论著

文章编号:1000-5404(2013)20-2216-04

西部地区松果体区肿瘤治疗模式的初步调查

王 鹏,肖 红,庞学利 (400038 重庆,第三军医大学西南医院肿瘤科)

[摘要] **目的** 调查分析我国西部地区松果体区肿瘤治疗模式,为其临床路径的建立提供依据。**方法** 回顾性分析我国西部地区9家三甲医院脑外、放疗科近8年松果体区肿瘤治疗资料,重点分析其手术、放射治疗的选择及治疗方法、步骤等。**结果** 共收集219例,其中手术治疗58例,肿瘤全切除52例,肿瘤次全切6例;放射治疗196例:脑室-腹腔分流术和三脑室造瘘术后放疗99例、直接单纯放疗58例、手术切除加放射治疗39例。在放射治疗中,采用立体定向放射治疗153例、直线加速器放疗43例(其中先行诊断性放疗25例),其中常规分割全中枢照射放疗21例。**结论** 脑室-腹腔分流术/三脑室造瘘术+放疗是松果体区肿瘤治疗的最多见模式,其次为肿瘤切除+放疗模式,放射治疗在照射方式与照射剂量方面差异巨大,提示松果体区肿瘤的治疗极不规范,建立松果体区肿瘤的诊治规范是极为重要和迫切的。

[关键词] 松果体区肿瘤;手术;放疗;治疗模式
[中图法分类号] R195.4;R730.5;R739.41 [文献标志码] A

Preliminary investigation on treatment modes of pineal region tumors in Western China

Wang Peng, Xiao Hong, Pang Xueli (Department of Oncology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Objective To investigate and analyze the treatment modalities in large hospitals in Western China in order to provide basis for establishing clinical guidelines for the treatment of pineal region tumors. Methods Retrospective analysis of pineal region tumor treatment data of 9 top, large hospitals in Western China was carried out, focusing on the treatment options such as surgery, radiation therapy, their sequence, specific procedures and so on. Results A total of 219 patients' medical records were collected, of which 58 were treated with surgery and 196 with radiotherapy. In the surgical group, tumor complete resection in 52 cases and subtotal tumor resection in 6 cases were found. The radiotherapy group included 99 cases treated after ventriculo-peritoneal shunt or three ventriculostomy, 58 cases of direct radiotherapy, and 39 cases of tumor resection surgery followed by radiotherapy. As for the radiotherapy pattern, it was found that 153 cases were treated with stereotactic radiotherapy technique, 43 cases with linear accelerator radiation, of which 25 with diagnostic radiotherapy, and 21 cases with whole central nervous system radiation. Conclusion Radiotherapy after ventriculo-peritoneal shunt/three ventriculostomy is the most common treatment mode of pineal region tumor, followed by tumor resection plus radiotherapy. There are huge differences in the selection of radiotherapy techniques and doses. The results indicate a lack of specification in the treatment of pineal region tumors in Western China. It is important and urgent to give much concern for the establishment of diagnosis and treatment standard.

[**Key words**] pineal region tumor; surgery; radiotherapy; treatment mode

Supported by the Clinical Innovation Foundation of Third Military Medical University (SWH2011LC04). Corresponding author: Pang Xueli, Tel: 86-23-68754184, E-mail: pangxueli79@gmail.com

松果体区肿瘤是少见的颅内肿瘤,在成人占0.4%~1.0%,在儿童中占3%~8%[1]。松果体位于两侧大脑半球、小脑及脑干的交界处,邻近密集重要的血管及神经,解剖位置复杂,该区肿瘤手术风险大,后遗症严重,治疗棘手[2]。松果体区肿瘤病理类型复杂,部分肿瘤对放疗敏感,通过放疗可能取得较好效果,同时可避免手术风险。长期以来松果体区肿瘤治疗的研究较少,未能形成有效共识,治疗极不规范。为了对松果体区肿瘤临床路径的建立提供依据,我们收集我国西部地区9家知名三甲医院2005年1月至2012年12月间219例松果体区肿瘤患者临床资料进行回顾性分析。

[基金项目] 第三军医大学临床创新基金(SWH2011LC04)
[通信作者] 庞学利,电话:(023)68754184,E-mail:pangxueli79@gmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130929.1200.006.html(2013-09-29)

1 资料与方法

1.1 诊断标准

患者有相应的松果体区肿瘤临床症状和体征,经CT、MRI等影像学检查明确松果体区占位,并排除转移性肿瘤。

1.2 检索方法

对西部地区9家三甲医院(第四军医大学西京医院;第四军医大学唐都医院;第三军医大学西南医院;第三军医大学新桥医院;第三军医大学大坪医院;重庆医科大学附属第一医院;四川大学附属华西医院;四川省成都军区总院;昆明医科大学第一附属医院)的临床资料进行病历检索,关键词选用"松果体肿瘤、松果体区肿瘤",首先在医院病历资料库进行检索,辅以相关科室资料检索,包括脑外科、放疗科的资料库进行计算机或手工检索,对符合诊断标准的病例资料进行统计分析。

2 结果

2.1 一般资料

符合诊断标准、治疗资料相对完整的患者资料共219例。其中男性146例,女性73例,男女比例为2∶1。年龄最小2岁,最大80岁,中位年龄18岁。本组患者性别、年龄分布差异较大,儿童多,13岁以下68例,占31.05%。

2.2 临床表现

松果体区肿瘤主要表现为颅内压增高症状,一般表现为头痛、头晕、呕吐。其中头痛148例,头晕83例,呕吐76例,视物模糊及视力下降53例,复视24例,多饮多尿19例,四肢乏力及步态不稳28例,其他有癫痫发作、内分泌紊乱症状等。松果体区肿瘤的临床表现多样但无特异性。

2.3 影像学检查

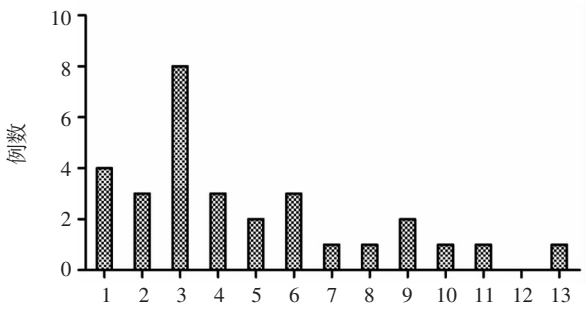
患者行CT和/或MRI平扫及增强扫描。32例患者单行CT检查,主要表现为第三脑室后部占位,双侧脑室对称性扩大。77例患者行MRI检查,松果体占位区呈现不同的信号占位及不规则强化。有123例患者同时行CT和MRI检查。生殖细胞瘤在影像学上有一定特征,CT扫描呈稍高密度或等密度影、MRI T_1呈等或稍低信号、T_2高信号,增强扫描呈均质显著强化。肿瘤沿三脑室两侧缘生长,形成所谓的"蝶形征"。松果体区畸胎瘤多数为部分囊性,肿瘤内钙化常见。CT和MRI上表现为不均质密度和不均质信号,不强化或轻度强化,明显强化应考虑为恶性。

2.4 肿瘤标记物检测

有100例患者进行了血清肿瘤标记物检测,包括甲胎蛋白(a-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、人类β绒毛膜促性腺激素(β-human chorionic gonadotropin,β-HCG)等。按照β-HCG >2.6 mIU/mL、AFP >8.1 μg/mL、CEA >5.0 μg/mL为增高标准。发现血清肿瘤标记物增高共32例,22例β-HCG升高,包括绒毛膜癌8例,生殖细胞瘤5例,成熟畸胎瘤4例,混合生殖细胞肿瘤3例,卵黄囊瘤2例。17例AFP升高,成熟畸胎瘤3例,生殖细胞瘤2例,非成熟畸胎瘤5例,混合生殖细胞肿瘤5例,卵黄囊瘤2例。其中7例β-HCG、AFP均升高病例为生殖细胞瘤4例,混合性生殖细胞肿瘤3例。标记物阳性的肿瘤一般为高度恶性的胚胎癌、绒毛膜癌、恶性畸胎瘤等,对评估肿瘤预后和治疗模式的选择有一定意义。

2.5 病理结果

共69例取得病理诊断(手术切除49例,穿刺活检20例),其中纯生殖细胞瘤30例(43.5%),男性23例,女性7例,年龄4~68岁,平均22岁,以10~20岁为发病高峰年龄,见图1。松果体实质肿瘤16例,其中松果体细胞瘤4例,中间分化的松果体实质肿瘤2例,松果体母细胞瘤10例,占14.5%;其中男性11例,女性5例,年龄3~45岁,平均24.7岁。神经上皮肿瘤10例,其中星行细胞瘤1例,多形性胶质细胞瘤9例,占13.04%;其中男性7例,女性3例,年龄8~55岁,平均38.6岁。其他肿瘤13例,包括脑膜瘤、圆形细胞恶性肿瘤、畸胎瘤等;其男性7例,女性6例,年龄17~68岁,平均41.2岁。



1:5~10岁;2:11~15岁;3:16~20岁;4:21~25岁;5:26~30岁;6:31~35岁;7:36~40岁;8:41~45岁;9:46~50岁;10:51~55岁;11:56~60岁;12:61~65岁;13:66~70岁

图1 219例松果体区生殖细胞肿瘤患者年龄分布

2.6 治疗模式与方法

219例患者中,58例手术治疗,其中肿瘤全切52例、次全切除6例。有2例手术死亡、4例围术期死亡、9例术后出现昏迷或重度昏迷、2例手术后病情恶化放弃治疗。本组中,共196例患者行放射治疗,其中单纯直接放射治疗58例;手术切除后放疗39例;行脑室腹腔分流术后放疗72例;行第三脑室造瘘术后放疗27例。放射治疗包括立体定向放射治疗(伽马刀和X-刀)和直线加速器治疗两种方式,其中立体定向放射治疗153例(伽马刀139例、X-刀14例)。直线加速器治疗43例,其中有25例行诊断性放疗,占全部病例的11.4%、占无病理诊断放疗患者的19.7%。具体放疗照射方法与剂量范围见表1。

表1 219例松果体区局部放疗剂量范围的分布[例(%)]

剂量(Gy)	X、γ-刀	直线加速器常规分割照射
0~10	18(11.76)	0
11~20	97(63.40)	0
21~30	32(20.92)	9(20.93)
31~40	6(3.92)	24(55.81)
41~50	0	10(23.26)
合计	153(100.00)	43(100.00)

2.7 全中枢放疗剂量范围及比例

219例患者中,有27例行全中枢放疗;其中20~30 Gy之间的4例(14.81%);31~40 Gy之间的13例(48.15%);41~50 Gy之间的10例(37.04%)。在全中枢放疗病例中,19例为预防性放疗,8例为根治性放疗。

3 讨论

松果体区肿瘤发病率较低,研究较少,迄今尚无较为明确的诊治规范。手术难度大,风险高,术后并发症多甚至死亡,以往认为是手术禁区,故多数是以放射治疗为主[3]。由于松果体区肿瘤大部分为生殖细胞瘤,主张先行诊断性放疗,作出初步诊断,再行局部放疗或全中枢照射,这属于早期的相对共识[4]。但是放射治疗技术也存在不同做法,特别是近年来在一些非医疗因素影响下,立体定向放疗技术被不恰当使用,在松果体区肿瘤的治疗上表现较明显。

随着影像技术的进步、解剖和手术水平提高,部分学者[5]提出松果体区肿瘤应以手术治疗为首选,认为手术既可以切除肿瘤,还可以明确病理诊断,而手术风险也是可控的。虽然欧美多主张手术治疗,这与其松果体区肿瘤的病理类型有关,Konovalov 等[6]报道在287例获得病理诊断的病例中,放疗不敏感的肿瘤占70%,包括胶质瘤、松果体细胞瘤及其他肿瘤,而放疗敏感的纯生殖细胞瘤占30%。国内也有松果体区手术治疗取得良好效果,围术期死亡率为1.5%、致残率为0.75%的报道[7]。而本组结果显示,在手术治疗58例中,手术和围术期死亡率8例(包括放弃治疗2例)占13.8%,可见手术依然存在较大风险,提示对手术技术水平具有较高要求。目前国内经济和医疗水平发展不均衡,手术全切除及次全切除难以实现广泛的普及,故手术的选择应该特别慎重[8]。

本组69例获得病理诊断的患者中,纯生殖细胞瘤30例、松果体母细胞瘤10例,二者合计为占58.0%,与文献[9]报道结果相近。生殖细胞瘤和松果体母细胞瘤对放疗高度敏感,通常诊断性放疗10~20 Gy后病灶可完全消失,规范放疗后10年生存率可达80%~90%[10]。从本组结果来看,放射敏感肿瘤(纯生殖细胞瘤、松果体母细胞瘤)合计超过半数,提示松果体区肿瘤进行诊断性放疗的必要性和重要性。诊断性放射治疗可使这部分患者避免手术治疗的风险[11];日本和韩国分别报道显示71.2%和80%的松果体区肿瘤是生殖细胞瘤,其对放射线较为敏感,诊断性放疗取得了较好的疗效[12]。而对其他不敏感肿瘤,诊断性放疗因范围小、剂量低,只要正确把握并不会造成放射损害和治疗延误。对于松果体区肿瘤是否一定要取得病理诊断,Kanamori 等[6]认为纯生殖细胞瘤可通过诊断性放疗等获得临床诊断,而只对肿瘤标记物增高或放化疗后残留的肿瘤进行手术切除,获取病理诊断,这与我们的意见相同。

本组结果还显示放射治疗存在很大的随意性和不规范性,在未行手术切除的161例放疗患者中,仅25例行诊断性放疗,其他均直接给予放疗。在放疗技术方式上,立体定向放射治疗占69.86%,均采用少分割、大剂量松果体区局部照射,如此无法判断肿瘤对放疗是否敏感,而且肿瘤若是对放射敏感,照射范围是不够的。另外部分单位对松果体区肿瘤直接按生殖细胞瘤进行全中枢放疗,这对于不敏感肿瘤无论在放疗范围和剂量上都是不恰当的,对于放射不敏感的肿瘤应考虑手术治疗或局部高剂量放疗[14]。我们认为以上不规范的放疗应用与对松果体区肿瘤的认识不明确存在很大关系。

本研究结果显示我国西部地区松果体区肿瘤主要治疗模式为脑室-腹腔分流术/三脑室造瘘术+放疗,其次为肿瘤切除+放疗。目前松果体区肿瘤的放射治疗存在严重的随意性和不规范性主要表现为:①诊断性放疗使用过少,仅占11.4%,未能充分利用其重要的筛选诊断价值;②立体定向放疗使用过度,立体定向放疗大分割照射不利于判断肿瘤是否敏感,而且对放疗敏感的松果体肿瘤放疗范围严重不足;③照射剂量选择不规范,部分单位直接按生殖细胞瘤等敏感肿瘤行全中枢放疗,导致不敏感肿瘤治疗范围过大、治疗剂量不足的明显问题。上述我国西部地区松果体肿瘤治疗存在的问题,提示该肿瘤治疗规范和临床路径的建立是极为迫切和重要的。

参考文献:

[1] Al-Hussaini M, Sultan I, Abuirmileh N, *et al*. Pineal gland tumors: experience from the SEER database[J]. J Neurooncol, 2009, 94(3): 351-358.

[2] Idrissi-Serhrouchni K, El-Fatemi H, El-Madi A, *et al*. Primary renal teratoma: a rare entity[J]. Diagn Pathol, 2013, 8(1): 107.

[3] Radovanovic I, Dizdarevic K, de-Tribolet N, *et al*. Pineal region tumors--neurosurgical review[J]. Med Arh, 2009, 63(3): 171-173.

[4] 王忠诚. 现代颅脑肿瘤外科学[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 87-105.

[5] Chibbaro S, Di-Rocco F, Makiese O, *et al*. Neuroendoscopic management of posterior third ventricle and pineal region tumors: technique, limitation, and possible complication avoidance[J]. Neurosurg Rev, 2012, 35(3): 331-338.

[6] Konovalov A N, Pitskhelauri D I. Principles of treatment of the pineal region tumors[J]. Surg Neurol, 2003, 59(4): 250-268.

[7] 漆松涛. 松果体区肿瘤的争论及其治疗策略[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2007, 5(2): 77-83.

[8] 李文涛, 李传坤, 孟喜君, 等. 伽玛刀治疗松果体区肿瘤147例体会[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(5): 557-558.

[9] Oi S. Recent advances and racial differences in therapeutic strategy to the pineal region tumor [J]. Childs Nerv Syst, 1998, 14(1/2): 33-35.

[10] Haas-Kogan D A, Missett B T, Wara W M, *et al*. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(2): 511-518.

[11] Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, *et al*. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 857-865.

[12] Nguyen Q N, Chang E L, Allen P K, *et al*. Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure[J]. Cancer, 2006, 107(9): 2228-2236.
[13] Kanamori M, Kumabe T, Tominaga T. Is histological diagnosis necessary to start treatment for germ cell tumours in the pineal region? [J]. J Clin Neurosci, 2008, 15(9): 978-987.
[14] 余云湖, 朱涛, 魏正军, 等. 手术辅以中低剂量放疗对儿童颅内生殖细胞瘤疗效观察[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 11(1): 58-61.

(收稿:2013-08-10;修回:2013-09-10)
(编辑 汪勤俭)

(上接2215页)

1.4 护理方法

对照组采用常规护理方法,包括检查前询问有无禁忌证、静脉穿刺留置针、训练患者呼吸,检查中摆放体位和手动推注钆塞酸二钠对比剂,检查后观察有无对比剂不良反应。全程护理组方法具体如下。

1.4.1 检查前 ①检查前要求空腹4 h以上。②仔细查对申请单,询问患者是否安有起搏器、人工心脏瓣膜等,嘱去除所有金属异物。③向患者说明检查的意义、检查过程、需要配合之处及其他注意事项,在整个检查过程中,要求患者制动。④介绍钆塞酸二钠的作用,同时告知患者注药后可能会出现的不良反应,如头痛、头晕、恶心、呕吐等,发生不良反应我们会及时对症处理,嘱患者放松避免紧张。⑤训练患者呼吸,告知患者在检查过程中有8~10次10~18s闭气序列。如患者理解和配合能力较强可训练其自行闭气或者捏住鼻子闭气;反之训练家属协助患者捏住鼻子闭气。⑥测量并记录体质量,用于注射对比剂剂量的计算。⑦签署使用对比剂知情同意书。⑧在检查前20 min内口服枸橼酸铁铵泡腾颗粒3 g溶于300 mL水。⑨选择粗、直、弹性好的血管,用18~20 G留置针进行穿刺并妥善固定。

1.4.2 检查中 ①患者取仰卧位、头先进,佩戴耳机;②要求患者制动。③在腹部摆放射频均匀垫,再安放体表线圈并固定于床缘。④钆塞酸二钠是10 mL预装玻璃瓶注射器。但根据检测技术要求必须用高压注射器进行团注,注射速率约为1~2 mL/s,护士必须在不污染的情况下将药物抽吸到双筒高压注射器针筒中,生理盐水冲洗静脉内管道的用量为20~30 mL。⑤指导患者使用报警挤压装置,如出现穿刺处疼痛或紧急异常情况应立即按压报警装置。

1.4.3 检查后护理 嘱患者缓缓起身,防止低血压和眩晕等,询问和观察患者有无反应,让患者在观察区休息15~30 min无异常反应后再拔针,嘱按压穿刺部位至不出血为止。

1.5 评价指标

检查中患者焦虑评分参考文献[4],焦虑度采用HAMA(汉密尔顿焦虑量表)对14项进行问卷调查,HAMA所有项目采用0~4分的5级评分法,各级的标准为:0分,无症状;1分,轻;2分,中等;3分,重;4分,极重。

图像质量评估由2位资深腹部影像学医师对图像质量分别评估,评分标准为差、一般、好3级。差的标准:图像伪影严重,动脉期门静脉分界不清,图像无法诊断。一般标准:图像有轻度伪影,不影响诊断。好的标准:图像清晰,动脉期、门静脉期、平衡期、肝胆期分界清楚。意见不一致经协商取得一致意见。

1.6 统计学分析

所有数据均采用SPSS 18.0统计软件进行分析,组间比较采用χ^2检验。

2 结果

2.1 2组间HAMA评分的比较

全程护理组HAMA评分显著优于对照组,全程护理组无1例严重焦虑的患者,数量少于对照组(3例),患者焦虑状态明显减轻,中度及轻度焦虑患者共7例,优于对照组(25例),无焦虑患者比例明显增加($P<0.05$)。

2.2 2组间图像质量评分的比较

图像质量评分结果显示,全程护理组图像评分明显优于对照组($P<0.05$),图像质量中等为8例,对照组为21例;图像质量好的37例,对照组19例。对照组有5例患者图像质量无法诊断,改用全程护理的方法后重新进行检查,图像质量明显提高,顺利做出准确诊断。

3 讨论

随着生物医学模式向生物、心理、社会医学模式的转变,护理也由常规的护理模式向全程护理模式的转变。目前在我国已在多个领域或专业采用和尝试全程护理模式,效果明显[3,5]。但在影像检查及诊断领域采用全程护理模式,文献报道较少。

在前期探索的基础上我们总结出的MRI肝肿瘤特异性检查技术全程护理方法,经过随机对照研究结果表明,这种护理方法对于减轻患者检查中的焦虑效果明显。为了排除检查前患者的焦虑对结果的影响,在纳入检查患者中,排除了有焦虑症病史和精神障碍的患者。同时与对照组比较患者的一般情况无明显差别,因此结果中焦虑评分的差异,可反映不同护理模式对患者精神的影响。对于患者图像质量的影响,通过对2组图像质量的评估,全程护理组图像质量明显高于对照组。

因此,在整个检查过程中我们探索的全程护理策略,包括患者的检查前准备护理,检查中护理和检查后护理,是保证患者安全、顺利完成检查获得优质图像的关键。今后我们还要进一步规范、优化全程护理流程,为该方法向全国的推广打下基础。

参考文献:

[1] 张琳, 王健, 王新, 等. 钆塞酸二钠增强MRI检查在肝癌术前评估中的应用[J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11(2): 139-142.
[2] Chanyaputhipong J, Low S C, Chow P K. Gadoxetate Acid-Enhanced MRI Imaging for HCC: A Review for Clinicians[J]. Int J Hepatol, 2011, 2011: 489342.
[3] 虢彩霞, 梅蕊, 方静. 全程护理管理模式在体外冲击波碎石术患者中的应用[J]. 当代护士: 学术版,2012(2): 36-38.
[4] Bjelland I, Dahl A A, Haug T T, *et al*. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review[J]. J Psychosom Res, 2002, 52(2): 69-77.
[5] 曹癸兰, 梁静, 陶宝明. 全程护理模式对冠心病合并糖尿病介入治疗患者生活质量及心血管不良事件的影响[J]. 中国社会医学杂志, 2012, 29(1): 63-65.

(收稿:2013-04-07;修回:2013-06-06)
(编辑 张 维)