

巨细胞胶质母细胞瘤的临床诊治分析 (附 9 例报道)

左争辉 屈洪彬 李治晓 王甲光 马春晓

【摘要】目的 探讨巨细胞胶质母细胞瘤(GCG)的临床特点、治疗及预后。**方法** 回顾性分析 2014 年 5 月至 2020 年 9 月收治的经术后病理确诊的 9 例 GCG 的临床资料。9 例均行开颅手术治疗,术后 1 个月进行放疗,同期口服替莫唑胺化疗。**结果** 9 例肿瘤全切除,术后病理均为 GCG(WHO 分级Ⅳ级)。9 例术后随访 1~5 年,其中 5 例病情稳定,GOS 评分 4 分;复发 4 例,GOS 评分 3 分;术后 15、18 个月各死亡 1 例。**结论** 目前,GCG 主要采用手术联合术后放、化疗的综合治疗,但是总体预后不佳,复发率及病死率较高。

【关键词】 巨细胞胶质母细胞瘤;临床特点;治疗;预后

【文章编号】 1009-153X(2021)05-0327-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1+1

Analysis of clinical diagnosis and treatment of giant cell glioblastoma : report of 9 cases

ZUO Zheng-hui¹, QU Hong-bin², LI Zhi-xiao¹, WANG Jiag-uang¹, MA Chun-xiao¹. 1. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China; 2. Department of Neurosurgery, First People's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450004, China

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features, treatment and prognosis of giant cell glioblastoma (GCG). **Methods** The clinical data of 9 patients with GCG who underwent microsurgery from May 2014 to September 2020 were retrospectively analyzed. **Results** Total tumor resection was achieved in all the patients. The postoperative pathological findings showed GCG in all the patients (WHO grade Ⅳ). All the patients received postoperative radiotherapy and concurrent temozolomide chemotherapy. The follow-up (1~5 years) showed stable condition in 5 patients with a GOS score of 4, recurrence in 2 patients with a GOS score of 3 and death in 2 patients (died 15 and 18 months after the operation, respectively). **Conclusions** At present, GCG patients are mainly treated with surgery combined with postoperative radiotherapy and concurrent temozolomide chemotherapy. However, the overall prognoses of GCG patients are very poor, and the rates of tumor recurrence and patient mortality are high.

【Key words】 Giant cell glioblastoma; Clinical characteristics; Treatment; Prognosis

巨细胞胶质母细胞瘤(giant cell glioblastoma, GCG)是多形性胶质母细胞瘤的一种亚型,占颅内肿瘤的0.8%,占胶质母细胞瘤的5%,组织学特点是存在大量的多核巨细胞^[1]。GCG发病年龄段较广泛,40岁以后发病率增高,但GCG发病年龄总体比普通型胶质母细胞瘤年轻^[2]。2014年5月至2020年9月收治GCG共9例,现结合文献总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 9例中,男5例,女4例;年龄12~68

岁,平均39.56岁,中位年龄46岁;≥18岁6例,<18岁3例。病程9 d至1年;头痛4例,伴有恶心、呕吐2例;癫痫发作3例;头晕、肢体无力各1例。

1.2 影像学资料 9例术前均常规行头颅MRI检查(图1),均为单发,位于颞叶3例、顶叶2例、额叶2例、枕叶1例、侧脑室后角1例;肿瘤直径>4 cm有5例,≤4 cm有4例。肿瘤呈囊实性6例,均为中老年;实性3例,均为青少年。头颅MRI平扫,T₁像为等或稍低均匀信号,T₂像呈等或稍高均匀信号,增强像可见肿瘤明显均匀强化,增强像囊壁见环状强化。5例未见明显瘤周水肿,3例轻度瘤周水肿,1例中度瘤周水肿。

1.3 治疗方法 9例均在显微镜下行肿瘤切除术,经额颞入路5例、顶叶入路3例、颞枕入路1例。功能区病灶术中应用电生理监测,必要时做术中唤醒手术,避免损伤脑功能区。术中见肿瘤大部分呈实性,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.05.003
基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SB201901082)
作者单位:450003 郑州,河南大学人民医院神经外科(左争辉、李治晓、王甲光、马春晓);450004 郑州,郑州市第一人民医院神经外科(屈洪彬)
通讯作者:马春晓,E-mail:chxma@126.com

呈灰红色或灰白色,与周围脑组织粘连较重,边界欠清,质地软韧,血运丰富。术后持续服用预防癫痫药物,依据癫痫发作状况,调整药量,直至无癫痫再发作。术后 1 个月进行放疗,同期口服替莫唑胺化疗。手术的最终目标是在确保神经功能不被损伤的情况下,尽可能地全部切除肿瘤,争取做到癫痫和头痛等症状完全控制。

2 结果

2.1 手术结果 9 例肿瘤均全切除(图 1)。

2.2 病理结果 显微镜下观察,肿瘤细胞呈多形性,巨怪形巨细胞占绝大多数,具有丰富的嗜酸性细胞质,有丝分裂和坏死常见,网状纤维沿血管周围分布。免疫组化染色:9 例肿瘤细胞弥漫表达 Vimentin、S-100、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、p53 及 ATRX,5 例表达 Olig2, Ki-67 增殖指数均>15%。9 例均未检测到异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变。病理结果均为 GCG(WHO 分级Ⅳ级)。

2.3 随访结果 9 例术后随访 1~5 年,其中 5 例病情稳定, GOS 评分 4 分;复发 4 例, GOS 评分 3 分;术后 15、18 个月各死亡 1 例。

3 讨论

GCG 是一种罕见的胶质母细胞瘤,其特征是以具有丰富嗜酸性细胞质的奇异多核巨细胞为主,因其肿瘤细胞表达 GFAP,提示其起源于星形细胞,是恶性程度最高的星形细胞瘤^[3]。与其他类型的胶质母细胞瘤相比, GCG 的生存率较高,因为 GCG 相比普通胶质母细胞瘤往往更年轻,因此更适合联合辅助治疗^[4]。

3.1 临床及影像学表现 GCG 以中老年人为主,平均

年龄 42 岁,发病年龄较普通胶质母细胞瘤年轻,儿童及青少年也有发病,男女比例为 1:1.6,约 6% 的病例发生在 10 岁以下, 9% 的发生在 20 岁以下, 35% 发生在 40 岁以下^[5,6]。MRI 发现 GCG 好发于大脑半球皮质下的白质和大脑半球深部的灰质,单发多见,最好发的部位是颞叶和顶叶皮质下^[7],肿瘤强化明显,边界较常见的恶性胶质瘤清楚,瘤周水肿较轻。GCG 临床表现多与发病部位有关,多表现为癫痫、头痛等非特异性神经功能障碍,而如果病程过短,肿瘤增长过快,会导致颅内压迅速增高,这是最为明显的手术指征。

3.2 病理特点 依据 WHO 中枢神经系统肿瘤(2016 版)的分类,胶质母细胞瘤按 IDH 检测情况分三型,由于 GCG 普遍无 IDH 基因突变,属于 IDH 野生型。研究指出, IDH 突变的肿瘤具有明显的遗传和临床特征,这类肿瘤的预后优于 IDH 野生型肿瘤^[8]。病理学检查发现, GCG 肿瘤细胞由大量的多核巨细胞和高密度混合的小细胞组成,大部分细胞核呈合体状,核膜及核仁清楚,核分裂像易见,可见核内包涵体,但只有肿瘤分化差时才可能出现^[9]。GCG 组织 GFAP 呈阳性表达,有报道指出肿瘤分化程度越低,阳性率越低^[10,11]。但目前尚无足够证据表明 GCG 的预后跟 GFAP 有明确的关系。

3.3 鉴别诊断 由于 GCG 临床罕见,有较特殊的病理表现,尤其需要跟多形性黄色星形细胞瘤(pleomorphic xanthoastrocytoma, PXA)鉴别,两者在临床表现和病理特征等方面都极为相似。PXA 镜下可见泡沫样细胞,核分裂象无或少,缺乏坏死和微血管增生, Ki-67 增殖指数较 GCG 低,复发率低和预后相对良好^[12]。但具有间变特征的 PXA 与 GCG 相互鉴别有困难,因为间变特征也会有核分裂象及坏死,增殖指数也较高, PXA 广泛表达 CD34,而 GCG 却极少表达^[12]。

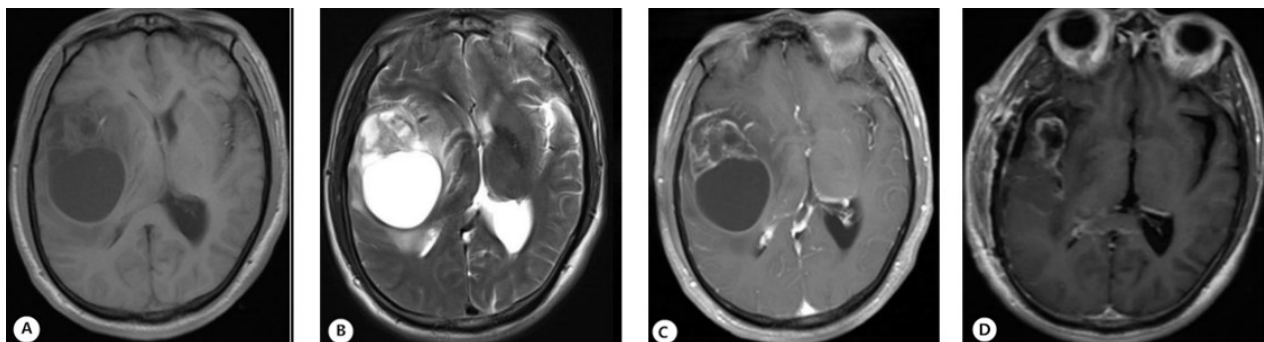


图 1 右侧颞叶巨细胞胶质母细胞瘤手术前后 MRI 表现

A~C. 术前 MRI 轴位显示肿瘤位于右侧颞叶,呈囊实性,边界不清楚,瘤周有水肿,实性部分呈等 T₁、T₂ 信号,囊性部分呈长 T₁、T₂ 信号,增强可见肿瘤不均匀强化与囊壁环状强化,囊性部分未强化,可见实性部分与囊性部分分界线明显;D. MRI 显示肿瘤全切除

^{13]}。GCG 存在大量奇异的巨细胞和不典型的有丝分裂,这一病理特征可以用来鉴别 PXA^[14]。另外,约 50% 的 PXA 检测到 BRAF V600E 突变,GCG 却没有;MGMT 启动子甲基化与 GCG 高度相关,但 PXA 很少见^[15]。此外,还需与上皮样胶质母细胞瘤、节细胞胶质瘤及转移性肿瘤等鉴别。

3.4 治疗和预后 GCG 属于 IV 级胶质母细胞瘤,总体预后不良,尽管可以做到肿瘤全切除,但由于肿瘤边界不清,可能已浸润到周围组织,且生长迅速,生存期很少超过 1 年,只有极少数的 GCG 能够生存 5 年以上,但较普通胶质母细胞瘤预后好^[16],可能跟浸润性稍低及发病年龄较年轻有关。Michael 等^[4]分析 683 例 GCG 的临床资料,认为年龄较小、经济水平较高和女性对预后有更积极的作用。目前,GCG 尚无标准的治疗方案,最佳治疗方案是最大程度地切除肿瘤及术后尽早行放、化疗的综合治疗,但仅能适度延长生存期^[17]。因此,我们必须对 GCG 进行更为有力的前瞻性研究,寻找更好的治疗方案。

综上所述,GCG 病理级别高,整体预后不佳,年龄对预后有一定影响;目前最佳的治疗方案是最大程度地切除肿瘤联合术后放化疗,但仅能适度延长生存期;复发性肿瘤可再次手术。如今随着医疗水平的不断提高及技术的不断进步,综合治疗方案不断发展与完善,肿瘤的细胞分子生物学、药理学及免疫学等方法会起到越来越重要的作用。

【参考文献】

[1] De Prada I, Cordobés F, Azorín D, *et al.* Pediatric giant cell glioblastoma: a case report and review of the literature [J]. Childs Nerv Syst, 2006, 22(3): 285–289.

[2] Karremann M, Butenhoff S, Rausche U, *et al.* Pediatric giant cell glioblastoma: new insights into a rare tumor entity [J]. Neuro Oncol, 2009, 11(3): 323–329.

[3] Kozak KR, Moody JS. Giant cell glioblastoma: a glioblastoma subtype with distinct epidemiology and superior prognosis [J]. Neuro Oncol, 2009, 11(6): 833–841.

[4] Michael CJ, Adela Wu, Michael X, *et al.* Prognostic factors and treatment patterns in the management of giant cell glioblastoma [J]. World Neurosurg, 2019, 128: e217–e224.

[5] Jain SK, Sundar IV, Sinha VD, *et al.* Giant cell glioblastoma

in a child: a rare case report [J]. Asian J Neurosurg, 2012, 7 (3): 144–146.

[6] Sachin AB, Lakshmi Prasad G, Kiran CS, *et al.* Giant cell glioblastoma in the pediatric age group: report of two cases [J]. J Pediatr Neurosci, 2013, 8(1): 38–40.

[7] Jaiswal S, Vij M, Jaiswal AK, *et al.* Cytomorphology of giant cell glioblastoma: report of a case and brief review of literature [J]. Diagn Cytopathol, 2012, 40(5): 440–443.

[8] Yan H, Parsons DW, Jin G, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas [J]. N Engl J Med, 2009, 765–773.

[9] Fuller GN. The WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edition [J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(6): 906.

[10] Eiki N, Takashi Y, Akio H, *et al.* A case of giant cell glioblastoma: a mimicker of a cerebral metastasis [J]. Hukuoka Acta Medic, 2010, 101(7): 142–147.

[11] 邱莎莎,邓 晓,杨庆春. 巨细胞胶质母细胞瘤的临床病理观察[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(7): 1137–1139.

[12] 秦 汉,胡军民,元 玲,等. 多形性黄色瘤型星形细胞瘤的诊治分析:附 7 例报道并文献复习[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(12): 721–723.

[13] 张治元,王汉东,樊友武,等. 多形性黄色星形细胞瘤的诊治与治疗(附 22 例分析)[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(12): 801–803.

[14] Mallya V, Siraj F, Singh A, *et al.* Giant cell glioblastoma with calcification and long-term survival [J]. Indian J Cancer, 2015, V52N4: 704–705.

[15] Lohkamp LN, Schinz M, Gehlhaar C, *et al.* MGMT promoter methylation and BRAF V600E mutations are helpful markers to discriminate pleomorphic xanthoastrocytoma from giant cell glioblastoma [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156422.

[16] Sabel M, Reifenberger J, Weber RG, *et al.* Long-term survival of a patient with giant cell glioblastoma: case report [J]. J Neurosurg, 2001, 94(4): 605–611.

[17] Oh T, Rutkowski MJ, Safaei M, *et al.* Survival outcomes of giant cell glioblastoma: institutional experience in the management of 20 patients [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21 (12): 2129–2134.

(2020-08-07 收稿, 2020-11-09 修回)