

49例原始神经外胚层肿瘤临床特征及生存分析

卜珊珊¹, 王修身¹, 丁丹红¹, 宋志刚², 刘冬梅¹

(1. 郑州大学附属肿瘤医院, 河南 郑州 450003; 2. 永煤集团总医院, 河南 永城 476600)

摘要: [目的] 探讨影响原始神经外胚层肿瘤预后的相关因素。[方法] 回顾性分析了 49 例原始神经外胚层肿瘤患者的临床资料及预后相关因素。[结果] 49 例原始神经外胚层肿瘤的 1 年、2 年、3 年、5 年生存率分别为 65.3%、51.0%、26.5%、8.4%、中位生存时间为 16 个月; 单因素分析显示年龄、肿块大小、分期、治疗方式是影响原始神经外胚层肿瘤患者预后的重要因素。Cox 多因素分析后发现肿瘤分期和治疗方式是影响其预后的独立危险因素。[结论] 原始神经外胚层肿瘤采用联合放疗的综合治疗方案有助于改善患者的预后。

关键词: 原始神经外胚层肿瘤; 临床特征; 预后

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)09-0742-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.09.B011

Clinical Features and Survival Analysis of 49 Cases with Primitive Neuroectodermal Tumor

BU Shan-shan, WANG Xiu-shen, DING Dan-hong, et al.

(The Affiliated Cancer Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: [Objective] To analyze the clinical features and survival of patients with primitive neuroectodermal tumor (PNET). [Methods] Clinical data of 49 patients with PNET admitted in Henan Provincial Cancer Hospital from January 2002 to December 2012 were analyzed retrospectively. [Results] The 1-, 2-, 3-, 5-year survival rates of PNET patients were 65.3%, 51.0%, 26.5%, 8.4%, respectively, with median survival time 16 months. Univariate analysis revealed that age, tumor size, TNM and treatment modality were significantly correlated with the survival of patients, and multivariate analysis indicated that TNM and treatment modality were independent prognostic factors for PNET. [Conclusion] Comprehensive treatment modality containing radiotherapy may benefit the prognosis of patients with PNET.

Subject words: primitive neuroectodermal tumor; clinical features; prognosis

原始神经外胚层肿瘤(PNET)是一组复杂、罕见的,起源于原始神经管胚基细胞的未分化的高度恶性的小圆细胞恶性肿瘤^[1]。其具有多向分化潜能,可不同程度地向神经元、神经胶质、室管膜、髓上皮、肌细胞和黑色素细胞等分化。依据其发病部位的不同,临床上可分为中枢型原始神经外胚层肿瘤(cPNET)和外周型原始神经外胚层肿瘤(pPNET)^[2,3]。PNET具有发生率低、病情复杂、早期确诊率低、恶性程度高、病情进展快、复发转移率高、预后差等特点。本研究回顾性分析了郑州大学附属肿瘤医院 10 年间

收治的可供分析的 PNET 病例,旨在分析其临床特点和疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2002 年 1 月至 2012 年 12 月间郑州大学附属肿瘤医院共收治了 54 例 PNET,病理均经省级三甲医院病理中心确诊,其中失访 5 例,其余 49 例具有完整病历资料和实验室检查,对其进行临床特征分析。所有入组患者发生于中枢神经系统的 PNET 按照 2009 年 UICC 第 7 版中枢神经系统肿瘤的分期标准;发生于外周间叶组织的 PNET 按照 2010 年

通讯作者: 王修身,副主任医师,硕士;郑州大学附属肿瘤医院放疗科,河南省郑州市东明路 127 号(450003);E-mail: wangxiushen1218@163.com

收稿日期: 2016-01-03; **修回日期:** 2016-01-29

AJCC 第 7 版软组织肿瘤分期法重新分期。

49 例 PNET 患者中,男性 30 例(61.2%),女性 19 例(38.8%),发病年龄 1~63 岁(中位年龄 22 岁)。<18 岁者 16 例(32.7%),≥18 岁者 33 例(67.3%)。肿瘤最大径<5cm 者 21 例(42.9%),≥5cm 者 19 例(57.1%)。发病部位:cPNET 17 例(34.7%),多发生于顶叶及额叶(各 5 例),四脑室 3 例,中颅窝 3 例,颞叶 1 例。pPNET 发病部位(共 32 例):四肢 10 例,胸壁 6 例,腹盆腔 5 例,椎体 4 例,鼻腔 2 例,颈部 2 例,脏器 3 例(肾、肾上腺、宫颈各 1 例)。

1.2 治疗方法

手术治疗均采用根治性手术治疗方式。放疗采用 6MV X 线适形放疗/6MV X 线调强放疗/单纯 6MeV 电子线局部普通照射,分割方法均采用常规分割,2Gy/次。化疗采用两药或三药联合化疗方案。

1.3 评价标准和随访

总生存时间(OS)定义为首次治疗时间至任何原因引起的死亡或末次随访时间;无进展生存时间(PFS)定义为首次治疗时间至肿瘤进展或第 1 次出现肿瘤复发时间;局部失败为原发肿瘤局部或区域淋巴结进展或复发。所有患者均得到随访,治疗后随访时间为 1~62 个月。

1.4 统计学处理

所有病例资料均采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理,以 Kaplan-Meier 法计算生存率和生存时间。行 Log-rank 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型。

2 结果

2.1 患者治疗状况

15 例行单纯手术治疗,6 例单纯化疗,单纯放疗 1 例,1 例无治疗,余 26 例行综合治疗,其中手术+化疗 8 例,手术+放疗 6 例,手术+放疗+化疗 6 例,放疗+化疗 6 例。其中放疗剂量≥50Gy 的有 9 例,<50Gy 的 10 例。26 例接受化疗患者中,8 例采用 CAV 方案(VCR+CTX+ADM)化疗;7 例采用 IE 方案(IFO+VP-16)化疗;4 例采用 VIP(VCR+IDM+DDP)方案化疗;2 例采用 CE (CTX+ VP-16) 方案化疗;2 例采用 EP (DDP+ VP-16) 方案化疗;2 例采用 TA (TXT +ADM+IDM)方案化疗,1 例采用尼莫司汀+替尼泊苷方案化疗。其中化疗周期≥4 个周期的有 17 例,化疗 3 周期的有 4 例,其余均低于 3 周期。

2.2 随访及生存情况

随访至 2014 年 1 月 30 日,最长随访时间 132 个月,最短随访 27 个月,平均随访 69 个月。3 例无瘤生存,1 例带瘤生存,45 例死亡。死亡病例中复发 16 例,转移 27 例,死于术后脑出血未控 2 例。全组 1、2、3、5 年生存率分别为 65.3%、51.0%、26.5%、8.4%,中位生存时间为 16 个月。

2.3 预后的单因素及多因素分析

将年龄、性别、肿块部位、肿瘤分期、是否接受综合治疗等因素纳入单因素分析,结果显示患者生存时间与性别、肿瘤部位无相关性;年龄、肿块大小、分期、治疗方式是影响预后的重要因素(Table 1)。

Table 1 Univariate analysis on the relationship of survival with clinical characteristics in 49 cases with PNET

Characteristics		N(%)	Survival rate(%)		χ^2	P
			3-year	5-year		
Gender	Male	30(61.2)	8.0	4.0	0.688	0.407
	Female	19(38.8)	21.1	14.0		
Age(years old)	<18	16(32.7)	31.3	25.0	5.636	0.018
	≥18	33(67.3)	4.0	0		
Site	cPNET	17(34.7)	11.8	11.8	0.010	0.921
	pPNET	32(65.3)	14.6	7.3		
Stage	I ~ II	19(38.8)	31.6	19.7	11.685	0.001
	III ~ IV	30(61.2)	0	0		
Tumor size(cm)	<5	21(42.9)	0	0	7.921	0.005
	≥5	28(57.1)	24.1	15.1		
Treatment modality	Surgery alone	15(30.6)	6.7	0	11.599	0.003
	Surgery+radiotherapy	12(24.5)	33.3	22.2		
	Other treatment	22(44.9)	6.1	6.1		

Table 2 Multivariate analysis on the factors influencing the prognosis of PNET

Parameters	β	SE	Wald	df	P	Exp(β)	95 %CI
Gender	0.230	0.353	0.426	1	0.514	1.259	0.631~2.514
Age	0.512	0.388	1.736	1	0.188	1.668	0.779~3.571
Tumor size	-0.858	0.389	4.862	1	0.027	0.424	0.198~0.909
Stage	1.169	0.423	7.622	1	0.006	3.218	1.404~7.378
Treatment modality	-0.799	0.239	11.185	1	0.001	0.450	0.281~0.718

将所有影响因素用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析后发现,肿块大小、肿瘤分期和治疗方式为独立的预后影响因素(Table 2)。

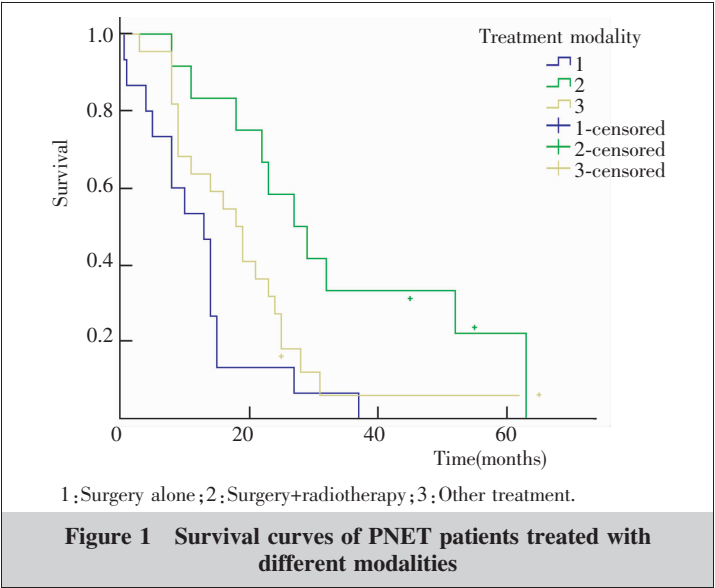
2.4 放疗对 PNET 治疗结果的影响

为探讨放疗在 PNET 治疗中的作用,按照是否进行放疗将病例分为 3 组:①单纯手术组:共 15 例;②手术+放疗组(手术+放疗或手术+放疗+化疗):共 12 例;③其他治疗组(单纯放疗或单纯化疗或放化疗联合治疗或手术+化疗):共 22 例。单纯手术组 1 年、3 年、5 年生存率为 53.3%、6.7%、0;手术+放疗组为 83.3%、33.3%、22.2%;其他治疗组为 63.6%、6.1%、6.1%(Figure 1)。采用 Log-rank 检验, $P=0.003$ 。提示放疗在 PNET 的治疗中占有较重要的地位。

3 讨 论

PNET 具有发生率低、分化程度低、病情复杂、复发转移快、预后差等特点^[4]。按照肿瘤生长位置分为 cPNET 和 pPNET,但是目前已有研究认为 cPNET 和 pPNET 的免疫组化、遗传学基础、好发年龄、生存率及治疗方案均有差别^[5]。cPNET 发病率较 pPNET 低,且好发于 10 岁以下的儿童,幕上发病者较多。pPNET 可见于各个年龄段的人,但大多数发病于 30 岁以前^[4],且多见于四肢及躯干。文中虽将 cPNET 及 pPNET 一起进行分析,在中位年龄的计算中有一定的偏移,但其流行病学特征及发病部位均与文献报道一致^[6,7]。

整组分析显示 I~II 期患者较 III~IV 期者 3 年及 5 年生存率显著增高,而 PNET 肿块的大小是分期的重要依据之一,故而本文统计结论也显示肿瘤分期及肿块大小是影响 PNET 生存时间及预后的重要因素。然而目前国内外文献少见以肿瘤分期为影响因素作为研究的相关报道,多数文章只是以部分



分期因素进行研究分析,这可能与 PNET 的发病率低和分期标准不统一有关。

PNET 的治疗手段涵盖了几乎所有恶性肿瘤的治疗方法,例如手术、放疗、化疗及多种方式综合治疗等。笔者研究结果显示患者所接受的治疗模式对其预后显著影响,综合治疗患者预后明显好于单纯手术者,尤其手术联合放疗时具有更大的生存优势。虽然尽早充分的手术切除有利于缓解症状,并可增强辅助治疗效果,但目前关于手术治疗的具体指征和切除范围尚未见明确的报道。从国内外报道资料看,绝大多数 PNET 患者均采用过手术治疗,其中包括肿瘤体积巨大,局部浸润严重和有远处转移的病例,手术指征较宽。有学者认为此情况下手术治疗指征过大,其指征应局限于肿瘤较为局限、尚未发生远处转移的患者。但是也有观点认为,即使以局部控制效果和无复发生存时间来衡量,手术的效果同样不确定^[8]。有研究报道,PNET 术后 2~4 个月内应进行局部常规分割(1.8~2.0Gy/次)和高剂量放疗(大于 50Gy)。照射方式为:cPNET 按高级别脑瘤方式放疗,主要是全脑、全脊髓预防放疗 30~40Gy,后脑部

肿瘤或瘤床加量至 56~66Gy。pPNET 一般采用 6MV X 线常规分割放疗,放疗范围主要针对瘤床外放 5~10cm 范围,照射 50Gy 以上,一级靶体积剂量应达到 60~62Gy,术后残留等高位复发区域尽量加量至 65~70Gy。发生于皮肤和皮下表浅组织的原始神经外胚层肿瘤一般用 6~9MeV 电子线局部常规分割放疗,以肿瘤边缘外放 2~3cm 放疗 30~40Gy 后酌情缩野(一般为肿瘤边缘外 1cm 左右)加量放疗至 60Gy,转移或复发患者可酌情加量至 70Gy。发生于胸腹脏器的 PNET 则依据该组织器官肿瘤放疗原则放疗,通常采用 6MVX 线常规分割适形或调强放疗,放疗剂量一般不低于 40Gy,尽可能在正常组织承受范围内给予较高剂量^[9]。总之,手术、放疗、化疗等治疗手段目前已被证实对 PNET 的预后是有利的影响因素,而联合放疗的综合治疗方式可以被推荐用于 PNET 的治疗^[10]。

参考文献:

- [1] Nishio S, Morioka T, Fukui M. Primitive neuroectodermal tumors[J]. Crit Rev Neurosurg, 1998, 8(5): 261-268.
- [2] Dehner LP. Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept seeking a consensus[J]. Arch Pathol Lab Med, 1986, 110(11): 997-1005.
- [3] Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumors of the central nervous system [J]. Springer Verlag, 1993, 21: 27-30.
- [4] Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors; current status and outlook for the future[J]. Med Pediatr Oncol, 2003, 40(4): 276-287.
- [5] Jingyu C, Jinning S, Hui M, et al. Intraspinal primitive neuroectodermal tumors: report of four cases and review of the literature[J]. Neurol India, 2009, 57: 661-668.
- [4] Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 694-701.
- [5] Jimenez RE, Folpe AL, Lapham RL, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 11 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(3): 320-327.
- [6] Karpate A, Menon S, Basak R, et al. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: clinicopathologic analysis of 34 cases [J]. Ann Diagn Pathol, 2012, 16: 267-274.
- [7] Gupta P, Dhingra KK, Singhal S, et al. Primitive neuroectodermal tumour (PNET) of the testis: an unsuspected diagnosis[J]. Pathology, 2010, 42: 179-181.
- [8] Uira T, Marcos G. Primitive neuroectodermal tumor of the pancreas: a case report and review of the literature[J]. Case Rep Surg, 2015, 276869: 1-4.
- [9] Bacci G, Longhi A, Briccoli A, et al. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(3): 766-772.
- [10] Chen J, Chen YS, Zhou HX, et al. Clinical analysis of peripheral primitive neuroectodermal tumor[J]. Chinese Clinical Oncology, 2011, 16(10): 887-890. [陈静, 陈叶珊, 周红霞, 等. 外周型原始神经外胚层肿瘤的临床分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 887-890.]

关于作者版面费汇款的有关要求

为了便于财务统一管理,防止商务网站虚假征稿骗取版面费,从 2016 年起作者缴纳版面费须从银行汇款,必须注明稿号、第一作者姓名。不接受邮局汇款,严禁用信件夹寄现金。同时由于营改增的实施,从 2016 年 5 月起,版面费发票改为国税发票,如您的版面费发票抬头为贵单位名称,需提供贵单位的税号或组织机构代码证号,请您在百忙中,向贵单位财务部门咨询一下!并在网上投稿作者版面费登记栏中,完善税号登记信息,以便开具发票;如果您的版面费发票抬头是个人,则不需税号。谢谢合作!

相关问题,可以拨打 0571-88122280 进行咨询。

银行汇款:户名:浙江《肿瘤学杂志》社

账号:1202020009900009865

开户行:中国工商银行杭州半山支行