



· 论著选登 ·

腹内型侵袭性纤维瘤病的临床特征及 诊治分析

陈金湖, 叶青, 黄峰

福建省肿瘤医院, 福建医科大学附属肿瘤医院胃肠肿瘤外科, 福建 福州 350014

[关键词] 腹部肿瘤; 侵袭性纤维瘤病; 观察; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.08.010

中图分类号: R735.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)08-0622-05

Clinical characteristics, diagnosis and treatment of intra-abdominal aggressive fibromatosis CHEN Jinhu, YE Qing, HUANG Feng (Department of Gastrointestinal Surgical Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China)

Correspondence to: HUANG Feng E-mail: huangf73@126.com

[Key words] Abdominal neoplasms; Aggressive fibromatosis; Observation; Prognosis

侵袭性纤维瘤病 (aggressive fibromatosis) 又称硬纤维瘤、韧带样型纤维瘤病, 是一种以局部侵袭性生长为特征的成纤维细胞源性低度恶性肿瘤^[1]。根据解剖部位分为腹外型、腹壁型和腹内型, 其中腹内型尤为少见, 目前仅有少数文献报道, 对本病的认识尚不够深入。为此, 本研究回顾性分析福建省肿瘤医院诊治的18例腹内型侵袭性纤维瘤病的临床资料, 并就其临床特点、治疗策略及诊疗进展进行讨论分析。

1 资料和方法

通过数字化病案管理系统检索1997年1月—2017年12月期间福建省肿瘤医院收治的腹内型侵袭性纤维瘤病的临床资料。入组标准: ①病理确诊为侵袭性纤维瘤病、硬纤维瘤或韧带样型纤维瘤病; ②肿瘤位于腹腔内。排除标准: ①外院手术后复发的病例; ②来源于腹壁侵袭性纤维瘤病侵犯腹腔内脏器。符合入组标准及排除标

准的患者共18例, 通过数字化病案管理系统查阅各项临床资料, 并进行随访。随访方式包括电话随访、门诊复查及查阅住院病历等方式。随访起始时间从患者首次手术时间起, 截至时间为2018年3月21日。采用SPSS 20.0统计软件分析数据。

2 结果

2.1 临床资料

共纳入18例病例资料, 其中男性7例, 女性11例, 中位年龄39.5 (17~71) 岁 (表1)。首发症状为无症状性腹腔肿块10例, 腹部闷痛5例, 压迫症状3例。既往有腹部手术史9例, 合并肺栓塞1例, 合并下肢深静脉血栓1例。肿瘤最大径均值为8.0 (3.0~18.0) cm。肿瘤发生部位包括肠系膜10例、盆腔5例、胃1例、胰腺1例和脐尿管1例。术前影像学诊断首先考虑间质瘤者为10例, 术中冰冻病理诊断为间质瘤的有6例。本研究中12例行免疫组织化学检测 (表2)。

表 1 18例腹内型侵袭性纤维瘤病的临床特征

Tab. 1 The clinical characteristics of the 18 aggressive fibromatosis patients

Serial number	Gender	Age/year	Initial manifestations	Location	Involved organs	Diameter d/cm	Treatment	IHC	Survival time t/month
1	Female	33	Palpate finding	Mesentery	Transverse colon, jejunum	10	Radical excision	-	248
2	Male	38	Compression symptom	Pelvic	Iliac vessels, ureter	16	Unresectable (biopsy+ radiotherapy)	-	Missing
3	Male	55	Abdominal pain	Mesentery	Jejunum	5	Radical excision	+	167
4	Male	42	Abdominal pain	Mesentery	Descending colon, jejunum	10	Palliative resection	-	134
5	Female	30	Abdominal pain	Pelvic	Obturator internus, levator ani muscle	6	Unresectable (biopsy +watchful waiting)	-	Missing
6	Male	53	CT finding	Mesentery	Transverse colon, jejunum	6	Radical excision	+	123
7	Male	31	Palpate finding	Mesentery	Ileocecal junction	6	Radical excision	+	126
8	Female	17	Compression symptom	Pelvic	Iliac vessels	6.4	Unresectable (biopsy +watchful waiting)	-	106
9	Female	30	Compression symptom	Urachus	Urachus	8	Radical excision	+	105
10	Female	49	Ultrasound finding	Mesentery	Transverse colon, jejunum	6	Radical excision	+	89
11	Female	39	Ultrasound finding	Pelvic	Cervix uteri, obturator internus, iliac vessels	10	Palliative resection+ radiotherapy	-	63
12	Male	40	CT finding	Mesentery	Ileum	5	Radical excision	+	49
13	Female	30	Ultrasound finding	Pelvic	Left pelvic wall	10	Radical excision	+	27
14	Female	64	Abdominal pain	Pancreas	Pancreas	4	Unresectable (biopsy+ radiotherapy)	+	31
15	Female	51	CT finding	Mesentery	Ileocecal junction	4	Radical excision	+	11
16	Female	45	Abdominal pain	Mesentery	Stomach, Transverse colon	10	Radical excision	+	6
17	Male	36	Ultrasound finding	Mesentery	Transverse colon	18	Radical excision	+	13
18	Female	42	CT finding	Stomach	Stomach	3	Radical excision	+	14

表 2 12例患者免疫组织化学表型表达情况

Tab. 2 Immunohistochemical stainings of the 12 patients

Serial number	CD117	Dog-1	CD34	S-100	SMA	Desmin	vimentin	h-caldesmon	β -catenin
3	-	*	-	-	-	-	+	*	*
6	-	-	-	-	+	-	+	*	*
7	-	*	-	-	+	*	+	*	*
9	-	*	-	-	+	-	+	*	*
10	*	*	-	-	-	+	*	*	*
12	-	-	-	-	-	-	*	*	+
13	-	-	-	+	+	-	*	+	+
14	-	-	-	-	-	-	*	*	-
15	-	-	-	+	+	*	*	*	+
16	+	-	+	-	-	*	*	+	+
17	-	-	-	+	+	-	*	+	+
18	-	-	-	+	+	-	*	*	+

*: Not available

2.2 治疗及随访

18例患者均行剖腹探查, 其中根治性切除12例, 姑息性手术切除2例, 无法手术切除4例。不同部位根治性切除率肠系膜为90% (9/10), 盆腔为20% (1/5)。2例姑息性切除病例中1例来源于小肠系膜, 侵犯空肠起始部、降结肠及腹膜后组织, 并导致肠梗阻, 姑息性切除肿瘤及相应肠管; 另1例位于右盆壁, 肿瘤侵犯宫颈右侧壁及闭孔内肌, 无法完整切除, 行右盆壁肿瘤姑息性切除和子宫、右侧附件切除术, 术中银夹标记瘤床, 术后行辅助放疗。在4例无法手术切除的患者中, 3例肿瘤位于盆腔髂窝部, 肿瘤侵犯髂血管及周围组织, 无法根治性切除, 其中1例行放射治疗, 另外2例未进一步治疗; 1例肿瘤来源于胰头部, 侵犯肠系膜上动脉根部, 无法根治性切除, 行胃空肠吻合术, 术后放射治疗。截至2018年3月21日, 完成随访16例, 失访2例, 中位随访时间76 (6~248) 个月。失访2例均为无法手术切除的病例。完成随访的16例均未出现死亡, 根治性切除12例和姑息性切除2例均未见复发征象。完成随访的无法手术切除2例, 1例就诊时17岁, 术中见肿瘤位于左盆壁, 与左侧髂血管融合成

片, 予随访观察, 随访106个月, 肿瘤稳定, 随访期间患者已结婚生育; 另1例发生于胰腺, 予放射治疗, 随访31个月, 肿瘤稳定。

3 讨论

侵袭性纤维瘤病为一种罕见的实体瘤, 发病率为(0.5~0.6)/10万, 其好发年龄为30~40岁^[2]。大多数侵袭性纤维瘤病为散发型, 85%以上散发型病例存在CTNFB1基因突变, 5%~10%的病例伴发于家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)综合征, 其遗传特征是存在APC基因突变^[1-2]。腹内型侵袭性纤维瘤病尤为罕见, 主要发生于肠系膜和盆腔。肠系膜侵袭性纤维瘤病与FAP、Gardner综合征存在相关性, 首发症状多数为无症状腹腔肿块, 部分患者可出现腹痛、消化道出血症状, 极少数因肠穿孔导致急腹症表现^[1]。本研究中肠系膜来源的病例最多, 占总病例的55.6% (10/18), 主要发生于小肠和横结肠系膜, 首发症状3例为体检触及腹部肿块, 4例为影像学发现腹腔肿块, 3例为腹部闷痛。其中1例横结肠系膜来源的病例以肺栓塞为首发, 住院期间

影像学发现腹腔占位,经抗凝1个月后肺栓塞完全吸收,行手术治疗后治愈。本研究中未发现合并FAP病例,可能与病例数较少有关。盆腔侵袭性纤维瘤病多数为生长缓慢的无症状盆腔肿块,常被误诊为卵巢肿瘤,部分病例可出现压迫症状^[1]。本研究中盆腔来源的患者占总数的27.8% (5/18),其中,2例为影像学发现的盆腔肿块,2例为盆腔肿块压迫导致下肢酸痛、麻木症状,1例出现下腹部闷痛症状。

腹内型侵袭性纤维瘤病在影像学表现上缺乏特异性,故术前诊断较为困难,与腹外型侵袭性纤维瘤病优选MRI不同,目前推荐增强CT作为其诊断及随访的首选影像学检查^[3]。本研究中术前影像学诊断为纤维源性或神经源性肿瘤者仅占总患者数的27.8% (5/18),有研究报告^[4]术前影像学诊断符合率也仅为32%,原因可能是腹内型侵袭性纤维瘤病在影像学上缺乏特异性表现,且临床上极其罕见,影像学及临床医师对本病认识不足。腹内型侵袭性纤维瘤病在临床上需与胃肠道间质瘤、淋巴瘤、卵巢肿瘤、脂肪肉瘤或纤维肉瘤等鉴别。本病在临床上极易误诊为胃肠道间质瘤,本研究中术前影像学诊断首先考虑间质瘤者占56.6% (10/18),术中冰冻切片病理诊断为间质瘤的比例亦高达42.9% (6/14),因此两者的鉴别诊断有重要的临床意义。胃肠道间质瘤为腹腔内最常见的的间叶源性肿瘤,其组织学形态与侵袭性纤维瘤病相似,多数呈梭形细胞型,两者需要通过免疫组织化学检测进行鉴别诊断。胃肠道间质瘤大多数病例同时表达CD117和DOG1,未同时表达CD117和DOG1的病例可通过检测*c-kit*或*PDGFRA*基因协助诊断^[5]。侵袭性纤维瘤病的免疫组织化学特征是MSA、SMA可见染色,desmin、h-caldesmon及S-100蛋白通常不表达,70%~75%肿瘤细胞核内可见β-catenin表达,部分疑难病例可通过检测*CTNNB1*基因协助诊断^[1,2]。本研究中1例来源于胰腺,组织学考虑侵袭性纤维瘤病,免疫组织化学检测提示核内β-catenin阴性,*CTNNB1*基因测序结果不理想,无法明确判断*CTNNB1*基因第3外显子是否有突变。

侵袭性纤维瘤病以局部侵袭性生长为特征,

不会发生淋巴结或远处转移,该病的传统治疗策略是以手术为主,争取达到R0切除。近期研究发现侵袭性纤维瘤病生长缓慢,自然病程中可能出现生长停滞甚至自发消退的现象,自发消退发生率为20%~30%,通过随访观察治疗后5年PFS高达50%,故目前该病治疗策略包括手术切除和随访观察^[2,6]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐侵袭性纤维瘤病随访观察的适应证是无临床症状且肿瘤所在位置因肿瘤增大后仍不会引起器官功能障碍,对于有临床症状或肿瘤增大后可引起器官功能障碍的病例首选手术切除^[7]。欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)推荐将随访观察作为所有的侵袭性纤维瘤病的一线治疗策略,特别是对于手术可能导致器官功能障碍的患者,在随访过程中发现肿瘤进展后再根据肿瘤大小、生长速率、发生部位及与周围脏器关系选择治疗方案。在肿瘤进展后,对于腹腔内侵袭性纤维瘤首选手术根治性切除,而内科治疗作为腹膜后或盆腔来源的一线治疗^[2]。上文提及腹内型侵袭性纤维瘤病术前诊断较困难,因此随访观察策略在临床上不易实施。EORTC推荐对于侵袭性纤维瘤病术前常规行14 G或16 G粗针穿刺活检明确诊断再行后续治疗,不建议切取或切除活检。然而本病在影像学上极易与胃肠道间质瘤混淆,目前诊疗共识^[8]对可完整切除的间质瘤不建议行术前活检,穿刺活检可能引起肿瘤破溃、出血,增加肿瘤播散的风险,且临床上间质瘤发病率远高于侵袭性纤维瘤病,故对于可切除的病例不推荐行术前活检。因此对于可切除腹内型侵袭性纤维瘤病建议直接行根治性手术切除。由于肠系膜侵袭性纤维瘤病增大后可引起肠梗阻等消化道症状,治疗策略更倾向以手术为主,李海燕等^[9]报道的11例肠系膜侵袭性纤维瘤病均采取根治性手术切除,本研究中肠系膜源性病例根治性切除率亦高达90% (9/10),且多数不引起严重器官功能障碍,随访期间均未出现肿瘤复发征象,因此对于肠系膜侵袭性纤维瘤可首选根治性手术切除。目前的研究发现在术后密切随访下,R1与R0切除相比并不影响整体预后,对术

后辅助放疗的适应证限于姑息性切除的病例(R2), 不推荐对R0和R1病例行术后辅助放疗^[2, 7, 10]。对于影像学评估无法切除的病例, 可穿刺活检明确诊断再行后续治疗, 治疗策略可采用随访观察、放射治疗或非固醇类抗炎药、肾上腺皮质激素、全身化疗及分子靶向药物等, 具体治疗方法选择需要进行多学科讨论^[11]。本研究发

现盆腔侵袭性纤维瘤病容易侵犯髂血管, 根治性切除率仅为20%, 因此对盆腔来源的病例更倾向于先行穿刺活检明确诊断再行后续治疗。另外本研究中发现有1例为17岁的女性, 肿瘤位于左盆壁, 无法手术切除, 予随访观察, 随访期间患者已结婚生育, 因此建议对于育龄女性优先选用随访观察疗法。

总之, 腹内型侵袭性纤维瘤病术前诊断较为困难, 临床上极易误诊为胃肠道间质瘤, 免疫组织化学检查有助于鉴别诊断, 对于可完整切除的病例以根治性切除为主, 而无法手术切除的病例可采用随访观察、放射治疗或药物等治疗。该病预后较好, 根治性切除和姑息性治疗的患者均可获得长期生存。

[参 考 文 献]

- [1] FLETCHER C D M, BRIDGE J A, HOGENDOORN P, et al. World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2013.
- [2] KASPER B, BAUMGARTEN C, GARCIA J, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2399-2408.
- [3] OTERO S, MOSKOVIC E C, STRAUSS D C, et al. Desmoid-type fibromatosis [J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(9): 1038-1045.
- [4] 钟宇新, 毕超. 25例腹内型侵袭性纤维瘤病临床分析 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(12): 1025-1028.
- [5] 王坚, 喻林, 刘绮颖. 胃肠间质瘤病理诊断和分子检测 [J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(4): 369-374.
- [6] PENEL N, LE CESNE A, BONVALOT S, et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83: 125-131.
- [7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Soft Tissue Sarcoma. Version 1. 2018. <https://www.nccn.org/> [EB/OL].
- [8] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识 [J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(06): 593-598.
- [9] 李海燕, 钟海烽, 张大伟, 等. 肠系膜侵袭性纤维瘤病11例临床分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(9): 1067-1068.
- [10] CATES J M, STRICKER T P. Surgical resection margins in desmoid-type fibromatosis: a critical reassessment [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(12): 1707-1714.
- [11] KUMMAR S, O'SULLIVAN C G, DO K T, et al. Clinical activity of the γ -secretase inhibitor PF-03084014 in adults with desmoid tumors (aggressive fibromatosis) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(14): 1561-1569.

(收稿日期: 2018-03-02 修回日期: 2018-06-29)