

· 临床经验交流 ·

幕上胶质瘤伴继发癫痫 64 例临床分析

崔向丽^{1,3}, 陈宝², 隋大立³, 林松^{3*}

1. 首都医科大学附属北京市天坛医院药剂科, 北京 100050;

2. 山东省青州市人民医院神经外科, 山东 青州 262500;

3. 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京 100050

摘要:目的 研究以癫痫为首发症状的胶质瘤特点, 为临床癫痫治疗提供参考。方法 收集 2011 年 1 月至 2012 年 8 月北京天坛医院神经外科收治的病理确诊为胶质瘤, 并以癫痫为首发症状的患者, 分析癫痫发作与肿瘤部位和病理的关系。结果 收集到病理确诊的幕上胶质瘤患者 171 例, 其中 64 例以癫痫为首发症状。低级别胶质瘤癫痫发生率显著高于高级别胶质瘤患者 ($P < 0.05$), 星形细胞瘤与少突星形细胞瘤癫痫发生率显著高于其他病理类型 ($P < 0.05$)。额叶与额顶叶胶质瘤癫痫发生率显著高于其他类型胶质瘤 ($P < 0.05$)。结论 胶质瘤继发癫痫与肿瘤部位和病理类型密切相关。

关键词: 胶质瘤; 癫痫; 病理; 部位

Clinical analysis of 64 supratentorial glioma patients with secondary epilepsy

Cui Xiang-li¹, Chen Bao², Sui Da-li³, Lin Song³ 1. Pharmacy department, Beijing tiantan hospital, Capital medical college, Beijing, 100050; 2. Neurosurgery department, The people's hospital of Qingzhou, Shandong province, qingzhou, 262500; 3. Neurosurgery department, Beijing tiantan hospital, Capital medical college, Beijing, 100050.

Abstract: Objective To study the characteristics of glioma with epilepsy as the initial symptom and to provide a reference for therapy of epilepsy. **Methods** Patients with a pathological diagnosis of glioma and with epilepsy as the initial symptom, who were admitted to Neurosurgery Department, Beijing Tiantan Hospital during January 2011 to August 2012, were included in the study. The relationship of epileptic seizure with tumor location and pathology was analyzed. **Results** 171 patients with a pathological diagnosis of supratentorial glioma were collected, 64 of whom had epilepsy as the initial symptom. The incidence of epilepsy in patients with low-grade gliomas was significantly higher than that in the patients with high-grade gliomas ($P < 0.05$). The incidence of epilepsy in patients with astrocytoma and oligoastrocytoma was significantly higher than that in the patients with other pathological types of gliomas ($P < 0.05$). The incidence of epilepsy was significantly higher in patients with gliomas located in the frontal lobe or frontal-parietal lobe than in patients with gliomas in other locations ($P < 0.05$). **Conclusions** The incidence of epilepsy in patients with gliomas is closely related to the intracerebral location and pathological type of the tumors.

Key words: glioma; epilepsy; pathology; location

本文回顾性分析了 2011 年 1 月 ~ 2012 年 8 月我院收治的以癫痫为首发症状就诊的胶质瘤患者临床、影像和病理学资料, 分析癫痫发作与肿瘤部位、病理类型等关联性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2011 年 1 月至 2012 年 8 月我院收治 171 例胶质瘤患者, 其中 64 例患者以癫痫为首发症状就

诊, 且 MRI 显示肿瘤部位在小脑幕上。肿瘤切除术后病理确诊为胶质瘤 (II - IV 级)。其中男 39 例, 女 25 例, 平均年龄 41 岁 (17 ~ 62 岁)。45 例患者术前为单纯继发性癫痫, 18 例患者同时伴有头痛或头晕。癫痫表现为大发作的 24 例, 部分发作 39 例。癫痫发作频率为每日 5 次至每月 1 次。

1.2 神经电生理学检查

其中 45 例行脑电图或动态脑电图检查, 其中 5

基金资助: 北京市自然科学基金 7122061

收稿日期: 2013 - 03 - 13; 修回日期: 2013 - 05 - 26

作者简介: 崔向丽 (1978 -), 女, 博士, 副主任药师。主要从事胶质瘤围手术期药物治疗工作。

例正常,39 例异常,脑电图异常者中仅 23 例有明确痫样放电表现。

1.3 神经影像学检查

64 例患者均行 CT 和 MRI 平扫加增强检查,CT 均表现为脑内以低密度为主的混杂密度病灶,其中 15 例病灶内有点状钙化,7 例中线结构明显移位。MRI 平扫加增强检查,病变均表现为以长 T1、长 T2 为主的混杂信号,部分有强化结节。病灶为多发者 4 例,单发者 60 例。

1.4 病理诊断

按 WHO (2007) 中枢神经系统肿瘤分类法,分为星形细胞肿瘤、少突胶质细胞肿瘤和少突星形细胞肿瘤 3 类^[1]。根据术前磁共振影像确定胶质瘤部位。分析病理类型、部位与癫痫发作关系,统计肿瘤切除术前抗癫痫药物使用情况,随访所有患者术后癫痫控制情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析,选用 χ^2 检验的确切概率法。

2 结果

2.1 病理类型和癫痫的关系

70 例星形细胞肿瘤患者,癫痫发作 23 例,癫痫发生率 32.9%,其中星形细胞瘤(Ⅱ级)癫痫发生率 48.6%,明显高于间变星形细胞瘤(Ⅲ级)($P < 0.05$)和胶质母细胞瘤(Ⅳ级)($P < 0.05$)。64 例少突星形细胞肿瘤患者,癫痫发作 26 例,发生率 40.6%,其中少突星形细胞瘤(Ⅱ级)发生率 55%,明显高于间变少突星形细胞瘤(Ⅲ级)16.7%($P < 0.05$)。少突胶质细胞瘤和间变少突胶质瘤癫痫发生率分别为 40.7%和 57.1%,无显著差异($P > 0.05$)。

表 3 胶质瘤部位与癫痫发作的关系

部位	额叶	顶叶	颞叶	岛叶	额颞叶	额顶叶	颞顶叶	额颞岛叶	侧脑室	合计
癫痫	34	4	12	3	4	3	1	2	1	64
例数	70	14	36	6	17	7	5	4	2	171
发生率(%)	48.6*	28.6	33.3	50	23.5	42.9 [△]	20.0	50.0	50.0	37.4

* $P < 0.05$, 额叶与其他部位比较, [△] $P < 0.05$ 额顶叶与其他部位比较

2.4 抗癫痫药物使用情况 (见表 4)

64 例癫痫发作的胶质瘤患者中,10 例未服用过抗癫痫药物,大部分患者就诊前服用丙戊酸钠,占 54.7%,其次服用卡马西平 13 例,占 20.3%,服用其他新型抗癫痫药物如托吡酯和左乙拉西坦的病例较少。

2.2 病理分级和癫痫的关系

根据 WHO 2007 胶质瘤病理分级方法,胶质瘤分为 4 级,低级别Ⅱ级胶质瘤癫痫发生率 49%,明显高于Ⅲ级 25%和Ⅳ级的恶性胶质瘤 12% ($P < 0.05$)。

表 1 癫痫发作与胶质瘤病理分型的关系

胶质瘤分类	癫痫例数	总例数	发生率
星形细胞肿瘤	23	70	32.9%
星形细胞瘤	17	35	48.6%*
间变性星形细胞瘤	3	13	23.1%
胶质母细胞瘤	3	22	13.6%
少突胶质细胞肿瘤	15	34	44.1%
少突胶质细胞瘤	11	27	40.7%
间变少突胶质细胞瘤	4	7	57.1%
少突星形细胞肿瘤	26	64	40.6%
少突星形细胞瘤	22	40	55.0% [△]
间变少突星形细胞瘤	4	24	16.7%
合计	64	171	37.4%

* $P < 0.05$ 星形细胞瘤与间变星形细胞瘤和胶质母细胞瘤比较;[△] $P < 0.01$ 少突星形细胞瘤与间变少突星形细胞瘤比较。

表 2 癫痫发作与胶质瘤患者病理分级的关系

胶质瘤分级	癫痫例数	总例数	发生率
Ⅱ级	50	102	49.0%*
Ⅲ级	11	44	25.0%
Ⅳ级	3	25	12.0%
合计	64	171	37.4%

* $P < 0.05$ Ⅱ级与Ⅲ级和Ⅳ级胶质瘤比较

2.3 肿瘤部位和癫痫

根据术前 MRI 影像学资料确定胶质瘤的部位,额叶胶质瘤的癫痫发生率 48.6%显著高于其他部位的癫痫发生率($P < 0.05$) (表 3)。

3 讨论

胶质瘤起源于神经上皮细胞,占全部脑肿瘤的 35.26%~60.96%^[1],其中星形细胞肿瘤最常见。癫痫是胶质瘤患者的常发症状之一,本调查胶质瘤伴癫痫患者占同期收治胶质瘤患者总数的 37.4%。胶质瘤继发癫痫的发生与肿瘤的部位、生长速度及病理性质有关,邻近大脑皮层缓慢生长的高分化胶

质瘤,如少突胶质细胞瘤及星形细胞瘤等,更易发生继发癫痫^[2,3]。

表 4 抗癫痫药物使用情况

抗癫痫药物	例数	比例
丙戊酸钠	35	54.7% *
卡马西平	13	20.3% [△]
苯妥英钠	3	4.7%
丙 + 托吡酯	2	3.1%
丙 + 左乙拉西坦	1	1.6%
无抗癫痫药物	10	15.6%
合计	64	100%

* $P < 0.05$ 丙戊酸钠与其他药物比较; $^{\Delta} P < 0.05$, 卡马西平与其他药物比较

本研究的幕上胶质瘤有癫痫发作的患者以青壮年为主,平均年龄 41 岁,男性 39 例,明显多于女性的 25 例。继发癫痫的多为高分化的低级别胶质瘤,Ⅱ级胶质细胞瘤(星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤)占全部癫痫患者的 78.1%,并且癫痫发生率最高 49.0%,低分化(Ⅲ,Ⅳ级胶质瘤)仅 22%,Ⅲ级和Ⅳ级癫痫发生率分别为 25% 和 12%。少枝胶质细胞瘤癫痫发生率很高,与少枝胶质细胞瘤容易发生钙化有关。低级别的星形细胞瘤癫痫发生率明显高于恶性胶质瘤^[3]。当肿瘤主体位于皮层呈浸润性生长时,容易诱发癫痫。而肿瘤向深部浸润,其深部传导通路被破坏时,反而会抑制癫痫的发作^[4]。尤其是那些肿瘤主体位于额、顶皮层者常以癫痫为首发症状,而部位较深的室管膜瘤极少以癫痫为首发症状。水肿和占位效应明显的胶质瘤大多恶性程度较高,癫痫发病率也较低。很多患者反复癫痫发作多年才发现脑部肿瘤^[5,6],因此,癫痫发作患者应及时进行 MRI 和 CT 影像学检查以排除颅内占位病变。

因为肿瘤相关癫痫的机制与其他癫痫不同,包括瘤周 pH,细胞因子,谷氨酸浓度的改变等^[7],约 50% 的胶质瘤患者术后仍会发生癫痫^[8],低级别胶质瘤患者相对高级别胶质瘤患者的癫痫更难治^[9,10],在临床诊治过程中,药物治疗对迟发性的癫痫较早期癫痫更容易起效。一些研究显示,胶质瘤患者中以癫痫起病的患者预后较好,生存期较长^[11-13]。本组 64 例患者中,大部分患者就诊前口服丙戊酸钠(35 例,54.7%)和卡马西平(13 例,20.3%)治疗癫痫。服用 1 种药物癫痫控制效果差的患者加用托吡酯和左乙拉西坦控制。其中 10

例患者发病后早期就诊,尚未服用抗癫痫药物。

综上所述,以癫痫为首发症状的胶质瘤患者,在切除肿瘤的同时,应考虑控制癫痫发作。目前,由于抗癫痫药物对脑肿瘤相关的癫痫研究尚少,抗癫痫药物使用指南缺乏,国内外应开展大规模随机对照临床研究,根据研究结果制定脑肿瘤患者癫痫预防治疗的指导原则,为癫痫的预防控制提供参考。

参 考 文 献

- [1] Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. Arch Neurol, 2010, 67(3): 336-342.
- [2] 刘爱军,李安民,傅相平,等. 幕上胶质瘤致癫因素分析. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(8): 467-469.
- [3] Prakash O, Lukiw WJ, Peruzzi F, et al. Gliomas and seizures. Med Hypotheses, 2012, 79(5): 622-626.
- [4] 王煜,雷霆,李龄. 脑肿瘤与癫痫. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(1): 58-61.
- [5] 王忠诚. 神经外科学. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 494-586.
- [6] Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, et al. Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy. Neurosurgery, 1997, 41(2): 378-386.
- [7] Rüegg S, Roelcke U. Brain tumor-associated seizures: glutamate, transporters, and an old drug. Neurology, 2012, 28: 79(9): 844-845.
- [8] Sirven JI, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. Mayo Clin Proc, 2004, 79(42): 1489-1494.
- [9] 姜宗飞,杨文平,张新定. 低级别胶质瘤与癫痫. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(4): 370-373.
- [10] Lwu S, Hamilton MG, Forsyth PA. Use of peri-operative anti-epileptic drugs in patients with newly diagnosed high grade malignant glioma: a single center experience. J Neurooncol, 2010, 96(3): 403-408.
- [11] You G, Sha ZY, Jiang T. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study. Neuro-oncology, 2012, 14(2): 230-241.
- [12] Danfors T, Ribom D, Berntsson SG, Smits A. Epileptic seizures and survival in early disease of grade 2 gliomas. Eur J Neurol, 2009, 16(7): 823-831.
- [13] 游赣,桑林,江涛. 成人低级别胶质瘤癫痫预后的影响因素. 中国微侵袭神经外科杂志, 2009, 14(1): 43-45.