

儿童中枢神经系统肿瘤的治疗进展

张玉琪 薛超强

【关键词】 脑肿瘤； 放射外科手术； 抗肿瘤联合化疗方案； 儿童； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.05.004

在 15 岁以下儿童的死亡原因中,首位死亡原因是意外伤害死亡,第 2 位即是各种类型和部位的肿瘤,约占儿童总死亡率的 11%^[1]。在儿童所有类型和部位的肿瘤中,第 1 位发病率是白血病,约占 33%,即每 3 例儿童肿瘤患者中就有 1 例为白血病患者;第 2 位发病率即中枢神经系统肿瘤(主要是脑肿瘤),约占 20%,即每 5 例儿童肿瘤患者中即有 1 例罹患中枢神经系统肿瘤。随着神经系统检查方法的提高和普及,特别是头部 CT 和 MRI 诊断技术在基层医院的普及应用,儿童中枢神经系统肿瘤的检出率大幅度提高,越来越多的儿童中枢神经系统肿瘤患者需要得到治疗。每年新增儿童中枢神经系统肿瘤发病例数为 2~5/10 万例,按照我国 13 亿人口计算,每年新增儿童中枢神经系统肿瘤患者 2.60~6.50 例。目前,国内外医学界和社会大众都在关注儿童白血病,而很少关注儿童中枢神经系统肿瘤。无论是社会公众关注度还是政府科研经费的投入,儿童中枢神经系统肿瘤都未得到应有的重视。根据首都医科大学附属北京天坛医院小儿神经外科 1267 例儿童中枢神经系统肿瘤的统计资料显示,最常见的前 5 位中枢神经系统肿瘤依次是星形细胞瘤(30%)、颅咽管瘤(20%)、髓母细胞瘤(16%)、生殖细胞瘤(8%)和室管膜瘤(6%),这 5 种类型均是恶性肿瘤,占儿童中枢神经系统肿瘤的 80%^[2]。在全部儿童中枢神经系统肿瘤中,恶性肿瘤占 91%,而良性肿瘤仅占 9%。以下重点分析前 4 位儿童中枢神经系统肿瘤即星形细胞瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤和生殖细胞瘤的治疗进展情况。

一、儿童星形细胞瘤

儿童星形细胞瘤的治疗效果与其不同的病理

亚型和生长部位有着密切关系。在治疗方面,肿瘤的切除程度是首要条件,术后放射治疗和药物化疗对提高患儿的生存率有极大的帮助。毛细胞型星形细胞瘤对放射线十分敏感,患儿预后良好。下面分析不同部位星形细胞瘤的治疗策略。

生长在鞍上区域的视神经胶质瘤、下丘脑胶质瘤和第三脑室胶质瘤(中间块胶质瘤),病理性质多为毛细胞型星形细胞瘤,手术切除大部分肿瘤即可,避免了过多切除肿瘤造成的下丘脑功能损伤,术后放射治疗可使瘤体明显缩小或消失,患儿可获得长期生存。生长于大脑半球和丘脑的星形细胞瘤较少为毛细胞型,即使手术完全切除或近全切除,并手术后辅助放射治疗和(或)药物化疗,患儿仍然预后不良。生长在小脑半球的星形细胞瘤是良性肿瘤,在形态学上包括 3 种类型,即实性瘤体、瘤在囊内和囊在瘤内^[3]。瘤在囊内型将肿瘤结节完全切除后,患儿无须再行放射治疗;实性瘤体和囊在瘤内型如能做到完全切除肿瘤,手术后辅助常规外放射治疗,患儿能够获得长期生存(甚至终身生存)。脑干胶质瘤分为脑干内弥漫型、局限型和脑干外生型,弥漫型无法实施手术治疗,局限型和脑干外生型星形细胞瘤手术后辅助放射治疗和药物化疗,患儿可获得较长期的生存。术者的手术精细操作是保证脑干肿瘤手术效果的关键。

二、儿童颅咽管瘤

由于颅咽管瘤与下丘脑在解剖和功能上的密切关系,使得颅咽管瘤的治疗成为对每位神经外科医师的挑战。目前治疗颅咽管瘤的方法有:手术切除、外放射治疗、同位素内放射治疗、瘤内置管药物化疗和瘤内置管抽囊液,上述方法单独应用或不同组合应用均可。而国内外学者的主流观点认为:尽可能手术完全切除肿瘤,并辅助术后外放射治疗是治疗颅咽管瘤的最根本的方法,其他治疗方法只是

姑息性的辅助方法。目前,颅咽管瘤手术完全切除率在90%以上,手术死亡率为1%~3%^[4,5]。

颅咽管瘤有两种病理类型:牙釉质型和鳞状乳头型。传统观念认为,颅咽管瘤是良性肿瘤,但病理学研究、肿瘤学研究和临床研究均已证实了牙釉质型颅咽管瘤的侵袭性,应该是恶性肿瘤。儿童颅咽管瘤几乎全部是牙釉质型的囊性颅咽管瘤。儿童颅咽管瘤的形态多样性表现与囊壁的生长有关,肿瘤周围较固定的解剖结构可以阻碍软性囊壁的生长,这些结构包括视神经、前交通动脉、颈内动脉、垂体柄、鞍结节、鞍背。囊壁即向阻力较小的空间生长,如第一间隙、第二间隙、外侧裂、脚间池、第三脑室。鞍内型颅咽管瘤起源于腺垂体(垂体前叶),囊壁的表面为鞍膈,随着肿瘤生长,鞍膈逐渐向上膨隆。鞍上型颅咽管瘤起源于垂体柄,向前可以通过第一间隙生长,向外侧可以通过第二间隙向外侧裂生长,向上可突破第三脑室底长入第三脑室,向后可以向脚间池、斜坡生长^[6]。这种生长方式是选择手术入路的主要根据。

合理选择手术入路的原则是:充分显露肿瘤,且要在直视下分离肿瘤与下丘脑的粘连。对术者而言,下丘脑内侧面(第三脑室前下外侧壁)是我们重点保护的区域,此处肿瘤囊壁与第三脑室前下外侧壁严重粘连。应该强调第1次手术时尽可能做到肿瘤完全切除或近全切除,大部切除不是治疗目的。颅咽管瘤的囊壁是真正的肿瘤组织,囊液来自囊壁的分泌。因此,手术切除囊性颅咽管瘤务求完全切除囊壁,而不能单纯吸出囊液。

儿童颅咽管瘤患者在手术前70%~80%即存在内分泌功能损害,手术后80%~90%的患儿出现水电解质紊乱、10%发生癫痫,因此肿瘤完全切除率越高,术后并发症发生率越高。因此,围手术期的处理重点是防治下丘脑功能损害。手术前需补充如泼尼松和甲状腺素等激素类药物。手术后血清钠的变化是诱发癫痫的重要因素之一,因此,手术后应重点监测血清钠变化,高钠血症和低钠血症对患儿的恢复均可产生不利影响,但更不利的因素是血清钠水平的急剧变化(如上升过快或下降过快),一般24h内血清钠波动超过10mmol/L即有诱发癫痫发作的危险^[7],平稳调整血清钠水平是治疗水电解质紊乱的关键。一旦发生癫痫,患儿即存在血清钠异常,因此在药物控制癫痫发作的同时,务必及时调整血清钠水平。对于颅咽管瘤完全切除的患儿

可以不予放射治疗,而近全切除者应在手术后进行常规放射治疗。而肿瘤大部切除的患儿则无需放射治疗,应该寻求再次手术切除肿瘤,在达到完全切除或近全切除的情况下,可以于手术后放射治疗。影响儿童颅咽管瘤患者手术后长期生存的主要问题是下丘脑-垂体功能低下,例如第二性征发育差、身材矮小、肥胖、尿崩症。如何在患儿生长发育阶段给予适当的激素替代治疗,是今后的研究方向之一。与内分泌功能低下和手术影响有关的是患儿智力发育问题,也是今后的重点研究方向。

三、儿童髓母细胞瘤

儿童髓母细胞瘤分为高危组和低危组,分级依据主要是患者年龄、有无蛛网膜下隙转移和手术后残留的大小(表1)。儿童髓母细胞瘤治疗效果的改善主要归功于3个方面:提高手术完全切除率、手术后全脑全脊髓放射治疗和药物化疗。目前显微镜下肿瘤完全切除率可以达到95%以上,手术死亡率约为1%(待发表)。肿瘤切除后缝合硬脑膜,尽可能将骨瓣复位,这样可以减少因为敞开硬脑膜和去除骨瓣所导致的诸多并发症^[8],提高患儿生存质量。

表1 儿童髓母细胞瘤的分级

分级依据	低危组	高危组
年龄	>3岁	≤3岁
蛛网膜下隙转移	无	有
手术后残留	<1.50 cm ²	≥1.50 cm ²

手术后一般应采取先放射治疗再药物化疗的原则。髓母细胞瘤对放射治疗和药物化疗均十分敏感,全脑全脊髓放射治疗是儿童髓母细胞瘤患者手术后的首选治疗方案,患儿5年生存率可达90%左右。放射治疗后再给予合理的药物化疗方案,如长春新碱、洛莫司汀(CCNU)、顺铂和泼尼松的不同药物化疗组合方案。对于部分有中枢神经系统肿瘤播散的患儿,应该首选药物化疗。放射治疗和药物化疗均会对儿童中枢神经系统造成不同程度的损害,在加强放射治疗和药物化疗作用的同时,如何降低其不良反应是今后的研究方向之一,如超分割放射治疗计量和化疗新药物的应用。对于3岁以下的低龄患儿,是手术后放射治疗和药物化疗的相对禁忌证。无论采取先药物化疗,3岁后再放射治疗,或是单纯药物化疗,患儿预后均较差。鉴于此,3岁以下的髓母细胞瘤患儿手术后辅助治疗是今后

的研究重点之一。

四、儿童生殖细胞瘤

儿童生殖细胞瘤对放射治疗和药物化疗高度敏感,如能在手术前明确诊断,可使其成为无须手术即可治愈的颅内恶性肿瘤之一。颅内生殖细胞瘤主要发生在松果体区、鞍上区和基底节区,在性别比例、病程、临床症状及影像学表现方面,不同部位的肿瘤具有不同的特点,根据这些特征,再通过实验室对肿瘤标志物的检测及诊断性放射治疗,基本上可以明确诊断。

松果体区生殖细胞瘤,以男性多见,发病年龄多在 15 岁左右,主要表现为性早熟、皮肤粗糙黝黑、胡须较多。影像学特点为肿瘤多呈球形,质地均匀,边缘光滑,明显强化,囊变、坏死和出血少见,CT 扫描病灶周围或偏心处可见较大的圆点状钙化,可以存在鞍区转移灶。鞍上生殖细胞瘤的特征性表现为,以 10 岁左右的女性患儿多见,长期多饮、多尿,影像学表现为鞍区质地均匀的实体肿瘤,无钙化。基底节区生殖细胞瘤特征性表现为男性儿童多见,早期出现肢体肌力减弱或偏瘫,病程缓慢。影像学特点为弥漫性生长,边缘欠清晰,形态不完整,密度均匀,囊变、坏死和出血较常见;例如肿瘤体积较大,但占位效应不明显、瘤旁水肿较轻,多伴有同侧外侧裂区大脑皮质萎缩;增强扫描时表现为不规则“花环”样强化或斑点样强化。

脑脊液和血液肿瘤标志物检查是诊断生殖细胞瘤的重要依据,甲胎蛋白(AFP)、 β -绒毛膜促性腺激素(β -hCG)、癌胚抗原(CEA)、胎盘碱性磷酸酶(PLAP)等项指标的检测对鉴别诊断生殖细胞瘤具有重要意义(表 2),在疗效评价、预后判断及复发监测方面有一定临床价值。

对高度怀疑生殖细胞瘤的患儿,首先采取诊断性放射治疗(或称为试验性放射治疗)。照射剂量 10 Gy 作为诊断性放射治疗的初始剂量^[9],单次剂量为 1.80~2.00 Gy,5 次照射后复查 MRI(第 1 次),如果肿瘤部分缩小即可以初步诊断为生殖细胞瘤,继续放射治疗至照射剂量为 20 Gy,再次复查 MRI(第 2 次),对肿瘤体积进行性缩小的病例则应继续照射至剂量为 35~40 Gy(10 岁以下儿童的照射剂量为 35 Gy)。对于第 1 次或第 2 次 MRI 检查显示肿瘤体

表 2 生殖细胞肿瘤标志物的鉴别

肿瘤类型	AFP	β -hCG	PLAP	CEA
生殖细胞瘤	-	-	+	-
胚胎性癌	+	+	-	+
卵黄囊瘤(内胚窦瘤)	+	-	-	+
绒癌	-	+	-	+
畸胎瘤恶变	-	\pm (<50 IU/L)*	-	+
未成熟型畸胎瘤	\pm (<25 μ g/L)*	\pm (<50 IU/L)*	-	+
成熟型畸胎瘤	-	-	-	+

注:AFP,甲胎蛋白; β -hCG, β -绒毛膜促性腺激素;PLAP,胎盘碱性磷酸酶;CEA,癌胚抗原;+,阳性;- ,阴性; \pm ,可疑;* ,正常参考值

积无明显缩小的病例,可观察 2~4 周,如肿瘤缩小,则继续完成照射剂量;如肿瘤仍无缩小,可考虑诊断为非生殖细胞瘤,应选择手术治疗。手术治疗不是生殖细胞瘤的常规选择,对于在手术中冰冻切片病理报告为生殖细胞瘤的患儿,则应停止切除肿瘤,安全止血,手术后放射治疗或药物化疗。如果手术中止血困难,则可继续切除肿瘤到能够成功止血。手术中尽可能少切除肿瘤,将消除残留肿瘤的机会交与放射治疗或药物化疗,以减少手术并发症,提高患儿生存质量。

参 考 文 献

- [1] Ghadirian P, Fathie K, Thoue J. Epidemiology of brain/nervous system tumors in children. J Neurol Orthop Med Surg, 2000, 20:31-37.
- [2] 周大彪, 罗世祺, 马振宇, 等. 1267 例儿童神经系统肿瘤的流行病学. 中华神经外科杂志, 2007, 23:4-7.
- [3] 张玉琪, 王忠诚, 马振宇, 等. 儿童小脑星形细胞瘤影像学表现和手术治疗. 中国神经精神疾病杂志, 2002, 28:55-57.
- [4] 张玉琪, 王忠诚, 马振宇, 等. 儿童颅咽管瘤手术治疗和长期随访. 中华神经外科杂志, 2005, 21:516-520.
- [5] Yasargil MG, Curcic M, Kis M, et al. Total removal of craniopharyngiomas: approaches and long-term results in 144 patients. J Neurosurg, 1990, 73:3-11.
- [6] Zhang YQ, Wang CC, Ma ZY. Pediatric craniopharyngiomas: clinicomorphological study of 189 cases. Pediatr Neurosurg, 2002, 36:80-84.
- [7] 孙宇, 张玉琪. 儿童颅咽管瘤术后血钠紊乱与癫痫相关性的研究. 中华神经外科杂志, 2005, 21:521-523.
- [8] 张玉琪, 王忠诚, 马振宇, 等. 儿童后颅窝肿瘤手术入路及骨瓣复位. 中华神经外科杂志, 1998, 14:266-268.
- [9] 邱晓光, 罗世祺, 马振宇, 等. 颅内生殖细胞瘤诊断性放疗剂量的初步探讨. 首都医科大学学报, 2006, 27:395-396.

(收稿日期:2010-08-29)

下期内容预告 本刊 2010 年第 6 期报道专题为神经病理性疼痛,重点内容包括:《神经病理性疼痛诊治专家共识》解读;神经病理性疼痛的发病机制;神经病理性疼痛的临床特点;神经病理性疼痛的临床诊断技术;神经病理性疼痛的治疗进展;带状疱疹后神经痛及现代治疗;加巴喷丁治疗神经病理性疼痛的小样本随机对照临床研究