

# 全中枢系统合并局部加量照射治疗颅内生殖细胞瘤

张文学 姜炜 只达石

**【摘要】目的** 回顾分析 46 例生殖细胞瘤患者行全中枢系统合并局部照射治疗的效果。**方法** 对 1995 年至 2006 年我科治疗的诊断明确的生殖细胞瘤患者, 放疗后长期随访, 分析预后。结果 46 例生殖细胞瘤患者放疗后, 5 年、10 年生存率分别为 93.8%、82.6%, 未发现有意义的预后因素。**结论** 全中枢系统照射治疗应为颅内生殖细胞瘤必要的治疗方法。治疗结果满意, 远期放射损伤很少。

**【关键词】** 颅内生殖细胞瘤; 中枢系统照射; 预后

## The prognostics analysis of whole nervous system irradiation combined local dose accumulating for patients with intracranial germinoma

ZHANG Wen-xue<sup>1,2</sup>, JIANG Wei<sup>2</sup>, ZHI Da-shi<sup>1</sup>

(1. Department of Radiotherapy, Huanhu Hospital of Tianjin, Tianjin 300060, China; 2. Department of Neurosurgery, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**【Abstracts】Objective** To analyze the result of whole nervous system and local site irradiation for 46 patients with intracranial germinoma. **Methods** Long term follow-up is exerted for these patients between October, 1995 and October, 2006. The results is analysed. **Results** 5-year and 10-year survival rate is 93.8% and 82.6% respectively. No prognostic factors are effective statistically. **Conclusion** Whole central nervous irradiation for treatment of intracranial germinoma is essential. The results of the patients are satisfactory. Long-term radition brain injury is rare.

**【Key words】** Intracranial germinoma; Central nervous system irradiation; Prognostics

凡是来源于生殖细胞的肿瘤统称为生殖细胞瘤, 最常见的部位在卵巢及睾丸中, 而原发性颅内生殖细胞瘤在儿童脑肿瘤发病率中占 3%~11%, 在成年人脑肿瘤中占 1%。典型的颅内生殖细胞瘤发生于松果体区和鞍上区, 由于生殖细胞瘤的组织学特点, 对放射线敏感, 放射治疗已成为其最重要的治疗方法, 长期生存率已超过 90%<sup>[1]</sup>。1995 年 10 月至 2006 年 10 月我科共收治颅内生殖细胞瘤患者 46 例, 进行全中枢系统合并局部加量照射, 现对其治疗方法和预后情况进行分析和探讨。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

46 例颅内生殖细胞瘤患者中, 男性 28 例 (60.9%)、女性 18 例 (39.1%), 年龄 3~56 岁, 中

位年龄 16.5 岁; 病程 0.2~16 个月, 中位病程时间为 2 个月。

### 1.2 肿瘤部位及临床表现

本组病例均为初发病例, 其中单发病灶 43 例, 多发病灶 3 例; 单发病灶中, 松果体区 27 例, 鞍上区 16 例; 多发病例中, 1 例为松果体和鞍上同时发生、1 例为鞍上伴发三脑室、1 例为鞍上伴发侧脑室旁。14 例患者病变经手术切除后病理确诊; 15 例患者经立体定向穿刺活检确诊 (其中有 5 例伴发梗阻性脑积水, 经脑室-腹腔分流术治疗); 17 例患者经临床诊断 (包括影像学、流行病学特征), 并通过诊断性放疗证实 (通过诊断性放疗 20 Gy 后, 肿瘤明显减小至少 50%者)。

### 1.3 影像学特点

12 例患者经过 CT 检查, CT 表现为鞍上区或松果体区类圆形等密度或略高密度影, 其中 3 例肿瘤中伴发高密度钙化影; 34 例患者由 MR 影像学检查, 表现为 T1 等密度, T2 略高密度影, 经造影

作者单位: 1. 300060, 天津市环湖医院放疗科 (张文学、姜炜); 2. 300052, 天津医科大学总医院神经外科 (张文学、只达石)  
通讯作者: 张文学 (E-mail: fortunator5658@eyou.com)

剂注射后均表现明显强化。

1.4 放射治疗

全部病例均经 6 MeV 直线加速器行常规外照射治疗, 全脑、全脊髓照射。全脑照射时, 单次照射剂量为 150~180 cGy, 5 次/周, 总照射剂量 30 Gy, 肿瘤局部加量照射至 50 Gy。全脊髓照射时, 单次剂量为 120~150 cGy, 总照射剂量为 10~30 Gy, 中位值 21.5 Gy。全脑照射野设定: 前界注意遮挡眼球, 定于球后 2 cm, 前下界在前颅窝底、中颅窝底, 上界和后界包括所有脑组织, 最下界在颈 2 水平。脊髓照射野设定: 上界承接全脑水平, 下界在骶 4 水平, 一般在腰髓处此野分为两段。各照射之间间隔 1 cm, 每周按常规更换一次位置, 避免出现剂量交叉热点。女性患者注意保护卵巢。

1.5 化疗情况

化疗采用单药卡氮芥, 80 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 共 3 d, 每三个月为一疗程。本组患者中, 仅有 6 例连续按疗程化疗, 30 例化疗 4 次以下, 10 例患者未进行化疗。

1.6 复查和随访

患者在治疗后每 3 个月复查, 复查内容包括常规查体, 并与既往体征对比, 影像复查行 MR 增强检查, 与治疗前基线片及前一次影像学结果比较, 出现发育异常者, 进行激素检查。38 例患者获得长期随访, 随访率 82.6%。随访时间 0.5~11.2 年, 中位随访时间 6.8 年。

1.7 统计分析

采用 SPSS11.5 软件, 单因素分析采用  $\chi^2$  检验, 多因素分析采用多元线性回归分析, 生存时间采用 Kaplan-Meier 法。

2 结果

近期情况: 经放疗后患者一般症状如颅内高压均基本缓解。有 5 例患者残留尿崩症, 用双氢克尿噻治疗有效; 1 例患者残留癫痫, 口服抗痫药治疗有效。42 例患者肿瘤消失, 4 例肿瘤明显减小, 体积小于治疗前的 50%。有效率 100%。

远期情况: 5 年生存率 93.8%, 10 年生存率 82.6%, 见图 1。有 3 例患者发生肿瘤原位复发, 其中 1 例经再次手术治疗, 2 例未治疗而短期死亡; 6 例发生脊髓腔转移, 其中有 5 例放疗剂量在 10 Gy 以下, 经过再次脊髓放疗后近期随访, 肿瘤消失。

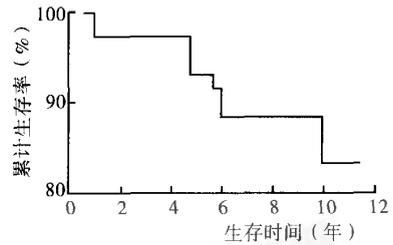


图 1 颅内生殖细胞瘤患者放疗后整体远期生存情况

功能评价: 2 例儿童随访 7 年后发现身高发育明显有障碍, 1 例儿童成年后发现伴有性征发育障碍, 激素检查伴有雄激素减少, 1 例伴有轻度智力下降。

预后因素: 着重分析了肿瘤因素和治疗因素。单因素分析首次治疗方式(手术切除后加放疗直接放疗)之间无统计学意义( $\chi^2=0.052, P>0.1$ ); 肿瘤部位(包括松果体区、鞍上区和多发区)之间比较同样无统计学意义( $\chi^2=2.36, P>0.1$ ); 脊髓受照剂量对近期疗效有统计学意义( $\chi^2=4.02, P<0.05$ ), 但是对远期疗效无统计学意义( $F^2=1.26, P>0.1$ ), 见表 1。多因素分析各项均无统计学意义。

表 1 颅内生殖细胞瘤患者各预后因素的单因素分析

因素	例数	疗效	
		完全缓解	部分缓解
肿瘤部位			
松果体区	27	25	2
鞍上区	16	15	1
多发区	3	2	1
治疗方法			
手术+放疗	14	13	1
试验放疗	32	29	3

3 讨论

颅内生殖细胞瘤多位于松果体区及鞍上区, 据统计, 松果体区占 48%, 鞍上区占 37%, 两个部位同时发生者占 6%<sup>[2]</sup>。由于位置较深, 限制了肿瘤的完全切除, 尽管显微神经外科手术有很好疗效, 但仍有 5% 的死亡率<sup>[3]</sup>。Sawamura 等<sup>[4]</sup> 分析经综合治疗的 29 例患者, 疗效很好, 并认为与手术切除的程度无关。但当肿瘤堵塞导水管出现梗阻症状时, 手术还是非常必要的。

颅内生殖细胞瘤的治疗方法中, 放疗被认为是一项非常重要的治疗方法, 通过放射治疗可以治愈该病。但放射治疗方法中仍有争议焦点: ①是否做全脑放射治疗; ②全脑放疗及局部治疗的剂量该给

多少; ③脊髓放疗是否应该给予; ④化疗在该病治疗中的地位和作用。

生殖细胞瘤多数浸润于脑脊液中, 在肿瘤生长或治疗过程中, 肿瘤易沿脑脊液发生转移, 因此在理论上全中枢系统照射的必要性<sup>[5]</sup>, Kazuhiko 等<sup>[6]</sup>报道, 56 例患者经脊髓预防照射后有 2 例发生脊髓转移 (4%), 而未经脊髓照射的 70 例患者仅 2 例发生脊髓转移 (3%), 两者无统计学意义, 结论是不必行全脊髓预防照射。甚至有学者提出可不必做全脑照射, 仅仅对临床靶体积照射, 但复发率达到 33%<sup>[7]</sup>, 虽然多家报道局部治疗后失败者行补救治疗非常有效, 但 Gordon 等<sup>[8]</sup>认为不应忽略全中枢系统照射的重要性而去考虑补救治疗, 并且大多数学者认为颅内生殖细胞瘤有必要行全中枢放疗, 至少要对全脑室进行照射。颅内生殖细胞瘤患者由于放疗造成的远期反应很少, 对经全中枢系统放疗的患者远期观察, 很多学者认为疗效和患者的生活质量满意。Maity 等<sup>[9]</sup>报道了 20 年来对 39 例病理证实的颅内生殖细胞瘤患者进行放疗的经验, 放疗剂量: 全脑 36 Gy (18~44.2 Gy)、肿瘤部位 50.4 Gy (44~55.8 Gy)、全脊髓 30.6 Gy (18~40 Gy), 发现生长延迟与患病年龄呈反比, 而与照射剂量呈正比; 在最高剂量照射的患者中, 仅 7 例身高比正常人低 1/10; 而那些内分泌障碍患者治疗前即存在激素的问题, 治疗后并无加重。对于放疗剂量来说, 大多数学者均把全中枢系统照射剂量定在 18~30 Gy, 肿瘤区剂量定在 42~50.8 Gy<sup>[5, 6, 8-10]</sup>。本组患者全脑照射 30 Gy, 每次剂量为 120~150 cGy, 治疗后近期疗效均较满意, 治疗前较顽固的中枢性尿崩症和癫痫很多均已缓解, 症状残留的 5 例尿崩症患者也较治疗前明显减轻, 通过药物治疗后缓解; 1 例癫痫患者通过抗癫痫药物治疗明显有效, 服药后随访 1 年未再发生癫痫, 目前药物用量已降至治疗初期的 1/4。

在功能学评价上, 本组有 2 例发生身高发育障碍, 回顾其治疗资料, 当时这两例儿童年龄在 11 和 13 岁, 而且完成全脊髓 30 Gy 的照射, 考虑是影响到了生长发育。由于本组患者治疗开始的时间较久, 大多数患者入院时未查激素, 不能明确其治疗前激素水平, 故无法正确解释身高与激素的关系, 也无法解释治疗后出现的 1 例性功能发育障碍患者是否在治疗前已存在激素分泌问题, 但据大多数学

者的文献观察, 这一类患者治疗前已有明显的激素问题, 而且本例患者肿瘤位于鞍上区, 推测应有激素问题。从治疗疗效上看, 本组患者的 5 年生存期已达到 93.8%, 10 年生存期达到 82.6%, 与国际水平相似; 3 例治疗后复发的患者, 回顾其资料有 2 例经立体定向穿刺活检诊断, 1 例经诊断性放疗, 我们考虑肿瘤中可能混杂非生殖细胞性成份, 而且 1 例经手术治疗证明此种情况。脊髓转移的患者是由于脊髓预防性照射使骨髓抑制所致, 放疗总剂量低于 1000 cGy。至于对化疗的看法, 由于我组患者化疗方案并不是很新的, 而且多数化疗很不规律, 无法进行统计学评价, 但据本组的治疗结果与多数文献来看, 放疗应为颅内生殖细胞瘤必要的治疗方法, 化疗可作为其补充治疗。

结论: 鉴于对以前治疗的经验总结和本组研究结果, 我们认为:

(1) 放疗仍为颅内生殖细胞瘤的最重要的治疗方法。

(2) 结合文献来看, 化疗可在放疗基础上适当补充, 不能盲目减少放疗剂量。

(3) 可以探讨能否进一步减少全脑放疗的剂量, 能否用立体定向的方法减少放射性损伤的治疗性因素, 将全脑照射改用全脑室照射。

(4) 治疗前应完善激素水平的检查, 完善腰蛛网膜下腔穿刺和脑脊液的细胞学及肿瘤标志物的检查, 对治疗时细胞学及标志物检查阳性的患者一定要行全脊髓照射, 并且首程治疗时要全量照射。对双阴性的患者可暂缓照射, 定期观察, 必要时行挽救性治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors:natural history and pathogenesis[J]. J Neurosurg, 1985, 63 (2): 155-167.
- [2] Sano K, Masuta M. Pinealoma treated by direct surgery and post-operative irradiation[J]. Child Brain, 2000, 9(1): 81-85.
- [3] Ziyal M, Sekhar LN, Salas E, et al. Combined supra/infratentorial-transsino approach to a large pineal region tumors[J]. J Neurosurg, 1998, 88(6): 1050-1052.
- [4] Sawamura Y, de Tribolet N, Tshii N, et al. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? [J]. J Neurosurg, 1997, 87(2): 262-266.
- [5] 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学[M]. 第 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 1029-1031.

- [6] Oqawa K, Shikamav, Toita T, et al. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3): 705-713.
- [7] Shirato H, Aoyama H, Ikeda J, et al. Impact of margin for target volume in low dose involved field radiotherapy after induction chemotherapy for intracranial germinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(1): 214-217.
- [8] Schoenfeld GO, Amdur RJ, Schmalfuss IM, et al. Low-dose prophylactic craniospinal radiotherapy for intracranial germinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(2): 481-485.
- [9] Maity A, Shu HK, Janss A, et al. Craniospinal radiation in the treatment of biopsy-proven intracranial germinomas: twenty-five years' experience in a single center[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(4): 1165-1170.
- [10] Haas-Kogan DA, Missett BT, Wara WM, et al. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(2): 511-518.

(收稿日期: 2007-08-20)

## 金属氧化物半导体场效应晶体管剂量探测器的 工作原理及在放射治疗中的应用

倪园园 涂彧

**【摘要】**金属氧化物半导体场效应晶体管(MOSFET)探测器原用于空间系统的辐射测量,近几年才引入到医学领域。由于该探测器具有普通探测设备无法比拟的优点,因此在临床有广泛的应用前景。通过概述MOSFET 20探测器的基本工作原理、剂量探测原理及其相关特性,介绍了MOSFET探测器在放射治疗中的应用。

**【关键词】**辐射监测;放射疗法;辐射剂量;金属氧化物半导体场效应晶体管

### The principle and application of metal oxide semiconductor field effect transistor detector during radiotherapy

NI Yuan-yuan, TU Yu

(Department of Radiation Hygiene, College of Radiation Medicine and Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China)

**【Abstract】** Metal oxide semiconductor field effect transistor (MOSFET) detector was used to measure radiation dose in space initially, and it was applied to medical domain in recent years. MOSFET detector had extent prospect in clinical field because it had the advantages that other normal detectors couldn't compare with. This article introduced the application of MOSFET detector in radiotherapy by summarizing its basic principle, the principle of measuring dose and the relative characteristics.

**【Key words】** Radiation monitoring; Radiotherapy; Dosage; Metal oxide semiconductor field effect transistor

目前,应用于临床肿瘤放射治疗剂量测量的绝大部分检测仪器仅适用于体外模体中的剂量测量,剂量测量的目的主要局限于对治疗计划剂量计算准确性的物理验证<sup>[1]</sup>。由于在治疗计划实施过程中器官的运动等诸多因素均会增大靶区剂量的不确定性,因此剂量监测的最佳途径是直接测量患者体表

或体内的实际吸收剂量。热释光剂量计(thermoluminescent dosimeter, TLD)、半导体探测器(双极管)最常用于人体的放射性测量,然而,这些探测器均存在各自缺点:TLD不是立刻响应的,而且使用费时间;双极管是联机的,并且需要在有持续电流的情况下工作,临床应用时,如果在身上同时使用多个双极管会很麻烦。金属氧化物半导体场效应晶体管(metal oxide semiconductor field effect transistor, MOSFET)探测器原用于空间系统,近几年才引入到临床领域。由于该探测器的探头体积小

作者单位: 215123, 苏州大学放射医学与公共卫生学院放射卫生教研室

通讯作者: 涂彧(E-mail: tuyu163@163.com)