

25例成人丘脑恶性神经胶质瘤临床特点分析

李 珊,李文斌*

(首都医科大学附属北京世纪坛医院脑胶质瘤科,北京 100038)

[摘要] 目的:分析总结25例成人丘脑恶性神经胶质瘤临床特点。方法:回顾性分析2011—2016年首都医科大学附属北京世纪坛医院脑胶质瘤科收治的病理明确的25例成人丘脑胶质瘤患者,记录患者的症状持续时间、Karnofsky(KPS)评分、临床症状、治疗情况、无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS)。COX回归进行生存分析。结果:患者症状包括头晕头痛、肢体运动障碍、肢体感觉障碍、视力障碍、恶心呕吐、癫痫、记忆力下降和面瘫。11例患者行立体定向活检,14例患者行部分或近全手术切除,20例患者接受了同步放化疗和替莫唑胺化疗,25例患者的中位生存期为21.1个月(9.4~47.7个月),中位PFS 15.0个月(1.3~30.1个月)。多因素分析显示,症状持续时间($P=0.002$)和KPS($P=0.003$)是本组患者OS的独立预后因素。结论:症状持续时间超过2个月和KPS ≥ 70 分的患者预后较好。手术联合放化疗等综合治疗是成人丘脑胶质瘤主要的治疗方案。

[关键词] 神经胶质瘤;丘脑;成人;预后

[中图分类号] R739.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)10-1320-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20171022

丘脑胶质瘤仅占全部脑肿瘤的1%~5%^[1],大部分患者为儿童和青少年,但也可以发生在任何年龄段。丘脑位于大脑皮层深部中线部位,毗邻内囊、基底节,内含重要的神经核团和传导通路,儿童丘脑胶质瘤研究较多,而成人因发病率低,对丘脑胶质瘤的报道较少。本文对首都医科大学附属北京世纪坛医院脑胶质瘤科2011—2016年收治的25例成人丘脑胶质瘤患者总结如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2011—2016年首都医科大学附属北京世纪坛医院脑胶质瘤科收治的经病理证实的成人丘脑胶质瘤25例,男14例,女11例,中位发病年龄35岁(18~66岁)。根据世界卫生组织(WHO)病理分类,星形细胞瘤3例(Ⅱ级),间变性少突星形细胞瘤9例(Ⅲ级),间变性星形细胞瘤6例(Ⅲ级),胶质母细胞瘤(GBM,Ⅳ级)7例。纳入病例均为原发于丘脑部位胶质瘤患者,原发于颅内其他部位因病情进展而侵及丘脑的病例除外,研究均获得患者本人或家属知情同意。

1.2 方法

记录患者的症状持续时间、Karnofsky(KPS)评分、临床症状、治疗情况、无进展生存时间(progres-

sion-free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS)。随访时间截至2017年5月,OS指自病理确诊至死亡或末次随访时间,PFS指自病理确诊至影像学(MRI)出现进展的时间。

1.3 统计学方法

应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,Kaplan-Meier法绘制患者生存曲线,应用Cox回归进行单因素、多因素生存分析, $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般状况及接受治疗情况

就诊前症状持续时间 < 2 个月者11例,症状持续时间 ≥ 2 个月者14例。中位KPS评分70分(50~80分)。11例患者行立体定向活检,14例患者行部分或近全手术切除,其中3例患者置入脑室腹腔分流管。发病时临床症状主要有头晕头痛17例(68.0%),肢体运动障碍8例(32.0%),肢体感觉障碍6例(24.0%),视力障碍(复视、视力下降)7例(28.0%),恶心呕吐5例(20.0%),癫痫4例(16.0%),记忆力下降1例(4.0%),面瘫1例(4.0%)。

初始治疗情况:20例患者行同步放化疗[放疗剂量50.4~60.0 Gy,替莫唑胺75 mg/($m^2 \cdot d$)],3例患者行单独放疗,1例患者接受伽马刀治疗,1例患者未行放疗。20例患者随后接受替莫唑胺化疗(4~18个周期,5/28 d方案),1例患者行尼莫司汀化

[基金项目] 首都卫生发展科研专项(2016-2-1073)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:liwenbin@ccmu.edu.cn

疗,4 例患者未行化疗。

共 21 例患者出现进展,其中 14 例出现肿瘤原位进展(含术后残腔复发),7 例患者出现脑室或脊髓播散。20 例患者接受了进展后化疗,化疗药物包括:替莫唑胺(5/28 d 方案,7/14 d 密集方案)、尼莫司汀、替尼泊苷、伊立替康,其中 8 例患者联合了鞘注化疗(甲氨蝶呤,其中 3 例患者置入 Ommaya 囊),4 例患者联合了贝伐珠单抗靶向治疗。

2.2 患者 PFS、OS 及影响因素

25 例患者共有 18 例患者死亡(Ⅱ级患者 2 例,Ⅲ级患者 10 例,Ⅳ级患者 6 例),中位 OS 为 21.1 个月(9.4~47.7 个月),中位 PFS 15.0 个月(1.3~30.1 个月)。1 年总生存率 92.0%,2 年总生存率 40.0%,3 年总生存率 12.0%(图 1)。将性别、年龄、症状持续时间(≥ 2 个月和 < 2 个月)、KPS 评分(≥ 70 分和 < 70 分)、病理分级、手术切除情况纳入 Cox 回归模型,单因素分析显示,症状持续时间($P=0.026$)和 KPS 评分($P=0.046$)与患者总生存期相关(表 1),多因素分析显示,症状持续时间($P=0.002$,95%CI:0.450~0.503,HR=0.151)和 KPS 评分($P=0.003$,95%CI:0.450~0.530,HR=0.154)是本组患者总生存期的独立预后因素。Cox 单因素分析显示仅有 KPS 评分($P=0.045$)与 PFS 相关。

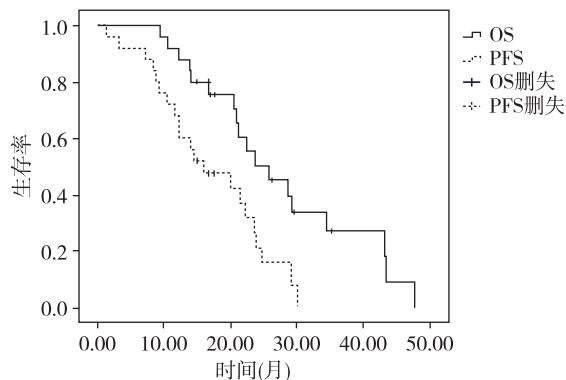


图 1 25 例成人丘脑胶质瘤 OS 和 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线

表 1 Cox 模型单因素分析总生存期影响因素

影响因素	HR	95%CI	P 值
性别	2.354	0.788~7.031	0.116
年龄	0.980	0.943~1.019	0.315
症状持续时间	0.304	0.106~0.870	0.026
KPS 评分	0.332	0.113~0.978	0.046
病理分级	1.650	0.695~3.921	0.254
手术切除情况	1.970	0.677~5.735	0.206

3 讨论

尽管成人丘脑胶质瘤发病率低于儿童患者,但

恶性程度高于儿童,以高级别胶质瘤为主,丘脑胶质瘤患者缺乏特异性的临床表现,本组患者中头痛和运动功能障碍是最早及最常见的临床症状,这也和既往报道一致^[2-3]。头痛主要是由于肿瘤的占位效应导致颅内压升高,或因肿瘤浸润脑室压迫中线结构导致梗阻性脑积水,留置脑室腹腔引流管是最常用的缓解颅内高压的临床手段。肿瘤压迫内囊外肢是导致运动功能障碍的初始原因,随着疾病进展,肿瘤侵犯最终导致患者运动功能障碍不可逆。借助于神经影像学,Amin^[4]总结出丘脑胶质瘤的 3 种生长模式:沿着白质、室管膜以及脑脊液循环通路累及丘脑的毗邻结构,如内囊、基底节、中脑顶盖和下丘脑,引起运动感觉障碍、认知功能障碍、视觉功能障碍以及癫痫等临床症状。

丘脑胶质瘤的影像学表现取决于病理级别,低级别丘脑胶质瘤多为膨胀性生长,有清晰的边界,CT 为低密度,MRI 增强后多无强化,丘脑胶质母细胞瘤在磁共振 T1 序列上表现为等信号或低信号,特别是存在坏死的情况下,在 T2 和 FLAIR 序列上是高信号,可见病灶中心囊性坏死,瘤周环形强化以及水肿,有时可见瘤内出血,增强后强化不均^[5]。Zhang^[2]报道成人丘脑胶质瘤出现囊腔的比例是 27.3%。需注意与淋巴瘤、生殖细胞瘤、脑脓肿等疾病鉴别。磁共振波谱成像(MRS)等也可以帮助明确诊断。

H3 K27M 突变的弥漫中线胶质瘤(肿瘤位于丘脑、脑干和脊髓)被列为单独的一种亚型,位于 1q42.12 的组蛋白 H3.3 的编码基因 H3F3A 发生突变,导致甲硫氨酸替代了 27 位的赖氨酸(K27M),抑制了多梳抑制复合物 2(polycomb repressive complex 2,PRC2)的甲基转移酶活性,致使 H3 K27me3 含量降低,同时促进了 H3 K27 的乙酰化使 H3 K27ac 含量升高,并进一步激活受 PRC2 抑制的靶基因,如 PCDH7、OLIG2、PDGFRA,诱导胶质瘤发生^[6]。Aihara^[7]在高级别成人丘脑胶质瘤中检测 H3F3A K27M 突变率为 55.6%(10/18),在 K27M 突变患者中未检测到 IDH1 IDH2 突变,同时发生 TP53 和 ATRX 突变的比例为 28.6%。Solomon^[8]在 23 例丘脑胶质瘤患者中检测到 15 例患者携带有 H3 K27M 突变(65%),突变患者 62%合并有 p53 蛋白过表达(8/13),75%合并有 ATRX 缺失(9/12),未检测到在 K27M 突变的同时会发生 IDH1 R132H 突变以及 EGFR 扩增。Feng^[9]报道 15 例成人丘脑胶质瘤 K27M 突变率为 66.7%,突变患者中 73.3%伴有 TP53 突变,无 1 例患者检测到 IDH1 突变。这些研究显示超过 50%以上

的成人丘脑胶质瘤患者存在 H3 K27M 突变,且 K27M 突变和 IDH1 突变是互排性的,对于 IDH 野生型丘脑胶质瘤患者,建议进一步检测 K27M 突变,突变患者预后不佳,应参照Ⅳ级胶质瘤制定治疗方案。已经有 2 项临床前研究在原位异种移植模型上观察到小分子组蛋白脱甲基酶 JMJD3 的抑制剂 GSK-J4 和组蛋白脱乙酰酶抑制剂 panobinostat 显示出明显的抑瘤疗效^[10-11],这为今后的临床治疗带来了曙光。本研究中 44.0% 的患者为活检明确病理,未能进一步行基因分析,结合临床实践中,成人丘脑胶质瘤的低发病率及小样本量,今后要进行大样本的基因分析以及设计临床试验很难由单个中心完成,需多中心协作。

随着神经影像和显微外科的进步,丘脑手术围手术期死亡率从最高时的 40% 降至 0~1%^[12]。尽可能大范围切除病灶对低级别丘脑胶质瘤患者来说更加重要,因为对毛细胞星形细胞瘤患者来说,手术全切有可能达到治愈。Moshel^[13]对 72 例丘脑毛细胞星形细胞瘤患者进行立体定向切除,58 例达到完全切除,13 例次全切除,在随后长达 20 年的随访中,共 67 例患者无复发生存。而对于生存期较短的丘脑高级别胶质瘤患者来说,在尽可能切除病灶获得生存获益和手术并发症导致的生活质量下降之间的平衡,一直是临床医生关注的重点。Zheng^[3]在 38 例丘脑胶质瘤患者中应用术中核磁辅助,低级别患者全切率为 66.7%,高级别患者全切率为 69.2%。天坛医院李鑫^[14]报道应用磁共振弥散张量成像辅助,在 16 例成人丘脑胶质瘤中全切率达到 94%。在显微外科及神经导航技术的辅助下,最大范围地切除病灶仍是丘脑胶质瘤治疗的首选。本组中 56.0% 的患者接受了部分或近全手术切除,但较活检患者未显示出有生存获益,也许与样本量较小有关。高级别胶质瘤患者术后需接受放化疗,低级别胶质瘤如未能完全切净,年龄大于 40 岁的高危患者,术后放化疗也是不可或缺的治疗手段。Pathy^[15]观察到放疗剂量超过 50 Gy 的患者中位生存期为 11 个月,放疗剂量小于 50 Gy 患者的中位生存期仅为 4 个月。Prados^[16]尝试给予丘脑胶质瘤患者 72~78 Gy 的高剂量放疗,结果显示未能延长患者生存期。国内学者予低级别丘脑胶质瘤放疗剂量 50 Gy/25 次,高级别患者 60 Gy/30 次^[17],本研究中患者放疗剂量 50.4~60.0 Gy/28~31 次,具体剂量仍需根据肿瘤的病理级别及有无肿瘤残留确定。自 2005 年 EORTC 临床试验后替莫唑胺一直是化疗的首选用药,复发进展后 NCCN 指南推荐的化

疗药物包括亚硝脲类、铂类、伊立替康、替莫唑胺和 PCV 方案,但疗效均不理想。贝伐珠单抗可以延长 PFS,迅速缓解肿瘤造成的水肿,明显改善临床症状,提高患者生活质量。丘脑毗邻侧脑室和第三脑室,肿瘤易沿着脑脊液循环通路发生播散。本研究中有 7 例患者出现脑室及脊髓播散,部分患者接受了鞘注化疗。Saito 等^[18]报道的 21 例丘脑胶质瘤患者中有 3 例出现脊髓播散,他更建议对全中枢神经系统的治疗,例如全脑全脊髓放疗,在初始治疗阶段即可酌情考虑。对于成人丘脑胶质瘤患者复发进展后的治疗仍无标准的推荐方案,部分患者因一般状况差无法耐受抗肿瘤治疗,故临床上需根据每位患者的具体病情结合体力状态给予个体化治疗。

Satio 等^[18]报道Ⅲ级丘脑胶质瘤患者生存期 25.6 个月,Ⅳ级丘脑胶质瘤患者生存期 12.6 个月。Feng^[9]报道 15 例成人丘脑胶质瘤患者中位生存期 18.28 个月。本研究患者的中位生存期为 21.1 个月,多因素分析提示症状持续时间超过 2 个月、KPS 不小于 70 个月的患者预后较好,同其他研究观点一致^[2]。病理级别、手术切除程度通常认为是影响患者预后的主要因素^[2,17],本研究样本量较小,单因素分析未显示出这两者差异有统计学意义。本研究中绝大部分患者(80%)接受了同步放化疗和替莫唑胺化疗,复发进展后药物化疗,以及鞘内注射化疗和靶向治疗,Ⅲ级患者中位 OS 25.8 个月,Ⅳ级患者中位 OS 19.0 个月,综合治疗方案的实施也许对延长患者生存有益,但今后需要随机对照临床研究证实。

综上,成人丘脑胶质瘤临床表现不特异,尽可能大范围的手术切除病灶是患者首选的治疗手段,选择合适的患者进行放疗、化疗、靶向治疗等综合治疗方案可使部分患者受益。随着分子诊断学的进步,应尽量进行 H3 K27M 突变的检测,筛选高危患者,针对 K27M 突变的小分子靶向药物也许会带来更多治疗上的选择。

[参考文献]

- [1] Martínez-Lage JF, Pérez-Espejo MA, Esteban JA, et al. Thalamic tumors: clinical presentation[J]. Childs Nerv Syst, 2002, 18 (8): 405-411
- [2] Zhang P, Wang X, Ji N, et al. Clinical, radiological, and pathological features of 33 adult unilateral thalamic gliomas[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14: 78
- [3] Zheng X, Xu X, Zhang H, et al. A preliminary experience with use of intraoperative magnetic resonance imaging in thalamic glioma surgery: A case series of 38 patients[J].

(下转第 1326 页)

- Dis Extra, 2015, 5(3):103-106
- [2] Lu J, Li YH, Li YD, et al. The clinical value of antiplatelet therapy for patients with hemorrhage after thrombolysis based on susceptibility-weighted imaging: a prospective pilot study [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12): 4094-4098
- [3] Di Ieva A, Lam T, Alcaide-Leon P, et al. Magnetic resonance susceptibility weighted imaging in neurosurgery: current applications and future perspectives [J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(6): 1463-1475
- [4] Huang P, Chen CH, Lin WC, et al. Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke [J]. *J Neurol*, 2012, 259(7): 1426-1432
- [5] Shams S, Martola J, Cavallin L, et al. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(6): 1089-1095
- [6] Cheng AL, Batool S, McCreary CR, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds [J]. *Stroke*, 2013, 44(10): 2782-2786
- [7] 张玉, 王成健, 杨景震, 等. 脑微出血灶: 3.0T MR多序列成像的研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2015, 26(2): 131-134
- [8] Bai Q, Zhao Z, Sui H, et al. Susceptibility-weighted imaging for cerebral microbleed detection in super-acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(6): 586-593
- [9] Charidimou A, Jger HR, Werring DJ. Cerebral microbleed detection and mapping: principles, methodological aspects and rationale in vascular dementia [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(11): 843-852
- [10] Sepehry AA, Lang D, Hsiung GY, et al. Prevalence of brain microbleeds in Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis on the influence of neuroimaging techniques [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(2): 215-222
- [收稿日期] 2016-10-26

(上接第 1322 页)

- World Neurosurg, 2016, 89: 434-441
- [4] Amin MR, Kamitani H, Watanabe T, et al. A topographic analysis of the proliferating tumor cells in an autopsied brain with infiltrative thalamic glioma [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2002, 19(1): 5-10
- [5] Renard D, Castelnovo G, Campello C, et al. Thalamic lesions: a radiological review [J]. *Behav Neurol*, 2014, 2014: 154631
- [6] 隋爱霞, 王泽阳, 郭晓强. 组蛋白变体 H3.3 K27M 突变与胶质瘤发生 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 32(6): 635-640
- [7] Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, et al. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(1): 140-146
- [8] Solomon DA, Wood MD, Tihan T, et al. Diffuse midline gliomas with histone H3-K27M mutation: A series of 47 cases assessing the spectrum of morphologic variation and associated genetic alterations [J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(5): 569-580
- [9] Feng J, Hao S, Pan C, et al. The H3.3 K27M mutation results in a poorer prognosis in brainstem gliomas than thalamic gliomas in adults [J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(11): 1626-1632
- [10] Grasso CS, Tang Y, Truffaux N, et al. Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 555-559
- [11] Hashizume R, Andor N, Ihara Y, et al. Pharmacologic inhibition of histone demethylation as a therapy for pediatric brainstem glioma [J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1394-1396
- [12] Albright AL. Feasibility and advisability of resections of thalamic tumors in pediatric patients [J]. *J Neurosurg*, 2004, 100(5): 468-472
- [13] Moshel YA, Link MJ, Kelly PJ. Stereotactic volumetric resection of thalamic pilocytic astrocytomas [J]. *Neurosurgery*, 2007, 61(1): 66-75
- [14] 李鑫, 张鹏飞, 韩利, 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(2): 146-150
- [15] Pathy S, Jayalakshmi S, Chander S, et al. Prognostic factors influencing the outcome of thalamic glioma [J]. *Neurol India*, 2002, 50(1): 37-40
- [16] Prados MD, Wara WM, Edwards MS, et al. The treatment of brain stem and thalamic gliomas with 78 Gy of hyperfractionated radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32(1): 85-91
- [17] 汪洋, 伍碧武, 张义. 调强放疗联合替莫唑胺治疗丘脑胶质瘤 [J]. *临床神经外科杂志*, 2015, 12(1): 5-8
- [18] Saito R, Kumabe T, Kanamori M, et al. Distant recurrences limit the survival of patients with thalamic highgrade gliomas after successful resection [J]. *Neurosurg Rev*, 2017, 40(3): 469-477
- [收稿日期] 2017-09-12