

• 临床应用 •

肝胚胎性肉瘤的临床病例分析

黄盛鑫^① 吴飞翔^① 陈 军^② 刘剑勇^① 赵荫农^① 黎乐群^①

摘要 目的:分析肝脏未分化(胚胎性)肉瘤(UESL)的临床表现、影像特点以及治疗方案,为诊断和治疗提供依据。方法:报道广西医科大学附属肿瘤医院收治的2例UESL,并检索国内近25年间文献报道的UESL,共120例,提取病例资料进行统计分析。结果:UESL病例,多表现为腹部包块,HBsAg和AFP阳性率低(17.72%和8.64%),肿瘤平均直径为(13.82±4.90)cm。72.34%的病例超声表现以实质性高回声为主,91.78%的病例CT以囊性低密度为主要表现。单纯手术切除组的术后复发率高于手术联合化疗组(为72.97%和30.77%),但两组的复发时间和生存曲线无明显差别。总体中位生存期为11(5.4~16.6)个月。结论:UESL具有独特的影像学特征,早期诊断及早期手术切除是治疗UESL的关键,术后联合化疗有望降低术后复发风险,延长生存时间。

关键词 肝肉瘤 未分化肉瘤 胚胎性肉瘤 治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.15.026

Clinical Analysis of Undifferentiated (Embryonal) Sarcoma of the Liver

Shengxin HUANG¹, Feixiang WU¹, Jun CHEN², Jianyong LIU¹, Yinnong ZHAO¹, Lequn LI¹

Correspondence to: Feixiang WU; E-mail: wufxiang@yahoo.com.cn

¹Department of Hepatobiliary, The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

²Department of Pathology, The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract Objective: To evaluate the clinical manifestation, imaging characteristics, and treatment plans of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver (UESL) to provide bases for the diagnosis and treatment. **Methods:** Data of two UESL cases were obtained from The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China. Information on relevant cases was retrieved from the CNKI, Wanfang, and VIP databases between January 1988 and June 2011. Clinical data of all the cases were analyzed. **Results:** A total of 120 UESL cases previously reported in China were included in this study. Most of the cases presented with an abdominal mass, with a low positive rate of hepatitis B surface antigen and alpha fetoprotein (17.72% and 8.64%). The average diameter of the tumors was 13.82 cm ± 4.90 cm. Imageological diagnosis revealed that 72.34% of the UESL cases showed a solid hyperechogenicity in ultrasound, whereas 91.78% of the cases demonstrated a cystic low density on CT scan. The recurrence rate was higher in the group with surgery than in the group with surgery plus chemotherapy (72.97% and 30.77%). However, no significant differences in recurrence time and survival curves were found between the two groups. The overall median survival time (95% confidence interval) was 11 (5.4 ~ 16.6) months. **Conclusion:** Early diagnosis and prompt excision play an important role in the treatment and prognosis of UESL. Furthermore, postoperative adjuvant chemotherapy can reduce the risk of tumor recurrence and prolong the survival time for UESL patients.

Keywords Liver sarcoma; Undifferentiated sarcoma; Embryonal sarcoma; Therapy

肝脏未分化(胚胎性)肉瘤(undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, UESL),也称肝未分化肉瘤、胚胎性肉瘤、恶性间叶瘤等,是一种罕见的高度恶性间质肿瘤。临床缺乏特异表现,术前易误诊,确诊主要依靠术后病理诊断。现对本院2例经手术后病理确诊的UESL并结合国内文献已报道的118例病例进行分析和总结,为临床诊断和治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

病例1:男,16岁,患者于2009年7月上腹部出现持续性胀痛,伴发热,T39℃。HBsAg(+),AFP(-)。B

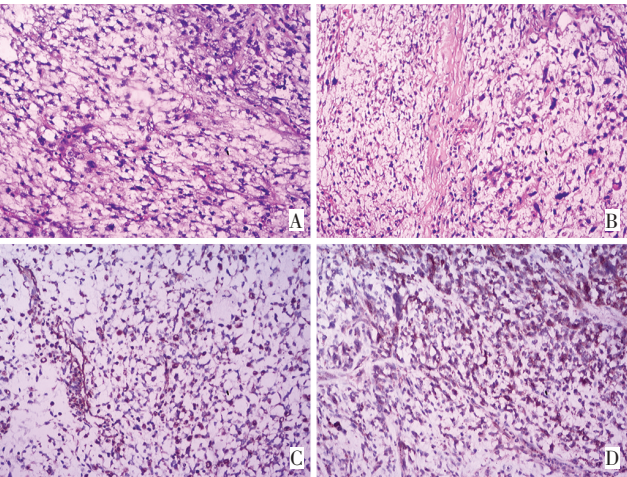
超探及肝右叶下缘不规则强回声实质性团块,约10 cm×7 cm,内见多处小片状低回声区。MRI提示肝右叶异常信号灶,大小为10 cm×6.5 cm,T1WI呈混杂低信号,T2WI呈混杂高信号;动脉期肿块可见结节样强化,静脉期肿块呈“渐进性”强化。手术切除肝右叶肿物,约9 cm×6.5 cm×6.5 cm,包膜完整。病理:肿瘤组织呈分叶状,肿瘤细胞弥漫分布,多呈星形或梭形,缺乏分化,可见单核或多核瘤巨细胞,间质黏液样;胞浆内外可见数目不等的散在或簇状排列的嗜酸性小体(图1),肿瘤内可见灶性坏死及出血。免疫组织化学:Vimentin(+),AAT(+),Desmin(+),P53

作者单位:①广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科;②病理科(南宁市530021)

通信作者:吴飞翔 wufxiang@yahoo.com.cn

(+),NSE(+),S-100少量细胞阳性,SMA灶性阳性,CK-19残存胆管阳性。诊断:肝胚胎性肉瘤。患者术后2.5个月复查CT提示肝左右叶多发结节性复发灶。胸片示左下肺多发转移瘤。患者于肿瘤复发1个月后死亡。

病例2:女,23岁,患者于2007年10月开始反复出现上腹部疼痛,右侧腰背部酸胀不适。B超提示肝右叶巨大囊腺瘤可能性大。肝脏CT示肝右叶巨大低密度影,考虑胆管细胞囊腺瘤。AFP(-),HBsAg(+),行肝右叶肿瘤切除术。病理:肿物大小为10 cm×8 cm×5 cm,有包膜。肿物组织主要由梭形细胞构成,瘤细胞有明显异型性,有较多多核瘤巨细胞,核分裂像易见,可见大小不等的嗜酸性小体(PAS染色阳性),肿瘤周围见陷入的胆管和肝细胞。免疫组织化学染色:Vimentin(+)、AAT(+)、Desmin(+)。诊断:肝胚胎性肉瘤。术后给予奥沙利铂联合吉西他滨化疗3个周期。随访至今,患者已经无瘤生存4年。



A:大部分肿瘤细胞呈梭形成星芒状(HE染色×100);B:胞浆内外的嗜酸性小体(HE染色×100);C:波形蛋白(vimentin)阳性(免疫组织化学染色×100);D:α1-抗胰蛋白酶(AAT)阳性(免疫组织化学染色×100);
图1 肝胚胎性肉瘤组织病理

Figure 1 The histopathology of the liver embryonal sarcoma

1.2 国内报道病例回顾

联合检索清华同方、维普,万方等中文数据库。检索词:肝,未分化肉瘤、胚胎性肉瘤、恶性间叶瘤。经查阅全文,排除相同病例重复报道的文献11篇以及2例肝移植后发生UESL,最终获得从1988年1月至2012年4月病例报道文献54篇,经病理学确诊的UESL 118例。详细阅读病例资料,提取临床数据,建立数据库分析。

1.3 统计学方法

所有资料应用SPSS 16.0进行统计学分析,组间计量资料比较采用独立样本t检验,运用χ²检验比较

复发率,采用Kaplan–Meier生存曲线和Log rank检验进行生存分析,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共计120例患者,男性58例,女性62例,0~5岁儿童6例(5%),6~15岁72例(60%),成人42例(35%)。

2.2 症状与体征

腹痛、腹胀95例(79.17%),腹部包块48例(40%),伴发热30例(25%)。

2.3 辅助检查

14例HBsAg阳性(17.72%,14/79),7例肝硬化(11.11%,7/63),7例AFP阳性(8.64%,7/81),3例CA19-9阳性(8.64%,3/23),2例CA125阳性(16.67%,2/12),1例CEA阳性(3.70%,1/27)。17例肝功能轻度受损(39.53%,17/49)。肿瘤原发于肝右叶79例(65.84%),肝左叶19例(15.83%),跨肝左右叶15例(12.5%),肝内多发病灶7例(5.83%)。肿瘤最长径为4~30 cm,平均为(13.82±4.90) cm。47例行超声检查,34例肿块以实质性或高回声为主,13例以囊性或低回声为主。73例行CT检查,67例肿块以囊性或低密度为主的表现,6例以实质性或高密度为主要表现。18例行MRI检查,17例T1加权呈混杂低信号,T2加权呈混杂高信号;1例T1加权呈等到低信号,T2加权呈高到低信号(表1)。

表1 120例UESL在超声、CT、MRI的表现

Table 1 Ultrasound, CT, and MRI characteristics of 120 cases with undifferentiated embryonal sarcoma of the liver

影像检查	例数	百分比(%)
超声检查		
实质性/高回声为主	34	72.34
囊性/低回声为主	13	27.66
CT检查		
囊性/低密度为主	67	91.78
实质性/高密度为主	6	8.22
MRI检查		
T1WI低信号为主,T2WI高信号为主	17	94.44
T1WI等到低信号,T2WI高到低信号	1	5.56

2.4 治疗及结果

95例患者行手术完整切除肿瘤,15例手术切除后辅助化疗,9例因肿瘤巨大或不能耐受行部分切除,另外1例因外伤使肿瘤破裂致失血性休克死亡。在50例随访病例中,肿瘤手术完整切除37例,其中术后肝内复发23例,肺和腹腔转移复发各2例,平均复发时间为术后(5.17±4.70)个月;肿瘤手术切除联合化疗13例,其中4例术后肝内复发,平均复发时间

为术后(8.25±2.99)个月。50例患者中位生存时间为11(5.4~16.6)个月,手术切除组与手术联合化疗组的术后生存时间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2,图2)。

表2 两组UESL患者的复发时间及生存时间比较

Table 2 Comparison of recurrence and survival time between the groups with surgery and surgery plus chemotherapy

项目	单纯手术组	手术+化疗组	Z	P
例数	37	13	-	-
复发率(%)	27(72.97)	4(30.77)	5.592	0.018
肿瘤大小(cm)	14.27±4.16	11.42±5.20	1.988	0.053
复发时间(月)	5.17±4.70	8.25±2.99	-1.262	0.217
Log rank 检验	-	-	3.324	0.068

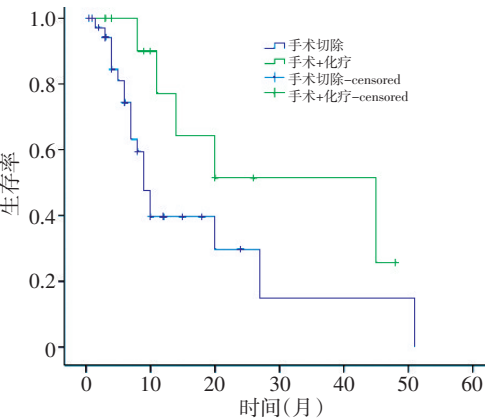


图2 50例手术切除组与手术+化疗治疗组UESL患者的生存曲线
Figure 2 Survival curves of 50 UESL patients (resection group versus surgery plus chemotherapy group)

3 讨论

UESL是发生于肝脏原始间叶组织,缺乏分化的高度恶性肿瘤,Stocker等^[1]于1978年首次报道并命名为肝脏未分化肉瘤。UESL占肝脏原发恶性肿瘤的0.1%~2%^[2],多发于15岁以下儿童,其发病率占儿童肝脏肿瘤的9%~13%^[3],性别无明显差异,本组国内病例以6~15岁儿童(72%)高发。目前,UESL的组织学来源及发病机制仍不清楚^[4]。

UESL临床多表现为上腹部肿块、疼痛,可有放射性疼痛,多伴有发热,一般无黄疸、脾及淋巴结肿大。极少数肿瘤破裂而发生腹腔出血。肝功能正常或轻度受损,血清AFP、CEA等肿瘤标记物阴性,HBsAg阳性及肝硬化少见。肿瘤多位于肝右叶,体积较大,单发,有假包膜。肿瘤生长迅速,可侵犯毗邻器官。肿瘤远处转移以肺部为最常见。

由于UESL临床表现缺乏特异性^[5],肿瘤多呈囊性不宜穿刺活检,因多易误诊为肝母细胞瘤、肝错构瘤、肝细胞癌等。然而UESL在影像学上存在一定的特殊表现,加深对其认识,可提高术前诊断率。超声

检查以实性为主的混合回声包块,内含有大小不等的不规则透声区及高回声区,代表了肿瘤组织与囊性变、出血和坏死灶。少部分病例表现为囊性为主的包块。CT平扫表现为巨大囊性或囊实性肿块,其内密度不均,边界清晰。增强扫描肿瘤实性部分和分隔动脉期可强化,缺乏肝细胞癌“快进快出”的特征,肿瘤假包膜强化后可形成强化边缘,静脉期呈低密度。本组72.34%的病例超声检查显示肿块以实质性或高回声为主,而91.78%的病例CT表现以囊性或低密度为主。39例同时行超声和CT检查,其中30例(76.92%)在超声检查显示以实性为主,而CT则表现以囊性为主,与国外文献^[6]报道相一致。Buetow等^[7]认为UESL内部分凝胶样实性区,在CT所见为水样密度而呈现囊性,在超声检查显示以实性为主的混杂回声,为本病两种影像学检查结论不一致的原因;同时,超声检查结果多与病理结果相一致。因此,超声与CT不一致表现的独特影像特征可能成为UESL术前诊断的一个重要依据^[8]。MRI主要表现为在T1WI呈边界清楚的囊状低信号,囊内可见高信号灶,为瘤内出血坏死表现。病灶在T2WI多呈高信号,混杂着条索状低信号。增强扫描后肿块周缘可强化,出血坏死区、黏液变和囊变区无强。动态增强扫描随时间延迟强化逐渐增多并由周边向中心蔓延^[7]。T1WI高信号提示肿块内出血比CT更敏感,T2WI能清晰显示肿块内囊变液化的程度及假性纤维包膜,对UESL的术前评估更有意义。

UESL切面呈囊实性,大多存在假包膜,与周围组织分界清楚。镜下可见散在分布的大小不一未分化星形或梭形细胞、巨大的多形性细胞或瘤巨细胞。在瘤细胞内或细胞外基质中见PAS阳性的嗜酸性小体是UESL组织学的一个重要特征^[9]。免疫组化:UESL多数表达波形蛋白(Vimentin)和α1-抗胰蛋白酶(AAT),部分病例可表达结蛋白(Desmin)、平滑肌肌动蛋白(SMA)和细胞角蛋白(CK),而AFP、Hep、CEA、S-100和Myoglobin等为阴性。本组UESL存在假包膜78例(78/85,91.76%),61例(61/78,78.21%)肿瘤细胞及基质内可见大小不等的嗜酸性小体或PAS染色阳性。52例肿瘤标本行免疫组织化学染色,Vimentin(+)45例(86.54%),AAT(+)34例(65.38%),Desmin(+)12例(23.08%),SMA(+)10例(19.23%)。Vimentin和AAT阳性提示肿瘤细胞来自原始间叶未分化细胞及组织^[10],为UESL的诊断提供证据。

手术切除是目前UESL的首选治疗方法。UESL多不伴肝硬化,单发,包膜完整,即使瘤体巨大,只要肝功能无严重受损,仍应手术完整切除。由于其恶性程度高,生长迅速,术后仍可在短时间内复发,可

侵入下腔静脉发生远处转移,预后较差。Stocker等^[1]报道的31例UESL,中位生存期仅为11个月。Lenze等^[11]回顾67例UESL的治疗,手术完整切除后未接受辅助化疗的42%患者在平均8个月后肿瘤迅速复发,手术完整切除后行辅助化疗的23%患者,无复发达28个月。Webber等^[12]观察7例均予术后化疗的UESL患者,2例患者在术后12~29个月复发死亡,4例随访19~150个月后无复发。本组国内病例肿瘤手术切除组的术后复发率高于手术联合化疗组,为72.97%和30.77%($P<0.05$),但两组的复发时间和生存时间无明显差别。目前国内外对UESL主要采用以治疗肉瘤为基础的方案。Bisogno等^[3]总结了12例UESL患者,行以手术为主的综合治疗,其中10例术后化疗采用VAC-CDV或VAID-IVA方案(V:长春新碱;A:放射菌素;C:环磷酰胺;D:阿霉素;I:异环磷酰胺),生存期为5~20年。因此,早期诊断及早期手术切除是治疗UESL的关键,术后联合化疗可有望降低术后复发风险,延长生存时间。

参考文献

- 1 Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: report of 31 cases[J]. *Cancer*, 1978, 42(1): 336-348.
- 2 Matthaei H, Krieg A, Schmelzle M, et al. Long-term survival after surgery for primary hepatic sarcoma in adults[J]. *Arch Surg*, 2009, 144(4): 339-344.
- 3 Bisogno G, Pilz T, Perilongo G, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: a curable disease[J]. *Cancer*, 2002, 94(1): 252-257.
- 4 Sodhi KS, Bekhitt E, Rickert C. Paradoxical hepatic tumor: Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver[J]. *Indian J Radiol Imag*, 2010, 20(1): 69-71.
- 5 Faraj W, Mukherji D, El Majzoub N, et al. Primary undifferentiated embryonal sarcoma of the liver mistaken for hydatid disease[J]. *World J Surg Oncol*, 2010, 8(1): 58.
- 6 Crider MH, Hoggard E, Manivel JC. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver[J]. *Radiographics*, 2009, 29(6): 1665-1668.
- 7 Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases[J]. *Radiology*, 1997, 203(3): 779-783.
- 8 Moon WK, Kim WS, Kim IO, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: US and CT findings[J]. *Pediatr Radiol*, 1994, 24(7): 500-503.
- 9 Zheng JM, Tao X, Xu AM, et al. Primary and recurrent embryonal sarcoma of the liver: clinicopathological and immunohistochemical analysis[J]. *Histopathology*, 2007, 51(2): 195-203.
- 10 Li XW, Gong SJ, Song WH, et al. Undifferentiated liver embryonal sarcoma in adults: a report of four cases and literature review[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(37): 4725-4732.
- 11 Lenze F, Birkfellner T, Lenz P, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in adults[J]. *Cancer*, 2008, 112(10): 2274-2282.
- 12 Webber EM, Morrison KB, Pritchard SL, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: results of clinical management in one center[J]. *J Pediatr Surg*, 1999, 34(11): 1641-1644.
- 13 Miyatake T, Tringler B, Liu W, et al. B7-H4(DD-O110) is over-expressed in high risk uterine endometrioid adenocarcinomas and inversely correlated with tumor T-cell infiltration[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(1): 119-127.
- 14 De-Ridder M, Jiang H, Van Esch, et al. IFN-gamma+ CD8+ T lymphocytes: possible link between immune and radiation responses in tumor-relevant hypoxia[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(3): 647-651.
- 15 Apte SH, Baz A, Groves P, et al. Interferon-gamma and interleukin-4 reciprocally regulate CD8 expression in CD8(+) T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(45): 17475-17480.
- 16 Ichikawa M, Chen L. Role of B7-H1 and B7-H4 molecules in down-regulating effector phase of T-cell immunity: novel cancer escaping mechanisms[J]. *Front Biosci*, 2005, 10: 2856-2860.
- 17 Chen C, Qu QX, Shen Y, et al. Induced expression of B7-H4 on the surface of lung cancer cell by the tumor-associated macrophages: a potential mechanism of immune escape[J]. *Cancer Lett*. 2012, 317(1): 99-105.

(2012-03-18收稿)
(2012-04-15修回)
(本文编辑:贾树明)

(2012-03-06收稿)
(2012-05-20修回)
(本文编辑:郑莉)

(上接第1099页)