

丘脑胶质瘤综合治疗疗效分析

蒋 静,房 彤,陈 力,孙保锦,宋丽楠,侯栋梁
(首都医科大学附属北京世纪坛医院,北京 100038)

摘 要: [目的] 分析丘脑胶质瘤病例综合治疗的治疗结果。[方法] 2009 年 6 月至 2011 年 12 月收治病理确诊的丘脑胶质瘤患者 31 例,接受手术近全切除 10 例,部分切除 14 例,活检术 7 例。术后调强放射治疗 8 例,三维适形放射治疗 23 例;1.8~2.0Gy/次,总剂量 48.6~60.0Gy(中位剂量 54Gy)。放疗期间同步口服替莫唑胺化疗 20 例。中位随访 35.4 个月。[结果] 全组患者中位生存时间 20.6 个月,1、2、3 年总生存率分别为 74.2%、45.2%和 36.2%。多因素分析显示 WHO 分级低、放疗同步化疗的患者预后较好。[结论] WHO 分级和放疗期间同步替莫唑胺化疗是影响丘脑胶质瘤预后的主要因素,手术在丘脑胶质瘤治疗中的地位有待进一步研究。

关键词: 丘脑肿瘤;外科学;放射疗法;化学疗法

中图分类号:R739.41 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)01-0068-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.01.A016

An Analysis of the Response of Comprehensive Treatment for Thalamic Glioma

JIANG Jing, FANG Tong, CHEN Li, et al.

(Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the therapeutic results of comprehensive treatment for thalamic glioma. [Methods] From Jun.2009 to Dec.2011, 31 cases pathological proven with WHO grade II~IV thalamic glioma were eligible for the analysis. Of the 31 cases, 10 cases accepted subtotal resection, 14 cases, partial resection; and 7, biopsy; 8 cases, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and 23 cases, three dimensional radiotherapy(3DCRT) with 1.8~2.0Gy/f, total dose(DT) 48.6~60.0Gy, and median DT 54Gy. Twenty cases accepted concurrent chemoradiotherapy of temozolomide. The median follow-up was 35.4 months. [Results] Of all patients, the median survival was 20.6 months, and the 1-, 2- and 3-year overall survival rate was 74.2%, 45.2% and 36.2% respectively. Multivariate analysis showed that the patients with lower WHO grade and concurrent chemotherapy of temozolomide gave a better survival. [Conclusion] WHO grade and concurrent chemotherapy of temozolomide is the main factor affecting the thalamic gliomas prognosis. The effects of operation need to be further studied.

Key words: thalamic tumors; surgery; radiotherapy; chemotherapy

丘脑内含重要神经核团及传导纤维,是协调、整合来自身体各部分不同的传入冲动的重要中枢,丘脑起源的肿瘤约占颅内肿瘤的1%~5%,其中以胶质瘤较为常见。丘脑肿瘤因其位置的特殊性造成治疗上的困扰。本文收集丘脑胶质瘤患者31例,采用回顾性分析方法对丘脑胶质瘤的治疗作出初步的总结。

收稿日期:2013-10-21;修回日期:2013-11-06
通讯作者:房彤, E-mail:fangt369@163.com

1 资料与方法

1.1 入组标准

病理学证实的WHO II~IV级丘脑胶质瘤患者31例,无严重心脑血管疾病,没有其他恶性疾患,血液学检查血红蛋白 $\geq 110\text{g/L}$,白细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$,普通毒性标准(common toxicity criteria, CTC)-非血液学毒性 ≤ 1 级(脱发、恶心和呕吐除外)。

1.2 一般资料

2009年6月至2011年12月接受放射治疗的丘脑胶质瘤患者31例,男性17例,女性14例,年龄6~68岁(中位年龄29岁)。WHO分级Ⅱ级9例、Ⅲ级15例、Ⅳ级7例。患者首发症状以头痛头晕、肢体麻木无力为主,治疗前有脑积水患者13例。放疗前KPS评分>60分26例。接受手术近全切除10例、部分切除14例、活检术7例。接受三维适形放射治疗23例、调强放射治疗8例。放疗期间同步口服替莫唑胺化疗20例、单纯放疗11例。

1.3 治疗方法

手术由北京天坛医院完成,根据患者个体化状况选择术式及切除范围。放疗由我院完成,热塑头膜固定体位,CT扫描模拟定位,应用放射治疗计划系统进行图像的数字化传输、三维重建,勾画影像学可见病灶,即根据核磁共振T₁增强像、T₂加权像、FLAIR像确定病灶范围,如肿瘤区域(gross tumor volume, GTV)或术腔等异常信号区域,外扩1cm为临床靶区(clinic target volume, CTV),CTV外放0.3cm为计划靶体积(planning target volume, PTV)。放疗1.8~2.0Gy/次,总剂量48.6~60.0Gy,中位剂量54Gy;同步化疗组在放疗期间口服替莫唑胺75mg/m²/d,定期监测患者血常规及肝肾功能。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件建立数据库,应用Kaplan-Meier法生存分析并双尾Log-rank法检验和单因素预后分析,采用Cox回归模型进行逐步回归多因素预后分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

随访截止2013年9月,中位随访时间35.4个月。全组患者中位生存时间20.6个月,1、2、3年总生存率分别为74.2%、45.2%和36.2%。

单因素预后分析显示影响丘脑胶质瘤患者放疗疗效的因素包括WHO分级(Figure 1)和初次就诊前症状持续时间(Figure 2)。未手术组和手术组患者3年生存率分别为32.1%和53.6%,放疗联合替莫唑胺化疗患者和未加用化疗患者3年生存率分别为43.7%和24.2%,差异均无统计学意义;而且年龄、性别、放疗前KPS评分、脑积水、手术切除情况、放疗

技术、放疗剂量、放疗持续时间等因素也均未显示出有统计学意义的影响(Table 1)。

多因素预后分析显示WHO分级和放疗期间是否同步替莫唑胺化疗是影响丘脑胶质瘤患者预后的独立因素(Table 2)。

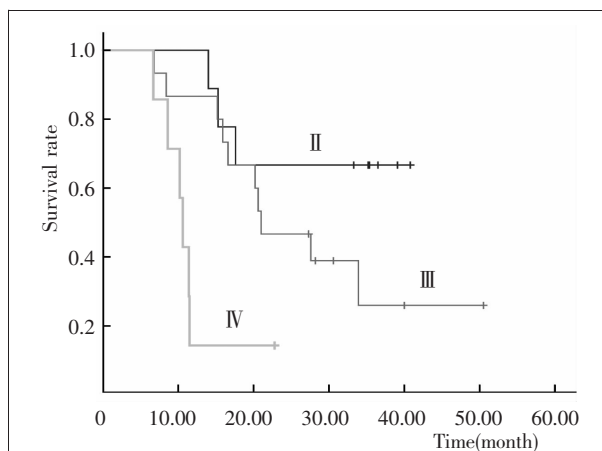


Figure 1 The survival curve of WHO grade for patients with thalamic glioma

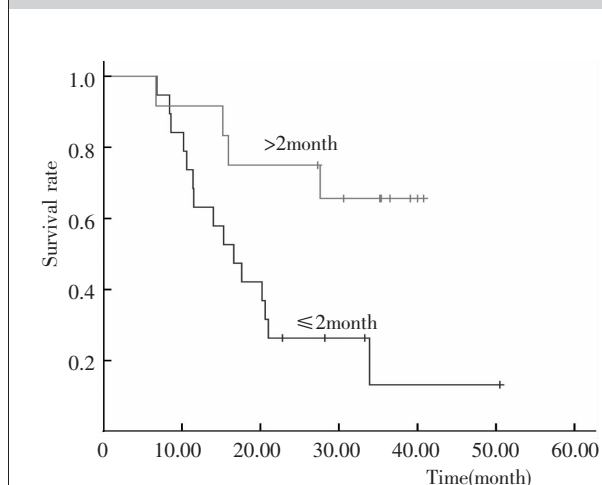


Figure 2 The survival curve of duration of symptoms before diagnosis for patients with thalamic glioma

3 讨 论

近年来,虽然显微外科技术有了较大的提高,临床药物及设备有了较大的进展,但丘脑肿瘤的致残率、致死率、生存率等仍不尽如人意。由于丘脑功能极为重要,解剖关系复杂,所以该部位肿瘤的治疗历来是神经外科的难点,治疗方法主要有手术、放疗、化疗、综合治疗等。

Table 1 Univariate analysis of thalamic gliomas

Characteristics	N	Survival(%)		χ^2	P value
		1-year	3-year		
Gender					
Male	17	64.7	26.5	1.475	0.224
Female	14	85.7	49.0		
Age(years)					
≤16	11	72.7	27.3	0.185	0.667
>16	20	75.0	39.1		
KPS					
≤60	5	80.0	20.0	1.002	0.317
>60	26	73.1	39.8		
WHO grade					
II	9	88.9	66.7	11.655	0.003
III	15	86.7	25.9		
IV	7	14.3	0.0		
Lesion location					
Left	20	75.0	34.3	0.080	0.777
Right	11	72.7	36.4		
Hydrocephalus					
No	18	66.7	28.6	0.001	0.977
Yes	13	84.6	38.5		
Duration of symptoms (month)					
≤2	19	63.2	13.2	4.766	0.029
>2	12	91.7	65.6		
Radiotherapy					
IMRT	8	75.0	33.3	0.056	0.812
3DCRT	23	73.9	38.0		
Dose(Gy)					
≤54	16	87.5	41.7	1.292	0.256
>54	15	60.0	32.0		
Irradiation time(d)					
≤43	21	66.7	32.7	0.830	0.362
>43	10	90.0	48.0		
Operation					
Yes	24	70.8	32.1	1.140	0.286
No	7	85.7	53.6		
Subtotal-operation					
Yes	10	70.0	30.0	0.152	0.697
No	21	76.2	39.3		
Operation and radiotherapy interval(d)					
≤30	18	72.2	34.3	0.015	0.903
>30	13	76.9	38.5		
Concomitant chemoradiotherapy					
Yes	20	80.0	43.7	1.678	0.195
No	11	63.6	24.2		

丘脑胶质瘤可以有多种病理类型,如星形细胞瘤、间变少突(星形)胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤等,少突胶质细胞瘤较少见^[1],本组患者病理分级为 WHO II~IV 级。众所周知病理类型对预后的影响是肯定的,Guillamo 等^[2]报道成人高级别脑干胶质瘤预后差,高级别丘脑肿瘤与脑桥肿瘤有相似的预后^[3]。本组患者病理类型以高级别胶质瘤为主,主要为间变星形细胞瘤和胶质母细胞瘤,从本研究可以看到,WHO 高分级患者预后明显差于低级别患者($P<0.01$)。从该结果可以看到病理类型对丘脑肿瘤患者的重要性,如果条件允许应积极通过活检或手术明确病灶的性质,从而指导后续治疗和预测疾病的转归。

本组患者症状以头痛、头晕、肢体麻木或无力为主,此外还有视力减退、言语不利等,有 13 例患者伴有脑积水。临床症状主要由肿瘤大小、生长方式和所处位置等因素决定,本组患者从症状出现到确诊中位时间为 2 个月。Edward 等^[4]对髓母细胞瘤患者进行分析,认为症状持续时间长者预后较好;Guillamo 等^[2]报道确诊前症状持续时间>3 个月是成人脑干胶质瘤独立的预后因素($P<0.05$)。Pathy 等^[5]对 27 例丘脑肿瘤患者分析认为症状持续时间大于 6 个月较小于 6 个月的患者预后好(中位生存时间 14 个月 vs 4 个月, $P=0.07$)。本研究按照临床症状持续中位时间将全组患者分为≤2 个月组和>2 个月组,

Table 2 Multivariate analysis of thalamic gliomas

Variables	β	Sx	Wald	P	RR(95%CI)
WHO Grade	1.229	0.393	9.797	0.002	3.418(1.538~7.379)
Concomitant chemoradiotherapy	0.968	0.472	4.204	0.040	2.632(1.044~6.636)

单因素分析显示症状持续时间长的患者预后好 ($P=0.023$),考虑与症状持续时间长、患者病情发展慢有关。

手术作为丘脑肿瘤的一种治疗方式,其效果一直是有争议的。丘脑肿瘤位于大脑深部,虽然发生率不高,但由于丘脑肿瘤位于脑中线深部,毗邻内囊、下丘脑、第三脑室等重要结构,手术难度大,手术病死率及病残率高,其治疗一直是神经外科的难题。张伟等^[6]报道 41 例丘脑肿瘤手术患者中Ⅲ~Ⅳ级 13 例,术后症状恶化率为 5.7%,死亡率为 2.8%。本文结果显示,手术的切除程度并未对患者的预后产生影响,并且从本组病例可以得出手术后再行放疗的患者较单纯放疗的患者预后相对要差,手术和非手术组 3 年生存率分别为 32.1%和 53.6%,但无统计学意义,可能与病例数较少相关。Pathy 等^[5]认为手术的患者较未手术的患者预后较好(中位生存时间 12 个月 vs 5.82 个月, $P=0.0087$),但其同样例数不多,仅有 7 例接受了手术治疗。从这些结论我们可以看到,手术应根据病变位置和病理分级做出更详细的选择,儿童低级别胶质瘤较多见,如毛细胞星形细胞瘤,而成人多为 WHO Ⅲ~Ⅳ级,间变星形细胞瘤为主,无论从改善症状及延长生存期来说,可能低级别胶质瘤更能收到较大的获益。Sai Kiran 等^[7]研究同样支持这一观点。

放疗作为丘脑胶质瘤的重要治疗手段,其选用的放疗剂量和照射方式是我们应该关心的问题,但报道较少,Pathy 等^[5]将放疗剂量分为小于 50Gy 组和大于 50Gy 组,中位生存期分别为 4 个月和 11 个月 ($P=0.051$)。本文结果显示更高的放疗剂量和调强放疗技术并未显示出生存优势 (P 均 >0.05),更高的放疗剂量并不能带来更长的生存期,提示我们可以选择适度的照射剂量来减少脑组织损伤,从而提高患者的生存质量。

2012 年美国 NCCN 发布的中枢神经系统肿瘤治疗指南显示,烷化剂替莫唑胺的临床应用可显著性改善高级别胶质瘤患者的无进展生存期和总生存期,Stupp 等^[8,9]总结了 573 例脑胶质瘤患者,分为替莫唑胺同步放化+放疗后化疗组和单纯放疗组,结果显示放化疗组好于单纯放疗组,中位生存期分别为 14.6 个月和 12.1 个月,5 年生存率分别为 10%和 2% ($P<0.001$)。Minniti 等^[10]得出同样的结论。本研究放疗期间同步应用替莫唑胺化疗,毒副反应轻微,患

者可以耐受,经多因素分析得出同步化疗组生存期较长,3 年生存率为 43.7% ($P=0.04$)。

总之,病理 WHO 分级和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,更高的放疗剂量以及手术并未显示出有价值的结果,这提示我们应更加注重细化患者的类型,积极明确病理分级,区别对待每一位肿瘤患者,以期达到最大的治疗收益。

参考文献:

- [1] Zhang P, Gao ZX. The clinical characteristics of thalamic glioma in adults[J]. Chin J Minim Invasive Neurosurg, 2013, 18(5): 235-237. [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(5): 235-237.]
- [2] Guillamo JS, Monjour A, Taillandier L, et al. Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification[J]. Brain, 2001, 124(Pt12): 2528-2539.
- [3] Kramm CM, Butenhoff S, Rausche U, et al. Thalamic high-grade gliomas in children: a distinct clinical subset? [J]. Neuro Oncol, 2011, 13(6): 680-689.
- [4] Edward C, Halperin MD, Dorothy M, et al. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma[J]. Cancer, 2001, 91(8): 1444-1450.
- [5] Pathy S, Jayalakshmi S, Chander S, et al. Prognostic factors influencing the outcome of thalamic glioma[J]. Neurol India, 2002, 50(1): 37-40.
- [6] Zhang W, Ma KP, Qi W. Clinical features and microsurgical treatment of thalamic tumors in adult[J]. Chin J Minim Invasive Neurosurg, 2006, 11(5): 198-201. [张伟, 马康平, 齐魏. 成人丘脑肿瘤的临床特点及显微手术治疗[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2006, 11(5): 198-201.]
- [7] Sai Kiran NA, Thakar S, Dadlani R, et al. Surgical management of thalamic gliomas: case selection, technical considerations, and review of literature [J]. Neurosurg Rev, 2013, 36(3): 383-393.
- [8] 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(10): 987-996.
- [9] Stupp R, Heigler 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(5): 459-466.
- [10] Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, et al. Phase II study of short-course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(1): 93-99.