

乳头状胶质神经元肿瘤研究及进展

朱鸿静¹综述, 李 敏^{2△}审校

(1. 荣昌县人民医院病理科, 重庆 402460; 2. 江津区中心医院病理科, 重庆 402260)

关键词: 中枢神经系统肿瘤; 乳头状胶质神经元肿瘤; 综述**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.038**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2014)15-2056-03

乳头状胶质神经元肿瘤(PGNT)是 2007 年新归入中枢神经系统肿瘤世界卫生组织(WHO)分类(第 4 版)的独立实体,暂定为 WHO I 级。乳头状胶质神经元肿瘤罕见,仅仅有 70 余例的报道,乳头状胶质神经元肿瘤一般认为具有惰性生物学行为,生长缓慢,通过完整手术切除不需要进行辅助治疗,便可以有较长时间的生存期。本文就乳头状胶质神经元肿瘤的临床特点、组织病理学等方面的研究进展进行综述。

1 定 义

中枢神经系统肿瘤 WHO 分类(第 4 版)对乳头状胶质神经元肿瘤的定义是边界相对清楚,临床进展缓慢的肿瘤,具有大脑双相性组织学特点的肿瘤,由扁平形和立方形 GFAP 阳性星形细胞围绕玻璃样变(透明变性)血管周围排列成假乳头状结构,以及乳头状结构间片状分布的突触素阳性神经元细胞、大的神经元以及中等大小的“神经节样”细胞所构成。

2 命 名

最早有研究者报道了假乳头状节细胞神经细胞瘤,随后 Kim 等^[1]报道了伴胶质分化的假乳头状神经细胞瘤,直到 1998 年 Komori 等^[2]正式命名为乳头状胶质神经元肿瘤(PGNT),作为混合性胶质神经元肿瘤的一个新亚型,作为一个独立的临床病理学类型;2000 年的中枢神经系统肿瘤 WHO 分类将其归入神经节胶质瘤的一个亚型,2007 年的中枢神经系统肿瘤 WHO 分类归入神经元和混合性神经元-胶质肿瘤中的一个独立实体^[3]。

3 临床及影像特征

3.1 临床表现 目前还没有乳头状胶质神经元肿瘤发病率总体的流行病学资料,文献[4]报道约 70 例。发病年龄为 4~75 岁,平均年龄 31.6 岁,78.3% 的患者年龄小于 30 岁,男性在发病率上略占优势,男女之比是 1.3:1^[4]。PGNT 通常侵犯大脑半球,幕上占绝大多数,额叶、颞叶、顶叶之比是 40:30:20,脑室周围占 75%。文献[4]报道的 70 例乳头状胶质神经元肿瘤患者的主要症状及所占比例为头痛(58%)、癫痫(40%)、恶心/呕吐(16%)、视觉障碍(10%)、言语不清(6%)、轻偏瘫(4%)、眩晕/共济失调(3%)、意识丧失(4%)、无明显症状(10%),见表 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。迄今报道的乳状胶质神经元肿瘤均为散发,没有家族性病例和某些综合征相关的病例报道。

3.2 影像特征 乳头状胶质神经元肿瘤具有独特的影像学特征,MRI 和 CT 成像显示肿瘤界限清楚,实性到囊性,囊内可见附壁结节,附壁结节对比增强表现为明显强化,肿瘤周围水肿不明显,见表 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

4 病理学特征

4.1 大体检查 乳头状胶质神经元肿瘤大体上表现为实性或

囊实性,囊内可见附壁结节,少有表现为占位效应,质地偏软,可见钙化,出血和坏死少见。

4.2 组织病理学 乳头状胶质神经元肿瘤的组织形态学特征是假乳头结构,单层或假复层小立方状的胶质细胞,核呈圆形,细胞质稀少,围绕在玻璃样(透明)变性的血管周围,乳头间片状或灶状聚集分布神经元细胞,偶尔可见神经节细胞和/或中等大小的“神经节样细胞”^[2]。乳头间的神经元成分大小、形状各异,小神经元细胞、中等大小的神经节样细胞和大的神经节细胞混合存在,并伴有神经毡。除了神经元成分外,乳头间隙还可见到核居于一侧、细胞质嗜酸性透明样变的小肥胖星形细胞^[5-6],通常这些胶质细胞成分没有核异型性也没有分裂活性。肿瘤周围可见含有 Rosenthal 纤维、嗜酸性颗粒、含铁血黄素和微小钙化灶的胶质增生的脑组织,其中混杂有散在分布的肿瘤细胞,使肿瘤边界不清。

4.3 免疫表型 免疫组化染色显示,玻璃样(透明)变性的血管壁包绕一层小的、均一的、核圆形、细胞质稀少的细胞 GFAP 表达呈阳性^[2],部分病例围绕在玻璃样(透明)变性的血管壁的细胞 GFAP 表达阴性,Olig2 表达呈阳性^[6]。乳头间的神经元成分表达突触素、NSE 和 β -tubulin III 阳性^[2]。绝大多数神经元细胞 NeuN 表达阳性,但神经丝蛋白表达多数仅限于大的神经节样细胞和神经节细胞^[2]。NCAM 也呈阳性表达,但嗜铬粒蛋白 A(CgA)呈阴性表达。

4.4 非典型/恶性特征 由于混合性胶质神经元肿瘤组织学上表现杂,而数目又相对少见,在这些肿瘤的定义、组织发生和生物学行为方面都存在争论,它们可以跨越低增殖活性的准错构瘤病变到具有明确恶性潜能的肿瘤^[7]。PGNT 的 Ki-67 标记指数通常较低,一般为 1%~2%^[2],也有报道增生活跃的病例,但在这部分高增殖活性病例中有的罕见微血管增生和坏死,有些病例则包含一些非典型/恶性特征。从最初报道的 PGNT 为惰性的生物学行为到最近报道的 PGNT 的非典型性甚至恶性特征,这些特征包括细胞异型性、高增殖活性(Ki-67 增殖指数超过 10%~26%)^[5,8-13]、坏死、出血、微血管增生、核分裂象、去分化(立方状细胞 GFAP 表达丢失)^[8]、肿瘤局部浸润、肿瘤复发,其中一例发生于松果体的恶性 PGNT^[14],细胞核异型性明显、核分裂活跃、微血管增生,但未见明确坏死。除了这些形态学上的恶性特征,在生物学行为上,文献[12-13]报道至少有 3 例复发的报道。总之,PGNT 不仅具有温和的细胞学形态和惰性的生物学行为,也具有形态学上非典型/恶性特征,以及恶性潜能的生物学行为,因此需要更多的病例以及长期的随访观察以了解 PGNT 的临床病理特征。

4.5 电镜特征 仅对几例 PGNT 的超微结构进行了研究,其中发现了 3 种细胞类型:星形细胞、神经元和可能为分化差的

胶质神经元祖细胞^[2]。伸长的星形细胞,含成束中间丝,与血管分开,这些厚壁血管,富含胶原,围以基底膜;也可见小肥胖形细胞和表达 Olig-2 的少突胶质细胞样细胞^[6]。神经元大小不等,大的神经元位于乳头状结构之间,神经元突起充满平行的微管,末端含有透明小泡,偶见突触。分化差的细胞内有线粒体、核糖体、中间丝、微管,偶见致密小体,但没有致密核心颗粒。在不同的病例,神经元和分化较差的细胞比例各不相同。

4.6 分子遗传学特征 用 FISH 对 6 例患者的 1q 的状态进行研究,未发现异常改变^[6],杂合性缺失(LOH)分析未发现 1p 和 19q 缺失^[15]。Bridge 等^[16]发现 PGNT 肿瘤中 t(9;17)(q31;q24)易位,产生新的融合基因 SLC44A1-PRKCA,并认为该融合基因可能与 PGNT 的发病机制有关。Faria 等^[17]在 PGNT 中发现 7 号染色体上 7p22 上有断裂位点,在 7p14~q12 上有高扩增区域,7 号染色体重排,位于 7 号染色体的基因可能与 PGNT 发病机制有关。PGNT 中未检测到 EGFR 基因扩增,这与低级别胶质瘤和神经节胶质瘤中不常见 EGFR 扩增一致。Agarwal 等^[15]报道 PGNT 缺乏 EGFR 和 IDH1 表达,基因组稳定性分析发现在 4 例 PGNT 中 2 例染色体 1q、6p、8p、9p、9q 和 16q 丢失和 2q、3p、5q、6p、7q、10q、16q、19p 和 22q 获得。4 例 PGNT 中 2 例免疫组化染色磷酸酶和张力同源蛋白(PTEN)丢失,3 例显示 0-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)甲基化,2 例在胶质分化的细胞中检测到 P53 突变。

4.7 组织起源 关于 PGNT 的起源尚不清楚,推测可能是起源于具有多潜能分化、能够向神经、胶质方向分化的前体细胞。脑室旁的病例可能起源于室管膜下的多潜能干细胞,而更表浅位置的肿瘤可能起源于次级生发层。支持其来源于神经上皮干细胞的证据包括肿瘤呈双向分化,同时 Govindan 等^[18]证实 PGNT 共表达神经和胶质标记的细胞表达神经干细胞标记物巢蛋白和 CD133。PGNT 不具有传统胶质肿瘤的细胞遗传学特征。

4.8 治疗与预后 囊性结构、透明变性血管的出现以及低增殖活性预示临床预后好。在绝大部分病例,肿瘤的完全切除而不接受辅助治疗的患者可以无复发长期存活。Pimentel 等^[19]报道手术扩大切除是影响预后的主要因子。由于报道的病例有限且缺乏长期的随访,中枢神经系统肿瘤 WHO 分类将 PGNT 暂定为 WHO I 级。文献^[12-13]报道至少有 3 例肿瘤复发的报道,这些病例在完整切除肿瘤之后还使用包括替莫唑胺化疗和分次放射治疗的辅助治疗。一位发生于左侧额叶的 13 岁患者,影像上表现为囊性肿块,在完整切除之后未行辅助治疗,在 4 年之后再次再发癫痫,局部肿瘤复发,再次活检后行局灶分次放疗代替替莫唑胺化疗,随访 40 个月身体健康。另 1 例患者是 7 岁患者,发生在左侧顶叶的囊性肿瘤,在完整切除之后未行任何辅助治疗,在术后 3 个月出现身体乏力,影像上提示肿块内出血,行第 2 次全切手术,术后未行辅助治疗,随访 20 个月,身体健康^[12]。文献^[10,13]报道至少有 7 例具有高增殖活性,但是并不意味着预后差,其中一些病例超过 5 年生存期。在间变或是复发病例,推荐术后行放疗和化疗。文献^[13]报道 1 例 75 岁患者在术后 9 个月死亡,临床表现为头痛,影像学提示右侧额顶叶的囊性肿块,在行次全切肿瘤术之后,未行任何辅助治疗,术后 9 个月死于疾病进展,术后病理诊断为非典型 PGNT,增殖指数 14.7%。血管内皮增生,高有丝分裂活性和高增殖指数以及组织学异型性在预后的作用还有争论,需要通过积累更多的病例及长期的随访来鉴别 PGNT 的组织学

异型性对 PGNT 生物学行为的影响。

5 鉴别诊断

影像学上,PGNT 主要与表现为囊性病变更伴有附壁结节的病变相鉴别,如毛细胞型星形细胞瘤、节细胞胶质瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNET)、室管膜瘤等。

组织学上,PGNT 的重要特征是假乳头结构和透明变性血管,因此 PGNT 主要需要与含透明变性血管和乳头状结构的肿瘤相鉴别。透明变性的血管在其他胶质神经元肿瘤中也可以见到,如节细胞胶质瘤和中枢神经细胞瘤,这二者具有单一的神经节样细胞,但缺乏假乳头状结构,PGNT 具有更少和较小的节细胞并混有星形胶质成分,同时 PGNT 较其他胶质神经元肿瘤具有更少的成熟突触。另一方面,PGNT 还需要与含有乳头状结构的肿瘤鉴别,如乳头状室管膜瘤、乳头状脑膜瘤、脉络丛乳头状瘤、脉络丛癌以及转移性腺癌,可借助 EMA、CK 等免疫组织化学染色标记鉴别。

6 展望

PGNT 是 2007 年归入中枢神经系统肿瘤 WHO 分类(第 4 版)的独立实体,暂定为 WHO I 级,研究仅报道 70 余例,临床特点、组织学特征以及遗传学特征等方面都取得了一定的进展,但随着病例报道数量的增加,PGNT 组织学上从细胞温和到细胞具有非典型或恶性特征,生物学行为从惰性到恶性潜能,都显示了混合性胶质神经元肿瘤生物学上的多样性,因此,期待更多的病例以及长期的随访观察以便更好的阐明 PGNT 作为独立肿瘤的特征。

参考文献

- [1] Kim DH, Suh YL. Pseudopapillary neurocytoma of temporal lobe with glial differentiation[J]. Acta Neuropathol, 1997, 94(2): 187-191.
- [2] Komori T, Scheithauer BW, Anthony DC, et al. Papillary glioneuronal tumor: a new variant of mixed neuronal-glial neoplasm[J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22(10): 1171-1183.
- [3] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.
- [4] Demetriades AK, Al Hyassat S, Al-Sarraj S, et al. Papillary glioneuronal tumour: a review of the literature with two illustrative cases[J]. Br J Neurosurg, 2013, 27(3): 401-404.
- [5] Ishizawa T, Komori T, Shibahara J, et al. Papillary glioneuronal tumor with minigemistocytic components and increased proliferative activity[J]. Hum Pathol, 2006, 37(5): 627-630.
- [6] Tanaka Y, Yokoo H, Komori T, et al. A distinct pattern of Olig2-positive cellular distribution in papillary glioneuronal tumors: a manifestation of the oligodendroglial phenotype[J]. Acta Neuropathol, 2005, 110(1): 39-47.
- [7] Chandrashekar TN, Mahadevan A, Vani S, et al. Pathological spectrum of neuronal/glioneuronal tumors from a tertiary referral neurological Institute[J]. Neuropathology, 2012, 32(1): 1-12.
- [8] Adam C, Polivka M, Carpentier A, et al. Papillary glioneuronal tumor: not always a benign tumor[J]. Clin Neuropathol, 2007, 26(3): 119-1124.
- [9] Atri S, Sharma MC, Sarkar C, et al. Papillary glioneuronal tumour: a report of a rare case and review of literature[J]. Childs Nerv Syst, 2007, 23(3): 349-353.
- [10] Vaquero J, Coca S. Atypical papillary glioneuronal tumor[J]. J Neurooncol, 2007, 83(3): 319-323.

[11] Newton HB, Dalton J, Ray-Chaudhury A, et al. Aggressive papillary glioneuronal tumor: case report and literature review[J]. Clin Neuropathol, 2008, 27(5): 317-324.

[12] Javahery RJ, Davidson L, Fangusaro J, et al. Aggressive variant of a papillary glioneuronal tumor. Report of 2 cases[J]. J Neurosurg Pediatr, 2009, 3(1): 46-52.

[13] Myung JK, Byeon SJ, Kim B, et al. Papillary glioneuronal tumors: a review of clinicopathologic and molecular genetic studies[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(12): 1794-1805.

[14] Kaloostian PE, Chen H, Tran HP. Malignant papillary glioneuronal tumor of the pineal gland: Case presentation and literature review of a distinct entity[J]. Am J Case Rep, 2013, 14(1): 164-168.

[15] Agarwal S, Sharma MC, Singh G, et al. Papillary glioneuronal tumor-a rare entity: report of four cases and brief review of literature[J]. Childs Nerv Syst, 2012, 28(11): 1897-1904.

[16] Bridge JA, Liu XQ, Sumegi J, et al. Identification of a Novel, Recurrent SLC44A1-PRKCA Fusion in Papillary Glioneuronal Tumor[J]. Brain Pathol, 2012, 22(1): 128-129.

[17] Faria C, Miguens J, Antunes JL, et al. Genetic alterations in a papillary glioneuronal tumor[J]. J Neurosurg Pediatr, 2008, 32(1): 99-102.

[18] Govindan A, Mahadevan A, Bhat DI, et al. Papillary glioneuronal tumor-evidence of stem cell origin with biphenotypic differentiation[J]. J Neurooncol, 2009, 95(1): 71-80.

[19] Pimentel J, Barroso C, Miguens J, et al. Papillary glioneuronal tumor-prognostic value of the extension of surgical resection[J]. Clin Neuropathol, 2009, 28(4): 287-294.

(收稿日期: 2014-02-28)

• 综 述 •

高尔基体蛋白 73 与肝脏疾病关系的研究进展

张 勤 综述, 续 薇[△] 审校

(吉林大学第一医院检验科, 吉林长春 130021)

关键词: 高尔基体蛋白 73; 肝炎; 肝癌

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 15. 039

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)15-2058-03

高尔基体蛋白 73(GP73)是位于细胞高尔基体顺面的一种Ⅱ型整合膜蛋白。GP73 主要表达于结肠、肾、前列腺等组织的上皮细胞,而在肌肉、淋巴组织和白细胞中很少表达或不表达。GP73 在正常肝组织中主要表达于胆管上皮细胞,而肝细胞很少表达或不表达^[1]。理想的标记物需要具有较高的特异性,能够将肝癌、肝炎和肝脏其他疾病区别开来,同时还需要具有较高的灵敏度,在肝脏发生损伤的早期提示诊断。发生肝脏疾病时,患者血清 GP73 的表达水平是上调的,其灵敏度和特异性均较理想,因此,GP73 可以作为肝脏疾病一种新的标志物。但 GP73 的功能、表达机制、评价疗效以及能否作为肝癌复发的监测指标,仍需进一步的深入研究和探讨。

1 GP73

1.1 GP73 的概述 Kladney 等^[1]发现 GP73 是相对分子质量为 7.3×10^7 的跨膜糖蛋白,含 N-端跨膜结构域和 C-末端卷曲螺旋结构域。编码 GP73 的基因位于 9q21.23,序列全长 3 042 bp,可编码 400 个氨基酸的肽链。GP73 蛋白具有亲水性且肽链含有大量的酸性氨基酸,其中谷氨酸 5.5%、天冬氨酸 12.2%,等电点为 4.72。

GP73 的表达受细胞因子如 TNF- α 、INF- γ 、IL-6 和 OSM 等的调节^[2-3]。人类肝癌细胞株 Hep3B 中野生型 α 1,6-岩藻糖基转移酶(Fut8)的超表达可以引起 GP73 表达增加。通过构建携带有 Fut8 突变的基因载体,其突变位置在氨基酸 171 位置(S171N),结果证实 S171N 的突变失去了 Fut8 的活度以及在高尔基体上特有的定位。因突变的 Fut8 不能定位于高尔基体,其超表达并不诱导 GP73 的产生。可见 Fut8 在高尔基体的定位对增加 GP73 的产生是非常重要的^[4]。通过基因敲除

技术研究人类 GP73 基因启动子,发现 864-734bp 是抑制区域、734-421bp 为调节区域、421-79 是核心启动子区域。序列分析发现 GP73 启动子缺乏典型的 TATA 盒而富含 GC 盒,而 GC 盒是调节 E1A 的反式激活,其突变可减弱 E1A 对 GP73 启动子的诱导^[5]。

1.2 GP73 的检测方法 陈旺等^[6]采用 Western blot 检测肝细胞癌(HCC)患者血清中 GP73 的表达有较高的敏感性和特异性,使用单抗时其灵敏度和特异性分别为 84.7%、93.5%,使用多抗灵敏度和特异性分别为 78%、93.5%。GP73 单克隆抗体实验稳定性和重复性好;而多克隆抗体制作缺乏稳定性与均一性,需要制作高纯度的抗原,且不易生产大量均一的抗体,故限制了其临床应用。由于 Western blot 操作复杂,对实验室条件及检测人员要求较高,很难再临床上广泛应用。Gu 等^[7]采用 ELISA 法检测血清 GP73 的灵敏度和特异性分别为 82% 和 80%,发现与健康人相比,肝脏疾病患者血清 GP73 的浓度是健康人的 3 倍,而在肝炎、肝硬化和肝细胞癌三组中血清 GP73 的浓度差异无统计学意义($P>0.05$),尚不能满足肝细胞癌的诊断。Yao 等^[8]采用免疫组织化学染色的方法,以 GP73、GPC3、DCP、CD34、CD31 和 Reticulin 作为免疫标记物用于肝细胞癌的诊断。虽然免疫组化检测的敏感性显著低于血清学检测,但其可以为检测人员直接观察到病变组织内的免疫反应提供一个更加直观的方法。结果显示 GP73 的灵敏度和特异性分别为 75.4%、82.8%,对肝癌的诊断是有价值的。但其步骤复杂、操作繁琐、价格昂贵,不适用于临床大样本的检测。无论是 Western blot 还是免疫组化染色等半定量检测,都难以推广到临床进行大批量的常规检测。所以目前仍需要研