临床研究 文章编号:0253-3626(2010)07-1101-04

# 15 例中枢神经细胞瘤的临床病理分析

李 昱,叶秀峰,李 伟,毕娟娟,何 林
(重庆医科大学神经科学研究中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:提高对中枢神经细胞瘤的认识并减少误诊。方法:回顾性研究经确诊的 15 例中枢神经细胞瘤。分析了全部患者的症状、病理改变、免疫组织化学、预后和鉴别诊断。结果:8 例男性,7 例女性,年龄从 10~64 岁(平均年龄 32.93 岁)。常见的症状与颅内压增高有关包括头痛(100%)、视乳头水肿(93%)、呕吐(80%)。所有肿瘤均位于脑室系统内。瘤组织由具有圆形核和细染色质并且一致的细胞组成,在一些区域有带核周空晕的小细胞。尤其是在无核区域有细的原纤维丝(神经毡)。两例分别显示核异型和血管增生。1 例可见灶性坏死。免疫组化检测该肿瘤表达 Syn(15/15)、NSE(12/15)、GFAP(3/15)。MIB-1 标记指数在 0.8%~12.5%,15 例中有 3 例超过 2%。11 个患者获得了随访资料。结论:中枢神经细胞瘤通常预后较好,但是一些病例可具有侵袭性。GFAP 阳性和 MIB-1 标记指数增高及血管增殖可能提示更具有恶性的临床过程。

【关键词】中枢神经细胞瘤;组织学;免疫组织化;增殖;MIB-1 标记指数
【中国图书分类法分类号】R739.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-01-25

# Pathologic and clinical features of central neurocytoma: Analysis of 15 cases

*LI Yu, et al*
(*Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*:Central neurocytomas are uncommon tumors of the central nervous system.In order to get better recognition of central neurocytoma and diminish misdiagnosis, 15 cases of central neurocytoma were analyzed by retrospective study. *Methods*: All cases of central neurocytoma were analyzed for their clinical symptoms, pathologic changes, immunohistochemical staining, prognosis and differential diagnosis. Clinical follow-up was available for 11 patients. *Results*: There were 8 males and 7 females whose ages ranged from 10 to 64 years (median 32.93 years). The most common presenting symptoms were those related to increased intracranial pressure (ICP), including headache (100%), papilledema (93%) and vomiting (80%). All tumors were located in the ventricular system. The tumors were composed of uniform cells with round nuclei and a fine chromatin pattern and small cells with perinuclear halo in some areas can be seen. In particular, a fine fibrillary matrix (neuropil) in the anuclear areas can be seen . Nuclear atypia and vascular proliferation showed in two cases, respectively. Focal necrosis could be seen in one case. Immunohistochemical findings included expression of synaptophysin (15/15), neuron specific enolase (12/15) and glial fibrillary acidic protein (3/15). While MIB-1 proliferation index ranged from 0.8% ~12.5%, and were more than 2% in 3 of 15 cases assessed. Follow-up information was available for eleven patients. *Conclusion*: Central neurocytomas have a favorable prognosis in general, but the clinical course of some cases could be aggressive. Increase of GFAP positivity, proliferation index and vascular proliferation might suggest a more malignant process.

【Key words】Central neurocytoma; Histopathology; Immunohistochemistry; Proliferation; MIB-1 labeling index

中枢神经细胞瘤是少见的中枢神经系统肿瘤,文献中多数是个案或小样本的报道。中枢神经细胞瘤占中枢神经系统原发肿瘤的约 0.25%~0.5%[1]。肿瘤由具有神经元分化证据的圆形细胞构成[1,2]。该肿瘤发生在年轻人的幕上脑室系统。由于发生率低,该肿瘤在诊断和治疗上仍然存在争议。虽然临床经过通常是良性的,但是有预后不良的报道[3]。它的预后仍然不是十分清楚。本文对中枢神经细胞瘤的组织形态、增殖潜能和临床过程间的关系进行了研究。

## 1 材料和方法

标本来自重庆医科大学病理教研室 1988~2008 年诊断的病例。标本用 10%福尔马林固定石蜡包埋,切片(4 μm)进行 HE 染色。所有切片均检查不典型的特征包括细胞异型性、MIB-1 增值指数、血管内皮细胞增殖及坏死。15 例福尔

作者介绍:李 昱(1973- ),女,博士,教授,
研究方向:神经病理,肿瘤病理。
通讯作者:叶秀峰,男,硕士,教授,E-mail:yxf1960@126.com。
基金项目:重庆市科委自然科学基金(编号:CSTC,2006BB5298)和重庆市教委科技项目(编号:KJ080302)资助。

马林固定石蜡包埋的组织做了免疫组织化学染色。切片脱蜡并通过蒸煮（20 min，80℃）进行抗原修复。加抗体后的切片在室温下孵育。用 S-P 法检测，二氨基联苯胺（DAB）显色。用 MIB-1 评估瘤细胞的增殖潜能（Ki-67 由基因公司提供）。在增殖最活跃的区域计数最少 1 000 个细胞，表达的细胞数占总细胞数的百分比（MIB-1 标记指数）。当它大于 2%时，MIB-1 应考虑为增高[4]。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

15 例中枢神经细胞瘤的主要临床特征列于表 1。8 例男性 7 例女性，年龄从 10~64 岁（平均年龄 32.93 岁）。最常见的症状与颅内压升高有关包括头痛（15/15，100%）、视乳头水肿（14/15，93%）、呕吐（12/15，80%）。1 例记忆力损害，1 例出现痴呆。全部病例都进行了 CT 和核磁共振检查，肿瘤均位于脑室系统，7 例在透明隔，5 例位于左或右侧脑室，3 例在第三脑室。肿瘤最大 6.5 cm × 6 cm × 4 cm；最小 3 cm × 2.5 cm × 2 cm。

### 2.2 病理检查

中枢神经细胞瘤通常类似于大脑白质，呈灰白色，界限清楚，伴有出血。由于有钙化，切开时有沙粒感。所有病例都做了 HE 染色。在光镜下，中枢神经细胞瘤呈分化良好的良性组织学表现，该肿瘤即使在同一标本内也展示出各种不同的组织结构。HE 染色切片显示该肿瘤由一致的，小至中等大小瘤细胞构成，圆形的核，细的斑点状染色质和不显著的核仁，细胞浆少。中枢神经细胞瘤组织学形态类似于少突胶质细胞瘤，尤其是在冰冻切片时。2 种肿瘤都有小而一致的瘤细胞，既有圆形的核，也有类似于核周空晕（“荷包蛋”状）的少量胞质。肿瘤细胞在一些区域密度较大并且和无核的密度较稀疏的区域互相交替。尤其是在无核区有纤细的原纤维间质（神经毡）。血管为长而薄壁的毛细血管，其排列呈树枝状，显示为内分泌器官样的血管形状（图 1）。在一些病例中易见到薄壁扩张的毛细血管和钙化灶。第 7 例和 12 例显示出细胞核的异型性。第 12 例的核分裂明显高于其它病例。在第 8 和 12 例可见血管增生。第 14 例有局灶性坏死。在第 10 和 14 例中，局部区域可见钙化（表 2）。

**表 1 15 例中枢神经细胞瘤的临床资料**

| 患者 | 年龄 | 性别 | 部位 | 随访（年） |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 29 | 男 | 第三脑室 | 4 |
| 2 | 10 | 女 | 透明隔 | 6 |
| 3 | 36 | 女 | 透明隔 | 0.5 |
| 4 | 35 | 男 | 透明隔 | 10.5 |
| 5 | 16 | 男 | 左脑室 | – |
| 6 | 24 | 男 | 透明隔 | 4.3 |
| 7 | 60 | 女 | 第三脑室 | 1 |
| 8 | 21 | 男 | 左脑室 | – |
| 9 | 57 | 女 | 透明隔 | 1 |
| 10 | 12 | 男 | 右脑室 | – |
| 11 | 26 | 女 | 透明隔 | – |
| 12 | 64 | 男 | 右脑室 | 0.5 |
| 13 | 30 | 女 | 右脑室 | 5 |
| 14 | 33 | 男 | 透明隔 | 3 |
| 15 | 41 | 女 | 第三脑室 | 1 |

### 2.3 免疫组化

每一例的免疫组化结果列表于表 3。全部病例均可见对 Syn 弥漫而强的免疫反应（15/15）（图 2）。五分之四（12/15）的病例 NSE 免疫染色阳性。五分之一（3/15）的病例 GFAP 免疫染色阳性。MIB-1 增殖指数的范围在 0.8%~12.5%，15 例中有 3 例增殖指数超过 2%（表 3）。

### 2.4 随访

11 个患者获得了随访资料。随访期从 0.5~10.5 年。施行肿瘤完整切除的 6 位患者未见复发。3 例肿瘤次全切除加上术后放疗的患者也未见复发和进展。第 7 例做了肿瘤部分切除后本来预后很好，但是 16 个月后他死于广泛的出血和残余肿瘤的扩展。在术后半年随访时，第 12 例临床上仍然很好，但是 CT 扫描显示肿瘤有明确的进展。4 例患者失去了随访。

## 3 讨 论

中枢神经细胞瘤是 Hassoun 等首先报道的[2]。它是一种带有神经元起源特点发生在脑室内的分化良好的肿瘤，并且有相对良好的临床过程。但是，准确的发病率仍然不清楚，估计在所有中枢神经系统肿瘤中占 0.1%~ 0.5%。中枢神经细胞



中枢神经细胞瘤由带有透亮胞浆的一致的圆形细胞组成，交织着血管和无核的神经毡区域（HE × 200）

**图 1 中枢神经细胞瘤组织学形态**

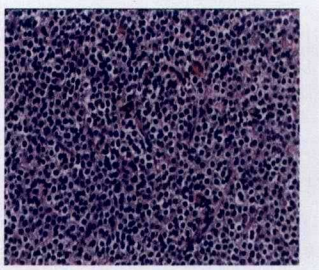


**图 2 部分瘤细胞可见核周空晕（HE × 200）**

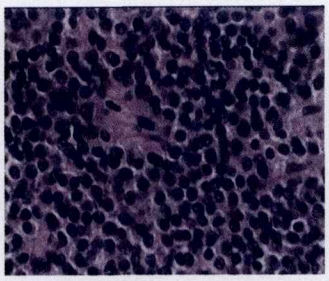
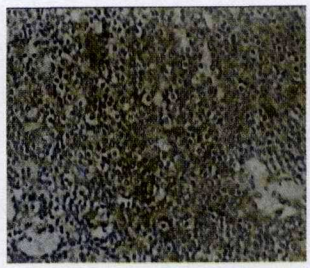


图 3 无核区有纤细的原纤维间质（神经毡）（HE×400）



瘤细胞 Syn 呈阳性表达

图 4 中枢神经细胞瘤免疫组化染色（SP×200）

表 2 15 例中枢神经细胞瘤的组织学特点

| 患者 | 神经毡 | 核异型性 | 血管增生 | 核分裂 | 坏死 | 钙化 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | + | − | − | − | − | − |
| 2 | + | − | − | − | − | − |
| 3 | + | − | − | − | − | − |
| 4 | − | − | − | − | − | − |
| 5 | + | − | − | − | − | − |
| 6 | + | − | − | − | − | − |
| 7 | + | + | − | − | − | − |
| 8 | + | − | + | − | − | − |
| 9 | + | − | − | − | − | − |
| 10 | + | − | − | − | − | + |
| 11 | + | − | − | − | − | − |
| 12 | + | + | + | + | − | − |
| 13 | + | − | − | − | − | − |
| 14 | + | − | − | − | + | + |
| 15 | + | − | − | − | − | − |

表 3 15 例中枢神经细胞瘤免疫组化染色结果

| 病例 | Syn | NSE | GFAP | MIB-1(%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | + | − | − | 1.0 |
| 2 | + | + | − | 0.8 |
| 3 | + | + | − | 1.2 |
| 4 | + | + | − | 1.6 |
| 5 | + | − | − | 0.8 |
| 6 | + | + | − | 1.9 |
| 7 | + | + | + | 12.5 |
| 8 | + | + | + | 2.9 |
| 9 | + | + | − | 0.9 |
| 10 | + | + | − | 1.7 |
| 11 | + | + | − | 1.5 |
| 12 | + | + | − | 3.9 |
| 13 | + | − | − | 0.9 |
| 14 | + | + | − | 0.9 |
| 15 | + | + | + | 1.1 |

瘤患者的年龄范围在 5~76 岁（中位数 34 岁）。发病高峰在 20~30 岁的年龄段。男女性发病率相同[5]。大多数中枢神经细胞瘤在中线幕上的位置，病变横跨侧脑室和第三脑室，通常与室间孔有关，及起源于透明隔、穹窿或侧脑室壁。但是发生在大脑、小脑、脑干和脊髓的神经细胞瘤也有报道[6]，称为脑室外神经细胞瘤。

我们报道的 15 例中枢神经细胞瘤患者平均年龄 32.93 岁。男性 8 例，女性 7 例。主要症状与颅内压升高有关包括头痛、视神经乳头水肿和呕吐。所有肿瘤都在脑室系统：7 例位于透明隔，5 例位于双侧脑室，另有 3 例在第三脑室。中枢神经细胞瘤引起临床注意是因肿瘤的肿块产生的影响及继发性脑水肿。患者的症状是头痛、恶心、呕吐和记忆及视觉障碍。CT 及 MR 显示在脑室系统肿瘤呈一个较大肿块。

肉眼观，中枢神经细胞瘤呈软的卵圆形分叶的结节状肿块，常有清晰的界限。肿瘤通常呈灰白色类似于灰质，带有出血区域。解剖时因存在钙化而有沙粒感[5]。

在我们的这组 15 例病例里，所有肿瘤都位于脑室系统。肿瘤最大 6.5 cm×6 cm×4 cm，最小 3 cm×2.5 cm×2 cm。肿瘤呈灰白色带有出血区域。15 例中发现 2 例有钙化。

镜下观，中枢神经细胞瘤是分化好的良性肿瘤，该肿瘤即使在同一例标本内也显示出各种不同的组织学结构。肿瘤由一致的小至中等大小瘤细胞组成，有圆形的核细小的斑点状染色质（“盐和胡椒粉状”染色质），核仁不显著，有少量嗜酸性胞浆，一些区域有类似少突胶质细胞瘤样的核周空晕的小细胞。瘤细胞常靠近甚至就在神经毡样的细丝状间质内。在一些区域肿瘤显示致密细胞区和神经原纤维/无细胞区交替分布。后者的成分主要是血管周和具有细丝状原纤维的神经毡样间质，类似“室管膜瘤菊形团”。有些病例易见到薄壁扩张的血管腔和钙化灶[5]。

Syn 被认为是最适合且最可靠的特征性诊断标记物。典型的 Syn 的免疫反应在神经毡最明显，尤其是在神经原纤维带和血管周的无细胞区，而不在神经元的细胞体。瘤细胞表达 NSE。Syn 和 NSE 的免疫反应证实该肿瘤的神经元属性。NeuN 表达通常与瘤细胞显示成熟的神经元分化有关并且有助于分辨不确切的 Syn 染色[6]。瘤细胞的 GFAP 免疫反应的意义难以解释，用神经细胞瘤进行体外实验时显示了瘤细胞从表达 Syn 向 GFAP 过度的过程[6]，它提示了中枢神经细胞瘤起源于脑室周围的双向（神经元和胶质）祖细胞，该细胞直

到成年期都存在[7]。在我们的病例中,免疫组化研究提示该肿瘤的双向分化,Syn(15/15), NSE(12/15), GFAP(3/15)。

虽然中枢神经细胞瘤有间变,但是对预后的影响仍然不清楚[7]。Yasargil[10]等报道的 8 例中枢神经细胞瘤中有 2 例有间变,完整切除后又做了术后放疗。随访 5~12 个月后,肿瘤没有复发。在同一项研究中,有 3 名患者在完整切除且没有间变的证据,38~92 个月后复发。因此,还不清楚带有间变的中枢神经细胞瘤是否有更高的复发率或者它们是否需要更进一步的治疗。然而一些中枢神经细胞瘤更有侵袭性,尽管它们具有良性的组织学[10]。

多数报道显示中枢神经细胞瘤具有有限的增殖潜能[4]。在一项多种增殖标记物研究中(包括 AgNOR,PCNA 和MIB-1 指数),只有 MIB-1 指数在有核分裂和坏死的中枢神经细胞瘤中较高[16]。36 例中枢神经细胞瘤研究显示,2%的 MBI-1 指数是复发的标准[4]。观察 150 个月后,MIB-1 指数小于 2%的患者有 22%复发,而 MIB-1 指数超过 2%的有 63%复发[4]。我们的结果与报道相符。

遗传学上,中枢神经细胞瘤不同于神经母细胞瘤和少突胶质细胞瘤。神经母细胞瘤 26%有 N-myc 基因扩增和或 1p36 杂合性丢失。这些异常在中枢神经细胞瘤是罕见的[8]。此外,1p 和 19q 的杂合性丢失在少突胶质细胞瘤是重要的异常。Tong[8]等发现中枢神经细胞瘤 6/9 1p 和 5/9 19q 杂合性丢失。Fujisawa[9]等报道的 8 例中枢神经细胞瘤都没有 1p 和 19q 的等位基因丢失。因此,还不清楚这些遗传标记是否与中枢神经细胞瘤有关。中枢神经细胞瘤内未检测到 P53 肿瘤抑制基因的突变[9]。

目前,中枢神经细胞瘤是否起源于神经元细胞[12]或室管周的双向潜能细胞[13]仍然有争议。在 Westphal[14]等和其他人[15]的体外培养实验表明,中枢神经细胞瘤具有胶质和神经分化的双向前体细胞特性。这种双向分化特性可以解释在中枢神经细胞瘤内观察到 GFAP 免疫阳性的细胞群。我们的实验结果支持中枢神经细胞瘤双向分化的概念。

尽管中枢神经细胞瘤有上述的组织形态特征,但是还是有一些肿瘤需鉴别诊断:(1)少突胶质细胞瘤,由于细胞质呈空泡状和组织学的单一性,中枢神经细胞瘤需要与少突胶质细胞瘤鉴别诊断。以下情况提示诊断中枢神经细胞瘤,包括肿瘤位于脑室内及细胞的单一性,神经毡样岛状结构,盐和胡椒粉状染色质,嗜酸性颗粒,肿瘤未浸润脑实质等[16]。中枢神经细胞瘤对 Syn 的免疫反应进一步证实了组织学改变。(2)室管膜瘤,一种脑室内实性肿瘤,非浸润性生长伴血管周假菊形团确保室管膜瘤的鉴别诊断。但是,具有斑点状染色质的圆形核和有些不确切的血管周菊形团的特点提示神经细胞起源,这些特点也由菊形团的 Syn 和 GFAP 免疫阳性所证实[5]。

## 参 考 文 献


[1] Hassoun J, Soylemezoglu F, Gambarelli D, et al.Central neurocytoma: a synopsis of clinical and histological fetures[J].Brain Pathol, 1993, 3(3): 297-306.

[2] Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F, et al. Central neurocytoma: an electron-microscopic study of two cases[J].Acta Neuropathol, 1982, 56(2): 151-156.

[3] Mrak R E. Malignant neurocytic tumour[J]. Hum Pathol, 1994, 25(8): 747-752.

[4] Soylemezoglu F, Scheithauer B W, Esteve J, et al. Atypical central neurocytoma[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1997, 56(5):551-556.

[5] Mehar C S, Prabal D, Suash S, et al. Neurocytoma:a comprehensive review[J].Neurosurg Rev, 2006, 29(4):270-285.

[6] Daniel J.Brat, Bernd W. Scheithauer, Charles G.Eberhart, et al. Extraventricular Neurocytomas Pathologic Features and Clinical Outcome [J]. Am J Surg Pathol, 2002, 25(10): 1252-1260.

[7] Meic H. Schmidt, Oren N. Gottfried, Cornelia S.von Koch, et al. Central neurocytoma: a review[J].Journal Of Neuro-Oncology, 2004, 66 (3): 377-384.

[8] Tong C Y, Ng H K, Pang J C, et al.Central neurocytomas are genetically distinct from oligodendrogliomas andneuroblastomas [J].Histo pathology, 2000, 37(2): 160-165.

[9] Fujisawa H, Marukawa K, Hasegawa M, et al.Genetic differences between neurocytoma and dysembryoplastic neuroepithelial tumor and oligodendroglial tumors[J]. J Neurosurg, 2002, 97(6): 1350-1355.

[10] Chen C M, Chen K H, Jung S M, et al.Central neurocytoma: 9 case series and review[J].Surgical Neurology, 2008, 70(2):204-209.

[11] Chen C L, Shen C C, John W, et al.Central neurocytoma: A clinical, radiological and pathological study of nine cases[J].Clinical Neurology and Neurosurgery, 2008, 110(2): 129-136.

[12] Figarella-Branger D, Pellissier J F, Daumas D, et al.Central neurocytomas: critical evaluation of a small-cell neuronal tumor[J].Am J Surg Pathol, 1992, 16(2):97-109.

[13] Vallat-Decouvelaere A, Gauchez P, Varlet P, et al.So-called malignant and extra-ventricular neurocytomas: reality or wrong diagnosis.A critical review about two overdiagnosed cases[J].J Neurooncol, 2000, 48 (2):161-172.

[14] Westphal M, Stavrou D, Nausch H, et al. Human neurocytoma cells in culture show characteristics of astroglial differentiation[J].J Neurosci Res, 1994, 38(6):698-704.

[15] Ishiuchi S, Nakazato Y, Iino M, et al.In vitro neuronal and glial production and differentiation of human central neurocytoma cells [J].J Neurosci Res, 1998, 51(4):526-535.

[16] Sharma M C, Rathore A, Karak A K, et al.A study of proliferative markers in central neurocytoma[J]. Pathology, 1998, 30(4):355-359.


(责任编辑:关蕴良)