

局部放射治療對腦幹部位不成熟畸胎瘤之治療效果—病例報告

陳虹汶¹ 賴允亮¹ 張國華¹ 鍾昌宏¹
吳孟浩¹ 王銘志¹ 陳裕仁¹ 黃福昭² 呂衍達³

馬偕紀念醫院¹ 放射腫瘤科² 腦神經外科³ 胸腔內科

目的：探討一罕見腦幹部位不成熟畸胎瘤，術後經局部放射治療及立體定位放射治療的效果。

材料與方法：一 21 歲女性因吸入性肺炎入院，經檢查為腦幹腫瘤引起咽反射 (gag reflex) 功能缺失，導致食物吸入性肺炎的反覆發生。並兩次出現突發性呼吸衰竭、血壓下降之危象。因腫瘤位於腦幹生命中枢，腦部顯微手術僅能部份摘除。病理報告顯示為不成熟畸胎瘤 (immature teratoma)。術後之化學治療因再度發生呼吸停止、血壓下降而半途中止。為維持生命中枢的正常運作，予以局部放射治療，共 39.6 Gy 至計劃標的物體積。之後並以立體定位放射治療，對局部腫瘤追加至總劑量 54.6 Gy。放射治療完成後兩週開始每月一次的化學治療，至今四次。

結果：在整個放射治療結束後，血清及腦脊液中的阿發-胎兒蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)、貝他-人類絨毛膜性腺激素 (β-HCG) 均由放射治療前的不正常偏高回復正常值。咽反射的功能逐漸恢復，不需再藉鼻胃管進食，亦不再有噎到 (choking) 或吸入性肺炎的發生。生命中枢的運作自開始放射治療起即持續穩定，不再有呼吸中止、血壓改變之危象。

結論：對腦幹部位之不成熟畸胎瘤，本文有限的經驗下顯示局部放射治療合併立體定位放射治療對腫瘤局部控制及迅速緩解致命症狀均有正面的效果。

[放射治療與腫瘤學 1999; 6: 149 - 154]

關鍵詞：不成熟畸胎瘤、放射治療、腦幹腫瘤、立體定位放射治療

前言

畸胎瘤 (teratoma) 為生殖細胞瘤 (germ cell tumor, GCT) 的一種，好發在身體正中線上。顱內畸胎瘤同顱內生殖細胞瘤，多位於小腦天幕上區域 (supratentorium)，占 95%，而又最常見於松果體區 (pineal region)；長於腦幹部位之畸胎瘤則較罕見。顱內生殖細胞瘤分為：胚芽瘤 (germinoma)、畸胎瘤 (teratoma)、卵黃囊腫瘤 (yolk sac tumor)、絨毛膜腫瘤 (chorionic carcinoma)、胚胎腫瘤 (embryonal carcinoma)、及混合型生殖細胞瘤 (mixed germ cell tumor)。臨床上將畸胎瘤、卵黃囊腫瘤、絨毛膜腫瘤、胚胎腫瘤、及混合型生殖細胞瘤總稱為非胚芽瘤之生殖細胞瘤 (nongerminomatous malignant germ cell tumor, nongerminomatous GCT)。

畸胎瘤 (teratoma)，約占顱內生殖細胞瘤的 1/5 [5]，較胚芽瘤 (germinoma) 惡性，復發率也較高，特別是不成熟畸胎瘤 (immature teratoma)。治療方式為儘可能手術切除，輔助性使

用放射治療及化學治療。本研究報告一例位於腦幹之不成熟畸胎瘤且接受放射治療的病例，並討論此種疾病的治療方式與其成效。

病例

病患為 21 歲女性，於 1998 年 7 月 25 日因高燒、寒顫、呼吸急促至急診診治。胸部 X 光發現兩側肺底部呈現瀰漫性細微結節-網狀形態 (diffuse and fine nodular-reticular pattern)，臨床診斷為吸入性肺炎 (aspiration pneumonia)。住院期間病患仍反覆出現發燒、呼吸急促、發紺等症狀，並出現兩次突發性呼吸衰竭、血壓下降之危象。

回溯其病史，病患並無噎到 (choking) 之現象，僅在進食後有咳嗽的狀況。理學檢查發現病患之咽反射 (gag reflex) 消失，顯示有吞嚥障礙 (swallowing defect) 的可能。此外，住院中多次因四肢發紺做血中氧濃度分析，發現有二氧化碳滯留的情形。綜合以上臨床上發現，懷疑

1999 年 5 月 13 日受理。1999 年 8 月 17 日接受刊載。

抽印本案取者：賴允亮醫師 台北縣淡水鎮民生路 45 號 馬偕醫院 放射腫瘤科

為腦幹 (brainstem) 病變。1998 年 9 月 10 日腦部核磁共振及電腦斷層掃描顯示腦幹後部腫瘤，並向第四腦室突出 (圖三 a1, a2)。經會診腦神經外科，1998 年 9 月 18 日予進行腦部顯微手術，手術中可見第四腦室之腦膜完整，腫塊與周圍腦幹分界模糊，僅能予以部份摘除。術後之病理切片顯示為畸胎瘤，且因出現有分化較差的細胞群 (less-differentiated nests) 以及在腺狀結構的內襯細胞上以阿發胎兒蛋白 (alpha-feto-protein, AFP) 染色呈陽性反應，診斷為不成熟畸胎瘤 (immature teratoma)。術後腦脊髓液細胞檢查無異常發現。但腦脊髓液之阿發胎兒蛋白 (AFP, 77.58ng/mL) 與貝他-人類絨毛膜性腺激素 (β -HCG, 163.45mIU/mL), 血清之阿發胎兒蛋白 (AFP, 91.57ng/mL) 與貝他-人類絨毛膜性腺激素 (β -HCG, 356.38mIU/mL) 均異常升高。

病患於 1998 年 10 月，先接受輔助性化學治療 (PEB: cisplatin, etoposide, bleomycin)。但在第一次化學治療期間，突然發生呼吸衰竭繼而呼吸終止，血壓並降至 60/30 mmHg，經急救後轉入加護病房，化學治療遂中止。胸部 X 光發現吸入性肺炎復發。數天後，發現有睡眠呼吸中止 (sleep apnea, 6 次/分鐘) 的情形，所以在氣管內插管移除後，續予雙相正壓呼吸輔助器 (Nasal Bi-PAP) 夜間使用，並監測其夜間血氧濃度。

為避免突發性呼吸中止或血壓改變再度發生，病患於 1998 年 11 月開始接受第一階段局部放射治療，以 6 MV 之 X 光射線，兩側對照，每次 1.8 Gy，一天一次，一週五次，總共 39.6 Gy 至計劃標的物體積 (planning target volume, PTV)，為臨床標的物體積 (clinical target volume, CTV) 外加 2 cm 安全距離 (圖一)。間隔一週後開始第二階段立體定位放射治療 (stereotactic radiotherapy, SRT)，依照第一階段放射治療後之腦部電腦斷層影像，以 6 MV 之 X 光射線，6 個不共平面的弧形照野，一個等劑量中心 (isocenter)，至臨床標的物體積 (圖二 a, b)。劑量是給予在 90% 等劑量曲線處，體積為 8.2 立方公分，每次給 2.5 Gy，一天一次，一週五次，共六次，對局部加強治療，使局部腫瘤治療總劑量達 54.6 Gy。

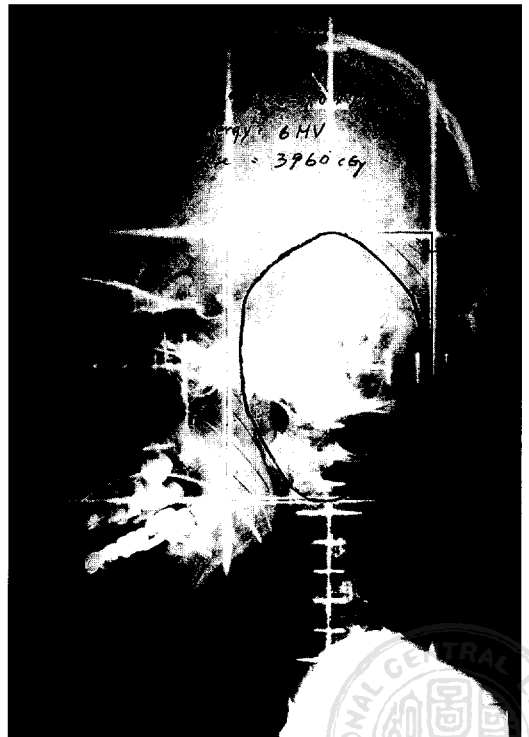
在放射治療過程中並無新症狀產生。入院後間歇性出現的四肢發紺合併二氧化碳滯留現

象，自放射治療開始後至今仍未再次發生。突發性呼吸中止、血壓改變也不再出現。個案先前因咽反射缺失，導致食物性吸入性肺炎的反覆發作，須藉由鼻胃管進食；但在放射治療進行至第二階段立體定位放射治療時，咽反射功能便逐漸恢復，並開始予以吞嚥訓練。在整個放射治療療程結束後，病人已不須靠鼻胃管進食，也不再再有噎到 (choking) 的情形。此外，血清及腦脊髓液中之阿發胎兒蛋白、貝他-人類絨毛膜性腺激素均回復正常值 (AFP <6 ng/mL, β -HCG <5 mIU/mL)。

而第一次未完成的輔助性化學治療後，所出現的睡眠呼吸中止症候 (sleep apnea)，在放射治療期間僅出現過一次呼吸頻率稍低 (12 次/分鐘) 的現象。夜間血氧濃度監測則顯示在清晨剛睡醒時偶有血氧飽和度降至 85 % 的情形。

在所有治療開始前之腦部核磁共振 (圖三 a1, a2)，與經手術及放射治療後之腦部核磁共振相比較 (圖三 b1, b2)，腫瘤體積從 28.0 立方公分減少至 8.0 立方公分。

病患在放射治療完成後 2 週，繼續接受每

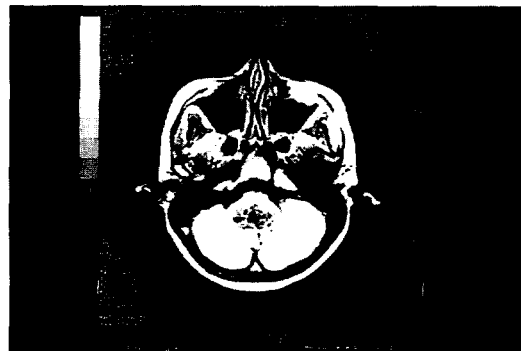
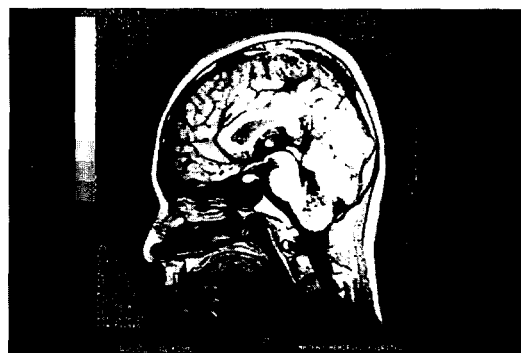


圖一 第一階段局部放射治療，以 6MV 之 X 射線，兩側對照至計劃標的物體積 (planning target volume, PTV) 的定位片影像。

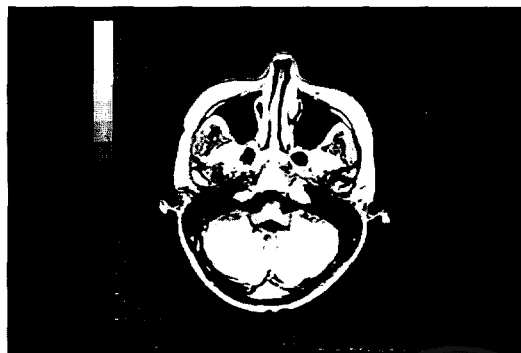
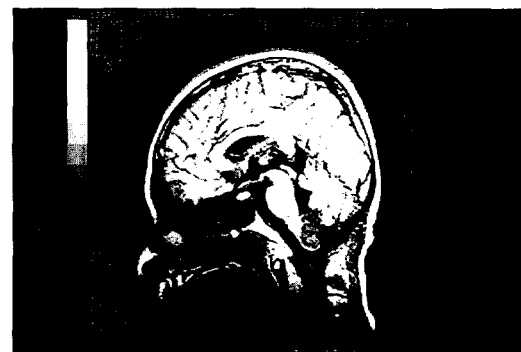
月一次的輔助性化學治療 (VIP : Vinblastine, Ifosphamide, CDDP), 預計做六次輔助性化學治療。至 1999 年 5 月底止, 病患已接受四次的輔助性化學治療, 而未有新症狀產生。

討 論

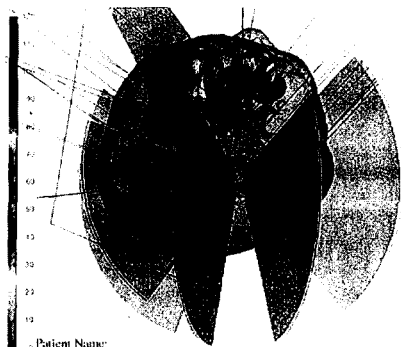
畸胎瘤 (teratoma) 按細胞分化程度分為三種亞型: 成熟型畸胎瘤 (mature teratoma), 不成熟畸胎瘤 (immature teratoma) 及惡性畸胎瘤 (teratoma with malignant transformation)。不成熟畸胎瘤指腫瘤細胞包含有來自三種胚層或任一胚層的不成熟細胞。成熟型畸胎瘤屬良性, 單用手術切除或併用放射治療可根治。不成熟畸胎瘤及惡性畸胎瘤具侵犯性, 對放射治療較不敏感, 預後也較差, 故在儘可能的手術切除後,



3a1,3a2

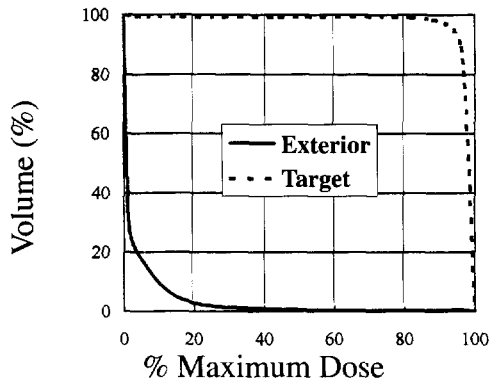


3b1, 3b2



2a

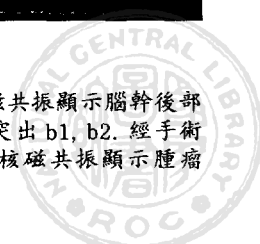
Dose Volume Histogram



2b

圖二 a. 第二階段立體定位放射治療之 beams-eye-view b. 第二階段立體定位放射治療之 dose-volume histogram。

圖三 a1, a2. 手術前腦部核磁共振顯示腦幹後部腫瘤, 並向第四腦室突出 b1, b2. 經手術及放射治療後之腦部核磁共振顯示腫瘤體積顯著縮小。



需合併放射治療及化學治療 [7, 13]。

由於顱內不成熟畸胎瘤的病例數很少，最適切的放射治療方式仍有爭議，一般仍將其合併於非胚芽瘤之生殖細胞瘤 (nongerminomatous GCT) 中討論。因非胚芽瘤之生殖細胞瘤較胚芽瘤之生殖細胞瘤 (germinomatous GCT) 具侵犯性，對放射治療較不敏感 [3]，在治療劑量上，有些在接受 50-54 Gy 後可達完全消退，有些則僅有些微反應 [13]。Suzanne L 等學者建議對局限性腫瘤予全腦室照射 24 Gy 後，依放射影像上的反應，追加局部腫瘤照射至總計量 54-60 Gy。對非胚芽瘤之生殖細胞瘤 (nongerminomatous GCT)，在局部腫瘤照射 50-54 Gy 後，不論有無合併全腦或全腦室照射，其五年無病存活率 (5-yr disease-free survival rate) 為 60%，實際五年存活率 (5-yr actuarial survival rate) 為 80% [13]。本個案因腫瘤局限於腦幹，為降低對周邊正常腦組織的傷害，採局部放射治療 (limited field radiotherapy) 至潛在標的物體積。在劑量達 39.6 Gy 後，電腦斷層掃描顯示腫瘤消退超過一半以上。在不增加周邊正常腦幹組織副作用的前提下提高腫瘤劑量，於放射治療第二階段採立體定位放射治療，以六個不同平面的弧形照野，對殘餘腫瘤追加至總劑量 54.6 Gy。

對於顱內生殖細胞瘤是否需給予預防性的顱脊髓放射治療 (craniospinal irradiation)，仍有爭論。顱內生殖細胞瘤發生神經軸轉移的機會大約為 3-37% [1, 5]，主見於胚胎腫瘤 (embryonal carcinoma)、卵黃囊腫瘤 (yolk sac tumor) 及胚芽瘤 (germinoma) [10]，且大部份在沿神經軸 (neuroaxis) 散播前，多因原發部位治療失敗，故治療的初期目標在於提高原發部位的腫瘤控制。有些學者認為顱脊髓放射治療的副作用並不大，特別是對脊椎生長已完全的成人，不應將此治療延遲至脊髓復發時 [3]。早期 Hoffman 等學者認為對於像不成熟畸胎瘤 (immature teratoma) 這一類非胚芽瘤之生殖細胞瘤 (nongerminomatous GCT) 的病人須給予預防性顱脊髓軸放射治療 [4]；但最近針對不成熟畸胎瘤的報告卻發現，不管有無接受預防性顱脊髓軸放射治療 (craniospinal irradiation)，不成熟畸胎瘤皆未出現有脊髓轉移的狀況 [10]，故主張將顱脊髓軸放射治療保留在臨床症狀、放射影像、細胞學等證實有腦脊髓液散播時，或在放射治療後腦

脊液細胞學仍呈陽性反應時，再給予治療 [7, 12, 13]。

自 1981 年以後，化學治療便成為非胚芽瘤之生殖細胞瘤 (nongerminomatous GCT) 的重要輔助性治療 [3]。因為屬於不成熟畸胎瘤的病例中，約有 1/3 的病人在 2 年內復發或轉移 [9]。在手術及放射治療後，加上如 PVB regimen、MVB regimen、或 PE regimen 等化學治療，不但能提高存活率，同時也能降低復發率 [2, 8, 9]。Matsukado Y 等學者分析 30 位顱內惡性生殖細胞瘤的病人在術後予以合併放射及化學治療 (cisplatin, vinblastine, bleomycin)，其 2 年存活率較只用放射治療為佳 (67.7% v.s. 46.5%) [8]。Matsutani M 等學者則建議對包括不成熟畸胎瘤這一類非胚芽瘤之生殖細胞瘤 (nongerminomatous GCT) 的病人，在局部放射治療前先給一個療程 cisplatin-based 的化學治療，以提高對局部腫瘤的控制 [8]。而 Hokkaido Neuro-oncology Group 對不成熟畸胎瘤的治療方式則為：手術切除後合併 3 到 6 個療程的化學治療 (ICE regimen: ifosfamide, cisplatin, and etoposide) 及局部放射治療 [10]。本個案在放射治療前的化學治療因突發呼吸衰竭而中止。但在放射治療後，仍繼續接受每月一次的化學治療，預計做六次。

目前已知某些種類的生殖細胞瘤會分泌阿發胎兒蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 及貝他-人類絨毛膜性腺激素 (beta-human chorionic gonadotropin, β -HCG)，或兩者都有。如卵黃囊腫瘤細胞 (yolk sac tumor) 會分泌阿發胎兒蛋白，絨毛膜腫瘤 (chorionic carcinoma) 會分泌貝他-人類絨毛膜性腺激素，而胚胎腫瘤 (embryonal carcinoma) 則阿發胎兒蛋白及貝他-人類絨毛膜性腺激素均會升高。在某些不成熟畸胎瘤 (immature teratoma)，阿發胎兒蛋白及貝他-人類絨毛膜性腺激素亦會上升，但較卵黃囊腫瘤低些，阿發胎兒蛋白最多數百 ng/mL，貝他-人類絨毛膜性腺激素則多小於 600 mIU/mL。測量血清及腦脊髓液中阿發胎兒蛋白及貝他-人類絨毛膜性腺激素的數值，除可提供診斷上的幫助外還可用於評估治療效果 [6]。本個案在放射治療後，其血清及腦脊髓液中的阿發胎兒蛋白及貝他-人類絨毛膜性腺激素的數值均由放射治療前的不正常偏高回復至正常值。

腦部放射影像顯示腫瘤體積在放射治療後顯著縮小，且個案自接受放射治療後，其呼吸、血壓、心跳均變為穩定，不再有突發之呼吸中止及血壓改變的狀況；此外，不靠鼻胃管進食，亦不再發生吸入性肺炎。由其生命中樞的穩定運作及咽反射功能的恢復，顯見局部放射治療合併立體定位放射治療對此腦幹部位腫瘤在局部腫瘤控制，特別是緩解致命症狀的成效。

結 論

對腦幹部位之不成熟畸胎瘤，本文有限之經驗顯示，局部放射治療合併立體定位放射治療，不僅能減少局部腫瘤體積，更能迅速緩解致命症狀，使生命中樞穩定運作。

參考文獻

- Bloom H JG: Primary intracranial germ cell tumors. *Clin Oncol* 1983; 2: 233-257.
- Calaminus G, Bamberg M, Baranzelli MC, et al.: Intracranial germ-cell tumors: A comprehensive update of the European data. *Neuropediatrics* 1994; 25: 26-32.
- Dearnaley DP, A' Hern RP, Whittaker S, Bloom HJ: Pineal and CNS germ cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 773-781.
- Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrick EB, et al.: Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991; 74: 545-551.
- Griffin BR, Griffin TW, Tong DYK, et al.: Pineal region tumors: Results of radiation therapy and indications for elective spinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 605-608.
- Mark TJ, Rebecca G, Ferd H: Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985; 63: 155-167.
- Masao M, Keiji S, Kintomo T, et al.: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997; 86: 446-455.
- Matsutani M, Asai A, Fujimaki T, et al.: Cisplatin, vinblastine, bleomycin (PVB) combination chemotherapy in the treatment of intracranial malignant germ cell tumors-- a preliminary report of phase II study. *Jpn J Cancer Clin* 1986; 32: 1387-1393.
- Sakai N, Yamada H, Andoh T, Nishimura Y, Niikawa S: Long-term survival in malignant intracranial germ-cell tumors: A report of two cases and a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 1993; 9: 431-436.
- Sawamura Y, Shirato H: Overview for management. Sawamura Y, Shirato H, Tribolet N: Intracranial germ cell tumors (1st E). Slovenia, Springer-Verlag Wien New York 1998: pp 19, 175-183.
- Schild SE, Haddock MG, Scheithauer BW, et al.: Nongerminomatous germ cell tumors of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 557-563.
- Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J, Takahashi M, Kikuchi H, Abe M: The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1089-1094.
- Suzanne LW, William MW, David AL, Michael DP, Michael SB: Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 943-949.



THE THERAPEUTIC EFFECT OF LIMITED-FIELD RADIOTHERAPY ON IMMATURE TERATOMA OF BRAINSTEM-A CASE REPORT

Hong-Wen Chen¹, Yuen-Liang Lian¹, Kou-Hwa Chang¹, Chang-Hung Chung¹,
Meng-Hao Wu¹, Ming-Chin Wang¹, Yu-Jen Chen¹, Fu-Chao Huang², Yen-Ta Lu³

¹Department of Radiation Oncology,²Department of Neurosurgery,

³Department of Internal Medicine (thoracic division), Mackay Memorial Hospital

Purpose: To report a rare case of brainstem immature teratoma treated by post-operative limited-field radiotherapy and stereotactic radiotherapy.

Materials and Methods: A 21-year-old female presented with symptoms and signs of recurrent aspiration pneumonia that was caused by dysphagia. She had two episodes of acute respiratory arrest and hypotension while in the hospital. Computed tomography (CT) of the brain revealed a heterogenous mass at lower brain stem region. Microscopic surgery only could yielded a piece of tumor that disclosed the entity of immature teratoma. Adjuvant chemotherapy with the regimen of cisplatin, etoposide, and bleomycin was administered, but was interrupted due to sudden onset of respiratory arrest. In order to maintain brainstem function, limited-field irradiation with 39.6 Gy to planning target volume followed by a boost dose to the primary site by stereotactic radiotherapy were performed with a total dose of 54.6 Gy. Two weeks after radiotherapy, the patient began receiving monthly adjuvant chemotherapy for 4 cycles up to the time of this report.

Results: Previously elevated serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of both alpha-fetoprotein and beta human-chorionic gonadotropin returned to a normal range after irradiation. The swallowing reflex gradually improved and the patient did not develop aspiration pneumonia again even after the NG tube was removed. Brainstem function has remained stable following irradiation.

Conclusion: Our limited experience suggests that limited field radiotherapy followed by a boost dose with stereotactic radiotherapy is very effective in treating brainstem immature teratoma for both local tumor control and relief of life-threatening symptoms.

[Therapeut Radiol Oncol 1999; 6: 149 - 154]

Key words: Immature teratoma, Radiotherapy, Brainstem tumor, Stereotectic radiotherapy

