

儿童松果体区生殖细胞肿瘤28例临床诊治分析

王举磊 黄涛 田启龙 周加华 王樑 屈延

【摘要】 目的 总结儿童松果体区生殖细胞肿瘤的临床治疗方法及效果。方法与结果 选择2012年3月至2019年12月的原发性松果体区生殖细胞肿瘤患儿共28例,并对其临床资料进行回顾分析。临床表现有高频压症状、上视不能、性早熟等。其中7例经诊断性放化疗间接诊断为单纯生殖细胞瘤,其余病例均经病理学检查确诊,包括15例混合性生殖细胞肿瘤、3例成熟畸胎瘤、2例未成熟畸胎瘤、1例绒毛膜癌。采用诊断性放化疗证实有效后继续完成放射治疗或药物化疗者7例。术前尝试药物化疗3例,肿瘤进展后改为开颅手术,直接开颅手术切除18例,其中手术入路为经前纵裂-胼胝体-穹隆间入路15例,经幕下小脑上入路6例。肿瘤全切除16例,次全切除3例,部分切除2例。所有患儿术后血清肿瘤标志物均显著下降,平均为69.55%。平均住院时间19.35 d。术后出院时1例因昏迷放弃治疗,其余27例患儿头痛、恶心呕吐等高频压症状明显缓解,有10例继发脑积水,再次出现高频压症状,均经脑室-腹腔分流术后症状消失。平均随访2.53年,其中7例生殖细胞瘤患儿未见复发。15例混合性生殖细胞瘤患儿完全缓解8/15;术后放弃治疗1例,失访1例;复发率5/15,其中原位复发2例、2例脑室播散、1例脊髓播散;死亡1例(1/15),术后23个月因肿瘤进展死亡。5例畸胎瘤患儿均未见复发。1例绒毛膜癌患儿于术后4个月因肿瘤进展死亡。**结论** 儿童松果体区生殖细胞肿瘤病理类型多样,以混合性生殖细胞瘤多见,血清学肿瘤标记物在诊疗中具有重要意义。手术联合规范放化疗是重要治疗手段,采用多学科诊疗模式,进行个体化精准治疗,可显著延长患者生存期。

【关键词】 肿瘤,生殖细胞和胚胎性; 松果腺; 儿童; 神经外科手术; 化放疗

Clinical analysis of 28 cases with pediatric germ cell tumors in pineal region

WANG Ju-lei, HUANG Tao, TIAN Qi-long, ZHOU Jia-hua, WANG Liang, QU Yan

Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710038, Shannxi, China

Corresponding author: QU Yan (Email: yanqu0123@icloud.com)

【Abstract】 Objective To summarize the treatment methods and effects of pediatric germ cell tumors in pineal region. **Methods and Results** Clinical data of 28 children with primary intracranial pineal region germ cell tumors from March 2012 to December 2019 were analyzed retrospectively. The clinical manifestations include high intracranial pressure symptoms, parinaud symptoms and precocious puberty. Seven patients were diagnosed as germinoma indirectly by diagnostic radiotherapy/chemotherapy, the rest patients were confirmed by pathological examination: 15 mixed germ cell tumors, 3 mature teratomas, 2 malignant teratomas and 1 choriocarcinoma. Managements: 7 cases were continued to complete chemotherapy after being confirmed effective by diagnostic chemotherapy or radiotherapy. Three cases were underwent chemotherapy before operation, ineffectively, and were underwent operation after the tumor progressed, and 18 cases were directly resected. The operative approach was via longitudinal fissure-corpus callosum-fornix in 15 cases and infratentorial supracerebellar approach in 6 cases. Total resection was performed in 16 cases, subtotal resection in 3 cases and partial resection in 2 cases. The serum tumor markers of all children decreased significantly after surgery, with an average of 69.55%. The average hospital stay was 19.35 d for all. At the time of discharge from hospital, one patient abandoned treatment due to coma, the remaining 27 patients with headache, nausea and vomiting, and other symptoms of high intracranial pressure significantly relieved. There were 10 cases of secondary hydrocephalus, and symptoms

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.04.010

基金项目:陕西省重点研发计划项目(项目编号:2019SF-058)

作者单位:710038 西安,空军军医大学唐都医院神经外科

通讯作者:屈延,Email:yanqu0123@icloud.com

of high intracranial pressure recurred. The symptoms disappeared after the shunt. The cases in this group were followed up for an average of 2.53 years, and 7 cases of germinoma had no recurrence. Fifteen cases with mixed germ cell tumors had a complete remission of 8/15; one patient gave up treatment after surgery; 5/15 of relapses, of which 2 recurred in situ, 2 recurred in ventricular dissemination, one recurred in spinal cord disseminated; and one case (1/15) died of tumor progression 23 months after surgery. There were no recurrences in 5 cases with teratoma. One case with choriocarcinoma died of tumor progression 4 months after surgery. **Conclusions** There are various types of germ cell tumors in the pineal gland in children. Mixed germ cell tumors are more common. Serological tumor markers are of great significance in diagnosis and treatment. Surgery combined with standardized chemoradiotherapy is an important treatment method. The use of multi-disciplinary diagnosis and treatment mode and individualized precise treatment can significantly extend the survival of patients.

【Key words】 Neoplasms, germ cell and embryonal; Pineal gland; Child; Neurosurgical procedures; Chemoradiotherapy

This study was supported by Key Research and Development Projects of Shaanxi Province, China (No. 2019SF-058).

Conflicts of interest: none declared

生殖细胞肿瘤是儿童常见的松果体区病变,因其位置深在,手术难度和风险均较大,既往治疗多采用脑室-腹腔分流术联合伽马刀放射治疗,或部分切除后再辅以放射治疗,但效果欠佳,术后复发率高^[1]。随着显微神经外科技术的进步,在安全的前提下最大程度全切除肿瘤并联合放化疗已逐渐成为共识,研究显示,该治疗方案可显著延长患儿生存期^[1]。但迄今不同治疗方案疗效和安全性的评价尚无一致性结论,基于此,回顾分析空军军医大学唐都医院 2012 年 3 月至 2019 年 12 月收治的 28 例儿童松果体区生殖细胞肿瘤患儿的临床资料,旨在探讨此类疾病的治疗方法及其效果。

临床资料

一、病例选择

1. 诊断标准 (1)影像学检查证实松果体区原发性占位性病变,或松果体区、鞍区多发病变,伴或不伴梗阻性脑积水。(2)血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG,正常参考值:0~7 mIU/ml)和(或)甲胎蛋白(AFP,正常参考值:0~7 ng/ml)正常或升高。(3)经术后组织病理学确诊。

2. 纳入与排除标准 (1)发病年龄 ≤ 15 岁。(2)肿瘤位于松果体区,无脑室或椎管播散,且经病理学证实为生殖细胞肿瘤。(3)肿瘤位于松果体区,伴或不伴脑室播散,无椎管播散,血清 β -hCG和(或)AFP升高或正常,经诊断性放射治疗或药物化疗后肿瘤体积缩小 $>25\%$ 。(4)排除术前存在脑室或椎管广泛播散。(5)排除非原发性颅内生殖细胞肿瘤。(6)排除凝血或其他重要脏器功能异常,存在手术

禁忌证者。(7)所有患儿监护人均对治疗方案知情并签署知情同意书。(8)本研究经空军军医大学唐都医院道德伦理委员会审核批准。

二、临床资料

1. 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2019 年 12 月我院神经外科收治的 28 例生殖细胞肿瘤患儿,男性 25 例,女性 3 例;年龄 8~25 岁,平均 11.62 岁;病程 2~31 d,平均 13.53 d;肿瘤直径 <2 cm 5 例,2~4 cm 者 17 例, >4 cm 者 6 例;其中 1 例 7 年前行第三脑室病变切除术并经术后病理证实为畸胎瘤,后复发。

2. 临床特点 (1)症状与体征:本组所有患儿均有不同程度的高颅压症状,主要表现为头痛、恶心及呕吐,伴复视(11 例次占 39.29%),视物模糊(9 例次占 32.14%),嗜睡(5 例次 17.86%),昏迷(1 例次占 3.57%);Parinaud 综合征(双眼上视不能 11 例次占 39.29%),性早熟(2 例次占 7.14%),眼震(5 例次占 17.86%),视乳头水肿(7 例次占 25%)。其中有 3 例外院行诊断性放射治疗或药物化疗后病情加重至嗜睡状态。无多饮多尿病例。(2)血清学检查:单纯 β -hCG 升高者 5 例,其中 4 例轻度升高,为 41.39~59.96 mIU/ml,1 例显著升高达 8300 mIU/ml。单纯 AFP 升高者 13 例,为 126.20~795.19 ng/ml; β -hCG 和 AFP 均升高者 2 例;均阴性者 8 例。本组病例均未进行脑脊液肿瘤标志物检测。(3)影像学检查:本组 28 例患儿均行 CT 和(或)MRI 影像学检查,23 例出现不同程度脑室扩大,其中 15 例表现为中至重度脑积水伴双侧额角间质水肿。病灶均位于第三脑室后部,向上、侧方生长,边界较为清晰。有 6 例患儿 CT 表现为第三脑室后部实性病灶,类圆形,呈稍

高、等密度,其中4例有斑片状或短条状钙化,MRI强化较为均匀,其中3例伴多发小的类圆形囊性变,提示生殖细胞瘤可能性大;其余22例CT表现为混杂高密度,MRI为混杂信号,边界清楚,不均匀强化,可见多个大小不一的囊性变,内部无坏死状,多为类圆形,可呈分叶状,提示混合性生殖细胞肿瘤或畸胎瘤可能性大。此外,有4例患儿MRI显示瘤周双侧丘脑受压严重,可见水肿表现,提示丘脑受累。

三、诊断、治疗及预后

1. 病理诊断 本组28例患儿有7例(25%)经诊断性放化疗间接诊断为单纯生殖细胞瘤,经术后病理学确诊15例(53.57%)为混合性生殖细胞肿瘤(含有软骨组织、异型上皮及神经上皮菊形团等成分),3例(10.71%)畸胎瘤,2例(7.14%)未成熟畸胎瘤和1例(3.57%)绒毛膜癌。

2. 治疗方案 (1)放射治疗联合脑室-腹腔分流术:2例伴严重脑积水患儿先行脑室-腹腔分流术缓解脑积水,随后行诊断性放射治疗(1.80 cGy/次、共3次)。治疗后肿瘤体积明显缩小(>25%)则行4个周期的药物化疗,随后继续放射治疗,总剂量为全脑室24 Gy,瘤床40 Gy。(2)药物化疗:包括诊断性药物化疗5例,术前治疗性药物化疗3例。两种方案均为EP方案:顺铂(DDP)20 mg/(m²·d),依托泊苷(VP-16)100 mg/(m²·d),5 d为一疗程。5例诊断性药物化疗有效,继续给予3个疗程的药物化疗,总计4个疗程;此5例患儿药物化疗结束后继续予以放射治疗,总剂量为全脑室24 Gy,瘤床40 Gy。3例治疗性药物化疗均为AFP升高患儿,均于药物化疗1个疗程后出现肿瘤进展,改为开颅手术。(3)开颅手术切除:开颅手术切除病灶共计21例,其中经前纵裂-胼胝体-穹隆间入路15例,经幕下小脑上入路6例。肿瘤全切除16例,肉眼全切除率76.19%,次全切除3例,部分切除2例。

3. 术后放化疗方案 所有开放手术患儿术后均行放化疗。根据病理结果、肿瘤是否全切除、肿瘤标志物水平等因素,经影像科、肿瘤科、放疗科等多学科讨论后行再行放化疗。放疗方案:全中枢(脑室及椎管)1.80 cGy/次、12~16次;瘤床局部加量1.80 cGy/次、12~14次,全中枢总剂量不超过30 Gy,瘤床不超过54 Gy。化疗方案:为EP方案,视复查情况给予4~6个疗程的药物化疗。

4. 疗效与预后 所有患儿治疗后血清肿瘤标志物均显著下降,术后7 d降幅达51.28%~79.83%,平

均为69.55%。所有患儿住院11~37 d,平均为19.35 d。术后出院时1例因昏迷放弃治疗,此例患儿为部分切除,考虑原因为静脉回流障碍及术区水肿,转至当地医院后于术后25 d死亡,其余27例患儿头痛、恶心呕吐等高颅压症状明显缓解;11例复视患儿中6例恢复正常,5例明显减轻,无加重病例;视物模糊症状均有不同程度改善;体格检查眼震均消失;双眼上视不能治疗后消失3例,5例经1~3个月恢复正常,3例有好转但症状持续存在。行开颅手术患儿术后颅内感染1例,经抗生素治疗后痊愈;术后脑积水复发10例,均为经前纵裂-胼胝体-穹隆间入路病例,再次出现高颅压症状,均经脑室-腹腔分流术后症状消失;无颅内出血并发症。本组患儿随访0.50~7.00年,平均2.53年,其中7例单纯生殖细胞瘤患儿均未见复发;15例混合性生殖细胞肿瘤患儿失访1例(6.67%,1/15),完全缓解8例(53.33%,8/15),术后放弃治疗1例(6.67%,1/15),复发5例(33.33%,5/15),复发时间为治疗结束后6~13个月,平均9.32个月,其中原位复发2例,2例脑室播散,1例脊髓播散,其中1例于术后23个月因肿瘤进展而死亡;5例畸胎瘤患儿均未见复发。1例绒毛膜癌患儿于术后4个月因肿瘤进展死亡。

典型病例

患儿 男性,8岁,主因头痛伴恶心、呕吐1周,于2019年2月28日入院。患儿入院前1周无明显诱因出现头痛伴恶心,为全头部慢性钝痛,与体位及姿势无关,偶有恶心及呕吐,1~2次/d,呕吐呈喷射状,为胃内容物,无多汗、肢体抽搐等症状或体征。2019年2月27日当地医院头部CT检查显示第三脑室后部、松果体区低密度影,密度不均匀,肿瘤边缘有小钙化点,双侧侧脑室额角稍增大(图1a);头部MRI增强扫描显示松果体区不均匀强化灶,内部可见多个大小不一的囊性变,双侧丘脑受压(图1b,1c)。当地医院诊断为松果体区占位性病变,为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊,门诊以“松果体区占位性病变、梗阻性脑积水”收入院。患儿既往身体健康,无手术及特殊疾病史,余个人史和家族史未见特殊。入院后体格检查未见明显阳性体征。实验室检查:血清AFP 553.05 ng/ml,β-hCG正常,余未见明显异常。结合患儿各项检查结果,临床诊断为混合性生殖细胞肿瘤。于3月4日全身麻醉下行第三脑室底造瘘术,手术过程顺利,术后患

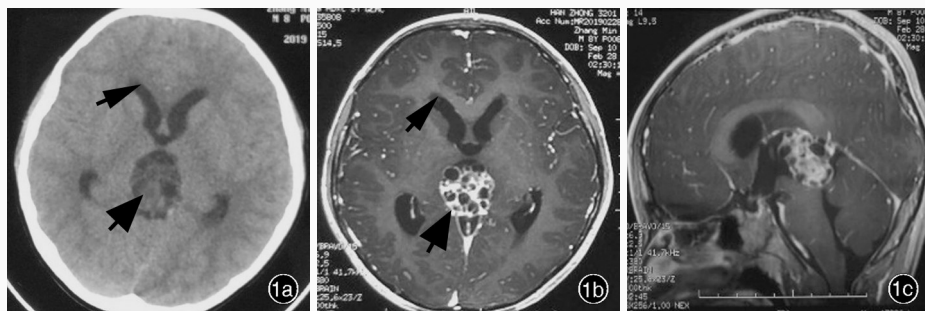


Figure 1 Brain image findings before operation (February 27, 2019) Axial CT showed an oval low density lesion in the pineal region, with uneven density inside (thick arrow indicates) and slightly enlarged of frontal horn of bilateral lateral ventricles (thin arrow indicates, Panel 1a). Axial enhanced T₁WI showed uneven enhancement signals in pineal region with clear boundary and no enhancement in multiple small cystic areas (thick arrow indicates), and slightly enlarged in bilateral lateral ventricles bilateral frontal horn (thin arrow indicates, Panel 1b). Sagittal enhanced T₁WI showed the aqueduct was compressed (Panel 1c).

图1 术前(2019年2月27日)影像学检查所见 1a 横断面CT显示松果体区椭圆形低密度影,内部密度不均(粗箭头所示),双侧侧脑室额角稍增大(细箭头所示) 1b 横断面增强T₁WI可见松果体区不均匀增强影,边界清楚,内部多个小囊性区无强化(粗箭头所示),双侧侧脑室轻度扩张(细箭头所示) 1c 矢状位增强T₁WI可见中脑导水管受压

儿头痛减轻,3月5日复查CT可见双侧侧脑室额角较前缩小(图2a)。于3月9日行药物化疗,采用EP方案(疗程5天),药物化疗结束时一次性给予升白药物重组人粒细胞集落刺激因子2 μg/kg皮下注射。3月21日患儿病情加重,意识状态由清醒转为嗜睡,复查头部CT显示肿瘤体积较前明显增大(图2b),复查血清AFP为839.20 ng/ml,提示肿瘤进展,于3月22日在全身麻醉下行显微镜下经前纵裂-胼胝体-穹隆间入路松果体区病变切除术,患儿仰卧位,气管插管全身麻醉,头部抬高20°,取右侧额叶钩形切口,皮瓣过中线1.50 cm,后部过冠状缝2 cm,翻向前外侧,骨瓣过中线1 cm(可将硬脑膜向左侧牵拉,利于纵裂显露),沿矢状窦左侧缘前后钻两孔,相距约5 cm,后孔在冠状缝后1 cm,铣刀铣下骨瓣,大小约5 cm×4 cm,自冠状缝起向前2 cm之间分离纵裂,指向双耳连线。辨认并保护大脑前动脉各分支。切开胼胝体约2 cm进入透明隔间腔,同时释放脑脊液降低大脑张力。钝性前后分离双侧穹隆(需严格沿中线操作,避免损伤穹隆)、锐性分开第三脑室顶部脉络丛进入第三脑室,以棉片保护两侧穹隆及大脑内静脉,置入自动拉钩牵开右侧额叶,如额叶塌陷良好也可不置入拉钩。调整显微镜角度,指向第三脑室后部,见肿瘤包膜完整,暗红色,先行瘤内分块切除,需耐心谨慎,边减容边止血。术中尤其注意保护双侧丘脑及深部各静脉。以明胶海绵隔开并保护双侧丘脑,避免过度牵拉,可离断丘脑间联合。出血以明胶海绵压迫止血。钝性分离肿瘤后下部与大脑内静脉、大脑大静脉间隙,肿瘤与周围组织粘连处锐性分离,游离肿瘤后完整取出。术毕可见中脑导水管上口,探查并打开

第三脑室后部,反复冲洗术区至脑脊液清亮,术区留置引流管,缝合硬脑膜,引流管自骨槽、皮下隧道引出,还纳骨瓣,以钛连接片固定,骨孔处填塞明胶海绵,分层缝合帽状腱膜及头皮,引流管外接三通阀,先夹闭引流管,转回病房后再打开。引流管置于高出患儿额头10~15 cm处,保持适当颅内压力,避免导水管闭合。术后脑脊液颜色逐步变淡后逐步抬高引流管或夹闭,患儿无高颅压症状时拔除引流管。于3月28日复查MRI显示无肿瘤残留,脑室较前缩小(图3)。术后病理提示为混合性生殖细胞肿瘤(图4)。术后10 d血清AFP降至183.91 ng/ml,于术后23 d开始给予放射治疗,剂量为全中枢(脑室及椎管)1.80 cGy/次、共16次,总剂量28.80 Gy,瘤床局部加量1.80 cGy/次、共14次,总剂量54 Gy。放射治疗结束后血清AFP接近正常水平,后予以EF方案化疗6个疗程,后续随访第1年内每3个月进行影像学及血清AFP检查,至药物化疗结束后6个月,均未见肿瘤影像学进展,AFP处于正常水平。

讨 论

近年来,随着显微外科手术技术的进步,积极的手术策略在松果体区病变的作用逐渐得到公认,对于松果体区常见的生殖细胞肿瘤、松果体细胞瘤、胶质瘤以及其他肿瘤和囊肿等病变,手术治疗通常可获得较好预后^[2-3],另外,可通过手术获取标本以明确病理性质,精确制定辅助治疗方案、判断预后、制定随访计划,因此,目前多数研究认为,积极手术切除是提高松果体区肿瘤疗效的最根本办法^[3-4]。松果体区生殖细胞肿瘤开放手术常用入路有^[5-11]:(1)经幕下小脑上入路。优点为沿中线操

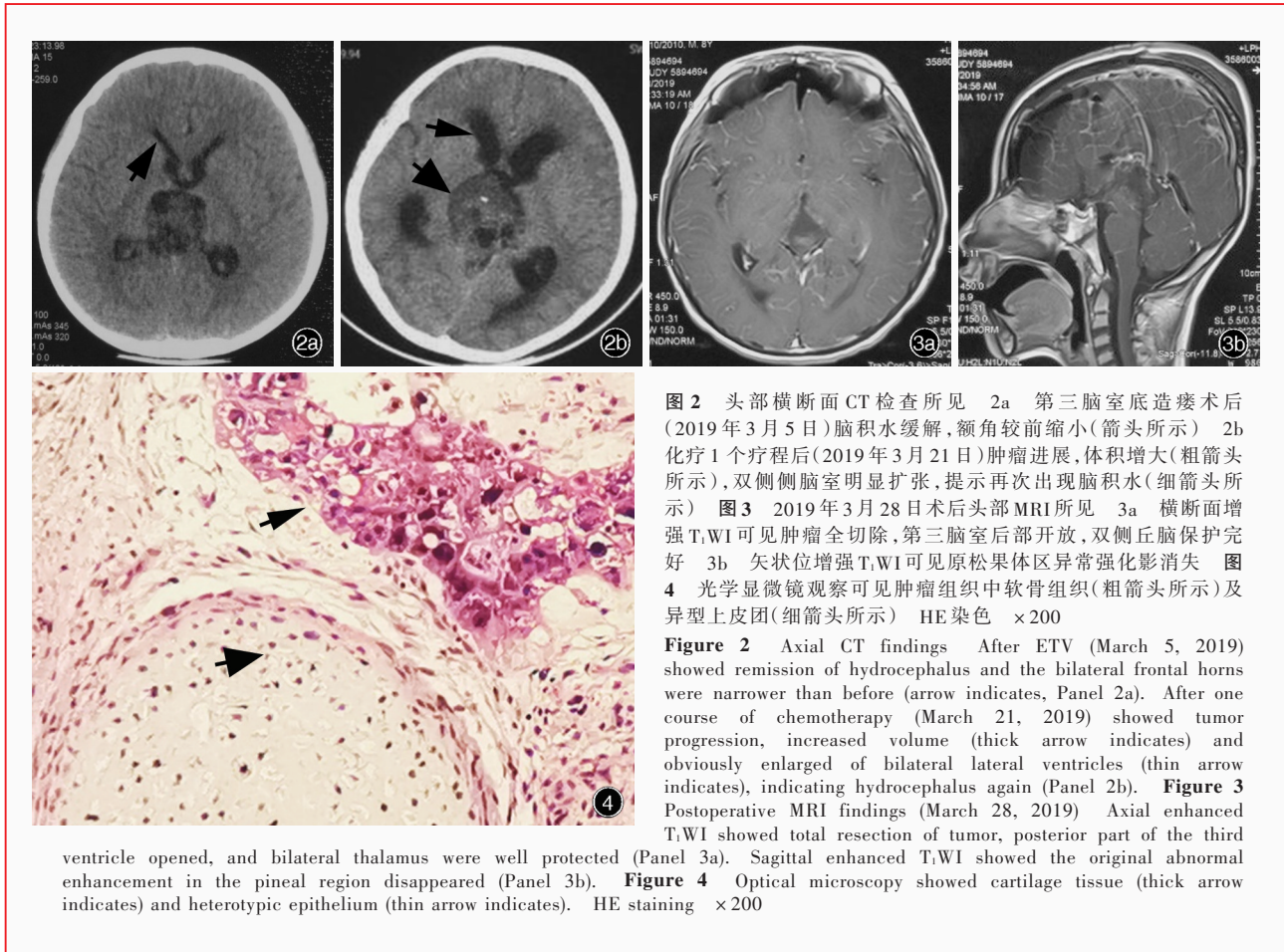


图 2 头部横断面 CT 检查所见 2a 第三脑室底造瘘术后 (2019 年 3 月 5 日) 脑积水缓解, 额角较前缩小 (箭头所示) 2b 化疗 1 个疗程后 (2019 年 3 月 21 日) 肿瘤进展, 体积增大 (粗箭头所示), 双侧侧脑室明显扩张, 提示再次出现脑积水 (细箭头所示) 图 3 2019 年 3 月 28 日术后头部 MRI 所见 3a 横断面增强 T₁WI 可见肿瘤全切除, 第三脑室后部开放, 双侧丘脑保护完好 3b 矢状位增强 T₁WI 可见原松果体区异常强化影消失 图 4 光学显微镜观察可见肿瘤组织中软骨组织 (粗箭头所示) 及异型上皮团 (细箭头所示) HE 染色 ×200

Figure 2 Axial CT findings After ETV (March 5, 2019) showed remission of hydrocephalus and the bilateral frontal horns were narrower than before (arrow indicates, Panel 2a). After one course of chemotherapy (March 21, 2019) showed tumor progression, increased volume (thick arrow indicates) and obviously enlarged of bilateral lateral ventricles (thin arrow indicates), indicating hydrocephalus again (Panel 2b). Figure 3 Postoperative MRI findings (March 28, 2019) Axial enhanced T₁WI showed total resection of tumor, posterior part of the third ventricle opened, and bilateral thalamus were well protected (Panel 3a). Sagittal enhanced T₁WI showed the original abnormal enhancement in the pineal region disappeared (Panel 3b). Figure 4 Optical microscopy showed cartilage tissue (thick arrow indicates) and heterotypic epithelium (thin arrow indicates). HE staining ×200

作,易于定位,可以自轴外到达第三脑室,在深静脉下方操作;对神经组织损伤小,无顶叶或枕叶相关并发症。缺点为操作空间狭小,可能牺牲小脑外侧或前中央静脉,可能需要切开上蚓部,幕上部分显露不佳,难以到达第三脑室侧方。(2)经前纵裂-胼胝体-穹隆间入路。优势为视野宽阔,方便显露,可处理体积大、向上方或侧方生长的肿瘤,无桥静脉损伤,可同时探查及打通中脑导水管。缺点为切开胼胝体到达第三脑室,途经穹隆、大脑内静脉有损伤可能,操作距离过长。(3)经枕部纵裂-胼胝体入路。优点为不受脑室大小影响,对大脑半球损伤小,操作距离短,可显露整个第三脑室;缺点为顶部桥静脉阻挡,牵拉顶叶,需切开胼胝体,深静脉损伤可能性大,松果体及四叠体区显露差。(4)经枕部小脑幕 (Poppen) 入路。操作空间大,枕叶桥静脉少,易于显露深部静脉结构,小脑幕暴露范围大,同侧中脑背侧和外侧显露良好。缺点为枕叶内侧视觉中枢皮质损伤,深静脉易损伤,小脑幕裂孔解剖变异,对侧四叠体及同侧丘脑外侧难显露,可能需要切开胼胝

体压部。研究表明,手术切除松果体区病变可行,并发症发生率为 1%~20%,死亡率为 0~10%,全切率为 49%~91%^[11-14]。

梗阻性脑积水常见于儿童松果体区生殖细胞肿瘤,严重脑积水可在肿瘤切除前先行内镜下第三脑室底造瘘术逐步降低颅内压力,缓解症状^[15-16]。相比于分流术,第三脑室底造瘘术更佳,因其不会出现感染后拔管、分流管依赖 (过度分流)、恶性肿瘤腹腔转移等情况。肿瘤全切除后出现脑积水的患者可行脑室-腹腔分流术^[17-18]。肿瘤切除后无症状性脑积水无需分流,因第三脑室与四叠体池相通,或中脑导水管压迫已被解除。本组病例术后有 10 例再次出现脑积水,且均发生于经前纵裂-胼胝体-穹隆间入路,出现高颅压症状,发生时间为术后 1 周至 2 个月,表现为拔管困难,抬高或关闭引流管后患儿出现意识状态变化,或影像学复查提示脑室明显扩大,均行分流术后缓解。原因可能为:(1)中脑水管粘连、狭窄;因长期受压,术区组织碎屑、血块、止血材料移位等。(2)肿瘤平均体积较大,术前

脑积水病程较短,蛛网膜下腔容积缩小,加之血性脑脊液中血红蛋白及代谢产物,导致蛛网膜颗粒吸收能力下降。(3)术中显微镜下第三脑室底造瘘不彻底,未打开 Liliquest 膜,或未行第三脑室后部造瘘。而经幕下小脑上入路术后未见脑积水并发症,可能与术中打开第三脑室后部有关。经前纵裂-朕胝体-穹隆间入路患者术后需密切观察,以防出现急性脑积水导致意外情况^[12],一般可视情况将脑室引流管留置 3~7 天,拔出前试行逐步抬高或关闭,如出现嗜睡等意识障碍,则需改行分流术^[17-18]。

脑脊液和(或)血清 β -hCG、AFP 阳性,有助于诊断混合性生殖细胞肿瘤^[1],但因此类患者多存在颅内高压,存在腰椎穿刺禁忌证,故术前脑脊液肿瘤标志物未作为常规检查。AFP 提示含有卵黄囊成分,与内胚瘤、胚胎癌或畸胎瘤有关。 β -hCG 由滋养层细胞分泌,提示含有绒毛膜癌、胚胎癌或生殖细胞瘤成分^[3]。临床上对此类患者进行术前放射治疗或药物化疗,以期缩小肿瘤体积,利于手术,同时降低肿瘤随脑脊液播散的可能。但对于 AFP 升高的病例疗效可能不佳,反而可能耽误手术时机。本组有 3 例在治疗过程中肿瘤进展,均表现为肿瘤体积增大,血清 AFP 升高,数值在 500~800 ng/ml 并继续升高,患者临床症状明显加重,因此,对于单纯 AFP 升高或不伴 β -hCG 升高的病例,直接手术可能是更佳的选择^[3]。对于 β -hCG 显著升高的病例,提示绒毛膜癌可能性大,可在处理脑积水后进行药物化疗,缩小肿瘤体积再行手术,可减少术中出血,提高手术成功率并降低风险。

总结本组病例,儿童松果体区生殖细胞肿瘤病理类型多样,以混合性生殖细胞肿瘤多见,且多伴有脑积水。治疗上应采用多学科诊疗模式(MDT),追求个体化精准治疗,以期提高患者远期生存率。如血清肿瘤标志物明显升高,可在解除脑积水的情况下尝试药物化疗,缩小肿瘤体积,利于手术并减少肿瘤播散的可能,但此过程中需及时复查,严密监测患者生命体征,发现肿瘤进展时尽早手术;如血清肿瘤标志物正常,考虑畸胎瘤可能,可直接进行手术;如血清肿瘤标记物正常,结合影像特点考虑单纯生殖细胞瘤可能性大,则可以在解除脑积水的情况下行诊断性药物化疗,如果有效则继续完成 4~6 个周期的药物化疗,后续行放射治疗防止肿瘤复发。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Blakeley JO, Grossman SA. Management of pineal region tumors [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2006, 7:505-516.
- [3] Sonabend AM, Bowden S, Bruce JN. Microsurgical resection of pineal region tumors[J]. *J Neurooncol*, 2016, 130:351-366.
- [4] Qi ST. Be positive to perform microsurgical treatment of pineal tumors[J]. *Guangdong Yi Xue*, 2000, 21:625-626. [漆松涛. 积极开展松果体区肿瘤的显微外科治疗[J]. *广东医学*, 2000, 21:625-626.]
- [5] Zulch KJ. Reflections on the surgery of the pineal gland (a glimpse into the past): gleanings from medical history [J]. *Neurosurg Rev*, 1981, 4:159-163.
- [6] Oppenheim H, Krause F. Operative erfolg bei geschwülsten der sehnhügel und vierhügelgegend[J]. *Berl Klin Wochenshr*, 1913, 50:2316-2322.
- [7] Dandy WE. An operation for the removal of pineal tumors[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1921, 33:113-119.
- [8] Krause F. Operative frielegung der vierhügel nebst beobachtungen tiber hirndruck und dekompensation [J]. *Zbl Chir*, 1926, 53:2812-2819.
- [9] Stein BM. The infratentorial supracerebellar approach to pineal lesions[J]. *J Neurosurg*, 1971, 35:197-202.
- [10] Yamamoto I. Pineal region tumor: surgical anatomy and approach[J]. *J Neurooncol*, 2001, 54:263-275.
- [11] Ma ZY, Liu QL, Zhang YQ, Luo SQ. Resection of pineal region tumors in children via frontal transcallosal fornix approach[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2003, 19:273-276. [马振宇, 刘庆良, 张玉琪, 罗世琪. 经额朕胝体-穹隆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.]
- [12] Fang LX, Qi ST, Qiu BH, Huang GL, Pan J. Radical resection of pineal region tumors via the occipital transtentorial approach (experience of 68 cases)[J]. *Zhongguo Shen Jing Wai Ke Bing Za Zhi*, 2007, 33:498-500. [方陆雄, 漆松涛, 邱炳辉, 黄广龙, 潘军. 枕部经小脑幕入路切除松果体区肿瘤(附 68 例报告)[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33:498-500.]
- [13] Chen JC, Wei MF, Zhu YC, Lei T, Xue DL. Treatment of pediatric pineal germ cell tumors [J]. *Zhonghua Xiao Er Wai Ke Za Zhi*, 2003, 23:538-539. [陈劲草, 魏明发, 朱炎昌, 雷霆, 薛德麟. 小儿松果体区生殖细胞瘤的治疗[J]. *中华小儿外科杂志*, 2003, 23:538-539.]
- [14] Bruce JN, Ogdan AT. Surgical strategies for treating patients with pineal region tumors[J]. *J Neurooncol*, 2004, 69(1-3):221-236.
- [15] Sun XF. Consensus of multidisciplinary diagnosis and treatment on primary central nervous system germ-cell tumors in children[J]. *Zhongguo Xiao Er Xue Ye Yu Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 23:281-286. [孙晓菲. 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, 23:281-286.]
- [16] Goodman RR. Magnetic resonance imaging-directed stereotactic endoscopic third ventriculostomy [J]. *Neurosurgery*, 1993, 32:1043-1047.
- [17] Edwards MS, Hudgins RJ, Wilson CB, Levin VA, Wara WM. Pineal region tumors in children[J]. *J Neurosurg*, 1988, 68:689-697.
- [18] Qi S, Fan J, Zhang XA, Zhang H, Qiu B, Fang L. Radical resection of nongerminomatous pineal region tumors via the occipital transtentorial approach based on arachnoidal consideration: experience on a series of 143 patients[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156:2253-2262.

(收稿日期:2020-04-12)

(本文编辑:袁云)