

肝脏上皮样血管内皮细胞瘤1例

康翎鹏, 谢飞来, 郑智勇

康翎鹏, 谢飞来, 郑智勇, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025
康翎鹏, 中国人民解放军第180医院病理科 福建省泉州市 362000

康翎鹏, 住院医师, 主要从事外科病理诊断的研究。

作者贡献分布: 此课题由康翎鹏设计; 研究过程由康翎鹏、谢飞来及郑智勇操作完成; 本论文写作由康翎鹏与郑智勇完成。

通讯作者: 郑智勇, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科。

1106238880@qq.com

电话: 0591-24937095 传真: 0591-83717703

收稿日期: 2015-04-16 修回日期: 2015-05-12

接受日期: 2015-05-28 在线出版日期: 2015-07-08

Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: Report of one case

Si-Peng Kang, Fei-Lai Xie, Zhi-Yong Zheng

Si-Peng Kang, Fei-Lai Xie, Zhi-Yong Zheng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Si-Peng Kang, Department of Pathology, the 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Correspondence to: Zhi-Yong Zheng, Chief Physician, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 Xi'erhuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. 1106238880@qq.com

Received: 2015-04-16 Revised: 2015-05-12

Accepted: 2015-05-28 Published online: 2015-07-08

Abstract

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a rare vascular tumor with malignant biological behavior, which is frequently missed or misdiagnosed. Its diagnosis relies mainly on histological and immunohistochemical studies. Surgical resection is the main treatment. Here we

report a case of hepatic EHE and performed a review of the relevant literature.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver neoplasm; Hepatic epithelioid hemangioendothelioma; Differential diagnosis

Kang SP, Xie FL, Zheng ZY. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: Report of one case. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3166-3170 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3166.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3166>

摘要

肝脏上皮样血管内皮细胞瘤(epithelioid haemangioendothelioma, EHE)是一种罕见的生物学行为恶性的血管源性肿瘤, 易漏诊或者误诊, 主要依靠组织形态学和免疫组织化学确诊。以手术切除为主要治疗方法。我们报道1例肝EHE并结合相关文献进行分析。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝脏肿瘤; 肝上皮样血管内皮细胞瘤; 鉴别诊断

核心提示: 肝上皮样血管内皮细胞瘤是一种较少见的恶性肿瘤, 其命名似为良性, 但生物学行为倾向恶性。因其形态相对多样化, 病理和临床医师对其往往认识不足, 容易误诊或漏诊。

康翎鹏, 谢飞来, 郑智勇. 肝上皮样血管内皮细胞瘤1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3166-3170 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3166.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3166>

背景资料

上皮样血管内皮细胞瘤(epithelioid haemangioendothelioma, EHE)主要发生于四肢软组织, 发生于肝脏的罕见, 目前国外仅少数报道。临床医生和病理医生对肝脏EHE的临床病理特征认识不足, 容易漏诊、误诊。

同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

■ 研发前沿

分子生物学研究发现, EHE可能与YAP-1-TFE3基因融合有关。

0 引言

上皮样血管内皮细胞瘤(epithelioid haemangioendothelioma, EHE)是一种罕见的起源于血管内皮细胞的恶性肿瘤, 由Weiss等^[1]于1982年首先报道和命名。目前该疾病病因和发病机制尚不明确。EHE可发生于任何部位, 以四肢软组织为多, 还可见于其他器官如肺、骨、脾、脑、胃、乳腺、心脏、淋巴结、肝脏和肾上腺等^[2-4]。发生在肝脏的EHE很罕见。现报道中国人民解放军南京军区福州总医院2015-01收治的1例肝脏EHE, 并复习文献探讨该病的临床病理学特征、诊断、鉴别诊断、治疗方法和预后, 旨在提高对该病的认识, 避免漏诊或者误诊。

1 病例报告

女性, 33岁, 因“乏力、纳差半月余”于2015-01-12入院。无腹痛、腹胀等症状。既往有“小三阳”病史10余年, 未口服药物及定期复查。无外伤史及手术史。曾就诊当地医院, 考虑“肝癌”, 为进一步治疗, 就诊中国人民解放军南京军区福州总医院伽马刀门诊, 血清肿瘤标志物: 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)45.3 ng/mL、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)75.91 U/mL。查上腹部电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫示肝右叶见一类圆形低密度影, 大小约3.8 cm×3.2 cm, CT值约为34 HU; 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫+增强示肝脏大小、形态未见明显异常, 肝包膜下肝右前叶下段见一结节状异常信号影(图1A), 大小约3.3 cm×3.7 cm, 边界尚清, T2WI呈稍高信号, T1WI呈低信号, 连续增强扫描示病灶呈延迟性强化(图1B), 诊断: (1)肝包膜下肝右前叶下段占位, 考虑肿瘤-不典型肝癌可能, 建议进一步检查除外转移瘤; (2)肝囊肿。行肝脏肿物切除术, 术后切除标本送病理检查。

手术标本为部分肝右叶切除一件, 大小10 cm×9 cm×5 cm, 距肝切缘1 cm处表面见一类圆型灰红色区域, 直径2.5 cm, 切面见一灰白灰褐色结节, 质地中等, 与周围组织界限尚清, 余组织灰黄色, 质地中等。光镜下肿瘤细胞沿原有的肝窦、中央静脉生长, 破坏肝小叶及肝板(图2A)。大部分肿瘤细胞散布于正常肝细胞索之间, 背景中有较多炎症细胞浸

润, 局部区域见稀疏的瘤细胞散布于纤维性间质中(图2B)。瘤细胞呈梭形、不规则形或上皮样, 胞浆丰富, 嗜伊红色。部分区域肿瘤细胞呈息肉状、乳头状、出芽状向血管腔内突出或充满血管腔(图2C), 局部区域见小的细胞内管腔或空泡形成, 其内可见单个、数个红细胞, 单个肿瘤细胞胞核偏位, 类似印戒样细胞, 细胞轻度异型, 核分裂象罕见(图2D)。部分间质玻璃样变及黏液样变。免疫组织化学显示肿瘤细胞CD31(图3A)、CD34(图3B)弥漫强阳性, CK(Pan)(图3C)、CK18、人上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、Actin、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)呈弱阳性表达, AFP、Melan-A、HMB45、CD35、CD21、CK19(图3D)、GPC-3、HepPar-1(图3E)、S-100蛋白均阴性。最后病理诊断结果示: 肝脏EHE。术后3 mo随访未见肿瘤复发及转移。

2 讨论

2002年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)软组织肿瘤的组织学分类已将EHE列入为恶性血管肿瘤, 后经免疫组织化学和电镜研究证实该肿瘤起源于血管内皮细胞, 进而更正命名为“上皮样血管内皮细胞瘤”, 现已被广泛接受。

EHE女性多见, 男女比例1:3, 年龄12-86岁, 平均年龄40岁。目前EHE病因及发病机制尚不清楚, 有文献提出原发于肝脏EHE的发病因素可能与口服避孕药、创伤、饮酒、肝硬化、肝移植后长期用药免疫受抑制、病毒感染和慢性疾病等有关^[3,5-7]。临床上发现时大多到了中晚期, 不易早期发现。临床症状取决于肿瘤发生部位, 多无特异性, 发生于肝脏者多数表现为上腹部不适或疼痛、乏力、纳差等症状, 偶见发热、黄疸, 也有出现类似于Budd-Chiari综合征症状, 少数为体检时发现。血清肿瘤标志物AFP大多正常。影像学检查: 发生于肝脏EHE多数表现为多结节改变, 偶有单发病变。肝脏大小、形态大致正常或者呈不同程度肿大, 多数肿瘤发生于肝右叶, 位于肝脏周边, 肝门部少见。CT扫描表现为肝脏周边区域多发低密度结节灶, 结节密度不均, 呈现低密度环状边缘及中心更低密度区, 可见局部肝包膜凹陷; 增强后动脉期病灶无或轻度周边强化; 门脉期病灶持续强化, 可见较

■ 相关报道

1982年, Weiss等报道了41例发生于软组织的类似肿瘤, 第1次提出EHE的命名。他是一组与血管内皮细胞增生有关的病变, 这组病变包括上皮样血管瘤、上皮样血管肉瘤、EHE, 从良性-中间性(低度恶性)-恶性的谱系病变。

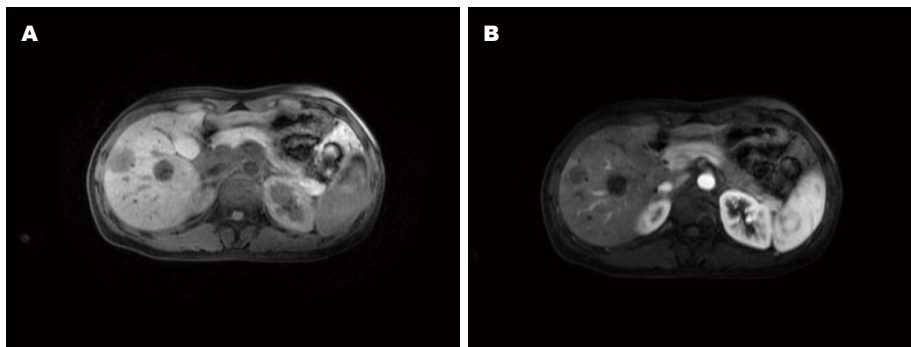


图1 肝脏EHE的MRI表现. A: 平扫示肝右前叶下段见一结节状异常信号影; B: 增强扫描示病灶呈延迟性强化. EHE: 上皮样血管内皮细胞瘤; MRI: 磁共振成像.

创新盘点

本文主要对1例肝脏EHE的临床诊疗经过、病理形态学特征及免疫表型进行总结, 并复习相关文献, 探讨肝脏EHE的临床及病理形态学特征.

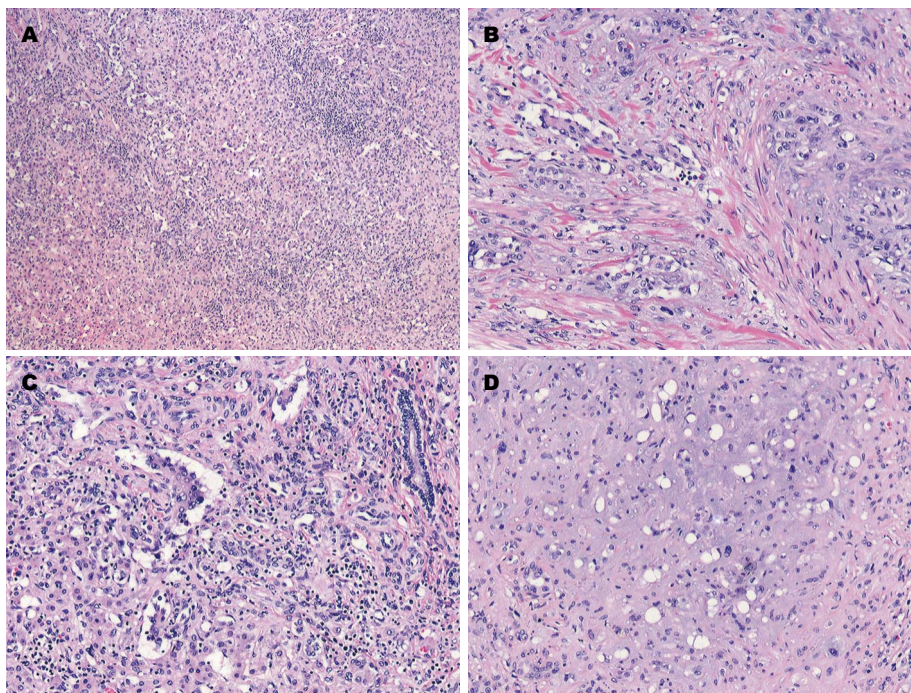


图2 肝脏EHE的形态学表现. A: 肿瘤细胞沿原有的肝窦、中央静脉生长, 破坏肝小叶及肝板(HE $\times 100$); B: 局部区域见稀疏的瘤细胞散布于纤维性间质中(HE $\times 200$); C: 部分区域肿瘤细胞呈息肉状、乳头状、出芽状向血管腔内突出或充满血管腔(HE $\times 200$); D: 单个肿瘤细胞胞核偏位, 类似印戒样细胞, 细胞轻度异型, 核分裂象罕见(HE $\times 200$). EHE: 上皮样血管内皮细胞瘤.

明显的“晕环”征^[8]; 延迟期则呈等密度, 坏死区域不强化. 少数可有钙化, 动态增强扫描表现为类似于血管瘤的“早出晚归”和向心性强化模式, 但其强化特点为怪异形状的非结节状, 且其强化程度均低于同期的腹主动脉和门静脉, 中央区常有纤维收缩反应, 从而影像上可表现出较少见的“包膜回缩征”. MRI显示肿瘤结构更清晰, T1WI表现为相对肌肉低信号, 部分病灶内可见更低信号, 代表肿瘤内的硬化性坏死, T2WI呈稍高或高信号. 本文报道的肝脏EHE, 是女性患者, 临床表现乏力、纳差, 上腹部CT示肝右叶单发低密度

灶, 拟肝脏肿瘤而收治入院.

肝脏EHE肉眼大部分表现为多结节, 少数单结节, 肿瘤多无包膜, 呈浸润性生长, 切面灰白、灰红色, 质地韧, 可有钙化、出血、坏死. 镜下特征: 肿瘤细胞梭形、不规则形、树突状或者呈上皮样分化, 胞浆丰富, 嗜酸性, 细胞胞质内空泡或者管腔形成, 内可见红细胞, 单个肿瘤细胞核偏位, 呈“印戒”样, 肿瘤细胞异型性不明显或轻度异型, 核分裂象罕见, 间质黏液样变性或玻璃样变性. Dietze等^[9]将肝脏EHE分为3种主要组织学类型: (1)外周型: 瘤细胞呈外周带分布, 散布于正常肝细胞索之间;

应用要点

肝脏EHE的组织形态学表现多样化, 容易误诊. 在肝脏肿瘤的鉴别诊断中应想到此肿瘤的可能, 组织形态学及免疫组织化学表达血管内皮细胞标记物有助鉴别.

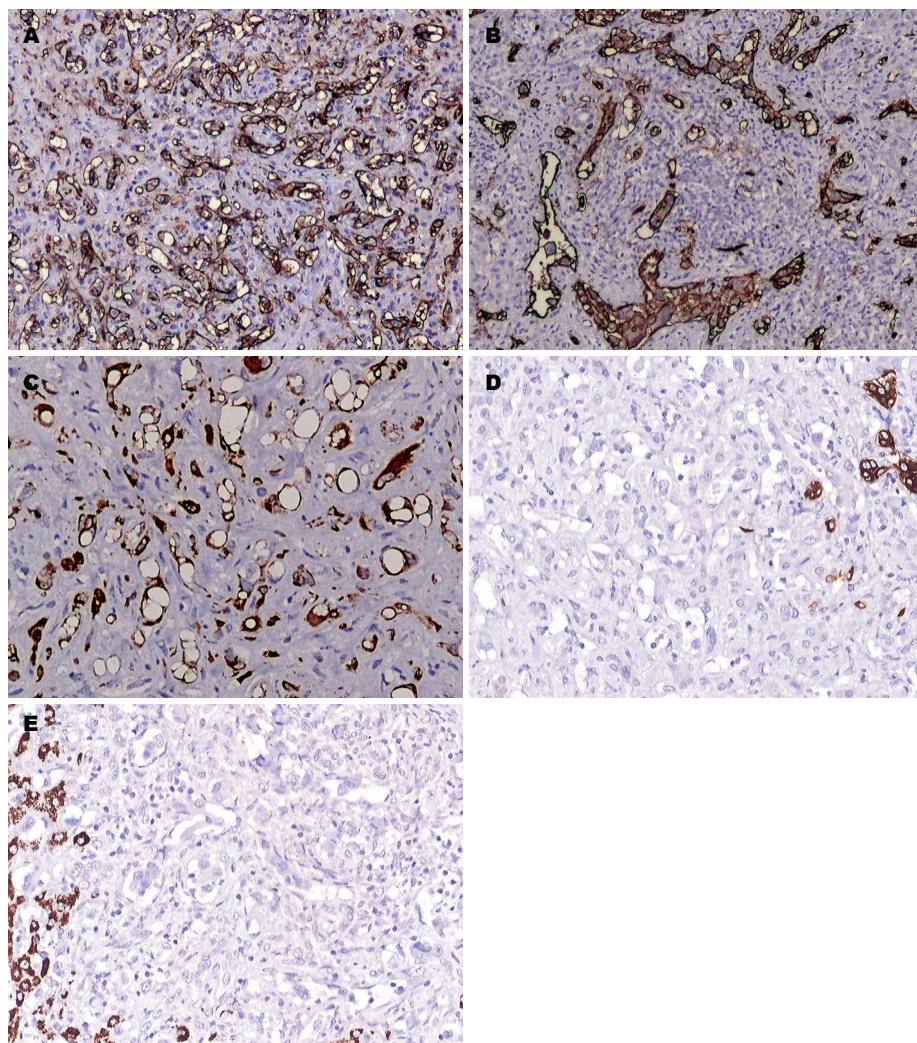


图3 肝脏EHE的免疫表型($\times 200$). A: 肿瘤细胞CD31阳性; B: 肿瘤细胞CD34阳性; C: 肿瘤细胞CK(Pan)阳性; D: 肿瘤细胞CK19阴性, 残存肝细胞阳性; E: 肿瘤细胞HepPar-1阴性, 残存肝细胞阳性. EHE: 上皮样血管内皮细胞瘤.

(2)细胞型: 多形性瘤细胞与萎缩的肝细胞混杂存在, 背景为少量纤维间质; (3)瘢痕型: 稀疏的瘤细胞散布于致密的纤维基质中. 本例形态学以外周型为主, 肿瘤细胞散布于正常肝细胞索之间, EHE免疫组织化学表达血管内皮标志物CD31、CD34、FⅧ因子, 近年也有文献报道肿瘤细胞表达TFE3^[10].

本例形态学特征表现如下: (1)肿瘤细胞散布于正常肝细胞索之间, 局部区域见稀疏的瘤细胞散布于纤维性间质中; (2)部分区域肿瘤细胞呈息肉状、乳头状、出芽状向血管腔内突出或充满血管腔; (3)瘤细胞呈梭形、不规则形或上皮样, 胞浆丰富, 嗜伊红色; (4)局部区域见小的细胞内管腔或空泡形成, 其内可见单个、数个红细胞; 单个肿瘤细胞胞核偏位, 类似印戒样细胞, 核分裂象罕见; (5)间质玻璃样变及黏液样变. 免疫表型: 肿瘤细胞CD31、CD34弥漫强阳

性, CK(Pan)、CK18、EMA、Actin、SMA呈弱阳性表达, AFP、Melan-A、HMB45、CD35、CD21、CK19、GPC-3、HepPar-1、S-100蛋白均阴性. 最后诊断: 肝脏EHE.

肝脏EHE肿瘤细胞胞质内含有空泡的组织学特点, 故需要与转移性印戒细胞癌、胆管细胞癌、肝细胞癌进行鉴别诊断: (1)转移性印戒细胞癌: 既往有印戒细胞癌病史, 癌细胞异型性和核分裂象更明显, 对CD31、CD34、FⅧ因子等内皮细胞标记均为阴性; (2)胆管细胞癌: 癌细胞异型性和核分裂象更明显, 对CD31、CD34、FⅧ因子等内皮细胞标记均为阴性, 可资鉴别; (3)肝细胞癌: 癌细胞异型性和核分裂象更明显, 对HepPar-1呈特征性的阳性反应, 对CD31、CD34、FⅧ因子等内皮细胞标记均不表达. 肝脏EHE具有上皮样内皮细胞形态特征, 需与上皮样血管

肉瘤进行鉴别: 二者对CD31、CD34、FVIII因子等内皮细胞标记表达强弱不一, 但组织形态学上二者有明显的差异, 后者表现为肿瘤细胞呈上皮样分化, 细胞异型性明显, 可见多核瘤巨细胞, 核分裂象多见, 肿瘤性血管分化更原始, 可见不规则相互吻合的分支状血管网, 肿瘤间能见到髓外造血等, 但无典型的细胞内管腔结构, 也没有致密硬化的肿瘤间质, 出血、坏死明显。

肝脏EHE是一种低度恶性肿瘤, 生长缓慢, 转移率低, 但侵袭性强。目前尚无标准的治疗方案, 主要治疗措施包括肝切除术、肝移植、化疗、放疗等。目前肝移植是治疗肝脏EHE相对最有效的方法, 亦可根据患者的自身情况进行个体化治疗。有研究^[11]表明, 原位肝移植后5年生存率约为64%。药物治疗效果差, 但近年来有应用沙利度胺成功治疗本病的个案报道^[12]。本例进行肝脏肿瘤切除术, 术后至今患者情况良好, 无复发和转移, 将继续随访。

总之, 肝脏EHE是一种罕见的生物学行为恶性的血管内皮细胞来源的肿瘤, 目前治疗主要以手术为主, 并在术后长期密切随访。

3 参考文献

- Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-981 [PMID: 7093931 DOI: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5%3C970::AID-CNCR2820500527%3E3.0.CO;2-Z]
- Vasudevan G, Nayal B, Nagel B, Rao L. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma in an Eight Year old - A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: FD01-FD02 [PMID: 25653958 DOI: 10.7860/JCDR/2014/9910.5267]
- Neofytou K, Chrysochos A, Charalambous N, Dietis M, Petridis C, Andreou C, Petrou A. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma and the danger of misdiagnosis: report of a case. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013: 243939 [PMID: 23533870 DOI: 10.1155/2013/243939]
- Bozkurt O, Demir Ö, Yener S, Tuna B, Seçil M, Yörükoğlu K. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the adrenal gland treated by laparoscopic excision. *Urology* 2015; 85: e15-e16 [PMID: 25733308 DOI: 10.1016/j.urology.2014.12.016]
- Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, Schirmacher P, Weitz J, Friess H, Buchler MW, Schmidt J. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006; 107: 2108-2121 [PMID: 17019735 DOI: 10.1002/cncr.22225]
- 徐经薇, 张英, 董成功. 肝脏多发性上皮样血管内皮细胞瘤1例. *中国临床实用医学* 2009; 3: 122
- 叶维法. 肝胆肿瘤学. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 468-469
- 张晓山, 李晓辉. CT诊断肝脏上皮样血管内皮瘤1例. *山东医药* 2010; 50: 53
- Dietze O, Davies SE, Williams R, Portmann B. Malignant epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathological and histochemical study of 12 cases. *Histopathology* 1989; 15: 225-237 [PMID: 2807182]
- Puls F, Niblett A, Clarke J, Kindblom LG, McCulloch T. YAP1-TFE3 epithelioid hemangioendothelioma: a case without vasoformation and a new transcript variant. *Virchows Arch* 2015; 466: 473-478 [PMID: 25680571 DOI: 10.1007/s00428-015-1730-y]
- Rodriguez JA, Becker NS, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Long-term outcomes following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: the UNOS experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 110-116 [PMID: 17710508 DOI: 10.1007/s11605-007-0247-3]
- 孙淑杰, 连兴宇, 赵新颜. 肝上皮样血管内皮瘤文献复习及临床特点分析. *临床和实验医学杂志* 2012; 11: 654-656

同行评价

肝EHE是一种较少见的肿瘤, 其命名似为良性, 但生物学行为倾向恶性。因其形态相对多样化, 病理和临床医师对其往往认识不足, 该文报道1例经免疫组织化学染色证实的肝EHE, 资料齐全, 有一定参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

