

高级别脑干胶质瘤综合治疗结果及影响因素分析

蒋 静 陈 力

摘 要 **目的** 回顾性分析放射治疗的脑干肿瘤病例,探讨脑干肿瘤的预后及其影响因素。**方法** 选取 2009 年 6 月~2011 年 12 月收治高级别脑干胶质瘤患者 24 例,随访患者总生存率,对相关指标进行单因素及多因素分析。**结果** 全组患者中位生存时间 18.4 个月,1、2、3 年总生存率分别为 62.5%、37.5% 和 26.8%。单因素及多因素分析显示 WHO 分级低和 KPS 评分高的患者预后较好。**结论** WHO 分级低和 KPS 评分高是高级别脑干胶质瘤患者独立的预后因素。

关键词 脑干肿瘤 放射治疗 替莫唑胺 预后

[中图分类号] R739.4 [文献标识码] A

Treatment Results and Prognostic Factors of High Grade Brainstem Glioma. Jiang Jing, Chen Li. Department of Radiotherapy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Abstract **Objective** A retrospective analysis was carried out to evaluate the prognosis and influence factors of brain stem tumors. **Methods** From Jun. 2009 to Dec. 2011, 24 patients were eligible for the analysis. In all patients, 9 cases accepted subtotal resection, 22 cases received partial resection. 13 cases accepted intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and 11 cases accepted three dimensional radiotherapy (3DCRT), with 1.8~2.0 Gy/f, total dose (DT) of 50.4~60.0 Gy, the median DT of 54 Gy. Seventeen cases accepted concurrent chemoradiotherapy of temozolomide. The significance of related prognostic factors was evaluated by univariate and multivariate analysis. **Results** In all patients, the median survival time was 18.4 months. The overall survival rate of 1, 2 and 3 year was 62.5%, 37.5% and 26.8%, respectively. Univariate and multivariate analysis showed that lower WHO grade and higher Karnofsky score (KPS) gave a better survival. **Conclusion** WHO grade and KPS longer duration of symptoms and lesion confined to a single anatomic site are likely to be independent prognostic factors.

Key words Brainstem tumors; Radiotherapy; Temozolomide; Prognosis

脑干胶质瘤由于位置和功能特殊性,一直被认为是为最难治疗的脑肿瘤,随着神经导航、手术显微镜及电生理监测技术的发展以及放疗技术的不断更新,化疗药物的研发,使得脑干胶质瘤的治疗有了广阔的空间。为此回顾笔者医院收治的具有完整资料的高级别脑干胶质瘤患者资料,分析综合治疗结果和预后因素。

材料与方法

1. 一般临床资料:2009 年 6 月~2011 年 12 月收集病例完备的高级别脑干胶质瘤(WHO III、IV 级)患者 24 例,男性 15 例,女性 9 例,年龄 3.75~63 岁,中位年龄 29.5 岁;治疗前有脑积水患者 7 例;放疗前 KPS 评分 > 60 的 17 例;接受手术近全切除者 9 例,部分切除者 15 例;接受三维适形放射治疗者 11 例,调强放射治疗者 13 例;放疗期间同步口服替莫唑胺化疗者 17 例,详见表 1。

2. 患者临床特征:全组病理主要为间变星形细胞瘤、间变少枝胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤,WHO III 级 15 例,IV 级 9 例;

患者首发症状以头痛头晕、恶心呕吐、肢体麻木无力、斜视复视、视物不清、面部麻木等为主。

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;放疗由笔者医院完成,采用热塑头膜固定体位,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 MRI T₁ 增强像、T₂ 加权像、FLAIR 像确定病灶范围(gross tumour volume, GTV),GTV 外扩 1 cm 为临床靶区(clinic target volume, CTV),CTV 外放 0.3 cm 为计划靶体积(planning target volume, PTV),总剂量 50.4~60.0 Gy,中位总剂量 54 Gy;同步化疗组在放疗期间口服替莫唑胺 75 mg/(m²·d),定期监测患者血常规及肝、肾功能。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件建立数据库,应用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,显著性差异采用双尾 Logrank 法检验;采用 Cox 回归模型进行逐步回归的多因素分析,评估独立预后因素。

结 果

本研究随访截止于 2013 年 9 月,中位随访时间 30.7 个月,整组患者中位生存时间 18.4 个月,1、2、3 年总生存率分别为 62.5%、37.5% 和 26.8%。

单因素分析显示影响高级别脑干胶质瘤患者疗效的因素包括 WHO 分级(图 1)、初次就诊前症状持续时间(图 2)、部位是否单发(图 3),年龄、同步化疗接近有统计学意义,而性别、放疗前 KPS、脑积液、是否手术、手术切除情况、放疗技术、放疗剂量、放疗持

续时间等因素未显示出有统计学意义的影响,详见表 1。

表 1 单因素分析影响高级别脑干胶质瘤患者预后的因素

组别	n	生存率(%)		χ^2	P
		1 年	3 年		
性别					
男性	15	53.3	13.3	2.027	0.155
女性	9	77.8	44.4		
年龄(岁)					
<16	11	54.5	9.1	3.791	0.052
≥16	13	69.2	41.0		
KPS					
≤60	7	57.1	14.3	1.990	0.158
>60	17	64.7	31.4		
WHO 分级					
Ⅲ级	15	86.7	38.1	8.052	0.005
Ⅳ级	9	22.2	0.0		
病灶解剖部位					
单发	17	76.5	31.4	3.988	0.046
多发	7	28.6	0.0		
脑积液					
有	7	71.4	0.0	2.694	0.101
无	17	58.8	37.8		
初诊前症状持续时间(月)					
≤1.5	12	41.7	0.0	7.540	0.006
>1.5	12	83.3	47.6		
放疗技术					
IMRT	13	69.2	28.8	0.054	0.817
3DCRT	11	54.5	24.2		
放疗剂量(Gy)					
≤54	13	69.2	28.8	0.054	0.817
>54	11	54.5	24.2		
放疗时间(天)					
≤43	15	53.3	25.0	0.290	0.590
>43	9	77.8	0.0		
手术切除情况					
近全切	9	55.6	22.2	0.411	0.522
部分切除	15	66.7	31.1		
同步化疗					
有	17	70.6	39.2	3.592	0.058
无	7	42.9	0.0		

KPS. 卡氏评分;3DCRT. 三维适形放射治疗;IMRT. 调强放射治疗

Cox 逐步回归多因素分析表明,WHO 分级和放疗前 KPS 评分是影响脑干肿瘤患者预后的独立因素,详见表 2。

表 2 多因素分析影响高级别脑干胶质瘤患者预后的因素

变量	β	SE	Wald	df	P	Exp(β)	95% CI
WHO 分级	1.826	0.604	9.153	1	0.002	6.212	1.903 ~ 20.281
疗前 KPS 评分	-1.239	0.575	4.644	1	0.031	0.290	0.094 ~ 0.894

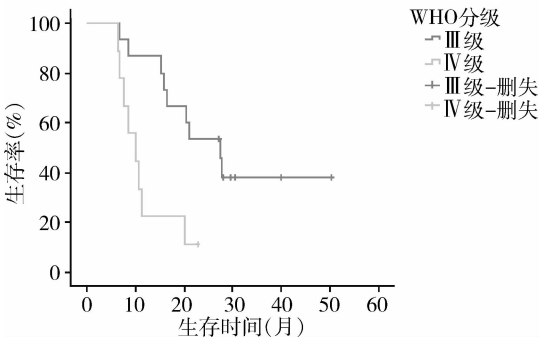


图 1 WHO 分级对脑干高级别胶质瘤生存率的影响

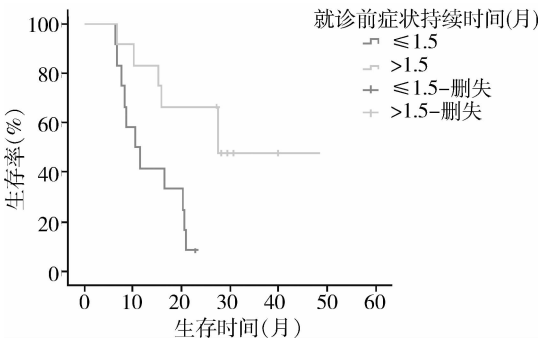


图 2 就诊前症状持续时间对脑干胶质瘤生存率的影响

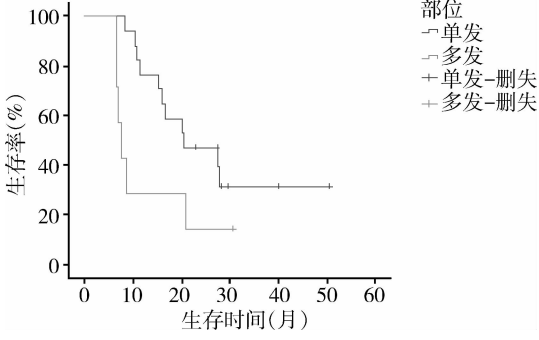


图 3 肿瘤位置是否单发对脑干胶质瘤生存率的影响

讨 论

脑干胶质瘤可以发生在任何年龄,主要好发于儿童,约占儿童后颅窝所有肿瘤的 20% ~ 30%,成人 BSG 发病率极低,约占颅脑肿瘤的 1%。脑干胶质瘤发病率低预后差,高级别脑干胶质瘤就更加的少见,目前关于此类肿瘤的研究罕见。本研究结果显示全组病例中位生存期为 18.4 个月。病理分级和卡氏评分是影响脑干胶质瘤预后的确定因素,本研究也得出同样结论^[1,2]。脑干胶质瘤具有异质性,即不同脑干胶质瘤之间、同一脑干不同部位之间、儿童和成人之间均存在差异^[3,4],预后明显不同。脑干胶质瘤有两个发病高峰,儿童型在 5 ~ 8 岁,成人型在 40 ~ 50 岁,成人型预后要好于儿童型^[2]。本组资料显示年龄小于和大于 16 岁的患者 3 年生存率分别为 9.1% 和 41.0%,成人患者预后好于儿童,与多数报道一致。

90% 以上脑干肿瘤为胶质瘤,呈纵行弥漫性生长,可从中脑扩展到延髓或脑干外,可分为弥漫型与非弥漫型两种,前者预后差于后者,已经得到证实,但对于生存期的报道各不相同。李德志等^[6]建立脑干胶质瘤数据库,得出病灶局限的患者预后较好,本研究中病灶单发的患者预后好于病灶跨越多个解剖部位者, P 值为 0.046,同样佐证了弥漫型 BSG 患者预后差^[5,6]。

脑干肿瘤多表现为头痛、头晕、恶心、呕吐、肢体麻木无力、斜视复视、视物模糊、面部麻木、面瘫、吞咽困难等症状。Guillamol 等^[7]报道经多因素分析确诊前症状持续时间 > 3 个月是成人 BSG 独立的预后因素($P < 0.05$)。Ueoka 等^[8]经单因素及多因素分析得出确诊前症状持续时间 < 3 个月的脑干胶质瘤患者预后差($P = 0.001$)。笔者按照临床症状持续中位时间将全组患者分为 ≤ 1.5 个月和 > 1.5 个月两组,单因素分析显示症状持续时间长的患者预后好($P = 0.006$),多因素分析同样显示出统计学意义。

目前脑干胶质瘤的治疗手段主要是手术、放疗和化疗。脑干肿瘤的手术切除很有挑战性,从理论上讲,只要是肿瘤相对局限,均可手术治疗^[9]。对于肿瘤切除范围,原则上在保留神经功能的前提下尽量全切,即最大安全切除。目前,显微神经外科辅助设备和技术的发展,改善了手术质量,提高了手术的安全性,术者的精湛医术和先进的医疗设备直接影响手术切除程度,终将影响病人的预后^[10]。本研究中手术与否并未对患者的预后造成影响,说明手术在高级别脑干胶质瘤中的治疗价值有待进一步探讨,手术应根

据病变不同的位置和病理分级做出更细的选择。

常规分次放疗已经成为脑干胶质瘤治疗的一种重要方法,李德志等^[6]报道采用放疗或观察的脑干胶质瘤患者中位生存期分别为 14.09 个月和 8.57 个月,虽然差异无统计学意义,但患者的生存期已得到了延长。NCCN 指南对于高级别脑胶质瘤放疗的指导剂量为,55 ~ 60Gy,每天 1.8 ~ 2.0Gy,更高的放疗剂量和加速超分割并没有带来生存获益,本研究亦未得出有意义的结果^[11-13]。

近年,化疗药物替莫唑胺对脑胶质母细胞瘤治疗的效果不断显现,有代表性的是 EORTC 的一项临床研究,Stupp 等^[15]总结了 573 例脑胶质瘤患者,分为替莫唑胺同步放化 + 放疗后化疗组和单放组,结果显示放化疗组好于单放组^[14,15]。Huang 等^[16]尽管未得出统计学意义的结果,但同步放化组的总生存率和疾病未进展生存率均好于单放组,中位生存期分别为 12.2 个月和 6.5 个月比 8.2 个月和 5.4 个月;但 Juliar 等^[17]对于儿童弥漫性脑干胶质瘤替莫唑胺同步放化疗的研究未得出有意义的结果。本研究也对此作了初步的研究,放疗期间同步应用替莫唑胺化疗,不良反应轻微,患者可以耐受,但并未显示出生存优势。

初步研究表明,WHO 分级和放疗前 KPS 评分是影响高级别脑干胶质瘤患者预后的独立因素。脑干肿瘤的研究仍然存在很多困惑,应进行更深入的研究以及个体化治疗,为脑干肿瘤患者带来新的希望。

参考文献

- Dellaretto M, Reyns N, Touzet G, *et al.* Diffuse brainstem glioma: prognostic factors[J]. J Neurosurg, 2012, 117(5): 810 - 814
- Kesari S, Kim RS, Markos V, *et al.* Prognostic factors in adult brainstem gliomas: a multicenter, retrospective analysis of 101 cases[J]. J Neurooncol, 2008, 88(2): 175 - 183
- Wang Y, Tian Y, Wan H, *et al.* Differences between brainstem gliomas in juvenile and adult rats[J]. Oncol Lett, 2013, 6(1): 246 - 250
- Liu Q, Liu R, Kashyap MV, *et al.* Brainstem glioma progression in juvenile and adult rats[J]. J Neurosurg, 2008, 109(5): 849 - 855
- Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials[J]. Lancet Oncol, 2006, 7: 241 - 248
- 李德志, 因鲁鑫, 郝淑煜, 等. 134 例脑干胶质瘤的临床特征及预后分析[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25: 867 - 870
- Guillamol JS, Monjour A, Taillandier L, *et al.* Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification[J]. Brain, 2001, 124: 2528 - 2539
- Ueoka DI, Nogueira J, Campos JC, *et al.* Brainstem gliomas - retrospective analysis of 86 patients[J]. J Neurol Sci, 2009, 15: 281 (1 -

2); 20-23

- 9 王忠诚, 张俊廷, 刘阿力. 311 例脑干胶质瘤的临床特征与手术治疗[J]. 中国医学科学院学报, 2005, 27(1): 7-12
- 10 王忠诚. 脑干肿瘤及其治疗[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004: 4
- 11 Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials[J]. Lancet Oncol, 2006, 7: 241-248
- 12 Lewis J, Lucraft H, Gholkar A. UKCCSG study of accelerated radiotherapy for pediatric brain stem gliomas. United Kingdom Childhood Cancer Study Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 38: 925-929
- 13 Mandell LR, Kadota R, Freeman C, *et al.* There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43: 959-964

- 14 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
- 15 Stupp R, Hegi 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
- 16 Huang P, Chen Y, Wang T, *et al.* Concurrent Radiotherapy and Temozolomide for Pediatric Brain Stem Gliomas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(S): S515-S516
- 17 Julia R, Eric B, Diana S, *et al.* A multi-centre Canadian pilot study of metronomic temozolomide combined with radiotherapy for newly diagnosed paediatric brainstem glioma[J]. Eur J Cancer, 2010, 46: 3271-3279

(收稿日期: 2013-12-11)

(修回日期: 2013-12-13)

糖尿病视网膜病变大鼠模型的实验研究

宋 晗 滕 岩 马秋莎

摘 要 **目的** 建立和评价链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病视网膜病变大鼠模型。**方法** 用链脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型,分为空白对照组、糖尿病组(1、3、5个月),进行HE染色和电镜观察,测定视网膜神经节细胞平均个数。**结果** 糖尿病组大鼠出现血糖明显升高,组织学显示出现明显的糖尿病视网膜病变。视网膜神经节细胞平均个数:与空白对照组比较,糖尿病1个月组和糖尿病3个月组差异有统计学意义($P < 0.05$);糖尿病5个月组差异有统计学意义($P < 0.000$)。**结论** 链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜病变模型可以成为糖尿病视网膜病变研究的动物模型。

关键词 链脲佐菌素 糖尿病视网膜病变 大鼠 模型

[中图分类号] R774

[文献标识码] A

Experimental Study of Diabetic Retinopathy Rat Model. Song Han, Teng Yan, Ma Qiusha. Department of Ophthalmology, Heilongjiang Provincial Hospital, Heilongjiang 150036, China

Abstract Objective To establish and observe the diabetic retinopathy rats model by STZ. **Methods** Sixty male rats were randomly divided into control group, 1 month diabetic group, 3 month diabetic group and 5 month diabetic group. Diabetic rats were induced by the injection of streptozocin (60mg/kg). The pathogenic changes of diabetic retinopathy was observed. **Results** Blood glucose level obviously rose and diabetic retinopathy was seen in the diabetic group rats. Compared with normal group, there was difference in the Average value in the retinal ganglion cells 1 month in the diabetic group and 3 month diabetic group ($P < 0.05$); there was markedly difference in the 5 month diabetic group ($P < 0.000$). **Conclusion** The diabetic retinopathy rats model by induced STZ can be used in diabetes retinopathy studies.

Key words Streptozocin; Diabetic retinopathy; Rats; Model

糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)是糖尿病最严重且最常见的微血管并发症之一,也是

最常见的致盲性眼病之一^[1]。创建一个稳定可靠并与人类接近的动物模型是研究本病的重要基础^[2]。本研究采用STZ诱导糖尿病大鼠,建立视网膜病变模型,并进行HE染色和透射电镜观察,结果如下。

作者单位: 150036 哈尔滨, 黑龙江省医院眼科(宋晗、马秋莎);
150036 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科(滕岩)