

肝上皮样血管内皮瘤1例

王坤远, 翁颢, 陈怀宇 (南方医科大学南方医院 肝脏肿瘤中心病区, 广州 510000)

上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)是一种罕见的血管源性肿瘤。1982年首先由Weiss等^[1]报道,好发于四肢软组织、肺脏、骨、肝脏等器官。其中肝上皮样血管内皮瘤(hepatic epithelioid haemangioendothelioma, HEHE)更为少见,1984年Ishak等^[2]首次报道了32例HEHE。近年来对于该病的认识虽逐渐提高,但在临床上仍极易误诊、漏诊。本文报道了本院1例HEHE患者的诊治并对该病的临床、影像、病理学特征进行探讨。

1 病例资料

1.1 主诉 患者,男性,20岁,汉族。因“反复右上腹隐痛伴发热2个月,发现肝占位1月余”于2013年5月20日以“肝占位性质待查”收入院。

1.2 现病史 患者于2013年3月下旬无明显诱因出现右上腹反复轻度阵发性隐痛,伴低度发热,最高体温约37.5℃,无咳嗽、咳痰、腹泻等不适,2013年4月15日外院上腹增强CT示“肝脏多发占位:转移瘤”;血液生物化学相关指标示WBC 12.5 g/L,中性粒细胞比例75%;AFP 1.88 ng/ml;CEA 0.5 ng/ml;HBsAg(+);HBeAb(+);HBV DNA 3.39 log₁₀拷贝/ml。2013年4月18日外院PET-CT示“肝内多发占位,转移瘤可能性大”(图1)。2014年4月19日外院电子内窥镜、结肠镜检查均未见明显异常。2013年4月21日于外院行肝组织活检术,病理示“未见明显肿瘤细胞,考虑慢性炎症改变可能性大”。2013年5月10日外院上腹增强MRI示“肝内多发病灶,转移瘤与炎性病变鉴别,以转移瘤可能性大”(图2)。患者为进一步诊治入住本科室,发病以来,患者精神、食欲、睡眠,大小便正常,体重较前无明显下降。

1.3 入院后诊疗经过 入院查体示皮肤巩膜无黄染,未见肝掌、蜘蛛痣,腹平坦,肝、脾肋下未触及,未见其他明显阳性体征。根据超声造影考虑转移瘤与脓肿相鉴别;根据肝组织活检结果考虑慢性炎症伴纤维组织增生及小胆管轻度不典型增生。经临床讨论,初步考虑肝内病灶为炎性病变可能性大,故给予该患者经验性抗感染治疗3周。3周后患者复诊,主诉症状无改善,复查WBC、ProCT及CRP等指标较前无明显下降。复查CT示肝内病灶较前增多、增大,部分融合,评价病情进展,抗感染治疗无效。为该患者申

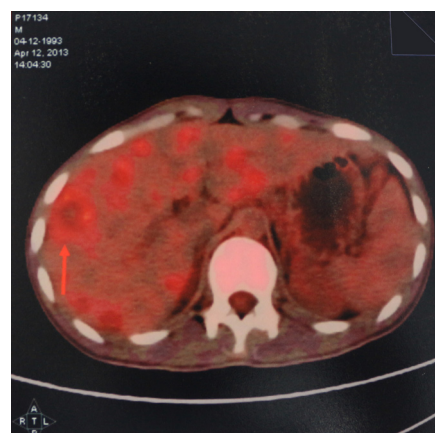


图1 2013年4月18日PET-CT

注:肝内多发类圆形高代谢灶(SUVmax 4.5),转移瘤可能性大

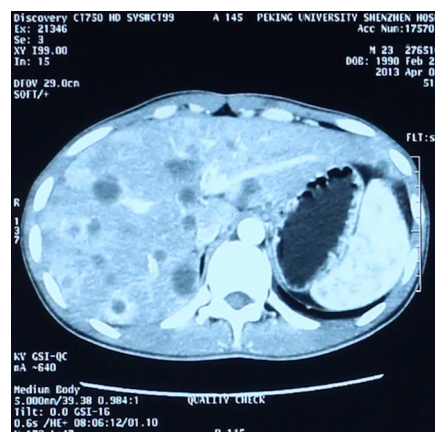


图2 2013年5月10日上腹增强MRI(动脉期)

注:肝内弥漫分布类圆形病灶,T1WI呈低信号,T2WI呈环形高信号,边界清晰。动脉期病灶呈环形强化。在静脉期及延迟期中,图中所示的病灶周边强化出现消退,部分病灶内部见小片状强化

请本院肝脏肿瘤多学科协作组(MDT)会诊,经多学科专家组会诊后,考虑存在其他罕见疾病可能,建议再次行肝组织活检术。因患者入院前曾于外院接受肝组织活检,故嘱患者借取外院2013年4月21日肝组织活检病理标本交与本院病理科会诊,病理结果示发现肿瘤细胞,HE染色:所见瘤细胞呈不规则形或梭形、多边形,胞体大,胞浆丰富、淡染,核膜厚,核仁明显,核分裂象少见,局部见灶片状坏死。免疫组织化学检查示瘤细胞CD31(+),CD34(+),CK19(-),S-100(-),Ki-67(+,1%),FVIII-Rag(+),Fli-1(+),Hepatocyte(-),特殊染

色PAS（-），GMS（-）；病理检查结论：活检组织镜下形态结合免疫表型符合上皮样血管内皮瘤（图3）。明确诊断后，结合循证医学证据及患者经济情况，给予IFN- α 及沙利度胺方案治疗，并开始随访。

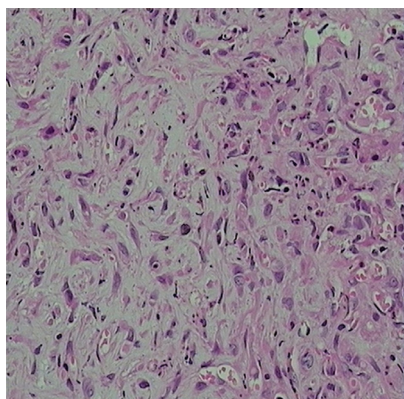


图3 2013年4月21日肝组织活检病理（HE染色，200 \times ）

注：瘤细胞呈不规则形或梭形、多边形，胞体大，胞浆丰富、淡染，核膜厚，核仁明显，核分裂象少见。局部见灶片状坏死

1.4 既往史及个人史 慢性乙型病毒性肝炎病史2年，未接受规范抗病毒治疗。否认其他疾病史。

1.5 辅助检查 入院后相关血液生物化学检测示WBC 12.2 g/L；中性粒细胞比例72.4%；嗜酸/碱性粒细胞比例均为正常范围内；CRP 53.4 mg/L；ProCT 0.46 ng/ml；肝、肾功能未见明显异常；多种血清肿瘤标志物（包括 β_2 -MG等）均为阴性。超声造影（CEUS）示肝内多发病灶，动脉期病灶周边强化，门脉期、延迟期强化消退。依靠超声定位PET-CT所标示的肝内高代谢病灶进行肝组织活检术，穿出灰白色鱼肉样组织送检，病理结果示CK（+）；CK7（+）；CK19（+）；Ki-67（+，3%）；S-100（-）。

1.6 随访 患者治疗1个月复查增强CT评估肿瘤进展（图4）；治疗2个月复查CT评估肿瘤仍为进展（图5）；治疗3个月评估肿瘤数目、大小基本同前，评估肿瘤生长速度较前变缓（图6）。后因患者个人原因，未继续接受治疗。随访6个月，患者返院复查，依据CT评估患者肝内病灶较前明显加速进展（图7），并且患者出现肝功能异常及胸、腹腔内积液。患者随访1年（截至2014年5月下旬），患者仍存活。

2 讨论

HEHE最早于1984年被发现并命名，定性为中间性血管肿瘤。在2002版WHO软组织和骨肿瘤分类标准中，已将其定性为低度恶性软组织血管肿瘤。HEHE属临床上较为罕见的疾病，好发于中年女性，病因尚不明确，可能同口服避孕药、氯乙烯接触及肝炎病毒感染等因素有关^[3]。该病临床表现无特异性，临床诊断困难，国外学者据报道其首诊正确率仅25%^[4]。张树辉等^[5]报道上海东方肝胆医院收治的8例术后证实为HEHE的患者，其术前诊断6例为原发性肝癌（其中2例AFP升高，术后病理证实为合并肝细胞癌），1例为血管瘤，1例为肝转移癌。

本例患者自发病至2月间就诊多间医疗机构，多种检查及多次肝组织活检术，最终依赖病理得以确诊^[6]。病理诊

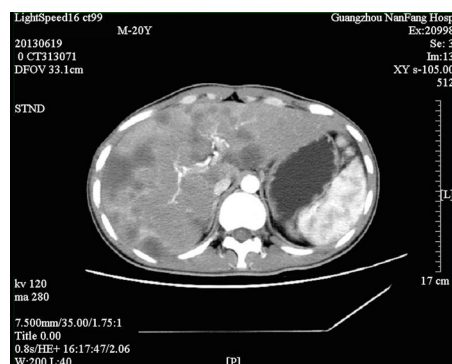


图4 患者随访1个月上腹增强CT（动脉期）

注：肝内病变较前增多、增大，边界较前模糊，呈相互融合趋势，评估肿瘤进展

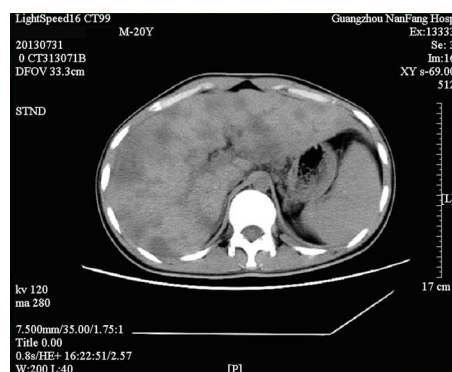


图5 患者随访2个月上腹CT（平扫期）

注：肝内病灶较前增多、增大，评估肿瘤进展

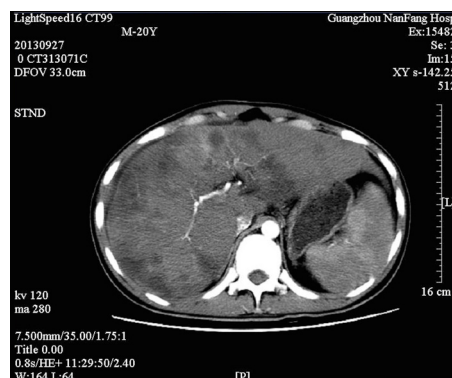


图6 患者随访3个月上腹CT（动脉期）

注：局部病灶增大，但总体所见肝内病灶数目、范围基本同前，评估肿瘤进展速度减缓

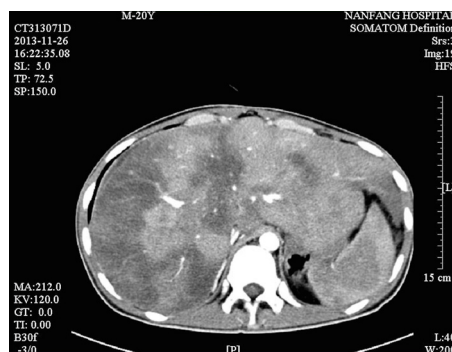


图7 患者随访6个月上腹增强CT（动脉期）

注：患者已自行停药3个月，复查可见肝内病灶较前明显增多、增大，评估肿瘤明显加速进展

断是该病诊断的金标准。HEHE的病理特征为:胞质内管腔形成,含有黏液性或纤维性变间质,免疫组织化学具有内皮细胞标记物CD31、CD34、FVIII-RAg阳性反应。也有些HEHE病理表现不典型,易与硬化性血管瘤及腺癌如胆管细胞癌混淆。

HEHE的影像学^[7,8]常见表现为CT所见肝脏周边部多发低密度灶,MRI扫描T1WI病灶呈低信号,T2WI可见中高信号,增强后病灶常有周边强化,门脉期部分病灶显示“晕征”,肝内静脉主干及分支逐渐闭塞变细并延伸向病灶,终止于结节的边缘;肝包膜因纤维化而发生回缩,呈“包膜回缩征”,部分存在钙化。仔细回顾分析本例CT及MRI影像,亦可见部分上述征象。但总体看来,HEHE的影像学表现极易与转移瘤、炎性假瘤、肝胆管细胞癌及其他血管来源肿瘤相混淆,临床上单纯依据影像学诊断和鉴别诊断非常困难。另外,由本例可知,超声造影(CEUS)检查可能对该疾病的鉴别诊断并无帮助。

HEHE的治疗以手术切除为主^[3],但切除后仍可复发,据报道43%的病例可获得术后5年生存期。亦有行原位肝移植治疗HEHE的报道^[9],其预后优于手术切除。对于不能手术治疗的病灶有行放疗、化疗(阿霉素、氟尿嘧啶或长春新碱等)的报道,但因EHE对放化疗不敏感,故均未见良好临床疗效^[10]。可考虑选择肝动脉栓塞治疗,但亦无大宗病例报道可证实其疗效。近年来有专家使用IFN- α 及IL-2治疗该病,亦有专家在实际工作中建议使用沙利度胺治疗,但尚无证据证实其疗效。

EHE生长缓慢,生存期相对较长,亦有肿瘤未经治疗的患者长期存活的报道。原发于肝、肺的EHE常为多发病灶,手术困难,远处转移发生率高,属于预后较差类型。

从已报道的文献及经验来看,该病诊断困难,治疗手段匮乏,临床结局不佳。但在本例患者的诊治过程中我们发现,该患者使用IFN- α 及沙利度胺治疗后,肿瘤进展似可得到短暂控制,这提示可以从该角度进一步深入研究和探

讨。总之,提高对HEHE的认识水平,可以帮助肝脏病专科医生提高首诊正确率,避免误诊、漏诊,并可能及早对患者开始正确治疗,以期改善预后。

参考文献

- [1] Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma[J]. *Cancer*,1982,50:970-981.
- [2] Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases[J]. *Hum Pathol*,1984,15:839-852.
- [3] Makhlof HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases[J]. *Cancer*,1999,85:562-582.
- [4] Nerlich A, Schleicher E. Differential basement membrane composition in multiple epithelioid haemangioendotheliomas of liver and lung[J]. *Histopathology*,1991,18:303-307.
- [5] 张树辉,丛文铭,吴孟超.肝上皮样血管内皮瘤的临床病例特点(附8例报告及文献复习)[J]. *中华肝胆外科杂志*,2003,9:327-330.
- [6] 赵爱莲,周立新,等.肝上皮样血管内皮瘤穿刺标本的病理诊断与鉴别诊断[J]. *中华病理学杂志*,2011,40:23-26.
- [7] 吕鹏,林江,周易,等.肝上皮样血管内皮瘤:影像学表现和病理基础[J]. *中国医学计算机成像杂志*,2011,17:416-419.
- [8] 缪建良,刘森,陈达伟.肝上皮样血管内皮瘤的影像学特征[J]. *放射学实践*,2011,26:736-738.
- [9] Grotz TE, Nagorney D, Donohue J, et al. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: is transplacation the only treatment option?[J]. *HPB(Oxford)*,2010,12:546-553.
- [10] Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy[J]. *Cancer*,2006,107:2108-2121.

收稿日期:2014-04-13

· 消息 ·

本刊被各数据库收录情况

本刊现已被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》、《美国化学文摘数据库(Chemical Abstracts Service)》、《中国核心期刊遴选数据库》(万方数据-数字化期刊群)、《中文生物医学期刊文献数据库——CMCC》、《中文科技期刊数据库》(重庆维普)、《中国学术期刊网络出版总库》收录。

本刊编辑部