

大脑胶质瘤病的分型探讨(附 13 例报告)

杨志波¹, 张新定^{1,2*}, 韩彦明¹, 王小强¹, 贺振华¹, 兰正波¹

1. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030;

2. 兰州大学神经病学研究所, 甘肃 兰州 730030

摘要:目的 探讨大脑胶质瘤病(gliomatosis cerebri, GC)的分型及影像和病理学特征。方法 对本院神经外科2010年3月至2012年11月间收治的13例GC进行分型对比研究。结果 GC的临床表现以头痛(8/13)和癫痫(3/13)常见。影像学检查显示弥漫性病灶累及大脑半球3个或3个以上脑叶及中枢结构, MRI呈长T1、长T2异常信号, 增强扫描通常无强化, MRS也具有诊断价值。光镜和电镜结果显示肿瘤组织多以星形胶质细胞瘤多见(9例), 也可少突胶质细胞瘤(2例)。依据组织学表现, GC 1型以低级别星形胶质细胞瘤多见。结论 可将GC分为两型, 并且各具有不同的影像和病理学特征, 1型GC以星形细胞瘤常见, 临床上可依据分型的不同选择个体化的治疗方法。

关键词: 大脑胶质瘤病; 分型; 临床病理学; 神经影像学

Gliomatosis cerebri: clinical study of 13 cases and comparison of mass forming and diffuse types

YANG Zhi-bo¹, ZHANG Xin-ding^{1,2}, HAN Yan-min¹, WANG Xiao-qiang¹, HE Zhen-hua¹, LAN Zheng-bo¹, 1 Department of Neurosurgery, The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, P. R. China; 2 Institute of Neurology, Lanzhou University, Lanzhou 730030, P. R. China

Abstract: Objective To evaluate the clinicopathologic and neuroimaging findings of GC and to compare the clinical findings between Type 1 and Type 2 GC. **Methods** Clinical comparison between subtypes and clinical analysis were performed. **Results** The clinical manifestations of these 13 patients included headache (8/13) and seizure (3/13). Radiological examination revealed diffuse lesions infiltrative process involving more than three cerebral lobes a diagnosis of MRS should be considered. Histologically, 13 cases of GC were classified into low and high grade histologic grades by cytologic anaplasia. Low-grade GC was more common in Type 1 than Type 2. Immunohistochemical and Ultramicrostructure results demonstrated that the infiltrating tumor cells were undifferentiated cells with astrocytic or oligodendroglial differentiation. **Conclusions** Type 1 and 2 GC are somewhat different in neuroimaging and pathologic features. Type 1 GC were undifferentiated cells with astrocytic common. Treatment of GC was based on magnetic resonance imaging findings and histological confirmation for patients.

Key words: gliomatosis cerebri; subtype; clinicopathology; neuroimaging

大脑胶质瘤病(Gliomatosis cerebri, GC)是指胶质瘤细胞弥漫性分布于神经组织之间,广泛浸润大脑半球3个或3个以上脑叶及其结构,无明确边界,常为双侧性并可以延伸至幕下结构甚至脊髓,以往又称“弥漫性胶质瘤病”和“弥漫性胶质母细胞瘤病”,是中枢神经系统一种少见的、恶性的、预后极差的原发肿瘤。此病由 Nevin 于 1938 年首次

报道^[1]。随着神经影像学的发展,特别是近一、二十年来,有关 GC 的报道逐渐增多;但尚未被深入认识,在分型、病理和影像学等方面仍存在诸多争议。兰州大学第二医院 2010,3 至 2012,11 经病理证实的 GC 13 例。病例纳入标准: MRI 上显示病变侵犯 3 个或 3 个以上脑叶及其结构;所有病例均经手术病理证实;排除大脑多发胶质瘤的病例。本

收稿日期:2012-12-11;修回日期:2013-04-07

作者简介:杨志波(1985-),男,硕士研究生,主要研究方向:大脑胶质瘤病的基础与临床研究。

通讯作者:张新定(1965-),男,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:颅脑肿瘤和功能神经外科。

文报告并结合国外文献探讨 GC 的分型及其影像、病理学和临床特征。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组收集兰州大学第二医院 2010,3~2012,11 经手术病理证实的 GC 患者 13 例(见表 1),所有的病例依据影像和病理学表现分为两型,其中 GC 1 型 9 例,2 型 4 例;男性 6 例,女性 7 例;年龄 10~57 岁,平均年龄为 38 岁。

1.2 分型标准

依据影像和病理学特征,将 GC 分为两种类型^[2]:即 1 型是弥漫型,为肿瘤细胞弥漫性浸润性生长,受累组织结构体积增大,而没有局灶性肿块形成,多数文献称为经典型;2 型可称为肿块型,初

次就诊时表现为伴随弥漫性病变的基础上局灶性肿块形成,可由 1 型发展而来。

1.3 影像学检查

全部病例均行头颅 CT 平扫和 MRI 扫描及增强检查。常规 MRI 平扫 4 个序列,即矢状位 T1WI,轴位 T1WI、T2WI 和 FLAIR 序列,部分病例加作冠状位。所有病例均行 Gd-GTPA 增强扫描,部分病例选择病灶中心为感兴趣区行磁共振波谱(MRS)扫描。

1.4 病理学检查

对在手术部分切除的标本进行常规固定,分别 HE 染色和免疫组化染色,光镜观察,部分肿瘤标本固定后送电镜观察。依据 2007 年 WHO 颅内肿瘤分级标准进行分级并统计 GEAP,S100,Ki-67 三项指标免疫组化结果。

表 1 13 例 GC 的临床、病理和影像学资料

编号	性别	年龄(岁)	临床表现	KPS 评分	病程(月)	分型	侵犯范围	MRI 特点	病理分级	Ki-67 阳性细胞数(%)
1	男	10	癫痫	60	0.5	2	双侧额叶、右颞叶、岛叶、胼胝体、基底节	长 T1 长 T2; 局灶肿块; 结节状强化	星型细胞瘤 II 级	5
2	女	45	头痛、呕吐	50	15	1	双侧额叶、颞叶、顶叶、岛叶、胼胝体、基底节	长 T1 长 T2; 无强化	星型细胞瘤 II 级	10
3	男	32	头痛	70	3	2	双侧额叶、颞叶、右顶叶、胼胝体、基底节	长 T1 长 T2; 局灶肿块; 无强化	星型细胞瘤 II 级	-
4	女	45	恶心、呕吐	70	1	1	双侧额叶、右颞叶、胼胝体、基底节	长 T1 长 T2; 无强化	星型细胞瘤 II 级	-
5	女	57	头痛、呕吐	60	1	1	右侧额叶、颞叶、胼胝体、岛叶	长 T1 长 T2; 无强化	星型细胞瘤 II 级	-
6	男	38	头痛	60	24	2	左侧额叶、颞叶、顶叶、岛叶、胼胝体、基底节 结节强化	长 T1 长 T2; 局灶肿块;	少突胶质细胞瘤 II 级	5
7	女	42	头痛	80	26	1	左侧额叶、颞叶、胼胝体、岛叶	长 T1 长 T2; 无强化	星型细胞瘤 II 级	5
8	男	32	癫痫	70	3	1	双侧额叶、右颞叶、岛叶、胼胝体、基底节	长 T1 长 T2; 无强化	星型细胞瘤 II 级	5
9	男	42	头痛	80	12	1	双侧额叶、右颞叶、岛叶、基底节	长 T1 长 T2; 无强化	少突胶质细胞瘤 II 级	-
10	男	47	肢体无力	70	2	1	右侧额叶、顶叶、枕叶、基底节、胼胝体	长 T1 长 T2; 无强化	星型细胞瘤 I-II 级	-
11	女	37	头痛、呕吐	70	6	1	双侧额叶、左颞叶、胼胝体、基底节	长 T1 长 T2; 无强化	少突-星型细胞瘤 II 级	-
12	女	33	癫痫	60	8	1	双侧额叶、右颞叶、胼胝体、基底节	长 T1 长 T2; 无强化	星型细胞瘤 II 级	5
13	女	31	头痛、呕吐	70	1	2	双侧额叶、左颞叶、岛叶、胼胝体、基底节	长 T1 长 T2; 局灶肿块; 小结节强化	胶质母细胞瘤 IV 级	20

2 结果

2.1 临床表现

患者入院前病程 0.5~26 个月不等,症状呈进行性加重趋势。本组以头痛为首发症状者有 8 例,癫痫发作 3 例,几乎所有的患者都有不同程度的颅高压症状,神经系统检查发现都有记忆力减退、反应迟钝,锥体束受损或颅神经损害等表现。

2.2 病变的部位及范围

GC 病变范围广泛,边界不清,病灶侵犯 3 个或 3 个以上脑叶。其中 6 例累及 3 个脑叶,6 例累及 4 个脑叶,1 例累及 5 个脑叶,基底节受累 5 例。胼胝体受累 11 例,表现为胼胝体弥漫性肿胀,病变主要在额叶、颞叶和顶叶呈弥漫性生长,其中 GC 2 型双侧大脑半球受累较多(3/4)(见表 2)。

2.3 影像学检查

CT 扫描呈弥漫性稍低密度或低等混杂密度影,可有中线结构偏移。MRI 扫描显示病变在 T1 WI 上以低、等信号为主,T2 WI 及 FLAIR 上呈均匀高信号,边界不清,均伴有周围脑组织肿胀,未见出血、坏死及囊变,增强扫描 10 例无强化,3 例

可见不规则结节状强化,GC 2 型多有强化(3/4)(见图 1 和 2)。MRS 检查均显示胆碱(Cho)、胆碱/肌酸(Cho/Cr)和胆碱/N 乙酰天门冬氨酸(Cho/NAA)比值的升高,以及 NAA/Cr 的降低(见图 3)。依据影像学表现,本组病例中 1 型 9 例,2 型 4 例。

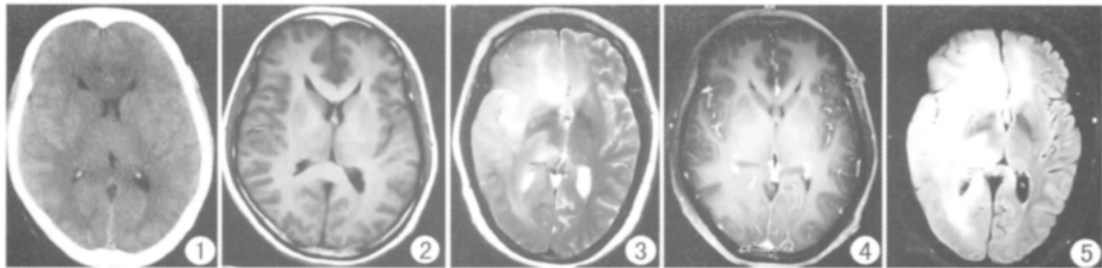


图 1 GC1 型:CT 未见明显异常;MRI 平扫、增强及 FLAIR 轴位示双侧额叶,右侧额、顶叶、岛叶、基底节弥漫性高信号,肝胼体膝部肥厚,境界模糊,中线结构偏移,增强未见明显强化

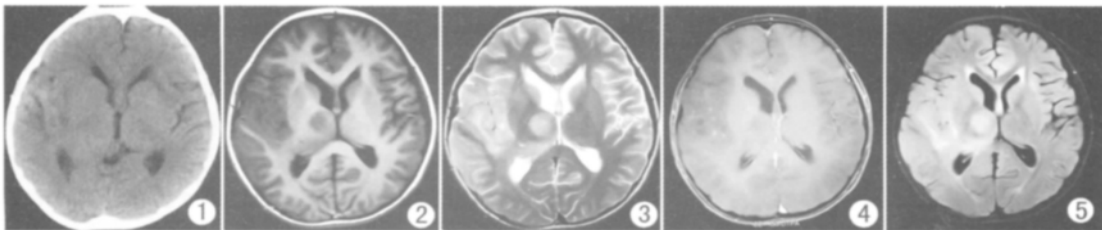


图 2 GC2 型:CT 未见明显异常;MRI 平扫、增强及 FLAIR 轴位示双侧额叶,右侧额、顶叶、基底节弥漫性高信号,范围明显扩大,右侧基底节区明显肿块影,周围脑组织肿胀,脑沟变浅,未见中线结构移位

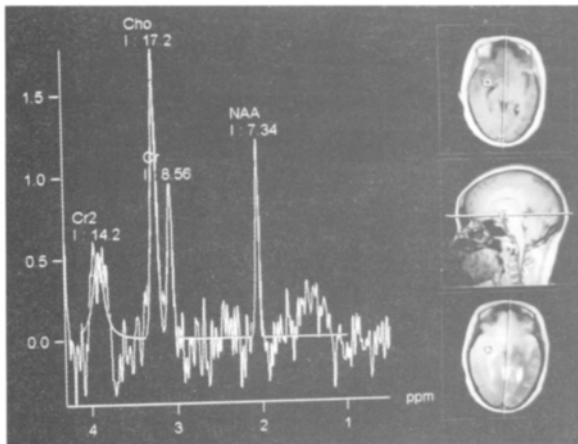


图 3 MRS 检查提示 Cho、Cho/Cr 和 Cho/NAA 比值的升高,以及 NAA/Cr 降低

2.4 病理

大体标本检查也可将 GC 分为 1 型与 2 型。肿瘤组织由星形细胞样的长梭形胶质细胞构成,胶质纤维较疏松,细胞体积增大。GC 的肿瘤细胞多呈星形胶质细胞形态,具有星形胶质细胞的超微结构特征。免疫组化染色可见神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)阳性,Ki-67 指数 5%~20% 不等。超微结构显示肿瘤胞浆及胞突内含有多少不等的中间丝(胶质细丝),具有星形胶质细胞的超微结构特征。本组病例中 1 型 GC 均为低级别胶质瘤(见图 4 和表 2)。

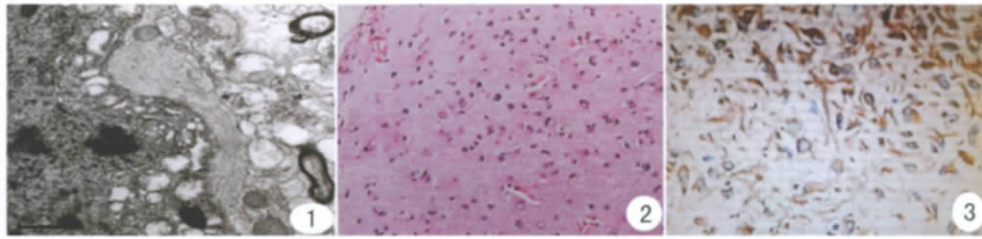


图4 ①超微结构(×20000倍)示肿瘤胞浆及胞突内含有多少不等的胶质丝,具有星形胶质细胞的超微结构特征;②病理检查(HE染色,×200倍)示星形胶质细胞瘤WHO II级;③免疫组化(×200倍)示GFAP阳性

表2 13例GC的病理和影像学结果

	Type 1 GC (n=9)	Type 2 GC (n=4)	Total GC (n=13)
	病例数(%)		
平均年龄(岁)	42	28	38
男:女	3:6	3:1	6:7
病变范围			
双侧大脑半球	6(66.7)	3(75.0)	9(69.2)
单侧大脑半球	3(33.3)	1(20.0)	4(30.8)
胼胝体	8(88.9)	4(100)	12(92.3)
基底节	7(77.8)	4(100)	11(84.6)
幕下结构	0(0)	0(0)	0(0)
病理类型			
星形胶质细胞瘤	7(77.8)	2(50.0)	9(69.2)
少突-星形细胞瘤	1(11.1)	0(0)	1(7.7)
少突胶质细胞瘤	1(11.1)	1(20.0)	2(15.4)
胶质母细胞瘤	0(0)	1(20.0)	1(7.7)
病理级别			
低级别	9(100)	3(60.0)	12(92.3)
高级别	0(0)	1(25.0)	1(7.7)

2.5 预后及随访

本组有4例手术治疗后失访,其他9例病人进行了门诊或电话随访,时间为3~16个月。术后均接受放疗同步替莫唑胺(75 mg/m²,共6周)的辅助化疗;恢复良好,仍在随访中。

3 讨论

GC是中枢神经系统一种少见的、恶性的、预后极差的原发肿瘤性疾病。由于GC临床少见,国内对该病尚未深入认识,在分型、病理和影像学等方面无系统研究,也无较广泛地区大宗病例的流行病学调查。Park等^[3]报道33例GC在初诊时的平均年龄1型为56岁,2型为44岁,男女比例为1.54:1。Novillo^[4]对22例GC患者进行回顾性研究最常见的症状为感觉运动障碍(86.4%)、癫痫发作(36.4%)、认知功能紊乱(27.3%),头痛(27.3%)。当前最大宗病例的报告是Taillibert等^[5]综合分析296例GC病例,其症状包括癫痫(92例),颅内压增高(58例),精神和性格改变(55例),或局灶性

神经功能缺损(50例)。本组病例中几乎所有的患者均有高颅压症状,所以在治疗方案的选择上降低患者的颅内压显得尤为重要。

WHO中枢神经系统肿瘤分类(2007版)将其归类于神经上皮组织肿瘤中的星形细胞瘤,具有恶性生物学行为,相当于WHO III级^[6]。依照这个定义,本组病例中有胶质母细胞瘤IV级1例,其病理分级仍有待于研究。GC肿瘤细胞多是星形细胞瘤,但大多数文献报告除星形细胞瘤外,也可见少突胶质细胞瘤或少突星形细胞瘤等病理类型^[4,7]。按照新版WHO分类标准,少突胶质细胞瘤和混合细胞瘤应不属于GC,这一问题当前仍有争议。本组13病例中,星形细胞瘤I-II级1例,II级11例,IV级1例。少突胶质细胞瘤2例,少突-星形胶质细胞瘤1例,胶质母细胞瘤1例。

国内外文献报告,依据影像和病理学检查可将GC分为1型与2型。1型由于肿瘤组织广泛,肿瘤弥漫性生长,广泛受累的组织肿大,无界限清楚的肿块形成。2型除了弥漫性生长外还可见明显的肿块。有文献报道GC2型以高级别胶质瘤多见^[8],本组病例中GC1型以低级别胶质瘤多见,但大多数2型病例仍以低级别星形细胞瘤常见。GC的肿瘤细胞多呈星形胶质细胞形态,具有星形胶质细胞的超微结构特征^[9],故可以确定大多数GC是星形胶质细胞起源。

免疫组化染色及分子生物学研究发现,尚未发现GC特异性标记物,也未发现不存在于普通胶质瘤中的基因改变,所以多数学者认为GC可能是普通胶质瘤的一个亚型。Seiz等^[10]研究发现,GC1型患者几乎无异柠檬酸脱氢酶同工酶1(IDH1)基因和TP53基因突变,2型病例中42%发生IDH1基因突变而TP53基因几乎全部突变,由此推测,GC1型与星形细胞肿瘤并不存在明显的遗传学关系。本组病例免疫组化染色结果显示大部分Ki-67指数较低,则表明肿瘤细胞增殖不活跃,但通常认为GC具有高度侵袭性和恶性生物学行为^[11],其原

因尚需更进一步研究。

在 GC 的诊断标准方面,必须结合影像学特征, MRI T2WI 是 GC 诊断的金标准^[12],但最终的确诊需结合病理学。临床中 GC 需要和脑弥漫性疾病鉴别,主要有脑炎、多发性硬化、淋巴瘤等鉴别,文献多将颅内多发胶质瘤分为多灶型胶质瘤和多中心型胶质瘤,在神经影像上均为脑内多发病灶,为侵犯大脑半球不同脑叶,并且各病灶之间不连续,临床上鉴别诊断不难^[13],但最终的确诊需经病理学证实^[12,14,15]。立体定向活检技术获取肿瘤组织具有微侵袭性的优势,但是,立体定向活检术组织取材少,必然造成病理诊断的不准确^[11,16]。本组病例均行显微外科手术治疗,获得的肿瘤组织多,从而提高了病理诊断的准确性。

本组病例都依据影像诊断后,采用显微外科手术切除的治疗方法,主要考虑到:①几乎所有的患者均有高颅压症状,所以在治疗方案的选择上降低患者的颅内压显得尤为重要;②对于 GC2 型的病例直接切除肿瘤结节;③为术后的放化疗创造条件;④立体定向活检术组织取材少,必然造成病理诊断的不准确,所以采取大部切除后肿瘤标本的多点活检,明确诊断。切除程度主要依据肿瘤所在部位,个体化、优化手术方案,在最大功能保护的前提下,尽可能的多切除肿瘤的内减压术,尽可能避免神经功能损伤。

因在临床上该病缺乏特异性,易导致误诊,需结合影像学和组织病理学检查从而做出正确的诊断;由于 GC 临床上可分两型,对于 GC 2 型可以直接切除肿瘤结节,GC1 型可以根据病变情况,采取立体定向活检、内减压或外减压术等不同的治疗方法,所以说依据 GC 的分型不同采取个体化的手术治疗方案,是一种有效的治疗思路;而对于术后的放化疗,国内外尚无统一认识,各个胶质瘤治疗中心采取的治疗方案各不相同。因为分型的不同,采取个体化的手术和放、化疗也可能是未来研究的一个重要方向,从而改善患者预后及生存质量。总之,GC 临床表现缺乏特异性,当影像学表现为弥漫性非典型性肿瘤时,应考虑 GC 的可能,最终的确诊需依据病理学检查,GC 肿瘤组织多以低级别星形胶质细胞瘤多见。临床上依据 GC 两型不同的影像和病理学特征以诊断和选择不同的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Nevin S. Gliomatosis cerebri. *Brain*, 1938, 61: 170-191.
- [2] Bruna J, Velasco R. Gliomatosis cerebri. *Neurología (English Edition)*, 2010, 25(3): 143-147.
- [3] Park S, Suh YL, Nam DH, et al. Gliomatosis cerebri: clinicopathologic study of 33 cases and comparison of mass forming and diffuse types. *Clin Neuropathol*, 2009, 28(2): 73-82.
- [4] Novillo Lopez ME, Gomez-Ibanez A, Rosenfeld M, et al. Gliomatosis cerebri: review of 22 patients. *Neurologia*, 2010, 25(3): 168-173.
- [5] Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, et al. Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. *J Neurooncol*, 2006, 76(2): 201-205.
- [6] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109.
- [7] Di Ieva A, Gaetani P, Giannini M, et al. Oligodendroglial gliomatosis cerebri. Case report. *J Neurosurg Sci*, 2006, 50(4): 123-125.
- [8] Vates GE, Chang S, Lamborn KR, et al. Gliomatosis Cerebri: A Review of 22 Cases. *Neurosurgery*, 2003, 53(2): 261-271.
- [9] Cervos-Navarro J, Artigas J, Aruffo C, et al. The fine structure of gliomatosis cerebri. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1987, 411(1): 93-98.
- [10] Seiz M, Tuettenberg J, Meyer J, et al. Detection of IDH1 mutations in gliomatosis cerebri, but only in tumors with additional solid component: evidence for molecular subtypes. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(2): 261-267.
- [11] Romeike BF, Mawrin C. Gliomatosis cerebri: growing evidence for diffuse gliomas with wide invasion. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(4): 587-597.
- [12] Desclee P, Rommel D, Hernalsteen D, et al. Gliomatosis cerebri, imaging findings of 12 cases. *J Neuroradiol*, 2010, 37(3): 148-158.
- [13] Patil CG, Eboli P, Hu J. Management of multifocal and multicentric gliomas. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23(2): 343-350.
- [14] Sureka J, Jakkani RK. Clinico-radiological spectrum of bilateral temporal lobe hyperintensity: a retrospective review. *Br J Radiol*, 2012, 85(1017): e782-792.
- [15] Brandão RA, de Carvalho GT, de Azeredo Coutinho CA, et al. Gliomatosis cerebri: diagnostic considerations in three cases. *Neurology India*, 2011, 59(1): 122-125.
- [16] Buis DR, van der Valk P, De Witt Hamer PC. Subcutaneous tumor seeding after biopsy in gliomatosis cerebri. *J Neurooncol*, 2012, 106(2): 431-435.