· 短篇论著 ·

原发性肝脏鳞状细胞癌1例并文献复习

程大伟，郑军
三峡大学第一临床医学院　三峡大学肝胆胰外科研究所，湖北 宜昌 443003

［摘要］ **目的**　探讨原发性肝脏鳞状细胞癌（primary squamous cell carcinoma of liver，PSCCL）病例的特点及可能的发病机制，总结PSCCL病人目前可供选择的治疗方法及预后。**方法**　对2022年7月15日收入三峡大学第一临床医学院肝胆胰外科的1例77岁男性罕见PSCCL病人诊治资料进行总结分析，并结合国内外相关文献进行复习。**结果**　病人因“间断性上腹痛半月余，加重2 d”入院，入院后完善肝脏平扫增强CT、肝脏穿刺活检、正电子发射计算机断层显像（PET-CT）等检查，结合病人肝脏穿刺活检病理、免疫组化、CT及PET-CT检查结果，排除其他部位肿瘤转移所致，考虑为PSCCL。病人家属要求保守治疗，给予对症支持治疗后，病人于2022年8月1日主动要求出院。电话随访，病人于2022年9月因肝癌多发转移致多器官衰竭死亡。**结论**　PSCCL是一种肝脏异源性恶性肿瘤，发病机制尚不明确，诊断困难，暂无统一的治疗指南，临床上采用根治性肝切除、肝脏移植、放化疗、免疫治疗以及多种方法联合治疗，再辅以个体化支持治疗，可延长病人生存期，改善预后，但此肿瘤总体预后较差。

［关键词］ 原发性肝脏鳞状细胞癌；发病机制；临床诊疗；预后
［中图分类号］R735.7　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.02.014

原发性肝脏鳞状细胞癌（primary squamous cell carcinoma of liver，PSCCL）是临床上极其罕见且容易误诊的一种组织学表现类型，为肝脏异源性恶性肿瘤，病人多为老年男性，该病诊断困难、侵袭性强，预后差，国内外文献报道极少，基本以个案报道为主。现将三峡大学第一临床医学院收治的1例PSCCL病人的诊治资料进行总结分析，并结合国内外相关文献进行复习，旨在提高临床医生对该疾病的认识，以期提高诊疗水平，寻求更加精确有效的治疗方案，提高病人的预后及生存期。

病例资料

病人：男性，77岁，因“间断性上腹痛半月余，加重2 d”于2022年7月15日收入三峡大学第一临床医学院肝胆胰外科。体格检查：生命体征平稳，神志清楚，皮肤及巩膜稍黄染，腹肌稍紧张，剑突下压痛，无反跳痛，余无特殊不适。病人否认肝炎病毒感染史、手术史、家族遗传病史及其他基础疾病史。外院腹部CT：肝脏肿瘤性病变且左叶肝内胆管扩张。入院后行胸部平扫CT等常规检查，结果无明显异常；肝脏平扫增强CT（图1）：肝内见巨大不规则团状混杂密度影，大小约10.6 cm×13.0 cm，邻近部分肝内胆管扩张，增强扫描实质成分渐进性强化，腹膜后淋巴结增多，部分增大，病灶主要由肝左、右动脉分支供血；门脉主干走行正常，门脉右支见小片状低密度充盈缺损，门脉左内支受压，局部管腔狭窄，下腔静脉肝内段及肝静脉显示欠清。影像结果初步考虑为：肝内巨大占位伴肝内胆管扩张，考虑胆管细胞癌可能性大；肝内病灶由肝左右动脉分支供血；门脉左支受侵，门脉右支癌栓形成，下腔静脉肝内段及肝静脉显示不清；腹膜后淋巴结增多，部分增大。实验室检查：血红蛋白134 g/L，总胆红素（TBIL）58.1 μmol/L、直接胆红素（DBIL）42.1 μmol/L、白蛋白（ALB）36.28 g/L、谷丙转氨酶（ALT）70 U/L、谷草转氨酶（AST）141 U/L、碱性磷酸酶（AKP）635 U/L、谷氨酰转肽酶（GGT）500.8 U/L。异常凝血酶原（PIVKA-Ⅱ）27.60 AU/L，甲胎蛋白（AFP）0.6 μg/L，癌胚抗原（CEA）9.0 μg/L，糖类抗原19-9（CA19-9）465.9 kU/L，糖类抗原12-5（CA12-5）2 793.0 kU/L。血凝四项、乙肝及丙肝标志物皆为阴性，感染指标不高。住院期间出现间断性发热，最高体温达38.5 ℃，血培养及鉴定为阴性，腹部间断性胀痛，复查TBIL和DBIL上升。后行超声引导下肝脏穿刺活检、正电子发射计算机断层显像（PET-CT）检查。肝脏穿刺活检病检：（肝脏）穿刺组织，镜下见呈浸润性癌改变，免疫组化结果

作者简介：程大伟，硕士研究生在读，主要从事肝胆胰疾病的临床与基础研究，Email：cdw953783315@126.com
通信作者：郑军，Email：zhengjun1995@163.com

支持鳞状细胞癌，请结合临床综合分析；免疫组化结果（图2）：CD34（-），Hepatocyte（-），CK7（＋），CK8/18（＋），CK19（＋），Ki-67（约 10%＋），GS（部分＋），HSP70（＋），Glypican-3（-），P40（＋），P63（＋）；特殊染色结果：网状纤维（NS）。PET-CT：（1）肝内巨大占位伴肝内胆管扩张，代谢异常增高，符合恶性肿瘤征象（胆管细胞型肝癌？）。（2）膈上、肝门区及腹膜后增大淋巴结，代谢异常增高，考虑转移。（3）左侧髂骨溶骨性骨质破坏，代谢异常增高，考虑转移。（4）腔隙性脑梗死、脑萎缩。（5）其余部位未见明显代谢异常。综合病理检查、免疫组化、CT 及 PET-CT 检查结果，可排除其他部位肿瘤转移所致，多学科团队讨论诊断为 PSCCL。与病人家属反复商讨后，考虑病人已有淋巴结及左侧髂骨转移，已不宜行手术治疗，介入放射科建议病人可行肝动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）治疗，家属考虑后暂拒绝行 TACE 治疗，要求保守治疗。入院后给予病人止痛、抗感染、护胃、护肝、补充白蛋白、补液及对症支持治疗后，临床症状较前有所改善，于 2022 年 8 月 1 日主动要求出院。后行电话随访，病人于 2022 年 9 月因肝癌多发转移致多器官衰竭死亡。

讨　论

PSCCL 极其少见，至今为止，世界上仅报道 80 多例[1]。鳞状细胞癌（squamous cell carcinom，SCC）来源于鳞状上皮排列的器官中鳞状细胞的恶性转化，多见于皮肤、肺、食管、子宫颈、阴道等鳞状上皮覆盖的部位[2]。由于肝脏并不存在鳞状上皮组织，故发生 PSCCL 极为罕见，仅为原发性肝恶性肿瘤的 0.2%[3]。肝鳞状细胞癌本质上是从肺、胃肠道等原发部位转移的，因此，只有排除其他部位的肿瘤转移后，才可诊断为 PSCCL。到目前为止，PSCCL 的病因及发病机制尚不清楚，仍处于探索过程中。有关文献报道[4]，PSCCL 的发生与肝内胆管结石、慢性胆管炎、肝脏畸胎瘤、单纯性良性非寄生虫性肝囊肿等疾病有关。也有学者将胆道上皮、肝囊肿壁恶变为 SCC 的机制大致总结为“良性病变-鳞状上皮化生-不典型增生-鳞癌”的连续过程[1]。在慢性炎症的长期刺激下，肝胆管立方上皮或柱状上皮发展为鳞状上皮细胞化生、非典型增生及原位癌，最后恶变成浸润性鳞癌[5-6]。有学者认为，PSCCL 的产生可能与肝脏内多能干细胞或肝癌干细胞的多向分化有关，这些多潜能的干细胞通常分化为肝细胞癌，但也可通过多种致癌因子的作用下分化成罕见的肝鳞状细胞癌[7-8]。有学者发现 PSCCL 与先天性胆总管囊肿有关，认为胆汁淤积可引起胆管呈异常囊性扩张，在相关刺激因子的作用下，囊肿内壁的柱状上皮或单层立方上皮发生鳞状上皮细胞化生，发展为原位癌和浸润癌[9]。病理诊断为恶性鳞状上皮化生时，肿瘤细胞呈巢状排列，可见角化珠，有嗜酸性透明胞质及细胞间桥[4]。在免疫组织化学特征上，鳞癌成分通常伴有 CK903、CK5/6、CK7、P40、P63 的阳性表达[10]。有

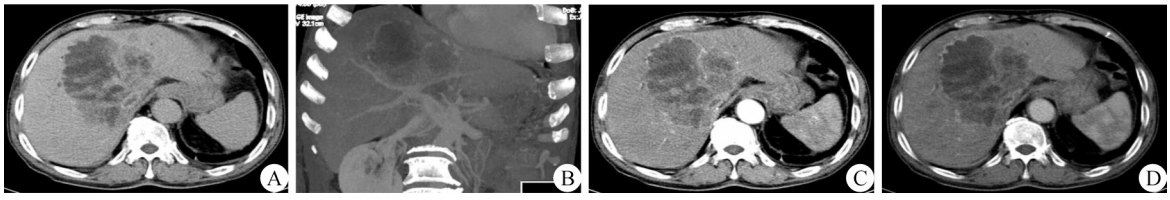


图 1　病人肝脏平扫增强 CT 检查结果　A. 动脉期：病灶边缘明显强化，病灶内部呈不均匀强化；B. 静脉期：病灶内部呈渐进性强化；C. 延迟期：病灶边缘强化基本减退，但病灶内部强化较门脉期明显；D. 肝脏动脉血管成像（CTA）：病灶主要由肝左、右动脉分支供血

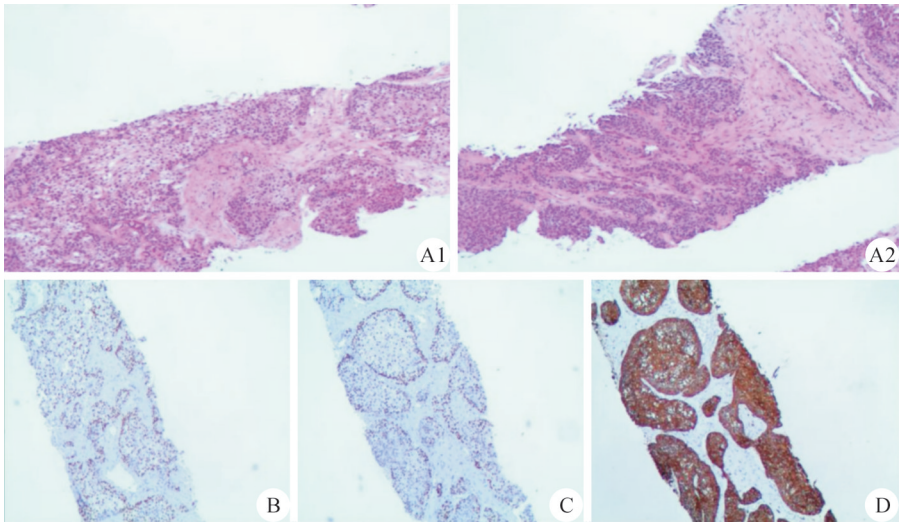


图 2　病人穿刺病检结果 A1、A2. 肿瘤细胞弥漫呈片状生长，胞浆呈嗜酸性（HE 染色，×100）；B. 免疫组化：P40（＋），即鳞癌阳性表达（×40）；C. 免疫组化：P63（＋），即鳞癌阳性表达（×40）；D. 免疫组化：CK7（＋），即鳞癌阳性表达（×40）

关研究显示，PSCCL 病人免疫组织化学染色结果通常为 P40、P63、CK5/6 阳性表达[11]。本例病人的病理特征、免疫组化结果均符合上述条件。

PSCCL 可发生在任何年龄段，多为老年男性，极为罕见，难以诊断，侵袭性强，预后极差，平均生存时间不足 12 个月[12-13]。本例病人自确诊为 PSCCL 后，只生存了不到 2 个月。PSCCL 病人临床症状缺乏特异性，多为上腹痛、腹胀、发热、食欲减退、黄疸等[2]。与肝细胞癌不同，PSCCL 无特异性血清肿瘤标志物，因此增加了诊断难度[11]。在实验室检查中，肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA12-5 常显著增加，但 AFP 不高[14]。赵亮等[9]研究发现，PSCCL 的生长与 GGT、ALP 值的上升有关。上述临床表现与实验室检查均无特异性，CT 等影像学检查虽有助于初步诊断，但与胆管细胞癌及肝细胞癌也较难鉴别，亦无特异性。因此，PSCCL 的确诊率极低，明确诊断主要依靠组织病理学和免疫组化。PSCCL 恶性程度高，转移快，病因不明，机制不清，诊断较难，确诊时大多已是晚期，且国内外尚无一致的诊断指南和治疗标准。目前，临床上 PSCCL 的治疗方法主要包括肝脏移植[15]、手术切除[16]、化疗[17]、放疗、TACE 治疗[18]、射频消融以及多种方法联合治疗，但大多以手术切除为主，术后加以放化疗，再结合个体化支持治疗，而手术的可行性和可切除性是决定预后的重要因素。相关研究表明，PSCCL 病人只进行单一手术切除治疗或非手术治疗，都有助于延长病人的生存时间，而两种治疗方法联合使用对延长病人的生存时间发挥了协同作用[1]。Weimann、Banbury 等[19-20]仅对病人行手术切除治疗，术后生存期超过 16 个月，甚至达 4 年以上。Wilson 等[21]报道，经门静脉栓塞和 TACE 治疗后，病人肿瘤大小较前缩小，为后期行肝切除术提供了必要的肝残余。Naik 等[22]报道 1 例病人先给予化疗，再行手术切除治疗，术后生存期达 6 年。Zhao 等[23]报道 PSCCL 病人术后给予化疗、TACE 治疗或放疗，对预防术后肿瘤复发有一定作用。亦有 2 例 PSCCL 病人行肝移植后存活时间超过 2 年，因此肝移植也可作为 PSCCL 病人治疗的一种方法[24-25]。Boscolo 及 Lee 等[26-27]报道该病对 5-氟尿嘧啶和顺铂等化疗药物具有一定的敏感性，为 PSCCL 的治疗提供了另一种治疗方案。费语晨等[28]报道了 1 例应用程序性死亡受体-1（PD-1）单抗联合阿帕替尼治疗晚期 PSCCL 病人，并取得了一定疗效。这意味着免疫治疗联合抗血管治疗可能成为治疗晚期 PSCCL 病人的另一种有效治疗方法。PSCCL 的治疗方法多种多样，但总体预后差，总体生存状况不理想，即使能接受手术的病人，半年生存率也仅为 70% 左右，1 年生存率约为 50%，预后比肝细胞癌病人的差[29]。

综上所述，PSCCL 是一种极为罕见的肝脏异源性恶性肿瘤，其发病机制尚无统一说法。PSCCL 的临床症状、实验室检查均缺乏特异性，CT 等影像学检查有助于初步诊断，但明确诊断还得依靠组织病理学和免疫组化，因此 PSCCL 的确诊极为困难，加上临床医生对该病的认识尚不充分，发现时已多为晚期，且缺乏治疗指南，故预后不佳。目前，PSCCL 的治疗虽尚无临床指南和专家共识，但主要的治疗方法依然是根治性肝切除术，再辅以放化疗和个体化支持治疗，但由于各病人的个体化治疗差异较大，因此需要进一步探索和改进 PSCCL 的治疗方法，如基因靶向治疗等，尽早制定出治疗推荐意见或治疗指南，以改善病人预后，提高病人的生存期。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] 孙光阳，王浩，白雪松，等. 1972－2020 年 75 例原发性肝鳞状细胞癌患者资料的汇聚分析[J]. 实用临床医药杂志，2021，25（13）：53-59，63. DOI：10.7619/jcmp.20210834.

[2] Xiao JJ，Ma L，Li JW，et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver is rare but hostile：case series and comprehensive review of the literature[J]. Cancer Manag Res，2021，13：829-837. DOI：10.2147/CMAR.S290523.

[3] Zhang XF，Du ZQ，Liu XM，et al. Primary squamous cell carcinoma of liver：case series and review of literatures[J]. Medicine，2015，94（28）：e868. DOI：10.1097/MD.0000000000000868.

[4] 陈小菁，罗海梅，陈世梁，等. 合并胆管结石的肝原发性鳞状细胞癌一例[J]. 海南医学，2015，26（1）：143-144. DOI：10.3969/j.issn.1003-6350.2015.01.0051.

[5] Odemiş B，Köksal AS，Yüksel O，et al. Squamous cell cancer of the liver arising from an epidermoid cyst：case report and review of the literature[J]. Dig Dis Sci，2006，51（7）：1278-1284. DOI：10.1007/s10620-006-8049-0.

[6] Zhu KL，Li DY，Jiang CB. Primary squamous cell carcinoma of the liver associated with hepatolithiasis：a case report[J]. World J Gastroenterol，2012，18（40）：5830-5832. DOI：10.3748/wjg.v18.i40.5830.

[7] Saito T，Harada K，Tsuneyama K，et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver producing parathyroid hormone-related protein[J]. J Gastroenterol，2002，37（2）：138-142. DOI：10.1007/s005350200010.

[8] Arase Y，Endo Y，Hara M，et al. Hepatic squamous cell carcinoma with hypercalcemia in liver cirrhosis[J]. Acta Pathol Jpn，1988，38（5）：643-650. DOI：10.1111/j.1440-1827.1988.tb02336.x.

[9] 赵亮，孙力，孔风为，等. 原发性肝脏鳞状细胞癌 2 例[J]. 中国老年学杂志，2017，37（6）：1400-1402. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2017.06.041.

[10] Maeda T，Takenaka K，Taguchi K，et al. Adenosquamous carcinoma of the liver：clinicopathologic characteristics and cytokeratin profile[J]. Cancer，1997，80（3）：364-371.

[11] Fakhreddine O，Fadlallah Y，Turfa J，et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver：case report and review of literature[J]. Case Rep Oncol，2022，15（2）：480-485. DOI：10.1159/000523857.

[12] Nassar H，Ataya K，Hafez B，et al. Primary squamous cell carcinoma of the colon：a rare case report[J]. Int J Surg Case Rep，2022，96：107383. DOI：10.1016/j.ijscr.2022.107383.

[13] Morito K，Kai K，Miyoshi A，et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver concomitant with primary colon cancer：report of a case[J]. Clin J Gastroenterol，2013，6（2）：134-138.

DOI: 10.1007/s12328-012-0341-2.

[14] 黄阳,张致熙,郑金利,等. 1 例原发性肝脏鳞状细胞癌分析[J]. 中国普外基础与临床杂志,2020,27(1):82-87. DOI:10.7507/1007-9424.201905035.

[15] Yagi H, Ueda M, Kawachi S, et al. Squamous cell carcinoma of the liver originating from non-parasitic cysts after a 15 year follow-up[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004, 16(10): 1051-1056. DOI: 10.1097/00042737-200410000-00016.

[16] 文彬,喻廷碧,周继雍. 肝脏原发性鳞状细胞癌(附 1 例报告及文献复习)[J]. 肿瘤研究与临床,1997,9(3):199-200.

[17] 庄莉,凌琪,王伟林. 肝原发性鳞状细胞癌 4 例报道[J]. 浙江医学,2006,28(9):762-763. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2006.09.036.

[18] Clements D, Newman P, Etherington R, et al. Squamous carcinoma in the liver[J]. Gut, 1990, 31(11): 1333-1334. DOI: 10.1136/gut.31.11.1333.

[19] Weimann A, Klempnauer J, Gebel M, et al. Squamous cell carcinoma of the liver originating from a solitary non-parasitic cyst case report and review of the literature[J]. HPB Surg, 1996, 10(1): 45-49. DOI: 10.1155/1996/97680.

[20] Banbury J, Conlon KC, Ghossein R, et al. Primary squamous cell carcinoma within a solitary nonparasitic hepatic cyst[J]. J Surg Oncol, 1994, 57(3): 210-212. DOI: 10.1002/jso.2930570316.

[21] Wilson JM, Groeschl R, George B, et al. Ciliated hepatic cyst leading to squamous cell carcinoma of the liver - A case report and review of the literature[J]. Int J Surg Case Rep, 2013, 4(11): 972-975. DOI: 10.1016/j.ijscr.2013.07.030.

[22] Naik S, Waris W, Carmosino L, et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2009, 18(4): 487-489.

[23] Zhao RR, Zhu KL, Wang RB, et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver: a case report and review of the literature[J]. Oncol Lett, 2012, 4(6): 1163-1166. DOI: 10.3892/ol.2012.894.

[24] 张晓辉,王锦波. 肝脏原发性鳞状细胞癌的诊断及治疗:附 23 例报告并文献复习[J]. 中国普通外科杂志,2014,23(1):121-126. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.024.

[25] 邓荣海,巫林伟,吴成林,等. 肝移植治疗肝原发性鳞状细胞癌 1 例[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(44):8329-8332. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.44.040.

[26] Boscolo G, Jirillo A, Da Pian P. Complete remission of poorly differentiated squamous liver carcinoma after systemic chemotherapy and surgery a case report[J]. Tumori, 2005, 91(1): 71-72. DOI: 10.1177/030089160509100113.

[27] Lee HL, Fu CK, Chien LY, et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver with good response to carboplatin and 5-flurouracil: a case report[J]. Medicina, 2022, 58(12): 1864. DOI: 10.3390/medicina58121864.

[28] 费语晨,吕东来. 程序性死亡受体 1 单抗联合阿帕替尼治疗罕见原发性肝脏鳞状细胞癌 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(3):670-672. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.032.

[29] Shah MM, Meyer BI, Rhee K, et al. Conditional survival analysis of hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2020: 10.1002/jso.26049. DOI: 10.1002/jso.26049.

（收稿日期:2023-03-08）