

human malignant glio-neuronal tumors. *BMC Cancer*, 2010, 10:66.

[26] Laks DR, Masterman-Smith M, Visnyei K, et al. Neuro-

sphere formation is an independent predictor of clinical outcome in malignant glioma. *Stem Cells*, 2009, 27 (4): 980-987.

## 多形性黄色星形细胞瘤的临床研究进展

沈军 综述 程宏伟 审校

安徽医科大学第一附属医院神经外科,安徽 合肥 230022

**摘要:**多形性黄色星形细胞瘤 (Pleomorphic xanthoastrocytoma, PXA) 是一种少见的颅内原发性肿瘤,既往认为该肿瘤为良性,手术全切除后预后良好,但近年来复发和广泛转移的病例报道逐渐增加。对于该肿瘤的治疗,除手术以外,放疗和化疗效果并不确切,对于复发和广泛转移者,治疗非常困难,预后不佳,术后是否需辅以放疗和化疗尚无定论。近年来关于 PXA 的病理和遗传学研究上取得了一定进展,给 PXA 的分子治疗提供了研究方向。

**关键词:**多形性黄色星形细胞瘤;神经胶质纤维酸性蛋白;细胞分裂指数;放射治疗;化学治疗

多形性黄色星形细胞瘤是一种少见的颅内原发性肿瘤,其发生率小于所有星形细胞瘤的 1%,该肿瘤为星形细胞起源,但其缺乏有丝分裂及坏死的特征又不同于一般的星形细胞瘤,传统观点认为 PXA 为相对良性肿瘤,预后较好,但是近年关于 PXA 的复发和转移病例的报道逐渐增加,对于伴有广泛转移的 PXA 患者治疗非常棘手,因为 PXA 对放射治疗和化学治疗均无明显效果,患者常死于肿瘤侵袭。本文现对 PXA 的最新报道及临床研究进展做一综述,以提供我们对其诊断与治疗的新思路。

### 1 一般特征

PXA 可发生于任何年龄,但以儿童和年轻人多见,平均年龄约 26 岁,无明显性别差异。约 98% PXA 发生在幕上,其中发生在颞叶者占 49%<sup>[1]</sup>,发生在其他部位比较少见,如小脑半球<sup>[2]</sup>、桥小脑角区<sup>[3]</sup>、颅骨<sup>[4]</sup>、脊髓<sup>[5]</sup>、蝶鞍<sup>[6]</sup>、松果体<sup>[7]</sup>等均有报道。肿瘤大多数为单发,也可与神经节神经胶质瘤、少突神经胶质瘤<sup>[8,9]</sup>等伴发。既往认为该肿瘤为良性,手术全切除后预后良好。但最近关于间变性 PXA 的报道有所增加,有的患者在一开始即表现为间变性特征,即诊断时已伴有广泛性转移<sup>[10]</sup>,也有患者在手术全切除后发生复发和转移<sup>[11]</sup>。

Rao 等人<sup>[12]</sup> 报道了一组 14 例 PXA 患者,其中有 7 例患者复发。并且该肿瘤在复发和转移后还能转变为成胶质细胞瘤<sup>[13,14]</sup>。因此,随着文献报道的增多,PXA 并不是我们传统认为的预后相对较好的良性肿瘤。对于 PXA 确切的组织学来源尚不清楚,尽管有学者提出各种假说并试图论证它的来源,例如由于其频繁的表达 CD34 与神经节神经胶质瘤非常类似,提出了两者为同一起源的观点<sup>[8,15]</sup>,但目前仍以 Kepese 提出的软脑膜下星形细胞起源这一学说获得广泛认可<sup>[1]</sup>。

### 2 病理特征和分子遗传学表现

#### 2.1 肉眼所见

肿瘤外观多呈灰白色,血供一般较差,与周围组织界限较清楚,多有完整包膜,仅少数与周围组织紧密粘连<sup>[3,13]</sup>。质地较软,多表现为囊性肿块,囊液呈绿色或黄绿色,有时可见囊壁有一小结节附着,表现为“大囊小结节”状,结节多呈灰红色。少数 PXA 表现为实质性,表现为实质性者质地较韧,瘤内有时可见出血,既往认为该肿瘤发生钙化非常罕见,但最近报道显示肿瘤钙化者并不少见<sup>[5,8,9,11,13]</sup>。

#### 2.2 镜下观察

收稿日期:2011-04-06;修回日期:2011-05-17

作者简介:沈军(1984-),男,在读硕士研究生,主要从事胶质瘤基础和临床研究。

通讯作者:程宏伟(1974-),男,主任医师,博士,硕士生导师,主要从事颅脑肿瘤基础和临床研究

PXA 细胞表现为明显的多形性,大小不一,可见梭形细胞、肥胖细胞、多核巨细胞及泡沫样细胞,泡沫样细胞为 PXA 肿瘤内散在或聚集的大小不等的脂滴而形成,当细胞内脂滴较多发生融合后充满或占据肿瘤细胞的大半时,即形成泡沫瘤样细胞, Giannini 等人<sup>[1]</sup>研究发现约有 66% 的 PXA 肿瘤组织中,镜检会出现这种泡沫瘤样变。网状纤维染色显示 PXA 间质内有丰富的网状纤维围绕单个肿瘤细胞呈网格状分布。肿瘤细胞可紧密排列形成上皮样或被纤维组织包裹成鸟巢样,可见散在的淋巴细胞分布其间,或围绕周边小血管形成淋巴细胞套。部分细胞胞质内可见嗜酸性小球,细胞核内可见包涵体。细胞分裂、血管内皮细胞浸润以及细胞

坏死非常罕见,细胞分裂指数 (mitotic index, MI) 一般小于 1%<sup>[1,5]</sup>,对于 MI  $\geq 5\%$  者, Giannini 将其定义为间变性 PXA<sup>[1]</sup>, Passone 等报道了一例复发性 PXA 患者,在第一次肿瘤组织中 MI < 1%,而在复发肿瘤的组织中 MI 显著增高,达 18%,也支持了 Giannini 关于间变性 PXA 这一观点<sup>[16]</sup>。因此,2007 年世界卫生组织采纳了 Giannini 等的意见,正式将间变性 PXA 列入 WHO 肿瘤分级<sup>[17]</sup>,定义为 III 级。2008 年 Hirose 等人<sup>[18]</sup>在此基础上扩大了间变性 PXA 的诊断标准,认为当表现为细胞坏死、血管内皮细胞浸润和明显的细胞间变时,即使在没有 MI  $\geq 5\%$  的情况下,也应诊断为间变性 PXA。(病理表现见图 1<sup>[1]</sup>)

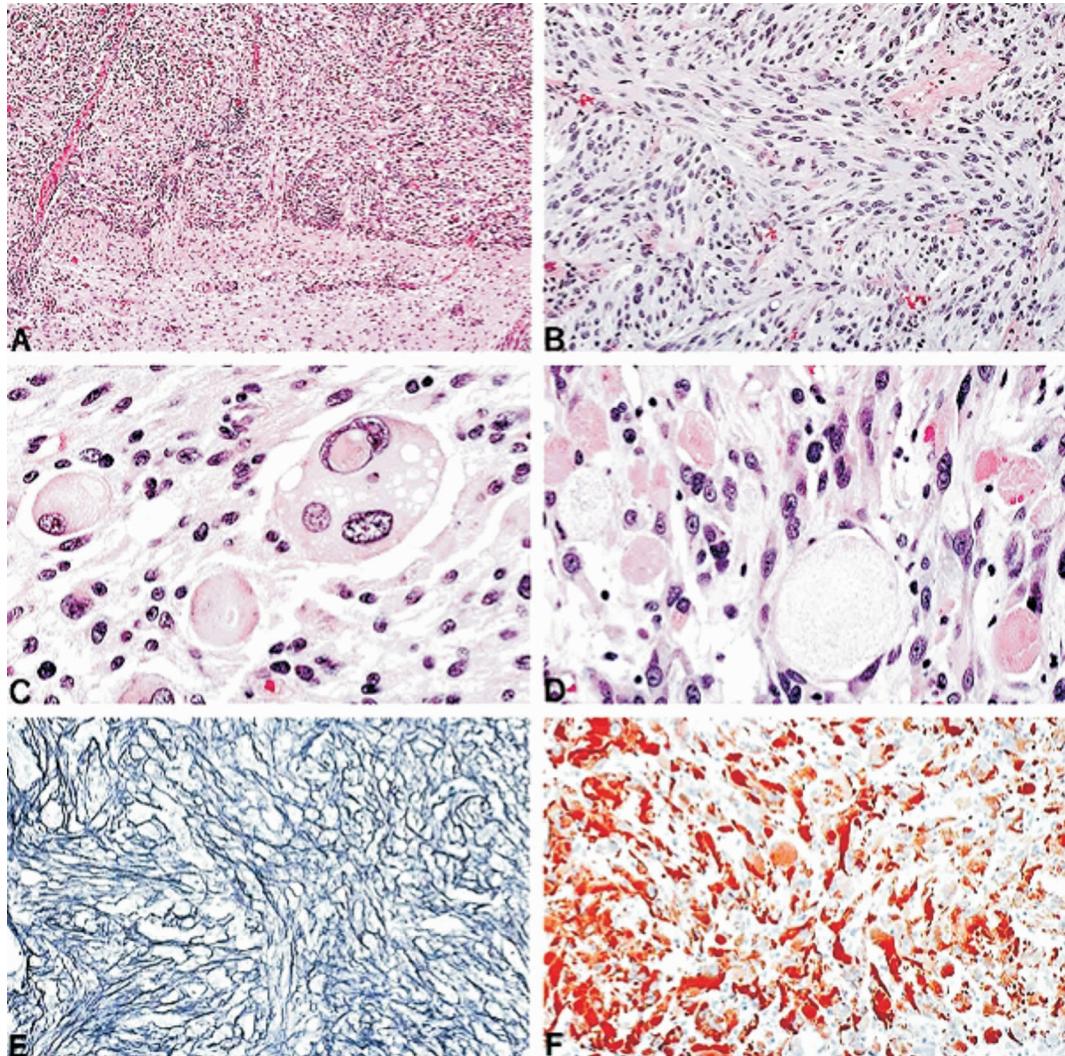


图 1 PXA 的病理表现。1A: 细胞多形性现象和梭形细胞;1B: 单核细胞和多核巨细胞,偶见空泡形成;1C: 嗜酸性小球常见;1D: 网状纤维围绕单个或多个肿瘤细胞呈网格状分布;1E: 神经胶质纤维酸性蛋白强阳性;1F: 间变性 PXA 可见有丝分裂和坏死<sup>[1]</sup>。

## 2.3 免疫组化

神经胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 阳性是 PXA 最具特征性的组织学表现, 表明其为星形细胞来源, 几乎所有 PXA 组织免疫组化均有 GFAP 阳性。其次为 CD34 的表达, 有文献报道 CD34 在 PXA 标本中阳性率可达 84%, 但伴有间变特征的 PXA 其 CD34 表达下降, 阳性率仅为 44%, 因此有学者认为此可作为良性和间变性 PXA 初步鉴别的参考指标<sup>[19]</sup>。不仅如此, 而且 CD34 的表达还可帮助鉴别 PXA, 特别是间变性 PXA 与巨细胞胶质母细胞瘤, 因为后者表达 CD34 者非常罕见。Matsumoto 等<sup>[15]</sup> 对 8 例 PXA 标本进行免疫组化研究, 发现 8 例中有 5 例标本 MDM2 表达阳性, 其中 3 例 MDM2 呈强阳性反应, 但在良性和间变性 PXA 中, MDM2 的表达差异并无统计学意义。另外, PXA 还可以表达神经元表面抗原如 Syn、NFP 和  $\beta$  III 等<sup>[20,21]</sup>。近年来有研究表明 S100、CGA、EGFR、P53 等在 PXA 中均有表达, 但是并不具有特征性<sup>[18]</sup>。也有研究显示 PXA 肿瘤细胞内有黑色素颗粒沉着, 电镜下可见各生长阶段的细胞内均有黑色素颗粒, 免疫组化提示黑色素小体相关抗体 (HMB-45) 阳性, Xiong 等结合色素沉着性神经鞘瘤和色素沉着性室管膜瘤等的报道, 提出了色素沉着性 PXA 的诊断, 并且认为应作为 PXA 的一种新的类型<sup>[9]</sup>。(免疫组化见表 1)

表 1 PXA 的免疫组化表现

GFAP	PXA 最具特征性表现, 提示其为星形细胞起源
CD34	阳性率可达 84%, 有助于 PXA 的鉴别诊断
神经元表面抗原	如 Syn、NFP 和 $\beta$ III 等, 有助于 PXA 的鉴别诊断
HMB-45	“色素沉着性 PXA”的提出
其他	如 MDM2、S100、CGA、EGFR、P53 等, 不具特征性

## 2.4 分子遗传学表现

遗传失衡在 PXA 的发生中可能扮演重要角色。Kaulich 等<sup>[22]</sup> 对 14 例 PXA 患者进行了遗传学分析, 其中有 2 例患者均在 9 号染色体上有短臂的杂合子丢失。倪醒之等<sup>[23]</sup> 对 3 例 PXA 进行遗传研究时发现, 每例 PXA 至少有一条染色体异常, 3 例 PXA 患者中的 2 例检测到 7 号染色体的获得和 8 号染色体短臂的丢失, 第一例患者除 12 号染色体外的所有染色体均有不同程度的获得或丢失。P53 突变在其他胶质细胞瘤中很常见, 如多形性胶质母细胞瘤等<sup>[24]</sup>, 但在 PXA 中仅 5% 患者有 P53 突变<sup>[22]</sup>, 也有研究表明, 在 4 例 PXA 中, 突变型 P53 均有表达, 但其表达主要位于 cDNA 上而并非位于 DNA 模板

上<sup>[25]</sup>。最近一项研究显示, 在 PXA 中, BRAF 和 V600E 的突变也很常见, 不仅有助于在分子治疗上展开研究, 而且有助于 PXA 同胶质母细胞瘤之间的鉴别<sup>[26]</sup>。

## 3 临床表现及影像学特征

PXA 主要表现为局部症状, 由于肿瘤最常位于颞叶, 因此癫痫是最常见的首发症状, 而且多表现为长期反复发作性癫痫。位于其他部位如额叶、顶叶和小脑等, 可出现肢体麻木、轻偏瘫、视物模糊、短暂性记忆缺失、情绪改变、头晕、步态不稳等。当肿瘤生长到一定程度可出现颅内压增高的症状, 如头痛、呕吐等, 患者头痛可表现为逐渐加重性头痛或突发性剧烈头痛<sup>[5,13,12,27,28]</sup>。

典型 PXA 多表现为边界清楚的囊性占位, 在 CT 平扫时呈低密度, MRT1 加权像上呈低信号, T2 加权像上呈高信号, 囊性病变有时可伴有附壁结节, 附壁结节多邻近软脑膜, 在 CT 平扫时多表现为稍低密度, T1 加权像上呈稍低信号, T2 加权像上呈稍高信号。CT 或 MRI 增强扫描时, 囊性病变可出现环形强化或不规则强化, 肿瘤结节可明显强化。当肿瘤卒中时则在 CT 上表现为高密度出血灶, 由于出血量一般较多, 因此常掩盖肿瘤的存在<sup>[1,10,13]</sup>。(MRI 表现见图 2<sup>[19]</sup>)

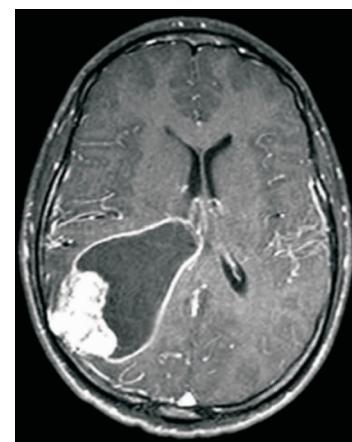


图 2 PXA 的 MRI 表现: 囊性占位伴有环状和结节状强化<sup>[19]</sup>。

## 4 鉴别诊断

儿童或青少年患者, 以癫痫或头痛为首发症状, CT 或 MRI 检查提示以颞叶为主的囊性占位, 与软脑膜紧密连接, 有或无小结节, 边界较清楚, 呈明显的环形强化或伴有结节状强化, 应考虑有 PXA 的可

能性,需要与大脑半球囊性占位性病变如节细胞瘤、节细胞胶质瘤、室管膜瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤等鉴别,对于不典型症状、位于其他部位以及表现为实质性为主者,术前很难考虑到PXA,明确诊断依赖于术后病理检查。病理检查大多数可以明确诊断,但需要与巨细胞胶质母细胞瘤鉴别,巨细胞胶质母细胞瘤在病理上也有丰富的网状纤维和淋巴细胞浸润,有时鉴别较困难。对于良性PXA,由于核分裂象少见,无坏死,鉴别较为容易,对于间变性PXA,两者均表现为活跃的核分裂象,特别是当PXA也表现出较为广泛的坏死时,则鉴别非常困难。Reifenberger等<sup>[19]</sup>研究发现,CD34在PXA中广泛表达,而巨细胞胶质母细胞瘤无CD34的表达,可作为鉴别点。另外,还有研究显示有间变性PXA中NFP、Neu-N、Syn表达较巨细胞胶质母细胞瘤显著,也有助于两者之间的鉴别<sup>[21]</sup>。

## 5 治疗上的争议

Giannini等对71例PXA患者的术后随访资料进行分析,认为和其他星形细胞瘤一样,PXA主要以手术治疗为主,手术全切除后预后相对较好,5年生存率(Overall survival, OS)可达81%,10年生存率可达70%。5年无复发生存率(Recurrence Free Survival, RFS)可达72%,10年无复发生存率可达61%。并且肿瘤切除程度与无复发生存率直接相关<sup>[1]</sup>。Fouladi等人<sup>[5]</sup>对一组PXA患者的手术切除程度与患者预后进行研究,得出类似的结论,5年生存率为70%,且肿瘤完全切除者有85%生存超过15年,而大部分切除者有50%生存超过15年,两者之间差距有统计学意义( $P = 0.03$ )。因此手术全切除肿瘤是治疗PXA的最好方法。但是否需要手术治疗尚待定论,目前对于术后复发和转移最多的报道为软脑膜和脑脊液转移<sup>[10,11,13,16]</sup>,而手术可能会增加这种转移的机会,并且转移者肿瘤恶性程度增加。PXA患者多表现为顽固性癫痫而就诊,术后癫痫不一定能改善,因此,当肿瘤占位效应不明显时可以带瘤生存而不需要手术治疗,仅给予抗癫痫治疗和影像学随访即可。

术后是否需要放疗和化疗仍是目前争论的热点问题,既往有学者为验证放射治疗的效果,对23例接受放射治疗和34例没有接受放射治疗的PXA患者的生存时间进行分析,认为生存时间和是否接受放射治疗并没有太大关系,两者之间差异无统计学意义。但是由于样本量较小,得出这样的结论并不

确切<sup>[5]</sup>。目前并没有关于放射治疗后再进行化疗能有效地治疗PXA的报道<sup>[10,29]</sup>。放化疗不仅没有效果,而且放疗还能引起脑水肿等相关并发症,还有可能会使肿瘤恶变。也有学者认为术后是否需要辅助治疗要因个体而异,对于有肿瘤残留或MI指数大于5%以及出现坏死者,需要联合放疗和化疗等辅助治疗<sup>[5]</sup>。

对于复发但不伴转移者仍可手术治疗,但对于伴有广泛性转移的患者,则治疗非常困难,因为手术无法解决多发性转移病灶,且放疗和化学治疗效果并不确切,患者预后不好,常死于肿瘤进展。但是也有报道采用联合化疗或立体定向治疗可取得相对较好的预后,Lubansu等<sup>[11]</sup>报道一例复发伴有转移的PXA患者,采用替莫唑胺、硫替派和卡铂联合化疗,随访26个月,病灶无明显进展,患者仍然生存较好。Okazaki等<sup>[10]</sup>对一例伴有脑脊液广泛性转移的PXA患者采用卡铂和长春新碱联合化疗,MRI随访肿瘤无进展,患者目前生存质量较好且没有神经功能缺失。Koga等<sup>[14]</sup>对一例播散性PXA患者采用了立体定向照射治疗,效果较好,患者生存了长达66个月。

近年来由于PXA复发和转移的病例报道逐渐增加,因此改变了我们对其良性生物学特征的认识,WHO分级也由最初的I级上升至III级(伴有间变特征),而且近年来有学者认为间变性PXA符合恶性胶质瘤的诊断标准,提出应将其进一步定义为IV级<sup>[10,22,23]</sup>。由于国内外目前报道较少以及对其大样本量研究的缺乏,因此我们对PXA生物学特征仍然知之甚少,在治疗上是否需手术治疗以及术后是否需辅以化疗和放疗尚无定论。

## 6 结语

总之,我们对PXA的临床表现、发生部位、病理诊断和遗传学研究、生物学行为上的变化以及治疗上存在的不同观点进行了总结,随着文献报道的增加,PXA已不是我们既往认为的预后相对较好的良性肿瘤,就是否需要手术治疗以及手术治疗后是否需辅以放疗和化疗仍有争议,目前并没有关于治疗PXA有效的化疗和放疗方案的报道,这需要我们对其进行分子生物学的研究和长期的临床随访观察。

## 参 考 文 献

- [1] Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer*, 1999, 85 (9): 2033-2045.

[2] Gil-Gouveia R, Cristina N, Farias JP, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma of the cerebellum: illustrated review. *Acta Neurochir (Wien)*, 2004, 146(11): 1241-1244.

[3] Kurschel S, Lellouch-Tubiana A, Kulkarni AV, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma of the cerebellopontine angle in a child. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22(11): 1479-1482.

[4] Jea A, Ragheb J, Morrison G. Unique presentation of pleomorphic xanthoastrocytoma as a lytic skull lesion in an eight-year-old girl. *Pediatr Neurosurg*, 2002, 37(5): 254-257.

[5] Fouladi M, Jenkins J, Burger P, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: favorable outcome after complete surgical resection. *Neuro Oncol*, 2001, 3(3): 184-192.

[6] Arita K, Kurisu K, Tominaga A, et al. Intrasellar pleomorphic xanthoastrocytoma: case report. *Neurosurgery*, 2002, 51(4): 1079-1082.

[7] Nitta J, Tada T, Kyoshima K, et al. Atypical pleomorphic astrocytoma in the pineal gland: case report. *Neurosurgery*, 2001, 49(6): 1458-1461.

[8] Sugita Y, Irie K, Ohshima K, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma as a component of a temporal lobe cystic ganglioglioma: a case report. *Brain Tumor Pathol*, 2009, 26(1): 31-36.

[9] Xiong J, Chu SG, Mao Y, et al. Pigmented pleomorphic xanthoastrocytoma: a rare variant and literature review. *Neuropathology*, 2011, 31(1): 88-92.

[10] Okazaki T, Kageji T, Matsuzaki K, et al. Primary anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with widespread neuroaxis dissemination at diagnosis--a pediatric case report and review of the literature. *J Neurooncol*, 2009, 94(3): 431-437.

[11] Lubansu A, Rorive S, David P, et al. Cerebral anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with meningeal dissemination at first presentation. *Childs Nerv Syst*, 2004, 20(2): 119-122.

[12] Rao AA, Laack NN, Giannini C, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(2): 290-294.

[13] Asano K, Miyamoto S, Kubo O, et al. A case of anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma presenting with tumor bleeding and cerebrospinal fluid dissemination. *Brain Tumor Pathol*, 2006, 23(1): 55-63.

[14] Koga T, Morita A, Maruyama K, et al. Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation. *Neuro Oncol*, 2009, 11(4): 446-451.

[15] Matsumoto K, Suzuki SO, Fukui M, et al. Accumulation of MDM2 in pleomorphic xanthoastrocytomas. *Pathol Int*, 2004, 54(6): 387-391.

[16] Passone E, Pizzolitto S, D'Agostini S, et al. Non-anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with neuroradiological evidences of leptomeningeal dissemination. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22(6): 614-618.

[17] Giannini C, Paulus W, Louis DN, Liberski P (2007) Pleomorphic xanthoastrocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) *World Health Organization classification of tumors. WHO Classification of tumors of the Central Nervous System*, 4th edn. IARC Press, Lyon, pp 22-24.

[18] Hirose T, Ishizawa K, Sugiyama K, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a comparative pathological study between conventional and anaplastic types. *Histopathology*, 2008, 52(2): 183-193.

[19] Reifenberger G, Kaulich K, Wiestler OD, et al. Expression of the CD34 antigen in pleomorphic xanthoastrocytomas. *Acta Neuropathol*, 2003, 105(4): 358-364.

[20] Giannini C, Scheithauer BW, Lopes MB, et al. Immunophenotype of pleomorphic xanthoastrocytoma. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(4): 479-485.

[21] Martinez-Diaz H, Kleinschmidt-DeMasters BK, Powell SZ, et al. Giant cell glioblastoma and pleomorphic xanthoastrocytoma show different immunohistochemical profiles for neuronal antigens and p53 but share reactivity for class III beta-tubulin. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(9): 1187-1191.

[22] Kaulich K, Blaschke B, Nümann A, et al. Genetic alterations commonly found in diffusely infiltrating cerebral gliomas are rare or absent in pleomorphic xanthoastrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(12): 1092-1099.

[23] 倪醒之, 许雁萍, 殷晓璐. 多形性黄色星形细胞瘤的比较基因组杂交分析. *上海交通大学学报(医学版)*, 2006, 26(4): 397-399.

[24] 吴南, 冯华. 多形性成胶质细胞瘤的肿瘤基因组学及其信号通路. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 246-250.

[25] Zakrzewska M, Szybka M, Biernat W, et al. Prevalence of mutated TP53 on cDNA (but not on DNA template) in pleomorphic xanthoastrocytoma with positive TP53 immunohistochemistry. *Cancer Genet Cytogenet*, 2009, 193(2): 93-97.

[26] Dias-Santagata D, Lam Q, Vernovsky K, et al. BRAF V600E Mutations Are Common in Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Diagnostic and Therapeutic Implications. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17948.

[27] Marton E, Feletti A, Orvieto E, et al. Malignant progression in pleomorphic xanthoastrocytoma: personal experience and review of the literature. *J Neurol Sci*, 2007, 252(2): 144-153.

[28] Gelpi E, Popovic M, Preusser M, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features presenting without GFAP immunoreactivity: implications for differential diagnosis. *Neuropathology*, 2005, 25(3): 241-246.

[29] Foo J, Ng WH. Metastatic pleomorphic xanthoastrocytoma in the scalp. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(4): 565-567.