

低级别胶质瘤复发再次术后癫痫预后危险因素分析

周兴旺 董 辉 周 桥 江 涛 刘艳辉 毛 庆

【摘要】目的 探讨首次术后诊断为低级别胶质瘤复发并再次手术治疗后癫痫预后的危险因素。**方法** 回顾性分析 2012 年 4 月至 2015 年 4 月收治的复发并再次手术治疗的 81 例胶质瘤的临床资料。**结果** 81 例中,43 例再次术后病理诊断仍为低级别胶质瘤(无恶性转变组),38 例进展为高级别胶质瘤(恶性转变组)。再次术后 12 个月,无恶性转变组 29 例(35.8%)完全无癫痫发作(Engel I 级),恶性转变组为 26 例(32.1%)。多因素 Logistic 回归分析结果表明,肿瘤全切除是恶性转变组癫痫预后的良好指标(OR=0.171,95% CI 为 0.031~0.941, $P=0.042$),肿瘤全切除(OR=0.09,95% CI 为 0.013~0.613; $P=0.014$)和 Ki-67 低表达(OR=0.064,95% CI 为 0.007~0.610; $P=0.017$)是无恶性转变组癫痫预后良好指标,而年龄 ≤ 38 岁(OR=8.899,95% CI 为 1.615~60.667; $P=0.013$)是无恶性转变组癫痫预后不良指标。**结论** 肿瘤全切除、年龄 >38 岁以及 Ki-67 低表达是预测复发性低级别胶质瘤术后癫痫完全控制的良好因素,而在进展为高级别的胶质瘤中,仅有肿瘤全切除有助于癫痫完全控制。

【关键词】 复发性低级别胶质瘤;恶性转变;癫痫;Ki-67;手术;影响因素

【文章编号】 1009-153X(2016)09-0513-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1*1

Factors related to prognosis of seizure following reoperation for recurrent low grade gliomas

ZHOU Xing-wang¹, DONG Hui¹, ZHOU Qiao², JIANG Tao³, LIU Yan-hui¹, MAO Qing¹. 1. Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】Objective To explore the factors relate to the prognosis seizure after reoperation for low grade gliomas diagnosed as at first. **Methods** The clinical data of 81 epileptic patients with low grade gliomas, who underwent surgery again for the recurrent gliomas from April, 2012 to April, 2015, were analyzed retrospectively. **Results** Of 81 patients with seizure before the second operation, 43 still had low grade gliomas and 38 progressively had high grade gliomas according to pathological diagnosis after the second operation. Of 55 patients in whom the seizures were completely controlled (Engel class I) 12 months after the second surgery, 29 were ones with low grade gliomas and 26 were ones with high grade gliomas. The other patients still experienced seizures differently in degree (Engel classes II ~IV). The logistic regression analysis suggested that the risk factors related to seizure after the reoperation included incomplete resection of the tumors, high expression of Ki-67 and age less than 38 years ($P<0.05$) in the patients with low grade gliomas after the reoperation, and the risk factors related to seizure was incomplete resection of the tumors in the patients with high grade gliomas after the reoperation ($P<0.05$). **Conclusion** The present results suggested that gross total resection of the tumors, age over 38 years and low expression of Ki-67 were favorable factors related to predicting complete control of seizure in recurrent low grade glioma patients, but only the gross total resection of the tumors contributed to the complete control of seizure in the patients who experienced malignant transformation.

【Key words】 Recurrent low grade glioma; Risk factors; Seizure; Malignant transformation; Ki-67

癫痫是胶质瘤最常见的表现形式^[1-3],特别是低级别胶质瘤,80%的胶质瘤至少要发作一次癫痫^[4]。术前发生癫痫提示预后良好,但是术后发生癫痫却是肿瘤进展的可靠指标^[5,6]。然而,当前关于胶质瘤

癫痫预后的研究主要是关注胶质瘤第一次切除术后^[5-7]。初发胶质瘤 Ki-67 低表达以及全切除提示术后癫痫可得到良好控制^[8,9]。异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 突变与胶质瘤术前癫痫相关,但与术后癫痫预后无关^[10,11]。本文针对初发低级别胶质瘤,分析肿瘤复发再次术后癫痫预后的相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和排除标准 纳入标准:①肿瘤复发确

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.09.001
作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经外科(周兴旺、董辉、刘艳辉、毛庆),病理科(周桥);100000 北京,首都医科大学天坛医院神经外科(江涛)
通讯作者:毛庆,E-mail:maoqing@scu.edu.cn

诊时年龄 ≥ 17 岁;②术前影像学显示复发,术后病理确诊;③复发前为初发低级别胶质瘤;④接受二次手术治疗;⑤二次术前伴随癫痫;⑥二次术后随访资料完整;⑦有可用的冰冻或石蜡包埋的二次手术切除的肿瘤组织。排除标准:①孕妇;②仅行活检术。

1.2 病例资料收集 电话随访或病历系统查询二次手术前后的癫痫病史、癫痫发作起始时间、癫痫类型、癫痫频率、术后癫痫预后、术后治疗方案和影像学资料。低级别胶质瘤术中切除程度的评估主要是比较术前、术后72 h内或3个月内头部MRI,术前T₂、FLAIR相的冠状位、矢状位、轴位异常信号术后消失为完全切除,反之则是不完全切除;高级别胶质瘤,比较术前与术后72 h内头部MRI T₁增强相信号变化情况,术后增强信号消失为完全切除,反之则为不完全切除。为了便于统计分析,将术后病理诊断为高级别胶质瘤归类为恶性转变组,术后病理仍为低级别胶质瘤则称为无恶性转变组。所有患者出院后12个月均进行电话随访,并根据Engel分级将癫痫预后情况分为癫痫完全控制(I级)和未得到控制(II~IV级)。

1.3 组织病理以及Ki-67表达和IDH1突变 两名临床病理学家对二次术后肿瘤组织进行病理学评估,任何异议可与第三名病理学专家进行讨论,直至得出最终诊断。基于之前研究^[7,8]对Ki-67表达状态的界定以及为了便于统计分析,我们将Ki-67高表达定义为肿瘤细胞细胞核着色 $\geq 10\%$,低于10%则定义为低表达。对于IDH1突变情况,则使用直接测序的方法进行检测。

1.4 统计学分析 采用SPSS 17.0软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,采用多因素分析Logistic回归分析检验影响因素, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

四川大学华西医院2012年4月至2015年4月收治符合上述标准的胶质瘤81例,其中男57例,女24例;肿瘤复发确诊时年龄23~63岁,平均41岁;星型细胞瘤44例,少突星型细胞瘤21例,少突胶质瘤16例。二次术后,43例仍为低级别胶质瘤,其中星型细胞瘤22例,少突星型细胞瘤11例,少突胶质瘤10例;38例进展为高级别胶质瘤,其中胶质母细胞瘤18例,间变少突星型细胞瘤17例,间变少突胶质瘤3例。最近一次随访发现,无恶性转变组无死亡病例;而恶性转变组死亡21例,中位生存时间为410 d。肿瘤累及额叶55例,颞叶28例,顶叶13例,枕叶6

例,岛叶3例,多脑叶38。恶性转变组IDH1突变33例(76.7%),而无恶性转变组为25例(65.8%)。无恶性转变组Ki-67低表达35例(81.4%)例,恶性转变组为12例(31.6%)。

二次术前癫痫发作类型:全面强制阵挛性发作45例,部分性发作33例,癫痫持续状态3例。二次术后12个月恶性转变组癫痫完全控制29例(35.8%),无恶性转变组为26例(32.1%)。二次术后抗癫痫药物主要根据临床指征和临床经验运用,服用最多的抗癫痫药物依次为左乙拉西坦49例(60.5%),丙戊酸钠,卡马西平和奥卡西平。67例接受标准替莫唑胺化疗(每28 d前5 d接受治疗,第一周期150 mg/m²,第二周期开始200 mg/m²),36例接受放射治疗。

恶性转变组单因素分析表明,仅肿瘤全切除与再次术后癫痫预后有关($P=0.031$),并且多因素Logistic回归分析表明肿瘤全切是癫痫预后的良好指标(OR=0.171, 95% CI为0.031~0.941, $P=0.042$)。见表1。无恶性转变组单因素分析显示年龄($P=0.033$)、肿瘤切除程度($P=0.022$)和Ki-67表达水平($P=0.045$)都与再次术后癫痫预后相关,多因素Logistic回归分析结果表明年龄 ≤ 38 岁是再次术后癫痫预后不良的指标,而肿瘤全切除、Ki-67低表达是再次术后癫痫预后良好的指标,见表2、3。

3 讨论

肿瘤复发是导致胶质瘤患者死亡的主要原因。许多研究表明首次肿瘤切除后癫痫发作频率增加与肿瘤进展相关^[5,6]。Chang等^[5]称52%的低级别胶质瘤复发前都会经历癫痫发作。然而,You等^[8]回顾性分析508例低级别胶质瘤发现仅26.4%的患者复发前会发生癫痫发作。尽管复发性低级别胶质瘤癫痫发生频率高低有别,但是即使完全切除肿瘤后癫痫仍可影响生存质量甚至生存时间。即使接受同一种治疗方法,术后癫痫预后情况也不一样,提示癫痫预后可能受潜在的因素影响。本研究肿瘤全切除、年龄 > 38 岁以及Ki-67低表达是复发性低级别胶质瘤再次术后癫痫预后良好的指标;而进展为高级别胶质瘤的患者,仅肿瘤全切除与癫痫预后相关。

本研究无恶性进展组Ki-67低表达与癫痫预后良好相关,Ki-67低表达的35例中,9例再次术后12月随访时有癫痫发作。这与Ki-67低表达能够影响初发低级别胶质瘤癫痫预后的结果是一致的^[7,8]。当前研究表明胶质瘤周微环境的代谢改变不仅与癫

痫产生相关,还可促进肿瘤侵袭周围正常脑组织^[12]。而Ki-67是一个与肿瘤增殖、侵袭性相关的生物代谢靶点^[13]。在一定程度上,Ki-67表达越高的胶质瘤细胞增殖能力以及侵袭性越强。因此,我们猜测Ki-67参与肿瘤相关癫痫的形成主要是通过增强肿瘤细胞的增殖能力、侵袭力,使得肿瘤组织呈浸润性生长,导致瘤周神经元细胞放电异常^[14]。然而,恶性转变组Ki-67表达状态对术后癫痫的预后没有显著影响。

无论是复发性低级别胶质瘤还是进展为高级别的胶质瘤,肿瘤全切除是再次术后癫痫完全控制的预后因素。之前,多项研究报道初发低级别胶质瘤肿瘤切除能够改善癫痫预后^[7,8,15]。最可能的解释是手术切除了癫痫病灶。虽然胶质瘤切除后复发难以

避免,但完全切除肿瘤组织,可延缓肿瘤组织再生、侵袭正常脑组织的过程,亦即减缓肿瘤切除后的生长速度^[16]。因此,完全切除癫痫病灶不但可促进术后癫痫的控制,还可延缓胶质瘤术后复发时间。此

表 2 无恶性进展组术后癫痫预后影响因素的单因素分析结果(例)

影响因素	患者例数	癫痫患者	无癫痫患者	P 值
性别				0.428
男性	31	9	22	
女性	12	5	7	
年龄				0.033
≤38 岁	15	8	7	
>38 岁	28	6	22	
切除程度				0.022
全切除	20	3	17	
部分切除	23	11	12	
肿瘤部位				
额叶	28	8	20	0.446
颞叶	19	5	14	0.437
其他脑叶	14	5	9	0.759
累及多个脑叶	24	8	16	0.903
抗癫痫药物治疗				
左乙拉西坦	27	11	16	0.137
丙戊酸钠	13	2	11	0.114
其他抗癫痫药物	12	4	8	0.946
辅助性治疗				
替莫唑胺	37	12	25	0.980
放疗	16	6	10	0.594
IDH1 状态				0.179
突变	33	9	24	
野生型	10	5	4	
Ki-67 表达状态				0.045
低表达	35	9	26	
高表达	8	5	3	
组织病理				
星形细胞瘤	22	6	16	0.449
少突星形细胞瘤	11	5	6	0.290
少突胶质瘤	10	3	7	0.884

表 3 无恶性进展组术后癫痫影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

影响因素	OR	95% CI	P 值
年龄≤38 岁	9.899	1.615~60.667	0.013
肿瘤全切除	0.090	0.013~0.613	0.014
Ki-67 低表达	0.064	0.007~0.610	0.017

表 1 恶性进展组术后癫痫预后影响因素的单因素分析结果(例)

影响因素	患者例数	癫痫患者	无癫痫患者	P 值
性别				0.553
男性	26	9	17	
女性	12	3	9	
年龄				0.367
≤38 岁	15	6	9	
>38 岁	23	6	17	
切除程度				0.031
全切除	16	2	14	
部分切除	22	10	12	
肿瘤部位				
额叶	27	9	18	0.715
颞叶	9	1	8	0.130
其他脑叶	6	2	4	0.920
累及多个脑叶	13	5	8	0.510
抗癫痫药物治疗				
左乙拉西坦	22	5	17	0.169
丙戊酸钠	15	5	10	0.851
其他抗癫痫药物	5	2	3	0.664
辅助性治疗				
替莫唑胺	32	11	21	0.369
放疗	20	6	14	0.825
IDH1 状态				0.510
突变	25	7	18	
野生型	13	5	8	
Ki-67 表达状态				0.179
低表达	12	2	10	
高表达	26	10	16	

外,我们难以解释为何年龄与术后癫痫完全控制相关,这可能与本文所纳入的患者年龄分布有关以及病例较少的原因。

此外,值得注意的是抗癫痫药物与再次术后癫痫的控制无关。同样地,放化疗对癫痫预后也无显著影响。在初发的胶质瘤中,越来越多的研究表明放化疗可促进术后癫痫控制^[17],诸如丙戊酸钠和左乙拉西坦之类抗癫痫药物也与胶质瘤的生存期有关^[18,19]。因此,抗癫痫和抗肿瘤治疗或许可通过相同的药物而达到。另外,IDH1 突变以及肿瘤部位是不相关的癫痫预后因素。

总之,癫痫是复发性胶质瘤常见表现形式,严重影响患者生活质量。肿瘤全切除以及 Ki-67 低表达是复发性低级别胶质瘤再次术后癫痫完全控制的良好因素,而在进展为高级别的胶质瘤中,仅有肿瘤全切除可促进再次术后癫痫的预后。

【参考文献】

- [1] 李焕发,王超,孟强,等.颞叶占位性病变伴癫痫患者的脑电图特征及手术疗效[J].中国临床神经外科杂志,2014,19:257-259.
- [2] 刘长青,陈凯,于思科,等.颅内节细胞胶质瘤所致癫痫的手术预后相关因素分析[J].中国临床神经外科杂志,2014,19:260-262.
- [3] 刘庚勋,李正贤.癫痫相关低级别中枢神经系统肿瘤的病理学诊断[J].中国临床神经外科杂志,2015,20:183-186.
- [4] Riva M. Brain tumoral epilepsy: a review [J]. Neurol Sci, 2005, 26(Suppl 1): S40-50.
- [5] Chang EF, Potts MB, Keles GE, *et al.* Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas [J]. J Neurosurg, 2012, 108: 227-235.
- [6] Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, *et al.* Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas [J]. J Neurosurg, 2009, 111: 282-292.
- [7] Yang Y, Wang X, Liu YH, *et al.* Ki-67 overexpression in WHO grade II gliomas is associated with poor postoperative seizure control [J]. Seizure, 2013, 22(10): 877-881.
- [8] You G, Sha ZY, Yan W, *et al.* Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study [J]. Neuro Oncol, 2012, 14(2): 230-241.
- [9] Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM, *et al.* IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas [J]. Epilepsia, 2014, 55(9): 1438-1443.
- [10] Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, *et al.* IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom [J]. Seizure, 2012, 21: 194-197.
- [11] Zhong Z, Wang Z, Wang Y, *et al.* IDH1/2 mutation is associated with seizure as an initial symptom in low-grade glioma: a report of 311 Chinese adult glioma patients [J]. Epilepsy Res, 2015, 109: 100-105.
- [12] Buckingham SC, Robel S. Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment [J]. Neurochem Int, 2013, 63(7): 696-701.
- [13] Rush SZ, Abel TW, Valadez JG, *et al.* Activation of the Hedgehog pathway in pilocytic astrocytomas [J]. Neuro Oncol, 2010, 12: 790-798.
- [14] 郭熙雄,陈谦学,田道锋,等.脑胶质瘤致癫痫因素临床分析[J].中国临床神经外科杂志,2007,12(9):531-535.
- [15] 欧一博,舒凯,陈旭,等.颞叶低级别胶质瘤继发顽固性癫痫的外科治疗[J].中国临床神经外科杂志,2009,14(4):199-201.
- [16] Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, *et al.* The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas [J]. Cancer, 1994, 74(6): 1784-1791.
- [17] Koekkoek JA, Dirven L, Heimans JJ, *et al.* Seizure reduction in a low-grade glioma: more than a beneficial side effect of temozolomide [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86: 366-373.
- [18] Yang Y, Wang X, M Qing, *et al.* Survival analysis for valproic acid use in adult glioblastoma multiforme: a meta-analysis of individual patient data and a systematic review [J]. Seizure, 2014, 23(10): 830-835.
- [19] Kim YH, Kim T, Joo JD, *et al.* Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme [J]. Cancer, 2015, 121(17): 2926-3932.

(2016-05-04 收稿, 2016-06-25 修回)