

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 02. 013

老年性肝未分化(胚胎性)肉瘤临床病理观察

周 宁,许婷婷,李 韬,伏阳燕,龙 凤,陈俐巧

(四川省绵阳四〇四医院病理科 621000)

摘 要:**目的** 探讨老年人肝未分化(胚胎性)肉瘤的临床病理学特点、免疫组织化学特征,以及诊断和鉴别诊断。**方法** 对 1 例 60 岁男性患者的肝未分化(胚胎性)肉瘤进行光镜观察和免疫组织化学标记并文献复习。**结果** 肿瘤细胞主要由梭形和多角形细胞构成,合并间质黏液变性,细胞异型性显著,核深染,畸形,间质内散在分布深染多核巨细胞。在瘤细胞的胞质内可见大小不等的嗜酸性小球。免疫组织化学:Vimentin(+)、抗平滑肌抗体(SMA)部分(+)、Ki-67 阳性率约 25%。**结论** 老年人肝未分化(胚胎性)肉瘤极为罕见,临床及大体表现缺乏特异性,术前诊断困难,确诊依赖于组织形态学和免疫组织化学检测。

关键词:胚胎性肉瘤; 肝肿瘤; 临床病理; 免疫组织化学; 鉴别诊断

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)02-0187-04

Undifferentiated(embryonic) sarcoma of the liver in elderly:a clinical pathologic analysis

ZHOU Ning ,XU Tingting ,LI Tao ,FU Yangyan ,LONG Feng ,CHEN Liqiao

(Department of Pathology, Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical pathologic features, immunologic phenotype and differential diagnosis of undifferentiated(embryonic) sarcoma of the liver in elderly (UESL). **Methods** A patient with UESL of the liver in an old male was analyzed with histological and immunohistochemical staining and review of the related literature. **Results** The tumor showed mixed spindle and polygonal cells within the myxoid matix. Some cells showed marked anisonucleosis with hyperchromasia and atypical multinucleated cells could often be seen. Numerous typical and atypical mitoses were observed. Some tumor cells contained eosinophilia hyaline. Immunohistochemistry showed positive vimentin. Some spindle cells were positively stained with SMA. The Ki-67 marker of proliferation was expressed in approximately 25% of nuclei. **Conclusion** UESL is rare tumor; there are no characteristics of clinical manifestation and gross morphoiogy in the tumor. Its diagnosis should be made based on its morphological and immunohistochemical features.

Key words: embryonal sarcoma; liver tumor; immunohistochemistry; differential diagnosis

肝未分化(胚胎性)肉瘤是一种少见的高度恶性的梭形细胞肿瘤,通常发生于儿童和年轻人,偶尔发生于成年人,老年人罕见。现报道 1 例发生于老年男性的肝未分化并结合文献复习,探讨该病的临床病理特点,以及鉴别诊断及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,男性,60 岁,因腹痛不适、腹部包块入院。腹部 CT 显示:肝脏形态失常,肝右叶有一囊实性肿块影,约为 12.5 cm×12.9 cm,其内密度不均,边缘较清,肿块大部分向右上突出于肝脏轮廓外,增强后实性部位不强化,提示肝恶性肿瘤,考虑癌肉瘤、胆管细胞癌、转移性癌等。术中见肿块位于肝右叶突出于肝表面与周围网膜包裹,周界不清。实验室检查:甲胎蛋白(AFP)为 3.96 ng/mL,癌胚抗原(CEA)为 1.21 ng/mL,糖类抗原(CA199)为 8.98 U/mL;乙型肝炎表面抗原(HbsAg)和丙型肝炎病毒(HCV)呈(一)。

1.2 方法 患者标本经 4% 中性甲醛固定,常规脱水、透明、浸蜡、切片、HE 染色,经光镜、免疫组织化学明确诊断。免疫组织化学采用 PV9000 法,所有抗体及试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, DAB 显色,以 PBS 代替 1 抗作阴性对照。

2 结 果

2.1 巨检 灰褐、灰红不整形包块 1 个,体积 17 cm×16.4 cm×5.5 cm,无包膜;切面为不规则囊实性,与网膜组织包裹,灰褐、淡黄,可见出血、坏死。

2.2 镜检 肿瘤异质性大,主要由梭形、多角形非典型细胞构成,呈短束状、编织状或不规则排列,间质见黏液变性(图 1、2)。细胞异型性显著,核深染、畸形,间质内散在分布异型瘤巨细胞和多核巨细胞,核分裂及病理性核分裂易见(图 3、4)。瘤细胞胞质内可见大小不等的嗜酸性小球(图 5)。

2.3 免疫组织化学 瘤细胞呈 Vimentin(+)(图 6)、抗平滑肌抗体(SMA)部分(+)、Dog-1(一)、

CD117(—)、HMB45(—)、EMA(—)、CEA(—)、CR(—)、CD31(—)、P63(—)、S-100(—)、P40(—)、PCK(—)、CD34(—)、AFP(—)、Hepatocyte(—)、Ki-67 阳性率约 25%。



图 1 肿瘤主要由多角形和梭形细胞构成,周边见正常肝细胞

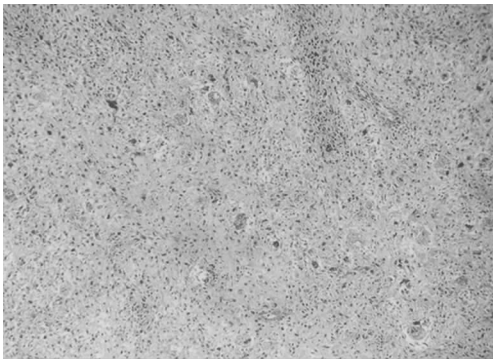


图 2 间质黏液变性,可见散在分布的奇异型瘤巨细胞

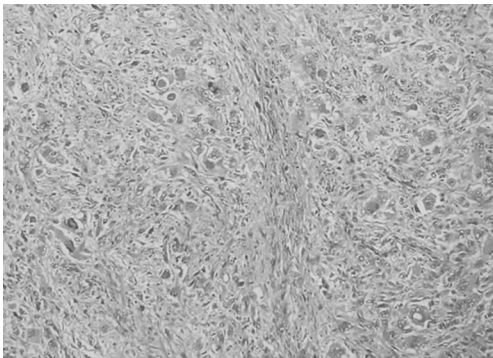


图 3 细胞丰富,多形性明显,多核瘤巨细胞易见,类似多形性未分化肉瘤

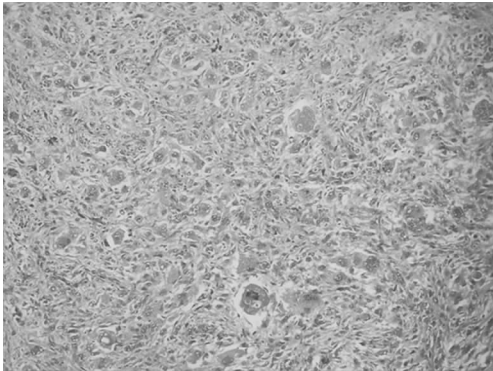


图 4 非典型性核分裂易见,瘤细胞胞浆内可见显著的嗜酸性小球

2.4 病理诊断 肝脏未分化(胚胎性)肉瘤。

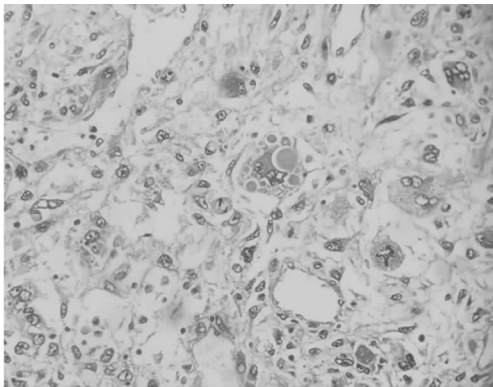


图 5 高倍镜显示细胞浆内大小不等的嗜酸性小球

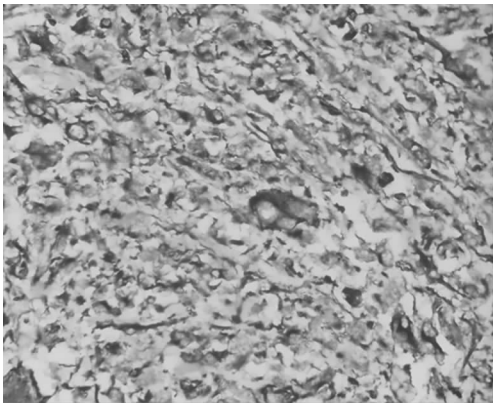


图 6 免疫组织化学显示梭形细胞及多核巨细胞 Vimentin 弥漫强阳性

3 讨 论

3.1 临床特征 肝脏未分化(胚胎性)肉瘤是一种高度异质性的恶性肿瘤,又名恶性间叶瘤、间叶肉瘤、未分化横纹肌肉瘤、纤维黏液肉瘤等,发生于肝脏原始间叶组织,缺乏分化,病因不清。KALLAM 等^[1]1978 年首次报道并命名,目前国内外研究报道不足 200 例。通常发生于 6~10 岁的儿童,15 岁以后罕见,仅 70 余例,60 岁以上老年人极罕见,目前报道共 14 例,无性别倾向,但老年人中以女性多见^[2-3]。临床症状及实验室检查无特异性,主要表现为腹痛、腹部膨隆、发热、体质量减轻、非特异性胃肠症状等^[4]。

3.2 影像特征 黄盛鑫等^[5]研究报道,超声显示通常以实性高回声为主(72.34%),而 CT 常显示巨大囊性低密度影(91.78%),瘤内密度不均,边界清,极少钙化,MRI 表现 T1W1 以低信号为主及 T2W1 以高信号为主(94.44%)。超声与 CT、MRI 表现不一致是由于肿瘤内部黏液样基质富含亲水的酸性黏多糖不断吸收水分所致,在超声中表现以实性为主的回声,而 CT 及 MRI 表现为液性密度影,这种不一致性是肝脏未分化(胚胎性)肉瘤的重要诊断线索^[6-7]。

3.3 组织学特点 肿瘤一般较大,单发,直径约为 10~20 cm,多见于肝右叶(59%),部分发生于肝左叶(22%)或同时累及双叶(20%)^[8]。常境界清楚,无包膜,切面多彩状,囊实性,实性区域鱼肉状,有光泽,囊

性区呈胶冻状,伴有多处出血、坏死^[9]。显微镜下由致密或疏松排列的星形、多角形或梭形细胞构成,致密区略呈编织状、短束状或无规则排列,疏松区间质常黏液变性。肿瘤细胞具有明显的异型性,核深染,间质内散在分布瘤巨细胞和多核瘤巨细胞。瘤细胞浆丰富,嗜酸性,具有特征性病变的是胞质内可见大小不等的嗜酸性透明小体,尤其是瘤巨细胞更显著,淀粉酶消化后过碘酸雪夫染色(PAS 染色)阳性^[10]。在大多数病例中,肿瘤细胞周围可见散在分布的增生或变性的胆管样结构和肝细胞,由于这些结构成分没有明确的肿瘤性特征且多位于肿瘤周边,一般将其视为陷入的非肿瘤性成分^[11]。目前肝脏未分化(胚胎性)肉瘤组织学起源尚不清楚,可能来自原始干细胞。相关学者认为与肝原发性胚胎性横纹肌肉瘤在组织学发生上有关系,但有的认为是间变性(肉瘤样)肝细胞癌^[12-13]。超微结构及免疫组织化学表明,大多数细胞出现未分化间叶细胞、纤维母细胞、肌纤维母细胞的表现^[2]。据研究报道,梭形细胞可伴有平滑肌及横纹肌分化^[14]。CHEN 等^[15]报道 1 例成人肝脏未分化(胚胎性)肉瘤合并成骨现象。免疫组织化学染色常弥漫性表达 Vimentin,多核巨细胞及部分梭形细胞可表达 CD68,胞浆内嗜酸性小球常表达 a1-AT;其他标记物如 HepPar-1、S-100、GFAP、CD34、CD117、myogenin、MyoD1、AFP、h-caldesmon 等通常阴性^[2]。近年来研究发现,肝脏未分化(胚胎性)肉瘤可呈 CD56 弥漫性细胞膜表达,以及核周角蛋白点状表达,其意义目前尚不清楚,在鉴别诊断中可能有提示意义^[3,16]。本例临床病理特征与文献报道较一致,免疫组织化学染色部分梭形细胞表达 SMA,提示肌源性分化。遗传学研究发现,肝脏未分化(胚胎性)肉瘤可出现 TP53 突变,染色体 1q、5p、6q、8p、12q 扩增,7p、11p、17p、22q 杂合性缺失,以及 1p、8p、20q(17)等位基因失衡等^[17-18]。

3.4 鉴别诊断 肝原发性肉瘤均少见,主要的鉴别诊断包括肝肉瘤样癌或梭形细胞样癌、血管平滑肌脂肪瘤,以及肝脏其他原发或转移性梭形细胞肉瘤,包括胃肠间质瘤、恶性纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、多形性横纹肌肉瘤、恶性黑色素瘤等鉴别。(1)肉瘤样癌:多发生于中老年男性,病因不清,可能与乙型肝炎病毒感染相关,目前多数学者认为来源于普通肝细胞癌的间变去分化^[19]。临床主要表现为腹痛和发热,血清 AFP 通常不高或低于正常。组织学上主要由恶性梭形细胞构成,类似肝脏未分化(胚胎性)肉瘤,但前者通常具有双向分化形态,多切面观察能找到明确的恶性上皮成分,并且梭形细胞肉瘤样区域与上皮样区域有移行。免疫组织化学染色上皮成分 CK(pan)、EMA 强阳性,而 vimentin 弱阳性或阴性,梭形细胞可表达 SMA、Vimentin 等间叶性标记,其他中间性的角蛋白 CAM 5.2、CK8、CK18、CK19 可

不同程度地阳性表达。(2)血管平滑肌脂肪瘤:组织学上主要由平滑肌细胞、厚壁血管、脂肪细胞构成,通常鉴别不困难,但罕见情况下肝血管平滑肌脂肪瘤主要由多形性梭形细胞和上皮样细胞构成(上皮样血管平滑肌脂肪瘤),而脂肪成分可少见或不见,需与肝脏未分化(胚胎性)肉瘤鉴别。前者瘤细胞主要为上皮样,呈巢状或片状排列,与周围组织边界清,部分短梭形,细胞体积大,呈卵圆形或多角形,胞浆丰富、略嗜酸,细胞核大小不一,核仁明显,但核分裂罕见,免疫组织化学表达黑色素细胞标记(HMB45、Melan-A),和肌源性标记(SMA、desmin 等)。(3)转移性胃肠间质瘤:肝脏是胃肠间质瘤转移的常见脏器,组织学上为上皮样细胞、梭形细胞不同比例混杂,常可表现为以某一型细胞为主,当以梭形细胞为主时需与肝脏未分化(胚胎性)肉瘤鉴别,前者免疫组织化学 CD34、CD117、DoG-1 阳性。(4)未分化多形性肉瘤,曾经称恶性纤维组织细胞瘤,组织学形态及免疫组织化学染色与肝脏未分化(胚胎性)肉瘤非常类似,但前者更罕见于肝脏,瘤细胞多为梭形、多角形,细胞核较肥胖,形态不规则,可见奇异瘤巨细胞及多核瘤巨细胞,间质常黏液变性及炎性细胞浸润。免疫组织化学染色无明确分化方向,但未分化多型性肉瘤常出现特征性车辐状结构、旋涡状结构,一般不见胞质内嗜酸性透明小体。(5)平滑肌肉瘤:平滑肌肉瘤可以出现明显的多型性,类似肝脏未分化(胚胎性)肉瘤,但在局部区域仍可见到经典平滑肌肉瘤形态,两者之间可有相对清楚的界限,也可为逐渐移行,分化较好的区域主要由平行束状或交织状排列的嗜酸性梭形细胞组成,核居中,核两端平钝或雪茄状,核周可见圆形胞质空泡。瘤细胞胞质丰富,深嗜伊红色,免疫组织化学弥漫表达 SMA、MSA、desmin、h-caldesmon、calponin。

3.5 治疗与预后 肝未分化肉瘤是一个高度恶性肿瘤,预后一般较差,大多数患者 1~2 年内病死,但也有少数长期存活的报道^[13]。目前还没有统一的治疗方案标准,据相关资料统计,手术切除者的术后复发率高于手术联合化疗者,为 72.97% 和 30.77%^[5]。LI 等^[3]报道 2 例成人经手术根治切除肿块,并辅以化疗后,分别于 14、30 个月复发。因此采用根治性手术切除联合多种药物化疗可以延长患者的生存时间,是目前治疗的首选方法。但对复发病例,部分学者认为,宜尽可能予以手术切除同时辅以放射治疗。

参考文献

- [1] KALLAM A, KRISHNAMURTHY J, KOZEL J, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of liver[J]. Rare Tumors, 2015, 7(4):6009.
- [2] ZHANG H N, LEI L, ZUPPAN C W, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver with an unusual presentation: case report and review of the literature[J]. J

- Gastrointest Oncol, 2016, 7(Suppl 1): S100-S106.
- [3] LI X W, GONG S J, SONG W H, 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.
 - [4] GAO J, FEI L M, LI S, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a child: A case report and review of the literature[J]. Oncol Lett, 2013, 5(3): 739-742.
 - [5] 黄盛鑫, 吴飞翔, 陈军, 等. 肝胚胎性肉瘤的临床病例分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(15): 1100-1103.
 - [6] VAROL U, KARACA B, MUSLU U, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in an adult patient: case report[J]. Turk J Gastroenterol, 2012, 23(3): 279-283.
 - [7] 张辉, 杨洋, 陈郭飞, 等. 儿童肝未分化性胚胎性肉瘤误诊分析[J]. 医学与哲学, 2016, 37(5): 40-42.
 - [8] KIM H H, KIM J C, PARK E K, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver presenting as a hemorrhagic cystic tumor in an adult[J]. HBPD Int, 2011, 10(6): 657-660.
 - [9] PACHERA S, NISHIO H, TAKAHASHI Y U, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: case report and literature survey[J]. J HBPD Surg, 2008, 15(5): 536-544.
 - [10] MA L, LIU Y P, GENG C Z, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of liver in an old female: case report and review of the literature[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(47): 7267-7270.
 - [11] WALKER N I, HORN M J, STRONG R W, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Pathologic findings and long-term survival after complete surgical resection[J]. Cancer, 1992, 69(1): 52-59.
 - [12] LEGOU F, AYAV A, CAHN V, et al. Radiologic-pathologic comparison of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a 61-year-old Woman[J]. Diagn Interv Imaging, 2012, 93(3): e208-e211.
 - [13] 沈丹华. 罗西和阿克曼外科病理学[M]. 北京: 北京大学出版社, 2014: 960.
 - [14] NISHIO J, IWASAKI H, SAKASHITA N, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver in middle-aged adults: smooth muscle differentiation determined by immunohistochemistry and electron microscopy[J]. Hum Pathol, 2003, 34(3): 246-252.
 - [15] CHEN J H, LEE C H, WEI C K, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver with focal osteoid picture: a case report[J]. Asian J Surg, 2013, 36(4): 174-178.
 - [16] KIM D Y, KIM K H, JUNG S E, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: combination treatment by surgery and chemotherapy[J]. J Pediatr Surg, 2002, 37(10): 1419-1423.
 - [17] SOWERY R D, JENSEN C, MORRISON K B, et al. Comparative genomic hybridization detects multiple chromosomal amplifications and deletions in undifferentiated embryonal sarcoma of the liver[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2001, 126(2): 128-133.
 - [18] LEPREUX S, REBOUSSOU S, LE BAIL B, et al. Mutation of TP53 gene is involved in carcinogenesis of hepatic undifferentiated (embryonal) sarcoma of the adult, in contrast with Wnt or telomerase pathways: an immunohistochemical study of three cases with genomic relation in two cases[J]. J Hepatol, 2005, 42(3): 424-429.
 - [19] YOSHIDA N, MIDORIKAWA Y, KAJIWARA T, et al. Hepatocellular carcinoma with sarcomatoid change without anticancer therapies [J]. Case Rep Gastroenterol, 2013, 7(1): 169-174.

(收稿日期: 2018-06-13 修回日期: 2018-09-08)

(上接第 186 页)

- [3] WEE K B, LEE R T C, LIN J, et al. Discovery of influenza a virus sequence Pairs and their combinations for simultaneous heterosubtypic targeting that hedge against antiviral resistance [J]. Plos Comput Biol, 2016, 12(1): 1324-1329.
- [4] VIGIL A, ESTELLES A, KAUVAR L M, et al. Native human monoclonal antibodies with potent cross-lineage neutralization of influenza B viruses [J]. Antimicrob Agents Chem, 2018, 64(31): 3211-3215.
- [5] KOSIK I, INCE W L, GENTLES L E, et al. Influenza A virus hemagglutinin glycosylation compensates for antibody escape fitness costs [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(1): e1006796.
- [6] 魏凌秀. 2013 至 2015 年杭州市甲型和乙型流感病毒流行病学特征分析 [J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 4(10): 974-977.
- [7] ZHENG J D, HUO X X, HUAI Y, et al. Epidemiology, seasonality and treatment of hospitalized adults and adolescents with influenza in Jingzhou, China, 2010 — 2012 [J]. PLoS One, 2016, 11(3): 692-695.
- [8] RYU S W, SUH I B, RYU S M, et al. Comparison of three rapid influenza diagnostic tests with digital readout systems and one conventional rapid influenza diagnostic test [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(2): 156-169.
- [9] GROVES H T, MCDONALD J U, LANGAT P, et al. Mouse models of influenza infection with circulating strains to test seasonal vaccine efficacy [J]. Front Immunol, 2018, 9(1): 26-31.
- [10] ZHUO Z, WANG J, CHEN W, et al. A rapid on-site assay for the detection of influenza a by capillary convective PCR [J]. Mol Diagn Ther, 2018, 86(23): 1756-1759.

(收稿日期: 2018-05-21 修回日期: 2018-08-15)