

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.037>

· 临床病例讨论 ·

2 例胆囊癌肉瘤及肉瘤样癌临床病理分析

任亚敏, 胡惠敏

(苏州市相城人民医院病理科, 江苏 苏州 215131)

[摘要] 采用光镜及免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)等方法对2例胆囊癌肉瘤及肉瘤样癌进行临床、病理回顾性分析并综合文献复习。2名患者均因腹部不适入院, 胆囊癌肉瘤光镜下可见癌区、软骨肉瘤及未分化梭形细胞肉瘤区, 且癌与肉瘤性结构之间未见明显移行过渡, IHC示癌区表达上皮标志, 肉瘤区表达间叶标志; 胆囊肉瘤样癌光镜下可见癌区及肉瘤样区, 二者之间可见移行过渡, IHC癌区表达上皮标志, 肉瘤样区同时表达上皮及间叶标志。胆囊癌肉瘤及肉瘤样癌均比较少见, 临床诊断困难, 明确诊断需要病理广泛取材及IHC检测。

[关键词] 胆囊; 癌肉瘤; 肉瘤样癌; 病理; 诊断

Gallbladder carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma: A clinicopathologic analysis of two cases

REN Yamin, HU Huimin

(Department of Pathology, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou Jiangsu 215131, China)

Abstract The clinical characteristics and the microscopic and immunohistochemical characteristics of two cases with gallbladder carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma were analyzed with a follow-up period. Related literature was reviewed. Two cases were found with abdominal discomfort. Microscopically, gallbladder carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma all showed neoplasm of carcinoma and sarcoma simultaneously coexisted, but no transitional areas were detected between carcinoma and sarcoma of gallbladder carcinosarcoma, its immunohistochemical markers with spindle cell morphology were mesenchymal positivity. Sarcomatoid carcinoma showed that between carcinoma and sarcoma existed transitional areas and its immunohistochemical markers of sarcoma with spindle cell morphology were epithelial and mesenchymal positivity. Gallbladder carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma both are rare tumors with high malignant neoplasm, which could be firmly diagnosed by sufficient sections and immunohistochemistry (IHC), also needed to be discriminated from each other and others similar diseases.

Keywords gallbladder; carcinosarcoma; sarcomatoid carcinoma; pathology; diagnosis

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-08

通信作者 (Corresponding author): 任亚敏, Email: only.this.life@163.com

癌肉瘤指由上皮性癌成分与间叶性肉瘤成分混合组成的恶性肿瘤。肉瘤样癌亦称梭形细胞癌,是指形态学类似梭形细胞肉瘤但实际上为癌的一类来源于上皮组织的恶性肿瘤。胆囊癌肉瘤及肉瘤样癌临床均比较少见,目前文献报道多为个案,由于恶性程度高,临床早期发现困难,多数患者发现时已是晚期,预后差。本研究回顾性分析苏州市相城人民医院2例胆囊癌肉瘤及肉瘤样癌并综合文献复习,以提高对其认识。

1 临床资料

病例1,女性,65岁,因进食后腹部不适半年余,至苏州市第一人民医院行B超检查(图1A)示:胆囊长径14.2 cm,宽径4.5 cm,切面形态正常,壁毛糙,胆汁透声差,腔内几乎充满絮状低回声,其间可见数枚强回声团,后方伴声影。当天收治入院(苏州市相城人民医院),体格检查:皮肤黏膜无黄染,腹平软,右上腹及剑突下压痛,无肌抵抗,无反跳痛,Murphy's征阴性。MRI示:胆囊增大,胆囊腔内见大小不等类圆形异常信号影数枚,胆囊壁增厚水肿。遂行“腹腔镜下胆囊切除术”,术中见胆囊约12 cm × 4 cm,浆膜完整光滑,稍充血水肿,剑突下切口取出胆囊,胆囊内取出结

石和肿块,送快速病理检查示:梭形细胞肿瘤,具体类型待常规及免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)。

病例2,男,73岁,2个月前因腹部不适,至苏州市相城人民医院行B超检查(图1B)示:胆囊增大、胆囊炎、胆结石,胆囊周围炎性渗出可能,胆囊壁赘生物,性质待查。肝未见明显异常。行胆囊引流术。现因腹胀腹痛10余天入院。体格检查:腹部平坦,下腹见陈旧性手术疤痕,愈合良好胆囊造瘘管在位通畅,全腹软,中上腹深压痛,无反跳痛,无肌抵抗,肝区轻度叩击痛。CT(图1C)示:肝门部可疑占位,胆囊引流术后改变。实验室检查示:铁蛋白673.9 ng/mL,游离/血清总前列腺特异性抗原比值0.166。B超示:肝右叶实性占位,考虑转移性肝肿瘤可能,胆囊结石并胆囊实体样改变,考虑胆囊癌可能。术中见腹腔内少量腹水,胆囊肿大,壁硬充血水肿,与肝及十二指肠粘连紧密,肝门部可触及质硬肿块,包裹胆总管、肝动脉及门静脉。切除部分胆囊送快速病理检查示:恶性肿瘤。本研究经医院伦理委员会审查批准,并获得患者知情同意。

1.1 标本处理方法

常规手术切除标本经4%甲醛固定,常规取材,制片。IHC染色送南京艾迪康医学检验中心进行。

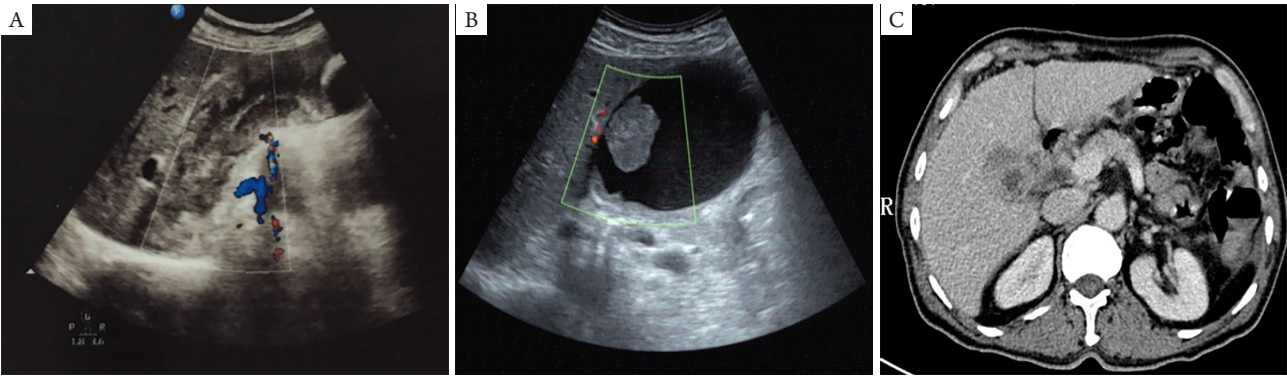


图1 患者B超及CT图

Figure 1 B ultrasound and CT images of two cases.

(A)患者1: B超示胆囊增大,腔内见类圆形异常信号影数枚;(B)患者2: B超示胆囊增大,胆囊壁赘生物;(C)患者2: CT示肝占位并胆囊实体样改变。

(A) Case 1: B ultrasound showed the gallbladder volume increased and abnormal echo; (B) Case 2: B ultrasound showed increased volume and neoplasm of gallbladder; (C) Case 2: CT showed liver masses and solid lesions of gallbladder.

1.2 标本观察及病理诊断

病例1, 大体观察示: 胆囊1枚, 8 cm×2.5 cm×2 cm, 已剖开, 壁厚0.2 cm, 胆囊体见一黏膜粗糙增厚区, 大小2 cm×1 cm。另送灰白组织2枚, 合计2 cm×1.5 cm×0.5 cm。光镜下: 肿瘤上皮性瘤细胞排列成不规则腺管状、实性片巢状, 胞质丰富, 核大深染, 异型明显, 有病理性核分裂象, 呈腺鳞癌样表现(图2A, 2B); 间叶肿瘤呈软骨样或梭形细胞束状交织状排列, 异型明显, 核分裂多见, 易见病理性核分裂象, 具有软骨肉瘤及未分化肉瘤特征(图2C, 2D); 癌与肉瘤性结构之间未见明显移行过渡。IHC标志(图3): 上皮CK7(+), CK19(+), P63(+), Ki67阳性指数约60%; 间叶S-100(+), 散在SMA(+), 灶性散在Des(+), Vim(+), CD34(-), Ki-67阳性指数约8%。病理诊断: (胆囊)癌肉瘤。

病例2, 大体观察示: 灰黄组织1枚2.5 cm×

1.5 cm×1 cm, 另送部分胆囊组织, 3.5 cm×2.5 cm×2 cm, 壁厚0.3~0.5 cm, 黏膜粗糙, 切面质嫩, 见结石2枚。光镜下: 肿瘤主要为梭形未分化肉瘤样(图4A), 细胞异型明显, 核分裂多见, 未见特异的肉瘤成分, 肿瘤近腔面部分见中低分化的腺癌(图4B), 腺癌与梭形细胞肉瘤样区可见移行过渡。IHC标志(图4C, 4D): CK(+), Vim(+), CAM5.2(+); CK19, CEA灶性(+); TLE-1(弱+); Des, S-100, HMB45, CD34, SMA, Caldesmon均(-); Ki-67标志指数约70%。病理诊断: (胆囊)肉瘤样癌。

1.3 治疗与随访

2例患者术后均未采取其他治疗。病例1随访至2017年7月, 已15个月, 仍存活; 病例2随访3个月, 已死亡。

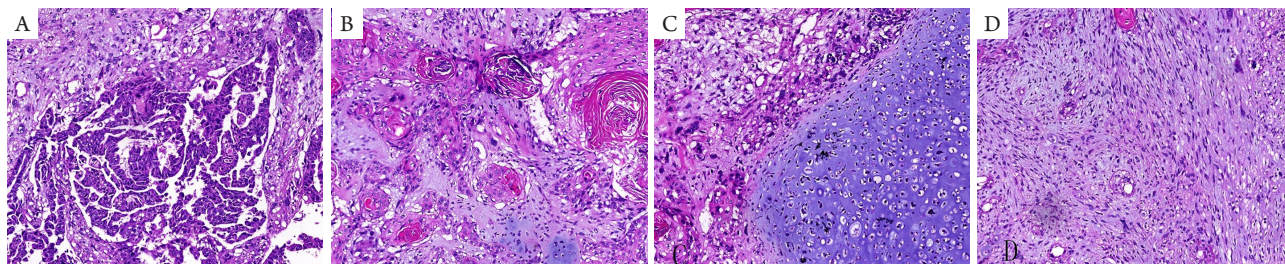


图2 例1肿瘤组织形态(HE, ×100)

Figure 2 The tissue of case 1 (HE, ×100)

(A) 上皮性成分腺癌; (B) 鳞癌; (C) 间叶性成分软骨肉瘤; (D) 未分化肉瘤。

(A) Adenocarcinoma; (B) Squamous carcinoma; (C) Chondrosarcoma; (D) Undifferentiated sarcoma.

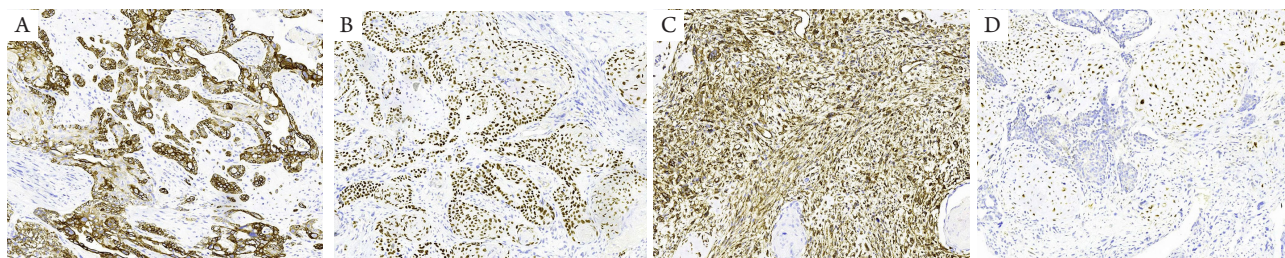


图3 例1肿瘤组织IHC染色(×100)

Figure 3 The IHC of case 1 (×100)

(A) 腺癌表达CK19; (B) 鳞癌表达P63; (C) 未分化肉瘤表达Vim; (D) 软骨肉瘤表达S-100。

(A) Adenocarcinoma expressed CK19; (B) Squamous carcinoma expressed P63; (C) Undifferentiated sarcoma expressed Vim; (D) Chondrosarcoma expressed S-100.

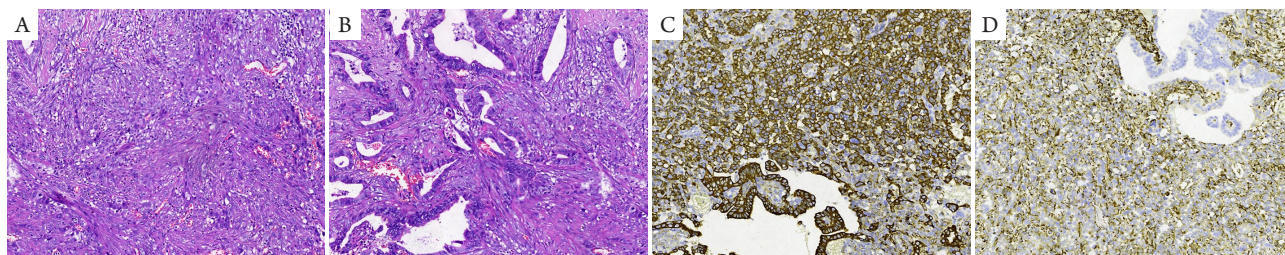


图4 例2肿瘤组织形态

Figure 4 The tissue and IHC of case 2

(A)肉瘤样区(HE, $\times 100$); (B)腺癌(HE, $\times 100$); (C)腺癌及肉瘤样区表达CK(IHC, $\times 100$); (D)肉瘤样区表达Vim(IHC, $\times 100$)。

(A) Sarcomatoid area (HE, $\times 100$); (B) Adenocarcinoma (HE, $\times 100$); (C) Adenocarcinoma and sarcomatoid area with CK positive expression (IHC, $\times 100$); (D) Sarcomatoid area with Vim positive expression (IHC, $\times 100$).

2 讨论

胆囊癌肉瘤与肉瘤样癌均是相当少见的胆囊恶性疾病, 对其组织学起源与发病机制的研究也因而受到限制。目前关于癌肉瘤的发生、发展主要有以下几种假说或理论^[1]: 1) 干细胞假说。由2种或多种干细胞分化而来的细胞相互混合生长, 为多克隆性。2) 结合瘤假说。由全能干细胞向上皮及间叶两种方向分化, 为单克隆性。3) 其他假说, 如“合成瘤学说”“碰撞瘤学说”等。也有研究^[2-3]认为其发病机制是由一种多阶段基因变异引起的, 但确切机制还有待更多病例来进一步研究。肉瘤样癌的发生机制目前还处于探索阶段。有研究^[4]认为肉瘤样癌的发生与上皮间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)密切相关。EMT途径的激活在上皮成分转化成肉瘤或肉瘤样细胞的过程中起重要作用, 包括塑形成纤维细胞样, 增强细胞运动能力, 并上调间质标志蛋白。当上皮细胞向间质细胞转化时, 其形态由卵圆形转变为纺锤形。目前EMT途径激活被认为与肺肉瘤样癌的发生、发展密切相关^[5], 但是认为与胆囊肉瘤样癌相关的文献报道较少。

胆囊癌肉瘤与肉瘤样癌的临床特征相似, 二者发病率均较低^[6], 常见于中老年患者, 女性多于男性, 多同时伴有胆囊结石^[7-9]。临床表现无特异性, 主要为右上腹疼痛、腹部肿块, 部分患者可有发热、黄疸、恶心、呕吐等, 晚期可直接侵犯肝、胆道、胃肠、胰腺等周围脏器, 也可经淋巴结和血液远处转移^[10-13]。

胆囊癌肉瘤与肉瘤样癌、胆囊癌有很多共同特征^[9-11], 早期缺乏特征性的B超、CT等影像学表

现^[14]。研究^[14-17]报道: B超、CT影像表现有肿瘤常单发, 常伴有胆囊炎及胆囊结石, 可有肝内胆管扩张; 胆囊体积多增大, 胆囊腔缩小或消失; 胆囊腔内可见结节状或菜花状肿块; 肿块基底部囊壁不规则增厚; 可向周围组织侵犯或淋巴结及远处转移; 增强CT肿块多呈轻中度不均匀持续性强化。

胆囊癌肉瘤的病理特征是胆囊恶性上皮及间叶成分混合存在, 癌与肉瘤之间无过渡。上皮成分主要为腺癌、鳞癌或两者均有; 肿瘤间叶成分表现多样, 包括纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、骨肉瘤及软骨肉瘤等。研究^[9]显示: 恶性上皮成分最常见的是腺癌, 占79.2%, 其次是腺癌和鳞癌混合状态, 约11.3%, 单纯鳞癌较少, 占9.4%; 恶性间叶成分中梭形细胞最常见, 约占44.6%, 骨样细胞最少见, 仅5.4%, 另外间叶成分可同时出现梭形细胞和软骨样细胞。有研究^[8]根据恶性间叶成分不同, 将胆囊癌肉瘤分为2种: 一种含有特异的肉瘤成分, 如软骨肉瘤、骨肉瘤及横纹肌肉瘤等; 另一种具有明显异型性的梭形细胞, 组织学上不能确定其组织来源, 亦称为未分化肉瘤。本例上皮成分为腺鳞癌, 间叶成分为软骨肉瘤及未分化肉瘤, 上皮与间叶成分之间无明显过渡。

胆囊肉瘤样癌属于上皮源性肿瘤, 本质上属于分化差的癌。形态上可全部为单一的肉瘤样梭形或多形细胞; 亦或具有癌与肉瘤样两种形态, 肉瘤样成分为主。在典型病例^[18]中, 癌和肉瘤样形态具有移行过渡。IHC染色癌样与肉瘤样成分均表达上皮性标志CK等, 肉瘤样成分同时也表达间叶性标志物Vim等; 电镜可清晰显示出典型的肉瘤

样癌的恶性上皮性细胞与肉瘤样细胞之间的移行形态^[19]。本例中大部分为肉瘤样区域, 少部分为癌区域, 且可见癌与肉瘤样区的移行过渡, IHC染色肉瘤样区同时表达上皮及间叶性标志。

由于早期临床表现少, 且多无特异性影像学特征, 因此胆囊癌肉瘤及肉瘤样癌的早期诊断困难, 确诊几乎依赖术后病理检查。无论早期或晚期已发生侵犯、转移的病例, 病理检查均需对送检组织充分广泛取材, 并辅以IHC染色, 避免误诊及漏诊。本研究2例均可见癌和肉瘤样区, 经广泛取材, 病例1除癌外, 还可见特异性的软骨肉瘤及未分化肉瘤区, 病例2除癌外, 则只见梭形细胞肉瘤样区, 且经由IHC明确了肉瘤样区的上皮或间叶标志。明确诊断时除癌肉瘤与肉瘤样癌相互鉴别, 同时需与其他疾病鉴别: 1) 胆囊腺肌瘤病, 表面腺上皮形成腺管长入肌层, 有时可深达胆囊浆膜层, 腺管周围纤维组织、平滑肌组织不同程度的增生, 腺上皮及间叶组织成分均无异型性, 因而是一种良性病变; 2) 胆囊肉瘤结构中陷入正常胆囊上皮, 陷入的胆囊上皮组织结构及细胞形态上均无异型性, 无病理性核分裂象; 3) 胆囊癌伴间质纤维组织反应性增生或化生现象, 如鳞化、软骨化和骨化等, 化生成分及增生的间质均无细胞异型性, 为成熟的间叶结构; 4) 恶性黑色素瘤^[20], 此类肿瘤形态多种, 有时表现为梭形或多形性细胞, 但免疫学标志恶性黑色素瘤HMB-45与S-100阳性, 而上皮标志多为阴性。

目前一般认为胆囊癌肉瘤与肉瘤样癌均首选手术治疗, 对于晚期转移、不能手术的患者, 可行放疗、化疗, 但效果并不显著。研究^[8-9]表明: 胆囊癌肉瘤的预后与肿瘤的TNM分期有关, 与肿瘤的组织学类型无明显相关; 与人种、肿瘤的大小的相关性, 目前结论并不一致。

胆囊肉瘤样癌预后与肿瘤的临床分期、浸润范围、淋巴结有无转移、手术范围等有关^[12]。多项研究^[15,21-22]报道: 二者预后普遍较差, 多数患者就诊时已是中晚期, 已发生周围器官侵犯或远处转移, 确诊后中位存活时间仅数月。本研究中病例1肿瘤侵犯胆囊深肌层, 属于II期, 术后未行放、化疗, 随访至2017年7月已15个月, 患者仍存活。病例2术中见肝门部肿块等, 属III期以上, 术后未继续治疗, 随访3个月, 患者已死亡。

胆囊癌肉瘤与肉瘤样癌临床均比较少见, 恶性程度高, 且早期发现困难, 明确诊断需要病理广泛仔细的取材并进行免疫组织化学检测, 并相似疾病鉴别。虽然缺乏特征性的临床与影

像学表现, 但还是应对其提高认识, 以期改善患者预后。

参考文献

1. Buritica C, Serrano M, Zuluaga A, et al. Mixed epithelial and stromal tumour of the kidney with luteinised ovarian stroma[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(1): 98-100.
2. Kuroki T, Tajima Y, Matsuo K, et al. Genetic alterations in gallbladder carcinoma[J]. Surg Today, 2005, 35(2): 101-105.
3. Dacic S, Finkelstein SD, Sasatomi E, et al. Molecular pathogenesis of pulmonary carcinosarcoma as determined by microdissection-based allelotyping[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(4): 510-516.
4. Gotzmann J, Mikula M, Eger A, et al. Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis[J]. Mutat Res, 2004, 566(1): 9-20.
5. Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, et al. Review article: pulmonary sarcomatoid carcinomas: a practical overview[J]. Int J Surg Pathol, 2010, 18(2): 103-120.
6. Okabayashi T, Sun ZL, Montgomey RA, et al. Surgical outcome of carcinosarcoma of the gall bladder: a review[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(39): 4877-4882.
7. Ajiki T, Nakamura T, Fujino Y, et al. Carcinosarcoma of the gallbladder with chondroid differentiation[J]. J Gastroenterol, 2002, 37(11): 966-971.
8. Zhang L, Chen Z, Fukuma M, et al. Prognostic significance of race and tumor size in carcinosarcoma of gallbladder: a meta-analysis of 68 cases[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2008, 1(1): 75-83.
9. 张立洪, 张传永, 郝保兵, 等. 86例手术治疗的胆囊癌肉瘤患者的临床特征及预后因素分析[J]. 肝胆外科杂志, 2015, 23(3): 169-172.
ZHANG Lihong, ZHANG Chuanyong, HAO Baobing, et al. Clinical characteristics and surgical outcome for 86 cases of carcinosarcoma of gallbladder[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2015, 23(3): 169-172.
10. 金雷, 李青, 王登山, 等. 胆囊癌肉瘤2例报道[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(2): 121-122.
JIN Lei, LI Qing, WANG Dengshan, et al. Carcinosarcoma of gallbladder: report of two cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2017, 24(2): 121-122.
11. 秦燕子, 欧玉荣, 马莉, 等. 胆囊肉瘤样癌6例及文献复习[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(4): 247-250.
QIN Yanzi, OU Yurong, MA Li, et al. Gallbladder sarcomatoid carcinoma: six cases and literature review[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2015, 42(4): 247-250.
12. Uzun MA, Koksall N, Gunerhan Y, et al. Carcinosarcoma of the

- gallbladder: report of a case[J]. Surg Today, 2009, 39(2): 168-171.
13. Doval DC, Azam S, Mehta A, et al. A report of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder treated with palliative deocetaxel and gemcitabine chemotherapy[J]. J Gastrointest Cancer, 2014, 45(Suppl 1): 270-274.
 14. Park SB, Kim YH, Rho HL, et al. Primary carcinosarcoma of the gallbladder[J]. J Korean Surg Soc, 2012, 82(1): 54-58.
 15. Kataria K, Yadav R, Seenu V. Sarcomatoid carcinoma of the gall bladder[J]. J Surg Case Rep, 2012, 2012(2): 5.
 16. 钱斌, 胡晓华, 鲍健, 等. 胆囊癌肉瘤的CT影像学分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(28): 2836-2837.
QIAN Bin, HU Xiaohua, BAO Jian, et al. CT imaging analysis of gallbladder carcinosarcoma[J]. Chongqing Medical Journal, 2011, 40(28): 2836-2837.
 17. Hu ZH, Li ZW, Shen L, et al. Surgical therapy and prognosis of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9(2): 175-179.
 18. Kim MJ, Yu E, Ro JY. Sarcomatoid carcinoma of the gallbladder with a rhabdoid tumor component[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(10): e406-408.
 19. Karafin M, Parwani AV, Netto GJ, et al. Diffuse expression of PAX2 and PAX8 in the cystic epithelium of mixed epithelial stromal tumor, angiomyolipoma with epithelial cysts, and primary renal synovial sarcoma: evidence supporting renal tubular differentiation[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(9): 1264-1273.
 20. 刘少雄, 掌娟, 鲍伟, 等. 胆囊原发性恶性黑色素瘤1例报道[J], 诊断病理学杂志, 2015, 22(8): 510-511.
LIU Shaoxiong, ZHANG Juan, BAO Wei, et al. A case report of primary malignant melanoma of gallbladder[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2015, 22(8): 510-511.
 21. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2016: 70-71.
 22. Takahashi Y, Fukushima J, Fukusato T, et al. Sarcomatoid carcinoma with components of small cell carcinoma and undifferentiated carcinoma of the gallbladder[J]. Pathol Int, 2004, 54(11): 866-871.

本文引用: 任亚敏, 胡惠敏. 2例胆囊癌肉瘤及肉瘤样癌临床病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2): 456-461. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.037

Cite this article as: REN Yamin, HU Huimin. Gallbladder carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma: a clinicopathologic analysis of two cases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(2): 456-461. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.037