

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

家族性脑肿瘤多学科诊疗进展

贾牧原, 李泽, 刘羽阳, 刘嘉霖, 郑晓缺, 白云娟, 陈凌

引用本文:

贾牧原,李泽,刘羽阳,刘嘉霖,郑晓缺,白云娟,陈凌. 家族性脑肿瘤多学科诊疗进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(6): 514–521.

JIA Muyuan,LI Ze,LIU Yuyang,LIU Jialin,ZHENG Xiaoque,BAI Yunjuan,CHEN Ling. Progress in Multidisciplinary Diagnosis and Treatment of Familial Brain Tumors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(6): 514–521.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1511>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

侵袭性纤维瘤病多学科综合诊疗研究进展

Research Progress of Multidisciplinary Comprehensive Diagnosis and Treatment of Aggressive Fibromatosis

肿瘤防治研究. 2020, 47(11): 866–870 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.20.0180>

培美曲塞为主的化疗方案治疗中老年非霍奇金淋巴瘤回顾性分析

Retrospective Analysis of Pemetrexed-based Chemotherapy Regimens on Mid-elderly Non-Hodgkin's Lymphoma

肿瘤防治研究. 2020, 47(02): 119–123 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1003>

多学科诊疗模式在湖北省肿瘤医院的实践

Practice of Multidisciplinary Treatment in Hubei Cancer Hospital

肿瘤防治研究. 2018, 45(07): 437–440 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0680>

胃肠胰神经内分泌肿瘤的最新共识

Research Progress of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasm

肿瘤防治研究. 2018, 45(01): 41–46 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0491>

螺旋断层放射治疗系统在中枢神经系统肿瘤中的应用

Application Progress of Helical Tomotherapy in Central Nervous System Neoplasms

肿瘤防治研究. 2015, 42(9): 942–946 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2015.09.018>



杂志官网



微信公众号

家族性脑肿瘤多学科诊疗进展

贾牧原^{1,2}, 李泽^{1,2*}, 刘羽阳^{1,2}, 刘嘉霖², 郑晓缺², 白云娟², 陈凌²

Progress in Multidisciplinary Diagnosis and Treatment of Familial Brain Tumors

JIA Muyuan^{1,2}, LI Ze^{1,2*}, LIU Yuyang^{1,2}, LIU Jialin², ZHENG Xiaoque², BAI Yunjuan², CHEN Ling²

(*: Contributed Equally as the First Author)

1. Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; 2. Department of Neurosurgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding Author: CHEN Ling, E-mail: chen_ling301@163.com



陈凌 解放军总医院第一医学中心神经外科医学部神经肿瘤外科主任, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士后合作导师。曾任亚洲神经外科医师协会 (ACNS) 副主席、世界神经外科联合会 (WFNS) 神经外科技术委员会委员。现任中国生命关怀协会常务理事、中国生命关怀协会精准医疗与细胞治疗专业委员会主任委员、中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会常务委员、北京医学会神经外科学会神经外科转化医学学组副组长。教育部“新世纪优秀人才”、北京市科技新星、北京市高层次卫生技术人才、北京市“十百千”卫生人才。军队优秀专业技术人才岗位津贴, 入选“科技部脑胶质瘤研究重点领域创新团队”, 承担国家、军队等省部级以上课题35项。获国家科技进步二等奖等省部级以上奖项4项, 在国际国内期刊发表文章

110篇, 主编、主译、参编著作9部。获评“人民好医生”学术成就-科技创新典范, 入选2021人民好医生 (神经肿瘤) 特别贡献榜, 入选“胡润-平安中国好医生榜”。擅长颅脑肿瘤的外科手术治疗, 以及脑胶质瘤的创新综合治疗 (免疫治疗、电场治疗等)。

Abstract: The tumors of central nervous system refer to a group of benign and malignant diseases originating from tissues or structures within the central nervous system. Common tumors of central nervous system are sporadic, but a few have familial onset. Compared with sporadic brain tumors, the clinical symptoms, diagnostic ideas and follow-up review plans of familial brain tumors are more complicated. The multidisciplinary diagnosis and treatment (MDT) mode usually refers to a treatment mode in which a case involving multiple organs and systems is discussed, and the best treatment plan is formulated for the patient based on the comprehensive opinions of various disciplines. Because familial brain tumors often involve multiple organs, multiple disciplines and multiple systems, and their low incidence leads to less clinical experience for neurosurgeons, the MDT model is more conducive to efficient diagnosis, treatment and management of familial brain tumors. This review elaborates on the neurosurgeon-led MDT model, and introduces the latest research on the epidemiology, genetic characteristics, clinical manifestations, diagnostic ideas and multidisciplinary management of familial brain tumors.

Key words: Multi-disciplinary treatment; Brain tumor; Glioma; Hemangioblastoma; Inherited cancer syndrome

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81672824, No. 82172680, No. U20A20380)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

收稿日期: 2021-12-27; 修回日期: 2022-03-31

基金项目: 国家自然科学基金 (81672824, 82172680, U20A20380)

作者单位: 1. 100853 北京, 中国人民解放军医学院; 2. 100853 北京, 中国人民解放军总医院神经外科医学部

通信作者: 陈凌 (1971-), 男, 博士, 主任医师、教授, 主要从事脑胶质瘤的综合治疗、肿瘤干细胞研究, E-mail: chen_ling301@163.com

作者简介: 贾牧原 (1997-), 男, 硕士在读, 主要从事脑胶质瘤创新综合治疗研究; 李泽 (1989-), 男, 博士在读, 主要从事脑胶质瘤免疫治疗临床及基础研究 (*: 并列第一作者)

摘要: 中枢神经系统肿瘤指起源于中枢神经系统内的组织或结构的一组良恶性疾病。常见的中枢神经系统肿瘤为散发性的, 但也有少数出现家族性发病。相比散发性脑肿瘤, 家族性脑肿瘤的临床症状、诊断思路 and 随诊复查计划更复杂。多学科诊疗 (MDT) 模式, 通常指针对某种涉及多器官、多系统的病例进行讨论, 在综合各学科意见的基础上为患者制定出最佳的治疗方案的治疗模式。由于

家族性脑肿瘤常涉及多器官、多学科、多系统,并且发病率较低,神经外科医生对其临床经验较少,所以MDT模式更有利于高效率诊治、管理家族性脑肿瘤。本文将详细阐述以神经外科医生为主导的MDT模式,以常见的家族性脑肿瘤为引导,针对关于家族性脑肿瘤的流行病学、遗传特点、临床表现、诊断思路和多学科管理办法方面进行综述并对最新研究加以介绍。

关键词: 多学科诊疗; 脑肿瘤; 胶质瘤; 血管母细胞瘤; 遗传性肿瘤综合征

中图分类号: R741.04; R739.41

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

家族性脑肿瘤疾病具有患病率低、临床症状隐匿复杂和确诊困难的特点,患者在接诊初期常常被误诊为散发性脑肿瘤,如何高效地通过多学科诊疗进行诊断是临床一线医生亟需学习的内容。本文总结常见家族性脑肿瘤疾病的颅内、颅外临床表现,通过思维导图的方式使读者们更加快速地形成诊断思路,结合相关研究进展阐述了各类家族性肿瘤疾病的管理办法并构建了相对应的多学科诊疗团队方案的思维导图。

1 家族性脑肿瘤概述

1.1 I型神经纤维瘤病

I型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1)是由17q11.2的NF1基因致病变异所致,其标志性特征为多发咖啡色牛奶斑和神经纤维瘤。NF1患者的平均寿命为54.4岁^[1]。NF1的经典发病顺序从咖啡牛奶斑、腋窝和腹股沟雀斑、Lisch结节(巩膜错构瘤)神经纤维瘤、骨发育不良症状至视路胶质瘤(optic pathway glioma, OPG)^[2]。其中咖啡牛奶斑为早发症状,多见于1岁新生儿并且约有95%的NF1成年患者存在牛奶斑。NF1主要诊断方式为特征性临床诊断加基因检测,基因检测可用于证实有疑问病例的诊断,并帮助指导家族成员筛查。

1.2 II型神经纤维瘤病

II型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 2, NF2)是一种致病基因为NF2的多发性神经系统肿瘤综合征。患者常发病于20岁左右^[3]。儿童期患者常出现眼球活动受限、无力、疼痛、视力下降,皮肤肿瘤或癫痫等症状。成年患者最常见的主诉症状是听力障碍和耳鸣。NF2最常见临床症状包括神经系统病变、眼部病变、皮肤病变^[4]。NF2诊断依靠详尽的临床和家族病史、仔细的皮肤和眼部

检查以及颅脊轴MRI检查。对于家族史阳性(包括识别出了NF2突变)的患者,需要进行分子检测发现是否存在突变。

1.3 施万细胞瘤病

施万细胞瘤病又称神经鞘瘤病,是第3种神经纤维瘤病,以多发性神经鞘瘤为特征,与NF2区别点在于不伴双侧前庭神经鞘瘤。在分子水平上,施万细胞瘤病常见于抑癌基因SMARCB1和LZTR1失活并且在SMARCB1突变阳性时常合并其他基因突变,其中包括NF2失活突变和22号染色体的全部或部分长臂丢失^[5]。慢性疼痛是患者最常见的主诉症状,通常疼痛与肿瘤的大小以及位置不相关,患者几乎均存在一个或多个周围神经鞘瘤,常见于上下肢,其中大约75%的患者存在脊神经鞘瘤,而腰椎节段最易受累^[6]。除此之外,施万细胞瘤病患者发生其他恶性肿瘤风险可能增加,在SMARCB1基因突变情况下,同时存在儿童横纹肌样瘤、黑色素瘤^[6]、胶质母细胞瘤^[7]、恶性周围神经鞘膜肿瘤^[6]等病例均有报道。

1.4 Li-Fraumeni综合征

Li-Fraumeni综合征(Li-Fraumeni syndrome, LFS)是一种由抑癌基因p53基因(TP53)种系异常引起的一种肿瘤易感综合征。LFS常见脑肿瘤、乳腺癌、肉瘤、肾上腺皮质癌等。流行病学调查中,约80%患者可见多系统恶性肿瘤,在儿童和男性成年患者中,常见骨肉瘤、肾上腺皮质癌、中枢性神经系统肿瘤(高级别胶质瘤、脉络丛瘤和髓母细胞瘤)以及软组织肉瘤^[8]。在成年患者中,绝经前的年轻女性患者罹患乳腺癌的风险较高,且该类患者更易出现人类表皮生长因子受体2(HER2)扩增^[9]。

1.5 结节性硬化病

结节性硬化病(tuberous sclerosis complex, TSC)由TSC1和TSC2两种独立基因突变引起。TSC常以多系统、多器官、多种良性肿瘤为特征,多累及脑、心脏、皮肤、眼、肾脏、肺和肝脏。TSC患者通常患有一处或多处特征性的皮肤病变,常见的皮肤病变有色素脱失斑、血管纤维瘤、鲨鱼皮样斑、纤维斑块^[10]。TSC患者早期症状为癫痫、认知缺陷和学习障碍,儿童患者常以孤独症就诊^[11]。TSC诊断多依靠临床诊断和基因诊断,患者基因检测中TSC1和TSC2的突变均支持诊断。

1.6 林奇综合征

林奇综合征(Lynch syndrome)是由于少数DNA错配修复基因(MMR)种系突变所造成,或

由于 $ERCAM$ 基因缺失导致 $MSH2$ 表达缺失引起。Lynch综合征遗传异质性较高,多种基因突变可导致疾病发生。Lynch综合征最常见于遗传性结肠癌(CRC),其中20%罹患CRC的患者具有至少一名一级亲属患CRC,其次Lynch患者罹患其他系统恶性肿瘤也多见,包括子宫内膜癌、脑胶质瘤、卵巢癌、胃癌、小肠癌、胆管癌、皮肤癌等^[12]。

1.7 VHL综合征

VHL综合征(von Hippel-Lindau, VHL)综合征是与 VHL 基因变异有关, VHL 基因产物为肿瘤抑制蛋白,具有许多重要细胞功能^[13]。VHL综合征多表现为各系统内多种良、恶性肿瘤。VHL综合征在中枢神经系统中常见病变是血管母细胞瘤,在患病群体中常累及约80%的患者,初次临床症状也多见与小脑共济失调和视网膜功能障碍^[14]。

1.8 努南综合征

努南综合征(N Noonan syndrome)是一种常见的常染色体显性遗传病,由Ras-MAPK通路中的多个基因引起,其中 $PTPN11$ 被认为是Noonan综合征最主要的候选基因, Noonan综合征的发病率为1/1 000~1/2 500。在新生儿及儿童中,心面部的特征多为首发临床症状^[15],家族性脑肿瘤类型及其特征,见表1。

2 家族性脑肿瘤颅内病变

在NF1中,中枢神经系统肿瘤常见于神经纤维

瘤和视路胶质瘤(optic pathway glioma, OPG),其中视路胶质瘤常在患者3岁左右出现^[2]。在NF1患儿中枢神经系统肿瘤OPG约占60%,其余视路外胶质瘤常发生于脑干。OPG常为低级别毛细胞型星形细胞瘤,可出现在视神经通路至视放射任意位置,其中视交叉及眼眶内最常见。在NF2中,颅内病变常见前庭神经鞘瘤、脑膜瘤、室管膜瘤,并且NF2中前庭神经鞘瘤常为双侧,并出现耳鸣、听力丧失。约有50%的NF2患者患有脑膜瘤,其特征以多发性脑膜瘤多见,其次NF2合并脑膜瘤常为非典型或间变型。在施万细胞瘤病中,颅内病变常见多发性神经鞘瘤、脑膜瘤和高级别胶质瘤。约5%患者出现脑膜瘤和高级别胶质瘤,并有研究表明, $LZTR-1$ 基因的突变可促进高级别胶质瘤生长^[18]。在LFS中,颅内病变常见高级别胶质瘤和髓母细胞瘤^[19]。在TSC中,最具有特征的颅内病变是室管膜下巨细胞瘤,患病率为5%~20%,患者诊断年龄常在10~30岁^[20]。在Lynch综合征中,多见胶质母细胞瘤、星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤^[21]。在Noonan综合征中,颅内病变常见胶质母细胞瘤、间变星形细胞瘤、髓母细胞瘤、松果体母细胞瘤^[22-23]。在VHL中,颅内肿瘤常见血管母细胞瘤,通常发生在小脑、脑干、脊髓或视网膜,也有少数出现在幕上位置,平均被诊断年龄为29岁^[14]。上述介绍的家族性脑肿瘤颅内病变均为临床常见病变,见表2,这对于年轻的神经外科

表1 家族性脑肿瘤概述

Table 1 Overview of familial brain tumors

Inherited cancer syndrome	Mode of inheritance	Causative genes	Morbidity	Prevalence rate	First symptoms	Age at first symptom
NF1	Autosomal dominant inheritance	$NF1$	1/3000-1/2600 ^[1]	1/4000 ^[1]	Multiple cafe au lait milk spots	1 year old
NF2		$NF2$	1/25000 ^[3]	1/200000 ^[3]	Hearing and vision loss, dizziness	20 years old
Schwann cell neoplasia		$SMARCB-1$, N/A $LZTR-1$		1/126000 ^[16]	Painless mass	30-40 years old
LFS		$TP53$	N/A	1/5000 ^[17]	Breast cancer (female), soft tissue sarcoma (male)	30-35 years old
TSC		$TSC1$, $TSC2$	1/6000 ^[10]	1/10000-1/15000 ^[10]	Mental retardation, epilepsy	2-3 years old
Lynch syndrome		MMR $ERCAM$	N/A	1/279 ^[12] (Population with confirmed Lynch syndrome in first-degree relatives)	Gastrointestinal bleeding, abdominal pain, change in bowel habits	45-60 years old
VHL		VHL	N/A	1/36000 ^[14]	Cerebellar ataxia symptoms,	26 years old retinal dysfunction
Noonan syndrome		$PTPN11$	N/A	1/1000-1/2500 ^[15]	Cardiofacial syndrome, Dysplasia	Infancy

Notes: LFS: Li-Fraumeni syndrome; TSC: tuberous sclerosis complex; VHL: von Hippel-Lindau. The Mode of inheritance of all syndromes in the table was autosomal dominant inheritance.

表2 家族性脑肿瘤颅内病变

Table 2 Familial brain tumor intracranial lesions

Inherited cancer syndrome	Central nervous system tumor
VHL	Hemangioblastoma
TSC	Subependymal giant cell astrocytoma
NF1	Optic pathway glioma, astrocytoma, neurofibroma
NF2	Schwannoma of the auditory nerve, meningioma, ependymoma, astrocytoma
Schwann cell neoplasia	Multiple neurolemmoma, meningioma, high-grade glioma
LFS	Astrocytoma, primitive neuroectodermal tumors
Noonan syndrome	Glioblastoma, anaplastic astrocytoma, medulloblastoma, pinealoblastoma
Lynch syndrome	Glioblastoma, astrocytoma, oligodendroglioma

医生来说,进一步丰富了诊断思路并拓宽了诊断眼界。如何高效地识别、诊断和组建MDT团队也是当今神经外科医生需要学习的内容。

3 家族性脑肿瘤颅外病变

在NF1中,颅外病变特征与首发症状年龄有关。0~2岁:常见咖啡牛奶斑、蝶骨翼发育不良、假关节病;2~6岁:常见腋窝雀斑、Lisch结节;6~10岁:常见脊柱侧弯、横纹肌肉瘤^[24];青春期和成年:常见高血压病、乳腺癌、嗜铬细胞瘤等,并且因NF1基因患乳腺癌的恶性程度较大^[25]。NF2中,颅外病变多见于眼部表现和皮肤表现。眼部症状多由于白内障、视网膜错构瘤、视神经脑膜瘤所导致的视力障碍。70%的NF2患者出现皮肤症状,常表现为斑块样、皮下结节^[26]。20%~30%的施万细胞瘤患者出现皮下神经鞘瘤,数量通常不低于5个,触诊时皮肤可在肿块上自由滑动^[27]。LFS患者中,绝经前女性常见乳腺癌,男性患者多见软组织肉瘤和骨肉瘤,横纹肌肉瘤多见5岁以下儿童,其次肾上腺皮质腺瘤无论儿童和成年人都可见^[9]。TSC患者中,81%~95%的患者存在特征性皮肤病包括叶状白斑、血管纤维瘤、鲨革样斑、前额特征性棕色纤维块、指(趾)甲纤维瘤。其中前额特征性棕色纤维块可用于诊断新生儿TSC,甲周和甲下的纤维瘤可能出现于青春期^[28]。TSC可出现心脏横纹肌瘤、肾脏血管平滑肌脂肪瘤、肺部淋巴管平滑肌瘤病、视网膜错构瘤。肾脏血管平滑肌脂肪瘤进行性增大可影响肾功能,其病灶越大出血风险越高^[29]。肺部淋巴管平滑肌瘤病在妊娠期可恶化致肺功能严重受限^[30]。10%~47%Lynch综合征的患者患有CRC且卵巢癌、胃癌、小肠癌、肾盂输尿管癌的发病风险增加^[31]。努南综合征患者颅外病变有先天性心脏病、身材矮小、颈部宽阔和蹼状、胸骨畸形、不同程度的发育迟缓、隐睾、出血倾向增加以及随年龄增长而演变的特征性面部特征^[23]。通过

学习、掌握常见的家族性脑肿瘤颅外病变临床表现联系常见颅内病变构成一套完整的诊断思路尤为重要,可以针对性地进行MDT团队组建,有效地提高MDT诊疗效率和用人成本。

4 家族性脑肿瘤多学科诊断思路

思维导图可以快速地利用图形形成一个思维路径,本文结合各类家族性脑肿瘤的颅内颅外临床症状和诊断标准构建了一个诊断思路的思维导图,见图1,可以使大家高效地诊断家族性肿瘤。

4.1 NF1多学科管理

NF1患者管理主要分为产前诊断和检测、治疗并发症。作为一种常染色体显性遗传病,NF1是完全外显的疾病,没有无症状携带者。那么患儿罹患I型全身性神经纤维瘤病的风险为50%。当准父母中确诊了致病性NF1突变,需进行产前和植入前基因检测^[32]。针对NF1的治疗目标是及早发现和治理并发症。其中NF1的常见并发症有脑肿瘤、周围神经鞘瘤、骨骼异常、行为缺陷、嗜铬细胞瘤、白血病、胃肠道间质瘤。脑肿瘤常见毛细星形胶质细胞瘤和视路胶质瘤,毛细星形胶质细胞瘤提倡尽早手术切除治疗。一旦确诊为OPG,应进行连续的头颅MRI和眼科检查,通常在第1年每3个月进行1次,以评估肿瘤进展。最近,视路胶质瘤治疗重点已经转向保护视力,当出现视力恶化时,提倡使用化疗(卡铂和长春新碱)^[33],需要注意的是放射治疗不适用于与NF1相关的视路胶质瘤,因为会增加发生血管病变和继发性恶性肿瘤的风险^[34]。与NF1相关的周围神经纤维瘤患者常见主诉有:瘙痒、刺痛、疼痛、触痛、出血和美容问题,在大多数神经纤维瘤病专科诊所,周围神经纤维瘤的治疗手段包括手术切除、小病变的激光消融、电化、润肤剂(保湿剂)、伪装化妆和心理支持^[35]。

4.2 NF2多学科管理

NF2患者需组建MDT团队诊治可能发生的多



施万细胞瘤病作为常染色显性遗传病，对于存在*SAMRCB1*或*LZTR1*种系突变的患者，遗传给下一代的风险为50%。如果家族中发现有基因突变，可通过全身MRI或者基因检测对无症状的

4.5 Lynch综合征多学科管理

Lynch综合多学科管理主要包括个体基因诊断、癌症监测、家族基因筛查咨询、并发症的处理。对于所有新诊断为CRC（遗传学非息肉性结直肠癌）患者且年龄低于70岁、60岁前发生子宫内膜癌的患者和家族中两代患有CRC的个体都应及时进行基因筛查。对于患有Lynch综合征的健康个体进行频繁和早期的结肠镜检查可以显著降低结直肠癌的发病率、结直肠癌相关死亡率和总死亡率。ASCO指南指出开始结肠镜筛查的最佳年龄是20~25岁。女性患者应尽早开始经阴道超声检查、子宫内膜活检和癌抗原125（CA125）肿瘤标志物检测^[39]。大多数指南目前建议在生育结束或40岁出头时考虑降低风险的子宫切除术和输卵管卵巢切除术，并考虑在30~35岁时每年进行1次经阴道超声和子宫内膜活检直到降低风险的手术^[40]。

4.6 结节性硬化病多学科管理

TSC病多学科管理主要包括家族基因检测筛查、肿瘤监测和对症处理。TSC患者多数被诊断为儿童期，由于TSC临床特征多样，时常出现无家族史的患儿，所以其父母也应进行基因筛查。即使父母智力正常且无发作癫痫病史也不能排除诊断，并且其父母应接受全面的皮肤检查（Wood灯下）、眼科检查、颅脑MRI和腹部MRI（评估潜在的肾血管平滑肌脂肪瘤或肾囊肿）。如果家族中已有一名TSC患者，对于其家族准父母都应进行胚胎植入前或产前基因诊断。TSC的肿瘤监测如下：在TSC患者25岁前应每1~3年进行1次脑部影像学检查，用来监测室管膜下巨细胞瘤；婴儿期、学龄期、青春期和成年早期都应进行TSC相关的神经精神障碍评估^[28]；每年进行1次全面的皮肤检查并进行患者防晒教育（由于色素减退斑更易受到紫外线损伤，可能诱导血管纤维瘤恶化^[41]）；每3~6个月进行1次牙科检查（监测龋齿和口腔纤维瘤）；每1~3年检查1次腹部MRI和肾功能检测；若产前诊断存在横纹肌腺瘤的患儿每1~3年进行1次心脏超声和心电图；每年进行完整的眼科检查，包括散瞳眼底检查。TSC治疗中最常见的是控制癫痫发作，提倡促皮质素作为TSC合并婴儿癫痫发作的首选治疗，奥卡西平推荐单纯性部分癫痫发作者使用^[42]。上述抗癫痫治疗无效时可进行依维莫司辅助治疗和癫痫手术。TSC合并室管膜下巨细胞星形细胞瘤提倡尽早手术治疗^[43]，合并损容性皮肤病变可接受激光治疗以及外用mTOR抑制剂改善，合并认知行为问题时应及时就诊心理科进行个体干预教育计划。

4.7 VHL综合征多学科管理

VHL综合征多学科管理包括家族基因检测筛查、肿瘤监测和对症处理。VHL综合征作为一种常染色体显性遗传病，受累者有50%可能遗传给每个后代，所以其三级家属都应进行基因检测以明确家族史。肿瘤监测方案如下：0~4岁患者应进行眼科、神经科查体和每年检测血浆游离甲氧基肾上腺素水平；5~10岁在上述基础增加腹部超声检查和脑脊髓MRI，若出现听力下降、耳鸣、反复耳部感染史应每年进行耳听检查；10岁以上在上述基础增加每年1次腹部MRI评估肾脏、肾上腺和胰脏^[44]。妊娠患者应在妊娠早中期均进行针对嗜铬细胞瘤检查，值得注意的是在妊娠第4个月明确颅脑脊髓情况，若存在病变则考虑行引产术^[45]。血管母细胞瘤是VHL综合征最常见的病变，60%~84%的VHL综合征患者患有血管母细胞瘤，一项关于VHL的血管母细胞瘤回顾研究提示血管母细胞瘤具有不可预测性，强调了持续监测的必要性。在患者密切随访中，手术指征是出现神经功能影响或病灶加速生长，以此避免手术治疗相关并发症。不易切除的病灶可选用立体定向放射治疗^[46]。VHL合并视网膜毛细血管血管母细胞瘤患者以保护视力治疗为主，提倡激光光凝术和冷冻疗法，有效率可达70%以上^[47]。VHL合并肾囊肿或透明细胞瘤与非VHL综合征合并的处理办法相同。对于已出现症状的嗜铬细胞瘤首选治疗办法是术前应用 α -肾上腺素阻滞剂后手术切除肿瘤^[48]。

4.8 努南综合征多学科管理

大多数患有Noonan综合征的成年人智力和身体能力是正常的，但有些人可能需要多学科评估和定期随访。大多数病例是散发的。在家族性病例中，常染色体显性遗传被证实。如果父母受到影响，受影响者的兄弟姐妹发生Noonan综合征的风险为50%，但如果父母不受影响，则低于1%。传染给受影响个体的后代的风险为50%。已知突变的家族性病例可提供植入前遗传学诊断^[23]。努南综合征需要多系统多学科的联合管理，管理儿童努南综合征的关键方面是心血管监测和先天性心脏病的治疗，在青春期前需要进行生长激素和雌激素治疗以用于性发育和骨生长。生育能力和性发育通常是成年努南综合征患者需要管理的主要问题，孕前咨询和心脏超声心动图或磁共振成像（MRI）是备孕前必不可少的检查，除此之外还需要进行致动脉粥样硬化心血管危险因素（如高血压、糖尿病、高脂血症）的管理^[49]。

5 总结与展望

家族性脑肿瘤患者常有头痛、耳鸣或局灶性神经障碍等症状，神经外科医生常作为首要出诊医师，但由于各类综合征繁杂的临床症状且发病率偏低，常在临床上出现误诊的情况。本综述总结了几类常见的综合征，并使用思维导图的方式协助读者进行临床诊断思维构建。如何高效地识别和组建MDT团队进行诊疗和管理是当今临床医生重中之重。家族性脑肿瘤疾病主要治疗思路在于早预防、早诊断、早治疗，家族基因筛查和产前基因筛查均必不可少。目前对于家族性脑肿瘤疾病诊疗有以下待解决的问题：有效的治疗手段仍然有限、全组学基因测序费用较高、患者依从性不佳。未来可继续深入研究致病机制并重视MDT团队诊疗的优越性，最重要的是如何建立MDT团队与患者之间长期随访方式。

参考文献：

- [1] Evans DG, Howard E, Giblin C, *et al.* Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(2): 327-332.
- [2] Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants[J]. *Hum Genet*, 2021, 141(2): 177-191.
- [3] Lloyd SK, Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115: 957-967.
- [4] Farouk SS, Walsh MF, Karajannis MA. Genetic syndromes predisposing to pediatric brain tumors[J]. *Neurooncol Pract*, 2021, 8(4): 375-390.
- [5] Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5850.
- [6] Merker VL, Esparza S, Smith MJ, *et al.* Clinical features of schwannomatosis: a retrospective analysis of 87 patients[J]. *Oncologist*, 2012, 17(10): 1317-1322.
- [7] Carter JM, O'Hara C, Dundas G, *et al.* Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a schwannoma, in a patient with "neuroblastoma-like" schwannomatosis and a novel germline SMARCB1 mutation[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(1): 154-160.
- [8] Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, *et al.* Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21): 2345-2352.
- [9] Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y, *et al.* Medical guidelines for Li-Fraumeni syndrome 2019, version 1.1[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(12): 2161-2178.
- [10] Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243-254.
- [11] Yates JR, Maclean C, Higgins JN, *et al.* The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management[J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(11): 1020-1025.
- [12] Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, *et al.* Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(3): 404-412.
- [13] Gong Y, Wang D, Wang W. Biostatistics of VHL-Gene Transfection in the Health Informatics Analysis of Renal Cell Carcinoma[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 5297580.
- [14] Maher ER, Yates JR, Harries R, *et al.* Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease[J]. *Q J Med*, 1990, 77(283): 1151-1163.
- [15] Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, *et al.* Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): 746-759.
- [16] Evans DG, Bowers NL, Tobi S, *et al.* Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(11): 1215-1219.
- [17] Dutzmann CM, Vogel J, Kratz CP, *et al.* Update on Li-Fraumeni syndrome[J]. *Pathologe*, 2019, 40(6): 592-599.
- [18] Deiller C, Van-Gils J, Zordan C, *et al.* Coexistence of schwannomatosis and glioblastoma in two families[J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(8): 103680.
- [19] Mai PL, Khincha PP, Loud JT, *et al.* Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(12): 1640-1645.
- [20] Hallett L, Foster T, Liu Z, *et al.* Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(8): 1571-1583.
- [21] Therkildsen C, Ladelund S, Rambech E, *et al.* Glioblastomas, astrocytomas and oligodendrogliomas linked to Lynch syndrome[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(4): 717-724.
- [22] Khattab A, Monga DK. Turcot Syndrome[M]. *StatPearls*. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing, 2021.
- [23] Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome[J]. *Am Fam Physician*, 2014, 89(1): 37-43.
- [24] Dare AJ, Gupta AA, Thippavong S, *et al.* Abdominal neoplastic manifestations of neurofibromatosis type 1[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(Suppl 1): i124-i133.
- [25] Suarez-Kelly LP, Yu L, Kline D, *et al.* Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature [J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2019, 17: 12.
- [26] Castellanos E, Plana A, Carrato C, *et al.* Early Genetic Diagnosis of Neurofibromatosis Type 2 From Skin Plaque Plexiform Schwannomas in Childhood[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(3):

- 341-346.
- [27] Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, *et al.* Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35711.
- [28] Uysal SP, Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future[J]. Turk J Med Sci, 2020, 50(Si-2): 1665-1676.
- [29] Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z, *et al.* Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex[J]. J Kidney Cancer VHL, 2020, 7(3): 5-19.
- [30] Taveira-DaSilva AM, Moss J. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of Lymphangioliomyomatosis[J]. Exp Opin Orphan Drugs, 2016, 4(4): 369-378.
- [31] Win AK, Lindor NM, Young JP, *et al.* Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome[J]. J Nat Cancer Inst, 2012, 104(18): 1363-1372.
- [32] Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, *et al.* Preimplantation diagnosis for neurofibromatosis[J]. Reprod Biomed Online, 2002, 4(3): 218-222.
- [33] 中国 I 型神经纤维瘤病多中心治疗协作组, 全国整形外科多中心研究平台. I 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识(2021 版)[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(11): 1384-1395. [National Multi-Center Treatment Collaboration Group For Neurofibromatosis Type, National Multi-Center Research Platform For Plastic And Reconstructive Surgery, Reconstructive S. Expert consensus on diagnosis and management of neurofibromatosis type 1(2021 edition)[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2021, 35(11): 1384-1395.]
- [34] Sharif S, Ferner R, Birch JM, *et al.* Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(16): 2570-2575.
- [35] Stewart DR, Sloan JL, Yao L, *et al.* Diagnosis, management and complications of glomus tumours of the digits in neurofibromatosis type 1[J]. J Med Genet, 2010, 47(8): 525-532.
- [36] Evans DGR, Salvador H, Chang VY, *et al.* Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(12): e54-e61.
- [37] Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, *et al.* Neurofibromatosis type 2[J]. Lancet, 2009, 373(9679): 1974-1986.
- [38] Le AN, Harton J, Desai H, *et al.* Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 181(1): 181-188.
- [39] Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011, 90(5): 437-444.
- [40] Syngal S, Brand RE, Church JM, *et al.* ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(2): 223-263.
- [41] Tyburczy ME, Wang JA, Li S, *et al.* Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(8): 2023-2029.
- [42] Gupta A, de Bruyn G, Tousseyn S, *et al.* Epilepsy and Neurodevelopmental Comorbidities in Tuberous Sclerosis Complex: A Natural History Study[J]. Pediatr Neurol, 2020, 106: 10-16.
- [43] Giordano F, Moscheo C, Lenge M, *et al.* Neurosurgical treatment of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex: a series of 44 surgical procedures in 31 patients[J]. Childs Nerv Syst, 2020, 36(5): 951-960.
- [44] Rednam SP, Erez A, Druker H, *et al.* Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(12): e68-e75.
- [45] Frantzen C, Kruizinga RC, van Asselt SJ, *et al.* Pregnancy-related hemangioblastoma progression and complications in von Hippel-Lindau disease[J]. Neurology, 2012, 79(8): 793-796.
- [46] Ordookhanian C, Kaloostian PE, Ghostine SS, *et al.* Management Strategies and Outcomes for VHL-related Craniospinal Hemangioblastomas[J]. J kidney Cancer VHL, 2017, 4(3): 37-44.
- [47] 李静, 肖静, 梁建宏. 视盘型视网膜毛细血管瘤的临床分析[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(8): 609-615. [Li J, Xiao J, Liang JH. Clinical analysis of juxtapapillary retinal capillary hemangioma[J]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2019, 55(8): 609-615.]
- [48] Fang F, Ding L, He Q, *et al.* Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 586795.
- [49] Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, *et al.* Turner syndrome: mechanisms and management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(10): 601-614.

[编辑校对: 黄园玲]

作者贡献:

贾牧原: 提纲及思维导图设计、论文撰写

李 泽: 资料查询、思维导图设计、论文修改

刘羽阳: 资料查询、论文修改

刘嘉霖: 论文审阅

郑晓缺: 资料查询、数据信息核对

白云娟: 资料查询

陈 凌: 论文审阅、数据信息核对