

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002418

桥小脑角髓母细胞瘤的诊治分析

吴学东¹, 夏海坚¹, 钟 东¹, 杨雅莹², 李 炯¹, 何大海¹, 史东杰¹, 孙晓川¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学临床病理诊断中心, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨桥小脑角(cerebellopontine angle, CPA)髓母细胞瘤的临床、影像及病理相关特点。**方法:**回顾性分析重庆医科大学附属第一医院近年收治的 8 例 CPA 髓母细胞瘤的临床表现、影像学特征、病理分型及手术疗效等资料,并对肿瘤进行分子分型鉴定。**结果:**本组年龄分布在 7~52 岁。常见症状为颅内压增高、小脑征、听力下降、面瘫及外展神经麻痹。MRI 表现为 CPA 实性病灶,轻到中度强化,伴瘤周水肿、囊性变、脑膜尾征,CT 未见岩骨及内听道破坏及增生。其中 6 例行全切除,2 例行部分切除。术后病理 5 例经典型,2 例促结缔组织增生型,1 例间变型。分子鉴定 5 例为 WNT 亚型,3 例为 SHH 亚型。术后 7 例症状体征即刻得到改善,1 例维持术前状态。本组随访时间为 5~34 个月,期间 5 例呈肿瘤无进展生存状态,3 例出现复发或者进展。**结论:**CPA 髓母细胞瘤缺乏特殊的临床表现和影像学特点,在 CPA 病变的鉴别诊断中应加以考虑。最常见的病理类型和分子亚型分别是经典型和 WNT 亚型。显微手术是阻止神经功能进一步恶化的有效方法。

【关键词】髓母细胞瘤;桥小脑角;病理分型;影像特征;显微手术;预后**【中图分类号】**R739.41**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-06-18

Diagnosis and treatment of cerebellopontine angle medulloblastoma

Wu Xuedong¹, Xia Haijian¹, Zhong Dong¹, Yang Yaying², Li Jiong¹, He Dahai¹, Shi Dongjie¹, Sun Xiaochuan¹

(1. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Clinical Pathology Diagnosis Center, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the clinical, imaging and pathological characteristics of cerebellopontine angle (CPA) medulloblastoma. **Methods:** Clinical manifestations, imaging characteristics, pathological types and surgical outcomes of eight patients with CPA medulloblastoma were retrospectively analyzed, and their tumors were underwent the molecular grouping and assessment. **Results:** Patients had an age from 7 to 52 years old, with the most frequent symptoms of intracranial pressure, cerebellar signs, decreased hearing, facial paralysis and abducent nerve paralysis. MRI demonstrated a solid CPA lesion, with mild to moderate enhancement, accompanying with peritumoral oedema, cystic change and dural tail sign, while CT showed no damage and hyperplasia of petrous bone and internal auditory canal intact. Among eight patients, six patients underwent total resection and the other two patients had partial excision. Postoperative pathological examination confirmed five cases of classic type, two cases of desmoplastic type and one case of anaplastic type. Further molecular analysis showed that five cases were WNT subtypes and three cases were SHH subtypes. After the surgery, symptoms and signs of seven patients immediately improved, and condition of one patient remained as the preoperative one. Follow-up was ranged from 5-34 months, during which five cases kept symptom free and three cases recurred/progressed. **Conclusion:** CPA medulloblastoma is rare and lacks special clinical manifestations and imaging features, which needs more attention on differentiating and diagnosing CPA disease. The most common pathological types and molecular subtypes are classical type and WNT subtypes, respectively. Microsurgery is an effective method to prevent the further deterioration of nerve function.

【Key words】medulloblastoma; cerebellopontine angle; pathology type; imaging features; microsurgery; prognosis**作者介绍:**吴学东, Email: 281777238@qq.com,

研究方向:后颅底肿瘤的临床研究与影像研究。

通信作者:夏海坚, Email: 81479184@qq.com。

基金项目:重庆市科委资助项目(编号: cstc2018jcyjAX0116); 重庆市教育科学“十三五”规划 2019 年度立项课题资助项目(编号: 2019-GX-377); 重庆市卫健委资助项目(编号: 2017MSXM021); 重庆医科大学临床学院教育教学资助项目(编号: CMER201804)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200325.1537.010.html>

(2020-03-26)

髓母细胞瘤是中枢神经系统恶性程度最高的神经上皮性肿瘤之一,是儿童最常见的颅内恶性肿瘤,2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中将其列为 IV 级。截至目前,文献报道的 CPA 髓母细胞瘤病例数量非常有限,多为个案报道,且很少涉及分子分型^[1-3]。与位于中线部位的髓母细胞瘤比较,CPA 髓母细胞瘤的许多细节尚不清楚,如临床表现、影像学特征、组织病理和分子分型、手术疗效及预后等情况。本研究回顾性分析了重庆医科大学附属第一医院神经外科近 8 年收集的 8 例 CPA 髓母细胞瘤患者,总结其临床特点、影像资料、病理特征及手术预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共收集 2010 年 10 月至 2017 年 12 月重庆医科大学附属第一医院神经外科收治的 9 例 CPA 髓母细胞瘤,所有病例均接受手术治疗,术后组织病理证实为髓母细胞瘤。其中 1 例因病史不全而被排除,最终纳入 8 例。

1.2 影像学资料

所有病例入院后均行 CT 及 MRI 检查,后者包括 T1、T2、DWI 和 T1 增强序列,以确定肿瘤的大小及部位,同时了解有无瘤周水肿、脑积水、枕骨大孔疝等情况,以指导手术治疗。术后常规进行 CT 及 MRI 随访。

1.3 手术资料

所有患者均由同一主刀医师采用枕下乙状窦后入路手术切除肿瘤。对于术前存在严重梗阻性脑积水的患者,先行侧脑室穿刺外引流术,症状缓解后再行手术切除肿瘤。术后 3 d 常规行头颅增强 MRI 复查。根据术中镜下所见及术后影像结果,将肿瘤切除程度分为全切除和部分切除。术中镜下全切肿瘤且术后 MRI 未发现肿瘤残留者为全切除,反之则为部分切除。

1.4 病理检查

术后病理标本经苏木精-伊红染色及免疫组化检测以确定其组织学类型。为进一步探索该组肿瘤的分子特征,在进行本回顾性分析时,研究小组提取了既往留存的肿瘤标本,利用 Nanostring 公司提供的髓母细胞瘤基因芯片及 Nanostring Count 分析系统(Nanostring Technologies,Seattle,Washington),最终确定肿瘤的分子亚型^[2,4]。

1.5 术后综合治疗

除术后影像复查外,所有患者术后行腰穿脑脊液脱落细胞学检查,以了解肿瘤在蛛网膜下腔的播散情况。术后对所有患者建议全脑全脊髓放疗。整个神经轴放疗剂量为 35 Gy,术区放疗剂量为 50 Gy。根据对患者危险因素的综合评估,决

定是否需行术后辅助化疗,危险因素包括残留肿瘤体积、脑脊液脱落细胞学结果及石蜡病理结果等,具体化疗方案为顺铂联合环磷酰胺及长春新碱,共 8 个疗程。

1.6 术后随访

该组病例随访时间为 5~34 个月,随访内容包括影像学 and 症状体征。对于肿瘤全切除的患者,原有症状及体征恶化或反复,在术区或神经轴其他部位出现新发病灶考虑复发;对于肿瘤部分切除的患者,原有症状及体征出现恶化或出现新发症状,且影像学证实残留的肿瘤体积增大考虑为进展。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计。计量资料结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,描述性数据按百分比(频率)表示。

2 结果

2.1 一般临床资料

在 8 例患者中,男性 5 例,女性 3 例,年龄分布在 7~52 岁。平均病程(1.9 ± 1.1)个月。该组患者临床表现多样,高颅压症状最常见,其次是小脑征、听力下降、面瘫、外展神经麻痹、面部感觉障碍等,第 VI、VII 和 VIII 对颅神经受累的发生率与小脑征出现率相同,8 例患者详细临床资料见表 1,术后病理、综合治疗及随访情况见表 2。

表 1 8 例桥小脑角髓母细胞瘤的一般临床资料

临床资料	指标值
年龄(岁)	7~52
性别(男/女,n)	5/3
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	1.9 ± 1.1
临床症状(n,%)	
头痛	8(100.0)
恶心呕吐	5(62.5)
共济失调	4(50.0)
眩晕	4(50.0)
听力下降	4(50.0)
复视	4(50.0)
面瘫	4(50.0)
面部感觉障碍	3(37.5)
眼球震颤	2(25.0)
意识障碍	1(12.5)
视乳头水肿	3(37.5)
脑积水	4(50.0)

2.2 影像学特征

该组患者的影像表现不具特点,如图 1~图 3 所示,CT 上常见 CPA 区域稍高或混杂密度影,MRI 显示 CPA 区占位病变,在 T1 相上呈稍低信号,T2 相呈稍高信号,DWI 示弥散受限,呈不均匀轻到中度团片样强化。同时发现其中 5 例呈囊

性变(62.5%),4例(50.0%)出现脑膜尾征,6例存在轻到中度瘤周水肿(75.0%)。由于肿瘤的占位效应,有2例出现小脑扁桃体下疝(25.0%)。从影像角度来讲,该组病例难以和CPA其他常见病变,如脑膜瘤、神经鞘瘤等相鉴别,故本组病例8例中有7例在术前被误诊为脑膜瘤或听神经瘤,另1例被误诊为胶质瘤。但该组病例的岩骨薄层CT未见明显的骨质破坏或增生及内听道扩大,此间接征象与脑膜瘤或听神经瘤不同;脑膜瘤常见肿瘤基底处岩骨骨质的破坏增生,而听神经瘤因为肿瘤起源的部位特殊,常见内听道明显扩大。

2.3 手术、病理和辅助治疗

所有患者经枕下乙状窦后入路行肿瘤切除,结合镜下情况及术后增强MRI证实,有6例患者(75.0%)为全切除,其余2例(25.0%)为部分切除(表2)。术后组织病理学证实典型有5例,2例为促结缔组织增生型,间变型有1例(图4)。

进一步的分子分型显示 WNT 亚型有 5 例(62.5%),SHH 亚型有 3 例(37.5%),本组未见 Group 3 和 Group 4 两亚型病例(表2)。

术后对该组所有病例均推荐全神经轴放射治疗,但有 2 例因患者家属拒绝,故只有 6 例(75%)接受术后放疗;另根据对相关危险因素的综合分析,结合患者家属意愿,有 3 例(37.5%)接受辅助化疗(表2)。

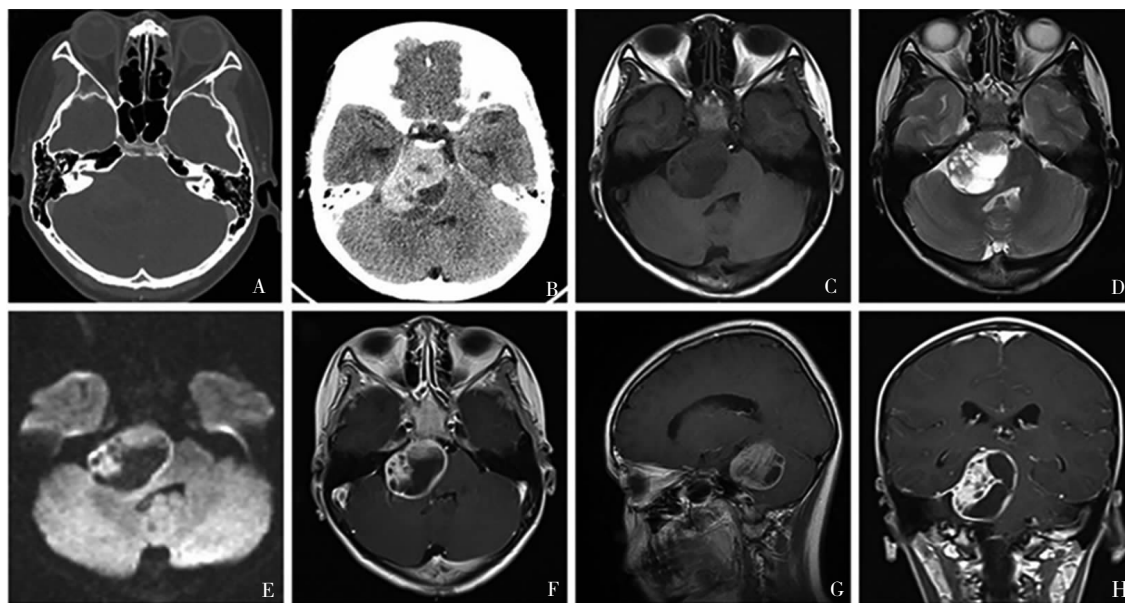
2.4 预后

手术后 7 例患者(87.5%)术前症状和体征得到改善,1例(12.5%)保持术前状态,无患者出现术前症状和(或)体征恶化。8 例患者随访时间为 5~34 个月。随访期间,5 例患者病情稳定,另 3 例出现复发或进展。该 3 例患者中 1 例在首次手术后 5 个月因肿瘤进展再次接受手术;另 2 例在复发后未接受任何治疗,分别于复发后 3 个月内死亡(表2)。

表 2 8 例桥小脑角髓母细胞瘤的病理及术后资料

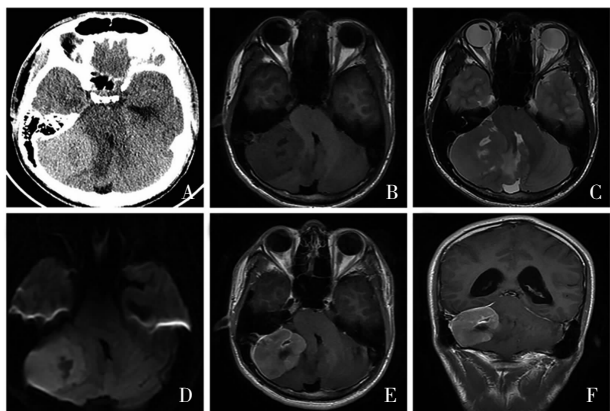
病理及术后指标	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7	病例 8
性别/年龄(岁)	F/15	F/7	M/15	M/52	F/41	M/11	M/9	M/23
术前诊断	脑膜瘤	听神经瘤	听神经瘤	脑膜瘤	脑膜瘤	听神经瘤	胶质瘤	脑膜瘤
组织学分型	经典型	经典型	经典型	促结缔组织增生型	经典型	经典型	间变型	促结缔组织增生型
分子亚型	WNT	WNT	WNT	SHH	WNT	WNT	SHH	SHH
切除程度	GTR	PR	GTR	GTR	GTR	PR	GTR	GTR
术后放疗	+	-	+	+	-	+	+	+
辅助化疗	-	+	-	-	-	+	+	-
随访时长(月)	25	5	34	17	9	15	8	21
复发/进展	-	+	-	-	+	-	+	-

注:F=female,女性;M=male,男性;GTR=gross total resection,全切除;PR=partial resection,部分切除



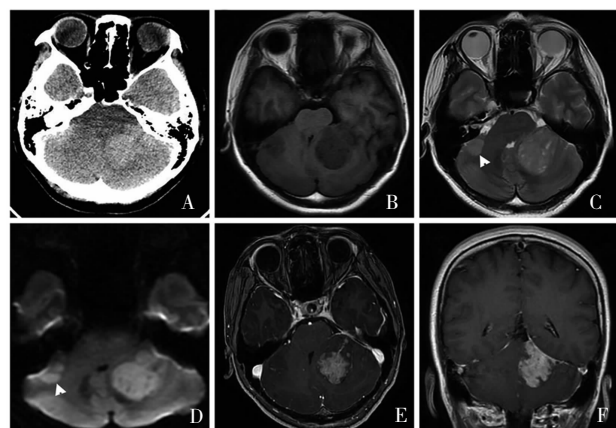
注:A/B 为轴位 CT,可见右侧 CPA 囊实性病变,实质部分稍高密度,内听道大小正常且对称;C~H 为同一患者 MRI,T1 呈稍低信号,T2 呈稍高信号,DWI 示弥散受限,肿瘤呈不均匀强化,伴小脑幕脑膜尾征

图 1 病例 3 的 CT 及 MRI 表现



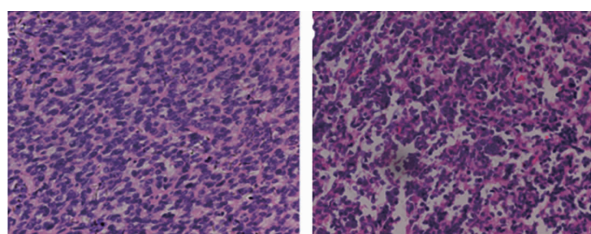
注:A 为轴位 CT, 可见右侧 CPA 高密度实性肿块伴囊性变;B~F 为 MRI, T1 呈低信号, T2 稍高信号, DWI 弥散受限, 呈非均匀中等强度强化, 小脑幕可见脑膜尾征

图 2 病例 4 的 CT 及 MRI 表现



注:A 为轴位 CT, 可见左侧 CPA 稍高密度实性肿块;B~F 为 MRI, T1 低信号, T2 稍高信号, DWI 可见弥散受限, 病灶呈不均匀中等强度强化。T2 及 DWI 可见右侧 CPA 一小病灶(箭头所示)

图 3 病例 7 的 CT 及 MRI 表现



A. 病例 3: 经典型

B. 病例 4: 促结缔组织增生型

C. 病例 7: 间变型

图 4 CPA 髓母细胞瘤的组织病理(HE 染色, 400×)

3 讨论

髓母细胞瘤多见于儿童, 常见于小脑蚓部和第四脑室顶, 占儿童颅内肿瘤总数的 20%~25%, 其主要细胞形态学特征是未分化或低分化的神经上皮细胞^[5-6]。根据 WHO 分类, 将其分为 5 种组织学类型: 经典型、促结缔组织增生型、广泛结节型、间变型和大细胞型。最近的分子研究结果提示, 髓母细胞瘤具有差异广泛的生物学特征, 其分子亚型包括 WNT、SHH、Group 3 和 Group 4, 每种亚型在病理特征及预后等方面具有较大差异^[1-3, 7]。

CPA 髓母细胞瘤非常少见, 在 Jaiswal 等^[8]报道的迄今数量最大的一组 CPA 髓母细胞瘤中, CPA 病例占有髓母细胞瘤病例的 10% (14/140), 而 Fruehwald-Pallamar 等^[9]报道的 64 例连续髓母细胞瘤中, 50 例位于小脑蚓部, 14 例位于小脑半球, 无一例位于 CPA; 关于 CPA 髓母细胞瘤, 国内仅见零星个案报道^[10]。另外 Jaiswal 等^[8]报道的 CPA 髓母细胞瘤中经典型占 71.4% (10/14), 而促结缔组织增生型占 28.6%, 未见其他病理类型。在前期的病例报道中, 均未提及 CPA 髓母细胞瘤的分子分型。

本组收集了重庆医科大学附属第一医院近 8 年收治的髓母细胞瘤共 97 例, CPA 髓母细胞瘤占全部病例的 9.3% (9/97), 选择此时间段的原因是基于 NanoStringnCount 系统检测结果的准确性, 文献报道当肿瘤标本保存时间超过 8 年后, 该系统准确性将逐渐下降^[11]。

本组病例未见 CPA 髓母细胞瘤特征性的临床表现。CPA 髓母细胞瘤最常见症状为颅内压增高, 但入院时的平均病程似乎较中线部位髓母细胞瘤更长^[9], 这可能与 CPA 髓母细胞瘤不易早期压迫四脑室发生脑积水、疾病的进展速度相对较慢有关。

本组病例发现 CPA 髓母细胞瘤在影像学上也缺乏特征性表现。在增强 MRI 上, CPA 髓母细胞瘤常呈不均匀团片状强化, 这可能与肿瘤的血供不良和细胞高度分化有关^[9]。在 CT 上未见岩骨骨质增生或破坏, 内听道无明显扩大且与健侧无明显差异, 这些间接征象有助于鉴别听神经瘤或脑膜瘤^[11]。

对于 CPA 髓母细胞瘤的起源部位目前仍存在争议。有研究认为, CPA 髓母细胞瘤是由下髓帆原

始外胚层细胞增殖并长入 CPA 所致,这是经典型髓母细胞瘤最可能的起源^[11]。而促结缔组织增生型髓母细胞瘤被认为是由小脑的外颗粒层细胞异常增殖并侵入 CPA 所致^[12]。除了经典型和促结缔组织增生型外,本组病例还发现了 1 例间变型,这说明 CPA 髓母细胞瘤也存在其他的病理亚型可能^[8]。

本研究初步探讨了 CPA 髓母细胞瘤的分子分型,结果示 8 例中 62.5% 为 WNT 亚型,37.5% 为 SHH 亚型。有研究显示,第四脑室下髓帆有大量的 WNT 基因表达,提示 WNT 型髓母细胞瘤起源于第四脑室的中线部位,而它们向侧方生长经外侧隐窝侵入 CPA,最终形成 WNT 型 CPA 髓母细胞瘤;而 SHH 型髓母细胞瘤最常由小脑外颗粒层细胞或上髓帆的谷氨酸能神经元前体颗粒细胞异常增殖而来,但 SHH 型髓母细胞瘤亦可起源于小脑半球外侧的绒球结构,故出现 SHH 型 CPA 髓母细胞瘤是可能的^[13]。在本组的 3 例 SHH 型 CPA 髓母细胞瘤中有 2 例(促结缔组织增生型,SHH 亚型;间变型,SHH 亚型)发现有软膜播散的证据(表 2,图 3),有学者提出多灶性发展是 SHH 型髓母细胞瘤的一个较常见特征^[14-15],这些病灶可能是同一起源的早期播散,也可能是多个起源同时进展所致。

鉴于报道病例数量有限,CPA 髓母细胞瘤的预后尚不明确。在 Jaiswal 等^[8]报道的病例中,尽管只有 57.1%(8/14)进行了术后辅助放疗,仍有 50%(7/14)在随访 3~21 个月时呈无进展生存状态,由此推测,CPA 髓母细胞瘤的预后较中线部位髓母细胞瘤好。本组的病理和分子检测结果提示 CPA 髓母细胞瘤的预后可能相对较好。目前间变型已被确认为预后不良的独立危险因素,而在本组 8 例病例中,只有 1 例间变型,其余 7 例为经典型或促结缔组织增生型。同时,本组病例分子分型结果提示 5 例为 WNT 亚型、3 例为 SHH 亚型,未发现 Group 3 及 Group 4,后两者尤其是 Group 3 也被认为是预后不良的独立危险因素^[1-3]。

综上所述,CPA 髓母细胞瘤罕见,缺乏特殊的临床表现及影像学特征,在 CPA 病变的鉴别诊断中应加以考虑。CPA 髓母细胞瘤的常见病理亚型为经典型和促结缔组织增生型,最可能的分子分型为 WNT 和 SHH 亚型。显微手术治疗是阻止神经功能进一步恶化的有效方法。

参 考 文 献

- [1] Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 737-754.e6.
- [2] Ramaswamy V, Remke M, Adamski J, et al. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients?[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(2): 291-297.
- [3] Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 484-495.
- [4] Northcott PA, Shih DJ, Remke M, et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(4): 615-626.
- [5] Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(10): 813-820.
- [6] Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(3): 832-845.
- [7] 叶建忠, 刘丕楠, 李 朋, 等. 成人髓母细胞瘤分子亚型的临床及病理学特点分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(1): 21-24.
- [8] Jaiswal AK, Mahapatra AK, Sharma MC. Cerebellopontine angle medulloblastoma[J]. *J Clin Neurosci*, 2004, 11(1): 42-45.
- [9] Fruehwald-Pallamar J, Puchner SB, Rossi A, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(6): 387-396.
- [10] 卜春晓, 张 勇, 程敬亮, 等. 桥小脑角区髓母细胞瘤 1 例[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(7): 1057.
- [11] Spina A, Boari N, Gagliardi F, et al. Review of cerebellopontine angle medulloblastoma[J]. *Br J Neurosurg*, 2013, 27(3): 316-320.
- [12] Kadin ME, Rubinstein LJ, Nelson JS. Neonatal cerebellar medulloblastoma originating from the fetal external granular layer[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1970, 29(4): 583-600.
- [13] Gibson P, Tong Y, Robinson G, et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins[J]. *Nature*, 2010, 468(7327): 1095-1099.
- [14] Quaranta R, Pelullo M, Zema S, et al. Maml1 acts cooperatively with Gli proteins to regulate sonic hedgehog signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2942.
- [15] Mata-Mbemba D, Zapotocky M, Laughlin S, et al. MRI characteristics of primary tumors and metastatic lesions in molecular subgroups of pediatric medulloblastoma: a single-center study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(5): 949-955.

(责任编辑:冉明会)