

# 松果体区肿瘤诊断与治疗策略

方陆雄 宋焯 漆松涛

**【摘要】** 对于松果体区肿瘤的患者,不提倡未加选择、未加甄别地施行神经内镜下肿瘤组织活检术。即使是血清肿瘤标志物 $\beta$ -绒毛膜促性腺激素和(或)甲胎蛋白水平升高的生殖细胞肿瘤病例,亦不建议行肿瘤组织活检术,而是建议采取新辅助化疗进行分层管理。对临床表现高度提示可能是生殖细胞瘤的患者,是神经内镜下肿瘤组织活检术的适应证,但也可采取诊断性药物化疗,或诊断性放射治疗的方案。除上述两类肿瘤外,其他类型的松果体区肿瘤均应先行开颅手术切除肿瘤,然后根据组织病理学结果辅以放化疗或随访观察。

**【关键词】** 松果体区肿瘤(非 *MeSH* 词); 化疗; 神经外科手术; 综述

## Diagnosis and treatment of pineal region tumors

FANG Lu-xiong, SONG Ye, QI Song-tao

Department of Neurosurgery, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: FANG Lu-xiong (Email: nfflx@126.com)

**【Abstract】** Indiscriminate neuroendoscopic biopsy of pineal region tumors is not advisable. For germ cell tumors with elevated tumor markers ( $\beta$ -human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein), biopsy is not necessary, and neoadjuvant chemotherapy can be used for stratified management. If diagnosis of germ cell tumors is clinically highly suggestive, neuroendoscopic biopsy or diagnostic chemotherapy may be recommended. Except for those two types of the pineal tumors, others can be removed by craniotomy, followed by radiotherapy and chemotherapy according to the pathological results or only followed up.

**【Key words】** Pineal region tumors (not in *MeSH*); Chemoradiotherapy; Neurosurgical procedures; Review

**Conflicts of interest:** none declared

松果体区肿瘤发病率较低,成人松果体区肿瘤仅占颅内肿瘤的1%,儿童松果体区肿瘤虽较成人常见,但亦仅占颅内肿瘤的4%<sup>[1]</sup>。其病理分型众多,包含生殖细胞肿瘤、松果体实质性肿瘤、胶质瘤、脑膜瘤、转移瘤、血管病变、囊肿等。不同类型肿瘤对放化疗的敏感性差异较大,呈高度敏感者有生殖细胞瘤、内胚窦瘤、绒毛膜癌,有效者如松果体母细胞瘤、未成熟畸胎瘤或高级别胶质瘤,放化疗无效或非适应证者包括成熟畸胎瘤或脑膜瘤等。松果体区肿瘤位置深、毗邻重要神经血管,外科手术对神经外科医师极具挑战性。鉴于松果体区肿瘤的生物特点与解剖位置,其诊断与治疗策

略的制定具有一定的困难。

在松果体区肿瘤患者中,约有90%因脑积水致颅内高压症状就诊,因此脑积水的处理是外科治疗松果体区肿瘤的首要步骤。既往针对脑积水的外科治疗主要采取脑室-腹腔分流术,针对肿瘤主要采取立体定向组织活检术或开颅手术切除,术后则以放射治疗为主。然而近20年来,随着神经内镜技术的发展与成熟,松果体区肿瘤的诊治策略有所改变,目前较为公认的治疗方案是:神经内镜下第三脑室底造瘘术+肿瘤组织活检术,术后根据组织病理学结果确定下一步治疗措施,开颅手术或者放化疗<sup>[2]</sup>。临床研究业已证实,神经内镜下第三脑室底造瘘术对松果体区肿瘤所致脑积水疗效确切,术后脑积水缓解率约为85%,与脑室-腹腔分流术的疗效相当<sup>[3]</sup>;但神经内镜下肿瘤组织活检术的阳性率和准确率则有待进一步提高。Ahmed等<sup>[4]</sup>进行的神经

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.04.002

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院神经外科

通讯作者:方陆雄,Email:nfflx@126.com

内镜下第三脑室底造瘘术+肿瘤组织活检术的研究有一定代表性,纳入47例松果体区肿瘤病例,其中46例成功获取组织标本,但有7例因取材问题未能明确组织学诊断,其假阳性率高达15.22%(7/46);这7例假阳性患者中6例需再次行肿瘤组织活检术、1例则根据影像学表现作出临床诊断;共28例(生殖细胞肿瘤11例、松果体细胞瘤6例、囊肿5例、室管膜瘤3例、血管外皮瘤1例和转移瘤2例)经组织病理学检查明确诊断的患者,24例进行二次手术切除肿瘤、4例因怀疑取材问题再次行立体定向肿瘤组织活检术,累计占总病例数的59.57%(28/47);值得高度注意的是:这28例患者中6例二次手术后或二次肿瘤组织活检术后的病理学结果与神经内镜下肿瘤组织活检术结果不符,不一致率高达21.43%(6/28)。因此笔者认为,对于松果体区肿瘤患者应慎行神经内镜下肿瘤组织活检术,不加选择、不加甄别地首选神经内镜下肿瘤组织活检术,并根据其组织病理学结果制定治疗方案的策略是不可取的,这样会导致相当一部分患者承受两次手术的风险和损伤。松果体区肿瘤一经确诊,生殖细胞瘤仅需放化疗即可,其他肿瘤一般需手术切除,由此可见,松果体区肿瘤组织活检术的基本目的是甄别生殖细胞瘤,以减少二次手术的比例。笔者认为,唯有高度怀疑生殖细胞瘤的患者方被视为肿瘤组织活检术的绝对适应证。松果体区生殖细胞瘤的发病年龄为6~30岁,目前尚无发生于其他年龄段的文献报道;以男性好发,男女发病比例约为18:1<sup>[5]</sup>,提示对于女性病例,临床诊断应慎重。松果体区生殖细胞瘤的影像学表现呈均匀一致性改变,CT呈高密度, $T_1WI$ 呈稍低信号、 $T_2WI$ 呈略高信号,增强扫描病灶通常明显强化;病理改变不含出血、脂质、钙化等其他生殖细胞肿瘤的常见成分。总之,对同时符合男性、年龄6~30岁、影像学表现典型等条件者,方高度怀疑生殖细胞瘤,此为神经内镜下肿瘤组织活检术的绝对适应证;而不具备上述条件者如行肿瘤组织活检术,二次手术的比例无疑会较高。

对于临床高度怀疑生殖细胞瘤的患者,欧美国家大多首选神经内镜下肿瘤组织活检术以取得进一步的组织病理学结果<sup>[6]</sup>,但亚洲国家通常采用诊断性药物化疗或放射治疗以明确诊断,如我国有些医疗中心,以及日本、韩国等国家均有类似实践经验<sup>[3]</sup>。然而,在目前的医疗环境下,实施诊断性放化疗需做到以下两点:(1)严格掌握适应证。(2)患者

或其家属须获得知情告知。与诊断性放射治疗相比,笔者更倾向于诊断性药物化疗,理由是药物化疗在神经外科即可实施,方法简便、快捷、安全,而且在神经外科的严格监护下,施行药物化疗前无需对其脑积水进行预处理,随着肿瘤体积的缩小,脑积水逐渐减轻、颅内压下降、临床症状缓解。目前,南方医科大学南方医院神经外科通过诊断性药物化疗对生殖细胞瘤高度疑似者的诊断准确率高达95%,根据临床表现诊断生殖细胞瘤的准确率约为90%,临床诊断的准确性与神经内镜下肿瘤组织活检术相当(尚未发表)。因此笔者认为,对于已取得知情同意、依从性良好且临床表现高度支持生殖细胞瘤的患者,可直接给予诊断性药物化疗。确诊后,对于其中尚未发生蛛网膜下腔播散者可持续药物化疗至4个周期,然后行全脑放射治疗(WBRT)联合局部追加放射治疗;已发生蛛网膜下腔播散者,则需全中枢(全脑和全脊髓)放射治疗联合局部追加放射治疗。

生殖细胞肿瘤各种类型中,生殖细胞瘤不分泌甲胎蛋白(AFP),一般也不分泌 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -hCG),临床诊断困难,存在误诊风险。一般而言,血清 $\beta$ -hCG和(或)AFP水平升高即可确诊为生殖细胞肿瘤。对此类患者的治疗,欧美国家主张先行神经内镜下肿瘤组织活检术,确诊后以放化疗为首选,先予以6个周期的药物化疗,若肿瘤残留则行手术切除,术后再辅以放射治疗;若无明确的肿瘤残留,仅予放射治疗即可<sup>[7]</sup>。值得注意的是:对于血清肿瘤标志物水平升高的生殖细胞肿瘤患者,放射治疗的照射体积和剂量均与单纯生殖细胞瘤不同,需全中枢放射治疗联合局部追加放射治疗。

对于血清肿瘤标志物水平升高的松果体区肿瘤患者,笔者认为肿瘤组织活检术的意义有限,不推荐应用,这是由于组织标本的取材量较少,病理学检查结果不能全面反映肿瘤的病理构成。更关键的问题是,即使组织活检结果准确,也无法改变治疗方案。血清肿瘤标志物呈高表达者,提示肿瘤组织包含绒毛膜癌、内胚窦瘤或未成熟畸胎瘤等成分,须行强化治疗。因此对于此类患者,可先采用新辅助化疗对肿瘤进行分层管理,新辅助化疗采取EP方案[足叶乙苷 $100\text{ mg/m}^2$ (第1~5天)联合顺铂 $20\text{ mg/m}^2$ (第1~5天)],治疗1~2个周期后,若肿瘤反应良好,达到部分缓解(PR)或完全缓解(CR),则继续药物化疗至6个周期,再予以放射治疗;如对药

物化疗反应欠佳,表现为疾病进展(PD)或疾病稳定(SD),应改行手术切除,术后继续药物化疗至6个周期,再行放射治疗<sup>[8]</sup>。组织病理学研究表明,对新辅助化疗反应欠佳的患者肿瘤组织中大多包含成熟畸胎瘤成分<sup>[9]</sup>,此类患者即使经过6个周期的药物化疗,仍需手术治疗;但经过6个周期的药物化疗后,骨髓功能抑制多较明显,此时行外科手术,风险无疑较新辅助化疗后及时手术治疗显著增加。在血清肿瘤标志物呈高表达的生殖细胞肿瘤患者中,约50%为混合性肿瘤,如果影像学显示肿瘤组织中囊性、钙化、脂质等放化疗不敏感成分所占比例较大,建议先行手术切除肿瘤,术后再辅以放化疗。

除单纯生殖细胞瘤,以及血清 $\beta$ -hCG和(或)AFP水平升高的生殖细胞肿瘤外,其他松果体区肿瘤即使进行肿瘤组织活检术,绝大多数仍需开颅手术切除肿瘤,术后还需辅助放化疗或仅需随访观察。因此,对于血清肿瘤标志物水平正常的松果体区肿瘤患者,如其临床表现未高度提示生殖细胞瘤,笔者建议直接开颅手术切除肿瘤。虽然这一治疗策略可能使极个别生殖细胞瘤患者不必要地接受了手术治疗,但可使大多数松果体区肿瘤患者免除肿瘤组织活检术的风险,利大于弊。

松果体区在颅内的位置较深,周围环绕重要组织结构。因此,松果体区肿瘤外科手术极具挑战性,即使临床经验丰富的神经外科医师也需慎重考虑手术风险。Poppen入路和Krause入路是切除松果体区肿瘤的经典入路,各有优缺点。国内有部分术者采用经纵裂-穹窿间入路,同样取得良好手术效果<sup>[10]</sup>,南方医科大学南方医院神经外科主要采用Poppen入路(约95%的松果体区肿瘤)。与Krause入路和经纵裂-穹窿间入路相比,Poppen入路的适应证更广泛,几乎适用于所有类型的松果体区肿瘤;此外,并发症少也是Poppen入路的优点。采用Poppen入路应注意术中不要损伤枕叶视觉皮质,患者取俯卧位,术中抬起枕叶而非经后纵裂牵拉枕叶,予以脱水药、脑室穿刺、切开蛛网膜的方法充分松弛脑组织,保护枕内静脉等措施可以减少术后视觉皮质损伤导致的偏盲。小骨窗甚至锁孔经Krause入路神经内镜辅助手术或神经内镜控制下手术是切除松果体区肿瘤的新方法。

综上所述,松果体区肿瘤以神经内镜下肿瘤组织活检术为基础的诊治策略值得商榷。笔者认为,南方医科大学南方医院的诊治策略确诊率更高,操

作更简便、高效,值得临床应用。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Bauchet L, Rigau V, Mathieu - Daudé H, Fabbro - Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D, Moritz J, Puget S, Bauchet F, Pallusseau L, Duffau H, Coubes P, Trétarre B, Labrousse F, Dhellemmes P; Société Française de Neurochirurgie Pédiatrique, Société Française de Neurochirurgie, Société Française de Neuropathologie; Association des Neuro - Oncologues d'Expression Française. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors [J]. J Neurooncol, 2009, 92:87-98.
- [2] Chibbaro S, Di Rocco F, Makiese O, Reiss A, Poczos P, Mirone G, Servadei F, George B, Crafa P, Polivka M, Romano A. Neuroendoscopic management of posterior third ventricle and pineal region tumors: technique, limitation, and possible complication avoidance[J]. Neurosurg Rev, 2012, 35:331-338.
- [3] Limbrick DD Jr, Baird LC, Klimo P Jr, Riva - Cambrin J, Flannery AM; Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence - Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 4: cerebrospinal fluid shunt or endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus in children [J]. J Neurosurg Pediatr, 2014, 14 Suppl 1:30-34.
- [4] Ahmed AL, Zaben MJ, Mathad NV, Sparrow OC. Endoscopic biopsy and third ventriculostomy for the management of pineal region tumors[J]. World Neurosurg, 2015, 83:543-547.
- [5] Fang LX, Zhu MH, Xu SX, Li ZY, Qi ST. Diagnostic analysis of 162 cases of primary intracranial germ cell tumors [J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2014, 30:541-544. [方陆雄, 朱明华, 徐书翔, 李志勇, 漆松涛. 颅内原发性生殖细胞肿瘤162例诊断分析[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30:541-544.]
- [6] Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, Fangusaro J, Matsutani M, Nicholson JC. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours[J]. Lancet Oncol, 2015, 16:E470-477.
- [7] Goldman S, Bouffet E, Fisher PG, Allen JC, Robertson PL, Chuba PJ, Donahue B, Kretschmar CS, Zhou T, Buxton AB, Pollack IF. 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, 33:2464-2471.
- [8] Fang LX, Xu SX, Zhu MH, Qi ST. Application of diagnostic chemotherapy in the diagnosis and treatment of intracranial germinoma[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2013, 29:984-986. [方陆雄, 徐书翔, 朱明华, 漆松涛. 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, 29:984-986.]
- [9] Fang LX, Song Y, Ou YC, Qi ST. The application of single-cycle neoadjuvant chemotherapy in the treatment of intracranial secreting germ cell tumor [J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2018, 34:1085-1088. [方陆雄, 宋焯, 欧毅超, 漆松涛. 单周期新辅助化疗在颅内分泌型生殖细胞肿瘤治疗中的应用. 中华神经外科杂志, 2018, 34:1085-1088.]
- [10] Ma ZY, Liu QL, Zhang YQ, Luo SQ. Resect pediatric pineal region tumors by trans frontal callosal-interforniceal approach[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2003, 19:273-276. [马振宇, 刘庆良, 张玉琪, 罗世祺. 经额胼胝体-穹窿间入路切除儿童松果体区肿瘤[J]. 中华神经外科杂志, 2003, 19:273-276.]

(收稿日期:2020-04-12)

(本文编辑:彭一帆)