

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000472

化疗在儿童颅内生殖细胞肿瘤诊治中的应用

李禄生, 梁平, 李映良, 翟瑄, 周渝冬, 于增鹏, 邹彬, 纪文元

(重庆医科大学附属儿童医院神经外科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室、重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨化疗在儿童颅内生殖细胞肿瘤(germ cell tumors, GCTs)的诊断与治疗中的意义和价值。**方法:**2010 年 1 月至 2013 年 12 月我科拟诊 GCTs 患儿根据肿瘤标志物甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和 β -人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin beta, β -HCG)检查结果分为生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤性生殖细胞瘤(non-germinoma germ cell tumors, NGGCTs), 生殖细胞瘤行 CE 方案(卡铂+依托铂苷), 诊断性化疗 2 个疗程后复查根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)判断化疗效果, 肿瘤部分缓解(partial remission, PR)或完全缓解(complete remission, CR)临床确诊为 GCTs 后, ≥ 3 岁的患者行降低剂量的放疗及后续化疗, < 3 岁的患儿继续化疗, 待 3 岁后延期放疗, 排除诊断的则行手术, 根据病理检查进一步治疗; 内胚瘤混合型生殖细胞瘤分别采用 BCE(博来霉素、卡铂、依托铂苷)和 ICE 方案(异环磷酰胺、卡铂、依托铂苷)化疗, 同时均联合足量全中枢放疗, 视情况行二期探查手术。**结果:**25 例患者获得随访, 20 例拟诊生殖细胞瘤患者诊断性化疗后 PR 19 例(95%), 临床确诊为生殖细胞瘤后, ≥ 3 岁组(15 例), 经后续放化疗后 100%CR, 随访生存率 100%, 平均随访时间 2 年, < 3 岁组(3 例), 1 例化疗第 6 个疗程肿瘤发生全脑全脊髓转移, 放弃治疗, 2 例化疗 6 个疗程后均顺利完成延期放疗, 放化疗结束后均 CR, 目前随访中肿瘤稳定 1 例, 排除生殖细胞瘤诊断, 经手术后病检确诊为畸胎瘤, 肿瘤全切, 目前无事件生存(event free survival, EFS)2 年。诊断 NGGCTs(5 例), 其中卵黄囊瘤(yolk sac tumor, YST)2 例, 1 例化疗 4 个疗程, 放疗期间复发死亡, 1 例手术完整切除后顺利完成化疗及放疗, 目前已 EFS 2 年; 混合性生殖细胞瘤 3 例, 均行化疗+放疗+化疗的综合治疗, EFS 1~3 年。**结论:**GCTs 对 CE 方案的化疗非常敏感, 诊断性化疗是一种有效的诊断手段; 但单纯化疗后复发率较高, 治疗必须联合放疗, 化疗联合降低剂量及范围放疗可以有效的提高生存率及生存质量, < 3 岁的患者仍是治疗的难点和研究的重点。化疗对 NGGCTs 的治疗效果非常明显, 具有很好的应用前景, 化疗联合全中枢放疗是治疗 NGGCTs 的主要手段。

【关键词】儿童; 颅内生殖细胞肿瘤; 化疗; 诊断和治疗**【中图分类号】**R739.41**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-03-04

Application of chemotherapy in the diagnosis and treatment of children with intracranial gonioma

Li Lusheng, Liang Ping, Li Yingliang, Zhai Xuan, Zhou Yudong, Yu Zengpeng, Zhou Bin, Ji Wenyan

(Department of Neurosurgery, the Children's Hospital, Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders)

【Abstract】Objective: To investigate the role of chemotherapy in the diagnosis and treatment of children with intracranial gonioma. **Methods:** Cases to be diagnosed as intracranial gonioma in the Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2010 to December 2013 were divided into intracranial gonioma and non-intracranial gonioma according to tumor markers alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin beta (β -HCG) test results. Cases in intracranial gonioma group were treated by CE chemotherapy for two courses, and the curative effect including partial remission (PR) or complete remission (CR) was evaluated using solid tumor evaluation criteria—response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). After making a definite diagnosis, patients over 3 years old carried out radiation therapy and follow-up chemotherapy and patients less than 3 years old were administered with chemotherapy until over the age of 3 years, and then received extended radiotherapy. Non-intracranial gonioma cases were administered with BCE or ICE chemotherapy combined with full dose of central nervous system radiotherapy. Whether carrying out the second

作者介绍: 李禄生, Email: 404616073@qq.com,

研究方向: 儿童颅内肿瘤、先天畸形及创伤的诊治。

通信作者: 梁平, Email: liangping868@sina.com。**基金项目:** 国家临床重点专科建设资助项目。**优先出版:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150209.1121.027.html>

(2015-02-09)

surgery was decided according to the actual conditions. **Results:** Twenty-five patients were followed up, 19 patients (95%) out of 20 suspected patients with intracranial gonioma were PR after receiving chemotherapy. After being diagnosed as intracranial gonioma, 15 patients (100%) in over than 3-year-old group were CR after chemotherapy, with 100% survival rate and an average

follow-up period of 2 years. In less than 3-year-old group, one patients experienced relapse and craniospinal metastasis after six courses of chemotherapy and abandoned the treatment, the other 2 patients were successfully completed deferred radiotherapy after six courses of chemotherapy, both CR until now. During the current follow-up, one patient with stable tumor was diagnosed as teratomas by pathologic examination excluding the diagnosis of intracranial gonioma and underwent resection. There were 5 cases of non-intracranial gonioma including 2 cases of yolk sac tumor and 3 cases of mixed intracranial gonioma. One patient with yolk sac tumor died during the chemotherapy and one patient lived with event free survival for 2 years after successfully completing the resection and the chemotherapy. Three patients with mixed intracranial gonioma received comprehensive treatment of chemotherapy plus radiotherapy plus chemotherapy and lived with event free survival for 1-3 years. **Conclusions:** Diagnostic chemotherapy is effective since intracranial gonioma is very sensitive to the CE chemotherapy. But taking into consideration of higher recurrence rate after chemotherapy, diagnostic chemotherapy must combine with radiotherapy. Chemotherapy combined with radiotherapy (reducing the effective dose and scope) can improve the survival and quality of life. Patents with age less than 3 years old are still the difficulties in the treatment and research. Chemotherapy treatment is effective for treating non intracranial gonioma and chemotherapy combined with radiotherapy is the main therapy.

【Key words】children; intracranial gonioma; chemotherapy; diagnosis and treatment

颅内生殖细胞肿瘤 (germ cell tumors, GCTs) 是一类有特殊的病理性质、临床表现和治疗方法的肿瘤, 可分为生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤 (non-germinoma germ cell tumors, NGGCTs)。在颅内肿瘤中发病率较低, 好发于儿童及青少年, 绝大多数发生于儿童期^[1]。由于 GCTs 主要发生在脑中线深部的重要结构内且不同组织病理类型的治疗效果也存在巨大的差异, 而且与其它类型肿瘤不同, 绝大多数 GCTs 不需要手术切除而依赖放疗和化疗就可以取得较好的治疗效果。手术的目的主要是取得准确的病理诊断, 且手术与非手术组的预后并明显差异。目前在其诊断和治疗中还有诸多方面的挑战, 在治疗的方案上也还有较多的争议, 既往研究更强调放疗的作用, 但放疗的远期毒副作用较大, 尤其对于生长发育中的儿童患者, 将严重影响远期生存治疗, 随着临床研究的进展, 化疗在儿童颅内生殖细胞肿瘤的 diagnosis 和治疗中已越来越引起重视^[2-4]。

1 对象与方法

1.1 一般资料

2010 年 1 月至 2013 年 12 月, 重庆医科大学附属儿童医院神经外科收治的 25 例拟诊 GCTs 患儿, 均接受不同阶段的化疗。本组 GCTs 患者共 25 例, 其中男性 19 例, 女性 6 例; 年龄 8 月~15 岁, 平均 6.8 岁。<3 岁 5 例, 诊断时已经有明确的影像学转移的 2 例 (其中局部转移 1 例, 蛛网膜下腔转移 1 例)。

1.2 病变部位和主要临床症状

患儿 GCTs 病变部位位于松果体区 18 例, 鞍区 3 例 (女

性 2 例, 男性 1 例), 基底节区 1 例 (男性), 松果体区合并鞍区 1 例 (男性), 小脑半球 1 例 (男性)。主要临床表现为头痛、恶心、呕吐、视力下降等 (表 1)。

表 1 25 例 GCTs 患者主要临床表现
Tab.1 Main clinical manifestations of 25 cases
of intracranial GCTs

临床表现	患者数 (%)
头痛	16 (64)
恶心、呕吐	10 (40)
视力下降	2 (8)
多饮多尿	5 (20)
眼球运动障碍	6 (24)
发育迟滞	3 (12)
轻偏瘫	1 (4)
体质量下降	2 (8)
垂体前叶功能减退	7 (28)
肢体活动障碍	1 (4)

1.3 影像学检查

25 例患者行脑 CT 及 MRI 检查, 松果体区及鞍上的生殖细胞瘤 CT 平扫为圆形、椭圆形或不规则形的等密度或稍高密度影。其中 9 例瘤内有钙化。肿瘤实质部分 T1WI 呈等或稍低信号, T2WI 等或稍高信号, 少数呈混杂信号。注药后均匀强化, 边界清楚, 少数强化不均匀。基底节生殖细胞瘤呈多囊性, 伴同侧皮层萎缩。20 例经临床和影像结合诊断性化疗诊断为生殖细胞瘤。诊断性化疗是指对于病灶位于生殖细胞瘤常见部位, 结合临床表现和影像学检查, 及肿瘤标志物升高, 考虑颅内生殖细胞瘤患儿, 给予以铂剂为基础的化疗联合肿瘤局部中等剂量的放疗, 复查头部 CT 和 MRI, 若肿瘤部分缓解 (partial remission, PR) 或完全缓解 (complete remission, CR), 临床诊断为生殖细胞瘤成立 (结合临床初步分型见表 2)。

表 2 临床肿瘤病理初步分型

Tab.3 Preliminary pathological classification of clinical tumor				
分类	瘤标		例数	
生殖细胞瘤	AFP -	β -HCG-/+	<3岁 4 例	
			≥ 3 岁 16 例	
NGGCTs	YST	AFP++	β -HCG-	
			<3岁 1 例	
			>3岁 2 例	
	MGCTs	AFP++	β -HCG++	
			≥ 3 岁 2 例	

1.4 治疗

25 例病均未首先行开颅探查或肿瘤切除术,16 例因梗阻性脑积水行脑室-腹腔分流术。经诊断性化疗确诊的生殖细胞瘤进一步行化疗联合肿瘤局部中等剂量的放疗,而 NGGCTs 则行足量的化疗及瘤床加强的全中枢放疗(化疗方案见表 3)。

2 结果

2.1 随访

本组 25 例患者治疗后,随访截止日期为 2013 年 12 月,

随诊率为 100%。随访时间为 2~60(中位随访时间 30) 个月。

2.2 临床症状改善情况

治疗视力下降的改善 2 例,无变化 1 例;多饮多尿好转 2 例,无变化 1 例;其余症状明显减轻或完全消失。

2.3 诊断性化疗及联合放化疗治疗效果随访

20 例拟诊生殖细胞瘤患者诊断性化疗后 PR19 例(95%),临床确诊为 GCTs 后,大于 3 岁组(15 例),经后续放化疗后 100%CR,随访生存率 100%,平均随访时间 2 年,小于 3 岁组(3 例),1 例化疗第 6 个疗程肿瘤发生全脑全脊髓转移,放弃治疗,2 例化疗 6 个疗程后均顺利完成延期放疗,放化疗结束后均 CR,目前随访中;肿瘤稳定 1 例,排除 GCTs 诊断,经手术后病检确诊为畸胎瘤,肿瘤全切,目前无事件生存(event free survival,EFS)2 年。诊断 NGGCTs(5 例),其中卵黄囊瘤(yolk sac tumor,YST)2 例,1 例化疗 4 个疗程,放疗期间复发死亡,1 例手术完整切除后顺利完成化疗及放疗,目前已 EFS 2 年;混合性生殖细胞瘤 3 例,均行化疗+放疗+化疗的综合治疗,EFS 1~3 年(见表 4)。

2.4 诊断性化疗后并发症

骨髓抑制最常见,发生率为 100%,20 例患者(80%)出现

表 3 化疗方案

Tab.3 Chemotherapy regimens					
分型	方案	药物	时间 (d)	剂量[$\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$]	备注
生殖细胞瘤	诊断性化疗	卡铂	1~2	300	间隔 3 周 1 个疗程，连续 2 个疗程后间隔 3 周评估化疗效果,继续化疗 4 个疗程
		依托泊昔	1~3	150	
	放疗后化疗	与诊断性化疗阶段一致			
NGGCTs	YST	顺铂	2~6	150	间隔 3 周 1 个疗程，化疗后根据情况放疗,放疗后继续化疗 2~4 疗程
		依托泊昔	2~6	150	
	混合型生殖细胞瘤	博来霉素	1,7	20	
		卡铂	1~2	300	
		依托泊昔	1~5	150	
		异环磷酰胺	1~5	900	

表 4 诊断性化疗及联合放化疗治疗效果随访

Tab.4 Efficacy follow-up of diagnostic chemotherapy and chemotherapy treatment combined with radiation			
		诊断性化疗后	放疗后化疗
生殖细胞瘤	≥3 岁 (n=16)	CR 2 例 (12.6%) PR 13 例 (81.3%) SD 1 例 (6.3%)	CR 15 例 (100%) (平均无瘤生存时间 21.5 月) 手术切除,病检为畸胎瘤
	<3岁 (n=4)	CR 1 例 (25%) PR 3 例 (75%)	CR 2 例 (50%) PR 2 例 (50%) 分别在第 5、6 疗程后肿瘤发生蛛网膜下腔转移,放弃治疗
		RECIST	
		CR 0	3例 MGCT,完成放化疗肿瘤 CR,随访中 (无瘤生存分别 1 年 2 月,1 年 5 月,2 年 2 月)
	≥3岁 (n=4)	PR 4 肿瘤标记物	1 例 YST 完成放化疗, 肿瘤 CR 随访分别继续放化疗第 5 疗程化疗后 AFP 持续升高,放疗期间全脑全脊髓转移,死亡
	NGGCTs	CR 4 RECIST	
	<3岁 (n=1)	CR 1 肿瘤标记物 CR 1	已完成化疗及延期放疗并行手术,目前已无瘤生存 2 年

4级中性粒细胞减少至少1次需要住院治疗。3或4级血小板减少的发生率30%(7人次),其中行输血小板治疗的3人次(12%)。其余常见并发症如脱发、胃肠道反应等。以上并发症均在可控范围内,无1例因并发症死亡,经对症治疗后均完成计划疗程。

3 讨论

GCTs在颅内肿瘤中发病率较低,地域和人种的差异较大,发病率0.3%到9.4%,东亚地区发病率较高^[1],本组病例占我院同期颅内肿瘤的比例约为7%,高于北京天坛医院报告的1.9%。由于我院为区域性儿童医学中心,数据更接近自然发病率,因而推测我国儿童颅内生殖细胞瘤的发病率相对较高。由于颅内GCTs主要发生在脑中线深部的重要结构内,病理分型复杂且不同组织病理类型的治疗效果也存在较大的差异,因而目前在其诊断和治疗中还有诸多方面的挑战^[5]。

颅内GCTs的初步诊断并不困难,有典型的临床表现结合影像学检查就可以考虑诊断,肿瘤标记物AFP和HCG诊断意义较大,通过肿瘤标记物可以确诊部分NGGCTs和生殖细胞瘤,本组病例通过血液及脑脊液中肿瘤标记物的筛查,确诊了5例NGGCTs和6例生殖细胞瘤。但是大部分生殖细胞瘤和部分NGGCTs的肿瘤标记物却是阴性的,进一步诊断困难。从肿瘤治疗的常规理论来讲,病理分型是规范化治疗的基础,然而颅内生殖细胞瘤多发于松果体、鞍区及基底节等脑中线深部重要结构,手术困难,风险较大;立体定向穿刺活检可靠性较低。而颅内GCTs对放化疗特别敏感,治疗最终预后也取决于放化疗的效果,因此尽管欧美国家推荐在治疗前进行活检,但在发病率较高的东亚国家,如中国、日本和韩国仍大量地进行诊断性治疗:即诊断性治疗来代替病理检查^[6-7]。尽管诊断性化疗早有报道,但目前诊断性放疗仍为主要方式。诊断性放疗的敏感度和特异性都较高,然而其缺点也是很明显的。尽管目前剂量已普遍降低到20Gy以下^[8],一旦判断错误,患者将承受终身的放疗副作用,尤其对处在生长发育中的儿童青少年,损伤更严重;对于3岁以下的婴幼儿,放疗是禁忌^[9]。相比而言诊断性化疗的副作用小于诊断性放疗,适用于任何年龄,而且化疗联合降低剂量和范围的放疗已经是生殖细胞瘤治疗的规范,因而对拟诊疑生殖细胞瘤首先进行诊

断性化疗,根据治疗效果确定或排除诊断,更符合治疗规范^[10]。以往报道诊断性化疗副作用较大,延误进一步放疗,可能与选择的方案不当以及缺乏专业的儿童神经系统肿瘤化疗专业人员有关。本组病例对临床拟诊生殖细胞瘤20例患儿采用诊断性化疗,有效率为95%,仅1例无效的患儿手术切除证实为畸胎瘤,诊断性化疗过程中几乎都会出现骨髓抑制等并发症,但经对症治疗均可坚持继续完成治疗,没有发生远期的严重并发症,取得较好的疗效。

随着临床诊治水平地不断提高,颅内GCTs的治疗效果有了极大的进步,远期无瘤生存率已经达到90%以上,是儿童颅内恶性肿瘤中预后较好的一类恶性肿瘤。但GCTs病理分型复杂,预后差异较大,目前主要根据组织病理学将单纯生殖细胞瘤、成熟畸胎瘤划归预后良好的类型,而其它类型的GCTs则为预后不良类型,虽然此种分类方法对于临床治疗及进一步的临床研究具有较大的指导意义,即对于预后良好的GCTs着重于提高生存质量的基础上进一步提高治疗效果;预后不良的GCTs的主要研究方向仍是提高远期生存率。

生殖细胞瘤对放疗非常敏感,只要是包含放疗的治疗方案都可以达到90%以上的远期生存率。但仍有部分病例放疗后转移或复发,而且正因为远期存活率的不断提高,生存质量也开始引起关注。近年来,化疗在生殖细胞瘤治疗中的作用越来越受到关注,由于化疗药物如顺铂、卡铂、足叶乙甙、环磷酰胺、博来霉素等在中枢神经系统生殖治疗中的显著效果,目前已广泛应用于儿童中枢神经系统生殖细胞瘤的治疗。然而单纯的化疗治疗生殖细胞瘤尚未取得成功,约半数病人会复发,因而目前研究集中在联合化疗以减少放疗的剂量及照射范围^[11-12],该研究通过诊断性化疗确诊的 ≥ 3 岁组13例生殖细胞瘤患儿,经后期的降低剂量放疗结合化疗,全部EFS,平均随访时间1.5年,治疗效果比较满意,没有1例严重的并发症发生。尽管随访时间有限,效果还有待观察,但提示化疗结合降低剂量和范围的放疗可能是生殖细胞瘤的发展方向。

相对生殖细胞瘤和成熟畸胎瘤,NGGCTs的远期生存率低、生存质量差,所以治疗方案的争议较大。目前NGGCTs治疗多数主张手术联合放化疗,因为NGGCTs含有对放疗不太敏感的YST或绒癌的成分,所以单纯放疗效果较差,而这些成分又对

化疗较为敏感,所以目前联合放化疗的治疗方案往往可以取得好的疗效,而除畸胎瘤仍主张手术为主,其它 NGGCTs 是否手术切除仍有较大争议。有研究指出^[13]:肿瘤直径大于 3 cm 的先化疗,待肿瘤缩小后再手术,术后继续放化疗;肿瘤直径小于 3 cm 的直接手术,术后再行放化疗,该研究也取得较好的疗效;而日本熊本大学医学院报道的 1 组病例治疗不仅存活率高,5 年生存率高达 93%,生存质量也很好,EFS 近 80%,该组病例采用化疗同时放疗,对于放化疗后仍有残余病灶的,部分病人行二期探查手术,绝大部分并未手术切除,而探查手术术后病检提示原病灶已坏死、纤维化,该研究发现,是否手术对于 NGGCTs 的预后没有显著影响,而大强度的放化疗才是决定其预后的关键。本组病例 NGGCTs 5 例,手术切除仅 1 例,全部接受大剂量的化疗和放疗,目前生存率为 80%,平均生存时间 1 年,EFS 60%,其中 1 例 YST 在化疗 2 个疗程肿瘤及标志物均 CR 后,继续化疗至第 4 个疗程,患儿肿瘤标志物持续 AFP 上升,立即行放疗,放疗期间肿瘤复发。较 GCTs 更强的放化疗是治疗 NGGCTs 的根本,而化疗应与放疗开始的时间相差不宜过长,有条件可以化疗放疗同时进行。

从病例分析来看决定 GCTs 预后的最主要因素仍是组织亚型,但以往的研究却忽略了影响预后的另一个最重要的因素——年龄,既往研究中少有关于小于 3 岁的 GCTs 治疗方案的相关报告。但本组病例小于 3 岁 5 例(20%),小于 3 岁是国际公认的放疗禁忌,可能会导致严重的神经发育障碍,因而在这部分病例的治疗中,化疗的作用更为突出。该治疗方案是先行化疗,待满 3 岁后再延期放疗,但如前所述,单纯化疗早期有效率高,但后期复发率也较高,因而若不能及时进行放疗,往往在化疗期间就可能复发,本组病例小于 3 岁的 4 例单纯生殖细胞瘤,2 例接近 3 岁,故化疗后顺利延期放疗,目前临床缓解,无瘤生存,而另外 2 例化疗疗程均超过 6 个疗程仍不能行放疗,化疗期间复发和转移,死亡。因而 3 岁以内的 GCTs 治疗效果不佳,需引起重视,制定更为合理的治疗方案。

总之,在 GCTs 的诊断方法中,诊断性化疗是一种简单可行的,相对活检或诊断性放疗效果相当且费用低,风险小,更易推广的方法;单纯化疗不能有

效控制生殖细胞,复发转移率较高,化疗联合减低剂量和范围的放疗,可以有效的提高存活率及生存质量,对于小于 3 岁的婴幼儿,治疗效果仍不理想,有待进一步研究。化疗对 NGGCTs 的治疗效果非常明显,具有很好的应用前景,尤其对于放疗不敏感的 YST 等。

参 考 文 献

- [1] 罗世祺.提高对颅内生殖细胞肿瘤的认识[J].中华神经外科杂志,2005,21(9):513-515.
- [2] 甲 戈,罗世祺,李春德.联合化疗和放射治疗颅内生殖细胞瘤的远期疗效观察[J].中华医学杂志,2003,83(3):198-200.
- [3] 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.
- [4] Jensen AW, Laack NN, Buckner JC, et al. Long-term follow-up of doseadapted and reduced-field radiotherapy with or without chemotherapy for central nervous system germinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(5): 1449-1456.
- [5] 李 强,张玉琪.颅内生殖细胞瘤的诊断与治疗[J].中华神经外科杂志,2008,24(6):479-480.
- [6] 方陆雄,徐书翔,朱明华,等.诊断性化疗在颅内生殖细胞瘤诊治中的应用[J].中华神经外科杂志,2013,29(10):984-986.
- [7] 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.
- [8] 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[J].首都医科大学学报,2006,27(3):395-396.
- [9] Ogawa K, Shikama N, 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.
- [10] Chen YW, Huang PI, Ho DM, et al. Change in treatment strategy for intracranial germinoma: long-term follow-up experience at a single institute [J]. Cancer, 2012, 118(10): 2752-2762.
- [11] Yoo KH, Lee SH, Lee J, et al. Improved outcome of central nervous system germ cell tumors: implications for the role of risk-adapted intensive chemotherapy [J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(3): 458-465.
- [12] Alapetite C, Brisse H, Patte C, et al. Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience [J]. Neuro Oncol, 2010, 12(12): 1318-1325.
- [13] Nakamura H1, Makino K, Kochi M, et al. Evaluation of neoadjuvant therapy in patients with nongerminomatous malignant germ cell tumors [J]. J Neurosurg Pediatr, 2011, 7(4): 431-438.

(责任编辑:唐宗顺)