

手术联合放化疗治疗儿童髓母细胞瘤的疗效分析

黄 涛 何东杰 杨 晨 田启龙 屈 延 王举磊

【摘要】目的 探讨手术联合放化疗治疗儿童髓母细胞瘤(MB)的疗效。方法 回顾性分析2017年1月至2020年7月收治的32例儿童MB的临床资料。均采用枕下后正中入路手术切除肿瘤,术后行放化疗。结果 肿瘤完全或近完全切除26例,次全切除6例。术后发生小脑缄默症7例,硬膜外血肿1例,后组颅神经受损5例,皮下积液3例。32例随访止2020年12月,随访时间9~38个月,平均23.9个月,次全切除6例出现进展,其中脊髓转移3例,死亡5例;存活27例中,26例正常生活,1例因肿瘤进展需要照顾。结论 对于儿童MB,手术联合术后足疗程、足量放化疗,延缓肿瘤复发,提高生存率。

【关键词】髓母细胞瘤;儿童;手术;放疗;化疗;预后

【文章编号】1009-153X(2022)02-0065-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1\*1

Clinical efficacy of surgical treatment combined with radiotherapy and chemotherapy for pediatric patients with medulloblastoma

HUANG Tao<sup>1</sup>, HE Dong-jie<sup>2</sup>, YANG Chen<sup>1</sup>, TIAN Qi-long<sup>1</sup>, QU Yan<sup>1</sup>, WANG Ju-lei<sup>1</sup>. 1. Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China; 2. Department of Radiotherapy, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of surgical treatment combined with radiotherapy and chemotherapy for the pediatric patients with medulloblastoma. Methods The clinical data of 32 children with medulloblastoma who received microsurgery combined with radiotherapy and chemotherapy from January 2017 to July 2020 were retrospectively analyzed. Results Total resection of tumors were achieved in 26 children and subtotal in 6. Cerebellar mutism occurred in 7 children, posterior cranial nerve damage in 5, subcutaneous effusion in 3 and epidural hematoma in 1 after the operation. The follow-up (range, 9~38 months; average, 23.9 months) showed progression in 6 children with subtotal resection, including 3 spinal cord metastasis and 5 death. Of 27 survival children, 26 lived normally, and 1 required care due to tumor progression. Conclusions For children with MB, surgery combined with a full course and adequate radiotherapy and chemotherapy can reduce tumor recurrence and improve the survival rate.

【Key words】Medulloblastoma; Children; Surgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Prognosis

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是颅内恶性程度最高的胶质瘤(WHO分级Ⅳ级)。MB是儿童常见的恶性脑肿瘤之一,约占儿童颅内胚胎性肿瘤的63%<sup>[1]</sup>,主要发生于14岁以下的儿童,发病高峰年龄在1~4岁和5~9岁,中位年龄为6岁<sup>[2]</sup>。MB是小脑胚胎性肿瘤,可能起源于多种神经祖细胞<sup>[3]</sup>,恶性程度高,易侵袭脑干,术中易损伤后组颅神经,术后致残率、病死率高,肿瘤细胞甚至可以随脑脊液播散导致术后复发。如何治疗MB,提高患儿生活质量,延长患儿生存期,是临床关注的重点。2017年1月到2020年7月采用手术联合放化疗治疗儿童MB共32例,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 32例中,男14例,女18例;年龄4~14岁,平均7.45岁。头痛、恶心、呕吐18例,意识障碍2例,走路不稳12例。术前KPS评分20~90分,中位数为80分(四分位间距:80~87.5分)。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

1.2 影像学资料 术前头颅CT平扫为略高密度影,内部密度不均匀,部分可有肿瘤内部囊变。术前头颅MRI平扫显示:T<sub>1</sub>WI呈等或低信号,T<sub>2</sub>WI呈稍高或者等信号,增强后肿瘤不均匀强化;肿瘤直径≤5 cm有22例,>5 cm有10例;侵袭脑干6例。

1.3 治疗方法 均采用枕下后正中入路手术切除肿瘤,术后行放疗+化疗。术前行脑脊液脱落细胞学检查。

1.3.1 手术治疗 采用枕下后正中入路,根据肿瘤大小确定切口大小范围(是否需打开寰椎后弓);剪取

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.02.001  
作者单位:710038 西安,空军军医大学唐都医院神经外科(黄 涛、杨 晨、田启龙、屈 延、王举磊),放疗科(何东杰)  
通讯作者:王举磊,E-mail:wangjulei@163.com

大小约 3 cm×3 cm 项韧带筋膜(修补硬脑膜);采用经小脑蚓部切开入路 13 例,小脑延髓裂入路 11 例,小脑蚓部切开联合小脑延髓裂入路 8 例<sup>[4]</sup>。

1.3.2 放疗 术后 4 周开始放疗。高危患儿行颅后窝或局部瘤床放疗(54~55 Gy)+全脑和全脊髓放疗(36 Gy);标危患儿行颅后窝或局部瘤床放疗(54~55 Gy)+全脑和全脊髓放疗(23.4 Gy)<sup>[5]</sup>。

1.3.3 化疗 放疗后 4 周开始化疗。采用依托泊苷(100 mg/m<sup>2</sup>)+顺铂(20 mg/m<sup>2</sup>)方案,持续静脉滴注 4 d,间隔 3 周,共 6~8 个疗程<sup>[5]</sup>。化疗期间注意检测血常规,如果白细胞及血小板降低,及时给予重组人粒细胞刺激因子和重组人血小板生成素,同时预防顺铂的肾毒性,进行水化、利尿处理。

1.4 术后随访 术后 72 h 内复查头颅 MRI 评价肿瘤切除程度<sup>[5]</sup>。随访截止 2020 年 12 月,记录术后并发症情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析;非正态分布计量资料以中位数及四分位间距表示,采用秩和检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 手术结果 肿瘤完全或近完全切除 26 例(图 1),次全切除 6 例(肿瘤侵袭脑干)。病理类型:经典型 19 例,促纤维组织增生/结节型 13 例。术后发生小脑缄默症 7 例,后组颅神经受损 5 例,皮下积液 3 例,硬膜外血肿 1 例。全部病例经治疗后顺利出院。

2.2 放化疗结果 术后 30 例行足疗程、足量放化疗,未见肝肾功能异常,发生精神萎靡 19 例,恶心、呕吐 16 例,粒细胞缺乏症 4 例,感染 3 例,败血症 1 例。

2.3 出院情况 出院 KPS 评分 50~90 分,中位数 70 分(四分位间距:70~80 分)。

2.4 随访结果 32 例随访 9~38 个月,平均 23.9 个月。次全切除 6 例均进展,其中脊髓转移 3 例,死亡 5 例。存活 27 例全部经过足疗程、足量放化疗,其中 26 例正常生活,1 例因肿瘤进展需要照顾。

## 3 讨论

MB 是儿童最常见的原发性恶性脑肿瘤<sup>[6]</sup>,约占小儿中枢神经系统肿瘤的四分之一<sup>[7]</sup>。MB 是一种高度侵袭性肿瘤,通常发生在胚胎早期。研究表明,MB 起源于第四脑室顶生发基质内原始神经外胚层的残余组织<sup>[8]</sup>或来自外颗粒层前体细胞<sup>[9]</sup>。目前,尚不能确定环境因素是否为导致儿童 MB 的原因,而

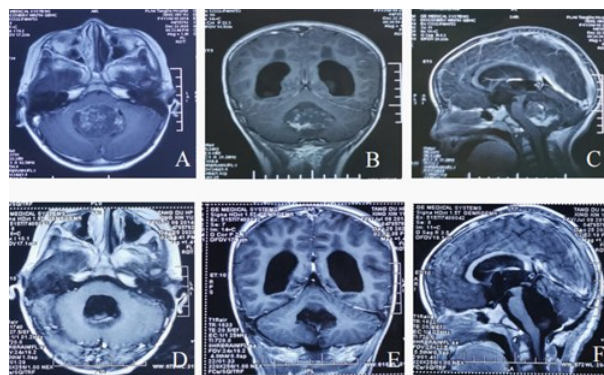


图 1 儿童第四脑室髓母细胞瘤手术前后影像

A~C. 术前轴位、冠状位、矢状位 MRI 增强可见第四脑室病变呈显著不均匀强化,病变大小约 4.2 cm×4.6 cm×3.9 cm,继发幕上脑积水;D~F. 术后轴位、冠状位、矢状位头颅 MRI 增强,第四脑室未见明确异常强化影,幕上脑积水较前有所减少

遗传因素是唯一被证实的危险因素<sup>[3]</sup>。MB 容易引起梗阻性脑积水,出现颅内压增高症状,婴幼儿合并脑积水可出现烦躁、嗜睡或进行性头颅增大<sup>[10]</sup>。脊髓转移可引起颈部疼痛、尿储留或肢体无力。常见临床表现有视乳头水肿、共济失调、眼球震颤、眼外肌麻痹<sup>[10]</sup>。MB 侵袭性高,术中全切除困难,术后容易复发,甚至肿瘤种植和转移,因此最大限度地切除肿瘤联合术后放化疗,有助于提高患儿生存率。

通常,MB 患儿因梗阻性脑积水症状入院,急诊行侧脑室穿刺引流术可缓解脑积水。肿瘤切除通常采用枕下后正中入路,切口根据肿瘤大小决定是否打开显露横窦或切开寰椎后弓。术中经小脑蚓部切开极易导致小脑缄默症,而采用小脑延髓裂入路切除肿瘤,不切开小脑蚓部,分离正常间隙,降低齿状核和小脑后下动脉分支等损伤,从而减少小脑缄默症<sup>[11]</sup>。术中注意用棉片保护中脑导水管开口,避免肿瘤随脑脊液播散。如果肿瘤侵袭脑干,则会导致肿瘤全切除困难。本文 6 例次全切除,原因是肿瘤侵袭脑干。采用项韧带筋膜修补硬脑膜,有助于防止术后脑脊液漏。本文术后 1 例出现硬膜外血肿,可能与术中脑脊液释放过快有关。开颅后脑脊液大量流失导致颅内压降低,血管压力调节紊乱,使硬膜静脉跨壁压升高,血管破裂,导致硬膜外血肿<sup>[12]</sup>。本文 6 例次全切除患儿,随访出现肿瘤进展,再次手术切除,术后继续放化疗;如果出现转移播散,则行放疗及化疗等。

MB 易在中枢神经系统内转移,最佳放疗方法是全脑及全脊髓照射,并对残留病灶及瘤床区推量。放疗有广泛并且严重的并发症,例如永久性神经认

知障碍、神经内分泌功能障碍、生长障碍、不育症、生长畸形和继发性恶性肿瘤,因此对于 3 岁以下儿童,建议减少、推迟或忽略放疗<sup>[3]</sup>。高危患儿行颅后窝或局部瘤床放疗(54~55 Gy)+全脑和全脊髓放疗(36 Gy);标危患儿行颅后窝或局部瘤床放疗(54~55 Gy)+全脑和全脊髓放疗(23.4 Gy)<sup>[15]</sup>。

化疗已经被证实是价值极高的辅助治疗方案,明显提高转移性和非转移性 MB 的生存率<sup>[13,14]</sup>。研究证实,非转移性 MB 放疗后化疗比放疗前化疗更有利于提高生存率,最广泛使用的化疗药物是顺铂、卡铂、长春新碱、环磷酰胺和洛莫司汀<sup>[15]</sup>。本文 MB 术后采用依托泊苷(100 mg/m<sup>2</sup>)+顺铂(20 mg/m<sup>2</sup>),持续静脉滴注 4 d,间隔 3 周,共 6~8 个疗程。患儿化疗后容易出现骨髓抑制,因此,化疗前应明确白细胞数量。若白细胞减少,及时给予重组人粒细胞刺激因子,直到白细胞恢复正常。化疗期间,明确告知家属,避免出现肺炎等感染,及时复查血常规,避免白细胞重度减少,造成继发感染,甚至出现败血症。

脑脊液漏是颅脑手术后常见的并发症,尤其枕下后正中入路手术,因此,术后修复硬脑膜至关重要。此外,MB 术后还需进一步治疗(放疗、化疗,及多次手术等),因此需修补硬脑膜,让脑膜获得最佳的愈合环境,以利于下阶段治疗。我们使用项韧带筋膜,加强脑膜愈合能力,降低脑脊液漏发生率。本文术后出现皮下积液 3 例,给予自粘绷带加压包扎 7~15 d 后皮下积液消失。

综上所述,对于儿童 MB,手术联合术后足疗程、足量放化疗,延缓肿瘤复发,提高生存率。

【参考文献】

[1] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015 [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(suppl\_4): iv1–iv86.

[2] Becker C, Graf N, Grabow D, *et al.* Early deaths from childhood cancer in Germany 1980–2016 [J]. *Cancer Epidemiol*, 2020, 65: 101669.

[3] Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, *et al.* Medulloblastoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 11.

[4] 陈立华,孙 恺,陈文锦,等. 儿童髓母细胞瘤的显微手术治疗[J]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2020, 10

(4):197–204.

[5] 孙晓非,甄子俊. 儿童髓母细胞瘤多学科诊疗专家共识(CCCG-MB-2017)[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2018, 23(4):169–174.

[6] Kumar LP, Deepa SF, Moinca I, *et al.* Medulloblastoma: a common pediatric tumor: prognostic factors and predictors of outcome [J]. *Asian J Neurosurg*, 2015, 10(1): 50.

[7] Parkes J, Hendricks M, Ssenyonga P, *et al.* SIOP PODC adapted treatment recommendations for standard-risk medulloblastoma in low and middle income settings [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(4): 553–564.

[8] Rossi A, Caracciolo V, Russo G, *et al.* Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(4): 971–976.

[9] Yokota N, Aruga J, Takai S, *et al.* Predominant expression of human zic in cerebellar granule cell lineage and medulloblastoma [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(2): 377–383.

[10] 《实用神经外科手册》(第二版)出版[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15(12): 739.

[11] 王 陈,汪立刚,胡 力,等. 儿童幕下髓母细胞瘤的诊断及显微手术治疗(附 28 例报道)[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(5): 305–307.

[12] Yu J, Yang H, Cui D, *et al.* Retrospective analysis of 14 cases of remote epidural hematoma as a postoperative complication after intracranial tumor resection [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 1.

[13] Liu A, Gudenys B, Lin T, *et al.* Risk-adapted therapy and biological heterogeneity in pineoblastoma: integrated clinico-pathological analysis from the prospective, multi-center SJMB03 and SJYC07 trials [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(2): 259–271.

[14] 黄 勇,胡军民,张 珏,等. 替莫唑胺与洛莫司汀治疗儿童复发或转移性髓母细胞瘤的临床研究[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(8): 478–480.

[15] Kortmann RD, Köhl J, Timmermann B, *et al.* Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT 91 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(2): 269–279.

(2021-09-08 收稿, 2022-01-24 修回)