

## • 临床经验交流 •

## 中分化松果体实质肿瘤(附6例报告)

黄冠又<sup>1</sup> 张岩<sup>2</sup> 汤劼<sup>2</sup> 吴震<sup>2</sup> 张力伟<sup>2</sup> 张俊廷<sup>2</sup>

1. 贵阳市第二人民医院神经外科, 贵州 贵阳 550081

2. 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京 100050

**摘要:** 目的 总结中分化松果体实质肿瘤的临床特点和治疗。方法 回顾性分析6例中分化松果体实质肿瘤病人的临床资料, 3例行Poppen入路, 2例行胼胝体穹隆间入路, 1例经侧脑室三角区入路。术后4例患者放疗, 2例行化疗。结果 肿瘤全切除1例, 次全切除4例, 部分切除1例。术后围手术期死亡1例, 随访5例患者, 死亡1例, 余4例存活。结论 中分化松果体实质肿瘤比较罕见, 诊断主要依靠临床表现、影像学及组织病理特征。治疗首先手术联合术后辅助放疗、化疗。

**关键词:** 中分化松果体实质肿瘤; 组织学; 分子遗传学

## Pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation: a report of six cases

Huang Guan-You<sup>1</sup>, Zhang Yan<sup>2</sup>, Tang Jie<sup>2</sup>, Wu Zhen<sup>2</sup>, Zhang Li-Wei<sup>2</sup>, Zhang Jun-Ting<sup>2\*</sup> 1. Department of Neurosurgery, Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550081, China. 2. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China.

**Abstract:** **Objective** To summarize the clinical features and treatment of pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation (PPTIDs). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 6 patients with PPTIDs. Poppen approach was used in 3 cases, transcallosal interforaminal approach was used in 2 cases, and transtrigone lateral ventricle approach was used in 1 case. After operation, 4 patients received radiotherapy, and 2 patients received chemotherapy. **Results** All the tumors were surgically removed, including total resection in 1 case, subtotal resection in 4 cases, and partial resection in 1 case. After operation, 1 patient died during the perioperative period; among 5 patients followed up, 1 died, and 4 survived. **Conclusions** PPTIDs are rarely seen. The diagnosis of PPTIDs mainly depends on clinical manifestations, radiological findings, and histopathological features. The patients with PPTIDs should be treated by microsurgery combined with postoperative radiotherapy and chemotherapy.

**Key words:** pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation; histology; molecular genetics

松果体实质肿瘤约占松果体区肿瘤的14%~30%<sup>[1]</sup>, 主要分为四类: 松果体细胞瘤(pineocytoma, PC)、松果体母细胞瘤(pineoblastoma, PB)、中分化松果体实质肿瘤(pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation, PPTID)及松果体区乳头状肿瘤。PPTID较少见, 仅占颅内肿瘤的0.02%~0.06%<sup>[2]</sup>。本文报道2008年5月至2011年11月北京天坛医院神经外科手术切除并经病理证实的6例PPTIDs, 结合文献分析该肿瘤临床特点、影

像学、组织学及治疗。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

男3例, 女3例, 年龄2~48岁, 平均年龄30.5岁; 术前病程10天~2年, 平均7个月。症状及体征: 头痛5例, 呕吐4例, 视力减退2例, 视乳头水肿2例, 行走不稳3例, 眼球上视困难2例, 小脑体征2例, 肢体无力2例, 肢体麻木1例, 癫痫发作1例。(表1)

基金项目: 卫生行业科研专项基金(编号: 200902004), 首都医学科研发展基金(编号: 2009-1040)

收稿日期: 2013-06-25; 修回日期: 2013-08-06

作者简介: 黄冠又(1982-), 男, 硕士, 主要从事脑膜瘤的基础和临床研究。

通讯作者: 张俊廷, 男, 教授, 北京天坛医院神经外科中心副主任, 博士研究生导师。

表1 6例 PPTIDs 患者临床资料

| 序号 | 性别 | 年龄(岁) | 病程(月) | 临床症状            | 随访时间(月) |
|----|----|-------|-------|-----------------|---------|
| 1  | 男  | 37    | 2     | 头痛、呕吐、视力减退      | 47      |
| 2  | 男  | 39    | 10    | 头痛、肢体无力、麻木      | 34      |
| 3  | 女  | 36    | 5     | 头痛、呕吐、视力减退      | 34      |
| 4  | 女  | 2     | 0.3   | 呕吐、癫痫发作         | 23      |
| 5  | 男  | 48    | 24    | 头痛、行走不稳         | 17      |
| 6  | 女  | 21    | 0.5   | 头痛、呕吐、行走不稳、肢体无力 | 5       |

## 1.2 影像学检查

所有患者术前均行 MRI 检查,3 例行 CT 检查。

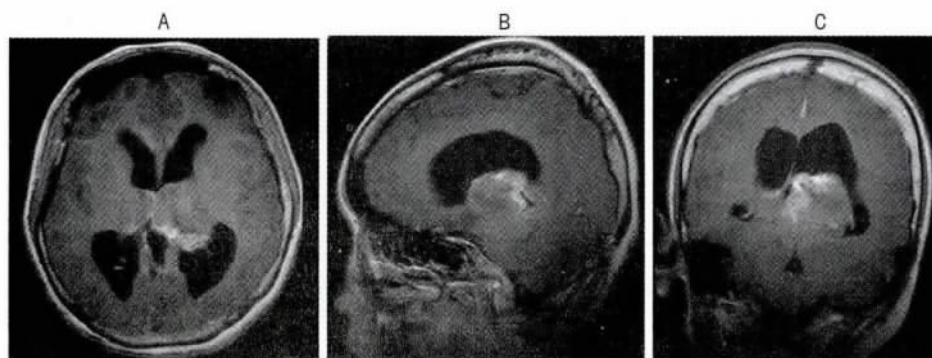


图1 病例6患者术前 MRI 增强扫描检查 A. 轴位扫描; B. 矢状位扫描; C. 冠状位扫描左侧丘脑及中脑团块状长 T1、长 T2 信号影,信号不均,边界不清,三脑室受压变窄,幕上脑室显著扩大,可见不均匀点片状强化

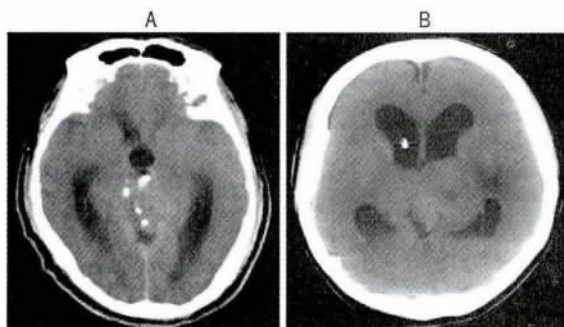


图2 两例患者术前 CT 平扫 A. 病例1 肿瘤周边见散在斑片状高密度影; B. 病例6 左侧丘脑及中脑等密度团块影(右侧脑室穿刺引流术后)

## 1.3 病理学检查

常规病理标本取材,所有标本经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,切片厚 4  $\mu\text{m}$ 。对肿瘤进行 GFAP、SYN、NSE、Ki-67、NeuN、CD99 等行免疫组化染色。

## 1.4 治疗方法

6 例患者均选择开颅显微外科手术,术中对 1 例合并脑积水的患儿行脑室-腹腔分流术,1

肿瘤直径在 2.0 ~ 4.5 cm,平均直径 3 cm。5 例肿瘤位于三脑室后部,1 例位于左侧中脑、丘脑,三脑室受压(图 1A-C)。CT 检查见 1 例为不均匀的等低密度,2 例有斑片状钙化(图 2)。MRI 平扫 4 例呈长 T1,长 T2 信号影,2 例呈等 T1,等 T2 信号,2 例肿瘤边界清,余 4 例肿瘤边界不清。增强扫描后明显不均匀强化。6 例肿瘤未见囊变、出血及坏死。所有患者影像学检查均见不同程度的脑积水表现。

例因颅高压症状明显急诊行脑室穿刺外引流术。6 例中行顶枕开颅枕下小脑幕上入路(Poppen 入路)3 例,胼胝体穹隆间入路 2 例,经侧脑室三角区入路 1 例。1 例因术后脑积水加重行脑室腹腔分流术。病理诊断明确后行全脑脊髓放疗 2 例,普通放疗 2 例。2 例术前行化疗,化疗方案分别为:尼莫司汀+顺铂;尼莫司汀+卡铂+替尼泊苷。

## 2 结果

### 2.1 组织病理学及 HE 染色结果

细胞分布弥散,呈中间分化或移行特征,可呈分叶状、乳头状,形态大小不一,细胞排列紧密,核染色质加深,未见核分裂象。6 例 PPTIDs 肿瘤细胞均对 SYN、GFAP 有阳性反应(图 3)。

### 2.2 治疗结果

肿瘤全切除 1 例(图 4),近全切除 4 例,部分切除 1 例。术后围手术期死亡 1 例,4 例放疗患者有 3 例同时行化疗,2 例残存肿瘤体积明显缩小,1 例肿瘤体积无变化,1 例肿瘤复发。2 例化疗患者出现不同程度的白细胞降低,转氨酶升高。

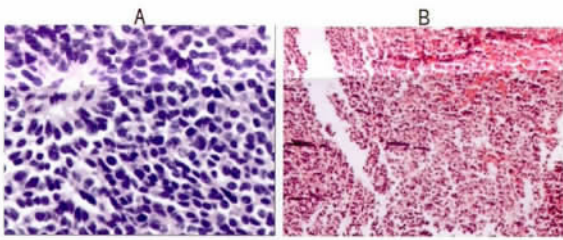


图3 PPTID病理切片 A. 细胞排列紧密,核染色质加深,未见核分裂象(HE×400); B. Ki-67阳性细胞约占5%(HE×200)

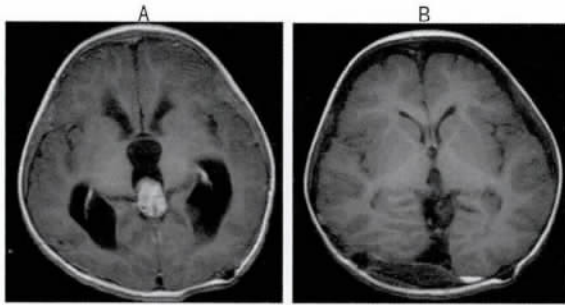


图4 病例4患者术前、术后轴位增强MRI扫描 A. 术前MRI示三脑室后椭圆形长T1、T2信号影,不均匀强化,幕上脑室扩大; B. 术后MRI示肿瘤全切除,幕上脑室较术前明显减小

### 2.3 随访结果

5例患者随访时间5~47个月,1例死亡,余4例存活,2例术前头痛、行走不稳症状明显改善,目前生活可自理,1例仍存在眼球的视困难,间断头痛。

### 3 讨论

PPTID发病可见于儿童和成年人,女性略多见,发病年龄在1~69岁之间,发病高峰平均年龄多在38岁左右<sup>[3]</sup>。临床表现以颅高压症状多见,其他还可表现为Parinaud综合征、步态不稳、癫痫发作等。多数患者因肿瘤压迫中脑导水管,三脑室后部受压而引起梗阻性脑积水,本组6例患者均合并不同程度的脑积水。

PPTID影像学特征不明显,肿瘤普遍较大,CT显示松果体区圆形或类圆形病变,一般呈低或等密度,多数伴有梗阻性脑积水。在MRI表现上肿瘤实质部分T1加权像呈低信号,T2加权像呈等或高信号,注射Gd-DTPA后表现明显不均匀强化。部分可伴有囊变、出血或坏死<sup>[4]</sup>。PPTID与PC相比大多边界不清,可广泛侵犯邻近结构,肿瘤可侵犯三

室、中脑、丘脑甚至颞枕叶<sup>[6]</sup>。本组病例6肿瘤侵犯左侧丘脑,并向中脑生长。肿瘤内血管流空现象常见,可推断被肿瘤包绕的邻近血管或肿瘤自身的滋养血管<sup>[5]</sup>。恶性度稍高的PPTID其磁共振波谱(MRS)成像可见胆碱(Cho)峰值增高,而NAA(N-乙酰天门冬氨酸)峰值降低<sup>[4]</sup>。

PPTID需与生殖细胞瘤、PC、PB及松果体区乳头状瘤相鉴别,其中主要与生殖细胞瘤相鉴别,生殖细胞瘤是松果体区最常见肿瘤,多好发于年轻男性,CT表现为等或稍高密度。MRI显示T1和T2像为等信号肿块,少数可见囊变。与松果体生殖细胞瘤“包裹性”钙化不同,PPTID的钙化位于肿瘤边缘呈“爆裂样”<sup>[5]</sup>。在松果体实质肿瘤中,PC生长缓慢,较少发生远处转移,影像学上信号比较均匀,MRI增强后明显均匀强化,CT可见点状钙化。PB恶性度高,常浸润邻近脑组织,主要发生于儿童,与生殖细胞瘤一样可沿脑脊液播散。一般认为PPTID生物学行为和影像学表现类似于PB。松果体区乳头状瘤则罕见,部分可有囊变,有明显强化<sup>[6]</sup>。本组6例患者术前仅依据影像学检查,诊断多考虑为胶质瘤或松果体细胞瘤,但病理结果为PPTID,因此在鉴别松果体区肿瘤时,影像学检查有时并不能确定肿瘤的性质,相反许多特征性表现可以交叉出现在病理性完全不同的肿瘤中,因此鉴别主要还是依靠病理学诊断。

PPTID因其诊断较困难,治疗目前仍有较大争议<sup>[7]</sup>,但手术全切肿瘤应是治疗PPTID最理想的方法,并辅以放射治疗<sup>[8,9]</sup>。本组1例患者因肿瘤侵犯丘脑和中脑,手术难度及风险较大,为了保留患者的神经功能,没有做到全切,术后辅以放射治疗,现恢复良好。PPTID常伴有梗阻性脑积水,当威胁患者生命时,处理脑积水则成为首要任务,神经内镜脑室造瘘或脑室穿刺引流都是有效缓解脑积水方法,本组有2例因脑积水严重先行脑室穿刺引流术和脑室腹腔分流术。松果体实质肿瘤大多对放疗敏感,尤其是PB,术后进行全脑脊髓放疗对于延长生存时间有意义<sup>[10]</sup>。Stoiber等<sup>[11]</sup>对14例成人和儿童松果体实质肿瘤患者进行局部分割放射治疗,经过长期随访认为分割放疗对于PC和部分PPTID是有效的。化疗的作用目前不十分明确,主要用于术后与放疗的协同作用,本组3例行化疗的患者预后较好,生活能自理。有报道认为化疗对于术后残留、局部复发、脑脊液播散的肿瘤具有明显的治疗

作用<sup>[12]</sup>。化疗可用于放疗无法耐受的儿童患者,对于无明显侵犯性的肿瘤,化疗效果并不明确<sup>[13]</sup>。

PPTID 同时具有 PC 和 PB 的特征,伴有神经节细胞胶质瘤结构,由弥漫性片状或分叶状排列、大小较为一致的轻至中度核异形性细胞组成<sup>[14]</sup>。细胞密度从低到高或中等密度,核染色质加深,偶见核分裂象,核形不规则,可见 Horner-Wright 菊形团、Flexner-Wintersteiner 菊型团和松果体菊形团。肿瘤的细胞增殖指数 MIB-1 LI 介于 3% ~ 10%<sup>[15]</sup>。免疫组化染色显示突触素 (synaptophysin)、噬铬粒蛋白 A (chromogranin A)、神经丝蛋白 (neurofilament) 及视网膜 S 抗原等可呈阳性<sup>[15]</sup>。NF 蛋白免疫组化结果阳性,并且有丝分裂指数低于 6 个/HP,提示预后较好,患者 5 年生存率可在 40% ~ 80%<sup>[16]</sup>。

PPTID 的预后及患者五年生存率要高于 PB,治疗仍应首选手术,术后再辅以相关综合治疗。该病诊断较困难,有必要从分子生物学及遗传学上进行深入研究,探究发病原因,提高对该病认识。

#### 参 考 文 献

- [1] Jouvét A, Saint-Pierre G, Fauchon F, et al. Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol*, 2000, 10(1): 49-60.
- [2] Ohtake Y, Satou K, Itou T, et al. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: The report of two cases. *Jpn J Neurosurg*, 2011, 20(6): 456-461.
- [3] Nakazato Y, Jouvét A, Scheithauer BW. Tumours of the pineal region. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4th ed. Lyon, France: IARC, 2007: 122-129.
- [4] Komakula S, Warmuth-Metz M, Hildenbrand P, et al. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation imaging spectrum of an unusual tumor in 11 cases. *Neuroradiology*, 2011, 53(8): 577-584.
- [5] 袁菁,高培毅. 松果体实质细胞肿瘤的 CT 和 MRI 诊断. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(9): 657-660.
- [6] 刘兵,杨学军,申长虹. 松果体区乳头状肿瘤一例报道并文献复习. *中华神经医学杂志*, 2009, 8(1): 84-86.
- [7] Senft C, Raabe A, Hattungen E, et al. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: diagnostic pitfalls and discussion of treatment options of a rare tumor entity. *Neurosurg Rev*, 2008, 31(2): 231-236.
- [8] 张明山,张宏伟,张俊平,等. 中分化松果体细胞瘤. *首都医科大学学报*, 2011, 32(5): 692-696.
- [9] 于桃,王光华,任晓辉,等. 松果体实质肿瘤的诊断与治疗. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(5): 504-508.
- [10] Jakacki RI, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children: a report of the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1995, 13(6): 1377-1383.
- [11] Stoiber EM, Schaible B, Herfarth K, et al. Long term outcome of adolescent and adult patients with pineal parenchymal tumors treated with fractionated radiotherapy between 1982 and 2003—a single institution's experience. *Radiat Oncol*, 2010, 5(1): 122.
- [12] Kurisaka M, Arisawa M, Mori T, et al. Combination chemotherapy (cisplatin, vinblastin) and low-dose irradiation in the treatment of pineal parenchymal cell tumors. *Childs Nerv Syst*, 1998, 14(10): 564-569.
- [13] 胡枢坤,黄峰平. 松果体实质细胞肿瘤治疗进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2005, 32(5): 410-412.
- [14] 阎晓玲. 中分化松果体实质肿瘤. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(4): 353.
- [15] Sato K, Kubota T. Pathology of pineal of parenchymal tumors. *Prog Neurol Surg*, 2009, 23: 12-25.
- [16] Sasaki A, Horiguchi K, Nakazato Y. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation with cytologic pleomorphism. *Neuropathology*, 2006, 26(3): 212-217.