

· 临床研究 ·

51 例髓母细胞瘤临床病理分析*

唐俐^{1,3}, 林晓², 李昱^{2,3△}

(重庆医科大学:1. 病理生理学教研室;2. 病理学教研室;3. 神经科学中心 400016)

摘要:目的 分析髓母细胞瘤(MB)的临床病理特点,以提高对 MB 的认识。方法 回顾性研究 2005~2010 年确诊的 MB,分析其症状、病理改变、免疫组织化学和预后。33 例通过电话或信件随访。结果 男 27 例,女 24 例,年龄 1~56 岁(平均 14.5 岁)。常见症状为头痛(96%)、呕吐(88%)和行走不稳(62.7%)。肿瘤主要位于小脑半球、第四脑室和颅后窝。根据 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准分为:21 例促结缔组织增生/结节型,18 例伴有广泛结节型,9 例间变型,3 例大细胞型。肿瘤组织细胞密集,多有核分裂,胞浆少,有的呈假菊形团排列。免疫组化检测该肿瘤表达 CD99(12/14),S-100(6/14),胶质纤维酸性蛋白(GFAP)(9/14)和突触素(Syn)(5/14)。获得患者是否继续生存、有无复发、转移或死亡的随访信息。结论 最常见的 MB 为促结缔组织增生/结节型,其次分别为伴有广泛结节型、间变型和大细胞型。大细胞和间变型 MB 患者预后差,如果患儿年龄小于 3 岁,手术切除程度不够,或有脑脊液、脊柱、幕上或全身转移,则预后更差。

关键词:髓母细胞瘤;组织病理学;免疫组织化学

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)16-1817-03

Pathologic and clinical features of medulloblastoma: analysis of 51 cases*

Tang Li^{1,3}, Lin Xiao², Li Yu^{2,3△}

(1. Department of Pathophysiology; 2. Department of Pathology; 3. Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To get better recognition of medulloblastoma and diminish misdiagnosis, 51 cases of medulloblastoma were analyzed by retrospective study. **Methods** 51 cases of medulloblastoma in our hospital from January 2005 to January 2010 were analyzed for their clinical symptoms, pathologic changes, immunohistochemical staining and prognosis. Clinical follow-up was available for 33 patients. **Results** There were 27 males and 24 females whose ages ranged from 1 to 56 years old (median 14.5 years). The most common presenting symptoms were headache (96%), vomiting (88%) and unstable walking (62.7%). Tumors were mainly located in cerebellar hemisphere, fourth ventricle or posterior cranial fossa. According to the 2007 WHO classification of nervous system tumors, there were 21 desmoplastic type/nodules cases, 18 cases with extensive nodule formation of medulloblastoma, 9 cases were anaplastic medulloblastoma, and 3 cases were large cell type. Histologically, the tumor is very cellular, many mitoses, little cytoplasm, and has the tendency to form clusters and rosettes. Immunohistochemical findings included expression of CD99(12/14), S-100(6/14), GFAP(9/14) and Syn(5/14). Follow-up information was available for 33 patients. **Conclusion** This study showed that the majority is Desmoplastic/Nodular MB variant. Anaplastic and Large Cell MB have poor prognosis, with a high degree of invasiveness. Prognosis is worse if the child was less than 3 years old.

Key words: medulloblastoma; histopathology; immunohistochemistry

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是儿童最常见的恶性脑肿瘤,占新诊断病例的 14.5%^[1]。成人 MB 少见,约占中枢神经系统恶性肿瘤的 2%^[2-3]。MB 是起源于胚胎残留组织的恶性程度极高的肿瘤,典型 MB 毗邻并侵入第四脑室,磁共振成像(MRI)显示非均匀增强的 T1、T2 信号^[4]。MB 的组织学分型有助于预测患者的预后。本文研究 MB 的组织学表现和临床过程的关系,现将结果报道如下。

1 材料与与方法

1.1 标本采集与处理 标本来自重庆医科大学病理教研室 2005~2010 年诊断的病例。男 27 例,女 24 例;年龄 1~56 岁,平均 14.5 岁;儿童 35 例,成人 16 例。最常见临床表现为头痛

(49/51, 96%), 呕吐(45/51, 88%), 头晕(40/51, 78%)和行走不稳(32/51, 63%)。MB 的诊断基于临床资料、形态学检查及免疫组织化学检验结果。标本用 10% 甲醛固定石蜡包埋,包埋好的脑组织蜡块进行连续切片(4 μm),60℃ 烤箱内烤片 1 h 进行固定,苏木素-伊红(HE)染色,常规显微镜下观察。所有切片均检查不典型的特征包括细胞异型性、血管内皮细胞增殖及坏死。

1.2 免疫组织化学染色 组织切片常规脱蜡至水,室温加入含 0.3% H₂O₂ 的 80% 甲醇 10 min 阻断内源性过氧化物酶活性,蒸煮(20 min, 80℃)进行抗原修复;正常山羊血清室温封闭 1 h;分别滴加 CD99、S-100、GFAP 和 Syn-抗,4℃ 过夜;次

* 基金项目:重庆市科委自然科学基金资助项目(CSTC,2009BB5064)。作者简介:唐俐(1970~),博士,主要从事肿瘤发病机理及治疗研究。△ 通讯作者:Tel:13628455814;E-mail:liyuu100@163.com。

日 37 ℃ 复温 45 min, PBS 振洗; HRP 标记的二抗 37 ℃ 作用 30 min, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 振洗; DAB 显色, 苏木素复染, 中性树胶封片。无关抗体代替一抗作阴性对照。

2 结 果

2.1 临床特征 51 例 MB 患者临床特征见表 1~3。CT 及 MRI 检查显示肿瘤位于小脑半球、颅后窝和第四脑室。CT 扫描显示连续均一高密度或平衡密度影。19 例可见部分区域囊性改变, 12 例有明显钙化斑点。32 例行 MRI 检查见长 T1、T2 信号。10 例患者第四脑室明显受压向前移位, 并有不同程度梗阻性脑积水。

表 1 MB 患者性别分布 (n)

性别	促结缔组织增生/结节型	伴有广泛结节型	间变型	大细胞型
男	12	8	5	2
女	9	10	4	1

表 2 MB 患者年龄分布 (n)

年龄	促结缔组织增生/结节型	伴有广泛结节型	间变型	大细胞型
成人	13	13	7	2
儿童	8	5	2	1

2.2 病理资料 2007 年 WHO 关于中枢神经系统肿瘤分类法^[5]将典型 MB 分为以下 4 类: 促结缔组织增生/结节型

(desmoplastic/nodular, D/N)、伴有广泛结节型 (medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN)、间变型 (anaplastic) 和大细胞型 (large cell type)。其中间变型和大细胞型在一定程度上有重叠, 在许多研究中被归为大细胞/间变型 (large-cell/anaplastic, LCA)^[6], 重叠率约为 10%~20%。促结缔组织增生/结节型和伴有广泛结节型分别占全部 MB 的 41.1% 和 35.3%。典型的 MB 瘤细胞密集排列, 圆形或椭圆形, 胞质少, 核深染。促结缔组织增生/结节型含有结节样的网状纤维缺失区域或“苍白岛结构”, 主要由胶质纤维网形成框架, 其内分布着一些核浆比下降、分裂活跃的神经元样细胞。表明促结缔组织增生/结节型具有向成熟神经元分化的潜能^[7]。伴有广泛结节型的 MB 通常见于婴儿, 预后较好^[8]。它与促结缔组织增生/结节型的区别在于, 由于网状纤维缺失区域异常的扩大, 并富含神经毡样物质, 因此, 表现为明显的分叶状结构。这种结构中有圆形核小细胞, 排列成流线性, 结节内成分显著减少, 见图 1。

表 3 MB 患者肿瘤部位分布 (n)

亚类/部位	小脑半球	第四脑室	后颅窝	小脑蚓部
促结缔组织增生/结节型	10	4	3	4
伴有广泛结节型	5	4	6	3
间变型	3	3	2	1
大细胞型	2	0	0	1

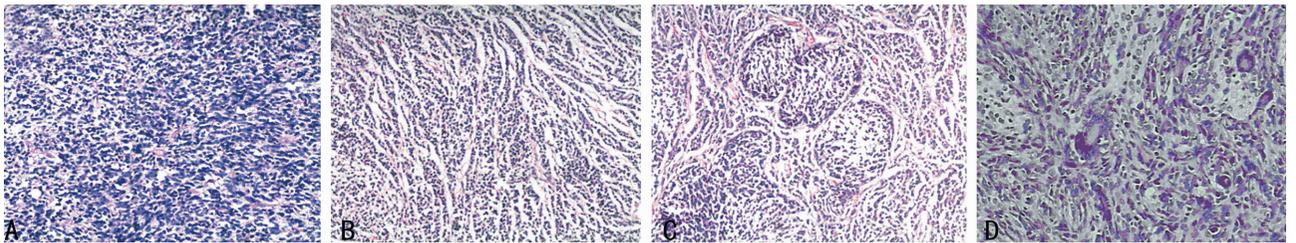


图 1 MB 的不同变异型 (HE, ×400)

a. 经典型: 由小的未分化的细胞紧密排列成片, 胞质少, 核深染; b. 促结缔组织增生/结节型: 含表达神经元蛋白的分化的神经细胞结节。结节间的区域含未分化的胚胎细胞, 胶原丝散布于结节中; c. 伴有广泛结节型: 大面积的结节形成及有限的结节间结缔组织; d. 间变型: 为多型性核, 核分裂多见。

2.4 随访 33 例患者通过电话或信件获得患者是否继续生存、有无复发、转移或死亡的随访信息。随访时间 0.4~5.0 年。6 例患者肿瘤全切除术无复发。5 例次全切除术后放疗患者亦无复发及恶化。1 例患者肿瘤部分切除术后恢复良好, 但 4~7 个月死于广泛出血, 伴有术后残存肿瘤恶化。3 例患者放弃治疗 3 个月后死亡。3 例患者随访 6 个月时间内临床表现良好, 但 CT 扫描显示明确的肿瘤恶化。3 例患者失访。

3 讨 论

MB 由 Bailey 等在 1925 年首次报道。作为神经系统高度恶性肿瘤, 其占脑肿瘤的 6%~8%, 儿童肿瘤的 12%~25%, 但在成人中仅占 0.4%~1.0%。男性多于女性。本研究报道 51 例 MB, 平均 14.5 岁, 27 例男性和 24 例女性。男性稍多于女性 (1.1 : 1.0), 儿童与成人之比约为 2.2 : 1.0。MB 在儿童中常位于小脑半球, 而成人常出现在小脑蚓部。MB 普遍较软, 呈浅灰色、鱼肉样外观, 可见出血和坏死。本研究中 51 例

2.3 免疫组织化学染色 14 例行免疫组织化学染色。其中, 12 例 (12/14) 可见广泛而强烈的 CD99 免疫活性 (图 2)。9 例 (64%) 表达 GFAP, 6 例表达 S-100 (43%)。5 例突触素表达阳性。这些表达方式在各亚类之间比较差异无统计学意义。

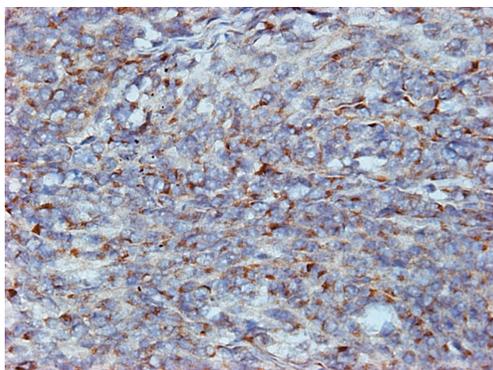


图 2 经典 MB 中 CD99 阳性表达 (×400)

MB 主要位于小脑半球、第四脑室和后颅窝。肿瘤最大 5.0 cm × 4.5 cm × 4.0 cm, 最小 2.5 cm × 2.0 cm × 1.0 cm。

根据 2007 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类标准,本研究 51 例 MB 中,21 例促结缔组织增生/结节型,18 例伴有广泛结节型,9 例间变型,3 例大细胞型。典型的 MB 肿瘤细胞细胞核致密浓染,圆形或多角型,胞浆很少,细胞紧密排列成片。肿瘤细胞多形成旋涡或束状结构,细胞可排列成假菊形团或排列紧密呈栅栏状。促结缔组织增生/结节型和伴有广泛结节型以分化的神经细胞结节和结节内结缔组织增生为特征,网硬蛋白染色阳性^[9]。促结缔组织增生型肿瘤中的结节可发生变异。伴有广泛结节型中结节多见,通常为典型的大而不规则形;其中的神经细胞形态单一,成流线型排列。间变型 MB 必须具备广泛的此表型区域。大细胞型 MB 包含成群的单核大细胞。大细胞型肿瘤常包含大面积的间变表型^[6]。

本研究中,12 例(86%)呈广泛而强烈的 CD99 免疫活性,6 例(43%)S-100 免疫染色阳性,5 例(36%)表达突触素,9 例(64%)表达 GFAP。但有 3 例大细胞/间变型和经典型仅有 GFAP 表达而神经元标志阴性,可能与肿瘤的非典型免疫表型有关。在许多 MB 中已证实局灶性表达 GFAP。因此,有典型 MB 形态学特征,但具有非典型免疫表型的 MB 不能误诊为高级别胶质瘤。与以往的研究相比^[10-12],本研究结果不同在于不同亚型 MB 中突触素和 GFAP 的表达差异无统计学意义。因此,突触素和 GFAP 的免疫组织化学染色不能帮助区分大细胞/间变型与其他亚型的 MB。

MB 的治疗主要为手术切除和放疗^[13-14],部分病例也可采用化疗。因其为恶性肿瘤,边界通常不清,术后复发不可避免。MB 对放疗非常敏感,术后残留的肿瘤可用化疗彻底清除。术后全脑全脊髓放疗为常规辅助治疗手段。全脑、全脊髓及局部放疗术后,5 年生存率可达 80%。但不同类型的 MB 具有不同的临床转归。通常,婴儿中促结缔组织增生/结节型和伴有广泛结节型比经典型结局更好^[15],而大细胞和间变型恶性化。本研究证实大细胞和间变型患者预后差。同时,如果患儿小于 3 岁,或切除程度不够,有脑脊液、脊柱或全身转移,则预后更差。

参考文献:

[1] Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, et al. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16):5482-5493.

[2] Ang C, Hauerstock D, Guiot MC, et al. Characteristics and outcomes of medulloblastoma in adults[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(5):603-607.

[3] Sarkar C, Pramanik P, Karak AK, et al. Are childhood and adult medulloblastomas different? A comparative study of clinicopathological features, proliferation index and apop-

totic index[J]. *J Neurooncol*, 2002, 59(1):49-61.

- [4] Eran A, Ozturk A, Aygun N, et al. Medulloblastoma: atypical CT and MRI findings in children[J]. *Pediatr Radiol*, 2011, 40(7):1254-1262.
- [5] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2007:132-140.
- [6] Leonard JR, Cai DX, Rivet DJ, et al. Large cell/anaplastic medulloblastomas and medulloblastomas: clinicopathological and genetic features[J]. *J Neurosurg*, 2001, 95(1):82-88.
- [7] Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy[J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11(2):201-210.
- [8] McManamy CS, Pears J, Weston CL, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas—defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior[J]. *Brain Pathol*, 2007, 17(2):151-164.
- [9] McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, et al. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas[J]. *J Neuro-pathol Exp Neurol*, 2003, 62(6):627-632.
- [10] Son EI, Kim IM, Kim DW, et al. Immunohistochemical analysis for histopathological subtypes in pediatric medulloblastomas[J]. *Pathol Int*, 2003, 53(2):67-73.
- [11] Ellison D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2002, 28(4):257-260.
- [12] Sengupta S, Chatterjee U, Banerjee U, et al. A study of histopathological spectrum and expression of Ki-67, TP53 in primary brain tumors of pediatric age group[J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2012, 33(1):25-31.
- [13] Santos MA, Viegas CM, Servidoni RA, et al. Timing of radiation in children with medulloblastoma/PNET[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(4):416-422.
- [14] Modha A, Vassilyadi M, George A, et al. Medulloblastoma in children—the Ottawa experience[J]. *Childs New Syst*, 2000, 16(6):341-350.
- [15] Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy [J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11(2):201-210.

(收稿日期:2012-12-08 修回日期:2013-01-22)