

. 论 著 .

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤继发癫痫的外科治疗

谭红平 郭强 华刚 陈俊喜 唐晓伟 陈森彬 朱丹

【摘要】目的 探讨胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)继发癫痫的临床特点和手术疗效。**方法** 回顾性分析2014年12月至2019年1月手术治疗并经病理证实的53例DNT合并癫痫的临床资料。**结果** 肿瘤次全切除9例,全切除23例,扩大切除21例。术后病理检查结果均为DNT,其中合并局灶性脑皮质发育不良20例、海马硬化4例、神经节细胞胶质瘤4例。术后随访1~3年,Engel分级I级43例(81.1%;其中MRI分型I型29例,II型11例,III型3例),II级4例(7.5%),III级4例(7.5%),IV级2例(3.8%);术后复查MRI未见肿瘤复发或进展。**结论** DNT继发癫痫多为药物难治性癫痫,手术切除可取得良好效果。术前需综合评估病变部位和影像学特点等制定相应的手术方案,术中尽可能全切肿瘤,有助于提高手术疗效。

【关键词】 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤;继发性癫痫;药物难治性癫痫;MRI分型;手术;疗效

【文章编号】 1009-153X(2021)01-0008-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.1; R 651.1[†]

Surgical treatment of patients with epilepsy due to dysembryoplastic neuroepithelial tumors

TAN Hong-ping, GUO Qiang, HUA Gang, CHEN Jun-xi, TANG Xiao-wei, CHEN Miao-bin, ZHU Dan. Department of Epilepsy Centre, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510510, China

【Abstract】 Objective To study the clinical features and surgical outcomes of the patients with epilepsy due to dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT). **Methods** The clinical data of 53 patients with epilepsy due to DNT were retrospectively analyzed. **Results** According to the MRI classification, 33 patients belonged to type I, 15 to type II and 5 to type III. Subtotal resection was achieved in 9 patients, total resection in 23 and expanded resection in 21. The postoperative pathological results showed DNT in all the patients, of whom 20 patients had focal cerebral cortex dysplasia, 4 had hippocampal sclerosis and 4 had ganglion cell glioma. The follow-up (range, 1~3 years) results showed Engel grade I in 43 patients (81.1%, including 29 patients of MRI classification type I, 11 of type II and 3 of type III), grade II in 4 (7.5%), grade III in 4 (7.5%), grade IV in 2 (3.8%). The MRI showed no tumor recurrence or progression. **Conclusions** The epilepsy due to DNT is mostly drug-resistant epilepsy, and surgical resection can achieve good outcomes. The measures, including preoperative comprehensive evaluation of the location and imaging characteristics and resection of the tumor as more as possible, are helpful to improve the curative effect.

【Key words】 Dysembryoplastic neuroepithelial tumor; Drug-refractory epilepsy; MRI classification; Surgical resection

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNT)是一种少见的神经系统肿瘤,却是导致药物难治性癫痫的常见原因之一,手术切除肿瘤常能获得良好的癫痫控制效果。Chassoux等^[1]根据术前MRI特点,将DNT分为3个亚型:I型,单囊型(Ia)或多囊型(Ib);II型,结节型;III型,似皮质发育不良型(均质型为IIIa,非均质型为IIIb)。既往研究显示,DNT的手术疗效可能与病变部位、病理类型和切除方式等因素有关^[2]。本文回顾性分析手术治疗并经病理证实的53例DNT的临床资料,探讨DNT继发癫痫的临床特点和手术疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014年12月至2019年1月手术治疗DNT共53例,其中男32例,女21例;年龄3~62岁,平均23.3岁;癫痫发病起始年龄3~58岁,平均16.3岁;病程1个月~51年,平均6.6年。病变位于左侧24例,右侧29例。术前服用1~5种抗癫痫药物,平均3.2种。术前发作频率3~100次/月,平均12.5次/月。
1.2 临床表现 简单部分性发作9例,复杂部分性发作34例,全面性强直阵挛发作10例,其中发作前有先兆11例。
1.3 术前评估 均经过详细和严谨的术前评估,包括病史询问、发作症状学演变、病因分析、脑电图(electroencephalogram, EEG)、MRI薄层高清扫描、功能MRI、神经认知功能评估(韦氏智力记忆力测试等)和必要时头颅PET-CT检查等。薄层MRI检查示病

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.01.003

作者单位:510510 广州,广东三九脑科医院癫痫中心(谭红平、郭强、华刚、陈俊喜、唐晓伟、陈森彬、朱丹)

变位于颞叶 20 例,额叶 16 例,中央区 6 例,顶叶 2 例,枕叶 1 例,颞岛叶 3 例,颞顶叶 2 例,颞枕叶 2 例,额岛叶 1 例。MRI 分型 I 型 33 例,其中 I a 型 13 例, I b 型 20 例; II 型 15 例; III 型 5 例,其中 III a 型 1 例, III b 型 4 例。术前 24 h 视频 EEG 或长程视频 EEG 监测,记录发作间期和(或)发作期 EEG,其中头皮 EEG 发作间歇期和病灶侧别相一致 44 例,不一致或不能定侧 9 例。21 例发作间期 PET-CT 检查均显示病灶区域低代谢,其中 16 例低代谢区域大于 MRI 显示的病灶范围。

1.4 手术治疗 根据术前 MRI 分型和 MRI 特点、EEG 结果、发作症状学、PET-CT 结果及功能 MRI 结果拟定初步切除方案,并根据导航和三维影像后处理系统设计手术切口和手术入路,术中同时结合皮层 EEG 结果确定最终切除范围。低级别肿瘤继发性癫痫的切除原则:①对于颞叶外的非功能区肿瘤,若术前解剖电临床症状学显示致痫灶和病灶相符,采取病灶全切除;不符合病例采用扩大切除(病变周围扩大 1.5 cm)。②对于颞叶肿瘤,位于非优势半球,采用前颞叶切除术;位于优势半球,术前解剖电临床症状学显示致痫灶和病灶相符,采用选择性病灶全切除;若不符合,则采用前颞叶切除。③对于功能区肿瘤,采用术中唤醒技术,在保证功能的前提下尽可能全切肿瘤,不能切除的部分加施皮层热灼术;必要时一期先行颅内电极植入术明确致痫灶后再二期手术切除病灶^[3,4]。

1.5 随访 术后均服用和术前相同的抗癫痫药物,术后 3 个月第一次复查,之后每年复查随访 1 次,随访的内容包括癫痫发作情况、EEG 及 MRI 等检查。随访结果根据改良 Engel 分级进行评定。

2 结果

2.1 术后病理结果 53 例术后病理学结果均为 DNT,其中 20 例合并局灶性脑皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD),额叶 DNT 合并 FCD 有 6 例,颞叶合并 FCD 有 14 例,4 例合并海马硬化,4 例合并神经节细胞胶质瘤。

2.2 手术疗效 术后随访 1~3 年,肿瘤次全切除 9 例,全切除 23 例,扩大切除 21 例;术后均未放、化疗;术后 Engel 分级 I 级 43 例, II 级 4 例, III 级 4 例, IV 级 2 例。33 例 MRI 分型 I 型中,29 例完全无发作;15 例 II 型中,11 例无发作;5 例 III 型中,3 例完全无发作。术后复查 MRI 未见复发或进展。

2.3 术后并发症 1 例右额中央区 DNT 术后出现短暂

左下肢偏瘫,1 例选择性切除颞叶内侧 DNT 术后出现孤立性脑室扩大而再次手术后恢复。

3 讨论

2016 年 WHO 分类将 DNT 归类为神经元及混合性神经元-胶质肿瘤,WHO 分级 I 级^[5]。DNT 常见于青少年,男性稍多于女性,以额颞叶多见,左右两侧半球无侧别优势,常以癫痫发作为首发症状,多为药物难治性癫痫^[6,7]。本文病例平均年龄 23.3 岁,癫痫发作起始年龄平均 16.3 岁,其中额颞叶 DNT 占 67.9%,病变累及两个脑叶占 15.0%。癫痫发作表现因病变部位而异,其中额叶 DNT 常以单纯运动性发作(如强直或偏转发作等)为主,而颞叶 DNT 常以复杂部分性发作为主,发作前常有发作先兆。发作间期和发作期 EEG 常与病变侧别一致^[8]。

DNT 术前诊断主要依靠 MRI 检查,表现为 T₁低信号, T₂/T₂压水序列常为高信号,病变周围无水肿,增强后多无强化,典型者可有“倒三角征”、“瘤内分隔”以及“环形征”等征象,常需与脑软化灶或节细胞胶质瘤等相鉴别,但其确诊仍依靠病理检查^[9]。Chassoux 等^[10]根据术前 MRI 特点,包括 T₁序列信号特征、T₂或 T₂压水序列信号异常程度(相比 T₁)、病变界限、灰白质分界情况,将 DNT 分为三种类型: I a 型(单囊型),呈单囊状,轮廓清晰,可向新皮层外膨胀,甚至可产生颅骨压迹,但无水肿效应, T₁低信号, T₂及 T₂压水序列高信号, I b 型(多囊型),为多个不同大小的假囊肿, T₁低信号,假囊肿被 T₁等信号或 T₂压水高信号组织隔开或包围; II 型(结节型),表现为结节或多结节状,部分轮廓清楚,白质稀疏,有时可见钙化和囊肿, T₁等信号, T₂及 T₂压水高信号; III 型(似皮质发育不良型),主要位于颞叶内侧,其中 III a 型病变部分界限清楚,均匀 T₁等信号和相应的 FLAIR 高信号; III b 型界限不清,异质性 T₁低信号, T₂压水高信号, T₂及 T₂压水信号异常程度大于 T₁序列,灰白质分界不清。

DNT 典型病理特征是具有特异性胶质神经元成分(specific glioneuronal element, SGE),由不同比例的星形胶质细胞、少突胶质细胞和神经元共同构成。WHO 将 DNT 分为 3 个病理亚型,即简单型、复杂型及非特异型,其中简单型含有 SGE 成分,粘液样基质中有单个分化成熟的神经元漂浮;复杂型除含有 SGE 外,还包括星形胶质细胞、少突胶质细胞等成分;非特异型指组织学缺乏典型 SGE 成分,与其他低级别胶质瘤鉴别困难,诊断需要同时结合临床特点

及影像学表现^[10]。MRI 分型 I a 型对应于病理分型中的简单和复杂型, I b 型主要对应于复杂型; II 型对应非特异型; III 对应于“弥漫性”类皮质发育不良的病理变体^[1,2]。术前 MRI 分型对应于不同的术后病理类型,也预示着不同的致痫灶切除范围,术前 MRI 分型有利于制定手术切除方案^[11]。

DNT 是药物难治性癫痫的常见原因之一,切除肿瘤可长可获得良好的控制效果^[12]。本文 53 例中 43 例达到术后完全无发作,占 81.1%,这与文献报道大致一致。但仍有 18.9% 的病人预后不良,这和致痫灶切除不完全有关。DNT 继发性癫痫一方面和肿瘤本身的致痫性有关,另一方面与可能存在双重病理有关,尤其是在病变周围存在 FCD 或其他发育性问题^[12,13]。本文病理病变周围合并 FCD 共 20 例,占 37.7%,部分病人甚至合并海马硬化或节细胞胶质瘤等双重病变改变,所以手术时还需切除 DNT 病变周围致痫组织。致痫灶切除不完全的另外一个原因和 DNT 的部位有关。不同部位的 DNT 所采用的手术方案不同。对于功能区 DNT,术前可根据视频 EEG 特点、MRI 分型和特点、PET-CT 检查、功能 MRI 检查综合评估确定致痫灶范围及其和功能区的关系,术中再结合多模态导航技术和术中唤醒实施手术切除,必要时一期行皮层电极置入精确定位致痫灶和功能区后再行二期病变+致痫灶切除^[14,15]。

DNT 为良性肿瘤,术后不需要放、化疗,但仍有复发恶变可能^[16]。我们认为 DNT 术后需要加强定期随访意识,对于多年未发作而近期突然发作的病人一定要及时复查薄层 MRI 扫描排除 DNT 残留、复发、恶变或残存双重病理的可能,必要时再次手术。

总之,DNT 继发癫痫多为药物难治性癫痫,手术切除可取得良好效果。术前需综合评估病变部位和影像学特点等资料制定手术方案,术中尽可能全切肿瘤,有助于提高手术疗效。

【参考文献】

[1] 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.
 [2] Chassoux F, Landré E, Mellerio C, *et al.* Dysembryoplastic-neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(6): 1068-1078.
 [3] 华 刚,谭红平,朱 丹,等. 低级别胶质瘤及混合神经元

胶质瘤相关癫痫的手术治疗策略[J]. *临床神经外科杂志*, 2019, 16(6): 465-471.
 [4] 张 伟,郭 强,朱 丹,等. 儿童低级别脑肿瘤伴癫痫的外科治疗[J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34(9): 894-897.
 [5] 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: 803.
 [6] Stark J, Friedman E, Thompson S, *et al.* Atypical presentations of dysembryoplastic neuroepithelial tumors [J]. *Epilepsia*, 2018, 59: e14-e17.
 [7] Gessi M, Hattingen E, Drner E, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumor of the septum pellucidum and the supratentorial midline: histopathologic, neuroradiologic, and molecular features of 7 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(6): 806-811.
 [8] Luzzi S, Elia A, Del Maestro M, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: what you need to know [J]. *World Neurosurg*, 2019, 127: 255-265.
 [9] 王珺燕,王 亮,王 佳. 常规 MRI 结合 DWI、MRS 诊断胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的价值[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(6): 1013-1015, 1027.
 [10] Daumas DC, 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.
 [11] Devaux B, Chassoux F, Landré E, *et al.* Surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumors and gangliogliomas in eloquent areas: functional results and seizure control [J]. *Neurochirurgie*, 2017, 63(3): 227-234.
 [12] ErtürkÇetin Ö, İşler C, Uzan M, *et al.* Epilepsy-related brain tumors [J]. *Seizure*, 2017, 44: 93-97.
 [13] Kasper BS, Kasper EM. New classification of epilepsy-related neoplasms: the clinical perspective [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 67: 91-97.
 [14] 单永治,徐建望,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, 19(10): 592-595.
 [15] Mittal S, Barkmeier D, Hua J, *et al.* Intracranial EEG analysis in tumor-related epilepsy: Evidence of distant epileptic abnormalities [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127: 238-244.
 [16] 程 健,雷 叮,张 恒. 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤恶变 1 例报告[J]. *临床神经外科杂志*, 2016, 13: 376-377.
 (2020-06-06 收稿, 2020-08-02 修回)