

神经外科疾病临床诊疗 与危重症处置

刘 念等◎编著

(下)

神经外科疾病 临床诊疗与危重症处置

(下)

刘 念等◎编著

第十章 颅脑肿瘤

第十章 颅脑肿瘤

按照 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(2007),脑肿瘤分为七大类型,它们分别是:

- 1.神经上皮组织起源肿瘤。
- 2.脑神经及脊神经根肿瘤。
- 3.脑膜起源肿瘤。
- 4.淋巴瘤和造血组织肿瘤。
- 5.生殖细胞起源肿瘤。
- 6.鞍区肿瘤。
- 7.转移性肿瘤。

第一节 胶质瘤

【概述】

神经系统肿瘤年发生率约为每年 14.8/10 万,患病率 130.8/10 万。在颅内肿瘤中以神经上皮肿瘤发生率最高,约占颅内肿瘤中的 40%。其中最常见的是胶质瘤。胶质瘤是一组具有向胶质细胞分化特征的神经上皮肿瘤的总称。根据 WHO(2007)的分类,神经胶质瘤分为 7 类:

- 1.星形细胞来源肿瘤。
- 2.少突胶质细胞瘤。
- 3.混合性胶质瘤。
- 4.室管膜肿瘤。
- 5.脉络丛肿瘤。
- 6.其他神经上皮来源肿瘤(包括星形母细胞瘤,三脑室脊索样胶质瘤)。

7.神经元及混合性神经元-神经胶质起源肿瘤(包括小脑发育不良性神经节细胞瘤,婴儿促纤维增生性星形细胞瘤/神经节细胞胶质瘤,胚胎发育不良神经上皮肿瘤,神经节细胞胶质瘤,神经节细胞瘤,中枢神经细胞瘤,脑室外神经细胞瘤,小脑脂肪神经细胞瘤,乳头状胶质神经元肿瘤,四脑室形成菊形团的胶质神经元肿瘤,副节瘤)。

在判断肿瘤的恶性程度方面,以下 7 项是胶质瘤分级的基本原则,已被广大神经病理医师所接受。①瘤细胞密度;②瘤细胞的多形性或非典型性;③瘤细胞核的高度异形性;④具有高度的核分裂活性;⑤血管内皮增生;⑥坏死(假栅状坏死);⑦ki-67 增殖指数升高。如判定

WHO IV级则需具备以上六项,MIB-1增殖指数 $>10\%$ 。一般将WHO III级及WHO IV级胶质瘤称为高级别胶质瘤,或恶性胶质瘤;而将WHO I级,WHO II级胶质瘤称为低级别胶质瘤;结合其患者年龄,病理类型,病灶累及范围大小,是否存在神经系统功能障碍等将低级别胶质瘤分为高风险组和低风险组。在下列5项中,如果符合三项则认为属于高风险组,年龄 ≥ 40 岁,病理诊断为星形细胞瘤,病灶最大径大于等于6cm,影像学提示病灶侵袭范围过中线,术前存在神经功能障碍。

【影像学诊断原则】

高级别脑肿瘤通常会在增强MRI上有异常发现,因此增强MRI应成为诊断金标准;MRS能够评价肿瘤及正常组织的代谢,其最佳用途是区分放射性坏死抑或肿瘤复发,另外利用MRS对肿瘤分级或评价治疗效果可能有帮助,MRS显示最异常的区域是进行活检的最佳靶点。为磁共振灌注成像(PWI)能够测量肿瘤内脑血流容积,对肿瘤分级确定、区分肿瘤复发及放射性坏死有价值;灌注最强部位作为指导临床。活检的最佳靶点。如存在幽闭恐惧症及体内植入物则利用增强CT;PET或SPECT扫描能够评估肿瘤及正常组织代谢情况,其最佳用途是区分放射性坏死抑或肿瘤复发,亦有助于肿瘤分级以及提供肿瘤活检的最佳靶区。鉴别肿瘤放射性坏死还是有肿瘤生长,多采用MRS、PWI、PET。推荐在胶质瘤切除术后24~72小时之内进行MRI增强术后复查。

【手术原则】

恶性胶质瘤首选治疗策略为手术切除,循证医学证据表明:在患者神经系统功能不损害的前提下,最大可能地切除肿瘤,是患者具有相对较好预后的因素(循证医学IIc证据)。在恰当情况下进行最大范围的肿瘤切除,最大化地保留神经系统功能;不能实施最大范围安全切除肿瘤者,酌情采用肿瘤部分切除术,开颅活检术或立体定向(或导航下)穿刺活检术,以明确肿瘤的组织病理学诊断。手术方式包括:对可切除的区域做病灶大块全切除,立体定向活检,开放活检以及肿瘤的大部切除。影响手术疗效因素包括:年龄大小;临床表现的轻重;手术是否减轻了肿瘤占位效应;肿瘤是否具有可切除性[包括病灶数目、病灶位置以及距前次手术的时间(在复发患者)];肿瘤是新发抑或复发肿瘤等。由于神经系统肿瘤存在异质性,为做出准确的病理诊断,除了进行病理诊断的医生应具有较丰富的经验,神经外科医生应为病理诊断医生提供尽可能多的病变组织。为明确了解手术切除范围,应在术后24~72小时内进行MRI检查。

【放射治疗原则】

局部分割放射治疗(总剂量60Gy,每次分割剂量1.8~2Gy,30~33分割)是胶质瘤术后或活检术后标准放疗方案(循证医学I,A证据)。在放射剂量已达60Gy后增加放射剂量并未显示出其优势。对于老年患者或一般条件不好的患者,快速低分割方案(如放射剂量40Gy,15次分割)是经常考虑采用的(循证医学II,B证据)。随机对照的III期临床试验(循证医学II,B级证据)证实给予70岁以上患者放射治疗(总剂量50Gy,每次分割剂量1.8Gy,共28分割)要优于单纯支持治疗。

低级别胶质瘤(I/II级):利用术前及术后MRI的FLAIR及T₂像所显示的异常区域勾画出放疗中的大体肿瘤GTV,然后将GTV放大成临床靶区CTV(GTV并加其边界以外1~

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

2cm),在放射治疗中应对CTV给以45~54Gy放射量,每分割量1.8~2.0Gy,

室管膜瘤:局部照射:利用术前及术后MRI的 T_1 增强像,FLAIR/ T_2 像确定肿瘤病灶。利用术前肿瘤体积加上术后MRI的异常信号确定病灶所在解剖区域的GTV。临床靶区CTV(GTV加1~2cm的边界)应接受给以54~59.5Gy放射量,每分割量1.8~2.0Gy。

全脑全脊柱:整个全脑和脊柱(至骶管硬膜囊底)给以36Gy放射量,每分割量1.8Gy,之后给以脊柱病灶45Gy局部照射。脑原发灶应接受放疗处方为54~59.5Gy/每分割量1.8~2.0Gy。

高级别胶质瘤(Ⅲ/Ⅳ级):利用术前及术后MRI的 T_1 增强像,FLAIR/ T_2 像确定肿瘤病灶大小。注意应包括可能含有肿瘤的解剖扩展区域。以肿瘤切除后残腔+MRI的 T_1 增强像所勾画的GTV以及外缘3cm为放射靶区CTV,另外利用“收缩野shrinkingfield”技术确定GTV1(FLAIR相及 T_2 像所显示的病灶区域),GTV2(手术切除后残腔+ T_1 增强像所显示病灶区域)。GTV2应接受放射治疗处方为54~60Gy/每分割量1.8~2.0Gy。

【胶质瘤化疗原则】

新诊断的多形性胶母细胞瘤(GBM,WHO Ⅳ级):

(1)强烈推荐替莫唑胺(TMZ)同步放疗联合辅助化疗方案:化疗的整个疗程应同步化疗,口服TMZ 75mg/m²,疗程42天。放疗结束后,辅助TMZ治疗,150mg/m²,连续用药5天,28天为一个疗程,若耐受良好,则在以后化疗疗程中增量至200mg/m²,推荐辅助TMZ化疗6个疗程。

(2)无条件用TMZ的胶母细胞瘤患者建议尼莫司汀(ACNU)[或其他烷化剂药物BCNU(卡莫司汀),CCNU(洛莫司汀)]90mg/m²,D1,VM2660mg/m²,D1~3,1~6周/1周期,建议4~6周期。化疗失败者,推荐改变化疗方案和(或)包括分子靶向治疗的研究性治疗。+新诊断的间变性胶质瘤(WHO Ⅲ级):

(1)推荐放疗联合TMZ(同多形性胶母细胞瘤)或应用亚硝脲类化疗药物:

(2)PCV(洛莫司汀+丙卡巴肼+长春新碱)。

(3)ACNU方案。化疗失败者,推荐改变化疗方案和(或)包括分子靶向治疗的研究性治疗。

对于新诊断的低级别胶质瘤的高风险人群,辅助化疗可以使得患者受益。

化疗方案:对新诊断低级别胶质瘤患者以5/28标准替莫唑胺(TMZ)方案进行化疗。对于复发或进展性低级别胶质瘤:

1.一线化疗方案 对未用过TMZ者,用5/28替莫唑胺(TMZ)标准方案治疗。

2.二线化疗方案

(1)亚硝脲类药物单药化疗:卡莫司汀(BCNU)210mg/m²,静脉滴注,每6周一疗程;或每天80mg/m²×3天,每6周一疗程。罗莫司汀(CCNU)110mg/m²静脉滴注,每6周一疗程。

(2)PCV联合治疗方案:罗莫司汀+丙卡巴肼+长春新碱。

(3)铂类药物化疗。

预后详见表10-1。

表 10-1 预后

WHO 分级	命名	发生率(占胶质瘤的百分比)(%)	5 年生存率(%)	中位生存期
Ⅱ	弥漫型星形细胞瘤	1.7	46.9	3~8 年
	少突胶质细胞瘤	9.2	70.5	10 年
Ⅲ	间变型星形细胞瘤	7.9	29.4	2~3 年
	间变型少突胶质细胞瘤	5.1	40.1	3~6 年
Ⅳ	胶质细胞瘤	50.7	9.8	9~15 个月

一、星形细胞来源肿瘤

【定义】

星形细胞来源肿瘤是由星形细胞衍化、分化比较成熟的肿瘤。

【概述】

星形细胞来源肿瘤是原发性颅内肿瘤中最常见的组织学类型,将近 75%的肿瘤属于恶性程度比较高的间变性星形细胞瘤或多形性胶母细胞瘤。根据 WHO 关于神经系统肿瘤的分类,星形细胞来源肿瘤通常分为星形细胞瘤,间变性星形细胞瘤,多形性胶母细胞瘤,毛细胞性星形细胞瘤,多形性黄色星形细胞瘤和室管膜下巨细胞星形细胞瘤(表 10-2)。

表 10-2 星形细胞肿瘤的分类名称,分级及相关分子标记

名称	分级	分子标记
星形细胞瘤	Ⅱ	IDH1/IDH2 突变,p53 突变
间变性星形细胞瘤	Ⅲ	IDH1/IDH2 突变,p53 突变,LOH10p
原发多形性胶母细胞瘤	Ⅳ	p53 突变,PTEN 突变,NF1 变化,LOH10p/10q,EGFR 扩增、过表达,IDH1/IDH2 野生型
毛细胞性星形细胞瘤	I	IDH1/IDH2 野生型,BRAF 突变
多形性黄色星形细胞瘤	Ⅱ	9p21.3 纯和性缺失
室管膜下巨细胞星形细胞瘤	I	TSC2 异常

二、低级别(低度恶性)星形细胞肿瘤

【定义】

低级别(低度恶性)星形细胞瘤包括一组星形细胞肿瘤,其组织学上表现为肿瘤细胞具有

较好的分化程度(Ⅰ~Ⅱ级)。

【概述】

占全部星形细胞来源肿瘤的10%~15%。低级别星形细胞肿瘤包括:弥漫性星形细胞瘤,毛细胞性星形细胞瘤,多形性黄色星形细胞瘤和室管膜下巨细胞星形细胞瘤,有时亦把混合有少突胶质细胞-星形细胞瘤的肿瘤划入此类。

【病理】

大体标本:就实质性星形细胞瘤而言,纤维性星形细胞瘤色泽为白色;肿瘤质地较硬或呈橡皮样,甚至质地呈软骨样,纤维型星形细胞瘤在肿瘤中央常发生囊性变;而肥胖细胞性和原浆性星形细胞瘤的质地则较软,可呈半透明胶冻状,也可发生囊性变。从肿瘤大体外观看,有些肿瘤边界清楚,而另一些则为弥漫浸润性生长。

镜下细胞分化较好,异型核细胞较少,有丝分裂少,血管内皮增生和出血坏死罕见。

【诊断依据】

1.临床表现 20~40岁为发病高峰,也可见于儿童,但老年少见。病程长短不等,1~10年。患者就诊时所表现的症状和体征取决于肿瘤的部位和肿瘤的大小。幕上低级别星形细胞瘤如在大脑半球,其最常见的症状是癫痫,多数患者服用抗癫痫药物能够控制癫痫发作,患者还可能出现头痛,视力视野改变,精神改变和运动感觉障碍;发生于中线者早期可引起颅内压增高;发生于脑干者主要症状为头晕、复视、后组脑神经和锥体束损害引起的声音嘶哑、吞咽困难、眼球外展麻痹、角膜发射消失和肌力减退等症状;小脑低级别星形细胞瘤容易使脑脊液循环受阻,从而出现颅内压增高的相关症状,同时也常发生小脑症状和视功能障碍。

2.辅助检查

(1)X线平片:可存在颅内压增高征象,部分病例有肿瘤钙化和松果体钙化移位。

(2)CT:典型的低级别星形细胞瘤CT平扫常表现为低密度为主的混合病灶,亦可表现为等密度病灶,与脑实质分界不清,肿瘤质地大多不均匀,肿瘤的占位效应及瘤周水肿多为轻至中度。CT增强扫描时可增强亦可不增强,而毛细胞性星形细胞瘤边界清楚,增强扫描时均匀强化。

(3)MRI:病灶呈圆形和椭圆形,多表现为低和等 T_1 信号, T_2 高信号,多数病例边缘不清,少数轮廓清楚;肿瘤内囊性变时, T_1 加权像上为与脑脊液相似的低信号;肿瘤出血时表现为与出血时相一致的信号变化,一般为高信号多见;瘤内钙化影 T_1 加权像呈极低的信号。病灶中囊性变多见而出血坏死较少见。 T_2 加权像显示瘤周水肿和占位效应较 T_1 加权像更明显,但多为轻至中度。增强扫描后,多数低级别星形细胞瘤无或轻度强化,仅少数可见中度强化。若肿瘤信号强度极不均匀,增强明显,应考虑到可能有恶性变。

【鉴别诊断】

低级别星形细胞瘤应与其他脑肿瘤如脑膜瘤、肉瘤、少数转移瘤相鉴别。如临床症状不典型,应与胆脂瘤、脑穿通畸形、脑软化灶等影像学上与低级别星形细胞瘤类似的疾病相鉴别。

【治疗原则】

1.手术治疗 手术是治疗低级别星形细胞瘤的最主要的手段,其治疗原则是在保存神经

功能的前提下尽可能地争取全切除。

(1)如肿瘤较小,特别是位于非功能区者应争取行显微外科全切除。

(2)位于额极、颞极、枕极者可行肿瘤包括部分脑叶切除。

(3)肿瘤较大、浸润范围较广时,尽量多切除肿瘤,减少肿瘤残留,为有效地进行放疗及化疗打下基础。

(4)肿瘤位于功能区者而尚无偏瘫失语者,应注意保存神经功能,选择非功能区脑皮质切开达到肿瘤并行分块适当切除,以免发生严重并发症。

(5)脑室肿瘤可从非功能区皮质切开进入脑室,妥善保护脑室内结构,尽可能切除肿瘤解除脑室梗阻。

(6)位于丘脑、脑干的肿瘤,病灶较小呈结节性或囊性者可行显微外科切除。

(7)对侵犯一侧大脑多个脑叶致该侧功能完全丧失者,若未侵及中线及对侧,可考虑行大脑半球切除术。

2.对于典型低级别星形细胞瘤行手术全切除者,术后放疗仍是有益的;手术未能全切除者,应尽早实施放疗。放疗剂量 45~54Gy,每分割剂量 1.8~2.0Gy。

3.对于手术不能切除的低级别星形细胞瘤或低级别星形细胞瘤的高风险人群可以考虑替莫唑胺化疗:替莫唑胺以 5/28 周期辅助化疗, TMZ150~200mg/m²。对于复发或进展性病例:未用 TMZ 治疗者,(5/28)TMZ 标准方案治疗;亚硝脲类药物化疗:PCV 联合方案[procarbazine(丙卡巴肼)+CCNU(洛莫司汀)+vincristine(长春新碱)];基于铂类药物的化疗。

4.预后 低级别星形细胞瘤患者的预后根据肿瘤的位置和组织学的不同而不同。除了幕上和幕下等位置关系外,毛细胞性星形细胞瘤的预后最好,国外文献报道,对于幕上者其 5 年和 20 年的生存率分别为 85%~86%和 79%~82%,幕下者也达到 66%和 69%。典型的低级别星形细胞瘤的预后并不乐观,国外文献报道,幕上肿瘤 5 年和 10 年生存率分别为 51%~56%和 23%~39%;小脑的星形细胞瘤预后较差,5 年生存率仅为 7%。

三、多形性胶母细胞瘤

【定义】

多形性胶母细胞瘤是分化程度最低和恶性程度最高的星形细胞瘤。在所有的原发性脑内肿瘤中占 15%~23%,多形性胶母细胞瘤占胶质瘤的 35%,占高度恶性星形细胞瘤的 55%~87%,同时占有所有星形细胞瘤的 50%。新诊断的多形性胶母细胞瘤患者的中位年龄是 64 岁,本病年轻人少见,儿童罕见。大脑半球是最常见的好发部位,约 2.3%~9%的患者表现为多发病变。

【病理】

肿瘤切面呈灰白色,广泛出血、坏死为最突出的特征,呈棕红色或黄色地图状。大多数病例中,肿瘤与正常脑组织界限不清。显微镜下为明显的细胞密度增大、多形性、核异型性和有丝分裂;肿瘤细胞坏死、内皮增生和坏死灶内假栅状细胞排列。肿瘤细胞坏死和内皮增生常用来鉴别多形性胶母细胞瘤和其他低级别星形细胞瘤。认为在血管内皮增生的情况下,是否合

并肿瘤细胞坏死是判断预后的重要因素。

【诊断依据】

1. 临床表现 多形性胶母细胞瘤起病较急, 症状发展较快, 早期即可出现头痛、恶心、呕吐等颅内压增高的症状, 而局灶性症状体征因肿瘤所在部位不同而有所差异。

2. 辅助检查

(1) CT: 平扫表现为略高或混杂密度病灶, 边缘不规则, 占位表现及瘤周水肿更为明显。增强扫描显示病灶较低级别星形细胞瘤及间变性星形细胞瘤增强更为明显, 形态更不规则。

(2) MRI: 平扫 T_1 加权像显示多为不规则形态, 少数为圆形或椭圆形, 边界不清, 多数呈不均匀信号(以低、等、混合信号为主)肿瘤内部坏死、囊变和出血多见, 瘤周水肿多为中重度, 占位征象明显。肿瘤可穿越中线, 侵犯胼胝体和对侧半球, 也可形成多发的病灶。平扫 T_2 加权像较 T_1 像能更明显地显示瘤周水肿, 肿瘤侵犯范围及多发病灶。Gd-GTPA 增强后显示病灶呈不均匀强化, 其强化形式多样。但影像与病理对照观察发现增强后强化的边缘并非肿瘤真正的边界。在非增强区、水肿区甚至 MRI 显示的正常脑组织内显微镜下均可见成簇或孤立的肿瘤细胞浸润。

【鉴别诊断】

需要进行鉴别诊断的肿瘤和非肿瘤性疾病同间变性星形细胞瘤。

肿瘤复发与假性进展的鉴别: 恶性胶质瘤患者在放疗后很快出现原有影像学增强病灶面积变大的现象, 甚至出现新的影像学增强病变, 但未经任何进一步治疗即可逐渐减退, 这一表现酷似肿瘤进展, 被称为假性进展。假性进展是亚急性放射反应和治疗相关性坏死的过渡; 由明显的局部组织反应(包括炎性组分、水肿和血管渗透性异常)所致, 引起影像学增强区域的出血和扩大。目前主要依靠密切临床观察及影像学随访来鉴别假性进展, 若放化疗停止后异常增强灶逐渐消退, 可不予处理, 若增强灶进行性增大甚至出现颅内高压症状, 则需要再次手术以明确病理。另外, 目前已有较多报道提出用 PET、MRS 等影像学手段进行鉴别, 但仍有一定的假阳性和假阴性。

【治疗原则】

治疗原则: 以手术为主, 辅以放疗、化疗在内的综合治疗。

1. 手术 多数作者目前主张扩大切除。肿瘤全切除者较次全切除和仅行活检者能够获得较高的生存率, 因此术中应尽可能在保障神经系统功能前提下多切除肿瘤。有时因患者一般情况差或治疗累及重要结构, 如运动区、基底节、下丘脑和脑干等, 此时需调整手术策略。对于复发的多形性胶母细胞瘤, 如果首次手术疗效好和病变局限于原发部位可以考虑再次手术。

2. 放射治疗 根据术前/后 T_1 增强像, FLAIR/ T_2 像确定肿瘤病灶大小。以肿瘤切除后残腔+MRI 的 T_1 增强像所勾画的 GTV 以及外缘 3cm 为放射靶区 CTV, CTV2 应接受放射治疗处方为 54~60Gy/每分割 1.8~2.0Gy。

3. 化疗 对于初治胶母细胞患者: 应用 Stupp 标准方案, 先行放疗+同步化疗: TMZ75mg/m²(放疗期间每日), 然后行辅助化疗, 以 5/28 标准方案进行, TMZ150~200mg/m。

复发/补救治疗:美国 FDA 批准对于 GBM 复发者可采用贝伐单抗(Bevacizumab)单药化疗;贝伐单抗+细胞毒化疗药物联合化疗[irinotecan(伊立替康),BCNU(卡莫司汀),TMZ(替莫唑胺)];替莫唑胺(TMZ);亚硝脲;PCV 联合治疗方案;环磷酰胺铂类化疗药(二线或三线疗法)。

4.预后 与预后相关的因素包括患者年龄、KPS 评分、肿瘤部位和大小、手术时是否完全切除肿瘤。O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化的病例对烷化剂类化疗药物的敏感性较高因而预后较好。另有报道指出,GBM 出现 EGFR 扩增伴 PTEN 完整,则可能对 EGFR 抑制剂有效,有望获得较好的预后。应用 Stupp 方案治疗,GBM 的中位生存期为 14.6 个月,5 年生存率为 9.8%。最常见的死亡原因是肿瘤原发部位复发。

四、间变性星形细胞瘤

【概述】

间变性星形细胞瘤占脑肿瘤的 4%,占全部星形细胞肿瘤的 35%,占高度恶性星形细胞瘤的 12%~34%,其发病高峰在 40~50 岁,其恶性程度介于低级别星形细胞瘤和多形性胶母细胞瘤之间,2007 年 WHO 分级将其归为Ⅲ级。将Ⅲ~Ⅳ级星形细胞瘤称为高度恶性星形细胞瘤。

【病理】

肿瘤多位于大脑半球内,好发于额叶、颞叶、额顶及颞顶的脑白质区,有时也累及顶叶、下丘脑和脑桥,累及小脑者罕见。瘤体较大,有时侵犯几个脑叶或越过中线侵犯对侧大脑半球,肿瘤色灰红,质地较软,有囊性变和小灶性出血坏死灶。一般来说,良性肿瘤多半界限清楚,有包膜;而恶性肿瘤多半边界不清,无包膜。然而,这一规律在脑肿瘤的肉眼病理学中却不尽然如此。如低级别星形细胞瘤(尤其是纤维型和毛细胞性星形细胞瘤)界限多不清楚,无包膜,而间变性星形细胞瘤的边界却较低级别星形细胞瘤明显,甚至有假包膜,但实际上这种边界是不可靠的,因为肿瘤细胞已经浸润到周边组织中。在组织学上,间变性星形细胞瘤介于低级别星形细胞瘤和多形性胶母细胞瘤之间。比低级别星形细胞瘤细胞密度大,核异型性和有丝分裂程度高;又缺少多形性胶母细胞瘤的血管内皮细胞增生和坏死的特点。在瘤周水肿区及正常脑组织内仍可见孤立或成簇肿瘤细胞散在分布。

【诊断依据】

1.临床表现 主要表现为癫痫发作和所累及区域出现的局部神经元损害或刺激症状,病程进展快。

2.辅助检查

(1)X 线平片:可显示颅压高征象,但间变性星形细胞瘤的钙化率较低。

(2)CT:平扫显示病灶较大,形态可不规则,多以低密度为主或以等密度为主的低、等混杂密度病灶,并有不少病灶含高密度成分(与肿瘤内出血有关),但出现钙化者少见;绝大多数病灶存在中、重度瘤周水肿,占位效应明显。CT 增强扫描见边界较清楚的不均匀增强病灶,部

分病灶呈不规则环形或花圈形增强,累及胼胝体及其附近脑白质的肿瘤常侵及两侧,呈蝴蝶状生长,具有特征性。

(3)MRI:在平扫 T_1 加权像上,肿瘤边界不清,但较低级别星形细胞瘤明显,肿瘤多呈低、等混杂信号; T_2 加权像为等、高混杂信号,肿瘤中心常为高信号区周围绕以等信号环,环周可见高信号的指样水肿征象。肿瘤高信号区在病理学上为肿瘤坏死和囊性变, T_2 加权像上两者不能区分,但质子密度像可能有所鉴别。瘤周中重度水肿,占位效应明显。增强后间变性星形细胞瘤多呈不规则环形或花圈形强化,可见附壁结节。肿瘤可沿白质放射纤维、联合纤维发展及沿着联络纤维扩展,以及沿室管膜、软脑膜和脑脊液种植。增强后可见这些沿白质纤维或室管膜、软脑膜种植的异常强化区。对于间变性星形细胞瘤进行放疗/同步放化疗后,亦可出现影像学假性进展,诊断同胶母细胞瘤。

【鉴别诊断】与脑肿瘤性疾病如转移瘤、不典型的脑膜瘤,肉瘤、多形性胶母细胞瘤等相鉴别,特别是后者,有时只能通过病理检查才能相鉴别。与非肿瘤疾病如脑脓肿、结核球反应性胶质增生、血管瘤,血肿环状强化等相鉴别。

【治疗原则】

1.手术治疗 星形细胞瘤的手术治疗适用于间变性星形细胞瘤,肿瘤全切除者较次全切除和仅行活检者能够获得较高的生存率,因此术中应尽可能在保障神经系统功能前提下多切除肿瘤。

2.放射治疗 同胶母细胞瘤。

3.化疗 新诊断间变性星形细胞瘤。

推荐1:应用 Stupp 标准方案,先行放疗+同步化疗:TMZ $75\text{mg}/\text{m}^2$ (放疗期间每日),然后行辅助化疗,以 5/28 标准方案进行,TMZ $150\sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ 。

推荐2:应用亚硝脲类化疗药物。

(1)PCV(洛莫司汀+甲基苄肼+长春新碱)。

(2)ACNU 方案:复发/补救治疗:替莫唑胺;亚硝脲;PCV 联合治疗方案;美国 FDA 批准对于复发间变性星形细胞病患者可进行贝伐单抗单药化疗;贝伐单抗+细胞毒化疗药物联合化疗[irinotecan(伊立替康),BCNU(卡莫司汀),TMZ];伊立替康;环磷酰胺;铂类化疗药(二线或三线疗法);依托泊苷(etoposide)。

4.预后 间变性星形细胞瘤确诊后平均生存时间是 $15\sim 28$ 个月,1年、2年、5年生存率分别为 $60\%\sim 80\%$ 、 $38\%\sim 64\%$ 、 $35\%\sim 46\%$ 。与其他星形细胞瘤一样,最常见的致死原因是原发部位肿瘤复发。

五、少突胶质细胞瘤

【定义】

是由少突胶质细胞衍化、分化比较成熟的肿瘤。少突胶质细胞瘤占有原发性脑内肿瘤的 $4\%\sim 5\%$,占有胶质瘤的 $5\%\sim 10\%$ 。中年人多见,成人与儿童之比为 $8:1$ 。

【病理】

大体标本:肿瘤开始生长于皮质灰质内,部位表浅,局部脑回扁平而弥漫性肿大,脑沟变浅,切面见肿瘤与周围脑组织界限不清,较正常脑灰质更加灰暗或灰红。

镜下:瘤细胞呈特征样的“煎鸡蛋样”改变,中心为细胞核,周边为清亮的胞质,同时见到鸡蛋丝样的微血管生长方式。间变性(恶性)少突胶质细胞瘤内钙化较少突胶质细胞瘤少见,镜下可见多形细胞核和丰富的有丝分裂相。

【诊断依据】

1.临床表现 本病好发部位为额叶和顶叶,次之为颞叶和枕叶。由于肿瘤生长缓慢,病程较长,可达数年之久;临床症状取决于肿瘤部位。约50%~80%患者的首发症状为癫痫,其他症状颅内压增高症状晚期出现,并可逐步发展为病灶所在区域神经功能受损症状,如偏瘫及偏身感觉障碍。间变性(恶性)少突胶质细胞瘤则起病较急,病程发展迅速。

2.辅助检查

(1)X线平片:可显示肿瘤病灶异常钙化影及慢性颅内压增高征象。

(2)CT平扫:表现为幕上略高密度肿块,如囊性变则出现边界清楚的低密度区。钙化发生率为50%~80%,常见弯曲条带状钙化,具特征性。瘤周水肿及占位效应较轻。增强扫描病变呈轻度强化,边界清楚,轮廓不规则。

(3)MRI平扫: T_1 加权像显示肿瘤为低或等信号,肿瘤边界多清楚,瘤周水肿及占位效应较轻,具有少突胶质细胞瘤的条带状、斑片状钙化在 T_1 加权像上呈低信号。平扫 T_2 加权像显示肿瘤为高信号,信号不均匀,钙化在 T_1 加权像也呈低信号。增强后少突胶质细胞瘤多数强化不明显,少数有不均匀强化。发生在脑室的少突胶质细胞瘤多有较明显强化。

间变性(恶性)少突胶质细胞瘤的MRI表现特点主要为特征性的钙化不多见,瘤周水肿较重,水肿带与肿瘤组织之间边界不清,常有明显占位征象;因肿瘤血脑屏障破坏较严重,增强扫描多呈明显均匀或不均匀强化,该类型肿瘤常与间变性星形细胞瘤难以区分。

【鉴别诊断】

无明显钙化的少突胶质细胞瘤与星形细胞瘤相鉴别,而有钙化的肿瘤则要与动静脉畸形相鉴别。

【治疗原则】

1.以手术治疗为主,术中应尽量切除肿瘤,如果肿瘤呈弥漫性生长,累及重要结构,可行肿瘤部分切除或大部切除。其他原则同星形细胞瘤手术治疗原则。

2.少突胶质细胞瘤的放疗及化疗原则同低级别星形细胞瘤,间变性少突胶质瘤的放化疗原则同间变性星形细胞瘤。

3.预后少突胶质细胞瘤的5年生存率在34%~83%之间,通常在50%~65%。与预后有关的因素有肿瘤恶性程度低,第一次手术全切除率高和早期诊断。而间变性(恶性)少突胶质细胞瘤的5年生存率为41%,10年生存率为20%。近年来大量的分子病理学研究证实,少突胶质细胞瘤或间变性少突胶质细胞瘤的异柠檬酸脱氢酶1及异柠檬酸脱氢酶2(IDH1/2)突变及染色体1p和19q的杂合性缺失与较好的预后相关。

六、室管膜瘤

【定义】

室管膜瘤是由室管膜上皮细胞发生的肿瘤。室管膜瘤种间变性室管膜瘤是脑室内的肿瘤,占颅内肿瘤的2%~9%,约占神经上皮肿瘤的18%。肿瘤3/4位于幕下,1/4位于幕上,位于幕下者多见于青年人。本病主要在儿童期发病,占儿童颅内肿瘤的10%,排在星形细胞瘤和髓母细胞瘤之后居第三位。本病好发部位是第四脑室,其次为侧脑室和第三脑室。

【病理】

大体标本:肿瘤多呈结节状、分叶状或绒毛状,肿瘤呈淡红色,较脆软,触之易碎,瘤内血管及纤维组织较多,较硬。镜下检查:室管膜瘤有三种组织学类型:①乳头型和黏液乳头型;②上皮型;③多细胞型。肿瘤分型与预后关系不大。组织学上室管膜瘤的特点是包绕在血管周围形成“假玫瑰状”或“真玫瑰状”改变,电子显微镜可见血管周围包绕着无细胞区。间变性室管膜瘤细胞表现为多形性、细胞密度增大和有丝分裂相增多。

【诊断依据】

1.临床表现 肿瘤的病程和临床表现与肿瘤的部位不同而异。常见的症状为平衡障碍、恶心、呕吐、头痛等。常见的体征为共济失调和眼球震颤。发生于第四脑室的肿瘤病程较短,早期可出现颅内压增高,也可造成第四脑室底部脑神经损害,如耳鸣、视力减退、吞咽困难、声音嘶哑等;发生于侧脑室者,病程较长,因病变位于静区,肿瘤较小时可无任何症状,当肿瘤增大阻塞孟氏孔时可出现梗阻性脑积水、颅压高等症状。肿瘤侵犯相邻脑组织,可出现相应症状,如偏瘫、偏身感觉障碍、癫痫等。

2.辅助检查

1.CT 平扫示病变位于脑室周围或脑室内,呈分叶状等或略高密度病灶,肿瘤内囊性变表现为小的低密度;增强扫描显示肿瘤多呈均一强化,强化后边界清楚,囊性变区不强化。

2.MRI 平扫 T_1 加权像显示肿瘤呈等信号分叶状,边界清楚,囊性变区域为低信号,肿瘤位于脑室内,肿瘤一般不伴有瘤周水肿,如肿瘤位于脑实质的室管膜可伴有轻度水肿。平扫 T_2 加权像显示肿瘤以高信号为主,但MRI对钙化不甚敏感。增强后肿瘤常呈不均匀强化,其中以环形增强最常见。

【鉴别诊断】

与脑室系统其他常见肿瘤性疾病相鉴别,如脉络丛乳头状瘤、脑室星形细胞瘤、脑膜瘤以及髓母细胞瘤。

【治疗原则】

手术切除肿瘤和术后放疗是治疗室管膜瘤的主要方法。

1.手术治疗 为肿瘤治疗的主要手段。位于第四脑室者,肿瘤是否能够全切取决于肿瘤与脑干粘连程度。经颅后窝中线入路,保护枕大池后,切开小脑下蚓部显露肿瘤,保护好四脑室底部后分块切除肿瘤;如肿瘤从第四脑室底部长出者,则在切除时,可在四脑室底留一薄层

以保安全。四脑室底避免放置明胶海绵,以免引起术后脑室通路梗阻和长时间发热。位于侧脑室者,选邻近肿瘤的非功能区,切开皮质进入脑室切除肿瘤,若肿瘤较大,可部分切除皮质以利肿瘤显露及切除。注意点:①术中勿损伤丘脑、中脑、延髓及大脑内静脉;②切除肿瘤同时尽量解除脑脊液循环障碍。

2.放疗 室管膜瘤是中度敏感的肿瘤,关于术后放疗方案尚存在争议,应在术后2~3周进行腰穿了解脑脊液细胞学情况,如果没有蛛网膜下腔播散而仅有局部残留,则低级别室管膜瘤术后可行局部放疗;如果已有脊髓播散或幕下间变性室管膜瘤患者都应行全脑全脊髓放疗及局部照射;术前/后 T_1 增强像,FLAIR/ T_2 像确定病灶。确定病灶所在解剖区域的 GTV。临床靶区 CTV(GTV 加 1~2cm 的边界)应接受给以 54~59.4Gy,每分割量 1.8~2.0Gy。全脑全脊柱:整个全脑和脊柱(至骶管硬膜囊底)给以 36Gy 放射。婴幼儿进行脑部放疗时可有较多的并发症,可以考虑应用其他方法如化疗等治疗。

3.化疗 对于手术+放疗治疗后复发患者可采用:①铂类单药或联合化疗;②依托泊苷;③亚硝脲类化疗药物;④贝伐单抗(美国 FDA 推荐)。

4.预后 5 年生存率为 37%~69%。分化较好的室管膜瘤、手术全切除均能提高生存率;而间变性室管膜瘤和手术后影像学仍显示肿瘤残余者易复发。

七、脉络丛肿瘤

【定义】

脉络丛肿瘤是由脉络丛细胞发生的肿瘤。脉络丛肿瘤起源于脉络丛上皮细胞,发病率较低,在颅内肿瘤中所占比例不足 1%,占神经上皮肿瘤的 1.7%~2%。按照 WHO 分类,脉络丛肿瘤由两类肿瘤构成,一为脉络丛乳头状瘤,另一为脉络丛乳头状癌。

本病发生于任何年龄,但以儿童多见,占儿童颅内肿瘤的 3%,在儿童脉络丛肿瘤中,约 40%发病在 1 岁,86%发病在 5 岁以下。儿童脉络丛肿瘤约 60%~70%位于侧脑室,20%~30%位于第四脑室,其余位于第三脑室及桥小脑角。成人脉络丛肿瘤多位于第四脑室。

【病理】

大体标本:最大的特点是乳头状,乳头长者似绒毛,短者似颗粒;肿瘤界限清楚,多呈膨胀性生长,压迫周围脑组织,不常浸润脑组织,虽较硬,但质脆易撕裂。

镜下检查:似正常脉络丛,但乳头更密集,上皮细胞增生活跃,排列密集,乳头覆盖以单层立方上皮。在此基础上脉络丛癌的 3 条诊断标准是:

- 1.邻近的脑组织有瘤细胞浸润;
- 2.瘤的规则乳头状结构消失,至少有一处发生浸润,瘤细胞有明显的恶性改变;
- 3.见到正常的脉络丛结构过渡到低分化状态。

【诊断依据】

1.临床表现 病程长短不一。脉络丛乳头状瘤最常见的好发部位是侧脑室,亦有可能发生在脑室系统的其他部位。临床症状和体征主要与脑积水引起的颅内压增高和局灶性神经系

统损害有关,前者包括头痛,恶心,呕吐,共济失调和精神淡漠,反应迟钝;而后者则因肿瘤所在部位而异。位于侧脑室者半数有对侧轻度锥体束征;位于第三脑室后部者出现双眼上视困难;位于颅后窝者表现为步态不稳,眼球震颤及共济功能障碍,少数患者出现 Bruns 征。

2. 辅助检查

(1) 腰椎穿刺:所有的梗阻性脑积水患者均有颅内压增高,脑脊液蛋白含量明显增高。

(2) X 线平片:显示颅内压增高的征象,在成人表现为指压迹增多,儿童则表现为颅缝分离,15%~20%的患者可见病理性钙化。脑室造影的共同特点为脑室扩大及肿物不规则的充盈缺损。

(3) CT 平扫:显示肿瘤多位于脑室内,呈高密度,增强扫描呈均匀强化。肿瘤边界清楚而不规则,可见病理性钙化,同时可见梗阻性脑积水征象。

(4) MRI 平扫: T_1 加权像显示肿瘤以等信号为主,信号不均匀,内有因钙化或出血所致的低信号和高信号。肿瘤一般位于脑室内形成脑室内充盈缺损,常呈分叶状和菜花状;病变可引起梗阻性脑积水。平扫 T_2 加权像肿瘤为等或略高信号,信号不均匀。脑室内因阻塞而不能流动的脑脊液在质子密度加权像即为高信号。增强扫描后肿瘤常呈明显强化。

【鉴别诊断】

因为肿瘤多位于脑室内,故脉络丛乳头状瘤应与脑室旁星形细胞瘤、脑室脑膜瘤、室管膜瘤相鉴别。

【治疗原则】

1. 手术 脉络丛乳头状瘤以手术切除为主,应尽量做到全切除。根据肿瘤所在不同位置而选用不同入路,但注意如瘤体过大不必强求完整切除,以防止损伤深部结构;因肿瘤血供非常丰富,切除肿瘤前注意阻断肿瘤供血动脉,包括中心部血管,以减少出血。对于肿瘤未能全部切除而不能缓解脑积水者,可行分流手术治疗。

2. 放疗 因为本病可出现脑脊液播散,对这类患者可进行全脑及全脊髓放疗,但效果不佳。

3. 预后 脉络丛乳头状瘤是良性肿瘤,如获得全切除,则长期存活率非常高,几乎达 100%,即使脉络丛乳头状瘤 5 年生存率可达 50%。

八、髓母细胞瘤

【定义】

髓母细胞瘤是发生于小脑的原始神经外胚层肿瘤,多数学者认为其来源胚胎残余组织,一种为胚胎期小脑外颗粒细胞层,另一种可能起源于后髓帆室管膜增殖中心的原始细胞。

【概述】

本病属于 WHOⅣ级,是恶性度最高的神经上皮肿瘤之一。本病好发于儿童,本病约占所有年龄段脑肿瘤的 3%~4%。占小儿脑肿瘤(小于 15 岁)的 18%,占儿童后颅窝肿瘤的 29%,儿童髓母细胞瘤占髓母细胞瘤的 94%。成人髓母细胞瘤较少见,占成人颅内肿瘤的 1%。目

前将小儿髓母细胞瘤分为高风险及一般风险人群,如存在以下任意一点,则认为属于高风险人群:年龄小于3岁,肿瘤残留大于1.5cm,脑脊液细胞学提示存在播散,病理提示为大细胞/间变性髓母细胞瘤。

【病理】

大体标本:肿瘤界限较清楚,肿瘤因富于细胞及血管呈紫红色或灰红色,质地较脆,较少发生大片坏死,囊变及钙化更少见,肿瘤有侵犯软脑膜的倾向,又可以借此进行蛛网膜下腔和脑室系统转移。

镜下检查:细胞很丰富,呈长圆形或胡萝卜形,细胞核多而细胞质少,细胞分化不良。在2007年WHO神经系统肿瘤分类中,髓母细胞瘤有5种组织学类型:经典型,促结缔组织(纤维)增生型,大细胞型,肌母型,黑色素型。

【细胞及分子遗传学】

近年对髓母细胞瘤的细胞及分子遗传学研究取得许多进展。本病最常见的细胞遗传学异常为17号染色体短臂的丢失(17p)。代表细胞增殖性癌基因C-Myc扩增非常常见,CDK6扩增多见。

【诊断依据】

1.临床表现 因髓母细胞瘤90%发生于小脑蚓部,并且多向Ⅳ室及小脑半球浸润,约5%病例会出现肿瘤自发性出血。主要症状为:①颅内压增高症状(头痛、恶心呕吐、视神经乳头水肿);②小脑症状(躯干性共济失调,眼震、四肢性共济失调);③小脑危象:急性脑脊液循环受阻,小脑扁桃体下疝,压迫脑干时,出现呼吸循环系统功能异常,意识障碍,锥体束征及去皮质强直;④常出现颈部抵抗及强迫头位;⑤肿瘤转移症状:髓母细胞瘤在蛛网膜下腔转移后,可出现相应的脑和脊髓受累症状,如癫痫、神经根刺激,以及偏瘫、截瘫等症状。

2.辅助检查

(1)CT:平扫示病灶位于颅后窝中线,为均一略高密度,边界清楚;周围有瘤周水肿,第四脑室受压变扁且向前移位,可出现梗阻性脑积水征象。增强扫描显示肿瘤多呈均一强化,边界更清楚,脑室室管膜下转移也可明显强化。

(2)MRI:T₁加权像显示肿瘤为略低信号,信号较均匀;T₂加权像显示肿瘤为等或高信号区。若病灶信号不均匀,提示有坏死囊变或出血。增强扫描可见肿瘤实质部分明显强化,强化较均匀,增强扫描对发现有无椎管内蛛网膜下腔的转移灶有意义,显示为条状或结节状增强灶,如转移到脊髓还可见脊髓的点片状增强。

【鉴别诊断】

第四脑室室管膜瘤,小脑星形细胞瘤,脉络丛乳头状瘤。

【治疗原则】

髓母细胞瘤治疗主要是手术治疗为主辅以放疗,部分病例辅以化疗的综合治疗。

1.手术治疗 枕下开颅,尽量切除肿瘤,保护四脑室底部,尽量打通四脑室,解除脑脊液循环障碍。目前多数学者不主张术前进行分流术,可以在术前2~3天进行脑室外引流,待手术切除肿瘤后再去除外引流;如术后1~2周影像学检查未见脑室明显缩小,可进行脑室、腹腔分