

原發性肝臟血管肉瘤——一病例報告

梁衛賓 王蒼恩 林錫泉 施壽全 高進祿 周孫衍 張國明*

馬偕紀念醫院 肝膽腸胃內科 *病理科

摘 要

一位 59 歲女性，以往健康良好，無任何病史，因家族中有人得到肝細胞癌，故來本院作篩檢。腹部超音波發現右肝有一低回音腫瘤，大約 3 公分大小。腹部電腦斷層顯示右肝有一界限不清、中等顯影的腫瘤。血管攝影顯示右肝有非特異性的血管影像。實驗室檢查皆正常。經剖腹並實施術中超音波檢查，發現右肝有一腫瘤合併腫瘤內出血，遂實施肝葉切除，病理報告為一惡性血管性腫瘤，有明顯的紡錘細胞且血管內襯以非典型內皮細胞，故診斷為血管肉瘤。腫瘤切除後，病人情況良好，目前於門診定期追蹤，並無復發跡象。

關鍵詞：惡性血管腫瘤 (Malignant vascular tumor)

紡錘細胞 (Spindle cells)

內皮細胞 (Endothelial cells)

前言

血管肉瘤雖是肝臟原發性間葉惡性腫瘤中最常見的 1，但臨床上仍是少見，少於肝臟原發性惡性腫瘤的 1%，且快速致死 2。通常發生於成人，但有時可見於小孩，男多於女，約 3:11。最早被報導於歐洲葡萄園工人，因噴灑殺蟲劑而暴露於砷 3-4。二氧化釷 (thorotrast, thorium dioxide)

、砷和氯乙烯是此病常見的危險因子，但仍有超過七成病人的病因未知 1。通常是多發性的，有時可見單一腫瘤。在此我們報告一例原發性肝臟血管肉瘤，並探討其臨床表現、診斷、治療與預後。

病史

一位 59 歲的女性，以往健康良好，沒有抽煙或喝酒的習性，無任何過去病史，無使用過類固醇，也無接觸過任何工業化學藥品。因家族中有人得到肝細胞癌，故來本院做篩檢，探究其病史並無體重減輕、食慾減退、倦怠或腹痛的症狀。理學檢查也正常。

腹部超音波發現右肝有一大約 3.5 公分大小的低回音腫瘤，其有部份高回音環，合併有肝硬化的現象 (圖一)。腹部電腦斷層顯示右肝有一界限不清、中度顯影的腫瘤，大約 5 公分，疑似局部結節增生或肝癌 (圖二)。血管攝影顯示右肝有非特異性的血管影像，但無明確的腫瘤影像 (圖三)，診斷性的 lipiodol 注

射顯示相當明顯的 lipiodol 滯留，疑似一非典型的、界限不清的肝癌。血液生化檢查結果正常，B 型肝炎表面抗原和 C 型肝炎抗體呈陰性，alpha-fetoprotein 未升高，胸部 X 光也正常。Indocyanine green 的清除率為 22%（正常值為 0~10%）。經剖腹並實施術中超音波檢查，發現右肝有一腫瘤合併有腫瘤內出血，約 3 公分，遂實施肝葉（第 5、第 6 節）切除。此腫瘤為灰白色且軟，有出血與壞死，病理切片報告為一惡性血管性腫瘤，雖然有明顯的紡錘細胞，但血管內襯以非典型內皮細胞，故診斷為血管肉瘤（圖四），此腫瘤以第八因子相關性抗原的抗體與 vimentin 染色皆有反應，但 cytokeratin 與 alpha-fetoprotein 則無。

在腫瘤切除後，病人情況良好，在門診曾給予口服 UFUR（tegafur 100 mg & uracil 224 mg），投予劑量為每次 1 顆一天兩次，持續治療 5 週。每 3 至 4 個月追蹤腹部超音波，發現右肝有一高回音病變，本來懷疑是腫瘤復發，但經腹部電腦斷層與肝穿刺切片檢查後，證實為術後殘留之血塊（圖五）。開刀至今已兩年，並無復發跡象。

討論

肝臟血管肉瘤相當罕見，其發生率約為千萬分之 0.5 至 2.5，好發於五、六十歲的成人。

在病因方面有超過七成病人的病因未知，其餘的與下列情形有關：（1）使用過 thorotrast。（2）葡萄園的噴灑員持續暴露於殺蟲劑中的砷。（3）長期亞砷酸鉀溶液（Fowler liquor）的治療。（4）受污染的井水。（5）以合成的藥物治療，如類固醇、口服避孕藥、diethylstilbestrol、phenelzine、urethane 或 cyclophosphamide。（6）長期暴露於氯乙烯 1。（7）肝硬化 5。本患者除了肝硬化外，並無其他的危險因子，故其真正的病因仍未知。本病的組織學與臨床症狀不會因病因的不同而有所差異 6。

在病理方面，肝臟血管肉瘤起源於肝血竇的內皮細胞，腫瘤細胞外觀上是紡錘型或不規則型，有延長和濃染的核，可見核仁。腫瘤起初侵犯肝血竇、肝動脈和門脈，最後會侵犯肝臟實質 1。腫瘤通常是多發性的，有時可見單一結節，但最後都會廣泛性侵犯肝臟。腫瘤是灰白色的，若有出血則呈紅紫色 3-4。臨床上可見三種組織學形態：（1）血竇型：腫瘤細胞浸潤血竇，導致血竇擴張和肝板萎縮。（2）堅硬型：肉瘤細胞大量增生，取代了大範圍的肝臟實質，有時包含纖維性結節。（3）海綿狀型：由血管組成，周圍被數層腫瘤細胞圍繞。在非腫瘤的肝臟組織，可見數種組織形態變化，常被認為是癌前病變，如 Glisson 氏被膜增厚、門脈與門脈周圍纖維化、膠原纖維沉積於 Disse 區、血竇內襯細胞增生與活化和肝細胞肥大且有不正常的核。大部分病人腫瘤組織內有髓質外造血，而在與 thorotrast 相關的血管肉瘤，可見此物質呈棕色顆粒 1。

在免疫方面，大部分病人以第八因子相關性抗原（factor VIII-related antigen）的抗體來染色都呈陽性，表示此腫瘤是從內皮細胞來的 1,7，除此之外，此腫瘤細胞對 CD31 的染色也呈陽性反應，但對 cytokeratin 則無 7。另外，此腫瘤對 Ulex

Europeus I 的反應比第八因子相關性抗原的染色還要敏感¹。本患者的病理切片有明顯的紡錘細胞，血管內襯以非典型內皮細胞，且以第八因子相關性抗原的抗體染色有反應，但對 cytokeratin 則無反應，故因此診斷為血管肉瘤。

在基因學方面，暴露於氯乙烯所造成的血管肉瘤，可發現 K-ras-2 突變，主要的變化是 aspartic acid 取代 glycine⁸。另外，p16 基因的去活化⁹ 和 p53 的過度表現¹⁰（突變的 p53 蛋白質或抗 p53 抗體）也可見於血管肉瘤病人身上，而後者亦可見於沒有腫瘤的氯乙烯工作者身上¹⁰。

在症狀方面，三分之二病人的症狀相似於慢性肝病，如倦怠、食慾不振、體重減輕、右上腹痛和血樣腹水，有時本病的首發症狀是強烈性的腹痛。大約 15% 病人其位於肝臟表面的血管肉瘤會破裂出血，另外有些病人的症狀與肝外轉移有關，不過在診斷時，肝外轉移是不常見的¹。文獻上有報導因腫瘤太大造成廣泛性的動靜脈分流和高心輸出率而導致充血性心臟衰竭的案例¹¹。理學檢查可發現肝臟腫大，通常無壓痛。在小孩子，肝臟腫大是最常見的臨床表現，也可以是唯一的表現¹。肝臟血管肉瘤所產生的併發症中，較常見的有門靜脈栓塞、Budd-Chiari 症候群、動靜脈分流和動脈-門脈分流¹²。本患者並無任何症狀，因其腫瘤為單發性且大小不大，若非因篩檢發現，也不會有如此好的預後。

在血液生化方面，無專一性的變化，三分之二的病人肝功能不正常，血清鹼性磷酸酶升高是最常見的生化學改變，中等程度的轉胺酶升高和凝血酶原時間延長也是常見的。有時可見因血液通過腫瘤區造成血球破壞而導致的微血管病變性溶血性貧血與血小板減少症¹。血清 alpha-fetoprotein 不會升高¹。本患者的血液生化都是正常的，故在初期若無臨床症狀且無肝功能不正常，是不易診斷出此病的，幸運的是本患者有做篩檢。

在診斷方面，藉由影像學（如 X 光、超音波、電腦斷層、磁核共振和血管攝影）之發現，再取得組織依其病理形態診斷之。但有幾點必須注意：（1）腫瘤與肝臟的超音波差異取決於肝臟纖維化的多寡，所以腫瘤可因肝臟纖維化所造成的音波衰減而被忽略¹³。（2）若腫瘤是廣泛性的，以超音波來鑑別診斷血管肉瘤與破壞性實質肝病

（destructive parenchymal liver disease）是很困難的¹⁴。（3）在電腦斷層注射顯影劑之下，血管肉瘤的周邊明顯的被顯影，此與海綿狀血管瘤很相似¹⁵，但利用肝臟血管瘤在動態的電腦斷層上呈現早期中心顯影（early central enhancement）和動脈-門脈分流（arterioportal shunt），可做鑑別診斷¹⁶。（4）以磁核共振與血管瘤鑑別診斷之要點是：在 T2 weighted，腫瘤中心呈低訊號¹⁷。（5）在血管攝影下，血管肉瘤亦相似於海綿狀血管瘤¹⁷。合併使用血管攝影與雙向螺旋電腦斷層，可較正確的偵測血管肉瘤和它所產生的併發症¹²。由於此種腫瘤是高血管性的，經皮穿肝切片檢查危險性很高¹²，故若病人有職業暴露史，配合影像學，可避免不必要的切片檢查¹⁸。因肝臟血管肉瘤大多是多發性的，所以應與轉移性肝腫瘤作鑑別診斷，但若是單一腫瘤，亦應與肝癌或血管瘤作鑑別診斷¹⁹。本患者的腫瘤是單發性且合併肝硬化，術前影像學診斷都懷疑是肝癌，直到

術後的病理切片才得到真正的答案。

在治療與預後方面，此腫瘤的預後很差，大部分的病人死於六個月之內，最常見的死因是肝衰竭或腫瘤破裂所造成的低血容積性休克。50%的病人於死前會發生肝外轉移，肺部是最常轉移的部位。因診斷時腫瘤大多是廣泛性的，故手術切除對大部分的人來講是不可能的，手術切除的時機是單一腫瘤，就如同本患者一樣。放射治療與化學治療對此病無效 1。

最後再度強調，光是藉由影像學診斷，肝臟血管肉瘤；不論是單發性或多發性；易誤判為肝臟其他腫瘤，而做了不恰當的處置，故對於肝臟腫瘤的病人，應仔細詢問病史與職業暴露史，必要時施以肝臟切片檢查，才能做出最好的處置。

參考文獻

1. Neil M, Jean-pierre B, Johannes B, Mario R, Juan R. Malignant mesenchymal tumours of the liver. In: Bruguera M, Juan R, eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford Medical Publications, 1991; 1069-71.
2. David Z, Thomas DB. Tumors of the liver. In: John RC, ed. Hepatology : A Textbook of Liver Diseases. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2002; 1366.
3. Schonland MM, Millward-Sadler GH, Wright DH, Wright R. Hepatic tumors. In: Wright R, Alberti KGMM, Karran S, Millward-Sadler GH, eds. Liver and Biliary Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1979; 908-10.
4. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Blood vessels. In: Schoen FJ, Cotran RS, eds. Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1999; 537.
5. Soini Y, Welsh JA, Ishak KG, Dennett WP. p53 mutations in primary hepatic angiosarcomas not associated with vinyl chloride exposure. Carcinogenesis 1995; 16: 2879-81.
6. Popper H, Thomas LB, Telles NC, Falk H, Selikoff IJ. Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinyl chloride, thorotrast, and arsenic. Comparison with cases of unknown etiology. Am J Pathol 1978; 92: 349.
7. Saleh HA, Tao LC. Hepatic angiosarcoma: aspiration biopsy cytology and immunocytochemical contribution. Diagn Cytopathol 1998; 18: 208-11.
8. Weihrauch M, Bader M, Lehnert G, et al. Mutation analysis of K-ras-2 in liver angiosarcoma and adjacent nonneoplastic liver tissue from patients occupationally exposed to vinyl chloride. Environ Mol Mutagen 2002; 40: 36-40.
9. Tannapfel A, Weihrauch M, Benicke M, et al. p16INK4A-alterations in primary angiosarcoma of the liver. J Hepatol 2001; 35: 62-7.
10. Luo JC, Liu HT, Cheng TJ, Du CL, Wang JD. Plasma p53 protein and anti-p53 antibody expression in vinyl chloride monomer workers in Taiwan. J Occup Environ Med 1999; 41: 521-6.
11. Harrison JR, Faust TW, Blackstone MO. Hepatic angiosarcoma: an unusual cause of congestive heart failure. South Med J 2001; 94: 336-8.

- 12.Rademaker J, Widjaja A, Galanski M. Hepatic hemangiosarcoma: imaging findings and differential diagnosis. *Eur Radiol* 2000; 10: 129-33.
- 13.Silverman PM, Ram PC, Korobkin M. CT appearance of abdominal thorotrast deposition and thorotrast-induced angiosarcoma of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 655-8.
- 14.Arnold CF. Angiosarcoma of the liver (Hemangioendothelial sarcoma, kupffer cell sarcoma, Hemangiosarcoma). In: Arnold CF, Elliot KF, Paul DR, eds. *Radiology of the Liver, Biliary Tract, Pancreas and Spleen*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987; 260-4.
- 15.Mahony B, Jeffrey RB, Federle MP. Spontaneous rupture of hepatic and splenic angiosarcoma demonstrated by CT. *AJR* 1982; 138: 965-6.
- 16.Ohmoto K, Hirokawa M, Takesue M, Yamamoto S. Hepatic angiosarcoma with early central enhancement and arteriportal shunt on dynamic CT. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 1717-8.
- 17.Yamanaka T, Shiraki K, Ito T, et al. Hepatic angiosarcoma mimicking cavernous hemangioma on angiography. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1425-7.
- 18.White PG, Adams H, Smith PM. The computed tomographic appearances of angiosarcoma of the liver. *Clin Radiol* 1993; 48: 321-5.
- 19.Buetow PC, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Malignant vascular tumors of the liver:radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14: 153-66.

Primary Angiosarcoma of The Liver – A Case Report

Wei-Bin Liang, Tsang-En Wang, Shee-Chan Lin, Shou-Chuon Shin, Chin-Roa Kao,
Sun-Yen Chou, and Kuo-Ming Chang*

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,

*Department of Pathology, Mackay Memorial Hospital

A fifty-nine years old female was healthy before and had no any past history. She came to our hospital for tumor screening because her family had hepatocellular carcinoma. Abdominal ultrasound showed a hypoechoic tumor about 3 cm in size located at right lobe of liver. Abdominal CT revealed an ill-defined, irregular and moderately enhanced tumor at right liver. Angiography revealed nonspecific vascular stain at right liver. Laboratory data was within normal limit. Laparotomy with intraoperative ultrasound found a tumor with intratumorous hemorrhage at right liver and segmental hepatectomy was performed. Pathologic finding was one malignant

vascular tumor with predominant spindle cells and vascular spaces lined by atypical endothelial cells. Angiosarcoma was diagnosed. After excision of tumor, the patient was well. She was followed up regularly at our OPD and had no evidence of recurrence. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 290- 294)

圖一：腹部超音波發現右肝有一大約 3.5 公分大小的低回音腫瘤，其有部份高回音環，合併有肝硬化的現象。

圖二：腹部電腦斷層顯示右肝有一界限不清、中度顯影的腫瘤，大約 5 公分，疑似局部結節增生或肝癌。

圖三：血管攝影顯示右肝有非特異性的血管影像，但無明確的腫瘤影像。

圖四：高倍視野下可見血管內襯以非典型內皮細胞 (左箭頭)，另可見有膽小管的構造(右箭頭)。

圖五：腹部電腦斷層診斷為術後殘留之血塊。