

儿童肾外横纹肌样瘤 5 例临床分析并文献回顾

何璐璐, 黄 婕, 芮耀耀, 吴 鹏, 陆 勤, 方拥军, 周 莉*

(南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:通过总结 5 例发生于肾外的儿童恶性横纹肌样瘤的临床资料,探讨其诊断、治疗及预后。方法:本院近 2 年收治 5 例原发于肾外的恶性横纹肌样瘤(男 2 例,女 3 例),对其临床资料进行总结分析,并复习相关文献。结果:5 例中,1 例临床表现为头痛伴眼睑下垂,其余 4 例发生在腕部、背部、颈部及上臂包块。按照国际肿瘤 TNM 分期标准 2 例Ⅱ期,1 例Ⅲ期,2 例Ⅳ期。所有病例均经手术、化疗、放疗等治疗。软组织横纹肌样瘤化疗方案以 IEV 与 AVCP 交替 10~12 个疗程,颅内横纹肌样瘤按小儿颅内肿瘤的方案进行化疗(足叶乙甙+卡铂、异环磷酰胺+足叶乙甙)交替 4 个疗程。随访至 2016 年 3 月,1 例获完全缓解(CR),1 例获部分缓解(PR),最长存活时间为 25 个月,1 例仍在化疗中,2 例死亡。结论:小儿恶性肾外横纹肌样瘤是一种少见的恶性肿瘤,恶性程度高,易复发。治疗应在明确诊断和分期的基础上,行手术为主的综合治疗。Ⅰ期和Ⅱ期预后好,Ⅲ期、Ⅳ期预后差。体表包块原位复发后行二次手术仍有效。术后辅以化疗可以明显延长患儿的生存时间。

[关键词] 肾外横纹肌样瘤;诊断;化疗;儿童

[中图分类号] R729

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1541-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20161238

横纹肌样瘤(malignant rhabdoid tumor, MRT)是儿童时期较为少见的恶性肿瘤,此瘤恶性程度极高,对放化疗不敏感,疾病进展迅速,常在发病后 1 年内死亡。常见发生部位为肾脏,亦可见于其他肾脏外的部位,并统称为肾外横纹肌样瘤(extra-renal rhabdoid tumor, ER-MRT),后者治疗不同于肾脏横纹肌样瘤。南京医科大学附属儿童医院在 2014 年 1 月—2016 年 2 月共收治 5 例肾外横纹肌样瘤患儿,均行手术治疗并进行了放化疗,现将临床资料总结并复习相关文献分析如下。

1 对象和方法

1.1 对象

例 1,女,8 个月 21 d。起病前 3 个月右腕部出现黄豆大小包块,渐增大。腕部 MRI 提示右侧腕部掌侧皮下脂肪层可见类圆形肿块影,予右腕部肿块切除。随诊 3 个月时右腕部再次出现包块而行二次手术。后转至本科化疗及放疗。目前已存活 25 个月,随访 1 年仍处于完全缓解中。

例 2,男,8 岁。因背部包块起病,胸部 CT 示右侧背部见团块状较低密度影,与临界组织分界不清,包块最初 3.5 cm × 3.5 cm × 2.0 cm 大小,短期内

迅速增至 8 cm × 8 cm × 6 cm,遂行手术治疗并予部分切除。术后化疗 7 个疗程,背部仍可见 2.6 cm × 0.5 cm 包块而行放疗。放疗结束后继续原方案化疗至疗程结束。目前患儿已存活 13 个月,现右背部包块约 1.2 cm × 0.5 cm 大小,随访 2 个月无进展。

例 3,女,7 岁。因乏力 10 余天,发现右颈包块 2 d 入院。患儿病初出现周身乏力,并进行性加重,渐出现行走乏力,伴右上肢及左下肢阵发性疼痛。右后颈部可及一约 5 cm × 10 cm 大小肿块。胸部 MRI 示颈胸背部软组织较大占位,伴两肺、骨转移。行颈部肿块切除。术后予 3 个疗程化疗后疾病进展,放弃治疗后死亡。

例 4,男,5 岁,以右上臂包块起病,目前 1 个疗程化疗结束,按序化疗中。

例 5,女,5 岁。起病前半年因头痛 20 余天,右侧眼睑下垂 1 d,外院头颅 MRI 示右侧中颅窝占位,合并肺转移、骨转移。术中见肿瘤侵犯右侧海面窦、动眼神经、滑车神经及脑干等重要结构。病理示右中颅窝横纹肌样瘤(AT/RT)。术后行头部及脊髓放疗,复查头颅占位范围较前减少。2 个月后患儿右眼睑下垂加重,行头颅 MRI 示右侧中颅窝强化结节影考虑病灶复发,且顶部脑膜有局部转移。至本科化疗 4 个疗程后复查头颅 MRI 示右侧额颞叶异常强化考虑疾病进展,发病 7 个月后死亡。

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81400116)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhoulinjey@163.com

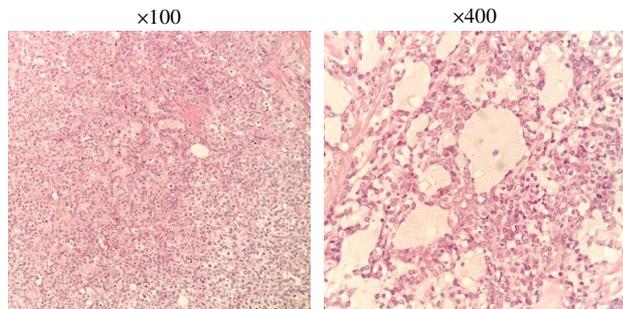
1.2 方法

术前分期参照国际肿瘤组织 TNM 标准,4 例软组织横纹肌样瘤中 2 例分期为 II 期中危组,1 例 III 期高危组,1 例为 IV 期高危组。1 例 AT/RT 为 IV 期高危组。5 例患儿均先行手术治疗,术后辅以化疗及放疗。原位复发者再行二次手术治疗。

2 结果

2.1 病理及免疫组化特点

5 例 ER-MRT 波形蛋白 Vimentin、上皮细胞膜抗原 EMA 均阳性,而肌源性标志 Desmin 阴性。INI1 3 例阴性,1 例阳性,1 例因试剂原因未做。Ki67 阳性,余蛋白组化染色不一(图 1)。



细胞圆形或卵圆形,中等偏大,胞质丰富,嗜酸性;核偏位,部分可见核仁。

图 1 例 1 患儿光镜下见典型 MRT 细胞(HE 染色)

2.2 影像学特点

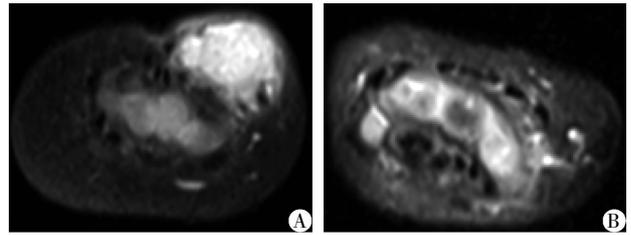
均表现为密度不均肿块影,增强后有中度强化(图 2、3)。

2.3 治疗及转归

4 例软组织 MRT 术后参照上海儿童医学中心 2009 年小儿横纹肌肉瘤的化疗方案,采用 AVCP 与 IEV 交替化疗,总疗程 10~12 个周期。AVCP(阿霉素 30 mg/m²,d1,d8;长春新碱 1.5 mg/m²,d0,d7;环磷酰胺 300 mg/m²,d1~3;顺铂 90 mg/m²,d0),IEV(异环磷酰胺 1.5 g/m²,d1~5;足叶乙甙 100 mg/m²,d1~5;长春新碱 1.5 mg/m²,d1,d8)。4 例中除 1 例疾病进展未完成疗程外,其余均按序完成化疗,并在化疗中或化疗结束后行放疗。1 例中枢性 MRT 按照小儿颅内肿瘤 CCG 方案,采用含有卡铂、异环磷酰胺和足叶乙甙的方案化疗 4 个疗程。随访至 2016 年 3 月,3 例患儿分别存活 25、13 及 1 个月,1 例获 CR,1 例 PR,1 例仍在化疗中,2 例死亡。

3 讨论

MRT 起源并不明确。1978 年 Beckwith 等 [1]在



A:可见右侧腕部掌侧皮下脂肪层类圆形肿块影,边界欠清晰,大小约为 16 mm × 12 mm × 15 mm,增强后可见肿块影中度强化。所及右侧尺桡骨未见明显骨质破坏;B:为患儿疗程结束后复查,未见包块。

图 2 例 1 患儿术前,术后右侧尺桡骨 MRI



可见颈胸背部(颈 3~胸 3 水平)脊柱右侧旁可见不规则软组织肿块影,部分肿瘤组织疝入右上胸腔,两肺实质内见多个结节状影,多个椎体,棘突多发异常信号、骨转移。

图 3 例 3 患儿脊髓 MRI

Wilms 瘤中发现了一种新的亚型,并将之定义为肾脏预后不良型横纹肌样瘤。之后人们陆续发现在肾脏以外的其他部位,并统称为肾外横纹肌样瘤 [2]。MRT 的发病机制不甚清楚。George 等 [3]研究认为在 70%~85% 的 MRT 中存在 hSNF5/INI1 基因的表达缺失。hSNF5/INI1 是一种抑癌基因,位于 22q11 染色体上,在正常组织中有表达,对生长发育起到重要的作用。在动物实验中,行 INI1 基因敲除的小鼠在早期即可发生横纹肌样瘤,说明 hSNF5/INI1 基因的缺失或突变与肾内或肾外 MRT 的发生密切相关,因此 hSNF5/INI1 的缺失或突变是诊断 MRT 的重要分子生物学指标 [4]。本组免疫组化检测 3 例 INI1 呈阴性,1 例阳性,符合 MRT 的病理改变。

ER-MRT 的治疗以手术为主,完全切除者预后相对好,术后需辅以放疗及化疗。本组 4 例是以体表包块就诊,故而易早期发现。3 例体表软组织肿块就诊时无远处转移,2 例手术切除干净,1 例部分切除,但术后不久易原位复发。其中 2 例分别在术后 3、7 个月复发,予以再次手术后继续完成放化疗,目前均存活。提示 MRT 恶性程度高,易早期复发,二次手术辅以放化疗可以提高远期存活。另外体表包

块易早期发现和识别,故而在出现远处转移前即可做到早期诊断和治疗,这也是患儿能够获得远期存活率高的原因之一。

儿童 ER-MRT 因总体病例数少,目前国内外未见有统一化疗规范。本组 4 例体表肿块起病者借鉴上海儿童医学中心 2009 年儿童横纹肌肉瘤化疗方案,采用 AVCP 与 IEV 交替化疗。Yasui 等^[5]对 3 例 ER-MRT 患儿采用与之类似的 VIDE 方案(vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide)取得了一定疗效。有 2 例发生远处转移及复发的患儿采用含有大剂量烷化剂(ifosfamide)的方案患儿存活时间 2 年以上,认为该方案可以提高肾外、非中枢神经系统 MRT 患儿的远期存活。本组化疗方案与之类似,目前亦有 2 例患儿长期存活,提示对这类患儿采用 AVCP/IEV 方案是可行的。甄子俊等^[6]采用伊立替康、替莫唑胺、长春新碱治疗 3 例 MRT,1 例获得完全缓解。虽然总体上化疗样本例数偏少,但这些化疗方案可能对 MRT 有一定疗效,值得后续研究。Banzai 等^[7]用含有放线菌素 D、异环磷、长春新碱、环磷酰胺、足叶乙甙、表阿霉素等药物组成的方案治疗 1 例卵巢 MRT 患者亦取得了一定疗效。尽管目前 ER-MRT 患儿缺乏统一的术后化疗方案,但本组 5 例经过术后化疗,1 例获得完全缓解,1 例部分缓解,1 例仍在化疗中,提示化疗作为 ER-MRT 患者术后的辅助治疗是可行的,可以延长患儿的生存时间,取得了很好的效果。

Che 等^[8]对 2003—2013 年 11 例肾外、非中枢神经系统的 MRT 患儿进行了分析,所有患儿均接受了包括长春新碱、环磷酰胺、阿霉素、足叶乙甙、卡铂、异环磷酰胺为主的化疗。有 4 例接受含有马法兰、足叶乙甙、卡铂的预处理方案后,行自体干细胞移植后获得完全缓解。5 例死于疾病进展或复发,3 例初诊时伴肺部转移的患儿,对化疗不敏感,平均死亡时间是确诊后 3.8 个月。总体存活率是 53.0%。患儿治疗结束后已平均存活 43 个月。接受自体干细胞移植者总体存活率是 66.7%,3 例停药后已平均存活 36.3 个月。提示采用含有马法兰、足叶乙甙、卡铂为预处理方案的自体干细胞移植,为 ER-MRT 患儿提供了新的治疗前景。

1995 年人们将发生在中枢神经系统的 MRT 定义为非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤(atypical teratoid/rhabdoid tumor, AT/RT)。AT/RT 易种植转移,1/3 患者就诊时已有肿瘤细胞播散,平均存活率 15 个月,

多数在 1 年内死亡,复发和转移是导致死亡的主要原因。美国一项多中心研究^[9]发现 MRT 在儿童 AT/RT 中的发生率为 1.5%~2.1%。大多就诊时已为晚期(3、4 期)患儿,预后较差,5 年存活率仅为 33%。本组 1 例为 IV 期 AT/RT,因疾病进展,治疗 7 个月后死亡。

综上,儿童 ER-MRT 总体预后差,其中以 AT/RT 预后最差。ER-MRT 需要以手术为主的综合治疗,术前分期为 I、II 期者相对预后好,III、IV 期预后差。本病易局部复发,行二次手术仍有效。术后辅以化疗或自体干细胞移植可以明显延长患儿的生存时间。因总体样本例数偏少,对其化疗方案的选择尚需进一步研究与优化。

[参考文献]

- [1] Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumor; results from the first national Wilms' tumor study [J]. *Cancer*, 1978, 41(5): 1937-1948
- [2] Hazarika M, Rahman T, Sarma A, et al. Malignant rhabdoid tumor of the tongue: A rare occurrence [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2014, 18(2): 312-314
- [3] Toth G, Zraly CB, Tricia L, et al. Congenital anomalies and rhabdoid tumor associated with 22q11 germline deletion and somatic inactivation of the SMARCB1 tumor suppressor [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(6): 379-388
- [4] Tsikitis M, Zhang Z, Edelman W, et al. Genetic ablation of Cyclin D1 abrogates genesis of rhabdoid tumors resulting from *Ini1* loss [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(34): 12129-12134
- [5] Yasui N, Yoshida A, Kobayashi E, et al. Successful treatment of extra-renal noncerebral rhabdoid tumors with VIDE [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(2): 352-354
- [6] 甄子俊,王 娟,路素英,等. 伊立替康/替莫唑胺/长春新碱联合治疗儿童复发/难治实体瘤 58 例分析 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2015, 20(2): 17-21
- [7] Banzai C, Yahata T, Sasahara J, et al. Advanced malignant rhabdoid tumor of the ovary effectively responding to chemotherapy: a case report and review of the literature [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(1): 261-265
- [8] Hong CR, Kang HJ, Ju HY, et al. Extra-cranial malignant rhabdoid tumor in children: A single institute experience [J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4): 889-896
- [9] Heck JE, Lombardi CA, Cockburn M, et al. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 77-81

[收稿日期] 2016-04-29