

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.020

罕见病例

原发性肺肝样腺癌 1 例并文献复习

林炳棋, 杨海洋, 张才金, 陈刘通

作者单位: 363000 福建漳州, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院呼吸内科

通信作者: 陈刘通, E-mail: 20992565@qq.com



【摘要】 报道 1 例原发性肺肝样腺癌患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 肺肝样腺癌; 肝细胞癌; 甲胎蛋白; 肺腺癌; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 B

A case of primary pulmonary hepatoid adenocarcinoma with literature review Lin Bingqi, Yang Haiyang, Zhang Caijin, Chen Liutong. Department of Respiratory, The 909th Hospital/Dongnan Hospital of Xiamen University, Fujian Province, Zhangzhou 363000, China

Corresponding author: Chen Liutong, E-mail: 20992565@qq.com

【Abstract】 Report the clinical data of a patient with primary pulmonary hepatoid adenocarcinoma and review the literature.

【Key words】 Pulmonary hepatoid adenocarcinoma; Hepatocellular carcinoma; Alpha-fetoprotein; Lung adenocarcinoma; Diagnosis; Treatment

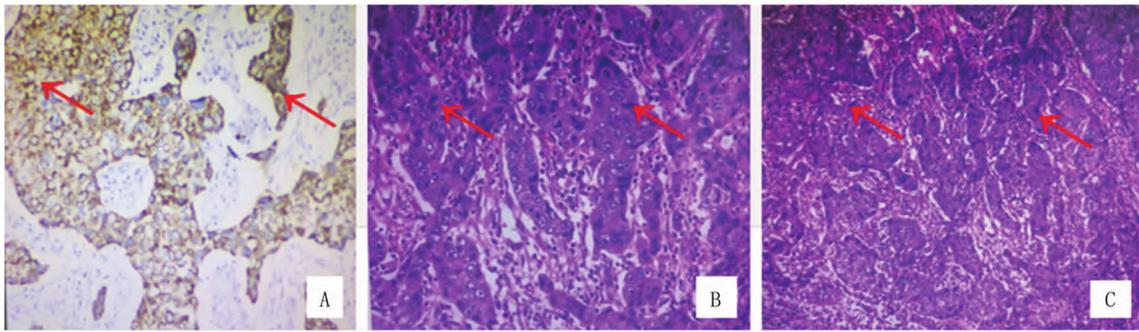
患者,男,56岁,因“咳嗽、咯痰、痰血6个月”于2023年2月27日入院。患者6个月前无明显诱因出现咳嗽,以阵发性刺激性干咳为主,伴痰中带少许鲜红色血凝块或血丝,无发热、畏冷、寒战,无夜间盗汗、纳差、乏力,无胸闷、胸痛、气喘等不适,未予重视及诊治,上述症状未见改善。入院前4d就诊于当地医院,查胸部螺旋CT(SCT)提示右下肺下叶占位,考虑肺癌可能。转诊我院查血常规、生化全套、凝血功能、C-反应蛋白、HBsAg、抗-HCV、抗-HIV、抗-TP、G/GM 试验均未见明显异常。红细胞沉降率(ESR)42 mm/h。肿瘤标志物检查:甲胎蛋白(AFP)6 760.45 μg/L,细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)3.55 μg/L,神经元特异性烯醇化酶(NSE)9.09 μg/L,癌胚抗原(CEA)5.98 μg/L。胸部增强SCT示右下肺软组织肿块影,呈分叶状,增强扫描呈轻度不均匀强化(图1A、B)。患者血清AFP明显升高,故右下肺占位性质初步考虑肝细胞癌肺转移或生殖细胞肿瘤。经患者同意行电子支气管镜检查:右下肺支气管

管开口处见新生物堵塞。支气管镜活检病理:结合免疫组化,考虑肺肝样细胞癌。经心胸外科会诊,转科行“右下肺癌根治性手术”。术后病理:肿瘤细胞呈片状、梁索状分布,局灶不规则腺样、筛状分布,浸润周围肺组织,累及支气管,瘤细胞呈多角形,细胞核呈空泡状,核仁明显,胞浆嗜酸,核分裂易见,间质纤维血管增生伴大片状坏死,扫及淋巴结未见癌转移。免疫组化:肿瘤细胞CK(+),AFP(+),Hep(+),CK8/18(+),TTF(-),NapsinA(-),CK7(-),CK5/6(-),P40(-),PLAP(-),ALK(-),病理诊断肺肝样细胞癌(图2)。进一步完善全腹增强SCT及肝脏增强磁共振检查未见肝脏等其他部位原发肿瘤病灶。最终诊断:右下肺原发性肺肝样腺癌T3N0M0II B期。肺癌相关驱动基因检测(组织):EGFR、ALK、ROS1等均阴性,故术后给予紫杉醇+顺铂联合阿替利珠单抗5周期。随访18个月(最后随访时间为2024年9月4日),患者病情稳定,AFP水平正常,无肿瘤复发迹象(图1C)。



注:A、B. 术前检查,右下肺肿块影,呈分叶状,增强扫描呈轻度不均匀强化;C. 术后18个月复查,右下肺术后改变,未见肿瘤复发。

图1 患者胸部增强SCT表现



注:A:肿瘤细胞 Hep 阳性(免疫组化, ×100);B:肿瘤细胞核呈空泡状,核仁明显(HE 染色, ×200);C:肿瘤细胞呈片状、梁索状分布(HE 染色, ×100)

图2 患者肿瘤组织病理检查结果

讨论 肝样腺癌是指发生于肝外、具有腺样和类似肝细胞癌形态学特征的恶性肿瘤,好发于胃(63%)、卵巢(10%)、肺(5%)、胆囊(4%)、胰腺(4%)、子宫(4%)等部位,少见於食管、结直肠、胸腺、膀胱等脏器^[1]。其发病机制目前尚不明确,可能与肿瘤干细胞具有多向分化潜能有关。在胚胎发育过程中,胃、肺、卵巢、肝等组织器官均属于原始前肠衍生物,因分化过程异常,胃、肺、卵巢等器官发生腺癌时可以向肝细胞方向分化^[2]。其中,肺肝样腺癌的发病率为 0.014/10 万人,多见于老年吸烟男性^[3]。吸烟可能是该疾病的独立危险因素。

肺肝样腺癌的临床症状主要表现为咳嗽、咯痰、咯血、胸痛等,胸部影像学检查主要表现为类圆形肿块,呈不均匀强化,可伴有坏死。病灶好发于肺上叶,右侧较左侧多见,其中右肺上叶约占 44%^[4]。多数患者伴有血清 AFP 升高,可辅助肺肝样腺癌的诊断,经手术等治疗后可降低或恢复正常,肿瘤复发或进展后可再次升高,提示血清 AFP 或可作为肿瘤复发、评价疗效的监测指标。

肺肝样腺癌是由 Ishikura 等^[5]首次命名,并提出诊断标准为出现典型的腺泡状或乳头状腺癌和类似于肝细胞癌的成分及表达 AFP。然而,在临床实践过程中发现,肝细胞癌也有不少血清学或免疫组化 AFP 表达阴性的病例,AFP 表达阳性不仅见于肝样细胞癌,还可见于其他疾病,如生殖细胞肿瘤等。因此, Haninger 等^[6]对该诊断标准进行改良,指出肿瘤成分可以是单纯肝样腺癌或肝样腺癌伴典型腺泡或乳头状腺癌、印戒细胞或神经内分泌癌等,而 AFP 和其他肝细胞分化标志物阳性不是必须的。这类具有肝细胞癌形态特征但不表达 AFP 的腺癌,称为 AFP 阴性的肺肝样腺癌。由此可见,根据组织病理学特征性表现,同时借助影像学除外肝脏等其他器官原发病灶,明确肺原发,方可确诊为原发性肺肝样腺癌。需与肝细胞癌肺转移、生殖细胞肿瘤、普通肺腺癌等疾病相鉴别,而病理免疫组化显示的特异性指标可辅助判断肿瘤组织来源,如肝细胞癌肺转移(AFP、Hepatocayc、CK8/18)、生殖细胞肿瘤(AFP、HepPar、SALL4、PLAP)、普通肺腺癌(TTF-1、NapsinA、CK7)等^[7]。

肺肝样腺癌的发病率低,临床极其罕见,目前肺肿瘤组织分类中尚无肝样腺癌的分型^[8]。对于该病的报道当前也多以病例报道或回顾性分析为主,尚无多中心、大样本、系统性的临床研究资料,缺乏统一的规范性诊疗指南,其治疗策略主要参考肺腺癌,包括手术、化疗、放射治疗、靶向治疗、免疫治疗等。

其中手术方式包括根治性、姑息性、热消融等。

早期的肺肝样腺癌通过外科手术干预治疗的效果比较肯定。现有数据显示,早期经外科手术切除的患者 2 年以上总生存率可达 50%^[9]。未能手术的肺肝样腺癌患者 1 年总生存率为 45.5%, 2 年为 18.2%, 3 年仅 9.1%^[10]。对于心肺功能较差、基础疾病多而不能耐受外科手术的老年患者,肺癌根治术不再是最优选择,局部热消融技术可供替代选择。该技术是利用热效应直接导致某一脏器中特定的肿瘤病灶发生不可逆损伤或坏死,达到控制肿瘤的效果,具有创伤小、恢复快、疗效确切、安全性高、费用低、适应人群广等优点,主要包括射频消融、微波消融、冷冻消融等^[11]。现有研究显示,对于早期肺癌患者,热消融治疗可达治愈性消融,患者总生存期、无病生存期及并发症发生率等与肺叶切除术相比差异无统计学意义,可作为外科根治性手术潜在的替代选择^[12]。

该病的临床表现无特异性,多在体检时发现,诊断时往往都是中晚期,预后较差。为改善患者预后,术后联合化疗也是学者们探索的治疗方向。于德志等^[13]报道 1 例肺肝样腺癌术后合并化疗,总生存期达 38 个月,提示手术治疗联合化疗能让患者获益更多。目前化疗方案以含铂双药为主,如培美曲塞 + 顺铂、紫杉醇 + 卡铂、吉西他滨 + 顺铂等,但单纯含铂双药化疗整体效果一般^[14],含铂双药化疗联合放射治疗是临床常用的治疗措施。Valle 等^[15]报道 1 例 IV 期肺肝样腺癌患者采用培美曲塞 + 顺铂化疗联合转移灶局部放射治疗,总生存期为 55 个月,提示晚期患者从放化疗中可能获益。

随着分子靶向药物的不断研发,靶向治疗也能让肺肝样腺癌患者从中获益。索拉非尼作为一线治疗不可手术切除晚期肝癌的靶向药物,通过靶向抑制血管生成因子及其相关信号通路达到控制肿瘤的目的,在中位疾病进展期和中位生存期都能获益^[16]。因肺肝样腺癌具有类似肝细胞癌的组织学特性,有学者指出,索拉非尼在治疗 AFP 表达阳性的患者中可能获益^[17]。Xu 等^[18]报道 1 例 AFP 阳性 IV 期肺肝样腺癌患者经多线化疗 + 免疫治疗后病灶持续进展,APF 居高不下,但在给予索拉非尼治疗 40 d 后病灶明显缩小,监测 AFP 下降,可见索拉非尼对于不可手术切除、经多线治疗且 AFP 阳性的晚期肺肝样腺癌患者或许是可行选择。Chen 等^[19]报道 1 例 EGFR 阳性的晚期患者先后经埃克替尼及奥希替尼靶向治疗,获得总生存期为 38 个月,效果显著,提示肺肝样腺癌患者能从 EGFR 等分子靶向药物

中获益。

免疫治疗是对多种癌症治疗有效的方案,常与其他治疗方案联合抗肿瘤治疗。赵文香等^[20]报道 1 例 PD-L1 阳性的晚期肺肝样腺癌患者经培美曲塞 + 顺铂 + 卡瑞利珠单抗治疗 2 周后病灶明显缩小,随访 1 年疾病无进展,PFS 超过 1 年,提示患者从化疗 + 免疫治疗中可能获益。另有研究显示,免疫治疗联合热消融术治疗可以促使机体产生更加强大的抗肿瘤免疫效应,进而获得更好疗效^[21]。肺消融术在杀死肿瘤细胞的同时会促进肿瘤抗原的释放、提呈,重塑肿瘤免疫微环境^[22]。冷冻消融造成的液化性坏死相比于凝固性坏死,能将肿瘤抗原免疫原性更好的保留,使其免疫效应强于射频消融、微波消融^[23]。此外,阿替利珠联合贝伐珠单抗作为抗血管生成药联合程序性死亡受体的组合典范,治疗肝细胞癌的疗效超越索拉非尼,已被 FDA 批准用于晚期肝细胞癌的一线治疗^[24]。参考索拉非尼在肺肝样腺癌的疗效,阿替利珠联合贝伐珠单抗或许也能让患者获益,但目前尚无相关报道。

综上所述,肺肝样腺癌发病率低,临床上罕见,AFP 检测可辅助诊断,确诊依赖于组织病理和影像学的特征性表现。早期患者外科手术疗效确切。对于不能耐受手术的患者,肺消融术或能成为替代选择。化疗、放射治疗、靶向化疗及免疫治疗等方案均有治疗肺肝样腺癌有效的报道,但多为病例报告或回顾性分析,存在个体差异,缺乏循证医学证据,无法形成规范性的一线临床诊疗方案。期待更多个体化治疗且临床资料完整的病例被报道,为后续整理、分析、制定诊疗方案提供宝贵的临床资料。

参考文献

- [1] Metzgeroth G, Strobel 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. DOI: 10.1159/000305717.
- [2] 范兴龙, 张迪. 肺肝样腺癌 1 例 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2019, 35 (6): 373-374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2019.06.015.
- [3] Wang W, Li G. Incidence and prognostic factors of hepatoid adenocarcinoma: A population-based analysis [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9 (9): 5401-5410. DOI: 10.21037/ter-20-1126.
- [4] 徐艳娟, 林娜, 范大铭, 等. AFP 阴性肺肝样腺癌 2 例 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36 (2): 1495-1496. DOI: 10.13315/j.cnki.cnki.cjcep.2020.12.033.
- [5] Ishikura H, Kanda M. Hepatoid adenocarcinoma: A distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma [J]. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol*, 1990, 417 (1): 73-80. DOI: 10.1007/BF01600112.
- [6] Haninger DM, Kloecker GH, Bousamra li 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. DOI: 10.1038/modpathol.2013.170.
- [7] 张衍, 刘倩, 刘标, 等. 肺原发甲胎蛋白阳性肝样腺癌 1 例 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46 (7): 700-707. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20221103-00874.
- [8] 方三高, 陈真伟, 魏建国. 2021 年第 5 版 WHO 胸部肿瘤分类 [J]. *诊断病理杂志*, 2021, 28 (7): 591-593. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2021.07.019.
- [9] Chen L, Han X, Gao Y, et al. Anti-PD-1 therapy achieved disease control after multiline chemotherapy in unresectable Kras-positive hepatoid lung adenocarcinoma: A case report and literature review [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4359-4364. DOI: 10.2147/OTT.S248226.
- [10] 何新颖, 高志远, 许华, 等. 肺肝样腺癌 1 例 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47 (19): 1025-1026. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.19.637.
- [11] 叶欣, 范卫君, 王忠敏, 等. 热消融治疗肺部亚实性结节专家共识 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24 (5): 305-322. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.14.
- [12] 刘建伟, 郑爱民. 早期非小细胞肺癌局部治疗研究进展 [J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32 (5): 508-511. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2023.05.020.
- [13] 于德志, 王凌鹤, 高蕾, 等. 肺肝样腺癌临床病理学特点和诊治分析 [J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2020, 7 (2): 90-93. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2020.02.05.
- [14] 曾志艳, 屈雪玲, 张丰云, 等. 中央型肺肝样腺癌 1 例 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28 (5): 478-480. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2023.05.014.
- [15] Valle L, Thomas J, Kim C, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung metastasizing to the tonsil [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6 (5): 705-707. DOI: 10.3892/mco.2017.1215.
- [16] 张宁宁, 陆伟. 肝细胞癌的靶向治疗 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37 (8): 1753-1757. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.003.
- [17] Hou Z, Xie J, Zhang L, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: A systematic review of the literature from 1981 to 2020 [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 702216. DOI: 10.3389/fonc.2021.702216.
- [18] Xu SZ, Zhang XC, Jiang Q, et al. Alpha-fetoprotein-producing hepatoid adenocarcinoma of the lung responsive to sorafenib after multiline treatment: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10 (28): 10236-10243. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i28.10236.
- [19] Chen HF, Wang WX, Li XL, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung with EGFR mutation and the response to tyrosine kinase inhibitors [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (10): e217-e219. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.04.032.
- [20] 赵文香, 张慧恩, 陈书杨, 等. AFP 阴性的肺肝样腺癌 1 例 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27 (10): 1607-1610. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2022.10.033.
- [21] 刘宝东. 肺部肿瘤热消融联合免疫治疗现状与进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25 (4): 266-271. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.09.
- [22] 吴磊磊, 刘梁, 许亚萍. 早期非小细胞肺癌局部消融联合免疫检查点抑制剂的临床研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28 (1): 5-12. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.01.B002.
- [23] Aarts BM, Klompenhouwer EG, Rice SL, et al. Cryoablation and immunotherapy: An overview of evidence on its synergy [J]. *Insights Imaging*, 2019, 10 (1): 53. DOI: 10.1186/s13244-019-0727-5.
- [24] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1915745.

(收稿日期: 2024-12-08)