



电子、语音版

·综述·

成人弥漫性低级别胶质瘤相关性癫痫发生机制 与治疗的研究进展

胡梓骥¹, 吕叶帆¹, 龙小艳², 冯丽玲²

1. 华北理工大学, 河北 唐山 063210

2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008

摘要: 癫痫是成人幕上弥漫性低级别胶质瘤(DLGG)最常见的临床症状, 常常影响着DLGG患者的生活质量, 致残致死率高。控制癫痫发作对于改善DLGG患者的生存质量尤为重要。该文总结了弥漫性低级别胶质瘤相关性癫痫的发作特点、发生机制及治疗方法, 以期对弥漫性低级别胶质瘤相关性癫痫患者的个体化临床诊疗决策提供依据。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 74-78.]

关键词: 癫痫; 弥漫性低级别胶质瘤; 发病机制; 抗癫痫治疗

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.02.015

Research advances in the pathogenesis and treatment of diffuse low-grade glioma-related epilepsy in adults

HU Zi-Qi¹, LV Ye-Fan¹, LONG Xiao-Yan², FENG Li-Ling²

1. North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China

2. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: FENG Li-Ling, Email: 1259884740@qq.com

Abstract: Epilepsy is the most common clinical symptom of supratentorial diffuse low-grade glioma (DLGG) in adults, which often affects the quality of life of DLGG patients and increases the disability rate and mortality rate. Control of seizures is particularly important to improve quality of life in patients with DLGG. This article summarizes the characteristics, pathogenesis, and treatment of DLGG-related epilepsy, in order to provide a basis for the individualized clinical diagnosis and treatment of patients with DLGG-related epilepsy.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(2): 74-78.]

Keywords: epilepsy; diffuse low-grade glioma; pathogenesis; antiepileptic therapy

弥漫性低级别胶质瘤(diffuse low-grade glioma, DLGG)是一组起源于神经胶质细胞(星形细胞和少突细胞)、分化良好、缓慢浸润性生长的脑部肿瘤^[1]。癫痫是幕上DLGG最常见的症状, 有时甚至为始发或唯一症状^[2], 继发于DLGG的癫痫, 被定义为弥漫性低级别胶质瘤相关性癫痫(diffuse low-grade glioma-related epilepsy, DLGGRE)。DLGGRE不仅是一种症状, 还具有预测生存

期和评估肿瘤进展的临床意义。DLGG总体生存期(overall survival, OS)较长, 十年无进展生存率(progression free survival, PFS)可高达80%^[3], 因此, 良好的癫痫控制率对于改善DLGG患者的生存质量尤为关键。目前DLGGRE的发生机制尚未阐明, 可遵循借鉴的临床治疗指南亦屈指可数, 总结DLGGRE的临床特点, 阐述其相关发生机制, 探究多学科联合管理策略, 对于制定DLGGRE个体化

收稿日期: 2022-02-10; 修回日期: 2022-03-04

通信作者: 冯丽玲, Email: 1259884740@qq.com。

治疗方案具有重要的临床指导意义。

1 DLGGRE的发生率及发作特点

根据国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)关于脑肿瘤相关性癫痫的定义,由颅内占位性病灶导致的至少1次癫痫发作,结合术后组织病理诊断,即可诊断为DLGGRE。研究表明,DLGGRE的发生率约为60%~90%^[4]。DLGGRE的发生率受肿瘤的部位与浸润能力、肿瘤组织病理亚型等多种因素影响,累及额叶、岛叶及颞叶的DLGG,其癫痫发生率显著高于顶枕叶受累者^[5],中央区(中央前回、中央后回及中央旁小叶)的DLGGRE发生率高于其他部位,而皮质受累和白质浸润的癫痫发生也存在差异^[6],少突胶质细胞瘤常累及皮质,而星形胶质细胞瘤则大多数侵袭脑白质,因此,少突胶质细胞瘤相关性癫痫的发生率相对较高。DLGGRE的发生也可能与肿瘤组织病理亚型有关^[7],少突胶质细胞瘤和少突星形胶质细胞瘤发生肿瘤相关性癫痫的比例最高,而低级别星形胶质细胞瘤患者往往表现出难治性癫痫发作。另外,肿瘤的分子标志物,如异柠檬酸脱氢酶(isocitrate-dehydrogenase, IDH)基因突变、1p/19q共缺失和Ki-67表达水平等,与DLGGRE的发生也存在一定关联。因IDH基因突变,致使酮戊二酸还原为2-羟基戊酸盐(2-Hydroxyvalerate, 2-HG),且使2-HG水平升高,后者可能在癫痫的发生发展中发挥潜在作用;1p/19q共缺失患者表现出肿瘤免疫细胞低浸润、免疫检查点基因表达减少等特点,较1p/19q未缺失的患者出现癫痫发作的概率更小^[8];Ki-67表达升高可通过增强肿瘤细胞增殖和侵袭性,促进瘤周神经元异常放电并致癫痫^[9];编码O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)的基因启动子CpG位点发生甲基化,可导致染色体结构改变,使得MGMT维持细胞基因组稳定的能力受到抑制^[10],同时肿瘤细胞对替莫唑胺(temozolomide, TMZ)等烷化剂化疗药物敏感性升高,因此MGMT甲基化可能是DLGG的良好预后指标,但目前研究暂未显示MGMT甲基化与DLGGRE的发生率有明显关系^[11]。

DLGGRE的发作形式多样,包括伴或不伴意识障碍的局灶性发作、局灶性发作进展为全面强直-阵挛发作、全面性发作、少部分伴有癫痫持续状态(status epilepticus, SE)。癫痫的发作类型多与肿瘤部位密切相关,以局灶性发作最为常见,部分患者有发作先兆,这些先兆对于定位致痫灶具有重要临床意义。由于受试者的异质性及部分患者术前缺乏详细的脑电图检查结果,不同研究报道的癫痫发作类型存在差异。Feyissa等^[12]发现,胶质瘤相关性癫痫以局灶性发作为主(52%),其次为局灶性进展为全面强直-阵挛发作。而Huang等^[13]的研究则显示,DLGGRE主要表现为部分性发作继发全面性发作,占癫

痫发作的81.7%,其次为复杂部分发作。由此可见,我们需要详细了解DLGGRE患者发作时的临床特点,规范DLGGRE患者的围手术期脑电图检查,结合肿瘤病理特点,进行多中心大样本的前瞻性真实世界病例研究,获得DLGGRE患者的准确癫痫发作类型资料,来帮助制定DLGGRE患者的个体化抗癫痫治疗方案。

2 DLGGRE的发生机制

目前DLGGRE的发生机制尚不明确,但大多数研究认为DLGG的致病效应归因于多因素的协同作用,包括肿瘤的占位效应、瘤周微环境的改变及与肿瘤发生相关的基因突变等。

2.1 肿瘤的占位效应

DLGG以4 mm/年的平均速度缓慢浸润性生长,压迫局部脑组织并侵袭脑部微血管,造成局部缺氧、缺血及代谢性酸中毒,直接导致局部胶质细胞损害。此外,局部脑组织中H⁺浓度的改变影响了Na⁺内流,引起细胞内外离子分布失调,进一步影响神经元的兴奋性,从而形成致痫灶。

2.2 瘤周微环境的改变

瘤周环境中由于兴奋性和抑制性神经递质表达水平改变所致的功能失调在DLGGRE形成过程中发挥着重要作用。

谷氨酸作为最重要的兴奋性神经递质之一,由神经元释放至突触间隙,被胶质细胞摄取后转化为谷氨酰胺。在胶质瘤的瘤周微环境中,谷氨酸浓度异常升高,可能与突触的神经递质功能异常有关;IDH1/2基因突变的代谢产物2-HG分子结构与谷氨酸相似,与突触后N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体结合产生神经兴奋作用;胶质细胞上胱氨酸-谷氨酸逆转运体xCT过量表达导致谷氨酸释放增加;胶质瘤细胞细胞膜上兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAAT)表达下调导致谷氨酸摄取减少^[14],过量的谷氨酸作用于NMDA受体从而产生神经兴奋毒性致病。

抑制性神经递质γ-氨基丁酸(gama aminobutyric acid, GABA)也参与了DLGGRE的形成过程,研究发现在胶质瘤的瘤周微环境中存在细胞构成、细胞膜上突触功能的改变,包括GABA能中间神经元丢失、星形细胞的GABA能受体表达下调和锥细胞抑制性突触减少,这些改变使得GABA能神经抑制作用减弱。

2.3 肿瘤自身的遗传学改变

IDH基因突变是与DLGGRE发生密切相关的机制,约70%~80%的DLGG患者伴有IDH1/2基因突变,尤以IDH1基因突变为主。IDH1分布于细胞质而IDH2分布于线粒体内。IDH1/2突变的产物2-HG在分子结构上与兴奋性神经递质谷氨酸相似,可通过激活NMDA受体产生致病作用^[15]。此外,1p/19q共缺失、Ki-67表达水平上调

及p53基因突变均可增加DLGGRE的发生风险。

3 DLGGRAE的药物治疗

3.1 抗癫痫药物使用

抗癫痫药物(antiepileptic drug, AED)目前仍是控制DLGGRE患者癫痫发作的首选治疗。AED的选择不仅要基于癫痫发作类型,还需考虑患者的肿瘤相关治疗,结合患者的性别、年龄、发作特点等,制定个体化AED治疗方案。目前DLGGRE的药物治疗瓶颈在于疗效不佳或产生药物难治性癫痫、患者不能耐受的AED不良反应和AED本身与抗肿瘤药物间相互作用导致的严重认知功能损害等。

许多抗癫痫药物和抗肿瘤药物都需经过肝细胞色素酶P450(cytochrome P450, CYP450)代谢,因而对于术后辅以化疗的患者,需考虑抗癫痫药物与化疗药物的相互作用,避免使用肝酶诱导的AED,以免导致药效不足甚至产生毒性代谢物。常见的具有肝酶诱导作用的AED,如卡马西平、苯妥英及苯巴比妥等可能会降低抗肿瘤药物活性。丙戊酸(valproate, VPA)作为肝酶抑制剂则可能导致化疗药物浓度增加,加重药物毒性作用。不经过CYP450代谢的AED,如左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)、拉考酰胺、唑尼沙胺的安全性相对更高。因此,在AED的选择上应尽量避免使用具有肝酶诱导作用的AED。单药治疗仍为首选的治疗方案,当癫痫控制欠佳时可考虑联合用药。

VPA与LEV具有良好的耐受性,且与其他药物联用时很少产生相互作用,因而成为临床中DLGGRE最常用的AED,两者无论单药治疗还是联合用药均表现出良好的抗癫痫作用。VPA作为一种广谱AED,单药使用能使脑肿瘤相关性癫痫的控制率达30%~70%,但需要注意其最常见的药物不良反应,即血小板减少症,尤其是与化疗药联合治疗时,其出血风险将增加3~4倍^[16],因此用药过程中需定期监测血常规,必要时辅以升血小板治疗。LEV在体内起效快,经肾脏代谢,无需监测血药浓度,对局灶性和全面性癫痫发作均有效,且有研究表明LEV能改善肿瘤相关性癫痫患者的认知功能。因此,越来越多的临床经验推荐将LEV作为肿瘤相关性癫痫的一线治疗选择。

当单药治疗量已达到能耐受的最大剂量而癫痫控制效果仍然欠佳时,需考虑联合使用AED,其中最常用的联合用药方案为VPA联合LEV,其次为VPA或LEV基础上加用拉莫三嗪等AED。

表观遗传学治疗策略,如组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)抑制剂或DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMT)抑制剂,已经广泛应用于DLGG等肿瘤的治疗,而在癫痫治疗领域仍处于探索阶段,研究显示VPA作为一种HDAC抑制剂,将抗惊厥作用

和表观遗传修饰相结合,通过抑制HDAC,恢复海马齿状回内的HDAC依赖性蛋白及组蛋白H3乙酰化的表达,抑制癫痫形成。DNMT抑制剂在癫痫治疗中的研究相对较少,基础研究提示DNMT抑制剂具有潜在的抗癫痫作用^[17],然而,受限于其本身的强毒性及DNA诱变性,临床收益颇受争议。尽管目前应用表观遗传学方法寻找DLGGRE治疗新靶点的研究较少,但仍不失为研发DLGGRE治疗药物的新思路。

3.2 VPA与LEV的潜在抗肿瘤作用

VPA和LEV可能具有潜在的抗肿瘤作用,与化疗药物联合应用能延长患者的生存期^[18]。一方面,VPA通过抑制CYP450,降低体内化疗药物TMZ的清除率;另一方面,VPA具有HDAC抑制剂特性,与TMZ联合应用可下调MGMT的表达,从而提高化疗敏感性^[19]。然而,Sharon等^[20]研究表明,在患者临床肿瘤组织样本中未观察到VPA对组蛋白乙酰化的影响,与VPA的体外HDAC抑制效应相矛盾,且经VPA治疗的患者生存期未见明显延长,这质疑了VPA的抗肿瘤作用。而对于LEV而言,有研究表明,其可通过增强MGMT甲基化发挥抗肿瘤作用。由此可见,我们需要更多大样本前瞻性多中心研究来观察AED的抗肿瘤效果,并探讨AED的可能抗肿瘤机制。

3.3 围术期预防性抗癫痫治疗

目前是否预防性使用AED仍存在争议,尚无随机对照试验验证无癫痫发作的患者预防性使用AED的获益。研究发现,即使所有胶质瘤患者术前预防性使用AED,术后1周癫痫的发生率仍高达9%,而术前无癫痫发作的患者术后癫痫发生率只有5.6%^[21]。Kahlenberg等^[22]认为术中仅有少数患者出现癫痫发作且术后无再发,因而推荐对于术前无癫痫发作患者,无须预防性抗癫痫治疗。而另一项回顾性临床研究结果显示,脑肿瘤相关性癫痫患者清醒开颅手术时,通过监测血清LEV浓度,可预防术中癫痫发作^[23]。综合目前的临床研究结果,美国神经病学学会不推荐无癫痫病史且在1周内未进行手术的患者预防性使用AED。然而,目前关于预防性使用AED的必要性及获益程度尚未达成共识,未来需要多中心、大样本的随机对照研究以获得具有临床指导意义的推荐。

4 手术治疗

肿瘤切除术在DLGGRE的治疗中发挥着关键作用,手术不仅可延长DLGG患者的生存期,而且术后患者的症状性癫痫可得到一定程度改善。研究表明,手术切除后约70%~80%的DLGGRE得到控制。Annette等^[24]发现,对年龄小于65岁的患者进行最大范围的磁共振强化区域肿瘤切除,并在未强化区域进行安全范围内的部分切除,术后辅以TMZ化疗及放疗,可显著提升患者OS。Enrico等^[25]发现,联合TMZ化疗及放疗可有效延长IDH突变和1p19q共缺失患者的PFS。尽早和最大范围切除

病灶对于延长生存期和控制癫痫发作具有重要意义。由于DLGG呈浸润性生长,肿瘤与正常组织之间的边界难以区分,对位于功能区的病灶,功能磁共振成像、唤醒麻醉和电生理监测有助于术中进一步确认致痫灶及辨识重要功能区,实现最大范围肿瘤和致痫灶的切除,同时避免术后严重的神经功能损伤^[26]。

5 放化疗对DLGGRE的潜在影响

放疗和化疗等肿瘤相关治疗可在一定程度上改善癫痫控制效果。对低级别胶质瘤进行放疗的回顾性研究表明,有56%~70%患者的癫痫发作可减少约50%^[27]。一项欧洲的肿瘤治疗Ⅲ期临床试验EORTC 22845表明,术后立即进行放射治疗可以提高DLGGRE的控制率,相较随机观察组41%的发生率,术后行放疗的患者癫痫发生率为25%^[28]。Ruda等^[29]的研究显示,DLGG行放射治疗后癫痫控制率增加,且MRI成像上显示治疗反应组癫痫控制优于治疗无反应组。TMZ作为DLGG术后化疗的首选药物,不仅能够延长生存期,而且在控制DLGGRE方面也发挥一定的作用,有研究显示,TMZ化疗后超过半数的患者癫痫发生率下降44%~77%^[30],而LEV联合TMZ的化疗方案有可能改善某些特定分子类型的胶质瘤的治疗效果,但仍需要更多临床实验探究其最佳适用类型。目前,放疗和化疗联合用于DLGGRE治疗的方案报道较少见,主要以研究术后放疗与化疗合并AED的治疗方案为主,其具体成效还需要更多大样本随机对照临床研究佐证。

6 总结与展望

癫痫作为DLGG最常见的症状,其发生机制涉及多因素的协同作用。AED的选择需考虑发作类型、药物相互作用等诸多因素,尽量避免选择肝酶诱导型AED。DLGGRE的临床诊疗需要多学科协作的个体化管理,联合手术切除、抗癫痫药物及辅助放化疗治疗的系统治疗方案,有望提高术后癫痫控制率。

参 考 文 献

- [1] YOUSSEF G, MILLER JJ. Lower grade gliomas[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20(7): 21.
- [2] PALLUD J, MCKHANN GM. Diffuse low-grade glioma-related epilepsy[J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30(1): 43-54.
- [3] ADHIKARI S, WALKER BC, MITTAL S. Pathogenesis and management of brain tumor-related epilepsy[M]. Brisbane (AU): Exon Publications, 2021.
- [4] ZHANG J, YAO L, PENG SP, et al. Correlation between glioma location and preoperative seizures: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosurg Rev, 2019, 42(3): 603-618.
- [5] PITKÄNEN A, EKOLLE NDOKE-EKANE X, LAPINLAMPI N, et al. Epilepsy biomarkers - toward etiology and pathology specificity[J]. Neurobiol Dis, 2019, 123: 42-58.
- [6] BERNTSSON SG, MERRELL RT, AMIRIAN ES, et al. Glioma-related seizures in relation to histopathological subtypes: a report from the glioma international case-control study[J]. J Neurol, 2018, 265(6): 1432-1442.
- [7] HUANG L, YOU G, JIANG T, et al. Correlation between tumor-related seizures and molecular genetic profile in 103 Chinese patients with low-grade gliomas: a preliminary study[J]. J Neurol Sci, 2011, 302(1-2): 63-67.
- [8] FISHER BJ, NAUMOVA E, LEIGHTON CC, et al. Ki-67: a prognostic factor for low-grade glioma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(4): 996-1001.
- [9] MATHUR R, ZHANG YL, GRIMMER MR, et al. MGMT promoter methylation level in newly diagnosed low-grade glioma is a predictor of hypermutation at recurrence[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(11): 1580-1590.
- [10] SONG L, QUAN XY, CHEN CY, et al. Correlation between tumor molecular markers and perioperative epilepsy in patients with glioma: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2021, 12: 692751.
- [11] FEYISSA AM, WORRELL GA, TATUM WO, et al. Potential influence of IDH1 mutation and MGMT gene promoter methylation on glioma-related preoperative seizures and postoperative seizure control[J]. Seizure, 2019, 69: 283-289.
- [12] SØRENSEN MF, HEIMISDÓTTIR SB, SØRENSEN MD, et al. High expression of cystine-glutamate antiporter xCT (SLC7A11) is an independent biomarker for epileptic seizures at diagnosis in glioma[J]. J Neurooncol, 2018, 138(1): 49-53.
- [13] NEAL A, KWAN P, O'BRIEN TJ, et al. IDH1 and IDH2 mutations in postoperative diffuse glioma-associated epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2018, 78: 30-36.
- [14] LI C, CHEN HJ, TAN QJ, et al. The therapeutic and neuroprotective effects of an antiepileptic drug valproic acid in glioma patients[J]. Prog Brain Res, 2020, 258: 369-379.
- [15] BOISON D, RHO JM. Epigenetics and epilepsy prevention: the therapeutic potential of adenosine and metabolic therapies[J]. Neuropharmacology, 2020, 167: 107741.
- [16] BASU T, O'RIORDAN KJ, SCHOENIKE BA, et al. Histone deacetylase inhibitors restore normal hippocampal synaptic plasticity and seizure threshold in a mouse model of Tuberous Sclerosis Complex[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5266.
- [17] LU VM, TEXAKALIDIS P, MCDONALD KL, et al. The survival effect of valproic acid in glioblastoma and its current trend: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 174: 149-155.
- [18] SPROULL M, MATHEN P, MILLER CA, et al. A serum proteomic signature predicting survival in patients with glioblastoma[J]. J Biochem Anal Stud, 2020, 4(1): 10.16966/2576-5833.117.
- [19] BERENDSEN S, FRIJLINK E, KROONEN J, et al. Effects of valproic acid on histone deacetylase inhibition *in vitro* and in glioblastoma patient samples[J]. Neurooncol Adv, 2019, 1(1): vdz025.
- [20] CHEN JS, CLARKE R, HADDAD AF, et al. The effect of levetiracetam treatment on survival in patients with glioblastoma: a

- systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurooncol*, 2022, 156(2): 257-267.
- [21] MAZZUCCHI E, VOLLONO C, PAULETTO G, et al. The persistence of seizures after tumor resection negatively affects survival in low-grade glioma patients: a clinical retrospective study[J]. *J Neurol*, 2021. DOI: 10.1007/s00415-021-10845-7. Epub ahead of print.
- [22] LI LW, FANG SY, LI GZ, et al. Glioma-related epilepsy in patients with diffuse high-grade glioma after the 2016 WHO update: seizure characteristics, risk factors, and clinical outcomes [J]. *J Neurosurg*, 2022, 136(1): 67-75.
- [23] OTANI R, YAMADA R, KAWAGUCHI K, et al. Utility of monitoring the serum levetiracetam concentration for intraoperative seizure control during awake craniotomy[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 89: 279-282.
- [24] MOLINARO AM, HERVEY-JUMPER S, MORSHED RA, et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(4): 495-503.
- [25] FRANCESCHI E, TOSONI A, DE BIASE D, et al. Postsurgical approaches in low-grade oligodendroglioma: is chemotherapy alone still an option?[J]. *Oncologist*, 2019, 24(5): 664-670.
- [26] DUFFAU H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(1): 51-58.
- [27] JULIE DAR, AHMED Z, KARCESKI SC, et al. An overview of anti-epileptic therapy management of patients with malignant tumors of the brain undergoing radiation therapy[J]. *Seizure*, 2019, 70: 30-37.
- [28] BENT MJVAN DEN, AFRA D, DE WITTE O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9490): 985-990.
- [29] RUDÀ R, MAGLIOLA U, BERTERO L, et al. Seizure control following radiotherapy in patients with diffuse gliomas: a retrospective study[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(12): 1739-1749.
- [30] KOEKKOEK JAF, KERKHOF M, DIRVEN L, et al. Seizure outcome after radiotherapy and chemotherapy in low-grade glioma patients: a systematic review[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(7): 924-934.

责任编辑:龚学民