

## 胚胎发育不良性神经上皮瘤的诊疗进展

侯国阔<sup>1</sup>, 张慧<sup>2</sup> 综述 张新定<sup>1</sup> 审校

1. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 胚胎发育不良性神经上皮瘤 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNT) 是中枢神经系统极为少见的良性肿瘤, 临床表现以难治性癫痫为主, 具有特殊的影像学及病理学表现, 手术切除效果显著, 复发率低。本文就 DNT 的组织病理学、临床表现、影像学表现、治疗、预后及未来发展方向加以综述。

**关键词:** 胚胎发育不良性神经上皮瘤; 癫痫; 神经影像学

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.019

1988 年 Daumas-Duport 等<sup>[1]</sup>首次报道胚胎发育不良性神经上皮瘤 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNT), 2000 年 WHO 将其归于神经元和混合神经元-神经胶质肿瘤类, WHO I 级, 主要位于大脑皮层内和皮层-白质交界部位, 最常见发病部位为颞叶, 占 62%, 其次为额叶, 占 31%<sup>[2]</sup>, 顶枕叶少见, 可发生在尾状核、第三脑室和透明隔等深部结构及小脑半球、脑干、脑桥和第四脑室等<sup>[3]</sup>幕下结构, 病灶可单发或多发, 手术治疗效果良好, 复发率低。因此, DNT 的识别显得尤为重要。

## 1 DNT 的组织病理学表现

### 1.1 病理学表现

张建国等<sup>[4]</sup>报道 DNT 病理学诊断的四大特征: ①少突胶质细胞 (OLC) 出现是 DNT 最具诊断意义的特征, 它常围绕毛细血管分布呈腺泡状或菊形团状结构, 缺乏神经元周围卫星现象, 细胞核呈圆形或椭圆形, 核周有空晕, 呈“鱼眼”样, 胞质少, 细胞形态较一致; ②黏液样基质: 少突胶质细胞瘤和少量星形细胞间的基质呈黏液样, 稀疏处形成多个微囊, 有时可见成熟的神经元如“浮蛙”一样漂浮其中, 从而构成特异的胶质神经元结构<sup>[5]</sup>; ③DNT 的组织病理学上肿瘤呈多结节状结构分布于皮层, 由特异性胶质神经元成分混合而成, 包括少突胶质细胞样细胞、星形细胞和漂浮其中的成熟神经元,

各成分比例变化很大, 以少突胶质细胞样细胞为主; ④病灶周围皮质发育不良<sup>[6]</sup>。

Daumas-Duport 等<sup>[7]</sup>又根据其病理变化将 DNT 分为简单型、复杂型和无特殊型种变型。①简单型: 肿瘤只是由神经胶质、神经元成分组成, 周围有少突胶质细胞。②复杂型: 除了神经元、神经胶质成分外, 还具有神经胶质结节和 (或) 局灶性皮层发育不良, DNT 的典型组织像为结节内含有与少突胶质细胞混合存在的星形细胞, 形态和大小一致的少突胶质细胞可成团分布或排列成条索状。周围的皮层可见有分散的发育不良的区域, 表现为组织结构紊乱和缺乏正常的层次排列。还可有黏液样基质、微囊形成等改变, 有时可见营养不良性钙化, 很少见到核分裂象。③无特殊型: 指具有 DNT 相似的临床表现, 经过长期随访, 影像学检查未能显示瘤块, 病理上仅是增生的神经胶质-神经元成分或多结节结构。

### 1.2 免疫组化表现

免疫组织化学染色少突胶质样细胞 (OLC) 均呈现 Olig2 的免疫反应性, 部分 OLC 表达 nesfin、微管相关蛋白 2、神经丝蛋白、胶质纤维酸性蛋白, 但神经元核抗原呈阴性。陈莉等<sup>[8]</sup>报道 14 例 DNT 中的 OLC 均表达 Olig2, 阳性部位定位于细胞核。在简单型和复杂型 DNT 中, Olig2 阳性的 OLC 数量

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81641056)

收稿日期: 2016-12-26; 修回日期: 2017-02-07

作者简介: 侯国阔 (1988-), 男, 在读硕士, 主要研究方向为脑干三叉神经诱发电位。

通信作者: 张新定 (1965-), 男, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要研究方向: 颅脑肿瘤和功能神经外科, E-mail: zhangxinding@126.com

最多,着色强且均匀一致;而在非特异型 DNT 中, Olig2 阳性的细胞散在分布于瘤组织中。此外, OLC 还呈 S-100 蛋白阳性,仅有个别细胞表达 GFAP。肿瘤中的神经元成分表达 NeuN、NF 和 MAP-2,阳性部位分别为:NeuN 定位于神经元细胞核及核周,MAP-2 定位于神经元的胞质和突起, Syn 染色在神经核中表达阳性, Ki-67 多低于 2%。

## 2 DNT 的临床表现

DNT 好发于儿童或青年为主,临床常表现为难治性癫痫发作<sup>[5,7]</sup>,发作类型多以复杂部分性发作为主,神经系统查体常为阴性,癫痫发作类型多种多样,如以局限性肢体感觉异常和(或)抽搐的部分发作,以幻觉、精神行为异常的复杂部分性发作,以伴有意识障碍的全身强直-阵挛性发作,以内脏不适为主的自主神经发作等,90% 以上为 20 岁前发病,男性稍多于女性。依据病理学的研究,三种分型之间的患者在临床表现上没有特征性的区别。

## 3 DNT 的影像学表现

### 3.1 头部 CT 表现

头部 CT 表现为低密度似球形病灶,边缘部分不规则,占位效应不明显,病灶周围水肿较轻,有时可伴有小片状高密度的钙化灶和出血灶,颅骨内板可见肿瘤压迹,增强扫描无强化<sup>[9]</sup>。CT 上有时可见局部颅骨受压变薄,提示肿瘤长期缓慢生长可能。10% 的病例 CT 检查未见异常,但 CT 诊断通常有限,常被头部 MRI 取代。

### 3.2 磁共振表现

MRI 表现为 T1WI 低信号, T2WI 高信号改变<sup>[10]</sup>,典型的 MRI 征象为三角征,多囊、分叶状或瘤内分隔,增强时呈不完全环形强化。FLAIR 序列表现为不均匀高信号<sup>[11]</sup>,病灶增强不显著,冠状位可见典型的“倒三角形”表现。Fernandez 等<sup>[12]</sup>报道 14 例 DNT 患者的 MRI 特点,认为病灶呈“三角形”是 DNT 的特征之一,“三角征”的形成可能与神经胶质纤维通路放射状分布有关,瘤内分隔可能与肿瘤分叶状表现有关。

近年来,国外学者通过对 DNT 病人脑电图、MRI 及病理组织学的系统分析,将 DNT 的 MR 表现分为三个亚型:Ⅰ型肿瘤为囊样或多囊样, T1WI 呈低信号,致痫灶常常限于肿瘤所在范围;Ⅱ型肿瘤为结节样,混杂信号,致痫灶则包含了肿瘤周围的皮层;Ⅲ型则为皮层发育不良型, T1WI 呈等、低

信号,界限不清,致痫灶包含了更广泛的区域<sup>[13]</sup>。该分型为我们术前确定肿瘤切除范围提供了重要依据。

磁源性影像(MSI)可以明确癫痫样放电区域与肿瘤的位置关系,将其与 DNT 的 MRI 表现相结合,经手术全部切除病灶及癫痫灶可很好地控制发作。但 MSI 在 DNT 患者手术前癫痫灶定位的应用目前意见尚未统一。

### 3.3 代谢形成像

由于在 MRI 影像上有时 DNT 与其它低度恶性胶质瘤不易区别, PET 和 SPECT 对 DNT 的进一步诊断有一定帮助。Maehara 等<sup>[14]</sup>对 7 例低度恶性胶质瘤(其中包括 4 例 DNT)进行 MET-PET 和 FDG-PET 检查研究,发现所有肿瘤的葡萄糖摄取减低;而只有 DNT 的蛋氨酸摄取减低,其他肿瘤的蛋氨酸摄取增加,提示蛋氨酸摄取减低是 DNT 的特征之一。PET 和 SPECT 对于 MRI 难以鉴别时,可以进行鉴别诊断。

## 4 DNT 的鉴别诊断

由于 DNT 常误诊所以鉴别诊断尤为重要。

### 4.1 与少突胶质瘤的鉴别

### 4.2 DNT 瘤与少突胶质瘤的鉴别

主要靠病理, DNT 瘤细胞小圆形,核周透亮和黏液变性等与少突胶质细胞瘤相似。但少突胶质细胞瘤有以下特点<sup>[16]</sup>:①多为白质起源,早期累及皮质;②病灶较大,占位效应伴水肿;③瘤细胞分布弥散;④常有篱笆样血管;⑤少数皮层内形成瘤结节,很像 DNT,但常早期侵入蛛网膜下腔,肿瘤包绕脑膜血管;⑥残留神经元常有瘤细胞围绕成卫星状,而不是神经元漂浮黏液湖上;⑦免疫表型, S-100 蛋白阳性, Syn 和 GFAP 阴性。与神经节细胞瘤的鉴别神经节细胞胶质瘤常位于皮层及有关灰质,好发于颞叶,可有异常和双核节细胞、囊变和淋巴细胞浸润等特点,而 DNT 无此特点,可予以鉴别。

### 4.3 与蛛网膜囊肿和表皮样囊肿的鉴别

影像学上蛛网膜囊肿和表皮样囊肿有时与 DNT 表现类似,较难鉴别。蛛网膜囊肿和表皮样囊肿为脑外病变,具有脑外占位的征象,如皮质受压、蛛网膜下腔增宽等;同时,蛛网膜囊肿一般张力较大, T1WI、T2WI 和 T2 水抑制像上始终与脑脊液信号一致,可与 DNT 相鉴别;表皮样囊肿 ADC 图一般呈低信号。

#### 4.4 与毛细胞型星形细胞瘤的鉴别

组织学上的 Rosenthal 纤维、嗜酸性小体、微囊变可见于 DNT,但只限于毛细胞型星形细胞瘤样区域。毛细胞型星形细胞组织双相型,簇状血管增生在毛细胞型星形细胞瘤很常见,通常位于囊肿壁,而 DNT 无此种血管增生改变<sup>[17]</sup>。此外,Fernandez 等<sup>[18]</sup>发现分隔和三角形两个特征是诊断 DNT 及与低级星形细胞瘤区别的重要特征。皮质外脑室周围和脑室内的 DNT 还应该与脑室部位的中枢神经细胞瘤相鉴别,后者可见神经毡结构的无细胞区,以及血管周围假菊形团;钙化常见,无黏液样背景。

### 5 DNT 的治疗及预后

#### 5.1 DNT 药物治疗

DNT 常引起难治性癫痫发作,所以药物治疗很难达到理想效果,外科干预已成为最为有效的治疗方式<sup>[19,20]</sup>;DNT 手术结束后应常规应用抗癫痫药,预防癫痫发作,在禁食期间给予静脉注射泵持续注射丙戊酸钠(0.8 g/d),可进食后逐渐过渡至口服卡马西平(0.1 g,3 次/d)抗癫痫。出院后均予卡马西平(0.1 g,3 次/d)继续抗癫痫治疗,用药至少 2 年<sup>[21]</sup>。

#### 5.2 DNT 的外科治疗

手术切除 DNT 是必要和惟一的治疗方法,手术方式分为 DNT 病灶全切除、部分切、病灶+癫痫灶切除术,术后多数患者癫痫发作可终止或减少 90% 的癫痫发作<sup>[6]</sup>。王东春等<sup>[22]</sup>研究的 12 例 DNT 患者中肿瘤全切除 3 例,近全切除 9 例,术后随访 3~25 个月,仅有 1 例出现失神发作,1 例出现失神发作合并强直性发作。Honavar 等<sup>[23]</sup>和 Dumas 等<sup>[24]</sup>共研究 114 名 DNT 患者资料,即使肿瘤不能完全切除,DNT 的预后也很好,术后均未见复发,癫痫控制率在 80% 以上。对于疑似病例和诊断困难的 DNT,结合病史及术后病理可确诊;对于脑电起源与病灶不相符的病例,术中可以借助 ECOG,Gelinas 等<sup>[25]</sup>报道 34 例 ECOG 组与 33 例非 ECOG 组,术后每组大约有 80% 的患者无癫痫发作,但在术后长期随访过程中,ECOG 组复发率比非 ECOG 组低,有统计学差异。有报道<sup>[26]</sup>研究局部分皮质发育不良与 DNT 之间的关系,认为前者是致痫灶,后者的致痫灶位于病变周围,因此 DNT 患者需切除肿瘤,并行电灼术控制异常放电的皮质,切除局部发育不良皮质。DNT 的预后良好,术后一般

无肿瘤复发,癫痫发作可完全控制或减少 90% 以上。对 DNT 应早诊断,早治疗,力争完全切除,不能全切的患者,目前的共识,对患者进行长期随访,对于术后需不需要放化疗,目前还存在争议,多数人建议术后不需要放化疗,然而也有学者发现少数 DNT 患者有向神经胶质瘤的恶性转化趋势<sup>[27]</sup>,但 DNT 患者总体预后良好。

### 6 总结和展望

综上所述,DNT 患者的主要表现为难治性癫痫发作,手术效果显著,术后癫痫绝大多数能得到明显控制。但 DNT 较易误诊为其他类型肿瘤,在治疗上会给患者带来痛苦和灾难,随着科学技术及研究的不断发展,DNT 的诊断必将趋于多元化,从而使其诊断变得简单容易。随着影像学技术、SEEG、神经导航及立体定向活检技术的发展,未来 DNT 的诊断会变得更加容易,治疗更微创、更精准,术后效果更好。

#### 参 考 文 献

- [1] Dumas-Duport C, Scheithauer B W, Chodkiewicz J P, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases [J]. *Neurosurgery*, 1988, 23 (5):545-556.
- [2] Paudel K, Borofsky S, Jones R V, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with atypical presentation: MRI and diffusion tensor characteristics [J]. *J Radiol Case Rep*, 2013, 7(11):7-14.
- [3] 张知贵,刘颖,陆明. 11 例胚胎发育不良性神经上皮瘤的 MRI 及 MR 波谱分析 [J]. *重庆医学*, 2016 (19):2686-2689.
- [4] 张建国,胡文忠,李玉,等. 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的病理分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2012, 41(8):534-537.
- [5] Rivera B, Gayden T, Carrot-Zhang J, et al. Germline and somatic FGFR1 abnormalities in dysembryoplastic neuroepithelial tumors [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):847-863.
- [6] 高翔,汪寅,江澄川,等. 胚胎发育不良性神经上皮瘤的诊断与治疗 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2004(02):145-148.
- [7] Khan NI, Khanna L, Renjen P N, et al. An unusual recurrence of dysembryoplastic neuroepithelial tumours after a seizure-free period of 8 years [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013.
- [8] 陈莉,徐庆中,朴月善,等. 胚胎发育不良性神经上

- 皮瘤与皮质发育不良[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(8):524-528.
- [9] 赵旭, 蔡坚坚, 周志强. 胚胎发育不良性神经上皮瘤的CT及MRI表现[J]. 影像诊断与介入放射学, 2015(02):103-107.
- [10] McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, et al. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170A(1):195-201.
- [11] Ozlen F, Gunduz A, Asan Z, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors and gangliogliomas: clinical results of 52 patients[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(10):1661-1671.
- [12] Fernandez C, Girard N, Paz PA, et al. The usefulness of MR imaging in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in children: a study of 14 cases[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(5):829-834.
- [13] Chassoux F, Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: where are we now? [J]. *Epilepsia*, 2013, 54 Suppl 9:129-134.
- [14] Maehara T, Nariai T, Arai N, et al. Usefulness of [<sup>11</sup>C] methionine PET in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(1):41-45.
- [15] Lee DY, Chung CK, Hwang YS, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy[J]. *J Neurooncol*, 2000, 47(2):167-174.
- [16] 高翔, 吴钢, 汪寅, 等. 胚胎发育不良性神经上皮瘤的诊治[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(10):688-690.
- [17] 常秀青, 徐庆中, 卢德宏. 胚胎发育不良性神经上皮瘤[J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(4):363-364.
- [18] Fernandez C, Girard N, Paz PA, et al. The usefulness of MR imaging in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in children: a study of 14 cases[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(5):829-834.
- [19] 王嗣嵩, 张杰, 吴建兵, 等. 难治性颞叶癫痫术后急性发作对远期预后的预测价值[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015(05):421-424.
- [20] 李岩, 王荣祺, 付静, 等. 难治性癫痫相关脑血管畸形15例临床病理分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016(04):328-332.
- [21] 吕超, 徐波涛, 杨开军, 等. 胚胎发育不良性神经上皮瘤与颞叶癫痫[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2013(04):166-167.
- [22] 王东春, 李晓丽, 王硕, 等. 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤12例[J]. 首都医科大学学报, 2006(06):820-823.
- [23] Honavar M, Janota I, Polkey CE. Histological heterogeneity of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: identification and differential diagnosis in a series of 74 cases[J]. *Histopathology*, 1999, 34(4):342-356.
- [24] Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms—a study of 40 cases[J]. *J Neurooncol*, 1999, 41(3):267-280.
- [25] Gelinas JN, Battison AW, Smith S, et al. Electrocorticography and seizure outcomes in children with lesional epilepsy [J]. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27(3):381-390.
- [26] 单永治, 徐建堃, 朴月善, 等. 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的手术治疗[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014(10):592-595.
- [27] Mano Y, Kumabe T, Shibahara I, et al. Dynamic changes in magnetic resonance imaging appearance of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with or without malignant transformation [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2013, 11(5):518-525.