



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.005
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.005
China Journal of General Surgery, 2023, 32(2):200-210.

· 专题研究 ·

同时性双原发肝细胞癌和肝内胆管癌的临床特点及手术预后

高远¹, 李虎城¹, 邵艳玲², 严锦², 曹李²

(1.北京市门头沟区医院 普通外科, 北京102300; 2.中国人民解放军总医院第五医学中心 肝胆外科, 北京100039)

摘要

背景与目的: 同时性双原发性肝细胞癌和肝内胆管癌 (sdpHCC-ICC) 极为罕见。在此, 笔者报告9例sdpHCC-ICC病例的诊治过程, 探讨该病的临床特点及手术预后, 以提高临床认识。

方法: 回顾性收集2016年1月—2022年12月中国人民解放军总医院第五医学中心9例经术后病理证实为sdpHCC-ICC患者的临床资料, 分析其临床表现、发病机制、影像学与病理特征及手术预后。

结果: 所有患者均为男性, 均合并慢性肝炎, 其中8例为乙型肝炎病毒感染, 7例有长期饮酒史。肝细胞癌和肝内胆管癌肿瘤标志物均升高2例, 术前影像均未能正确诊断。所有患者均接受手术治疗, 经术后病理组织学证实均为sdpHCC-ICC, 6例患者肝内病灶同时表达CD34。术后随访时间为2~58个月, 2例分别于术后6个月与20个月复发, 另7例至撰稿日未见复发。

结论: sdpHCC-ICC的肿瘤细胞起源不一, 可表现为单克隆起源, 也可表现为多克隆起源, 长期饮酒可能是其危险因素之一, 手术切除仍是有效治疗方法, 肝内胆管癌成分及其肿瘤分期为影响手术预后的主要因素之一, 淋巴结清扫应纳入手术规划, 肝动脉化疗栓塞对肝细胞癌成份有效。

关键词

肝肿瘤; 癌, 肝细胞; 胆管上皮癌; 肝祖细胞; 预后

中图分类号: R735.7

Clinical characteristics and surgical prognosis of synchronous double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma

GAO Yuan¹, LI Hucheng¹, SHAO Yanling², YAN Jin², CAO Li²

(1. Department of General Surgery, Beijing Mentougou District Hospital, Beijing 102300, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract

Background and Aims: Synchronous double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma (sdpHCC-ICC) is extremely rare. Here, the authors report the diagnosis and treatment process of 9 cases of sdpHCC-ICC, and investigate the clinical characteristics and post-operative prognosis of this condition, so as to raise clinical awareness.

Methods: The clinical data of 9 patients with sdpHCC-ICC (as confirmed by postoperative pathology) treated in the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital between January 2016 and December 2022 were retrospectively collected. The clinical manifestations, pathogenesis, imaging

收稿日期: 2022-12-28; 修订日期: 2023-02-10。

作者简介: 高远, 北京市门头沟区医院副主任医师, 主要从事肝脏疾病和微创外科方面的研究。

通信作者: 曹李, Email: jiefangjun1984@163.com

features, pathological characteristics, treatment strategy, and prognosis were evaluated.

Results: All patients were male with a history of chronic hepatitis, including 8 patients infected with hepatitis B, 7 patients with long-term alcohol consumption, 2 patients with elevated hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma markers. Preoperative imaging examinations failed to make the correct diagnosis in all patients. All patients received surgical treatment and were identified as sdpHCC-ICC by postoperative pathological diagnosis. The intrahepatic lesions in 6 patients simultaneously expressed CD34. The postoperative follow-up was conducted for 2 to 58 months, relapse occurred in 2 patients on 6 and 20 months after operation, respectively, and no relapse occurred in the other 7 patients as of this manuscript writing.

Conclusion: The tumor cells of sdpHCC-ICC have different origins, which can be a monoclonal or multiclonal origin. Long-term alcohol consumption may be one of the risk factors. Surgical resection is still an effective treatment. The tumor stage of the intrahepatic cholangiocarcinoma components is one of the main factors affecting the prognosis of surgery. Lymph node dissection should be included in the surgical plan. Transcatheter arterial chemoembolization is effective for HCC components.

Key words

Liver Neoplasms; Carcinoma, Hepatocellular; Cholangiocarcinoma; Hepatic Progenitor Cells; Prognosis

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 和肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是原发性肝癌中常见的两种病理类型, 但同时包含 HCC 和 ICC 两种成分的肝癌较为少见, 1949 年 Allen 和 Lisa^[1]首次将这种类型的肿瘤分为 3 个亚型: A 型为 HCC 和 ICC 在肝内不同部位独立生长的分离肿瘤; B 型为两种成分形成连续的肿瘤; C 型为两种成分在同一肿瘤内混合。Goodman 等^[2]于 1985 年提出了另一种不同的分型: I 型为碰撞瘤; II 型为移行性肿瘤; III 型为纤维板层肿瘤。在世界卫生组织修订的消化系统肿瘤分类中^[3-4], Allen C 型和 Goodman II 型称为混合型肝癌 (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA), 其在原发性肝癌中占比约为 1.0%~4.7%^[5], 目前已有一定数量研究和报道, 而 Allen A 型和 Goodman I 型, 已经和 cHCC-CCA 区别分开, 被视为同时性双原发性肝细胞癌和肝内胆管癌 (synchronous double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma, sdpHCC-ICC), 其发病率更为罕见, 仅占原发性肝癌中的 0.23%~0.8%^[6-8], 目前关于 sdpHCC-ICC 的报道多为个案, 且对其临床特点及手术预后的研究较少。本研究通过收集中国人民解放军总医院第五医学中心经术后病理确诊的 9 例 sdpHCC-ICC 病例资料, 旨在回顾性分析其临床特点及手术预后, 以提高临床认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2016 年 1 月—2022 年 12 月在中国人民解放军总医院第五医学中心术后病理诊断为 sdpHCC-ICC 患者 9 例, 从医院电子数据库和患者病例记录中收集性别、年龄、肝功能、血清肿瘤标志物水平、初始症状、肝炎和慢性肝病史、肿瘤位置、大小和数量, 动脉期、门静脉期的信号特征。

1.2 治疗方法

术前乙肝病毒阳性的患者均给予恩替卡韦抗病毒治疗, 所有患者均采取手术治疗, 术后标本进行苏木精-伊红 (HE) 染色和免疫组织化学染色, 检查病灶的分化程度, 淋巴结转移情况、微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 分级及肝脏背景。检测的免疫组织化学标志物包括甲胎蛋白 (AFP)、肝细胞抗原 (hepatocyte paraffin antigen 1, HepPar-1)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican-3, GPC-3)、人精氨酸酶 1 (arginase-1, Arg-1)、谷氨酰胺酶 (glutaminase, GS)、血细胞分化簇抗原 (CD) 34、黏蛋白 1 (mucin 1, MUC-1)、细胞角蛋白 (cytokeratin, CK) 7、19 等。

1.3 术后随访

术后 1~2 个月复查, 之后每 3 个月复查, 1 年后每 6 个月复查, 复查内容包括血常规、肝功能、血

清 AFP、异常凝血酶原复合物、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、腹部 CT 或 MRI 增强等。随访采用电话、门诊复查或住院复查的方式, 随访时间截至 2022 年 12 月, 生存时间以月计算, 是指从确诊至死亡日期、最后 1 次随访或研究结束的时间, 复发时间指从术后确诊至肿瘤复发日期。

2 结果

2.1 临床特征与表现

9 例 sdpHCC-ICC 患者均为男性 (100%); 年龄

40~73 (54.4 ± 9) 岁; 大部分患者均无症状 (77.8%), 首发症状为腹痛 1 例 (11.1%), 间断发热 1 例 (11.1%), 肝功能异常 4 例 (44.4%), 乙型肝炎病毒感染 8 例 (88.8%), 其中 HBV DNA 定量异常 4 例 (50.0%), 丙型肝炎病毒感染 1 例 (11.1%), HCV RNA 定量正常, 长期饮酒 7 例 (77.8%), 其饮酒年限为 (20~30) 年, 平均 (26.4 ± 4.8) 年, 量为 (40~200) g/d, 平均 (94.3 ± 58.6) g/d。血清肿瘤标志物 AFP 和 (或) 异常凝血酶原 (PIVKA II) 升高 5 例 (55.6%), CA19-9 和 (或) CEA 升高 4 例 (44.4%), AFP/PIVKA II/CA19-9/CEA 均同时升高 2 例 (22.2%) (表 1)。

表 1 9 例 sdpHCC-ICC 患者的临床特点

Table 1 The clinical features of the 9 patients with sdpHCC-ICC

序号	性别	年龄 (岁)	ALT (U/L)	乙肝/丙肝	饮酒史	饮酒量 (g)	AFP(ng/mL)/PIVKA-II(mAU/mL)	CA19-9(U/mL)/CEA(ng/mL)	临床症状	HBVDNA 定量 (IU/mL)
1	男	61	14	(-)/(+)	无	无	19.6/154.89	15.8/2.66	无	(-)
2	男	73	51	(+)(-)	30年	200	7.81/未测	63.55/4.5	无	1.45×10^6
3	男	40	36	(+)(-)	无	无	5.41/未测	14.4/4.07	间断发热	3.60×10^4
4	男	59	25	(+)(-)	20年	80	40.73/未测	1.89/1.5	无	<40
5	男	50	31	(+)(-)	20年	40	4.7/1 219.2	5.69/0.47	腹痛	<40
6	男	52	24	(+)(-)	25年	140	3.6/未测	6.07/2.3	无	<40
7	男	57	41	(+)(-)	30年	60	14.8/317.41	73.1/8.33	无	<40
8	男	50	48	(+)(-)	30年	100	1.1/未测	104.9/2.37	无	2.20×10^2
9	男	48	55	(+)(-)	30年	40	52.6/未测	2.35/4.44	无	4.12×10^4

注: 1) 乙醇(g)=饮酒体积(mL)×乙醇浓度(%)×0.8

Note: 1) Ethanol (g)= alcohol drinking volume (mL) × ethanol concentration (%) × 0.8

2.2 影像学和组织病理学

9 例患者均进行了腹部增强 CT 和或 MRI 检查 (图 1), 经术后病理组织学证实均为 sdpHCC-ICC, 术前均未能正确诊断, 影像诊断为多发性 HCC 6 例 (66.7%), 多发 ICC 1 例 (11.1%), 转移瘤 1 例 (11.1%), HCC+血管瘤 1 例 (11.1%), 肝内病灶均为多发, 2 个病灶 8 例 (88.8%), 3 个病灶 1 例 (11.1%), 共 19 个病灶, 病灶环行强化 2 个 (10.5%), 均为 ICC, 不均匀或轻中度明显强化 17 个 (89.5%), 位于左肝 5 个 (26.3%), 其中 HCC 4 个 (80%), ICC 1 个 (20%), 位于右肝 14 个 (73.7%), 其中 HCC 5 个 (35.8%), ICC 8 个 (57.1%), 1 个 (7.1%) 病灶因行消融治疗无病理, HCC 成分肿瘤大小 (2.0~7.0) cm, 平均为 (3.7 ± 1.9) cm, 分化程度均为中分化, ICC 成分肿瘤大小 (1.3~10.0) cm, 平均 (3.9 ± 2.9) cm,

7 例 (77.8%) 中分化, 2 例 (22.2%) 为低分化, 淋巴结转移 1 例 (11.1%), MVI 阳性 15 例 (78.9%), 其中 HCC 8 例 (53.3%), ICC 7 例 (46.7%), 肝硬化背景 7 例 (77.8%)。免疫组化结果显示, HCC 中主要阳性标志物比例分别为 HepPar-1 88.9% (8/9), GPC-3 77.8% (7/9), CD34 77.8% (7/9), Arg-1 66.7% (6/9), ICC 中分别为 CK19 100% (9/9), CK7 88.9% (8/9), CD34 77.8% (7/9) (表 2)。

2.3 治疗和预后

术前 4 例患者乙肝病毒 DNA 定量升高, 均给予恩替卡韦长期抗病毒治疗, 9 例患者均接受了根治性手术切除, 术前均未进行靶向、免疫等治疗, 1 例 (4 号) 患者为明确诊断术前接受 TACE 治疗。手术采用开腹、腹腔镜、机器人辅助腹腔镜下手术的方式, 根据病灶的部位和肝脏储备功能行规则性或局部肝切除, 其中左外叶切除、左半肝切

除、右后叶切除各1例,1个病灶行消融治疗,其余病灶均行局部切除,1例患者术前发现肝门部淋巴结肿大,予行12组和13组淋巴结清扫。

术后患者均未出现严重并发症及围手术期死亡,8例MVI阳性患者在术后1~2个月行预防性介入治疗。术后随访时间为2~58个月,7例至今未复发,复发2例,为6号和8号患者,均表现为肝内多处复发,复发时间分别为术后20个月和6个月,前

者予行TACE联合仑伐替尼(8 mg,1次/d)口服治疗,1个月后患者因“经济原因”自行停用仑伐替尼,现病情仍在缓慢进展,至今带瘤存活40个月,后者予TACE治疗后效果不佳,肿瘤明显进展,患者自行口服“中药”治疗,术后第12个月死亡;剔除2例随访少于半年的病例,其余7例患者术后6个月、1年的生存率为100%、85.7%(表3)。

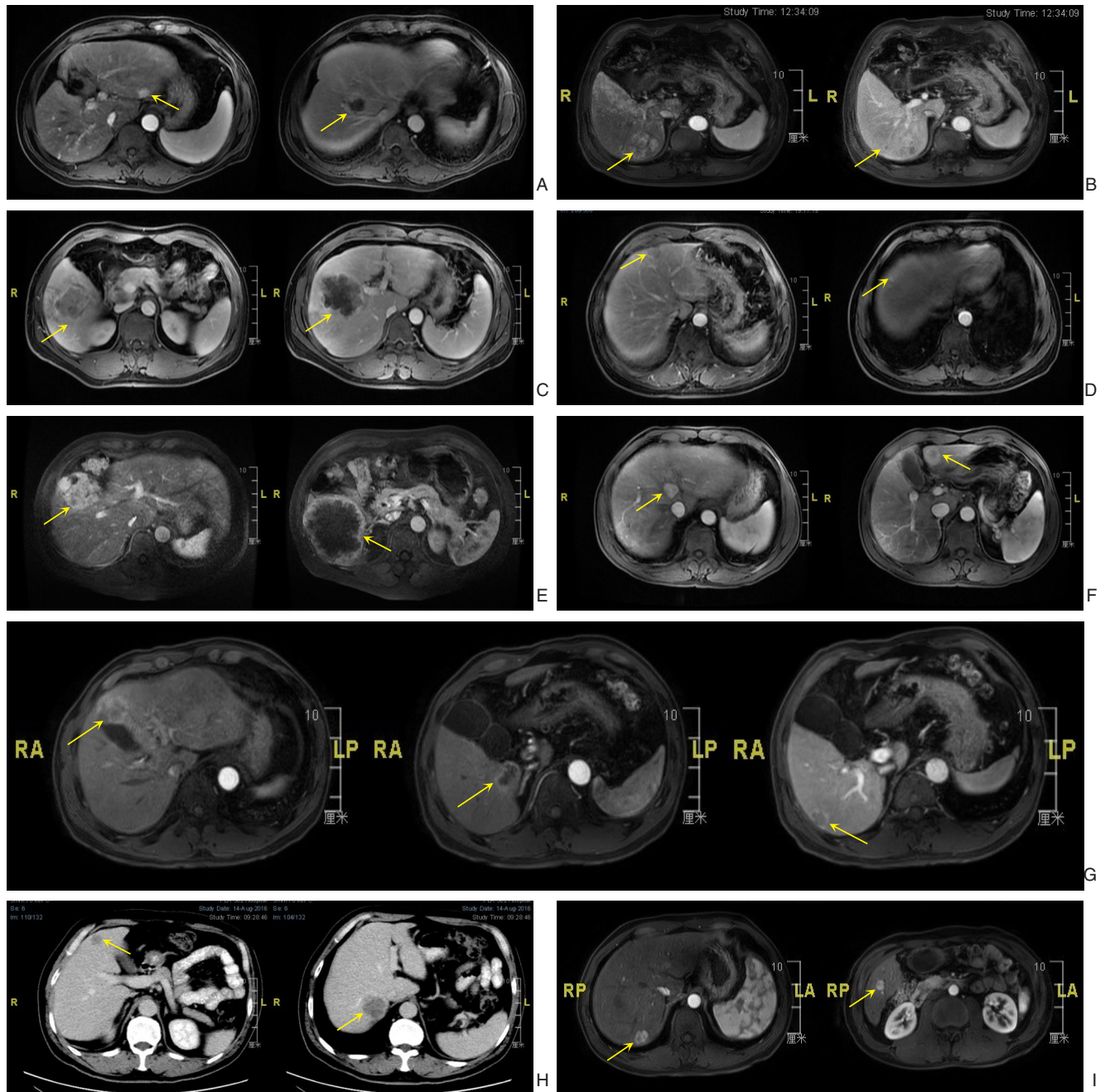


图1 sdpHCC-ICC 患者影像表现

A-I: 分别为1~9号患者影像学资料

Figure 1 Imaging features of nine patients with sdpHCC-ICC

A-I: Imaging findings of case 1 to case 9, respectively

表 2 9 例 sdpHCC-ICC 患者影像和病理特点
Table 2 The imaging and pathological features of the 9 patients with sdpHCC-ICC

序号	影像诊断	数量 (个)	类型	位置	大小 (cm)	CT/MRI 增强特点		分化程度	免疫组化主要阳性标志物	MVI 分级	淋巴结转移	肝脏背景
						动脉期	门脉期/延迟期					
1	多发 HCC	2	HCC	S3	2.0	中度强化	稍低信号	中分化	HepPar-1, GPC-3, CD34, GS, HSP70	M0	无	丙型肝炎活动期 F4C
			ICC	S8	3.1	环型强化	边缘等中心低	中分化	CK19, GPC-3, CD34, GS, CK7, HSP70	M0		
2	多发 HCC	2	HCC	S6/7	7.0	不均匀强化	稍低信号	中分化	HepPar-1, HbsAg, CD34, HSP70	M1	无	乙型肝炎活动期 F4C
			ICC	S6	1.3	不均匀强化	假包膜环形强化	中分化	CK19, CK7, CD10	M0		
3	多发 ICC	2	HCC	S6	5.0	中度强化	稍低信号	中分化	HepPar-1, GPC-3, Arg-1, CD34, HSP70	M1	13 组	乙型肝炎活动期 F4A
			ICC	S5/8	6.5	轻度强化	渐进强化	中分化	CK19, CD34, HSP70, CK7	M1		
4	HCC、血管瘤	2	HCC	S4	2.1	明显强化	稍低信号	中分化	HepPar-1, GS, Arg-1, CD34	M0	无	乙型 G2S3
			ICC	S8	1.5	中度强化	稍高信号	中分化	CK19, CD34, CK7, GS	M1		
5	多发 HCC	2	HCC	S5	6.0	不均匀强化	不均匀低信号	中分化	HepPar-1, GPC-3, Arg-1	M0	无	乙型 G2S4
			ICC	S6	10.0	环形强化	延迟强化	低分化	CK19, GS, HSP70, CK7	M1		
6	多发 HCC	2	HCC	S4	3.0	不均匀强化	低信号	中分化	GPC-3, CD34, HSP70, AFP, CK19, Arg-1, MUC-1	M1	无	乙型肝炎活动期 F4C
			ICC	S3	2.5	不均匀强化	假包膜环形强化	低分化	CK19, CD34, CD10, GS, CDX-2, HSP70, MUC-1	M1		
7	多发 HCC	3	HCC	S4	4.0	轻度强化	稍低信号	中分化	HepPar-1, GPC-3, CD34, Arg-1, HSP70, P53	M1	无	乙型肝炎活动期 F4C
			ICC	S6	4.0	轻度强化	稍低信号	中分化	HepPar-1, CK19, GPC-3, CD34, Arg-1, MUC-1, CK7	M1		
8	多发转移瘤	2	HCC	S5	2.0	不均匀强化	低密度	中分化	HepPar-1, GPC-3, AFP	M1	无	乙型肝炎活动期 F4C
			ICC	S7	5.0	不均匀强化	低密度	中分化	CD34, CK7, CK19, MUC-1	M1		
9	多发 HCC	2	HCC	S7	2.2	中度强化	低信号	中分化	HepPar-1, GPC-3, AFP, CD10, CD34, GS, Arg-1	M1	无	乙型肝炎活动期 F4B
			ICC	S6	1.5	轻度强化	假包膜环形强化	中分化	CK7, CK19, CD34	M2		

表 3 9 例 sdpHCC-ICC 患者手术方法和预后
Table 3 Surgical methods and prognosis of the 9 patients with sdpHCC-ICC

序号	治疗方案	淋巴结清扫	切缘	复发时间	复发情况	复发后治疗	生存情况
1	肝左外叶、S8 肿瘤切除术	未清扫	R ₀	未复发	无	无	13 个月, 存活
2	肝右后叶切除术	未清扫	R ₀	未复发	无	无	19 个月, 存活
3	肝 S5/8、S6 肿瘤切除	12 组和 13 组	R ₀	未复发	无	无	3 个月, 存活
4	TACE+S4、S8 肿瘤切除术	未清扫	R ₀	未复发	无	无	58 个月, 存活
5	肝 S5、S6/7 肿瘤切除术	未清扫	R ₀	未复发	无	无	13 个月, 存活
6	左半肝切除术	未清扫	R ₀	20 个月	肝内多发 HCC	TACE+仑伐替尼	40 个月, 存活
7	肝 S4、S6 肿瘤切除, S6 肿瘤消融术	未清扫	R ₀	未复发	无	无	2 个月, 存活
8	肝 S5、S7 肿瘤切除术	未清扫	R ₀	6 个月	肝内多发 ICC	TACE+中药	12 个月, 死亡
9	肝 S6、S7 肿瘤切除术	未清扫	R ₀	未复发	无	无	50 个月, 存活

3 讨论

3.1 sdpHCC-ICC可能的起源和病因

sdpHCC-ICC是一种罕见的原发性肝癌,其发病机制尚不清楚,关于肿瘤细胞的起源一直存在着长期的争论,一种观点认为HCC和ICC的肿瘤细胞是独立起源的^[9],先出现的原发性肿瘤可能是HCC,成熟的HCC细胞具有转变为ICC细胞的可能,或ICC先出现再转变为HCC。本组中对5号患者HCC和ICC成分分别进行了基因检测,利用二代测序技术对580个与癌症发生发展高度相关的基因进行深度测序(组织样本:1 000X, ctDNA:10 000X),结果显示两种不同肿瘤成分的突变谱中仅同时出现TP53错义突变(表4-5),TP53是一个抑癌基因,约75%的肿瘤患者存在TP53基因突变,包括可出现在肝癌、胆管癌、肺癌、乳腺癌等^[10-13],本例患者其余基因突变谱未出现重叠现象,表明两种肿瘤起源不同,应为多克隆起源。随着对肝祖细胞(hepatic progenitor cells, HPC)研究的深入,发现HPC具有分化为肝细胞或胆管细胞的潜力^[14-15],就出现另一种认为肝脏肿瘤细胞有可能起源于HPC的观点^[16-19],HPC被认为是双能祖细胞群,能同时表达干细胞、胆管细胞及肝细胞的标志物,当肝脏细胞或胆管细胞受损或复制受到抑制时,以HPC介导的肝细胞再生^[20-22]开始启动,HPC可根据受损细胞群分化为肝细胞或胆管细胞并出现恶性增殖, Lee等^[23]通过建立慢性肝损伤模型,发现抑制HPCs增殖可减少肿瘤的进展,因此HPC可能是sdpHCC-ICC发生的一种起源。HPC通常由CD34和CD133的表达定义^[24-25],且CD34(+)的HPC能促进肝细胞受损后的再生^[26],本组中有6例(66.7%)患者肝内的HCC和ICC病灶同时表达CD34(图2),笔者认为这6例患者的HCC和ICC肿瘤来源很有可能为单克隆,且来自HPC分化可能,但仍需要进一步基因测序来证实。Xue等^[27]对6例Allen A型(定义为独立型cHCC-CCA)患者进行基因测序,也表明其同时显示了单克隆和多克隆起源。

表4 5号患者ICC成分的基因检测结果

Table 4 Genetic test results of ICC component in case 5

基因	变异类型	变异结果	丰度
TERT	5'UTR突变	c.-53A>T	18.87%
CBLB	错义突变	c.929G>A(p.S310N)	12.43%
SLIT2	错义突变	c.2504A>T(p.N8351)	12.38%
LATS2	错义突变	c.1823A>T(p.Q608L)	11.57%
RUNX1	错义突变	c.974C>G(p.P325R)	10.71%
AXIN1	移码突变	c.1734_1737del(p.Y578fs)	10.45%
GRIN2A	错义突变	c.869C>T(p.A290V)	10.31%
TP53	错义突变	c.318C>G(p.S106R)	9.52%
PAX7	错义突变	c.643C>A(p.R215S)	9.5%
VTCN1	错义突变	c.539T>G(p.V180G)	5.12%

表5 5号患者HCC成分的基因检测结果

Table 5 Genetic test results of HCC component in case 5

基因	变异类型	变异结果	丰度
ZAP70	错义突变	c.1107G>T(p.K369N)	15.36%
RHOA	错义突变	c.265C>T(p.P89S)	15.96%
CTLA4	错义突变	c.151C>G(p.R51G)	16.8%
TP53	错义突变	c.854A>T(p.E285V)	16.32%
STAT5A	错义突变	c.446A>T(p.E149V)	15.54%
IGF1R	错义突变	c.301C>A(p.P101T)	9.14%
CSMD3	错义突变	c.1229C>T(p.T410M)	13.42%
NTRK3	错义突变	c.1679T>A(p.L560H)	6.18%
SDHAF2	错义突变	c.388G>A(p.E130K)	9.37%
SPTA1	错义突变	c.4583A>T(p.Y1528F)	11.65%
LRP1B	错义突变	c.6457G>A(p.G2153S)	13.04%
ACVR1B	错义突变	c.1270C>T(p.P424S)	12.48%
BRD4	错义突变	c.2606A>T(p.Q869L)	10.97%
PRKDC	错义突变	c.9441A>T(p.Q3147H)	16.86%
LRP1B	错义突变	c.1477A>T(p.S493C)	9.76%
KIT	错义突变	c.1093T>A(p.S365T)	9.4%
PCR	无义突变	c.1805T>A(p.L602*)	18.42%

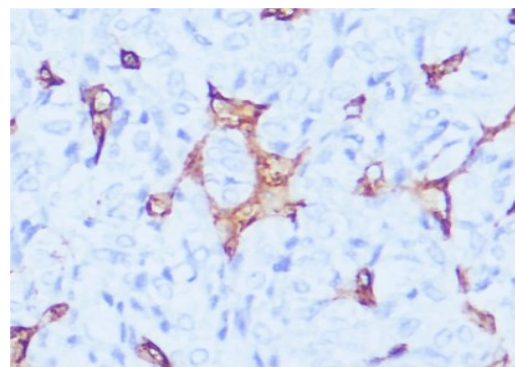


图2 免疫组化显示CD34阳性(×400)

Figure 2 Immunohistochemically positive for CD34(×400)

研究表明,慢性病毒性肝炎可能是 sdpHCC-ICC 致病因素之一,日本及欧美报道^[9,28]的患者大多合并丙肝感染,乙肝感染占比较少,韩国^[6]报道的 10 例和我国^[8]报道的 35 例患者大多合并乙肝感染。出现此类差异的原因可能和肝炎病毒的地域分布差异有关。在我们的研究中,9 例患者均合并慢性病毒性肝炎,其中乙型肝炎病毒感染 8 例(88.8%),丙型肝炎病毒感染 1 例(11.1%),与上述结论一致。除了慢性肝炎病毒感染,过度饮酒和非酒精性脂肪性肝炎也是在原发性肝癌的高危因素,本研究中 7 例(77.8%)患者长期饮酒,其平均饮酒年限为(26.4±4.8)年,量约(94.3±58.6)g/d,符合酒精中毒的标准(饮酒超过 5 年,摄入乙醇量男性≥40 g/d)。华西医院^[29]报道的 11 例患者中有 9 例有饮酒史,Kawanor 等^[30]报道了 1 例 sdpHCC-ICC 合并非酒精性脂肪性肝炎的病例。本组对 4 例术前乙肝病毒阳性的患者进行了常规抗病毒治疗,对饮酒患者进行戒酒宣教。所以笔者认为,不仅慢性病毒性肝炎,长期饮酒及非酒精性脂肪性肝病等能够导致慢性肝炎的因素也可能是 sdpHCC-ICC 发生的重要的危险因素之一,因此,对此类患者,建议抗病毒治疗和减少酒精摄入,以降低 sdpHCC-ICC 发生的风险。

3.2 sdpHCC-ICC 缺乏特异性的临床特征、表现和影像病理学特征

本组所有患者均为男性,结果与之前的研究一致^[8-9],由此可见,sdpHCC-ICC 更常见于男性患者。大部分 sdpHCC-ICC 患者没有特异性症状,本研究中有症状者表现为腹痛及间断发热各 1 例,均为肿瘤较大患者,前者较大者肿瘤为 10 cm,后者为 6.5 cm,肿瘤较大压迫腹壁及引吸热导致相关症状。本研究中有 4 例患者出现肝功能异常,均表现为 ALT 轻度升高,且其中 3 例 HBV DNA 显著升高,肝功能异常考虑与病毒载量高有关。sdpHCC-ICC 没有特异性的血清肿瘤标志物,考虑到 sdpHCC-ICC 同时具有 HCC 和 ICC 的成分,理论上可以把 HCC 最常用的肿瘤标志物 AFP 和 PIVKA II 以及 ICC 最常用的肿瘤标志物 CA19-9 和 CEA 的结果作为一种参考。本研究中有 2 例(22.2%)患者出现 HCC

和 ICC 肿瘤标志物同时升高的情况,其占比要高于 Cao 等^[8]报道的在 HCC 中占 9% 和 ICC 中占 6%,笔者认为 HCC 和 ICC 肿瘤标志物同时升高有助于 sdpHCC-ICC 的诊断,这与之前的报道^[8,31]类似,但考虑到混合性肝癌也同时合并有 HCC 和 ICC 的成分,因此建议结合影像学来鉴别。由于 sdpHCC-ICC 极低的发病率,加之临床医生对其的认识不够充分,导致术前影像学诊断率很低^[9,28],当临床医生发现肝内病灶为多发时,往往将较大的肿瘤做为主要疾病进行诊断,较小的认为是肝内转移灶或子灶^[32],尽管其影像学特征可能不一致,但仍考虑其为不典型的表现。本研究中无 1 例术前得到正确诊断,诊断为多发性 HCC 6 例(66.7%),多发胆管癌 1 例(11.1%),转移瘤 1 例(11.1%),HCC+血管瘤 1 例(11.1%),误诊为血管瘤的患者 4 号患者,男性,59 岁,既往慢性乙肝感染病史,体检查增强 CT 发现 S8 结节,病灶动脉期未见强化,门脉期延迟充填,考虑为不典型血管瘤,定期复发无变化,45 个月后复查 S8 结节出现结节样中度强化,门脉期呈稍高信号,大小较前无变化,仍考虑为不典型血管瘤,同时于 S4 新发占位,呈“快进快出”,考虑为 HCC,行肝动脉造影提示 2 个病灶均为 HCC,予 TACE 治疗,1 个月后进行 S4、S8 肿瘤切除术,术后病理诊断 S4 为 HCC, S8 为 ICC(图 3)。分析该病例,在长期随诊过程中, S8 结节大小虽然一直无变化,但影像学表现由动脉期不强化变为结节样中度强化,表明结节的血供增多,此时应考虑到是恶性的可能。因此,对合并慢性肝炎的患者,肝内结节的要动态观察,不仅仅要观察结节的大小,还得注重血供的变化,从而减少误诊漏诊。回顾性分析本研究的影像资料,有 2 例患者表现出 HCC 和 ICC 的影像特征, HCC 病灶表现为典型的“快进快出”; ICC 病灶表现动脉期环形强化,延迟期造影剂继续渗入,因此加强对 sdpHCC-ICC 的认识,当发现肝内同时有 HCC 和 ICC 的影像特征时,应考虑到有 sdpHCC-ICC 的可能,结合病史及肿瘤标志物结果,从而提高 sdpHCC-ICC 的术前诊断率。

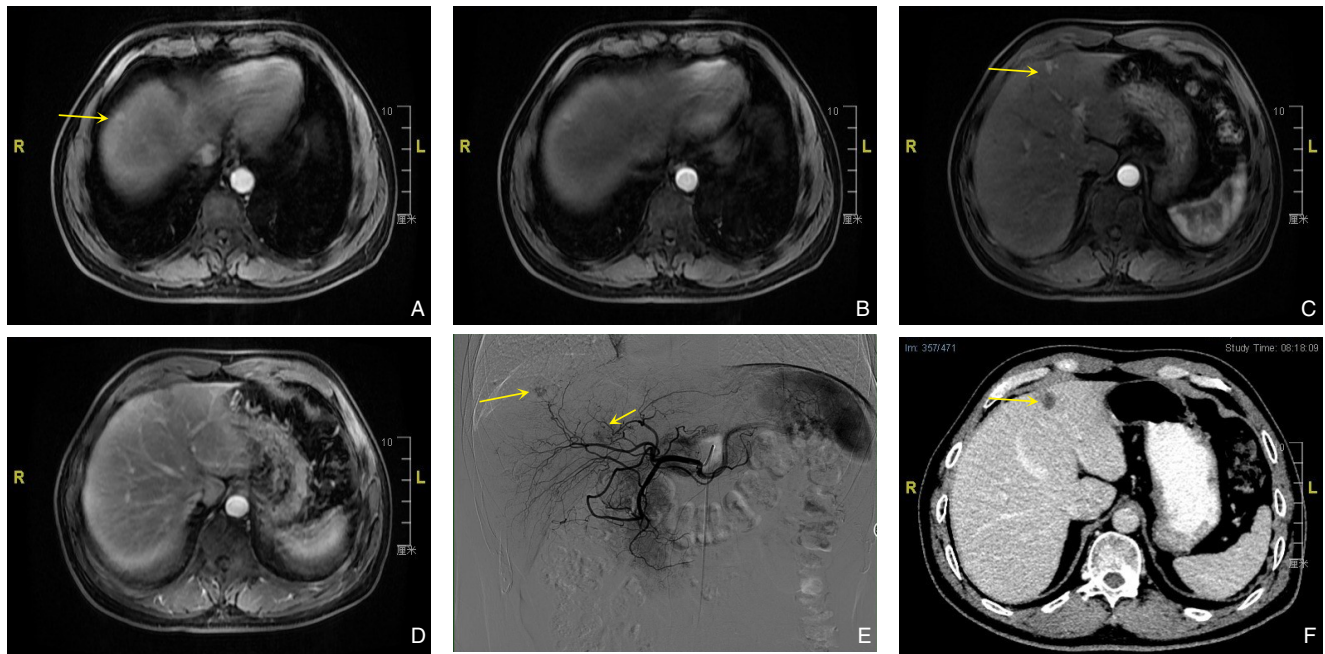


图3 肝脏S4、S8二处结节 A: S8病灶动脉期中度强化; B: 延迟期稍高信号, 考虑不典型血管瘤; C: S4病灶动脉期强化明显; D: 延迟期低信号, 考虑为HCC; E: DSA提示S4、S8均为HCC; F: TACE术后S4病灶影像学评估无活性

Figure 3 S4 and S8 lesions in the liver A: moderate enhancement of the S8 lesion in the arterial phase; B: Slightly high signal in the delayed phase, suggesting an atypical hemangioma; C: Significant enhancement of the S4 lesion in the arterial phase; D: Low signal in the delayed phase, suggesting a HCC; E: Consideration of HCC for both S4 and S8 lesion by DSA; F: Inactive S4 lesion considered by imaging evaluation after TACE

3.3 sdpHCC-ICC的治疗及预后

手术切除仍是sdpHCC-ICC的首选治疗,其原则是在保证残肝功能的前提下行肿瘤的根治性切除,虽然解剖性肝切除有利于降低MVI阳性肿瘤的局部复发率^[29],但sdpHCC-ICC均为多发病灶,且往往分布在不同的肝段,本组患者为确保手术的安全性,在保证足够切缘的前提下,大多数病灶采用局部切除的方式,7例至本文撰稿时未复发,因此肿瘤的局部切除是可行的方案。

消融治疗作为肝癌局部治疗的有效手段,针对早期肝癌其能达到与手术切除类似的疗效,因其具有对肝功能影响少、创伤小、疗效确切的优点,广泛运用于部分肝硬化重,不能耐受手术的患者。本研究中7号患者术前发现肝内3处病灶,为确保手术的安全,保留足够的残肝体积,2处较大的病灶术中行手术切除,S6/7病灶予行消融治疗,术后肝功能平稳,恢复良好。因sdpHCC-ICC术前诊断困难,确诊依赖于术后病理,且为避免肿瘤穿刺导致针道播散,消融治疗极小行穿刺活检。因此,消融治疗在sdpHCC-ICC诊断中的作用有限,但其可作为手术治疗的一种补充。

肝动脉化疗栓塞术(TACE)作为不可切除肝细胞癌最主要的局部治疗手段,对ICC的治疗效果尚不明确,其在sdpHCC-ICC中运用的报道也很少。本研究中有3例患者行TACE治疗,其中4号患者为术前明确诊断,6号和8号患者为治疗肿瘤的术后复发(图4-5),结果显示,TACE治疗可以有效控制sdpHCC-ICC中的HCC成分,但对ICC成分治疗效果有限,同时TACE也可为术前诊断不明确的病灶提供更可靠依据,避免了误诊及手术的遗漏。

关于sdpHCC-ICC预后的报道较少,目前的研究^[6,8]认为其预后差于HCC,与ICC相当,我们的研究中随访时间为2~48个月,剔除2例随访少于6个月的病例,剩余7例患者6个月及1年生存率分别为100%及85.7%,但受限于随访时间和样本量,仍需要进一步研究。Cao等^[8]认为,ICC肿瘤>3cm、低分化ICC以及有淋巴结转移是术后高危复发因素,Suzumura等^[33]报道了一例患者未行淋巴清扫,术后短期内淋巴结转移并死亡的病例。本研究中6例患者合并上述高危复发因素,复发的6号和8号患者在此队列中,其ICC成分分别表现为低分化和肿瘤大小为5cm,3号患者合并13组

淋巴结转移，术后至今仅3个月，还将对其密切随访。由于HCC淋巴结转移的风险较小，ICC易出现淋巴结转移，因此，影响sdpHCC-ICC预后的主要因素为ICC成分及其肿瘤分期，手术应将淋巴结清扫纳入规划，对可疑淋巴结转移者，术中可以考虑行冷冻病理，以确保手术的根治性。对于合并

高危复发因素的sdpHCC-ICC患者，是否需要行靶向、免疫、化疗等术后辅助治疗，仍需进一步地研究，这也将是以后工作的方向。对于术后复发的患者，有必要先明确复发肿瘤的成分，可采取穿刺活检等方式。

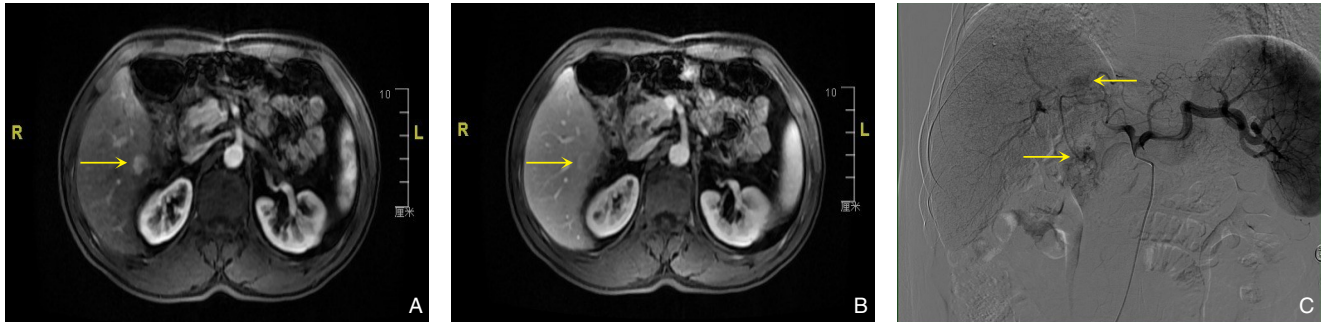


图4 6号患者肝内多处复发病灶 A-B: 复发病灶增强核磁表现为“快进快出”，考虑为HCC; C: DSA显示肿瘤动脉供血
 Figure 4 Multiple recurrent lesions in the liver in case 6 A-B: The pattern of "fast-in and fast-out" of the recurrent lesions on enhanced MRI, suggesting to be HCC; C: Tumor arterial blood supply shown by DSA

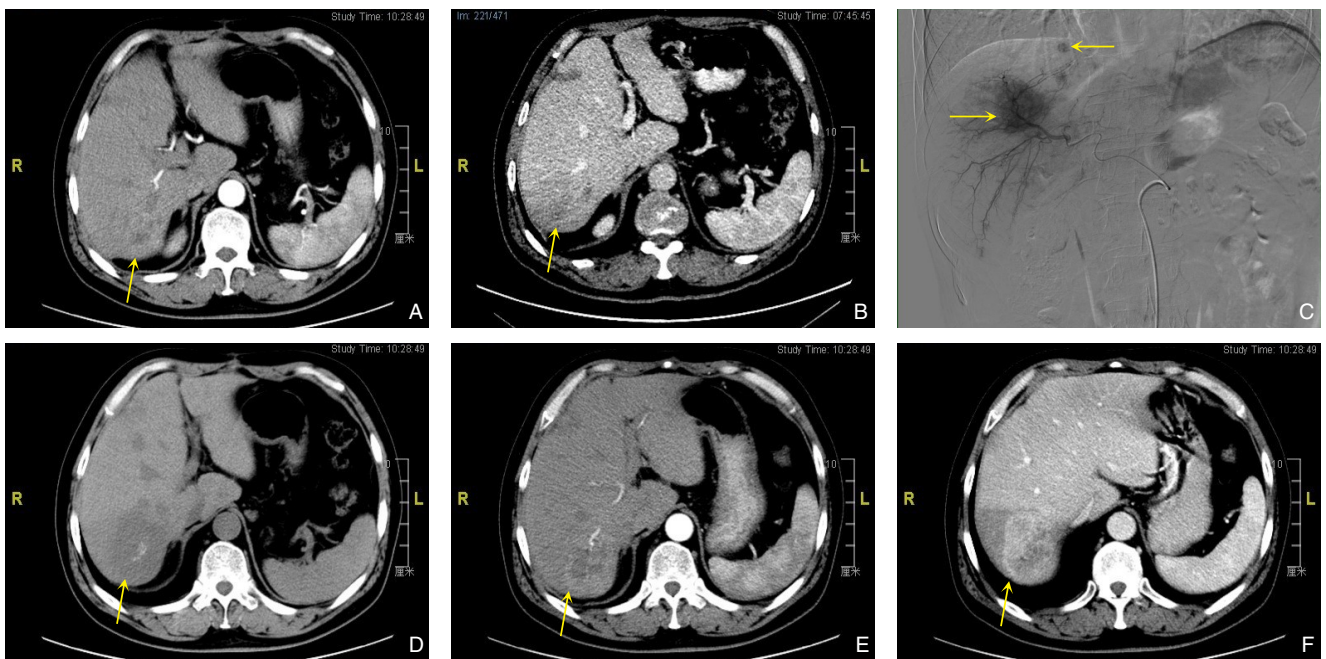


图5 8号患者肝内多处复发病灶 A-B: 肝内复发病灶表现为乏血供，考虑为ICC; C: DSA可见肿瘤血供; D-F: TACE术后2个月复查碘油少量沉积，肿瘤较前明显增大
 Figure 5 Multiple recurrent lesions in the liver in case 8 A-B: Hypovascular characteristics of the recurrent intrahepatic lesions, considering to be ICC; C: Blood supply to the tumor shown by DSA; D-F: Deposition of a small amount of iodized oil in the intrahepatic lesion and obvious enlargement of the original tumor on two months after TACE

综上所述，sdpHCC-ICC极其罕见，其缺乏典型的临床表现及影像特征，长期饮酒及非酒精性脂肪性肝病是重要的危险因素之一，肿瘤标志物并不具有特异性，HCC和ICC肿瘤标志物同时升高有一定的参考价值，因术前诊断困难，病理学诊

断仍是金标准，sdpHCC-ICC的肿瘤细胞起源不一，可表现为单克隆和多克隆起源。手术切除仍是sdpHCC-ICC患者的有效治疗方法，消融治疗可作为手术治疗的一种补充，ICC成分及肿瘤分期是影响sdpHCC-ICC预后的主要因素之一，淋巴结清扫

应纳入手术规划, TACE 治疗可以用来控制 sdpHCC-ICC 中的 HCC 成分。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 高远负责研究设计、文稿撰写、收集临床资料、统计资料、图表制作; 李虎城、严锦辅助文稿的撰写、辅助分析临床数据; 邵艳玲辅助文稿的撰写、辅助收集临床数据及统计资料; 曹李负责选题、文稿的修改。

参考文献

- [1] Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 1949, 25(4):647-655.
- [2] Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study[J]. *Cancer*, 1985, 55(1): 124-135. doi: [10.1002/1097-0142\(19850101\)55: 1<124:: aid-cnrcr2820550120>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850101)55:1<124::aid-cnrcr2820550120>3.0.co;2-z).
- [3] Choi JH, Ro JY. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: an update on pathology and diagnostic approach[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8):1826. doi: [10.3390/biomedicines10081826](https://doi.org/10.3390/biomedicines10081826).
- [4] Beaufrère A, Calderaro J, Paradis V. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: an update[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1212-1224. doi: [10.1016/j.jhep.2021.01.035](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.035).
- [5] Kim TH, Kim H, Joo I, et al. Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: Changes in the 2019 World Health Organization Histological Classification System and Potential Impact on Imaging-Based Diagnosis[J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(10):1115-1125. doi: [10.3348/kjr.2020.0091](https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0091).
- [6] Jung DH, Hwang S, Kim KH, et al. Clinicopathological Features and Post-resection Prognosis of Double Primary Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2017, 41(3):825-834. doi: [10.1007/s00268-016-3787-4](https://doi.org/10.1007/s00268-016-3787-4).
- [7] Garancini M, Goffredo P, Pagni F, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a population-level analysis of an uncommon primary liver tumor[J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(8): 952-959. doi: [10.1002/lt.23897](https://doi.org/10.1002/lt.23897).
- [8] Cao J, Huang L, Liu CF, et al. Double primary hepatic cancer (hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma) in a single patient: a clinicopathologic study of 35 resected cases[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6): 1025-1031. doi: [10.1111/jgh.12143](https://doi.org/10.1111/jgh.12143).
- [9] Watanabe T. Synchronous development of HCC and CCC in the same subsegment of the liver in a patient with type C liver cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2009, 1(1): 103-109. doi: [10.4254/wjh.v1.i1.103](https://doi.org/10.4254/wjh.v1.i1.103).
- [10] Donehower LA, Soussi T, Korkut A, et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(11):3010. doi: [10.1016/j.celrep.2019.08.061](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.061).
- [11] Guo C, Liu Z, Yu Y, et al. TP53 /KRAS Co-Mutations Create Divergent Prognosis Signatures in Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 844800. doi: [10.3389/fgene.2022.844800](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.844800).
- [12] Yi B, Liu LK, Gu DJ, et al. Comprehensive molecular characterization of Chinese patients with intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):e16128. doi: [10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e16128](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e16128).
- [13] Wang LR, Yan K, Zhou JM, et al. Relationship of liver cancer with LRP1B or TP53 mutation and tumor mutation burden and survival[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 1573. doi: [10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1573](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1573).
- [14] Li WL, Su J, Yao YC, et al. Isolation and characterization of bipotent liver progenitor cells from adult mouse[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(2):322-332. doi: [10.1634/stemcells.2005-0108](https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0108).
- [15] Leone V, Ali A, Weber A, et al. Liver inflammation and hepatobiliary cancers[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(7):606-623. doi: [10.1016/j.trecan.2021.01.012](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.01.012).
- [16] Theise ND, Yao JL, Harada K, et al. Hepatic 'stem cell' malignancies in adults: four cases[J]. *Histopathology*, 2003, 43(3): 263-271. doi: [10.1046/j.1365-2559.2003.01707.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2003.01707.x).
- [17] Kozaka K, Sasaki M, Fujii T, et al. A subgroup of intrahepatic cholangiocarcinoma with an infiltrating replacement growth pattern and a resemblance to reactive proliferating bile ductules: 'bile ductular carcinoma'[J]. *Histopathology*, 2007, 51(3): 390-400. doi: [10.1111/j.1365-2559.2007.02735.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02735.x).
- [18] Komuta M, Spee B, Borghet SV, et al. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin[J]. *Hepatology*, 2008, 47(5): 1544-1556. doi: [10.1002/hep.22238](https://doi.org/10.1002/hep.22238).
- [19] Hu JW, Yuan RF, Huang CW, et al. Double primary hepatic cancer (hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma) originating from hepatic progenitor cell: a case report and review of the literature[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):218. doi: [10.1186/s12957-016-0974-6](https://doi.org/10.1186/s12957-016-0974-6).
- [20] Siapati EK, Roubelakis MG, Vassilopoulos G. Liver regeneration by hematopoietic stem cells: have we reached the end of the road?[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2312. doi: [10.3390/cells11152312](https://doi.org/10.3390/cells11152312).
- [21] 王俊俊, 陆伦根, 蔡晓波. 肝祖细胞与肝再生的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(8): 1966-1969. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.048).

- Wang JJ, Lu LG, Cai XB. Association between liver progenitor cells and liver regeneration[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(8): 1966-1969. doi: 10.3969/j. issn. 1001-5256.2021.08.048.
- [22] Shu WZ, Yang MF, Yang JY, et al. Cellular crosstalk during liver regeneration: unity in diversity[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1):117. doi: 10.1186/s12964-022-00918-z.
- [23] Lee KP, Lee JH, Kim TS, et al. The Hippo-Salvador pathway restrains hepatic oval cell proliferation, liver size, and liver tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(18):8248-8253. doi: 10.1073/pnas.0912203107.
- [24] Nyamath P, Alvi A, Habeeb A, et al. Characterization of hepatic progenitors from human fetal liver using CD34 as a hepatic progenitor marker[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(16): 2319. doi: 10.3748/wjg.v13.i16.2319.
- [25] Ceafalan L, Vidulescu C, Radu E, et al. Expression of stem cell markers on fetal and tumoral human liver cells in primary culture[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2005, 109(1):96-104.
- [26] Hu M, Li SW, Menon S, et al. Expansion and hepatic differentiation of adult blood-derived CD34+ progenitor cells and promotion of liver regeneration after acute injury[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(6):723-732. doi: 10.5966/sctm.2015-0268.
- [27] Xue RD, Chen L, Zhang C, et al. Genomic and transcriptomic profiling of combined hepatocellular and intrahepatic cholangiocarcinoma reveals distinct molecular subtypes[J]. Cancer Cell, 2019, 35(6):932-947. doi: 10.1016/j.ccell.2019.04.007.
- [28] Matsuda M, Hara M, Suzuki T, et al. Synchronously resected double primary hepatic cancers-hepatocellular carcinoma and cholangiolocellular carcinoma[J]. J Hepato Biliary Pancreat Surg, 2006, 13(6):571-576. doi: 10.1007/s00534-006-1118-0.
- [29] 吴秋吉, 熊茉莉, 王新源, 等. 同时性肝细胞癌和肝内胆管癌双原发癌临床病例分析[J]. 华西医学, 2019, 34(3): 309-314. doi: 10.7507/1002-0179.201902092.
- Wu QJ, Xiong ML, Wang XY, et al. Clinical analysis of synchronous double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. West China Medical Journal, 2019, 34(3):309-314. doi: 10.7507/1002-0179.201902092.
- [30] Kawano Y, Kikuchi S, Miyanishi K, et al. A case of double cholangiolocellular carcinoma and hepatocellular carcinoma complicated with non-alcoholic steatohepatitis[J]. Kanzo, 2012, 53(10):615-623. doi: 10.2957/kanzo.53.615.
- [31] Inaba K, Suzuki S, Sakaguchi T, et al. Double primary liver cancer (intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma) in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis[J]. J Hepato Biliary Pancreat Surg, 2007, 14(2): 204-209. doi: 10.1007/s00534-006-1134-0.
- [32] Li AJ, Ma SL, Pawlik T, et al. Surgical treatment of double primary liver cancer[J]. Medicine, 2016, 95(32): e4412. doi: 10.1097/md.0000000000004412.
- [33] Suzumura K, Asano Y, Hirano T, et al. Synchronous double cancers of primary hepatocellular carcinoma and cholangiolocellular carcinoma: a case report[J]. Surg Case Rep, 2016, 2(1): 139. doi: 10.1186/s40792-016-0262-2.
- (本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 高远, 李虎城, 邵艳玲, 等. 同时性双原发肝细胞癌和肝内胆管癌的临床特点及手术预后[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(2):200-210. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.005

Cite this article as: Gao Y, Li HC, Shao YL, et al. Clinical characteristics and surgical prognosis of synchronous double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(2): 200-210. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.02.005