

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.039

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.039>

1 例特殊的儿童肝血管肉瘤临床病理分析

程波¹, 刘傲飞², 赵欢¹, 许琳¹, 孙锁柱¹

(1. 火箭军特色医学中心病理科, 北京 100080; 2. 火箭军特色医学中心血管神经外科, 北京 100080)

[摘要] 采用光镜、免疫组织化学等方法对1例3岁儿童肝原发组织学形态多样的血管肉瘤进行临床、病理特征分析。患者为3岁女童, 肝右叶巨大包块, 左叶多发大小不等结节, 表面灰白灰红, 触之质韧, 多灶出血。组织学形态多样, 包括成片血窦样区域, 形态较温和的I型、II型血管内皮瘤区域, 以及血管肉瘤区域。肉瘤部分也呈现出多种形态(梭形细胞实性生长、上皮样泡状核细胞片巢状分布、不规则圆形幼稚血管形成), 肿瘤细胞异型显著, 细胞核深染, 核分裂易见。免疫组织化学染色显示: CD31、CD34、ERG、GLUT1、Vimentin弥漫阳性, Fli-1及VIII因子阴性, Ki-67指数为5%~60%。临床表现有中度贫血、甲状腺功能低下等。儿童原发性肝血管肉瘤非常少见, 含有多组织学形态(即从良性到中间型, 至恶性肉瘤形态)的血管肉瘤更为罕见, 其预后差。组织学检查时应广泛取材, 以便将其与其他良性、中间型血管肿瘤相鉴别, 做出明确诊断。

[关键词] 肝脏; 血管肉瘤; 血管内皮瘤; 儿童

Clinicopathological analysis of a special case of hepatic angiosarcoma in children

CHENG Bo¹, LIU Aofei², ZHAO Huan¹, XU Lin¹, SUN Suozhu¹

(1. Department of Pathology, Rocket Force Medical Center, Beijing 100080; 2. Department of Vascular Neurosurgery, Rocket Force Medical Center, Beijing 100080, China)

Abstract The clinicopathological features of a 3-year-old child with multiple primary hepatic angiosarcomas were analyzed by light microscopy and immunohistochemistry, and the literature was reviewed. The patient was a 3-year-old girl with a large mass in the right lobe and multiple nodules of different sizes in the left lobe of the liver. The surface of the nodules was grayish white and grayish red, tough when touching and multifocal bleeding. The histologic pattern was varied, including areas with large sinusoids, milder forms of type I and type II hemangioendothelioma, angiosarcoma. The sarcomas also showed a variety of morphologies (solid growth of spindle cell, patch nest distribution of epithelioid follicular cell, irregular round immature blood vessel formation). The tumor cells were significantly heterogeneous, the nucleus was deeply stained and nuclear divisions were easy to see. Immunohistochemical staining showed diffuse positive for CD31, CD34, ERG, GLUT1 and Vimentin, negative for Fli-1 and factor VIII. Ki-67 index was about 5%–60%. Clinical manifestations included moderate anemia,

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-17

通信作者 (Corresponding author): 孙锁柱, Email: mingzhu0368@sina.com

hypothyroidism, etc. Primary hepatic angiosarcomas in children were very rare. Angiosarcomas with multiple histological morphologies (from benign to intermediate to malignant) were rarer and had a poor prognosis. It should be widely sampled and histologically distinguished from other benign and intermediate vascular tumors to make a definite diagnosis.

Keywords liver; angiosarcoma; hemangioendothelioma; children

肝血管瘤是一种少见的侵袭性恶性肿瘤,发生于儿童的肝血管瘤更为罕见,约占小儿肝肿瘤的1%~2%^[1],该肿瘤治疗困难,预后差。本文分析1例3岁小儿肝血管瘤,其组织学形态多样,从良性海绵状血管瘤,至中间型,至高级别血管瘤形态均有呈现。

1 临床资料

患者,女,3岁,2个月前无意间发现右侧上腹部包块,未见明显疼痛、呕吐、寒战、发热、黄疸等表现,未予特殊重视。之后包块进行性增大,于当地医院腹部CT检查见:肝脏体积明显增大,内见巨大低密度区,范围约138 mm×173 mm×148 mm,增强扫描动脉期病灶明显强化。门静脉期病灶较前明显,肝左叶多个病灶性质待定,考虑血管瘤可能性大;2个月后再次超声造影检查见:肝脏S4/5/6/7/8段巨大占位性病灶(较前增大),大小约163 mm×109 mm×198 mm,类圆形,低回声,血供丰富,下腔静脉肝段受压变窄呈线状,造影见动脉期呈周边结节状高增强,向心性扩大,门静脉期及延迟期几乎全瘤均呈高增强,至5 min未见消退。发病以来患者精神差,体力下降,食欲一般,睡眠一般,体重明显减轻约5 kg。入院检查:腹部膨隆,腹壁静脉明显,未见肠形及蠕动波,右侧肋缘下2 cm触及肿大、质硬肿瘤,未见异常搏动;未见皮肤及其他器官明显异常。实验室检查示:中度贫血(红细胞 $2.93 \times 10^{12}/L$,血红蛋白80 g/L)、肝功能异常、凝血功能异常(凝血时间17.0 s,活化部分凝血酶时间41.7 s,凝血酶原时间16.2 s)、甲状腺功能低下(游离甲状腺素0.53 ng/dL,游离三碘甲状腺原氨酸1.25 pg/mL,甲状腺素4.52 μg/dL,三碘甲状腺原氨酸0.44 ng/mL,促甲状腺素>100 μIU/mL)。术中见少量淡黄色腹水,右肝触及大小约15 cm×20 cm肿瘤,表面色灰白,触之质硬,累及左肝内叶,左肝外叶见多发大小不等病灶,肝十二指肠韧带及腹腔干未见肿大淋巴结,腹腔、盆腔及网

膜未见异常结节。

1.1 标本处理方法

术后标本经4%中性甲醛固定,石蜡包埋,4 μm连续切片,行常规HE染色及免疫组织化学染色,光镜观察。免疫组织化学采用EnVision二步法。一抗选用的Vimentin、CK、CD31、CD34、ERG、GLUT1、Fli-1、VIII因子、Rb、Ki-67相关抗体均购自福州迈新生物技术开发有限公司和北京中杉金桥生物技术有限公司。染色步骤按试剂盒说明书进行,并设阳性及阴性对照,DAB显色。肿瘤细胞的细胞质、细胞膜或细胞核呈棕黄色(不同抗体部位不同)即判定为阳性。

1.2 标本观察及病理诊断

1.2.1 肉眼观

肝总体积27 cm×24 cm×15 cm,被膜下见巨大肿物,体积24 cm×20 cm×15 cm,切面灰白灰红色,质中,局部质韧,可见多灶出血,局部呈蜂窝状,与周围肝组织界限不清。周围肝组织暗红色,质中,肝表面见多发小结节,直径0.5~1.0 cm,切面暗红色,界限不清。

1.2.2 镜下观

在低倍镜下,肿瘤与肝组织界限不清,交界处呈渐进性改变,由肝窦广泛扩张淤血的肝组织,到肝细胞萎缩、小胆管增生、纤维血管增生水肿带,再到形态较温和的海绵状血管瘤、血管内皮瘤I型结构(图1、2)。肿瘤主体中心形态多样:1)小的血管裂隙弥散分布于肝组织间,肝细胞索萎缩消失,小胆管增生扭曲,被挤压呈树枝或鹿角状,与肿瘤性血管裂隙间隔分布;2)窦隙扩张淤血,相互吻合,被覆梭形内皮细胞;3)弥漫不规则扭曲的血管裂隙,高倍镜下可见裂隙被覆从扁平梭形至细胞质丰满,增生、出芽、成团的肿瘤细胞,细胞中等大小,形态由轻度至显著异型不一,细胞质嗜酸,细胞核深染,增生密集区核分裂易见;4)梭形、短梭形、卵圆形细胞弥漫增生,排列混乱,细胞中等大小,细胞质嗜

酸, 细胞核扭曲, 异型明显, 细胞间为红染条索样纤维; 5) 片状上皮样肿瘤细胞, 细胞质空亮或轻度嗜酸, 细胞核大, 空泡状, 核仁显著(图3、4)。

1.2.3 免疫组织化学

肿瘤细胞CD31、CD34、ERG、GLUT1、Vimentin弥漫阳性, Fli-1、VIII因子阴性; Rb肿瘤细胞的细胞核强阳性; 不同区域Ki-67指数不等(5%~60%; 图5~8)。

1.2.4 病理诊断

病理诊断为(肝脏)原发血管源性肿瘤, 可见良性海绵状血管瘤、血管内皮瘤I型、II型、以及高级别血管肉瘤结构混合存在。肿瘤体积巨大, 肉瘤区域>50%。

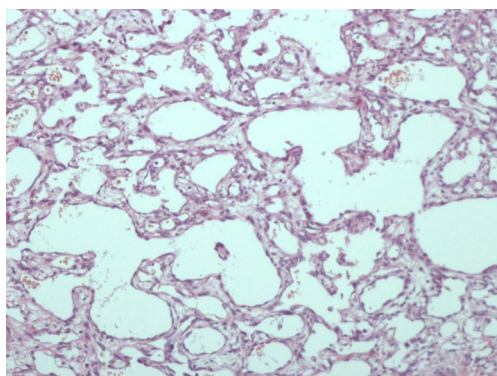


图1 形态学良性区, 血管腔隙扩张, 被覆扁平温和内皮细胞(HE, ×100)

Figure 1 In the benign area, the vascular lacunae are dilated and covered with flattened and mild endothelial cells (HE, ×100)

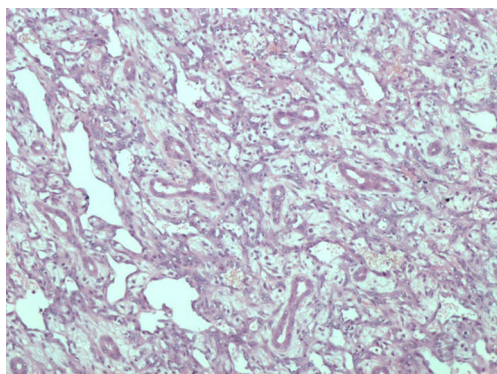


图2 肝细胞索萎缩消失, 小胆管增生, 与肿瘤性血管裂隙交错分布(HE, ×100)

Figure 2 Hepatocyte cord atrophy disappeared; hyperplasia of small bile duct is interlaced with neoplastic vascular fissure (HE, ×100)

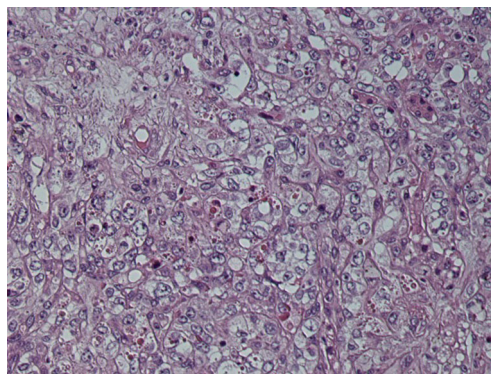


图3 上皮样血管肉瘤结构, 肿瘤细胞体积大, 细胞质空亮, 泡状核, 核仁显著(HE, ×200)

Figure 3 Epithelioid angiosarcoma with large tumor cells, bright cytoplasm, vesicular nuclei, and prominent nucleoli (HE, ×200)

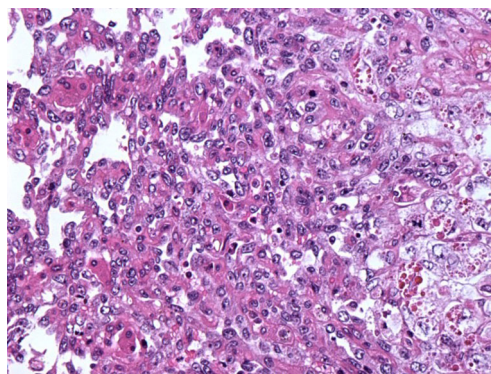


图4 肿瘤细胞实性生长, 细胞质嗜酸性, 幼稚血管腔内可见红细胞, 右上方见核分裂(HE, ×200)

Figure 4 The neoplastic cells have solid growth with eosinophilic cytoplasm; red blood cells are seen in the immature vascular lumen and mitosis is seen at the upper right (HE, ×200)

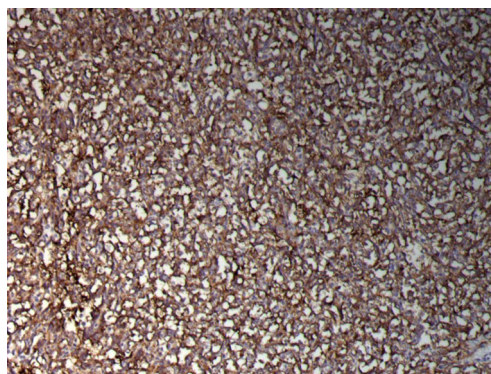


图5 实性生长区 CD31 弥漫阳性(IHC, ×200)

Figure 5 CD31 was diffusely positive in the solid growth area (IHC, ×200)

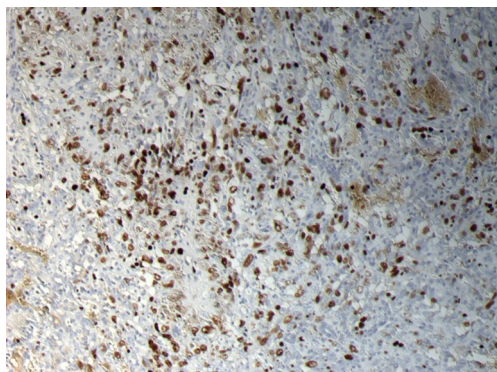


图6 Ki-67指数偏高区域(IHC, ×100)

Figure 6 Areas with a high Ki-67 index (IHC, ×100)

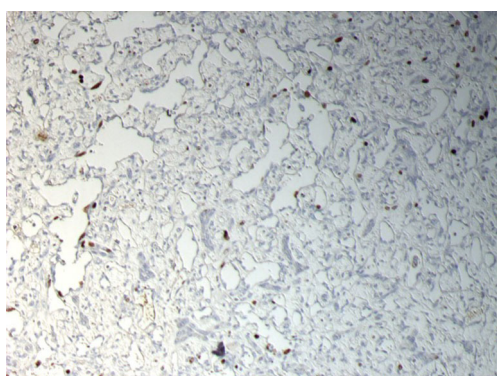


图7 Ki-67指数偏低区域(IHC, ×100)

Figure 7 Regions with a low Ki-67 index (IHC, ×100)

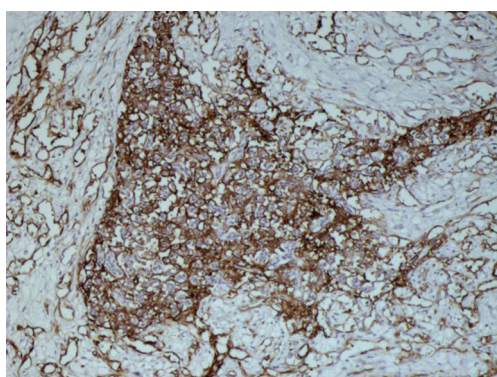


图8 肿瘤细胞及血管裂隙 GLUT1 阳性表达 (IHC, ×100)

Figure 8 Positive expression of GLUT1 in tumor cells and vascular fissure (IHC, ×100)

1.3 治疗与随访

患儿行肝右三叶切除术, 左肝外叶后续行射频消融术。术后半年复查, CT提示左肝外叶多发大小不等低密度影, 直径0.3~1.0 cm, 于外院行2个月化疗(具体不详), 术后8个月患儿PET/CT检查未发现其他部位转移, 拟行肝移植治疗, 但

血象生化等各项检查明显异常, 患儿很快死于腹水、弥散性血管内凝血等并发症。

2 讨论

肝脏原发血管肉瘤是一种罕见的侵袭性恶性肿瘤, 患者多为老年男性, 小儿肝血管肉瘤非常罕见, 目前已报道的不足50例, 多为女童^[2]。其治疗困难, 病死率高, 中位生存时间仅为14~18个月^[3]。据文献^[1,4]报道, 存在从良性血管性肿瘤到血管肉瘤的转化, 如最初诊断为婴幼儿肝血管内皮瘤(infant hemangioendothelioma, IHE), 复发后转化为血管肉瘤。

早期婴幼儿肝血管瘤(infant hepatic hemangioma, IHH)相关术语的使用较为混乱, 甚至将血管内皮瘤(hemangioendothelioma, HE)等同于血管畸形。2014年墨尔本ISSVA会议^[5]对以往血管瘤的定义进行了修订, 指出肝血管异常包括血管肿瘤和血管畸形, 而血管肿瘤又可分为良性、局部侵袭性、交界性和恶性。IHH通常为良性, 有4种生长模式: 局灶性、多灶性、节段性和不确定性。早在1971年Dehner等^[6]就根据肿瘤大小、血管分布情况和组织学形态将IHH分为了2个不同亚型, 其中I型占70%以上, II型不到5%。I型被描述为单层排列的小血管有序增生, 或偶尔由几层丰满的内皮细胞排列, 具有温和的细胞学外观, 组织学上为良性, 其形态与随时间而退变的皮肤血管瘤相同。II型被描述为“具有更强侵袭性的外观, 具有不规则的出芽和分枝结构, 较大的内皮细胞和有丝分裂象”, 其生物学行为属于中间型, 并且在新生儿期以后可能转化为血管肉瘤。后续的病例报道^[7-8]支持了该分型的临床意义。还有学者发现2种亚型可能同时存在于同一个肿瘤中, 并且恶性变为血管肉瘤, 发生转移^[9-10]。2018年肝血管瘤评估和监测指南文件中再次提及^[11], 经典的肝血管内皮瘤I型代表良性血管瘤; II型具有中间型组织学特征, 被认为是低级别血管瘤; III型血管内皮瘤表现为肝血管肉瘤。本例3岁患儿肝肿瘤镜下形态学改变兼具良性、中间型和恶性形态, 肿瘤与肝组织交界区呈渐进性改变, 不同区域Ki-67增殖指数差异明显。结合免疫组织化学结果CD31和CD34等血管标记阳性, 诊断为婴幼儿肝血管肉瘤。

肝血管肉瘤可表现为孤立的大肿块、多发结节或弥漫性生长。诊断除影像、临床信息外, 病理形态学为其确诊金标准。组织形态广泛多样是

血管肉瘤的特征之一, 从吻合良好的血管结构到无血管形成的高级别上皮样或梭形细胞实性区域均可见到。同一肿瘤可呈现多种形态^[12]。绝大多数血管肉瘤表现为活跃的核分裂、显著的核异型和凝固性坏死等。本例患者CT及MRI检查肝被膜下巨大占位, 镜下肿瘤组织形态多样, 除血管肉瘤的多种形态结构外, 还包含了血管内皮瘤I型、II型结构。针对上述形态学表现, 我们分析肿瘤进展可能存在以下2种情况: 首先肿瘤与肝组织交界区至肿瘤主体, 依次表现为较温和的组织形态向高级别肉瘤逐渐过渡的改变, 推测可能存在良性、交界性血管瘤向高级别血管肉瘤转化的演变过程。即患儿早期存在无症状肝良性血管瘤, 未被及时发现, 逐渐演变为血管肉瘤。其次, 患儿肝血管肿瘤发生早期即存在异质性, 呈现为分化程度、恶性程度多样的特征。Ackermann等^[8]报道了5例儿童肝血管内皮瘤, 其中3例为出生后3个月内发现肝占位, 同时伴有皮肤血管瘤。在相应医疗管理和干预下均有1个肿瘤缩小退化期, 但复发后病理证实含有多少不等的II型血管内皮瘤结构, 最终患儿死于肿瘤进展所致多器官衰竭、腹腔出血、弥散性血管内凝血、黄疸等并发症。另外2例均为2岁以后发现肝占位, 分别为2岁、3岁女童, 既往均无血管瘤病史, 除肝肿大外无其他临床症状, 其中2岁患儿组织学表现为I型和II型血管内皮瘤, Ki-67增殖指数10%~30%。3岁患儿术后病理诊断为血管肉瘤, Ki-67增殖指数50%。因此, 对于婴儿晚期复发以及婴儿期后发生的肝血管性肿瘤很可能为恶性。

本例儿童肝血管肉瘤组织学形态多样, 需要广泛取材, 避免穿刺活检组织或大体组织取材局限而漏诊。诊断过程中需要与之鉴别的肿瘤: 1) 上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)。EHE多见于青少年男性, 为介于血管瘤和血管肉瘤之间的低度恶性肿瘤, 通常是多灶性多系统累及, 在肝脏最常见的是弥漫性结节, 偶尔也有单发病灶。组织学由上皮样类圆形或多边形的嗜酸性内皮细胞形成短条索、梭状或巢状结构, 不规则地分布于较为疏松或黏液变性、透明变性的纤维间质中, 肿瘤细胞通常异质性不明显, 核分裂罕见, 细胞含有细胞质内空泡, 有时可类似于印戒细胞^[13]。分子遗传学研究^[14-15]发现: 大部分EHE存在t(1;3)(p36.3;q25)易位, 即WWTR1与CAMTA1基因融合。EHE的一个特定亚群缺乏WWTR1与CAMTA1融合, 而是存在YAP1-TFE3基因融合。免疫组织

化学示TFE3呈强表达。本例肿瘤镜下可见良性、中间型及高级别血管肉瘤结构, 局部呈上皮样结构的区域, 细胞形态、组织排列以及增殖指数均已达到高级别肉瘤, 不具有典型上皮样血管内皮瘤特征。当形态学难以鉴别时, 二者可通过分子检测辅助鉴别。2) 上皮样肉瘤多见于皮肤病变, 在细胞学及免疫表型(CD34和ERG)上几乎与血管肉瘤相同, 但罕见细胞团簇, 且不表达CD31, 分子遗传学存在INI/SMARCB1缺失^[16]。本例虽然有上皮样形态区域, 但同时存在血管形成区域, 且CD31明确阳性。3) 卡波西样血管内皮瘤好发于1岁以下婴儿, 为局部侵袭性/交界性血管肿瘤, 好发部位依次为四肢和躯干皮肤、腹膜后和颈面部, 极少有胸腺和脾脏的报道, 未见肝脏报道。其组织学低倍镜下呈结节样浸润性生长, 结节内为上皮样细胞巢, 其间形成裂隙样不规则小血管。4) 多态性血管内皮瘤, 罕见, 患者均为成人, 组织学由实性增生的细胞区和血管瘤区构成, 实性区肿瘤细胞呈卵圆形、短梭形, 不规则或小梁状排列, 血管瘤区为轻度扩张的腔隙样结构, 被覆鞋钉样内皮细胞, 内皮细胞可增生呈乳头样。本例3岁患儿, 年龄及肿瘤组织形态的多样性均不符合。5) 肝母细胞瘤, 为小儿最常见肝恶性肿瘤, 多见于3岁以下, 临床多有AFP升高, 以右上腹无痛性包块就诊, 后期出现食欲下降、发热、黄疸、腹水等症状, 最终通过组织学可明确鉴别。

儿童肝血管肉瘤预后极差, 患儿多在6~12个月内死于肿瘤进展。治疗方面目前缺乏统一指南, 主要取决于病变的具体情况, 包括有外科切除、化疗、放疗、栓塞治疗、靶向药物等, 但效果非常有限^[17]。虽然肝内孤立的肿瘤病灶可以通过完全的手术切除来治愈, 但大多数患者在出现病灶时就已经发生了转移, 这些肿瘤普遍对放疗都不敏感^[18]。Ackermann等^[8]报道的5例儿童肝血管肉瘤中, 1例在排除其他部位转移的情况下进行了肝移植治疗, 同时进行他克莫司免疫抑制治疗, 随访3年患儿存活, 且肝检查正常, 无肿瘤复发迹象。另外对于婴儿期诊断为肝良性血管瘤的患儿, 后期密切随访, 定期复查非常关键, 以便及时发现复发后的血管肉瘤。

本例3岁女童, 临床仅表现为腹部肿大, 检查肝右叶巨大占位, 左叶多发大小不等结节。行肝右三叶切除术。术后广泛取材, 病理组织形态极为多样, 从良性到中间型再到高级别血管肉瘤均有呈现, 病理诊断明确。左肝外叶后续又行射频

消融术。术后半年复查, CT提示左肝外叶多发大小不等低密度影, 直径0.3~1.0 cm, 即肿瘤仍处于快速进展状态, 最终术后8个月死亡。针对婴儿后期发生的肝血管肉瘤, 应及时明确是否发生远处转移, 如果未发现其他部位转移, 则应该积极考虑肝移植的治疗方案。

参考文献

1. Grassia KL, Peterman CM, Iacobas L, et al. Clinical case series of pediatric hepatic angiosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(11). doi: 10.1002/pbc.26627.
2. Potanos KM, Hodgkinson N, Fullington NM, et al. Long term survival in pediatric hepatic angiosarcoma (PHAS): a case report and review of the literature[J]. *J Pediatr Surg Case Rep*, 2015, 3: 410-413.
3. Adams DM, Hammill A. Other vascular tumors[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23(4): 173-177.
4. Jeng MR, Fuh B, Blatt J, et al. Malignant transformation of infantile hemangioma to angiosarcoma: response to chemotherapy with bevacizumab[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(11): 2115-2117.
5. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2015, 136(1): e203-e214.
6. Dehner LP, Ishak KG. Vascular tumors of the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature[J]. *Arch Pathol*, 1971, 92(2): 101-11.
7. Sigamani E, Iyer VK, Agarwala S. Fine needle aspiration cytology of infantile hemangioendothelioma of the liver: a report of two cases[J]. *Cytopathology*, 2010, 21(6): 398-302.
8. Ackermann O, Fabre M, Franchi S, et al. Widening spectrum of liver angiosarcoma in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53(6): 615-619.
9. Kamath SM, Mysorekar VV, Kadamba P. Hepatic angiosarcoma developing in an infantile hemangioendothelioma: a rare case report[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(4): 1022.
10. Yeh I, Bruckner AL, Sanchez R, et al. Diffuse infantile hepatic hemangioma: a report of four cases managed with medical therapy[J]. *Pediatr Dermatol*, 2011, 28(3): 267-275.
11. Iacobas I, Phung TL, Adams DM, et al. Guidance document for hepatic hemangioma (infantile and congenital) evaluation and monitoring[J]. *J Pediatr*, 2018, 203(12): 294-300.
12. Antonescu C. Malignant vascular tumors—an update[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(Suppl 1): S30-S38.
13. Flucke U, Vogels RJ, de Saint Aubain Somerhausen N, et al. Epithelioid hemangioendothelioma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of 39 cases[J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 131.
14. Tanas MR, Sboner A, Oliveira AM, et al. Identification of a disease-defining gene fusion in epithelioid hemangioendothelioma[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(98): 98ra82.
15. Errani C, Zhang L, Sung YS, et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(8): 644-653.
16. Miettinen M, Wang Z, Sarlomo-Rikala M, et al. ERG expression in epithelioid sarcoma: a diagnostic pitfall[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(10): 1580-1585.
17. Chavhan GB, Siddiqui I, Ingley KM, et al. Rare malignant liver tumors in children[J]. *Pediatr Radiol*, 2019, 49(11): 1404-1421.
18. McLean CK, Squires JH, Reyes Múgica M, et al. Hepatic vascular tumors in the neonate: angiosarcoma[J]. *J Pediatr*, 2018, 193: 245-248.e1.

本文引用: 程波, 刘傲飞, 赵欢, 许琳, 孙锁柱. 1例特殊的儿童肝血管肉瘤临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(9): 2221-2226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.039

Cite this article as: CHENG Bo, LIU Aofei, ZHAO Huan, XU Lin, SUN Suozhu. Clinicopathological analysis of a special case of hepatic angiosarcoma in children[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(9): 2221-2226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.039