

肉瘤样肝内胆管细胞癌2例误诊分析

刘智贤¹, 洪凡^{2*}, 高银华², 刘汉忠^{2*}

¹武汉科技大学临床医学院, 湖北 武汉

²武汉科技大学附属孝感医院(湖北省孝感市中心医院), 湖北 孝感

Email: *759507630@qq.com, *454187575@@qq.com

收稿日期: 2021年1月25日; 录用日期: 2021年2月17日; 发布日期: 2021年3月10日

摘要

目的: 对2例肉瘤样肝内胆管细胞癌病例误诊进行分析, 提高对肉瘤样肝内胆管细胞癌的病理诊断能力。方法: 对本院收治的2例肉瘤样肝内胆管细胞癌误诊为上皮样血管瘤, 进行形态学与免疫组化进行分析, 探讨误诊原因。结果: 肉瘤样肝内胆管细胞癌在形态学与免疫组织化学上具有上皮、间叶双向分化特点, 与上皮样血管瘤在组织学、免疫组化有共性也不同。结论: 肉瘤样肝内胆管细胞癌病理诊断容易误诊, 在诊断方面需要形态学与免疫组织化学的结合, 同时进行必要的网状纤维染色等进一步鉴别。

关键词

肉瘤样肝内胆管细胞癌, 免疫组化, 诊断, 鉴别诊断

Misdiagnosis Analysis of 2 Cases of Sarcomatoid Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Zhixian Liu¹, Fan Hong^{2*}, Yinhua Gao², Hanzhong Liu^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei

²Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology (Xiaogan Central Hospital, Hubei Province), Xiaogan Hubei

Email: *759507630@qq.com, *454187575@@qq.com

Received: Jan. 25th, 2021; accepted: Feb. 17th, 2021; published: Mar. 10th, 2021

Abstract

Objective: Misdiagnosis analysis was performed on 2 cases of sarcomatoid intrahepatic cholangi-

*通讯作者。

ocarcinoma to improve the pathological diagnosis of sarcoma-like intrahepatic bile duct cell carcinoma. **Methods:** Two cases of sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma admitted to our hospital were analyzed by pathological diagnosis, morphology and immunohistochemistry, and meanwhile, the differential diagnosis was analyzed with epithelioid angiosarcoma. **Results:** Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma has some morphological and immunohistochemical characteristics, which are characterized by bidirectional differentiation of epithelial mesenchymal cells, and are different from epithelioid angiosarcoma in histology and immunohistochemistry. **Conclusion:** The diagnosis of sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma requires the combination of morphology and immunohistochemistry, and further differentiation of epithelioid angiosarcoma in morphology, immunohistochemistry and reticular fiber staining.

Keywords

Sarcomatoid Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Immunohistochemical, Diagnosis, Distinguish

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肉瘤样肝内胆管细胞癌(肉瘤样 ICC)是一种少见的疾病,在肝胆系统恶性肿瘤中占比不到 1% [1]。肉瘤样 ICC 是肝内胆管细胞癌中少见的亚型,2010 年 WHO 胆管肿瘤分类将其定义为胆管细胞癌伴有类似梭形细胞肉瘤或纤维肉瘤,或具有恶性纤维组织细胞瘤的特征。目前相关肉瘤样 ICC 组织病理表现较少报导,研究显示 ISCC 的预后比胆管细胞癌更差[2],目前,国内外关于 ISCC 的文献报道非常少[1] [3],现对 2 例肉瘤样肝内胆管细胞癌病例误诊为上皮样血管肉瘤进行组织病理及免疫组化特点分析,提高临床对这种少见疾病的临床病理认识,减少误诊。

2. 资料和方法

1、一般资料:收集孝感市中心医院 2018 年至 2019 年原发性肉瘤样肝内胆管细胞癌 2 例。其中男性、女性患者各 1 例,发病年龄分别为 43 岁及 56 岁(49.5 岁)。肿瘤均发生在肝右叶。临床均为右侧腰胀痛伴倾侧腹胀,上腹部增强 CT 提示:43 岁男性患者肝右后叶占位伴肝门及腹膜后淋巴结肿大,考虑肿瘤性病变可能;56 岁女性患者肝、右肾、胰头之间占位,考虑肿瘤性病变伴出血及囊变,累及肝右叶及胆囊。

2、方法:标本用 10%中性福尔马林缓冲溶液固定,常规自动组织脱水机脱水处理、石蜡包埋切片,切片厚度 4 μm ,常规 HE 切片染色光镜下观察。免疫组化采用 SP 法染色,用已知阳性标本作为对照,PBS 代替一抗为空白对照。SP 试剂盒及 PCK、CK19、AFP、Glypican-3、Hepatocyte、Arginase、CD31、CD34、ERG、Vimentin、Ki-67 等试剂均购自美国 DKO 公司。均采用 0.01 mol/L 枸橼酸钠缓冲溶液(PH 6.0)高压锅热修复方法进行抗原修复,过氧化氢(H_2O_2)封闭后滴加一抗,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,滴加二抗于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min,最后以 DAB 显色、苏木素复染、封片。

3. 结果

1、大体检查:男性 43 岁患者(例 1)右半肝组织大小约 12 cm \times 12 cm \times 7 cm,肝脏可见 10 cm \times 8 cm \times 4 cm 区域,呈灰白色质脆,抵达右半肝边缘,肉眼观肝被膜似被侵犯,肝脏离断面肉眼观未见明显肿瘤侵及,周围肝组织可见一些点灶状灰白色结节。女性 56 岁患者(例 2)不整形组织 18 cm \times 15 cm \times 9 cm,

切面实性灰白灰红，肿块大小约：12 cm × 11 cm × 5 cm，包膜较完整，上附部分结肠、胆囊，胆囊与肿块粘连，肿块组织出血，部分结肠组织与肿块粘连。

2、组织学特征：2例肿瘤镜下形态大致相似，肿瘤在肝内沿汇管区浸润性生长伴大片出血坏死，细胞排列紊乱、实性，部分呈裂隙、腺管样结构；肿瘤细胞多形性、胞浆嗜酸性，大小不一，以多边，长梭形为主，核多型性(可见圆、椭圆、梭型、异性核)，核多呈空泡样，部分核仁明显，居中或偏位，部分细胞多核仁；核分裂像易见、可见病理性核分裂。例2肿瘤组织出血坏死更加明显，残存肿瘤组织以梭形、上皮样、多边形细胞为主。

3、免疫表型及特殊染色：2例肿瘤细胞PCK、CK19、Vimentin、CD31均阳性；FLI-1、ERG、CK7部分肿瘤细胞阳性；CD34、bcl-2、STAT6、desmin、CD10、CD68、MyoD1、Myoglobin、bata-catenin、SMA、Myogenin、HMB45、Glypican-3、CD1 α 、langerin阴性。例1患者Ki-67(+55%)、例2患者Ki-67(+70%)提示肿瘤高增值。

特殊染色：网状纤维染色显示肿瘤细胞巢周(+)。

4、病理诊断：2例患者初次病理诊断考虑上皮样血管瘤，建议上级医院会诊；两家上级医院会诊意见：肉瘤样肝内胆管细胞癌。

5、预后：发文前电话随访，两位患者均诊断后半年内去世。

4. 讨论

4.1. 临床病理特点

肝内胆管细胞癌(ICC)是一种胆管上皮分化的肝内恶性肿瘤，多见于中老年人、为相对少见的肿瘤，是继肝细胞肝癌(HCC)第二常见的肝脏原发性恶性肿瘤。而肉瘤样ICC是ICC少见亚型。肉瘤样ICC似梭型细胞肉瘤或纤维肉瘤，有的具有恶性纤维组织细胞瘤的特征。本文介绍的例1年龄为43岁，为年轻患者；例2为57岁为老年女性患者。病例1与病例2均有肉瘤样区域，梭形细胞区域，细胞多形性。对于肉瘤样肝内胆管细胞癌的研究，不少文献有过报道。KIM [1]等研究了11例为肉瘤样肝内胆管癌(s-ICC)，发现肉瘤样胆管癌与肝内胆管细胞癌在临床，放射学检测或血清学结果无明显区别，需要免疫组化染色的组织病理学才做出准确的诊断。研究发现11例s-ICC患者波形蛋白均为阳性，其中10例(90.9%)CK19阳性。本文病例1与病例2免疫组化显示CK19与波形蛋白均阳性，与文献中一致，提示肿瘤有间叶与上皮双向分化，CK19提示胆管细胞分化。另外Tsou [4]研究了466例肝内胆管癌患者，有7例表现出肉瘤特征，组织学上表现出肉瘤样变化，免疫组化显示，肉瘤特征区域的肿瘤细胞对细胞角蛋白和波形蛋白均染色阳性。还有Kaibori M等[5]曾报道了一例69岁女性患者，组织学检查显示，恶性肿瘤具有癌性成分和肉瘤性成分，部分混合。前者由中分化腺癌组成，而后者由多形梭形细胞组成。肉瘤成分的免疫组织化学检查显示波形蛋白，上皮膜抗原和细胞角蛋白呈阳性染色。根据这些组织学和免疫组化结果，该肿瘤被诊断为肉瘤广泛改变的胆管癌。形态学与免疫组化在肿瘤诊断中起了重要作用，Malhotra [6]等报导了一例肝内肉瘤样胆管癌患者，不仅进行了免疫组化，而且还进行了电子显微镜的检查证实为肉瘤样胆管癌。癌组织免疫组化研究显示Cam5.2, EMA, AE1/AE3, CK7, CK19和CEA阳性，HePAR1阴性。免疫谱与胆管癌一致。肉瘤成分的波形蛋白阳性，但上皮标记物阴性。S100, HMB45, MELAN A, 结蛋白, 抑制素和CD117均为阴性。MiB1和p53均在上皮和肉瘤成分中均表现出强阳性(>80%)。电子显微镜检查显示，肿瘤细胞中存在基底膜和微绒毛，而肝细胞起源于这些细胞。它还表明肉瘤成分中存在紧密连接和桥粒，表明其上皮起源。对于肿瘤起源，KIM [1]等在其文献中提到对于肉瘤样变化的发病机理，帮助我们了解肉瘤样变化的分子机制。包括胆管癌，文中提到可能首先，肉瘤样原代癌细胞转分

化或去分化, 上皮起源也可以解释为上皮-间质转化(EMT)或化生转化。EMT 是肉瘤中的重要机制变化, 这是上皮表型转化的生物学过程通过生化变化(包括增强)转变为间充质表型。有研究表明 MET 扩增存在一定异质性, 多见于肉瘤样区域。一方面, 这可能与肉瘤样区域恶性程度较高有关, 并与 MET 扩增提示预后差的结论相一致。另一方面, 根据以往文献报道, MET 或许能够通过促进间叶衍生祖细胞的增生, 诱导肉瘤形成。因此, MET 多见于肉瘤样区域提示其在 HCC 的肉瘤样转变中可能起到了一定的作用[7]。以上可以帮助我们解释我们遇到的病例中肉瘤样肝内胆管细胞癌形态和免疫组化的表达特点。

4.2. 鉴别诊断

在肉瘤样肝内胆管细胞癌诊断中, 需要与其他疾病相鉴别, 特别出血严重、血管丰富以及沿着汇管区呈浸润性生长方式的肿瘤要与肝血管肉瘤的鉴别。原发性或转移性上皮性肿瘤与分化差的血管肉瘤很难鉴别[8], 我们的病例 1 与病例 2 出现了异性的梭型细胞, 形态上与血管肉瘤有相似性, 同时在两个病例中都有部分血管内皮标记物的阳性。病例 1 中我们发现血管内皮标记物 CD31 部分细胞阳性, CD34 阴性, Fli-1 灶阳, ERG 灶阳, 在病例 2 中 CD31 和 Fli 阳性, CD34 和 ERG 阴性。在一篇血管肉瘤的回顾性分析中, 作者研究了 21 例原发性肝血管肉瘤, 发现 4 例具有上皮细胞形态, 4 例主要由梭形细胞组成、CD31 免疫染色强阳性、所有病例的血管标志物均阳性。然而低分化癌和上皮样血管肉瘤免疫组化的相似性。结合本文病例, 肿瘤有浸润性生长, 但是细胞特点与血管标志物的表达特点并不完全符合。两例病例均由上级医院会诊, 诊断肉瘤样肝内胆管细胞癌。

4.3. 误诊原因分析

肉瘤样肝内胆管细胞癌目前报导并不多, 诊断与鉴别诊断困难, 容易导致误诊。本文 2 例肿瘤沿汇管区在肝内广泛浸润、出血坏死明显, 生长方式与肝脏血管肉瘤相似; 镜下形态肝胆管细胞癌组织形态结构不典型, 似肉瘤样改变, 有梭形肉瘤样区域、有丰富的血管腔隙样结构、肿瘤细胞异型性明显, 出血坏死广泛。免疫组化血管标记物: CD31、ERG、Fli 阳性; 间叶肿瘤 Vimentin 阳性, 由于诊断经验不足、对免疫组化标记结果认识不全导致诊断错误。

4.4. 避免误诊措施

首先对于肝脏出血坏死严重病例、需要充分取材, 尽量避出血坏死区域, 同时注重交界区域的取材, 确保取材充分; 其次免疫组化指标的应用以及其他辅助诊断的应用必须全面, CD31 在许多上皮性肿瘤多有阳性表达, 非血管肿瘤特异性指标。这就需要在免疫组化指标应用中结合特异性与敏感性全面分析判断, 避免误判, 传统的特殊染色, 网状纤维染色任然有很重要的鉴别诊断意义, 本例显示肿瘤细胞呈巢排列而非瘤细胞周阳性; 最后需要不断收集病例、积累诊断经验、加强与临床间的沟通避免误诊。

肉瘤样 ICC 是肝内胆管细胞癌中少见的亚型, 诊断与鉴别诊断困难, 容易导致误诊。本研究 2 例肿瘤组织形态大致相似, 肿瘤在肝内沿汇管区浸润性生长伴大片出血坏死, 细胞排列紊乱、长梭形为主、核多型性明显、核分裂像易见、可见病理性核分裂似软组织肉瘤。免疫组化双向表达(PCK、CK19、Vimentin 均阳性), CD31 在许多上皮性肿瘤多有阳性表达, 非血管肿瘤特异性指标。在行免疫组化检查时宜采用一组抗体、结合特异性与敏感性全面分析, 特殊染色网状纤维染色在鉴别癌与肉瘤有很重要的鉴别意义。ISCC 的最终诊断主要依赖病理和免疫组织化学, 目前, ISCC 的治疗方式与胆管细胞癌一样, 都是以外科手术切除为主, 但通常其发生、发展速度较快, 较易发生转移, 发现并确诊时多为晚期, 预后较差[9]。

基金项目

孝感市自然科学基金项目编号：XGKJ2019010002。

参考文献

- [1] Kim, D.K., Kim, B.R., Jeong, J.S., *et al.* (2019) Analysis of Intrahepatic Sarcomatoid Cholangiocarcinoma: Experience from 11 Cases within 17 Years. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 608-621. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.608>
- [2] Aishima, S., Kuroda, Y., Asayama, Y., *et al.* (2006) Prognostic Impact of Cholangiocellular and Sarcomatous Components in Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma. *Human Pathology*, **37**, 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.08.019>
- [3] Watanabe, G., Uchinami, H., Yoshioka, M., *et al.* (2014) Prognosis Analysis of Sarcomatous Intrahepatic Cholangiocarcinoma from a Review of the Literature. *International Journal of Clinical Oncology*, **19**, 490-496. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0586-x>
- [4] Tsou, Y.K., Wu, R.C., Hung, C.F., *et al.* (2008) Intrahepatic Sarcomatoid Cholangiocarcinoma: Clinical Analysis of Seven Cases during a 15-Year Period. *Chang Gung Med J*, **31**, 599-605.
- [5] Kaibori, M., Kawaguchi, Y., Yokoigawa, N., *et al.* (2003) Intrahepatic Sarcomatoid Cholangiocarcinoma. *Journal of Gastroenterology*, **38**, 1097-1101. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1203-y>
- [6] Malhotra, S., Wood, J., Mansy, T., *et al.* (2010) Intrahepatic Sarcomatoid Cholangiocarcinoma. *Journal of Oncology*, **2010**, Article ID: 701476. <https://doi.org/10.1155/2010/701476>
- [7] 张欣, 周成, 周恺乾, 等. 肉瘤样肝细胞癌中 MET 基因扩增与预后的相关性分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(9): 641-649.
- [8] 郑杰主, 译. 外科病理学: 第 10 版[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.
- [9] 马逸群, 王家平, 李天祎, 等. 肉瘤样肝细胞癌 CT 与 MRI 表现及病理分析[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(6): 1005-1007.