

·述评·

儿童中枢神经系统生殖细胞肿瘤的 诊断与治疗策略



全文二维码 开放科学码

王俊华 张玉琪

【摘要】 中枢神经系统生殖细胞肿瘤(central nervous system germ cell tumors, CNS GCTs)是儿童常见的颅内恶性肿瘤之一。目前国际上治疗儿童 CNS GCTs 常采用化疗、放疗、手术等综合治疗手段。CNS GCTs 的临床表现、发生位置以及肿瘤成分均十分复杂,治疗方案和治疗结局多样,不同病理类型患者预后差异明显,使得 CNS GCTs 的处理较为复杂,因此需要通过多学科合作的综合评估与治疗以获得良好的临床结局。对患者进行全面评估、早期诊断、早期治疗,可进一步提高儿童原发性 CNS GCTs 的生存率,改善患者生存质量。

【关键词】 中枢神经系统肿瘤/诊断; 中枢神经系统肿瘤/外科学; 中枢神经系统肿瘤/放射疗法; 生殖细胞肿瘤/诊断; 生殖细胞肿瘤/放射疗法; 儿童

【中图分类号】 R739.4 R730.265.82 R726

The diagnosis and treatment of pediatric central nervous system germ cell tumors. Wang Junhua, Zhang Yuqi. Department of Neurosurgery Center, Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China. Corresponding author: Zhang Yuqi, Email: yuqi9597@sina.com

【Abstract】 Central nervous system germ cell tumors (CNS GCTs) are the common intracranial malignant tumors in children. Nowadays, chemotherapy, radiotherapy, surgery and other comprehensive treatment methods are used to treat children's CNS GCTs in the world. CNS GCTs have complex clinical manifestations, different tumor locations and tumor components, different schemes and outcomes of various treatments. The prognosis of different pathological types is significantly different, which makes the treatment of the disease more complex. Therefore, comprehensive evaluations and multidisciplinary cooperation are needed to achieve good clinical results. Comprehensive evaluation, early diagnosis and early treatment can further improve the survival rate and quality of life of children with primary CNS GCTs.

【Key words】 Central Nervous System Neoplasms/DI; Central Nervous System Neoplasms/SU; Central Nervous System Neoplasms/RT; Germ Cell Tumors/DI; Germ Cell Tumors/RT; Child

中枢神经系统生殖细胞肿瘤(central nervous system germ cell tumors, CNS GCTs)在东亚地区的发病率明显高于欧美地区,占有儿童脑肿瘤的11%~15%^[1-4]。其诊断和治疗方法根据不同临床表现、肿瘤标志物水平、病理学分型、影像学特点而有所不同。放疗是 CNS GCTs 综合治疗的重要组成部分,但放疗对于儿童患者存在远期副作用,严重影响患者生活质量;尤其对于年龄较小的患者,远期副作用更加明显,包括认知下降、生长发育迟缓、内分泌功能紊乱和不孕不育等。因此,临床应早期诊断,早期治疗,降低治疗强度,特别是尽量减少放疗的剂量和体积,以尽可能降低晚期后遗症的发生风险,同时保持或进一步提高 CNS GCTs 患者的生存率。

一、生殖细胞肿瘤分类

生殖细胞肿瘤的分类较为复杂,按照 WHO 病理类型分型可分为:①生殖细胞瘤;②非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤(non-germinomatous germ cell tumor, NGGCT),包括胚胎癌、内胚窦瘤(卵黄囊瘤)、绒毛膜上皮

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.05.001

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2020YFC1107602)

作者单位:清华大学玉泉医院神经外科中心(北京市,100040)

通信作者:张玉琪, Email: yuqi9597@sina.com

癌、畸胎瘤(成熟性畸胎瘤、未成熟畸胎瘤、畸胎瘤恶变)、混合性生殖细胞肿瘤^[5]。

按照患者预后可分为:①预后良好病理亚型:如生殖细胞瘤和成熟畸胎瘤;②预后中等病理亚型:如合体滋养细胞成分的生殖细胞瘤、未成熟畸胎瘤、畸胎瘤恶变、以生殖细胞瘤或畸胎瘤为主要成分的混合性生殖细胞肿瘤;③预后不良病理亚型:如绒毛膜上皮癌、卵黄囊瘤/内胚窦瘤、胚胎癌和以上述三种成分为主的混合性生殖细胞肿瘤^[6,7]。

按照肿瘤标记物检查结果可分为:①非分泌型生殖细胞肿瘤(生殖细胞瘤和成熟畸胎瘤):脑脊液或血清中 AFP、 β -HCG 均为阴性;②分泌型生殖细胞肿瘤:脑脊液或血清中 AFP 和(或) β -HCG 水平高于正常值。

二、早期诊断要点

早期诊断是制定 CNS GCTs 治疗方案的关键。目前主要依据患者临床特点、影像学表现及肿瘤标记物特点进行初步诊断^[7,8]。

(一)临床特点

1. 好发部位:CNS GCTs 主要好发于松果体区和鞍区,第三好发部位为基底节区。有 5%~10% 的患者同时存在松果体区和鞍区双发病灶,这类肿瘤通常是生殖细胞瘤^[9,10]。

2. 发生部位存在性别差异:松果体区、基底节及丘脑 GCTs 以男性多见,鞍区 GCTs 以女性多见。

3. 临床症状:鞍区 CNS GCTs 常以多饮、多尿为首发症状,可伴内分泌失调和(或)视力、视野障碍;松果体区 CNS GCTs 可出现 Parinaud 综合征、性早熟等;基底节区 CNS GCTs 主要表现为进行性轻度偏瘫,少数患者可伴智力减退和性早熟。

(二)影像学特点

不同病理类型患者的影像学表现有相似之处,也有各自的特征性表现^[11-14]。

1. 鞍区生殖细胞瘤:CT 图像常为等高密度影,质地均匀,增强 MR 呈均匀强化。垂体柄增粗是早期鞍区生殖细胞瘤的特征性影像学表现,神经垂体 T1WI 高信号消失是鞍区生殖细胞瘤的另一特征性影像学表现。

2. 松果体区生殖细胞瘤:其 MR 的特点与鞍区生殖细胞瘤类似,CT 图像显示肿瘤边缘有规整的圆形钙化点,是此部位生殖细胞瘤的特征性表现。

3. 基底节区生殖细胞瘤:早期常表现为 T1 及增强像无明显改变,T2 像有散在点状高信号,无占位效应,以同侧外侧裂区大脑皮层萎缩及同侧侧裂池增宽为典型特征。

4. 播散性生殖细胞瘤:病灶同时存在于鞍区和松果体区两个部位,或可见沿侧脑室和第三脑室播散的病灶。

5. 畸胎瘤或以畸胎瘤为主要成分的混合生殖细胞肿瘤:CT 平扫提示肿块多呈囊实性包块,呈分叶状或结节状,可含钙化(或骨化)灶、囊液与脂肪;MR 常表现为肿块为多房囊性,边界清,增强扫描可见肿块不均匀强化。绒癌常血运丰富,瘤内常见坏死出血。其余类型 NGGCTs 的 CT 或 MR 检查无明显特征性表现。

(三)肿瘤标记物特点

绒毛膜上皮细胞癌分泌 β -HCG 的量常大于 10 000 IU/L,卵黄囊瘤/内胚窦瘤分泌 AFP 的量常大于 1 000 μ g/L,胚胎癌可分泌 AFP 和 β -HCG,未成熟畸胎瘤也可分泌 AFP^[7]。

(四)诊断要点

生殖细胞瘤可通过以下途径诊断^[7,8,15]:①立体定向穿刺活检或内镜下获取组织活检;②通过试验性化疗或放疗,以明确诊断或排除诊断;③通过手术获取组织标本进行病理学检查。

NGGCTs 的初步临床诊断可通过肿瘤标记物情况进行推测。 β -HCG 和 AFP 水平均升高,应考虑为胚胎癌或混合性 GCTs;仅 AFP 轻度升高,提示为未成熟畸胎瘤或含有未成熟畸胎瘤及生殖细胞瘤成分的混合 GCTs;AFP 明显升高提示为内胚窦瘤或有内胚窦瘤成分的混合性 GCTs; β -HCG > 1 000 mIU/mL,考虑为绒癌或含有绒癌成份的混合性 GCTs。需要联合临床表现、神经影像学检查、肿瘤标志物和组织病理学检查结果做出最终诊断^[7]。

三、治疗策略

参考 2018 年国际癌症研究所儿童治疗编委会发布的《儿童中枢神经系统生殖细胞肿瘤的治疗指南》以及国内外多个医学中心研究结果,提出以下治疗策略^[7,16-20]。

(一)生殖细胞瘤的治疗

颅内生殖细胞瘤无须手术,行放疗和化疗即可达到治愈。对于局限的生殖细胞瘤,可实施局部+全脑室放疗;对于播散性生殖细胞瘤,可行局部+全脑全脊髓放疗。通常正规化疗安全有效,可以减少放疗的剂量;对于3岁以下患者,可通过化疗推迟初始放疗的年龄。

(二)非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤的治疗

1. 对于肿瘤标记物阴性患者应首选手术全切肿瘤,获取病理结果后再制定后续治疗方案。

2. 对于肿瘤标记物阳性患者,如影像学表现以肿瘤囊性为主,或呈多囊性变,提示畸胎瘤的可能性大,化疗敏感性较差,可直接手术切除肿瘤;如因肿瘤体积巨大或肿瘤卒中引起脑疝或意识障碍,则需急诊手术减压,术后根据病理结果制定后续治疗方案。除上述情况外,对于分泌型 GCTs 均建议先行诱导化疗,化疗后复查肿瘤标记物水平并行影像学检查;如化疗后肿瘤无反应或继续生长、重复化疗周期后肿瘤体积缩小不明显、出现新的急性症状或相关影像学改变(如瘤内出血),应考虑手术治疗;手术后根据病理结果、肿瘤切除程度及术后肿瘤标志物水平决定是否行下一步辅助治疗。如化疗后病灶消失,则继续化疗4~6个周期后行进一步放疗,以降低肿瘤复发率。

当组织学诊断与血清和(或)脑脊液肿瘤标记物结果不一致时,应依据组织学恶性度最高和预后最差类型制定治疗方案。相反,如果组织学诊断显示 NGGCTs 成分,尽管 AFP 和(或) β -hCG 水平正常,患者仍应按照 NGGCTs 而非单纯生殖细胞瘤来进行治疗。

3. 对于不含有恶变成分的成熟和未成熟畸胎瘤,手术完全切除是治疗的关键。生长性畸胎瘤综合征患者(是一种不断增大的孤立性肿瘤,患者 AFP/ β -hCG 水平正常或降低,外科手术证实肿瘤完全由成熟畸胎瘤构成)在化疗或放疗期间(或放疗化疗后不久),如果出现肿瘤标志物恢复正常但肿瘤仍不断增大情况,则手术切除是唯一的治愈性措施,这些病变对化疗和放疗没有反应,可有效避免患者因误诊为肿瘤复发或进展,而接受强度更高的治疗。

4. 化疗方案:主要是以铂类药物为基础的联合化疗,常用化疗药物包括顺铂、卡铂、博来霉素、依托泊苷、替尼泊苷、异环磷酰胺、环磷酰胺、长春新碱等。

5. 放疗方案:①18~24 Gy 全脑室照射(whole-ventricle irradiation, WVI)+瘤床40~54 Gy;②18~36 Gy 全脑全脊髓照射(craniospinal irradiation, CSI)+54 Gy 瘤床;③40~54 Gy 瘤床局部照射。

(三)复发性生殖细胞肿瘤的治疗

对于复发性生殖细胞肿瘤中未接受放疗的患者,化疗后可再次获得缓解,缓解后行放疗(CSI+局部加强);对于已接受过 CSI 者,可考虑行自体干细胞救援下超大剂量化疗。对于 NGGCTs 复发的患者,如病灶局限可考虑再次手术切除肿瘤,术后继续化疗,降低复发率。对于复发时肿瘤已播散转移的患者可行自体干细胞救援下超大剂量化疗或姑息性治疗。

四、随访

大多数儿童生殖细胞肿瘤治疗效果良好,可以获得长期生存,定期随访、及时干预非常重要。如出现复发,应及时治疗。治疗和随访期间要重点监测血清肿瘤标志物水平,定期复查头部及全脊髓增强 MRI。

综上,由于中枢神经系统生殖细胞肿瘤成分复杂,发病部位特殊,治疗方案及治疗结果多样,需要在多学科评估的基础上,由各学科共同参与制定诊疗方案。对患者进行全面评估、早期诊断、正规治疗,可提高儿童原发 CNS GCTs 的生存率,改善患者生存质量。

参考文献

- 1 Wong TT, Ho DM, Chang KP, et al. Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004) [J]. Cancer, 2005, 104(10): 2156-2167. DOI: 10.1002/cncr.21430.
- 2 Giraud G, Ramqvist T, Pastrana DV, et al. DNA from KI, WU and Merkel cell polyomaviruses is not detected in childhood central nervous system tumours or neuroblastomas [J]. PLoS One, 2009, 4(12): e8239. DOI: 10.1371/journal.pone.0008239.
- 3 Nakamura H, Makino K, Yano S, et al. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture [J]. J Clin Neurosci, 2001, 4(1): 1-6.

- ture in southern Japan-20-year study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(4):314-321. DOI:10.1007/s10147-010-0178-y.
- 4 Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors[J]. *Oncologist*, 2000, 5(4):312-320.
 - 5 Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):803-820. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1.
 - 6 Matsutani M, Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors-the Japanese experience[J]. *J Neurooncol*, 2001, 54(3):311-316. DOI:10.1023/a:1012743707883.
 - 7 Jakacki R. Central Nervous System Germ Cell Tumors[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2002, 4(2):139-145. DOI:10.1007/s11940-002-0022-4.
 - 8 罗世祺. 颅内生殖细胞肿瘤[M]. 第一版, 北京: 科学技术文献出版社, 2006.
 - 9 Luo SQ. Intracranial Germ Cell Tumors[M]. Edition I, Beijing Science and Technology Literature Press, 2006.
 - 10 Weksberg DC, Shibamoto Y, Paulino AC. Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(4):1341-1351. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.04.033.
 - 10 Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review[J]. *Oncologist*, 2008, 13(6):690-699. DOI:10.1634/theoncologist.2008-0037.
 - 11 Wu CC, Guo WY, Chang FC, et al. MRI features of pediatric intracranial germ cell tumor subtypes[J]. *J Neurooncol*, 2017, 134(1):221-230. DOI:10.1007/s11060-017-2513-x.
 - 12 Liang L, Korogi Y, Sugahara T, et al. MRI of intracranial germ-cell tumours[J]. *Neuroradiology*, 2002, 44(5):382-388. DOI:10.1007/s00234-001-0752-0.
 - 13 李强, 张玉琪. 颅内生殖细胞瘤的诊断与治疗[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(6):479-480. DOI:10.3321/j.issn:1001-2346.2008.06.034.
 - 14 Li Q, Zhang YQ. Application of diagnostic chemotherapy in the diagnosis and treatment of intracranial germinoma[J]. *Chin J Neurosurg*, 2008, 24(6):479-480. DOI:10.3321/j.issn:1001-2346.2008.06.034.
 - 14 甲戈, 罗世祺, 邱小光, 等. 基底神经节区生殖细胞瘤的早期诊断及综合治疗[J]. *中华神经外科杂志*, 2009, 25(5):388-390. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2009.05.003.
 - 14 Jia G, Luo SQ, Qiu XG, et al. Early diagnosis and comprehensive treatment with chemotherapy and radiotherapy for intracranial basal ganglia germinoma: a report of 25 cases[J]. *Chin J Neurosurg*, 2009, 25(5):388-390. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2009.05.003.
 - 15 方陆雄, 徐书翔, 朱明华, 等. 诊断性化疗在颅内生殖细胞瘤诊治中的应用[J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 29(10):984-986. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2013.10.005.
 - 15 Fang LX, Xu SX, Zhu MH, et al. Application of diagnostic chemotherapy in the diagnosis and treatment of intracranial germinoma[J]. *Chin J Neurosurg*, 2013, 29(10):984-986. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2013.10.005.
 - 16 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. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00244-2.
 - 17 Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, et al. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(12):1661-1672. DOI:10.1093/neuonc/nox122.
 - 18 Fangusaro J, Wu S, MacDonald S, et al. Phase II trial of response-based radiation therapy for patients with localized CNS nongerminomatous germ cell tumors: A Children's Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34):3283-3290. DOI:10.1200/JCO.19.00701.
 - 19 Goldman S, Bouffet E, Fisher PG, et al. Phase II trial assessing the ability of neoadjuvant chemotherapy with or without second-look surgery to eliminate measurable disease for nongerminomatous germ cell tumors: A Children's Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(22):2464-2471. DOI:10.1200/JCO.2014.59.5132.
 - 20 Denyer S, Bhimani AD, Patil SN, et al. Treatment and survival of primary intracranial germ cell tumors: a population-based study using SEER database[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(3):671-685. DOI:10.1007/s00432-019-03088-7.

(收稿日期: 2021-01-23)

本文引用格式: 王俊华, 张玉琪. 儿童中枢神经系统生殖细胞肿瘤的诊断与治疗策略[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(5): 401-404. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.05.001.

Citing this article as: Wang JH, Zhang YQ. The diagnosis and treatment of pediatric central nervous system germ cell tumors[J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(5):401-404. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.05.001.