

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190044

肝脏未分化胚胎性肉瘤的临床诊治

王志明¹, 张世龙², 庄荣源¹, 王 征³, 周 俭³, 周宇红^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院肝外科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨肝脏未分化胚胎性肉瘤的临床特征、治疗方案及预后。**方法:**回顾性分析 17 例肝脏未分化胚胎性肉瘤患者的临床资料,总结临床诊治经验。**结果:**17 例患者中,男性 10 例、女性 7 例,年龄 11~66 岁(中位年龄 47 岁)。临床主要表现为腹部包块,可伴有腹痛、腹胀;诊断时肿瘤直径中位数为 13 cm(6.5~40 cm)。15 例患者接受外科手术治疗,其中 8 例接受单纯外科手术治疗,1 例接受外科手术+经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE),2 例接受外科手术+化疗,4 例接受外科手术+TACE+化疗;另外 2 例仅接受 TACE。17 例患者中位随访时间为 11 个月(1~60 个月),2 例失访,1 例复发。完成随访的患者中,1 年生存率为 42.9%(6/14),2 年生存率为 28.6%(4/14)。6 例术后联合化疗的患者中,1 例至随访 7 个月时未复发,3 例获得疾病缓解,2 例出现疾病进展;6 例患者均出现 4 级骨髓抑制。**结论:**肝脏未分化胚胎性肉瘤较罕见,病灶大,术后复发转移率高,治疗以外科手术为主,联合介入、化疗可提高患者生存率,但预后仍较差。

[关键词] 肝脏;未分化胚胎性肉瘤;综合治疗;预后**[中图分类号]** R 730.262 **[文献标志码]** A

Clinical diagnosis and treatment of undifferentiated embryonal sarcoma of liver

WANG Zhi-ming¹, ZHANG Shi-long², ZHUANG Rong-yuan¹, WANG Zheng³, ZHOU Jian³, ZHOU Yu-hong^{1*}

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

2. Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical features, treatment, and prognosis of undifferentiated embryonal sarcoma of liver. **Methods:** The clinical data of 17 patients with undifferentiated embryonal sarcoma of liver were collected and retrospectively analyzed. **Results:** Among the 17 patients, there were 10 males and 7 females, aged from 11 to 66 years (median age was 47 years). The main clinical manifestations were abdominal mass, accompanied by abdominal pain and distension. The median diameter of the tumors was 13 cm (6.5-40 cm). Among the 17 patients, 15 patients underwent surgical operation, among whom 8 patients were treated by operation alone, 1 patient was treated by operation plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE), 2 patients were treated by operation plus chemotherapy, 4 patients were treated by operation plus chemotherapy, and another 2 patients were treated by TACE alone. The median follow-up time was 11 months (1-60 months) for the 17 patients, 2 patients were lost, and 1 patient had recurrence. The overall 1-year survival rate was 42.9% (6/14) and the 2-year survival rate was 28.6% (4/14). Among the 6 patients who received combined chemotherapy after operation, 1 patient had no relapse during the 7 months of follow-up, 3 patients had partial remission, 2 patients had disease progression, and all the 6 patients had grade 4 bone marrow depression. **Conclusions:** Undifferentiated embryonal sarcoma of liver is a rare tumor, with a large intrahepatic lesion and high recurrence and metastasis rates. The combined treatment of operation, interventional chemoembolization, and chemotherapy may improve the overall survival, but the prognosis is still relatively poor.

[Key Words] liver; undifferentiated embryonic sarcoma; combined treatment; prognosis

肝脏未分化胚胎性肉瘤(undifferentiated embryonal sarcoma of liver, UESL)是一种罕见的

梭形细胞肿瘤,亦称恶性间叶瘤、未分化间叶肉瘤,多发生在儿童^[1-2]。UESL 临床表现隐匿,症状、体

[收稿日期] 2019-01-09 **[接受日期]** 2019-02-12**[作者简介]** 王志明,博士,副主任医师。E-mail: wzming@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-52303355, E-mail: zhou.yuhong@zs-hospital.sh.cn

征不典型,早期诊断困难,误诊率高。同时,UESL恶性程度较高,进展迅速,复发率高,预后较差,患者平均存活期短于1年^[2-3],且目前尚未有统一、有效的治疗标准。本研究回顾性分析近年来我院收治的17例UESL患者的临资料,总结其临床特征,分析手术、介入、化疗的疗效及患者预后,为其临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料收集 2008年1月至2018年5月我院共收治17例UESL患者。收集患者的基本资料及治疗经过,记录患者的性别、年龄、症状及体征、原发肿瘤大小、局部复发、远处转移、治疗方式、生存预后等。本研究通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 随访 随访从治疗的第1天开始至2018年5月31日,采用电话或门诊随访的方式。复发时间指从随访开始至首次复发的时间;总生存时间(overall survival, OS)指从随访开始至患者死亡或末次随访的时间。

1.3 统计学处理 采用R 3.4.1版软件进行统计,采用寿命表法计算生存率,用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。

2 结果

2.1 患者临床特征 17例患者中,男性10例,女性7例;年龄为11~66岁,中位年龄为47岁,其中11~16岁患者4例。慢性乙型肝炎病毒携带者1例,其余均无其他肝病。临床表现为腹部包块者12例(70.6%),同时伴有腹胀者4例(23.5%);反复腹痛者5例(29.4%),其中急性肿瘤自发破裂出血2例(11.8%)。诊断时,肿瘤最大径中位数为13 cm(6.5~40 cm),最大径大于10.0 cm者13例(76.5%)。

2.2 治疗方案 8例患者仅行手术切除;2例仅行经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE);余7例患者采用以手术为基础的综合治疗,其中接受TACE者1例,接受化疗者2例,同时接受TACE和化疗者4例。化疗方案包括VAC(长春新碱+阿霉素+环磷酰胺)方案、IAP(异环磷酰胺+顺铂+阿霉素)方案及阿霉素单药方案。

2.3 随访及预后 至随访截止日期,17例患者中位随访时间为11个月(1~60)个月。其中,2例分

别在随访4个月及5个月时复发,1例随访7个月时失访。余14例患者的1年生存率为42.9%(6例),2年生存率为28.6%(4例),3年生存率14.3%(2例)。图1显示采用寿命表法计算的17例患者的生存曲线。

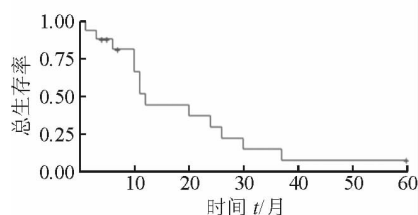


图1 患者生存曲线

15例患者治疗后疾病复发转移的中位时间为7个月(4~27个月)。其中,肝内复发转移者占53.3%(8/15);远处转移者33.3%(5/15),转移部位依次为淋巴结2例、骨2例、肺1例。8例接受单纯手术治疗的患者中,6例复发或远处转移,均于1年内死亡,另2例失访。6例术后接受化疗的患者中,4例接受VAC方案,其中1例无病生存7个月,2例姑息化疗患者获得部分缓解,1例姑息化疗患者出现疾病进展;1例接受IAP方案,为肿瘤切除术后肺转移患者,化疗4个周期后疗效评估为完全缓解,2年后再次出现肺转移,行手术切除,随访至5年时仍无病存活;1例接受阿霉素单药姑息化疗,疾病进展。6例接受联合化疗的患者均出现4级骨髓抑制,予升白细胞治疗后恢复,中位生存时间37个月(7~60个月)。

3 讨论

UESL是发生于肝脏原始间叶组织的高度恶性肿瘤^[1],发病率低,起病隐匿,多见于6~13岁儿童,在儿童中的发生率占有所有儿童肝脏恶性肿瘤的9%~10%^[4],较少发生于成年人。UESL的病因和发病机制尚不清楚,患者一般无乙肝、肝硬化等肝病背景,少数成人患者可合并系统性硬化症、恶性肿瘤化疗史等^[5-6]。

UESL的临床表现隐匿,缺乏特异性,容易误诊。该病主要表现为腹部包块、腹胀腹痛、体质量减轻和发热等,其中腹痛和发热可能由瘤体出血坏死引起。部分患者也可表现为恶心、厌食或黄疸。晚期患者瘤体常生长迅速,瘤体最大径一般约10 cm,最大者可达40 cm^[7];位于肝脏实质内,呈灰白色或淡白色,多合并瘤内出血,部分患者因瘤体自

发破裂出血表现为急腹症而就诊^[8-9]。本组 17 例患者中,12 例有腹部包块,5 例反复上腹部疼痛,其中 2 例出现急性肿瘤自发破裂出血;17 例患者的肿瘤体积均较大,最大直径达 40 cm,其中 13 例肿瘤最大径大于 10.0 cm。Lenze 等^[10]研究认为肿瘤体积巨大提示 UESL 患者预后不良,但本研究未发现两者的相关性。

由于 UESL 侵袭性强,大多数患者在就诊时肿瘤体积已巨大,易出现复发或远处转移,总体治疗效果不佳,预后较差。目前,完整的手术切除是 UESL 最常用的治疗方法。本研究中,17 例患者中 15 例接受完整手术切除。UESL 多不伴发肝硬化等肝病,且多为单发,有完整包膜。因此,即使肿瘤过大,只要肝功能正常,就应尽早手术切除。但是,术中常因肿瘤体积大,切除范围并不能达到无瘤标准,因手术前后常联合辅助或新辅助化疗来改善患者预后^[11-12]。对于体积巨大的肿瘤,术前辅助化疗能使肿瘤缩小,从而提高手术切除率^[13-14]。Lenze 等^[10]研究回顾性分析了 67 例 UESL 患者的治疗效果,术后 1、2 年生存率分别为 61%、55%,中位生存期为 29 个月(1~204 个月);肿瘤完整切除后行辅助化疗较单纯手术切除能显著延长患者生存期($P=0.002$),前者的中位生存期达 27.5 个月,而后者在平均随访 8 个月后迅速出现肿瘤复发;肿瘤切除不完整与不良预后明显相关。

本研究中 6 例患者术后接受化疗,中位生存期为 28.7 个月。6 例患者中,2 例姑息化疗后获得疾病部分缓解,1 例患者肺部转移病灶获得完全缓解,提示化疗可以改善患者预后,与上述文献报道基本一致。目前有 UESL 术后辅助化疗方案,但最佳化疗方案仍不确定,主要以肉瘤的化疗药物为基础,如长春新碱、环磷酰胺、柔红霉素^[9]。本研究中 4 例患者接受 VAC 方案,1 例术后辅助化疗患者随访至 7 个月时未复发,2 例姑息化疗后获得疾病缓解,提示该方案较可靠。1 例肺转移患者(男性,16 岁)接受 IAP 方案后获得完全缓解,提示肺转移灶可能对化疗较敏感。不良反应方面,化疗的骨髓抑制明显,6 例均出现 4 级骨髓抑制,应予以重视,并予预防性升白治疗。

目前肝移植治疗 UESL 的病例很少。一般认为,肝移植适用于无肝外转移、肿瘤完整切除术后复发或因化疗耐药而无法手术切除的 UESL 患者^[15],但目前采用肝移植治疗者很少。由于 UESL

瘤体血供较少且体积大,单纯肝脏射频消融术或 TACE 治疗常不能取得理想效果。本研究中单纯接受 TACE 的患者未见明显获益,但有研究显示,术后进行 TACE^[16]或射频消融术^[17]可明显延长患者的生存时间。然而,由于 UESL 的发病率较低,目前病例数仍较少,各种综合治疗的标准和效果尚需进一步验证。

综上所述,UESL 发病率低,目前诊治经验不足。本研究结果显示,UESL 发病年龄偏小,常无肝病背景,但恶性程度高、原发病灶大、侵袭转移能力强,患者总体预后差。病灶生长迅速,可引起肿瘤出血,其生长可能与肿瘤血管生成相关。因此,TACE 栓塞具有一定的治疗价值。手术联合 TACE、化疗是其主要治疗方法,充分的综合治疗有利于改善患者预后。

参考文献

- [1] PUTRA J, ORNVOLD K. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a concise review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(2): 269-273.
- [2] MOHAPATRA N, KRISNANAND B R. Embryonal sarcoma of liver: an undifferentiated rare primary solid and mucoid to cystic tumour[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2007, 50(4): 811-813.
- [3] ZHENG J M, TAO X, XU A M, et al. Primary and recurrent embryonal sarcoma of the liver: clinicopathological and immunohistochemical analysis[J]. Histopathology, 2007, 51(2): 195-203.
- [4] SHI Y, ROJAS Y, ZHANG W, et al. Characteristics and outcomes in children with undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: A report from the National Cancer Database[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(4): e26272.
- [5] KULLAR P, STONARD C, JAMIESON N, et al. Primary hepatic embryonal sarcoma masquerading as metastatic ovarian cancer[J]. World J Surg Oncol, 2009, 7: 55.
- [6] TANAKA S, TAKASAWA A, FUKASAWA Y, et al. An undifferentiated embryonal sarcoma of the liver containing adipophilin-positive vesicles in an adult with massive sinusoidal invasion[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012, 5(8): 824-829.
- [7] 邹 焱, 何小兵, 潘 静, 等. 22 例小儿肝脏肿物的治疗体会[J]. 岭南现代临床外科, 2014, 14(2): 140-142.
- [8] 吴新权, 吴宝强, 段云飞, 等. 成人肝脏未分化胚胎性肉瘤伴囊内出血一例[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(11): 765.
- [9] BISOGNO G, PILZ T, PERILONGO G, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: a curable disease[J]. Cancer, 2002, 94(1): 252-257.

- [10] LENZE F, BIRKFELLNER T, LENZ P, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in adults[J]. Cancer, 2008, 112(10): 2274-2282.
- [11] MAY L T, WANG M, ALBANO E, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver: a single institution experience using a uniform treatment approach[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2012, 34(3): e114-e116.
- [12] ALMOGY G, PAPPO O, GIPS M, et al. Improved survival with surgery and systemic chemotherapy for undifferentiated embryonal sarcoma of the liver[J]. Isr Med Assoc J, 2005, 7(10): 672-673.
- [13] 秦 红, 祝秀丹, 王焕民, 等. 小儿肝脏未分化胚胎性肉瘤 14 例诊治分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(14): 1108-1110.
- [14] BARON P W, MAJLESSIPOUR F, BEDROS A A, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver successfully treated with chemotherapy and liver resection [J]. J Gastrointest Surg, 2007, 11(1): 73-75.
- [15] PLANT A S, BUSUTTLIL R W, RANA A, et al. A single-institution retrospective cases series of childhood undifferentiated embryonal liver sarcoma (UELS): success of combined therapy and the use of orthotopic liver transplant [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(5): 451-455.
- [16] LI X W, GONG S J, SONG W H, et al. Undifferentiated liver embryonal sarcoma in adults: a report of four cases and literature review[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(37): 4725-4732.
- [17] 张雯雯, 万 涛, 吕少诚, 等. 手术切除加行射频消融术在肝脏原发性未分化胚胎性肉瘤外科治疗中的意义[J]. 国际外科学杂志, 2016, 43(7): 462-465.

[本文编辑] 姬静芳

