

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤继发癫痫的手术疗效及预后影响因素分析

郑重,王秀,桑林,李冬智,杨晓丽,马延山,张建国,张凯,李敬军

【摘要】 目的 探讨外科手术治疗胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)继发癫痫的临床疗效及影响预后的相关因素。方法 回顾性分析北京丰台医院癫痫中心2009年11月—2017年11月收治的37例病理证实为DNT的癫痫患者的临床资料。根据Engel分级评估患者的预后;并分析患者的性别、发病年龄、病程、癫痫发作类型、病变部位、影像学特点、切除方式等因素与预后的关系。结果 本组患者术后平均随访(55.4 ± 28.0)个月,其中33例患者(89.2%)术后癫痫发作完全消失(Engel I级)。分析结果显示,病程越短、病灶切除完全的患者预后越好(均 $P < 0.05$)。结论 DNT所致癫痫的手术治疗效果较好,早期、完全切除病变是影响手术预后的重要因素。

【关键词】 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤; 癫痫; 手术治疗; 预后因素

【中图分类号】 R742.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-7770(2019)04-0314-05

Surgical treatment of epilepsy due to dysembryoplastic neuroepithelial tumor and prognosis of seizure outcome ZHENG Zhong, WANG Xiu, SANG Lin, et al. Department of Neurosurgery, Beijing Fengtai Hospital, Beijing 100070, China

Corresponding author: LI Jing-jun

Abstract: Objective To explore the clinical prognosis of surgical treatment of epilepsy secondary to dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT) and the related factors affecting the prognosis of epilepsy. **Methods** The clinical data of 37 epilepsy patients with histologically proved by DNT who were admitted to Epilepsy Center, Beijing Fengtai Hospital from November 2009 to November 2017 were analyzed retrospectively. The relationship between prognosis and gender, age of onset, course of disease, type of epilepsy, location of lesion, imaging features, resection methods and other factors was analyzed. The patients were divided into favorable group (Engel I) and unfavorable group (Engel II - IV) according to postoperative seizure outcome. Statistical methods were analyzed by chi-square test and independent sample t-test. **Results** 37 patients were followed up for an average of (55.4 + 28.0) months, and 33 patients (89.2%) had complete disappearance of epileptic seizures (Engel I). The analysis showed that short epilepsy duration and completeness of resection would have a favorable seizure outcome ($P < 0.05$). **Conclusions** Surgical treatment of epilepsy caused by DNT is effective. Early surgery and completeness of resection are significantly associated with post-operative seizure outcome in epilepsy patients with DNT.

Key words: dysembryoplastic neuroepithelial tumor; epilepsy; surgical treatment; prognostic factors

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNT)是一种罕见的神经系统肿瘤;2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类将其

归类为神经元及混合性神经元-胶质肿瘤,为WHO I级^[1]。DNT常表现为药物难治性癫痫,其本身不仅具有内在致病性,病变周围的脑组织也常具有致病性^[2],故手术切除DNT及邻近具有致病性的脑组织可以取得良好的效果。北京丰台医院癫痫中心自2009年11月—2017年11月对37例DNT患者施行了外科手术治疗。本研究对37例患者的临

基金项目:北京市丰台区卫生计生系统科研项目(2016-28)

作者单位:100070北京,北京丰台医院神经外科(郑重,桑林,李冬智,杨晓丽,马延山);首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(王秀,张建国,张凯);北京市神经外科研究所(李敬军)

通信作者:李敬军

床资料进行总结分析,探讨手术治疗 DNT 继发癫痫的效果及影响预后的相关因素。

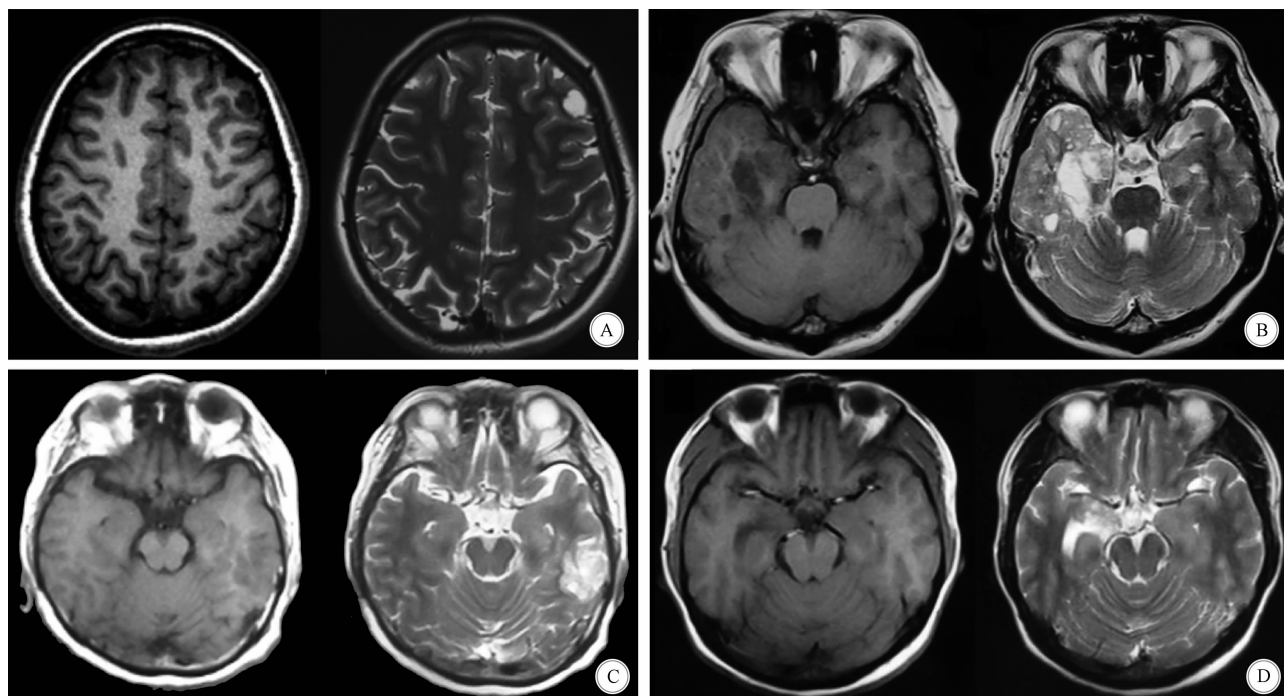
1 资料与方法

1.1 一般资料 本组患者中,男 23 例,女 14 例;年龄 5~57 岁,平均年龄(21.5 ± 12.9)岁;发病年龄 1~57 岁,平均年龄(16.0 ± 12.7)岁;病程 1 个月~30 年,平均(5.5 ± 6.8)年。其中有 4 例患者既往曾于外院行手术治疗,病理证实为 DNT,但术后仍有癫痫发作。入选标准:(1)因癫痫发作入院,影像学有异常表现;(2)术后病理检查证实为 DNT;(3)术前评估和术后随访资料完善的患者。排除标准:(1)术后出现颅内血肿、颅内感染、脑梗死等影响癫痫预后的并发症;(2)术后未规律服药的患者。符合以上标准的患者共 37 例。

1.2 方法

1.2.1 术前评估 (1)症状学:根据临床病史以及视频脑电图(video electroencephalography, VEEG)行为学监测综合判断癫痫发作类型;包括单纯部分性

发作、复杂部分性发作和全面强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizure, GTCS)。(2)头皮 VEEG:原则上不停用抗癫痫药,以捕捉惯常发作;如发作难以捕捉则逐渐减药,少数患者可停药或剥夺睡眠检测,尽可能多地捕捉发作期脑电图变化(至少 2 次);如患者发作较少,至少行 24 h 长程监测。(3)头颅 MRI 检查:所有患者术前均行 MRI 检查,包括横断面、冠状面和矢状面的 T_1 WI、 T_2 WI 和液体反转恢复序列(FLAIR)像,及增强扫描;近 3 年来均采用 3.0 T 磁共振机检查,包含上述序列,并行 3D- T_1 WI 扫描。根据影像学特点将其分为 3 个亚型(图 1): I 型,肿瘤为囊样或多囊样, T_1 WI 呈低信号; II 型,肿瘤为结节样,混杂信号; III 型,为类似皮层发育不良型, T_1 WI 呈等、低信号,界限不清。(4)18 氟-葡萄糖正电子发射型计算机断层显像(18 F-fluorodesoxyglucose positron emission computed tomography, 18 FDG-PET),部分患者行 18 FDG-PET 检查,并将 18 FDG-PET 与 MRI 3D- T_1 WI 进行 PET-MRI 融合,可更好地显示低代谢的区域及边界。



A: I 型,病变呈囊样, T_1 低信号, T_2 高信号,不同序列形状一致,边界清楚,无占位效应,可见局部皮层膨隆、骨质受压表现; B: I 型,呈多囊样结构,大小不一,可被等 T_1 信号组织分割或包绕; C: II 型,结节状, T_1 信号或不均质信号,表现为局部皮层增厚,局部可有边界,有囊性变; D: III 型,颞叶内侧均一的 T_1 等信号, T_2 高信号,且 T_2 异常信号范围较 T_1 异常信号范围要大,灰白质界线模糊,类似边界不清的肿瘤

图 1 各型 DNT 的头颅 MRI 表现

1.2.2 手术方法和切除程度评估 术前经神经内科、神经外科、神经电生理多学科讨论,确定手术切除范围。术中行皮质脑电图监测以进一步明确定位致痫灶,并结合术前讨论结果,利用磁共振脑表面三维成像技术确定切除范围。切除后于术区周边行脑

电监测直至癫痫波基本消失。切除方式:(1)局部切除术(病灶切除术):包括肿瘤本身及邻近 MRI 表现有异常信号的脑回,尤其 FLAIR 像高信号区域;(2)扩大切除术(病灶及周围皮质切除术):不仅切除肿瘤本身及邻近在 MRI 上有异常信号的脑回,同

时扩大切除周围皮质或颞叶内侧结构(经严格术前评估,考虑周围皮质或颞叶内侧结构虽然无肿瘤直接侵犯,但可能存在继发改变或为致痫区)。术后复查头颅 MRI 或 CT,并与术前 MRI 进行融合对比;如术前 MRI 异常信号区均在切除范围内,认为致痫灶完全切除,否则为不完全切除。

1.2.3 术后处理 术后 6~8 h 复查头颅 CT。患者术后均采用抗癫痫药物治疗,用药品种与剂量保持与术前一致;3 个月后根据患者癫痫发作控制状况调整用药方案;患者如 2~3 年无癫痫发作则逐步停药。

1.2.4 随访及疗效评定 随访方式为定期门诊复查或电话随访。癫痫控制疗效以 Engel 分级标准评定,Engel I 级:癫痫发作完全消失,应用或不用抗癫痫药物(术后 6 个月内的发作不计在内);Engel II 级:癫痫发作很少或几乎消失(每年 \leq 2 次);Engel III 级:发作明显减少(减少 90%);Engel IV 级:发作未减少或加重。Engel I 级为预后良好,Engel II-IV 级为预后不良。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验,如频数小于 5 则采用 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 切除范围及并发症 本组 37 例患者中,33 例患者为首次手术,其中 1 例患者的肿瘤位于中央区,未完全切除;其他患者的肿瘤均完全切除。4 例患者为第 2 次手术,其中 3 例患者第 1 次手术后肿瘤未完全切除(手术前后 MRI 对比),此次手术后均完全切除;1 例患者第 1 次手术后肿瘤完全切除,但仍有癫痫发作;经立体脑电图(stereo-electroencephalography, SEEG)检查证实邻近皮质为致痫灶,此次手术予以扩大切除。术后,1 例患者出现对侧肢体肌力下降,2 周后完全恢复;2 例患者发生无菌性脑膜炎,予以行腰大池置管引流 1 周后好转;无其他严重并发症者。

2.2 手术疗效 本组患者均获得有效随访,随访时间为 1~9 年,平均(55.4 ± 28.0)个月。33 例首次手术患者中,Engel I 级者 29 例(87.9%)、II 级者 2 例(6.1%)、III 级者 2 例(6.1%)。4 例 2 次手术患者中,第 1 次手术后疗效为 Engel III 级者 2 例、IV 级者 2 例;在本院行第 2 次手术后,4 例患者均为 Engel I 级。本组患者的预后良好率为 89.2% (33/

37),预后不良率为 10.8% (4/37)。

2.3 影响手术预后的因素 本组有 4 例患者为第 2 次手术,故仅对 33 例第 1 次手术患者的影响手术预后的因素进行比较分析。结果显示,早期手术、完全切除肿瘤为手术治疗预后良好的主要影响因素(表 1)。

表 1 预后良好组与不良组影响手术预后的相关临床指标比较

临床指标	预后良好组 (n=29)	预后不良组 (n=4)	P 值
性别(例)			0.683
男性	17	6	
女性	12	2	
发病年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	16.48 \pm 13.19	14.38 \pm 11.39	0.684
病程($\bar{x} \pm s$,年)	4.35 \pm 6.92	9.75 \pm 4.37	0.045
是否继发 GTCS(例)			0.663
是	17	4	
否	12	4	
肿瘤部位(例)			1.000
颞叶外	13	4	
颞叶	16	4	
颞叶占位(例)			1.000
颞叶内侧	8	2	
颞叶外侧	8	2	
影像学分型(例)			0.369
I 型	23	6	
II 型	4		
III 型	2	2	
切除方式(例)			0.413
局部切除	20	4	
扩大切除	9	4	
完全切除(例)			<0.001
是	29	2	
否	0	6	

3 讨论

1988 年 Daumas-Duport 等^[3]首次报道 DNT,后逐渐引起人们的认识。DNT 好发于儿童或青年,临床常表现为难治性癫痫^[4-5]。DNT 主要位于大脑皮质内和皮质-白质交界部位,最常见发病部位为颞叶,占 62%;其次为额叶,占 31%^[6],顶枕叶少见;也可发生在深部结构及幕下结构。Daumas-Duport 等^[7-8]根据其病理变化,将 DNT 分为简单型、复杂型和非特异型。(1)简单型:肿瘤只是由特异的神经

胶质-神经元成分 (specific glioneuronal element, SGNE) 组成, 周围有少突胶质细胞; (2) 复杂型: 除了 SGNE 外, 还具有神经胶质结节和 (或) 局灶性皮层发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD); (3) 非特异型: 相对于复杂型, 仅有神经胶质结节和 (或) FCD, 但没有 SGNE。本组患者的肿瘤均位于幕上, 其中位于颞叶 20 例 (累及颞叶内侧结构的 10 例)、额叶 9 例 (不含累及中央区者), 累及中央区者 6 例、枕叶 1 例、颞枕交界区 1 例; 所有患者术后病理检查均证实为 DNT。随访结果显示, 肿瘤位于颞叶患者的癫痫无发作率为 80.0% (16/20), 颞叶外患者的癫痫无发作率为 76.5% (13/17), 两者的差异无统计学意义。累及颞叶内侧结构和累及颞叶新皮层患者的癫痫无发作率均为 80.0%, 差异无统计学意义。

DNT 的临床表现主要为癫痫发作。有报道超过 90% 的 DNT 患者合并药物难治性癫痫^[9]。依据病理学的研究, 3 种分型之间的患者在临床表现上没有特征性的区别^[10-11]。癫痫发作呈多样性, 神经系统查体多为阴性。本组患者的临床发作形式包括单纯部分性发作、复杂部分性发作 (或继发 GTGS) 及 GTGS, 其发作形式考虑与病变部位有关。本组有 6 例患者的肿瘤累及中央区, 其中 5 例患者为单纯部分性发作, 偶尔继发复杂部分性发作或 GTGS; 1 例表现为 GTGS, 但有面部感觉先兆。肿瘤位于颞叶的 20 例患者中, 10 例患者为复杂部分性发作, 6 例患者既有复杂部分性发作又有 GTGS, 4 例患者为 GTGS。另外 11 例患者中, 有 2 例患者为复杂部分性发作, 其余 9 例患者既有复杂部分性发作又有 GTGS 或仅有 GTGS。不难发现, 本组患者的临床发作表现多与肿瘤所在部位有关。

发作期间及发作期脑电图表现一般也与病变位置相关, 但是病理学为非特异型患者的放电往往更为弥散或与病变位置不一致^[11]。SEEG 已经证实病灶本身可为致痫灶, 起始模式既有慢波节律起始 (常见简单型和复合型), 又有低波幅快活动起始 (多见非特异型)。在简单型及复合型中致痫区与肿瘤位置常常是一致的; 但在非特异型中仅有 1/3 的患者是一致的, 非特异型中致痫区除肿瘤外还有更广的范围。在颞叶内侧的非特异型 DNT 患者, 发作期脑电可早期播散到颞叶外结构^[12]。

DNT 组织学的多样性导致影像学的不同表现; 其共同特点是病灶位于皮质, 无占位效应, 即使是肿瘤较大, 其周围也无明显水肿^[13]。DNT 的 MRI 表现为 T₁WI 低信号、T₂WI 高信号改变^[14]。典型的 MRI 征象为三角征、多囊、分叶状或瘤内分隔, 增强

扫描时病变无强化或呈不完全环形强化; FLAIR 序列表现为不均匀高信号^[15]。

Chassoux 等通过对 DNT 患者的脑电图、MRI 及病理组织学进行系统分析, 将 DNT 的 MRI 表现分为 3 个亚型: I 型, 肿瘤为囊样或多囊样, T₁WI 呈低信号; II 型, 肿瘤为结节样, 混杂信号; III 型, 则为类似皮层发育不良型, T₁WI 呈等、低信号, 界限不清。如行 MRI 增强扫描, 病变强化者较少见。MRI I 型的组织学类型多为简单型和复杂型; MRI II 型与 III 型多为非特异型。其致痫灶范围在 MRI 各型中也不相同, I 型的致痫灶与肿瘤范围一致; II 型的致痫灶除肿瘤外, 还包含肿瘤周围皮层; III 型的致痫灶范围往往涉及更大的范围^[12]。对本组患者的 MRI 检查结果进行分析, 其中 I 型者 29 例、II 型者 4 例、III 型者 4 例, 各型患者预后的差异无统计学意义。

本组部分患者行¹⁸F-FDG-PET 检查及 3.0 T 磁共振 3D-T₁ 检查, 并进行 MRI-PET 融合; 可更好地显示代谢减低区及其边界^[16]。同时可行 3D-脑表面成像指导术中脑沟脑回的辨认, 有助于术中确定切除范围^[17]。病变多为低代谢, 如病变位于额叶, 则低代谢范围较为局限; 如病变位于颞叶, 则低代谢范围较广泛。但因本研究观察的病例数较少, 其低代谢减低区能否帮助决定手术方式或手术切除范围还有待于进一步研究。

DNT 所致的癫痫发作往往是药物难治性癫痫, 手术是其首选的治疗方式。1988 年 Daumas-Duport 等首次报道 DNT 后, 已有很多研究报道证实手术对于控制癫痫发作具有良好的效果^[8, 18-21]。根据其临床、电生理及影像学特点, 手术方式为病灶切除、病灶及周围皮质切除, 包括海马杏仁核切除术或前颞叶切除术。完全切除肿瘤被认为是手术效果良好主要的影响因素^[18-21]。相反, 肿瘤未完全切除是手术效果不好的主要原因, 此类患者如进行第 2 次手术将肿瘤完全切除, 也可以取得更好的效果。此外, 在肿瘤周围如有皮质发育不良残留也是手术效果不佳的原因, 因此将肿瘤及其周围致痫性皮质完全切除手术效果更好^[19-20]。对于位于颞叶的 DNT, 前颞叶及病灶切除术的效果优于单纯病灶切除术; 这可能与致痫网络涉及颞叶新皮质及内侧结构有关^[21-22]。故完全切除肿瘤及其周围可能存在的致痫灶为手术预后良好的主要影响因素。影响预后的其他因素还包括手术时间及病程长短。越早手术及病程越短者更容易取得良好的手术效果^[18, 21]。本组患者分析结果也表明, 早期手术、完全切除肿瘤为

手术效果良好主要的影响因素;其他临床指标的差异无统计学意义,不是预后良好的影响因素。37例患者初次手术后随访显示有8例患者的效果不佳,其中4例患者行第2次手术后均完全切除病灶,术后随访均为 Engel I级;与以上文献报道相符。其余4例患者中,有3例患者的肿瘤未完全切除,故预后不良,1例患者虽肿瘤完全切除,但仍效果不佳。考虑系肿瘤位于颞叶,虽然肿瘤完全切除,但其致痫网络较广,未完全切除致痫区所致。

Chassoux 等^[20]通过一系列对 SEEG、影像、组织病理学及随访结果的研究,结果表明可以通过 MRI 制定手术方案;对于 MRI I型(其病理类型多为简单型及复杂型)者应行肿瘤完全切除术;对于 II型及 III型(其病理学类型多为非特异型)者,不仅应完全切除肿瘤,还应包括其周围的致痫皮质。本研究结果表明,对于 MRI I型及 II型患者,切除范围不仅应包含 MRI T₁WI 上的信号异常区,也应包含 T₂WI、FLAIR 序列上的所有异常信号区;对 III型患者,因病变多位于颞叶内侧并可累及颞叶新皮层,且颞叶致痫网络较复杂,故手术前需要严格的术前评估,不仅要切除病变,必要时扩大切除邻近的前颞叶新皮质结构或内侧结构,或行 SEEG 检查明确切除范围。

DNT 虽归类为肿瘤,WHO 分类为 I级,但其预后较佳。因此,一旦怀疑 DNT,应积极手术治疗。早期手术、完全切除肿瘤及其周围致痫皮质可取得良好的手术效果。术前应对其临床影像学及电生理特点进行充分分析,制定相应的手术切除方案,必要时行 SEEG 监测,确定切除范围;以取得良好的预后。

[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, 131:803.
- [2] Dae WS, Seung BH. Epileptogenic foci on subdural recording in intractable epilepsy patients with temporal dysembryoplastic neuroepithelial tumor[J]. *J Korean Med Sci*, 2003, 18:559.
- [3] Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases[J]. *Neurosurgery*, 1988, 23:545.
- [4] Khan NI, Khanna L, Renjen PN, *et al.* An unusual recurrence of dysembryoplastic neuroepithelial tumours after a seizure-free period of 8 years[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 6:2013.
- [5] Rivera B, Gayden T, Carrot-Zhang J, *et al.* Germline and somatic FGFR1 abnormalities in dysembryoplastic neuroepithelial tumors[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:847.
- [6] Paudel K, Borofsky S, Jones RV, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with atypical presentation: MRI and diffusion tensor characteristics[J]. *J Radiol Case Rep*, 2013, 7:7.
- [7] Dumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours[J]. *Brain Pathol*, 1993, 3:283.
- [8] Dumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms—a study of 40 cases[J]. *J Neurooncol*, 1999, 41:267.
- [9] Rudà R, Bello L, Duffau H, *et al.* Soffietti. seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(Suppl 4):IV55.
- [10] Sharma MC, Jain D, Gupta A, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathological study of 32 cases[J]. *Neurosurg Rev*, 2009, 32:161.
- [11] Chassoux F, Landré E, Mellerio C, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124:1068.
- [12] Chassoux F, Dumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: where are we now? [J]. *Epilepsia*, 2013, 54:129.
- [13] Stanescu CR, Varlet P, Beuvon F, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: CT, Mr findings and imaging follow-up: a study of 53 cases[J]. *J Neuroradiol*, 2001, 28:230.
- [14] McWilliams GD, Santacruz K, Hart BA. Occurrence of DNET and other brain tumors in noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170:195.
- [15] Ozlen F, Gunduz A, Asan Z, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors and gangliogliomas: clinical results of 52 patients[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152:1661.
- [16] 桑林, 张凯, 张建国, 等. PET-MRI 影像融合技术在药物难治性癫痫术前评估中的价值[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33:559.
- [17] Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features[J]. *Neurology*, 2004, 62:2270.
- [18] Bilginer B, Yalnizoglu D, Soylemezoglu FA, *et al.* Surgery for epilepsy in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumor: clinical spectrum, seizure outcome, neuroradiology, and pathology[J]. *Childs Nervous System*, 2009, 25:485.
- [19] Chang EF, Christie C, Sullivan JE, *et al.* Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5:123.
- [20] Chassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an MRI-based scheme for epilepsy surgery[J]. *Neurology*, 2012, 79:1699.
- [21] Thom M, Toma A, An S, *et al.* One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70:859.
- [22] Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features[J]. *Neurology*, 2004, 62:2270.

(收稿 2018-12-15 修回 2019-02-01)