

·论著·

成人丘脑胶质瘤综合治疗的疗效分析

彭其斌,赵建农,王鹏程,陈宝智

作者单位
海南海南省人民医
院神经外科
海南 海口 570311
收稿日期
2018-10-06
通讯作者
赵建农
zjn@vip.163.com

摘要 **目的:**比较放疗期间同步化疗、单纯放疗及放疗后持续化疗对成人丘脑胶质瘤的疗效及不同因素对成人丘脑胶质瘤预后的影响。**方法:**选取丘脑胶质瘤成人患者33例,所有患者均接受肿瘤切除,手术后放疗期间同步化疗22例,单纯放疗11例,放疗后继续化疗20例(其中,放疗期间同步化疗后继续化疗15例,单纯放疗后继续化疗5例)。统计并比较不同组合治疗方案近期疗效,6个月、1年、2年生存率。**结果:**术后脑积水5例,行脑室-腹腔分流术。平均随访(18.62±5.32)个月,全组平均生存时间(17.40±6.71)个月;6个月、1年、2年总生存率分别为81.82%、69.70%和48.48%。单因素分析显示,丘脑胶质瘤患者总体生存率的影响因素包括WHO分级($P<0.05$),病程长短($P<0.05$),是否放疗期间同步化疗($P<0.05$)。多因素分析显示病理WHO分级低、病程短、放疗期间同步化疗的丘脑胶质瘤患者预后较好($P<0.05$)。**结论:**病理WHO分级、病程及是否放疗期间同步化疗是成人丘脑胶质瘤预后的主要影响因素,放疗期间同步化疗治疗成人丘脑胶质瘤疗效明显优于单纯放疗,而放疗后是否持续化疗未显示出明显差异。

关键词 丘脑胶质瘤;神经外科;放疗;替莫唑胺;预后

中图分类号 R741;R651.1 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.12.009

Analysis of Curative Effect of Comprehensive Treatment of Adult Thalamic Glioma PENG Qi-bin, ZHAO Jian-nong, WANG Peng-cheng, CHEN Bao-zhi. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Hainan, Hainan Haikou 570311, China

Abstract Objective: To compare the efficacy of continuous chemotherapy with simultaneous radiotherapy and radiotherapy alone and continuous chemotherapy after radiotherapy on adult thalamic glioma and the influence of different factors on the prognosis of adult thalamic glioma. **Methods:** For this study, 33 adult patients diagnosed with thalamic glioma were selected. All patients underwent tumor resection; 22 patients underwent synchronous chemotherapy during radiotherapy after surgery; 11 patients underwent radiotherapy alone after surgery; 20 patients were treated with continuous chemotherapy after radiotherapy (of these, 15 patients underwent continuous chemotherapy after synchronous chemotherapy during radiotherapy and 5 patients underwent continuous chemotherapy after radiotherapy alone). The efficacy of different combinations of treatment regimens and the patient survival rate at 6 months, 1 year, and 2 years were analyzed and compared. **Results:** After resection surgery, 5 patients experienced postoperative hydrocephalus, and ventriculoperitoneal shunting was employed for treatment. The average follow-up time was (18.62±5.32) months. Of all patients, the median survival period was (17.40±6.71) months. The 6-month, 1-, and 2-year overall survival rate was respectively 81.82%, 69.70%, and 48.48%. Univariate analysis displayed that the factors that affect overall survival rate of patients with thalamic glioma include WHO grade ($P<0.05$), duration of disease ($P<0.05$), and synchronous radiotherapy ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that patients with low WHO grade, short disease course, and concurrent chemoradiotherapy received better prognoses ($P<0.05$). **Conclusion:** Pathological WHO grade, course of disease, and synchronous chemotherapy during radiotherapy are the main factors affecting the prognosis of adult thalamic gliomas. Synchronous radiotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of adult thalamic gliomas, and whether continuous chemotherapy is utilized after radiotherapy shows no significant difference.

Key words thalamic glioma; neurosurgery; radiotherapy; temozolomide; prognosis

丘脑肿瘤约占颅内肿瘤的1%~5%^[1,2],病理类型以胶质细胞瘤为主,且成人多为WHO分级较高(WHO III~IV级)胶质瘤,具有高的病死率和病残率^[3]。丘脑位于脑中央部位,与下丘脑、第三脑室、侧脑室等重要结构关系密切,位置邻近,手术难度大、风险高^[4],且预后极差^[5],成人丘脑胶质瘤的治疗

多采用多学科综合诊疗(MDT)模式^[6]。本研究收集成人丘脑胶质瘤患者33例,采用手术结合术后放疗和药物化疗的多学科综合治疗方案治疗,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年10月至2017年8月海南省人民医院神经外科收治并确诊为丘脑胶质瘤的成人患者33例,其中男18例,女15例;年龄18~64岁,平均 (34.10 ± 11.87) 岁;病程0.1~30个月,平均 (7.58 ± 7.07) 个月;治疗前KPS(Karnofsky)评分 <70 分12例, ≥ 70 分21例;WHO分级II、III及IV级分别为11、13及9例。起病时的临床表现主要为头痛(14例),肢体运动障碍(12例),肢体感觉障碍(9例),恶心、呕吐(8例),视力障碍(7例),反应迟钝(7例),癫痫全身发作(2例),言语障碍(2例),面瘫(1例),不自主运动(1例)。

1.2 影像学及病理组织学检查

所有患者均进行头部MRI常规平扫加增强扫描,本组患者病变部位均为丘脑,其中肿瘤位于左侧丘脑14例,位于右侧丘脑19例,病灶直径平均为 (3.9 ± 0.8) cm。接受手术切除33例,病理检查证实,星形细胞瘤II级11例,星形细胞瘤III级13例,胶质母细胞瘤9例。

1.3 治疗方法

33例患者均由同一组医师进行显微外科手术治疗,根据患者个体状况选择手术入路及切除范围。术后患者接受三维适形放疗(Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, 3DCRT)25例,调强放疗(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)8例。放疗:1.80~2.00 Gy/次,连续照射5 d,间隔休息2 d,共照射30次,总剂量48~60 Gy。放疗期间同步口服替莫唑胺(芬兰默沙东;100 mg $\times$ 5粒/瓶)化疗22例,按照75 mg/m²/d剂量口服替莫唑胺;单纯放疗11例。放疗期间同步化疗22例患者中的15例和单纯放疗11例患者中的5例,在经过放疗后4周休息,继续行替莫唑胺(150 mg/m²/d)辅助化疗,每疗程28 d,其中连续口服5 d,间隔23 d,共6个疗程。每个疗程结束,化疗患者进行血常规及肝、肾功能检测,无异常者继续进行下一疗程。

1.4 疗效评价标准

术后1周、3个月、6个月、9个月、1年、1.5年、2年分别复查MRI,通过影像学判断肿瘤是否转移。近期疗效评价标准:术后1周出院时,症状体征较术前好转定义为“改善”;症状体征不变定义为“稳定”;症状体征加重定义为“恶化”。远期疗效评价:比较患者6个月、1年、2年生存率及总体生存时间差异,其中参与分析的因素有性别、病程(<3 个月, ≥ 3 个月)、放疗前KPS(<70 分, ≥ 70 分)、WHO分级及治疗方式(手术、未手术、放疗方式、是否放疗期间同步化疗、放疗期间同步化疗后是否化疗、单纯放疗后是否化疗)。

1.5 统计学处理

所有数据采用SPSS 23.0统计软件进行统计分析,利用Kaplan-Meier法计算总体生存率(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。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体随访情况

患者自出院起开始通过门诊及电话随访,随访时间截止到2017年8月,随访率96.00%,平均随访时间 (18.62 ± 5.32) 个月。6个月、1年、2年的总生存率分别为81.82%、69.70%和48.48%,平均生存时间 (17.40 ± 6.71) 个月。

2.2 术后并发症

术后脑积水5例,经胼胝体进入脑室,行脑室-腹腔分流术。

2.3 近期疗效评价

肿瘤切除术后1周出院时,病情改善21例(63.63%),病情稳定12例(36.37%),无手术直接死亡病例。

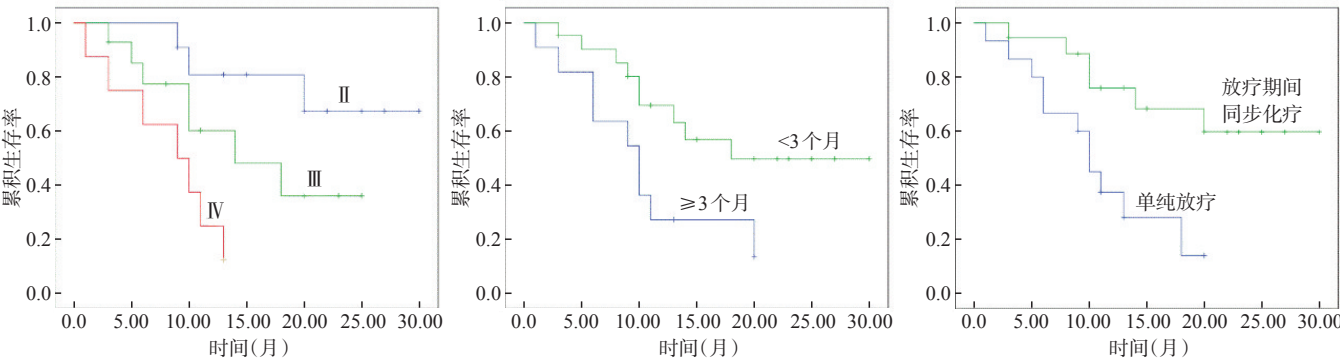
2.4 远期疗效评价

对治疗效果进行单因素预后分析。丘脑胶质瘤患者总体生存率受3个主要因素的影响:①WHO分级($\chi^2=10.470$, $P=0.005$),WHO分级为II级患者2年生存率67.32%,WHO III级和IV级患者2年生存率36.11%和0,见图1A;②病程长短($\chi^2=7.222$, $P=0.007$),诊断前症状持续时间 <3 个月的患者2年生存率仅为14.13%, ≥ 3 个月患者为59.80%,见图1B;③是否放疗期间同步化疗($\chi^2=4.649$, $P=0.031$),放疗期间同步化疗患者2年生存率49.82%,非放疗期间同步化疗患者2年生存率仅为13.64%,见图1C。

Kaplan-Meier法数据分析显示,放疗期间同步化疗后继续化疗患者和放疗期间同步化疗后不继续化疗患者2年生存率分别为71.41%和33.32%,单纯放疗后继续化疗患者和单纯放疗患者2年生存率分别为20.00%和0%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。同时,放疗前KPS评分、放疗方式等因素差异也无统计学意义($P>0.05$),见表1。采用Cox模型对治疗效果进行多因素预后分析。WHO分级、病程及放疗期间同步化疗是影响丘脑胶质瘤患者预后的独立因素,见表2。

3 讨论

丘脑胶质瘤的临床症状与肿瘤的位置、大小、生长



注：(A)WHO 分级对应生存曲线；(B)患者诊断前症状持续时间生对应存曲线；(C)患者放疗期间同步化疗与否对应生存曲线

图1 33 例丘脑胶质瘤患者 Kaplan-Meier 生存曲线

表1 33 例丘脑胶质瘤的单因素预后分析

特征	例数	生存率/%		χ^2 值	P 值
		6 个月	2 年		
性别					
男性	18	77.82	44.6	0.28	0.600
女性	15	86.26	30.2		
KPS					
<70 分	12	66.74	33.3	2.53	0.111
≥70 分	21	90.01	44.5		
WHO 分级					
Ⅱ 级	11	90.93	67.32	10.47	0.005
Ⅲ 级	13	77.40	36.11		
Ⅳ 级	9	62.53	0.00		
肿瘤位置					
左侧	14	78.64	32.7	0.05	0.825
右侧	19	78.01	41.8		
病程					
<3 个月	14	80.00	14.13	7.22	0.007
≥3 个月	19	88.53	59.80		
放疗方式					
IMRT	8	58.34	43.8	0.41	0.523
3DCRT	25	88.00	39.8		
放疗期间同步化疗					
是	22	90.21	49.82	4.65	0.031
否	11	63.63	13.64		
放疗期间同步化疗后化疗					
是	15	92.94	71.41	2.65	0.102
否	7	83.30	33.32		
单纯放疗后化疗					
是	5	60.00	20.00	0.63	0.427
否	6	66.73	0.00		

表2 33 例丘脑胶质瘤的多因素预后分析

因素	β 值	标准误差	瓦尔德	P 值	$Exp(\beta)$	$Exp(\beta)$ 95% 置信区间
WHO 分级	1.14	0.37	9.20	0.002	3.11	1.50~6.48
病程	-1.50	0.55	7.28	0.007	0.22	0.08~0.66
放疗期间同步化疗	1.15	0.49	5.49	0.019	3.15	1.21~8.24

速度和生长方向等因素有关^[4],缺乏特异性,常表现为颅内压增高、肢体感觉缺失、肢体运动障碍、恶心、呕吐、视力障碍、反应迟钝、癫痫、言语障碍、面瘫等,少数患者出现心理或行为异常、精神皮肤综合征等^[3]。本研究患者症状以头疼、肢体感觉及运动障碍为主,提示丘脑部分神经纤维束已受到不同程度的压迫或破坏。

成人丘脑胶质瘤具有多种病理类型,以星形细胞瘤为主,且多为 WHO 病理分级较高的星形细胞瘤^[7]。Cuccia 等^[8]和 Guillamo 等^[9]报道称,成人丘脑胶质瘤的预后与其病理分级有关,WHO 分级高的胶质瘤预后差。本研究患者的病理分级为 WHO II~IV 级,其中 WHO III 级星形细胞瘤和 IV 级胶质母细胞瘤占 66.71%。本研究表明,不同 WHO 分级患者的预后存在明显差异,WHO II~IV 级患者 2 年生存率分别为 67.32%、36.10%和 0($P<0.01$)。所以丘脑胶质瘤的病理分级对治疗方式的选择具有重要的指导意义。本研究结果还显示,病程 ≥ 3 个月患者的预后明显好于病程 <3 个月症状的患者($P=0.007$),可见成人丘脑胶质瘤症状持续时间与患者预后为独立因素。可能由于症状的持续时间越长,患者的病情发展越缓慢,预后越好。多因素预后分析同样表明,WHO 分级、病程是影响丘脑胶质瘤患者预后的独立因素。

近几年,放疗期间同步化疗治疗方案越来越多地用于治疗丘脑胶质瘤。Stupp 等^[10,11]对脑胶质瘤患者分别采用放疗期间同步化疗和替莫唑胺化疗进行治疗,5 年生存率由单纯放疗的 1.90%提高至 9.78%($P<0.05$),而且放疗期间同步化疗毒副反应较小。本研究中,替莫唑胺同步化疗效果较好,无明显毒副作用,患者 2 年生存率由 13.64%增加至 49.82%,差异有统计学意义($P=0.031$)。刘艳等^[12]对胶质瘤化疗联合放化疗和单纯放疗治疗进行了疗效分析,结果表明术后联合放化疗可提高胶质瘤的疗效。本研究分析结果显示,放疗后持续化疗对丘脑胶质瘤预后没有明显影响($P=0.102$ 和 0.427),放疗后持续化疗不是影响丘脑胶质瘤

预后的独立因素。

综上所述,本研究显示丘脑胶质瘤的病理 WHO 分级、病程及放疗期间同步化疗是影响丘脑胶质瘤患者预后的主要因素,放疗方式、肿瘤位置、KPS 评分未显示出对于丘脑胶质瘤预后的直接相关性。而放疗期间同步化疗对患者预后的影响明显,但放疗后的持续化疗没有表现出有价值的结果。由于本研究存在一些局限性,例如样本量较小,随机误差对结果影响较大;手术方式及入路不明确等问题,今后仍需进一步进行大样本,多种组合治疗方案的临床随机对照研究,以探究对成人丘脑胶质瘤疗效更好的治疗方式。

参考文献

- [1] Cuccia V, Monges J. Thalamic tumors in children[J]. Childs Nerv Syst, 1997, 13: 514-520.
- [2] Martínez-Lage JF, Pérez-Espejo MA, Esteban JA, et al. Thalamic tumors: clinical presentation[J]. Childs Nerv Syst, 2002, 18: 405-411.
- [3] 李鑫, 张鹏飞, 韩利江, 等. 成人丘脑恶性胶质瘤手术治疗[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16: 146-150.
- [4] 蒋静, 房彤, 陈力, 等. 丘脑胶质瘤综合治疗疗效分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23: 68-71.
- [5] 陈正和, 陈忠平. 胶质瘤治疗的现状与思考[J]. 广东医学, 2017, 38: 1-2.
- [6] 陈忠平, 赛克. 重视脑转移瘤的多学科协作处理[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2010, 1: 151-153.
- [7] 张鹏, 高之宪. 成人丘脑胶质瘤的临床特点[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2013, 18: 235-237.
- [8] Cuccia V, Monges J. Thalamic tumors in children[J]. Childs Nerv Syst, 1997, 13: 514-520, 521.
- [9] Guillamo JS, Monjour A, Taillandier L, et al. Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification[J]. Brain, 2001, 124: 2528-2539.
- [10] Pathy S, Jayalakshmi S, Chander S, et al. Prognostic factors influencing the outcome of thalamic glioma[J]. Neurol India, 2002, 50: 37-40.
- [11] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2005, 352: 987-996.
- [12] Stupp R, Heigi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10: 459-466.
- [13] 刘艳, 杨林. 化疗联合放疗与单纯放疗治疗胶质瘤的疗效分析[J]. 安徽医学, 2016, 37: 295-298.

(本文编辑:唐颖馨)