

颅内多发胶质瘤的发病机制及临床诊断进展

陈胜利¹, 杜靖宇^{1,2}, 胡昌辰¹, 齐泽迪^{1,2}, 陈良崇^{1,2}

(1. 山西省人民医院神经外科, 山西省太原市 030012; 2. 山西医科大学, 山西省太原市 030001)

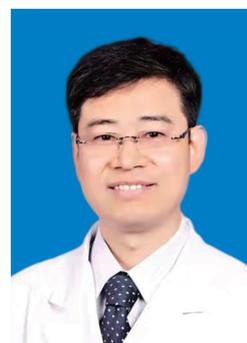
[专家简介] 陈胜利, 神经外科学博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 省优专家, 山西省学术技术带头人, 山西省“五一”劳动奖章获得者, 山西省“三晋英才”, 美国哈佛大学附属医院 BIDMC 访问学者。中国医师协会胶质瘤分会小儿学组副主任委员, 中国医师协会神经损伤培训委员会委员, 中国妇幼保健协会小儿神经微创学组副主任委员, 国家教育部学位中心评审专家, 中国医师协会专培基地评估专家, 山西省抗癌协会神经肿瘤专业委员会副主任委员, 山西省专家学者协会神经外科专家委员会副主任委员, 山西省科学技术奖励评审专家, 山西省卫生系列高级专业技术职务评审专家。以第一作者或通信作者发表 SCI 论文 3 篇, 发表中华系列及其他杂志论文 60 余篇。主编、参编著作 3 部, 主译、副主译著作 4 部。发明国家专利 24 项, 主持的课题荣获山西省科技进步二、三等奖 4 项。

[关键词] 颅内多发胶质瘤; 发病机制; 临床诊断; 鉴别诊断

[摘要] 多发胶质瘤(MCG)是一类相当棘手的疾病, 对其进行有效切除及控制是神经外科最具挑战的临床工作之一。MCG 的确切发病机制目前尚不明确, 治疗上尚无成熟的临床路径。本文根据 MCG 相关临床研究文献, 从 MCG 的发病机制、临床诊断、鉴别诊断等方面进行了综述, 以为 MCG 高效治疗手段的研发提供参考。

[中图分类号] R739.41

[文献标识码] A



The pathogenesis and clinical progress of multiple cerebral gliomas

CHEN Shengli¹, DU Jingyu^{1,2}, HU Changchen¹, QI Zedi^{1,2}, CHEN Liangchong^{1,2}

(1. Department of Neurosurgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China; 2. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] multiple cerebral gliomas; pathogenesis; clinical diagnosis; differential diagnosis

[ABSTRACT] Multiple cerebral glioma (MCG) is a very tricky disease, and effective radical treatment of it is extremely challenging in oncology. The exact pathogenesis of MCG is currently unclear, and there is still no universal approach. Based on the main clinical research literature related to MCG, in order to provide reference for the development of efficient treatment of MCG, this article reviews the pathogenesis, clinical diagnosis, differential diagnosis of MCG.

颅内多发胶质瘤(multiple cerebral gliomas, MCG)是一种少见类型的胶质瘤,指颅内同期发生 2 个或 2 个以上的胶质瘤,该概念最早由 Bradley 提出, Batzdorf 等^[1]是最早将多发胶质瘤分类的学者,他们根据肿瘤生长的特点,将多发胶质瘤分为多中心和多灶两种,其中,多灶胶质瘤的病灶相隔相对较近,且多个病灶间存在明显的播散途径,比如通过脑脊液通道、蛋白质传导束等播散,而多中心胶质

瘤的病灶间相隔远,肿瘤细胞间一般无明显的播散途径。根据这两种胶质瘤的定义,目前多数人认为,多中心胶质瘤的病灶为独立起源,多灶性胶质瘤的多个病灶是由一个共同的起源迁移播散而来的,由于胶质瘤病灶间有无明显播散途径很难界定,所以也有人建议将至少相邻 2 cm 或位于不同脑叶的 MCG 定义为多中心型胶质瘤^[1]。本文综述了 MCG 的发生机制、临床诊断和鉴别诊断进展。

[收稿日期] 2021-10-16

[修回日期] 2022-01-20

[基金项目] 国家自然科学基金(30901774);山西省人民医院省级专项配套经费科研项目(sj20019003)

[作者简介] 陈胜利, 博士, 主任医师, 研究方向为脑肿瘤学, E-mail 为 shenglic@163.com。杜靖宇, 硕士, 研究方向为脑肿瘤学, E-mail 为 djy931375504@163.com。

1 MCG 发生机制

学术界对于 MCG 的发生机制目前尚未达成一致认识,各方争议较大,现存以下几种主流的观点。

1.1 两阶段假说

提出“两阶段”假说的学者认为^[2]:在中枢神经系统的发育过程中,部分人可能会先发生一次广泛但是致癌能力较低的突变,一部分突变后的细胞对癌变有一定的防御能力,而另一部分则倾向于发生癌变,发育成为肿瘤细胞的初代细胞。随后,受到生化、病毒或寄生虫、激素、机械等多重外界因素刺激,这些初代细胞最终以不同的速度在多个不同位点发生癌变,转变成胶质瘤。这些突变的细胞可能来源于非同种原始细胞,因此,胶质瘤细胞的出现部位就可能不是很固定^[3]。

1.2 细胞分子及遗传学特征相关学说

细胞分子及遗传学研究表明,MCG 患者可能存在某些基因缺陷,导致这些患者对胶质瘤易感。有人认为胶质瘤来源于含有胚泡蛋白的原始细胞,这些细胞将在随后的某个时间进行表达^[4]。如作为肿瘤抑制基因之一的 p53 肿瘤抑制蛋白,被发现在 MCG 的肿瘤细胞中广泛突变,并且与肿瘤的发生与发展关系密切^[5]。

1.3 移位原始细胞分化学说

移位原始细胞分化学说认为,MCG 由中枢神经系统发育过程中移位的原始细胞分化而来,如果颅内存在多处这种移位的原始细胞,则有可能在颅内不同部位发展形成突变类型相同的肿瘤^[4,6]。

1.4 癌细胞转移学说

癌细胞转移学说认为,胶质瘤本身可以通过神经纤维联结(如胼胝体、透明隔)、脑脊液、血液、局部转移等方式形成多发病灶,类似于癌细胞转移,这种机制多用于解释多灶性胶质瘤^[7]。

随着分子生物学的发展,现已能够在分子水平对胶质瘤进行更为深入地剖析。目前,借助分子模拟等先进技术手段,通过癌症基因组学相关方法,科学家已经初步建立脑胶质瘤分子分型,这是该领域的重大进展,有研究发现了与 MCG 相关的遗传因素变化,例如 P53 突变、染色体 1p36 缺失和 BRCA-1 突变等。一般而言,TP53 突变以及血小板衍生生长因子受体过度表达多数见于低级别胶质瘤的早期变化;pRB 改变和杂合性丢失(LOH)19q,与间变性胶质瘤进展有关,多数间变性胶质瘤可恶性进展为多形性胶质母细胞瘤^[1,5,8-9]。近期还有人在 3 个多中心胶质瘤的细胞系中发现外显子 7 的无义突变,并且该突变出现在原始肿瘤细胞中而非在增殖细胞系

的 DNA 中被发现,这说明此突变发生在肿瘤发病之前^[3]。另外,多中心型胶质瘤在非典型 IDH 突变型肿瘤中更为常见,而且常伴有其他恶性肿瘤,该现象支持遗传易感性人群的胶质瘤多克隆起源机制。

2 流行病学调查

由于 MCG 较为少见,相关流行病学调查报告也极其罕见。根据美国脑肿瘤注册中心统计^[8],颅内多中心胶质瘤、MCG 及单发胶质瘤的发病率分别为 4%、25.4% 和 72.2%,在一项胶质瘤患者的大脑组织切片研究中发现,在 241 例胶质瘤患者中,罹患多中心胶质瘤的患者占 7.5%,而其中仅 2.9% 具有不同的病理学性质^[10-11]。可看到,即使是多中心型胶质瘤,无明显组织联系的各个病灶也经常倾向于发展为相同类型的胶质瘤,说明胶质瘤患者对某种类型的胶质瘤易感,这可能与基因缺陷有关。

MCG 的发生率约为总脑胶质瘤的 20%,以多灶性胶质瘤为主,且 MCG 患者的平均年龄大于单发胶质瘤患者^[12]。在多灶性胶质瘤的多种转移方式中,直接向周围白质浸润最多,其次为,通过白质纤维束播散,再次是沿脑膜-蛛网膜下腔播散或是沿小血管间隙及室管膜下等膜性结构播散。MCG 累及的颅内多个部位中,幕上多见,较少累及幕下,其他研究也发现,MCG 的病灶分布以额叶、颞叶及顶叶受累最为常见,另外,包括岛叶、丘脑、胼胝体、海马、小脑及脑干等多个部位也可被累及^[13];也有相关研究发现,累及皮层区以及室管膜下区的胶质瘤多发的倾向更为常见,这可能与这两个部位存在的丰富神经干细胞有关^[14-15]。

MCG 的发病率随年龄增长,75~84 岁为发病率最高的年龄段,且男性较女性多见^[9]。单就易患人群来看,MCG 与单发胶质瘤十分相似。此外,应激性生活事件与多发胶质瘤的发生有相关性,应激性生活事件可以引起机体的应急反应,通过调节个体情感,改变行为方式或是通过神经内分泌系统、免疫系统对机体产生一定影响。

3 临床诊断

3.1 临床表现

绝大多数胶质瘤患者诉有头痛症状,但头痛可忍受,且大多数人不会因为偶尔的头痛而进行系统检查。所以,国内的 MCG 患者常以癫痫发作或局部肢体活动障碍为第一就诊原因,多数患者同时伴有视乳头水肿及恶心呕吐症状,应该与肿瘤占位所导

致的颅内高压有关,其他症状与肿瘤引起的颅内组织压迫有关。许多胶质瘤患者无典型的临床表现,除头痛外,感觉障碍、视力障碍、人格改变、记忆力减退、认知功能障碍,语言运动障碍以及癫痫等均较为常见,还有一些少见的症状如眩晕、昏厥、周围神经病变等症状。^[14-17]可见,缺少特征性临床表现是 MCG 患者诊断的一大难点。

3.2 影像学检查

临床上对于 MCG 的诊断一般需要首先借助影像学表现,并结合相关临床表现做出经验性诊断,再行手术治疗以解除 MCG 的占位效应,然后术后病理检查才能确定诊断。若患者因为各种原因无法行手术治疗,也可以借助影像学技术进行立体定向穿刺获取标本,以确定肿瘤的详细情况,为后续结合放化疗治疗奠定基础^[18]。

相对于各种临床影像学诊断方法来说,核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)可通过多序列成像,以明确肿瘤位置、大小、形态特点、肿瘤与周围白质传导束之间的关系,且具有安全、无创及软组织分辨率良好等优点,是当下诊断 MCG 首选的检查方法。MCG 的 MRI 特征与单发胶质瘤类似,其影像学诊断要点主要有^[19]:①两个或两个以上的脑叶受累。其中最常见的部位为视神经以及白质通道,例如胼胝体等,有时也可见软脑膜受侵犯;②病灶在 T1 上为低信号,T2 为高信号,以白质为著(CT 多呈等密度或稍低密度,常无中线移位,有时可见钙化);③临近的脑沟脑室弥漫性缩小,有时可能仅见脑室或白质肿胀;④增强扫描一般无强化或仅可见部分区域强化,肿瘤侵及脑膜或视管膜则可见线样脑膜或视管膜强化。MRI 多序列扫描可为手术方式制定提供参考,而术后进行 MRI 检查则可明确患者术后肿瘤残留及复发情况,为 MCG 患者改善预后提供依据。然而,MRI 对良恶性定性评估以及肿瘤边界的定量分析等方面则存在一定的局限性。

利用组织间磁敏感程度不同为成像基础的磁敏感加权成像技术可通过对瘤体内血管、血液等的研究,达到更精确确定性和定量研究的效果^[20]。多发胶质瘤在 DWI 图像上计算得到的 ADC 值比单发胶质瘤明显降低^[21-22],此类研究对于利用影像学技术更精准地诊断颅内疾病有更加重大的意义。

3.3 病理学检查

虽然临床上结合影像学检查诊断 MCG 的技术已经相当成熟,其检出率很高而且误诊率低,但是目前临床通过影像学检查对于其他多发颅内占位如多发转移瘤等仍有误诊为 MCG 的可能,故病理活检结合影像学检查仍为 MCG 确诊的金标准。

由于 MCG 包括多中心及多灶胶质瘤,它多个不同病灶的病理类型可能相同,也可能会不同。故在临床上,对于 MCG 的病理诊断一般遵循高就原则,也就是说,当 MCG 多个病灶的病理类型或 WHO 分级不同时,描述该 MCG 一般采用最高的 WHO 级别诊断^[10]。MCG 以高级别较多见,但也存在低级别 MCG,低级别 MCG 的预后相对较好。

胶质瘤的 WHO 病理分级为 I 级、II 级、III 级和 IV 级^[23]。胶质瘤诊断报告主要有组织病理学诊断和分子病理学诊断。组织病理学可以确定病变是否为神经胶质瘤及其恶性程度。分子病理学是通过基因检测来识别肿瘤的基因突变特征,有助于肿瘤亚型的分类、预后评估和找到相对敏感的放疗化疗方式,从而指导放化疗、靶向治疗等治疗方案的制定。对疑似肿瘤细胞组织进行病理学活检时,所实施的基因检测可以为胶质瘤的分类鉴定、治疗和预后评估提供重要依据,是目前进行手术治疗不可或缺的一个环节。常见的胶质瘤检测基因主要包括 IDH、1p19q、MGMT、TERT、EGFR、TP53、BRAF 等^[24]。多种胶质瘤基因突变中存在着 MCG 特有的基因,这些基因可能与细胞的突变倾向、胶质瘤细胞的迁移及侵蚀性有关,借助于病理学检查可找到相关基因并针对这些基因或基因产物研发相关的靶向药物,对未来 MCG 治疗的进一步发展具有重要意义^[24]。脑胶质瘤患者的脑脊液中可能存在少量胶质瘤细胞,考虑到多发胶质瘤经脑脊液扩散的概率更大,检出率有可能更高,将来有望仅通过腰椎穿刺即可病理送检确诊胶质瘤。这类研究对于胶质瘤的早期筛查、晚期不能耐受手术患者的治疗有重大意义^[25]。

4 鉴别诊断

4.1 多发转移瘤

多发转移瘤常可发现颅外的原发灶,且颅内转移瘤好发于顶枕叶的皮质层及白质交界处,但 MCG 可发生在颅内的任何部位,如各个脑叶、小脑及脑干等部位。体积方面,转移瘤的病灶常较 MCG 小,且大多大小相近,MRI 上可见转移瘤的病灶多不规则强化,且伴有明显的瘤周水肿,其边界亦可呈现多样性的特点,相比之下,MCG 可仅表现为单一增强或环形强化,或表现为无强化,瘤周水肿相对较轻。在 DWI 像上,脑转移瘤和脑胶质瘤的瘤实质区及瘤周水肿区 ADC 值均高于对侧正常区,并且脑转移瘤瘤周水肿区 ADC 值和 rADC-p 值要高于脑胶质瘤^[22]。另外转移瘤多由原发灶转移而来,可行骨扫描等辅助诊断^[26]。

4.2 淋巴瘤

淋巴瘤好发于脑表面或中线及脑室周围,CT呈等密度或稍高密度,MRI呈等T1或稍高T1,等T2或稍低T2^[27]。由于淋巴瘤的囊变、坏死或出血等所占比率明显小于胶质瘤,故比胶质瘤的边界更加清晰,且均匀强化,存在“缺口征”和(或)“尖角征”,扩散加权成像高信号征象上所占比率大^[28]。

4.3 多发脑脓肿

脑脓肿多有明显发热等感染症状,且多有脓肿壁形成,脓肿壁呈T1信号和T2相对低信号,增强后脓肿壁强化,呈花环样改变;脓肿呈T1低信号、T2高信号和DWI高信号;病灶周围的水肿带呈T1低信号和T2高信号^[29]。由于脑脓肿也有较大的水肿带,有的病例在影像学上与胶质瘤类似,需仔细鉴别,若治疗时导致脓肿扩散,可能会危及患者生命。

综上所述,鉴于MCG无特征性的临床表现特点,目前诊断主要靠核磁多序列成像和病理学检查,还需要与相关的多发颅内疾病进行鉴别诊断。今后的研究可以在发病起因、影像学及组织病理学检查基础上进一步开展基因学相关分析,从分子水平深入了解MCG的发病机理。此外,不能忽略跨学科交流合作以及大数据等先进科学技术的专业应用。随着对胶质瘤的理解进一步深入,有助于个体化诊疗方案的制定,为MCG的诊治提供新思路,并达到改善其生存质量和延长生存时间的终极目标。

【参考文献】

[1] BATZDORF U, MALAMUD N. The problem of multicentric gliomas [J]. *J Neurosurg*, 1963, 20: 122-136.

[2] AMPIL F, BURTON G V, GONZALEZ-TOLEDO E. Do we need whole brain irradiation in multifocal or multicentric high-grade cerebral gliomas? Review of cases and the literature [J]. *J Neurooncol*, 2007, 85(3): 353-355.

[3] KREX D, MOHR B, APPELT H, et al. Genetic analysis of a multifocal glioblastoma multiforme: a suitable tool to gain new aspects in glioma development [J]. *Neurosurgery*, 2003, 53(6): 1377-1384.

[4] ZAMPONI N, RYCHLICKI F, DUCATI A, et al. Multicentric glioma with unusual clinical presentation [J]. *Childs Nerv Syst*, 2001, 17(1/2): 101-105.

[5] 崔晓亮, 王晓丹. Ki-67、p53、Vim与人脑胶质瘤病理分级的关系 [J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2021, 22(6): 758-761.

[6] SALOMÃO J F, PONE M V, DA SILVA A R, et al. Positive reaction for cysticercosis and multicentric anaplastic oligoastrocytoma [J]. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22(2): 182-185.

[7] ARVANITIS C D, FERRARO G B, JAIN R K. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 26-41.

[8] AMATYA V J, NAUMANN U, WELLER M, et al. TP53 promoter methylation in human gliomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 110(2): 178-184.

[9] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, LIAO P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2010-2014 [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(suppl_5): v1-v88.

[10] 薛湛, 李德岭, 李桂林, 等. 影响多中心脑胶质瘤患者预后的因素分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(3): 234-238.

[11] BUDKA H, PODREKA I, REISNER T, et al. Diagnostic and pathomorphological aspects of glioma multiplicity [J]. *Neurosurg Rev*, 1980, 3(4): 233-241.

[12] WANG T, NIU X, GAO T, et al. Prognostic factors for survival outcome of High-Grade multicentric glioma [J]. *World Neurosurg*, 2018, 112: e269-e277.

[13] 艾来提·卡地尔, 买买提明·马合木提, 王建新, 等. 颅内多发性胶质瘤MRI影像特征分析研究 [J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2(21): 65-66.

[14] 吴志军, 张志强, 李建瑞, 等. 脑多发胶质瘤的磁共振影像特征及鉴别诊断 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(8): 828-832.

[15] 苏晓明, 宋淑军, 苗延凌, 等. 6例多中心胶质瘤的临床分析及文献回顾 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(17): 2086-2089.

[16] CHANG S M, PARNEY I F, HUANG W, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma [J]. *JAMA*, 2005, 293(5): 557-564.

[17] DELGADO-MARTÍN B, MEDINA M Á. Advances in the knowledge of the molecular biology of glioblastoma and its impact in patient diagnosis, stratification, and treatment [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(9): 1902971.

[18] 周良辅, 毛颖, 王任直. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015) [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 485-509.

[19] 张艳平, 李强, 陈吉明. 颅内多发胶质瘤MRI影像特征分析 [J]. *基层医学论坛*, 2021(2): 251-252+297.

[20] 刘胜远. 手术和非手术两种治疗方式在颅内多发高级别胶质瘤的应用探讨 [J]. *中外医学研究*, 2016, 14(16): 11-12.

[21] 吴志军, 张志强, 李建瑞, 等. 多发胶质瘤高影像异质性表现的多模态MRI研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2020(2): 248-251.

[22] 王虎, 姚倩东, 芮军, 等. MR弥散成像(DWI)在脑胶质瘤诊断、术前分型及手术指导中的应用观察 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(2): 14-17.

[23] 张宝红, 周福庆, 龚洪翰, 等. 磁敏感加权成像在脑胶质瘤术前分级的应用研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(6): 837-840, 848.

[24] 刘群. 多发脑胶质母细胞瘤的全基因组、表观基因组分析及分子概况 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.

[25] 张瑞剑, 赵卫平, 张义松, 等. 脑胶质瘤脑脊液循环肿瘤细胞监测的临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(1): 127-129.

[26] GIANOPOULOS S, KYRITSIS A P. Diagnosis and management of multifocal gliomas [J]. *Oncology*, 2010, 79(3/4): 306-312.

[27] 吴仕科, 王志敢, 张亚林, 等. 原发性脑淋巴瘤的CT、MRI表现与病理对照分析 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2011, 9(3): 10-13.

[28] 耿磊, 孙毅, 许磊, 等. MRI联合最小表观扩散系数值对原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断与鉴别的价值 [J]. *重庆医科大学学报*, 2022(1): 9-15.

[29] BO L, ZHANG Z, JIANG Z, et al. Differentiation of brain abscess from cystic glioma using conventional MRI based on deep transfer learning features and Hand-Crafted radiomics features [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 748144.

(此文编辑 李小玲)