

椎管内原始神经外胚层瘤

宋启民 戴超 综述 费昶 王新功 审校
山东省临沂市人民医院神经外科,山东 临沂 276000

摘要:椎管内原始神经外胚层瘤是罕见的小圆细胞类恶性肿瘤,以儿童或青年为多发年龄,病理组织学以原始低分化和不同程度的神经分化为特点。按照其起源可以分为中枢性和外周性两大类。由于病例较少,目前关于椎管内原始神经外胚层瘤的文献资料主要是病例报告和个别病例的治疗经验。其临床表现和影像学特点没有特异性,目前尚没有统一的临床诊断标准。治疗主要以手术切除后行放、化疗综合治疗,预后差,关于椎管内原始神经外胚层肿瘤的诊治意见未见结论性报告。本篇主要介绍椎管内原始神经外胚层瘤的临床表现、影像学特点、病理特点、诊断、鉴别诊断、治疗方案和预后等特点,为椎管内原始神经外胚层瘤的临床治疗及进一步研究提供理论依据。

关键词:原始神经外胚层瘤;化疗;放疗;椎管内肿瘤

Thart 和 Earlehe 在 1973 年第一次提出和描述原始神经外胚层瘤,原始神经外胚层肿瘤是一种恶性胚胎性肿瘤,由低分化细胞组成。可以分为起源于中枢或交感神经系统的中枢性原始神经外胚层肿瘤或起源于软组织或骨组织的外周性原始神经外胚层肿瘤。原始神经外胚层肿瘤以单细胞起源为特点可以起源于中枢神经系统的不同部位,每个都有其独特的细胞类型。椎管内原始神经外胚层肿瘤是非常罕见的恶性肿瘤,其侵袭性强,虽然经过最大程度的手术切除和放化疗过程,生存期仍然短,由于发病率低,临床病例极为罕见,缺少前瞻性研究,流行病学资料不健全,目前尚没有标准的临床指导方针概述他们的治疗。目前的相关文献主要是关于椎管内原始神经外胚层肿瘤的病例报告,本文对椎管内原始神经外胚层瘤的临床特点、病理特点和主要的治疗方法做一综述。

1 定义及分类

原始神经外胚层瘤 (Primitive neuroectodermal tumor, PNET) 是小圆细胞恶性肿瘤,起源于原始神经脊的生发基质细胞,国外报道发生率为 7/10 万。按照其起源可以分为中枢性 PNET (centrPNET, cPNET) 和外周性 PNET (peripheral PNET, pPNET) 两大类。pPNET 是一类发生于中枢神经系统及交感神经系统之外,表现为向神经方向分化的恶性小圆细胞肿瘤,pPNET 可发生于软组织、骨、腹膜

后、盆腔、胸壁和肺等。cPNET 临幊上主要为发生于小脑的髓母细胞瘤,也可以发生于椎管内,诊断原发性椎管内 cPNET 前首先要排除它不是从颅内转移来的。所以椎管内原始神经外胚层瘤按其起源可以分为中枢性和外周性两类,其鉴别主要根据免疫组化和特异的染色体异常。

2 流行病学资料

椎管内原始神经外胚层肿瘤是罕见的病例^[1],多发生于儿童和青年中,男性多余女性,成人罕见,发病率低、恶性程度高、生存率低、肿瘤极具侵袭性,表现为局部复发和远处转移。据统计椎管内 PNET 儿童和年轻人多发生于硬膜外,然而在成人多发生于髓外硬膜下或髓内^[2],以复发、恶化、颅内转移为特点,预后不佳。

3 临床表现

椎管内原始神经外胚层瘤的临床表现无特异性,发生于椎管内的原始神经外胚层肿瘤的最常见的症状为局部疼痛及脊髓、神经根压迫症状,极易误诊。主要的临床表现是腰背部疼痛并向腿部放射性疼痛、颈疼痛、肢体无力且进行性加重、排尿或排便功能障碍等,病程几周到数月没有特异性。疼痛、感觉异常、无力和失禁常是逐渐进展的,瘤内出血可以导致急性神经功能下降。Ellis 等报道了 2 例患者,1 例 C5 ~ C7 颈椎椎管内的原始神经外胚层瘤主要表现是由下肢开始向腹部和上

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划青年项目(编号:2011QW008)

收稿日期:2012-08-21;修回日期:2012-12-11

作者简介:宋启民(1981-),男,医学硕士,主要研究方向:神经电生理基础与临床。

通讯作者:费昶,教授,硕士生导师,主任医师,主要研究方向:神经外科基础与临床研究。

胸部快速发展的肢体无力和感觉障碍,另 1 例患者主要表现为背和腿部疼痛^[3]。Yavuz 报道 1 例 18 岁的男性患者主要是背痛并向双下肢放射痛^[1],Kumar 报道的 3 例患者主要临床表现也是疼痛、肢体无力和感觉异常^[4]。病人表现为背痛,可能有邻近的椎体破坏有关或神经刺激症状。cPNET 原发于中枢神经系统内,初诊时约 30% 有中枢神经系统内播散,pPNET 易出现中枢神经系统以外器官的转移或组织浸润,pPNET 最常见远处转移部位为骨、肺、肝,其次为淋巴结等。

4 影像学特点

MRI 表现,椎管内 PNET 影像学表现无特异性^[6],MRI 虽对 PNET 无特异性,但对观察肿瘤侵犯的范围、确定手术方式有一定价值,国内学者认为椎管内 PNET 的 MRI 共同特征是呈等 T1 等 T2 信号,信号均匀,边界相对清楚中等均匀强化,可位于硬膜下、硬膜外、椎旁软组织^[5]。国外学者报告椎管内 PNET 的 MRI 特点,T1 加权像显示肿块信号不均匀,T2 加权像呈高低混杂信号,一般明显均匀强化。增强 MRI 对早期压迫脊髓的 pPNET 有一定诊断价值。增强扫描不均匀强化,反映出血和坏死。CT 表现,最常见的非钙化软组织肿块,增强扫描具有不同程度的强化,偶尔会在肿瘤发现囊性或坏死区。而 PET-CT 有利于发现肿瘤的转移和进展^[7]。总之,脊髓的原始神经外胚层肿瘤的影像学特点不同的病人表现不同,单从影像学上很难与其他脊柱、脊髓病变相鉴别,例如室管膜瘤或星形细胞瘤等。

5 病理特点

PNET 瘤细胞属于小圆细胞类的恶性肿瘤。原始神经外胚层肿瘤分化特点是小、均匀一致的圆形细胞,核浓染和有神经分化的证据。光镜下可见:低分化的小圆/梭形细胞,密集排列或者成片排列,可以形成以神经纤维中心的菊型团结构,为光镜诊断 PNET 的必备条件之一。免疫组化:细胞普遍神经细胞分化标志物阳性,例如神经元特异性烯醇化酶、S-100 巢蛋白、波形蛋白、微丝、突触素和 GFAP 等可能阳性。未分化的细胞可能没有任何染色阳性,电子显微镜可以显示神经分化的标志,如神经分泌颗粒,神经丝等。

6 诊断

主要根据腰背部疼痛、肢体无力、感觉异常等临床表现,脊髓或 CT/MRI 见椎管内肿瘤,确诊主

要依靠病理检查联合免疫组织化学等。pPNET 可以转移到骨,肺,肝,淋巴结和入侵组织,而 cPNET 很少转移到中枢神经系统以外。cPNET 或 pPNET 都可以发生在椎管内,椎管内 pPNET 病理组织学特点:组织学上伴或不伴菊型团结构的小圆细胞肿瘤,免疫组化染色 CD99 阳性,并且免疫组化具有两种以上神经元分化相关分子的表达,例如 PGP 9.5、突触素、神经元特异性烯醇化酶、S-100 蛋白、波形蛋白和角蛋白等,结合临床可诊断为 pPNET。一般 pPNET 可表现神经分化的特点,有些分化差的无任何标记,需电镜观察其神经分化的标志^[5]。肿瘤细胞膜 CD99 和肿瘤细胞质 NSE 的表达对诊断 pPNET 具有较高特异性。cPNET 病理组织学特点:在组织学上 cPNET 与 pPNET 具有类似的特点,分化程度较低的蓝色小圆细胞肿瘤,细胞核染色较深,并具有向神经分化的特点,cPNET 免疫组化染色 CD99 是阴性的。细胞遗传和分子生物学方法如 PCR 和 FISH 也是目前检测染色体移位和确诊 PNET 的一种重要手段。

7 鉴别诊断

7.1 cPNET 和 pPNET 的鉴别诊断

一般来说,根据肿瘤生长位置是否在中枢神经系统很容易分辨其归属,但当肿瘤生长于椎管(中枢神经和周围神经交界处),侵犯围较大、肿瘤负荷较大时,就不易分辨其原发于髓内或髓外。椎管内 cPNET 和 pPNET 是具有各自不同的临床表现、病理组织学特点和染色体异常的不同疾病。所以不能单从解剖位置上区分中枢性或周围性 PNET^[3]。中央型(cPNET)和外周型(pPNET)的鉴别除从上述病理组织学特点鉴别外,还与特定的染色体异常和遗传图谱有关,例如 cPNET 等臂染色体 17q 及 1 号染色体的特定区域 8p、10q、11p 或 16q 等。pPNET 95% 发现存在的相互易位 t(11;22)(q24;q12),t(11;22)(q24;q12) 易位是诊断 pPNETs 最有利的证据,cPNET 没有这种改变。

7.2 pPNET 与尤文氏肉瘤的鉴别诊断

pPNET 与尤因肉瘤密切相关都是小圆细胞类的恶性肿瘤,都是尤文氏家族肿瘤(Ewing Family tumors, EFTs),90% 以上的患者具有相同的染色体易位 t(11;22)(q24;q12)^[8]。pPNET 和尤文氏肉瘤的遗传学分析表达相同的致癌基因,例如 c-myc、c-myb、6c-ets-1 和 N-myc。免疫反应肿瘤细胞都强阳性表达 CD99 蛋白。其鉴别诊断主要是

根据免疫组化是否表达神经元分化相关分子,必要时需结合电镜观察神经分化标志进行鉴别,尤因肉瘤不表达神经分化标志物。

7.3 其它

原始神经外胚层肿瘤是小圆的细胞肿瘤,必须与其他类似的小圆细胞肿瘤鉴别肿瘤相鉴别,包括淋巴瘤、横纹肌肉瘤、未分化小细胞癌、交感神经系统的神经母细胞瘤及相关肿瘤和 Aksin 瘤。最终的诊断只有在活检或根治性切除手术取得标本后,通过病理、免疫组化联合细胞遗传学方法确定^[6]。

8 治疗

因为两类肿瘤在生长方式等方面均有显著不同,其治疗方法不同,由于肿瘤较为罕见,目前还没有标准临床指导原则指导治疗,目前的治疗方法主要是经验性治疗^[3]。治疗方法包括手术、放疗和化疗等综合治疗。

8.1 手术治疗

发现肿瘤应尽早手术切除缓解脊髓压迫症状并明确诊断。文献报道 pPNET 与周围组织黏连,72.7% 的椎管内 pPNET 仅为部分切除,肿瘤的非完全切除可能是预后较差的原因之一。手术原则:①解除神经压迫保护神经功能以阻止进一步的神经功能下降;②获得足够的组织样本进行病理学检查;③保证安全的前提下切除尽可能多的肿瘤。

8.2 辅助治疗

放疗和化疗是常用的辅助治疗方法,但辅助治疗的价值仍待定,放化疗的方法和策略仍存在着争议,各种辅助治疗的作用尚不明确^[9],对于椎管内 cPNET 大多主张应用脑脊髓全放疗,椎管内 pPNET 主要是行局部综合治疗和远处放疗,是否需要脑脊髓全放疗尚存在争议。放疗方法尚无统一标准。放疗方案学者报道各不相同,目前推荐放疗剂量为 30~60 Gy 的放射量。Krasin 等学者认为局部控制 pPNET 的患者至少应用 40 Gy 的放射量^[11]。Albrecht 主张进行超分割放疗,但效果尚不确切^[12]。

目前没有固定的化疗药物及化疗方法,Kumar 等推荐应用帕克方案进行化疗^[4],Ellis 等应用长春新碱、环磷酰胺、卡铂和依托泊苷进行 6 个疗程的化疗,效果较好^[3]。Ozdemir 等学者应用依托泊苷,长春新碱,阿霉素,环磷酰胺和放线菌素-D 进行 4 个疗程的化疗^[10]。除了手术和放化疗,目前结合高剂量化疗和自体造血干细胞的应用,已经显示了可喜的成果^[13]。

9 预后

椎管内原始神经外胚层肿瘤的预后不佳,Perry 等报道的生存时间是 4~72 月,平均 22 月^[8]。Kumar 等报告术后患者平均可以生存 1~2 年^[4],Louis 认为约三分之一的患者肿瘤会沿脑脊液循环传播,转移到骨,肝和颈部淋巴结^[14]。总之,椎管内 PNET 是极其罕见的疾病,其预后不佳。诊断椎管内 PNET 是应该把中枢性和周围性区分开,治疗方案也应针对性。治疗方法包括尽可能全部切除肿瘤,由于患者例数较少,目前无统一的放化疗方案。早期诊断、及时手术、力争瘤体完全切除并辅助放化疗尽可能延长患者的生存时间,近年来的显微神经外科的发展和神经电生理术中监测技术的应用使手术效果有所提高^[15,16]。随着文献报道例数的进一步增多、经验的积累和研究的深入,理想的治疗方案将会应用于临床。

参 考 文 献

- [1] Yavuz AA, Yaris N, Yavuz MN, et al. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor: case report of a tumor arising from the sacral spinal nerve root and review of the literature. Am J Clin Oncol, 2002, 25(2): 135-139.
- [2] Ozdemir N, Usta G, Minoglu M, et al. Primary primitive neuroectodermal tumor of the lumbar extradural space. Neurosurg Pediatrics, 2008, 2(3): 215-221.
- [3] Ellis JA, Rothrock RJ, Moise G, et al. Primitive neuroectodermal tumors of the spine: a comprehensive review with illustrative clinical cases. Neurosurg Focus, 2011, 30(1): E1.
- [4] Kumar R, Reddy SJ, Wani AA, et al. Primary spinal primitive neuroectodermal tumor: case series and review of the literature. Pediatr Neurosurg, 2007, 43(1): 1-6.
- [5] 唐铠,杨俊,王东春,等.椎管内原始神经外胚层肿瘤.中华神经外科杂志,2006, 22(8): 506-508.
- [6] Hari S, Jain TP, Thulkar S, et al. Imaging features of peripheral primitive neuroectodermal tumours. The British Journal of Radiology, 2008, 81(972): 975-983.
- [7] Duan XH, Ban XH, Liu B, et al. Intrapinal primitive neuroectodermal tumor: imaging findings in six cases. European J Radiol, 2010, 80(2): 426-431.
- [8] Perry R, Gonzales I, Finlay J, et al. Primary peripheral primitive neuroectodermal tumors of the spinal cord: report of two cases and review of the literature. J Neurooncol, 2007, 81(3): 259-264.
- [9] Weber DC, Rutz HP, Lomax AJ, et al. First spinal axis segment irradiation with spot-scanning proton beam delivered

- in the treatment of a lumbar primitive neuroectodermal tumour. Case report and review of the literature. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2004, 16(5): 326-331.
- [10] Ozdemir N, Usta G, Minoglu M. Primary primitive neuroectodermal tumor of the lumbar extradural space. J Neurosurg Pediatrics, 2008, 2(3): 215-221.
- [11] Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, et al. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(3): 830-838.
- [12] Albrecht CF, Weiss E, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor: report of two cases and review of the literature. J Neurooncology, 2003, 61: 113-120.
- [13] Nutman A, Postovsky S, Zaidman I, et al. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor treated with autologous stem cell transplantation: case report and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol, 2007, 24(1): 53-61.
- [14] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.
- [15] 宋启民, 费昶, 杨卫忠, 等. 术中运动诱发电位监测对脊髓功能完整性的保护作用. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(4): 374-376.
- [16] 宋启民, 杨卫忠, 陈春美, 等. DNEPs 在缺血性脊髓损伤手术中的变化及其意义. 国际神经病学神经外科学杂志, 2009, 36(6): 487-491.

RAF/MEK/ERK 信号通路与垂体瘤发生的关系

张慧 综述 范月超 审校

徐州医学院附属医院神经外二科, 江苏 徐州 221002

摘要: 垂体瘤是颅内常见的肿瘤, 能引起内分泌功能障碍。垂体腺瘤的发病机制及调节功能的研究都集中在以下两个方面: ① 垂体腺瘤基因激活和抑制基因功能丧失的调节机制; ② 细胞内信号传导机制的异常。其中, Raf/MEK/ERK 信号通路已被认为是疾病病因中的主要途径之一。Raf/MEK/ERK 信号通路在进化过程中是保守的, 用于控制细胞生长、分化和生存。该信号通路功能的改变与人类多种类型的肿瘤有关包括垂体腺瘤。Raf/MEK/ERK 信号通路在垂体腺瘤的产生中的角色, 为临床干预与治疗垂体瘤提供可能性。本文对 Raf/MEK/ERK 信号通路在垂体肿瘤产生的作用, 评估其作为垂体腺瘤的干预与治疗目标的疗效作一综述。

关键词: Raf; 垂体腺瘤; 信号通路

垂体瘤是中枢神经系统常见的肿瘤, 约占颅内肿瘤的 15% ~ 20% 左右。这些腺瘤大多是良性, 与垂体激素过度分泌有关, 而他们通过影响相邻结构及内分泌功能障碍通常会导致严重并发症。尽管在先进的实验室评估中, 垂体腺瘤致肿瘤性的分子机制和功能调节的机制仍不确定^[1]。最近, 在阐明参与的信号通路调控细胞生长中有相当大的进展。由于, Raf/MEK/ERK 信号通路是细胞生长、增殖和生存的主要途径, 而这也是进化保守的信号转导模块, 在肿瘤产生中有非常重要的作用。它与几种类型人类癌症包括垂体腺瘤的发病机制有关^[2]。除了 Raf/

MEK/ERK 信号通路, PI3K/Akt 信号通路也已发现与垂体腺瘤的发病机制有关。值得注意的是, 在 Raf/MEK/ERK 信号通路和 PI3K/Akt 信号通路串话和协同作用可能会出现在多个级联反应上^[3]。

1 Raf/MEK/ERK 信号通路

1.1 MAPK 级联反应

丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 级联反应由丝氨酸苏氨酸激酶组成, 通过转化细胞外分子如生长因子、激素及细胞活素类等细胞因子进入细胞内信号控制细胞增殖、分化和生存的。以前的研究一直表明 MAPK 级联反应及其上游启动子异常调