

透明细胞型肝癌的临床病理特点及预后分析15例

苏英锋, 马宝庆, 魏鹏

■背景资料

肝脏透明细胞型肝癌(PCCCL)是肝细胞癌(HCC)的一种少见的临床病理类型,其特点是由于细胞内代谢途径的变化或缺陷导致细胞内大量脂质或糖原蓄积,细胞在苏木素伊红染色时因细胞质为透明状而表现为空泡样改变。由于PCCCL发病率不足HCC的10%,目前国内外关于PCCCL的研究多为个案报道而缺乏系统的大宗临床病例研究。为此,本课题对1997-01/2007-03手术切除的15例PCCCL患者的临床病理及预后资料进行回顾性分析总结,以期提高对PCCCL的认识。

苏英锋, 马宝庆, 魏鹏, 德州市人民医院 山东省德州市 253014

苏英锋, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的外科治疗。

作者贡献分布: 此课题由苏英锋设计; 研究过程、数据分析和论文写作由苏英锋、马宝庆及魏鹏共同完成; 论文修改由苏英锋完成。

通讯作者: 苏英锋, 主治医师, 253014, 山东省德州市三八路1号, 德州市人民医院普外科. syf9199@126.com

收稿日期: 2012-07-16 修回日期: 2012-08-21

接受日期: 2012-09-03 在线出版日期: 2012-09-28

Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of primary clear cell carcinoma of the liver: An analysis of 15 cases

Ying-Feng Su, Bao-Qing Ma, Peng Wei

Ying-Feng Su, Bao-Qing Ma, Peng Wei, Dezhou People's Hospital, Dezhou 253014, Shandong Province, China

Correspondence to: Ying-Feng Su, Department of General Surgery, Dezhou People's Hospital, 1 Sanba Road, Dezhou 253014, Shandong Province, China. syf9199@126.com

Received: 2012-07-16 Revised: 2012-08-21

Accepted: 2012-09-03 Published online: 2012-09-28

Abstract

AIM: To investigate the clinicopathologic characteristics and prognostic factors of primary clear cell carcinoma of the liver (PCCCL).

METHODS: The clinical data for 15 PCCCL patients treated by curative resection from January 1997 to March 2007 were retrospectively analyzed.

RESULTS: The 1-, 3-, and 5-year overall survival (OS) rates of PCCCL patients were 97%, 60% and 60%, respectively. Tumor size was an independent risk factor for disease-free survival (DFS) of PCCCL, while tumor differentiation was an independent risk factor for OS of PCCCL.

CONCLUSION: PCCCL is an uncommon subtype of HCC, and complete surgical resection is the optimal treatment for PCCCL. The prognosis of PCCCL is better than that of other types of HCC.

Key Words: Liver; Clear cell carcinoma; Risk factors; Prognosis

Su YF, Ma BQ, Wei P. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of primary clear cell carcinoma of the liver: An analysis of 15 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(27): 2618-2621

摘要

目的: 探讨透明细胞型肝癌(primary clear cell carcinoma of the liver, PCCCL)的临床病理特点及预后影响因素。

方法: 对1997-01/2007-03手术治疗的15例PCCCL患者的临床、病理特点及预后因素进行回顾性分析。

结果: PCCCL患者的1-, 3-, 5年的总生存率分别为97%、60%和60%。肿瘤大小是PCCCL患者无瘤生存率的独立预后因素, 肿瘤分化是PCCCL患者总生存率的独立预后因素。

结论: PCCCL为肝细胞肝癌的一种少见的病理类型。手术切除是PCCCL最佳治疗手段, 与文献报道相比, 预后好于其他病理类型的HCC。

关键词: 肝脏; 透明细胞癌; 危险因素; 预后

苏英锋, 马宝庆, 魏鹏. 透明细胞型肝癌的临床病理特点及预后分析15例. *世界华人消化杂志* 2012; 20(27): 2618-2621

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2618.asp>

0 引言

肝脏透明细胞型肝癌(primary clear cell carcinoma of the liver, PCCCL)是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的一种少见的临床病理类型,其特点是由于细胞内代谢途径的变化或缺陷导致细胞内大量脂质或糖原蓄积,细胞在苏木素伊红染色时因细胞质为透明状而表现为空泡样改变^[1,2]。根据透明细胞在肿瘤组织内所占的比率将其分为局灶型PCCCL(透明细胞所占比率为1/3-1/2)和弥漫型PCCCL(透明细胞所占

■同行评议者

殷正丰, 教授, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

表 1 PCCCL临床病理特点比较

患者序号	性别	年龄(岁)	HBsAg	HCV	AFP	ALT	Child	大小	个数	部位	肝硬	分型	血管侵犯	肿瘤分化	无瘤生存	存活时间(mo)	目前存活
			-AB		(ng/mL)	(U/mL)	分级										
1	男	42	+		38	41	A	4	1	右	+	弥漫	+	低	22	28	-
2	男	54	-		13	43	A	5	1	右	-	弥漫	-	高	80	80	+
3	女	63	+		156	30	A	3	1	中	+	局灶	-	高	72	72	+
4	男	38	-	+	268	56	A	8	1	左	+	弥漫	+	中低	4	11	-
5	女	57	-		12	38	A	4	1	左	-	局灶	-	中高	66	66	+
6	男	48	+		166	36	A	5	1	右	+	局灶	-	高	45	56	-
7	男	46	+		912	45	A	6	2	右	+	局灶	+	中低	27	32	-
8	女	55	+		12	27	A	4	1	左	+	弥漫	-	中	72	72	+
9	女	58	+		280	32	A	5	1	右	+	局灶	-	中	52	64	+
10	男	59	+		326	56	A	7	3	右	+	弥漫	-	低	29	34	-
11	男	63	-		180	21	A	3	1	左	-	局灶	-	高	60	66	+
12	男	61	+		17	19	A	3	1	右	+	局灶	-	高	96	96	+
13	女	59	+		521	33	A	6	2	右	+	弥漫	-	中	30	35	-
14	男	46	+		16	28	A	5	1	左	+	弥漫	-	中	52	60	+
15	男	43	+		159	38	A	5	1	右	+	局灶	-	高	60	60	+

AFP: 甲胎蛋白; ALT: 谷丙转氨酶.

比率超过1/2). 由于PCCCL发病率不足HCC的10%^[3,4], 目前国内外关于PCCCL的研究多为个案报道而缺乏系统的大宗临床病例研究^[5], 为此我们对1997-01/2007-03手术切除的15例PCCCL患者的临床病理及预后资料进行回顾分析总结, 以期提高对PCCCL的认识.

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院1997-01/2007-03行手术治疗的15例PCCCL患者, 对其临床表现、影像学特点、病理及预后资料进行回顾分析总结. 15例PCCCL患者中男10例, 女5例, 年龄38-63岁, 平均52.8岁. 除3例因上腹部间断疼痛不适就诊而被发现, 其余患者均定期查体发现. 15例患者中11例HBsAg阳性, 占73.33%, 1例HCV阳性, 占6.67%, 其余3例均阴性, 占20.0%. 既往史中, 2例高血压、1例糖尿病病史. 入院查体一般情况好, 未见明显异常. 肝功能均在正常范围, Child-Pugh评分为A级. 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)升高患者10例(66.67%), 38-912 ng/mL(平均300 ng/mL), 3例患者癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)升高, 分别是8、19、65 ng/mL(表1).

1.2 方法

1.2.1 影像学检查: 15例患者中有11例行CT检查. 在11例CT中, 有9例显示出肝脏体积改变、表面结节样变等肝硬化表现在CT上, 多数肿瘤表现为密度均匀的低密度结节, 大小2 cm×2 cm×

3 cm-8.0 cm(平均5.0 cm), 有2例(14.28%)内部密度不均, 直径分别为6.5、8.0 cm. 在CT增强扫描时, 9例表现出动脉期快速增强、门脉期增强减弱、静脉期呈现低密度表现. 但有2例表现为动脉期、门脉期均轻度增强, 静脉期增强减弱的表现. 所有病例CT均未见门脉、静脉瘤栓, 也未见明显的肝门及腹腔淋巴结.

1.2.2 治疗: 15例患者均经手术切除, 其中左肝肿物切除5例, 右肝联合肝段切除9例, 中肝肿物切除1例. 本研究中根治性切除定义为完全切除肉眼可见的肿瘤并且切缘无肿瘤细胞残余.

1.2.3 病理学检查: 所有肿物均经病理证实透明细胞型肝癌. 癌细胞呈多边形, 中等大小, 胞浆呈透明及空泡状, 细胞核大小不等, 核仁大而浓染. 其中周围组织肝硬化12例(80%). 肿瘤内有血管癌栓或侵犯血管者3例(20%), 肿瘤细胞的分化程度根据Edmondson分级标准进行分级, 其中低分化: 2例, 中低分化: 2例, 中分化: 4例, 中高分化: 1例, 高分化: 6例.

1.2.4 随访: 所有患者术后在门诊进行定期随访检查. 患者术后第1年每2 mo复查1次, 第2年每3 mo复查1次, 第3年之后每半年1次, 第5年之后每年1次. 每次复查包括: 血常规、血生化、AFP和腹部超声, 前3年每6 mo检查腹部CT. 术后复发的诊断依赖于典型的影像学表现和/或AFP升高.

统计学处理 采用SPSS13.0软件(SPSS Inc., Chicago, IL)进行统计学分析. 采用Kaplan-Meier

■**研发前沿**
本研究是目前国内相对大宗的关于PCCCL病例的报道, 但病例数少可能部分影响了研究结果.

■**相关报道**
Liu等研究者发现, 透明细胞在肿瘤中所占的比例是PCCCL的独立预后因素, 透明细胞所占的比例越高, 则PCCCL患者的预后愈好, 但是也存在相反的研究结果, 认为透明细胞的比例与预后无关甚至是预后差差的指标.

■应用要点

PCCCL是HCC的一种特殊类型,但又具有与HCC不同的临床病理特点,其诊断主要依靠病理学,肿瘤标志物和影像学检查。

表 2 PCCCL患者术后生存的单因素分析

变量	DFS			OS		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
性别	0.373	0.077-1.819	0.223	0.31	0.36-2.66	0.285
年龄(岁)	0.895	0.804-0.996	0.042	0.887	0.785-1.004	0.058
HBsAg	0.623	0.126-3.080	0.562	0.581	0.068-4.988	0.621
AFP(ng/mL)	1.004	1.001-1.006	0.014	1.003	1.000-1.006	0.027
ALT(U/L)	1.081	1.004-1.164	0.038	1.137	1.033-1.251	0.009
肝硬化	0.275	0.034-2.252	0.229	0.032	0.000-89.569	0.395
肿瘤直径(cm)	3.027	1.401-6.539	0.005	3.454	1.370-8.709	0.009
肿瘤数目	3.039	1.038-8.892	0.042	3.039	1.038-8.892	0.042
肿瘤分化	0.373	0.189-0.737	0.005	0.356	0.16-0.795	0.012
血管侵犯	0.000	0.000-0.107	0.678	0.000	0.000-0.107	0.678
PCCCL分型	0.461	0.122-1.732	0.251	0.320	0.058-1.763	0.190

多因素分析中: $P < 0.05$. AFP: 甲胎蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; PCCCL: 肝脏透明细胞型肝癌; DFS: 无瘤生存期; OS: 总生存期。

法计算累积生存率. 单因素分析用Cox模型回归分析, 选入 $P \leq 0.05$ 的协变量进行多因素分析; 多因素分析用多元逐步Cox模型回归分析, 选入变量 $P \leq 0.05$, 剔除变量 $P > 0.10$, 检验方法采用对数似然比检验。

2 结果

所有患者术后均进行随访. PCCCL患者的中位随访时间为60 mo(11-96 mo), 中位生存时间为60+ mo. 其1-, 3-, 5年 的总生存率分别为97%、60%和60%. 尽管弥漫型中位生存时间为30 mo, 而局灶型PCCCL的中位生存时间>64 mo, 但是两者1-, 3-, 5年的总生存率无显著差异(71%、43%、43% vs 100%、86%、75%, $P = 0.151$).

单因素分析显示年龄、血清AFP水平、ALT、肿瘤数目、肿瘤大小、肿瘤分化是PCCCL患者无瘤生存的预后因素(表2). 多因素分析显示只有肿瘤 > 5 cm($P = 0.005$, RR: 3.027)是PCCCL患者无瘤生存的独立预后因素(其余5个变量的 P : 年龄: -0.069, AFP: -0.081, ALT: -0.432, 肿瘤数目: -0.917, 肿瘤分化: -0.120), 相关生存曲线见图1A.

单因素分析显示血清AFP水平、ALT、肿瘤数目、肿瘤大小、肿瘤分化是PCCCL患者总生存率的预后因素. 多因素分析也显示只有肿瘤分化($P = 0.012$, HR: 0.356)是PCCCL患者总生存的独立预后因素(其余4个变量的 P : AFP: -0.303, ALT: -0.592, 肿瘤数目: -0.648, 肿瘤大小: -0.240), 相关生存曲线见图1B.

3 讨论

PCCCL是一种少见的具有与非透明细胞型肝癌不同临床病理特点及预后的HCC亚型. PCCCL发病率占HCC的比例从0.4%-37%不等, 发病率的差异可能主要来源于诊断标准的不同^[3]. 尽管大多数的肝癌组织中都能检测到透明细胞的存在, 但是目前国际上一般以透明细胞在肿瘤组织中所占的比例超过30%作为PCCCL的诊断标准. 也有学者认为透明细胞所占的比例超过10%既可诊断为PCCCL^[6], 而国内有学者则认为透明细胞的比例超过50%才能诊断为PCCCL^[3]. 在本研究中我们采用透明细胞比例超过30%作为PCCCL的诊断标准.

关于PCCCL的影像学特点, 文献报道较少^[7]. 多数学者认为, PCCCL从影像学表现看, 与HCC类似, 常合并肝脏体积缩小、表面结节样改变等肝硬化特点. 在增强扫描时, 有HCC的常规特点, 如动脉期快速增强, 门脉期增强减弱等表现. 根据肿瘤的发展, 可合并门脉、肝静脉瘤栓.

本组患者5年的生存率为60%, 略高于同期国内部分学者报道的HCC5年存活率50%左右^[8,9]. Edmondson等^[10]认为PCCCL是HCC发展的早期阶段或一种低度恶性类型的HCC, 因此有相对较好的预后. 但目前关于PCCCL预后好于HCC的机制仍不明确, PCCCL肿瘤细胞的脂肪变性有可能是其主要原因之一, 因为研究显示脂肪变性与HCC肿瘤大小、组织学分级和肿瘤动脉血管的发育不全密切相关^[11].

Liu等^[3]研究者发现, 透明细胞在肿瘤中所

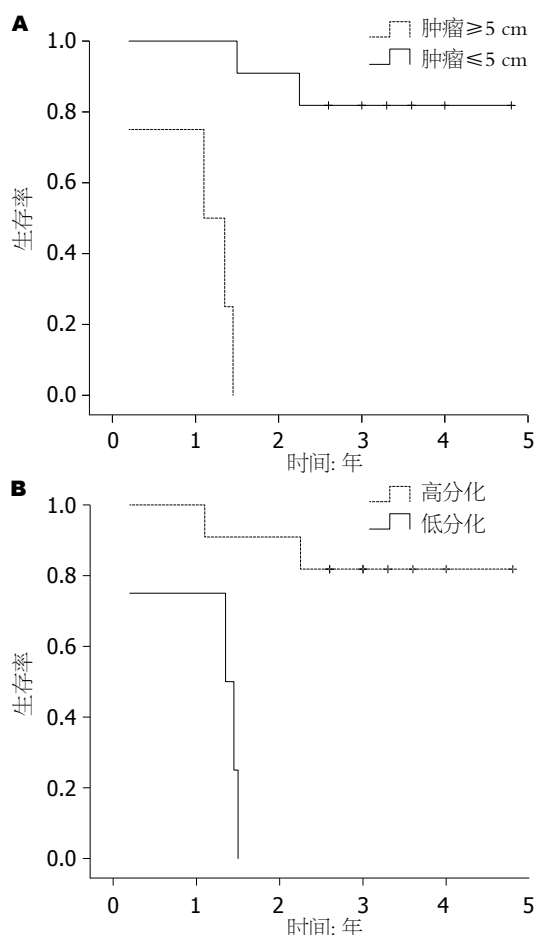


图1 相关生存曲线. A: 肿瘤大小为独立预后因素的无瘤生存曲线; B: 肿瘤分化为独立预后因素的总生存曲线.

占的比例是PCCCL的独立预后因素, 透明细胞所占的比例越高, 则PCCCL患者的预后愈好, 但是也存在相反的研究结果, 认为透明细胞的比例与预后无关甚至是预后差的指标. 本组研究显示弥漫型PCCCL的中位生存时间和1-, 3-, 5年的总生存率均低于局灶型PCCCL, 但并没有统计学差异. 这可能存在病例数不足导致的统计误差. 在影响肿瘤复发方面, 本研究通过单因素分析显示: 年龄、血清AFP水平、ALT、肿瘤数目、肿瘤大小、肿瘤分化是PCCCL患者无瘤生存的预后因素, 但仅肿瘤大小是独立预后因素. 这与影响全体肝癌病人无瘤生存的因素一致^[12]. 对于总生存预后的单因素分析显示, 血清AFP水平、ALT、肿瘤数目、肿瘤大小、肿瘤分化是影响因素, 但多因素分析显示仅肿瘤分化是独立预后因素. 本组研究可能提示, 对于PCCCL患

者, 肿瘤大小决定了复发的时间, 但肿瘤的分化决定了患者的生存时间.

本研究是目前国内相对大宗的关于PCCCL病例的报道, 但病例数少可能部分影响了研究结果. 总之, PCCCL是HCC的一种特殊类型, 但又具有与HCC不同的临床病理特点, 其诊断主要依靠病理学检查, 肿瘤标志物和影像学可提示临床诊断. 手术切除是PCCCL的最佳治疗手段^[13], 术后建议严密随访, 与已有文献结果对比, 其预后优于其他病理类型的HCC患者.

4 参考文献

- 1 Wu PC, Lai CL, Lam KC, Lok AS, Lin HJ. Clear cell carcinoma of liver. An ultrastructural study. *Cancer* 1983; 52: 504-507
- 2 Buchanan TF, Huvos AG. Clear-cell carcinoma of the liver. A clinicopathologic study of 13 patients. *Am J Clin Pathol* 1974; 61: 529-539
- 3 Liu Z, Ma W, Li H, Li Q. Clinicopathological and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. *Hepatol Res* 2008; 38: 291-299
- 4 Lao XM, Zhang YQ, Jin X, Lin XJ, Guo RP, Li GH, Li JQ. Primary clear cell carcinoma of liver--clinicopathologic features and surgical results of 18 cases. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 128-132
- 5 彭承宏, 唐喆, 吴育连, 方河清, 刘颖斌, 彭淑楠. 原发性肝透明细胞癌五例诊治分析. *中华普通外科杂志* 2003; 18: 634-635
- 6 Emile JF, Lemoine A, Azoulay D, Debuire B, Bismuth H, Reynès M. Histological, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2001; 38: 225-231
- 7 Takahashi A, Saito H, Kanno Y, Abe K, Yokokawa J, Irisawa A, Kenjo A, Saito T, Gotoh M, Ohira H. Case of clear-cell hepatocellular carcinoma that developed in the normal liver of a middle-aged woman. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 129-131
- 8 彭振维, 徐立, 陈敏山, 高恒军, 梁惠宏, 张耀军, 林小军, 李锦清. 原位射频消融与手术治疗小肝癌对比研究. *中国实用外科杂志* 2008; 8: 633-636
- 9 彭宝岗, 梁力建, 何强, 吕明德, 黄洁夫. 原发性肝癌的手术切除治疗. *中华肝胆外科杂志* 2002; 7: 411-413
- 10 Edmondson HA. Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1958: 49
- 11 Kutami R, Nakashima Y, Nakashima O, Shiota K, Kojiro M. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J Hepatol* 2000; 33: 282-289
- 12 孙惠川, 汤钊猷, 马曾辰. 影响肝癌根治性切除后复发率的因素. *中华肝胆外科杂志* 2000; 6: 7-9
- 13 叶新平, 黎乐群, 彭涛, 肖开银, 苏智雄, 尚丽明, 苏铭, 徐邦浩. 原发性肝透明细胞癌的诊治分析. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 64-66

■同行评价

本文选题较好, 对于临床工作具有一定的指导意义.

编辑 李军亮 电编 闫晋利