

## • 综述 •

## 肝脏未分化胚胎性肉瘤的临床病理学研究进展

朱 珍 丛文铭

**摘要:**肝脏未分化胚胎性肉瘤(UES)是发生于肝脏的一种独特的高度恶性的间叶源性肿瘤,常累及儿童及青少年。UES 具有发病隐匿、术前确诊率低、术后易复发、预后差等特点,缺乏特异性诊断标志物,分子生物学特征尚待研究,主要依靠病理检查明确诊断。对于不能手术切除,或切除后复发的 UES 患者,肝移植治疗已经有长期生存的病例报道。本文拟从 UES 的组织起源、临床和组织病理学特点、诊断与鉴别诊断、治疗和预后等方面进行介绍。

**关键词:**肝脏;未分化胚胎性肉瘤;组织起源;临床;病理

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2011.06.011

肝脏未分化胚胎性肉瘤(UES)是一种罕见的肝脏恶性肿瘤。Donovan 等于 1946 年首次报道 1 例 UES。由于肿瘤成分复杂多样,早期曾被称为间叶肉瘤、恶性间叶瘤、纤维黏液性肉瘤和恶性间叶错构瘤等。1978 年,Stocker 和 Ishak<sup>[1]</sup>对美军病理研究所(AFIP)的 31 例病例进行回顾性研究,首次将其命名为 UES。至今文献报道 150 余例,国内报道约 30 例<sup>[2]</sup>。根据我院病理科档案库资料,从 2000 年 1 月至 2011 年 8 月,经手术切除 43 例 UES。

## 1 组织起源

UES 的组织起源仍不十分清楚,目前主要有以下几种观点:(1)免疫组化和电镜等检查显示,UES 瘤细胞具有未分化细胞、纤维母细胞、肌纤维母细胞、平滑肌和横纹肌细胞等多种复合特点,故支持 UES 是间叶起源。例如,Chou 等<sup>[3]</sup>对 2 例 UES 通过电镜观察、免疫组化和 DNA 流式细胞计数分析发现,UES 具有典型的未分化、原始间叶细胞形态。免疫组化研究显示细胞角蛋白(CK)为阳性,DNA 流式细胞计数显示为 DNA 非整倍体且处于高 S 期;(2)Otal 等<sup>[4]</sup>对 1 例间叶性错构瘤(MH)通过 DNA 流式细胞计数分析,其结果与 UES 完全一致。为此,推测 UES 可能发生于 MH 的恶变。Begueret 等<sup>[5]</sup>报道了 1 例同时含有 UES 细胞、MH 细胞以及两者移行区的儿童肿瘤,通过对三种不同细胞成分免疫组化和 DNA 流式细胞计数分析,发现三者有共同的间叶细胞表型和 DNA 非整倍性,也支持 UES 可能发生于 MH 的恶变;(3)Keating 等<sup>[6]</sup>报

道的 2 例儿童 UES 中,通过超微结构和免疫组化分析,认为 UES 可能起源于恶性纤维组织细胞瘤,这一观点得到 Aoyama 等<sup>[7]</sup>对 8 例儿童 UES 的研究支持;(4)Miettinen 等<sup>[8]</sup>报道的 2 例 UES 中,通过电镜和免疫组化发现,肿瘤细胞中存在大量的类似张力丝的中间纤维和细胞桥接,同时,CK 表达为强阳性,表现出上皮细胞的典型特征,因此认为,UES 可能起源于肝细胞癌去分化型;(5)Parham 等<sup>[9]</sup>通过对 13 例 UES 和 2 例肝横纹肌肉瘤超微结构和免疫组化分析,发现两者形态学和免疫组化指标有部分重叠,推测 UES 可能来自肝脏原始的多潜能干细胞。

此外,开始有学者对 UES 的基因组不稳定性特征进行探讨。Sowery 等<sup>[10]</sup>通过比较基因组杂交技术(CGH)检测 6 例 UES,发现 UES 有染色体 1q、5p、6q、8p 和 12q 的扩增,9q、11q 和 14 的缺失,以及 19q13 移位;通过 DNA 印迹法(Southern blot)发现 12q 区域有 MDM2 和 CDK4 基因扩增。Lepreux 等<sup>[11]</sup>通过直接测序方法检测 3 例 UES,发现 p53 基因的突变率为 67%(2/3),推测 p53 基因的突变可能参与 UES 的致癌过程。我们从 43 例手术切除的 UES 中选出 18 例含有两种肿瘤细胞成分,开展微卫星杂合性缺失(LOH)检测,探讨两种肿瘤成分的克隆起源及临床意义。初步结果显示,18 例 UES 中有 7 例(38.9%)发生 LOH,即 7 例 UES 为多中心发生(MO),11 例为单中心发生(IM)。MO 和 IM 型 UES 患者的术后无瘤生存期分别为(18.00±2.62)月和(11.00±3.14)月,MO 型 UES 无瘤生存时间明显长于 IM 型 UES ( $P=0.019$ )。同时我们还发现,MO 型多见于儿童和青少年,我们推测 UES 可能来自肝脏原始的多潜能干细胞。

## 2 临床特点

UES 患者的年龄分布虽然较广,但多见于儿童及青少年,90% 小于 21 岁,以女性多见<sup>[2]</sup>。Pachera 等<sup>[12]</sup>总结过去 50 年全世界报道的 15 岁以上的 UES 病例仅 51 例。在我院手术切除的 43 例 UES 病例中,男女比例为 30 : 13,年龄分布为 5~70 岁(平均 35 岁)。在儿童期肝脏原发性肿瘤中,UES 的发病率位于肝母细胞瘤、婴儿血管内皮瘤和肝细胞癌之后,约占儿童肝脏原发恶性肿瘤的 13%。临床主要表现为右上腹不适、疼痛、胃肠道症状及腹部包块,常伴有发热,一般无黄疸,血清甲胎蛋白(AFP)正常。肿瘤大部分位于肝右叶,左右肝叶同时累及者少见,极少数肿瘤破裂而发生腹腔出血。肿瘤早期仅限于肝内生长,一般呈结节状及巨块状,少数呈外生性生长。肿瘤晚期可穿破假包膜,向周围组织浸润、种植和转移。向周围可直接侵犯横膈膜、胸膜、肋骨、腹壁、胃肠及肠系膜,沿静脉可累及到下腔静脉、右心房及右心室,甚至可栓塞到肺部,或远处转移至胰腺、肾及肾上腺等。实验室检查可见白细胞增多,1/3~1/2 的患者有肝功能异常。B 超检查主要表现为以肝内混合回声为主的实性包块,其内可见大小不等囊状或不规则无回声区;或表现为囊性为主的病灶,内可见多个中等或强回声分隔。CT 检查主要表现为肝内巨大单囊或多囊性病灶,边界清楚,其内有不同程度的实性部分,多无钙化,增强后实性部分呈轻度强化。由于 UES 囊腔内的黏液样基质富含亲水的酸性黏多糖,可不断吸收水分,故在 CT 检查时表现为液性密度,而在超声图像中因黏液样基质中有很多小界面形成反射,而表现为有回声区。因此,CT 与 B 超检查表现的不一致性常为本病的重要特点<sup>[13]</sup>。此外,MRI 表现 T1 加权多呈低信号或等信号,内可见高信号灶,为瘤内出血表现;T2 加权多呈混杂高信号。血管造影可显示肿瘤为无血供或乏血供,但也有极个别报道为多血供<sup>[14]</sup>。

## 3 组织病理学特点

### 3.1 大体特点

肿瘤体积巨大,多呈实性或囊实相间,肿瘤直径平均为 21 cm (10~35 cm),平均重 1590 g<sup>[15]</sup>。在我院手术切除的 43 例 UES 病例中,肿瘤直径平均为 12.6 cm (3.8~25 cm),平均重 1280 g。肿瘤多无包膜,质软,呈明胶状,色灰白、灰黄或灰褐色,囊实性,多数有囊性退行性变、出血和坏死,囊腔直径一般大小不等,囊内含棕色凝胶样内容物,周边肝组织无硬化,有少数报道 UES 以胆管扩张及局部

脓肿形成为主。

### 3.2 显微镜下特点

瘤组织主要由原始胚胎性间叶细胞组成,细胞呈梭形和星网状,无明确分化方向。瘤组织由血管肉瘤样、骨及软骨肉瘤样、脂肪母细胞、横纹肌母细胞和成纤维细胞等多种(至少两种以上)间叶性肉瘤成分组成,各成分所占比例不等。部分瘤细胞呈圆形或卵圆形,核仁大,排列疏密不一。部分区域为疏松黏液间质区,细胞稀少;部分区域细胞致密,可见多核瘤巨细胞,核畸形深染,染色质丰富,核分裂象多见,胞质内外常见特征性的嗜酸性玻璃样小体,呈 PAS 阳性。Sharifan 等<sup>[16]</sup>报道,该肿瘤细胞胞质界限不清,核圆形、卵圆形或分叶状;Garcia-bonafe 等<sup>[17]</sup>通过细针吸取细胞学发现,UES 瘤细胞内可见一个或多个核仁,胞质分布不均,细胞分界不清。

### 3.3 免疫组化特点

通过免疫组化观察,肿瘤呈多种间叶性成分分化,瘤细胞可有 vimentin、actin、lysozyme、desmin、keratin、CD68、a1-AT 及 a1-ACT 阳性表达,少数病例亦可有 desmin、SMA、CK 和 CD56<sup>[18]</sup> 阳性表达,而 AFP、肌红蛋白和 S-100 常为阴性。但 Houry 等<sup>[19]</sup>报道的 1 例患者呈 CA-125 阳性。

## 4 鉴别诊断

UES 是肝脏肿瘤病理诊断中的难点病变之一,由于诊断的正确性与治疗和预后密切相关,因而特别需要注意掌握鉴别诊断的要点。由于 UES 患者无特异性血清学生物标志物,明确诊断主要依靠病理学检查。

在儿童时期,须与 UES 鉴别的肿瘤有:(1)婴儿血管内皮瘤:主要发生于婴幼儿尤其是 1 岁以下多见;由占优势的內衬肥胖內皮细胞的小血管组成,周围由纤维组织包绕形成乳腺纤维腺瘤样结构,免疫组化染色显示血管內皮细胞呈 FⅧ和 CD34 阳性;(2)间叶性错构瘤:多发生于婴幼儿,2 岁以下尤为多见;主要由胆管、肝细胞、簇状小管、丰富的黏液基质、散在的星状细胞按不同的比例构成;免疫组化显示星状细胞 vimentin、desmin 和 a-actin 呈阳性,胆管上皮和血管內皮细胞 CK7、CK19 和 FⅧ呈阳性;(3)胚胎性横纹肌肉瘤:多见于 2 岁以下儿童;该肿瘤起源于胆管,向肝內扩展,包绕肝內大血管,形成典型的胚胎性横纹肌肉瘤的表现;肿瘤主要由不同阶段的横纹肌母细胞及原始间叶细胞构成,分化好者可见横纹;免疫组化染色示 desmin、myogenin 呈阳性;(4)肝细胞癌:患儿多有家族性乙

型肝炎病毒感染病史, AFP 值往往很高, 具有肝细胞癌的组织形态; 免疫组化显示具有肝细胞癌的类型特点。

在成年时期, 须与 UES 鉴别的肿瘤有: (1) 恶性纤维组织细胞瘤: 一般由梭形细胞构成, 呈编织状或车轮状排列; 中等度分化的多形性细胞和瘤巨细胞多见, 有淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞浸润; 无髓外造血灶且 CD68 呈阳性; (2) 纤维肉瘤: 该肿瘤细胞呈梭形、束状、“人”形排列, 核狭长、深染、两端尖, 核分裂多见, 常可产生数量不等的胶原纤维和网状纤维; 黏液纤维肉瘤具有胶原纤维及黏液变区呈交替排列或漩涡状结构的特点; (3) 平滑肌肉瘤: 该肿瘤细胞呈梭形、细长, 胞质轻度嗜酸性, 核细长、深染、两端钝; 瘤细胞呈束状互相交错排列, 核分裂多见; 分化差的瘤组织弥漫成片, 细胞异型明显, 但核仁大而清楚; 免疫组化染色 HHF35 呈阳性; (4) 血管肉瘤: 血管肉瘤间质黏液样变时与 UES 有相似性, 但血管肉瘤中可见相互连接的鹿角样血管结构以及单细胞围成的管腔和红细胞, 免疫组化染色 FVIII、CD31、CD34 可呈阳性; (5) 肝囊腺瘤: 多见于中年女性, 肝左右叶均有发生, 较大, 直径可达 30 cm, CA-199 可增高, CT 表现为肝多房囊性占位病变, 壁内有乳头状突起样改变, 囊壁厚薄不均, 增强后囊壁均匀强化, 肿瘤边界及囊内分隔更为清楚; (6) 肝棘球蚴病: 肝棘球蚴病病灶内出现数量不等小斑块状、细颗粒状或小圈状的钙化, 散在或堆积在病灶边缘的实质内, 或围绕在液化坏死区的周围, 增强后病灶实质并无明显强化, 但由于周围肝脏实质的强化而使病灶境界变得清楚而类似“地图征”<sup>[20]</sup>; (7) 肝包虫病: 亦可表现为单囊或多房囊腔, 与 UES 表现相似, 但包虫囊肿多见于疫区, 内囊及囊壁环形钙化为其特征性表现。

## 5 治疗和预后

手术切除是治疗 UES 最有效的方法。近年研究表明, 手术前后结合辅助化学治疗能显著改善患者预后<sup>[21]</sup>。对于体积较大的肿瘤, 术前辅助化学治疗能使肿瘤缩小, 从而能完整切除肿瘤<sup>[22]</sup>。Lenze 等<sup>[15]</sup>回顾了 68 例 15 岁以上 UES 患者的治疗结果, 包括单纯肿瘤部分、完整切除术、手术切除前、后辅助化学治疗等方法, 总体中位生存时间为 29 个月, 肿瘤完整切除后辅助化学治疗能较单纯手术切除显著延长生存时间, 肿瘤切除是否完整与患者预后状况密切相关。另一报道中, 4 例患者接受手术切除或手术切除辅助化学治疗的方法, 无病随访达 14~30 个月<sup>[23]</sup>。虽然 UES 对化

学治疗相对敏感, 但单独化学治疗或化学治疗结合放射治疗并不能治愈肿瘤, 因此首先应考虑手术切除, 辅助化学治疗能显著延缓肿瘤的复发。Bisogno 等<sup>[24]</sup>报道的一组病例, 其中 12 例儿童肝未分化肉瘤患者经手术切除联合全身化学治疗 (VAIA、VAC), 生存期达 2.4~20 年。肝移植治疗 UES 一般认为适合于无肝外转移, 肝内多发性病灶, 且通过化学治疗后无法手术切除的患者。Kelly 等<sup>[25]</sup>对 1 例手术切除后复发的 9 岁 UES 患儿施行肝移植治疗, 术后已无病生存 5 年。因此, 对于无法切除或切除后复发的 UES 患者而言, 可考虑进行肝移植以提高患者生存期。

## 6 问题和展望

UES 是原发于肝脏的高度恶性肿瘤, 目前单中心报道的 UES 例数极少, 有关 UES 的组织起源和发病机制至今尚不明确, 非肝脏病理专科的诊断经验积累有限。为此, 今后应进一步探索 UES 的组织学发生路径和致病的信号转导通路, 寻找较为敏感和特异的诊断标志物, 为临床个体化的诊断、治疗和预后评估提供有价值的分子病理学依据。

## 参 考 文 献

- 1 Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Report of 31 cases. *Cancer*, 1978, 42: 336-348.
- 2 丛文铭, 朱世能. 肝胆肿瘤外科病理学. 上海: 上海科技教育出版社, 2002: 227-232.
- 3 Chou P, Mangkornkanok M, Gonzalez-Crussi F. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: ultrastructure, immunohistochemistry, and DNA ploidy analysis of two cases. *Pediatr Pathol*, 1990, 10: 549-562.
- 4 Otal TM, Hendricks JB, Pharis PP. Mesenchymal hamartoma of the liver. DNA flow cytometric analysis of eight cases. *Cancer*, 1994, 74: 1237-1242.
- 5 Begueret H, Trouette H, Vielh P, et al. Hepatic undifferentiated embryonal sarcoma: malignant evolution of mesenchymal hamartoma? Study of one case with immunohistochemical and flow cytometric emphasis. *J Hepatol*, 2001, 34: 178-179.
- 6 Keating S, Taylor GP. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: ultrastructural and immunohistochemical similarities with malignant fibrous histiocytoma. *Hum Pathol*, 1985, 16: 693-699.
- 7 Aoyama C, Hachitanda Y, Sato JK, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. A tumor of uncertain histogenesis showing divergent differentiation. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15: 615-624.
- 8 Miettinen M, Kahlos T. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Epithelial features as shown by immunohistochemical analysis and electron microscopic examination. *Cancer*, 1989, 64: 2096-2103.

(下转第 357 页)