

肝胆恶性肿瘤皮肤转移8例

刘 博, 黄晓强, 王 敬, 董家鸿, 黄志强

■背景资料

恶性肿瘤皮肤转移可见于血液或淋巴管途径的自然转移,也可以见于穿刺或手术后的种植转移。自然途径的皮肤转移是肿瘤的晚期表现,皮肤种植转移是肿瘤有创诊断和治疗的严重迟发并发症。

刘博, 黄晓强, 王敬, 董家鸿, 黄志强, 中国人民解放军总医院肝胆外科北京市 100853

作者贡献分布: 此课题刘博、黄晓强、王敬、董家鸿及黄志强设计; 研究过程和随访由刘博操作完成; 本论文写作由刘博完成。

通讯作者: 刘博, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 100853, 北京市, 中国人民解放军总医院肝胆外科. jnliubo@sohu.com

电话: 010-66935569

收稿日期: 2010-03-12 修回日期: 2010-06-10

接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-07-18

Hepatobiliary malignancies with cutaneous metastases: an analysis of 8 cases

Bo Liu, Xiao-Qiang Huang, Jing Wang, Jia-Hong Dong, Zhi-Qiang Huang

Bo Liu, Xiao-Qiang Huang, Jing Wang, Jia-Hong Dong, Zhi-Qiang Huang, Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Correspondence to: Associate Professor Bo Liu, Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. jnliubo@sohu.com

Received: 2010-03-12 Revised: 2010-06-10

Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-07-18

Abstract

AIM: To analyze the clinical characteristics and therapeutic outcomes of 8 cases of hepatobiliary malignancies with cutaneous metastases.

METHODS: From June 2006 to June 2009, eight patients with cutaneous metastases from hepatobiliary malignancies were treated at our hospital. By retrospectively reviewing the clinical data for these patients, the clinical characteristics, treatment and prognosis of this disease were summarized.

RESULTS: One patient with hepatocellular carcinoma (HCC) presenting as obstructive jaundice caused by bile duct tumor thrombi developed cutaneous metastasis at the port site 20 mo after percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD). The patient had survived 16 mo after resection of the port-site tumor and showed no recurrence. One HCC patient developed tumor at the incision site 9 mo after abdominal exploration. After the skin and liver tumors were excised, the patients survived 8 mo. One patient

with combined HCC and cholangiocellular carcinoma developed multiple cutaneous metastases of cholangiocellular carcinoma and survived 8 mo. Two patients with cholangiocarcinoma and solitary nodular cutaneous metastasis received skin tumor excision and survived 8 and 10 mo, respectively. Of three patients with cholangiocarcinoma and multiple cutaneous metastases, one received chemotherapy and survived 6 mo, and the other 2 refused any treatment and survived 3 and 4 mo, respectively.

CONCLUSION: Puncture and operation procedures should be improved to avoid seeding metastasis. In patients with hepatobiliary malignancies, solitary nodular cutaneous metastasis has a better prognosis, while multiple cutaneous metastases have a worse prognosis.

Key Words: Hepatobiliary malignancy; Cutaneous; Metastasis

Liu B, Huang XQ, Wang J, Dong JH, Huang ZQ. Hepatobiliary malignancies with cutaneous metastases: an analysis of 8 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(20): 2166-2170

摘要

目的: 分析8例肝胆恶性肿瘤皮肤转移的临床特点及治疗效果。

方法: 回顾分析我院2006-06/2009-06肝细胞癌2例、混合型肝细胞癌和胆管细胞癌1例及胆管癌5例皮肤转移的临床表现和治疗情况及预后。

结果: 1例肝细胞癌胆管癌栓并黄疸, 经皮经肝胆道引流后20 mo皮肤穿刺点种植性转移, 皮肤肿瘤切除后已经存活16 mo无复发; 1例肝细胞癌剖腹探查后9 mo切口皮下发现肿瘤, 行肝脏左叶切除和切口肿瘤切除后存活8 mo; 1例混合型肝细胞癌和胆管细胞癌手术切除后4 mo多发皮肤转移结节病理检查为胆管细胞癌, 化疗后存活3 mo; 2例胆管癌皮肤单发转移, 切除后存活8 mo和10 mo; 3例胆管癌皮肤多发转移患者1例接受化疗存活6 mo, 2例放弃

■同行评议者

孙殿兴, 主任医师, 白求恩国际和平医院肝病科; 吴泰璜, 教授, 山东省立医院肝胆外科

治疗, 分别存活3 mo和4 mo.

结论: 为尽量避免肝胆肿瘤种植转移应改进穿刺和切口保护技术; 肝胆肿瘤单发皮肤转移可手术治疗并有较好效果, 多发皮肤转移应综合治疗, 提高生活质量.

关键词: 肝胆肿瘤; 皮肤; 转移

刘博, 黄晓强, 王敬, 董家鸿, 黄志强. 肝胆恶性肿瘤皮肤转移8例. 世界华人消化杂志 2010; 18(20): 2166-2170
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2166.asp>

0 引言

肝胆恶性肿瘤皮肤转移临床少见. 中国人民解放军总医院肝胆外科2006-06/2009-06收治肝胆恶性肿瘤皮肤转移患者8例, 我们对其临床资料和预后进行了分析.

1 材料和方法

1.1 材料 8例肝胆恶性肿瘤皮肤转移患者均为男性, 年龄34-73(平均59)岁. 原发肝胆肿瘤病理检查2例为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 1例混合型HCC和胆管细胞癌, 5例胆管癌. HCC皮肤转移组织行Hepa-1染色, 胆管癌皮肤转移组织行特异性CK19染色证实其来源.

1.2 方法 每3 mo对所有8例肝胆恶性肿瘤皮肤转移患者进行定期随访, 详细记录患者存活情况和死亡时间.

2 结果

1例HCC胆管癌栓合并梗阻性黄疸, 等待肝移植期间行经皮经肝胆道引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD), 术后20 mo皮肤穿刺点发现类圆形结节1 cm×1 cm(图1), 皮肤肿瘤切除后已经存活16 mo, 无复发; 1例HCC在当地医院剖腹探查因出血仅取病理9 mo后发现切口皮下肿瘤2.5 cm×2.5 cm(图2), 行肝脏左叶切除和切口肿瘤切除后存活8 mo; 1例为混合型HCC和胆管细胞癌, 行右后叶肝脏切除后4 mo发现多发皮肤转移, 皮肤结节细针穿刺病理检查为胆管细胞癌, 化疗后存活3 mo; 1例肝门部胆管癌行根治切除手术后2 mo发现双肺、头皮和上肢皮肤多发转移, 放弃治疗存活3 mo; 1例肝门部胆管癌就诊时发现颈部单发皮肤肿瘤2 cm×2 cm, 手术切除后存活10 mo; 1例肝门部胆管癌就诊时发现右大腿单发皮肤肿瘤3 cm×2 cm(图3), 行肝门部肿瘤放疗和皮肤转移瘤切除

后存活8 mo; 1例远端肝外胆管癌就诊时CT检查发现腹壁多发皮肤肿瘤, 胆肠吻合及化疗后存活6 mo; 1例远端肝外胆管癌手术后6 mo出现肺转移和多发皮肤转移, 放弃治疗存活4 mo. 8例患者临床资料详见表1.

3 讨论

肿瘤细胞可以经过血液等自然途径转移到皮肤, 也可以经穿刺孔道和切口发生脱落细胞种植转移, 即医源性转移. 自然途径的皮肤转移是肿瘤的晚期表现^[1-3], Krathen等^[4]总结20 380例内脏恶性肿瘤发生皮肤转移的比例为5.3%, 多数生存期不足12 mo. Hu等^[5]统计12 146例恶性肿瘤患者发生皮肤转移124例, 占1.02%. 其中1189例HCC有4例发生皮肤转移, 仅占0.34%, 说明在自然转移途径下肝癌发生皮肤转移并不常见^[6-10]. 但随着肝癌有创检查和治疗的增加, 医源性的肝癌皮肤种植转移病例明显增多^[11-16]. Stigliano等^[11]总结1983-2007年99篇文献报道179例HCC种植转移病例, 多为活检、无水酒精注射和射频消融后种植转移, 发生率分别为2.29%(0%-11%)、1.4%(1.15%-1.85%)和0.61%(0%-5.56%). 本组1例肝癌接受穿刺胆道引流后20 mo穿刺点发现皮肤种植转移, 文献报道多见胆管癌、胰腺癌、十二指肠癌和胆囊癌PTBD后穿刺种植^[17-20], HCC经PTBD穿刺点种植转移实属罕见, 检索文献未见报道. 为了减少穿刺和引流引起种植转移的发生, 在肝胆肿瘤诊断治疗中要严格掌握有创检查治疗指征, 改良穿刺技术. 应尽量采取超声造影、强化CT和核磁共振等非侵袭性的诊断技术, 尽量避免穿刺活检, 穿刺进行PTBD和微波射频等治疗时应改进穿刺技术, 建议使用套管, 拔出穿刺针和引流管后局部皮肤和皮下应该更仔细地擦拭和消毒, 减少肿瘤细胞的穿刺口残留. Liu等^[21]认为腹腔镜下或开腹活检和穿刺治疗肝癌可以明显减少种植转移的机会. 另1例肝癌患者手术后9 mo发现切口种植. 为减少切口种植, 肝癌切除术中应严格无瘤操作. 在手术过程中常易发生肝癌组织破裂细胞脱落, 成为种植转移的潜在危险. 使用切口保护膜可以有效保护切口, 术后蒸馏水冲洗腹腔对术后种植转移的发生有一定的预防作用. 临床医生在对肿瘤患者随访时应注意穿刺点和手术切口的检查, 尽早发现可能的皮肤种植肿瘤. 第1例患者腹壁穿刺点种植转移灶切除后存活已经超过16 mo, 局部无复发, 第2例切

■研发前沿

肝胆恶性肿瘤皮肤转移的生物学和病理学行为特点值得深入研究.

■相关报道

Krathen等总结20 380例内脏恶性肿瘤发生皮肤转移的比例为5.3%。Hu等统计1986-2006年20年间12 146例恶性肿瘤患者发生皮肤转移124例,占1.02%。常见皮肤转移前五位肿瘤是乳腺癌、肺癌、口腔癌、大肠癌和胃癌。按照病理类型分析腺癌皮肤转移率最高占1.46%,鳞癌为0.69%,肝细胞癌为0.34%,移行细胞癌为0.23%。

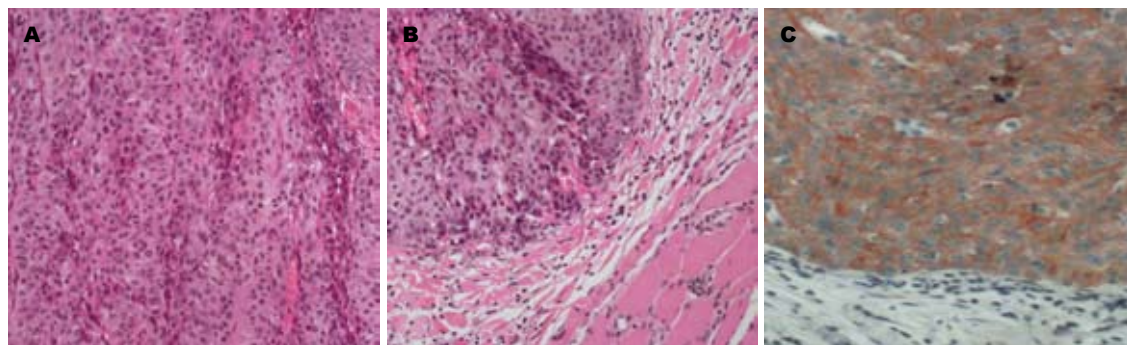


图1 第1例患者肝癌原发灶和皮肤种植肿瘤细胞形态及Hepa-1染色。A: 肝癌原发灶细胞形态,显示肿瘤细胞为中低分化HCC(HE × 100); B: 穿刺点皮肤种植肿瘤细胞形态,与HCC形态基本一致,右下方为皮下结缔组织和骨骼肌(HE × 100); C: 穿刺点皮肤肿瘤细胞Hepa-1染色阳性,证实为HCC来源(HE × 200)。

表1 8例肝胆恶性肿瘤皮肤转移临床资料

患者	性别	年龄 (岁)	原发灶 治疗方式	病理类型	皮肤转移 部位(单、多发)	皮肤转移 治疗方式	t_1	t_2
1	男	59	肝移植	中低分化HCC	PTBD穿刺点	手术切除	20	>16
2	男	68	左叶肝脏切除	中分化HCC	腹壁切口	手术切除	9	8
3	男	44	右后叶肝脏切除	混合型HCC胆管细胞癌	头皮、右下肢	化疗	4	3
4	男	65	肝门胆管癌根治	中分化胆管癌	头皮、左上肢	放弃	2	3
5	男	34	肝门胆管癌根治	低分化胆管癌	颈部,单发	手术切除	0	10
6	男	73	肝门胆管癌活检、放疗	中分化胆管癌	右大腿,单发	手术切除	0	8
7	男	59	胆肠吻合	中低分化胆管癌	腹壁,多发	化疗	0	6
8	男	67	胆管癌根治	中分化胆管癌	胸壁、腹壁	放弃	6	4

t_1 : 原发病确诊至皮肤转移时间(mo); t_2 : 皮肤转移后生存时间(mo)。

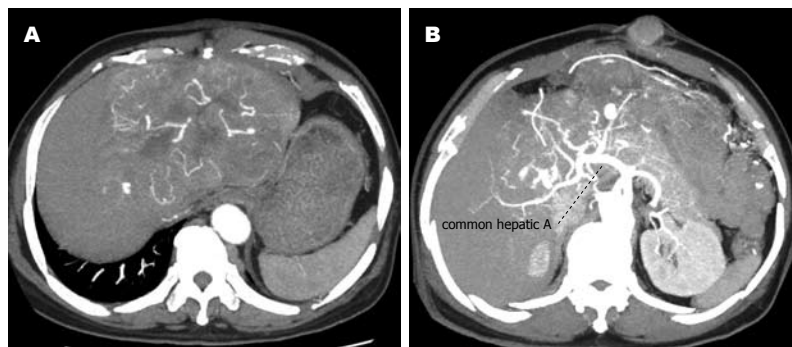


图2 第2例患者原发性肝癌和腹壁切口肿瘤CT表现。A: 肝左叶见12 cm × 10 cm动脉期增强肿瘤; B: 腹壁见2.5 cm × 2.5 cm动脉期增强结节。

口种植患者手术后存活8 mo, 局部无复发, 死于肺转移。说明种植转移及时发现仍可取得较好治疗效果。

1例混合HCC和胆管细胞癌与5例胆管癌为通过血液等自然途径发生皮肤转移, 说明胆管癌的浸润和转移具有其自身的特点, 胆管癌比HCC更易发生自然途径的皮肤转移, 这与Hu等^[5]按照病理类型分析腺癌皮肤转移率最高占1.46%, HCC为0.34%, 两者相差4倍的特点相符。Singal等^[22]统计136例胆管癌平均生存期27.3 mo; 本组6例自然途径转移的胆管癌自确诊到发

现皮肤转移的时间为0-6 mo。平均生存时间5.7 mo, 与文献报道平均生存7.5 mo基本一致^[3-5], 证实胆管癌皮肤转移后生存期明显缩短^[23-25]。其中2例以胆管癌原发病临床就诊时即发现皮肤转移, 文献更有以皮肤转移结节和溃疡为胆管癌首发症状的报道^[26], 提示我们在胆管癌患者就诊和随访时注意皮肤检查, 尽可能早地发现皮肤转移, 争取更早地治疗。本组2例胆管癌皮肤单发转移患者, 手术切除后分别生存8 mo和10 mo; 而4例皮肤多发转移胆管癌患者有3例合并肺部转移失去手术机会, 接受化疗2例并未显现明显

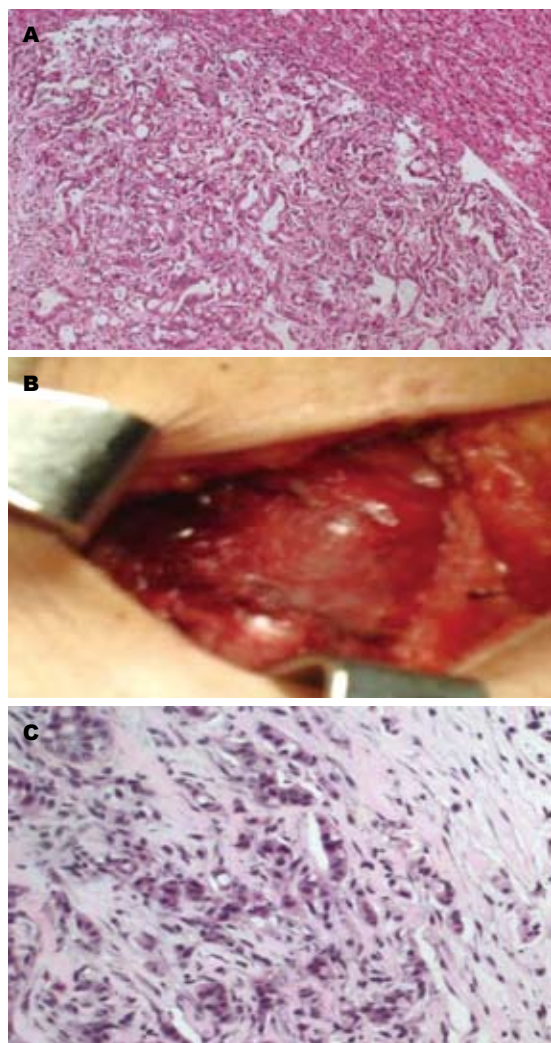


图3 第6例患者肝门部胆管癌细胞形态和腿部转移瘤大体及细胞学形态。A: 肝门部胆管癌原发灶细胞形态, 右上角为肝组织(HE × 100); B: 患者右大腿皮肤转移肿瘤(3 cm × 2 cm); C: 右大腿皮肤转移肿瘤细胞形态, 与原发灶基本一致, 右侧为皮下疏松结缔组织(HE × 100)。

效果, 生存期均不超过6 mo, 胆管癌多发皮肤转移治疗更加困难, 预后更差。

如何更早地发现肝癌和胆管癌经自然途径的皮肤转移和预防穿刺手术引起的种植性皮肤转移, 进一步提高患者生存期和生存质量, 值得更深入研究。

4 参考文献

- 1 Nashan D, Müller ML, Braun-Falco M, Reichenberger S, Szeimies RM, Bruckner-Tuderman L. Cutaneous metastases of visceral tumours: a review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1-14
- 2 Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 73-98
- 3 Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 71-84
- 4 Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis:

- a meta-analysis of data. *South Med J* 2003; 96: 164-167
- 5 Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008; 22: 735-740
- 6 Magaña M, Gomez LM. Skin metastasis from hepatocarcinoma. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 502-505
- 7 Al-Mashat FM. Hepatocellular carcinoma with cutaneous metastasis. *Saudi Med J* 2004; 25: 370-372
- 8 Royer MC, Rush WL, Lupton GP. Hepatocellular carcinoma presenting as a precocious cutaneous metastasis. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 77-80
- 9 Amador A, Monforte NG, Bejarano N, Martí J, Artigau E, Navarro S, Fuster J. Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma as the first clinical sign. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 328-330
- 10 Nggada HA, Ajayi NA. Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma: a rare presentation and review of the literature. *Afr J Med Med Sci* 2006; 35: 181-182
- 11 Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 437-447
- 12 Perkins JD. Seeding risk following percutaneous approach to hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13: 1603
- 13 Tung WC, Huang YJ, Leung SW, Kuo FY, Tung HD, Wang JH, Hung CH, Lee CM, Changchien CS, Yeh SA, Sun LM, Huang EY, Hsu HC, Wang CJ, Lu SN. Incidence of needle tract seeding and responses of soft tissue metastasis by hepatocellular carcinoma postradiotherapy. *Liver Int* 2007; 27: 192-200
- 14 Chang S, Kim SH, Lim HK, Kim SH, Lee WJ, Choi D, Kim YS, Rhim H. Needle tract implantation after percutaneous interventional procedures in hepatocellular carcinomas: lessons learned from a 10-year experience. *Korean J Radiol* 2008; 9: 268-274
- 15 Onodera H, Oikawa M, Abe M, Chida N, Kimura S, Satake K, Motojima T, Goto Y. Cutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after fine-needle aspiration biopsy. *J Ultrasound Med* 1987; 6: 273-275
- 16 Koffi E, Moutardier V, Sauvanet A, Noun R, Fléjou JF, Belghiti J. Wound recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 301-303
- 17 Bloom RA, Gordon RL, Manny Y, Engelberg M. Seeding of cholangiocarcinoma along T-tube tracts. *Gastrointest Radiol* 1984; 9: 167-169
- 18 Balzani A, Clerico R, Schwartz RA, Panetta S, Panetta C, Skroza N, Innocenzi D, Calvieri S. Cutaneous implantation metastasis of cholangiocarcinoma after percutaneous transhepatic biliary drainage. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 118-121
- 19 St Peter SD, Nguyen CC, Mulligan DC, Moss AA. Subcutaneous metastasis at a surgical drain site after the resection of pancreatic cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 33: 111-115
- 20 Yamakawa T, Itoh S, Hirokawa K, Miyoshi T, Katoh K, Iizumi S, Kawabata K. Seeding of gallbladder carcinoma along the tract after percutaneous transhepatic choledochoscopy. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 649-651
- 21 Liu SY, Lee KF, Lai PB. Needle track seeding: a real

■同行评价

本文分析了8例肝胆恶性肿瘤皮肤转移的临床资料, 并对国内外相关报道进行了较详细的综合归纳, 对指导临床有一定的意义。

- hazard after percutaneous radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1653-1655
- 22 Singal AG, Rakoski MO, Salgia R, Pelletier S, Welling TH, Fontana RJ, Lok AS, Marrero JA. The clinical presentation and prognostic factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in a tertiary care centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 625-633
- 23 Lee BK, Seo YH, Lee NH, Joo SY, Ko HM. [Cholangiocarcinoma with distant cutaneous metastases] *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 342-345
- 24 Lu CI, Wong WR, Hong HS. Distant cutaneous metastases of cholangiocarcinoma: report of two cases of a previously unreported condition. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S108-S111
- 25 Yanagi T, Matsumura T, Yoshizaki N. Cholangiocarcinoma with skin metastases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: S58-S60
- 26 Dogan G, Karıncaoglu Y, Karıncaoglu M, Aydin NE. Scalp ulcer as first sign of cholangiocarcinoma. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 387-389

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》(ISSN 1009-3079, CN 14-1260/R)是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行核对, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章从投稿到刊出4 mo内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)