

幕上室管膜瘤放射治疗方案与患者预后研究^{*}

张宗银¹, 张紫寅^{1△}, 唐建建¹, 谢雪梅² (1. 眉山市人民医院神经外科, 四川眉山 620010; 2. 中国医科大学第一附属医院病理科, 沈阳 110001)

【摘要】 目的 探讨幕上室管膜瘤的放射治疗(简称放疗)方案与患者的预后。**方法** 回顾性分析 33 例幕上脑实质内室管膜瘤患者的临床治疗与预后资料。**结果** 共获得 10 例患者术后 24 个月内的随访资料。术后存活 8 例(80.0%)、死亡 1 例(10.0%)、复发 1 例(10.0%)。Karnofsky 功能状态(KPS)评分为 95~100 分者 7 例(70.0%)、90 分者 1 例(10.0%)、80 分者 1 例(10.0%)、0 分者 1 例(10.0%)。**结论** 术后放疗可明显降低幕上室管膜瘤的复发率,应作为常规的辅助治疗手段之一。

【关键词】 幕上室管膜瘤; 放射治疗; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.17.033 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)17-2419-04

幕上室管膜瘤是较少见的颅内肿瘤之一,约占颅内肿瘤的 1%,主要来源于脑室系统和脊髓中央管的室管膜细胞或胶质上皮细胞^[1-2]。核磁共振成像(MRI)是幕上室管膜瘤主要的影像学检查手段。有研究显示,室管膜瘤的预后可能与肿瘤组织大小、发生部位、组织学类型、手术切除方式等有关^[3-5]。室管膜瘤对放射治疗(简称放疗)、化学治疗(简称化疗)均不敏感,因此手术切除是其主要治疗手段,但目前尚未形成系统的治疗方案^[6-8]。本研究总结了 33 例幕上脑实质内室管膜瘤患者的临床治疗方案,并分析了术后放疗对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2003 年 2 月至 2011 年 10 月眉山市人民医院神经外科收治的幕上脑实质内室管膜瘤患者 33 例,男 22 例(66.7%)、女 11 例(33.3%);年龄 1.5~53.0 岁,中位年龄 35 岁,小于 10 岁者 4 例(12.1%),10~20 岁者 3 例(9.1%),>20~30 岁者 5 例(15.2%),>30~40 岁者 16 例(48.5%),大于 40 岁者 5 例(15.2%);病程 3~40 月,平均(14.5±2.5)月;首发临床表现包括间断性、不明原因头痛 29 例(87.8%),恶心、呕吐等颅内高压症状 8 例(24.2%),烦躁不安 7 例(21.2%),偏瘫等局部神经功能障碍 6 例(18.2%),全身性癫痫发作 1 例(3.0%);肿瘤发生部位分布为额顶叶占 33.3%,顶叶占 24.2%,颞叶占 12.1%,顶枕叶占 9.1%,额叶占 12.1%,枕叶占 9.1%;肿瘤呈囊性者 7 例(21.2%),呈囊实性者 15 例(45.5%),呈实性者 11 例(33.3%)。CT 扫描显示肿瘤呈结节状、密度不均匀的轻至中度强化,伴有囊性变与囊壁,6 例(18.2%)伴少许钙化灶,病灶周围可见脑脊液。增强 MRI 扫描显示肿瘤呈分叶状、肿瘤 T1 加权像呈不均匀、低信号,T2 加权呈不均匀、高信号。

1.2 方法 患者取俯卧位,在全身麻醉下行开颅肿瘤切除手术。手术路径根据肿瘤生长部位决定,采用 MRI、无框架影像或超声导航判断肿瘤准确位置,便于完整切除肿瘤,减少复发^[9]。对于较大的囊实性肿瘤,先穿刺抽出囊内液体,然后切除肿瘤。术中尽量避开血管丰富区,严格防止损伤正常脑组织

与肿瘤的医源性播散。术后根据肿瘤组织病理学检查结果、世界卫生组织(WHO)分级、肿瘤发生部位、患者年龄等情况选择放疗或化疗。放疗遵循的原则:肿瘤直径不小于 4.5 cm;未行肿瘤全切术;患者年龄不小于 5 岁;无射线过敏史、无严重不良反应史。放疗方案包括全脑扩大照射(每次 1.8 Gy)、瘤床区扩大照射(每次 1.6 Gy)、瘤床区局部照射(每次 1.2 Gy),5 次/周,共治疗 7 周。化疗药物包括:长春新碱(1.4 mg/m²)、环磷酰胺(1.7 mg/m²)与顺铂(750 mg/m²)。化疗方案为联合用药 3 次/周,大剂量疗程为 15 周,中、小剂量疗程为 10 周^[10-12]。以电话随访与门诊复查的方式获得患者预后资料,随访时间至少 10 个月。疗效评价标准包括:患者生存状态、肿瘤复发率、Karnofsky 功能状态(KPS)评分等。

2 结果

2.1 病理学检查结果 病理学检查结果显示:肿瘤体积(1.8×1.2×0.8)~(13.2×10.2×5.8)cm³,平均(7.5×3.5×2.5)cm³。囊性肿瘤内含黑褐色血性液体;实性肿瘤呈分叶状、质软、切面灰白色且有沙砾感。苏木精-伊红(HE)染色结果显示肿瘤组织学类型包括透明细胞型 8 例(24.2%),巨细胞型 1 例(3.0%),伴脂肪分化型 2 例(6.1%),细胞型 16 例(48.4%),伸长细胞型 3 例(9.1%),黏液乳头状 3 例(9.1%)。3 例(9.1%)为星形胶质细胞瘤-室管膜瘤混合型(见图 1)。免疫组织化学染色结果显示,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)强阳性、S-100 阳性、上皮细胞膜抗原(EMA)阴性、平滑肌肌动蛋白(α-SMA)阴性、CD10 阴性、P63 阴性,支持室管膜瘤诊断(见图 2)。WHO 分级为 I、II、III、IV 级者分别为 2 例(6.1%)、23 例(69.7%)、7 例(21.2%)、1 例(3.0%)。

2.2 治疗方案 所有患者手术过程中生命体征平稳,无大出血、休克等严重并发症。行肿瘤全切术者 27 例(81.8%)、大部分切除者 6 例(18.2%)。按照术后放疗方案(见 1.2 方法),30 例(90.9%)患者术后接受全脑或瘤床区放射治疗,包括全脑扩大照射(总剂量 63 Gy)12 例(36.4%),瘤床区扩大照射(总剂量 56 Gy)12 例(36.4%),瘤床区局部照射(总剂量 42 Gy)6 例

* 基金项目:辽宁省高校优秀人才计划资助项目(LJQ2011085)。

△ 通讯作者,E-mail:13518052018@139.com。

(18.2%)。6 例(18.2%)35 岁以上患者同时接受化疗,包括 15 周大剂量化疗 2 例(6.0%)、10 周中剂量化疗 4 例(12.1%)。3 例(9.1%)5 岁以下的患儿弃用放疗,1 例(3.0%)患儿接受 10 周小剂量化疗。

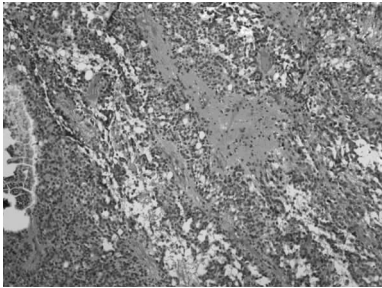


图 1 星形胶质细胞瘤-室管膜瘤混合型室管膜瘤 (HE 染色,×100)

2.3 患者预后 随访 10~24 个月,共获得 10 例患者随访资

料,7 例(70.0%)预后较好,无严重并发症,达到健康水平,KPS 评分为 95~100 分;1 例患儿未接受放疗,在 12 个月内复发,再次于本院行肿瘤切除术,KPS 评分为 90 分;1 例患者术后中度残疾,需家属给予适当护理,KPS 评分为 80 分;1 例患者术后 10 个月内死亡,KPS 评分为 0 分,死因主要为全身状况较差、术前 WHO 分级为Ⅳ级。见表 1。

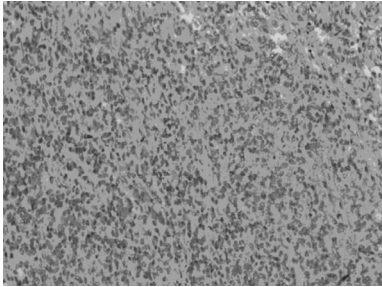


图 2 GFAP 强阳性(GFAP 染色,×200)

表 1 10 例患者术后随访资料

编号	年龄	性别	WHO 分级	治疗方案	KPS 评分(分)	随访时间(月)	最终结局
1	3	女	I	全部切除+小剂量化疗	100	22	健康
2	4	男	II	全部切除	90	12	复发
3	17	男	II	全部切除+放疗	100	21	轻度残疾
4	25	男	III	部分切除+放疗	95	23	轻度残疾
5	18	女	III	全部切除+放疗	100	24	健康
6	11	男	II	全部切除+放疗	95	16	健康
7	34	男	II	全部切除+放疗	100	18	健康
8	35	男	II	全部切除+放疗	95	19	轻度残疾
9	49	男	IV	部分切除+放疗+大剂量化疗	0	10	死亡
10	37	女	II	部分切除+放疗+中剂量化疗	80	24	中度残疾

3 讨 论

3.1 幕上室管膜瘤的临床特点 幕上室管膜瘤主要发生在大脑实质,是由残留的神经外胚层细胞异位于脑实质形成玫瑰花状结构,最终进一步恶化所致。患者就诊时,肿瘤体积已较大,颅内压迫症状通常较为明显。手术切除是治疗幕上室管膜瘤最有效、最直接的办法^[13-14]。本组病例中,80%以上的患者有颅内高压、恶心、呕吐等首发症状,几乎所有患者伴有间断性头痛,少部分患者并发偏瘫、癫痫发作等。肿瘤直径最大者约 13.2 cm,患者为 4 岁男性儿童,查体可见患儿头颅较大、局部颅骨闭合欠佳,神情淡漠、反应迟钝,智力较同龄儿童低下^[10,15-16]。

本组病例中,男、女性患者比例为 2:1,符合国外文献报道水平^[17]。就发病年龄而言,本组患者多为 16~40 岁青壮年,中位年龄为 35 岁。国外研究显示,室管膜瘤好发于青少年与儿童,成人(30 岁以上)患者相对少见^[18-19],与本研究有所差异,可能与样本分布状态、抽样随机性等因素存在差异有关。

幕上室管膜瘤可发生于大脑的任何部位。有文献报道,青少年室管膜瘤好发于顶叶(约占 62%),成人室管膜瘤则好发于额叶^[20-21]。本研究中,33.3%的幕上室管膜瘤发生在额顶叶、24.2%发生在顶叶、12.1%发生在额叶。一般而言,幕上室

管膜瘤发生部位与患者年龄无相关性。不同研究间的结果差异可能与样本分布状态、疾病地域性差异等因素有关。

3.2 影像学检查与病理学检查 一般而言,MRI 平扫显示室管膜瘤呈混杂的 T1、T2 信号,肿瘤边界不清,周围脑组织水肿程度较轻;增强 MRI 扫描显示肿瘤不均匀、圆弧状强化,部分肿瘤呈囊性,囊壁呈结节样强化,囊边界清楚,周围脑组织水肿不明显。然而胶质细胞瘤的周围组织水肿程度较严重,注射对比剂后肿瘤可不出现强化信号^[9,22-24]。本组病例中,增强 MRI 扫描显示肿瘤呈分叶状,T1 加权像呈不均匀、低密度,T2 加权像呈不均匀、高密度。80%的肿瘤直径超过 4.0 cm,直径最大者为 13.5 cm,部分肿瘤局部可见钙化灶。

病理学检查结果是诊断室管膜瘤的金标准。本组 33 例患者术后病理学检查结果显示,呈囊性变的肿瘤,囊内含黑褐色血性液体;其余肿瘤呈实性、分叶状、灰白色、质软,切面有砂砾感,与其他类型的脑肿瘤难以鉴别。HE 染色显示肿瘤主要病理类型为细胞型。大约 82%患者的肿瘤组织被完全切除,患者术中生命体征平稳,无严重并发症。

3.3 术后放疗的选择 由于放疗可引起内分泌紊乱、正常脑组织损伤、神经功能损伤等并发症,部分学者认为肿瘤全切的

室管膜瘤患者无须接受放疗^[25-26]。本组患者中,5 岁以下患儿全部弃用放疗,仅 1 例采用小剂量化疗。随访结果显示,1 例肿瘤全切、未接受放疗及化疗的患儿在术后 12 个月内复发,另有 1 例接受小剂量化疗的患儿未复发,预后较好。

本组约 90% 的患者术后接受全脑或瘤床区放疗(总剂量为 42~63 Gy),其中 5 例全脑扩大放疗患者治疗 2 周后出现白细胞数量剧减、皮炎、脱发、视力模糊等并发症,因此改用剂量减半或立体定向治疗(总剂量为 14~20 Gy)^[27-28]。6 例疑似已有转移、WHO 分级较高的成年患者,在接受放疗的同时给予中至大剂量化疗。随访结果显示,肿瘤部分切除的患者轻度残疾率较高(约 20%),包括中度残疾 1 例、死亡 1 例,KPS 评分则明显低于国外文献报道的平均水平^[28-29]。多数肿瘤全切患者术后恢复较好,仅 10% 的患者轻度残疾,KPS 评分符合国内外文献报道水平^[30-31]。所有接受放疗的患者 24 个月内肿瘤无复发。因此,笔者认为除外低龄患者,放疗应是术后常规治疗手段之一,其目的在于防止肿瘤转移与复发。

综上所述,幕上室管膜瘤是较为少见的颅内肿瘤,目前尚未形成系统的诊疗方案。本研究回顾性分析了 33 例患者的临床治疗与预后的资料,结果证实:尽可能地切除肿瘤病灶可明显改善患者预后;术后放疗可明显降低肿瘤复发率,应作为常规的辅助治疗手段之一。本研究主要不足之处在于样本量较小、随访时间较短、资料不充分,相关结论尚需更多临床研究的证实。

参考文献

- [1] Merchant TE, Pollack IF, Loeffler JS. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2010, 20(1): 58-66.
- [2] Schmidt AT, Martin RB, Ozturk A, et al. Neuroimaging and neuropsychological follow-up study in a pediatric brain tumor patient treated with surgery and radiation[J]. *Neurocase*, 2010, 16(1): 74-90.
- [3] Richards AL, Rosenfeld JV, Gonzales MF, et al. Supratentorial tanyctic ependymoma[J]. *J Clin Neurosci*, 2004, 11(8): 928-930.
- [4] Ono S, Ichikawa T, Ono Y, et al. Large supratentorial ectopic ependymoma with massive calcification and cyst formation-case report[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2004, 44(8): 424-428.
- [5] Valera ET, Machado HR, Santos AC, et al. The use of neoadjuvant chemotherapy to achieve complete surgical resection in recurring supratentorial anaplastic ependymoma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21(3): 230-233.
- [6] Fruhwald MC, Rickert CH, O' Dorisio MS, et al. Somatostatin receptor subtype 2 is expressed by supratentorial primitive neuroectodermal tumors of childhood and can be targeted for somatostatin receptor imaging[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(9): 2997-3006.
- [7] Ahmadi R, Schmitt HP, Kunze S, et al. Supratentorial malignant ependymoma in childhood: 16 years without re-

- lapse after hemispherectomy[J]. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21(2): 156-160.
- [8] Warmuth-Metz M, Kuhl J, Krauss J, et al. Subdural enhancement on postoperative spinal MRI after resection of posterior cranial fossa tumours[J]. *Neuroradiology*, 2004, 46(3): 219-223.
- [9] Gomez DR, Missett BT, Wara WM, et al. High failure rate in spinal ependymomas with long-term follow-up [J]. *Neuro Oncol*, 2005, 7(3): 254-259.
- [10] Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(24): 1725-1731.
- [11] Conklin HM, Li C, Xiong X, et al. Predicting change in academic abilities after conformal radiation therapy for localized ependymoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(24): 3965-3970.
- [12] Chakraborty A, Harkness W, Phipps K, et al. Surgical management of supratentorial ependymomas[J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25(10): 1215-1220.
- [13] Voulgaris S, Alexiou GA, Zigouris A, et al. Spinal ependymomas: prognostic factors and treatment results [J]. *J Cancer Res Ther*, 2013, 9(1): 60-63.
- [14] Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, et al. The clinical results of pediatric brain tumors treated with Linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy [J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95(11): 1466-1471.
- [15] Landau E, Boop FA, Conklin HM, et al. Supratentorial ependymoma: disease control, complications, and functional outcomes after irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4): 193-199.
- [16] Oh MC, Ivan ME, Sun MZ, et al. Adjuvant radiotherapy delays recurrence following subtotal resection of spinal cord ependymomas [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(2): 208-215.
- [17] El-Gaidi MA, Eissa EM. Infantile intracranial neoplasms: characteristics and surgical outcomes of a contemporary series of 21 cases in an Egyptian referral center[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2010, 46(4): 272-282.
- [18] Park EK, Lee YH, Kim DS, et al. 17-year-old girl with headache and complex partial seizure[J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(6): 1111-1114.
- [19] Swanson EL, Amdur RJ, Morris CG, et al. Intracranial ependymomas treated with radiotherapy: long-term results from a single institution[J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(3): 451-457.
- [20] Yeung JT, Hamilton RL, Okada H, et al. Increased expression of tumor-associated antigens in pediatric and adult ependymomas: implication for vaccine therapy[J]. *J Neurooncol*, 2013, 111(2): 103-111.

[21] Venkatramani R, Dhall G, Patel M, et al. Supratentorial ependymoma in children; to observe or to treat following gross total resection [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58 (3): 380-383.

[22] Tsuji O, Nakamura M, Fujiyoshi K, et al. Cervical intramedullary ependymoma masquerading as cervical spondylotic myelopathy on MRI analysis [J]. *J Orthop Sci*, 2013, 18(2): 355-358.

[23] Arishima H, Takeuchi H, Tsunetoshi K, et al. Intraoperative and pathological findings of intramedullary amputation neuroma associated with spinal ependymoma [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2013, 30(3): 196-200.

[24] Amirian ES, Armstrong TS, Aldape KD, et al. Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: a study using Surveillance, Epidemiology, and End Results data from 1973 to, 2007 [J]. *Neuroepidemiology*, 2012, 39(2): 116-124.

[25] Freyschlag CF, Tuettenberg J, Lohr F, et al. Response to temozolomide in supratentorial multifocal recurrence of malignant ependymoma [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(3): 1023-1025.

[26] Bobola MS, Jankowski PP, Gross ME, et al. Apurinic/

apyrimidinic endonuclease is inversely associated with response to radiotherapy in pediatric ependymoma [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(10): 2370-2379.

[27] Salunke P, Kovai P, Sura S, Gupta K. Extra-axial ependymoma mimicking parasagittal meningioma [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(3): 418-420.

[28] Van Gompel JJ, Koeller KK, et al. Cortical ependymoma: an unusual epileptogenic lesion [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(4): 1187-1194.

[29] Au Yong KJ, Jaremko JL, Jans L, et al. How specific is the MRI appearance of supratentorial atypical teratoid rhabdoid tumors [J]. *Pediatr Radiol*, 2013, 43 (3): 347-354.

[30] Nakamizo S, Sasayama T, Kondoh T, et al. Supratentorial pure cortical ependymoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 9 (10): 1453-1455.

[31] Vaidya K, Smee R, Williams JR. Prognostic factors and treatment options for paediatric ependymomas [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(9): 1228-1235.

(收稿日期: 2014-02-14 修回日期: 2014-05-01)

(上接第 2418 页)

控制。本研究结果显示,与单纯的医院治疗模式相比较,医院-社区-家庭三级健康管理模式能够显著提高糖尿病患者的治疗依从性,使患者在用药管理、饮食管理、运动管理、血糖监测、接受健康教育等方面的认知程度和自控力大大提高,进而实现血糖的有效控制。同时,三级健康管理模式还强化了社区以及家庭在糖尿病管理和防控中的作用,加强了医院、社区、家庭三者之间的联系,进一步优化了卫生资源的配置效率^[10]。此外,三级健康管理模式还降低了患者的再住院次数和医疗服务成本,将医疗服务工作的重点从“治”提升到了“防”的层次,进一步补充和完善了公共卫生服务体系。

综上所述,探索针对糖尿病的行之有效的防控措施已成为重要的公共卫生问题。医院-社区-家庭三级健康管理模式在提高糖尿病患者治疗依从性以及防控效果方面意义重大。与此同时,该模式还有助于优化卫生资源的配置效率,进一步提高卫生服务的公平性和可及性,在一定程度上缓解“看病难、看病贵”的难题,因此值得大力推广。然而,本研究采用的医院-社区-家庭三级健康管理模式在操作性和规范性方面略有欠缺,如加以研究和完善,其应用范围将更为广泛,应用价值也将更大。

参考文献

[1] 刘玉萍, 刘晓丽, 周付华, 等. 医院社区家庭护理干预模式对老年糖尿病病人低血糖昏迷的影响 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(14): 1901-1903.

[2] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 1090-1111.

[3] 张倩, 都振宏, 单忠艳. 将行为改变策略纳入糖尿病教育中的实践 [J]. *中华护理杂志*, 2007, 42(2): 130-132.

[4] 王连生, 庄兴, 张琦, 等. 糖化血红蛋白对糖尿病的诊断价值 [J]. *临床检验杂志*, 2011, 29(3): 193-194.

[5] 沈朝阳, 刘蓉, 张丹, 等. 全程强化健康教育对 2 型糖尿病患者的血糖变化、糖尿病知识知晓率及依从性的影响 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(21): 5602-5606.

[6] Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2010, 23(3): 390-404.

[7] 徐灵莉, 邓本敏, 唐玲, 等. 护理风险管理能有效提高糖尿病合并恶性肿瘤患者的化疗疗效 [J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(4): 351-354.

[8] 孙远凤. 糖尿病社区综合干预效果观察 [J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(11): 1402-1404.

[9] 万雪英, 全夏菲, 易元平. 住院精神病患者合并糖尿病的治疗依从性调查 [J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(12): 1178-1179.

[10] 童方明. 社区街道糖尿病健康管理 [J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(23): 2942-2943.

(收稿日期: 2014-01-22 修回日期: 2014-04-13)