

合并癫痫的幕上低级别胶质瘤病人癫痫预后的  
影响因素分析

王 健 邵军师 石志勇 张 莹 赵东红

【摘要】目的 探讨合并癫痫的幕上低级别胶质瘤病人癫痫预后的影响因素。方法 回顾性分析 2015 年 6 月至 2019 年 1 月手术治疗的 80 例合并癫痫的幕上低级别胶质瘤的临床资料。术后 1 年,采用 Engel 分级评估癫痫预后,Ⅰ级为预后良好,Ⅱ~Ⅳ级为预后不良。用多因素 logistic 回归分析检验影响癫痫预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析术前癫痫发作频率预测癫痫预后的价值。结果 80 例中,术后癫痫预后良好 59 例,预后不良 21 例。多因素 logistic 回归分析结果显示,异柠檬酸脱氢酶(IDH)1 突变和术前癫痫发作频率高是胶质瘤病人术后癫痫的独立危险因素( $P<0.05$ ),全切肿瘤和术后化疗是保护性因素( $P<0.05$ )。术前癫痫发作频率预测癫痫预后的 ROC 曲线下面积为 0.805(95%置信区间 0.685~0.914; $P<0.05$ );当术前癫痫发作频率 $\geq 2$ 次/月时,预测术后癫痫预后不良的灵敏度和特异度分别为 92.86%和 46.85%。结论 IDH1 突变和术前癫痫发作频率高是合并癫痫的幕上低级别胶质瘤病人癫痫预后不良的危险因素,而肿瘤全切除和术后化疗明显改善癫痫预后。

【关键词】幕上低级别胶质瘤;显微手术;癫痫;预后影响因素

【文章编号】1009-153X(2020)05-0277-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 742.1

Risk factors for epilepsy prognosis in patients with supratentorial low-grade gliomas associated with epilepsy

WANG Jian, SHAO Jun-shi, SHI Zhi-yong, ZHANG Ying, ZHAO Dong-hong. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100071, China

【Abstract】Objective To explore the risk factors for epilepsy prognosis in the patients with supratentorial low-grade glioma associated with epilepsy. Methods The clinical data of 80 patients with supratentorial low-grade glioma associated with epilepsy who underwent microsurgery from June 2015 to January 2019 were retrospectively analyzed. One year after the surgery, Engel grade was used to evaluate the prognosis of epilepsy, with Engel grade I as a good prognosis and grade II ~ IV as a poor prognosis. Multivariate logistic regression analysis was used to test the risk factors for epilepsy prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of preoperative seizure frequency to predict the epilepsy prognosis. Results Of these 80 patients, 59 patients had good prognosis and 21 had poor prognosis. Multivariate logistic regression analysis showed that isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 mutation and high frequency of preoperative seizures were independent risk factors for poor epilepsy prognosis ( $P<0.05$ ), and total resection of the tumor and postoperative chemotherapy were protective factors ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis results showed that area under curve was 0.805 (95% confidence interval 0.685~0.914;  $P<0.05$ ) for the preoperative seizure frequency to predict the epilepsy prognosis. When the preoperative seizure frequency  $\geq 2$  times per month, the sensitivity and specificity were 92.86% and 46.85%, respectively. Conclusions IDH1 mutation and high frequency of preoperative seizures are risk factors for poor prognosis of epilepsy in patients with supratentorial low-grade glioma associated with epilepsy. Total tumor resection and postoperative chemotherapy significantly improve the prognosis of epilepsy.

【Key words】Supratentorial low-grade glioma; Microsurgery; Epilepsy; Prognosis; Influencing factors

癫痫是胶质瘤(特别是幕上胶质瘤)早期主要临床表现之一<sup>[1,2]</sup>,发生率在 26%~83%,而且低级别胶质瘤癫痫发生率高于高级别胶质瘤<sup>[3]</sup>。低级别胶质瘤并发癫痫的发病机制尚未明确,可能与肿瘤类型、

肿瘤部位、病理分级等有关<sup>[4,5]</sup>。对于胶质瘤合并癫痫,目前主要采用手术治疗,既要争取全切除肿瘤,又要消除或缓解癫痫症状。本文探讨合并癫痫的幕上低级别胶质瘤病人癫痫预后的影响因素,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:术后病理学诊断为低级别胶质瘤;术前临床症状学、脑电图检查诊断癫痫,并

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.05.007  
作者单位:100071 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科  
(王 健、邵军师、石志勇、张 莹、赵东红)  
通讯作者:赵东红, E-mail: donghongttyy@liyun.com

且皮层脑电图显示癫痫病灶与肿瘤位置大致相同;术前MRI检查确认为幕上病变;术后随访时间超过1年。排除标准:病例资料不全;其他部位胶质瘤;原发性癫痫。

2015年6月至2019年1月收治符合上述标准的合并癫痫的幕上低级别胶质瘤80例,其中男33例,女47例;年龄22~60岁,平均(46.89±6.27)岁;肿瘤直径0.5~4.2 cm,平均(1.75±0.37)cm;WHO分级Ⅰ级33例,Ⅱ级47例;星形细胞瘤43例,少突星形细胞瘤21例,少突胶质瘤16例;术中病灶全切除41例,次全切除39例;分子病理学检查显示异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1突变35例, IDH2突变38例、1p/19q共缺失27例, O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6methyl guanine DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化32例。

1.2 癫痫预后评价 术后1年,采用Engel分级评估:Ⅰ级,发作完全消失或仅有先兆发作;Ⅱ级,发作极少(≤3次/年);Ⅲ级,发作>3次/年,但发作减少≥75%;Ⅳ级,发作减少<75%。以Engel分级Ⅰ级为预后良好,Ⅱ~Ⅳ级为预后不良<sup>[6,7]</sup>。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行分析;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;采用多因素logistic回归分析检验影响因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)线分析指标灵敏度和特异度; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫预后 术后1年,癫痫预后良好59例,预后良好率为73.75%;癫痫预后不良21例(26.25%)。

2.2 癫痫预后的影响因素 单因素分析显示, IDH1突变、术前癫痫发作频率、肿瘤切除程度和术后化疗与癫痫预后有关( $P<0.05$ ,表1)。多因素logistic回归分析结果显示, IDH1突变和术前癫痫发作频率高是胶质瘤病人癫痫预后的独立危险因素( $P<0.05$ ,表2),全切肿瘤和术后化疗是保护性因素( $P<0.05$ ,表2)。

2.3 术前癫痫发作频率预测癫痫预后的价值 术前癫痫发作频率预测癫痫预后的ROC曲线下面积为0.805(95% CI: 0.685~0.914,  $P<0.05$ ),见图1。当术前癫痫发作频率≥2次/月时,预测术后癫痫预后不良的灵敏度和特异度分别为92.86%和46.85%。

3 讨论

既往研究显示,低级别胶质瘤术后癫痫的控制

率在36%~100%<sup>[8]</sup>。有研究发现,癫痫类型、胶质瘤部位、肿瘤切除程度和组织学类型等均有可能影响低级别胶质瘤病人癫痫预后<sup>[9]</sup>。本文回顾性分析80例合并癫痫的幕上低级别胶质瘤的临床资料,结果显示IDH1突变、术前癫痫发作频率高是癫痫预后不

表1 合并癫痫的幕上低级别胶质瘤病人癫痫预后影响因素的单因素分析结果

影响因素	预后良好	预后不良
年龄(岁)	47.01±5.36	46.28±7.33
性别(例,男/女)	26/33	7/14
肿瘤部位(例)		
颞叶	22	9
额叶	20	6
顶叶	8	3
岛叶	6	1
其它	3	2
肿瘤大小(例)		
直径<3cm	26	7
直径≥3cm	33	14
肿瘤级别(例)		
WHO分级Ⅰ级	25	8
WHO分级Ⅱ级	34	13
病理类型(例)		
星形细胞瘤	32	11
少突星形细胞瘤	15	6
少突胶质瘤	12	4
IDH1突变(例)	21(35.59%)*	14(66.67%)
IDH2突变(例)	29	9
1p/19q共缺失(例)	20	7
MGMT甲基化(例)	24	8
术前服用抗癫痫药(例)	27	9
术前癫痫发作频率(例)		
<2次/月	29(49.15%)*	2(9.52%)
≥2次/月	30	19
癫痫类型(例)		
部分发作	23(38.98%)*	8(38.10%)
非部分发作	36	13
病灶全切除(例)	36(61.02%)*	5(23.81%)
术后化疗(例)	29(49.15%)*	4(19.05%)
术后放疗(例)	22	7
术后抗癫痫药物(例)		
一种	32	11
多种	27	10
肿瘤复发(例)	16	5

注:与预后不良组相应比值,\* $P<0.05$ ;IDH:异柠檬酸脱氢酶;MGMT:O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶

表 2 合并癫痫的幕上低级别胶质瘤癫痫预后影响因素的多因素 logistic 回归分析结果

影响因素	比值比(95%置信区间)	P 值
异柠檬酸脱氢酶 1 突变	2.126(1.501~2.968)	<0.001
癫痫发作频率≥2 次/月	1.669(1.300~2.261)	<0.001
肿瘤全切除	0.642(0.488~0.827)	0.001
替莫唑胺化疗	0.785(0.625~0.939)	0.007

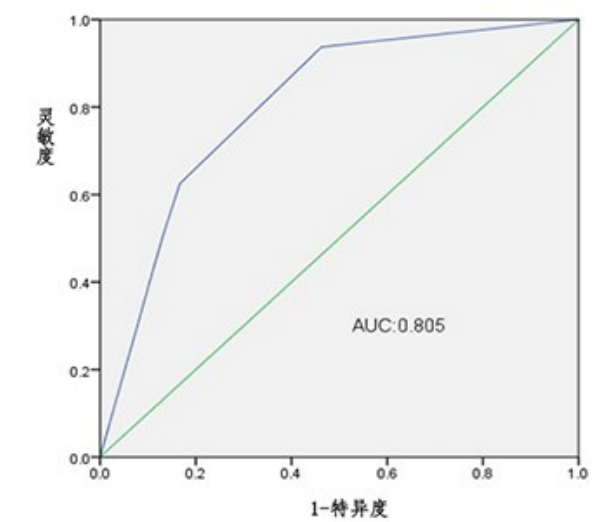


图 1 术前癫痫发作频率预测术后癫痫的 ROC 曲线

良的独立影响因素;而肿瘤全切除、术后化疗则明显改善癫痫预后。

IDH1 是染色体 2q33.3 上的 IDH1 基因所编码的一种蛋白酶,80%~90%的胶质瘤细胞存在 IDH1 基因突变,最常见的突变类型为 132 位的精氨酸取代组氨酸<sup>[10]</sup>。IDH1 基因突变与胶质瘤的发生、发展、耐药性和预后密切相关<sup>[11]</sup>。IDH1 突变可将癫痫发作风险增加 2.1 倍。替莫唑胺是低级别胶质瘤辅助化疗的首选药物,耐受性较好。替莫唑胺化疗可将胶质瘤术后癫痫发作风险降低 21.5%<sup>[12]</sup>。因此,替莫唑胺化疗应该被视为低级别胶质瘤术后治疗的重要措施,特别是对伴有癫痫的病人。

本文结果显示术前癫痫发作频率越高,癫痫预后越差。既往研究显示,癫痫发作频率与 IDH1 基因突变有关<sup>[12]</sup>。本文 ROC 曲线分析结果显示,术前癫痫发作频率预测癫痫预后的 ROC 曲线下面积为 0.805,当术前癫痫发作频率≥2 次/月时,预测术后癫痫预后不良的灵敏度和特异度分别为 92.86%和 46.85%。

综上所述,IDH1 突变和术前癫痫发作频率高是合并癫痫的幕上低级别胶质瘤病人癫痫预后不良的危险因素,而肿瘤全切除和术后化疗明显改善癫痫

预后。

【参考文献】

[1] 张 坚,方 媛,姚 亮,等. 胶质瘤部位与术前癫痫发生率相关性的 Meta 分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2018, 23(5):318-321.

[2] 杨宝慧,刘亚丽,沈云娟,等. 神经节细胞胶质瘤继发癫痫的诊疗进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2019,24(4): 254-256.

[3] 佟梦琦,乔晓红,杨 帆,等. 胶质瘤伴发癫痫的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(23):7663-7665.

[4] Pallud J, McKhann GM. Diffuse low-grade glioma-related epilepsy [J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30(1): 43-54.

[5] Santos-Pinheiro F, Park M, Liu D, et al. Seizure burden pre- and postresection of low-grade gliomas as a predictor of tumor progression in low-grade gliomas [J]. Neurooncol Pract, 2019, 6(3): 209-217.

[6] 周兴旺,董 辉,周 桥,等. 低级别胶质瘤复发再次术后癫痫预后危险因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016,21(9):513-516.

[7] Isolani GR, Marth V. Surgical treatment of drug-resistant epilepsy caused by gliomas in eloquent areas: experience report [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2019, 77(11): 797-805.

[8] Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas [J]. J Neurosurg, 2011, 115(2): 240-244.

[9] 方 富,林元相,康德智,等. 以癫痫为首发症状的低级别胶质瘤患者的手术疗效及预后影响因素[J]. 中华医学杂志,2016,96(13):1031-1034.

[10] Zhou M, Niu C, Jia L, et al. The value of MGMT promoter methylation and IDH-1 mutation on diagnosis of pseudoprogression in patients with high-grade glioma: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(50): e18194-e18203.

[11] Karpel-Massler G, Nguyen TTT, Shang E, et al. Novel IDH1-targeted glioma therapies [J]. CNS Drugs, 2019, 33 (12): 1155-1166.

[12] Koekkoek JA, Dirven L, Heimans JJ, et al. Seizure reduction is a prognostic marker in low-grade glioma patients treated with temozolomide [J]. J Neurooncol, 2016, 126(2): 347-354.

(2020-02-04 收稿,2020-03-03 修回)