

顛咽管瘤之放射治療

梁基安 林芳仁 湯國政

林口長庚醫院放射腫瘤科

於 1979 至 1989 年間,總計 45 位經病理報告證實為顛咽管瘤的患者在長庚醫院接受放射治療。其中共有 27 位男性及 18 位女性。年齡範圍由 4 至 67 歲(中值為 27 歲)。最常見的症狀為頭痛(佔 78%)和視力障礙(佔 71%)。有 39 位患者於接受非根治性手術後加上放射線治療,其中 38 位完成治療過程,但有 1 人並未完成而沒列入日後分析。放射線是經由 10MV 光子或鈷六十射線,每週照射五次,每次給予 180 至 200 cGy,總腫瘤劑量為 4000 至 6400 cGy(中值為 5600 cGy)。另有 6 位病人以放射治療來處理手術後復發之腫瘤。全部追蹤時間由 2 至 13 年(平均 5.7 年)。手術後放射治療之五年整體存活率為 92%,無復發存活率為 89%(其中 18 歲以下者為 100%,以上者為 81%)。全部共有 3 例死亡,其中 2 位因腫瘤壓迫,另 1 位因腦血管梗塞。其餘存活者有 1 位於治療後 28 個月查覺有局部囊狀腫瘤復發,但經放置腦室腹腔引流後至今一年情況良好。有 1 位於 12 個月後因頭痛接受電腦斷層攝影懷疑有右側顳葉梗塞。6 位因復發而治療的病人裏,1 位在 37 個月後因不詳原因死亡,其餘 5 位情況正常。利用 Cox regression model 來分析預後因子,發現年齡差異具統計學上意義($P=0.012$)。接受劑量不高於 5600 cGy 者有較好預後,但不顯著。我們建議對於顛咽管瘤的治療,以手術再加放射治療可得到較佳效果。

關鍵詞：腦部腫瘤；顛咽管瘤；腦部腫瘤，放射治療學。

前 言

顛咽管瘤是從 Rathke 氏囊遺留物長出的良性腫瘤,其發生比率,佔全體腦部腫瘤的 3% 左右,但在兒童及青少年中,則佔了較高比例,可達 13-17% [1, 2]。以組織學觀點而言,基本上顛咽管瘤並不具惡性分化和轉移傾向,但由於其所在位置鄰近視徑交叉及腦下垂體等重要部位,故容易產生各種神經和內分泌系統損害,甚至影響生命。

對於最適當之處理方式,事實上仍然存在有些爭議,傳統治療步驟上,一般常先考慮腦部手術。但進行根治性切除往往並不容易,特別是對一些較大或已黏連浸潤至週圍組織的腫瘤,常留下許多合併症,部份切除又有極高復發率 [3],造成患者生活品質降低,並增加死亡率。手術後放射治療對於控制腫瘤成長及減低復發率,臨床上有令人滿意之結果,此外放射治療也常被當作手術後復發之救援性療法。我們在此就本科治療顛咽管瘤

之經驗作一整理分析,同時和文獻上兩種不同治療方法所得報告進行比較。

材料與方法

自 1979 年 11 月至 1989 年 11 月,共有 45 位經組織切片證實為腦內顛咽管瘤的病人於長庚醫院放射腫瘤科接受手術後放射治療。其中男性與女性之比例為 1.5 比 1 (27 : 18),診斷確立時之年齡分布自 4 歲至 67 歲(中值為 27 歲),以 10 至 19 歲階層最多(圖 1)。臨床上自症狀發生距離病理報告確定之時間除一位病人為 8 年外,由 1 至 36 個月不等。常見之症狀,以頭痛(78%)及視力障礙(71%)最多,其次為神智變化(20%)和半身肌肉無力(13%)。在兒童及青少年(小於 18 歲者)中,則有 53% 的人表現出發育遲緩。成年男性有 35% 承認有性功能失調的問題,成年女性則 64% 有月經週期失常現象(表 1)。33 位有視野缺失的患者中(表 2),以兩邊顛側半盲最常見(36%),次之為單眼全盲

1992 年 6 月 29 日受理 · 1992 年 9 月 2 日接受刊載

抽印本索取：梁基安 新光吳火獅紀念醫院 放射腫瘤科 台北市士林區文昌路 95 號

(21%)。

腫瘤位置及大小之判定,在早期係經頭顱部 x-射線或血管攝影來確認;後來絕大多數於手術前均接受較準確之電腦斷層攝影。治療方法上,可分為兩群;有 39 位係接受手術及手術後放射治療,另 6 位則以放射線來控制手術後再發之腫瘤。當使用手術合併放射線治療時,除 3 位病人係接受經蝶骨方式(transssphenoid approach)外,其餘均為經額葉或經顳葉等處之開腦手術。經複查手術記錄及術後電腦斷層攝影片,在送來本科接受手術後放射治療之病人中,沒有病例為全部切除,有 38 例為部份切除,另 1 例僅接受微量切除。至於其他 6 位手術後復發的患者,有 2 位當初記載為完全切除,另 2 位為部份切除,2 位則於他院開刀而無法詳知。

手術後放射治療開始之時間,除 2 例距離開刀 3 個月外,其餘在 3 至 8 週內。放射治療使用之機種為 10MVx-ray 或 Co-60,照野大小之決定,係以手術前放射影像為主,參照手術記錄及術後放射影像,再加上 1 至 2cm 之安全界限(safe margin)為原則。有 34 位患者經由雙側相向照野

治療,4 位經三側照野治療,另有 1 位接受旋轉弧治療(rotation arc treatment)。治療所給與腫瘤劑量為每天 180 至 200 cGy,每週治療 5 次;總腫瘤劑量除 1 例因一般狀況不佳,只接受 1200 cGy 即中止不列入統計外,其餘病例由 4000 cGy 至 6400 cGy 不等(中值為 5600 cGy)。

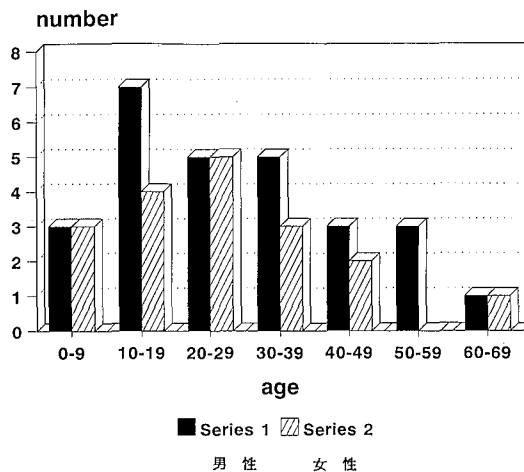


圖 1 45 位顛咽管瘤患者之年齡與性別之分佈

表1. 45位顛咽管瘤患者之臨床症狀

Symptoms	Cases *	Percent
Headache	35/45	78
Visual symptoms	33/45	71
Mental change	9/45	20
Hemiparesis	6/45	13
Cranial nerve palsy	3/45	7
Growth failure	9/17	53
Amenorrhea	7/11	64
Impotence	6/17	35

* No. with that symptom /No. of possible cases (totally 17 children, 17 men and 11 women)

表2. 33位具視力障礙患者之臨床表徵

Visual field defect	Cases	Percent
Bitemporal hemianopsia	12	36
Blindness of one eye	7	21
Blindness of one eye and hemianopsia of another	3	9
Biquadrantanopsia	2	6
Unilateral hemianopsia	2	6
Homonymous hemianopsia	1	3
Homonymous quadrantanopsia	1	3
Others	5	15

手術後復發再送來本科的 6 位病人,有 2 位接受一次以腫瘤切除為目的之手術,2 位切除兩次,另 2 位則接受三次切除。放射治療開始時間距離第一次手術自 7 至 117 個月(中值:17 個月)。對於以放射線控制復發情形者,其治療原則和劑量與手術後放射治療者相同。有 5 位經雙側相向照野給與 4000 cGy 至 6000 cGy;另一位曾於 10 年前在他院治療 4400 cGy 的病人,則以雙向照野給予 2000 cGy,再由弧形治療加強 2000 cGy。

對於這些接受放射治療的患者,均進行持續性定期追蹤檢查。有關存活率之計算,我們係採用 Kaplan-Meier 法[4],相關存活曲線之比較,使用 generalized Wilcoxon's test[5],並以 Cox regression model 來分析預後因子[6]。

結 果

顛咽管瘤患者之定期追蹤,除了注意主訴症狀以外,並於一定間隔時間進行電腦斷層或磁振造影檢查。在臨床上未出現症狀加劇或有新症狀出現,且同時於放射影像上無病灶擴大,則認定並無復發現象。

全部 45 位病人經過至少 24 個月的追蹤,總計有 40 人存活,5 人死亡。38 位接受全程手術後放射線治療患者中,共有 35 位存活,3 位死亡。存活月數自 24 個月至 148 個月,平均追蹤時間為 69 個月(5.7 年),共有 21 位追蹤超過五年,有 2 人分別於追蹤 26 及 44 個月後失去連絡,但當時情況良好,並無再發跡象。其五年整體存活率(overall survival rate)為 92%,無復發存活率(relapse-free survival rate)為 89%。死亡原因由於腫瘤本身壓迫引起者有 2 位,其死亡時間距離開始放射治療分別為 9 及 12 個月;另一位則是具高血壓病史,因多發性腦梗塞及出血而致死,在電腦斷層上顯示出腦內多處不同密度病灶。有一位病人之放射影像原為囊狀腫瘤,於治療 28 個月後發生劇烈頭痛及神智不清症狀,經電腦斷層攝影發現有復發擴大現象,接受手術裝置腦室腹腔引流(ventricle-peritoneal shunt)後症狀解除,存活至今已 12 個月,無病情惡化跡象。

分析臨床上影響存活之因素,以五年無復發存活率為依據,分別拿兩條 Kaplan-Meier 生存曲線來比較,在性別方面,男性為 87%,女性為 94%,其間並無統計學上差異($p=0.52$,見圖 2)。在

年齡分界上,21 位大於 20 歲的患者為 86%,17 位小於 20 歲者為 93%,不具統計差異($p=0.29$),即使改用 18 歲作分界,成年者與未成年者之存活率各為 81%及 100%,亦僅具邊緣意義($p=0.098$,見圖 3)。局部腫瘤給予劑量,超過 5600 cGy 者有 14 人,其單一照野平均為 41cm²,5600 cGy 或以下的 24 人其照野平均為 43cm²,兩者之病灶大小無統計上差別。但前者之無復發存活率為 71%,後者則為 100%,具明顯差別($p=0.006$,見圖 4)。但將這些變數同時加入 Cox models 分析,則年齡具有意義差別($p=0.012$),劑量因素僅具邊緣意義($p=0.059$),性別則明顯和預後不相關($p=0.8$)。

在這 38 人裏,一開始便有視野缺陷症狀者計 28 位,經治療結束後,視力明顯改善者有 5 人(18%),變差者有 3 人(11%),大部份(71%)主訴無顯著差別。合併症方面,腦下垂體機能低下症,尤其是尿崩症,為手術後最常見之後遺症,幾乎所有患

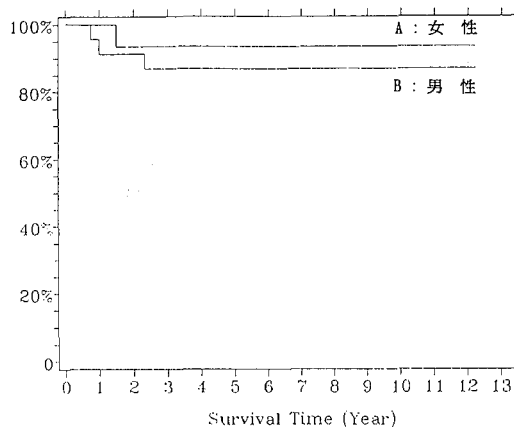


圖 2 不同性別患者五年無復發存活率之比較

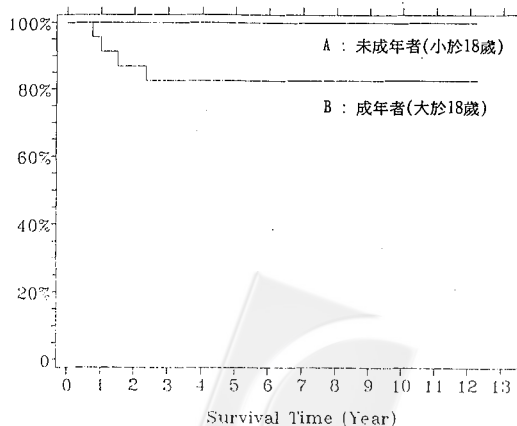


圖 3 不同年齡層患者五年無復發存活率之比較

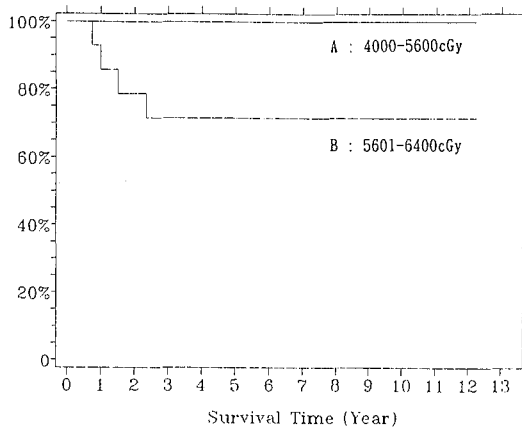


圖 4 不同劑量患者五年無復發存活率之比較

者均有或多或少的影響;未成年患者均需賀爾蒙之補充治療。另 35 位原來沒有半身無力之病人有 1 名(3%)於術後發生症狀。經過放射治療後,有 1 位於 12 個月後產生頭痛,電腦斷層攝影懷疑可能有右側顛葉梗塞。

手術後復發再行放射線治療的 6 人中,有 1 位 56 歲男性患者於照射 37 個月後死亡,但原因不詳;其餘 5 人之追蹤存活時間自 35 至 90 個月,都沒有再發徵兆。也未發現有放射後合併症產生。

討 論

發生於腦部的腫瘤,由於其位置的敏感性,往往微小的體積便可以造成極明顯的症狀,但有些時候也要等到內分泌系統的問題出現一段時間才會被發覺。在處理原則上,應該儘量於減少合併症的情況下求得最佳之治癒率。尤其是對於良性腫瘤,本身成長速度並非迅速,又沒有遠端轉移的問題,能在低副作用條件下得到可靠的長期控制,應為臨床醫師之共識。

顛咽管瘤之組織結構,可分實體及囊狀兩種,但在臨床表徵上,均以腫瘤擴大造成壓迫性症狀為主。為解決腦壓增高和組織壓迫,一般先進行開腦手術,其準則為全部切除,然而不幸地顛咽管瘤本身常和視徑交叉、腦下垂體及內頸動脈等處黏連甚緊,以致完全切除往往不容易且常導致更嚴重之後遺症。

在我們這次研究中,於平均 5.7 年的追蹤時間裏,38 位接受部份切除手術及完整放射治療的病人,其五年無復發存活率可達 89%,整體存活率為

92%,就 18 歲以下的患者而言,則並未發現有復發之病例。和 1980 後文獻比較(表 3)來看,除了較早期的幾個報告外[7],顛咽管瘤本身治療的存活率一般在 60%以上,一方面由於它是良性病變,另一方面也因為復發後救援療法的反應不錯。但以局部控制率(local control rate)來看,只作部份切除的病患,其控制率都不高,從 0%至 62%,大略平均僅約 27%左右。進行全部切除的患者對控制率有顯著改善,全部平均約 62%上下,有人報告可達 89%[14],但通常因手術本身引起的一些致死病例並未加入計算。接受放射治療的病人,絕大多數僅進行部份或微量切除手術,不過追蹤結果令人鼓舞,平均約有 88%左右之局部控制率,比只作全部切除病患結果尤佳,少數病例數較少之報告,甚至可達 100%,各系列之追蹤期間不同,但以追蹤期間較長及病例數較多的報告來看,仍達 90%以上[13,16]。

放射治療所需劑量,雖然理論上顛咽管瘤並非對放射線很敏感,但自最早期 Kramer 提出後[19],鑑於太高劑量容易導致腦部壞死,便建議成人劑量不宜超過 6500 cGy,未成年者劑量應更低些。事實上近年一般報告所給予劑量也均在 5000-6000 cGy 間,以 5000-5600 cGy 最多。本科以前所給劑量原則以接近上限為多,然而追蹤發現接受 5600 cGy 以上的病人,其結果反而較差,可能也因為高劑量者以成人佔絕大多數,而其預後本來就不好;但在成人族群裏,只給予 5600 cGy 者卻也並無復發或死亡病例,所以一般 5600 cGy 的劑量便應足夠。照野大小之選擇,固然若殘餘有未受治療之病灶便可能產生復發,但以腫瘤影像加上適當 1-2cm 安全範圍即可。至於治療計畫,本科多採兩側相向照野。雖然追蹤並未發現有嚴重後遺症,僅一例懷疑有顛葉梗塞,但進行旋轉弧或三側照野治療確實可得到較佳之劑量分布。

其他預後因子之分析,我們認為較年輕的患者有較佳的存活率,其他文獻大多數也持相同立場;而且近年來存活率比起早期有相當改善,或許也和支持性療法之注重有關。此外,Sanford et al 發現在兒童患者的腫瘤中,齒釉質成份(adamantinomous tissue)較常見[20],是否因此產生差別,仍待證實。發生水腦和腫瘤大小有關係,對預後有較差影響,但不一定具統計學上有意義差別[5]。其他如鈣化多寡、性別、術前賀爾蒙缺乏程度等因素應不影響預後。但補充賀爾蒙可維

表3顛咽管瘤之治療結果報告

報告作者(年代)	追蹤時間	年齡層	完全手術切除		部份手術切除		手術合併放射	
			控制率/總人數	存活率	控制率/總人數	存活率	控制率/總人數	存活率
Sung et al(1981)[7]	--	adult	52%/23	59%	9%/23	36%	45%/18	78%
Carmel et al(1982)[8]	--	child	50%/14	100%	7%/14	71%	79%/14	87%
Calvo et al(1983)[9]	2-12y	total	0%/6	100%	--	--	100%/12	100%
Danoff et al(1983)[10]	--	child	--	--	--	--	86%/14	69%
Hoogenhout et al(1984)[11]	>2y	total	--	--	62%/13	77%	77%/13	92%
Amendola et al(1985)[12]	7y	adult	63%/8	63%	33%/9	33%	--	--
		child	67%/6	67%	29%/7	86%	--	--
Baskin et al(1986)[13]	4y	total	86%/7	100%	--	--	94%/65	94%
Chio et al(1988)[14]	4.5y	total	89%/19	--	56%/7	--	100%/3	--
Weiss et al(1989)[15]	1-16y	child	67%/18	94%	0%/7	86%	80%/5	80%
Wen et al(1989)[3]	--	total	50%/20	80%	15%/20	67%	100%/8	100%
Fischer et al(1990)[16]	10.5y	child	25%/4	75%	--	--	91%/33	94%
Flickinger et al(1990)[17]	1-17y	total	--	--	--	--	95%/21	89%
Hoffman et al(1992)[18]	4.9y	child	71%/45	98%	20%/5	100%	--	--
Present series *	5.7y	adult	--	--	--	--	84%/23	81%
		child	--	--	--	--	100%/15	100%
Total			62%/170	--	27%/105	--	88%/244	--

* Chang Gung Memorial Hospital (1992)

持生活品質,避免可能致死之代謝危機。

顛咽管瘤病人的復發治療效果一般相當良好,本研究中6位復發病人經放射治療後,除一位因不明原因於復發治療後37個月死亡外,其餘無再發情形,所以定期詳細追蹤更有助提高存活率。

總結來說,顛咽管瘤患者的處理,手術後放射治療控制效果極佳,除進行減輕症狀之手術外,應避免造成過多合併症的步驟。放射治療劑量可經多照野給予5000-5600 cGy。支持性療法也須注重。

參考文獻

- Shih CJ. Intracranial tumors in Taiwan: a cooperative survey of 1200 cases with special reference to intracranial tumors in children. J Formosan Med Assoc 1977; 76:301-310&515-528
- Kennedy HB, Smith JS. Eye signs in

- craniopharyngiomas. Br J Ophthal 1975; 59:689-695
- Wen BC, Hussey DH, Staples J, et al. A comparison of the roles of surgery and radiation therapy in the management of craniopharyngiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:17-24
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Ass 1958;53: 457-481
- Peto R, Peto J. Asmptotically efficient rank invariant test procedures (with discussion). J R Statist Soc 1972;135:182-206
- Cox DR. Regression models and life tables. J R Statist Soc 1972;34:187-220
- Sung DI, Chang CH, Harisiadis L, Carmel W. Treatment results of craniopharyngiomas. Cancer 1981;47:847-852
- Carmel PW, Antunes JL, Chang CH.

- Craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 1982;11:382-389
9. Calvo FA, Hornedo J, Arellano A, et al. Radiation therapy in craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:493-496
 10. Danoff BF, Cowchock FS, Kramer S. Childhood craniopharyngioma: survival, local control, endocrine and neurologic function following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:171-175
 11. Hoogenhout J, Otten BJ, Kazen I, Stoelinga GB, Walder AHD. Surgery and radiation therapy in the management of craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:2293-2297
 12. Amendola BE, Gebarski SS, Bermudez AG. Analysis of treatment results in craniopharyngioma. *J Clin Oncol* 1985;3:252-258
 13. Baskin DS, Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas: a review of 74 cases. *J Neurosurg* 1986; 65:22-27
 14. Chio CC, Lin SM, Kao MC, Hung CC. Surgical treatment of craniopharyngioma: analysis of 32 cases. *J Formosan Med Assoc* 1988;87:304-309
 15. Weiss M, Sutton L, Marcial V, et al. The role of radiation therapy in the management of childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:1313-1321
 16. Fischer EG, Welch K, Shillito J, Winston KR, Tarbell NJ. Craniopharyngiomas in children: long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy. *J Neurosurg* 1990;73:534-540
 17. Flickinger JC, Lunsford LD, Singer J, Cano ER, Deutsch M. Megavoltage external beam irradiation of craniopharyngiomas: analysis of tumor control and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:117-122
 18. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 1992;76:47-52
 19. Kramer S, Southard M, Nansfield CM. Radiotherapy in the management of craniopharyngiomas : experiences and late results. *Am J Radiol* 1968;103:44-52
 20. Sanford RA, Muhlbauer KS. Craniopharyngioma in children. *Neuro Clin* 1991;9:453-465



RADIATION THERAPY FOR CRANIOPHARYNGIOMA

Ji-An Liang, Fang-Jen Lin, Simon G Tang

Department of Radiation Oncology, Chang Gung Memorial Hospital

Between 1979 and 1989, 45 patients with pathologically proved craniopharyngioma received radiation therapy at Chang Gung Memorial Hospital. There were 27 males and 18 females in the age range of 4-67 years, with a median age of 27 years. Headache (78%) and visual disturbance (71%) were the most common symptoms. Thirty-nine patients had incomplete resection and radiation therapy as primary treatment, among which 38 cases completed the whole course of treatment. The irradiation was delivered with 10-MV photon or Co-60 gamma ray 5 days per week at 180 to 200cGy per fraction. The total tumor dose ranged from 4000cGy to 6400cGy with a median of 5600cGy. Six patients were irradiated for the recurrent tumor after previous operation. Follow-up period ranged from 2 to 13 years with a mean of 5.7 years. The overall 5-year survival rate was 92% and relapse-free survival rate was 89%. The relapse-free survival rate for those younger than 18 years of age was 100% and for the older ones, 81%. Three patients died during follow-up period, two for uncontrolled disease and the other one for CVA. Of the survivors, one patient was found to have local recurrence 28 months after treatment and was successfully salvaged by V-P shunt. One case experienced headache 12 months later and CT scan showed possible right temporal lobe infarct. Among 6 cases who were treated for recurrence, one died 37 months later with unknown cause and the remaining 5 cases were still doing well until 35 to 90 months after radiotherapy. Using the Cox regression model, age is the independent prognostic factor ($p=0.012$). Doses of not higher than 5600cGy appeared to give better results, but of no statistical significance. We recommend adequate surgery and postoperative radiation therapy for management of craniopharyngioma.

Key words : Brain, neoplasm; Craniopharyngioma; Brain, neoplasms, therapeutic radiology.

