

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-004

• 综述 •
• REVIEW •

成人弥漫性低级别胶质瘤相关性癫痫的研究现状

廖红展, 刘蒙杰, 段海洋, 夏学巍

(桂林医学院附属医院 桂林 541001)

摘要 癫痫是弥漫性低级别胶质瘤的常见症状, 如果不加以控制, 则会显著降低患者的生活质量, 致残致死率高。肿瘤相关性癫痫的发病是多种因素导致的, 且癫痫发作也会促进胶质瘤的生长。相比于高级别胶质瘤, 低级别胶质瘤具有更高的癫痫发作率, 因此控制癫痫发作对于低级别胶质瘤的治疗极其重要。目前, 癫痫的治疗主要围绕抗癫痫药物、放化疗及手术治疗展开。本文综述弥漫性低级别胶质瘤相关性癫痫的发病机制及主要治疗方法, 并为未来癫痫的个体化治疗提供研究思路。

关键词: 弥漫性低级别胶质瘤; 癫痫; 瘤周微环境; 谷氨酸; γ -氨基丁酸

中图分类号: R739.41

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)01-0024-06

Research status of diffuse low-grade glioma-related epilepsy in adults

LIAO Hongzhan, LIU Mengjie, DUAN Haiyang, XIA Xuewei

(Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract Epilepsy is a common symptom of diffuse low-grade gliomas. If not controlled, it can significantly reduce the patient's quality of life and result in a high disability and mortality rate. The onset of tumor-associated epilepsy is multifactorial, and seizures also promote the growth of glioma. Compared to high-grade gliomas, low-grade gliomas have a higher incidence of seizures. Therefore, controlling seizures is extremely important for the treatment of low-grade gliomas, and the treatment of epilepsy currently mainly revolves around antiepileptic drugs, radiotherapy, chemotherapy, and surgical treatment. This article summarizes the pathogenesis and main treatment methods of diffuse low-grade glioma-related epilepsy, and provides research ideas for personalized treatment of epilepsy in the future.

Keywords: diffuse low-grade gliomas; epilepsy; peritumoral microenvironment; glutamate; γ -aminobutyric acid

基金项目: 广西自然科学基金项目(2017GXNSFBA198001)。

第一作者: 廖红展, 博士, 副主任医师, 研究方向为胶质瘤的诊断和治疗。

通信作者: 夏学巍, xxwxiaxuewei@163.com。

2.1 肿瘤的机械效应

空间限制被认为可能是一个主要机制,由于 DLGG 是一个占位性肿瘤,它可以通过机械效应(肿块效应、水肿)诱导颅内压升高和局部灌注不足,导致周围皮层局灶性缺血改变,从而引起微循环损伤,促进癫痫的发生。由于 DLGG 低度恶性,肿瘤生长缓慢,它可能会侵入周围组织,从而分离皮质-皮质下局部和远处网络,导致癫痫^[10]。然而,几乎没有研究发现癫痫与肿瘤的大小、占位、周围水肿带之间的相关性,大部分文献只表明癫痫发作与皮层的受累和肿瘤生长的部位有关。而 DLGG 引起癫痫的主要机制不仅仅只靠肿瘤本身的作用,肿瘤周围的皮层也参与反应^[6,10]。此外,有脑磁图研究表明,与对照组相比,脑肿瘤患者的功能连通性发生改变^[11]。分析原因可能由于 DLGG 破坏肿瘤周围和远端脑区域内脑网络的功能连接,引起局部神经网络的改变,导致抑制性通路的减少和兴奋性通路的增加。最终,兴奋和抑制作用的不平衡导致癫痫发作^[6,13]。

2.2 瘤周微环境的改变

DLGG 本质上是一种界限不清的肿瘤,且逐渐浸润大脑,表现为 MRI 上显示的肿瘤信号之外仍有侵袭。因此,为了将肿瘤核心区域和周围正常组织区分,研究者引入一个新的概念,即肿瘤周围区,它是两者的中间区域^[12]。目前,越来越多的研究表明,DLGGRE 与肿瘤周围神经递质改变有关^[6,13],而其中最主要的便是谷氨酸(glutamate, GLU)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)。

GLU 是中枢神经系统中最主要的兴奋性神经递质,它在脑中的整个代谢过程都发生在细胞外空间,星形细胞和神经元转运体可以通过再摄取将 GLU 从突触间隙中移除,从而防止过度兴奋^[14]。细胞外 GLU 含量长期高于正常值或 GLU 受体功能失调等异常结果,都可能导致皮层高兴奋性、癫痫发作甚至神经元死亡^[15]。Dey 等^[16]在一项关于电生理的研究中发现,对比无癫痫发作史的胶质瘤患者,有癫痫发作史的患者具有更高频率的 GLU 能活动。Yuen 等^[17]研究中发现,肿瘤和瘤周组织中 GLU 浓度的相对升高和癫痫发作有关。总之,GLU 与 BTRE 有重要联系^[6,11]。

而另一种在 DLGGRE 中起重要作用的神经递质是 GABA,它由谷氨酸脱羧酶合成,是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质^[18]。GABA 受体实质上是一种 Cl^- 通道,它主要通过 $\text{K}^+ \text{Cl}^-$ 共转运体和 $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ 共转运体来影响神经元对 GABA 的反应^[6,13],从而引起抑制性大脑活动。DLGG 周围皮层表现为 GABA 能抑制性解剖通路减少,GABA 能中间神经元缺失,锥体细胞上抑制性突触减少,这些改变均可导致 GABA 能抑制功能减弱^[11,15]。因此,GABA 的减少也会导致癫痫发作。一项关于海马的癫痫研究^[19]表明,癫痫海马区中的 GABA 转运体数量明显减少,在癫痫发作期间释放的非囊状 GABA 数量不足,无法抑制其癫痫发作。Campbell 等^[20]在一项关于小鼠胶质瘤的研究中发现,大部分肿瘤周围 $\text{K}^+ \text{Cl}^-$ 共转运体的表达显著降低,从而表现出细胞内 Cl^- 浓度升高,最终导致 GABA 能抑制性中间神经元显著减少,肿瘤周围神经网络高度兴奋,导致强烈的癫痫发作。因此,肿瘤周围组织的 GABA 减少也是 DLGGRE 的基础。

虽然 GLU 和 GABA 是引起癫痫的主要原因,但也有一些临床研究^[6]表明,在哺乳动物中,雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路的激活也能参与遗传性和获得性癫痫综合征的发生。mTOR 是高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,在真核细胞中普遍表达。mTOR 通路涉及蛋白质合成、细胞生长和增殖以及突触可塑性,这些可能诱导神经元过度兴奋并参与癫痫发生^[21]。Yang 等^[22]在一项涉及 12 例胶质瘤癫痫发作的研究中发现,9 例癫痫发作患者中有 8 例 mTOR 呈强烈阳性,而对于没有癫痫发作的患者,肿瘤周围脑组织中的 mTOR 通路仍然失活。因此,mTOR 是目前治疗癫痫发生的一个候选靶点。mTOR 抑制剂已经在临床上广泛应用,且具有良好的安全性。

2.3 肿瘤基因的改变

胶质瘤是与基因改变相关的疾病,一些遗传改变已经被确定为胶质瘤相关癫痫的危险因素。异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 突变是胶质瘤发生的早期事件,在 WHO 关于基因型和表型的新分类中起着至关重要的作用^[23]。突变型(IDH1^{mut})产生的 D-2-羟基戊二酸会被胶质瘤细胞

释放到瘤周微环境中,而 D-2-羟基戊二酸在结构上与谷氨酸相似,它可能通过模仿谷氨酸激活相应受体而引起患者癫痫发作^[24]。Liang 等^[25]通过多因素 Logistic 回归分析发现, IDH1 突变可能是癫痫发作的最强预测因子。而相比于高级别胶质瘤, DLGG 可能有更多的 IDH1^{mut} 比例,这也是 DLGG 比高级别胶质瘤更容易癫痫发作的原因。除了 IDH1 突变,其他遗传因子的改变,如 1p/19q 共缺失、Ki-67 表达水平上调及 p53 基因突变等也可能是癫痫发作的诱因。

3 DLGGRE 的治疗

3.1 抗癫痫药物

抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)是癫痫治疗的主要手段,目前共有 27 种抗癫痫药物可用于治疗癫痫患者^[26]。一般来说,抗癫痫药物可分为第一代药物(如丙戊酸、卡马西平等)和第二代药物(如左乙拉西坦、加巴喷丁等)两大类。张三妮等^[27]在一项随机对照研究中表明,实验组采用左乙拉西坦联合丙戊酸治疗,脑电波变化情况显著优于对照组。根据美国神经病学协会于 2000 年发布的实践指南建议^[28],对于初次诊断的脑肿瘤患者,或者目前没有癫痫发作的患者,不必预防性使用抗癫痫药物,如果已使用,应在术后第 1 周停用抗癫痫药物。而脑肿瘤患者一旦确定癫痫发作后应尽快开始使用抗癫痫药物。抗癫痫药物的选择主要取决于发作类型,应遵循个体化治疗方案,提供适当的药物剂量和持续时间。

由于部分抗癫痫药物和抗肿瘤药物共享肝细胞色素 P450 代谢途径^[29],为了避免抗癫痫药物与抗肿瘤药物的相互反应,接受化疗药物治疗的患者应避免使用肝酶诱导的抗癫痫药物。苯妥英、苯巴比妥、卡马西平等均为酶诱导抗癫痫药物,可提高细胞色素 P450 辅酶的活性,从而降低抗肿瘤治疗的有效性。而奥卡巴西平、托吡酯和丙戊酸等可引起酶抑制,这会导致抗肿瘤药物的不良反应增加。相比之下,不经过细胞色素 P450 代谢的左乙拉西坦的安全性就显得更高。目前,主流抗癫痫药物的使用是推荐丙戊酸或左乙拉西坦用于 DLGGRE 患者的单药治疗^[7]。

对于 DLGGRE 患者,停用抗癫痫药物也是一个

复杂的问题。Kerkhof 等^[30]在一项前瞻性研究中表明,只有肿瘤进展风险较低的患者,才应考虑停用抗癫痫药物,即使患者经历长期的癫痫发作自由。目前,较公认的停药时间是建议在 12~24 个月后没有癫痫发作,患者与医生即可讨论减量或停药^[7-13]。

3.2 放疗

大多数 DLGG 患者主要的治疗方法仍然是术后联合放疗。已有研究表明,放疗能明显抑制 DLGGRE 发作,使 50% 的癫痫发作患者发作频率降低 56%~77%,癫痫发作自由率降低 38%~80%^[31],而且早期放疗效果更好。即使是 MRI 上没有明显的肿瘤反应的患者,放疗的癫痫发作率也显著减少,这可能是除了直接的抗肿瘤作用外,电离辐射还破坏致痫神经元及影响瘤周微环境,从而减少癫痫发作^[32]。

3.3 化疗

与放疗相似,术后联合化疗也是 DLGG 的常规治疗方法。目前烷化药物(丙卡嗪+洛莫司汀+长春新碱或替莫唑胺)对于治疗 DLGG 的效果已得到证实,无论是否行手术治疗^[7,32]。

替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是一种类似于米佐唑胺的药物,它可穿透血脑屏障,目前被广泛用于治疗胶质瘤。由于 TMZ 的耐受性好,在许多中心, TMZ 已经代替长春新碱用于胶质瘤患者的联合化疗^[3]。在 2006 年,美国杰弗逊综合癫痫中心的 Ngo 博士报道了 1 例左额颞少突胶质细胞瘤的难治性癫痫发作患者^[33],该患者对 14 种抗癫痫药物、生酮饮食和癫痫手术均治疗不佳,在应用 TMZ 单药治疗后,6 个月癫痫发作频率由每日 30 次部分发作,逐渐变为 1 次单纯部分发作,且在此期间没有引入额外的治疗措施,该患者癫痫的控制似乎是完全归因于 TMZ 的治疗。目前, TMZ 治疗 DLGGRE 基本已被证实,癫痫发作减少可作为早期治疗的预后标志。

3.4 手术治疗

手术仍是控制胶质瘤继续生长的主要途径,然而,神经外科医生已经意识到控制癫痫发作的重要性,它可明显提高患者的生活质量,并将其视为手术的第二个目标^[7]。而切除范围是预测术后是否出现癫痫的主要因素^[6],Still 等^[34]在一项关于幕上 DLGG 切除术后的回顾性研究中发现,在没有辅助放

化疗的情况下,当精确切除程度 $\geq 91\%$ 时,癫痫更容易控制。然而,该实验并未涉及肿瘤周围切除。目前肿瘤切除引入了一个新的概念:即超完全切除。Yordanova 等^[35]设计了一项关于非优势半球 DLGG 超完全切除的研究。他们发现,仅完全切除的患者中有 7 例出现了间变性,而超完全切除的患者中没有出现 1 例,且没有额外的永久性脑功能缺损,所有患者的癫痫发作都得到明显控制。然而,DLGG 经常位于大脑优势半球,对于涉及功能区的肿瘤患者来说,完全切除是不可行的,而应最大限度地保护大脑功能^[7]。

大约有 2/3 的 BTRE 癫痫灶位于肿瘤内,对于这些患者来说,肿瘤的切除率与癫痫控制呈正相关;而余下 1/3 的 BTRE 癫痫灶不在肿瘤内,对于他们来说,肿瘤切除不太可能与癫痫发作的控制相关。因此,这部分患者可以考虑在术中采用皮质脑电图检查,用于指导致病区域的切除,从而改善术后癫痫^[7,13]。

4 结论

癫痫发作在 DLGG 患者中很常见,无论是首发症状还是后遗症,其发生机制通常与肿瘤的机械效应、瘤周微环境及基因的改变等因素有关。目前,对于 DLGG 的治疗主要采用抗癫痫药物及肿瘤药物进行治疗。然而,由于胶质瘤的不可治愈性,最终都会向恶性进展,且癫痫发作具有反复性,这严重影响患者的生活质量。因此,DLGG 主要的治疗目标是延长患者的无进展生存期及提高患者的生活质量。

目前,最理想的方法便是早期发现肿瘤,然后进行预防性抗癫痫治疗。然而,目前预防性抗癫痫治疗的研究并没有令人信服的数据支持,且由于每个患者的个体差异性,患者之间对于各种抗癫痫药物的耐受性及敏感性也不同,对于术后的疗效也各有差异。因此,未来的研究方向应该侧重在癫痫发作的预防及定制多学科个体化治疗方案,联合抗癫痫药物、手术治疗及放疗,以减少癫痫发作,提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] LOMBARDI G, BARRESI V, CASTELLANO A, et al. Clinical management of diffuse low-grade gliomas [J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 3008.
- [2] GREUTER L, GUZMAN R, SOLEMAN J. Pediatric and adult low-grade gliomas: where do the differences lie? [J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(11): 1075.
- [3] WANG L, LI X G, CHEN T N, et al. Risk factors for early progression of diffuse low-grade glioma in adults [J]. *Chin Neurosurg J*, 2022, 8(1): 25.
- [4] VAN DEN BENT M J. Thirty years of progress in the management of low-grade gliomas [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2023, 179(5): 425-429.
- [5] JOHNSON E L. Seizures and epilepsy [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 309-324.
- [6] PALLUD J, MCKHANN G M. Diffuse low-grade glioma-related epilepsy [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(1): 43-54.
- [7] LIANG S L, FAN X, ZHAO M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4527-4535.
- [8] YOU G, SHA Z Y, YAN W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(2): 230-241.
- [9] 胡梓骐, 吕叶帆, 龙小艳, 等. 成人弥漫性低级别胶质瘤相关性癫痫发生机制与治疗的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(2): 74-78.
- [10] PALLUD J, CAPELLE L, HUBERFELD G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 9): 30-34.
- [11] DE GROOT M, REIJNEVELD J C, ARONICA E, et al. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 4): 1002-1016.
- [12] SILVA M, VIVANCOS C, DUFFAU H. The concept of «Peritumoral zone» in diffuse low-grade gliomas: oncological and functional implications for a connectome-guided therapeutic attitude [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(4): 504.
- [13] CHEN D Y, CHEN C C, CRAWFORD J R, et al. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management [J]. *J Neurooncol*, 2018, 139(1): 13-21.

- [14] ALCOREZA O B , PATEL D C , TEWARI B P , et al. Dysregulation of ambient glutamate and glutamate receptors in epilepsy: an astrocytic perspective [J]. *Front Neurol* , 2021 ,12: 652159.
- [15] BUCKINGHAM S C , ROBEL S. Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment [J]. *Neurochem Int* , 2013 ,63(7) : 696–701.
- [16] DEY S , DODDAMANI R S , BANERJEE DIXIT A , et al. Altered spontaneous glutamatergic and GABAergic activity in the peritumoral cortex of low-grade gliomas presenting with history of seizures [J]. *Front Neurosci* , 2021 ,15: 689769.
- [17] YUEN T I , MOROKOFF A P , BJORKSTEN A , et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas [J]. *Neurology* , 2012 ,79(9) : 883–889.
- [18] AKYUZ E , POLAT A K , EROGLU E , et al. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review [J]. *Life Sci* , 2021 265: 118826.
- [19] TREIMAN D M. GABAergic mechanisms in epilepsy [J]. *Epilepsia* , 2001 ,42(Suppl 3) : 8–12.
- [20] CAMPBELL S L , ROBEL S , CUDDAPAH V A , et al. GABAergic disinhibition and impaired KCC2 cotransporter activity underlie tumor-associated epilepsy [J]. *Glia* , 2015 , 63(1) : 23–36.
- [21] CRINO P B. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling in status epilepticus [J]. *Epilepsy Behav* , 2019 ,101 (Pt B) : 106550.
- [22] YANG Y , WANG X , LIU Y H , et al. Activation of the mTOR signaling pathway in peritumoral tissues can cause glioma-associated seizures [J]. *Neurol Sci* , 2017 ,38(1) : 61–66.
- [23] LI Y C , SHAN X , WU Z F , et al. IDH1 mutation is associated with a higher preoperative seizure incidence in low-grade glioma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Seizure* , 2018 ,55: 76–82.
- [24] CHEN H , JUDKINS J , THOMAS C , et al. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma [J]. *Neurology* 2017 , 88(19) : 1805–1813.
- [25] LIANG R F , FAN Y J , WANG X , et al. The significance of IDH1 mutations in tumor-associated seizure in 60 Chinese patients with low-grade gliomas [J]. *Sci World J* , 2013 2013: 403942.
- [26] PATSALOS P N , SPENCER E P , BERRY D J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update [J]. *Ther Drug Monit* , 2018 ,40(5) : 526–548.
- [27] 张三妮, 马田清. 左乙拉西坦联合丙戊酸注射液治疗对癫痫患者脑电波及血清 S-100 β 、神经胶质纤维酸性蛋白的影响 [J]. *华夏医学* , 2022 ,35(1) : 68–71.
- [28] GLANTZ M J , COLE B F , FORSYTH P A , et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology* , 2000 ,54(10) : 1886–1893.
- [29] 江洪祥, 邓钢, 刘宝辉, 等. 胶质瘤相关性癫痫的诊治研究进展 [J]. *中国临床神经外科杂志* , 2021 ,26(10) : 804–806.
- [30] KERKHOF M , KOEKKOEK J A F , VOS M J , et al. Withdrawal of antiepileptic drugs in patients with low grade and anaplastic glioma after long-term seizure freedom: a prospective observational study [J]. *J Neurooncol* , 2019 , 142(3) : 463–470.
- [31] KERKHOF M , BENIT C , DURAN-PENA A , et al. Seizures in oligodendroglial tumors [J]. *CNS Oncol* , 2015 , 4(5) : 347–356.
- [32] 盛博, 陈炜. 脑胶质瘤相关性癫痫治疗的研究进展 [J]. *医学综述* , 2021 ,27(8) : 1528–1533.
- [33] NGO L , NEI M , GLASS J. Temozolomide treatment of refractory epilepsy in a patient with an oligodendroglioma [J]. *Epilepsia* , 2006 ,47(7) : 1237–1238.
- [34] STILL M E H , ROUX A , HUBERFELD G , et al. Extent of resection and residual tumor thresholds for postoperative total seizure freedom in epileptic adult patients harboring a supratentorial diffuse low-grade glioma [J]. *Neurosurgery* , 2019 ,85(2) : E332–E340.
- [35] YORDANOVA Y N , MORITZ-GASSER S , DUFFAU H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within noneloquent areas in the left dominant hemisphere: toward a supratotal resection. Clinical article [J]. *J Neurosurg* , 2011 , 115(2) : 232–239.

[收稿日期: 2023-09-07]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]