

原发性颅内生殖细胞瘤的诊疗进展

马泽¹, 刘海波² 综述 徐军¹ 审校

1. 宁夏医科大学总医院神经外科, 银川 750004

2. 宁夏医科大学心脑血管医院, 银川 750004

摘要:原发性颅内生殖细胞瘤是一种少见且病理类型多样化的肿瘤。由于其临床表现多样性以及发病机理仍未明确,导致患者预后千差万别。而通过CT、MRI以及血清及脑脊液肿瘤标志物测定确定肿瘤性质,进而采用手术、放疗或化疗等方案进行干预,能够有效改善其治疗效果。在此,本文对原发性颅内生殖细胞瘤的临床特点及最新的诊疗进展作一综述。

关键词: 颅内肿瘤; 生殖细胞瘤; 放射治疗; 综合治疗

近年来,随着影像学技术的广泛应用,人群中脑肿瘤的检出率不断增加,对于其中部分良性肿瘤,手术完整切除肿瘤可以获得令人满意的疗效。而颅内原发性生殖细胞瘤(Primary intracranial germ cell tumors, ICGCTs)是一种原始胚胎细胞来源的脑肿瘤,在临床上较为少见,亚洲人群中ICGCTs年发病率约为0.10/10万~0.17/10万,要高于西方国家^[1],其约占所有颅内肿瘤的1%~2%以及儿童颅内肿瘤的3%~10%,依据病理类型可分为生殖细胞瘤(germinoma)、非生殖细胞性生殖细胞瘤(non-germinomatous germ cell tumors, NGGCT)与多种成分的混合性肿瘤(见表1),其中生殖细胞瘤约占60%~70%^[2,3]。儿童与青少年是ICGCTs的高发人群,ICGCTs的发病具有明显性别偏向性,肿瘤明显好发于男性,男女发病比例约为3:1^[4]。因其发病率低,近年来ICGCTs的治疗方式虽然较以往有了长足的进步,但对于ICGCTs患者如何制定合适的治疗策略仍是临床面临的一个重要的难题。因此,本文参考近年已发表的颅内原发性生殖细胞瘤相关文献,对其诊断以及治疗进展进行综述,旨在提高对该类疾病的特征的认识,为ICGCTs的临床诊治提供一定的参考。

大部分ICGCTs患者为散发性,其具体发病机制仍未明确,通过荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)分析证实了许多可能与ICGCTs有关的染色体区域。几乎所有的ICGCTs患者均可发现X染色体的突变,以及染色体12p13, p53, p21以及HOP/NECC1基因的突变^[5],而上述

改变与ICGCTs患者的预后密切相关。

表1 WHO关于原发性颅内生殖细胞瘤的分类^[2,3]

肿瘤名称	百分率
生殖细胞瘤	60%~70%
非生殖细胞性生殖细胞瘤	20%~30%
胚胎性癌	
卵黄囊瘤	
绒毛膜癌	
畸胎瘤	
成熟	
未成熟	
畸胎瘤恶变	
混合性肿瘤	

1 原发性颅内生殖细胞瘤的临床表现与诊断

原发性颅内生殖细胞瘤好发于松果体区、鞍上区及基底节区,常见于儿童及青少年,20岁以前发病占本病的90%以上^[2]。其临床表现与肿瘤所在位置密切相关,主要为颅内高压症状、局部压迫症状以及内分泌异常症状。由于肿瘤好发于大脑中线轴部位,容易压迫导水管,造成脑积水,从而引起头痛、恶心、呕吐以及视神经乳头水肿。而肿瘤压迫四叠体,可引起Parinaud综合征:眼球上视不能,瞳孔散大,光反射消失而调节反射存在。压迫小脑可引起共济失调以及眼球震颤,而丘脑受累可引起尿崩症。另外内分泌异常主要表现为性征发育停滞。

影像学检查中CT以及MRI较有诊断价值。肿瘤在CT平扫常呈现低密度、混杂等高密度或均一稍高密度占位,边界清晰,常为类圆形,可见散在

收稿日期:2014-10-07; 修回日期:2015-02-07

作者简介:马泽(1970-),男,副主任医师,主要从事颅内肿瘤、高血压脑出血方向研究。

通讯作者:徐军,主任医师,Email: chendongninglinyan@126.com。

钙化,增强扫描为均一一致对比增强。MRI检查可见肿瘤在T1加权像低或等信号,T2加权像为高信号。综合影像学监测有助于了解肿瘤的生长方向以及脑组织受压迫程度。另外,若松果体区出现直径大于1 cm的钙化斑时,应考虑生殖细胞瘤可能。

病理诊断是确诊ICGCTs的手段,以往因肿瘤位置深在,手术风险大,获取病理标本较为困难。但近年来随着显微外科的进步,特别是立体定向活检技术的成熟,已有越来越多的肿瘤可获得病理学诊断。但不应否认的现实是,由于手术并非根治性治疗手段,且术后并发症较多,临床上仍有部分患者无法确诊。若对肿瘤性质无法确诊时,大多依据生殖细胞瘤对放射线敏感的特点进行诊断性放疗,若病灶体积较前缩小或消失,即可拟诊为生殖细胞瘤。对于诊断性放疗的诊断标准,多数文献指出使用15~50 Gy的剂量常规分割照射瘤区,以增强MRI上病灶最大径缩小80%以上为阳性标准^[6]。

另外,由于生殖细胞瘤能够分泌肿瘤标志物,如甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)以及人绒毛膜促性腺激素(beta-human chorionic gonadotrophin, β -HCG),从而使脑脊液及血液中上述标志物升高,而其他的原发性颅内肿瘤并无此功能,从而将其与一般原发性颅内肿瘤区分开。如AFP升高常提示内胚窦瘤、卵黄囊瘤可能, β -HCG明显升高提示绒毛膜癌可能。另外,部分畸胎瘤患者可出现CEA升高(见表2)。

表2 生殖细胞瘤病理学分类及其与肿瘤标志物的关系^[7]

肿瘤种类	生物学行为	AFP	总HCG
生殖细胞瘤	恶性	-	(+)
胚胎癌	恶性	-	-
卵黄囊瘤	恶性	+	-
绒毛膜癌	恶性	-	+++
畸胎瘤	良性(潜在恶性)	-	-

对于 β -HCG水平增高与否与肿瘤预后的关系,国内外研究结果并不一致,因此临床上尚存争议。另外,由于颅内生殖细胞瘤的肿瘤类型具有多样性,其预后差异也较大。Matsutan等^[8]根据原发性颅内生殖细胞瘤的预后提出了具有诊断价值的分类方法:①预后良好组:单纯生殖细胞瘤和成熟畸胎瘤;②预后中等组:含合体滋养层细胞的生殖细胞瘤、不成熟畸胎瘤、伴有恶变的畸胎瘤和以生殖细胞瘤或畸胎瘤为主要成分的混合型生殖细胞瘤;③预后不良组:胚胎癌、卵黄囊肿瘤、绒毛膜

癌和以这三者为主要成分的混合性生殖细胞肿瘤。

2 原发性颅内生殖细胞瘤的治疗

2.1 神经外科手术

由于大部分ICGCTs对放射治疗以及化学治疗较为敏感,对其应用大范围神经外科手术的价值存在争议。对生殖细胞瘤的患者进行外科手术可能引起神经及内分泌功能恶化,同时并不能带来生存率方面的益处^[9]。对于非生殖细胞性生殖细胞瘤,延期手术可能对提高患者生存率方面有一定的益处^[10]。因此,我们认为,对疑诊ICGCTs的患者进行神经外科手术应仅限于进行活检以明确诊断或者患者出现脑积水从而进行引流处理的情况。

2.2 放射治疗

2.2.1 颅内生殖细胞瘤的放射治疗 对于颅内生殖细胞瘤而言,放射治疗是其重要的干预手段。而生殖细胞瘤更是能够经放疗得到治愈的肿瘤。通过使用全脑脊髓照射(craniospinal irradiation, CSI)、全脑放射治疗(whole brain radiotherapy, WBRT)以及全脑室放射治疗(whole ventricular radiotherapy, WVRT)等放疗方案,90%以上的生殖细胞瘤患者能够治愈^[11,12,13]。对颅内生殖细胞瘤放射治疗的关键与争议在于照射范围与剂量方面。

在临床上,由于生殖细胞瘤可通过脑脊液种植播散转移,因此,既往对生殖细胞瘤患者施行CSI治疗一直都是其标准的治疗方案。然而,在CSI使患者获得良好疗效的同时,不可避免的带来了一系列的化疗相关风险,包括严重的内分泌以及神经认知功能受损,同时CSI在对局限性颅内生殖细胞瘤患者疗效方面与WVRT类似^[14]。因此,经过对生殖细胞瘤的多种放疗方案的研究,近年来对颅内生殖细胞瘤的诊疗准则获得了一定的进展。基底节区的生殖细胞瘤,其脊髓转移概率较低,因此建议进行肿瘤局部性放疗或WVRT,不必使用CSI治疗方案^[15]。另外,对于颅内多发性生殖细胞瘤、脑脊液检出肿瘤细胞以及脊髓MRI提示出现转移病灶等情况,应进行CSI治疗。

对于放射剂量的调整方面,尽管不同的文献报道使用各种剂量的放射治疗方案,然而使用脑室区24 Gy,肿瘤区16 Gy的放射剂量补量对于局限性颅内生殖细胞瘤患者疗效就已足够^[16]。若患者出现脊髓转移病灶或脑脊液肿瘤细胞检出阳性的情况,建议使用肿瘤区以及转移灶40 Gy的CSI治疗方案。如果肿瘤存在未成熟畸胎瘤成分,肿瘤区的

放疗剂量应提高至 54.4 Gy^[17]。

2.2.2 非生殖细胞性生殖细胞肿瘤的放射治疗 对于 NGGCTs 患者,单独应用放射治疗很少能够使患者得到疾病的痊愈,其 5 年生存率约在 35% ~ 60% 之间^[18]。而使用基于铂类的化疗方案联合放射治疗能够有效延长患者的生存期^[19],同时对肿瘤区的放疗剂量应大于 50 Gy。对于无远处转移的 NGGCTs 患者,可使用肿瘤区局限性放射治疗联合以铂类为基础的化疗方案;而对于已出现远处转移的 NGGCTs 患者,建议使用 30 Gy 的 CSI 方案联合瘤区 24 Gy 补量的放疗方案^[20]。

2.3 化学治疗

2.3.1 颅内生殖细胞瘤的化学治疗 虽然颅内生殖细胞瘤对放射治疗较为敏感,但因其对儿童患者带来的神经认知及内分泌功能损害的副作用限制了其在临床的应用。为了解决这一临床困境,学者们尝试加入化学治疗来达到削减或替代放射治疗,从而减少副作用的目的。

目前大部分的化学治疗方案是基于“化疗合并减量、缩小照射范围的治疗方案”。通过这种治疗方案,大部分患者的认知功能得到了很好的保存。另外有研究指出,化疗 2 周期后,75% 的患者的肿瘤可缩小 90% 以上,4 周期后则有 95% 的患者可达到此种疗效^[21]。虽然生殖细胞瘤对化学治疗反应尚佳,然而通过削减放疗剂量,甚至仅仅是缩小放疗的范围均可引起肿瘤的复发率增高^[22]。

2.3.2 非生殖细胞性生殖细胞肿瘤的化疗 NGGCTs 种类多样,但对基以铂类为主的化疗方案高度敏感,化疗对其的有效率高达 68% ~ 78%,但不可忽视的是化疗后肿瘤的复发率亦达到 50% ~ 70%^[23]。一个较大的非随机对照研究 SIOP-CNS-GCT 96 入组了 197 例颅内 NGGCTs 患者,其均接受了 4 个周期的顺铂、依托泊苷以及异环磷酰胺 (PEI) 的化疗。对其中无远处转移病灶的患者,在化疗后进行 54Gy 的病灶放射治疗,而对已出现转移的患者,采用 30Gy CSI 联合 24Gy 瘤区补量。患者的 5 年无进展生存率为 68%,总体生存率为 74%,仅有 5 例在治疗后出现了远处转移灶^[24]。因此,为提高治疗效果,我们建议对颅内 NGGCTs 患者采用联合化学治疗、放射治疗的综合治疗方案。

简而言之,颅内生殖细胞瘤病理类型种类繁多,其预后千差万别。颅内生殖细胞瘤的治疗已经取得了较大的进展,目前临床研究的侧重点在于保

持疗效的同时,尽可能的减少放疗的剂量与照射范围。而对 NGGCTs 患者,仍需要进一步研究进而采用综合治疗提高其总体疗效。我们期望通过对病理类型以及分子生物标记物的检测,从而使得颅内生殖细胞瘤的疗效得到进一步提高。

参 考 文 献

- [1] Nakamura H, Makino K, Yano S, et al. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan-20-year study. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(4): 314-321.
- [2] Villano JL, Virk IY, Ramirez V, et al. Descriptive epidemiology of central nervous system germ cell tumors: nonpineal analysis. *Neuro Oncol*, 2010, 12(3): 257-264.
- [3] Levin VA, Giglio P, Kyritsis AP (2005) The management of gliomas, medulloblastoma, CNS germ cell tumors, and carcinomas metastatic to the CNS. In: Cavalli F, Hansen H, Kaye S (eds) *Textbook of medical oncology*. Martin Dunitz, London, England, pp, 415-430.
- [4] McCarthy BJ, Shibui S, Kayama T, et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol*, 2012, 14(9): 1194-2000.
- [5] Okada Y, Nishikawa R, Matsutani M, et al. Hypomethylated X chromosome gain and rare isochromosome 12p in diverse intracranial germ cell tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(6): 531-538.
- [6] Ogawa K, Toita T, Kakinohana Y, et al. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys J*, 2004, 58(3): 705-713.
- [7] Bromberg JE, Baumert BG, de Vos F, et al. Primary intracranial germ-cell tumors in adults: a practical review. *J Neurooncol*, 2013, 113(2): 175-183.
- [8] Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg*, 1997; 86(3): 446-455.
- [9] Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, et al. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg*, 1997, 87(2): 222-226.
- [10] Kamoshima Y, Sawamura Y. Update on current standard treatments in central nervous system germ cell tumors. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(6): 571-575.
- [11] Schoenfeld GO, Amdur RJ, Schmalfuss IM, et al. Low-dose prophylactic craniospinal radiotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(2): 481-485.
- [12] Shikama N, Ogawa K, Tanaka S, et al. Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germ-

- inoma: a multiinstitutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer*, 2005, 104(1): 126-134.
- [13] Nguyen QN, Chang EL, Allen PK, et al. Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. *Cancer*, 2006, 107(9): 2228-2236.
- [14] Wolden SL, Wara WM, Larson DA, et al. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32(4): 943-949.
- [15] Weksberg DC, Shibamoto Y, Paulino AC, et al. Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(4): 1341-1351.
- [16] Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M, et al. Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. *Br J Cancer*, 1994, 70(5): 984-989.
- [17] Weiner HL, Finlay JL (1999) Surgery in the management of primary intracranial germ cell tumors. *Childs Nerv Syst*, 15(11): 770-773.
- [18] Jennings MT, Gelman R, Hochberg F, et al. Intracranial germ cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg*, 1985, 63(2): 155-167.
- [19] Tian C, Shi Q, Xiao G, et al. CSF and serum hCG in patients without gestational and neoplastic hCG-secretion. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71(4): 264-268.
- [20] Kim JW, Kim WC, Cho JH, et al. A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): 625-631.
- [21] Khatua S, Dhall G, O Neil S, et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(1): 42-46.
- [22] Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 846-853.
- [23] Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation—a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The first International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol*, 1996, 14(11): 2908-2915.
- [24] Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, et al. Risk adapted irradiation is feasible in intracranial non-germinomatous germ cell tumours (NGGCT): final results of SIOP CNS GCT 96. *pi51*, 2012.

胶质瘤血管生成拟态调控因子的研究进展

王帆¹ 综述 胡伟鹏², 陈春美³ 审校

1. 福建医科大学第二临床医学院, 泉州 362000

2. 福建医科大学附属第二医院神经外科, 泉州 362000

3. 福建医科大学附属协和医院神经外科, 福州 350009

摘要: 胶质瘤血管生成拟态目前为国内外研究的热点, 胶质瘤血管生成拟态的发生与发展改变肿瘤微环境。胶质瘤血管生成拟态还参与肿瘤侵袭与患者的预后。本文章将阐释多种因子, 如血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶、钙粘素、组织因子通路途径抑制物、迁移诱导蛋白、缺氧诱导因子等对于血管生成拟态的影响机制及研究进展做一综述。

关键词: 血管生成拟态; 星形细胞瘤; 调控因子; 肿瘤血管

血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 最早由 Maniatis 等^[1] 在人眼葡萄膜恶性黑色素瘤中发

基金项目: 1. 2013 年福建省泉州市科技计划项目(编号 Z【2013】0196); 2. 2013 福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(编号 2013-ZQN-JC-24)

收稿日期: 2014-08-06; 修回日期: 2015-02-10

作者简介: 王帆(1988-), 男, 医学硕士, 主要从事脑胶质瘤研究。

通讯作者: 胡伟鹏(1968-), 男, 医学硕士, 硕士生导师, 主任医师, 教授, 主要从事脑胶质瘤及脑血管病的研究。