

原发性肝血管肉瘤伴出血1例并文献复习

杨永梅, 余嫒嫒, 张 瑛, 邓 迪, 许俊锋*

大理大学第一附属医院放射影像科, 云南 大理

收稿日期: 2025年1月26日; 录用日期: 2025年2月19日; 发布日期: 2025年2月27日

摘 要

原发性肝血管肉瘤(primary hepatic angiosarcoma, PHA)是一种罕见的侵袭性间叶源性肝脏恶性肿瘤,其临床症状无特异性,早期诊断困难,进展快、复发率高。目前缺乏统一的标准治疗指南。现报道1例以“急性腹痛”为首发症状的PHA伴瘤内出血患者的病例资料,分享其治疗过程,并通过文献复习总结PHA的临床特点及治疗方式等,旨在提高临床医生对该病的认识,并为其临床治疗提供参考。

关键词

血管肉瘤, 肝肿瘤, 出血, 计算机体层摄影术

Primary Hepatic Angiosarcoma with Hemorrhage: A Case Report and Literature Review

Yongmei Yang, Yuanyuan Yu, Ying Zhang, Di Deng, Junfeng Xu*

Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jan. 26th, 2025; accepted: Feb. 19th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Primary hepatic angiosarcoma (PHA) is a rare and aggressive mesenchymal malignancy of the liver. Its clinical symptoms are non-specific, leading to challenges in early diagnosis. The disease progresses rapidly and has a high recurrence rate. Currently, there is a lack of standardized treatment guidelines. This article presents a case of PHA with intratumoral hemorrhage where “acute abdominal pain” was the initial presenting symptom, detailing the treatment process. Additionally, by reviewing relevant literature, this paper summarizes the clinical characteristics and therapeutic

*通讯作者。

文章引用: 杨永梅, 余嫒嫒, 张瑛, 邓迪, 许俊锋. 原发性肝血管肉瘤伴出血 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1241-1247. DOI: 10.12677/acm.2025.152467

approaches for PHA, aiming to enhance clinicians' understanding of the disease and provide valuable references for its management.

Keywords

Angiosarcoma, Liver Tumor, Hemorrhage, Computerized Tomography

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例资料

女, 70 岁, 因“右上腹痛 20 天, 加重 3 天”入院。既往体健, 10 年前腹腔镜下胆囊切除术史, 余无特殊病史, 无化学毒物及放射性物质接触史。入院后体格检查右上腹部轻度压痛, 余未见明显阳性体征。实验室检查: 血常规示轻度贫血, 血小板减少, 肝功能检查提示轻度肝损伤。肿瘤标志物糖类抗原 19-9 (CA19-9) 轻度升高, 甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、癌胚抗原 12-5 (CA12-5) 均在正常范围。腹部超声提示轻度脂肪肝声像; 肝右叶混合回声包块, 大小约 $13.8\text{ cm} \times 11.7\text{ cm}$ 。腹部 CT 平扫及增强扫描(见图 1(a)~(g))提示肝内多发大小不等的稍低密度结节及肿块影, 较大者位于肝右叶, 边界尚清, 较大截面约 $14.2\text{ cm} \times 11.2\text{ cm}$, 密度欠均, 肿块内见片状稍高密度影。增强扫描动脉期肿块外周明显强化, 门脉期、平衡期及延迟期呈结节样、斑片样明显渐进性持续强化, 内见出血坏死区域。肝内多发渐进性环形强化小结节影。

经多学科专家组讨论后患者被诊断为肝占位性病变(恶性肿瘤可能性大), 建议手术探查。患者于入院 4 天后在全麻下行腹腔镜探查术, 术中见肝脏边缘钝, 呈脂肪肝样改变。肝脏周围大量积血, 考虑肝肿瘤破裂可能, 遂中转开腹手术, 完整切除肝右叶。手术时长约 4.5 小时, 术中出血约 2500 ml。术后病理结果(见图 1(h))提示: (右半肝)血管肉瘤伴出血、坏死。免疫组化结果(见图 1(i)~(l)): ki67 (JR) (+50%), CK7 (-), CK20 (-), CK19 (-), Hepatocyte (-), CEA (-), GPC-3 (-), β -catenin (-), CD34 (+), Vimentin (+), CKp (-), CK8/18 (-), CD31 (+), FVIII (+), ERG (+), P53 (-, 突变型), D2-40 (-), SMA (+), Desmin (-), CD117 (-), DOG1 (-), SOX-10 (-), EMA (-)。

2. 结果

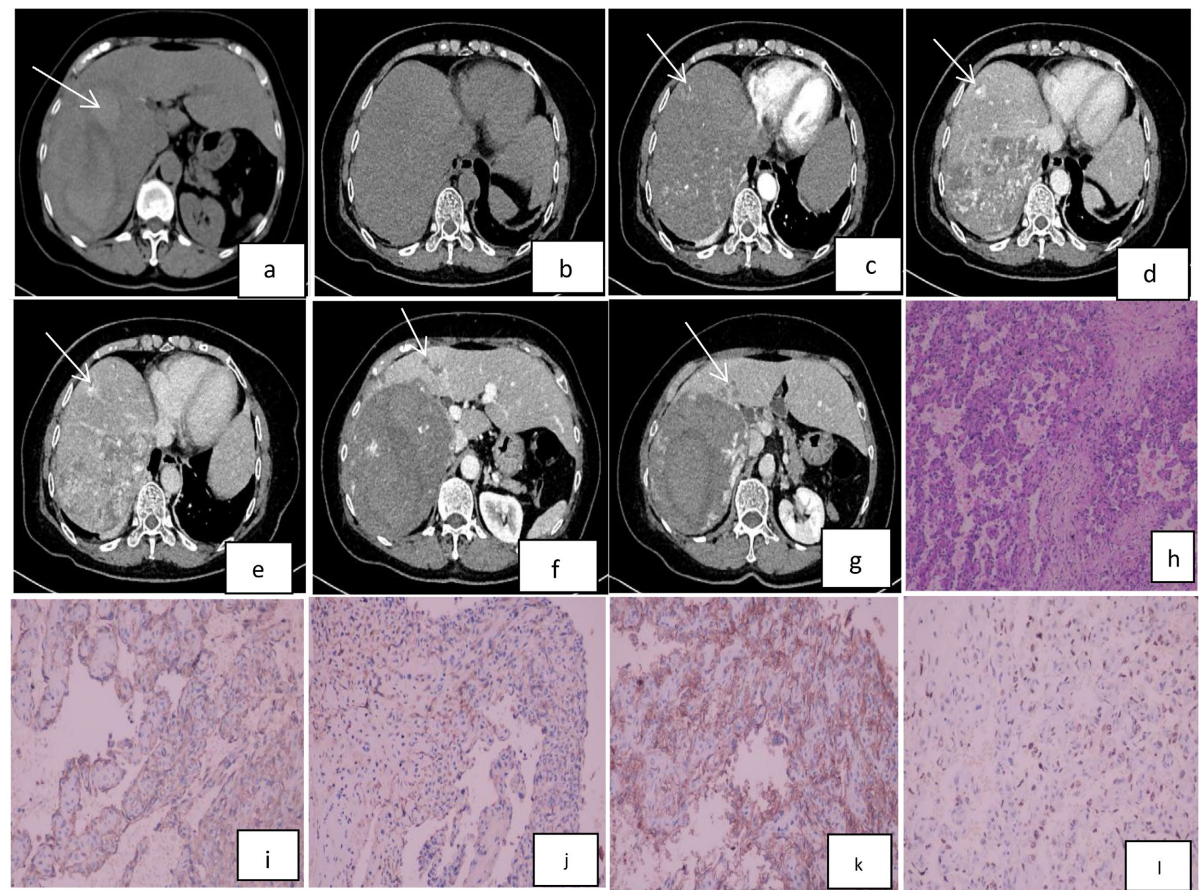
术后患者腹腔持续大量出血, 于术后第二天行急诊“腹腔止血术”, 术中见残肝创面持续广泛渗血, 术中出血约 600 ml。考虑患者出血量大, 一般情况差, 经麻醉科医师评估后转入重症监护科予以抗感染、保肝、止痛及营养等对症支持治疗, 病情好转后于术后两周予以出院。出院后随访患者一般情况较差, 全身多部位疼痛, 家属考虑到患者身体、家庭经济情况及术后化疗不良反应带来的影响, 目前暂未行进一步治疗。

3. 讨论

3.1. 流行病学和病因

原发性肝血管肉瘤(PHA)是一种非常罕见的恶性间叶组织肿瘤。它是由血管或淋巴管内皮细胞的侵袭性生长引起的, 占原发性肝脏恶性肿瘤的 2% [1]。多见于 60 岁以上的男性, 男女比例为 2~4:1 [2]。

PHA 通常进展快、治疗不规范、预后差，中位生存期仅为 6 个月[3]，大多数患者在诊断后 3~4 个月内死于肝功能衰竭或出血。PHA 的发病机制尚不明确，约 25% 的 PHA 被认为与氯乙烯、二氧化钨、射线等各种物质接触有关[4]。本例患者无上述物质接触史，属于原因不明的 PHA。



(a)~(b): 腹部 CT 平扫示肝右叶不均匀混杂密度肿块影，箭头示肿块内出血。(c): 动脉期病灶呈斑片状及结节状明显强化，强化程度稍低于同层面主动脉。(d)~(g): 门脉期、平衡期及延迟期病灶渐进性不均匀强化，边缘强化明显，内见无强化液化坏死区，箭头示肿块周围强化结节影。(h): 病理图片 HE 染色(10 × 10 倍)示：肿瘤呈多结节状在肝细胞及肝窦间侵袭性生长，肿瘤组织排列呈不规则吻合状血管腔隙或实性，细胞条索状、团巢状，细胞胞体大呈梭形或上皮样呈靴钉样衬覆于管腔、胞浆透明、异型明显、并见瘤巨细胞及核分裂象；(i): 免疫组化 CD31 (+); (j): 免疫组化 FVIII (+); (k): 免疫组化 CD34 (+); (l): 免疫组化 ERG (+)。

Figure 1. The above picture shows the preoperative imaging examination and postoperative pathological results of the patient
图 1. 患者术前影像学检查及术后病理结果

3.2. 临床表现

大多数患者临床症状无特异性。肿瘤标志物(如 ACE、AFP、CA19-9 和 CA12-5)的水平通常在正常范围内或仅略微升高。在初次诊断时，约有 45%至 60%的患者出现转移，最常见的转移部位是肺、骨、脾、腹膜和肝门淋巴结[5]。本例患者出现贫血、肿瘤标志物糖类抗原 19-9 (CA19-9)轻度升高，其余肿瘤标志物及传染病指标均为阴性，转氨酶较正常升高，与文献报道相符。

3.3. 病理组织学诊断

病理组织学和免疫组化是诊断 PHA 的金标准。PHA 由高度异型性、多形性、核深染的窦状内皮细胞

组成, 它们在肝窦和终末肝静脉等血管间隙内增殖, 使肝细胞和肝板破坏, 最终形成大小不等的管腔, 内衬瘤细胞, 腔内可见凝血及肿瘤细胞碎片。PHA 在组织病理学特征表现多样化, 呈血管瘤、梭形细胞和上皮样肉瘤形态[6]。既往的一项研究[7]总结了 PHA 的主要生长模式, 分为窦状(非肿块型)和肿块型, 肿块型进一步分为上皮样、梭形或血管形成型。窦状或非肿块型肿瘤常出现在肿瘤边缘, 侵犯正常背景肝实质。在肿瘤和肝细胞交界面之外, 总有实性或血管形成的团块形成区。因此提出了一种简化的策略, 将细胞学分类为上皮样、梭形或混合型, 生长模式分为实性或血管形成型。一项研究[8]分析表明, 肿瘤细胞形态而不是肿瘤生长模式与患者的生存相关。在免疫组化中, Vimentin 和血管谱系标志物(ERG、CD34、CD31、VIII 因子相关抗原(FVIII-RAg)等)的表达被认为血管肉瘤的诊断标志物[9]。有研究[10]指出 ERG 蛋白对 PHA 的灵敏度优于其他标志物。其余可表达为阳性的标志物有 FLI-1、D2-40、CD68、AE1/AE3 和 CAM5.2。目前发现与氯乙烯接触相关的 PHA 存在 TP53 突变, 二氧化钽诱发的和散发的 PHA 存在 KRAS-2 突变。同时研究发现 PIK3CA/AKT/mTOR 信号转导通路可能与 PHA 形成有关。本例患者术后病理免疫组化 CD31、CD34、FVIII-RAg、ERG 蛋白均为阳性, 符合 PHA 的病理诊断。

3.4. 影像诊断与鉴别诊断

PHA 起源于肝脏血管内皮细胞, 肿瘤细胞沿原有的血管腔隙(肝窦、中央静脉和门静脉分支)生长, 导致肝细胞进行性缺血坏死、肝板断裂和血管腔增大, 形成大小不一扩张的血窦, 这使得瘤内出血的风险极高。术前有创性穿刺活检可能会增加术中出血的风险。因此, 通过影像学检查对 PHA 进行早期诊断至关重要, 为后续治疗方案的选择提供了依据。

PHA 根据形态分为巨块型、弥漫多结节型、弥漫微小结节型和混合型[11], 而国内则以单发巨块型为主。PHA 的影像学表现因其病理和组织学组成的差异而呈现多样性。综合相关文献资料, 其影像学特征总结如下: CT 平扫多表现为不均匀低密度, 伴有出血者密度不均匀增高, 增强扫描动脉期呈不规则形、中央强化或环状强化, 可位于病灶边缘或中央, 强化程度通常低于主动脉。门脉期及延迟期, 病灶强化范围进一步增大, 向周边或中央不完全充填型强化, 部分患者可出现“血管征”。同时瘤周可出现肝脏异常灌注, 门脉期呈等密度。肿瘤分化差、坏死纤维化多, 则强化程度较低, 多为轻度渐进性强化。高级别血管肉瘤在增强扫描各期均无任何强化[12]。在 MRI 上, T1WI 呈单发或多发的结节状或团块状低信号影, T2WI 呈混杂的高信号影, 其中可见分隔状或斑片状的低信号区。增强扫描表现与 CT 相似。部分病例在肿瘤边缘与正常肝脏组织之间, 有时可见内层低信号和外层高信号的环形“假包膜征”, 这是由肿瘤周围增生的纤维组织和内层新生的小胆管或受压的小血管、门静脉分支构成的。DWI 明显扩散受限呈高信号。在增强 CT 或 MRI 中, 动脉期对比剂迅速进入血管肉瘤的血管腔内而呈不均匀性明显强化, 这可能与肿瘤细胞沿血管腔隙生长, 破坏肝动脉和门脉血管, 形成动静脉短路和门静脉瘘[13]有关。光学显微镜观察和文献[14]中的病例报告也证实了 PHA 存在相互重叠紊乱、扩张的血管腔。本例患者 CT 平扫为混杂密度结节和肿块影, 较大的肿块内出血, 动态增强扫描呈轻中度渐进性强化, 延迟期肿块仍呈不完全性填充, 其内见无强化的出血、囊变及坏死区域, 肿块周围多发明显强化小结节影。这与肿瘤沿肝内血管间隙生长, 侵犯肝窦、中央静脉及门静脉小分支, 窦周间隙纤维组织增生, 并进行性窦扩张、血肿形成有关, 从而导致肿瘤内出血、坏死、纤维化, 与文献报道相符。此外, 超声造影和 PET-CT 对本病定性诊断价值较大, PHA 超声造影可见特征性的周边环状增强, 中心可见大小不一的无强化区, 延时期病灶对比剂缓慢廓清。

PHA 在影像上的鉴别诊断包括原发性肝肿瘤, 如原发性肝细胞癌(HCC)和肝内胆管细胞癌; 血管肿瘤, 如海绵状血管瘤和上皮样血管内皮瘤(EHE); 以及具有多血管结构的转移性肿瘤。HCC 可以根据 AFP 水平升高、慢性病毒性肝炎或肝硬化病史以及快进快出的典型增强模式与其他肝脏肿瘤相鉴别。肝内胆

管细胞癌可根据 CEA 水平升高和 T2 WI 上低高信号伴中央纤维组织丰富的进行性向心增强来鉴别。海绵状血管瘤表现出类似的增强模式,由于 PHA 的血管特征高度紊乱且异质性较高,肿瘤内血管病变相互交织,导致信号不均匀、结构紊乱、PHA 早期不规则强化或中心性强化可鉴别。80%的肝血管肉瘤表现出不均匀的分支和支架样结构,这是不同于肝血管瘤的典型特征[15]。HEHE 在 CT 和 MRI 上常表现为类圆形低密度或低信号结节,边缘环形强化,可能伴有“包膜回缩征”和“棒棒糖征”或“瘤内血管征”。其次肿瘤大小或数量方面的快速疾病进展也可用于区分血管瘤或 EHE 与侵袭性 PHA。肝转移瘤典型表现为“牛眼征”。此外,高度恶性的血管肉瘤不强化,很难将血管瘤与较小且均匀强化的血管肉瘤区分开来。少数血管肉瘤呈不均匀强化,早期强化快,边界清楚,与肝细胞癌难以鉴别。

3.5. 治疗和预后

由于 PHA 的发生率较低、侵袭性极强,目前缺乏统一的标准治疗指南。在现有的治疗策略中,完全手术切除被认为是首选的治疗方法。与非手术治疗相比,手术治疗可增加总生存期。然而,手术并发症(如腹腔内出血)和术后复发率较高,常导致预后不佳。经导管动脉栓塞(TAE)已被证实治疗不可切除的原发性和转移性肝肉瘤中是安全的,通常是控制紧急出血、姑息性的首选治疗方式,有助于稳定患者病情和控制肿瘤的血供[16]。此外,经导管动脉化疗栓塞(TACE)也被报道可以提高患者生存率[17]。Toshiki Entani 等人[18]了一例经 TAE 治疗 PHA 破裂出血后 4 天死亡的病例,尸检发现肝小叶间动脉内存在栓塞材料,但未见肿瘤细胞坏死或缺血性改变,这表明单独 TAE 可能不是治疗肝血管肉瘤的最佳选择。对于无手术指征的多灶性或转移性 PHA 患者,化疗是最常用的全身治疗方法。基于阿霉素的方案和紫杉醇被认为是有效的,目前常用于一线或二线治疗。

免疫治疗为 PHA 患者提供了新的治疗策略和研究方向。近期研究显示,靶向程序性死亡蛋白 1 (PD-1)及其配体(PD-L1)的单克隆抗体在多种恶性肿瘤的治疗中显示出显著疗效。此外,酪氨酸激酶抑制剂,如索拉非尼和安洛替尼,已被报道用于血管肉瘤的治疗。与贝伐单抗类似,这些药物通过靶向血管内皮生长因子 A(VEGFA)发挥作用,因为 VEGF 的过表达被认为是血管肉瘤中关键的血管生成驱动因子。目前,已有少数病例报告[19] [20]采用上述免疫治疗策略或与经导管动脉化疗栓塞(TACE)联合治疗,初步结果显示出潜在的治疗前景。这表明免疫治疗联合 TACE 可能为 PHA 患者提供更有效的治疗方案。2024 年美国临床肿瘤学会(ASCO)关于血管肉瘤治疗的最新研究进展显示,经过一系列的临床研究,免疫检查点抑制剂在肉瘤中的应用人群逐渐被优化,从所有亚型到病理分选,再到如今的生物标志物分选,以期识别高应答人群,提高临床获益。紫杉醇联合 PD-L1 单抗治疗不可手术的血管肉瘤,有效率高达 50%。然而 PHA 患者预后极差,未经治疗的患者中位生存期约为 6 个月,经过多种方法治疗者,其生存时间也不到 2 年[21]。

由于治疗 PHA 的困难和存在多种严重的合并症,如感染、肝功能受损和腹腔积液等,多学科治疗最终可以改善患者的预后。

综上所述,PHA 是一种较为罕见且侵袭性极强、预后较差的肝脏间叶源性肿瘤,需要多学科团队合作进行综合治疗,才能实现最佳患者结局。影像学检查尤其是多模态计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI),对于 PHA 的早期发现和临床决策至关重要。PHA 最终诊断需依赖于病理学免疫组化结果。手术切除、肝动脉化疗栓塞术(TACE)、免疫疗法及靶向基因治疗是改善 PHA 患者预后的重要治疗手段。为改善 PHA 的不良预后,迫切需要新的早期诊断和规范化治疗方法。

申 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

利益冲突声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] *Surgical Oncology (EJSO)*, **41**, 1137-1143. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.04.022>
- [2] Sánchez Rodríguez, E., Pinilla Pagnon, I., Ríos Leon, R., González-Olivares, C.G., Martín-Mateos, R.M. and Albillos, A. (2019) Hepatic Angiosarcoma in a Patient with Liver Cirrhosis. *Gastroenterología y Hepatología*, **42**, 304-305. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.10.011>
- [3] Jiang, S., Wu, H., Lu, M. and Li, N. (2021) Surgery and Chemotherapy Improve the Prognosis of Primary Hepatic Angiosarcoma: A Retrospective Study Based on Propensity Score Matched Survival Analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 690-698. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.11.121>
- [4] Wang, J. and Sun, L. (2022) Primary Hepatic Angiosarcoma: A Case Report. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 11590-11596. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i31.11590>
- [5] Zeng, D., Cheng, J., Gong, Z., Chen, J., Long, H. and Zhu, B. (2020) A Pooled Analysis of Primary Hepatic Angiosarcoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **50**, 556-567. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa017>
- [6] 周颖颖, 王瀚, 冼志红, 等. 肝血管肉瘤 18 例临床病理学特征分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(7): 729-735.
- [7] Yasir, S. and Torbenson, M.S. (2019) Angiosarcoma of the Liver. *American Journal of Surgical Pathology*, **43**, 581-590. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001228>
- [8] Liao, X., Lai, J., Lin, J. and Zhang, D. (2023) Primary and Secondary Angiosarcomas of the Liver: A Multi-Institutional Study of 32 Cases. *Human Pathology*, **137**, 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.04.006>
- [9] Gupta, P., Singh, B., Chaluvashetty, S.B., Gupta, N., Kalra, N., Duseja, A., et al. (2022) Cytomorphologic and Immunocytochemical Diagnosis of Primary Hepatic Angiosarcoma in a Young Adult: Challenging Diagnosis of a Rare, Aggressive Malignancy. *Diagnostic Cytopathology*, **51**, E82-E88. <https://doi.org/10.1002/dc.25076>
- [10] 袁静, 宋欣, 宋涵姝, 等. 肝血管肉瘤中 ERG 蛋白的表达及诊断意义[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(9): 534-537.
- [11] Semelka, R.C., Nimojan, N., Chandana, S., Ramalho, M., Palmer, S.L., DeMulder, D., et al. (2017) MRI Features of Primary Rare Malignancies of the Liver: A Report from Four University Centres. *European Radiology*, **28**, 1529-1539. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5102-7>
- [12] Zhang, J., Cai, J., Yan, C., Gao, M., Han, J., Zhang, M., et al. (2024) Magnetic Resonance Imaging and Clinicopathological Findings of Primary Hepatic Angiosarcoma. *Abdominal Radiology*, **50**, 1189-1197. <https://doi.org/10.1007/s00261-024-04592-2>
- [13] Zhang, X., Tong, Y., Li, Q. and He, Q. (2020) Diffused Hepatic Angiosarcoma with Kasabach-Merritt Syndrome-Case Report and Literature Review. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01216-z>
- [14] Chen, G., Li, J., Wan, R., Wang, G. and Shi, J. (2016) Primary Hepatic Angiosarcoma in a 64-Year-Old Man: A Case Report. *Oncology Letters*, **11**, 2445-2448. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4277>
- [15] Kim, B., Byun, J.H., Lee, J.H., Park, B.J., Kwon, H., Lee, J.H., et al. (2018) Imaging Findings of Primary Hepatic Angiosarcoma on Gadoxetate Disodium-Enhanced Liver MRI: Comparison with Hepatic Haemangiomas of Similar Size. *Clinical Radiology*, **73**, 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.09.015>
- [16] Pierce, D.B., Johnson, G.E., Monroe, E., Loggers, E.T., Jones, R.L., Pollack, S.M., et al. (2018) Safety and Efficacy Outcomes of Embolization in Hepatic Sarcomas. *American Journal of Roentgenology*, **210**, 175-182. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17573>
- [17] Park, Y.S., Kim, J.H., Kim, K.W., Lee, I.S., Yoon, H., Ko, G., et al. (2009) Primary Hepatic Angiosarcoma: Imaging Findings and Palliative Treatment with Transcatheter Arterial Chemoembolization or Embolization. *Clinical Radiology*, **64**, 779-785. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2009.02.019>
- [18] Entani, T., Tajiri, K., Noguchi, A., Murayama, A., Muraishi, N., Hayashi, Y., et al. (2023) An Autopsy Case of Ruptured Hepatic Angiosarcoma Treated by Transcatheter Arterial Embolization. *Case Reports in Gastroenterology*, **17**, 309-315. <https://doi.org/10.1159/000533552>
- [19] Yamauchi, Y., Saeki, I., Yamasaki, T., Egusa, M., Nishiyama, N., Fujioka, T., et al. (2023) Double Cancer of Primary Hepatic Angiosarcoma and Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab Plus Bevacizumab. *Hepatology Research*, **53**, 681-686. <https://doi.org/10.1111/hepr.13894>
- [20] Lin, Y., Chen, Z., Yang, J., Lin, Y., Chen, S., Xie, Y., et al. (2023) Advanced Diffuse Hepatic Angiosarcoma Treated Successfully with TACE and Targeted Immunotherapy: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1071403.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1071403>

- [21] Jiang, L., Xie, L., Li, G., Xie, H., Fang, Z., Cai, X., *et al.* (2021) Clinical Characteristics and Surgical Treatments of Primary Hepatic Angiosarcoma. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No. 156.
<https://doi.org/10.1186/s12876-021-01743-3>