

偶发低级别胶质瘤的手术效果及生存预后的影响因素分析

曾令成 厉 华 陈如东 杨洪宽 陈 坚 于加省

【摘要】目的 探讨偶发低级别胶质瘤的手术效果及生存预后的影响因素。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日手术治疗的 75 例成人大脑半球偶发低级别胶质瘤的临床资料。**结果** 75 例中,出现临床症状之前手术 49 例(无症状组),出现症状之后手术 26 例(症状组)。肿瘤全切除 59 例(78.7%),次全切除 13 例(17.3%),部分切除 3 例(4%);术后病理检查结果显示弥漫性星形细胞瘤 44 例(58.7%),少突胶质细胞瘤 31 例(41.3%)。症状组术后功能障碍发生率(11.5%,2/26)明显高于无症状组(0%; $P<0.05$)。59 例(无症状组 33 例,症状组 26 例)术前接受 MRI 随访 12~60 个月,平均(30±10)个月;其中症状组术前随访 18~60 个月,平均(35±10)个月;无症状组术前随访 12~38 个月,平均(25±7)个月。59 例肿瘤生长速率 1~5 mm/年,平均(2.7±0.9)mm/年;无症状组生长速率 1~5 mm/年,平均(2.9±0.9)mm/年;症状组生长速率 1~4 mm/年,平均(2.5±0.7)mm/年;两组肿瘤生长速率无显著差别($P>0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示肿瘤切除程度、病理性质是病人总生存期(OS)、无症状生存期(PFS)及恶性进展期(MPFS)的独立影响因素,生存曲线分析显示肿瘤全切除病人的中位 OS、PFS 和 MPFS 均明显优于肿瘤未全切除病人($P<0.05$),少突胶质细胞瘤病人的中位 OS、PFS、MPFS 均显著优于弥漫性星形细胞瘤病人($P<0.05$)。**结论** 偶发低级别胶质瘤是一类恶性程度较低、呈缓慢进展的疾病。肿瘤全切除有助于改善病人的生存预后,因此,手术时机的抉择应充分考虑利于肿瘤全切除,以延长病人生存期同时兼顾功能保护的目的。

【关键词】 偶发低级别胶质瘤;显微手术;生存预后;影响因素

文章编号】 1009-153X(2023)09-0554-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1[†]

Surgical outcomes and survival analysis of patients with incidental low-grade gliomas

ZENG Ling-cheng, LI Hua, CHEN Ru-dong, YANG Hong-kuan, CHEN Jian, YU Jia-sheng. Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective To investigate the surgical outcomes and prognostic factors of patients with incidental low-grade gliomas. **Methods** The clinical data of 75 patients with incidental low-grade gliomas treated surgically from January 1, 2010 to December 31, 2017 were retrospectively analyzed. **Results** Of these 75 patients, 49 patients received surgery before the onset of clinical symptoms (asymptomatic group), and 26 received surgery after the onset of clinical symptoms (symptomatic group). Total resection was achieved in 59 patients (78.7%), subtotal in 13 (17.3%), and partial in 3 (4%). Postoperative pathological examination showed diffuse astrocytoma in 44 patients (58.7%) and oligodendroglioma in 31 (41.3%). The incidence of postoperative dysfunction in the symptomatic group (11.5%, 2/26) was significantly higher than that (0%) in the asymptomatic group ($P<0.05$). Fifty-nine patients (33 patients in the asymptomatic group and 26 patients in the symptomatic group) were followed up by MRI for 12~60 months before surgery, with an average of (30±10) months. The preoperative follow-up period of the symptomatic group was 18~60 months, with an average of (35±10) months. The preoperative follow-up period of the asymptomatic group was 12~38 months, with an average of (25±7) months. The growth rate of the 59 patients was 1~5 mm/year, with an average of (2.7±0.9) mm/year. The growth rate of the asymptomatic group was 1~5 mm/year, with an average of (2.9±0.9) mm/year. The growth rate of the symptomatic group was 1~4 mm/year, with an average of (2.5±0.7) mm/year. There was no significant difference in the growth rate of the two groups ($P>0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that the extent of tumor resection and pathological nature were independent factors affecting overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and malignant progression free survival (MPFS). Survival curve analysis showed that the median OS, PFS and MPFS of patients with total tumor resection were significantly better than those of patients with subtotal tumor resection ($P<0.05$), and the median OS, PFS and MPFS of patients with oligodendroglioma were significantly better than those of patients with diffuse astrocytoma ($P<0.05$). **Conclusions** Incidental low-grade gliomas is a kind of disease with low malignant degree and slow progression. Total tumor resection is helpful to

improve the survival prognosis of patients. Therefore, the timing of surgery should be fully considered to be beneficial to total tumor resection, so as to prolong the survival of patients and protect function.

【Key words】 Incidental low-grade gliomas; Surgery; Survival prognosis; Influencing factors

随着头部 MRI 检查应用的增多,越来越多的低级别胶质瘤被意外发现,病人尚无肿瘤相关的临床表现,因此此类肿瘤被称为偶发低级别胶质瘤,占颅内低级别胶质瘤的 3.8%~10.4%^[1,2]。手术切除为初始治疗,但此类肿瘤是偶发的且无症状,其手术时机的选择仍有不同的观点,例如是否等待至肿瘤产生症状后再手术^[3~5]。生存预后相关因素分析有助于手术抉择^[1,2,6~8]。本文回顾性分析手术治疗的偶发低级别胶质瘤病人的临床资料,总结手术效果并分析生存预后的相关因素,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2010 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日手术治疗并经术后病理证实的成人(≥18 岁)大脑半球偶发低级别胶质瘤的临床资料。所有病人的石蜡标本均进一步检测 IDH1 R132 和 IDH2 R172 突变状态、1p/19q 共缺失和 CDKN2A/B 纯合缺失状态。除典型的 WHO 分级 2 级组织学表现,弥漫性星形细胞瘤的诊断还需结合分子病理表现(IDH 突变,无 1p/19q 共缺失或 CDKN2A/B 纯合缺失),少枝胶质细胞瘤分子病理表现为 IDH 突变和 1p/19q 共缺失。

1.2 病例资料的收集 收集病人的一般资料包括年龄、性别、术前 KPS 评分以及术前 MRI 资料。肿瘤大小的评估采用肿瘤轴位、冠状位及矢状位的最大径,在随访复查过程中评估上述最大径的改变以评估肿瘤进展。计算生长最快的切面直径变化,除以随访月份,再乘以 12 个月,为肿瘤每年生长速率。依据术后 1~3 月复查 MRI T₂ Flair 像判断肿瘤切除程度,包括全切除、次全切除(90%~99%)、大部分切除(50%~89%)、部分切除及活检(<50%)。根据轴位、冠状位或矢状位 MRI 影像测量肿瘤边界与脑功能区的距离,如果小于 1 cm,判定为肿瘤位置毗邻功能区,否则,被定义为远离功能区。记录术后并发症,包括术后功能障碍、癫痫。记录术后 3~6 个月 KPS 评分。记录术后辅助治疗情况,包括放疗和替莫唑胺化疗。术后随访中,肿瘤重新出现或残余肿瘤增大定义为肿瘤复发,MRI 增强信号出现明显改变或再次手术组织病理证实恶性级别增高定义为恶性进展。

1.3 手术时机 ①无症状组:症状产生前手术;随访 MRI 示肿瘤增大或信号改变时手术;随访 MRI 未提示肿瘤任何变化,但病人有强烈的手术意愿而接受手术。②症状组:症状产生后手术;随访显示肿瘤增大并产生相关症状后手术。对毗邻功能区肿瘤,包括优势半球额下回后部和中央前回的肿瘤,2012 年后结合应用术中唤醒、功能区电生理定位、超声等辅助技术切除。

1.4 预后的评估方法 随访日期截止至 2021 年 12 月 31 日。总生存期(overall survival, OS):从影像学初次诊断日期至病人死亡或随访截止日期。无进展生存期(progression free survival, PFS):从影像学初次诊断日期至初次手术后 MRI 随访复查示肿瘤复发或残余肿瘤增大,随访期间如无肿瘤复发或增大则至随访截止日期。恶性进展期(malignant progression free survival, MPFS):从影像学初次诊断日期至再次手术示肿瘤病理级别增加或 MRI 增强信号出现明显改变。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件分析;定性资料采用 χ^2 检验;定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;采用多因素 Cox 比例回归风险模型分析生存预后相关因素;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并行 Log-rank 检验; $P<0.05$ 为差异具统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例的临床特征 最终纳入 75 例成人偶发低级别胶质瘤(表 1),其中男 33 例,女 42 例;年龄 21~53 岁,中位年龄 38 岁;术前 KPS 评分≥90 分。肿瘤位于额叶 34 例(45.3%)、颞叶 16 例(21.3%)、顶叶 10 例(13.3%)、枕叶 8 例(10.7%)、岛叶 7 例(9.3%)。肿瘤直径 1.3~4.0 cm,平均(2.5±0.7)cm。肿瘤邻近功能区 27 例,远离功能区 48 例。肿瘤全切除 59 例(78.7%),次全切除 13 例(17.3%),部分切除 3 例(4%);弥漫性星形细胞瘤 44 例(58.7%),少枝胶质细胞瘤 31 例(41.3%)。

发现原因:健康体检 35 例,颅脑损伤 14 例,头晕 10 例,鼻窦炎 6 例,头痛 5 例,三叉神经痛 5 例。

无症状组 49 例,其中 16 例随访 MRI 未显示肿瘤变化而接受手术,33 例随访显示肿瘤增大后行手术治疗。症状组 26 例。两组临床特征见表 2。两组性

别、年龄、肿瘤大小、肿瘤切除程度、肿瘤性质以及术后放化疗比例无显著区别($P>0.05$,表1),但症状组肿瘤临近脑功能区比例明显增高($P<0.05$,表1)。

2.2 肿瘤生长特征 59例(无症状组33例,症状组26例)术前接受MRI随访12~60个月,平均(30 ± 10)个月;其中症状组术前随访18~60个月,平均(35 ± 10)个月;无症状组术前随访12~38个月,平均(25 ± 7)个月。59例肿瘤生长速率1~5 mm/年,平均(2.7 ± 0.9)mm/年;无症状组生长速率1~5 mm/年,平均(2.9 ± 0.9)mm/年;症状组生长速率1~4 mm/年,平均(2.5 ± 0.7)mm/年。两组肿瘤生长速率无显著差别($P>$

表1 无症状低和有症状偶发低级别胶质瘤的临床特征对比

临床特征	无症状组(n=49)	症状组(n=26)
性别		
男	20(40.8%)	13(50.0%)
女	29(59.2%)	13(50.0%)
年龄		
20~29岁	7(14.3%)	2(7.7%)
30~39岁	18(36.7%)	16(61.5%)
40~49岁	23(46.9%)	8(30.8%)
50~59岁	1(2.0%)	0
肿瘤部位		
额叶	21(42.9%)	13(50.0%)
颞叶	13(26.5%)	3(11.5%)
岛叶	3(6.1%)	4(15.4%)
顶叶	7(14.3%)	3(11.5%)
枕叶	5(10.2%)	3(11.5%)
邻近功能区	11(22.4%)	16(61.5%)*
远离功能区	38(77.6%)	10(38.5%)
肿瘤最大径		
≤2 cm	13(26.5%)	3(11.5%)
2~3 cm	29(59.2%)	16(61.5%)
>3 cm	7(14.3%)	7(26.9%)
肿瘤切除程度		
全切除	41(83.7%)	18(69.2%)
次全切除	6(12.2%)	7(26.9%)
部分切除	2(4.1%)	1(3.8%)
活检	0	0
病理		
弥漫性星形细胞瘤	31(63.4%)	13(50.0%)
少突胶质细胞瘤	18(36.7%)	13(50.0%)
术后放化疗		
是	14(28.6%)	8(30.8%)
否	35(71.4%)	18(69.2%)

注:与无症状组相应值比,* $P<0.05$

0.05)。

2.3 术后并发症及癫痫 无症状组术后发生癫痫5例,硬膜外出血1例,脑出血1例,无功能障碍。术后3~6个月KPS评分≥90分。

症状组术后发生偏瘫2例,失语1例,伤口感染1例。2例偏瘫的病人肿瘤邻近中央前回,1例失语病人肿瘤邻近优势半球额下回后部;这3例术中未辅助唤醒及电生理监测技术,但术后3~6个月KPS评分≥90分。症状组17例(65.4%)术前发生癫痫,术后11例癫痫发作明显改善,其中Engel分级Ⅰ级9例,Ⅱ级2例;另外6例癫痫发作未有效控制,其中Engel分级Ⅲ级4例,Ⅳ级2例。

症状组术后功能障碍发生率(11.5%,2/26)明显高于无症状组(0%; $P<0.05$)。

2.4 生存预后的影响因素 单因素Cox回归分析显示,肿瘤切除程度、肿瘤性质与病人PFS、OS、MPFS相关($P<0.05$,图1),而临床表现、肿瘤部位(临近功能区)与病人PFS、OS、MPFS无显著相关性($P>0.05$,表2)。由于邻近功能区胶质瘤在症状发生后手术的病人的功能障碍发生率高于无症状组,我们进一步进行邻近功能区偶发胶质瘤症状发生前后的亚组分析,结果显示症状发生前后手术病人的PFS、OS和MPFS无显著区别($P>0.05$,表2)。

多因素Cox回归分析显示,肿瘤全切除及少突胶质细胞瘤与PFS、OS呈显著正相关,而仅全切除与MPFS呈显著正相关($P<0.05$,表3)。由于少突胶质细胞瘤病人生存明显优于弥漫性星形细胞瘤病人,因此我们进一步将少突胶质细胞瘤组与星形细胞瘤组进行亚组分析,并将肿瘤全切除和术后辅助放化疗因素纳入Cox回归分析,结果显示,无论是少突胶质细胞瘤组还是星形细胞瘤组,肿瘤全切除与病人的PFS、OS及MPFS呈显著正相关($P<0.05$,表3),而辅助放化疗与病人生存无显著相关($P>0.05$,表3)。

2.5 生存曲线分析 与肿瘤未全切除的偶发低级别胶质瘤病人相比,肿瘤全切除病人的中位OS、PFS、MPFS均明显延长($P<0.05$;图1)。与星形细胞瘤病人相比,少突胶质瘤病人的中位OS、PFS、MPFS均明显延长($P<0.05$;图1)。

3 讨论

偶发低级别胶质瘤无明显的临床症状,MRI早期表现无特异性,这类病变是否治疗以及采取何种治疗,目前无统一意见。一般来说,需综合考虑这类病变的自然发展史以及治疗干预后的风险及获益。

表 2 偶发低级别胶质瘤生存预后影响因素的单因素 Cox 回归分析

影响因素	PFS		OS		MPFS	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
全组病例						
肿瘤全切除	0.463(0.224~0.955)	0.006	0.203(0.069~0.598)	0.002	0.223(0.092~0.541)	<0.001
少突胶质瘤	0.374(0.210~0.667)	0.001	0.378(0.151~0.949)	0.020	0.450(0.217~0.932)	0.036
有症状	0.941(0.518~1.708)	0.836	0.870(0.340~2.226)	0.767	0.921(0.437~1.940)	0.824
男性	0.971(0.545~1.732)	0.918	0.918(0.364~2.313)	0.850	1.080(0.522~2.237)	0.831
年龄<40 岁	0.884(0.491~1.593)	0.666	2.111(0.813~5.478)	0.176	1.379(0.660~2.882)	0.395
最大径<2.5 cm	0.682(0.382~1.215)	0.184	0.598(0.237~1.506)	0.278	0.631(0.304~1.307)	0.205
邻近功能区	0.860(0.475~1.559)	0.617	0.661(0.254~1.724)	0.419	0.840(0.398~1.776)	0.649
辅助放化疗	1.536(0.780~3.023)	0.157	1.143(0.394~3.314)	0.796	1.576(0.680~3.651)	0.232
邻近功能区亚组病例						
有症状	1.014(0.368~2.794)	0.979	0.581(0.086~3.926)	0.618	0.485(0.131~1.796)	0.344

注:PFS. 无进展生存期;OS. 总生存期;MPFS. 恶性进展期;HR. 风险比;CI. 置信区间

表 3 偶发低级别胶质瘤生存预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

影响因素	PFS		OS		MPFS	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
全组病例						
肿瘤全切除	0.222(0.114~0.433)	<0.001	0.121(0.054~0.267)	<0.001	0.143(0.054~0.378)	<0.001
少突胶质瘤	0.296(0.150~0.584)	<0.001	0.489(0.357~0.989)	0.002	0.667(0.404~1.101)	0.113
少突胶质瘤亚组						
肿瘤全切除	0.234(0.076~0.721)	0.011	0.151(0.030~0.909)	0.038	0.087(0.014~0.533)	0.008
辅助放化疗	2.000(0.540~7.407)	0.299	2.933(0.454~18.868)	0.259	5.682(0.825~38.462)	0.078
星形细胞瘤亚组						
肿瘤全切除	0.299(0.117~0.765)	0.012	0.098(0.026~0.368)	0.001	0.102(0.033~0.311)	<0.001
辅助放化疗	1.429(0.619~3.289)	0.404	0.328(0.075~1.445)	0.141	0.538(0.177~1.637)	0.275

注:PFS. 无进展生存期;OS. 总生存期;MPFS. 恶性进展期;HR. 风险比;CI. 置信区间

本文病例为术后病理证实的低级别胶质瘤,其术前 MRI 动态改变真实反映了此类病变的自然史,通过对肿瘤最大径的动态对比发现,偶发低级别胶质瘤呈现缓慢持续生长的特征,年生长速率在 1~5 mm,年平均生长速率为(2.7±0.9)mm。这与既往研究相一致^[2,9-11]。本文偶发低级别胶质瘤具有初始体积小的特征,肿瘤最大直径在 1.3~4.0 cm,平均 2.5 cm。由于肿瘤生长缓慢,因此肿瘤由无症状偶然发现到肿瘤产生症状常常需要数年之久。本文病例自肿瘤初次发现至症状产生平均随访(35±10)个月。Pallud 等^[2]报道随访至肿瘤相关症状产生的中位时间为 48 个月。自低级别胶质瘤发生至肿瘤相关症状产生的这段时期被称为症状沉默期^[12]。Pallud 等^[12]回顾性分析 148 例术前 MRI 影像资料,计算初始肿瘤生长速率,继而以初始肿瘤体积/初始生长速率估算沉默

期,结果显示沉默期在 1.6~39.4 年,平均(14.0±7.8)年(中位数 11.6 年)。因此,将偶发无症状低级别胶质瘤与症状低级别胶质瘤进行生存相关的对比分析,如果症状低级别胶质瘤生存期的计算始于症状产生的时间,则忽略了前期长达 10 余年之久的沉默期,得出的结果则会有偏倚。为了尽量考虑症状沉默期对生存分析的影响,我们对偶发胶质瘤在观察随访过程中产生症状前行手术治疗的病人与随访过程中症状产生后行手术治疗的病人进行对比分析,而且生存期的计算均始于影像学初次诊断时。本文结果显示自肿瘤初次影像学诊断至病人接受手术治疗时,症状组术前随访时间显著长于非症状组。如果忽略了该时期,则会造成所记录的症状组病人的生存时间显著缩短,因此相应可造成在症状发生前行手术治疗病人生存更优的结论。本文考虑了该偏

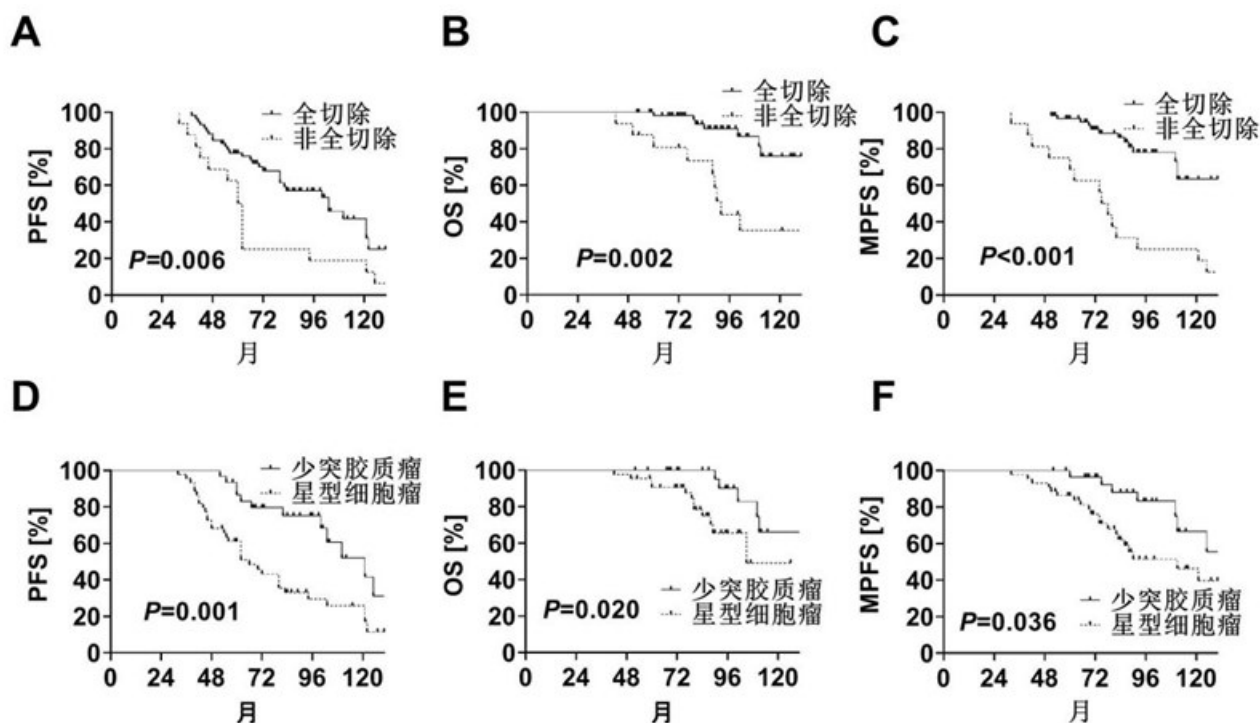


图1 生存曲线分析肿瘤切除程度、肿瘤性质与偶发低级别胶质瘤生存预后的关系

倚因素,结果显示偶发低级别胶质瘤病人在症状产生前后接受手术治疗,两组 OS、PFS 及 MPFS 并无显著区别。本文结果显示,无论是有症状的病人,还是无症状的病人,肿瘤全切除病人的 OS、PFS 及 MPFS 均明显延长。因此,偶发低级别胶质瘤应力争全切除,而不应以单纯明确诊断为治疗目的。虽然本文症状组肿瘤临近功能区的比例更高,但大部分病例也获得了功能保护前提下的肿瘤全切除,而且肿瘤全切除率与无症状组无显著区别,这也可能是手术时机与病人生存无明显关系的原因。本文结果显示邻近功能区的偶发低级别胶质瘤在症状产生前后手术,病人的 PFS、OS 和 MPFS 无显著区别,但肿瘤生长并产生症状后,肿瘤与功能区的关系更加密切,病人术后功能障碍发生率明显高于无症状组 ($P<0.05$)。我们自 2012 年后采用术中唤醒和电生理监测辅助手术治疗功能区胶质瘤,未再发生功能障碍。因此,邻近功能区的偶发低级别胶质瘤,特别是病人表现出肿瘤相关症状后手术时,肿瘤与功能区的关系更加密切,基于尽量全切除同时功能保护目的,术中唤醒和电生理监测技术的应用更重要^[13-15]。如果无相关术中辅助技术,临近功能区的偶发胶质瘤手术需持谨慎态度。

本文结果提示,偶发低级别胶质瘤的手术时机抉择应有利于肿瘤全切除。在临床实践中,无症状

期实现全切除似乎比有症状期容易:功能区附近的肿瘤对手术技术和辅助设备的要求较高;远离功能区的肿瘤出现症状时,体积会大很多,手术难度也会相应增加;此外,偶发低级别胶质瘤出现症状往往需要数年时间,部分肿瘤在此期间可能发生恶性转化而使手术困难^[16]。

总之,偶发低级别胶质瘤是一类恶性度较低、呈缓慢进展的疾病。如果计算该类病人的生存时间考虑了可能长达数年的症状沉默期,手术时机即手术进行于症状发生之前还是之后对病人的生存无显著影响。肿瘤全切除有助于改善病人的生存预后,因此,手术时机的抉择应充分考虑利于肿瘤全切除,以延长病人生存同时兼顾功能保护的目的。

【参考文献】

- [1] ZHANG ZY, CHAN AK, NG HK, *et al.* Surgically treated incidentally discovered low-grade gliomas are mostly IDH mutated and 1p19q co-deleted with favorable prognosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8627-8636.
- [2] PALLUD J, FONTAINE D, DUFFAU H, *et al.* Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(5): 727-733.

(下转第 562 页)