doi:10.11659/jjssx.06E020005

·临床报道·

肝血管平滑肌脂肪瘤诊治分析

唐均成,周渝阳,代国华,董晓灵 (重庆江津区中心医院肝胆外科,重庆 江津 402260)

[**摘 要**] **目的** 分析肝血管平滑肌脂肪瘤(HAML)的临床特点、诊治及预后,为其临床诊治提供参考。**方法** 纳入 HAML 患者 5 例,对患者术前相关影像学检查、手术切除治疗、术后病理检查、免疫组化检查及随访复查情况进行回顾性分析。**结果** 5 例患者术前影像学检查均未诊断为 HAML,其中 3 例行经腹腔镜肝肿瘤切除术,2 例行开腹肝肿瘤切除术,术后病理证实均为 HAML;5 例患者术后预后良好,随访均未见肿瘤复发转移。**结论** HAML 是一种罕见的肝良性肿瘤,临床表现缺乏特异性,术前误诊率高,术前行穿刺活检可降低误诊率。其治疗以手术切除为主,患者预后良好,但术后需长期严格随访以防复发转移。

[**关键词**] 肝;血管平滑肌脂肪瘤;诊断;治疗

[**中图分类号**] R735.7 [**文献标识码**] A [**收稿日期**] 2020-06-01

Analysis of diagnosis and treatment of hepatic angiomyolipoma

TANG Jun-cheng, ZHOU Yu-yang, DAI Guo-hua, DONG Xiao-ling (Department of Hepatobiliary Surgery, Jiangjin Center Hospital of Chongqing, Chongqing 402260, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of hepatic angiomyolipoma (HAML), and to provide reference for its clinical diagnosis and treatment. **Methods** Five patients of HAML were included, and the results of preoperative imaging examination, surgical resection, postoperative pathology and immunohistochemical examination follow-up were retrospectively analyzed. **Results** None of the 5 patients was diagnosed as HAML by preoperative imaging examination. Among them, 3 cases received laparoscopic liver tumor resection, 2 cases received open liver tumor resection. All of them were confirmed as HAML by postoperative pathology. The prognosis of 5 patients was good, and no recurrence and metastasis was found in follow-up. **Conclusion** HAML is a rare benign liver tumor with a lack of specificity in clinical manifestations and high preoperative misdiagnosis rate. Preoperative needle biopsy can reduce the misdiagnosis rate. The main treatment is surgical resection, and the patient has a good prognosis, but long-term strict follow-up is required to prevent recurrence and metastasis.

Keywords: liver; angiomyolipoma; diagnosis; therapy

血管平滑肌脂肪瘤多发生于肾,而肝血管平滑肌脂肪瘤(hepatic angiomyolipoma,HAML)是一种罕见的间叶组织来源的良性肿瘤,临床尚缺乏对该病的诊治经验,术前误诊率高。5% ~10% 的 HAML 与肾血管平滑肌脂肪瘤同时发生,且伴有结节性硬化。HAML 发病隐匿,多数患者无特殊临床表现,影像学表现差异较大,给临床诊治带来较大困难。本研究通过回顾分析我科收治的 5 例 HAML 患者的临床资料,并查阅相关文献,分析其术前误诊原因、治疗及预后情况等,旨在提高对 HAML 的认识,减少术前误诊并明确其诊治特点,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2013 年 2 月至 2019 年 7 月我科经术后病理确诊为 HMAL 的 5 例患者临床资料。患者均为女性,年龄 30 ~67 岁,平均 50.8 岁,均无肝肿瘤家族病史。其中 3 例患者无明显症状,均为体检时行腹部 B 超发现肝肿瘤;1 例患者因输尿管结石就诊,行腹部 CT 发现肝占位;1 例患者因右上腹反复隐痛行腹部 B 超发现肝肿物。4 例患者肿瘤标志物均正常,1 例甲胎蛋白轻度异常(13.4 ng/mL)。5 例患者术前谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆红素均正常;4 例无病毒性肝炎病史,1 例为乙肝病毒携带者。本研究经我院伦理委员会批准,患者均对治疗方式知情并签署手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前影像学检查 5 例患者术前均行常规腹部二维超声检查。5 例患者中,行超声造影检查 2 例,行上腹部增强 CT 扫描 4 例,行上腹部增强 MRI 扫描2 例,使用钆塞酸二钠注射液造影剂行 MRI 检查 1 例。

[**通信作者**] 董晓灵,E-mail:xiaolingdong6905@sina.com

1.2.2 手术方式 3 例患者术前诊断考虑为肝肿瘤,1 例患者考虑可能为肝腺瘤,1 例患者考虑可能为肝局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia,FNH)。5 例患者均在全身麻醉下行肝肿瘤切除术,根据肿瘤大小及位置,选择腹腔镜下手术或开腹手术;根据肿瘤位置选择行肝肿瘤局部切除或部分肝叶切除;根据术中情况选择是否行肝门阻断。术中均使用超声刀离断肝组织,肝切除线距肿瘤边缘至少 2 cm,使用缝线或结扎夹结扎离断后肝组织断面的管道结构。术中彻底止血,观察术区无活动性出血及胆漏后,常规于肝断面放置引流管。

1.3 术后病理及免疫组化检查

所有术后标本均使用 10% 中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,常规 HE 染色后于显微镜下观察。免疫组织化学采用 SP 两步法,高压抗原修复,DAB 显色。一抗 HMB45、Melan-A、CD34、SMA、S100、Ki67 均购自福州迈新生物技术开发公司。结果以显微镜下观察到的棕黄色颗粒附着细胞数来判定,小于 10% 为阴性(-),10% ~30% 为弱阳性(+),31% ~50% 为阳性(++),大于 50% 为强阳性(+++)。

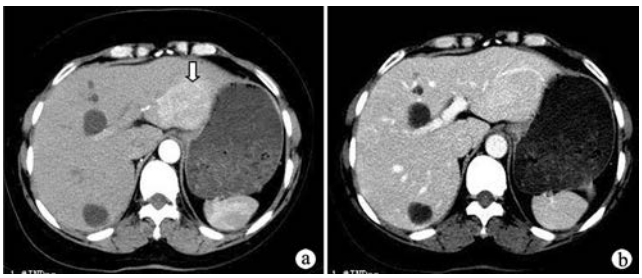
1.4 随访

5 例患者均通过电话随访,术后 1 个月、6 个月行腹部 B 超及 CT 检查,术后 1 年行腹部 B 超检查,之后每年行腹部 B 超检查,观察肝肿瘤有无复发转移。

2 结果

2.1 影像学结果

5 例患者肿瘤均为单发,直径 2.5 ~8 cm,平均 5.3 cm。其中 2 例患者包块位于左肝外叶(S2/S3),1 例位于肝 S4,1 例位于肝 S8,1 例位于右肝后叶(S6/S7),见表 1。常规二维超声检查结果显示,2 例患者包块呈高回声,1 例包块呈中强回声,2 例包块呈低回声。超声造影提示病灶动脉期迅速增强,门脉相呈稍低增强影,延迟相呈低增强,超声造影支持肝癌诊断。上腹部增强 CT 检查呈典型“快进快出”影像,考虑为肝癌(见图 1),其中 1 例考虑为 FNH,1 例考虑为肝良性肿瘤(腺瘤?)。经上腹部增强 MRI 检查 1 例考虑为良性肿瘤,1 例考虑为肝腺瘤,不排除有肝癌的可能。



a:S3 肿瘤动脉期,可见强化明显,箭头标记处为提前强化的引流静脉;b:S3 肿瘤门脉期,可见强化明显消退

图 1 肝 S3 肿瘤 CT 图像

2.2 手术情况

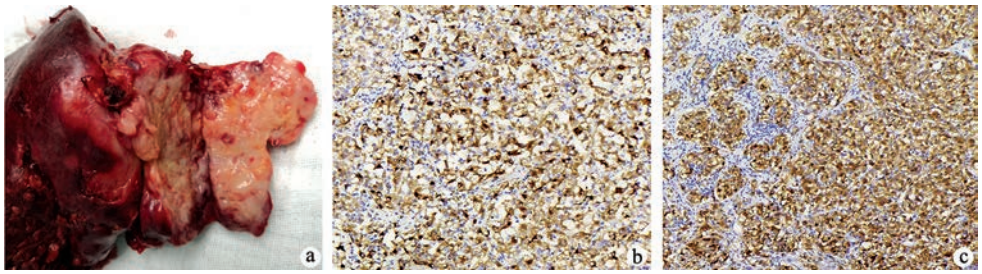
2 例患者肿瘤位于左肝外叶,行经腹腔镜左肝外叶切除术;1 例患者肿瘤位于肝 S4,行经腹腔镜肝肿瘤切除术;另 2 例中 1 例肿瘤位于 S8,1 例肿瘤位于 S6/S7,且肿瘤较大,考虑行腹腔镜切除困难,采用开腹肝肿瘤切平均除术。所有患者术中均行肝门阻断,手术时间 98 ~186 min,平均(144.6 ±35.7)min(表 1),术中出血量 50 ~300 mL,术后均恢复顺利,无胆漏、腹腔感染、急性肝衰竭等并发症发生。

2.3 病理及免疫组化结果

5 例患者手术切除标本体积 2.3 cm ×2.7 cm ×3.2 cm ~6.5 cm ×6.5 cm ×8 cm,肿瘤多为类圆形,边界清楚,均无完整包膜结构,肿瘤切面呈灰黄色、黄白色、褐色(图 2a),质地中等,可见不同程度坏死或出血灶。显微镜下可见肿瘤由分化成熟的脂肪细胞、不规则的厚壁血管、平滑肌细胞按不同比例组成。免疫组化检查见肿瘤内 HMB45、Melan-A、CD34、SMA 表达呈不同程度的阳性;4 例患者 S100 表达呈不同程度阳性,但 1 例患者为阴性;Ki67 表达均较低,均为阴性。5 例中 HMB45、Melan-A 强阳性表达各有 3 例(图 2b、c 及表 1)。

表 1 患者一般资料及病理特点

患者编号	年龄(岁)	肿瘤位置	肿瘤大小(cm)	症状	手术时间(min)	随访时间(月)	病理特点					
							HMB45	Melan-A	CD34	S100	Ki67	SMA
1	30	S4	2.5	无	98	8	++	+++	+	+	1%	++
2	52	S3	5	无	138	47	+++	+	+	-	<1%	+
3	67	S6/S7	8	无	174	53	+++	++	+	+	2%	++
4	47	S2/S3	4.5	无	127	38	++	+++	+++	++	3%	+
5	58	S8	6.5	腹痛	186	31	+++	+++	+++	+	1%	+++



a:HMAL 术后肝 S2/S3 标本;b:免疫组化示 HMB45 表达呈强阳性(×100);c:免疫组化示 Melan-A 表达呈强阳性(×40)

图 2 HAML 病理结果

2.4 随访结果

随访 8 ~ 53 个月,5 例患者均按时随访,行腹部 B 超及腹部 CT 均未见肝及腹腔内肿瘤复发或转移,其中 1 例患者末次随访时因脑出血死亡。

3 讨论

Ishak[1] 于 1976 年报道了第 1 例 HAML 患者,HAML 多发生于中年女性,男女比例约为 1∶5,且多数患者无明显临床症状,部分患者可出现腹痛或腹胀等不适,但也有突发肿瘤破裂导致腹腔内出血的病例报道[2]。本研究中 5 例患者均为女性,3 例无明显症状,均通过体检发现,1 例因输尿管结石就诊发现,1 例有右上腹隐痛症状,与该病已报道的发病及临床特点相符。HAML 由平滑肌细胞、脂肪细胞及畸形的血管组成,有学者按 HAML 的不同构成比例将其分为混合型、平滑肌型、脂肪型和血管瘤型,其中以混合型最为常见[3]。HAML 组织构成的多变性导致其影像学表现呈多样性,术前诊断正确率较低,误诊率较高。

HAML 的影像学诊断依据是在实质性肿瘤中发现成熟的脂肪细胞,而 HAML 的脂肪细胞比例为 5% ~ 90%,当脂肪细胞比例较高时,通过 CT 或 MRI 诊断较容易;当肿瘤中脂肪细胞比例较低时,CT 和 MRI 通常无法显示出确切的脂肪信号,因此诊断较困难。在本研究中,1 例患者病理检查 S100 呈阴性表达,提示脂肪细胞比例较低,其余患者肿瘤中脂肪细胞含量稍高,但术前通过影像学仍难以确诊。HAML 在增强 CT 扫描的动脉期常可见明显强化,多数呈不均匀强化,这与其肿瘤成分的多样性有关。

HAML 在 B 超下常表现为高回声或不均质的混合回声包块,在超声造影的动脉期常表现为明显的高强回声,这与原发性肝癌在超声造影动脉期的表现相似。而部分 HAML 在超声造影的门脉期和延迟期表现为快速出现的低回声,这与原发性肝癌在超声造影中表现为典型的“快进快出”相同,所以常被误诊为原发性肝癌。本报道中有 2 例患者术前行超声造影检查也被误诊为肝癌。同样,HMAL 在增强 CT 或 MRI 下也可能存在与肝癌相似的影像学表现,所以容易被误诊为肝癌。本研究 5 例患者 CT 或 MRI 在动脉期的强化均较显著,在静脉期强化减退也较为明显,提示肿瘤的血供较为丰富,且以肝动脉供血为主,这可能是其易误诊为肝癌的原因之一。有报道显示,HMAL 术前误诊为肝癌的比例甚至高达 50%[4]。有学者认为,多数 HAML 在强化早期可发现肿瘤的引流静脉,且多数引流进入肝静脉,这也是 HAML 的一项特征性表现[5]。在本研究中,1 例患者的 CT 检查可见提前强化显影的引流静脉。

HAML 较为罕见,目前术前确诊率也普遍较低。本研究 5 例患者术前均未确诊,可能与以下方面有关:①临床医生对 HAML 的认识不足,缺乏临床诊治经验。术前未充分结合 HAML 的临床特点,如肝癌患者为男性多发,而 HAML 为女性多发;HAML 多无特殊临床症状、病毒性肝炎病史、肝癌家族史等。因此,对 HAML 充分认识,熟悉其临床诊治特点,是降低其术前误诊率的首要条件。②未充分结合相关影像学检查。结合多种影像学检查,综合分析肝占位的影像学特征,如注意肿瘤周围提前强化显影的引流静脉、肿瘤假薄膜等特点可降低其误诊率[6]。在本研究中,5 例患者术前以上腹部增强 CT 检查为主,仅 2 例进行了腹部增强 MRI,其中仅 1 例应用肝特异性造影剂。其术前误诊率高可能与影像学检查不全面也有一定关系。③对肝肿瘤未行术前穿刺活检。多项回顾性研究认为,尽管结合多种影像学检查,HAML 的术前确诊率仍然较低。Klompenhouwer 等[2] 的一项国际多中心研究显示,HAML 的术前确诊率为 28.2%,但术前对肝肿瘤行穿刺活检,HAML 的术前确诊率可达 84%,因此穿刺活检对 HAML 的术前确诊十分重要。在本研究

中,术前考虑5例患者均为单发肝肿瘤,手术方案与肝恶性肿瘤相同,且均可通过一期手术切除,因此均未行术前穿刺活检。这避免了穿刺活检引起出血、针道转移等发生,但同时也明显降低了术前确诊率。

目前术后病理检查是确诊HAML的金标准,HMB45对HAML的确诊具有重要意义[3]。本研究免疫组化结果提示HMB45及Melan-A呈不同程度阳性表达,其中3例HMB45或Melan-A呈强阳性。此外,肿瘤中含有可表达肌动蛋白和肌间线蛋白的纺锤样及多边形细胞,因此SMA也可能为阳性。在肾血管平滑肌脂肪瘤的研究中发现,Ki67的高表达与肿瘤的恶性程度有关[7]。本研究中5例患者术后未见复发转移,可能与Ki67的表达均较低有一定关系。

手术切除是目前治疗HAML的主要方式。随着微创外科的发展,肝肿瘤腹腔镜下切除越来越普遍。洪杰海等[8]的研究表明,腹腔镜肝切除术治疗HAML安全可靠且具有微创优势。本研究中3例患者采用腹腔下肝肿瘤切除,取得了满意效果,且预后良好。但目前,已有HAML患者出现术后复发转移的报道。Dalle等[9]报道了首例HAML患者在肿瘤切除术后5个月出现复发伴肝内多发转移和门静脉癌栓形成。Klompenhouwer等[10]在一项多中心的回顾性分析中随访发现,38例HAML患者有2例在术后1年左右复发,术后复发转移率高达10%。Wang等[11]报道了1例HAML患者在切除术后3年复发,最终行肝移植治疗并取得了较好的效果。因此,HAML有一定的潜在恶变可能。本研究中,5例患者均未发现复发转移,可能与随访时间有限和病例数量相对较少有关。目前也有对HAML行经肝动脉化疗栓塞治疗、射频消融、化疗等的报道[10,12],但治疗效果有一定争议。也有研究认为对于穿刺活检已明确、瘤体直径小于5 cm且无病毒性肝炎的HAML患者可行随访观察[13]。当然,由于HAML的潜在恶性特性,不管采取哪种治疗手段,患者都应该进行严格的随访和复查。

综上所述,HAML患者多为女性,无明显症状,发病较隐匿,多通过超声或CT检查发现肝肿物。但其术前影像学检查的差异较大,导致术前诊断困难,误诊率较高。病理及免疫组化检查仍是HAML的主要确诊手段,穿刺活检是降低术前误诊率的重要手段。对于诊断明确的HAML及术前难以确诊的肿瘤,目前仍建议行积极手术治疗,且大多数HAML的预后良好;但由于其潜在恶性的特点,在积极手术治疗的同时,术后随访也非常重要。

[参考文献]

[1] Ishak KG. Mesenchymal tumors of the liver[A]. In: Okuda K, Peters RL, eds. Hepatocellular Carcinoma[M]. New York: John Wiley and Sons, 1976: 247-304.

[2] Klompenhouwer AJ, Dwarkasing RS, Doukas M, et al. Hepatic angiomyolipoma: an international multicenter analysis on diagnosis, management and outcome[J]. HPB (Oxford), 2020, 22(4): 622-629. doi: 10.1016/j.hpb.2019.09.004.

[3] Liu J, Zhang CW, Hong DF, et al. Primary hepatic epithelioid angiomyolipoma: a malignant potential tumor which should be recognized[J]. Word J Gastroenterol, 2016, 22(20): 4908-4917. doi: 10.3748/wjg.v22.i20.4908.

[4] Lee SJ, Kim SY, Kim KW, et al. Hepatic angiomyolipomawith minimal fat, mimicking hepatocellularcarcinoma[J]. Clin Mol Hepatol, 2012, 18(3): 330-335. doi: 10.3350/cmh.2012.18.3.330.

[5] Cai PQ, Wu YP, Xie CM, et al. Hepatic angiomyolipoma: CT and MR imaging findings with clinic-pathologic comparison[J]. Abdom Imaging, 2013, 38(3): 482-489. doi: 10.1007/s00261-012-9932-0.

[6] 王 静,徐鹏举. MRI对肝脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤与肝细胞肝癌鉴别诊断的价值[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(5): 711-714. doi: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.05.016.

[7] Li W, Guo L, Bi X, et al. Immunohistochemistry of p53 and Ki-67 and p53 mutation analysis in renal epithelioid angiomyolipoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9446-9451.

[8] 洪杰海,陈燕凌,蔡欣然,等. 腹腔镜肝切除术在肝血管平滑肌脂肪瘤中的应用[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(3): 267-269. doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2019.03.019.

[9] Dalle I, Sciot R, De VR, et al. Malignant angiomyolipoma of the liver: a hitherto unreported variant[J]. Histopathology, 2000, 36(5): 443-450. doi: 10.1046/j.1365-2559.2000.00891.x.

[10] Klompenhouwer AJ, Verver D, Janki S, et al. Management of hepatic angiomyolipoma: a systematic review[J]. Liver Int, 2017, 37(9): 1272-1280. doi: 10.1111/liv.13381.

[11] Wang WD, Li ZQ, Zhang GH, et al. Liver transplantation for recurrent posthepatectomy malignant hepatic angiomyolipoma: a case report[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(12): 3755-3758. doi: 10.3748/wjg.v21.i12.3755.

[12] Yang XW, Lei CF, Qiu YW, et al. Selecting a suitable surgical treatment for hepatic angiomyolipoma: a retrospective analysis of 92 cases[J]. ANZ J Surg, 2018, 88(9): 664-669. doi: 10.1111/ans.14323.

[13] Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(5): 715-722. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d90370.

(编辑:刘 艺)