

## 原始神经外胚层肿瘤手术及综合治疗患者预后相关因素分析

高灵灵, 冯林春, 赵志飞, 杜乐辉, 吴璇, 叶蕊, 张欣悦, 邱 乘, 李建雄

解放军总医院 放疗科, 北京 100853

**摘要:** **目的** 分析原始神经外胚层肿瘤 (primitive neuroectodermal tumor, PNET) 术后患者的综合治疗疗效及影响预后的相关因素。**方法** 回顾性分析我院 2008 年 6 月 - 2014 年 12 月收治的 41 例 PNET 术后患者, 其中男 24 例, 女 17 例, 年龄 4 ~ 65 岁, 中位年龄 24 岁。中枢性 PNET 6 例, 外周性 PNET 35 例, 肿瘤原发灶位于四肢 8 例, 颅内及头面部 10 例, 椎管内及椎旁 4 例, 胸部 5 例, 腹腔 7 例, 盆腔 7 例。单纯手术 2 例, 手术 + 化疗 22 例, 手术 + 放疗 4 例, 手术 + 化疗 + 放疗 13 例。**结果** 全组中位生存期为 38 个月, 1 年、3 年、5 年总生存率分别为 87.8%、51.9%、37.1%, 1 年、2 年无进展生存率分别为 41.3%、29%。26 例术后局部复发 (63.4%)。单因素分析显示, 术后局部复发、手术切除不完整是影响 PNET 患者预后的不良因素; 而局部放疗可以改善 PNET 术后患者的预后。多因素分析显示, 手术完整切除和手术 + 化疗 + 放疗联合治疗为 PNET 术后患者长期生存的独立影响因素 ( $P=0.006, 0.013$ )。**结论** PNET 治疗仍推荐手术 + 化疗 + 放疗的综合治疗方案。术后局部复发严重影响患者的预后。手术完整切除的患者预后较好。

**关键词:** 原始神经外胚层肿瘤; 肿瘤综合治疗; 外科手术; 预后

**中图分类号:** R 739.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2016)05-0417-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.05.003

**网络出版时间:** 2016-02-25 10:49:17

**网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160225.1049.006.html

### Prognostic factors of patients with primitive neuroectodermal tumor after surgery and multimodal treatment

GAO Lingling, FENG Linchun, ZHAO Zhifei, DU Lehui, WU Xuan, YE Rui, ZHANG Xinyue, QIU Luan, LI Jianxiong

Department of Radiation Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LI Jianxiong. Email: 301jx@sina.com

**Abstract: Objective** To evaluate the multimodal treatment outcomes and prognostic factors of patients with primitive neuroectodermal tumor (PNET) after surgery. **Methods** Clinical data about 41 patients who were diagnosed with PNET in Chinese PLA General Hospital from June 2008 to December 2014 were retrospectively analyzed. There were 24 males and 17 females with the median age of 24 years (ranging from 4 to 65 years). Of the 41 cases, 6 patients were cPNET and 35 patients were pPNET. Original sites included limbs ( $n=8$ ), brain and head ( $n=10$ ), spinal canal and paravertebral site ( $n=4$ ), chest ( $n=5$ ), abdomen ( $n=7$ ) and pelvis ( $n=7$ ). All patients had undergone surgical treatment, including 2 cases with surgery alone, 22 patients with surgery and chemotherapy, 4 patients with surgery and radiotherapy, and 13 patients with surgery, radiotherapy and chemotherapy. **Results** The overall median survival time was 38 months. The overall survival (OS) rates of 1-year, 3-year and 5-year were 87.8%, 51.9% and 37.1%, respectively. The progression-free survival (PFS) rates of 1- and 2-year were 41.3% and 29%. Twenty-six patients had relapse of this disease (63.4%). Univariate analysis showed that gross tumor resection and recurrence after surgery were negative factors of the prognosis of PNET patients. Local radiotherapy could improve the prognosis of these patients. Multivariate analysis concluded that gross tumor resection and surgery combined with chemoradiotherapy were independent prognostic factors ( $P=0.006, P=0.013$ ). **Conclusion** Surgery combined with chemoradiotherapy is still a recommended multimodal treatment regimen for PNET patients. Recurrence after surgery affects the survival of PNET patients severely, and radical resection of tumor can improve the prognosis of PNET patients treated with surgery.

**Keywords:** primitive neuroectodermal tumor; tumor combined treatment; surgical procedures; prognosis

原始神经外胚层肿瘤 (primitive neuroectodermal tumor, PNET) 是一种罕见的小圆细胞恶性肿瘤, 起源于神经外胚层, 由原始神经上皮产生, 可发

生于身体多个部位, 如中枢、软组织、骨、胸壁、肾和生殖器官等, 因此按发生部位可分为中枢性 PNET (central PNET, cPNET) 和外周性 PNET (peripheral PNET, pPNET)。PNET 多发生于儿童及青少年, 发病率极低, 国内外文献多以个案报道为主, 关于其治疗和预后的影响因素研究较少。本研究对 41 例经病理证实的 PNET 术后患者的病例资料进行回顾性研究, 对影响 PNET 术后患者预后的相关因素进行分析。

收稿日期: 2015-12-16

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81001042)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81001042)

作者简介: 高灵灵, 女, 在读硕士。研究方向: 原始神经外胚层肿瘤。Email: 13552625323@163.com

通信作者: 李建雄, 男, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师。

Email: 301jx@sina.com

## 资料和方法

**1 资料** 我院 2008 - 2014 年收治的 41 例接受手术治疗的 PNET 患者, 男 24 例, 女 17 例, 年龄 4 ~ 65 岁, 中位年龄 24 岁。肿瘤原发灶位于四肢 8 例, 颅内及头面部 10 例, 椎管内及椎旁 4 例, 胸部 5 例, 腹腔 7 例, 盆腔 7 例。全组患者中有 10 例原发肿瘤最大直径资料记录不详。33 例病理进行了 CD99 检测, 1 例 CD99 检测为阴性, 余 32 例 CD99 检测为阳性。见表 1、表 2。

**2 治疗情况** 完整切除 22 例, 未完整切除 19 例。术后局部复发 26 例。全组患者中, 单纯手术 2 例 (4.9%), 手术 + 化疗 22 例 (53.7%), 手术 + 放疗 4 例 (9.7%), 手术 + 化疗 + 放疗 13 例 (31.7%)。35 例接受化疗患者中, 化疗方案为长春新碱 + 放线菌素 D + 环磷酰胺 + 阿霉素或与异环磷酰胺 + 依托泊苷交替使用 (VACA ± IE) 20 例, 其他化疗方案 15 例 (如多西他赛 + 顺铂、吉西他滨 + 顺铂、伊立替康等); 17 例接受放疗患者中, 术前放疗 1 例, 其余为术后放疗, 放疗剂量 22 ~ 70 Gy。

**3 生存时间定义及随访** 总生存 (overall survival, OS) 时间为患者确诊日期至死亡或随访截止日期, 无进展生存 (progression free survival, PFS) 时间定义为初次治疗日期至第 1 次肿瘤出现进展的日期, 以电话方式进行随访, 随访时间截至 2015 年 10 月 30 日。

**4 统计学方法** 采用 SPSS17.0 软件, Kaplan-Meier 法进行生存分析, 并用 Log-rank 法进行单因素检验, Cox 回归模型进行多因素分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结果

**1 生存时间** 截至 2015 年 10 月 30 日, 全组 41 例均随访, 其中 23 例死亡, 18 例生存。平均生存期为 43.37 个月, 全组中位生存期为 38 个月, 5 年以上存活患者 5 例; 1 年、3 年、5 年生存率分别为 87.8%、51.9%、37.1%。全组患者有 30 例出现肿瘤进展, 中位 PFS 时间为 10 个月, 1 年、2 年 PFS 率分别为 41.3%、29%。41 例 PNET 术后患者 OS、PFS 曲线分别见图 1、图 2。

**2 预后影响因素的单因素分析** 单因素分析性别、年龄、原发灶部位、肿瘤最大直径、手术切除完整与否、术后局部复发及治疗模式对预后的影响, 并对上述影响因素行 Log-rank 检验。结果显示,

PNET 术后患者的性别、年龄、原发灶部位和肿瘤最大直径与总生存均无相关性 ( $P=0.741$ 、 $0.279$ 、 $0.298$ 、 $0.374$ )。术后局部是否复发和手术切除完整与否均会影响 PNET 术后患者的预后 ( $P=0.035$ 、 $0.013$ )。放疗组的预后优于未放疗组 ( $P=0.019$ ), 其中手术 + 化疗 + 放疗组的预后也优于手术 + 化疗组 ( $P=0.029$ ), 综合治疗组 (手术 + 化疗 + 放疗) 的生存率高于非综合治疗组 (非手术 + 化疗 + 放疗) ( $P=0.024$ ), 35 例行化疗的 PNET 术后患者, VACA ± IE 方案组与其他化疗方案组的生存分析无统计学差异 ( $P=0.067$ )。术后局部是否复发和手术切除完整与否影响 PNET 术后患者的 PFS, 差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.001)。见表 1。

**3 预后影响因素的多因素分析** Cox 回归分析结果显示, 手术完整切除和手术 + 化疗 + 放疗联合治疗为 PNET 手术患者长期生存的独立影响因素 ( $P=0.006$ 、 $0.013$ )。见表 3。

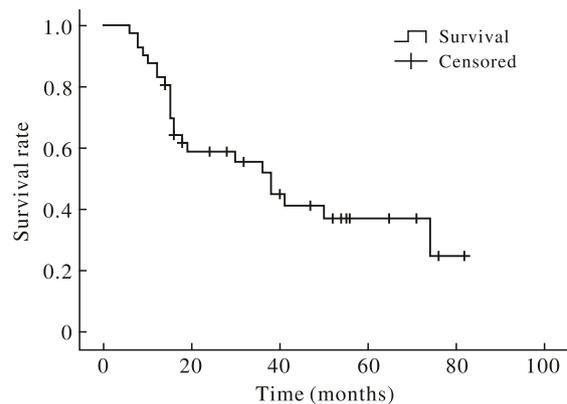


图 1 41 例 PNET 术后患者的 OS 曲线

Fig.1 Kaplan-Meier curve of overall survival (OS) of 41 patients with PNET after surgery

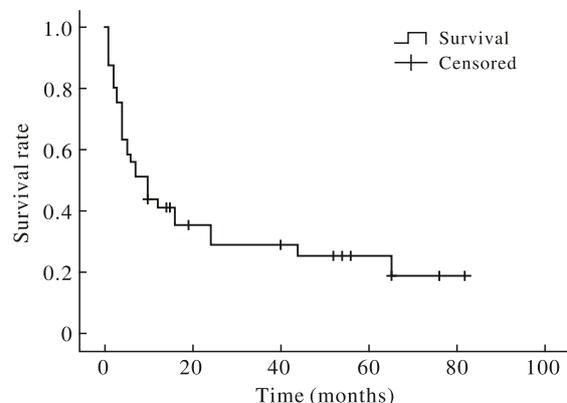


图 2 41 例 PNET 术后患者的 PFS 曲线

Fig.2 Kaplan-Meier curve of progression-free survival (PFS) of 41 patients with PNET after surgery

表 1 41 例 PNET 术后患者的临床特征及预后影响因素的单因素分析

Tab. 1 Clinical features of 41 patients with PNET after surgery and univariate analysis of prognostic factors

Characteristics	Percentage (%)	OS (months, median)	<i>P</i>	PFS (months, median)	<i>P</i>
Sex			0.741		0.798
Male (n=24)	58.5	38		5	
Female (n=17)	41.5	38		10	
Age (yrs)			0.279		0.247
≤ 25 (n=25)	61	41		12	
> 25 (n=16)	39	19		4	
Location			0.961		0.298
Trunk (n=33)	80.5	38		7	
Limbs (n=8)	19.5	36		16	
Size			0.587		0.374
≤ 5 cm (n=15)	48.4	38		12	
> 5 cm (n=16)	51.6	16		4	
Radical resection			0.013		0.000
Yes (n=22)	53.7	74		24	
No (n=19)	46.3	16		4	
Local recurrence			0.035		0.000
Yes (n=26)	63.4	36		4	
No (n=15)	36.6	N/A		N/A	
Radiotherapy			0.019		N/A
Yes (n=17)	41.5	74		16	
No (n=24)	58.5	18		5	
Treatment			0.029		N/A
S+C (n=22)	62.9	30		10	
S+C+R (n=13)	37.1	74		12	
Combined treatment (S+C+R)			0.024		N/A
Yes (n=13)	31.7	74		16	
No (n=28)	68.3	19		7	
VACA ± IE			0.067		N/A
Yes (n=20)	57.1	74		16	
No (n=15)	42.9	30		6	

S: surgery; C: chemotherapy; R: radiotherapy

表 2 PNET 术后患者免疫组化检测结果

Tab. 2 Immunohistochemical results of patients with PNET after surgery

Item	Positive (n)	Negative (n)	Positive percentage (%)
CD99	32	1	97.0
Syn	24	9	72.7
Ki-67	24	1	96.0
Vimentin	9	11	45.0
CD56	15	6	71.4

表 3 41 例 PNET 手术患者多因素 Cox 回归分析

Tab. 3 Cox regression analysis of prognostic factors of 41 patients with PNET after surgery

Variable	$\chi^2$	<i>S</i> $\bar{x}$	<i>RR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
Radical resection	7.584	0.496	0.225	0.097-0.675	0.006
S+C+R	6.182	0.573	0.241	0.078-0.740	0.013

S: surgery; C: chemotherapy; R: radiotherapy

## 讨论

原始神经外胚层肿瘤是一种多发生于儿童和青少年的罕见恶性肿瘤，属于小圆细胞恶性肿瘤，来源于神经嵴的胚胎细胞<sup>[1]</sup>，预后较差，国内外研究对于原始神经外胚层肿瘤患者生存率的报道存在着明显差异。Gerber 等<sup>[2]</sup>15 例 PNET 的研究显示，接受手术 + 化疗 + 放疗的 cPNET 患者的 5 年 OS 率为 53% ± 13%。Jakacki 等<sup>[3]</sup>37 例 PNET 的研究显示，接受手术 + 化疗 + 放疗 sPNET 患者 3 年、5 年 OS 率分别为 50% ± 8%、44% ± 8%。而张凤春等<sup>[4]</sup>报道的 126 例外周原始神经外胚层肿瘤患者的 1 年、3 年、5 年生存率分别为 54.8%、15.9%、3.2%。本研究纳入解放军总医院 2008 年 6 月 - 2014 年 12 月收治的 41 例 PNET 手术患者，结果 1 年、3 年、5 年生存率分别为 87.8%、51.9%、37.1%，与国际水平相当，明显高于国内同类的研究。

PNET 术后患者易出现局部复发，术后复发患者预后极差，PNET 术后局部复发与预后的关系尚未见明确报道。本研究中有 26 例出现术后局部复发 (63.4%)，中位复发时间 12 个月，术后 1 年内局部复发 21 例，术后 1 ~ 2 年局部复发只有 4 例，术后 5 年局部复发仅 1 例。本研究单因素分析结果显示，术后局部复发亦是 PNET 手术患者的预后不良因素 ( $P=0.035$ )。这一结果表明，术后局部复发对于 PNET 手术患者的预后可能有着重要的影响。近年国外的一些研究发现，PNET 患者自确诊后 2 年内复发者的预后较 2 年后复发者差<sup>[5-7]</sup>。

本研究分析影响 PNET 术后患者预后的因素，单因素及多因素分析结果均显示手术切除完整与否是影响 PNET 手术患者预后的因素，这与 Saeedinia 等<sup>[8]</sup>的研究结果一致。本研究中有 30 例 PNET 术后患者出现肿瘤进展，1 年、2 年 PFS 率分别为 41.3%、29%。同时单因素分析结果显示手术切除不完整促进肿瘤的进展。本研究中造成肿瘤未完整切除的原因有肿瘤体积较大、瘤体侵犯相邻器官或组织且分界不清、保护重要器官 (脑干、脊髓等) 而无法根治切除等。

近年国内外相关研究发现手术、化疗、放疗等联合治疗可以改善 PNET 的预后，认为综合治疗模式能改善 PNET 患者的预后<sup>[9-11]</sup>。本研究结果显示，放疗组的预后优于未放疗组 ( $P=0.019$ )，综合治疗组 (手术 + 化疗 + 放疗) 的生存率高于非综合治疗组 (非手术 + 化疗 + 放疗) ( $P=0.024$ )。多

因素分析结果显示,手术+化疗+放疗联合治疗为PNET术后患者长期生存的独立影响因素( $P=0.013$ )。这与以往的研究结论一致<sup>[2-3,8,12-13]</sup>。

对于PNET患者化疗方案的选择,目前国内应用的化疗药物主要是CTX、柔红霉素、VCR、放线菌素D、IFOS、VP-16。本文35例化疗患者中,有20例行VACA±IE方案化疗,15例采用其他化疗方案,如多西他赛+顺铂、吉西他滨+顺铂、伊立替康等,其中有1例盆腔PNET术后患者行2个周期苹果酸舒尼替尼+替莫唑胺治疗,效果不佳。VAC±IE方案化疗组与非VAC±IE方案化疗组生存无统计学差异( $P=0.067$ )。关于化疗方案的规范性使用,仍需进一步研究<sup>[11,14-16]</sup>。

总之,小样本原始神经外胚层瘤术后患者单中心回顾性分析结果显示,原始神经外胚层瘤的治疗模式推荐手术+化疗+放疗综合治疗方案,放疗在改善PNET手术患者预后方面具有重要意义。术后局部复发可能影响PNET患者的预后。PNET患者推荐手术尽量完整切除肿瘤。

#### 参考文献

- O' Regan S, Diebler MF, Meunier FM, et al. A Ewing' s sarcoma cell line showing some, but not all, of the traits of a cholinergic neuron [J]. *J Neurochem*, 1995, 64 (1): 69-76.
- Gerber NU, Von Hoff K, Resch A, et al. Treatment of children with central nervous system primitive neuroectodermal tumors/pinealoblastomas in the prospective multicentric trial HIT 2000 using hyperfractionated radiation therapy followed by maintenance chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89 (4): 863-871.
- Jakaacki RI, Burger PC, Kocak M, et al. Outcome and prognostic factors for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with carboplatin during radiotherapy: a report from the Children' s Oncology Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62 (5): 776-783.
- 张凤春, 唐雷, 马越, 等. 126例外周原始神经外胚层瘤临床特征及预后因素分析 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2012, 32 (11): 1490-1496.
- Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children' s Research Hospital experience, 1979-1999 [J]. *Cancer*, 2002, 94 (2): 561-569.
- Shankar AG, Ashley S, Craft AW, et al. Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2003, 40 (3): 141-147.
- Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing' s tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing' s Sarcoma Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18 (17): 3108-3114.
- Saeedinia S, Nouri M, Alimohammadi M, et al. Primary spinal extradural Ewing' s sarcoma (primitive neuroectodermal tumor): Report of a case and meta-analysis of the reported cases in the literature [J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3: 55.
- Bode U, Zimmermann M, Moser O, et al. Treatment of recurrent primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and adolescents with high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support: results of the HITREZ 97 multicentre trial [J]. *J Neurooncol*, 2014, 120(3): 635-642.
- Ahmed SK, Robinson SI, Okuno SH, et al. Adult ewing sarcoma: survival and local control outcomes in 36 patients with metastatic disease [J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37 (5): 423-429.
- Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, et al. Survival after recurrence of Ewing' s sarcoma family of tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (19): 4354-4362.
- Biswas B, Agarwala S, Shukla NK, et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in thoracic primitive neuroectodermal tumor: a study of 84 cases [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96 (6): 2006-2014.
- Tong X, Deng X, Yang T, et al. Clinical presentation and long-term outcome of primary spinal peripheral primitive neuroectodermal tumors [J]. *J Neurooncol*, 2015, 124 (3): 455-463.
- Cefalo G, Massimino M, Ruggiero A, et al. Temozolomide is an active agent in children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: an Italian multi-institutional phase II trial [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16 (5): 748-753.
- Friedrich C, Müller K, Von Hoff K, et al. Adults with CNS primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas: results of multimodal treatment according to the pediatric HIT 2000 protocol [J]. *J Neurooncol*, 2014, 116 (3): 567-575.
- 曲奎尧, 唐锁勤, 冯晨, 等. CCG7942/POG9354 方案治疗儿童外周型原始神经外胚层肿瘤的临床研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16 (11): 1109-1113.