

头部CT和MR及框架立体定向活检术在松果体区生殖细胞瘤中的临床应用

吴陈兴 刘锐 李守巍 邱晓光

100093 北京,首都医科大学三博脑科医院神经外科(吴陈兴、刘锐、李守巍); 100700 首都医科大学附属北京天坛医院放疗科(邱晓光)

通信作者:李守巍, Email: lishouwei@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.05.008

【摘要】目的 探讨头部电子计算机体层扫描(CT)、磁共振(MR)及框架立体定向活检术在松果体区生殖细胞瘤患者中的临床应用价值,以及立体定向活检术在松果体区肿瘤中应用的安全性。**方法** 回顾性分析2017年9月至2019年12月首都医科大学三博脑科医院疑似诊治为生殖细胞瘤患者41例,患者入院完善头部CT、MR,以及血清和脑脊液甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)表达水平检测,所有患者进行框架立体定向活检手术,明确组织学病理并作为诊断“金标准”,判定头部CT、MR及肿瘤标志物在松果体区生殖细胞瘤中诊断和应用价值。**结果** (1)41例患者血清和脑脊液AFP检测结果均 $< 8 \mu\text{g/L}$ 。2例患者血清 β -hCG $\geq 3 \text{ U/L}$, 3例患者脑脊液 β -hCG $\geq 3 \text{ U/L}$ 。(2)头部CT检查:40例呈稍高密度,38例呈“Engulfed”松果体,并中心性子弹样钙化(钙化通常被肿瘤包绕);头部MRI检查:38例呈T1加权成像、T2加权成像呈等信号,36例扩散加权成像呈高信号,38例注药后增强扫描呈明显强化,内见“椒盐征”;CT/MRI检查发现31例患者脑室扩大、脑积水。(3)41例患者在局部麻醉下顺利实施框架立体定向活检手术,术后头部CT检查示术区微量出血2例,余未见出血征象。术前、术后临床表现未见明显变化。(4)41例标本病理均明确为生殖细胞瘤。**结论** 患者CT呈高密度伴“Engulfed”中心性钙化,MRI的T1、T2加权成像等信号,扩散加权成像高信号,增强扫描呈明显强化,内见“椒盐征”,以上征象均具高诊断特异性。框架立体定向活检手术具有微创、确诊率高、并发症少等优点,对松果体区病灶的精准诊断具有很高应用价值。

【关键词】 生殖细胞瘤; 松果体区; 立体定向活检; 影像学检查

The clinical value of brain CT, MR and frame-based stereotactic biopsy in patients with pineal germinoma

Wu Chenxing, Liu Rui, Li Shouwei, Qiu Xiaoguang

Department of Neurosurgery, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China (Wu CX, Liu R, Li SW); Radiotherapy Department, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100700, China (Qiu XG)

Corresponding author: Li Shouwei, Email: lishouwei@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the clinical value of CT, MR and frame stereotactic biopsy in patients with germ cell tumors in pineal region, and the safety of stereotactic biopsy in pineal region tumor. **Methods** From September 2017 to December 2019, a total of 41 cases of suspected of germinoma treated in Sanbo Brain Hospital were analyzed retrospectively. The patients completed brain CT and MR imaging, as well as cerebrospinal fluid (CSF) and serum alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin β subunit expression level (β -hCG) monitoring. All of the patients underwent frame-based stereotactic biopsy, with the pathological examination of diseased brain tissue as the diagnosis "gold standard". Brain CT, MR and tumor markers were evaluated for diagnostic value in pineal germinoma. **Results** (1)AFP levels in serum and cerebrospinal fluid of 41 patients were less than $8 \mu\text{g/L}$. The serum β hCG of 2 patients was greater than or equal to 3 U/L , and that of CSF in 3 patients was greater than or equal to 3 U/L . (2)CT examinations of head: 40 cases of slightly high density, 38 cases of "Engulfed" pineal gland with central bullet like calcification (calcification is usually surrounded by tumor). MRI examination of the head: 38 cases showed equal signal on T1 weighted imaging and T2 weighted imaging; 36 cases showed high signal on diffusion weighted imaging,

38 cases showed obvious enhancement on enhanced scan after drug injection, and "salt and pepper sign" was seen inside. CT/MRI showed ventricular enlargement and hydrocephalus in 31 patients. (3) Totally 41 patients underwent stereotactic frame biopsy under local anesthesia. Postoperative head CT examination showed 2 cases of micro bleeding in the operation area, and no bleeding sign was found in the rest. There was no significant change in clinical manifestations before and after operation. (4) All 41 cases were confirmed as germinoma by pathology. **Conclusions** CT showed high density with "Englfed" central calcification, MRI showed equal signal on T1 and T2 weighted imaging, high signal on diffusion weighted imaging, enhancement on enhanced scan, and "salt and pepper sign" were all signs of high diagnostic specificity. Frame stereotactic biopsy has the advantages of minimally invasive, high diagnosis rate and few complications, which has high application value for accurate diagnosis of pineal lesions.

【Key words】 Germinoma; Pineal region; Frame-based stereotactic biopsy; Imaging examinations

生殖细胞肿瘤发生于原始生殖细胞的异位迁移,是儿童及青少年中枢神经系统中常见肿瘤类型,多数为恶性。原发中枢神经系统生殖细胞肿瘤占所有颅内肿瘤的2%~3%,70%发生在10~24岁^[1]。颅内生殖细胞肿瘤依照2016年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类可分为两大类,一类为生殖细胞瘤,约占比70%,另一类为非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤,包括胚胎性癌、内胚窦瘤、绒毛膜上皮癌、畸胎瘤、混合性生殖细胞肿瘤^[2]。

生殖细胞肿瘤可发生在脑内的各个部位,通常发生在脑中轴线,大多数长在松果体区(约占50%),部分生长在鞍区、基底节区和其他脑中轴线部位^[1]。部分生殖细胞瘤患者因肿瘤位置深在或体积小难以获得病理组织学诊断,临床上可以通过血清或脑脊液肿瘤标志物如人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)升高,并结合患者性别、发病年龄、临床症状、颅脑影像学特征临床诊断为生殖细胞瘤^[3]。根据原发颅内生殖细胞肿瘤诊疗专家共识^[3],如果肿瘤标志物在血清或(和)脑脊液中升高并且具备典型影像学表现,不需要组织学检查即可做出诊断。一般建议将临床诊断生殖细胞瘤:血清和脑脊液甲胎蛋白(AFP)正常, β -hCG为3~50 mU/ml^[4]。头部电子计算机体层扫描(CT)、磁共振(MR)为颅脑肿瘤常规必备影像检查方法,能直接观察肿瘤病灶位置、形态、大小、血液供应及与毗邻组织关系,具有较高的诊断价值,同时可采集影像学数据作为立体定向活检手术参数。约2/3颅内生殖细胞瘤为非分泌性,血清和脑脊液 β -hCG处于正常范围,需要获取病变组织进行病理检查以明确诊断。松果体区属中线结构,位置较深,毗邻脑干等重要结构,框架立体定向活检术定位精确、手术微创,既能补充影像学定性诊断的不足,又避免脑深部病变开颅手术导致的神经功能损伤,在位置较深和神经功能重要区域病变的诊断中,具有不可替代的作用。本研究拟探讨头

部CT、MR及框架立体定向活检术在松果体区生殖细胞瘤的诊断价值,现报道如下。

一、对象与方法

1.研究对象:回顾性连续纳入2017年9月至2019年12月首都医科大学三博脑科医院疑似诊治为松果体区生殖细胞瘤患者41例进行研究。纳入标准:(1)入院前影像学检查明确肿瘤部位处于松果体区或肿瘤双病灶、多发包括松果体区;(2)患者相关临床表现和体征,包括脑积水表现、颅高压表现、Parinaud综合征、性早熟、多饮、多尿,垂体功能减退等;(3)拟诊断为颅内生殖细胞瘤。排除标准:(1)入院前脑脊液和血清AFP、 β -hCG升高,临床诊断为颅内生殖细胞瘤;(2)家属不同意入院行头部CT、MRI检查及脑脊液和血清AFP、 β -hCG检测;(3)家属不同意行框架立体定向活检手术,或松果体区病灶体积过小(最大径 < 10 mm)无法满足活检要求。

41例患者中,男40例,女1例,男女比40:1;年龄10岁1个月至30岁,平均(18.4 \pm 4.9)岁。部位:松果体区20例,松果体及鞍区双病灶9例,松果体区并鞍区或脑室或基底节多发播散12例。41例患者松果体区病灶最大径均 > 10 mm,肿瘤体积满足术中埋入Sedan侧切活检针侧切窗。主要症状:颅高压征23例,Parinaud综合征20例,视力和(或)视野障碍例15例,尿崩12例,偏瘫3例,性早熟2例。本研究方案经首都医科大学三博脑科医院伦理委员会批准(SBNK-2016-006-01),所有入组患者临床信息收集皆已签署知情同意书。

2.血清和脑脊液AFP、 β -hCG检测:拟诊患者晨抽取肘部空腹静脉血3~5 ml送检血清AFP、 β -hCG检测,排除严重梗阻性脑积水患者后行腰椎穿刺取脑脊液4~5 ml并送检脑脊液AFP、 β -hCG检测,部分脑积水行脑室-腹腔分流术患者经分流阀贮液囊抽取脑脊液送检。送检验科用全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型

号:BS-600)及配套试剂盒。AFP正常水平 $< 7 \mu\text{g/L}$, $\beta\text{-hCG}$ 正常范围 $< 2.6 \text{ U/L}$ 。一般建议将生殖细胞瘤临床诊断的肿瘤标志物标准定为:血清和脑脊液AFP $< 7 \mu\text{g/L}$, $\beta\text{-hCG}$ $3 \sim 50 \text{ U/L}$ ^[4]。

3. CT、MR检查方法:患者术前采集影像数据,仪器为Philips 128层螺旋CT扫描仪(飞利浦公司,荷兰),进行颅脑平扫,层厚设置为5 mm。磁共振为Philips Achieva 1.5T MR扫描仪(飞利浦公司,荷兰)。扫描序列及参数:T1加权成像(重复时间600 ms,回波时间15 ms,自旋回波序列,矩阵 256×192),T2加权成像(重复时间4 500 ms,回波时间100 ms,快速自旋回波序列,矩阵 324×228),液体衰减反转恢复序列(重复时间6 000 ms,回波时间100 ms, T1 2 000 ms,矩阵 256×192)和扩散加权成像(b值为0和1 000 s/mm^2)。增强扫描对比剂采用钆喷替酸葡甲胺,0.2 ml/kg体重,经肘前静脉推注,注药后采集增强三维容积扫描(3D-BRAVO)序列数据。检查完成后由计算机系统建立、处理图像,由放射科医生判读。

4. 手术方法:手术前先行常规头部磁共振薄层扫描。手术当天局部麻醉下安装Leksell立体定向框架,行头部CT定位扫描。将定位CT图像数据传送到立体定向手术计划系统,数据配准后,和之前已导入的头部磁共振成像三维图像进行三维可视化容积块重建。确定病灶活检靶点后,初步拟定经皮至靶点的穿刺路径。然后逐层查看每个序列的断层图像,并随时调整穿刺路径,以避免血管、重要脑功能区、脑室,最终完成靶点选择和穿刺路径设计。穿刺路径采用前额-半卵圆中心-基底节-丘脑入路。最后在局部麻醉下,按预设路径,用活检针进行穿刺与负压旋切活检。采用Sedan侧切活检针(两种规格:外径2.5 mm和外径2.1 mm,侧切窗窗径分别为10 mm及6 mm),旋切一次取得 $10 \text{ mm} \times 1.5 \text{ mm} \times 1.5 \text{ mm}$ 或 $6 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm}$ 大小组织块,取材贯穿病灶内部,选取2~3个靶点,所取组织送病理科。术后1 h内行头部CT检查以评估活检位置准确性与是否存在出血等并发症^[5]。

5. 病理检查:将穿刺取病灶组织送病理科,固定后采用苏木素-伊红染色和免疫组化染色,由高年资医师进行读片诊断。

二、结果

1. 肿瘤标志物:41例患者院中行血清和脑脊液AFP、 $\beta\text{-hCG}$ 检测结果:41例患者血清和脑脊液AFP检测结果均 $< 8 \mu\text{g/L}$ 。2例患者血清 $\beta\text{-hCG} \geq 3 \text{ U/L}$, 3例患者脑脊液 $\beta\text{-hCG} \geq 3 \text{ U/L}$,但均是轻度升高, $<$

5 U/L ,进一步病理核实为含有合体滋养层巨细胞生殖细胞瘤。

2. 头部CT及MRI:41例患者院中行头部CT检查,松果体区病灶呈结节或团块状,边界较清楚。其中40例CT呈稍高密度,38例呈典型“Engulfed”松果体,并中心性子弹样钙化(钙化通常被肿瘤包绕,图1A,见本期封三)。41例患者院中行头部MRI检查,病变呈团块状,通常信号比较均匀,其中35例T1加权成像、T2加权成像呈等信号为主(图1B, 1C, 见本期封三),36例扩散加权成像呈高信号(图1D, 见本期封三),注药后38例增强扫描呈明显强化,内见“椒盐征”(图1E, 见本期封三);31例患者头部CT/MRI检查发现脑室扩大、脑积水。

3. 手术并发症:41例患者在局部麻醉下顺利实施框架立体定向活检手术,术中活检针芯撤出时,发生针套管道内活动性出血2例,经针套自然引流数分钟,出血均逐渐减慢至停止,后经针套置入明胶海绵颗粒数枚,最后注入凝血酶原冻干粉,旋转针芯方向压闭5 min后撤针。术后头部CT检查示术区微量出血2例,其余无出血征象(图1F, 见本期封三)。术前、术后临床表现未见明显变化,无手术相关死亡。

4. 病理结果:41例标本病理均明确为生殖细胞瘤,镜下肿瘤细胞大小较一致,圆形或多边形,胞膜清晰,胞质透亮,细胞核圆形或卵圆形,核仁明显,间质可见淋巴细胞浸润(图1G, 见本期封三)。免疫组化表达CD117/KIT, POU5F1 (OCT3/4)及PLAP,少部分病理见散在hCG阳性细胞。

讨论 颅内生殖细胞瘤通常发生在脑中轴线,如松果体区、鞍区、基底节区和其他脑中线部位,多见于松果体区,占60%~70%,同时生殖细胞瘤也是松果体区最常见的原发性肿瘤,约占松果体区肿瘤的40%,主要见于男性患者,发病年龄为10~30岁^[6]。本研究中41例松果体区生殖细胞瘤患者平均发病年龄为 (18.4 ± 4.9) 岁,其中40例为男性,1例女性,且该女性患者为鞍区、松果体区双病灶。松果体区生殖细胞瘤较大时可压迫中脑导水管,导致梗阻性脑积水,伴颅高压表现(如头痛、呕吐、视乳头水肿)。本研究中34例患者头部CT、MRI提示脑积水,伴头痛、呕吐等颅高压表现,其中10例患者入院前已行脑室-腹腔分流术。肿瘤压迫顶盖导致Parinaud综合征也是比较常见的症状,本组病例中20例患者出现双眼上视不能、两侧瞳孔不等大或复视表现。

世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类生殖细胞

瘤国际肿瘤学疾病编码(ICD-O)编码为9064/3,为恶性肿瘤^[2],且生殖细胞瘤通常发生在脑中轴线位置,极易经脑池、脑室脑脊液途径种植播散,对周围结构造成破坏,但生殖细胞瘤对放化疗治疗敏感,规范治疗后预后良好,早期、准确诊断和正确治疗是提高颅内生殖细胞瘤患者疗效、改善生活质量的关键^[7]。头部CT、MRI为颅内生殖细胞瘤诊断的重要影像学检查方法,可呈现肿瘤位置、大小、毗邻关系及脑积水等,对明确肿瘤诊断及指导治疗具有重要价值。松果体区生殖细胞瘤CT表现为圆形或类圆形肿块,边界清楚,稍高密度且均匀,钙化的松果体被肿瘤包裹,呈“Engulfed”中心性子弹样钙化^[8]。头部MRI表现为T1、T2加权成像呈等信号,扩散加权成像呈高信号,边界清楚,信号均匀,增强扫描明显强化,内见“椒盐征”。本组41例患者,40例CT呈高密度,38例呈“Engulfed”中心性钙化,38例T1、T2加权成像呈等信号,36例扩散加权成像高信号,38例增强扫描呈明显强化,内见“椒盐征”。结合本组病例CT、MRI影像学分析,以上征象均具诊断敏感性 & 特异性,有助于提高松果体区生殖细胞瘤诊断准确性。

根据原发颅内生殖细胞肿瘤诊疗专家共识^[3],如果在血清或(和)脑脊液中肿瘤标志物升高并且具备典型影像学表现,不需要组织学检查即可做出诊断。一般建议将临床诊断生殖细胞瘤:血清和脑脊液AFP正常, β -hCG为3~50 mU/ml。本研究入院前经肿瘤标志物筛查,标志物异常增高已做出临床诊断患者并未纳入本研究。本组41例患者血清和脑脊液AFP检测结果均 $< 8 \mu\text{g/L}$ 。2例患者血清 β -hCG $\geq 3 \text{ U/L}$,3例患者脑脊液 β -hCG $\geq 3 \text{ U/L}$,但均是轻度升高, $< 5 \text{ U/L}$,为确保诊断准确性,排除其他生殖细胞肿瘤类型,进一步行立体定向活检手术进行组织学检查。

病理学诊断是颅内肿瘤诊断“金标准”,对于脑深部病变确诊、选择适当的治疗方案具有决定性意义^[9]。从生殖细胞瘤诊疗路径来看,具备典型影像学表现但肿瘤标志物低于诊断标准者需要组织学确诊,但生殖细胞瘤多位于脑中轴线区,位置深,开颅手术风险高,立体定向活检术定位精确、手术微创,诊断准确性高,既能补充影像学定性诊断的不足,又避免脑深部病变开颅手术导致的神经功能损伤^[10-11]。本组41例患者在局麻下均顺利实施框架立体定向活检手术,未出现手术相关严重并发症,术后病理均明确为生

殖细胞瘤,引导术后放化疗方案合理实施。

综上所述,松果体区生殖细胞瘤主要发生于男性儿童及青少年,结合患者年龄、性别、发病部位、临床表现、影像学特征及实验室检查有助于明确诊断及鉴别诊断。本研究证实框架立体定向活检手术具有微创、确诊率高、并发症少等优点,对松果体区病灶的精准诊断具有很高应用价值。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思与设计、研究准备为吴陈兴、刘锐、李守巍, 论文撰写、数据收集与整理、绘制图表为吴陈兴, 论文修订为邱晓光

参 考 文 献

- [1] Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(9): 522-537. DOI: 10.1038/s41568-019-0178-9.
- [2] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [3] Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 470-477. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00244-2.
- [4] Bowzyk Al-Naeef A, Murray M, Horan G, et al. Current management of intracranial germ cell tumours[J]. *Clin Oncol*, 2018, 30(4): 204-214. DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.009.
- [5] Cheng G, Yu X, Zhao H, et al. Complications of stereotactic biopsy of lesions in the sellar region, pineal gland, and brainstem: A retrospective, single-center study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(8): e18572. DOI: 10.1097/MD.00000000000018572.
- [6] Wong TT, Ho DM, Chang KP, et al. Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004) [J]. *Cancer*, 2005, 104(10): 2156-2167. DOI: 10.1002/encr.21430.
- [7] Kurobe M, Kawai K, Oikawa T, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(1): 127-133. DOI: 10.1007/s00432-014-1760-x.
- [8] Gaillard F, Jones J. Masses of the pineal region: clinical presentation and radiographic features[J]. *Postgrad Med J*, 2010, 86(1020): 597-607. DOI: 10.1136/pgmj.2009.087460.
- [9] Mufti ST, Jamal A. Primary intracranial germ cell tumors[J]. *Asian J Neurosurg*, 2012, 7(4): 197-202. DOI: 10.4103/1793-5482.106652.
- [10] Quick-Weller J, Lescher S, Baumgarten P, et al. Stereotactic biopsy of pineal lesions[J]. *World Neurosurg*, 2016, 96: 124-128. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.04.130.
- [11] Lefranc M, Touzet G, Caron S, et al. Are stereotactic sample biopsies still of value in the modern management of pineal region tumours? Lessons from a single-department, retrospective series[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(5): 1111-1121. DOI: 10.1007/s00701-010-0936-7.

(收稿日期: 2020-11-13)

(本文编辑: 赵金鑫)