

儿童复发髓母细胞瘤综合治疗及疗效分析

彭其斌¹, 赵建农¹, 王鹏程¹, 陈宝智¹, 刘颖²

摘要 目的:分析儿童复发髓母细胞瘤病例综合治疗方案和治疗结果。**方法:**回顾性分析2012年1月至2017年8月收治的确诊为复发髓母细胞瘤的患儿57例。初次治疗接受手术全部切除51例,次全切除6例。术后分别接受三维适形放疗、调强放疗,术后放疗期间同步化疗、单纯放疗,放疗期间同步化疗后持续5疗程化疗、单纯放疗后持续5疗程化疗。中位随访时间15月。**结果:**全组中位生存时间29.12月,6月、1年、2年、3年总生存率分别为91.23%、73.68%、54.38%和40.35%。单因素分析显示,儿童髓母细胞瘤患者总体生存率的因素包括手术切除范围($P=0.005$)、肿瘤尺寸($P=0.048$)及术后放疗期间同步化疗($P=0.002$)。多因素分析显示肿瘤尺寸越大患儿预后越差($P=0.041$),术后放疗期间同步进行化疗可以改善患儿预后($P=0.002$)。**结论:**儿童髓母细胞瘤多为高级别肿瘤,预后较差,对儿童神经系统损伤较大,治疗方案应为手术切除结合放疗和化疗的综合性治疗,且在术后放疗期间同步进行化疗,以提高儿童患者生存率。

关键词 髓母细胞瘤;综合治疗;儿童;神经外科;预后

中图分类号 R741;R739.41 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.11.005

作者单位

1. 海南省人民医院
神经外科

海口 570311

2. 武汉大学医学研究
院

武汉 430071

收稿日期

2018-07-04

通讯作者

刘颖

y.liu@whu.edu.cn

Comprehensive Treatment and Analysis of Medulloblastoma in Children PENG Qi-bin¹, ZHAO Jian-nong¹, WANG Peng-cheng¹, CHEN Bao-zhi¹, Liu Ying². 1. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Hainan, Haikou 570311, China; 2. Medical Research Institute, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract Objective: To analyze the comprehensive therapy and treatment results of medulloblastoma (MB) in children. **Methods:** A total of 57 patients diagnosed with medulloblastoma from January 2014 to August 2017 were enrolled in this retrospective analysis among which 51 children had total resection and 6 children partial resection during initial treatment. Following surgery, patients accepted three-dimensional radiotherapy (3DCRT) and intensity-modulated radiation therapy (IMRT). During postoperative radiotherapy, patients underwent concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone after which patients were treated with 5 courses of chemotherapy. The median follow-up period was 15 months. **Results:** Of all patients, the median survival length was 29.12 months. The 6-month, 1-, 2-, and 3-year overall survival rate was 91.23%, 73.68%, 54.38%, and 40.35%, respectively. Univariate analysis showed that the overall survival rate of children with medulloblastoma was affected by the range of surgical resection ($P=0.005$), tumor size ($P=0.048$), and concurrent chemotherapy during postoperative radiotherapy ($P=0.002$). Multivariate analysis showed that the greater the tumor size, the worse the prognosis ($P=0.041$) and that simultaneous chemotherapy during postoperative radiotherapy could improve prognosis ($P=0.002$). **Conclusion:** Medulloblastoma in children is predominantly a high-grade tumor with poor prognosis and can cause considerable damage to the children's nervous system. The treatment program should consist of comprehensive therapy combining surgical resection with chemotherapy and radiotherapy and also chemotherapy during postoperative radiotherapy to improve patient survival rate.

Key words medulloblastoma; comprehensive treatment; children; neurosurgery; prognosis

髓母细胞瘤(Medulloblastoma, MB)是最常见的儿童恶性颅内肿瘤,占儿童期中枢神经系统肿瘤的12%~25%^[1],被世界卫生组织定义为WHO IV级^[2]。MB生长迅速,手术不易彻底切除,且易于通过脑脊液循环通路扩散^[3],总体预后不佳,早期报道5年生存率为50%~60%^[4]。近年来,随着显微手术技术的发展,显微手术切除成为目前儿童MB的主要治疗手段,辅助放疗及化疗^[5],实现了综合治疗。本研究回顾性分析2014年1月至2017年8月我院收治的57例儿童MB患者,

比较术后放疗期间同步化疗与单纯放疗对患者生存率的影响,并分析儿童MB预后的相关因素,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2014年1月至2017年8月我院收治的儿童MB患者57例,纳入标准:术后病理证实为MB;1岁<年龄≤14岁。排除标准:未完成治疗死亡或中途退出;合并原发性第二肿瘤;合并影响生存期的其他严重疾

病;病例资料不完整。57例患者中,男38例,女19例,男女比例2:1;年龄1~14岁,平均(7.23±2.86)岁,<10岁43例(75.43%);头痛42例(73.68%),呕吐35例(61.40%),行走不稳26例(45.61%),视力障碍8例(14.03%),嗜睡及意识障碍6例(10.53%),听力障碍4例(7.02%);病程3 d至2年,平均(7.89±5.33)月。所有患者均进行头部常规平扫加增强扫描MRI,肿瘤位于小脑蚓部44例(77.19%),小脑半球7例(12.28%),桥小脑角区4例(7.02%);肿瘤直径为1.8~6.3 cm,其中肿瘤直径≤3 cm 8例(14.03%),肿瘤直径>3 cm 49例(85.96%)。接受手术全部切除51例(89.47%),次全切除6例(10.53%);接受三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)39例,调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)18例。患者术后放疗期间同步化疗29例(50.88%),单纯放疗28例(49.12%);放疗同步化疗后化疗25例,单纯放疗后化疗22例。

1.2 方法

记录患儿年龄、性别、病程、临床症状、肿瘤部位、肿瘤大小、术后病理、治疗方案及预后等相关资料。57例患儿均进行外科手术,根据患者个体状况选择手术方式及切除范围。且在4周时进行放疗,放疗采用仰卧位定位放疗,靶区为全脑全脊髓及后颅窝,全脑全脊髓剂量24~36 Gy,后颅窝剂量50~56 Gy,分割剂量为1.8 Gy/次,2次/天。为了降低对患儿脑和脊髓的影响,尽量使用低剂量进行放疗,并在全脑全脊髓放疗中每周移位一次,以避免脊髓受量不均。化疗采用长春新碱+洛莫司汀+顺铂的多药联合方案,放疗同步化疗及单纯放疗后化疗均进行5个疗程,每6周一疗程。

1.3 统计学处理

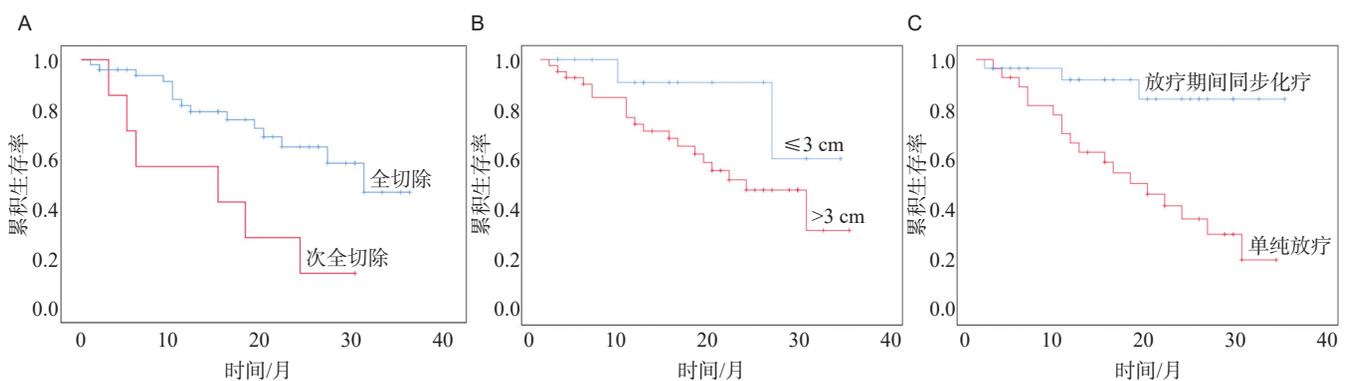
采用SPSS 23.0统计学软件进行所有数据的统计分析,利用Kaplan-Meier法计算总体生存率(overall survival, OS),单因素分析后应用Log-rank检验和单因素预后分析,并采用Cox模型进行多因素预后分析。其中参与分析的因素有性别、年龄、病程(≤8月、>8月)、肿瘤部位、肿瘤尺寸(≤3 cm、>3 cm)、手术切除范围(全切、次全切)、放疗方式(3DCRT、IMRT)及治疗方式(是否同步放疗、同步放疗后是否化疗、单纯放疗后是否化疗)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

通过电话随访、门诊随访等方式对患儿进行随访,随访截止日期为2017年8月。随访率98.32%,中位随访时间15月,6月、1年、2年、3年总生存率分别为91.23%、73.68%、54.38%和40.35%,中位总体生存时间为29.12月。

单因素预后分析结果显示影响MB患儿总体生存率的因素包括手术切除范围、肿瘤尺寸及术后放疗期间是否同步化疗。其中,手术全切除51例,次全切除6例,3年生存率分别为69.70%和14.15%($\chi^2=7.82$, $P=0.005$),见图1A;肿瘤直径≤3 cm 8例,肿瘤直径>3 cm 49例,3年生存率分别为68.71%和52.80%($\chi^2=4.67$, $P=0.048$),见图1B;放疗同步化疗29例与单纯放疗28例,3年生存率分别为89.72%和35.70%($\chi^2=9.97$, $P=0.002$),见图1C。

Kaplan-Meier生存曲线显示,年龄≤10岁患儿与年龄>10岁患儿3年生存率分别为64.12%和71.82%,差异无统计学意义($\chi^2=0.52$, $P=0.597$)。IMRT与3DCRT两种放疗方式对应的3年生存率分别为49.78%和67.92%,及性别、放疗后化疗处理、肿瘤部位等因素也均无统计学意义($P>0.005$),见表1。



注:A:手术切除范围对应MB患儿生存曲线;B:肿瘤直径对应MB患儿生存曲线;C:放疗期间是否同步化疗对应MB患儿生存曲线

图1 57例MB患儿Kaplan-Meier生存曲线

多因素预后分析显示,肿瘤尺寸及是否放疗期间同步化疗是影响儿童MB预后的独立危险因素,见表2,可见肿瘤尺寸大的患儿一般预后差,放疗期间不同步进行化疗,也会导致患儿预后差。

3 讨论

MB是一种多发于男性儿童中枢神经系统的恶性肿瘤,常见于小脑蚓部,其他位置发病较少^[6]。发病的

主要症状有头痛、呕吐、行走不稳、视觉及听觉障碍,本研究中出现头痛 73.68%, 呕吐 61.40%, 行走不稳 45.61%, 视觉及听觉障碍 21.05%。MB术后放疗是最优效的方法^[5],但是儿童MB患者的神经系统仍处于生长发育阶段,放疗可能会对患儿的神经系统造成严重伤害,导致患儿出现认知障碍、内分泌功能紊乱等后果,所以在儿童MB的治疗中,应该努力降低全脑脊髓

表1 57例MB患儿的单因素预后分析

特征	例数	生存率/%		χ^2 值	P值
		6月	3年		
性别					
男	38	92.10	63.16	0.291	0.486
女	19	84.21	73.68		
年龄				0.167	0.737
≤10岁	43	90.70	62.79		
>10岁	14	78.57	71.43		
病程				0.684	0.313
≤8月	34	94.12	60.46		
>8月	23	91.30	56.52		
肿瘤部位				1.774	0.231
小脑蚓部	46	95.65	63.04		
小脑半球	7	85.71	80.10		
桥小脑角区	4	50.00	50.00		
肿瘤尺寸				4.671	0.048
≤3 cm	8	88.00	68.71		
>3 cm	49	69.38	52.80		
手术切除范围				7.82	0.005
全切除	49	95.92	69.70		
次全切除	8	25.00	14.15		
放疗方式				1.141	0.228
IMRT	18	83.33	50.00		
3DCRT	39	92.31	66.67		
同步放疗				9.969	0.002
是	29	96.55	89.72		
否	28	82.14	35.70		
同步放疗后是否化疗				0.915	0.195
是	25	84.00	72.00		
否	4	75.00	50.00		
单纯放疗后是否化疗				1.757	0.185
是	22	86.36	45.45		
否	6	91.67	66.67		

表2 57例MB患儿多因素预后分析

因素	β	标准误差	Wald	P值	Exp(β)	95%置信区间
肿瘤尺寸	-0.792	0.539	3.885	0.041	0.397	0.117~1.412
同步放疗	3.912	0.728	9.349	0.002	2.147	0.144~5.188
年龄	-0.534	0.560	0.912	0.340	0.586	0.196~1.755

(下转第571页)

- [2] Tian AY, Wang YL, Hong MA, et al. The Effect of General Anesthesia Combined with Epidural Anesthesia for Earlier Period POCD in Older Male Patients [J]. Journal of China Medical University, 2014, 43: 252-254.
- [3] 周红梅, 邓龙蛟, 李水英, 等. 不同麻醉方法对下肢骨科手术老年患者术后认知功能障碍的影响[J]. 海南医学, 2016, 27: 1324-1326.
- [4] 张珏颖, 马正良, 王小雨, 等. 老年患者全身麻醉术后认知功能障碍的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15: 4071-4073.
- [5] 郭晓丽, 蒋敏, 李海波, 等. 不同麻醉方法对老年患者髋关节置换术后认知功能障碍的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16: 5106-5108.
- [6] 陈永浩, 尹述洲, 文世雄. 硬膜外麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J]. 医学综述, 2015, 21: 4562-4564.
- [7] 王荣国, 田守进. 全麻联合硬膜外麻醉对老年患者股骨头置换术后近期认知功能障碍的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18: 1996-1999.
- [8] 岳红红, 董锡臣. 老年患者术后认知功能障碍的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24: 3304-3306.
- [9] 周红梅, 邓龙蛟, 李水英, 等. MoCA和MMSE在老年患者不同麻醉方式下肢骨科手术后认知功能评估中的应用比较[J]. 山东医药, 2016, 56: 57-59.
- [10] 张百军, 杨赵栋, 郑晏, 等. 硬膜外麻醉和全身麻醉对老年骨科患者术后认知功能影响对比[J]. 浙江医学, 2015, 37: 595-596.
- [11] 江伟, 税春玲, 杨建平, 等. 丙泊酚与七氟醚麻醉对老年患者术后认知功能影响的Meta分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13: 77-80.
- [12] 饶瑾, 李元海, 高之心. 高压氧处理对患者术后认知功能障碍的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38: 162-165.
- [13] Benvenuti SM. Author's response to: Disparity of neural and behavioral handedness in evaluating candidates for POCD [J]. Perfusion, 2013, 28: 461-462.
- [14] 林舜艳, 尹正录, 周罗晶, 等. 针药复合麻醉对老年患者术后早期认知功能障碍及炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34: 795-799.
- [15] Wu Y, Wang J, Wu A, et al. Do fluctuations in endogenous melatonin levels predict the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD)[J]? Int J Neurosci, 2014, 124: 787-791.
- [16] Li N, Zhang X, Dong H, et al. Bidirectional relationship of mast cells-neurovascular unit communication in neuroinflammation and its involvement in POCD [J]. Behav Brain Res, 2017, 322: 60-69.
- [17] 陈红转, 刘雅, 康荣田. 多重监测下的全凭静脉麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33: 152-156.
- [18] 吴丹, 黄俊梅, 刘君, 等. 不同麻醉维持方法对老年患者早期术后认知功能障碍的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17: 2093-2098.
- [19] 周小燕, 巫秀珍. 麻醉与老年患者术后认知功能障碍的相关研究[J]. 河北医学, 2013, 19: 801-805.
- [20] 李跃祥, 戴华春. 右美托咪定对老年患者全麻术后认知功能障碍的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30: 964-967.
- [21] 张杰. 药物麻醉对老年认知功能减退患者脑电双频谱指数的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 356-358.

(本文编辑:王晶)

(上接第557页)

的放疗剂量,缩小放疗范围,联合化疗,在不降低患儿生存率的前提下尽量提高其生存质量^[7],但目前尚无前瞻性研究表明儿童MB患者的最佳放射剂量以确保术后的生存率。本研究中采用3DCRT技术和IMRT技术,差异无统计学意义,可见放疗方式对放疗效果没有显著的影响,但在操作上需要做到靶区照射的准确性和精确性,尽量减少正常组织的照射剂量,有效保护正常器官^[8]。

有研究表明,MB患者术后放疗联合化疗比单纯放疗能有效提高患者生存率^[9,10],本研究中的结果与报道结果相符,术后放疗同步化疗与术后单纯放疗的3年生存率分别为89.72%和35.70%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。有部分研究指出,患儿术后放疗后化疗能提高患儿3年生存率,与本研究结果存在差异,本研究中放疗同步化疗及单纯放疗部分患儿进行5个疗程化疗,放疗同步化疗后持续化疗和放疗同步化疗后不进行化疗的生存率分别为72.00%和50.00%,差异无统计学意义($P>0.1$),单纯放疗后化疗和放疗后不进行化疗的生存率分别为45.45%和66.67%,差异无统计学意义($P>0.1$)。

综上所述,MB的治疗目前没有较明确的统一方案,且其预后受多种因素的影响,各因素之间存在相关

作用,增加了MB的治疗难度。鉴于儿童患者的神经系统还处于生长状态的特殊性,需要同时考虑患儿的生存率及生存质量,本研究的样本量较少,最佳多组综合治疗方案仍需进一步临床对照实验的验证。

参考文献

- [1] Bartlett F, Kortmann R. Medulloblastoma [J]. Clin Oncol, 2013, 25: 36-45.
- [2] 占传家, 朱文珍, 王承缘. 2007年世界卫生组织对于中枢神经系统肿瘤的分类[J]. 放射学实践, 2008, 23: 29-35.
- [3] Netson KL, Conklin HM, Wu S, et al. A 5-year investigation of children's adaptive functioning following conformal radiation therapy for localized ependymoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84: 217-223.
- [4] Friedman HS, Jr SS. Rational approaches to the chemotherapy of medulloblastoma [J]. Neurol Clin, 1985, 3: 843-853.
- [5] 朱琳, 章婧文, 王慧, 等. 髓母细胞瘤手术联合放疗及化疗病例的回顾性分析[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14: 239-243.
- [6] Macdonald TJ, Aguilera D, Castellino RC. The rationale for targeted therapies in medulloblastoma [J]. Neuro Oncol, 2014, 16: 9-20.
- [7] Dhall G. Medulloblastoma [J]. J Child Neurol, 2009, 24: 1418-1430.
- [8] Riffaud L, Saikali S, Leray E, et al. Survival and prognostic factors in a series of adults with medulloblastomas [J]. J Neurosurg, 2009, 111: 478-487.
- [9] 潘琦, 蔡新红, 李飞, 等. 儿童髓母细胞瘤术后放疗辅助联合化疗与术后单独放疗疗效的系统评价[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2009, 18: 487-492.
- [10] Rossi A, Caracciolo V, Russo G, et al. Medulloblastoma: From Molecular Pathology to Therapy [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 971-976.

(本文编辑:王晶)