

肝脏未分化胚胎性肉瘤临床病理分析及文献复习

陈安敏 史连国 方庆全 李宁波*

厦门大学附属第一医院病理科 福建厦门 361003

摘要:目的:探讨肝脏未分化胚胎性肉瘤的临床表现、影像学征象、诊断、鉴别诊断、分子遗传特征及预后。方法:回顾性分析本院确诊为未分化胚胎性肉瘤2例的临床病理资料,并复习相关文献。结果:两名患者均为女性,年龄15-27岁,平均年龄21岁,肿瘤均位于肝右叶,镜下肿瘤细胞呈梭形、上皮样、多边形及瘤巨细胞样改变;可见较多量大小不等的嗜酸性小体。免疫组化表达上皮源性标记、Vimentin及 α 1-AAT;嗜酸性小体PAS阳性。结论:肝脏未分化胚胎性肉瘤是一种高度恶性肿瘤,术前影像学较难诊断,容易误诊,需病理及免疫组明确确诊。

关键词:肝脏未分化胚胎性肉瘤;肝细胞癌;临床病理;鉴别诊断;预后

肝脏未分化胚胎性肉瘤(UESL)好发于儿童^[1],中年人及老年人较少见。肝胆肿瘤标记物通常为阴性,术前影像倾向为良性病变。UESL临床可表现为腹痛、发热、体重减轻、纳差等非特异胃肠道症状^[2]。影像学检查经常发现右叶有个大的肝脏肿块,由囊性和实性成分组成,偶尔累及门静脉系统,导致手术难度增加。准确和早期的诊断对于开始有效治疗至关重要,而有效治疗可以显著提高生存率。病因尚不清楚,但通常伴有遗传畸变。预后极差,目前由于病例数少,对该病的认识还不够深入,为加深对该病的认识,复习相关文献,并对本院两例经病理确诊的UESL进行回顾性研究,探讨其影像学特征、临床病理特征、诊断、鉴别诊断及预后,以便为临床更好治疗提供一定帮助。

1. 材料和方法

1.1 材料

收集厦门大学附属第一医院病理科2013-2024年之间,

经病理确诊为肝脏未分化胚胎性肉瘤两个病例的临床及影像学资料。通过电子病历系统调取病例档案,查询病史,电话随访病人预后情况。

1.2 临床资料

患者2名,均为女性,年龄15-27岁,平均年龄21岁。15岁患者发热腹痛两周就诊,入院发现右肝占位;27岁患者无明显症状,体检发现右肝占位。两例病例彩超提示肝内混合回声包块,边界清晰;CT提示肝右叶见圆形低密度影;术前影像学诊断均倾向为良性病变:15岁患者考虑血管瘤,27岁患者考虑血管平滑肌脂肪瘤(PECOMA)。血清学检查显示两名患者AFP、CEA及乙肝表面抗原均阴性,ALT、AST升高,均无黄疸表现。两位患者均行部分肝切除术,术后进行化疗,其中一例患者术后复发,两位患者从确诊开始到随访结束总生存期14-60个月。

表1 肝脏未分化胚胎性肉瘤临床特征

序号	性别	年龄(岁)	部位	最大径	血清学指标	影像学诊断	随访(月)
1	女	15	肝右叶	9.5 cm	AFP、CEA及乙肝表面抗原均阴性,ALT、AST升高	肝占位,考虑血管瘤	术后生存60月
2	女	27	肝右叶	12 cm		肝占位,考虑PEComa	术后生存14月

2. 方法

通过本科室朗伽RPT-PathQC系统及智业电子病历查询患者病理及临床资料。调取保存两位患者病理切片,用OLYMPUS BX43显微镜观察,并由本科室2位高级职称医师复片,明确诊断无误。手术标本组织经10%中性福尔马

林固定,石蜡包埋,制片,HE染色,并行免疫组织化学染色及特殊染色。观察和记录病变的大体形态和组织学特点:包括肿瘤的位置,大小,形状,质地,肿瘤的边界,出血、坏死情况。镜下观察肿瘤特点:肿瘤细胞形态、间质改变、继发改变(出血、坏死等),间质脉管是否有癌栓。免疫组

化均采用 Roche 公司全自动免疫组化仪 EnVision 两步法，检测所用抗体包括 CK、EMA、SMA， α 1-AAT，Vimentin，HEPA，MyoD1，CD34，HMB45，特殊染色试剂 PAS 均购自（福州，迈新生物）。实验操作步骤及结果判读均按照试剂盒说明书及仪器标准操作流程进行。

3. 结果

3.1 大体检查

肿瘤均位于肝右叶，肿瘤大小从 $9.5 \times 7.0 \times 5.0\text{cm}$ — $12 \times 9 \times 8\text{cm}$ ，平均直径 10.75cm ，肿瘤切面灰红 / 灰褐色，出血囊性变，没有明确包膜。

3.2 镜下所见

镜下见肿瘤细胞弥漫成片及结节状排列，粘液水肿背景下见肿瘤细胞呈梭形、上皮样、多边形及瘤巨细胞样改变，有一定多形性；胞浆丰富、嗜酸或透亮；核圆形、卵圆形及怪异型，染色质粗，部分可见小核仁，核膜不规则，核分裂象易见，并见病理性核分裂象；可见较多量大小不等的嗜酸性小体；部分区域细胞梭形，流水样排列，肿瘤大片状出血，可见凝固性坏死；纤维组织增生，血管不规则扩张，脉管内未见瘤栓。

3.3 免疫组化结果

免疫组化显示上皮标记 CK，EMA， α 1-AAT，SMA，Vimentin 阳性；HEPA，MyoD1，CD34、HMB45 阴性。特殊染色：抗淀粉酶消化 PAS（D-PAS）嗜酸性小体阳性。

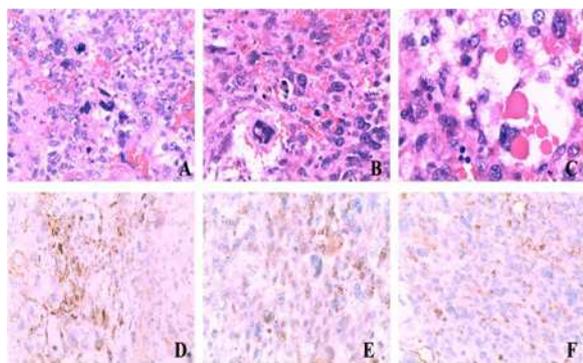


图 1 UESL 临床病理特征

图注：图 A-B 肿瘤细胞呈梭形、上皮样、多边形及瘤巨细胞样改变，HE 中倍放大；图 C 见较多量大小不等的嗜酸性小体，HE 高倍放大；图 D 瘤细胞 CK（+）EnVision 法中倍放大；图 E 瘤细胞 Vim（+）EnVision 法中倍放大；图 F 瘤细胞 α 1-AAT（+）EnVision 法中倍放大

4. 讨论

肝未分化性胚胎肉瘤 (UESL) 由 Stocker 在 1978 年首次报道^[3]，该肿瘤是继肝母细胞瘤和肝细胞癌最常见的小儿肝脏肿瘤，来源于肝原始间叶组织。新近报道约占儿童和青少年肝恶性肿瘤的 9% 到 15%^[4]，多见于 6-10 岁儿童，男女比例接近 1:1，成人 UESL 发病年龄分布无特殊性，各个年龄段均可发生，可发生于成年人甚至老年患者中^[5]。肿瘤好发于肝右叶，临床症状无特异，肝脏未分化胚胎性肉瘤的患者经常体检发现肝脏占位而就诊。部分患者可表现为：腹部膨隆、发热、体重减轻和非特异胃肠道症状；既往通常无肝炎病史；甲胎蛋白及其他诸如癌胚抗原（CEA）等肝胆肿瘤标记物阴性，AST 及 ALT 正常或稍高，本组病例于文献报道相符^[6]。

UESL 的诊断依赖于精确的病理诊断，影像学通常误诊为良性病变。CT 常提示肝内单发巨大囊实性软组织肿块，多位于肝右叶，边界清楚，密度不均匀，可分为囊性为主型和实性为主型。临床以多房囊性常见，并见厚薄不一间隔，囊内 C T 值近似于水。MRI 显像中，肿块信号不均匀，超声显示肝内混合回声包块，可见无回声暗区，边界清晰。由于超声对液体及粘液基质有较好的分辨，故超声及 CT、MRI 显像不一致时，要考虑 UESL 可能^[7]。

UESL 病理学特征：病理大体检查发现实性或囊实性肿块，无明确包膜，边界清，肿瘤常出血坏死及囊性变。镜下见肿瘤细胞弥漫成片及结节状排列，部分区域间大片坏死，粘液水肿背景下见肿瘤细胞呈梭形、上皮样、多边形及瘤巨细胞样改变，有一定多形性；染色质粗，可见核仁，核分裂象易见，并见病理性核分裂象；可见较多量大小不等的嗜酸性小体；特征性的改变是细胞胞质内及间质见耐淀粉酶消化的 PAS 阳性的小球。免疫组化标记 Vimentin、 α 1-AAT 弥漫阳性，SMA、desmin 部分阳性，抗淀粉酶消化 PAS（D-PAS）嗜酸性小体阳性是诊断要点之一。本组病例病理形态及免疫组化结果与文献报道相符^[6,8]。

在分子遗传学方面，Lepreux 等^[9]研究发现，UESL 中 85% 的肿瘤细胞 p53 强阳性，而端粒酶催化亚单位（hTERT）和 β -catenin 阴性，同时发现 UESL 细胞有 TP53 基因突变。部分病例报告 UESL 同时伴有 CHEK2 的额外缺失^[10]。TP53 基因编码 p53，p53 通过调节 DNA 修复、细胞凋亡和生长停滞，在调节细胞对 DNA 损伤的反应中发挥关键作用。

基因组损伤后，p53 通过翻译后修饰被激活，包括在特定位点被 DNA 损伤激活的蛋白激酶（包括 ATM、ATR、CHEK1 和 CHEK2）磷酸化。CHEK2 响应 DNA 损伤对丝氨酸 20 位点的磷酸化，通过抑制 p53 与负调节因子 MDM2 的失活来稳定 p53。TP53 和 CHEK2 均被归类为肿瘤抑制基因，多种基因改变的存在可导致复杂的相互作用，同时可能通过合成致死机制促进肿瘤发展从而显著影响肿瘤行为。细胞遗传学分析发现，UESL 有 7p、11p、17p、22q 杂合性缺失和 1p、8p、20q 等位基因失衡。有研究报道 UESL 与间充质错构瘤 (MHL) 有关，该研究发现在两例 MHL 和一例 UESL 中存在 19 号染色体上的 MHLB1 的染色体重组。在未分化胚胎性肉瘤中的基因异位出现在间充质错构瘤中，体现在 11 号染色体上的 MALAT1 基因和 19 号染色体上 MHLB1 的基因缺陷区域^[11]。经电镜和免疫组化证实，肝未分化肉瘤具有平滑肌、横纹肌、脂肪分化的特征，表明是间叶来源^[12]。

UESL 需要跟以下疾病相鉴别：1、间叶性错构瘤：该肿瘤由疏松粘液样水肿基质及导管上皮成分构成，细胞无明显异型性，无嗜酸性小球。2、血管肉瘤：血管肉瘤好发于老年人，通常排列成腔隙状或单个细胞向血管分化，免疫组化显示 F-8、CD31、CD34、FLI-1 阳性。3、癌肉瘤：该肿瘤好发于老年人，由癌和肉瘤两种肿瘤成分构成，可以找见肝细胞癌或者胆管细胞癌成分。免疫组化提示癌性成分上皮标记阳性，肉瘤成分间叶标记阳性。4、恶性黑色素瘤：恶性黑色素瘤简称恶黑，俗称“四不像”，肿瘤细胞可以表现成多种形态，注意仔细查找细胞内或细胞外色素成分；免疫组化示 HMB-45、MELAN-A、S100 阳性。5、血管平滑肌脂肪瘤 (PECOMA)：该肿瘤由厚壁的血管、成熟脂肪组织及上皮样或梭形平滑肌三种成分以不同的比例构成；免疫组化免疫组化示 HMB-45、MELAN-A 及 SMA 弥漫阳性。6、肝母细胞瘤：该肿瘤也是好发于儿童；肿瘤特点表现为胚胎或胎儿肝的特点，可见髓外造血；免疫组化结果显示 AFP、CEA、EMA 表达阳性。

迄今为止 UESL 属于较为罕见病例，所以目前并未形成一个规范化的治疗方案。患者可以有多模式治疗，包括初次手术切除、新辅助和 / 或辅助化疗以及肝移植。对于 UESL 的患者，完全切除肿瘤仍然是治疗这类恶性肿瘤的重要方式，部分患者需联合新辅助化疗从而完整切除肿瘤，通常可以改善预后，常用的化疗药物，如长春新碱、放线菌素、异

环磷酸胺和阿霉素的组合或卡铂和依托泊苷的组合 [10,13-15]。尽管这些研究表明辅助化疗的关键作用，但最佳药物组合和方案仍未被发现，放疗的益处尚未完全阐明，放疗的使用与患者的无事件生存期无关^[16]。但是值得注意的是，Li J 等人研究通过研究发现对确诊为肝脏未分化胚胎性肉瘤的患者进行局部放疗会改善患者的预后，目前所研究的病例都处于缓解期。对于涉及肿瘤破裂的病例，术后进行化疗是否需要及时追加局部放疗，是术后管理的需要认真思考的内容。有研究表明化疗和局部放疗的联合方法可能会降低患者的复发率，尤其是那些肿瘤破裂的患者。对于这种说法，尚需进行长期随访的多中心研究，以验证和加强这种研究结果。对于不可完全手术切除的患者，原位肝移植联合化疗在年轻的患者中可以是一个潜在的治疗手段^[12]。

综上所述，肝脏未分化胚胎性肉瘤是一种罕见高度恶性的肿瘤，临床及影像学表现无特征性表现，术前影像易误诊为良性病变，预后极差。需要进一步的合作努力和多中心研究，以完善治疗方案，建立标准化指南，借助分子靶向治疗的发展，综合多种手段以期提高患者生存率。

参考文献：

- [1]Xiu W, Li T, Liu J, Zhang J, Wang J, Wang F, Zhu R, Xia N, Chen X, Dong Q. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in children: our experience in four difficult cases and three-dimensional practical exploration. *World J Surg Oncol*. 2024 Aug 27;22(1):222. doi: 10.1186/s12957-024-03497-0. PMID: 39192318; PMCID: PMC11348768.
- [2]Zhang C, Jia CJ, Xu C et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: Clinical characteristics and outcomes. [J]. *World J Clin Cases* 2020; 8: 4763-4772.
- [3]Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: report of 31 cases. [J]. *Cancer* 1978; 42: 336-348.
- [4]Ziogas IA, Zamora IJ, Lovvorn Iii HN, Bailey CE, Alexopoulos SP. Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver in Children Versus Adults: A National Cancer Database Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 11;13(12):2918. doi: 10.3390/cancers13122918. PMID: 34208030; PMCID: PMC8230649.
- [5]Martins-Filho SN, Putra J. Hepatic mesenchymal hamartoma and undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a

pathologic review. [J]. *Hepat Oncol* 2020; 7: HEP19.

[6] 纪思淇, 闫学强, 秦鑫裸, 等. 小儿肝脏未分化胚胎性肉瘤 2 例报告并文献复习 [J]. *海军军医大学学报*, 2024, 45(03): 376–382.

[7] 吴朔春, 孙雪峰, 杨梅, 等. 儿童肝脏未分化胚胎性肉瘤的影像表现及病理分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(01): 31–35.

[8] 马怡晖, 黄培, 高汉青, 等. 小儿肝脏未分化(胚胎性)肉瘤临床病理学观察. *中华病理学杂志*, 2018, 47(06): 461–462.

[9] Lepreux S, Rebouissou 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]. *Hepatol* 2005; 42: 424–429.

[10] Kuhlen M, Schaller T, Dintner S, Stadler N, Hofmann TG, Schmutz M, Claus R, Fr ü hwald MC, Golas MM. Double Heterozygous Pathogenic Variants in TP53 and CHEK2 in Boy with Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 25; 25(21): 11489. doi: 10.3390/ijms252111489. PMID: 39519042; PMCID: PMC11545958.

[11] Mathews J, Duncavage EJ, Pfeifer JD. Characterization of translocations in mesenchymal hamartoma and undifferentiated embryonal sarcoma of the liver. [J]. *Exp Mol Pathol* 2013; 95: 319–324.

[12] Babu BI, Bigam DL, Gilmour SM et al. Liver Transplantation in Locally Unresectable, Undifferentiated Embryonal Cell Sarcoma. [J]. *Transplant Direct* 2021; 7: e654.

[13] Rammohan R, Joy M, Magam SG, Patel A, Magam SR, Natt D, Desai J, Bunting S, Mustacchia P. An Adult With

Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver: A Case Report of a Rare Encounter. *Cureus*. 2023 Sep 11; 15(9): e45018. doi: 10.7759/cureus.45018. PMID: 37829956; PMCID: PMC10565881.

[14] Endo YK, Fujio A, Murakami K, Sasaki K, Miyazawa K, Kashiwada T, Tokodai K, Miyagi S, Fujishima F, Unno M, Kamei T. Long-term survival of an adult patient with undifferentiated embryonal sarcoma of the liver with multidisciplinary treatment: a case report and literature review. *Surg Case Rep*. 2022 May 5; 8(1): 85. doi: 10.1186/s40792-022-01436-3. PMID: 35508823; PMCID: PMC9068849.

[15] Li J, He L, Wu Q, Zhou J, Zhou L, Li T. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in pediatric patients: a single-institution retrospective case series. *Transl Pediatr*. 2024 May 31; 13(5): 784–790. doi: 10.21037/tp-24-10. Epub 2024 May 27. PMID: 38840683; PMCID: PMC11148738.

[16] Gu é rin F, Martelli H, Rogers T, Zanetti I, van Scheltinga ST, De Corti F, Burrieza GG, Minard-Colin V, Orbach D, van Noesel MM, Karanian M, Fajardo RD, Merks JHM, Ferrari A, Bisogno G. Outcome of patients with undifferentiated embryonal sarcoma of the liver treated according to European soft tissue sarcoma protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jul; 70(7): e30374. doi: 10.1002/pbc.30374. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37083216.

作者简介:

陈安敏, (1990—), 男, 汉族, 籍贯福建三明, 硕士, 厦门大学附属第一医院, 主治医师, 从事病理诊断工作; 福建省厦门市思明区镇海路 55 号厦门大学附属第一医院病理科。

通讯作者: 李宁波, (1988—), 女, 汉族, 籍贯许昌, 副主任医师, 从事病理诊断工作, 福建省厦门市思明区镇海路 55 号厦门大学附属第一医院病理科。