

· 论 著 ·

松果体区生殖细胞瘤合并梗阻性脑积水的治疗分析

陈 勇 张晓青 郑 新 李 松 杨 辉

【摘要】目的 总结松果体区生殖细胞瘤合并梗阻性脑积水的治疗经验。**方法** 回顾性分析 2016 年 9 月至 2019 年 9 月经脑室镜下活检术+第三脑室底造瘘术治疗的 15 例生殖细胞瘤合并梗阻性脑积水的临床资料。无甲胎蛋白(AFP)升高的病人,术后给予全脑全脊髓放疗(36 Gy)+肿瘤区放疗(42 Gy);存在 AFP 升高的病人,术后给予全脑全脊髓放疗+EP(顺铂+足叶乙甙)方案化疗。**结果** 15 例均成功进行脑室镜下活检术,明确诊断;其中 14 例第三脑室底造瘘成功,1 例造瘘不成功改行透明隔造瘘+Ommaya 囊置入术。15 例术后随访 8~45 个月,平均 24 个月;1 例放化疗过程中出现白细胞低、发热,病情加重,家属要求自动出院后死亡;其余 14 例精神、发育等情况良好,均未出现脑积水复发及肿瘤复发与播散。**结论** 松果体区生殖细胞瘤合并脑积水,脑室镜下病变活检+第三脑室底造瘘术,既可以明确诊断,还可以治疗脑积水;术后根据进行针对性放化疗,预后良好。

【关键词】 松果体区生殖细胞瘤;梗阻性脑积水;肿瘤活检术;第三脑室底造瘘术;脑室镜

【文章编号】 1009-153X(2021)09-0670-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1⁺1

Treatment for patients with pineal region germinoma associated with obstructive hydrocephalus

CHEN Yong, ZHANG Xiao-qing, ZHENG Xin, LI Song, YANG Hui. Department of Neurosurgery, Army Medical University, Xinqiao Hospital, PLA, Chongqing 400037, China

【Abstract】 Objective To summarize the experience in diagnosis and treatment for the patients with pineal region germinoma (PRG) associated with obstructive hydrocephalus (OH). **Methods** The clinical data of 15 patients with PRG associated with OH who underwent endoscopic biopsy (EB) and endoscopic third ventriculostomy (EVT) from September 2016 to September 2019 were analyzed retrospectively. The patients without elevation of serum alpha fetoprotein (AFP) received radiotherapy (36 Gy) to the whole brain and whole spinal cord plus radiotherapy (42 Gy) to the tumor after the surgery. The patients with elevation of serum AFP received radiotherapy to the whole brain and spinal cord plus cisplatin/etoposide chemotherapy after the surgery. **Results** EBs were successfully completed and the diagnoses were confirmed in all the patients. EVT were successful completed in 14 patients and 1 failed who was changed to transparent septostomy and Ommaya capsule implantation. The followed up ranged from 8 months to 45 months, with an average of 24 months. One patient died due to low white blood cell and fever during radiotherapy and chemotherapy. No recurrence of hydrocephalus and tumor recurrence and dissemination occurred in 14 survived patients who developed well. **Conclusions** For patients with PRG associated with OH, EB and EVT can not only confirm the diagnosis, but also treat the hydrocephalus. Good prognoses can be achieved in the patients with PRG associated with OH by corresponding radiotherapy and chemotherapy based on the patients' condition after EB and EVT.

【Key words】 Pineal region germinoma; Obstructive hydrocephalus; Endoscopic biopsy; Endoscopic third ventriculostomy

颅内生殖细胞肿瘤(germ cell tumor, GCT)是一组少见的胚胎性肿瘤,主要发生在松果体区、鞍上区等脑中线区域^[1]。松果体区 GCT 往往引起中脑导水管堵塞,导致梗阻性脑积水,病情常较为急迫。2016 年 9 月至 2019 年 9 月使用脑室镜进行活检术+第三脑室底造瘘术治疗生殖细胞瘤合并梗阻性脑积水 15 例,术后辅助放化疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 15 例中,男 13 例,女 2 例;年龄 11~22 岁。头痛 11 例,视力下降 4 例,多饮多尿 3 例。

1.2 影像学表现 术前均行头颅 MRI 平扫+增强检查,主要表现为 T₁等或低信号, T₂等或稍高信号,增强后明显均匀强化。肿瘤单发于松果体区 10 例,位于松果体区及鞍上区 2 例,位于松果体区、鞍上区、胼胝体区 2 例,位于鞍上区、胼胝体区 1 例。

1.3 肿瘤标志物的检测 术前均检测甲型胎儿蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、人类绒毛膜性腺激素(human chorionic gonadotrophin, β -HCG)等肿瘤指标物。肿瘤位于鞍上区的病人,还进行垂体激素全套

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.09.005

基金项目:陆军军医大学苗圃人才计划(2019R054)

作者单位:400037 重庆,中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院神经外科(陈 勇、张晓青、郑 新、李 松、杨 辉)

通讯作者:李 松, E-mail: dlisong3@163.com

检查。15 例中,1 例 AFP、 β -HCG 均升高,1 例 AFP 轻度升高,2 例 β -HCG 升高。合并鞍上区生殖细胞瘤的病人均有垂体功能减退。

1.4 治疗方案 所有病人均接受脑室镜下第三脑室底造瘘+活检术。采用经右侧侧脑室额角入路,穿刺点选在中线旁开 2~3 cm、冠状缝前 1.5 cm 处,钻孔不宜太靠前,需兼顾造瘘与活检。以丘纹静脉、脉络丛等结构定位室间孔。沿室间孔至第三脑室底,钝性穿透第三脑室底及 Lilliequist 膜。球囊扩张后,适度电凝使造瘘口大小超过 7 mm,以确保脑脊液循环通畅。造瘘完成后行病变活检,尽可能多取组织。15 例中,1 例肿瘤广泛播散,鞍上区肿瘤较大,造瘘路径受阻,第三脑室底造瘘无法进行,改行透明隔造瘘+Ommaya 囊置入术。术后,无 AFP 升高的病人,给予全脑全脊髓放疗(36 Gy)+肿瘤区放疗(42 Gy);存在 AFP 升高的病人,给予全脑全脊髓放疗+EP(顺铂+足叶乙甙)方案化疗。

2 结果

15 例均成功进行活检术并明确诊断,术后脑积水明显缓解。术中 2 例出现出血,使用电凝止血及 37℃林格氏液适当加压持续冲洗后止血,术后未发生出血。术后 1 例(6.67%)出现颅内感染,给予抗感染治疗后控制;术后 1 例出现精神差、缄默,1 周后恢复;术后 3 例出现脑脊液切口漏,给予缝合处理。

15 例术后随访 8~45 个月,平均 24 个月。1 例放化疗过程中出现白细胞低、发热,病情加重,家属要求自动出院后死亡;其余 14 例精神、发育等情况良好,均未出现脑积水复发及肿瘤复发与播散。

3 讨论

3.1 临床表现与影像学特征 中枢神经系统生殖细胞瘤主要发生于儿童和青少年,占此类人群颅内肿瘤的 0.5%~3.0%,男女比例为(3~4):1,其中女性好发于鞍区,男性好发于松果体区,亦可见于在垂体柄、鞍内、基底节和丘脑区域^[2]。本文病例发病年龄 11~22 岁,男女比例为 13:2。松果体区病变往往以梗阻性脑积水起病,位于鞍区、鞍上区的病变往往以尿崩、视力障碍、垂体功能低下等起病。本文病例均为松果体病变合并梗阻性脑积水,其中 4 例合并鞍上区病变,2 例合并鞍上区、胼胝体等病灶。肿瘤主要表现为 T₁ 等或低信号, T₂ 等或稍高信号,增强扫描明显均匀强化。本文病例肿瘤大小 1~10 cm³。结合病人发病年龄、特殊发病部位、典型的影像学表现(松果

体区增强结节+脑积水)、肿瘤标志物情况,可初步诊断生殖细胞肿瘤。生殖细胞瘤、恶性生殖细胞肿瘤可进行活检明确诊断,而松果体区其他病变如成熟畸胎瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、胶质瘤等则应进行开颅手术治疗。松果体区 GCT 临床表现有其特征性,通常能够鉴别,可减少不必要的活检术。

3.2 诊断

3.2.1 肿瘤标志物 部分颅内 GCT 具有分泌 β -HCG 或 AFP 等肿瘤标志物的特征,故可利用 β -HCG 或 AFP 的升高作为 GCT 的临床诊断依据之一。 β -HCG 在含有合体滋养层巨细胞的生殖细胞瘤中可呈低浓度,在绒癌、胚胎性癌、非成熟畸胎瘤中可有较高浓度。AFP 更具特异性:卵黄囊瘤、不成熟畸胎瘤及内胚窦瘤或上述成分的混合型生殖细胞瘤均能分泌 AFP,而生殖细胞瘤、绒毛膜癌及成熟畸胎瘤不产生 AFP。因此,血清 β -HCG、AFP 明显升高,在排除妊娠、肝脏病变及颅外 GCT 的基础上,结合影像学检查及临床表现可诊断为非生殖细胞瘤性 GCT。参考 Takami 等^[3]报道, β -HCG、AFP 分为轻度升高(β -HCG 5~50 IU/L、AFP 10~100 ng/L)、中度(β -HCG 50~500 IU/L、AFP 100~1 000 ng/L)、重度(β -HCG>500 IU/L、AFP>1 000 ng/L)。本文病例中,1 例 AFP、 β -HCG 重度升高(AFP 301.08 ng/ml; β -HCG 1 273.51 IU/L),1 例 AFP 轻度升高(AFP 11.87 ng/L),1 例 β -HCG 中度升高(136.21 IU/L),1 例 β -HCG 重度升高(1 689.47 IU/L)。目前,文献报道的 AFP 与 β -HCG 参考值存在差异。2018 年中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会的专家共识,采用 AFP、 β -HCG 正常参考范围为 0~25 ng/ml、0~50 IU/L^[4],高于此范围应考虑分泌型非生殖细胞瘤性 GCT。本文病例病理结果均为生殖细胞瘤,由于活检标本取材的局限,应考虑存在诊断不全的可能^[3]。本文 2 例 AFP、 β -HCG 明显升高应考虑 GCT 的可能,对 AFP 升高的病例给予强化治疗方案,单纯 β -HCG 升高的病例未作强化治疗。血液肿瘤标志物显示较高浓度的 β -HCG 应考虑 GCT 的可能,通常认为这种情况下应该增强放疗强度^[5],但也有报道指出常规治疗对 β -HCG 升高的病例同样有效^[6]。

3.2.2 活检术 目前,针对松果体区生殖细胞瘤合并脑积水的治疗方案主要有脑室-腹腔分流术+诊断性放疗、手术切除松果体区病变、脑室镜下松果体区病变活检+脑室-腹腔分流术、第三脑室造瘘+松果体区病变活检术^[4,7,8]。脑室-腹腔分流术需要长期带管,甚至引起肿瘤腹腔转移,已不被推荐^[4,9]。选择脑脊

液循环改道的第三脑室底造瘘术理论上是最优的选择。脑室镜下病变活检+第三脑室底造瘘术,既明确病变性质又解除颅内压增高,为后续治疗赢得时间和提供病理支持。术前需注意观察桥前池的大小。若脑干受肿瘤推挤严重,紧贴斜坡,则造瘘可能无法进行,需做好透明隔造瘘、安置侧脑室 Ommaya 囊的准备;但穿刺侧脑室后,随着脑脊液释放,颅内压的下降,脑干可能有所向后、向上移位,故即便肿瘤较大但造瘘困难的病例亦通常较少。本文 1 例造瘘不成功。造瘘不成功而安置 Ommaya 囊的病人,应该尽快进行放疗。若由于术后并发症(感染、脑脊液切口漏)等原因不能尽快放疗,为在一定程度上控制病情,可进行头部 CT 检查以获得一定放疗效果。生殖细胞瘤对放射线极为敏感,CT 检查即可能使肿瘤体积在一定程度上缩小,有望在一定程度上缓解脑积水,减少 Ommaya 囊穿刺次数。由于 GCT 的不均质性,活检可能出现诊断不全,漏掉恶性程度更高的成分,影响后期治疗,故术中应尽可能多量及多个点抓取肿瘤组织,以获得更加准确全面的病理结果。

3.3 治疗

3.3.1 脑积水的治疗 目前,针对松果体区生殖细胞瘤合并脑积水的治疗方案较多,什么方案最优尚有争议。单从理论上讲,如果脑积水严重,第三脑室底造瘘+活检术应是最佳选择;如果脑积水不严重,在相对安全的情况下,诊断性放、化疗应是最佳方案^[5]。但诊断性化疗的安全性、经验还有待进一步研究。当然,脑室镜下松果体区病变活检+第三脑室底造瘘术也存在困难与缺点:第一,术中少量出血即可使视野不清,部分出血止血也较为困难;第二,进行肿瘤活检时,内镜角度的变换可能导致穹隆、丘脑间联合、室间孔脉络丛等结构的损伤。术中出血电凝止血困难时,可使用 37℃ 林格氏液持续加压冲洗,往往能够有效止血。为减少变换角度时,镜身带来的压迫损伤,需注意设计合适的骨孔位置,建议在中线旁开 2~3 cm、冠状缝前 1.5 cm 处钻孔。

3.3.2 放化疗 GCT 诊断的准确性对预后具有重要影响,应结合病人影像学、肿瘤标志物、活检结果尽可能作出准确完整的诊断,为后续治疗提供全面准确的依据。活检术病理检查显示生殖细胞瘤,而血液肿瘤标志物 AFP 明显升高,则应考虑存在活检诊断不全的可能,可能存在卵黄囊瘤、不成熟畸胎瘤及内胚瘤或上述成分的混合型生殖细胞瘤,后续治疗方案应适当加强,以取得更好的疗效。

生殖细胞瘤所致的垂体功能异常可表现为腺垂

体受损所致的腺垂体相关激素水平低下及神经垂体受损所致的尿崩。腺垂体功能低下及尿崩均较难恢复,往往需要长期激素替代治疗。本文 6 例病变累及鞍上区,术前有不同程度的垂体功能减退,其中 1 例术后 3 个月逐渐停药,垂体功能恢复正常;其余 5 例垂体功能未能完全恢复正常。自行停药可能导致严重的内环境紊乱,甚至可能危及病人生命,需与病人及家属充分沟通,作好宣教工作。其次,应规律随访,尤其儿童,性激素、生长激素低下可能导致生殖系统、身高发育障碍,需要尤为关注。

总之,对松果体区生殖细胞瘤合并梗阻性脑积水,第三脑室底造瘘+活检术能够明确诊断、解除脑积水,术后根据进行针对性放化疗,预后良好。

【参考文献】

- [1] Wen PY, Huse JT. The 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 23(6): 1531-1547.
- [2] Wang L, Yamaguchi S, Burstein MD, *et al.* Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours [J]. *Nature*, 2014, 511(7508): 241-245.
- [3] Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, *et al.* Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium [J]? *Neuro Oncol*, 2019, 21(12): 1565-1577.
- [4] 孙晓非,杨群英. 儿童原发中枢神经系统生殖细胞肿瘤多学科诊疗专家共识[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2018, 23(6): 281-286.
- [5] 方陆雄,宋 烨,漆松涛. 松果体区肿瘤诊断与治疗策略 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20(4): 255-257.
- [6] 王作伟,王凯,王长春,等. 颅内生殖细胞瘤患者血清 β -HCG 水平与预后相关性研究[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2009, 14(5): 263-265.
- [7] 宋志军,陈晓雷,唐运林,等. 神经内镜治疗松果体区肿瘤致梗阻性脑积水的策略[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(11): 845-848.
- [8] Ahmed A I, Zaben M, Mathad N, *et al.* Endoscopic biopsy and third ventriculostomy for the management of pineal region tumors [J]. *World Neurosurg*, 2015, 83(4): 543-547.
- [9] Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, *et al.* Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): e470-e477.

(2020-08-04 收稿, 2020-10-20 修回)