肿瘤的98%以上^[1],而其他病理类型的恶性肿瘤少见,由于这类恶性肿瘤的发生率低,既往文献也多为个案报道,少有系统性的研究报道,因而临床医生对其病因、临床病理特点,实验室检查及影像学特征了解不多,术前很少能做出正确的诊断。我院在近15年来收治的经手术切除和病理诊断的少见类型肝脏恶性肿瘤12种共40例,我们对其临床病理特点进行了系统性总结分析,以提高临床医生对这类疾病的认识。

对象和方法

对象 回顾性检索复旦大学附属中山医院肝癌研究所从1991年1月至2005年12月间存档的病例资料,所有病例均行手术切除,术后病理诊断为肝脏原发性恶性肿瘤,肝脏恶性肿瘤的病理诊断标准按照WHO肝脏和胆道肿瘤以及软组织肿瘤分类;剔除其中肝细胞癌或胆管细胞癌的病例,共计有40例其它少见类型的原发性肝脏恶性肿瘤。

方法 对40例少见类型的原发性肝脏恶性肿瘤病例的病理切片进行复片,肯定其诊断后对这些病例的临床病理特点、血清学检查、影像学特点以及预后等指标进行全面统计。

结 果

一般资料 少见类型的肝脏原发性恶性肿瘤共40例,约占同期所有原发性肝脏恶性肿瘤手术病例的0.74%(40/5487)。其中男性29人,女性11人,男女比例为2.64:1,平均年龄49岁(18~79岁)。

临床表现与实验室检查 40例患者中无临床症状者21人,均由常规体检检出;其余19例有临床症状,以右上腹痛为主诉12人,其中肝肿瘤破裂1人;以上腹不适为主诉5人,以黄疸为首表现2

人,以发热为主要表现1人。实验室检查中HBsAg阳性13人,占32.5%,AFP升高1例,为横纹肌肉瘤,CA199升高4例,为肝脏鳞癌、腺鳞癌和囊腺癌病例。

影像学检查 术前影像学CT检查无1例直接确诊,误诊率为100%,其中3例肝脏淋巴瘤诊断为血管瘤或慢性炎症,3例肝肉瘤分别诊断为慢性炎症、血管瘤或囊腺瘤,2例鳞癌全部误诊为肺结核或肝囊肿,1例类癌诊断为纤维板层癌,1例囊腺癌诊断为肝囊肿,其余均诊断为肝细胞肝癌或胆管细胞癌。

病理特征 40例中共有12种少见恶性肿瘤病理类型;肿瘤位于左叶13人,位于右叶27人,肿瘤最大径平均为9.5 cm(1.5~34 cm);伴有肝硬化者13例,占32.5%,伴有门静脉癌栓7人,肝门淋巴结转移6人,远处器官转移2人。具体病理类型和临床特点见表1。

治疗与预后 全部病例的肝脏肿瘤都给予了手术切除,其中1例术前介入治疗1次,5例术后给予介入治疗。术后均进行电话或信件随访,4例肝淋巴瘤和2例肝囊腺癌生存期超过5年;肝肉瘤1年生存率超过50%,但3年生存率不超过25%;5例肝脏鳞癌、腺鳞癌病例均在术后一年内死亡。

讨 论

肝脏原发性恶性肿瘤以肝细胞癌最为常见,临床上还可见到一些少见的原发性肝脏恶性肿瘤,包括来源于上皮细胞的肿瘤如肝脏鳞状上皮细胞癌、肝脏腺鳞癌、类癌、囊腺癌,源于间叶组织的肿瘤如肝肉瘤以及来源不明的肿瘤如癌肉瘤。这些少见类型的原发性肝脏恶性肿瘤临床表现无特异性,实验室无特异性指标,影像学表现亦无特征性,术前诊断十分困难,下面分别对各种类型的恶性肿瘤的病因、临床病理特点、血清学指标以及影像学特征进行

讨论。

表 1 40 例少见原发性肝脏恶性肿瘤临床病理特点

Tab 1 Clinicopathological features of 40 rare primary liver malignant tumor

(n = 40)

Pathological type	Case	Sex Male:female	Age mean(yrs)	Tumor size mean(cm)	HBsAg positive	Cirrhosis with
Cystadenocarcinoma	4	2:2	47.3	9.0	0	0
Carnoid cancer	3	1:2	43	14.7	0	0
Squamous cell cancer	3	2:1	57.3	10.3	1	0
Adenosquamous cell cancer	2	2:0	58	6.0	0	1
Carcinosarcoma	4	4:0	54.8	8.0	0	1
Angiosarcoma	6	4:2	53.2	6.5	4	4
Lymphoma	5	3:2	41.4	5.3	3	2
Leiomyosarcoma	5	4:1	41.2	14.7	1	1
Malignant fibrous histiocytoma	5	4:1	54	11.0	3	2
Rhabdomyosarcoma	1	1:0	62	7.0	0	1
Embryonal sarcoma	1	1:0	38	6.5	0	0
Epithelioid hemangioendothelioma	1	1:0	40	3.5	1	1
Total	40	29:11	49	9.5	13	13

原发性肝肉瘤 约占肝脏原发性恶性肿瘤的 1%~2%，本病多见于男性，平均发病年龄 47 岁，与肝细胞肝癌平均发病年龄相仿。肝肉瘤种类繁多，包括血管肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、横纹肌肉瘤、未分化肉瘤、上皮样血管内皮瘤、脂肪肉瘤和纤维肉瘤等。除部分肝血管肉瘤可能与长期接触二氧化钍胶体、氯乙烯或砷剂有关外，大多数原发性肝肉瘤病因不详。

原发性肝肉瘤一般无肝炎肝硬化背景，小的肝肉瘤可无明显临床表现，巨大肝肉瘤可表现为右上腹不适、腹痛，消瘦，乏力，发热，实验室检查中血清碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶可升高，AFP、CA199 水平多正常。

大部分肝肉瘤缺乏特征性影像学表现，虽然影像学均可发现肝内占位，但原发性肝癌有时较难鉴别。有人根据病理类型将肝肉瘤 CT 表现概括为实质性肿块型和囊性肿块型两种类型^[2]。肝血管肉瘤 CT 常表现为肝内完全均匀实质性占位，增强扫描后可有轻度实质强化，需与小肝癌和肝血管瘤鉴别。肝脏平滑肌肉瘤，恶性纤维组织细胞瘤，未分化肉瘤常表现为肝内巨大囊性占位^[3]，需与巨块型肝癌相鉴别，后者可以有坏死，但囊性改变很少见，根据有无肝硬化病史，以及 AFP 是否持续阳性可作出鉴别。此外还需与其他肝囊性肿块如肝腺瘤或肝腺癌鉴别，一般来说，囊腺癌边界较清晰，囊性成分所占比例较大，肿瘤边缘可见强化的结节突入腔内，而肝肉瘤的强化实质部分多较厚实。

目前，手术切除仍是肝肉瘤患者获得长期生存的主要途径，国内有人报道 1、3、5 年生存率为 85%、57% 和 14%^[4]，本组 3 年生存率约 25%。术

前与术后给予肝动脉化疗栓塞的效果尚不明确，本组 1 例肝血管肉瘤术后给予肝动脉化疗栓塞治疗 (TACE) 3 次，术后随访 32 月仍存活，另外 1 例肝恶性纤维组织细胞瘤术前予 TACE 治疗 1 次，术后存活 24 月。

肝淋巴瘤 原发性肝脏恶性淋巴瘤发病率约占肝脏恶性肿瘤的 0.1%，占结外淋巴瘤的 0.4%^[5]。Lei^[6] 定义原发性肝脏恶性淋巴瘤诊断标准：病变在肝内，临床症状与肝内病灶有关，临床体检和影像学检查未发现肿大淋巴结，无外周血及骨髓检查异常。原发性肝脏恶性淋巴瘤具体病因不详，可能与丙型肝炎病毒感染或免疫缺陷有关，与乙肝感染关系尚不明确^[7]。发病年龄多在 50 岁左右，男性多见，临床表现不一。实验室检查中，LDH 常升高，AFP、CEA、CA-199 阴性。影像学 CT 平扫表现为肝内低密度占位性病灶，增强扫描动脉期和门脉期病灶强化不明显或轻度强化，易被误诊为肝脏慢性炎症或血管瘤。治疗包括手术切除，放疗或化疗，文献报道生存时间最短 3 个月，最长 123.6 月，能手术切除者预后较好^[8]，本组 5 例患者中 4 例生存时间超过 5 年。

肝脏类癌 类癌多见于胃肠道，肝脏类癌多数因胃肠道类癌转移而来，原发肝脏类癌极为少见，在排除胃肠道类癌后方可诊断为原发性肝类癌。本病临床表现无特异性，极少病人有类癌综合征^[9]。一般无肝炎肝硬化背景，血清 AFP 值阴性，诊断多依靠术后病理及免疫组化。病理一般有包膜，肿瘤与周围肝组织界限清晰，免疫组化亲银染色，嗜银染色及嗜铬染色均呈强阳性。CT 表现平扫为低密度病灶，增强后病灶边界更清楚，需与肝细胞癌和纤维板

层癌作出鉴别。本组中1例肝脏类癌术前CT曾被诊断为肝脏纤维板层癌,后者亦少见,CT有特征性的中心瘢痕表现,呈放射状分布,增强后瘢痕区无强化,可与类癌以资鉴别。原发性肝脏类癌病治疗主要是手术治疗,预后效果好于肝细胞肝癌,Fenwick等^[10]报道4例手术切除患者均在随访期内无瘤生存,2例肝移植患者术后亦无瘤生存超过45个月和90个月。对于无法手术的多发肿瘤患者或术后复发患者,肝动脉栓塞化疗术可能提高生存率。

肝囊腺癌 肝内囊腺癌起源于肝内胆管上皮细胞,临床表现多为右上腹不适和腹部包块,实验室检查中血清AFP值不升高,少数病例CA19-9可升高。CT常提示肝内囊壁厚薄不均的囊性肿块,囊壁上可见乳头状壁结节突向囊腔,增强后囊壁结节可有强化征象。鉴别诊断要除外单纯的肝囊肿,肝脓肿,肝包虫病以及肝囊腺瘤。根据CT特征,肝囊腺瘤与单纯肝囊肿区别不难。但肝囊腺瘤与肝囊腺癌区别困难,因为二者影像学特征相似,且囊腺瘤也可有CA199升高^[11]。此外肝脓肿以及肝包虫病在影像学上与肝囊腺癌亦难鉴别,但因二者为感染性疾病,可借助临床与其他实验室指标予以区别。肝囊腺癌恶性程度低,很少有局部浸润和远处器官转移,手术完全切除者预后好,本组4例中2例已存活超过5年。有肝内局部浸润和远处转移者预后较差^[12]。

肝鳞状细胞癌和肝腺鳞癌 肝鳞状细胞癌绝大多数为转移癌,如鼻咽癌转移至肝脏,原发性肝鳞状细胞癌极少见,因此,诊断本病时一定要注意排除继发性可能。肝鳞状细胞癌和腺鳞癌均源自肝内胆管上皮或肝脏非寄生虫囊肿因慢性炎症导致囊肿壁或胆管衬覆上皮细胞继发性鳞状上皮化生后癌变^[13],临床症状表现为右上腹痛,发热,黄疸等,一般不伴有肝硬化,血清AFP值不高,CA199可升高,CT、MRI影像学特征与胆管细胞癌有时极难鉴别。本组有1例病例术前各项资料均支持胆管细胞癌,但术后病理证实为鳞癌。肝鳞状细胞癌和肝腺鳞癌预后甚差,即使手术切除,术后生存时间多不超过1年,Suzuki等^[14]分析28例报道的肝脏腺鳞癌患者,术后1年生存率仅为22.2%,本组5例患者基本都在术后1年内死亡。

肝癌肉瘤 癌肉瘤是在同一种肿瘤中包括癌和肉瘤两种成分,Ishak等^[15]定义肝癌肉瘤应由肝细胞癌和非梭形细胞肉瘤如骨肉瘤、软骨肉瘤、血管肉瘤组成。多见于子宫、乳腺、食管,罕见于肝脏,文献中几乎均为个例报道,以男性多见。癌肉瘤的诊断除要依靠组织学形态观察,还要进一步通过免疫组

化染色判别其组织来源。癌肉瘤预后较差,手术为主要治疗方法,术后辅以放疗和全身化疗,但对总体生存率影响不大。

参 考 文 献

- [1] 丛文铭,吴孟超,王一,等. 肝脏肿瘤3160例临床病理研究[J]. 中华病理学杂志,1997,26(2):70-73.
- [2] 余日胜,魏进社,李蓉芬,等. 原发性肝肉瘤的CT表现[J]. 中华医学杂志,2002,82(8):541-544.
- [3] Ferrozzi F, Bova D, Zangrandi A, et al. Primary liver leiomyosarcoma: CT appearance[J]. *Abdom Imaging*, 1996, 21(2):157-160.
- [4] 解世亮,邵永孚,荣维淇,等. 肝肉瘤的诊断及外科治疗分析[J]. 中华肝胆外科杂志,2003,9(9):535-536.
- [5] Scerpella EG, Villareal AA, Casanova PF, et al. Primary lymphoma of the liver in AIDS. Report of one new case and review of the literature[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1996, 22(1):51-53.
- [6] Lei KI. Primary Non-Hodgkins lymphoma of the liver[J]. *Leuk Lymphoma*, 1998, 29:293-299.
- [7] Vanita N, Nelofar QS, Antonio OJ, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2005, 53:199-207.
- [8] Page RD, Romaguera JE, Osborne B, et al. Primary hepatic lymphoma; favorable outcome after combination chemotherapy[J]. *Cancer*, 2001, 92(8):2 023-2 029.
- [9] 王德树,吴国庆,石彦. 肝脏原发性神经内分泌癌一例[J]. 第三军医大学学报,2003,25(3):244-245.
- [10] Fenwick SW, Waytt JI, Toogood GJ, et al. Hepatic Resection and Transplantation for Primary Carcinoid Tumors of the Liver[J]. *Annals of surgery*, 2004, 239(2):210-219.
- [11] Seikan H, Kazuhiro H, Takahiro U, et al. Surgical management of cystic hepatic neoplasms[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(8):759-764.
- [12] Nakajima T, Sugano I, Matsuzaki O, et al. Biliary cystadenocarcinoma of the liver: A clinicopathologic and histochemical evaluation of nine cases[J]. *Cancer*, 1992, 69(10):2 426-2 432.
- [13] Yagi H, Ueda M, Kawachi S. Squamous cell carcinoma of the liver originating from non-parasitic cysts after a 15 year follow up[J]. *Euro J of Gastroentero & Hepato*, 2004, 16(10):1 051-1 056.
- [14] Suzuki E, Hirai R, Ota T, et al. Primary adenosquamous carcinoma of the liver[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(2):769-773.
- [15] Lao XM, Chen DY, Zhang YQ, et al. Primary carcinosarcoma of the liver: clinicopathologic features of 5 cases and a review of the literature[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(6):817-826.

(收稿日期:2008-07-03;编辑:王蔚)