

成人幕上原始神经外胚层肿瘤的诊治分析 (附 10 例报道)

胡重灵 娄四龙 陈 锐 毛德强 戴勤弼 陈 杰 阮 健 杜寒剑

【摘要】目的 探讨成人幕上原始神经外胚层肿瘤(PNET)的临床特点、诊断及治疗方法。**方法** 回顾性分析 2011 年 11 月至 2015 年 12 月收治的 10 例成人幕上 PNET 的临床资料,均行手术治疗,术后均行辅助放疗,辅助化疗 5 例。**结果** 肿瘤全切除 1 例,近全切除 6 例,大部分切除 3 例。术后随访 3~48 个月;5 例死亡。5 例术后辅助单纯放疗,随访期间死亡 3 例,死亡时间为术后 2、6、8 个月;术后辅助放、化疗 5 例,随访期间死亡 2 例,死亡时间为术后 12、22 个月。1 例额叶 PNET,手术全切肿瘤,术后辅助放、化疗,随访期间未见复发。**结论** 成人幕上 PNET 为颅内罕见肿瘤,恶性度高,易沿脑脊液播散,预后差;确诊依赖病理检查;采用手术、放疗、化疗、免疫治疗等综合治疗有助于延长患者生存期。

【关键词】 幕上原始神经外胚层肿瘤;成人;治疗;预后

【文章编号】 1009-153X(2017)02-0071-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1*1

Diagnosis and treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumor in adult patients (report of 10 cases)

HU Chong-ling, LOU Si-long, CHEN Rui, MAO De-qiang, DAI Qin-bi, CHEN Jie, RUAN Jian, DU Han-jian. Department of Neurosurgery, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumor (PNET) in the adult patients. **Methods** The clinical data of 10 adult patients with supratentorial PNET treated from November, 2011 to December, 2015 were analyzed retrospectively. All the patients underwent surgery and received adjuvant radiotherapy, and 5 patients received adjuvant chemotherapy after the surgery. **Results** The total tumor resection was achieved in 1 patient, subtotal in 6, greatly partial in 3. The following-up period ranged from 3 to 48 months. Five patients died 2, 6, 8, 12 and 22 months after the operation respectively. Of 5 patients received adjuvant radiotherapy, 3 patients died 2, 6 and 8 months after the surgery postoperatively and 2 survived. Of 5 patients received adjuvant radiotherapy and chemotherapy, 2 died 12 and 22 months after the operation respectively and 3 survived. The tumor did not recur during the following-up in 1 patient with frontal lobe PNET, who received total resection of the tumor and postoperative adjuvant radiotherapy and chemotherapy. **Conclusions** PNET is a rare intracranial tumor in adults, highly malignant and disseminated easily along with the cerebrospinal fluid. The prognosis is poor in the adult patients with PNET. The diagnosis depends on pathological and immunohistochemical examinations. The resection of the PNET by surgery and postoperative adjuvant radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy are helpful to prolonging the survival time of the patients.

【Key words】 Supratentorial primitive neuroectodermal tumor; Adult patient; Treatment; Prognosis

原始神经外胚层肿瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)是极少见的恶性肿瘤,特别是成人幕上 PNET,具有恶性度高、病程短、进展快、侵袭性强、误诊率高、预后差等特点。其最大特点是瘤细胞具有多向分化潜能,90%以上的瘤细胞呈原始未分化状态,但表现出向神经细胞、神经胶质细胞及间质成分多向分化趋势^[1]。2011 年,英国神经肿瘤协会统计报告显示,PNET 占儿童颅内肿瘤 20%,但成人幕

上 PNET 罕见,不到成人颅内肿瘤的 1%^[2]。目前,成年 PTEN 的治疗方案还没形成共识。本文回顾性分析 2011 年 11 月至 2015 年 12 月收治的 10 例成人幕上 PNET 的临床资料,探讨其临床表现、诊断、病理、治疗和预后,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 10 例中,男 6 例,女 4 例;年龄 18~60 岁,中位年龄 26 岁;病程 3~48 个月,平均 14 个月。
1.2 临床表现 5 例头痛、恶心、呕吐,2 例肢体无力、膝腱反射亢进、病理征阳性,1 例发热、癫痫发作,1 例发热、发现额部包块(4 cm×3 cm,质硬,活动度差,无压痛),1 例鼻腔异味、头昏。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.02.003
作者单位:400030,重庆市肿瘤研究所/医院/癌症中心神经外科(胡重灵、娄四龙、陈 锐、毛德强、戴勤弼、陈 杰、阮 健、杜寒剑)
通讯作者:娄四龙,E-mail:lzhcl@163.com

1.3 影像学检查 术前均行头部 MRI 检查,幕上多发病灶 1 例,位于额、颞、枕叶及胼胝体区(图 1A);其余 9 例均为单发,位于额叶 5 例,额、颞、顶叶 3 例,枕叶 1 例。最大肿瘤为 7.1 cm×3.2 cm×4.4 cm。MRI T₁WI 呈不均一稍低信号,T₂WI 为高信号,强化后病变边界清楚,病体周围无明显水肿或轻度水肿。

1.4 治疗方法 均行手术治疗,术后均进行放疗,放疗剂量为 45~60 Gy。5 例辅助化疗,方案为替莫唑胺或地塞米松+达卡巴嗪+吡柔比星+异环磷酰胺。

1.5 病理检测 常规 HE 染色的同时,采用 SABC 法进行免疫组化染色,包括神经特异性烯醇酶(neuron-specific enolase, NSE)、突触素(synapsin, Syn)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、波形蛋白(vimentin, Vim)、神经丝蛋白(neurofilament, NF)、少突胶质细胞转录因子-2(oligodendrocyte transcription factor, OLIG-2)、S-100 蛋白、CD99 等。

2 结果

2.1 手术结果 肿瘤全切除 1 例,近全切除 6 例,大部分切除 3 例。

2.2 病理结果 肿瘤多呈鱼肉样外观,大小为 3.8 cm×2.8 cm×3.0 cm~7.1 cm×3.2 cm×4.4 cm,质地较软,边界清晰,无明显包膜,部分病例有囊性变,内有黄色液体。光镜检查示:90%~95%的细胞呈形态不同的未分化状态,细胞呈强嗜苏木素染色,瘤细胞较小,卵圆形或短梭形,胞浆少,核深染,核仁不明显,核分裂象易见,部分瘤组织内有 Homer-Wright 菊形团样,其中心为伊红染的浆液或纤细的纤维束。免疫组化染色:CD99 阳性 6 例,Ki-67 阳性 6 例,Syn 阳性 6 例,NSE 阳性 4 例,GFAP 阳性 4 例,S-100 阳性 2 例,Vim 阳性 2 例,同时表达 Syn 和 GFAP 3 例;所有病例均含 2 种或以上神经组织标志物阳性。

2.3 随访结果 10 例术后随访 3~48 个月;5 例术后辅助放疗,未行化疗,随访期间死亡 3 例,死亡时间为术后 2、6、8 个月,其中 1 例为幕上多发 PNET,手术大部分切除肿瘤(图 1B);术后辅助放、化疗 5 例,随访期间死亡 2 例,死亡时间为术后 12、22 个月。1 例额叶 PNET,手术全切肿瘤,术后辅助放、化疗,随访期间未见复发。

3 讨论

PNET 的概念由 Hart 和 Earle 于 1973 年提出。2000 年,世界卫生组织将 PNET 列为胚胎性肿瘤。

目前认为,PNET 是原始干细胞的突变导致。中枢神经系统 PNET 的 CT 或 MRI 影像学表现具有一定的特征:肿瘤可发生于大脑半球任何部位,多位于白质,可向脑深部和脑表面生长,甚至破坏颅骨,以额叶为最好发部位,其次为顶叶、颞叶、枕叶、基底节区和脑室,肿瘤体积较大,瘤周水肿多数较轻。肿瘤可沿脑脊液转移,或侵及邻近颅骨,常规应行全脊髓 MRI 检查,以指导术后放疗或化疗。MRS 表现为胆碱峰特征性增高,丙氨酸、N-乙酰天门冬氨酸、肌酸及脂质峰降低,并出现特征性的牛磺酸峰^[5]。本文 1 例幕上多发 PNET,位于额、颞、枕叶及胼胝体区;其余 9 例均为单发,位于额叶 5 例,额、颞、顶叶 3 例,枕叶 1 例。病变体积大、肿块密度不均,其内伴有囊性变和坏死区,强化后肿瘤与正常脑组织有清楚分界。本文病例影像学表现与文献报道基本一致。PET-CT 对肿瘤的复发及转移有诊断学意义。

PNET 的临床表现主要是颅内压增高症状及局限性功能障碍,与其他颅内原发或转移性小圆细胞肿瘤难以鉴别,因此诊断主要依靠病理检查。光镜下 90%~95%的细胞呈形态不同的未分化状态,细胞呈强嗜苏木素染色,胞浆稀少、核浓染、核浆比高,核分裂象常见,曾有蓝瘤之称。免疫组化染色可显示至少 1 种或 2 种以上神经组织标志物,如 Syn、NSE、CD99、Ki-67、Vim、GFAP、NF、S-100 等阳性。目前临床常用的诊断标准是 CD99 阳性,并有 2 种以上神经组织标志物表达,同时排除其他小圆细胞肿瘤;但仍有部分 PNET 患者 CD99 阴性。CD99 是 MIC-2 的基因产物,是识别 PNET 的可靠组织标志物,阳性率达 95%,具有诊断价值^[6,7]。Ki-67 阳性也可提高诊断准确率。有学者回顾性分析 12 例 PNET 的免疫组化染色结果,发现 2/3 的患者存在 Ki-67 阳性,且大体钙化者预后良好,随访未见死亡病例^[8]。陈丽娟等^[9]指出 FLI-1 蛋白在 PNET 中高表达,联合检测 CD99 与 FLI-1 可提高 PNET 的诊断率。Gessi 等^[10]研究发

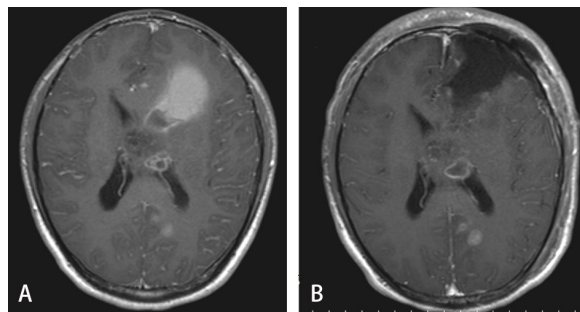


图 1 幕上多发原始神经外胚层肿瘤手术前后头部 MRI

A. 术前;B. 术后

现 MYCN 可能会是一个非常有用的识别幕上 PNET 的高危分子标记物。Choi 等^[11]报道 LIN28 和 OLIG-2 蛋白表达对幕上 PNET 患者的预后意义,并且第一次揭示 Rad51 高表达与幕上 PNET 病人存活率低有明显相关性。Rad51 超表达与许多癌症预后不良有相关^[12],因此建议这种分子标记物不仅可以用来预测患者预后,也可能成为幕上 PNET 治疗目标。本文 10 例中,5 例存在典型 H-W 菊花团,免疫组化染色显示 CD99 阳性 6 例, Ki-67 阳性 6 例, Syn 阳性 6 例, NSE 阳性 4 例, GFAP 阳性 4 例, S-100 阳性 2 例, Vim 阳性 2 例,同时表达 Syn 和 GFAP 为 3 例,所有病例均含 2 种或以上神经组织标志物阳性。

目前,中枢神经系统 PNET 的发病机制尚不完全清楚,但多数学者认为,这是在神经系统逐步发育成熟的过程中出现了异常分化,多数肿瘤细胞处于原始未分化阶段,形成了 PNET。Pang 等^[13]研究显示启动子超甲基化,造成 DLC-1 基因的失表达与 PNET 的形成相关。常青等^[14]研究显示, RASSF1A 基因的突变及其甲基化方式的不同可能是 PNET 与髓母细胞瘤区别的成因。有研究表明 PNET 的发生与染色体移位有关,在基因检测过程中发现常见的染色体移位是 t(11;22)(q24;q12)^[15]。因此, PNET 的发生、发展是多种因素包括原癌基因的激活、抑癌基因的失活、染色体易位、端粒酶的甲基化等共同作用结果。相应的基因检测可能提高 PNET 的诊断率。

PNET 的治疗目前仍是多模式治疗方案,包括手术全切、放疗、化疗在内的综合治疗。有研究显示年龄、手术切除程度和放疗是幕上 PNET 患者总生存期和无进展生存期的重要影响因素。最近评价放疗在治疗幕上 PNET 中作用的前瞻性研究发现,成人幕上 PNET 术后立即放疗再行化疗比接收放疗前先化疗的患者有较好的预后。Kim 等^[16]建议儿童新诊断高风险的成神经管细胞瘤或幕上 PNET 使用高剂量化疗和自体干细胞可以减少全脑全脊髓放疗剂量。Fangusaro 等^[17]应用手术、化疗(ICHT 方案)及自体造血干细胞移植的方法治疗 43 例儿童中枢神经系统 PNET,5 年无进展生存率及总体生存率为 39%~49%。Sung 等^[18]报道高剂量化疗能延长高危患儿的生存期,在一定程度上,对复发的 PNET 也能起到延长生存期的作用。本文 5 例行手术及放疗,其中 1 例左额、顶叶全切术后放疗,预后好;2 例死亡;1 例为多发病灶、1 例单发病灶,术后放疗复发。另外 5 例行手术和术后放、化疗,其中 2 例死亡,3 例复发。

PNET 预后不佳,主要因为肿瘤易复发。是否有

远处转移及年龄是影响预后的关键因素之一,是否手术切除或者切除程度及术后的辅助治疗也很重要。绝大多数 PNET 在诊断明确 2 年内死亡,其中 1 年内死亡的病例占多数,肿瘤已发生转移的病人平均生存时间不到 6 个月。有报道显示幕上 PNET 的 1 年和 3 年生存率分别为 64%和 32%^[18,19]。

本文结果提示手术切除程度对患者预后至关重要,术后放、化疗能够适量延长患者生存期,但因目前对成人幕上 PNET 认识不足,术后正规放化疗及具体治疗方案未引起重视。但本文病例数较少,对结果有一定影响,具体治疗方案确定需大样本的进一步研究。

【参考文献】

[1] 陈忠平. 神经系统肿瘤[M]. 北京:北京医科大学出版社, 2009. 476-479.

[2] British Neuro-Oncology Society. Guidelines on the Diagnosis and Management of Adult PNETs [M]. Sheffield: England, 2011.

[3] 郑冠英, 谢宝松, 岳文香, 等. 气管外周原始神经外胚层瘤 1 例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(11): 814-818.

[4] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, *et al.* Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET) [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2009, 71: 165-179.

[5] Sibtain NA, Howe FA, Saunders DE. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumors [J]. Clin Radiol, 2007, 62(2): 109-119.

[6] Utsunomiya A, Uenohara H, Suzuki S, *et al.* A case of peripheral-type primitive neuroectodermal tumor arising in the dura mater at the frontal base [J]. No To Shinkei, 2004, 56(3): 237-241.

[7] Pauwels P, Ambros P, Hattinger C, *et al.* Peripheral primitive neuroectodermal tumor of the cervix [J]. Virchows Arch, 2000, 436: 68-73.

[8] Kim DG, Lee DY, Paek SH, *et al.* Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in adults [J]. J Neurooncol, 2002, 60(1): 43-52.

[9] 陈丽娟, 贾永旭, 范菲菲, 等. 原始神经外胚层肿瘤中 FLI-1 的表达及预后因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 12: 917-920.

(下转第 76 页)

(上接第 73 页)

- [10] Gessi M, von Bueren A, Treszl A, *et al.* MYCN amplification predicts poor outcome for patients with supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7): 924–932.
- [11] Choi SH, Kim SH, Shim KW, *et al.* Treatment outcome and prognostic molecular markers of supratentorial primitive neuroectodermal tumors [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153443.
- [12] Tennstedt P, Fresow R, Simon R, *et al.* RAD51 overexpression is a negative prognostic marker for colorectal adenocarcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(9): 2118–2126.
- [13] Pang JC, Chang Q, Chung YF, *et al.* Epigenetic inactivation of DLC-1 in supratentorial primitive neuroectodermal tumor [J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(1): 36–43.
- [14] 常 青, 吴浩强. 髓母细胞瘤与幕上原始神经外胚叶肿瘤中 RASSF1A 基因的甲基化差异 [J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(1): 36–43.
- [15] Antonelli M, Caltabiano R, Chiappetta C, *et al.* Primary peripheral PNET/Ewing's sarcoma arising in the meninges, confirmed by the presence of the rare translocation t (21;22) (q22; q12) [J]. *Neuropathology*, 2011, 31(5): 549–555.
- [16] Kim SY, Sung KW, Hah JO, *et al.* Reduced-dose craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed high-risk medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor [J]. *Korean J Hematol*, 2010, 45(2): 120–126.
- [17] Fangusaro J, Finlay J, Sposto R, *et al.* Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs): report of the Head Start I and II experience [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(2): 312–318.
- [18] Sung KW, Yoo KH, Cho EJ, *et al.* High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(4): 408–415.
- [19] Zheng YC, Jung SM, Lee ST, *et al.* Adult supratentorial extra-pineal primitive neuro-ectodermal tumors [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(5): 803–809.

(2016-05-09 收稿, 2016-11-16 修回)