

## 皮肤血管肉瘤诊治8例报道

季青峰,姚 刚

南京医科大学第一附属医院整形烧伤科,江苏 南京 210029

[关键词] 皮肤血管肉瘤;综合治疗;靶向治疗

[中图分类号] R739.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)05-709-04

doi:10.7655/NYDXBNS20180530

血管肉瘤(angiosarcoma, AS)是发生于血管内皮细胞或向血管内皮细胞方向分化的间叶细胞发生的恶性肿瘤,包括起源于血管内皮细胞的血管肉瘤(hemangiosarcoma)以及起源于淋巴管内皮细胞的淋巴管肉瘤(lymphangiosarcoma)。二者到目前尚无可靠的形态学和分子生物学指标来区分,故统称为AS。AS可发生于全身任何部位的皮肤和软组织,包括肝、脾、舌、体表皮肤、淋巴结、肺、胸膜、肾及肾上腺等。其中发病于体表皮肤的称为皮肤血管肉瘤(cutaneous angiosarcoma, cAS)。

由于该疾病发病率低、预后差的特点,临床上对其发病特点、生物学行为尚不明确,目前仍没有规范的诊断和治疗方法。本研究回顾性分析2006年1月—2016年1月南京医科大学第一附属医院收治的8例cAS患者的临床资料,旨在总结该病的临床特征,探讨该病的诊断与治疗方法。

### 1 病例资料

#### 1.1 临床特征

2006年1月—2016年1月南京医科大学第一附属医院收治的皮肤及软组织肉瘤共为1 029例,其中AS为20例,约1.94%。病灶位于皮肤8例(头顶部6例,额部1例,面颊部1例),cAS占AS的40%,约占所有软组织肉瘤比例为0.777%。其余原发病灶包括:肝脏4例,骨骼2例,颈部、脾脏、乳房、肾脏、心脏、扁桃体各1例。

本组cAS患者8例,男7例,女1例,男女比例为7:1;年龄58~78岁,平均年龄68岁。根据WHO提出的最新年龄分段,本组患者发病年龄45~59岁(中年)1例,为女性;≥60岁(老年)者7例,均为男性。患者术前行胸腹部CT、B超、MRI、PET-CT、ECT等检

查排除远处器官转移。7例入院前已出现病变部位皮肤反复破溃不愈,1例表现为局部皮肤红斑,逐渐增大、加深。8例均位于头面部,7例为单个病灶,1例入院时头面部已出现多处病灶。8例患者发病早期均出现皮肤红色斑块或结节,发展过程中颜色由浅变深为紫色,甚至黑色,皮肤逐渐增厚,3例出现破溃出血,迁延不愈。结合相关病史,诱因包括:外伤、牛皮癣、疱疹样天疱疮、染发等,无明确放射性物质接触史,无类似疾病家族史。8例病理结果均符合AS。患者术前均行局部病理活检确诊,所有患者病理学检查结果经2位以上病理学专家诊断,具有完整的临床资料。

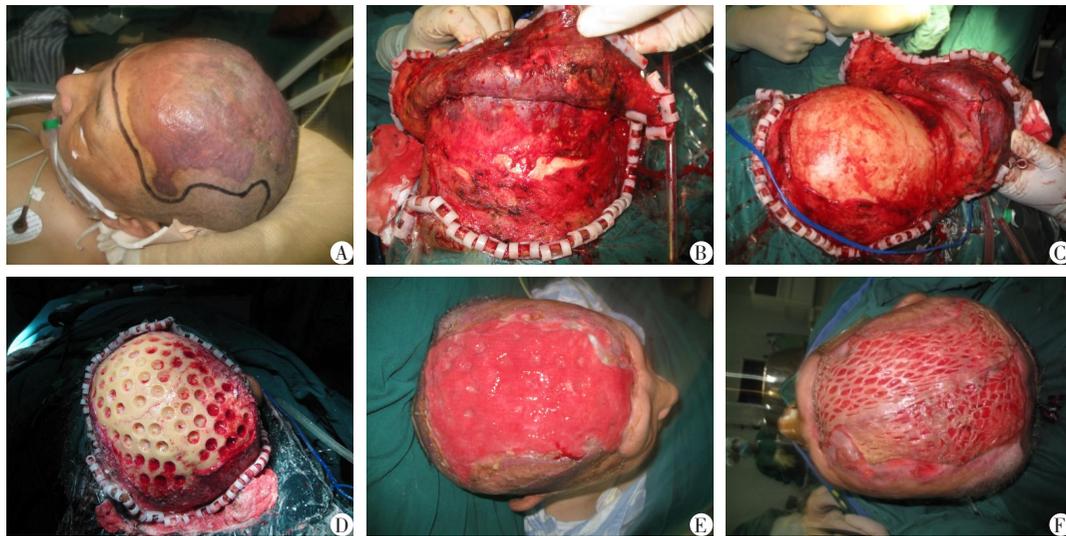
#### 1.2 手术方法

8例患者均行肿瘤扩大切除术。手术方法如下:经气管插管全身麻醉下行头面部皮肤恶性肿瘤切除术,扩大范围视病灶部位(1~3 cm),切除深度术中探查肿瘤侵犯深度(真皮层、帽状腱膜、骨膜或颅骨外)。术中见肿瘤范围最小者1.2 cm×0.6 cm,最大者24.0 cm×16.0 cm。术中送快速冰冻切片,如结果提示切缘阳性则继续扩大切除,直至结果显示周围切缘及基底阴性后,行手术修复缺损。

术中见肿瘤侵袭性生长,浸润明显,浸润深度如下:面部1例,未突破浅筋膜;额部1例,未突破真皮深层;头顶部6例,4例未突破帽状腱膜,1例紧邻骨膜,1例侵犯骨膜。5例肿瘤浸润较浅(未突破真皮深层),肿瘤完整切除后予电动取皮刀或滚轴刀自患者大腿取相应缺损大小面积刃厚或中厚游离皮片,压制网状皮或邮票皮,游离移植覆盖术区缺损。供皮区及植皮区敷料覆盖,加压包扎。1例术中见骨膜色素改变,予切除骨膜约2 cm×2 cm,术中快速冰冻切片结果提示阴性。局部额肌瓣覆盖

外露颅骨后,一期植皮修复创面,方法同上。2例肿瘤浸润较深者均为头顶部。1例侵犯骨膜,手术切除病变骨膜后,脑外科高速磨钻磨去表层骨皮质,电钻行颅骨钻孔,孔径约1 cm,相邻孔间间隔0.5 cm,打孔深度达板障层,以打孔内新鲜点状渗血为准,钻孔结束后局部消毒冲洗,予湿性敷料覆盖包扎。术后

创面定期消毒换药待新生肉芽完整覆盖外露颅骨后,行二期手术邮票或网状植皮修复,手术效果满意(图1)。1例术中快速冰冻切片提示肿瘤紧邻骨膜,手术切除骨膜后缺损面积约16 cm×14 cm,探查左侧颞浅动静脉符合游离皮瓣要求,取左大腿股前外侧皮瓣(ALT)游离移植覆盖头部缺损,显微镜下



A:术前;B:术中,骨膜侵犯;C:切除骨膜,磨去骨皮质;D:颅骨打孔;E:肉芽生长良好;F:网状植皮。

图1 血管肉瘤患者侵犯骨膜者1例手术图片

吻合血管。

### 1.3 术后治疗

术后病理结果提示:7例为高分化,1例为部分高分化,部分低分化。2例行免疫组化,结果提示:CD31及CD34阳性,Ki-67部分阳性(3%,30%)。

辅助治疗方面,6例视病情予以辅助治疗,方法包括:术区及周边皮肤放疗、全身化疗、免疫治疗或靶向治疗。其中3例术前即予免疫及靶向治疗,药物包括胸腺肽、白介素、血管抑制素等。

### 1.4 随访

所有患者手术顺利,术后恢复可,无手术相关并发症发生及围手术期死亡。平均随访时间为12.8个月(3~24个月)。患者术后每月规律随访,无随访失联,观察局部有无复发,复查胸片、区域淋巴结B超,必要时复查全身CT、PET-CT了解有无远处转移。随访日期至2016年1月。

术后出现复发6例,复发率75%,复发时间为1~13个月。复发部位包括额部、眼睑、面部。术后2年内死亡6例,病死率75%。其中4例发现明确远处转移,转移部位分别为:肺、肝脏、脾脏、淋巴结。1例有右侧髋关节置换病史,术后3个月出现右侧髋关节血性积液及右侧胸腔大量积液,考虑转移可能,

多次行积液脱落细胞学检查未发现肿瘤细胞。1例死亡前无转移相关临床证据。1例病灶位于面部,发现较早并予综合性治疗,截至随访结束未发现复发。肝脏转移患者CT提示肝脏体积饱满,实质内弥漫性分布多发大小不等稍低密度影,增强呈环形强化,脾脏见多发类圆形低密度影,较大直径约2.0 cm,呈环形强化。结合病史考虑为皮肤血管肉瘤肝脏转移。

### 1.5 治疗方法比较

为了研究不同治疗手段对cAS预后的影响,将所有患者分为单纯手术治疗组(2例)和综合治疗组(6例)。通过统计软件Graphpad对比两组生存时间与治疗方法的关系,结果显示差异有统计学意义( $P=0.037$ ,图2)。提示cAS行手术后综合辅助治疗者,预后要优于单纯手术者。

## 2 讨论

近年来,综合性治疗逐渐成为治疗AS的共识,至今没有公认的内外科诊疗规范,基础研究仍处于探索阶段。

### 2.1 发病情况及临床表现

南京医科大学第一附属医院近10年间收治的

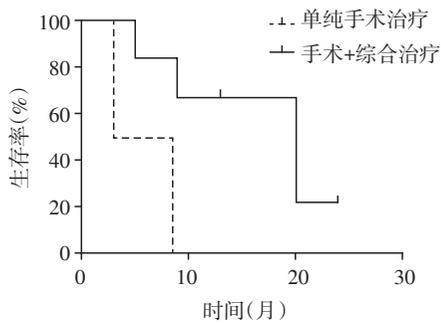


图2 两组不同治疗方法的生存期对比

各型肉瘤共 1 029 例, AS 20 例, 占 1.94%。其中 cAS 8 例, 占 AS 的 40%, 主要为头面部。发病率与文献统计相符<sup>[1-2]</sup>。本组数据提示, cAS 好发于中老年男性, 发病早期多为红色斑块, 由浅变深为紫色, 甚至黑色, 继而破溃出血, 迁延不愈。同样表现可出现在皮肤复发或再发的患者。

## 2.2 病因和发病机制

AS 的病因及发病机制至今未明确。本组患者中, 5 例在相关病史发现可疑诱因, 包括外伤 1 例, 外伤后 10 个月局部出现病变; 脂溢性皮炎 1 例; 牛皮癣 1 例, 长期外用药物治疗; 长期使用化学制剂染发 1 例; 毛囊虫寄生 1 例, 肿瘤标本送检时发现。基本与上述诱因相印证。

## 2.3 诊断

目前临床上仍没有特异性标志物, 往往通过镜下细胞形态初步诊断, 再经免疫组化与其他肿瘤相鉴别。鉴别诊断包括良性血管瘤、卡波西肉瘤等。常用免疫组化标志物为 CD31 及 CD34, 其他标志物包括 8 因子、Ki-67 等。其中, CD31 又称为血小板-内皮细胞黏附分子, 是主要用于证明内皮细胞组织存在、评估肿瘤血管生成的标志物, 也是 AS 诊断最重要标志物<sup>[3]</sup>。本组患者中, 7 例术后病理结果提示高分化, 1 例提示为部分高分化, 部分低分化。2 例行免疫组化, 结果提示免疫标志物 CD31 和 CD34 阳性。其他辅助检查(CT/MR 等)对 cAS 原发病灶无诊断意义, 但对于远处器官转移及区域淋巴结转移有辅助作用。本组患者有 4 例通过辅助检查(CT、B 超)发现转移, 转移部位分别为: 肝、肺、脾及腮腺淋巴结。

## 2.4 外科治疗

皮肤血管瘤恶性程度极高, 呈浸润性生长, 可突破骨膜等生理屏障侵袭骨皮质, 复发率极高, 预后不良。这和大部分间叶组织来源肿瘤的生物行为相似。需要限期手术以防止肿瘤的进一步进展。手术治疗为公认的主要治疗手段<sup>[4-5]</sup>。

手术方法方面, 本组 8 例均行肿瘤扩大切除。

考虑到皮肤血管瘤恶性程度极高, 极易复发的特点, 5 例在切除后行一期植皮覆盖创面, 以便于观察原发灶部位及周围是否存在复发; 1 例行额肌瓣旋转覆盖骨外露缺损; 1 例行颅骨钻孔术后培养肉芽, 条件允许后行植皮覆盖缺损; 1 例因头顶部组织缺损较大, 大面积颅骨外露, 颞浅动静脉探查条件符合游离皮瓣移植要求, 予行左侧股前外侧皮瓣游离移植覆盖缺损, 但最终游离皮瓣因静脉回流问题出现坏死, 2 周后行再次手术颅骨钻孔术, 培养肉芽后行植皮手术。

本组患者术前评估均无明显手术禁忌或远处转移, 术后恢复良好。术中见肿瘤侵袭性生长, 浸润明显, 肿瘤与正常皮肤无明显界限。手术扩大范围视肿瘤具体部位而定, 一般在 1~3 cm。特殊功能部位如眼角等, 尽量扩大至 1 cm 以上。

肿瘤分化程度与预后无明显相关性, 高分化与低分化者预后无明显差异。本组患者病理结果提示 7 例为高分化, 1 例为部分高分化, 部分低分化。

尽管有研究显示, AS 局部复发率与肿瘤的大小及切缘是否阴性关系不大<sup>[1]</sup>。但从肿瘤的治疗角度考虑, 尽可能达到周切缘及基底切缘阴性和肿瘤的完整性, 避免肿瘤残留。本组资料显示, 8 例患者术中快速病理及术后常规病理结果均提示完整切除, 周切缘及基底切缘阴性。

## 2.5 辅助治疗

cAS 的辅助治疗同样没有公认的指南可循。本组患者除 2 例行单纯手术治疗, 其余患者均结合辅助治疗, 包括放化疗及免疫治疗、靶向治疗。cAS 患者常出现局部破溃不愈, 手术前不适合放疗; 术后术区易出现破溃和放射性损伤。这可能是近年来化疗逐渐替代放疗成为主要辅助治疗手段的原因之一。再者, 放疗本身也是 cAS 的诱因之一<sup>[6]</sup>。临床上常用化疗药物包括: 紫杉醇、阿霉素、表柔比星等。化疗方案目前同样无规范化指南作为指导, 但治疗效果在文献报道中被普遍认可<sup>[7-8]</sup>。免疫治疗可以提高机体抗肿瘤能力, 不良反应小, 是近年来新的发展趋势。药物主要为: 胸腺肽、白介素等。本组部分患者手术治疗前即予免疫治疗, 术后继续用药。在靶向治疗方面, 伊马替尼和达沙替尼被认为对于 AS 有治疗作用<sup>[9]</sup>。血管内皮抑制剂(贝伐单抗)可以选择性地与人血管内皮生长因子(VEGF)结合并阻断其生物活性, 其联合化疗或放疗对于一些种类 AS 取得了一定疗效<sup>[10-12]</sup>, 但是目前仍缺乏大样本的随访资料, 治疗效果尚存在争议。本组观察

显示,1例cAS术后复发患者,在应用血管内皮抑制剂早期可出现复发病灶色素颜色明显减退,范围减小。治疗后期效果不明显。此外,国外有学者研究体外环境下不同浓度云南白药对于犬AS细胞系的治疗作用,作用机制和治疗效果有待进一步研究。

## 2.6 预后

本病恶性程度极高,进展快,复发率及转移率高,预后差。本组全部8例均获随访,平均随访时间为12.8个月(3~24个月)。其中6例患者在术后20个月内出现复发,复发率为75%。复发部位包括额部、眼睑、面部。术后2年内死亡6例,病死率75%。其中4例发现明确远处转移,转移部位分别为:肺、肝脏、脾脏、腮腺淋巴结。1例有右侧髋关节置换病史,术后3个月出现右侧髋关节血性积液及右侧胸腔大量积液,考虑转移可能,多次行积液脱落细胞学检查未发现肿瘤细胞。1例死亡前无转移相关临床证据。1例病灶位于面部,发现较早并予综合性治疗,截至随访结束未发现复发。本组中,3例肿瘤直径>5 cm,4例年龄>70岁,7例术后出现复发和(或)转移,预后情况基本符合文献统计。此外,肿瘤的罕见性;临床表现不具有特异性,病变早期难与其他皮肤病变相鉴别;医师对血管肉瘤认知水平不同,能否早期发现并治疗;医疗水平、治疗方式的发展,也影响本病预后的因素。

皮肤血管肉瘤好发于中老年患者,男性较多,恶性程度极高,侵袭性强,2年病死率可达75%。临床上首先表现为不明原因的皮肤红斑、结节,进展变化迅速。早期病理活检有助于诊断及治疗。由于罕见,甚至有经验的相关专业医师也不能引起重视,建议发现类似体征尽早活检排除。限期手术治疗加术后综合放化疗、免疫及靶向治疗可提高生存期,其中靶向治疗可能是未来治疗皮肤血管肉瘤的发展方向。

## [参考文献]

- [1] Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, et al. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12 114 cases[J]. *Cancer*, 2008, 113(3):616-627
- [2] Al-Enezi M, Brassard A. Chronic venous ulceration with associated angiosarcoma[J]. *J Dermatol Case Rep*, 2009, 3(1):8-10
- [3] Rosai J. Soft tissue [M]//Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9 ed. MO: Mosby, 2004:2294
- [4] Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck[J]. *Am J Surg*, 1994, 168(5):451-454
- [5] Singla S, Papavasiliou P, Powers B, et al. Challenges in the treatment of angiosarcoma: a single institution experience[J]. *Am J Surg*, 2014, 208(2):254-259
- [6] Kim JH, Frantz AM, Anderson KL, et al. Interleukin-8 promotes canine hemangiosarcoma growth by regulating the tumor microenvironment [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 323(1):155-164
- [7] Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy[J]. *Cancer J*, 2005, 11(3):241-247
- [8] Fata F, O'Reilly E, Ilson D et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face [J]. *Cancer*, 1999, 86(10):2034-2037
- [9] Dickerson EB, Marley K, Edris W, et al. Imatinib and dasatinib inhibit hemangiosarcoma and implicate pdgfr- $\beta$  and src in tumor growth [J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(2):158-168
- [10] Yang P, Zhu Q, Jiang F. Combination therapy for scalp angiosarcoma using bevacizumab and chemotherapy: a case report and review of literature [J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(3):358-361
- [11] De Yao JT, Sun D, Powell AT, et al. Scalp angiosarcoma remission with bevacizumab and radiotherapy without surgery: a case report and review of the literature [J]. *Sarcoma*, 2011;2011:160369
- [12] Fuller CK, Charlson JA, Dankle SK, et al. Dramatic improvement of inoperable angiosarcoma with combination paclitaxel and bevacizumab chemotherapy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63(4):e83-e84

[收稿日期] 2017-12-27