

原發性中樞神經系統腫瘤

譯者：趙大中

簡介

原發性腦瘤包括多種不同的疾病，加上發生於腦內不同的位置，治療方式也有不同。腦瘤是造成神經學上死亡僅次於中風的成因，也約是常見癌症死亡原因中的第十位。三分之二的小兒腦瘤發生於大腦天幕之下(infratentorial)，但大部分的成人腦瘤則發生於大腦半球。

在全身性腫瘤的病患，若接受死後解剖，約有 25-30%的病患會發現有轉移性腦瘤。由於電腦斷層檢查及磁共振造影檢查的進展，早期發現及正確的診斷已有長足的進步。但基本上，惡性腦瘤的預後仍然不佳，中位存活期約在 1-3 年。治療上主要依賴手術及放射治療，化學治療則在某些腦瘤有幫助。

流行病學

在美國，每年約有 17,000-20,000 個原發性腦瘤的新病例，發生的高峰期包括 0-4 歲及 65-75 歲，總共約佔每年新診斷癌症的 2%，每年造成約 13,000 人死亡。原發性中樞神經系統(CNS)腫瘤是小兒最常見的固體腫瘤之一。在小於 15 歲的兒童，腦瘤是佔癌症死因第二位的癌症。然而 80%的腦瘤死亡發生於 59 歲以上的成人。

臨床診斷

CNS 腫瘤常見的症狀包括：頭痛，癲癇，認知／人格改變，局部無力，噁心／嘔吐，語言障礙，意識改變等。而常見的癱瘓則包括：半側輕癱，腦神經麻痺，視乳頭水腫(papilledema)，認知功能失常，感覺喪失，半側無知覺(hemianesthesia)，半盲，吞嚥困難等。

鑑別診斷

依據發病年齡及位置，腦瘤的可能鑑別診斷如下：

位置	成人	小兒
大腦天幕上(supratentorial)	Metastatic disease	Astrocytoma
	Glioblastoma	Glioblastoma
	Astrocytoma	Oligodendroglioma
	Meningioma	Sarcoma
	Oligodendroglioma	Neuroblastoma
	Mixed glioma	Mixed glioma
大腦天幕下(infratentorial)	Metastatic disease	Astrocytoma
	Astrocytoma	Medulloblastoma

	Glioblastoma	Ependymoma
	Ependymoma	Brainstem glioma
	Brainstem glioma	
Sellar/Parasellar	Pituitary tumor	Craniopharyngioma
	Meningioma	Optic glioma
		Epidermoid
顱底(Base of skull)	Neurinoma	
	Meningioma	
	Chordoma	
	Carcinoma	
	Dermoid/epidermoid	

顱內腫瘤的急性併發症

由於頭顱骨十分堅硬，腫瘤的增大會造成腦內結構的移位而可能威脅生命，例如經大腦天幕或枕骨大孔(foramen magnum)的腦疝(herniation)。

大腦天幕／顱葉腦疝的神經學發現：瞳孔放大、眼瞼下垂、同側偏癱、異側偏癱、homonymous hemianopia、中腦症狀、昏迷合併血壓高／心跳慢。

小腦／枕骨大孔腦疝的神經學發現：歪頭、硬頸、頸部感覺異常、身體及肢體之 tonic tensor spasms、昏迷、呼吸停止。

膠質瘤

依據膠質瘤(gliomas)細胞的型態，膠狀細胞可分為三種：astrocytes、oligodendrocytes、ependymal cells。由這三種細胞所衍生出的腦癌稱為膠質瘤(gliomas)。膠質瘤約佔所有腦內腫瘤的45%，發生年齡高峰在60-70歲。

A. 分級

依據WHO建議的病理分級系統，膠質瘤可分為四級。這四級是依據下列病理特徵所區分的：cellular atypia，mitotic activity，degree of cellularity，vascular proliferation，degree of necrosis。

第1級：pilocytic astrocytoma、giant cell astrocytoma、ganglioglioma、dysembryoplastic neuroepithelial tumors。

第2級：well-differentiated low-grade astrocytomas、oligodendrogliomas、ependymomas。

第3級：Anaplastic astrocytomas、anaplastic oligodendrogliomas、anaplastic ependymal tumors。

第4級：glioblastoma multiforme (GBM)、embryonal tumors。

B. 膠質瘤的分子基因學特徵

膠質瘤的分化不良程度係因基因不同改變。原發性 glioblastoma multiforme (GBM)通常缺乏 TP53 突變，而具有 epidermal growth factor receptor (EGFR)的過度表現。然而，目前並未發現何種分子基因學變化和 GBM 的病患存活有關。

多型性膠狀母細胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)

GBM 是成人最常見的大腦天幕上腫瘤，約位顱內腫瘤的 10-15%，發生年齡高峰在 45-55 歲。發生率約 2-3/100,000，男比女約為 3 比 2。中位存活約為 6 個月。

位置：多位於額葉(frontal lobe)，常表現為蝴蝶狀(butterfly)分布的兩側大腦半球侵犯。

發生：可為原發(de novo)及由一低惡性度病灶惡化形成。

磁共振影影像學特徵：顯影劑增強之不均勻腫塊、高血管分布、少見鈣化、腫瘤邊緣不清。

治療目前針對高惡性度 astrocytomas 及 GBM 治療的建議包括：手術切除，輔助性放射治療，及部分病患加上化學治療。由於 GBM 的侵犯生長特性，大部分的病患仍在腫瘤全切除後復發。放射治療可使病患的中位存活由 20 週延長至 36 週。治療的範圍包括腫瘤在顯影劑增強後所顯示的腫瘤容積或腫瘤周邊水腫再加上 2-3 公分的範圍。一般總劑量為 60Gy 分成 30-33 次給予治療。姑息性療法則以 30Gy 的劑量，分 10 次在兩星期治療。在化學治療的角色上，nitrosoureas 是一類有效的藥物，如使 Carmustine(BCNU) 80mg/m²/day x 3 天，每 6 週一次，可使 GBM 的中位存活期由 38 週延長至 51 週。最常用的複方處方則為 PCV (Procarbazine, Lomustine(CCNU), Vincristine)等。另一可考慮使用的藥物為 temozolomide(Temodal)，它是一種含有 imidazotetrazines 的口服化學治療藥物，一般使用劑量為每 28 天服用 150-200 mg/m²/day 連續 5 天。

星狀細胞 1 瘤(astrocytoma)

星狀細胞瘤佔所有大腦半球膠質瘤的 25-30%。

低惡性度廣泛性星狀細胞瘤(low-grade diffuse astrocytoma)

- 第二級
- 約佔腦瘤的 5%，平均發生年齡為 34 歲。
- 分布：大部分在大腦半球，但也可能在腦幹。
- 手術後 5 年存活率約 19-32%，10 年存活率約為 10%。若加上手術後放射治療，5 年存活率為 36-55%，10 年存活率約為 26-43%。
- 放射劑量高於 53Gy 時可更進一步延長存活。
- Pilocytic astrocytome 可單獨以完全手術切除治療，它也是小孩更常見的星狀細胞腫瘤。
- 化學治療的角色目前不明。

高惡性度廣泛性星狀細胞瘤(high-grade diffuse astrocytoma)

- 第三級
- 約佔腦瘤的 5%，平均發生年齡 41 歲。
- 影像學檢查上無法和低惡性度星狀細胞瘤區分。
- 平均存活 2-5 年。
- 治療：手術後放射治療，以約 60Gy 的總劑量，可使中位存活由 14 週

增加 36 週。手術後化學治療(nitrosourea-based)如 PCV 也可增加存活，特別是 anaplastic astrocytoma，50%的病患可存活達 157 週。另外，也可於復發時使用口服之 temozolomide，反應率可達 35%。

小腦星狀細胞瘤

- 主要發生在小於 20 歲的年輕人，多為低惡性度，常為 pilocytic。
- 整體存活優於大腦星狀細胞瘤。
- 治療方式包括經後顱窩顱部手術全切除，若無法切除乾淨，則再加上 50-60Gy 的放射治療。

腦幹膠質瘤

- 腦幹膠質瘤主要發生在小兒病患，包括 astrocytomas，glioblastomas，及 ependymomas。
- 臨床表現通常十分惡性，典型症狀為單側第 VI 及 VII 對腦神經麻痺。
- 治療：建議以立體定位針刺切片作診斷，基本上手術完全切除常無法作到。放射治療使用 60-72Gy 的總劑量，hyperfractionation 可能有幫助。化學治療，處方包括 lomustine(CCNU)，PCV，5-FU，及 hydroxyurea 並未證實有明確的存活助益。

其他膠質瘤

- Desmoplastic cerebral astrocytoma 及 desmoplastic infantile ganglioglioma 是良性、大型、表層的星狀細胞瘤，通常具有囊狀外觀。常發生於 20 歲前的小兒。成人 gangliogliomas 也是良性腦瘤。

Oligodendrogliomas and oligoastrocytomas (Mixed gliomas)

- 大部分發生於大腦的廣泛性腦瘤，在電腦斷層檢查上常表現為鈣化區域。
- 佔所有膠質瘤的 5-10%，不常見。
- 比 astrocytomas 預後好，低惡性度，平均存活可達 10 年。
- 對化學治療有感受性，特別是如 anaplastic oligoastrocytoma，或第 IV 級

的 GBM。

- 預後：單純 oligodendrogliomas，10 年存活率 46%。Mixed gliomas，10 年存活率 33%。高惡性度 mixed gliomas，10 年存活率 25%。

Ependymoma

Ependymoma 其實包含不同臨床表現的腫瘤，如高侵犯性的小兒腦室內腫瘤到良性成人脊柱病灶。典型發生位置為環繞腦室及終絲(filum terminale)周圍的白質。

A. 流行病學

- 佔所有 CNS 腫瘤的 2-7.8%。
- 75% 為良性。
- 50% 發生於小於 5 歲的小兒。
- 60% 發生於大腦天幕下，40% 發生於大腦天幕上，其中 50% 在腦室內。
- 7-15.7% 的高惡性度天幕下病灶會發生 spinal seeding，特別是若原發位置控制不佳時。

影像學檢查：CT 及 MRI 是以作正確的解剖學位置診斷。第四腦室的鈣化是典型的特徵，但非診斷依據。

B. 處置

- 手術：必須完成切除才有存活助益。
- 放射治療：天幕下 ependymomas 針對整個後顱窩。天幕上病灶則以病灶範圍加上 2-3 公分之邊界，以 45Gy 的治療劑，加上對手術後的殘餘病灶加照(boost)55-65Gy。而對有 spinal seeding 或對 anaplastic ependymoma 可作 craniospinal irradiation。
- 化學治療：對復發及 anaplastic ependymomas 有一些處方可用，反應率 22-82%，無惡化時間 7.8-21.6 月，但角色不明。

C. 預後

- 低惡性度腫瘤：5 年存活率:60-80%。
- Anaplastic ependymoma：5 年存活率：10-47%。
- 手術：17-27% 可長期存活。
- 手術加放射治療：40-87% 可長期存活。
- 年齡是主要的預後因子，嬰幼兒較差。

Choroid plexus tumors

此類腫瘤多發生在腦室內。成人主要在第四腦室，表現有如：小兒天幕上侵犯性腫瘤，或良性成人小腦橋腦角腫瘤。有時和 Li-Fraumeni syndrome 及 von-Hippel-Lindau disease 有關連。

A. 診斷

- 顱內壓上升。
- 第四腦室症狀：ataxia, nystagmus。
- 若有 anaplastic 變化，必須檢查 CSF 判定是否有擴散跡象。

B. 治療

- 手術：目標為完全手術切除。
- 放射治療／化學治療：二者均可使用於部分病患，對存活助益的影響不明。化學治療包括全身性及腦室內注射(metrotrexate 及 cytarabine)。

Medulloblastoma

由惡性、小、藍色、圓形細胞組成的 CNS 腫瘤。

A. 流行病學

- 佔小兒腦瘤的 25%，主要發生於小兒後顱窩，成人少見。
- Isochromosome 17q 可在 30-50%的病患見到。和 Gorlin syndrome, Turcot's syndrome 有關。

B. 臨床表現

- 顱內壓增高的癥候最常見，有時有小腦及 bular 癥候。
- 20-50%的病患在診斷時即有 CSF 散佈(dissemination)，10%會全身轉移，常到骨頭。40%有腦幹侵犯。

C. 危險分層

- 一般群：診斷時為局部疾病，手術全切除。
- 高危險群：散佈性疾病及／或部分切除。

D. 影像學表現

常由小腦 vermis 發生，典型在 CT 或 MRI 上看過顯影劑增強之後顱中線病灶。

E. 分期

常用 Chang Staging System，係依據大小、局部侵犯、是否有轉移而評估故診斷時必須以 CSF 檢查及顯影劑增強之 MRI 評估是否有 CSF 及脊柱侵犯。

F. 治療

- 手術：目標為完全手術切除。
- 放射治療：手術以 35Gy 全腦照射，加上後顱窩 15-20Gy 的加強(boost)。
- 一般危險的病患可能放射治療即可治癒。
- 對無散佈性疾病的小兒病患，較低劑量的放射治療合併化學治療和較高

劑量的放射治療有相同的整體存活，但在智力的損傷較少。5年無惡化存活可達79%。

- 化學治療：輔助性化學治療包括使用 lomustine (CCNU)，cisplatin，vincristine 等。

G. 預後

在化學治療及放射治療後，高危險群病患5年無惡化存活25-85%，一般群(指局部疾病，後顱窩疾病)：65-91%。

腦膜瘤(meningiomas)

A. 流行病學

佔原發 CNS 腫瘤的39%，多為良性，常見。

B. 基因變化

- Monosomy 22，常有 NF2 gene 在 22g 的突變。
- 惡性腦膜瘤則常表現 1p，10，14g 的缺失。
- 女性，曾接受游離輻射，NF2 有突變，及有乳癌者易得。

C. 臨床表現

- 病灶常位於 parasagittal，cerebral convexity，及 sphenoidal ridge。
- 症狀／癥候：癲癇，半側輕癱，視區缺失等。

D. 治療

- 手術：目標是手術全切除，手術死亡率7-14%。10年存活率43-77%。全切除後復發率，5年為7%，10年為20%。
- 放射治療：輔助性放射治療可減少手術切除不全之復發率30%，使中位復發時間由5年增加至10年。
- 輔助性放射治療可使良性腦膜瘤的10年存活率由50%進步到80%。
- 對惡性腦膜瘤，輔助性放射治療可使手術後平均存活由7.1個月增加至5.1年。
- 完全切除後的輔助性放射治療可減少20%的復發。
- 劑量：良性，54Gy，分成每次1.8-2.0Gy。惡性，劑量增至60Gy。

原發性腦部淋巴瘤

原發性 CNS 淋巴瘤不常見，約佔所有腦瘤的2%。

A. 危險因子

AIDS 病患，器官移植相關之免疫抑制、自體免疫疾病、先天性免疫缺乏(如 Wiscott-Aldrich syndrome)。

B. 臨床表現

頭痛、顱內壓增高之癥候。最常見於顱葉，常見多發病灶。在此常見人格改變，或警醒程度下降。多為多發性病灶。在診斷時42%有 leptomeningeal seeding。

C. 臨床診斷

病理組織學診斷最為重要，其他檢查包括：MRI，腦脊髓液穿刺，骨髓檢查，眼科檢查，腹部電腦斷層檢查，胸部 X 光。

D. 處置

- (1) 手術：角色為診斷。
- (2) 放射治療：80%病患可達臨床／影像上完全反應，一般針對腫瘤給予 40-50%Gy 之劑量，中位存活為 12-18 個月。
- (3) 化學治療：可使用包括高劑量 MTX，CHOP，及 MACOP-B 等處方。

精原細胞瘤

A. 流行病學

CNS 精原細胞瘤(GCTs)主要發生於 pineal region。最常見的組織型態為 seminoma，佔所有 pineal 腫瘤的 30-50%。但僅佔顱內腫瘤的<1%。

B. 診斷

病患多發生顱內壓增高及腦神經麻痺（眼部路徑）。阻塞性水腦（頭痛、噁心、嘔吐、嗜睡）。腦神經麻痺（複視、上看麻痺）。血液中可檢測腫瘤指數的上升：AFP， β -HCG 等。

C. 處置

- (1) 手術：用於確定診斷，及放射治療無效腫瘤之切除。
- (2) 放射治療：GCT 是對放射治療相當敏感的腫瘤。
 - 局部性 seminomas：24Gy 針對腦室系統，26Gy 對腫瘤。
 - 散佈性 seminomas：20-35Gy 針對 craniospinal axis，再加上全身化學治療。
 - 非 germinoma 的 GCT：在化學治療後，局部疼痛 24Gy 對腦室系統，54-60Gy 加強(boost)對腫瘤。散佈性疾病：以 54- 60Gy 對腫瘤，45Gy 對腦室，35Gy 對脊柱。

D. 化學治療

主要針對非 seminoma 的 GCTs，常用的處方包括 PEB 等。若為 teratoma 則以手術為主，必要時加上放射治療。

E. 預後

seminoma 放射治療後 5 年存活率 80%，非 seminoma 的 GCTs：小範圍手術／放射之合併治療：5 年存活率<25%；多種治療方式合併：5 年存活率 60%；混合型之 GCT 預後較差，而成熟型 teratomas 則存活率高。

參考資料

1. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Central nervous system cancers. Version 1, 2001.

2. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles & Practice of Oncology, 6 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 2091-160.
3. Haskell CM, ed. Cancer Treatment, 5 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 1106-57.
4. Abraham J, Allegra CJ, eds. Bethesda Handbook of Clinical Oncology, 1 st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 397-417.