

促纤维增生性小圆细胞肿瘤的诊断和治疗

孙 鹏, 徐玉清

(哈尔滨医科大学第二附属医院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:促纤维增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor,DSRCT)是一种极罕见的、高度恶性软组织肉瘤,它起源未定,好发于青少年男性的盆腹腔。临床表现无特异性,诊断依赖于临床病理特征、免疫表型和遗传分子学改变,特征性的t(11,22)(p13;q12)染色体异位产生EWS-WT1融合基因,可通过RT-PCR、FISH、Southern blot技术检测这一融合基因来确诊。该疾病预后极差,中位生存期17~25个月。DSRCT最优的治疗目前尚无共识,最大限度地减瘤手术、化疗、放疗、腹腔热灌注化疗等多学科综合治疗虽在一定程度上延长生存期,但总体疗效欠佳。靶向治疗、免疫治疗等新兴治疗措施尚需进一步研究探索。

关键词:促纤维增生性小圆细胞肿瘤;诊断;治疗

中图分类号:R738.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)01-0067-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B016

Diagnosis and Treatment of Desmoplastic Small Round Cell Tumor

SUN Peng, XU Yu-qing

(The Second Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Haerbin 150000, China)

Abstract: Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a very rare, highly aggressive malignant soft tissue sarcoma usually occurring in abdominal and pelvic cavity of male adolescents. The specific organs or tissue types of origin are not identified. The disease is lack of characteristic clinical manifestations. Its diagnosis is based on clinicopathological features, immune phenotype and molecular genetics. DSRCT is associated with a unique chromosomal translocation t(11,22)(p13;q12), generating EWS-WT1 fusion gene. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), fluorescence in situ hybridization and Southern blot are used to detect the fusion gene and to identify the DSRCT. The prognosis of DSRCT is very poor, and the median survival time ranges from 17 to 25 months. The optimal management of DSRCT at present is not consentient. Multi-disciplinary comprehensive treatment including debulking surgery, chemotherapy, radiation, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) may prolong survival time to a certain extent, however, the overall effect is poor. Emerging therapeutic measures such as targeted therapy and immune therapy need to be further studied.

Subject words: desmoplastic small round cell tumor; diagnosis; treatment

促纤维增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor,DSRCT)是一种极罕见、高度恶性、预后极差的软组织肉瘤,它起源未定,主要好发于青少年男性的盆腹腔。最初于1989年由Gerald等^[1]首次报道,1991年正式命名为“促纤维增生性小圆细胞肿瘤”。结合国内外文献目前报道不足500例^[2,3],发病高峰年龄20~24岁,每年发病率约在百万分之0.2到0.5之间^[4]。大多数临床医师对其认识不深,易漏诊、误诊。本文就该疾病的诊断和治疗作一综述,以便更好地临床处理。

通信作者:徐玉清,肿瘤内科主任,主任医师,硕士;哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号(150000);E-mail:xuyuqingx@126.com

收稿日期:2017-08-12;**修回日期:**2017-10-15

1 临床表现

DSRCT起源未定但有嗜浆膜表面的倾向,大多数原发于盆腹腔,少数发生于胸椎^[5]、小腿^[6]、鼻腔鼻窦^[7]、唾液腺、睾丸旁、肾脏、肝脏、结肠、卵巢等其他部位。多数以腹部包块、腹胀腹痛、便秘、腹水、呕吐等为首诊症状,可同时伴有发热、乏力、消瘦等恶病质表现,也可因肿瘤压迫引起的肠梗阻、肾盂积水、排尿困难和勃起障碍等。体征主要表现为触之多发腹部包块,无明显压痛,质韧,境界不清,活动度差。其具有局部播散倾向,可血行转移至肝脏、骨髓、肺等器官,临床表现及体征均缺乏特异性,大多数患者就诊时已为晚期广泛转移,预后极差。

2 辅助检查

2.1 影像学表现

B超下表现为内部回声不均匀的分叶状软组织团块,血供丰富,肿块与周围脏器组织无明显起源关系。MRI显示:T1加权像病灶呈不均质等低信号,T2加权像病灶呈不均质性等稍高信号,坏死区呈高信号。增强扫描呈不均质轻中度强化^[8]。

CT主要表现为盆腹腔内单发或多发分叶结节或团状肿块,广泛侵及腹膜、网膜及浆膜面,其内可见不规则低密度坏死区伴点状钙化;增强CT呈不均质强化,病灶对周围组织、器官呈排挤、包绕、侵犯倾向,边界不清,但与周围脏器无明显起源关系。

PET-CT全身显像对DSRCT的诊断、分期、定位活组织检查及治疗疗效评价有很高价值。PET影像通常显示:广泛盆腹腔不均质性糖代谢异常活跃,肿块内坏死区葡萄糖代谢呈缺失改变^[9]。以上影像学表现对诊断DSRCT均无特异性,但对肿瘤分期及定位穿刺活检有重要价值。

2.2 临床病理特征

国内杨吉龙等^[10]回顾性复习15例已确诊DSRCT患者的病理特点,在大体形态上肿瘤呈分叶状或结节状,外表光滑,直径约3~25cm,平均8.6cm,切面呈灰白色至灰褐色,质地坚韧或坚硬,部分肿瘤内可见坏死灶。镜下由小圆细胞、卵圆形细胞至短梭形细胞组成,呈大小不一,外形不规则的巢状,巢内瘤细胞排列紧密,体积较大者中央可见坏死。瘤巢被大量致密的纤维结缔组织分隔,可被挤压成粗梁状或纤细的条索状,间质内可伴有玻璃样变或纤维黏液样变。

DSRCT具有特异性的免疫组织化学染色,呈多向分化的特点,同时表达上皮源性细胞角蛋白(cytokeratin,CK)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen,EMA);间叶源性标记波形蛋白(Vimentin)、结蛋白(desmin);神经源性标记CD56(细胞黏附分子)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)。其中结蛋白Desmin核周特征性逗点状染色具有重要参考诊断价值,偶可见CgA、Syn、CD99等呈阳性染色。DSRCT有特异性的t(11;22)(p13,q12)染色体异位,即22号长臂1区2带的Ewing肉瘤基因(EWS基因)和11号染色体短臂1区3带的Wilm基因(WT1基因)发生异位、重组、融

合。可通过RT-PCR、FISH、Southern blot等技术检测这一融合基因来确诊DSRCT。WT1基因的锌指DNA结合区连接在EWS基因的NH2末端转录调节区上,减弱WT1基因的肿瘤抑制功能,同时提高EWS促进正常由WT1抑制的结缔组织生长因子(CCN2)的表达,激活下游的靶点,导致肿瘤生长、血管生成及结缔组织增生^[11]。2005年始相继报道EWS-WT1融合蛋白下游的一系列靶点,包括PDGFA、IGFR1、TALLA-1、BAIAP3、LRRC15、ENT4等^[12,13],深入研究这些靶点对DSRCT患者更有针对性的靶向治疗具有重要意义。

3 治疗

DSRCT临床上较罕见,发病率低且预后较差,确诊后生存率低,远期疗效临床缺乏大样本数据支持,其标准的治疗模式尚未形成共识。虽经过高剂量化疗、手术切除、全腹盆腔放疗等综合治疗措施,但其总生存率仅为15%~30%。

3.1 手术切除

手术切除是所有治疗措施的基石。由于DSRCT患者就多数诊时已广泛盆腹腔弥漫浸润,因此很难达到R0切除,绝大部分是最大限度地减瘤手术(切除>90%)。最早于1998年,Roderich等^[14]回顾性研究32例已确诊DSRCT患者,所有患者均接受系统性化疗,在治疗过程中15例行最大限度减瘤手术,32例中共有13例治疗效果良好,而这13例均接受了最大限度减瘤手术者,提示DSRCT生存率的提高有赖于积极手术。Biswas等^[15]的研究也支持根治性手术切除有益于提高生存率,但主要见于原发于外周及腹外器官无转移的DSRCT。我国石远凯等对53例已确诊DSRCT患者的数据进行分析显示:47例接受手术治疗,其中根治性手术者21例,1年和3年生存率分别为70.5%和53.7%,姑息性手术者26例,1年和3年生存率分别为37.2%和4.8%,两组的生存率差异有统计学意义($\chi^2=9.38, P=0.002$)。Lal等^[16]入组66例DSRCT患者,29例接受最大限度减瘤术,其3年生存率为58%,而未接受手术者为0%,提示减瘤术是一个重要预后因素。以上研究结果均表明积极行最大限度减瘤术可使DSRCT患者生存获益。

3.2 化疗

目前化疗多主张以烷化剂为基础的方案,以 P6 方案最为经典。P6 方案共 7 个周期,1、2、3、6 周期为环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX)、阿霉素(doxorubicin,ADM)和长春新碱(vincristine,VCR);4、5、7 周期为异环磷酰胺 (ifosfamide,IFO) 和依托泊苷(etoposide,VP-16)。Kushner 等^[17]最早以 CTX 420mg/m²、ADM 75mg/m²、VCR 9mg/m²(HD-VAC) 和 IFO 9mg/m²、VP-16 500mg/m² (IE) 用于 10 例初治 DSRCT,IFO 12mg/m²、VP-16 1000mg/m² 用于 2 例复治 DSRCT,其后续治疗包括放射性治疗或骨髓性造血干细胞移植治疗。12 例均对 HD-VAC 有应答,但无一例获得病理缓解,其中 7 例 CR,生存时间最长 38 个月,4 例 PR。中位随访时间 22 个月,中位疾病无进展时间(median disease-free survival,DFS)为 19 个月。提示 P6 方案联合手术及盆腹腔放疗可提高患者生存期,但 HD-VAC 毒副作用较强,最常见为发热和骨髓抑制。2008 年 Aguilera 等^[18]选择以较缓和低剂量 VCR、IFO、ADM、VP-16 术前新辅助化疗,术后接受放射治疗(30Gy 全腹)和伊立替康(irinotecan,CPT-11)联合替莫唑胺(temozolomide)12 周期的辅助化疗,此方案 DFS 接近 2 年,且规律接受治疗的患者获得较高的生存质量并有良好的耐受性。而 Forlenza 等^[19]尝试最大限度减瘤术后联合以卡铂(carboplatin,CBP)、塞替派(thiotepa)和拓扑替康(topotecan)的骨髓性治疗方案未获得成功。DSRCT 治疗最佳的一线化疗方案仍未确立,需要更大样本量的临床试验来进一步研究探索。

3.3 腹腔热灌注化疗

DSRCT 通常有弥漫的腹腔种植浸润,完全的手术切除几乎不可能,故有学者提倡腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy,HIPEC)。Hayes-Jorda 等^[20]研究入组 24 例 DSRCT,8 例术后接受 HIPEC 为试验组,余 16 例为对照组,两组 3 年生存率分别为 71%和 26%,结果支持 DSRCT 患者受益于 HIPEC,但试验组发生肾功能不全和胃轻瘫的概率要高于对照组。而近期 Honore^[21]等研究者却持相反观点,认为 HIPEC 对无腹腔外转移(extraperitoneal metastases,EPM)DSRCT 患者的 OS、DFS 的治疗作用尚不明确。HIPEC 对 DSRCT 患者的治疗疗效尚存在争议,需要将来更多的临床试验

来评估,确认其治疗疗效。

3.4 放射治疗

局部放射治疗(radiation therapy,RT)是手术、化疗的补充治疗措施,能有效控制局部病灶。Goodman 等^[22]回顾性分析 21 例 DSRCT 患者,均完成以烷化剂为基础的规律 7 个周期化疗并行最大限度减瘤术,术后接受全盆腹腔照射治疗(whole abdominopelvic irradiation,WAPI)(30Gy),中位随访时间 28 个月,3 年总生存率和 3 年疾病无复发生存率分别为 48%、19%,中位总生存时间 32 个月,中位疾病复发时间 19 个月;发生 2 级以上放疗相关急性胃肠道毒副作用的发生率为 81%,所有患者均发生急性血液学毒性反应,包括Ⅳ级血小板减少症(76%)、白细胞减少症(29%)和贫血(33%),其远期并发症主要为肠梗阻。该作者认为 WAPI 联合化疗、手术用于治疗 DSRCT 是可行的。2016 年 Vincent Atallah 等^[23]研究入组 8 个治疗中心的 DSRCT 患者,分为 A、B、C 共 3 组,A 组(术后接受 RT 者 37 例,35.9%)、B 组(术后未接受 RT 者 36 例,34.9%)和 C 组(仅接受化疗者 30 例,28.0%)。3 年 OS 分别为 61.2%、37.6%和 17.3%,有统计学差异。腹膜无进展时间(peritoneal progression-free survival,PPFS)A 组、B 组分别为 23%和 12.51%,A 组 OS 和 PPFS 均高于 B 组。Honore 等^[21]也认为术后行 WAP-RT 治疗对 DSRCT 疗效确切。可见放疗可作为有效的局部治疗措施,用于 DSRCT 的治疗。

3.5 其他治疗方法

随着对 DSRCT 免疫组化和分子遗传学的研究深入,靶向治疗、免疫治疗及抗雄激素受体治疗等多种方法尝试应用于 DSRCT 的治疗。如抗 IGF-1R 抗体,Ganitumab (AMG 479)^[24];PDGFR、c-KIT 抑制剂伊马替尼^[25];mTOR 抑制剂;抗血管生成多靶点抑制剂,舒尼替尼、索拉菲尼、贝伐单抗等^[26];伊立替康、替莫唑胺联合贝伐单抗(NCT01189643)临床试验正在进行中。免疫靶向是近年研究热点,研究发现 96%的 DSRCT 表达特异性抗原 B7H3,靶向 B7H3 的鼠单克隆抗体 8H9 联合放射性碘 I¹³¹ 的放射免疫治疗 I 期临床试验(NCT01099644)获得较好的结果,Ⅱ期临床试验已于 2016 年启动^[27],我们期待精准治疗能使 DSRCT 患者受益。

综上所述,DSRCT 是罕见的好发于男性青少年

盆腹腔的高度恶性肿瘤, 确诊依赖于特异性病理组织学、免疫组化和遗传分子学改变。手术切除、化疗和全腹盆腹腔放射治疗是目前治疗的主流。靶向治疗(尤其是针对 EWS-WT1 下游靶点的单抗)、免疫治疗、抗雄激素治疗等需要进一步研究探索。DSRCT 生存期较短, 最优的治疗措施尚需多中心、多学科的临床研究, 并长期随访其生存来确定。

参考文献:

- [1] Gerald WL, Rosai J. Case 2: desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation[J]. *Pediatr Pathol*, 1989, 9(2): 177-183.
- [2] Dufresne A, Cassier P, Couraud L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: current management and recent findings[J]. *Sarcoma*, 2012, 2012: 714986.
- [3] Mora J, Modak S, Cheung NK, et al. Desmoplastic small round cell tumor 20 years after its discovery [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(7): 1071-1081.
- [4] Lettieri CK, Garcia-Filion P, Hingorani P. Incidence and outcomes of desmoplastic small round cell tumor: results from the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 2014: 680126.
- [5] Zhao C, Yue XF, Shi JD, et al. Management of desmoplastic small round cell tumor[J]. *Chinese Journal of Spine and Spinal Cord*, 2016, 26(8): 766-768. [赵晨, 岳学峰, 施建党, 等. 胸椎促纤维增生性小圆细胞肿瘤 1 例报告[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(8): 766-768.]
- [6] Yuan Y, Zhao Z, Wang XM, et al. Study on the clinicopathologic and immunohistochemical features of desmoplastic small round cell tumor[J]. *Modern Oncology*, 2011, 19(3): 560-563. [袁勇, 赵征, 王晓敏, 等. 小腿软组织促纤维增生性小圆细胞中临床病理观察 (附 1 例)[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(3): 560-563.]
- [7] Hu CY, Wang SY. Clinicopathological features of sinonasal desmoplastic small round cell tumor: 1 additional case and 2 cases of literature review [J]. *Fudan Univ Med Sci*, 2017, 44(1): 87-92. [胡春燕, 王舒宜. 鼻腔鼻窦促纤维增生性小圆细胞肿瘤的临床病理特征: 1 例新发病例及 2 例文献复习[J]. *复旦学报*, 2017, 44(1): 87-92.]
- [8] Gorospe L, Gómez T, Gonzalez LM, et al. Desmoplastic small round cell tumor of the pelvis: MRI findings with histopathologic correlation[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(1): 287-293.
- [9] Lu XD, Feng HR, Yu YJ, et al. 18F-FDG PET-CT image features of desmoplastic small round cell tumor and review of literature[J]. *BEM & Clin Med*, 2012, 16(6): 560-563. [陆相东, 冯惠茹, 于杨洁, 等. 促纤维增生性小圆细胞肿瘤 18F-FDG PET-CT 影像学表现及文献复习[J]. *生物医学工程与临床*, 2012, 16(6): 560-563.]
- [10] Yang JL, Xu WP, Wang J, et al. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic study of 15 cases[J]. *Chin Pathol*, 2005, 34(10): 650-655. [杨吉龙, 徐维平, 王坚, 等. 促纤维增生性小圆细胞肿瘤的临床病理学研究[J]. *中华病理学杂志*, 2005, 34(10): 650-655.]
- [11] Philippe-Chomette P, Kabbara N, Andre N, et al. Desmoplastic small round cell tumors with EWS-WT1 fusion transcript in children and young adults [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(6): 891-897.
- [12] Gerald WL, Haber DA. The EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor [J]. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15(3): 197-205.
- [13] Bandopadhyay P, Jabbour AM, Riffkin C, et al. The oncogenic properties of EWS/WT1 of desmoplastic small round cell tumors are unmasked by loss of p53 in murine embryonic fibroblasts[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 585.
- [14] Roderich E, Schwarz MD, Gerald WL, et al. Desmoplastic small round cell tumors: prognostic indicators and results of surgical management [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 1998, 5(5): 416-422.
- [15] Biswas G, Laskar S, Banavali SD, et al. Desmoplastic small round cell tumour: extra abdominal and abdominal presentations and the results of treatment[J]. *Indian J Cancer*, 2005, 42(2): 78-84.
- [16] Lal DR, Su WT, Wolden SL, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumor [J]. *J Paediatr Surg*, 2005, 40(1): 251-255.
- [17] Kushner BH, La Quaglia MP, Wollner N, et al. Desmoplastic small round cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(5): 1526-1531.
- [18] Aguilera D, Hayes-Jordan A, Anderson P, et al. Outpatient and home chemotherapy with novel local control strategies in desmoplastic small round cell tumor [J]. *Sarcoma*, 2008, 2008(2008): 261589.
- [19] Forlenza CJ, Kushner BH, Kernan N, et al. Myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplant for desmoplastic small round cell tumor[J]. *Sarcoma*, 2015, 2015(2015): 269197.
- [20] Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, et al. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion [J]. *J Paediatr Surg*, 2010, 45(5): 1000-1006.
- [21] Honore C, Atallah V, Mir O, et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171639.
- [22] Goodman KA, Wolden SL, La Quaglia MP, et al. Whole abdominopelvic radiotherapy for desmoplastic small round-cell tumor[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(1): 170-176.
- [23] Vincent Atallah, Charles Honore, Orbach D, et al. Role of adjuvant radiation therapy after surgery for abdominal desmoplastic small round cell tumors [J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2016, 95(4): 1244-1253.
- [24] Tap WD, Demetri G, Barmette P, et al. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 1849-1856.
- [25] De Sanctis R, Bertuzzi A, Bertuzzi A, et al. Imatinib mesylate in desmoplastic small round cell tumors[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(14): 1233-1237.
- [26] Betrian S, Bergeron C, Blay JY, et al. Antiangiogenic effects in patients with progressive desmoplastic small round cell tumor: data from the French national registry dedicated to the use of of-labeled targeted therapy in sarcoma (OUTC's)[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2017, 7(10): 1-7.
- [27] Hayes-Jordan A, LaQuaglia MP, Modak S. Management of desmoplastic small round cell tumor[J]. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2016, 25(5): 299-304.