

- 药, 2019, 21(3):302-304.
- [23] FORTUNE BE, GARCIA-TSAO G, CIARLEGLIO M, et al. Child-turcotte-pugh class is best at stratifying risk in variceal hemorrhage: analysis of a US multicenter prospective study[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(5):446-453.
- [24] 王群茹, 周德江, 曾维政, 等. 建立肝硬化食管胃底静脉曲张破裂的多因素出血概率风险预测模型[J]. 西部医学, 2018, 30(7):993-997.
- [25] 徐法贞, 黄曙, 李桂芹, 等. 内镜下联合治疗肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血的效果观察[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(4):542-545.
- (收稿日期: 2020-01-06, 修回日期: 2020-02-25)

引用本文: 王瑞, 杨元元, 朱楠, 等. 上皮样胶质母细胞瘤临床病理分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(8): 1566-1569. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.08.021.

◇ 临床医学 ◇



上皮样胶质母细胞瘤临床病理分析

王瑞¹, 杨元元², 朱楠¹, 肖大树¹

作者单位: ¹安徽医科大学附属巢湖医院病理科, 安徽 巢湖 238000;

²郑州市第一人民医院病理科, 河南 郑州 450004

通信作者: 肖大树, 男, 副主任医师, 研究方向为肿瘤病理, Email: xdsh2623987@163.com

摘要: **目的** 探讨上皮样胶质母细胞瘤(epithelioid glioblastoma, Ep-GBM)的临床病理特征、免疫表型及鉴别诊断。**方法** 收集2011年1月至2019年11月安徽医科大学附属巢湖医院及郑州市第一人民医院4例Ep-GBM临床病理及影像学资料、观察其病理学形态及免疫表型,并复习相关文献,探讨Ep-GBM的病理诊断和鉴别诊断要点。**结果** 4例Ep-GBM中,男3例,女1例。4例均发生于颞叶,临床表现为头痛伴恶心、呕吐,言语不清,感觉及语言障碍。影像学多提示囊实性肿物,可见出血、坏死及水肿。肿瘤切面灰白色、灰红色或灰黄色,无明显界限,质软或韧,可见囊性变及出血。镜检见肿瘤细胞以上皮样细胞及横纹肌样细胞为主,含有多少不等经典胶质母细胞瘤成分。免疫组化:4例Vim与GFAP均(+),3例PCK(+),INI-1(+);2例S-100、EGFR(+);1例Syn(弱+)。随访4、8、9、13个月,4例均死亡。**结论** Ep-GBM为罕见的高级别胶质瘤,容易沿脑脊膜播散,其确诊需结合临床病理特征进行综合分析。

关键词: 神经胶质瘤; 上皮样胶质母细胞瘤; 高级别胶质瘤; 中枢神经系统肿瘤

Clinicopathologic study of epithelioid glioblastoma

WANG Rui¹, YANG Yuanyuan², ZHU Nan¹, XIAO Dashu¹

Author Affiliation: ¹Pathology of Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu, Anhui 238000, China; ²Pathology of First Hospital in Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450004, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinicopathological characteristics, immunophenotypes and differential diagnosis of epithelioid glioblastoma (Ep-GBM). **Methods** Fifteen cases of glioblastoma in Chaohu Hospital of Anhui Medical University and Zhengzhou First People's Hospital from January 2011 to November 2019 were collected. The clinicopathological and imaging data of 4 cases of Ep-GBM were analyzed, the pathological morphology and immunophenotype were observed, and the relevant literature was reviewed to explore the key points of Ep-GBM pathological diagnosis and differential diagnosis. **Results** There were 4 patients with Ep-GBM, including 3 males and 1 female. The four cases occurred in the temporal lobe. The clinical manifestations were headache with nausea, vomiting, speech confusion, sensory and language disorders. Imaging findings suggested that cystic solid mass, visible bleeding, necrosis and edema. The cut surface of the tumor was grayish white, grayish red or grayish yellow, without obvious boundary, soft or tough, cystic degeneration and bleeding can be seen. Microscopic examination showed that the most tumor cells were epithelial cells and rhabdomyoid cells, containing some classical type of glioblastoma components. Immunohistochemically, all patients expressed Vimentin and GFAP, 3 patients were CK, INI-1 positive, 2 patients were S-100 and EGFR positive, 1 patient was Syn weak positive. The 4 cases received follow-up for 4, 8, 9 and 13 months. All four patients died. **Conclusion** Ep-GBM is a rare high grade glioma, which is easily disseminated along the cerebrospinal membrane, and its diagnosis needs to be combined with clinicopathological features for comprehensive analysis.

Key words: Glioma; Central nervous system tumors; Epithelioid glioblastomas; High grade gliomas

世界卫生组织(WHO)在2016中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤分类第4版的补充版(4+1)中增加了上皮样胶质母细胞瘤(Ep-GBM)这一亚型,定义为具有上皮样细胞和横纹肌样细胞特征的高级别胶质瘤^[1]。Ep-GBM为胶质母细胞瘤的罕见亚型,目前的文献报道的尚少,其临床病理特征并不十分清楚。本研究收集4例Ep-GBM,总结它们的病理学形态结构及免疫表型特点,分析并复习与之有关的文献,以深入对此高级别胶质瘤亚型的认识。

1 材料与方法

1.1 材料 对2011年1月至2019年11月安医大附属巢湖医院及郑州市第一人民医院诊断为胶质母细胞瘤的15例病例进行复习查验,组织学切片加做免疫组化并经高年资病理医师重新阅片,其中4例证实为上皮样胶质母细胞瘤,并收集其相关临床病理资料。

1.2 方法 标本经常规固定、脱水、透明、包埋、制片、HE染色,免疫组织化学检测使用EnVision法染色。一抗PCK、Syn、Vim、GFAP、S-100、INI-1、EGFR均购于广州深达生物开发有限公司,详细步骤按照

试剂盒说明书进行。所有临床资料来源病人原始病历。该4例病人所有切片均由高年资的病理医师阅片诊断。

2 结果

2.1 临床特点 男性3例,女性1例,年龄46.5岁,年龄范围为29~64岁;肿瘤均发生于颞叶,2例位于左侧颞叶,1例位于左侧颞枕叶,1例为右侧颞叶。多在无其它神经或精神异常的情况下突然或偶然出现出现头痛伴恶心、呕吐,言语不清,感觉及语言障碍。周围神经系统检查均未见明显异常。4例病人手术前影像学资料均显示有可能存在颅内转移。4例病人行显微镜下肿瘤主体全切术。病人分别在术后4、8、9、13个月死亡(表1)。

2.2 病理观察 (1)眼观:肿瘤最大径3.75 cm,范围为1.5~6 cm,切面灰白色、灰红色或灰黄色,无明显界限,质软或韧,可见囊性变及出血。(2)镜检:肿瘤细胞以上皮样细胞及横纹肌样细胞为主,灶性可见有数量不一的经典胶质母细胞瘤成分,组织结构主要有以下特点:①上皮样细胞排列呈片状、巢状、条索状或弥漫分布,可见假腺样、肾小球样、乳头状结构,细胞胞质丰富,胞膜清晰,胞质嗜酸性。

表1 4例上皮样胶质母细胞瘤的临床及病理学的特征

病例	性别	年龄/岁	部位	临床表现	最大径/cm	病理诊断	术中所见	影像学特征	随访/月
1	女	62	左颞枕叶	头痛伴言语不清	5.9	(左颞叶)上皮样胶质母瘤,WHO IV级;(左顶部)脑膜瘤(纤维型为主)	皮层下囊实性肿物,囊液淡黄,质中、血供丰富,边界不清;左侧顶部肿物,基底部位于脑膜,血供不丰富,边界清晰	左侧颞枕叶交界处类圆形囊实性肿块,囊性部分长T1、T2信号影,实性部分稍长T1、T2信号影,增强扫描呈不均匀强化,界较清;左侧顶叶见一强化结节,提示脑内多发结节,考虑转移瘤可能	9
2	男	64	右侧颞叶	头痛伴恶性、呕吐;额颞部感觉异常	3.8	(右侧颞叶)上皮样胶质母细胞瘤,WHO IV级	右颞中、下回囊实性肿物,囊液淡黄,切面暗红色、血供丰富,质软、假包膜,侵犯中颅底硬脑膜	右侧颞叶类圆形软组织密度肿块影,边界不清,其内多个点状高密度影及囊性变影,周围大片低密度水肿区,左侧枕叶小片状低密度影,提示右侧颞叶及左侧枕叶占位	13
3	女	29	左侧颞叶	头痛伴轻微语言障碍	1.5	(左侧颞叶)上皮样胶质母细胞瘤,WHO IV级	皮质下灰白色肿物伴囊性坏死,边界不清	左前颞叶囊实性肿物,T1、T2长信号影,增强扫描呈环形强化,周围可见水肿带,右侧颞叶及胼胝体部见片状长T2信号,提示颅内多发占位	8
4	男	49	左侧颞叶	头痛伴恶心,前额部感觉异常	6	(左侧颞叶)上皮样胶质母细胞瘤,WHO IV级	颞中回皮质下灰白色、囊实性肿物,质韧,血供丰富,边界欠清	左侧颞叶类圆形囊实性肿物,长T1、T2长信号,内见斑片状短T1信号,增强后呈光环样强化,周围脑实质可见斑片状水肿;提示左侧颞叶异常强化灶伴出血	4

胞核可呈空泡状,一个或多个核仁,有类似于恶性黑色素瘤的核仁形态(图1A);②横纹肌样多呈片状或散在分布,胞质较宽,胞质嗜酸性,界限清晰,细胞核形态大小不等,偏于胞质一侧,核多不规则,呈新月形或圆形,可见一个或多个核仁,核分裂多见;③肿瘤周围可出现经典的胶质母细胞瘤形态,如片状或散在分布未分化的幼稚胶质细胞,单个瘤巨细胞,富含脂质的瘤性泡沫细胞(图1B);④出血、地图状坏死及假栅栏坏死均易见(图1C);⑤可见大量微血管增生及血管内皮细胞增生(图1D);⑥可见肿瘤细胞沿软脑膜及血管播散;⑦肿瘤边缘可见少量砂砾体及钙化。

2.3 免疫表型 4例病人Vim及GFAP均(+)(图1E);3例病人不同程度的表达PCK(图1F),1例病人PCK(-);2例病人S-100(+);3例病人INI-1(+)(图1G);1例病人Syn(弱+);2例病人EGFR(+)(图1H),其他指标如Desmin、MyoD1和Myogenin、HMB-45、TTF-1均(-)。

2.4 随访 4例病人术后均进行放射治疗及化疗,随访4~13个月,例1术后9个月死亡,术后13个月死亡,例3术后8个月死亡,例4术后1个月复发,肿瘤迅速增大,4个月死亡。

3 讨论

2016年WHO将IDH野生型的胶质母细胞瘤定义为上皮样胶质母细胞瘤,其组织学特点是以排列相对密集的上皮样细胞以及部分横纹肌样细胞为主要成分的高级别弥漫星形细胞胶质瘤,伴有明显的微小血管增生与坏死。Ep-GBM的诊断难点在于其组织学形态多样,而且与许多高级别胶质细胞瘤形态相似。其诊断依赖于临床表现、影像学、组织学和遗传学的综合分析。以下将综合分析Ep-GBM临床特征、组织病理学形态、免疫组化表型、分子生物学特点以及鉴别诊断,以期提高检出率,减少漏诊及误诊。

3.1 临床特征 复习既往15例胶质母细胞瘤,4例为Ep-GBM,其临床表现与普通胶质母细胞瘤无明显差异,病人多以头痛、头晕,伴恶性呕吐,感觉异常,语言障碍为症状入院。目前国内文献报道31例,国外文献报道59例,男女比例为1.25:1。发病年龄41.5岁,年龄范围为5~78岁,多发生于颞叶,其次为额叶,易可见于顶叶、丘脑及小脑^[2-7]。本组4例病人均发生于颞叶,其中3例为男性,1例为女性,与WHO提到的该病多发生年轻人与儿童不同的是,本组4例发病年龄较大,发病年龄46.5岁,年龄范围为29~64岁。

Ep-GBM影像学特征包括肿瘤大多数为实性或

者囊实性,囊腔大小不一,血供较为丰富,实性区域内可出现不同范围、程度的坏死,常伴有血管源性水肿及相关的肿块效应。病变边缘一般较清楚。病变的信号特点为实性部分长T1、T2信号,囊性及坏死部分呈稍长T1、T2。增强扫描,病灶强化方式表现为实性部分与囊壁明显强化,而囊壁较薄并且较为光整,未出现结节;但坏死的区域不出现明显强化,肿瘤呈不均匀强化、环形强化或者花环样强化,该表现与传统的胶质母细胞瘤有一定的差异^[6-8]。本组4例与文献所报道影像学特点,基本相符,均为囊实性肿物,血供丰富,周围脑实质出现不同程度的水肿,增强扫描可见不均匀强化、环形强化及花环样强化。

3.2 组织病理学特点 大多数肿瘤为实性或囊实性肿物,剖面灰白灰红色,质地较软或韧,血供丰富,可见出血、坏死,与周围组织界限不清。4例镜检均以上皮样与横纹肌样细胞为主要细胞成分的肿瘤组织,其中3例含有多少不等典型胶质母细胞瘤成分。有研究显示Ep-GBM与多形性黄色星形细胞瘤有组织形态和分子学重叠,提示Ep-GBM可能由多形性黄色星形细胞瘤发展而来,但是本组4例并无相关病史^[9]。根据WHO对Ep-GBM的定义,肿瘤内不能出现典型的鳞状上皮细胞巢、腺管形成或腺样特征。本组4例均未出现上述特征。除上皮样细胞外,经典型GBM中出现的形态,在Ep-GBM均可出现,包括片状或散在分布的未分化的幼稚胶质细胞,单个瘤巨细胞,富含脂质的瘤性泡沫细胞;大微血管增生及血管内皮细胞增生,出现肾小球样形态结构;间质出血,可见假栅栏坏死及地图状坏死;肿瘤边缘出现少量砂砾体及钙化。肿瘤细胞沿脑脊膜播散是Ep-GBM的重要特征,本组病例中有3例镜下可见典型的沿软脑膜播散的肿瘤细胞。

3.3 免疫组织化学特点 肿瘤多表达GFAP和Vim、S-100,提示肿瘤为胶质来源。Syn一般只有微弱的、片状的反应性,这种反应主要是背景性神经肽。Ep-GBM上皮标志物PCK和EMA一般呈部分阳性或差异性表达。研究认为如果肿瘤中巢状的上皮样细胞PCK、EMA呈弥漫阳性表达,则倾向于诊断为胶质母细胞瘤的鳞状上皮化生不诊断为Ep-GBM^[10]。本组病例中GFAP、Vimentin均有强弱不等表达,尤其是在典型的上皮样成分区域,GFAP、Vimentin的呈出现明显的差异性表达。3例病人在肿瘤中差异性表达PCK;2例S-100(+);3例INI-1(+);1例Syn(弱+),与文献报道基本一致。

3.4 分子生物学特点 与传统IDH野生型胶质瘤相比,Ep-GBM更容易出现EGFR扩增。目前认为染

染色体 17p 的杂合性缺失和 EGFR 扩增的特殊遗传学改变,可能是形成胶质母细胞瘤不同亚型的重要原因^[11-12]。本组病人中 2 例 EGFR(+), INI-1 是肿瘤的一种抑癌基因,它可以在一些特异肿瘤中表达。在目前所报道的病例中 INI-1 表达率达到 95%,因而检测 INI-1 对 Ep-GBM 的诊断以及与其他肿瘤的鉴别诊断有为重要。本组病人中 3 例 INI-1(+),表达率为 75%,例数较少,无统计学意义。Ep-GBM 的分子学特征还包括 BRAF 基因突变,研究显示 BRAFV600E 在该肿瘤的突变率可高于 50%,李娟等检测 13 例 Ep-GBM 病人的 BRAF 基因,阳性率达到 76.9%^[2]。因此检测 EGFR、INI-1 以及 BRAF 对诊断 Ep-GBM 均有重要意义。

3.5 鉴别诊断 Ep-GBM 主要和具有上皮样与横纹肌样细胞形态的颅内肿瘤鉴别。如:(1)横纹肌样脑膜瘤,为脑膜瘤中的极少见亚型。脑膜瘤多数发生在颅脑表面,与硬脑膜有关,仔细查找可见有典型脑膜瘤的形态结构。此外,在免疫表型上二者也有差异,Ep-GBM 通常 GFAP 阳性,而横纹肌样脑膜瘤 PR 阳性,GFAP 阴性。(2)非典型畸胎样/横纹肌样瘤(atypical teratoid/ rhabdoid tumor, AT/RT),发生于儿童的高度恶性胚胎性肿瘤,属于 WHO IV 级,多发生于后颅窝及幕上大脑。影像学及组织学均有一定特点。与免疫表型主要差别在于 INI-1 在 AT/RT 中呈阴性,而在 Ep-GBM 中 INI-1 呈阳性,AR/RT 大多数不表达 GFAP,INI-1 和 GFAP 对它们的鉴别诊断有一定意义。(3)多形性黄色星形细胞瘤(PXA)及间变性多形性黄色星形细胞瘤,PXA 为源于软脑膜下的一种星形胶质细胞,多发生于儿童和年轻人,大多位于天幕以上的大脑半球的浅表部位,以额叶或顶叶多见,常累及软脑膜,但不累及硬脑膜,与脑组织界限清楚,WHO II 级。在多形性瘤细胞之间可见含大小不等脂滴空泡的形色黄色瘤样细胞的星形细胞,这种细胞表达 CD34 和 CD68,有助于和 Ep-GBM 鉴别。(4)胶质肉瘤同时具有胶质瘤成分及肉瘤成分。免疫组织化学 Desmin、Actin、Myoglobin 等可肉瘤成分可阳性,有助于和 Ep-GBM 鉴别。(5)Ep-GBM 还需与其它一些具有上皮样细胞特征的颅内肿瘤鉴别,包括恶性黑色素肿瘤、间变性大细胞淋巴瘤、颅内转移瘤、脉络丛癌等,这些可以使用特异性免疫组织化学标记帮助鉴别诊断。

Ep-GBM 为高侵袭性肿瘤,预后极差,多数病人在发现肿瘤的同时既已出现转移,成人中位生存期

6.3 个月(0.6~82 个月),儿童中位生存期 5.6 个月(1.5~9.7 个月)^[3]。本组病人中位生存期为 8.5 个月。有研究认为 Ep-GBM 预后差的原因,在于其极易沿脑脊膜播散,本组 4 例病人中有 3 例可在镜下看到典型的肿瘤沿软脑膜播散。由于目前病例报道较少,仍需积累更多的病例来探索分析其临床病理特征、分子遗传学特点为该肿瘤的治疗及预后提供更多的证据。

(本文图 1 见插图 8-1)

参考文献

- [1] LOUIS D OH, WISTLER O. WHO classification of tumours of the central nervous system [M]. Revised 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2016:50-51.
- [2] 李娟, 凌雪冰, 赖名耀, 等. WHO(2016)中枢神经系统肿瘤新增分类上皮样胶质母细胞瘤的临床病理特征[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(4):398-402.
- [3] 曾英, 肖华亮, 杨新, 等. 上皮样胶质母细胞瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25(6):414-419, 424.
- [4] 张子兰, 顾学文, 肖芹, 等. 上皮样胶质母细胞瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(6):704-705.
- [5] 李海南, 刘敏婷, 成丽娜, 等. 上皮样胶质母细胞瘤 4 例临床病理分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(8):458-463.
- [6] 陈随, 陈子健, 刘春雨, 等. 上皮样胶质母细胞瘤 5 例 MRI 表现分析并文献复习[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(6):1136-1139.
- [7] LU VM, GEORGE ND, BROWN DA, et al. Confirming diagnosis and effective treatment for rare epithelioid glioblastoma variant: an integrated survival analysis of the literature [J]. World Neurosurg, 2019, 131:243-251.
- [8] HUANG Q, CAO X, YANG K, et al. In reply to the letter to the editor regarding "the radiological imaging features of easily misdiagnosed epithelioid glioblastoma in seven patients" [J]. World Neurosurg, 2019, 125:546.
- [9] FINNERAN MM, GEORGES J, KAKAREKA M, et al. Epithelioid glioblastoma presenting as aphasia in a young adult with ovarian cancer: A case report [J]. Clin Case Rep, 2019, 7(4):821-825.
- [10] LE BH, CLOSE RA. Imaging and Histopathologic Nuances of Epithelioid Glioblastoma [J]. Case Rep Surg, 2018, 2018:1285729. DOI: 10.1155/2018/1285729.
- [11] BRAT DJ, ALDAPE K, COLMAN H, et al. cIMPACT Now update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV" [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(5):805-810.
- [12] VAUBEL RA, CARON AA, YAMADA S, et al. Recurrent copy number alterations in low-grade and anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with and without BRAF V600E mutation [J]. Brain Pathol, 2018, 28(2):172-182.

(收稿日期:2020-04-06,修回日期:2020-05-23)