

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.033

恶性外周神经鞘瘤的诊治进展

王东来¹综述,郭 卫^{2△}审校

(1. 河北医科大学第四医院骨科,石家庄 1050012;2. 北京大学人民医院骨肿瘤科 2100044)

[关键词] 恶性外周神经鞘瘤;诊断;治疗

[中图分类号] R739.43

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2679-03

2002 年 WHO 神经系统肿瘤分类将原来的神经肉瘤、神经纤维肉瘤、恶性许旺氏细胞瘤及恶性神经鞘瘤统称为恶性外周神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST),2013 年 WHO 将 MPNST 归类入软组织肿瘤,并指出包括上皮样恶性外周神经鞘瘤和恶性蝶螈瘤(malignant triton tumour, MTT)2 个特殊亚型。MPNST 约占所有软组织肉瘤的 5%~10%^[1]。由于该疾病发生率低,治疗手段有限,预后差,因此不被大多数医生所重视,本文就近年来该疾病分型及临床学诊断、治疗及其预后进展作一综述,以期国内同行重新认识并规范该疾病的治疗。

1 分型

MPNST 的组织发生主要有 3 种形式:一半病例系散发性原发于大神经干(散发型),约 50%~60% 的 MPNST 发生于神经纤维瘤病 I 型的恶变(NF1 型),而极少数病例系其他肿瘤放疗后或神经鞘瘤、节细胞瘤的恶变^[2]。其中关于 NF1 型的 MPNST 的研究最为热门。

1909 年挪威奥斯陆大学病理学家 Francis Harbitz 教授第 1 次发现 NF1 相关的 MPNST, NF1 型的 MPNST 患者是否与其他类型患者生存率存在差异目前仍存在争议。Kolberg 等^[3]荟萃分析了自 1962~2012 年 1 800 例 MPNST 患者,统计学显示 NF1 型患者预后较非 NF1 型患者差,但分析 2000~2012 年的 MPNST 患者发现, NF1 型患者的生存时间与非 NF1 型患者生存时间差异无统计学意义($P>0.05$),同时笔者回顾了 2001~2012 年 179 例多中心 MPNST 患者,总体数量上 NF1 型患者占优势,但患者 5 年总生存率、发病年龄及性别,肿瘤病理级别,转移时间无明显差别,与其他作者报道相似^[4-5]。说明近 10 年来随着治疗方法的进步, NF1 型患者的预后得到了明显的改善,因此不建议在日后的临床工作中将 NF1 型患者单独分类个性化。但仍有许多作者报道^[6] NF1 型的 MPNST 患者生存率较低,预后较差。分析原因可能为:(1) NF1 型患者生物学和遗传学性质决定肿瘤侵犯性更强;(2) NF1 型患者表现为多发皮肤神经纤维瘤,病变恶变的早期表现特异性差,常被患者及医生忽略,再者本身 NF1 型患者肿瘤的自然防御系统更强,发现后肿物常常部位深在,体积较大,无法完全做到真正意义的广泛切除;(3)与非 NF1 型患者治疗的差异。

放疗诱发引起的 MPNST 极少,约占所有 MPNST 的 5%^[7], Mavrogenis 等^[8]报道约 0.06% 的乳腺癌或淋巴瘤患者放疗后出现 MPNST,多在放疗后 9~26 年发生。LaFemina 等^[2]总结美国纽约纪念医院肿瘤中心在 1982~2011 年收治的 105 例 MPNST 患者,其中 NF1 型 42 例,散发 49 例,放疗诱发

14 例。放疗诱发肿物直径平均为 5.5 cm,其余两型肿物直径平均为 9.7 cm,3 年生存率放疗诱发为 49%,散发为 66%, NF1 型为 60%。经分析发现,放疗诱发的 MPNST 虽然肿物体积小,但预后较差。目前具体机制不清,可能与以下因素有关:(1)分化程度、手术切除方式的不同,肿物体积小不易被早期发现和重视,部位常发生在脊柱,很难做到早期彻底性的切除,因此局部复发率较高;(2)原发肿瘤治疗中免疫抑制剂及抗肿瘤药物的使用改变了肿瘤细胞的生物学行为,使肿瘤耐药性发生概率更高;(3)放疗后周围组织的淋巴管闭塞、血管受累及纤维化,“屏蔽”肿瘤细胞,使之脱离了免疫监视^[9]。

2 临床特征、诊断及治疗

由于 MRI 具有良好的软组织分辨率,因此目前多应用 MRI 来诊断神经纤维瘤。如沿着神经干走行的梭形肿块、靶征、肿瘤两极神经出入及脂肪分离征等^[10]。由于 MPNST 患者好发于神经纤维瘤病患者,因此近年来国外学者集中研究了两者的鉴别。Wasa 等^[11]总结 41 例 MPNST 及 20 例神经纤维瘤患者的 MRI 表现,从肿瘤大小、信号强度、T1T2 加权像的异质性,增强模式、边界、是否存在病灶周围水肿及瘤内囊性变方面分析鉴别,得出 MPNST 多为大体积(>10 cm)、外周强化、存在病灶周围水肿及瘤内囊性变,如果神经纤维瘤病患者存在以上影像学 4 个特征中 2 个或以上的应建议行早期活检,特异性能达到 90%,敏感性能达到 61%。尽管如此, MRI 在诊断良恶性神经肿瘤方面仍有很多重叠性。

PET/CT 通过分子、功能、代谢成像与经典的解剖、形态、密度显示相互结合,使肿瘤患者在早期确诊肿瘤疾病成为了可能。许多学者探讨应用 PET/CT 诊断 MPNST 的作用,发现具有较高的敏感度,然而 FDG 对 MPNST 的亲合力较低而对非典型丛状神经纤维瘤的高亲力和性造成 PET/CT 诊断 MPNST 的误诊率的增高。Urban 等^[12]通过应用全身 MRI 结合 PET/CT 筛查 NF1 型的神经纤维瘤患者的恶变情况发现对于 NF1 型的神经纤维瘤患者先行全身 MRI 检查,如果肿瘤大于 5 cm,深且位于躯干部位,建议进一步行 PET/CT 检查,如果 SUV 值小于 2.5,建议密切观察, SUV 值大于或等于 2.5 根据患者的临床情况建议活检以做到早期诊断早期治疗。

MPNST 患者常无意中触摸到四肢及骨盆周围的软组织包块,如果包块与主要神经关系密切,患者会有相应的神经症状,因此既往有神经纤维瘤病或既往有放疗病史的患者,近期出现四肢或骨盆周围明显增大的软组织包块,应高度怀疑本病的可能性,但对于散发患者,由于起病隐匿,医生对此病认识不足,常常造成延误诊断。体格检查应注意患者皮肤的变化,如皮肤牛奶咖啡色素斑及神经系统的评估。应尽早行 MRI 或

PET/CT 观察病变范围及特点,必要时尽早行活检明确诊断。对已确诊的所有 MPNST 患者应行胸部 CT 以排除肺部的转移。

MPNST 的外科手术治疗仍是首选的治疗方法,由于肿瘤侵犯及神经,为了达到良好的外科边界,在行广泛切除时,常需把侵犯神经一并切除,并尽量使切缘达到组织学的阴性,这样势必会造成相应的功能障碍。由于 MPNST 在实行广泛切除术后有时仍无法达到手术边缘组织学的完全阴性,而且有些部位如头颈、脊柱、骨盆、腹腔等重要脏器的 MPNST 周围无法达到真正意义的广泛切除,因此 MPNST 的术后复发率较高。

随机试验证实了放疗能减少软组织肉瘤(包括 MPNST)的复发,因此术后的放疗逐渐应用到 MPNST 的后续治疗当中^[1]。随着三维适形放疗技术的发展,使软组织肉瘤的放疗效果得到了明显的提高,多数学者研究认为术后放疗能够降低 MPNST 的复发率,对于术后放疗能否提高患者生存率报道不一,Anghileri 等^[13] 回顾性分析了意大利米兰 1976~2003 年 205 例 MPNST 患者,其中 114 例(56%)行术后放疗,COX 回归分析放疗对患者生存率及肿瘤复发率的影响,得出是否放疗对 MPNST 的复发率差异无统计学意义($P>0.05$),对 MPNST 的生存率影响有统计学意义,术后放疗能延长患者的生存时间。但该样本时间跨度较大,治疗方法和手段存在偏倚,仍值得商榷。

化疗在 MPNST 的应用效果仍然存在争议。由于该疾病的发病率低,多数文献为时间跨度较长、样本量较少及化疗方案多样性的单中心回顾性研究。认为化疗可以降低肿物的复发率及远处部位的转移率,改善患者的生存质量,但不会延长患者整体的生存时间。因此,目前的共识是化疗用于肿物较大(>5 cm)、无法完全切除或者转移的患者。目前一线的化疗药物最常用的是异环磷酰胺、蒽环霉素和阿霉素^[14]。Moretti 等^[15] 回顾性分析了 2003~2008 年应用阿霉素联合异环磷酰胺方案化疗的 10 例患者,其中 4 例为 NF1 型患者。NF1 型患者的 1 年无瘤生存率为 67%,非 NF1 型患者为 100%,NF1 型患者的 2 年整体生存率为 75%,非 NF1 型患者为 83%,NF1 型患者显示预后更差。Zehou 等^[16] 的结论与其相似,在 1993~2003 年的 21 例 NF1 型患者行异环磷酰胺、异环磷酰胺及铂类药物化疗,其中单独应用蒽环霉素的为 5 例,单独应用异环磷酰胺的为 1 例,两者结合为 11 例,蒽环霉素、异环磷酰胺及铂类三药联合为 4 例,对预后进行评价,经过统计学分析,在患者的整体生存时间、肿瘤的复发率上不同化疗方案并无显著性差别。由于一线化疗药物疗效的不确切性,有许多患者出现了治疗失败及耐药,因此寻找新型的二线化疗药物或者靶向药物显得迫在眉睫。

吉西他滨、多西他赛、卡铂、依托泊苷等二线化疗药物均有应用于 MPNST 治疗的报道,但目前报道较少,化疗效果不确切。NF1 型神经纤维瘤被认为是一种激素依赖性疾病,因此有人尝试应用雌激素受体的拮抗剂三苯氧胺抑制 MPNST 的发生,该实验发现三苯氧胺不但对于体外的 MPNST 细胞增殖有抑制作用,对于接种人 MPNST 细胞的并繁殖的小鼠体内实验也证实了对 MPNST 细胞的增殖和存活有明显的抑制作用,为 MPNST 的治疗提供了新的思路^[17]。此外有学者研究发现,血管新生(环氧酶 2,血管内皮生长因子 A)、细胞调节(MKI67)、表皮生长因子(EGFR)、磷酸化丝/苏氨酸蛋白激酶(p-AKT)及 Sonic hedgehog 基因 Gli 家族等信号通路在 MPNST 的发生、发展上起到至关重要的作用^[18]。哺乳动物雷

帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂逐渐应用于包括 MPNST 的软组织肉瘤的治疗之中,目前处于临床试验阶段^[19]。近期 Jessen 等^[20] 应用 MEK 激酶抑制剂 PD0325901 可以有效地抑制小鼠体内人神经纤维瘤细胞的活性和神经纤维瘤的大小,并能够延长小鼠的生存时间,由于神经纤维瘤有 10% 的可能恶变为 MPNST,因此该研究间接为寻找 MPNST 的新的治疗提供了良好的实验基础。

3 预 后

目前,文献报道 MPNST 术后的复发率为 20%~40%,局部复发的时间从 2 个月至 10 年不等,局部复发的因素包括:术后病理证实的阳性手术边界,位于特殊部位的 MPNST 如脊柱、手足及重要脏器周围。

在患者的生存期内,有相当数量的人出现过转移,肺脏仍为最常见的转移部位,其次为肝脏、淋巴结和脑。转移的平均时间为发现病变后的 13 个月,目前确认的转移危险因素包括:原发肿瘤的大小、病理的分级以及是否存在局部的复发^[21]。

总体来说,MPNST 的生存时间相比其他软组织肉瘤要短,影响生存时间的危险因素包括肿瘤的复发、肿瘤的部位(头颈和躯干)、肿瘤的体积大小(>5 cm)、高级别的肿瘤和阳性的手术边界^[13,21]。

Stucky 等^[22] 总结 1985~2010 年 175 例 MPNST 患者以分析影响该疾病的预后因素。患者的平均年龄为 44 岁,51% 为女性,肿瘤体积大小平均为 6 cm,61% 的患者术后病理证实为高级别肿瘤,发病部位位于四肢 45%,躯干 34%,头颈 19%,95% 的患者接受了手术治疗,术后追加化疗 6%,放疗 42%,放化疗联合治疗为 22%,局部复发率为 22%,5 年生存率为 60%,在多因素分析中没有相关因素与肿瘤的复发率相关,肿瘤的大小(>5 cm)、局部复发的肿瘤、高级别肿瘤及位于躯干的 MPNST 与患者的生存时间紧密相关。Fan 等^[21] 回顾性分析了我国单中心最大样本量的 MPNST 病例,146 例患者的 5 年生存率为 57%,中位无瘤生存时间为 25.64 个月,多因素分析显示肿瘤体积大小、是否 NF1 型 MPNST、肿瘤的分级、外科手术、MDM2 和 TP53 是否阳性表达与患者的无瘤生存时间有密切联系,是否放化疗、肿瘤体积大小,以及是否为 NF1 型 MPNST 影响患者的整体生存时间。

总之,目前 MPNST 这种罕见的软组织肉瘤仍以手术治疗为主,但更应注重综合治疗,随着对 MPNST 生物学特性认识的不断加深及分子生物学的发展,尤其是分子靶向治疗和基因治疗的进展,为治疗 MPNST 带来了新的希望,做到早期诊断早期治疗使更多的患者受益。

参 考 文 献

- [1] Fuchs B, Spinner RJ, Rock MG. Malignant peripheral nerve sheath tumors; an update[J]. J Surg Orthop Adv, 2005, 14(4): 168-174.
- [2] LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1): 66-72.
- [3] Kolberg M, Høland M, Agesen TH, et al. Survival meta-analyses for >1 800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1 [J]. Neuro Oncol, 2013, 15(2): 135-147.
- [4] Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and

- molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(6): 1014-1022.
- [5] Yu J, Deshmukh H, Payton JE, et al. Array-based comparative genomic hybridization identifies CDK4 and FOXM1 alterations as independent predictors of survival in malignant peripheral nerve sheath tumor [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1924-1934.
- [6] Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumours: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumours [J]. *Sarcoma*, 2009(2009): 756395.
- [7] Riad S, Biau D, Holt GE, et al. The clinical and functional outcome for patients with radiation-induced soft tissue sarcoma[J]. *Cancer*, 2012, 118(10): 2682-2692.
- [8] Mavrogenis AF, Pala E, Guerra G, et al. Post-radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 Patients[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(6): 570-576.
- [9] Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2064-2069.
- [10] 饶圣群, 曾蒙苏, 王冬青, 等. 软组织神经鞘肿瘤的 MRI 诊断[J]. *中华放射学杂志*, 2005, 39(12): 1293-1296.
- [11] Wasa J, Nishida Y, Tsukushi S, et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(6): 1568-1574.
- [12] Urban T, Lim R, Merker VL, et al. Anatomic and metabolic evaluation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis 1 using whole-body MRI and 18F-FDG PET fusion [J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(5): e301-307.
- [13] Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution [J]. *Cancer*, 2006, 107(5): 1065-1074.
- [14] Casali PG, Jost L, Sleijfer S, et al. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 Suppl 4: 132-136.
- [15] Moretti VM, Crawford EA, Staddon AP, et al. Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy [J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34(4): 417-421.
- [16] Zehou O, Fabre E, Zelek L, et al. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8(1): 127.
- [17] Byer SJ, Eckert JM, Brossier NM, et al. Tamoxifen inhibits malignant peripheral nerve sheath tumor growth in an estrogen receptor-independent manner [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(1): 28-41.
- [18] Pasmant E, Masliah-Planchon J, Lévy P, et al. Identification of genes potentially involved in the increased risk of malignancy in NF1-microdeleted patients [J]. *Mol Med*, 2011, 17(1/2): 79-87.
- [19] Agulnik M. New developments in mammalian target of rapamycin inhibitors for the treatment of sarcoma [J]. *Cancer*, 2012, 118(6): 1486-1497.
- [20] Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 340-347.
- [21] Fan Q, Yang J, Wang G. Clinical and molecular prognostic predictors of malignant peripheral nerve sheath tumor [J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(2): 191-199.
- [22] Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(3): 878-885.

(收稿日期: 2014-11-15 修回日期: 2014-12-18)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.034

免疫抑制剂在儿童难治性肾病综合征中的应用新进展

白丽春 综述, 覃远汉[△] 审校

(广西医科大学第一附属医院儿科, 南宁 530021)

[关键词] 肾病综合征; 免疫抑制剂; 儿童

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2681-04

目前, 对于难治性肾病综合征(RNS)尚无统一的定义, 大部分肾脏病学者认为, RNS 主要包括激素频发(FRNS)、激素依赖(SDNS)及激素抵抗(SRNS)的肾病综合征^[1]。临床上约有 40% 的 NS 患儿发生 SDNS 和 10%~15% 的患儿发生 SRNS^[2]。超过半数的 SRNS 患儿在 10 年内可进展为终末期肾病(ESDR)^[3-5], RNS 目前临床治疗较为棘手, 单纯用糖皮

激素治疗效果不佳, 必须联合其他免疫抑制剂治疗。下面针对儿童 RNS 的一些常用免疫抑制剂进行综述。

1 糖皮质激素

糖皮质激素自 20 世纪 50 年代首先应用于微小病变型肾病综合征(MCD)取得成功后, 至今已有数十年历史, 目前仍为首选药物。但由于其存在明显的不良反应, 在使用过程中不仅