

婴幼儿肾脏恶性横纹肌样瘤诊治分析

焦丽丽¹ 宋宏程¹ 孙 宁¹ 张潍平¹ 伏利兵² 田 军¹ 谢向辉¹ 李明磊¹ 黄澄如¹

【摘要】 目的 探讨儿童肾脏恶性横纹肌样瘤(malignant rhabdoid tumor of the kidney, MRTK)的临床及病理特点。 方法 回顾性分析 2009 年 1 月至 2015 年 4 月本院收治的 15 例 MRTK 患儿临床、病理及随访资料。 结果 15 例患儿中,男性 7 例,女性 8 例,年龄 3~28 个月,平均年龄 12.6 个月。左侧 6 例,右侧 9 例。血尿 10 例,腹部包块 4 例,超声发现 1 例。按 NWTS 3 进行肿瘤分期:Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 5 例,Ⅲ期 5 例,Ⅳ期 3 例。术前予化疗 1 例,肾动脉栓塞 1 例。予保留肾单位的肿瘤切除术 1 例,瘤肾切除 14 例。病理检查结果均提示肾脏恶性横纹肌样瘤。术后化疗 14 例,放疗 4 例。11 例获随访,9 例死亡,2 例无瘤存活分别 2 年、6 年,4 例失访。 结论 儿童肾脏恶性横纹肌样瘤好发于婴幼儿,血尿多见,进展迅速,恶性度高,易发生肺脑转移,需要手术+化疗+放疗的综合治疗,预后差。

【关键词】 肾脏;恶性横纹肌样瘤;儿童

Diagnosis and treatment of malignant rhabdoid tumor of the kidney in infants. JIAO Li-li, SONG Hong-cheng, SUN Ning, et al. Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China Corresponding author: SONG Hong-cheng, E-mail: songhch1975@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinicohistological features of malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK). **Methods** Retrospective reviews and biological analysis of MRTK were performed. **Results** Fifteen MRTK children (7 boys, 8 girls) with a median age of 12.6 (3~28) months were recruited. There were hematuria ($n=10$), abdominal mass ($n=4$) and ultrasonic finding ($n=1$). According to the National Wilms' Tumor Study 3 staging scheme, the stages were I ($n=2$), II ($n=5$), III ($n=5$) and IV ($n=3$). Nephrectomy was performed for affected kidney in 14 patients while one case underwent nephron-sparing surgery. Postoperative pathology confirmed MRTK in all 15 cases. They received postoperative chemotherapy and 4 patients had radiotherapy. Follow-ups were available for 11 cases. Nine patients died while 2 cases survived for 2~6 years. **Conclusions** MRTK is a rare, highly aggressive and malignant tumor predominantly in infants and young children. Hematuria is a common symptom. Most MRTK patients have advanced stage disease so that the outcomes of chemoradiotherapy remain unsatisfactory.

【Key words】 Renal; malignant rhabdoid tumor; Child

肾脏恶性横纹肌样瘤(malignant rhabdoid tumor of the kidney, MRTK)是一种少见的高度恶性肿瘤,约占儿童肾脏恶性肿瘤的 2%,好发于婴幼儿,预后差^[1]。为总结该病的临床、病理特点,现将本院 2009 年 1 月至 2015 年 4 月收治的 15 例 MRTK 患儿临床资料总结如下。

材料与方法

一、临床资料

本组 15 例中,男性 7 例,女性 8 例,年龄 1 岁内 8 例,1~2 岁 6 例,2 岁 4 个月 1 例,平均年龄 12.6 个月。左侧 6 例,右侧 9 例。临床表现:肉眼血尿 10 例,腹痛部包块 4 例,产前超声发现肾盏扩张而于产后超声发现 1 例,病史除 1 例为 4 个月外,其余为 12 d 至 1 个月,平均 27 d。

二、影像学检查

所有患儿均行超声和增强 CT 检查。B 超可见肾实质内囊实相间、回声不均匀占位性病变。CT 检查显示肾实质不规则混杂密度肿物影,瘤体较大,约 2.8 cm × 2.4 cm × 2.7 cm ~ 14.3 cm × 12.7 cm × 9.3 cm 大小,平均 7.2 cm × 6.4 cm × 6.3 cm,肿瘤边缘欠清,部分增强扫描显示有不均匀强化,包膜下

积液(血)8 例(图 1)。肿瘤内有出血 4 例,肿瘤破裂 2 例,肾静脉瘤栓 2 例。

三、治疗方法

因肿瘤巨大术前化疗 6 周 1 例,肿瘤巨大伴肾静脉瘤栓术前做 DSA 肾动脉化疗栓堵 1 例。14 例行瘤肾切除术,肿瘤 3.3 cm × 3.5 cm × 3.0 cm 大小,且位于肾脏上极(图 2),行单纯肿瘤剝除术 1 例。15 例患儿中包括术前肿瘤破裂 2 例,共 10 例瘤肾与周围组织粘连严重,8 例肿瘤表面有大小不等结节。14 例术后均化疗,化疗药物包括:长春新碱、更生霉素、阿霉素、顺铂、VP-16 等,1 例因患儿年龄小(3 月龄)家长放弃治疗而未做化疗。4 例予放疗。1 例术后 6 个月因复发再次行复发瘤灶切除手术。

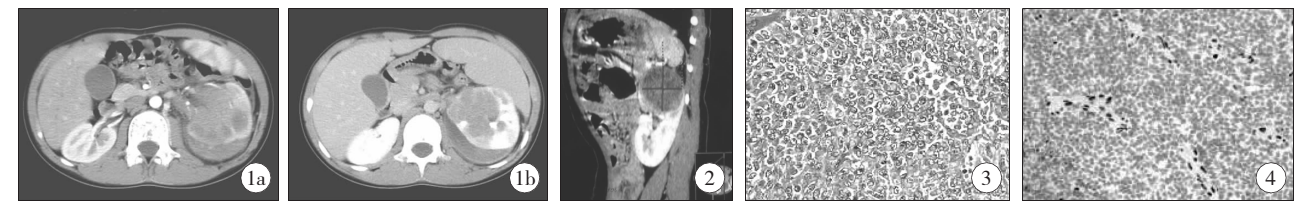


图 1 增强 CT 显示肿瘤包膜下积液; 图 2 左肾脏肿瘤位于肾上极; 图 3 肿瘤细胞 HE 染色显示胞质丰富,可见嗜酸性包涵体; 图 4 免疫组化 INI-1 阴性

Fig. 1 Enhanced CT showed tumor subcapsular effusion; **Fig. 2** Tumor was located in upper pole of left kidney; **Fig. 3** HE eosinophilic inclusion bodies; **Fig. 4** Immunohistochemistry INI-1 negative

讨 论

肾脏恶性横纹肌样瘤是一种可能起源于胚胎干细胞或生殖细胞的较为少见的高度恶性肿瘤,约占儿童肾肿瘤的 2%^[2]。1978 年 Beckwith 和 Palmer^[3]首次报道 1 例发生于肾脏的恶性横纹肌样瘤,并将其归为肾母细胞瘤的一个亚型——横纹肌肉瘤样 Wilms 瘤。Haas 等^[4]通过电镜观察到该肿瘤无肌母细胞分化及 Wilms 瘤的特征,将其命名为恶性横纹肌样瘤。后来发现其可广泛见于肾外许多器官,如头皮、颅内、肝、软组织、胸腔、子宫、鼻腔等,且可发生于成年人^[5]。

MRTK 的临床特点:①发病年龄小,多见于 2 岁以内,欧洲肿瘤协作组^[6](International Society for Pediatric Oncology, SIOP)回顾性分析 107 例 MRTK 患儿平均发病年龄 13 个月(6~27 个月),美国肾母细胞瘤协作组(National Wilms Tumor Study Group, NWTS)和英国肾母细胞瘤协作组(United Kingdom Wilms Tumors Study Group, UK-WTSG)报道 MRTK 的平均发病年龄分别为 10.6 个月和 19 个月^[7,8]。

结 果

11 例患儿获随访,4 例失访。11 例患儿中,6 例术后 2~9 个月复发,其中 3 例发生转移,包括肺、胸膜、皮肤软组织。9 例术后 2~12 个月死亡。1 例无瘤存活 2 年;保留肾脏的肿瘤剝除术中,1 例目前无瘤存活 6 年,残肾功能良好。

病理学检查结果:15 例均为肾脏恶性横纹肌样瘤。免疫组化显示:Vimentin 阳性 14 例,CK 阳性 11 例,EMA 阳性 9 例,Desmin 阴性 14 例,INI-1 阴性 14 例。按 NWTS 3 进行肿瘤分期:I 期 2 例,II 期 5 例,III 期 5 例,IV 期 3 例(分别转移至肺、肝脏、胸膜各 1 例)。

本组发病年龄 3~28 个月,平均 12.6 个月,与文献报道相符;②临床表现以血尿或腹部包块为主,Amara 报道血尿(肉眼和镜下)占 84%^[9],SIOP 报道血尿占 43%,本组 10 例血尿占 67%,考虑血尿与肿瘤侵犯肾盂有关;③MRTK 侵袭性强,发展迅速,易发生转移,就诊时分期高,以肺和脑转移多见,SIOP 报道 107 例患儿中,I~IV 期比例分别为 6%、22%、43%和 22%^[6]。本组 I~II 期分别为 13%、33%、33%和 21%;④手术切除后即使辅助化疗和放疗,预后仍差,易复发,存活率低,SIOP 报道随访 104 例患儿中,60 例(58%)术后平均 8 个月(0~52 个月)复发,5 年存活率仅为 22%^[6],与 NWTS 和 UK-WTSG 报道一致^[7,8]。本组随访 11 例患儿中,6 例(56%)术后 2~9 个月复发,其中 3 例发生远处转移,与文献报道一致。⑤MRTK 的预后除与分期有关外,与患儿发病年龄有关。SIOP^[4]报道 107 例 MRTK 中,小于 6 月龄和大于 2 岁的患儿 2 年生存率分别为 15%、48%,提示 MRTK 预后与年龄有关,小于 6 月龄预后更差,与 NWTS 报道相符^[7]。本组 1 例 2 岁 4 个月患儿,因肿瘤位于肾脏上极,瘤体较小,行保留肾单位的肿瘤剝除术,术后化疗 15 个月,

目前无瘤存活 6 年,该患儿能够存活考虑与其年龄较大有关^[10]。

MRTK 诊断依靠病理,肿瘤大体切面质呈鱼肉样,典型的肿瘤细胞中等大小,形态较一致,圆或卵圆形,细胞核偏位,核呈空泡状,染色质丰富,可见胞浆内嗜酸性包涵体(图 3),核分裂多,出血坏死明显。多数肿瘤内及其周围肾组织的脉管有瘤栓形成。MRTK 免疫组化染色显示为多表型肿瘤,多数病例 Vimentin、CK、EMA、CD99 表达阳性。分子遗传学研究显示,肾脏 MRT 均有 22q11.2 的 sMARCB/INI1 基因缺失和突变,INI1 基因为肿瘤抑制基因,其编码的 INI1 蛋白是哺乳动物 SWI/SNF 复合物的组分,以 ATP 依赖的方式改变染色体结构,此基因失活可能通过其作用于染色体结构而改变基因表达,促进肿瘤形成,因此 INI1 阴性(图 4)为 MRTK 的诊断依据^[11,12],Russo 等认为,所有横纹肌样肿瘤免疫组化 CK、EMA、vimentin 阳性和 IN II 阴性,不论年龄大小都应诊断为 MRT,应接受更为积极的治疗^[12]。

MRTK 的治疗应在明确诊断和确切分期的基础上,予包括手术、化疗和选择性放疗的综合性治疗。SIOP 建议术前 I ~ III 期应用长春新碱 + 更生霉素化疗 4 周,IV 期应用长春新碱 + 更生霉素 + 阿霉素化疗 6 周^[6]。Furtwangler 等认为术前加用阿霉素更能有效缩小肿瘤的体积^[13]。不过,SIOP 同时指出虽然术前化疗肿瘤缩小,看似对化疗敏感,但并不能改善其不良预后^[6]。术后化疗目前方案不统一,多个病例报道应用 VDC(长春新碱、阿霉素、环磷酰胺)与 ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)交替方案治疗可改善 MRTK 的预后^[14-15]。随着分子生物学的发展,针对 hSNF5/SMARCB1/INI1 基因的靶向治疗药物,有望改变患儿的预后。

参考文献

- 1 黄澄如,孙宁,张潍平. 实用小儿泌尿外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006: 603-630.
- 2 Deisch J, Raisanen J, Rakheja D. Immunohistochemical expression of Embryonic stem cell markers in malignant thab-doid tumors[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2011, 14: 353-359.
- 3 Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumor; results from the First National Wilm's Tumor Study[J]. *Cancer*, 1978, 41: 1937-1948.
- 4 Haas JE, Palmder NF, Weinberg AG, et al. Ultrastructure of malignant thab-doid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children[J]. *Hum Pathol*, 1981, 12: 646-657.
- 5 Cobb AR, Sebire NJ, Anderson J, et al. Congenital malignant rhabdoid tumor of the scalp[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2012, 40: 258-260.
- 6 Van den Heuvel-Eibrink MM, van Tinteren H, Rehorst H, et al. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), resisted on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal turnout study group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56: 733-737.
- 7 Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7641-7645.
- 8 Reinhard H, Reinert J, Beier R, et al. Rhabdoid tumors in children: Prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany[J]. *Oncol Rep*, 2008, 19: 819-823.
- 9 Amar AM1, Tomlinson G, Green DM, et al. Clinical presentation of rhabdoid tumors of the kidney[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2001, 23(2): 105-108.
- 10 徐敏, 顾松, 潘慈. 等. 儿童非肾母细胞瘤肾脏肿瘤的临床治疗探讨[J]. *临床小儿外科杂志*, 2013, 12(2): 93-96.
- 11 Haberler C, Laggner U, Slave I, et al. Immunohistochemical analysis of INI1 protein in malignant pediatric CNS tumors: lack of INI1 in atypical teratoid/rhabdoid tumors and in a fraction of primitive neuroectodermal tumors without rhabdoid phenotype[J]. *Am J surg Pathol*, 2006, 30(11): 1462-1468.
- 12 Russo R, Biegel JA. SMARCB1/INI1 alterations and hepatoblastoma: anodler a (tl_arenal rhabdoid tumor revealed [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(3): 312-313.
- 13 Furtwangler R, Nourkami-Tutdibi N, Leuschner I, et al. Malignant rhabdoid tumor of the kidney: significantly improved response to pre-operative treatment intensified with doxorubicin[J]. *Cancer Genetics*, 2014, 207: 434-436.
- 14 Yamamoto M, Suzuki N, Hatakeyama N, et al. Treatment of stage IV malignant rhabdoid Tumor of the kidney (MRTK) with ICE and VDCy. A case report[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006, 28: 286-289.
- 15 Koga Y, Matsuzaki A, Suminoe A, et al. Long-term survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in two patients with malignant rhabdoid tumor of the kidney [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 888-890.

(收稿日期: 2015-12-03)

(本文编辑: 彭潜龙)