

鞍区生殖细胞瘤的临床诊治进展

郭晓鹏 汪 强 幸 兵

摘 要 鞍区生殖细胞瘤是一种罕见的胚胎残余肿瘤,由于其发病隐匿,临床表现缺乏特异性,常被延误诊治。结合患者典型临床表现如中枢性尿崩、生长发育迟缓及视力视野障碍,磁共振以及血清及脑脊液肿瘤标志物检测,进而采用诊断性放疗或手术活检明确诊断,治疗采用放疗或化疗配合放疗,能够在取得较高生存率的同时降低患者远期并发症发生率。本文对鞍区生殖细胞瘤的诊治进展做一综述。

关键词 生殖细胞瘤 尿崩症 肿瘤标志物 放疗 多学科协作

中图分类号 R651.1+9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.009

一、概 述

颅内生殖细胞肿瘤是一种罕见的,发生于生殖系统外的胚胎残余肿瘤^[1-3]。根据病理可将其分为生殖细胞瘤(50%~70%,WHO II)及非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤^[4]。颅内生殖细胞瘤多发生于松果体区,其次为鞍区及基底节区等^[5,6]。鞍区生殖细胞瘤由于临床表现不特异,不易引起患儿及家长的重视或被误诊误治,国际及国内关于鞍区生殖细胞瘤的诊断及治疗策略并未达成统一意见^[2,7,8]。

二、流行病学

根据 WHO 中枢神经系统肿瘤分类,生殖细胞肿瘤分为 6 个亚型:生殖细胞瘤、胚胎性癌、卵黄囊瘤(内胚窦瘤)、绒毛膜癌、畸胎瘤及混合性生殖细胞肿瘤;临床上分为生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤^[4]。鞍区生殖细胞瘤按发病部位占颅内生殖细胞瘤的 25%~45%^[9]。颅内生殖细胞瘤约占颅内病理确诊的生殖细胞肿瘤的 50%~70%,后者发生率因地区而不同,美国为 0.6/10 万,欧洲为 1/10 万,东亚为 2.7/10 万^[10]。鞍区生殖细胞瘤多发生于儿童及青少年,高峰发病年龄为 10~12 岁;其性别差异与年龄有关,10 岁以下女性多见,20 岁以上男性多见,10~20 岁患者性别差异无统计学意义^[9,11]。

三、临床表现

鞍区生殖细胞瘤多表现为中枢性尿崩症,垂体功能低下,视力视野受损及头痛等^[12-14]。由于垂体柄及下丘脑视上核及室旁核受累,抗利尿激素释放入血

减少,患者常表现为多饮、多尿,尿比重明显低于正常,禁水加压试验可明确诊断。由于肿瘤占位效应压迫周围组织,导致下丘脑-垂体-靶腺轴功能紊乱,尤其是生长激素及性腺轴激素水平下降,患儿可出现生长发育迟缓、矮小,以及外生殖器幼稚等第二性征发育迟缓的表现。肿瘤继续增大可压迫视交叉、周围硬膜及第三脑室,进而导致视力下降、视野缺损、头痛及颅内高压等症状。由于鞍区生殖细胞瘤在解剖位置上毗邻下丘脑、垂体、视交叉等重要神经组织,其临床表现有相对的特异性,尤其是中枢性尿崩症为该病的最特征性表现,约见于 90% 以上患者。但该病多发生于儿童,多饮多尿、生长发育及第二性征发育迟缓等症状不易引起重视,该病常被延误诊断^[2]。

四、影像学检查

CT 及 MRI 是鞍区生殖细胞瘤的常规检查方法。典型 CT 表现为鞍区稍高或等密度肿物,增强后有明显强化。由于增强 MRI 对软组织具有良好的分辨率,在显示肿瘤形态、侵犯范围及播散灶方面明显优于 CT,因此作为鞍区生殖细胞瘤的首选影像学检查方法^[12]。鞍区生殖细胞瘤早期 MRI 多表现为垂体柄增粗、垂体后叶高信号消失以及鞍内 T₁WI 等/低信号、T₂WI 等/高信号的占位病变,增强扫描肿瘤多表现为中度或明显的均匀强化。中晚期由于肿瘤膨胀性生长及内部囊变、坏死,多表现为形态不规则的多房囊性肿物,若延伸至第三脑室或阻塞室间孔可引起脑积液等征象^[12,15-17]。鞍区最常见肿瘤为垂体腺瘤及颅咽管瘤,根据 CT 有无钙化可将其与颅咽管瘤相鉴别,早期 MRI 垂体柄增粗及垂体后叶消失可与垂体腺瘤相鉴别。影像学鉴别困难时,可结合患者临床表现及肿瘤标志物进行进一步鉴别诊断。根据最

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院神经外科

通讯作者:幸兵,教授,主任医师,电子信箱 xingbingemail@aliyun.com

新发表的关于颅内生殖细胞肿瘤诊治的专家共识,全头及全脊髓增强 MRI 被列为常规检查项目^[1]。

¹⁸FDG/⁶⁸Ga-TATE PET/CT 显像多应用于生殖腺来源或纵隔、腹膜后来源的生殖细胞瘤,并且多集中于对生殖细胞瘤放化疗后残余病灶的活性评估。目前对于中枢神经系统生殖细胞瘤的 PET/CT 应用的报道较少,仅有应用¹¹C-methionine PET/CT 进行基底节区生殖细胞瘤扫描的报道^[18-20]。

五、肿瘤标志物及垂体-靶腺轴激素

生殖细胞瘤是由于胚胎早期原始生殖细胞在从卵黄囊经原始系膜向生殖泌尿嵴迁移沿途残留细胞巢在鞍区时形成,肿瘤细胞类似于原始生殖细胞的大细胞^[21]。因此,血清及脑脊液中的肿瘤标志物甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)及人绒毛膜促性腺激素 b(human chorionic gonadotropin b, β -HCG)可检测到升高^[22-24]。当患者临床症状及影像学检查怀疑为生殖细胞肿瘤时,除外存在禁忌证,必须行血清及脑脊液的 AFP 及 β -HCG 检测,且两者必须同时进行^[1]。截至目前,既往文献中关于鞍区生殖细胞瘤肿瘤标志物选取及其敏感度及特异性仍未达到统一意见。

多数鞍区生殖细胞瘤患者合并有垂体-靶腺轴功能低下,但部分临床医师并未对此引起足够重视。激素改变中最常见生长激素、促性腺激素及性腺激素水平低下,且患者表现为多个靶腺轴激素功能低下者较单个靶腺轴激素功能低下者多见。由于激素水平对患者的术前评估及术后放疗并发症监测有重要提示意义,因此应常规检测患者围术期及随访期间的全部垂体-靶腺轴激素水平^[25]。

六、诊断策略

鞍区生殖细胞瘤术前确诊较困难,必须与鞍区其他肿瘤鉴别,包括颅咽管瘤、垂体腺瘤、鞍结节脑膜瘤、下丘脑和视交叉胶质瘤、下丘脑错构瘤等。鞍区生殖细胞瘤术前诊断方法仍存在较大争议^[25]:①是否必须行活检病理证实为生殖细胞瘤;②是否仅行诊断性放疗成功后即可诊断。手术活检可确诊鞍区生殖细胞瘤,以往因手术风险大,获取病理标本较为困难。但近年来,随着大型神经外科中心手术技术的成熟以及神经显微镜及内镜的进步,获得病理学诊断并不困难。生殖细胞瘤的手术应以活检为目的,明确获得病理证据后,便于早期对患者进行个体化精确治疗;其缺点在于活检病理可能不完全代表肿物的混合成分,以及术后可能发生脑脊液漏、中枢神经系统感

染等并发症^[25]。

依据生殖细胞瘤对放射线敏感的特点,可以对其进行诊断性放疗,如病灶明显缩小或消失,即可做出诊断。对于诊断性放疗的标准,多采用分割照射瘤区 15~20Gy 的剂量,并以复查增强 MRI 上病灶最大径缩小 80% 以上为阳性标准^[3];或采用 10Gy 剂量,病灶缩小 50% 以上或呈空泡状坏死为阳性标准。诊断性放疗的优势在于其避免了手术损伤,减轻了患者经济负担;但缺点是若诊断性放疗后瘤体未见缩小,难以完成全疗程放疗,且被误诊而放疗的患者不可避免造成远期垂体-靶腺轴激素减低及认知障碍,并增加患者延误诊治的概率。

根据既往文献以及近期专家共识,可得出结论,表现为中枢性尿崩症、生长发育迟缓、视力视野障碍的拟诊鞍区生殖细胞瘤的患者,应行全头及全脊髓增强 MRI、血清及脑脊液肿瘤标志物检测以及垂体-靶腺轴激素检测^[1, 9, 25]。若 MRI 有典型的表现,并且血清及脑脊液肿瘤标志物升高提示为生殖细胞来源肿瘤(如 β -HCG 轻至中度升高提示生殖细胞瘤可能,AFP 增高提示卵黄囊瘤可能性大, β -HCG 明显升高则提示绒毛膜癌可能等)即可根据肿瘤标志物所提示的肿瘤分型进行相应的治疗;如肿瘤标志物水平升高提示生殖细胞瘤可能大,可先行诊断性放疗以进一步明确诊断。若拟诊患者血清及脑脊液肿瘤标志物未升高,不论 MRI 是否典型,均应进行手术活检以明确病理诊断。

七、治疗策略

生殖细胞来源的肿瘤对放射线较为敏感,因此,放疗是颅内生殖细胞瘤最重要的治疗手段。回顾文献,单纯放疗治疗生殖细胞瘤 5 年及 10 年生存率在 90% 以上^[25]。生殖细胞瘤同样对化疗敏感,但单独应用化疗治疗生殖细胞瘤的结果复发率高且复发时间早,5 年及 10 年总生存率分别为 88% 及 70%,疗效远差于仅做放射治疗者,不作为首选。考虑到对于儿童患者,放疗常造成患者远期生长发育及神经认知功能受损,为减少放疗相关并发症,人们尝试加入化疗来降低放疗剂量及减小放疗范围。自 Allen 等提出化疗结合减量放疗的主张以来,获得多数医生的认同。化疗后可以缩小放疗区域并减少放疗剂量,化疗加后续减剂量的放疗成为鞍区生殖细胞瘤的首选治疗方法^[1, 25]。

鞍区生殖细胞瘤的治疗方案一般为以铂类为基础的化疗,加后续减剂量的放疗。常用方案为 EC(卡

铂 + 足叶乙甙)、EP(顺铂 + 足叶乙甙)、VMPP 方案(长春新碱 + 甲氨蝶呤 + 平阳霉素 + 顺铂)等,治疗完成后再次评估患者病情,若达到完全缓解时才可进行减剂量的放疗^[3]。单发于鞍区的生殖细胞瘤的减剂量放疗根据患儿情况,一般为瘤区加强放疗(30 ~ 36Gy)加全脑室预防性照射(20 ~ 24Gy),无需脊髓放疗。若患者未达到完全缓解,则按照单纯放疗的方法进行照射(瘤区 44 ~ 50Gy,全脑室 25Gy)。

八、随访及展望

虽然鞍区生殖细胞瘤有较好的远期生存率,但肿瘤远期复发及激素水平低下仍是影响患者远期预后的主要因素^[1, 25]。对鞍区生殖细胞瘤患者应进行长期规律随访,随访过程中常规复查全头及全脊髓增强MRI,重点关注垂体-靶腺轴功能并筛查血清AFP及 β -HCG水平,注意患者临床症状和相关并发症危险因素早期发现^[1, 5]。对于鞍区生殖细胞瘤的诊断与治疗,今后应加强包括神经外科、内分泌科、放射科、放疗科等科室间的多学科协作,早期识别患者并给予相应的规范治疗。诊治的关注点应放在保持较高生存率的同时,尽可能地减少放疗引起的远期并发症。

参考文献

- Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, *et al.* Consensus on the management of intracranial germ - cell tumours [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 470 - 477
- Sethi RV, Marino R, Niemierko A, *et al.* Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors [J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1448 - 1453
- 连欣, 张福泉. 原发性颅内生殖细胞肿瘤的诊断和治疗[J]. *协和医学杂志*, 2015, 5(2): 197 - 201
- 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
- Preyra BR, Bowes D, Bahl G, *et al.* Long - term outcomes and late effects of definitive chemoradiotherapy in patients with cervical cancer in Nova Scotia [J]. *Cureus*, 2015, 7(10): 343
- Villano JL, Virk IY, Ramirez V, *et al.* Descriptive epidemiology of central nervous system germ cell tumors: nonpineal analysis [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(3): 257 - 264
- Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review [J]. *Oncologist*, 2008, 13(6): 690 - 699
- Phi JH, Kim SK, Lee YA, *et al.* Latency of intracranial germ cell tumors and diagnosis delay [J]. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(10): 1871 - 1881
- Reddy MP, Saad AF, Doughty KE, *et al.* Intracranial germinoma [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2015, 28(1): 43 - 45
- Murray MJ, Horan G, Lowis S, *et al.* Highlights from the Third Inter-

- national Central Nervous System Germ Cell Tumour symposium: laying the foundations for future consensus [J]. *Ecancermedicallscience*, 2013, 7:333
- Baskin DS, Wilson CB. Transsphenoidal surgery of intrasellar germinomas. Report of two cases [J]. *J Neurosurg*, 1983, 59(6): 1063 - 1066
- Wang Y, Zou L, Gao B. Intracranial germinoma: clinical and MRI findings in 56 patients [J]. *Childs Nerv Syst*, 2010, 26(12): 1773 - 1777
- Jorsal T, Rorth M. Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations [J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(1): 3 - 9
- 柴成奎, 周俊林. 颅内生殖细胞肿瘤研究进展[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2012, 10(5): 101 - 105
- Ghirardello S, Garre ML, Rossi A, *et al.* The diagnosis of children with central diabetes insipidus [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007, 20(3): 359 - 375
- Cote M, Salzman KL, Sorour M, *et al.* Normal dimensions of the posterior pituitary bright spot on magnetic resonance imaging [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(2): 357 - 362
- Kilday JP, Laughlin S, Urbach S, *et al.* Diabetes insipidus in pediatric germinomas of the suprasellar region: characteristic features and significance of the pituitary bright spot [J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(1): 167 - 175
- Lee J, Lee BL, Yoo KH, *et al.* Atypical basal ganglia germinoma presenting as cerebral hemiatrophy: diagnosis and follow - up with 11C - methionine positron emission tomography [J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25(1): 29 - 37
- Fujii Y, Saito Y, Ogawa T, *et al.* Basal ganglia germinoma: diagnostic value of MR spectroscopy and (11)C - methionine positron emission tomography [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 270(1 - 2): 189 - 193
- Fukuoka K, Yanagisawa T, Watanabe Y, *et al.* Clinical interpretation of residual uptake in 11C - methionine positron emission tomography after treatment of basal ganglia germ cell tumors: report of 3 cases [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 16(4): 367 - 371
- 薛霜, 许梅, 高英兰, 等. 儿童鞍区生殖细胞瘤 4 例并文献复习 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(9): 1053 - 1054
- Jennings MT, Gelman R, F Hochberg. Intracranial germ - cell tumors: natural history and pathogenesis [J]. *J Neurosurg*, 1985, 63(2): 155 - 167
- Sano K. Pathogenesis of intracranial germ cell tumors reconsidered [J]. *J Neurosurg*, 1999, 90(2): 258 - 264
- Qaddoumi I, Sane M, Li S, *et al.* Diagnostic utility and correlation of tumor markers in the serum and cerebrospinal fluid of children with intracranial germ cell tumors [J]. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(7): 1017 - 1024
- Martens T, Rotermund R, Eulenburg ZC, *et al.* Long - term follow - up and quality of life in patients with intracranial germinoma [J]. *Neurosurg Rev*, 2014, 37(3): 445 - 450, discussion 51

(收稿日期:2016 - 01 - 05)

(修回日期:2016 - 02 - 24)