

## 髓母细胞瘤复发相关因素分析及治疗方式探讨

廖宇翔, 刘博, 李健, 肖格磊, 廖新斌, 张治平, 赵杰, 刘景平\*

中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

**摘要:**目的 探讨影响髓母细胞瘤复发时间的相关因素及治疗策略。方法 回顾性分析中南大学湘雅医院神经外科 2012 年 2 月至 2014 年 8 月收治并取得完整随访资料的 39 例髓母细胞瘤患者的临床资料, 包括一般情况、临床表现、治疗方式、复发时间及预后情况等。绘制生存曲线, 并对相关因素进行单因素及多因素分析, 探究其与无进展生存期的关系。结果 39 例患者中, 15 例(38.5%)患者仅行开颅手术治疗, 24 例(61.5%)患者进行了术后放疗及化疗。随访患者总体无进展生存期中位数为 16.0 月; 仅手术治疗组 EFS 中位数为 6.0 月; 手术+放化疗组 EFS 中位数为 21.0 月。两组差异有统计学意义; 而不同年龄、性别、肿瘤部位等因素对患者 EFS 的影响无明显统计学差异。结论 以外科手术为基础, 辅以术后放化疗的综合治疗相比于单纯手术能显著提高髓母细胞瘤术后无进展生存期。

**关键词:**髓母细胞瘤; 复发; 手术治疗; 放化疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.005

## Factors for the recurrence of medulloblastoma and related treatment strategies

LIAO Yu-xiang, LIU Bo, LI Jian, XIAO Ge-lei, LIAO Xin-bin, ZHANG Zhi-ping, ZHAO Jie, LIU Jing-ping\*. Department of Neurosurgery, Central South University, Changsha Hunan, 410008

Corresponding author: LIU Jing-ping; E-mail: Liujp5779@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the factors for the recurrence of medulloblastoma and related treatment strategies. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 39 patients with medulloblastoma who were treated in Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital of Central South University, from February 2012 to August 2014 and provided complete follow-up data, including general conditions, clinical manifestations, treatment methods, time to recurrence, and prognosis. The survival curve was plotted, and univariate and multivariate analyses were performed for related factors to analyze their association with progression-free survival. **Results** Of all 39 patients, 15 (38.5%) underwent craniotomy alone and 24 (61.5%) underwent surgery + radiotherapy/chemotherapy. The median progression-free survival for all patients was 16.0 months. The median event-free survival (EFS) was 6.0 months in the surgical treatment group and 21.0 months in the surgery + radiotherapy/chemotherapy group, and there was a significant difference between the two groups. There was no significant difference in EFS between the patients with different ages, sexes, and tumor locations. **Conclusions** Surgical operation combined with postoperative radiochemotherapy can significantly improve the progression-free survival of patients with medulloblastoma, compared with surgery alone.

**Key words:** Medulloblastoma; Recurrence; Surgical treatment; Radiochemotherapy

髓母细胞瘤(Medulloblastoma, MB)是最常见的小儿后颅窝恶性肿瘤,它起源于中枢神经原始神经上皮细胞,属于神经外胚层肿瘤的一种(PNET)。流行病学研究表明其首次发病平均年龄为9岁,且

较多见于男性。MB通常因梗阻性脑积水及小脑受损相关的临床表现而被发现,发病之后进展较快且常合并严重神经功能损害乃至危及生命。近几十年来,虽然随着治疗手段的不断进步,手术已经能

收稿日期:2018-03-02;修回日期:2018-04-26

作者简介:廖宇翔(1983-),男,博士,助理研究员,主要研究方向:小儿中枢神经系统疾病的临床与基础研究。

通信作者:刘景平(1962-),教授,科副主任兼小儿神经外科主任,主要研究方向:小儿神经系统肿瘤、脑积水及先天性神经系统疾病的临床诊疗与基础研究。E-mail:Liujp5779@163.com。

将大部分的肿瘤做到完全切除,总体疗效有了显著改善。但术后肿瘤局部复发、异位转移,或沿脑脊液播散性种植等仍难以避免,一旦出现以上事件,则整体预后十分不理想<sup>[1]</sup>。

本文回顾性分析了本院神经外科自 2012 年 2 月至 2014 年 8 月收治并且得到完整随访记录的 39 例髓母细胞瘤患者的临床资料,初步探讨影响 MB 患者肿瘤复发的相关因素。并对如何提高 MB 患者治疗效果进行了探讨。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 一般资料

2012 年 2 月至 2014 年 8 月,本院神经外科收治并经病理学确诊为髓母细胞瘤的患者共 115 例,选取有完整随访信息患者共 39 例进行回顾性研究。其中,男性 25 例,占 64.1%;女性 14 例,占 35.9%;患者年龄最小为 1 岁,最大 41 岁,平均年龄 12.8 岁,将所有患者年龄以 14 岁为界,分为大龄组(12 例),及低龄组(27 例)。

### 1.2 临床及影像学表现

患者主要首发症状(含伴发)包括:头痛(28 例)、恶心(16 例)、呕吐(12 例)、视物模糊(5 例)等颅内高压表现,另有行走不稳(19 例)、平衡性差(12 例)等小脑功能失调表现。大部分患者为急性起病,且病情进展较快,至入院就诊时,平均病程为 3.8 月。术前影像学检查显示病变所在部位:小脑蚓部 28 例,小脑半球 10 例,脑干 1 例,均为单发。术前均已经影像学检查排除了肿瘤远处转移的可能。

### 1.3 治疗方式

所有患者均由本院神经外科高年资医生行开颅手术治疗。术后病理确诊后,均明确向患者家属建议尽早行术后放射治疗或化疗。39 例患者中有 15 例患者仅行开颅手术治疗,24 例患者进行了术后放疗及化疗。随访显示患者开始放疗的时间在术后 2 周至 1 月左右,采用的方式主要有全脑+脊髓放疗、全脑+后颅窝放疗,及后颅窝病灶加强照射。推荐的放疗剂量案为:全脑全脊髓放疗 36Gy;病灶局部加强 18Gy。化疗药物有替莫唑胺、顺铂、司莫司汀、长春新碱、尼妥珠单抗靶向治疗等。因不同患者的放化疗方案、时间均不统一,难以将其分类比较,故不纳入讨论。

### 1.4 随访情况

采用门诊、电话方式进行随访,记录患者的检

查结果、诊疗过程、一般情况等。以患者首次开颅手术当天为起点。将术后首次发现肿瘤复发、播散种植、转移或死亡定义为终点事件。将起点至终点事件之间的时间定义为无进展生存期(Event-Free-Survival, EFS)。对于未发生上述终点事件的患者以 2017 年 12 月的末次随访时间为终点。

## 1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19 统计学软件进行数据分析。使用 Kaplan-Meier 法进行 EFS 计算并绘制生存曲线;使用 Log-Rank test 对不同因素等对 EFS 的影响进行单因素分析, $P < 0.05$  认为有统计学意义;最后采用 COX 回归多因素模型分析,研究各因素是否独立地对 EFS 存在影响。确定影响髓母细胞瘤复发的临床因素。

## 2 结果

### 2.1 治疗情况

所有患者均经本院神经外科高年资医生行开颅手术治疗,病变均在显微镜下行全部切除,或在尽量保留神经功能的情况下行大部分切除。所有患者未出现严重的手术相关并发症,术后恢复情况良好。其中 15 例患者仅行手术治疗,24 例患者行手术后放化疗或单纯行放疗、化疗。

### 2.2 根据随访结果

截止 2017 年 12 月,全部 39 例患者中有 37 例已观察到终点事件,均为肿瘤原位复发、播散或转移。按复发部位(含多发):原位复发 23 例,颅内异位转移 12 例,椎管内播散转移 5 例,神经系统外转移 2 例。所有患者总体无进展生存期(EFS)均值为 20.5 月,中位数为 16.0 月;仅手术治疗组 EFS 均值为 9.7 月,中位数为 6.0 月;手术+放化疗组 EFS 均值为 27.8 月,中位数为 21.0 月。

### 2.3 Kaplan-Meier 单因素分析

我们将可能对髓母细胞瘤预后有影响的因素,包括性别、年龄、肿瘤位置、治疗方式等分组纳入单因素分析,Log-Rank test 法提示行手术+放化疗组患者的 EFS 明显长于仅行手术组患者;大龄组患者的 EFS 明显高于低龄组。差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。而肿瘤首发部位、性别、首发症状等对 EFS 没有显著影响。见图 1、2,表 1。

### 2.4 COX 回归分析

将单因素分析中对髓母细胞瘤预后有明显影响的因素,纳入 COX 回归分析,提示治疗方式是髓母细胞瘤患者 EFS 的独立影响因素;而年龄因素对

EFS 的影响无统计学意义,说明患者年龄不是影响髓母细胞瘤预后的独立因素,年龄因素可能与其他因素存在平行关系。见表 2。

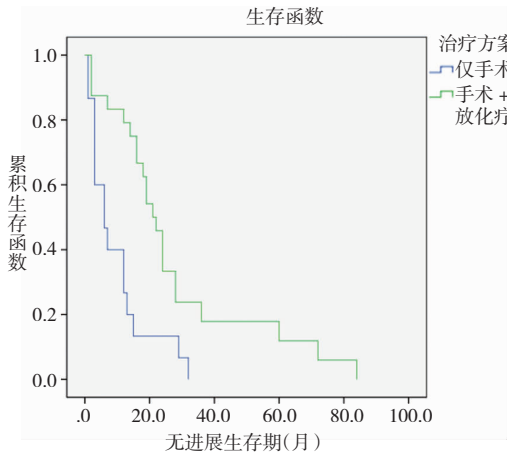


图 1 不同治疗方式对患者 EFS 的影响

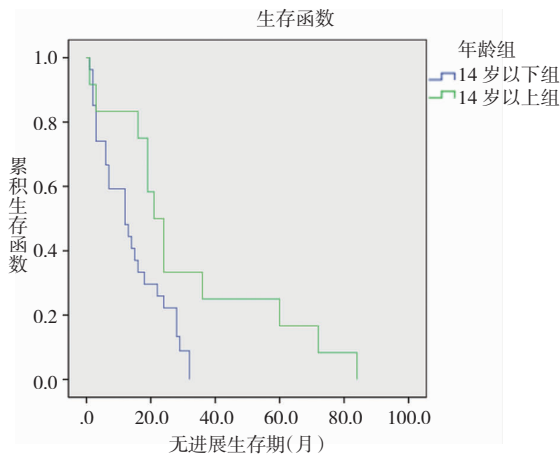


图 2 年龄对患者的 EFS 的影响

表 1 单因素分析显示治疗方式和年龄对患者 EFS 存在显著影响

临床因素	组别	患者例数	EFS 中位时间(月)	P 值	结论
治疗方式	仅手术	15	6.0 ± 2.6	0.002	两组差异有统计学意义
	手术 + 放化疗	24	21.0 ± 2.1		
年龄组	14 岁以下	27	12.0 ± 3.9	0.031	两组差异有统计学意义
	14 岁以上	12	21.0 ± 2.9		

表 2 Cox 回归模型分析显示治疗方式是患者 EFS 的独立影响因素

临床因素	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	结论
治疗方式	0.845	0.408	4.291	1	0.038	2.329	有独立影响
年龄组	0.471	0.466	1.019	1	0.313	1.601	无独立影响

3 讨论

髓母细胞瘤是一种最为常见的小儿颅内恶性肿瘤,世界卫生组织 WHO (2016) 中枢神经系统肿瘤分类将髓母细胞瘤归类为Ⅳ级肿瘤。其总体治疗效果不佳,长期生存率低,一直困扰着国内外神经外科学界。有些患者术后虽然获得了较长的生存时间,但也因疾病本身或手术并发症以及治疗副作用的困扰使得生存质量不高,包括长时间的残疾、内分泌紊乱和认知功能损害等<sup>[2]</sup>。又因髓母细胞瘤的恶性生物学行为,到目前为止,其复发仍无法避免,虽然在目前的治疗方式下,髓母细胞瘤相较于其他颅内恶性肿瘤如高级别胶质瘤等,有着相对更长的总生存时间 (Overall Survival, OS),但髓母细胞瘤复发形式多样,可颅内复发,亦可播散至脊髓甚至神经系统以外,且一旦复发,疾病便已难以再得到有效控制,患者则进入疾病临终期。因此,在尽可能完整切除肿瘤的基础上,及时给予其他辅助治疗,遏制肿瘤复发、播撒种植,延长患者的无进展生存期显得尤为重要。

基于以上原因,我们认为无进展生存期 (EFS) 相较于总生存时间 (OS) 能更客观、准确地反映髓母细胞瘤患者的预后情况。我们此次的研究表明,髓母细胞瘤手术后的 EFS 与治疗策略的选择有着直接的关系,采用手术 + 放化疗的治疗模式使患者 EFS 明显好于仅手术患者。进一步印证了以手术为基础结合术后放化疗的综合治疗对治疗髓母细胞瘤的重要性。但我们的研究中仍有一部分患者并未选择进行术后放化疗,这一方面与患者及家属对待恶性肿瘤的消极态度有关,另外也说明目前髓母细胞瘤的整体治疗效果还有待进一步提高。

外科手术作为治疗颅内 MB 的首选,对改善患者临床症状有明显的效果,肿瘤的切除程度与预后存在正相关性,但术中亦应强调保护患者神经功能<sup>[3]</sup>。对于手术后续治疗方案的选择,依然存在不同的意见<sup>[4]</sup>。目前主流的治疗措施是手术 + 全脑脊髓放射治疗 (CSI) + 辅助化疗为主的综合治疗,相较于单纯手术可以明显提高患者整体疗效<sup>[5]</sup>,这与我们的研究结论相一致。国外研究报道选择的放疗剂量一般在 25 ~ 45 Gy 之间不等,后颅窝放疗剂量一般超过 50Gy。亦有研究表明,选择加速超分割放射治疗 (Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy) 较常规放疗可获得更好的生存质量和预后<sup>[6]</sup>。而对于儿童患者,特别是 3 岁以下儿童,因其脑组

织发育尚未完善,一般建议选择先行小剂量放疗或单纯化学治疗。综合多项研究结果表明,小儿患者总体预后较成人患者更差<sup>[7,8]</sup>。这一点与我们的研究中单因素分析结果类似。一方面可能因小儿髓母细胞瘤病理分型不同于更年长的患者,另外则可能因延迟放疗导致肿瘤迅速复发<sup>[8]</sup>。因此,髓母细胞瘤术后只要伤口愈合良好,无其他禁忌,即应尽早开始放疗。

辅助性化疗的意义在于进一步提高术后患者的生存质量,减少放射治疗剂量及其副作用,以及作为肿瘤复发患者失去手术机会时的一种姑息性治疗。一项综合了多个临床研究共 1080 例患者的 Meta 分析指出放射治疗的益处仅在根据患者不同情况进行综合治疗的背景下才得以体现,而并不能简单的认为辅助性放疗能使患者受益。这项研究亦指出,放疗前化疗或放疗后放疗对患者预后并无明显影响<sup>[9]</sup>。化疗的另外一个问题是副作用,包括骨髓抑制反应,胃肠道反应,神经毒性反应等多种副反应,使得患者术后生存质量不高。随着对肿瘤分子生物学特性的研究,未来更倾向于根据髓母细胞瘤的分子分型,基于特定的信号通路,来选择合适的靶向治疗药物进行治疗。目前研究得较为充分的有平滑受体拮抗剂(smoothened receptor antagonists)如 vismodegib,这种药物已在临床前试验及 I 期临床试验中被证明对髓母细胞瘤有明确抑制作用<sup>[10]</sup>。如同其他很多人类恶性肿瘤一样,髓母细胞瘤未来的药物治疗方向将是基于肿瘤不同分子分型的个体化用药。

综上所述,对于髓母细胞瘤,目前最佳的治疗方案是尽早行手术全切,术后伤口愈合即开始行放疗,但因髓母细胞瘤在中枢神经肿瘤中仍属相对少见,关于影响其预后因素的研究还不够充分。近年来,众多神经外科及肿瘤科同行致力于优化放、化疗方案使患者获得更好的预后,取得了可喜的进展。但即便经过积极的综合治疗,有一部分患者治疗效果仍不理想。不过令人兴奋的是,随着对髓母

细胞瘤病理及分子生物学研究的进展,分子靶向治疗已经成为控制肿瘤发生发展的突破口。另外,除了延长患者的无进展生存期,未来也应更加关注如何减轻治疗的副作用,努力提高患者的生存质量。

## 参 考 文 献

- [1] Bautista F, Fioravanti V, de Rojas T, et al. Medulloblastoma in children and adolescents: a systematic review of contemporary phase I and II clinical trials and biology update [J]. *Cancer Med*, 2017,6(11):2606-2624.
- [2] Rusert J M, Wu X, Eberhart C G, et al. SnapShot: Medulloblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2014,26(6):940.
- [3] Khalil EM. Treatment results of adults and children with medulloblastoma NCI, Cairo University experience [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2008,20(2):175-186.
- [4] 林瑜亮,孙红军,荔志云.不同联合放化疗方式对儿童髓母细胞瘤疗效的系统评价[J].*国际神经病学神经外科学杂志*,2016,43(1):1-7.
- [5] De B, Beal K, De Braganca KC, et al. Long-term outcomes of adult medulloblastoma patients treated with radiotherapy [J]. *J Neurooncol*, 2018,136(1):95-104.
- [6] Veneroni L, Boschetti L, Barretta F, et al. Quality of life in long-term survivors treated for metastatic medulloblastoma with a hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) strategy [J]. *Childs Nerv Syst*, 2017,33(11):1969-1976.
- [7] Kann BH, Park HS, Lester-Coll NH, et al. Postoperative Radiotherapy Patterns of Care and Survival Implications for Medulloblastoma in Young Children [J]. *JAMA Oncol*, 2016,2(12):1574-1581.
- [8] Hudson TJ. Genome variation and personalized cancer medicine [J]. *J Intern Med*. 2013, 274(5):440-450.
- [9] Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, Doz F, et al. Chemotherapy for children with medulloblastoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015,1:D6678.
- [10] Srinivasan VM, Ghali MG, North RY, et al. Modern management of medulloblastoma: Molecular classification, outcomes, and the role of surgery [J]. *Surg Neurol Int*, 2016,7(Suppl 44):S1135-S1141.