

## 31 例颅内室管膜瘤术后放射治疗的预后分析

宋丽楠 房彤 孙保锦 侯栋梁 陈力

100038 北京,首都医科大学附属北京世纪坛医院放疗科

通信作者:房彤,Email:fangt369@163.com

DOI:10.3760/ema.j.issn.0254-5098.2016.03.008

**【摘要】 目的** 讨论颅内室管膜瘤的临床特点、治疗转归和预后因素。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月—2012 年 6 月收治的 31 例颅内室管膜瘤术后放射治疗患者的临床资料,男 22 例,女 9 例,平均年龄 18 岁(3~60 岁);17 例患者行手术全切,14 例患者行次全切除;平均放疗剂量 53.9 Gy (48.6~60 Gy);观察疗效,分析患者 3 和 5 年的疾病无进展时间,总生存时间。对年龄、性别、肿瘤部位、手术切除情况、病理分级、放疗方式、放疗剂量、辅助治疗 8 个因素进行单因素分析,Cox 比例风险模型分析影响预后的因素。**结果** 中位随访 51 个月。7 例患者术后放疗后复发,5 例为原位复发,2 例发生全中枢播散。死亡患者 6 例,其中 4 例为儿童第 IV 脑室间变性室管膜瘤患者。3 和 5 年的无进展生存率 (PFS) 分别为 80.6% 和 75.9%,3 和 5 年的总生存率 (OS) 分别为 83.9% 和 76.2%。手术全切组(17/31)和次全切除组(14/31)的 3 年和 5 年 PFS 分别为 94.1% 和 64.3%,90.9% 和 57.1%,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 4.685, 6.311, P < 0.05$ );手术全切组和次全切除组的 5 年 OS 分别为 83.3% 和 64.3%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.238, P < 0.05$ )。放疗剂量  $\leq 55$  Gy 和  $> 55$  Gy 两组患者的 5 年 PFS 分别为 64.2% 和 100.0%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.210, P < 0.05$ )。未观察到严重的不良反应。**结论** 手术是室管膜瘤的首选治疗方法,部分切除和间变性室管膜瘤患者,术后放疗是最重要的辅助手段。手术切除程度和放疗剂量影响室管膜瘤患者预后。

**【关键词】** 室管膜瘤; 手术; 放射治疗; 预后因素

**Prognostic factors for 31 cases of intracranial ependymomas after postoperative radiotherapy** Song

Linan, Fang Tong, Sun Baojin, Hou Dongliang, Chen Li

Department of Radiotherapy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: Fang Tong, Email:fangt369@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the prognostic factors and treatment results of intracranial ependymomas (EPs). **Methods** Thirty-one intracranial EPs patients who received postoperative radiotherapy in Beijing Shijitan Hospital between January 2009 and June 2012 were analyzed retrospectively. Twenty-two males and 9 females had an average age of 18 years (range 3-60 years). Seventeen patients received gross total resection (GTR) while fourteen received subtotal resection (STR). Median total radiation dose was 53.9 Gy (48.6 - 60 Gy). The three-year and five-year progress-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated with the Kaplan-Meier method. Univariate analysis was performed using eight clinical and dosimetric factors by Log-Rank testing. Cox proportional hazards model was used to identify the independent prognostic factors correlated to EPs. **Results** The median time of follow-up was 51 months. At the endpoint of the follow-up period, 7 patients experienced tumor recurrence; 5 had a local recurrence (LR) and 2 had both LR and distant recurrence. Six patients died, 4 of which had cases of pediatric infratentorial anaplastic EPs. The three and five-year progress-free survival (PFS) were 80.6% and 75.9%. Overall survival (OS) at three-year and five-year were 83.9% and 76.2%, respectively. Univariate analysis showed a more favorable prognoses in terms of three-year PFS, five-year PFS and OS for GTR compared to STR ( $\chi^2 = 4.685, 6.311, 4.238, P < 0.05$ ). Besides, a more favourable univariate outcome in terms of five-year PFS was evident in patients when the total radiotherapy dose was  $> 55$  Gy compared to  $\leq 55$  Gy ( $\chi^2 = 4.210, P < 0.05$ ), and no severe radiotherapy

complications occurred. **Conclusions** Surgery is the major treatment method, while adjuvant radiotherapy is important for subtotal resection and anaplastic EPs patients. Surgical resection and radiotherapy dose were relevant to prognosis.

**【Key words】** Ependymomas; Surgery; Radiotherapy; Prognostic factors

室管膜瘤 (ependymoma, EPs) 是比较少见的中枢神经系统胶质瘤,可发生于成人和儿童,占颅内原发肿瘤的 3% ~ 9%<sup>[1-2]</sup>。室管膜瘤多起源于脑室系统和脊髓中央管的室管膜细胞及其下的胶质上皮细胞。主要治疗手段是手术治疗,放射治疗是重要辅助手段,尤其对于肿瘤残存或间变性室管瘤患者,放射治疗是增加局部控制率的有效方法。本研究回顾性分析了本院收治的 31 例颅内室管膜瘤术后患者的临床特点和治疗转归,探讨预后影响因素。

## 资料与方法

1. 一般资料:2009 年 1 月—2012 年 6 月本院放疗、并经病理证实的初治颅内室管膜瘤 31 例,放疗前患者均行脊髓磁共振成像 (MRI) 或脑脊液检查排除播散。其中,男 22 例,女 9 例,年龄 3 ~ 60 岁 (平均 18 岁)。18 例发生于儿童 (年龄 < 14 岁)。中位随访 51 个月。患者术前 KPS 评分  $\geq 80$  者 24 例,60 ~ 80 分者 7 例。按照世界卫生组织 (WHO) 病理分级标准,室管膜瘤 II 级 8 例,III 级 23 例。按照室管膜瘤的手术切除程度,分为全切术 (术后 48 h 内 MRI 复查结果提示 Flair 序列中异常信号完全切除) 和次全切除术 (术后 48 h 内 MRI 复查结果提示 Flair 序列中尚存残留病灶) 两组;17 例患者采用全切术,14 例患者采用次全切除术。术后均行放疗,20 例患者放疗剂量  $\leq 55$  Gy,11 例患者放疗剂量 > 55 Gy。2 例患者放疗结束后 1 个月行化疗。术后主要并发症包括:肢体运动障碍 3 例,间断呕吐 1 例,语言功能障碍 1 例。

2. 放疗方法:患者平均于术后 2 个月内接受放疗,均行颅内病灶局部放疗。采用热塑头膜固定,荷兰 Philips Brilliance BigBore 16 排大孔径 CT 定位扫描,采用美国瓦里安公司生产的医用直线加速器 (Varian 21 EX 型 影像引导下调强放射治疗),放射源为高能 6 MV X 射线。采用 3D-CRT 治疗 8 例,IMRT 治疗 23 例,每次照射 1.8 ~ 2.0 Gy,每周 5 次,

总剂量为 48.6 ~ 60.0 Gy,平均剂量 53.9 Gy。放疗的范围依据手术前后影像学 MRI 表现、术中所见、切除程度及病理诊断而定。肿瘤体积 (GTV) 为术前肿瘤侵犯的解剖区域和术后 MRI 信号异常区域,临床靶区 (CTV) 为 GTV 外扩 10 ~ 20 mm 安全边界。计划靶区体积 (PTV) 为 CTV 外扩 5 mm,95% 的 PTV 等剂量线覆盖的靶体积分定为处方参考剂量线。

3. 随访情况:放疗后每 3 个月 (2 年以内) 或 6 个月 (2 ~ 5 年) 规律性行头颅  $\pm$  全脊髓磁共振平扫加增强扫描,以随访评价。采用门诊及电话随访,随访时间从放疗结束之日开始计算,随访截至 2015 年 6 月 30 日,随访率 100%,中位随访时间 51 个月。

4. 疗效观察指标:观察患者 3 和 5 年的疾病无进展时间、总生存时间及复发部位、放疗后不良反应等情况。疾病无进展时间定义为放疗结束至随访期间出现疾病复发或转移的时间,总生存时间定义为放疗结束至死亡的时间。

5. 统计学处理:采用 SPSS 17.0 软件进行分析, Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线, Log-Rank 法检验单因素生存率之间的差异,采用 Cox 比例风险模型,并用 Forward: Wald 筛选法评估独立预后因素。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 随访结果:7 例患者术后放疗后复发,复发时间为 6 ~ 47 个月,平均 40.5 个月,5 例为原位复发,2 例发生全中枢播散;其中,2 例患儿复发后行第二次手术切除。随访中,死亡患者 6 例,4 例为儿童第 IV 脑室间变性室管膜瘤患者,1 例为成人左枕间变性室管膜瘤患者,1 例为成人第 IV 脑室 2 级室管膜瘤患者。

2. 无进展生存及总生存情况:本组病例 3 和 5 年无进展生存率 (PFS) 分别为 80.6% (24/31)、75.9% (23/31),3 和 5 年总生存率 (OS) 分别为 83.9% (25/31)、76.2% (24/31)。

表1 单因素分析31例颅内室管膜瘤患者的临床特征与预后

Table 1 Univariate analysis of 31 cases intracranial EPs clinical characters and prognoses

项目	例数	构成比(%)	5年PFS(%)	P值	5年OS(%)	P值
性别						
男	22	71.0	70.2	0.310	71.6	0.480
女	9	29.0	88.9		88.9	
年龄						
<14岁	18	58.1	74.1	0.976	66.7	0.611
≥14岁	13	41.9	76.9		84.6	
部位						
小脑幕上	12	38.7	91.7	0.177	91.7	0.363
小脑幕下	19	61.3	67.0		71.1	
病理分级						
2级	8	25.8	87.5	0.409	87.5	0.471
3级	23	74.2	71.7		68.8	
手术切除程度						
全切	17	54.8	90.9	0.012	83.3	0.040
次全切	14	45.2	57.1		64.3	
放疗方式						
CRT	8	25.8	78.3	0.971	43.8	0.657
IMRT	23	74.2	70.2		82.6	
放疗剂量						
≤55Gy	20	64.5	64.2	0.040	65.6	0.064
>55Gy	11	35.5	100.0		100.0	
辅助治疗						
放疗	29	93.5	77.6	0.194	77.6	0.376
放疗+化疗	2	6.5	50.0		50.0	

注:PFS. 无进展生存率;OS. 总生存率

3. 影响因素分析:Log-Rank 检验单因素分析各临床特征与5年无进展生存率、5年总生存率的关系列于表1。

根据手术切除程度,手术全切组(17/31)和次全切除组(14/31)的3年无进展生存率分别为94.1%和64.3%,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.685, P < 0.05$ );手术全切组和次全切除组的3年总生存率分别为94.1%和71.4%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.973, P > 0.05$ )。手术全切组和次全切除组的5年无进展生存率分别为90.9%和57.1%,两组比较差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.311, P < 0.05$ );手术全切组和次全切除组的5年总生存率分别为83.3%和64.3%,两组比较差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.238, P = 0.040$ ),见表2。

4. 放疗剂量对患者预后的影响:放疗剂量≤55 Gy(20/31)和>55 Gy(11/31)两组患者的3年无进展生存率分别为70.0%和100%( $\chi^2 = 3.802,$

表2 手术全切组和次全切除组患者3和5年PFS及OS(%)

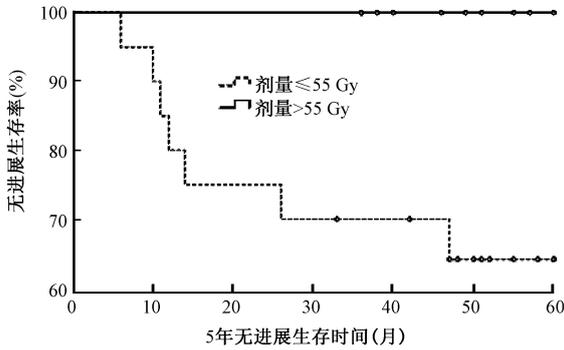
Table 2 Three-year and five-year PFS and OS (%) between GTR and STR patients

组别	例数	PFS		OS	
		3年	5年	3年	5年
手术全切组	17	94.1	90.9	94.1	83.3
手术次全切除组	14	64.3	57.1	71.4	64.3
$\chi^2$ 值		4.685	6.311	2.973	4.238
P值		0.030	0.012	0.085	0.040

注:PFS. 无进展生存率;OS. 总生存率

$P > 0.05$ ),两组比较差异无统计学意义;两组患者的3年总生存率分别为75.0%和100%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.072, P > 0.05$ )。放疗剂量≤55Gy和>55Gy两组患者的5年无进展生存率分别为64.2%和100.0%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.210, P < 0.05$ ) (图1);两组患者的5年总生存率分别为65.6%和100.0%,两组比较差异无

统计学意义 ( $\chi^2 = 3.437, P > 0.05$ )。



注: 两组比较,  $\chi^2 = 4.210, P < 0.05$

图 1 两组患者不同放疗剂量照射后 5 年无进展生存率

Figure 1 Five-year PFS between two different radiotherapy dose groups

Log-Rank 检验分析结果显示, 手术切除程度对 3 和 5 年无进展生存率及 5 年总生存率具有显著性影响, 手术全切患者预后明显好于次全切除患者。放疗剂量  $\leq 55$  Gy 和  $> 55$  Gy 两组患者的 5 年无进展生存率分别为 64.2% 和 100.0%, 两组差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.210, P < 0.05$ )。性别、年龄 ( $< 14$  岁组和  $\geq 14$  岁组)、发病部位 (幕上 12 例和幕下 19 例)、病理级别 (8 例 2 级 EPs 和 23 例 3 级 EPs)、放疗方式 (8 例 CRT 和 23 例 IMRT)、化疗 (2 例化疗) 既不影响无进展生存率, 也不影响总生存率。

5. 预后分析: 根据本组 Log-Rank 单因素检验分析结果, 将手术切除程度、放疗剂量 2 个影响预后的变量带入 Cox 比例风险模型进行多因素预后分析。结果显示手术切除程度、放疗剂量均不是影响此组病例生存时间的独立预后因素 (表 3)。

表 3 31 例颅内室管膜瘤患者预后的 Cox 比例风险模型分析

Table 3 Prognostic factors of 31 cases intracranial EPs with

Cox proportional hazards model

因素	HR	95% CI	B	SE	Wald	P 值
手术切除程度	0.384	0.045 ~ 3.292	-0.958	1.097	0.763	0.382
放疗剂量	0.971	0.000 ~ 1.242	-12.168	338.790	0.001	0.971

注: HR, 风险比; B, 偏回归系数; SE, 标准误差; Wald, 沃尔德检验

## 讨 论

室管膜瘤好发于男性, 男女比例为 1.2: 1。儿童与青少年以 IV 室及中脑导水管常见, 成人则以脊髓内多见, 均较少发生其他部位的种植转移。

室管膜瘤的治疗手段包括手术、放疗和化疗等组成的综合治疗。近年来, 随着手术技术的提高、切除范围的扩大, 放疗设备的进步、化疗方案的更新, 室管膜瘤患者的预后得到了较大改善, 但是室管膜瘤的治疗效果仍不理想。本研究中, 总结室管膜瘤术后放疗患者的 3 年无进展生存率和总生存率及 5 年无进展生存率和总生存率, 与以往报道基本一致<sup>[3]</sup>。

为了延长室管膜瘤患者的生存时间, 需要确定哪些因素会影响颅内室管膜瘤患者的预后, 以帮助预测患者结局, 并制定相应的治疗方案。据近年的研究报道, 手术切除程度、病理级别、肿瘤部位、患者年龄、放疗及化疗的应用等因素可能影响室管膜瘤患者的预后<sup>[4-5]</sup>。本研究对 31 例术后放疗后的颅内室管膜瘤患者进行随访, 分析各临床因素和预后之间的相关性, 为临床治疗提供参考。

手术是室管膜瘤的首选治疗方法。近年的病例分析表明, 手术的切除程度是影响室管膜瘤预后最重要的因素<sup>[6]</sup>, 必要时可行二次手术, 以达到完整切除。本组手术全切组与次全切除组的 5 年生存率, 差异有统计学意义, 与文献<sup>[5]</sup>报道一致。

近年的研究多倾向于认为低级别室管膜瘤预后优于间变性室管膜瘤患者<sup>[7-8]</sup>。本组研究对象中, 2 级与 3 级室管膜瘤患者的 5 年生存率分别为 87.5% 和 68.8%, 存在一定差别, 但差异无统计学意义。值得注意的是, 6 例死亡患者中 5 例为间变性室管膜瘤。本研究未得出病理级别对预后影响的阳性结果, 可能与样本量小有关。切除标本的大小、病理学范畴对间变定义的不同、将室管膜下瘤包括在内等因素, 均可引起室管膜瘤病理级别范围和分级标准的差别, 临床统计结果也表现出分歧。

肿瘤部位对室管膜瘤患者预后的影响, 报道不一<sup>[9]</sup>。本组病例中, 67.0% 肿瘤来源于幕下, 多位于第 IV 脑室, 幕下患者与幕上患者的 5 年生存率分别为 71.1% 和 91.7%, 幕上患者的生存率高于幕下患者, 但两组患者预后的差异无统计学意义。肿瘤的切除程度有时取决于肿瘤发生的部位。幕上室管膜瘤多位于侧脑室内和脑室旁的脑实质内, 顶、额叶多见, 一般能做到手术全切。幕下室管膜瘤多见于第 IV 脑室。由于紧邻脑干及多组颅神经, 肿瘤生长易侵犯侧孔而与延髓、后组颅神经粘连, 手术

常难以切净,此处肿瘤残余是术后复发的常见原因。相反,也有报道幕上患者的预后较差,尤其是成人幕上肿瘤位于脑室外的患者<sup>[4]</sup>,可能与幕上肿瘤临床病程较长、肿瘤体积大、病理级别高和播散转移机会较多有关。

目前,关于年龄对室管膜瘤患者预后影响的研究较少,尚无明确的结论。本研究对象年龄范围 3~60 岁(平均年龄 18 岁),其中 18 例发生于儿童(年龄 < 14 岁)。儿童组与成人组 5 年无进展生存率分别为 74.1%、76.9%,5 年总生存率分别为 66.7%、84.6%,差异无统计学意义。

术后辅助放疗明显提高室管膜瘤患者的局部控制率,提高总生存时间,是重要的辅助治疗手段。2013 年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐中枢神经系统肿瘤 3 级室管膜瘤和未完全切除 2 级室管膜瘤患者术后行辅助放疗,放疗方式常规行局部放射治疗,放疗前脊髓 MRI 或脑脊液检查阳性的患者行全脑全脊髓照射。推荐颅内原发肿瘤局部剂量 54.0~59.4 Gy,单次剂量 1.8~2.0 Gy;脊髓播散患者行全脑全脊髓放疗,剂量为 36.0 Gy,脊髓局部病灶加量至 45 Gy,单次剂量 1.8 Gy。本组研究对象照射总剂量为 48.6~60.0 Gy,均为肿瘤局部照射,2 例患者复发后行全脊髓照射 36.0 Gy。放疗剂量 ≤ 55 Gy 和 > 55 Gy 两组患者的 5 年无进展生存率分别为 64.7% 和 100%,Log-Rank 检验分析提示差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者 5 年总生存率分别为 65.6% 和 100%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

化疗在室管膜瘤中的疗效尚不肯定<sup>[10]</sup>。目前化疗主要用于年幼(< 3 岁)不宜行放疗者或复发患者,常用药物为替莫唑胺、长春新碱、顺铂、依托泊苷等。替莫唑胺作为高级别胶质瘤患者的辅助化疗药物,对室管膜瘤患者的临床获益尚缺乏明确的有利证据。

综上所述,本研究通过对 31 例颅内室管膜瘤术后放疗患者的预后分析,总结出手术切除程度和放疗剂量对颅内室管膜瘤患者预后具有显著性影响。手术切除程度是影响室管膜瘤预后的重要因素,术后放射治疗是重要辅助手段,尤其对于肿瘤残存或间变性室管膜瘤患者,高剂量的术后放射治疗是增加局部控制率的有效方法。

**利益冲突** 本研究进行颅内室管膜瘤术后放射治疗的预后分析,本人与本人家属、其他研究者,未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益,在此对研究的独立性和科学性予以保证

**作者贡献说明** 宋丽楠设计研究方案,收集数据后统计并起草论文;房彤指导、监督试验进行,修改论文;孙保锦负责进行试验,设计放疗计划;陈力、侯栋梁协助提供符合入组病例

## 参 考 文 献

- [1] Gurney JG, Smith MA, Bunin GR. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms; NIH Pub. No. 99-4649. SEER Pediatr Monogr [R]. USA: National Institutes of Health, 2011 (Chapter III): 61-74.
- [2] Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Bekele BN, et al. Adult ependymal tumors: prognosis and the MD Anderson Cancer Center experience [J]. Neuro Oncol, 2010, 12 (8): 862-870. DOI: 10.1093/neuonc/noon009.
- [3] Chan MD, McMullen KP. Multidisciplinary management of intracranial ependymoma [J]. Curr Probl Cancer, 2012, 36(1): 6-19. DOI:10.1016/j.currprobcancer.2011.10.013.
- [4] Sayegh ET, Aranda D, Kim JM, et al. Prognosis by tumor location in adults with intracranial ependymomas [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21 (12): 2096-2101. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.05.011.
- [5] Swanson EL, Amdur RJ, Morris CG, et al. Intracranial ependymomas treated with radiotherapy: long-term results from a single institution [J]. J Neuro Oncol, 2010, 102 (3): 451-457. DOI:10.1007/s11060-010-0344-0.
- [6] Kim YJ, Kim JY, Lim DH, et al. Retrospective analysis of treatment outcome of pediatric ependymomas in Korea: analysis of Korean multi-institutional data [J]. J Neurooncol, 2013, 113 (1): 39-48. DOI:10.1007/s11060-013-1087-5.
- [7] Merchant TE, Jenkins JJ, Burger PC, et al. Influence of tumor grade on time to progression after irradiation for localized ependymoma in children [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(1): 52-57. DOI:10.1016/s0360-3016(01)02801-2.
- [8] Jung JH, Choi W, Ahn SD, et al. Postoperative radiotherapy for ependymoma [J]. Radiat Oncol, 2012, 30(4): 158-164. DOI: 10.3857/roj.2012.30.4.158.
- [9] Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, et al. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(2): 287-295. DOI: s0360-3016(99)00414-9.
- [10] Wright KD, Gajjar A. Current treatment options for pediatric and adult patients with ependymoma [J]. Curr Treat Options Oncol, 2012, 13(4): 465-477. DOI:10.1007/s11864-012-0205-5.