

# 颞叶与非颞叶胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的对比分析

蔡宇翔<sup>1</sup>, 杨转移<sup>1</sup>, 刘定阳<sup>1</sup>, 陈晓宇<sup>1</sup>, 刘澍<sup>1</sup>, 杨治权<sup>1</sup>

1. 中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

**摘要:**目的 探讨颞叶和非颞叶胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的不同临床特点并探究影响预后的相关因素。方法 收集2010年1月至2019年1月期间就诊于我院的33例确诊为胚胎发育不良性神经上皮肿瘤患者的临床资料进行回顾性分析。根据肿瘤发生部位将患者分为颞叶组和非颞叶组, 对患者的一般资料、影像学特点、病理学特点以及预后进行统计对比分析。结果 5例(15.15%)患者术后仍有癫痫发作, 且均为颞叶组患者。统计学分析提示术后癫痫症状控制不佳的患者起病年龄更大、患病时间更长( $P < 0.05$ )。非颞叶组患者的预后更好( $P = 0.018$ )。结论 病灶部位、起病年龄以及患病时间与胚胎发育不良性神经上皮肿瘤患者的预后密切相关。

**关键词:** 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤; 癫痫; 预后

中图分类号: R730.264; R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.014

## A comparative analysis of dysembryoplastic neuroepithelial tumors in the temporal lobe and the extra-temporal lobe

CAI Yu-Xiang<sup>1</sup>, YANG Zhuan-Yi<sup>1</sup>, LIU Ding-Yang<sup>1</sup>, CHEN Xiao-Yu<sup>1</sup>, LIU Jian<sup>1</sup>, YANG Zhi-Quan<sup>1</sup>. 1. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008

Corresponding author: YANG Zhi-Quan, Email: y66406914@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features of dysembryoplastic neuroepithelial tumors in the temporal lobe and the extra-temporal lobe, as well as the influencing factors for prognosis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 33 patients who were diagnosed with dysembryoplastic neuroepithelial tumors in our hospital from January 2010 to January 2019, and according to the location of tumors, they were divided into temporal lobe group and extra-temporal lobe group. The two groups were compared in terms of general data, imaging features, pathological features, and prognosis. **Results** Among these patients, 5 (15.15%) still experienced seizures after surgery, and all of them were in the temporal lobe group. The statistical analysis showed that the patients with poor control of epilepsy after surgery tended to have a younger age of onset and a longer course of disease ( $P < 0.05$ ). The extra-temporal lobe group had significantly better prognosis than the temporal lobe group ( $P = 0.018$ ). **Conclusions** Location of lesion, age of onset, and duration of disease are closely associated with the prognosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumors.

**Key words:** Dysembryoplastic neuroepithelial tumors; Seizure; Prognosis

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNET)是一种神经元和神经胶质混合的良性肿瘤,由Daumas-Duport等于1988年首次报道<sup>[1]</sup>。DNET主要表现为反复发作的药物难治性癫痫,常见于儿童和青少年<sup>[2]</sup>。外科手术切除是DNET的主要治疗方式,大部分患者的癫痫症状在术后都能得到有效的控制。但是仍有部分患者术

后癫痫症状控制不佳,而且对于DNET的手术切除范围,尚有一定争议<sup>[3]</sup>。2010年1月至2019年1月,我院共有33例癫痫患者行外科手术治疗并最终确诊为DNET。本研究对这33例患者的临床资料分组进行回顾性分析,探讨颞叶和非颞叶DNET的不同临床特点并探究影响预后的相关因素。

收稿日期:2019-12-23;修回日期:2020-03-02

作者简介:蔡宇翔(1988-),男,博士,主治医师,主要从事癫痫的相关研究。

通信作者:杨治权(1966-),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:功能神经外科。Email:y66406914@163.com

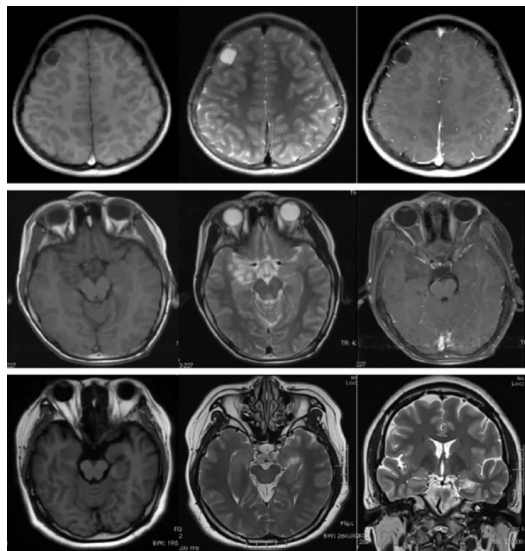
## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

33 例患者中颞叶肿瘤 16 例,非颞叶肿瘤 17 例。男性 19 例,女性 14 例,均以癫痫为主要临床症状,影像学可见异常表现,术后病理检查证实为 DNET,术后规律服用抗癫痫药物并定期随访。根据患者的病史及发作期视频脑电图检查结果,患者的发作类型分为局灶性意识清楚发作、局灶性意识受损性发作以及全面性强直-阵挛发作。

### 1.2 影像学资料

所有患者术前均行 1.5T 或 3.0T 磁共振检查,检查序列除 T1WI 和 T2WI 序列外,还包括成像液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 和增强 T1WI 序列,部分患者还包括 3D-T1WI 序列和 2mm 薄层 T2WI 序列。根据 DNET 在各个磁共振序列上的特点,其被分为 3 个亚型。I 型:囊样或多囊样肿瘤,在 T1WI 上为边界清楚的囊性或多囊性低信号,灰白质分界清晰;II 型:结节样肿瘤,在 T1WI 上为边界欠清的结节样或多结节样混杂信号,灰白质分界尚清;III 型:皮质发育不良样肿瘤,在 T1WI 上为边界欠清的皮质下异常的等信号或混杂信号,灰白质分界不清(图 1)。



A: I 型,病变呈边界清晰的囊样或多囊样结构,T1WI 低信号,T2WI 高信号,瘤周无水肿,增强后病灶无明显强化;B: II 型,病变呈结节样,T1WI 上为边界欠清的混杂信号,T2WI 上为混杂高信号,增强后同样无明显强化;C: III 型,病变常合并皮质发育不良,灰白质分界不清,T1WI 上为混杂等信号或低信号,T2WI 上为混杂高信号。

图 1 DNET 各亚型 MRI 表现

### 1.3 病理学资料

所有患者的病理学标本采用福尔马林浸泡固定后制成石蜡切片。根据 DNET 的病理学特点,其同样被分为 3 个亚型:单纯型、复杂型和非特异型。单纯型主要由特异性胶质神经元成分构成;复杂型除特异性胶质神经元成分外,还含有胶质结节和局灶性的皮质发育不良;非特异型主要由胶质和皮质发育不良样物质构成,没有特异型胶质成分和多结节样结构。

### 1.4 手术策略及术后评估

术前根据症状学、脑电图以及磁共振明确手术切除范围,术中行脑电监测,术后 72 小时内复查头部磁共振,与术前磁共振对比,评估切除程度。将肿瘤及其邻近脑回切除称为扩大切除;将肿瘤本身切除称为病灶切除;将肿瘤未全切称为部分切除。

### 1.5 随访评估

所有患者均在出院后进行随访,随访形式为门诊复查或者电话随访,并根据 Engel 分级量表对患者预后进行评估。Engel I 级:无影响功能的癫痫发作(除外术后早期的癫痫发作);Engel II 级:仅有稀少的影响功能的癫痫发作( $\leq 3$  次/年);Engel III 级:癫痫发作得到相当的改善(减少  $\geq 90\%$ );Engel IV 级:癫痫发作改善不明显或加重。Engel I 级视为预后良好,Engel II-IV 级视为预后不良。

### 1.6 统计学方法

计量资料以均数  $\pm$  标准差表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以数字和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验(或 Fisher 精确检验)。采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, $P$  值小于 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

33 例患者均以癫痫发作为主要临床症状。21 例(63.63%)患者主要表现为局灶性意识受损性发作,8 例(24.24%)患者主要表现为局灶性意识清楚发作,4 例(12.12%)患者主要表现为全面性强直-阵挛发作。起病年龄为 2 月~32 岁,平均  $11.59 \pm 7.46$  岁;患病时间为 8 天~18 年,平均  $3.00 \pm 4.68$  年。手术方面,28 例(84.85%)患者行扩大切除,3 例(9.09%)患者行病灶切除,2 例(6.06%)患者因肿瘤位于重要神经功能区,最终行部分切除(表 1)。

2.2 影像学资料

共有 16 例(48.48%)患者的肿瘤位于颞叶,其次分别为额叶 9 例(27.27%)、顶叶 4 例(12.12%)和枕叶 1 例(3.03%),另外还有 2 例患者肿瘤累及基底节区,1 例患者肿瘤位于下丘脑。MRI 示 DNET 占位效应不明显,边界较清楚,瘤周无明显水肿。T1WI 序列通常为低信号,T2WI 序列通常为高信号,增强后肿瘤强化不明显。根据术前 MRI 对患者的 DNET 进行分型,20 例(60.60%)患者属于 I 型,8 例(24.24%)患者属于 II 型,5 例(15.15%)患者属于 III 型(表 1)。此外,有 9 例(27.27%)患者的 MRI 可以看到 DENT 特征性的“三角征”,6 例(18.18%)患者的 MRI 可以看到 FLAIR 序列上的“环状征”(图 2)。

表 1 颞叶和非颞叶 DNET 患者的一般资料、影像学资料和病理学资料统计对比 [n(%)]

肿瘤部位	颞叶(n=16)	非颞叶(n=17)	P
起病年龄(岁)	12.30±9.44	10.91±5.17	0.599
患病时间(年)	3.87±5.93	2.18±3.07	0.309
癫痫发作类型			0.772
局灶性意识受损性发作	11(68.75)	10(58.82)	
局灶性意识清楚发作	3(18.75)	5(29.41)	
全面性强直-阵挛发作	2(12.50)	2(11.76)	
MRI 亚型			<0.001
I 型	5(31.25)	15(88.24)	
II 型	8(50.00)	0(0.00)	
III 型	3(18.75)	2(11.76)	
切除范围			0.094
扩大切除	14(87.5)	9(52.94)	
局部切除	1(6.25)	5(29.41)	
部分切除	1(6.25)	3(17.65)	
病理学亚型			0.003
单纯型	3(18.75)	11(64.71)	
复杂型	2(12.50)	4(23.53)	
非特异型	11(68.75)	2(11.76)	
随访时间(年)	2.65±2.07	2.13±1.89	0.458
预后			0.018
预后良好	11(68.75)	17(100.00)	
预后不良	5(31.25)	0(0.00)	

2.3 病理学资料

病理学上,14 例(42.42%)患者为单纯型 DNET,6 例(18.18%)患者为复杂型 DNET,13 例(39.39%)患者为非特异型 DNET(表 1)。单纯型和复杂型 DNET 的 MRI 亚型均为 I 型,非特异型 DNET 的 MRI 亚型均为 II 型或 III 型。

2.4 预后相关影响因素

所有患者均定期门诊复查并进行电话随访,随访时间为 4 月~8 年,平均 2.36±1.97 年。28 例(84.85%)患者达到 Engel I 级,2 例(6.06%)患者达到 Engel II 级,3 例(9.09%)患者为 Engel III 级。总体预后良好率为 84.85%,预后不良的 5 例患者均为颞叶 DNET 患者(P=0.018)(表 1)。与预后良好的颞叶 DNET 患者相比,预后不良的患者起病年龄更大(P=0.049),患病时间更长(P=0.019)(表 2)。

表 2 预后良好和预后不良的颞叶 DNET 患者的一般资料、影像学资料和病理学资料统计对比 [n(%)]

一般资料	预后良好(n=11)	预后不良(n=5)	P
起病年龄(岁)	9.45±7.98	18.60±10.11	0.048
患病时间(年)	1.64±2.71	8.78±8.34	0.019
癫痫发作类型			0.402
局灶性意识受损性发作	7(63.64)	4(80.00)	
局灶性意识清楚发作	3(27.27)	0(0.00)	
全面性强直-阵挛发作	1(9.09)	1(20.00)	
MRI 亚型			0.180
I 型	2(18.18)	3(60.00)	
II 型	6(54.55)	2(40.00)	
III 型	3(27.27)	0(0.00)	
切除范围			0.595
扩大切除	9(81.82)	5(100.00)	
局部切除	1(9.09)	0(0.00)	
部分切除	1(9.09)	0(0.00)	
病理学亚型			0.071
单纯型	2(18.18)	1(20.00)	
复杂型	0(0.00)	2(40.00)	
非特异型	9(81.82)	2(40.00)	
随访时间(年)	2.88±1.98	2.14±2.41	0.527

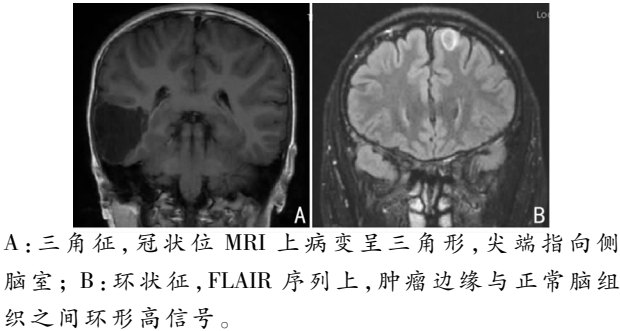


图 2 DNET 的特征性 MRI 表现

3 讨论

随着神经影像技术和癫痫外科的发展,DNET 逐渐受到人们的关注。中枢神经系统肿瘤分类将其归类为神经元及混合性神经元-胶质肿瘤,为 WHO I 级<sup>[4]</sup>。DNET 常见于儿童及青少年,典型的临床表现为反复发作的药物难治性癫痫,以局灶性意识受损性发作为主<sup>[5]</sup>。DNET 通常位于幕上脑皮质及其邻近白质部位,颞叶为其最常见的发生部

位,其次为额叶、顶叶和枕叶。此外,小脑、脑干、丘脑等位置也有报道<sup>[6,7]</sup>。本组患者的起病年龄为  $11.59 \pm 7.46$  岁,临床表现为局灶性意识受损性发作的患者为 63.63%,将近一半(48.48%)的患者肿瘤位于颞叶。将颞叶和非颞叶 DNET 的一般资料进行对比分析可以发现,两组患者的起病年龄、患病时间以及癫痫发作类型没有明显差别。影像学上,颞叶 DNET 组的 MRI 亚型以 II 型为主(50%),非颞叶 DNET 组以 I 型为主(88.24%)。Chassoux 等<sup>[8]</sup>对 DNET 的 MRI 亚型和致痫灶之间的关系进行研究发现,MRI 亚型为 I 型的致痫灶与肿瘤基本重合,因此对于此类 DNET 行完整的肿瘤切除即可使致痫灶消失,患者可获得良好预后。而 II 型和 III 型的致痫灶往往比肿瘤所在范围更大,除完整切除肿瘤外,肿瘤周边的皮质也应当进行切除。当此类肿瘤位于颞叶时,应考虑行前颞叶切除术,必要时还要行杏仁核-海马切除术。此外,部分 DNET 患者的 MRI 可以观察到特征性的“三角征”和“环状征”(图 2)。“三角征”是指在 MRI 上尤其是冠状位影像上,DNET 的形态类似三角形,在皮质层面病变分布较宽,越往深面病变的分布逐渐缩窄,呈尖端指向脑室的三角形。这种特征性的肿瘤形态可能与 DNET 的呈放射状异常发育的胶质纤维有关<sup>[9]</sup>。“环状征”是 DNET 在 FLAIR 序列上的特征性表现,表现为 DNET 和瘤周正常脑组织之间的环状高信号。有学者认为此高信号是由肿瘤边缘松散的胶质神经元成分构成的<sup>[10]</sup>。

病理学上,特异型胶质神经元成分是 DNET 的特征性组织形态,其主要为少突胶质细胞组成的沿神经轴索纵向排列成的柱状结构,各柱状结构之间存在黏液样基质,神经元散布于其中,如同漂浮于黏液样基质中<sup>[11]</sup>。单纯型和复杂型 DNET 都有特异型胶质神经元成分,但其并非 DNET 病理学诊断的金标准,非特异型 DNET 与复杂型类似,含有胶质成分或皮质发育不良,但不存在特异型胶质神经元成分。Chassoux 等<sup>[11]</sup>对 78 例 DNET 患者的病理标本进行统计分析后发现,单纯型和复杂型 DNET 大多与 MRI 亚型 I 型相对应,肿瘤和致痫灶的范围基本一致;非特异型 DNET 与 MRI 的 II 型和 III 型相对应,与 II 型对应时,约一半病例的致痫灶除肿瘤外还包括瘤周区域;与 III 型对应时,大部分病例的致痫灶要远大于肿瘤区域。本组患者中,单纯型和复杂型 DNET 的 MRI 亚型均为 I 型,非特异型

DNET 的 MRI 亚型均为 II 型或 III 型。然而有文献报道 II 型 MRI 也可与单纯型和复杂型 DNET 相对应,这一差别可能是因为本研究样本量较小所致<sup>[9]</sup>。颞叶 DNET 组和非颞叶 DNET 组在 MRI 分型和病理学分型上均存在显著性差异( $P < 0.05$ )。颞叶组 MRI 分型以 II 型为主,病理学分型以非特异型为主;非颞叶 DNET 组 MRI 分型以 I 型为主,病理学分型以单纯型为主。提示颞叶 DNET 的致痫灶范围通常要比肿瘤本身的范围更大。此外,颞叶病变的致痫网络非常复杂,常累及颞叶新皮层及内侧结构。Mathern 等<sup>[12]</sup>发现即便肿瘤并未累及海马,海马依然可以成为致痫灶的一部分。Aubert 等<sup>[13]</sup>通过 SEEG 进行脑电监测发现,在非特异型颞叶内侧 DNET 中,致痫的异常放电早期就会快速波及颞叶新皮层结构以及颞外区域。一项电生理研究指出这种致痫灶的分布和放电特点可能与这类 DNET 合并瘤周皮质发育不良有关<sup>[14]</sup>。还有研究发现大多数术后仍然有癫痫发作的 DNET 患者的电生理和磁共振提示致痫灶残余,病理学证实残余致痫灶存在皮质发育不良,而皮质发育不良与顽固性的癫痫发作密切相关<sup>[15]</sup>。因此,致痫灶的完整切除被认为是影响 DNET 患者预后的重要因素。如果对于颞叶 DNET 仅行肿瘤切除或者扩大切除范围不够,将导致患者术后癫痫症状控制不佳。而非颞叶 DNET 的致痫灶范围大多与肿瘤本身的范围一致,对非颞叶 DNET 患者行肿瘤切除或邻近皮质切除即可获得致痫灶的完整切除。这可能是导致颞叶 DNET 组患者预后不及非颞叶 DNET 组患者的原因。

随后我们对 16 例颞叶 DNET 患者进行分组,将其分为预后良好组和预后不良组,对其一般资料、影像学资料和病理学资料进行统计学分析(表 2)。统计后发现,两组在 MRI 亚型、切除范围、病理学亚型上均没有明显差异( $P > 0.05$ )。预后良好组的起病年龄为  $9.45 \pm 7.98$  岁,患病时间为  $1.64 \pm 2.71$  年;而预后不良组的起病年龄为  $18.60 \pm 10.11$  岁,患病时间为  $8.78 \pm 8.34$  年。两组数据有显著性差异( $P < 0.05$ )。提示预后不良患者的起病年龄更大,患病时间更长。这一结果与既往的研究部分一致<sup>[16,17]</sup>。虽然既往研究发现 DENT 的 MRI 亚型和病理学亚型的致痫灶范围不同,但是本研究中未发现其对预后有明显影响,造成这一结果的可能原因是大部分病例为扩大切除,其次是样本

量较小<sup>[8,11]</sup>。Nolan 等<sup>[16]</sup>对 DNET 术后患者的长期随访也发现 MRI 的亚型对预后没有明显影响,但肿瘤是否全切是预后的影响因素之一。因此,对于预后的影响因素,还需要更大样本量的研究。另外,尽管 DENT 是一种良性肿瘤,但对于患者的术后随访应继续定期进行,因为有长期的术后随访研究发现,部分患者会在术后出现癫痫复发,尤其是术后的 1~3 年,85% 的患者术后 1 年时可达到 Engel I 级,但术后平均随访 4.3 年后,达到 Engel I 级的患者只有 62%<sup>[16]</sup>。

DNET 是一种可以通过手术治疗取得良好预后的中枢神经系统肿瘤。但颞叶 DNET 由于其癫痫网络复杂,与非颞叶 DNET 相比,预后相对较差。因此对于颞叶 DNET 患者术前应进行严格的术前评估,不仅要切除肿瘤,必要时还要对邻近脑皮质或颞叶内侧结构进行扩大切除,以充分切除致痫灶。此外,DNET 的预后还与患者的起病年龄和患病时间密切相关,因此对于考虑诊断为 DNET 的患者,应尽早行手术治疗,以期获得良好的预后。

#### 参 考 文 献

- [1] Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, 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] Cabiol J, Acebes JJ, Isamat F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor[J]. *Crit Rev Neurosurg*, 1999, 9 (2):116-125.
- [3] Chassoux F, Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: where are we now? [J]. *Epilepsia*, 2013, 54:129-134.
- [4] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (6): 803-820.
- [5] Bilginer B, Yalnizoglu D, Soylemezoglu F, et al. Surgery for epilepsy in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumor: clinical spectrum, seizure outcome, neuroradiology, and pathology [J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25 (4):485-491.
- [6] Sunwoo JS, Kim JS. Cerebellar dysembryoplastic neuroepithelial tumor: report of a case and review of the literature [J]. *J Neurol*, 2017, 264 (11):2318-2321.
- [7] Stark J, Friedman E, Thompson S, et al. Atypical presentations of dysembryoplastic neuroepithelial tumors [J]. *Epilepsia*, 2018, 59 (1):e14-e17.
- [8] Chassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an MRI-based scheme for epilepsy surgery [J]. *Neurology*, 2012, 79 (16):1699-1707.
- [9] Isler C, Erturk Cetin O, Ugurlar D, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: clinical, radiological, pathological features and outcome [J]. *Br J Neurosurg*, 2018, 32 (4): 436-441.
- [10] Paudel K, Borofsky S, Jones RV, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with atypical presentation: MRI and diffusion tensor characteristics [J]. *J Radiol Case Rep*, 2013, 7 (11):7-14.
- [11] Chassoux F, Landré E, Mellerio C, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124 (6):1068-1078.
- [12] Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, et al. The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 1995, 21 (2):133-147.
- [13] Aubert S, Wendling F, Régis J, et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours [J]. *Brain*, 2009, 132 (Pt11): 3072-3086.
- [14] Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, et al. Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia [J]. *Epilepsia*, 2006, 47 (9): 1477-1486.
- [15] Pasquier B, Pécot HM, Fabre-Bocquentin B, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections [J]. *Epileptic Disord*, 2002, 4 (2):99-119.
- [16] Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features [J]. *Neurology*, 2004, 62 (12): 2270-2276.
- [17] Hennessy MJ, Elwes RD, Honavar M, et al. Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70 (4): 450-458.