

# 肺肝样腺癌临床病理学特点和诊治分析

于德志 王凌鹤 高菁 王志远 杨振坤 马俊杰 马小贝

**【摘要】** **目的** 对肺肝样腺癌的临床特点、诊治方法和预后进行分析和总结。**方法** 检索 1981—2019 年中国医院知识总库(CHKD)、万方医学网、PubMed 数据库中有关肺肝样腺癌的文獻,并进行描述性统计分析。**结果** 检索到相关文獻 54 篇,共计病例 61 例。资料显示:肺肝样腺癌多发生于吸烟的中老年男性;临床表现主要有咳嗽、咳痰、痰中带血、气促、胸闷、胸痛等;胸部螺旋 CT 扫描示肿瘤多位于肺上叶;多数病例免疫组织化学染色甲胎蛋白(AFP)、肝细胞抗原表达阳性。治疗方法包括手术、放射治疗、化学治疗、分子靶向药物治疗及免疫治疗。存活病例的平均生存时间为 39 个月,死亡病例的平均生存时间为 12 个月。**结论** 肺肝样腺癌临床罕见,预后差;以手术为主的综合治疗能够延长该病早期病例的生存期,中晚期病例多采用放化疗;分子靶向药物、免疫治疗的个体化治疗对于不同患者显示出不同的治疗效果。

**【关键词】** 肝样腺癌; 肺肿瘤; 诊断; 治疗; 预后

**Systematic analysis of clinical characteristics and diagnosis and treatment in hepatoid adenocarcinoma of the lung** Yu Dezhi, Wang Linghe, Gao Qiang, Wang Zhiyuan, Yang Zhenkun, Ma Junjie, Ma Xiaobei. Department of Cardiothoracic Surgery, No. 83rd Group Army's Hospital of PLA, Xinxiang 453000, China

Corresponding author: Yu Dezhi, Email: 313912862@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To study the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of hepatoid adenocarcinoma of the lung(HAL). **Methods** The literatures related to HAL published on China Hospital Knowledge Database (CHKD), Wanfang Medical Network and Pubmed database, reported from 1981-2019 were retrieved. **Results** The related literatures involved 54 papers altogether 61 cases. The data showed that the incidence of HAL was most common in middle-aged and elderly men who smoke, and the incidence ratio of male to female was 14:1. The main clinical manifestations were cough, expectoration, sputum with blood, shortness of breath, chest tightness, chest pain and other symptoms. Spiral CT scan of the chest showed that the tumor was mostly located in the upper lobe of the lung. In most cases, immunohistochemical staining showed positive expression of alpha-fetoprotein (AFP) and hepatocyte antigen. Treatments included surgery, radiotherapy and chemotherapy, molecular targeted drug therapy and immunotherapy. The average survival time of the patients with surgery as the main treatment method was 39 months, and the average survival time of the death cases was 12 months. **Conclusions** HAL is rare and has a poor prognosis. Operation based comprehensive treatment can improve the survival time of patients at the early stage of the disease. Chemotherapy and radiotherapy are mostly used in the middle and late cases. Molecular targeted drugs, immunotherapy individualized treatment for different patients show different therapeutic effects.

**【Key words】** Hepatoid adenocarcinoma; Lung neoplasms; Diagnosis; Treatment; Prognosis

肺肝样腺癌临床罕见,国内外文獻均以病例报告形式进行描述。陆军第八十三集团军医院心胸外科于 2015 年 5 月对 1 例 47 岁吸烟男性患者进行了

左下肺癌切除手术,并给予吉西他滨+顺铂方案的化学治疗(化疗)。术后查血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)最高值达 2 000 ng/mL 以上;术后病理学检查结果为肝样腺癌,免疫组织化学染色 AFP 表达阳性;随访 38 个月,最终患者因全身多发

转移死亡。近年肺肝样腺癌病例报告的例数有增加趋势。本文采用文献回顾性复习及系统分析的方法,检索国内外数据库中 2019 年 12 月以前有关肺肝样腺癌的文献,对其临床特点、诊断、治疗及预后进行分析和总结,供临床工作参考。

## 资料与方法

### 一、研究资料

收集 1981 年 1 月—2019 年 12 月生物医学期刊发表的有关肺肝样腺癌的文献。

### 二、文献检索

1. 文献发表时间:1981 年 1 月—2019 年 12 月。

2. 数据库:国内医学数据库为中国医院知识总库(China Hospital Knowledge Database,CHKD)和万方医学网,国外数据库为 PubMed 数据库。

3. 检索策略:采用计算机网络进行主题词检索,中文检索词包括肺肝样腺癌,产生 AFP 的腺癌;英文检索词包括 hepatoid adenocarcinoma of the lung; AFP-producing lung carcinoma/cancer;  $\alpha$ -fetoprotein producing lung carcinoma/cancer。中文文献查找原文,PubMed 数据库中英文文献查找原文,非英文文献查看英文摘要,获取相关结果。对检索结果逐条浏览,查找与肺肝样腺癌诊治相关的文献资料。

### 三、统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行描述性统计分析。定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,定性资料用百分率表示。

## 结 果

### 一、数据库检索结果

国内数据库检索到相关文献 12 篇,共 13 例;PubMed 数据库中检索到相关文献 42 篇,共 48 例,其中含中国报道病例 10 例。全部病例累计 61 例。

### 二、一般情况

61 例患者中,男性 55 例,女性 4 例,性别不详 2 例,男女比例为 14:1,文献报道的 23 例中国患者均为男性。患者年龄 36~82 岁;除 1 例年龄不详外,其余 60 例患者的平均年龄为(59.2±10.1)岁。吸烟者 31 例,不吸烟者 4 例,不详者 26 例。胸部螺旋 CT 扫描显示肿瘤位于右侧占 60.7%(37/61),

左侧占 37.7%(23/61),不详占 1.6%(1/61)。其中右肺上叶 28 例(45.9%),右肺中叶 2 例(3.3%),右肺下叶 5 例(8.2%),左肺上叶 16 例(26.2%),左肺下叶 6 例(9.8%),右肺门 2 例(3.3%),左肺门 1 例(1.6%)。肿瘤直径 1~20 cm,平均(6.5±3.6)cm(去除不详 8 例,按最大径进行统计)。治疗前,血 AFP 增高 31 例(50.82%),正常 11 例(18.03%),未描述 19 例;血 AFP 181~33 4500 ng/mL,平均(24 668.9±69 288.5)ng/mL。治疗后,血 AFP 降至正常 12 例,下降 3 例,共占比 79.0%(15/19);血 AFP 升高 4 例,占 21.1%(4/19),其余不详。按照国际抗癌联盟(UICC)第 8 版肺癌 TNM 分期标准,报道病例中 I A 期 2 例(3.3%),I B 期 6 例(9.8%),II A 期 6 例(9.8%),II B 期 6 例(9.8%),III A 期 11 例(18.0%),III B 期 4 例(6.6%),III C 期 1 例(1.6%),IV A 期 9 例(14.8%),IV B 期 14 例(23.0%),不详 2 例(3.3%)。临床症状主要有咳嗽、咳痰、痰中带血、咯血、气促、胸闷、呼吸困难、胸痛、腹痛、下肢浮肿、听力下降、头痛、体质量减轻等;部分病例无症状,体检时发现。按照每 10 年发病例数进行统计,1980—1989 年占 9.8%(6/61),1990—1999 年占 6.6%(4/61),2000—2009 年占 21.3%(13/61),2010—2019 年占 62.3%(38/61)。

### 三、诊断情况

1. 病理学诊断:所有病例为肝样腺癌。免疫组织化学染色显示,38 例有 AFP 检测结果,阳性率 73.7%(28/38),阴性率 26.3%(10/38,其中中国 9 例,国外 1 例);29 例有肝细胞抗原检测结果,阳性率 89.7%(26/29),阴性率 10.3%(3/29)。

2. 基因检测:11 例有基因检测结果,其中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)、TP53、程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1)表达阳性各 1 例。

### 四、治疗情况

1. 治疗方法:包括手术、放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)、靶向药物治疗、免疫治疗等。手术方式主要为肺叶切除;化疗方案有吉西他滨+顺铂,环磷酰胺+阿霉素+顺铂,紫杉醇+顺铂/卡铂,长春瑞滨+顺铂,培美曲塞+顺铂,多西他赛+奈达铂;长春瑞滨口服。靶向药物治疗有克唑替尼、厄洛替尼、索拉菲尼、艾克替尼、奥西替尼、安罗替尼。单纯手

术共 23 例(肺叶切除 22 例,左全肺切除 1 例)。手术+化疗 6 例,手术+放化疗 2 例,手术+化疗+贝伐单抗 1 例,手术+化疗+靶向药物治疗 1 例,手术+放疗(1 例为全脑放射治疗)2 例,化疗+手术 1 例,氩气刀治疗 1 例,化疗 5 例,放化疗 7 例,靶向治疗+化疗+放疗+贝伐单抗 1 例,放化疗+贝伐单抗 1 例,化放疗+靶向药物治疗 1 例,靶向药物治疗 2 例,化疗+PD-L1 抑制剂治疗 1 例,放化疗+免疫治疗(具体不详)1 例,未治疗 1 例,治疗方法不详 4 例。其中 I、II 期病例采用以手术为主的综合治疗, III、IV 期病例多采用放化疗、靶向药物治疗和免疫治疗。

2. 治疗结果:文献报道时存活病例 23 例,存活时间最长为 108 个月。死亡病例 25 例,最短生存时间为 4 d,最长生存时间 55 个月,平均生存时间(12.15±11.97)个月。治疗结果不详 12 例。死亡原因多为肝、肺、骨、脑等远处癌转移,也有报道可转移至小肠、扁桃体及牙龈。采用以手术为主综合治疗的 I、II 期病例且存活时间≥11 个月的患者共 12 例,平均存活时间(39.1±18.6)个月。

## 讨 论

肝样腺癌是一种侵袭性肝外肿瘤,形态上类似肝细胞癌,临床罕见,1985 年由 Ishikura 等<sup>[1]</sup>首次命名。Metzgeroth 等<sup>[2]</sup>在 2010 年总结了 261 例肝样腺癌病例数据,最常见的发生部位是胃(63%)、卵巢(10%)、肺(5%)、胆囊(4%)、胰腺(4%)和子宫(4%)。男性患病率更高(男:女 = 2.4 : 1),发病中位年龄为 65 岁(21~88 岁)。肝样腺癌也发生于食管、十二指肠乳头、空肠、结肠、直肠、腹膜、胸腺、纵隔、肾脏、肾盂、输尿管、膀胱等多种器官。

1990 年, Ishikura 等<sup>[3]</sup>首次提出肺肝样腺癌的名称,并提出肺肝样腺癌的诊断标准:①出现典型的腺泡状或乳头状腺癌;②相似于肝细胞癌的成分及表达 AFP。但是在临床病理实践中发现即使肝细胞癌也有很多血清或免疫组织化学 AFP 阴性病例, AFP 阳性不能代表所有肝样腺癌病例。2013 年, Haninger 等<sup>[4]</sup>提出肺肝样腺癌的诊断标准:①肿瘤成分可以是单纯肝样腺癌或肝样腺癌伴有典型腺泡或乳头状腺癌、印戒细胞或神经内分泌癌等;②AFP 和其他肝细胞分化标志物阳性不是必须;③具有肝细胞癌形态特征但不产生 AFP 的腺癌称为 AFP

阴性的肺肝样腺癌。2014 年刘汉勇等<sup>[5]</sup>结合临床病理诊断实践,认为以下几点有助于肺肝样腺癌的诊断:①老年男性、吸烟、肿物较大、血清 AFP 不同程度升高;②肺肿瘤组织中发现肝样分化区域和(或)腺泡状或乳头状结构区域,两者之间有移行,组织形态与肝细胞癌相似;③免疫组织化学 AFP、干细胞抗原、CK8/18 等阳性;④患者无肝炎病史,影像学检查或临床未见肝内及其他部位肿瘤。

肺肝样腺癌的发病原因不明确,近 10 年发病率明显升高,可能与对该病的认识提高有一定关系。本组资料中 61 例肺肝样腺癌,多为吸烟男性,女性仅 4 例,其中中国的病例均为男性,具有明显的性别差异。发病年龄为中老年,平均年龄 59 岁。主要临床症状为咳嗽、咳痰、痰中带血、胸痛、背痛、体重减轻、下肢浮肿等,部分患者无症状,由体检发现,与其他类型肺癌临床症状并无差异。肿瘤好发于肺上叶,右侧多于左侧,其次是下叶。肿瘤较大,平均直径 6.5 cm;胸部 CT 扫描示类圆形或分叶毛刺,增强扫描可见不均匀强化,坏死区域明显,容易侵犯胸膜、肺门、肺血管。除少数早期病例外,大多数病例 TNM 分期较晚,为 III、IV 期,预后差,平均生存时间为 12 个月。

肺肝样腺癌患者血清 AFP 水平大多有不同程度增高。血清 AFP 产生于哺乳动物胚胎肝脏、卵黄囊以及胎儿消化管,可以通过放射免疫分析法定量,以确诊原发性肝癌和卵巢恶性肿瘤。1992 年,日本学者 Okunaka<sup>[6]</sup>等推测,肺组织可能与胎儿肝脏一样保留了产生 AFP 的能力。这类腺癌可产生正常肝细胞及肝细胞癌的一些产物,如  $\alpha$ -抗胰蛋白酶、铁蛋白、AFP 等<sup>[7]</sup>。本组资料显示超过 50% 的病例血清 AFP 异常增高,经手术等治疗后血清 AFP 可下降或降至正常,少部分病例治疗后血清 AFP 升高,部分病例复发后血清 AFP 再次升高。多数肺肝样腺癌患者免疫组织化学染色 AFP、肝细胞抗原表达阳性。本组资料中, AFP 阳性表达占接受检测病例的 73.68%; AFP 阴性表达占 26.32%,且 90% (9/10) 的病例为中国人,提示免疫组织化学染色 AFP 阴性表达可能与人种有关。血清 AFP 水平的升高或免疫组织化学检测有助于肺肝样腺癌的诊断。资料显示 AFP、肝细胞抗原在多数肺肝样腺癌中都有不同程度的表达,因此,是一个比较有价值的标志物。本组资料中基因检测 EGFR、ALK、原癌

基因 1 酪氨酸激酶 (c-ros oncogene 1 receptor kinase-ros, ROS1) 等多为阴性, 其中 EGFR、ALK、P53、PD-L1 表达阳性各 1 例<sup>[8-11]</sup>。

肺肝样腺癌临床进展快, 预后差; 易发生肝、肺、骨、脑等远处转移, 包括一些不常见的部位, 如小肠、扁桃体及牙龈。目前, 尚缺乏对该病的临床分型, 也未明确标准的治疗方法。本组资料中肺肝样腺癌的治疗方法主要为手术, 其次为放疗、化疗、靶向药物治疗及免疫治疗。早期病例采取以手术为主的综合治疗后生存时间更长, 能达到 39 个月。分子靶向药物及免疫治疗临床应用较少, 病例报告中 1 例 EGFR 表达阳性的中国患者, 给予手术、化疗、埃克替尼、奥希替尼和安罗替尼治疗存活 38 个月, 提示对于中国人 EGFR 基因突变肺肝样腺癌患者, 分子靶向药物治疗效果较好, 有待于进一步研究。1 例 ALK 基因重排的外国患者在给予克唑替尼治疗 6 个月后肺部出现了进展; 1 例 P53 基因突变的中国男性 III B 期肺肝样腺癌患者, 给予了厄洛替尼、化疗、放疗及贝伐单抗治疗, 9 个月后死亡; 1 例 PD-L1 表达阳性的中国患者手术后 4 个月死亡。Basse 等<sup>[12]</sup>报道了 1 例 43 岁吸烟患者, 该患者患有 Lynch 综合征, 治疗了 12 年后诊断出肺肝样腺癌, 出现纵隔淋巴结、脑、肾上腺和骨多处转移, 基因检测 EGFR、KRAS、ALK、ROS1、PD-L1 阴性, 给予 durvalumab 抗 PD-L1 治疗后纵隔淋巴结明显缩小, 这可能与错配修复缺陷的肿瘤具有更高的突变负荷和对新表位的反应有关。Gavarancic 等<sup>[13]</sup>报道索拉非尼和铂类双线化疗联合在产生 AFP 的 EGFR 野生型 IV 期不可切除肺肝样腺癌患者表现出 48 个月的长期生存获益。这可能是由于肺肝样腺癌与肝细胞癌具有相似性, 使得索拉非尼有较好的疗效。

总之, 肺肝样腺癌是一种罕见的特殊类型肺腺癌, 目前尚缺乏有效的治疗方法, 通过对文献报道的肺肝样腺癌病例进行系统分析, 我们认为以手术为主的综合治疗能够延长该病早期病例的生存期, 中晚期病例多采用化放疗; 分子靶向药物、免疫治疗的个体化治疗对于不同患者显示出不同的治疗效果, 有待进一步探讨。

## 参 考 文 献

- Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: a case report[J]. Cancer, 1985, 56(4): 840-848.
- Metzgeroth G, Ströbel P, Baumbusch T, et al. Hepatoid adenocarcinoma-review of the literature illustrated by a rare case originating in the peritoneal cavity[J]. Onkologie, 2010, 33(5): 263-269.
- Ishikura H, Kanda M. Hepatoid adenocarcinoma: a distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma[J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1990, 417(1): 73-80.
- Haninger D M, Kloecker G H, Bousamra M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of five cases and review of the literature[J]. Mod Pathol, 2014, 27(4): 535-542.
- 刘汉勇, 王晓玫, 成志强, 等. 肺原发性肝样腺癌的临床病理观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(14): 2608-2612.
- Okunaka T, Kato H, Konaka C, et al. Primary lung cancer producing  $\alpha$ -Fetoprotein[J]. Ann Thora Surg, 1992, 53(1): 151-152.
- Augustin G, Jelincic Z, Tentor D, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: case report and short note on immunohistochemical markers[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2009, 72(2): 253-256.
- Yang K, Jiang H, Li Q. Primary pulmonary hepatoid adenocarcinoma: A case report and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(14): 1-7.
- Tetsuya O, Harubumi K, Chimori K, et al. Primary lung cancer producing  $\alpha$ -Fetoprotein[J]. Ann Thora Surg, 1992, 53(1): 151-152.
- Wang C, Xu G, Wu G, et al. Hepatoid Adenocarcinoma Of The Lung Metastasizing To The Gingiva [J]. Onco Targets Ther, 2019, 23(12): 8765-8768.
- Chen H F, Wang W X, Li X L, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung with EGFR mutation and the response to tyrosine kinase inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(10): 217-219.
- Basse V, Schick U, Guéguen P, et al. A mismatch repair-deficient hepatoid adenocarcinoma of the lung responding to anti-PD-L1 durvalumab therapy despite no PD-L1 expression [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(7): 120-122.
- Gavarancic T, Park Y H. A novel approach using sorafenib in alpha fetoprotein-producing hepatoid adenocarcinoma of the lung[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(4): 387-391.

(收稿日期: 2020-03-15)

(本文编辑: 王淑平)