

胶质肉瘤 15 例分析及文献复习

张治元 王汉东 樊友武 贾 玥 吴晋蓉

【摘要】目的 探讨胶质肉瘤的诊断及治疗。方法 回顾性分析 15 例经病理证实的胶质肉瘤的临床资料。结果 9 例以颅内压增高为主要临床表现,伴有局部功能障碍;2 例发生颅外转移;影像学检查显示,全部位于大脑半球凸面,多数边界不清楚,类似胶质母细胞瘤表现;少数与硬脑膜、颅骨关系密切,呈均匀明显强化,类似脑膜瘤;平均生存期为 13 个月;病理检查示肿瘤细胞呈多形性,主要由胶质母细胞瘤细胞和肉瘤细胞 2 种成分组成,胶质纤维酸性蛋白免疫组化染色均阳性。失访 3 例,其余 12 例术后随访 6 个月~8 年,正常生活 8 例,生活自理 2 例,生活需要照顾 2 例;复发 10 例,颅外转移 2 例,其中死亡 8 例。结论 胶质肉瘤为高度恶性胶质瘤,易侵犯脑膜、颅骨并发生颅外转移。胶质肉瘤确诊有赖于病理学检查。手术切除是胶质肉瘤的主要治疗方法,术后放化疗有助于改善病人预后。与胶质母细胞瘤比较,胶质肉瘤预后更差。

【关键词】胶质肉瘤;胶质母细胞瘤;临床特点;诊断;治疗

【文章编号】1009-153X(2018)02-0069-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1*1

Diagnosis and treatment of gliosarcoma: a report of 15 cases and literature review

ZHANG Zhi-yuan¹, WANG Han-dong¹, FAN You-wu¹, JIA Yue¹, WU Jin-rong². 1. Department of Neurosurgery, Nanjing Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210002, China; 2. Department of Pathology, Nanjing Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210002, China

【Abstract】Objective To investigate the diagnosis and treatment of gliosarcomas. Methods The clinical data of patients with gliosarcomas which were pathologically confirmed were analyzed retrospectively. Results The main clinical symptoms were high intracranial pressure and local dysfunctions. Two patients had extracranial metastases. Imaging features: all the tumors were in the cerebral cortex; most of them were similar to glioblastomas without clear border in the findings on the imaging; the parts of gliosarcomas were similar to the meningiomas in the findings on the imaging, which were significantly enhanced, and closely related to the dura and skull. Gliosarcoma, in which the cells were pathologically polymorphic, mainly consisted of both the glioblastoma and gliosarcoma cells, and had immunohistochemically positive glial fibrillary acidic protein. Of 15 patients with gliosarcomas, 10 received total resection of the tumors, 3 subtotal and 2 parts. Of 12 patients who were followed up from 6 months to 8 years, 10 had the tumorous recurrence and 2 not. Eight patients died during the following-up. Conclusions Gliosarcoma, which is one of most malignant gliomas, tends to invade the meninges and skull, and easily metastasizes extracranially. The diagnosis of gliosarcoma depends on the histopathological examination. Surgical resection is the main method to treat gliosarcoma. Postoperative radiotherapy and chemotherapy can improve the prognoses in the patients with gliosarcomas. The prognosis is worse in the patients with gliosarcomas than that in the patients with glioblastomas.

【Key words】Gliosarcomas; Diagnosis; Treatment; Clinical features; Metastasis

胶质肉瘤是一种很少见的颅内恶性肿瘤,2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中属于胶质母细胞瘤(glioblastoma multiform,GBM),属于Ⅳ级胶质瘤。胶质肉瘤是由 GBM 细胞和肉瘤细胞组成的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,占 GBM 的 1.8%~8.0%。与一般的 GBM 相比,胶质肉瘤的病史更短,预后更差,确诊依赖病理检查^[1-4]。本文回顾性分析 2009 年 9 月至 2017 年 5 月经病理证实的 15 例胶质肉瘤的临床

资料,以提高对本病的认识。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 15 例中,男 9 例,女 6 例;年龄 15~68 岁,<18 岁 1 例,≥18 岁 14 例,平均 42.85 岁。
- 1.2 临床表现 头痛、恶心、呕吐等颅内压增高症状 9 例,癫痫 2 例,意识障碍 2 例,失语 1 例,偏瘫 1 例。
- 1.3 影像学检查 术前均行 CT 及 MRI 检查。肿瘤位于额叶 5 例、顶枕叶 4 例、颞叶 2 例、顶叶 1 例、额颞叶 1 例、额顶叶 1 例、颞顶叶 1 例。肿瘤直径 3~8 cm。CT 平扫表现为等、低混杂密度,增强可见不均匀强化,肿瘤周围常见低密度水肿样改变。头颅 MRI 表现为,T₁WI 呈不均匀低信号,T₂WI 呈不均匀高信号,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.02.002

作者单位:210002 南京,中国人民解放军南京总医院暨南京大学医学院南京金陵医院神经外科(张治元、王汉东、樊友武、贾 玥),病理科(吴晋蓉)

增强后肿瘤呈不均匀强化,肿瘤内灶状坏死区不强化;肿瘤可有相对边界,多呈较宽的基底,周围脑组织多见水肿,可见累及硬脑膜或颅骨。增强扫描肿瘤表现为均匀或者不均匀强化。典型胶质肉瘤影像学表现见图 1。

1.4 治疗方法 全麻下行显微手术切除肿瘤。在手术显微镜下可见肿瘤呈灰红色,血供丰富,可合并坏死、出血。肿瘤实质部分呈鱼肉状,质地多脆软,周围水肿明显,有相对边界,可累及硬脑膜和颅骨。术后常规行放射治疗,建议行替莫唑胺化疗。

2 结果

2.1 手术结果 经术中显微镜下证实和术后 MRI 复查证实,肿瘤全切除 10 例,次全切除 3 例,部分切除 2 例。术前存在颅内压增高症状 9 例中,8 例得到明显缓解;2 例术前癫痫发作,术后可通过药物得到控制;2 例术前意识障碍恢复正常;1 例偏瘫、1 例失语术后无变化。

2.2 术后病理 肿瘤主要由 GBM 细胞和肉瘤细胞组成,前者呈多形性,核分裂相多见,呈显著异型性;后者亦多见核分裂及异型性。两种细胞呈混合弥漫形分布(图 2A)。胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)(++)、波形蛋白(vimentin, Vim)(+++), Ki-67(约 60%+),网状纤维染色(+++)(图 2B-E)。

2.3 术后随访 12 例术后随访 6 个月~8 年;失访 3 例。正常工作、生活 8 例,生活自理 2 例,生活需要照顾 2 例。术后复发 10 例(1 例术后 8 年复发;1 例第一次术后病理胶质瘤 2 级,术后未行正规放疗,未行化疗,术后 12 年再次复发,本次病理为胶质肉瘤,随访 15 月未见复发),颅外转移 2 例;因肿瘤复发或伴全身转移死亡 8 例。

3 讨论

1895 年,Strobe 首先提出胶质肉瘤的概念,将含有 GBM 和肉瘤混合性肿瘤命名为“胶质肉瘤”,但在当时该命名未得到公认。随着特殊染色、免疫组织化学及电镜技术等神经病理的发展,1979 年,WHO 正式将之命名为“胶质肉瘤”。2017 年版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将胶质肉瘤列为 GBM 的一种特殊亚型。目前,胶质肉瘤定义为含有胶质细胞瘤和肉瘤细胞成分的 GBM;组织学特点兼有 GBM 和恶性间叶成分;除了一般 GBM 特点外,还有易侵犯脑膜、颅骨及发生颅外转移等^[1,4,5]。

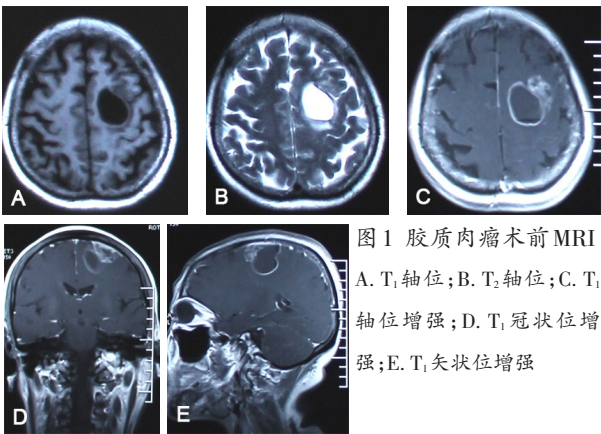


图 1 胶质肉瘤术前 MRI
A. T₁ 轴位; B. T₂ 轴位; C. T₁ 轴位增强; D. T₁ 冠状位增强; E. T₁ 矢状位增强

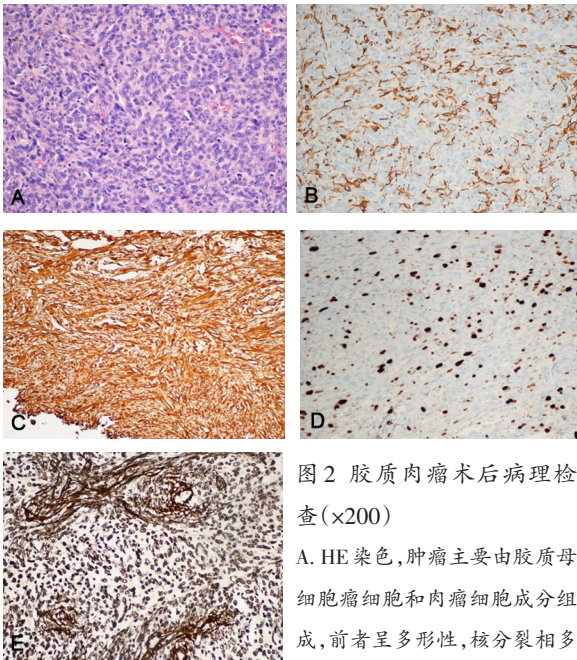


图 2 胶质肉瘤术后病理检查(×200)

A. HE 染色,肿瘤主要由胶质母细胞瘤细胞和肉瘤细胞成分组成,前者呈多形性,核分裂相多见,呈显著异型性,后者亦多见核分裂及异型性,两种细胞呈混合弥漫形分布;B. 胶质纤维酸性蛋白免疫组化染色(++);C. 波形蛋白免疫组化染色(+++);D. Ki-67(约 60%+);E. 网状纤维染色免疫组化染色(+++)

3.1 临床特点 胶质肉瘤以中年人居多;病程较短,绝大多数在 3 个月内^[3]。主要症状有颅内压增高、运动障碍、癫痫等,无明显特异性。胶质肉瘤是颅内肿瘤中发生颅外转移率最高的肿瘤。文献报道约 11% 的胶质肉瘤发生颅外转移,占全部转移性胶质瘤的 1/3 以上^[3,6,7]。原发部位多见于幕上,常见转移部位依次为肺、肝、淋巴结,以及其他部位^[3,5-7]。本文 2 例发生颅外转移;1 例 67 岁男性颞顶叶胶质肉瘤,术后出现双肺、纵膈淋巴结广泛转移。

3.2 影像学特点 ①胶质肉瘤绝大多数位于幕上大脑半球凸面,常累及 2 个或 2 个以上脑叶。②肿瘤形态常为圆形、类圆形或不规则形。③CT 表现与一般

恶性胶质瘤类似,钙化十分少见;MRI 检查示,T₁像呈低信号,T₂像呈混杂稍高信号或高信号,T₁增强多呈明显强化,坏死、囊性变者呈不均匀或环状强化。④肿瘤周围均伴有明显的水肿,占位效应明显。⑤多数胶质肉瘤边界清楚,少数与硬脑膜有粘连,易被误诊为脑膜瘤。肉瘤成分的信号减低主要是这种非胶质组织中有排列紧密的细胞及纤维基质^[2,4]。

3.3 病理学特点 胶质肉瘤具有胶质成分和肉瘤成分的双向分化。胶质成分主要是典型的 GBM 细胞。恶性纤维组织细胞瘤是胶质肉瘤中常见的肉瘤成分,也可表现为其他间叶成分。肉瘤成分细胞形态多样,主要为纤维母细胞样细胞、组织细胞样细胞及多核巨细胞等,核分裂相多见,细胞呈特征性的席纹状结构排列。单靠 HE 染色诊断困难,还需要进行网状纤维染色、GFAP、Vim 和 Mac387 等免疫组化染色。网状纤维染色阴性、GFAP 阳性和 Mac387 阴性表明为 GBM 成分,而网状纤维染色阳性、GFAP 阴性和 Mac387 阳性则表明为恶性纤维组织细胞瘤成分。Vim 既可标记肉瘤细胞又可标记分化差的胶质瘤细胞^[1,2,4]。

3.4 肿瘤起源 胶质肉瘤含有来自不同胚层的 GBM 细胞和恶性间叶组织细胞两种混合成分,对其组织起源存在争议^[1,2]。有以下几种观点:①起源于 GBM 中高度增殖的血管内皮细胞;②基因突变造成原始多潜能间叶细胞发生肉瘤变;③肉瘤成分来源于血管周围的平滑肌细胞、组织细胞和纤维母细胞;④肉瘤细胞是恶性星形细胞去分化而来;⑤胶质瘤刺激脑膜纤维组织发生肉瘤或脑内原发肉瘤引起反应性胶质细胞增生形成胶质瘤;⑥GBM 放疗诱发胶质肉瘤。

3.5 诊断及鉴别诊断 ①病程短,进展迅速。②以颅内压增高伴运动障碍、癫痫、视力下降和意识障碍为主要临床表现,部分病人可发生多发颅外转移。③影像学显示类似 GBM 的侵犯多脑叶的脑实质内病变,或圆形均匀密度信号、边界清楚、均匀明显强化的脑内病变。④病理学检查是确诊的根本依据^[1,2]。主要和胶质肉瘤鉴别的有 GBM、脑脓肿、脑膜瘤和转移瘤等。单纯依靠影像学检查诊断较为困难,确诊需要组织病理学检查^[1,2,4]。

3.6 治疗及预后 手术切除是胶质肉瘤治疗的首选方法,手术全切除是提高胶质肉瘤生存时间的主要措施^[1,2]。对于发生颅外转移者,采取适当的立体定向放疗或许有益;未治疗者,平均生存期 4 个月。术

后一旦复发,多侵犯更广的脑叶,失去再次手术机会,病情迅速恶化而死亡。胶质肉瘤平均生存期一般在 7~10 个月。有研究表明,高剂量放疗和复合治疗是有利的预后因素^[2,3,8]。因此,手术全切除结合术后放、化疗是胶质肉瘤的主要治疗方法。本文 1 例术后 8 年复发,两次术后病理均证实为胶质肉瘤;1 例首次术后病理为胶质瘤 2 级,术后未行正规放疗,未行化疗,术后 12 年复发,再次行肿瘤切除术,术后病理为胶质肉瘤,术后随访 15 个月,目前未见明显复发。这提示,胶质肉瘤存在不同亚型,有必要根据其分子病理特点进一步分型,针对不同亚型给予不同治疗。总之,只有深入研究胶质肉瘤发生的分子病理机制,才能为将来胶质肉瘤的治疗提供更多依据。

【参考文献】

[1] 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.

[2] Castelli J, Feuvret L, Haoming QC, *et al.* Prognostic and therapeutic factors of gliosarcoma from a multi-institutional series [J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(1): 85–92.

[3] Beaumont TL, Kupsky WJ, Barger GR, *et al.* Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature [J]. *J Neurooncol*, 2007, 83: 39–46.

[4] Zhang G, Huang S, Zhang J, *et al.* Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: a clinical study in Chinese patients [J]. *J Neurooncol*, 2016, 127(2): 355–362.

[5] 王宏伟,刘玉光. 胶质肉瘤的临床特点与治疗(附 9 例报告及文献复习)[J]. *中华神经外科杂志*, 2011, 27(4): 494–497.

[6] Lee J, Rodriguez F, Ali SZ. Metastatic gliosarcoma: cytopathologic characteristics with histopathologic correlations [J]. *Acta Cytol*, 2016, 60(5): 490–494.

[7] 陈立军,杜固宏,毛 颖. 54 例胶质肉瘤临床特征分析[J]. *医学临床研究*, 2010, 27(3): 414–417.

[8] Adeberg S, Bernhardt D, Harrabi SB, *et al.* Radiotherapy plus concomitant temozolomide in primary gliosarcoma [J]. *J Neurooncol*, 2016, 128(2): 341–348.

(2017-11-28 收稿, 2018-01-02 修回)