

· 胶质瘤专题 ·

173 例胶质瘤预后的影响因素分析

李剑峰 陈银生 赛克 张湘衡 柯超 杨群英 牟永告 许海雄 陈忠平

【摘要】目的 探讨影响胶质瘤预后的相关因素。方法 对 2000 年 1 月至 2009 年 12 月在中山大学肿瘤防治中心首次手术病理确诊为胶质瘤的临床资料进行回顾性分析,并排除因非肿瘤因素死亡患者,采用 Kaplan-Meier 法进行生存率估计及 Cox 比例风险回归模型进行预后多因素分析。结果 本组纳入胶质瘤 173 例,其中 WHO I 级 10 例,II 级 61 例,III 级 53 例,IV 级 49 例;98 例术后接受放疗[高级别胶质瘤(WHO III~IV 级)61 例,低级别胶质瘤(WHO I~II 级)37 例];60 例术后接受化疗(高级别胶质瘤 46 例,低级别胶质瘤 14 例)。本组患者 1、3、5 年总体生存率分别为 74.0%、42.2%、32.4%;WHO I、II、III、IV 级的 5 年生存率分别为 80.0%、52.5%、24.5%、6.1%。分层分析显示术后辅助放疗显著影响高级别胶质瘤生存率($P<0.05$)。Cox 比例风险回归模型分析结果显示,年龄 >40 岁($RR=1.603$; $P=0.019$)、WHO III~IV 级($RR=2.311$; $P<0.001$)、肿瘤未全切($RR=2.108$; $P<0.001$)、术后未放疗($RR=1.652$; $P=0.008$)是影响胶质瘤总体生存率的独立危险因素。结论 本组病例的分析结果提示,发病年龄 ≤ 40 岁、WHO 级别低、肿瘤全切的胶质瘤患者预后好;术后进行放疗可以提高胶质瘤的疗效。

【关键词】胶质瘤;预后;影响因素

【文章编号】1009-153X(2016)06-0327-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

Prognostic factors for gliomas: analysis of 173 cases

LI Jian-feng^{1,2}, CHEN Yin-sheng¹, SAI Ke¹, ZHANG Xiang-heng¹, KE Chao¹, YANG Qun-ying¹, MOU Yong-gao¹, XU Hai-xiong², CHEN Zhong-ping¹. 1. Department of Neurosurgery, Cancer Medicine Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 515031, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Shantou Hospital of Sun Yat-Sen University, Shantou 515031, China

【Abstract】Objective To analyze the prognostic factors for patients with gliomas. Methods The clinical data of 173 patients with pathologically confirmed gliomas at Sun Yat-sen University Cancer Center from January of 2000 to December of 2009 were analyzed retrospectively. Survival was estimated by Kaplan-Meier analysis. The univariate and multivariate analysis of the factors related to the prognosis was performed. Results Among 173 patients, 10 (5.8%) were diagnosed with WHO grade I gliomas, 61 (35.3%) with grade II gliomas, 53 (30.6%) with grade III gliomas and 49 (28.3%) with glioblastoma multiforme, respectively. Of 98 patients who received postoperative radiotherapy, 61 had high-grade gliomas (WHO grades III and IV) and 37 low-grade gliomas (WHO grades I and II), respectively. Of 60 patients who received adjuvant chemotherapy, 46 had high-grade gliomas and 14 low-grade gliomas, respectively. The 1-, 3- and 5-year overall survival of 173 patients was 74.0%, 42.2% and 32.4%, respectively. The 5-year overall survival of the patients with gliomas of WHO grade I, II, III and IV was 80.0%, 52.5%, 24.5% and 6.1%, respectively. The univariate analysis showed that gender, age, preoperative seizure, histological grade, tumor location (supratentorial or subtentorial) and extent of resection (total or partial) were factors related to the prognosis for patients with gliomas. The stratified analysis by log-rank test revealed that adjuvant radiotherapy was a prognostic factor for patients with high-grade gliomas but not for those with low-grade gliomas. Breslow test indicated that adjuvant chemotherapy was a prognostic factor for patients with high-grade gliomas. The multivariate analysis showed that the prognostic factors included age (≤ 40 or >40 years), histological grade, the extent of resection and post-operative radiotherapy for glioma patients. Conclusions The results showed that the age ≤ 40 years, gliomas of lower grade and total resection of tumor were associated with improved overall survival in the patients with gliomas. The patients with high-grade gliomas and the patients with a certain subgroup of low-grade gliomas may benefit from post-operative radiotherapy and adjuvant chemotherapy.

【Key words】Glioma; Treatment; Prognosis; Prognostic factor

胶质瘤占原发性中枢神经系统恶性肿瘤的

80%,除毛细胞性星形细胞瘤以外,胶质瘤的预后大多并不理想。间变性星形细胞瘤的 5 年生存率为 27.3%,而胶质母细胞瘤仅为 5%^[1]。虽然医疗水平不断的提高,但胶质瘤患者生存率的提高并不显著。本文回顾性分析手术治疗的 173 例胶质瘤的治疗模式、治疗效果及其预后影响因素,为临床实践提供参考。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.06.003
作者单位:510060 广州,中山大学肿瘤防治中心神经外科(李剑峰、陈银生、赛克、张湘衡、柯超、杨群英、牟永告、陈忠平);515031 广东汕头,中山大学附属汕头医院神经外科(李剑峰、许海雄)
通讯作者:陈忠平,E-mail:chenzhp@sysucc.org.cn

1 资料与方法

1.1 一般资料 2000 年 1 月至 2009 年 12 月在中山大学肿瘤防治中心首次手术治疗胶质瘤 173 例(排除因非肿瘤因素死亡的患者),其中男 103 例,女 70 例;年龄 3~86 岁,平均 40.8 岁。术前 KPS 评分 ≥ 70 分 141 例;肿瘤发生于幕上 158 例;肿瘤最大直径为 1.5~8.0 cm,平均 5.2 cm。毛细胞型星形细胞瘤 10 例(WHO I 级),星形细胞瘤 53 例(WHO II 级),少突胶质细胞瘤 7 例(WHO II 级),少突-星形细胞瘤 2 例(WHO II 级),间变性星形细胞瘤 44 例(WHO III 级),间变性少突胶质细胞瘤 6 例(WHO III 级),间变性少突-星形细胞瘤 3 例(WHO III 级),胶质母细胞瘤 48 例(WHO IV 级)。

1.2 治疗情况 根据手术显微镜下观察及术后早期影像学结果判断肿瘤切除程度^[2]:全切(包括脑叶切除),次全切除($\geq 90\%$),部分切除($<90\%$)及活检术,次全切除、部分切除及活检术均认为是非全切。本组肿瘤全切除 106 例,次全切除 51 例,部分切除 12 例,活检术 4 例。

98 例术后进行放疗,包括高级别胶质瘤(WHO III、IV 级)61 例,低级别胶质瘤(WHO I、II 级)37 例;34 例具体放疗方案不详,60 例行局部放疗,3 例(多发病灶)行全脑放疗;放疗总剂量 60 Gy 40 例, < 60 Gy 24 例。

60 例术后进行化疗,其中高级别胶质瘤 46 例,低级别胶质瘤 14 例;替莫唑胺单药方案(19 例),替尼泊苷加铂类(18 例)或亚硝脲类(10 例),其他化疗方案 13 例,中位化疗疗程为 3 疗程;56 例术后既进行放疗又进行化疗。

1.3 随访情况 以首次入院时间为起点,均随访满 5 年,末次随访时间为 2014 年 12 月 31 日,在随访期间死亡获得完整数据,在末次随访时间仍存活或存活满 5 年获得删截数据。复发指治疗后残留病灶或原有残留病灶增大,或出现新的病灶(原无残留病灶),临床上症状加重和(或)出现新的症状和体征^[3]。

本组 173 例中,82 例复发,41 例无复发,50 例情况不详。复发的 82 例中,9 例在我院再次行肿瘤切除术,术后病理报告显示病理分级同前 6 例,级别升高 3 例;中位复发时间为 748 d(24.9 个月)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 13.0 软件进行分析,采用 Kaplan-Meier 法进行生存率估计,采用 Log-rank 检验及 Breslow 检验进行预后单因素分析,采用 Cox 比例风险回归模型进行预后多因素分析; $P < 0.05$ 认为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存率 至末次随访,本组 117 例死亡,56 例仍生存,中位生存期为 922 d。本组患者 1、3、5 年总体生存率分别为 74.0%、42.2% 和 32.4%;WHO I 级、II 级、III 级、IV 级的 5 年生存率分别为 80.0%、52.5%、24.5%、6.1%。

2.2 单因素分析 采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验进行预后单因素分析,结果显示男性、发病年龄 > 40 岁、术前出现癫痫、病理级别高、肿瘤位于幕下、肿瘤非全切是影响胶质瘤预后的危险因素($P < 0.05$;图 1),而术前 KPS 评分、肿瘤大小、术后是否进行辅助性放化疗对患者预后无明显影响($P > 0.05$)。

根据肿瘤 WHO 分级,分成低级别组(I、II 级)和高级别组(III、IV 级)进行分层分析,采用 Log-rank 检验结果显示,术后进行放疗显著影响高级别胶质瘤累积生存率($P < 0.05$;图 2),但对低级别胶质瘤没有显著影响($P > 0.05$)。

Log-rank 检验结果显示,术后进行化疗对低级别胶质瘤及高级别胶质瘤预后均没有显著影响($P > 0.05$);而 Breslow 检验显示,术后进行化疗显著高级别胶质瘤累积生存率($P < 0.05$;图 3)。

2.3 多因素分析 采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,结果显示发病年龄 > 40 岁、WHO 分级较高、肿瘤非全切、术后未进行放疗是影响胶质瘤预后的独立危险因素。见表 1。

3 讨论

3.1 肿瘤全切能明显提高胶质瘤的总体生存率 手术是胶质瘤的主要治疗方式,也是其他辅助治疗的基础。提高肿瘤的切除程度可提高胶质瘤的生存率,延长生存时间,减少复发。本组病例单因素及多因素分析结果均显示肿瘤切除程度是影响胶质瘤预后的危险因素;肿瘤全切患者的总体生存率明显高于非全切患者,中位生存期明显延长(全切 964 d,约 32.1 个月;非全切 506 d,约 16.9 个月)。胶质瘤的不同部位的形态学表现存在异质性,活检或部分切除肿瘤,在进行病理分级时可能造成肿瘤级别的低估,而肿瘤的完整切除,能够提供准确的病理诊断。同时,完整地切除肿瘤也有利于延缓,甚至阻止胶质瘤的演进和复发^[4];尽可能多地切除肿瘤,可最大程度减少肿瘤负荷,有利于提高放化疗的疗效^[5]。

3.2 放疗可延长高级别胶质瘤的生存期 术后进行

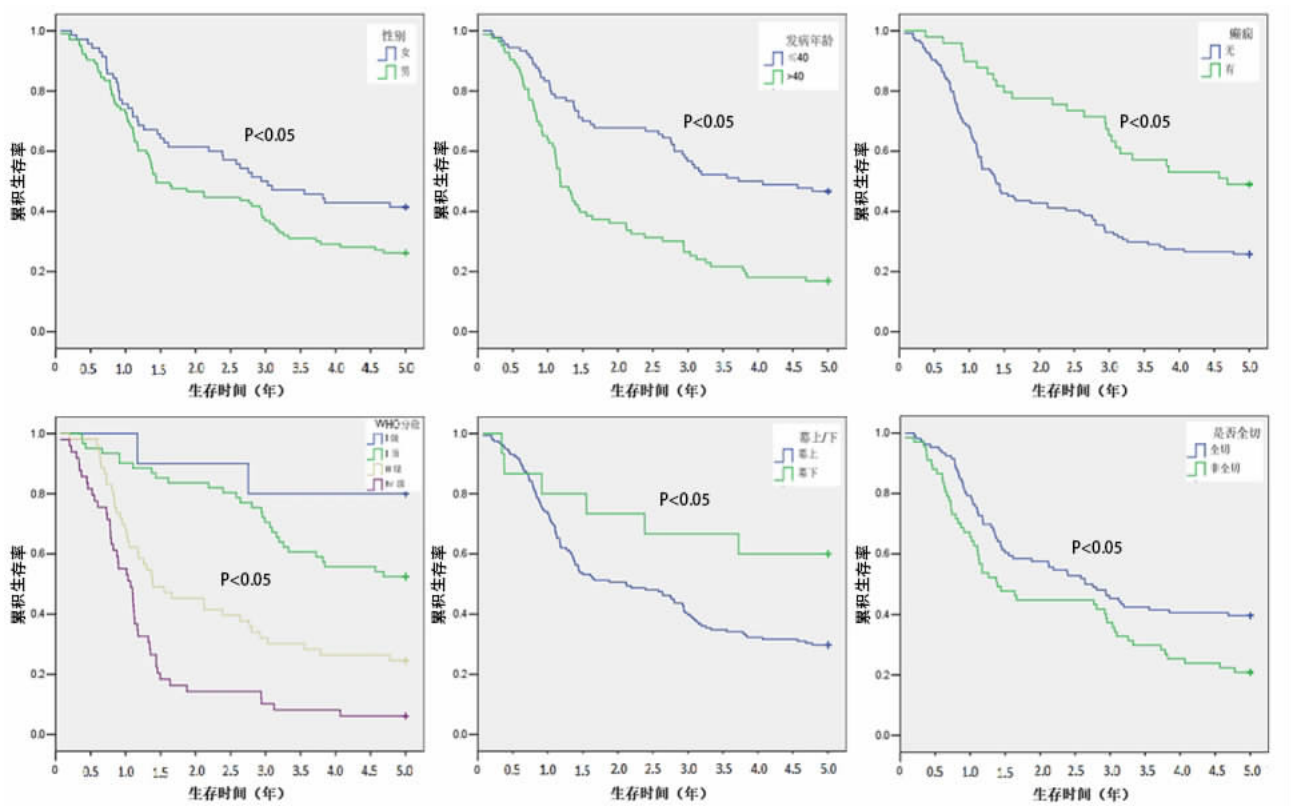


图 1 影响胶质瘤总体生存率的单因素分析的生存曲线

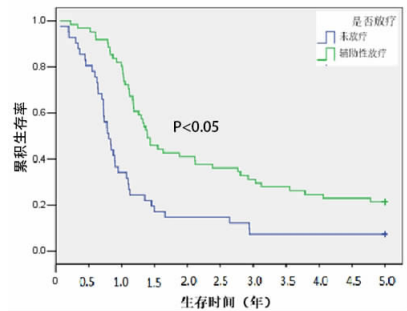


图 2 术后放疗对高级别胶质瘤生存率的影响

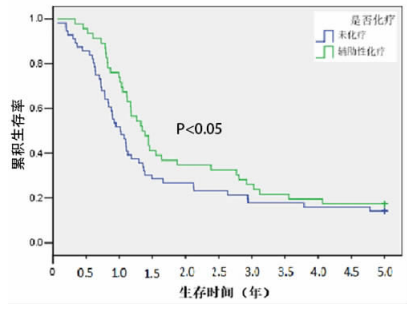


图 3 术后化疗对高级别胶质瘤生存率的影响

放疗是高级别胶质瘤标准治疗的重要组成部分。本组资料多因素分析结果显示术后进行放疗对胶质瘤总体生存率没有显著影响；分层分析结果显示高级别胶质瘤术后进行放疗的生存率明显高于未放疗，中位生存期明显延长（放疗 507 d，约 16.9 个月；未放

表 1 影响胶质瘤患者总体生存率预后因素的多因素分析

| 影响因素 | RR | 95% CI | P 值 |
|----------|------------|-------------------|--------|
| 发病年龄 (岁) | ≤40 | 1 | 0.019 |
| | >40 | 1.603 1.080~2.377 | |
| WHO 分级 | I ~ II 级 | 1 | <0.001 |
| | III ~ IV 级 | 2.311 1.831~2.918 | |
| 肿瘤切除程度 | 全切 | 1 | <0.001 |
| | 非全切 | 2.108 1.449~3.067 | |
| 术后放疗 | 有 | 1 | 0.008 |
| | 无 | 1.652 1.138~2.399 | |

疗 293 d，约 9.8 个月)。这提示术后进行放疗是高级别胶质瘤预后的影响因素。

研究显示放疗对低级别胶质瘤也有作用^[6]。美国国家癌症综合治疗联盟最新版的《中枢神经系统肿瘤临床实践指南》^[7]，建议高危患者术后行放疗。本组病例分析结果显示低级别胶质瘤术后放疗对预后没有影响，然而，这一结果并没有否定放疗在低级别胶质瘤中的作用。本组低级别胶质瘤术后是否接受放疗是根据术后是否存复发高危因素而决定的，多是术后有残留病灶的患者，因此，我们的结果支持

放疗在低级别胶质瘤治疗中的作用。

3.3 化疗可提高高级别胶质瘤的近期生存率 化疗在胶质瘤治疗中的作用越来越受到重视。特别是 Stupp 等^[8]的临床随机对照试验结果显示,胶质母细胞瘤术后放疗联合替莫唑胺化疗具有明显临床获益,而该研究的最终报告显示胶质母细胞瘤的 5 年生存率到达 9.8%^[9]。本组资料单因素及多因素分析结果虽然均显示术后进行化疗对胶质瘤总体生存率的影响没有统计学意义;但分层分析结果显示高级别胶质瘤的生存曲线上可看出明显差别,尤其是在曲线的近期部分。由于 Log-rank 检验予以组间死亡的远期差别更大的权重,即对远期差异敏感,而 Breslow 检验则予以组间死亡近期差别更大的权重,即对近期差异敏感。我们采用 Breslow 检验结果显示术后化疗对患者生存率具有显著影响($P=0.031$)。所以,我们的结果支持化疗可提高高级别胶质瘤的近期生存率。

对于低级别胶质瘤化疗的意义一直有争议。Shaw 等^[10]进行的一项随机对照试验(RTOG 9802)结果显示,低级别胶质瘤在术后进行放疗再加 6 个疗程的 PCV(甲基苄肼+洛莫司丁+长春新碱)方案化疗,可延长无进展生存期,并提示该方案化疗的生存获益在 2 年后才逐渐显现,肯定了化疗在低级别胶质瘤中的作用。近年来,替莫唑胺 II 期临床试验结果也显示在低级别胶质瘤有获益^[11,12],因此,建议对于未能达到肿瘤全切或具有其它高危因素的低级别胶质瘤,在术后应进行放疗和/或化疗,化疗方案可选择 PCV 方案或替莫唑胺^[7]。

与放疗的结果相似,本组资料显示术后接受化疗对患者生存期没有显著影响。但是,术后接受化疗的低级别胶质瘤多是术后具有肿瘤残留或其它高危因素存在,因此,我们的结果支持化疗在低级别胶质瘤治疗中的作用。

综上所述,本组病例的结果显示发病年龄 ≤ 40 岁、肿瘤 WHO 分级低、手术全切肿瘤的预后较好,对高级别胶质瘤手术后应该辅以放疗和化疗,而对于未能达到肿瘤全切或具有高危因素的低级别胶质瘤术后也应进行放疗和(或)化疗。

【参考文献】

[1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, *et al.* CBTRUS statistical

report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(Suppl 4): iv1–63.

[2] 牟永告,陈明振,陈忠平,等. 脑胶质瘤的显微手术治疗—附 183 例报告[J]. *癌症*, 2004, 23(11): 1317–1321.

[3] Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, *et al.* Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options [J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 20: E5.

[4] Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, *et al.* Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1338–1345.

[5] Barker FG, 2nd, Chang SM, Larson DA, *et al.* Age and radiation response in glioblastoma multiforme [J]. *Neurosurgery*, 2001, 49: 1288–1288.

[6] van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, *et al.* Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 366: 985–990.

[7] Louis BN, Mark RG, Ian P, *et al.* Version 1.2015 of the NCCN guidelines for central nervous system cancers [M]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015.

[8] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 987–996.

[9] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, *et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC–NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 459–466.

[10] Shaw EG, Wang M, Coons SW, *et al.* Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 3065–3070.

[11] Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, *et al.* Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 646–651.

[12] Pouratian N, Gasco J, Sherman JH, *et al.* Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2007, 82: 281–288

(2015–12–25 收稿, 2016–04–14 修回)