

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190053

促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床多学科综合诊治

申 锋, 庄荣源, 郭 曦, 冯 艺, 周宇红*

复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(DSRCT)单中心临床多学科综合诊治经验。**方法:**分析复旦大学附属中山医院肿瘤内科2010年1月至2018年12月收治的经病理确诊为DSRCT患者的临床资料及生存时间。共纳入11例DSRCT患者,其中男性7例(64%),女性4例(36%),男女发病比例为1.75:1;中位发病年龄为27(12~49)岁。**结果:**研究截止时存活4例,死亡7例。接受手术+化疗+放疗者2例,至研究截止生存时间分别为27、60个月;接受手术+化疗者5例,其中4例生存时间分别为24、25、25、34个月,1例至研究截止时生存48个月;仅接受化疗者4例,生存时间分别为6(至研究截止时)、12、13、15个月。**结论:**手术+化疗+放疗多学科综合治疗模式能提高DSRCT患者的生存获益。

[关键词] 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤;诊断;治疗

[中图分类号] R 730.262 **[文献标志码]** A

Multidisciplinary diagnosis and combined treatment of desmoplastic small round-cell tumor

SHEN Feng, ZHUANG Rong-yuan, GUO Xi, FENG Yi, ZHOU Yu-hong*

Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To summarize the experience of diagnosis and treatment of desmoplastic small round-cell tumor (DSRCT) in our single clinical center. **Methods:** The clinical data and survival time of patients with pathologically confirmed DSRCT admitted to the Department of Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University between January 2010 and December 2018 were analyzed. A total of 11 patients with DSRCT were selected, including 7 males (64%) and 4 females (36%). The male/female ratio of DSRCT was 1.75 : 1. The median age of onset of patients was 27 (12-49) years. At the end of study, there were 4 survivors and 7 deaths. Two patients who were still alive received surgery, chemotherapy. **Results:** By radiotherapy, and the survival time was 27 and 60 months, respectively. Five patients received surgery plus chemotherapy, and the survival time was 24, 25, 25, and 34 months, respectively, and the other one survived for 48 months by the end of the study. Four patients only received chemotherapy, and the survival time was 6 (by the end of study), 12, 13, and 15 months, respectively. **Conclusions:** Multidisciplinary treatments using surgery, chemotherapy, and radiotherapy would improve the survival of DSRCT patients.

[Key Words] desmoplastic small round-cell tumor; diagnosis; treatment

促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round-cell tumor, DSRCT)是一种罕见的软组织高度恶性肿瘤^[1],好发于青少年,发病率低,国内外研究一般以个案报道为主。DSRCT目前无标准的治疗方案,手术、化疗(包括靶向治疗)及放疗是其主要治疗方式,但治疗效果欠佳,总体预后较差。因此,本研究对我院软组织肉瘤诊治中心近年来收治的11例DSRCT患者的诊治经验及预后情况予以总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010年1月至2018年12月我科收治11例经病理确诊的DSRCT患者。其中,男性7例

(64%)、女性4例(36%),男女发病比例为1.75:1,中位发病年龄为27(12~49)岁。DSRCT临床发病症状以腹痛、腹胀和排便困难为主(6例,55%)。生化指标:乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高4例(36%);肿瘤标志物:糖类抗原(CA)125升高10例(91%)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)升高9例(82%)、CA19-9升高2例(18%),CA153升高2例(18%)。

1.2 临床分期 根据患者影像学检查资料,按照美国安德森癌症中心DSRCT分期标准^[2]进行分期:I期为病灶局限于腹盆腔(2例,18%);II期为广泛腹膜转移(3例,27%);III期为有肝转移(5例,

[收稿日期] 2019-01-10 **[接受日期]** 2019-02-11

[作者简介] 申 锋,博士,主治医师. E-mail: shenfeng120@aliyun.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990-2927, E-mail: zhou.yuhong@zs-hospital.sh.cn

46%);IV期为出现腹腔外器官和(或)淋巴结转移(1例,9%)。

2 结果

2.1 手术方式及疗效 接受手术治疗者7例(64%)。其中,4例(36%)接受根治性手术,3例(27%)接受姑息性切除术;1例(9%)接受2次手

术,2例(18%)根治术中接受输血,1例(9%)术后发生粘连性肠梗阻。1例根治术后截至研究结束时(2018年12月,27个月)未见复发;3例术后复发,其中2例为根治术后4、48个月复发,1例接受2次根治手术者分别于术后8、5个月复发。1例盆腔典型DSRCT伴肝转移患者术前影像及术中术后所见如图1。

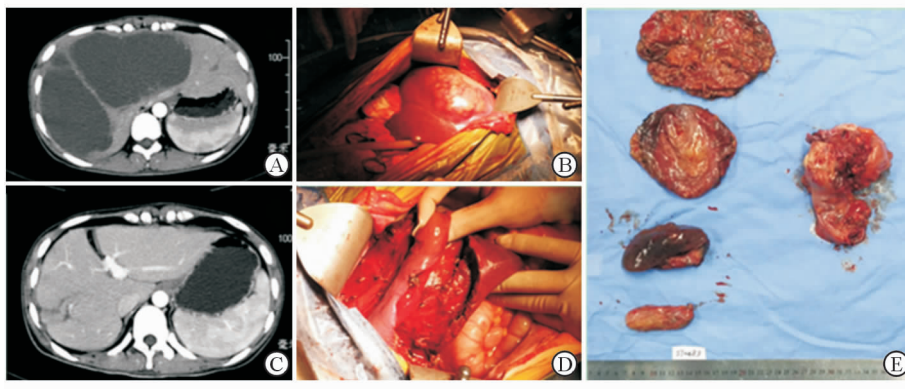


图1 1例盆腔典型DSRCT伴肝转移患者手术治疗前后

A:CT示术前肝转移病灶;B:CT示术后肝脏;C:术中见肝转移病灶;D:术中完整切除肝转移病灶;E:盆腔及肝转移切除标本

2.2 化疗及靶向治疗 行新辅助化疗者3例(27%),化疗方案为IE[异环磷酰胺 1.8 g/m^2 (第1~5天)+依托泊苷 100 mg/m^2 (第1~5天),每3周1个疗程]和VAC[长春新碱 2 mg/m^2 (第1天)+环磷酰胺 $1\ 200\sim 2\ 400\text{ mg/m}^2$ (第1天)+表柔比星 75 mg/m^2 或多柔比星脂质体 $60\sim 80\text{ mg}$ (第1天),每3周1个疗程]方案交替。化疗48 h后均给予预防性升白细胞治疗。1例接受7个周期化疗后,疾病部分缓解(partial response, PR),出现2级血小板下降;1例行4个周期化疗后,疗效PR,出现粒细胞缺乏伴发热;1例接受6个周期化疗后,疗效PR,出现2级呕吐。

1例未行术后辅助化疗。1例术后辅助化疗采用EP方案[依托泊苷 100 mg/m^2 (第1~3天)+顺铂(总量 75 mg/m^2 ,第1~3天)],治疗4个周期。

2例辅助化疗方案为IE和VAC每2个周期交替,不良反应主要为骨髓抑制和肝脏损伤。8例患者接受姑息化疗:一线化疗方案为IE和VAC交替,治疗后,3例PR,4例疾病稳定(stable disease, SD),1例疾病进展(progressive disease, PD);5例患者二线化疗为IP方案[(伊立替康 65 mg/m^2 (第1、8天)+顺铂 35 mg/m^2 (第1、8天),每3周1个疗程],治疗后,4例SD,1例PD。接受姑息化疗的8例患者中,接受舒尼替尼治疗者5例,其中1例PR,3例SD(肿瘤缩小),1例PD;接受索拉非尼治疗者1例,疗效为SD,肿瘤缩小;接受依维莫司治疗者1例,疗效为SD,肿瘤缩小;接受瑞戈非尼治疗者1例,疗效为SD,肿瘤缩小,至2018年12月已持续治疗15个月。阿帕替尼联合化疗者1例,疗效为PD。



图2 瑞戈非尼治疗DSRCT的CT评估

A:治疗前;B:治疗6个月;C:治疗12个月

2.3 放疗 行全腹、盆腔辅助放疗者1例,肿瘤靶区(GTV) $4\ 500\text{ cGy}/25\text{Fx}$,治疗后出现2级呕

吐、腹泻,研究截止时未见复发。行盆腔局部病灶伽马刀姑息放疗者1例,DT $3\ 840\text{ cGy}/12\text{Fx}$ 。

2.4 其他治疗 针对肝转移病灶进行介入栓塞治疗者 2 例。其中,1 例术中给予奥沙利铂 150 mg+碘油 10 mL,1 个月后肝内病灶 PD;1 例术中给予阿霉素 40 mg+顺铂 40 mg+碘油 8 mL,1 个月后肝内病灶 SD。1 例患者行 2 次根治性手术,均行术中腹腔热灌注治疗(顺铂 100 mg/m²),持续灌注 42~43℃,维持 90 min,术后复发时间分别为 8、5 个月。

1 例患者行自体干细胞移植治疗,治疗后腹胀减轻,肿瘤缩小,疗效为 SD。

2.5 预后 截至 2018 年 12 月,11 例患者中,7 例死亡,平均总生存期(overall survival, OS)为 21 个月(12~34 个月);4 例存活,存活时间分别为 6、27、48、60 个月。11 例患者的诊治情况及预后详见表 1。

表 1 患者一般资料、治疗方式及预后

No.	性别	年龄/岁	初始分期	治疗方式	靶向药物疗效	生存期 t/月
1	男	25	IV	化疗+靶向	舒尼替尼:PD	12
2	男	49	III	化疗	-	13
3	男	17	III	根治手术+化疗+放疗	-	27,存活中
4	男	32	II	化疗	-	6,存活中
5	男	29	II	化疗	-	15
6	女	29	III	根治手术+化疗(含腹腔热灌注)+靶向	舒尼替尼:SD,PFS 7 个月	25
7	男	25	I	根治手术+化疗+靶向	阿帕替尼:PD;舒尼替尼:SD, PFS 3 个月	34
8	女	25	III	姑息手术+化疗+靶向	舒尼替尼:SD, PFS 3 个月;依维莫司:SD, PFS 2 个月	25
9	女	27	II	姑息手术+化疗+放疗+靶向	依维莫司:PD;索拉非尼:SD, PFS 5 个月;舒尼替尼:PR, PFS 5 个月;瑞戈非尼:SD, PFS 15 个月,继续治疗	60,存活中
10	女	12	I	根治手术+化疗	-	48,存活中
11	男	28	III	姑息手术+化疗+干细胞移植+靶向	索拉非尼:SD,PFS 4 个月	24

PFS:无进展生存期;PD:疾病进展;SD:疾病稳定;PR:疾病部分缓解

3 讨论

3.1 DSRCT 临床特征 DSRCT 是一种临床罕见的恶性肿瘤,常因肿瘤科及病理科医师对其不熟悉而导致误诊。在 CT 影像上,DSRCT 表现为圆形或类圆形肿块,囊壁不强化或轻度强化,边缘有时较光滑,常被误诊为良性囊肿。良性囊肿一般较小、单发、边缘较清晰,体积不随时间明显改变;DSRCT 常多发,肿瘤偏大,边缘不规则、相对不清晰,并可在短时间内快速增大。DSRCT 在显微镜下呈胶原带分隔蓝染的小圆细胞巢,并出现浓染的细胞核,染色质浓缩及核分裂像多见,形态上常与间质瘤、淋巴瘤、神经母细胞瘤、原发性神经外胚瘤、腺癌等相混淆;免疫组化可见肿瘤同时表达上皮源性、神经源性和间叶组织的标志物,其分子生物学特征是 t(11;22)(p13;q12)染色体易位使 EWS 的 N-末端结构域和 WT1 的 C-末端 DNA 结合域融合^[3],形成 EWS-WT1 融合蛋白,导致转录因子异常表达,这种

转录因子与 DSRCT 发病相关^[3]。

3.2 手术治疗 根治性切除手术是治愈 DSRCT 的唯一手段,但由于该肿瘤起病隐匿,且具有高度侵袭性,临床发现时肿瘤常已出现腹、盆腔广泛播散,累及或侵犯腹膜、小肠、结直肠、脾脏、肾脏、卵巢、子宫、腹膜后淋巴结和大血管等,甚至出现肝多发转移,手术难度极大,往往需要多学科医师如普通外科、妇产科、泌尿外科和血管外科等科室医师同台手术。DSRCT 的手术方式为肿瘤完整切除伴腹腔累及脏器的广泛切除和区域淋巴结清扫,有时需要进行大血管阻断和置换,因此建议此类患者手术,尤其是“黄金第一刀”,应在肉瘤诊治经验丰富的多学科临床中心进行。对于初诊难以切除的肿瘤,可以先通过新辅助化疗缩小肿瘤体积,再进行手术,以降低手术切除难度、减少手术创伤。对于广泛播散的肿瘤,达到切缘阴性的 R0 切除非常困难,常为 R1、R2 切除。但是,即使是姑息减瘤手术,也能为患者改善生活质量及生存带来获益。国外

一项研究^[4]纳入的 66 例 DSRCT 患者中,接受手术切除肿瘤患者的 3 年生存率为 58%,而未手术组 3 年后无存活者。本研究纳入的 11 例患者中,未接受手术治疗者的平均总生存期(OS)仅为 13 个月,接受手术治疗者为 27 个月,且生活质量较未手术组改善。

3.3 化疗 全身系统性化疗能使肿瘤缩小,并可降低患者死亡率。Kushner 等^[5]以为,P6 方案是 DSRCT 的经典化疗方案,即 IE 和 HD-VAC 交替方案:第 1、2、3、6 个周期用 VAC 方案(环磷酰胺 4 200 mg/m² + 长春新碱 2 mg/m² + 多柔比星 75 mg/m²);第 4、5、7 个周期采用 IE(异环磷酰胺 9 g/m² + 依托泊苷 500 mg/m²)。该方案带来的疾病控制率(CR+PR+SD)达 100%,纳入的 12 例患者中 7 例(58%)达到完全缓解(complete response, CR),4 例达 PR(33%)^[5]。本研究中,DSRCT 对 IE/VAC 均有效,PR 者 5 例,无 CR 病例,有肿瘤缩小的 SD 者 5 例,发生 3~4 级骨髓血液毒性反应达 45%(5/11)。本研究中化疗后无患者 CR 的原因可能为化疗剂量较 P6 方案有所下调。此外,伊立替康、拓扑替康、卡铂、顺铂也见于 DSRCT 的二线及以上化疗方案,但疗效均不及 IE/VAC 方案^[6]。

3.4 放疗 目前,多数学者认为,全腹盆腔放疗能为 DSRCT 患者带来生存获益。Atallah 等^[7]纳入的 103 例 DSRCT 患者中,接受放疗和未接受放疗组 3 年生存率分别为 61.2%、37.6%,平均生存时间分别为 40.3、28.3 个月($P < 0.05$)。出血性肠炎、肠梗阻、肠穿孔及血液学毒性限制了全腹盆腔放疗的应用。调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)通过精准定位、提高照射精度、优化放疗剂量,达到了提高放疗疗效和减少不良反应的目的。Desai 等^[8]分析 31 例 DSRCT 患者的放疗疗效,发现 IMRT 较全腹盆腔放疗毒性减弱,如 2 级或以上胃肠道毒性(33% vs 77%, $P = 0.04$)、4 级血液学毒性(33% vs 86%, $P = 0.02$)明显降低。

3.5 腹腔热灌注化疗 腹腔热灌注化疗通过将大量含有化疗药物的灌注液加热到一定温度,持续循环恒温灌注入患者腹腔内,持续作用一段时间后,能有效清除腹腔内残留肿瘤细胞及微小病灶。Hayes-Jordan 等^[9]进行的一项 2 期前瞻性单臂研究中,14 例 DSRCT 患者接受减瘤术+腹腔热灌注化疗(顺铂)后,平均生存期达 43 个月,3 年存活率

为 79%。Subbiah 等^[10]回顾了安德森癌症中心 187 例 DSRCT 患者的临床资料,其中 72 例接受含顺铂方案的腹腔热灌注化疗,虽然其有 2 年 OS 获益($P < 0.05$),但是 3 年和 5 年 OS 与未接受腹腔热灌注化疗者差异无统计学意义。因此,腹腔热灌注化疗对 DSRCT 的价值有待进一步探讨。

3.6 靶向治疗 DSRCT 在组织学形态上表现为围绕肿瘤细胞的纤维基质反应和新生血管生成,与 EWS-WT1 融合基因诱导血小板衍生生长因子表达、促进纤维母细胞和内皮细胞有丝分裂有关^[3]。抗血管及阻断血小板衍生生长因子受体的靶向药物已应用于治疗 DSRCT,并取得了一定的疗效,患者耐受性较好。1 例 DSRCT 患者经小分子抗血管药阿帕替尼 500 mg/d 治疗后,无进展生存期(progress free survival, PFS)至少延长 4 个月^[11]。Bétrian 等^[12]的靶向药物治疗中,6 例接受舒尼替尼、2 例接受索拉非尼、1 例接受贝伐单抗,平均 PFS 分别延长 3.1、2、4 个月。本研究采用舒尼替尼治疗的患者中,1 例 PD;4 例有效患者 PFS 平均延长 4.5 个月;1 例采用瑞戈非尼治疗者 PFS 至研究截止时已延长 15 个月。

3.7 干细胞移植 干细胞移植对 DSRCT 有一定效果。Bailey 等^[13]对 20 篇文献中 256 例患者的临床资料进行荟萃分析,其中 71 例患者接受了干细胞移植,与未接受移植的 185 例患者相比,其 3 年生存率(45% vs 30%)及 5 年生存率(17% vs 11%)均提高($P < 0.05$)。

综上所述,DSRCT 是一种罕见、高侵袭性、预后差的恶性肿瘤,其预后与分期和治疗方式密切相关,建议患者在软组织肉瘤诊疗经验丰富的多学科临床中心进行诊治。在多学科协作下,制定最佳个体化方案,借手术、化疗、放疗、介入及分子靶向等多种治疗模式,才能给此类患者带来生存获益,并提高其生活质量。本研究至研究截止存活的 4 例患者中,1 例存活已达 48 个月,该例患者肿瘤初始分期为局限于盆腔的 I 期,且进行了 R0 手术;1 例姑息手术患者存活 60 个月,该例患者接受了减瘤手术+化疗+放疗,且常规化疗治疗失败后进行了基因二代测序(next generation sequencing, NGS),使用索拉非尼、舒尼替尼和瑞戈非尼等小分子靶向药物。

参考文献

[1] BULBUL A, FAHY B N, XIU J, et al. Desmoplastic small

- round blue cell tumor; a review of treatment and potential therapeutic genomic alterations [J]. *Sarcoma*, 2017, 2017:1278268.
- [2] HAYES-JORDAN A, LAQUAGLIA M P, MODAK S. Management of desmoplastic small round cell tumor [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2016, 25(5):299-304.
- [3] GERALD W L, HABER D A. The EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor [J]. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15(3):197-205.
- [4] LAL D R, SU W T, WOLDEN S L, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors [J]. *J Pediatr Surg*, 2005, 40(1):251-255.
- [5] KUSHNER B H, LAQUAGLIA M P, 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.
- [6] STILES Z E, DICKSON P V, GLAZER E S, et al. Desmoplastic small round cell tumor: A nationwide study of a rare sarcoma [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(8):1759-1767.
- [7] ATALLAH V, HONORE C, ORBACH D, et al. Role of adjuvant radiation therapy after surgery for abdominal desmoplastic small round cell tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(4):1244-1253.
- [8] DESAI N B, STEIN N F, LAQUAGLIA M P, et al. Reduced toxicity with intensity modulated radiation therapy (IMRT) for desmoplastic small round cell tumor (DSRCT): an update on the whole abdominopelvic radiation therapy (WAP-RT) experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1):e67-e72.
- [9] HAYES-JORDAN A A, COAKLEY B A, GREEN H L, et al. Desmoplastic small round cell tumor treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: results of a phase 2 trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(4):872-877.
- [10] SUBBIAH V, LAMHAMEDI-CHERRADI S E, CUGLIEVAN B, et al. Multimodality treatment of desmoplastic small round cell tumor: chemotherapy and complete cytoreductive surgery improve patient survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19):4865-4873.
- [11] SHI C, FENG Y, ZHANG L C, et al. Effective treatment of apatinib in desmoplastic small round cell tumor: a case report and literature review [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):338.
- [12] BÉTRIAN S, BERGERON C, BLAY J Y, et al. Antiangiogenic effects in patients with progressive desmoplastic small round cell tumor; data from the French national registry dedicated to the use of off-labeled targeted therapy in sarcoma (OUTC's) [J]. *Clin Sarcoma Res*, 2017, 7:10.
- [13] BAILEY K, ROTH M, WEISER D, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue in desmoplastic small round cell tumor: a single-institution experience and review of the literature [J]. *Sarcoma*, 2018, 2018:1948093.

[本文编辑] 姬静芳