

## 肿瘤合并神经系统副肿瘤综合征的诊治

范耀东<sup>1</sup> 杨慧勤<sup>2</sup>(1.昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院,云南 昆明 650031;2.昆明

医科大学附属延安医院,云南 昆明 650051)

关键词: 肿瘤;副肿瘤综合征;治疗

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552(2016)07-0004-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.07.002

副肿瘤综合征是指在某些恶性肿瘤患者体内,肿瘤未转移的情况下引起的远隔自身器官功能的异常改变。发生在神经系统如中枢神经、周围神经、神经肌肉接头或肌肉的病变,称之为神经系统副肿瘤综合征。它既不是癌肿的直接侵犯、压迫和转移,也不是因癌肿引起感染、恶病质、血管性疾病及各种治疗(如化疗和放疗)的并发症所致,是癌肿通过远隔作用引起的神经功能障碍,可不同程度地影响神经系统,而没有癌肿直接侵犯神经组织或代谢性、感染性及血管性并发症表现。神经系统副肿瘤综合征发病率约为1%,比转移或非转移性病变少见,但在临床上却有重要地位,主要因为:①神经系统副肿瘤综合征通常可引起严重、持久的神经功能缺失;②其多发生于原发肿瘤出现症状前,神经系统症状是潜在肿瘤的仅有体征。在70%合并有神经系统副肿瘤综合征的肿瘤患者中,神经系统症状是其首发表现,因此,神经系统副肿瘤综合征可提示机体患有处于隐匿阶段的肿瘤;③早期诊断可以为神经功能恢复和肿瘤治疗争取更多的时间<sup>[1]</sup>。神经系统副肿瘤综合征往往早于恶性肿瘤出现数日到数年,这时原发肿瘤可能尚处于早期或可治疗期,故神经系统副肿瘤综合征的早期诊断并明确原发肿瘤的部位以便早期治疗,对于缓解患者的症状,提高患者的生存期至关重要<sup>[2]</sup>。

### 1 临床分型及特点

临床上神经系统副肿瘤综合征累及部位广泛,可影响神经系统的任何一个部位,包括大脑皮层、边缘系统、脑干、小脑、脑神经、视网膜、脊髓、周围神经、神经肌肉接头以及肌肉,尤其在周围神经系统的表现多样。一般为亚急性起病,渐进性发展,部分患者可并存神经系统多部位受损,并且神经系统损害症状80%在肿瘤诊断之前数月甚至数年出现。主要临床特点:多中年

以上起病,呈亚急性进展病程,部分为急性、慢性进展或复发缓解病程,其症状和体征可发生在肿瘤发生之前、同时或之后,以感觉障碍和疼痛为主,神经系统表现不符合原发神经病变规律;神经系统多部位受损,症状体征不能用单一疾病解释;病程及严重程度与原发肿瘤的大小及生长速度、恶性程度可不平行<sup>[1]</sup>。临床表现复杂多样,缺乏特异性,神经系统症状在原发病发现前极易误诊,其病情严重程度与原发肿瘤的病程以及恶性程度无明确相关性。

**1.1 中枢神经系统病变** 副肿瘤性小脑变性是累及中枢神经系统最多见的神经系统副肿瘤综合征,又称亚急性小脑变性。原发肿瘤以肺癌、卵巢癌居多,乳腺癌、宫颈癌次之。发病率约为3%。神经系统症状可先于恶性肿瘤症状出现,急性或亚急性起病,临床表现为小脑性共济失调,动作笨拙、构音障碍以及眼球震颤,可伴锥体束征及精神异常、认知障碍等大脑受损表现。伴有小细胞肺癌的患者可以呈现出副肿瘤性脑脊髓炎的症状,在这些病例中抗-Hu抗体或抗-CV2/CRMP-5抗体通常阳性<sup>[3]</sup>。而在女性的乳腺癌或妇产科肿瘤中抗-Yo抗体阳性;淋巴瘤相关的小脑变性患者可在淋巴瘤诊断之前检测到抗-Tr抗体。部分患者脑脊液蛋白和淋巴细胞可增高,颅压多正常,血清和脑脊液中可检出抗-Yo抗体、抗-Hu抗体。病理检查见小脑皮质弥漫性变性,浦肯野细胞大量脱失及血管周围淋巴细胞浸润。早期影像学检查可无异常发现,晚期头部CT或MRI可发现小脑萎缩<sup>[4]</sup>。

**1.2 副肿瘤性边缘叶性脑炎** 患者可呈现出神经系统多部位功能障碍的表现,临床上表现为边缘叶或脑干炎、小脑变性、脊髓炎和(或)感觉神经及自主神经病的症状。认知功能障碍是其最主要的特征,表现为近记忆功能障碍和进行性痴呆,可有精神症状、部分性

复杂癫痫发作、发作性肌阵挛、言语障碍、小脑体征以及眼球运动障碍等神经受累表现。其可与多种肿瘤相关,但最常见于肺癌尤其是小细胞肺癌的患者,另外还可见于睾丸生殖细胞瘤、卵巢癌、恶性胸腺瘤和霍奇金淋巴瘤。血清和脑脊液检查可检测到抗-Hu抗体,少数患者抗-CV2/CRMP-5抗体阳性<sup>[5]</sup>。脑电图可有异常改变。一般情况下,此病对诸多治疗的反应效果不佳,症状可随着抗肿瘤的治疗达到病情稳定或一定改善。

**1.3 进行性多灶性白质脑病** 是一种少见的亚急性脑部脱髓鞘病,常见于慢性淋巴性白血病、淋巴网状细胞肉瘤、恶性组织细胞病、霍奇金病等网状内皮细胞病。也可以见于肺癌、乳腺癌或其他恶性肿瘤。发病与病毒感染有关,好发于淋巴肉瘤及免疫功能低下者,多见于中老年患者,男性多于女性,亚急性或慢性起病,临床表现取决于病灶的部位及数目。主要临床表现为进行性精神衰退、人格改变、智能减退,伴有逐渐出现的意识障碍、偏瘫、进行性视力下降和失语、共济失调、眩晕等脑部其他受损症状,脑神经麻痹和脊髓损害少见。实验室检查脑脊液多无异常。脑电图检查呈现弥漫性低幅慢波表现。头部MRI显示皮质下白质长T<sub>2</sub>信号,确诊依靠脑活组织检查。

**1.4 弥漫性灰质脑病** 常见于支气管肺癌、霍奇金病等部分肿瘤晚期的患者。可出现精神症状,40%左右可能有癌肿转移至脑部因素,但绝大部分由弥漫性灰质脑病所致。临床表现以痴呆为主,首先可出现近期记忆力减退、情绪不稳定、易激动、抑郁、焦虑,且呈逐渐加重趋势直至发展成痴呆。病程一般不超过2年,通常在5~20个月。脑脊液细胞及蛋白的含量可轻度增高。病理可发现大脑皮质病变,血管周围可见淋巴细胞浸润,灰质存在广泛神经元脱失,而细胞学检查未发现转移癌细胞。

**1.5 副肿瘤性斜视性眼阵挛-肌阵挛综合征** 这是一种副肿瘤性或感染后运动障碍为主的疾病,比较罕见,同时也是最具特征性的副肿瘤综合征,儿童以及成人均可发病。临床表现为伴有眨眼动作的眼球不自主、快速、无节律、无固定方向的大幅度、集合性扫视运动,同时,可伴有四肢、躯干、横膈、咽喉及软腭肌阵挛和共济失调。儿童型副肿瘤性眼阵挛-肌阵挛综合征平均发病年龄为18个月,常见于神经母细胞瘤患儿(多位于胸腔内),50%患儿此综合征常早于肿瘤之前诊断。此类疾病的患儿可检测到以IgG<sub>3</sub>为主要成分的自身抗体,这是有别于其他副肿瘤综合征的重要特点。在其他类型副肿瘤综合征患者中,肿瘤相关的抗神经组

织的抗体其主要成分一般是IgG<sub>1</sub>或IgG<sub>1</sub>和IgG<sub>3</sub>。成人型副肿瘤性眼阵挛-肌阵挛综合征常合并小脑性共济失调、构音障碍、肌阵挛、眩晕等特点,特点是当闭眼和入睡后眼球不自主运动仍然存在,做眼球跟踪运动或固定眼球时阵挛反而加重。眼阵挛可以单独出现或与其他肌阵挛共存,可以呈间歇性发作,也可持续存在。通常此综合征与小细胞肺癌和乳腺或妇科肿瘤相关,实验室检查脑脊液中可检测到抗-Ri抗体以及抗-Yo抗体,其中抗-Ri抗体更具诊断价值,但是大多数患者血清或脑脊液检查未发现特征性抗体。头部CT检查大多正常,MRI检查有时可见脑干内异常信号。也有部分病例发现小脑浦肯野细胞变性<sup>[5]</sup>。

**1.6 运动神经元病** 指肿瘤患者出现的运动缺陷,原发肿瘤多为小细胞肺癌、肾癌、胸腺瘤及淋巴瘤等。其临床表现主要是下运动神经元瘫痪、肌力减退、肌肉萎缩、腱反射消失、肌束震颤等,有时非常相似于肌萎缩侧索硬化症,且无临床特征,与“真正的”运动神经元病相区别的只是部分副肿瘤性运动神经患者有肋间肌无力及颈肌无力而致呼吸困难。本病进展相对缓慢,可自发停止进展而处于相对稳定状态。MRI和脑脊液可无异常表现,肌电图可有肌束震颤波而运动传导速度正常。

**1.7 亚急性坏死性脊髓病** 原发肿瘤多为小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌和淋巴瘤,是一种极其凶险的疾病。临床表现为亚急性起病的横贯性脊髓损害,起病常是双足感觉异常和无力,病变进展迅速,主要影响胸段脊髓,数天内病变向上发展累及颈髓时则出现四肢瘫痪,有传导束型感觉障碍和括约肌功能障碍,出现感觉完全丧失、大小便障碍。脑脊液蛋白、细胞增高。大多数病情严重预后不良,可数周内死亡<sup>[5,6]</sup>。

**1.8 癌性肌萎缩性侧索硬化** 多见于肺癌,神经系统常为首发症状,最常见前根、延髓运动神经细胞、脊髓前角细胞、锥体束变性以及后根及后索神经节受损。发病缓慢,临床表现与运动神经元病的肌萎缩性侧索硬化相似,表现肌肉萎缩、无力、肌束颤动,同时可具有腱反射亢进、病理反射阳性及感觉性共济失调等表现<sup>[6]</sup>。

**1.9 周围神经系统** ①亚急性感觉神经元病主要由小细胞性肺癌所致,可与其他一些神经系统副肿瘤综合征如肌病、脑病、小脑变性等共存。常为亚急性起病但进展缓慢,通常情况下患者肌力相对正常,但有严重的深浅感觉消失,可累及面部和舌部,造成患者无法起床,生活不能自理,感觉障碍恢复困难,但可保持在稳定状态。实验室检查可从血清和脑脊液中检出抗-Hu

## 6 · 专家专论 ·

抗体 脑脊液的压力通常正常,蛋白通常可以轻度增高。心电图可有感觉传导速度减慢。病情呈进行性发展,切除了原发肿瘤后深浅感觉障碍常仍难恢复。

②感觉运动神经病可见于肺癌、卵巢癌、乳腺癌、睾丸癌、胃肠道等各种恶性肿瘤。病理改变为节段性脱髓鞘者多为急性起病,亚急性或慢性起病者可见节段性脱髓鞘和轴索变性。周围神经中也可见到淋巴细胞和浆细胞浸润。感觉运动神经病起病和进展方式有亚急性、急性和缓解复发性3种类型。急性型临床上酷似急性吉兰-巴雷综合征,伴有呼吸肌瘫痪和球麻痹,此型多合并淋巴瘤。本症表现四肢远端感觉及运动障碍,腱反射减弱或消失,下肢多重于上肢,合并多发性骨髓瘤常常有明显疼痛。个别患者可累及四肢近端,偶有脑神经受累如三叉神经感觉丧失,病程一般呈进行性恶化,少数可稳定一段时间或有轻微进步。心电图检查发现感觉和运动传导速度均下降。③血管炎性周围神经病常见于肺癌、胃癌、淋巴瘤和前列腺癌<sup>[7]</sup>,先于癌症发生或同时发生,可能与自身免疫有关。此病可单独存在,也可与其他的副肿瘤性周围神经病同时存在。④自主神经病最常见于小细胞肺癌和类癌瘤,常和抗-Hu抗体、2型浦肯耶细胞质抗体及CRMP5抗体相关<sup>[8]</sup>。病理学研究证实肠肌层有炎症细胞浸润,导致胃肠道肠肌层丛中的神经元破坏所致。一种类型为直立性低血压、瞳孔异常、便秘、口干、阳痿、快速性心律失常、性功能障碍、膀胱功能以及肠功能障碍等;另一种类型为副肿瘤性假性肠梗阻,患者出现便秘、恶心、呕吐、体重下降及腹部膨隆。进展性病程,多数患者在诊断后1年死亡。自主神经病可以是抗-Hu抗体阳性的神经系统副肿瘤综合征惟一临床表现,可单独或作为广泛的副肿瘤神经病的一个组成部分出现,也可伴随如脑脊髓炎感觉神经元病、感觉运动神经病、小脑变性等出现。

**1.10 累及神经肌肉接头 癌性肌无力综合征**又称类重症肌无力综合征,是神经肌肉接头功能障碍性疾病,属于自身免疫性疾病,可能有多种机制参与发病,其中最主要的是机体对肿瘤细胞的神经元样成分产生了免疫反应,所产生的抗体以运动神经末梢突触前膜上调节乙酰胆碱释放的电压门控钙离子通道作为自身免疫的靶标受到攻击,损害了正常的突触前膜的乙酰胆碱量子释放。它的出现往往高度怀疑恶性肿瘤的存在,尤其是小细胞肺癌。临床多见于中老年男性,小细胞肺癌多见。一般先于肿瘤症状出现,临床主要表现为肢体近端以及躯干肌无力、消瘦、易疲劳。肌肉在活动后感到疲劳,但如继续进行收缩,则肌力反可暂时改

善,时间久后再次出现疲劳状态,腱反射减退或消失<sup>[9]</sup>。很少累及呼吸肌,但可导致呼吸衰竭。其受累部位和肌肉疲劳部位与重症肌无力不同。半数患者有自主神经障碍的表现,如唾液、泪液和汗液减少,出现阳痿等全身症状,可以表现消瘦、纳差等。心电图检查重复电刺激低频率电流刺激运动神经时,该神经支配的肌肉动作电位波幅显著降低,使用每秒10次以上的高频率重复电刺激时,肌肉的动作电位波幅反而显著递增,如果反复刺激动作电位又复下降,对诊断有帮助。

**1.11 累及肌肉** ①肌病(皮炎、多发性肌炎)多见于40岁以上患者,起病急,进展快,临床症状主要为面颊、前胸、四肢伸面等部位皮肤红肿,皮肤光亮而无压迹,肌肉疼痛,运动时加剧,腓肠肌压痛,长久发展肌肉萎缩和纤维变性,甚至变硬。多于肿瘤发病前数月或数年出现。仅有15%的多发性肌炎和32%的皮炎是副肿瘤性的,与皮炎关系比较密切的肿瘤是卵巢癌、肺癌、胰腺癌、直肠癌和非霍奇金淋巴瘤;与多发性肌炎相关的肿瘤是非霍奇金淋巴瘤、肺癌、膀胱癌。未发现副肿瘤性多发性肌炎、皮炎患者的血清中存在特征性的抗体标志物。②僵人综合征可合并于霍奇金病、胸腺瘤、结肠癌和乳腺癌。发病机制尚不明确,可能与自身免疫有关。约60%的患者血清中可检测到抗谷氨酸脱羧酶C-氨基丁酸转化酶的自身抗体。临床表现为肌肉痛性痉挛和僵硬。由于运动和感觉刺激,进一步导致全面性的强直和痉挛,而睡眠后症状消失<sup>[10]</sup>。

## 2 辅助检查

**2.1 实验室检查** 神经系统副肿瘤综合征部分患者脑脊液可有蛋白含量增高;细胞增多常仅出现在疾病的早期,在数周和数月后消失;IgG增高则可以持续,通过荧光激活细胞分类分析显示副肿瘤性小脑萎缩脑脊液细胞学提示主要的细胞类型是T细胞(>75%),少部分是B细胞和自然杀伤细胞(<10%)。抗体检测对诊断更重要,许多副肿瘤综合征患者的血清和脑脊液中的抗体作用于神经系统和肿瘤,识别这些抗体和其靶神经抗原有利于早期诊断和证实免疫介导是神经系统副肿瘤综合征的发病机制。患者血清和脑脊液中可检出5种与本综合征有关的主要抗体:①抗-Hu抗体(抗神经元抗体),与副肿瘤性脑脊髓炎有关;②抗-Yo抗体,是特异性抗小脑浦肯耶细胞抗体,与副肿瘤性小脑变性和生殖系统或妇科肿瘤有关;③抗-Ri抗体(抗神经元骨架蛋白抗体),与副肿瘤性斜视性眼肌阵挛-肌阵挛和乳腺癌相关;④癌症相关性视网膜病抗体;⑤抗电压门控钙通道抗体,见于癌性肌无力综合征及僵人综合征患者。前3种抗体具有相当的特异性,

可证实癌肿的存在。

**2.2 神经电生理检查** 电生理检查中对神经系统副肿瘤综合征有意义的是神经电图和重复神经电刺激试验。神经电图及 F 波检查是测定周围神经、近端神经根损伤较为客观的电生理检查手段,对临床定性、定量分析疾病具有重要价值。研究最多的是副肿瘤性周围神经病变的肌电图特点,其神经电图表现为感觉神经波幅明显减低或缺失,感觉传导速度正常或轻度减慢;运动传导速度和波幅大多数都在正常范围。而其肌电图显示正常的运动单位且没有失神经支配现象。重复神经电刺激试验是具有确诊价值的一种检查方法,同时能指导临床鉴别重症肌无力和癌性肌无力综合征。

**2.3 影像学检查** 除了常规的 B 超、CT 和 MRI 外,全身正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)可能是发现隐蔽肿瘤的最好扫描方法,对于没有阳性结果发现的患者,要注意随访 5 年,每隔 3~6 个月复查 1 次,以免漏诊。

### 3 神经系统副肿瘤综合征的诊断及鉴别诊断

首先要排除其他疾病(如遗传性、中毒性、应激性、营养性等),且特异性抗神经元抗体阳性(如抗-Hu、抗-Ri、抗-Yo、抗-Tr 抗体)才能诊断。诊断包括以下两个部分:是否是神经系统副肿瘤综合征;积极寻找原发病灶。Graus 等<sup>[11]</sup>在 2004 年提出的神经系统副肿瘤综合征的诊断标准:①确诊诊断标准:出现了典型神经系统副肿瘤综合征的临床症状,并且在症状出现后 5 年内发现肿瘤;在出现神经系统症状后 5 年内发现肿瘤并伴有不典型神经系统副肿瘤综合征的临床症状,同时检测到抗神经元抗体(特征性或非特征性);在进行抗肿瘤治疗后,不典型的神经系统副肿瘤综合征的临床症状可以明显的缓解或消失,但首先要排除症状自发缓解的情况;有典型或是非典型神经系统副肿瘤综合征的临床症状并可以检测到特征性抗体,但没有发现肿瘤。②疑似诊断标准:有典型神经系统副肿瘤综合征的临床症状但没有发现抗神经元抗体及肿瘤,但是高度怀疑伴有肿瘤;有典型或非典型神经系统副肿瘤综合征的临床症状并可检测到部分特征性抗体,但未发现肿瘤;有非典型神经系统副肿瘤综合征的临床症状并在 2 年内发现肿瘤,但没有检测到抗神经元抗体。

对于那些怀疑神经系统副肿瘤综合征的患者,要根据典型的神经系统临床症状来寻找原发癌肿。抗神经元抗体特异性可达到 90%<sup>[12]</sup>,抗体阳性可以对肿瘤的发生或神经系统副肿瘤综合征进行高度提示,并且能够使肿瘤的查找范围缩小。除了比较常规的 MRI

和胸腹 CT 之外,还要对盆腔及乳腺进行检查。当这些检查都未呈现阳性时,可以进一步做全身 PET-CT 检查,以提高其诊断的准确性及敏感性。对于发病原因尚不明确的感觉性周围神经病患者,应注意随访 2~3 年,且每隔 3~6 个月进行 1 次复查。以下情况出现时应特别注意除外神经系统副肿瘤综合征:中年以上的患者,以神经系统损害为主要表现,一般状况在短期内明显恶化,体内发现肿瘤或与恶性肿瘤相关的抗体,病变局部病理检查未见肿瘤转移的证据但又不能用其他疾病解释时,正规治疗后神经病症状不见好转者。

### 4 治疗及预后

神经系统副肿瘤综合征的治疗主要包括两个方面:①针对肿瘤本身的治疗,包括积极合理的手术、放化疗等措施。无论何种类型的神经系统副肿瘤综合征,最好的稳定或改善其症状的方法仍然是使原发肿瘤获得完全缓解;②针对神经系统副肿瘤综合征的免疫抑制治疗,包括使用糖皮质激素、环磷酰胺、血浆置换、静脉免疫球蛋白等针对主要体液免疫的方法<sup>[13]</sup>,近期研究显示,这些疗法对于中枢神经系统综合征的症状几乎无效或仅有轻微影响,对神经-肌肉接头处或周围神经系统的神经系统副肿瘤综合征治疗效果尚可<sup>[11]</sup>。对大多数神经系统副肿瘤综合征患者免疫治疗效果欠佳,而根除癌肿的治疗是主要且较为有效的治疗措施。因为在神经系统副肿瘤综合征患者体内免疫应答是确实存在的,所以应尽早进行免疫抑制治疗,然而,大多数患者在治疗后仍遗留严重且持久的神经功能缺失,疗效不佳的原因可能是在疾病诊断的同时受累的中枢神经元已经存在不可逆的损伤。

#### 参考文献:

- [1] 王湘,白春梅.神经系统副肿瘤综合征的研究进展[J].癌症进展,2011(1):58-62.
- [2] 陈丽.神经系统副肿瘤综合征的临床表现[J].中国实验诊断学,2014(8):1377-1380.
- [3] Benke T,Wagner M,Pallua AK,et al.Long-term cognitive and MRI findings in a patient with paraneoplastic limbic encephalitis[J].J Neurooncol,2004,66(1-2):217-224.
- [4] 袁丹,刘胜达,李东华.神经系统副肿瘤综合征研究进展[J].中国现代医药杂志,2012(12):122-126.
- [5] Harnden P,Shelley MD,Clements H,et al.The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review[J].Cancer,2007,109(1):13-24.
- [6] 朱红强,周茜,陈敬银,等.神经系统副肿瘤综合征[J].中国实用神经疾病杂志,2013(16):87-89.
- [7] Choi HS,Kim DH,Yang SN,et al.A case of paraneoplastic vasculitic neuropathy associated with gastric cancer[J].Clin Neurol Neurosurg,2013,115(2):218-221.
- [8] 陈齐鸣,温伟.不同类型副肿瘤性小脑变性的免疫学研究[J].临床神经病学杂志,1996(6):23-25.
- [9] Gozzard P,Maddison P.Republished: Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes[J].Postgrad Med J,2011,87(1023):60-70.

## 多发性肌炎/皮肌炎伴发恶性肿瘤的治疗

赵培珠 李玉叶(昆明医科大学第一附属医院,云南 昆明 650031)

关键词: 多发性肌炎;皮肌炎;肿瘤

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552(2016)07-0008-03

doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.07.003

特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)是一组以四肢近端肌肉受累为突出表现的异质性疾病。其中以多发性肌炎(polymyositis, PM)和皮肌炎(dermatomyositis, DM)最为常见。临床表现为对称性四肢近端肌无力、特征性的皮肤受累(PM则无皮肤受累表现)外,可出现多系统损害,肺部、心脏、消化道、肾脏、关节等均可受累,可致间质性肺炎、肺纤维化、胸膜炎、心律不齐、传导阻滞甚至充血性心力衰竭和心包压塞、发音困难、吞咽困难、饮水呛咳、蛋白尿、血尿、关节炎等。IIM患者合并肿瘤的死亡率显著高于不合并者,伴发恶性肿瘤是IIM死亡患者中最严重的危险因素之一,IIM患者中DM/PM伴发恶性肿瘤的风险最高。DM伴发恶性肿瘤的风险显著高于PM。PM/DM并发恶性肿瘤患者中34%患者恶性肿瘤可发生于PM/DM前,40%患者PM/DM先于肿瘤出现,主要发生于45岁以上的患者,且男性患者并发恶性肿瘤率显著高于女性患者,DM患者伴发恶性肿瘤的风险显著高于PM患者,DM/PM伴发恶性肿瘤的类型与普通人群相似,可见于全身各系统器官,但不同种族其并发恶性肿瘤疾病谱有较大差异。

一项对2518例亚裔特发性炎性肌病患者进行回顾性分析显示,有(10.0±6.4)%的患者伴发恶性肿瘤。DM患者比PM患者好发,发生率分别为(12.3±8.5)%、(5.5±7.8)%。鼻咽癌、肺癌是最常见的伴发肿瘤(1.88%),其次是乳腺癌、结肠癌、胃癌和肝胆恶性肿瘤(发生率分别为1.14%、0.79%、0.79%和0.79%)。对2002~2012年间收录发表的中文文献中报道的DM或PM合并肿瘤患者694例进行分析,其中男性占52.

88%,女性占47.12%,肿瘤类型最多为鼻咽癌占30.26%,其次为肺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢肿瘤、肝癌、淋巴瘤等<sup>[1]</sup>。

### 1 PM/DM与恶性肿瘤发病的先后次序

PM/DM可先于、同时或后于恶性肿瘤发病,但大部分文献报道恶性肿瘤多在PM/DM发病后2年内发生。诊断PM/DM后第1年内发生恶性肿瘤的风险最高,以后逐年下降,但是依然高于正常人群,因此恶性肿瘤的筛查工作应在第1年内广泛开展。同时,患者一旦诊断DM,在3年内进行动态系统的肿瘤筛查是有必要的。87.5%的恶性肿瘤在诊断DM后2年内出现,其中75%的恶性肿瘤在诊断DM后1年内出现,12.5%的恶性肿瘤在诊断DM3年后出现,29.2%的恶性肿瘤先于DM发病的6个月前被诊断。Andras等<sup>[2]</sup>对309例PM/DM患者分析,37例伴发恶性肿瘤患者中,恶性肿瘤和肌炎同在1年之内出现的比例达64.8%。指出对恶性肿瘤识别概率最高的是诊断DM/PM的前2年和后3年[此期间共有28例PM/DM患者发生恶性肿瘤(75.7%)]。2003~2012年间246例DM进行10年的回顾性研究,其中60例伴发有恶性肿瘤,39例(65.0%)发生在诊断DM后1年内,诊断DM后第2年和第3年被发现伴发的恶性肿瘤分别为13例(21.7%)、8例(13.3%)<sup>[3]</sup>。在苏格兰人群中705例PM/DM的一项大规模队列研究中发现:PM/DM患者在确诊PM/DM后的3个月内伴发恶性肿瘤风险最高(DM标准化发病率SIR达65.6,随后2年内风险仍高,PM的SIR为12.0,之后风险降低)<sup>[4]</sup>。

[10] 吉凤,徐小林.神经系统副肿瘤综合征研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2013(6):667-669.

[11] Graus F,Delattre JY,Antoine JC,et al.Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J].J Neurol Neurosurg Psychiatry,2004,75(8):1135-1140.

[12] Toothaker TB,Rubin M.Paraneoplastic neurological syndromes: a

review[J].Neurologist,2009,15(1):21-33.

[13] van Vuurden DG,Plotz FB,De Jong M,et al.Therapeutic total plasma exchange in a child with neuroblastoma-related anti-Hu syndrome[J].Pediatr Nephrol,2005,20(11):1655.

收稿日期:2016-05-04

(本文编辑:梁京)