

· 临床研究 ·

胚胎发育不良性神经上皮性肿瘤的临床病理分析*

梅开勇¹, 叶子茵², 林汉良², 郝卓芳¹, 陆光明¹, 廖德贵¹, 钱瑞菱¹

(1. 广州医学院第二附属医院病理科 510260; 2. 中山大学附属第一医院病理科, 广州 510089)

摘要:目的 提高对胚胎发育不良性神经上皮性肿瘤(DNET)临床表现、病理形态学、免疫组织化学及影像学特征的认识。**方法** 回顾性分析 39 例 DNET 的临床表现、病理形态改变、免疫组织化学检测及影像学表现,并对患者进行随访。**结果** 39 例 DNET 患者均在 25 岁以前发病,以局灶性难治性癫痫发作为主要临床表现。肿瘤由神经元和特异性胶质神经元成分(SGE)构成,基质为黏液伴微囊形成,周围有少突胶质细胞样细胞(OLC)。单纯型 DNET 33 例,复杂型 DNET 5 例,非特殊型 DNET 1 例。OLC 示 S-100 及少突胶质细胞转录因子-2(Oligo-2)阳性,神经元核抗原(NeuN)、突触素(Syn)及神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)阴性;神经元示 NeuN 及 Syn 阳性。CT 检查示病变为不规则低密度影,少数有囊性改变或钙化;磁共振成像(MRI)检查示病灶 T1 加权像(T1WI)呈低信号,T2 加权像(T2WI)呈高信号,无强化,无瘤周水肿及占位效应。随访无肿瘤复发及死亡。**结论** DNET 具有独特的临床、病理及影像学特征。

关键词:肿瘤,神经上皮;胚胎发育;神经胶质原纤维酸性蛋白质;突触素;神经元核抗原

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)09-0842-03

A clinicopathologic analysis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor*

Mei Kaiyong¹, Ye Ziyin², Lin Hanliang², Hao Zhuofang¹, Lu Guangming¹, Liao Degui¹, Qian Ruiling¹

(1. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510260, China; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-san University, Guangzhou, Guangdong 510089, China)

Abstract: **Objective** To improve the recognition of clinical manifestations, pathomorphology, immunophenotype and imaging features of dysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNET). **Methods** Clinical manifestations, pathomorphologic changes, immunohistochemical detection and imaging features of 39 patients with DNET were retrospectively analyzed and the follow-up was conducted. **Results** Onset ages of 39 patients with DNET were all before 25 years old. The major clinical manifestation of DNET was intractable focal seizures. The tumor surrounded by oligodendroglia-like cells(OLC) was composed of neurons and specific glioneuronal elements(SGE) with microcapsules formation in background mucinous matrix. There were 3 cases of simple DNET, 5 cases of complex DNET and 1 case of non-specific DNET. OLC demonstrated positive S-100, oligodendroglial cell transcription factor-2(Oligo-2) and negative neuron specific nuclear protein(NeuN), Synaptophysin(Syn), glial fibrillary acidic protein(GFAP). Neurons showed positive NeuN and Syn. CT examination revealed irregular low density lesions, and cystic degeneration or calcification for a small minority of them. Magnetic resonance imaging(MRI) examination notified the lesions with low signal intensity on T1-weighted image(T1WI), high signal intensity on T2-weighted image(T2WI) and no-enhancement. Peritumoral edema and mass effect were not observed. No evidence of tumor recurrence and death was found during the follow-up. **Conclusion** DNET has unique clinical, pathological and imaging features.

Key words: neoplasms, neuroepithelial; embryonic development; glial fibrillary acidic protein; synaptophysin; neuron specific nuclear protein

胚胎发育不良性神经上皮性肿瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNET)是中枢神经系统内少见的神经元和胶质细胞混合性肿瘤,WHO 将 DNET 归为神经元-神经胶质细胞肿瘤,定为 I 级,属良性肿瘤,至今国外已报道 300 余例,但国内报道较少。DNET 在病理组织学上易误诊为少突胶质细胞、混合性少突胶质细胞-星形细胞瘤及神经节细胞胶质瘤等。为提高对该疾病临床病理特征及影像学特点的认识,现就广州医学院第二附属医院及中山大学附属第一医院收治的 39 例 DNET 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广州医学院第二附属医院及中山大学附属第一医院 2000 年 1 月至 2010 年 12 月诊治的 39 例 DNET,其中,男 26 例,女 13 例;发病年龄 1~23 岁,平均 10.3 岁;病程 3 个月至 11 年,平均 5.3 年。患者均行头颅 CT 检查、磁共

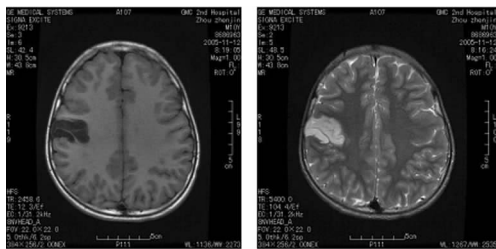
振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及增强扫描检查,并对患者进行随访。

1.2 病理检查及免疫组织化学检测 手术切除的颅内肿瘤组织经 10%甲醛固定,石蜡包埋,苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,免疫组织化学染色(Envision 法)及光学显微镜观察。第一抗体为抗神经胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)抗体、抗 S-100 抗体、抗突触素(synaptophysin, Syn)抗体、抗少突胶质细胞转录因子-2(oligodendroglial cell transcription factor-2, Oligo-2)抗体、抗神经元核抗原(neuron specific nuclear protein, NeuN)抗体、抗 P53 抗体及抗 Ki-67 抗体。所有试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司。观察病理形态学及上述抗体的免疫组织化学染色情况。按照 WHO 2007 年关于神经系统肿瘤分类标准诊断。以 2004 年 Palmini 等^[1]提出的分类法对肿瘤周围脑皮质发育不良进行分型。

* 基金项目:广州市医药卫生科技基金资助项目(201102A213034);迈新·病理基金资助项目(m1003)。

2 结 果

2.1 临床资料分析 所有患者均以癫痫发作起病,抗癫痫药物治疗效果不佳,32 例患者合并头痛,无其他神经系统阳性体征。CT 检查示病变主要位于皮质或皮质下,为不规则低密度影,少数有囊性变或钙化。MRI 检查示病灶 T1 加权像(T1-weighted image, T1WI)呈低信号,T2 加权像(T2-weighted image, T2WI)呈高信号。增强后无强化,无肿瘤周围水肿及占位效应,见图 1。所有患者肿瘤均位于幕上,25 例位于额叶,12 例位于颞叶,2 例位于顶叶。肿瘤大小为 1.1 cm×1.4 cm×1.7 cm~4.2 cm×2.0 cm×1.8 cm。所有患者入院后均行手术切除治疗,术后未进行放疗或化疗。37 例患者术后随访至 2010 年 12 月,癫痫症状得到控制,2 例患者术后 1 年仍有癫痫发作,但发作频率减少,服用抗癫痫药物可明显减少发作频率。无死亡病例。



左:右额叶皮质病灶 T1WI 呈低信号,肿瘤边界清楚;右:右额叶皮质病灶呈 T2WI 呈高信号,无肿瘤周围水肿及占位效应。

图 1 右额叶皮质病灶 MRI 图像

2.2 病理检查结果 肉眼观察肿瘤呈半透明胶冻样,部分有囊性变及钙化。镜下观察:肿瘤多呈结节状分布于大脑或小脑皮质。结节大小不一,有时相互融合。肿瘤由多少不等的神经元和神经胶质成分[即特异性胶质神经元成分(specific glioneuronal elements,SGE)]混合构成,SGE 由少突胶质细胞样细胞(oligodendroglia-like cell,OLC)、成熟神经元和星形细胞组成,3 种细胞比例不一,以 OLC 为主。OLC 形态较一致,核圆形或卵圆形,核仁小,有核周空晕;细胞质少。肿瘤中有明显的微囊变,囊内见稀薄嗜碱性黏液样基质,单个神经元漂浮在黏液样基质中,神经元分布不均,大小和形态不一,单核、无异型,无卫星现象。OLC 排列方式多样,或沿轴突两侧及毛细血管垂直于皮质表面排列,或在黏液丰富区域围绕毛细血管呈菊形团状排列,或在微囊之间呈结节状排列。OLC 中夹杂数目不一的星形细胞,细胞突起细长,少数病例可见 Rosenthal 纤维或钙化。所有病例均未见核分裂及坏死。肿瘤间质血管较丰富,呈分枝状,但无肾小球样血管内皮细胞增生,见封 2 图 2。33 例为单纯型 DNET,肿瘤仅由 SGE 组成;5 例为复杂型 DNET,肿瘤由 SGE 及增生的胶质结节组成,伴或不伴局限性脑皮质发育不良(focal cortical dysplasia,FCD)(伴 FCD 改变的有 3 例,其中 FCD I 型 1 例,FCD II 型 2 例);1 例为非特殊型 DNET。

2.3 免疫组织化学检测结果 OLC 示 NeuN、Syn 及 GFAP 阴性,Olgo-2 及 S-100 阳性。星形细胞表达 GFAP。神经元示 NeuN 及 Syn 阳性,少数肿瘤细胞表达 P53 及 Ki-67,呈低增殖活性,见封 2 图 3、4。

3 讨 论

DNET 是一种少见的神经元和胶质细胞混合性肿瘤,由 Daumas-Duport 等^[2]于 1988 年首先报道并命名,曾称为皮层错构结节、皮质发育不良、胶质瘤等。该肿瘤好发于儿童和青年,多数在 20 岁以前发病,亦有中、老年人发病的报道,本组患者发病年龄 1~23 岁,平均 10.3 岁;男性略多于女性;临床表

现为顽固性癫痫,抗癫痫药物治疗无效,部分患者表现为头痛、呕吐等。肿瘤好发于额叶、颞叶,亦可发生于小脑和脑干,位于大脑皮质和皮质下白质,本研究与国外学者^[3-5]及李南云等^[6]报道的好发部位相似,认为肿瘤多好发于额叶,而陈莉等^[7]报道该肿瘤以颞叶多见。DNET 可首先起源于白质,尤其是脑室周围^[8-10]。病变多为单发,少数多发。影像学检查对 DNET 的诊断有重要意义,MRI 优于 CT,病变多位于脑叶内,呈脑回状,有的可见单个、多个囊状改变或分隔区,略呈三角形分布,偶见钙化。肿瘤周围无水肿及占位效应。

DNET 病变小至几毫米,大至十余厘米;质稍软,黏液胶冻状。低倍光学显微镜下可见皮质内单个或多个结节,结节由 SGE 构成,它是一沿着与皮质表面垂直的方向排列的柱状结构,由体积较小的 OLC 沿着束状神经元轴索及小血管排列而成,柱状结构之间被黏液基质分开,可有神经元如“浮蛙”样漂浮其中,大多数细胞形态一致,核圆形,核周有空晕的 OLC 中散在分布神经元成分,其间有增生的星形细胞。因此,肿瘤细胞实际上是由 OLC、神经元和星形细胞 3 种成分组成。有时神经元较小,形态不易识别,通过检测 Syn、NeuN 的表达可对其进行鉴定。肿瘤组织内可见大量毛细血管呈芽状增生,罕见血管内皮细胞增生及淋巴细胞浸润,肿瘤细胞漂浮于“黏液湖”中。肿瘤内未见坏死及核分裂。部分病例肿瘤周围可见发育正常,但结构层次紊乱及排列极向消失的神经元。Honavar 等^[11]依据组织形态将 DNET 分为 3 种亚型,即多结节型、单结节型及弥漫型;Cabiol 等^[12]将其分为 2 种类型,即单纯型和复合型;而 Daumas-Duport 等^[2]根据组织学改变将其分为单纯型、复杂型及非特殊型。与弥漫性浸润性星形细胞瘤不同,DNET 肿瘤组织内若出现细胞密度增加,则核异型、核分裂、血管内皮细胞增生和坏死,甚至肿瘤复发,均不能作为恶性变的诊断指标。有文献报道,DNET 可发生间变或恶性变,尤其是在行放射治疗后^[13-14]。本组 39 例 DNET 中,33 例为单纯型 DNET,5 例为复杂型 DNET,1 例为非特殊型 DNET,随访发现不同类型 DNET 的预后无明显差异。本组 39 例 DNET 中有 3 例合并 FCD 改变,说明 DNET 与 FCD 相关,这可能与 DNET 起源于次级生发层有关,它可能是正常婴幼儿额颞叶区的软脑膜下胚胎性颗粒层的残余。

从 DNET 的免疫表型上看,肿瘤组织内 OLC 表达 Olgo-2 及 S-100 蛋白,不表达 GFAP,说明 OLC 并非星形细胞,而与少突胶质细胞类似;肿瘤组织内的神经元成分表达 NeuN、Syn,而肿瘤内的星形细胞成分则表达 GFAP,提示 DNET 是由 OLC、神经元及星形细胞 3 种成分构成的肿瘤,本组患者肿瘤细胞 Ki-67 呈阴性或仅有少数肿瘤细胞表达,说明该肿瘤为低增殖活性的良性肿瘤。

典型 DNET 的诊断并不困难,但 DNET 组织形态存在多样性,尤其是非典型病例,需结合长期癫痫病史及影像学特点,方可作出正确诊断。从病理组织形态上看,DNET 应与少突胶质细胞瘤、混合性少突胶质细胞-星形细胞瘤、节细胞胶质瘤、毛细胞星形细胞瘤、黏液样毛细胞星形细胞瘤等进行鉴别。DNET 一般采用外科手术切除进行治疗,若能完整切除,则可控制癫痫发作,术后无需放射治疗或化疗,预后良好。术后若仍有癫痫发作,可使用抗癫痫药物治疗。

综上所述,DNET 具有独特的临床、病理特点及影像学特征,其正确的诊断对治疗及预后判断有重要意义。

参考文献:

- [1] Palmini A, Najm I, Avanzini G, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias[J]. Neurology,

2004,62(6 Suppl 3):S2-8.

- [2] Dumas-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.
- [3] Sharma MC, Jain D, Gupta A, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathological study of 32 cases[J]. Neurosurg Rev, 2009,32(2):161-169.
- [4] Bilginer B, Yalnizoglu D, Soylemezoglu F, et al. Surgery for epilepsy in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumor: clinical spectrum, seizure outcome, neuro-radiology, and pathology[J]. Childs Nerv Syst, 2009,25(4):485-491.
- [5] Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT): an immunohistochemical and ultrastructural study[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1994,53(2):184-195.
- [6] 李南云,周晓军,金行藻,等. 胚胎发育不良性神经上皮瘤临床病理观察[J]. 中华病理学杂志, 2005,34(9):561-565.
- [7] 陈莉,卢德宏,徐庆中,等. 胚胎发育不良性神经上皮瘤 11 例临床病理学观察[J]. 中华神经科杂志, 2006,39(8):525-528.
- [8] Kawataki T, Sato E, Kato T, et al. A cortical dysembryoplastic neuroepithelial tumor initially occurring in the periventricular white matter[J]. J Neurosurg Pediatr,

2010,6(6):600-603.

- [9] Bilginer B, Söylemezoglu F, Cila A, et al. Intraventricular dysembryoplastic neuroepithelial tumor-like neoplasm with disseminated spinal tumor[J]. Turk Neurosurg, 2009,19(1):69-72.
- [10] Cataltepe O, Marshall P, Smith TW. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor located in pericallosal and intraventricular area in a child. Case report[J]. J Neurosurg Pediatr, 2009,3(6):456-460.
- [11] 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.
- [12] Cabiol J, Acebes JJ, Isamat F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor[J]. Crit Rev Neurosurg, 1999,9(2):116-125.
- [13] Ray WZ, Blackburn SL, Casavilca-Zambrano S, et al. Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literature[J]. J Neurooncol, 2009,94(2):283-292.
- [14] Preuss M, Nestler U, Zühlke CJ, et al. Progressive biological behavior of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor[J]. Pediatr Neurosurg, 2010,46(4):294-298.

(收稿日期:2011-11-09 修回日期:2012-02-24)

(上接第 841 页)

成一帧图像的采集,能基本满足监控要求。但更快速序列的开发和利用仍是今后研究的方向。本实验为 MRI 联合 HIFU 技术治疗人肝细胞癌奠定了一定的基础,随着研究的深入, MRI 联合 HIFU 技术将会有更加广泛的运用。

参考文献:

- [1] ter Haar GR. High intensity focused ultrasound for the treatment of tumors[J]. Echocardiography, 2001,18(4):317-322.
- [2] 邹建中,王芷龙. 高强度聚焦超声定位损伤小型香猪肝脏组织的影像学检查[J]. 中国超声医学杂志, 1999,15(6):401-403.
- [3] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010,195(3):W245-252.
- [4] Zhang L, Zhu H, Jin C, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins[J]. Eur Radiol, 2009,19(2):437-445.
- [5] Vaezy S, Shi X, Martin RW, et al. Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging[J]. Ultrasound Med Biol, 2001,27(1):33-42.
- [6] Voogt MJ, van den Bosch MA. MRI-guided 'high-intensity focused ultrasound': non-invasive thermoablation of tumours[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2010,154:A1824.
- [7] Hynynen K, Darkazanli A, Unger E, et al. MRI-guided

noninvasive ultrasound surgery[J]. Med Phys, 1993,20(1):107-115.

- [8] Denis de Senneville B, Quesson B, Moonen CT. Magnetic resonance temperature imaging[J]. Int J Hyperthermia, 2005,21(6):515-531.
- [9] Vanne A, Hynynen K. MRI feedback temperature control for focused ultrasound surgery[J]. Phys Med Biol, 2003,48(1):31-43.
- [10] Germain D, Chevallier P, Laurent A, et al. MR monitoring of tumour thermal therapy[J]. MAGMA, 2001,13(1):47-59.
- [11] 高翔,高上凯. 利用磁共振成像实现肿瘤热疗中实时无创测温的方法[J]. 生物医学工程学杂志, 2006,23(3):674-677.
- [12] Tempny CM, Stewart EA, McDannold N, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study[J]. Radiology, 2003,226(3):897-905.
- [13] Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study[J]. Radiology, 2001,219(1):176-185.
- [14] Furusawa H, Namba K, Thomsen S, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness[J]. J Am Coll Surg, 2006,203(1):54-63.

(收稿日期:2011-09-19 修回日期:2011-11-23)