

· 临床研究 ·

133 例脑胶质瘤患者预后因素分析

韦军葆,朱小东,陈 龙,杨云利,黄江琼,刘颖新
(广西医科大学附属肿瘤医院放疗科,南宁 530021)

摘要:目的 分析脑胶质瘤患者的存活、预后影响因素。方法 对该院 2001~2010 年收治的 133 例脑胶质瘤患者进行回顾性分析,选择患者的性别、年龄、手术前的 KPS 评分、病理分级、肿瘤长径、手术是否完全切除肿瘤、是否行术后放射治疗等因素进行单因素和多因素分析。结果 全组患者中位随访时间 36 个月,随访率为 93%,随访满 3 年者 73 例,1、2、3 年生存率分别为 93%、82%、70%,中位生存时间为 62.7 个月。多因素回归分析显示病理分级、肿瘤长径、是否行术后放射治疗对生存率有影响。结论 高病理分级、肿瘤长径大于或等于 6 cm 的脑胶质瘤预后不良,手术治疗联合术后放射治疗可以提高脑胶质瘤的远期生存率。

关键词:脑胶质瘤;术后放疗;预后因素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.32.023

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)32-3908-03

Prognostic factors analysis of 133 patients with brain glioma

Wei Junbao, Zhu Xiaodong, Chen Long, Yang Yunli, Huang Jiangqiong, Liu Yingxin

(Department of Radiotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To explore the prognosis and related factors of brain glioma. Methods 133 patients who have been confirmed pathology with brain glioma from Jan. 2001 to Dec. 2010 were retrospectively analyzed. The factors such as sex, age, functional status, histological character, the longest diameter of tumor, surgical excision of part or all of the tumor, whether or not being radiotherapy after surgical excision were selected to evaluate by single factor and multiple factors analysis. Results The median follow-up time was 36 months, The follow-up rate was 93%. 73 cases were followed up for 3 years, the 1-, 2- and 3- year survival rate was 93%, 82% and 70%, respectively, the median survival time was 62.7 months. Multiple factors regression analysis showed that histological character, the longest diameter of tumor and whether or not being radiotherapy after surgical excision were related to prognosis. Conclusion High-grade of histological character, the longest diameter of tumor ≥ 6 cm predict poor prognosis, postoperative radiotherapy can improve the survival of glioma.

Key words: glioma; postoperative radiotherapy; prognostic factors

近年来得益于诊断方法的进步(例如功能影像和立体定向穿刺活检等)和新治疗技术的出现,脑胶质瘤治疗后的生存率有所提高,但仍有部分患者特别是高度恶性的脑胶质瘤治疗效果仍然不容乐观^[1]。作者收集了 133 例脑胶质瘤患者资料,对其主要的临床特征及主要的预后因素进行分析,以了解影响脑胶质瘤预后的临床因素,为临床医疗决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2001~2010 年本院共收治脑胶质瘤患者 133 例,年龄 10~77 岁,中位年龄 37 岁;男 94 例,女 39 例。按治疗前影像学 CT 和(或)MRI 所见测量肿瘤长径范围为 0.80~9.0 cm(多个病灶时,以各病灶最大单径之总和进行计算),中位值 4.6 cm。手术治疗前 KPS 评分小于 60 的患者 34 例,60~80 的患者 54 例,90~100 的患者 45 例。

1.2 手术方法及病理分级 手术方式包括肿瘤的次全切除术和全切除术,由于特殊原因不能切除肿瘤的,进行病理活检,所有患者都经手术后病理诊断为脑胶质瘤,按照 2007 年 WHO 中枢神经系统分类方法,其中 I、II、III、IV 级胶质细胞瘤分别为 20、58、33、28 例(包含两种不同病理分级成分的,归入较高级别)。133 例患者中手术完全切除肿瘤的有 63 例,手术未能完全切除肿瘤或者仅行病理活检的有 70 例。

1.3 术后辅助治疗 (1)放疗:手术后行放射治疗的患者 88 例,未行术后放射治疗的患者 45 例。在手术后行放射治疗的

患者中,4 例患者针对术后残留病灶进行 γ 刀治疗,其他 84 例患者行 X 射线外照射,根据术后影像学检查确定的手术后残留肿瘤的剂量范围 16~72.8 Gy,亚临床病灶区域的剂量范围是 16~68 Gy。(2)化疗:仅有 2 例患者进行手术后辅助化疗,均使用替莫唑胺单药方案化疗。

1.4 随访 从手术日期到死亡或最后随访日期为生存时间,失访病例于失访之日按死亡计算。

1.5 统计学处理 用 SPSS13.0 软件对患者性别、年龄、手术前的 KPS 评分、病理分级、肿瘤长径、手术是否完全切除肿瘤、是否放射治疗等因素进行单因素和多因素分析,生存率用 Kaplan-Meier 法计算,单因素分析用 Logrank 法,多因素分析用 Cox 模型(基于偏最大似然估计后退逐步回归法)。

2 结果

2.1 生存分析 随访至 2011 年 9 月 20 日,随访 9~109 个月,中位随访时间 36 个月,随访率为 93%。1、2、3 年生存率分别为 93%、82%、70%,中位生存时间为 62.7 个月。

2.2 单因素分析 单因素分析结果显示患者的年龄、病理分级、肿瘤长径、是否行术后放射治疗是影响脑胶质瘤的预后因素。见表 1。

2.3 多因素分析 将单因素分析有统计学意义的年龄、病理分级、肿瘤长径、是否行术后放射治疗 4 项进行 Cox 模型多因素分析,结果显示病理分级、肿瘤长径、是否行术后放射治疗是

影响预后的因素。见表 2。

表 1 脑胶质瘤各因素与生存率的关系

| 项目 | n | 生存率(%) | | | 中位生存时间(月) | χ^2 | P |
|-------------------|-----|--------|------|------|-----------|----------|-------|
| | | 1年 | 2年 | 3年 | | | |
| 性别 | | | | | | | |
| 男 | 94 | 92.4 | 79.9 | 68.0 | 59.1 | 1.320 | 0.251 |
| 女 | 39 | 94.5 | 85.6 | 75.2 | 63.3 | | |
| 年龄(岁) | | | | | | | |
| ≤20 | 16 | 100 | 76.0 | 50.6 | 24.7 | 9.384 | 0.009 |
| >20~60 | 105 | 95.0 | 85.8 | 75.5 | 63.3 | | |
| >60 | 12 | 66.7 | 50.0 | 40.0 | 16.9 | | |
| 手术前 KPS 评分 | | | | | | | |
| <60 | 34 | 90.4 | 71.0 | 57.0 | 49.4 | 3.862 | 0.145 |
| 60~80 | 54 | 92.5 | 84.7 | 72.6 | 65.1 | | |
| 90~100 | 45 | 95.4 | 85.8 | 77.1 | 65.8 | | |
| 手术是否完全切除肿瘤 | | | | | | | |
| 是 | 63 | 98.3 | 87.8 | 84.0 | 65.8 | 2.607 | 0.106 |
| 否 | 70 | 88.2 | 75.9 | 56.5 | 49.5 | | |
| 病理分级 | | | | | | | |
| I | 20 | 100 | 81.9 | 81.9 | 63.3 | 9.485 | 0.023 |
| II | 28 | 92.8 | 87.2 | 80.9 | 67.1 | | |
| III | 33 | 93.8 | 81.3 | 61.0 | 49.8 | | |
| IV | 22 | 85.7 | 66.7 | 40.4 | 29.9 | | |
| 肿瘤长径(cm) | | | | | | | |
| ≤3 | 25 | 100 | 91.1 | 85.4 | 68.6 | 14.549 | 0.001 |
| >3~<6 | 69 | 95.4 | 85.8 | 78.8 | 65.8 | | |
| ≥6 | 39 | 84.6 | 69.1 | 46.0 | 32.7 | | |
| 是否行术后放射治疗 | | | | | | | |
| 是 | 88 | 95.4 | 84.8 | 76.5 | 67.1 | 6.270 | 0.012 |
| 否 | 45 | 87.5 | 74.0 | 55.5 | 43.1 | | |

表 2 脑胶质瘤 Cox 多因素分析结果

| 因素 | β | SE | χ^2 | P |
|-----------|---------|-------|----------|-------|
| 年龄 | 0.468 | 0.312 | 2.25 | 0.134 |
| 病理分级 | 0.311 | 0.161 | 3.74 | 0.053 |
| 是否行术后放射治疗 | -0.643 | 0.284 | 5.14 | 0.023 |
| 肿瘤长径 | 0.497 | 0.238 | 4.36 | 0.037 |

3 讨 论

脑胶质瘤标准治疗方法为手术联合术后放疗或放化综合治疗,但总体疗效及预后不容乐观。王锦泰等^[2]报道 1、3、5 年生存率为 91.7%、55.9%和 45.0%。与单纯手术相比,术后联合放疗可使大脑半球胶质瘤的 5 年存活率从 19%提高到 46%^[3]。本组脑胶质瘤 1、2、3 年生存率分别为 93%、82%、70%,中位生存时间为 62.7 个月。

在本组资料中,患者的性别、年龄、手术前的 KPS 评分均未对预后产生明显影响。作者把患者按年龄分为小于或等于

20 岁组、>20~60 岁组以及大于 60 岁组,单因素分析发现 3 组患者的预后明显不同,差异有统计学意义($P=0.009$);其中小于或等于 20 岁组的中位生存期为 24.7 个月,>20~60 岁组的中位生存期为 63.3 个月,大于 60 岁的老年组预后最差,中位生存期仅有 16.9 个月。但是多因素回归分析并没有表明年龄是影响脑胶质瘤预后的因素,不排除单因素分析的结果是由于本组病例中小于或等于 20 岁组以及大于 60 岁组病例数均偏少所导致的抽样误差所引起。手术前 KPS 评分是否是脑转移瘤的预后影响因素目前尚有争论,国内外的研究有不同的结论^[4-6]。本组资料分为 KPS<60 组、60~80 组和 90~100 组,单因素分析并没有提示这 3 组患者之间的预后差异有统计学意义。但在手术前 KPS 60~80 组,由于手术切除肿瘤,使得颅内的肿瘤负荷快速减轻,颅内高压症状得到明显的缓解,患者的生存质量得到提高,使得这一组患者的预后接近手术前 KPS 90~100 组,而在手术前 KPS 小于 60 组,一般肿瘤负荷巨大或者肿瘤位于颅内关键的功能区域,手术难以完全切除,所以预后相对较差。

肿瘤本身的特性如肿瘤长径和肿瘤的病理分级,在本组资料中都被证明是影响预后的因素。多数文献表明,不同病理分级的脑胶质瘤预后不同,病理分级是影响脑胶质瘤的预后因素,病理分级越高,肿瘤的恶性程度越高,预后越差^[4,6]。本组资料单因素分析以及多因素回归分析均显示病理分级是影响脑胶质瘤预后的因素,这和其他国内外的研究结果相一致。本组资料中 I、II、III、IV 级的中位生存期分别为 63.3、67.1、49.8、29.9 个月,较低分级的(I、II 级)脑胶质瘤的中位生存期明显比较高分级的(III、IV 级)脑胶质瘤的生存期要长。两种低分级的脑胶质瘤中位生存期相差不大,考虑到它们的恶性程度都不高,生长速度慢,亚临床病灶浸润的范围一般不会超出肉眼或影像学所见的肿瘤太远,手术都比较容易切除完全的原因。而在两种高分级的脑胶质瘤中,III 级的中位生存期要比 IV 级高出许多,说明了 IV 级的脑胶质瘤生物学行为更加恶性。但是作者同时也注意到在高级别的脑胶质瘤当中,仍然有极少部分患者的生存期超过了 5 年(3/55,5.5%),表明脑胶质瘤有可能存在比简单病理的分级更为准确和精细的预后因素^[5]。James 等^[7]通过研究肿瘤直径、双径乘积和体积的对数图后发现,肿瘤直径与肿瘤细胞数量变化间的关系密切,测量肿瘤单径更精确、重复性也更好,因此在 RECIST 标准中强调以 CT、MRI 等检查手段测量的肿瘤单径为治疗疗效评价的依据。在本组资料中,单因素和多因素回归分析都显示肿瘤长径是影响脑胶质瘤预后的另外一个因素,肿瘤长径小于 6 cm 的脑胶质瘤的预后要明显好于长径大于或等于 6 cm 的脑胶质瘤。

肿瘤是否被完全切除和是否行术后放射治疗在本组资料中得到了不同的结果。一般认为外科治疗是脑胶质瘤的第一选择,肿瘤是否被完全切除被认为是非常重要的预后因素^[8-9]。本组 133 例患者中,有 63 例手术完全切除肿瘤,70 例手术未能完全切除肿瘤,两组的中位生存期分别为 65.8 个月和 49.5 个月,虽然前者的中位生存期要高于后者,但二者比较差异无统计学意义($P=0.106$),这与部分文献报道的结果不一致。可能的原因,首先脑胶质瘤一般呈浸润性生长,与正常组织没有可分辨的界限,仅仅凭借手术医师肉眼判断,可能比较难以正确区分手术是否完全切除肿瘤;其次,术后在手术区域出现的疤痕组织或者少量出血,在 CT 和(或)MRI 上与真正的肿瘤残存有时难以区分,需要更加准确的方法来辨别是否有术后的肿瘤残存。而脑胶质瘤一般呈浸润性生长,与正常组织没有

可分辨的界限,而且部分肿瘤位于功能区的特殊性,都导致手术很难彻底切除。因此单纯手术效果往往不满意,术后放射治疗可起到进一步杀死残留肿瘤的作用,能降低复发率,延长生存期,是目前最有效的辅助治疗。本组 133 例患者有 88 例进行了术后放射治疗,中位生存期达 67.1 个月,明显比未进行术后放射治疗患者的 43.1 个月要高($P=0.034$),提示手术联合术后辅助放射治疗是一种比较合理的治疗模式。

需要指出的是,国内外的诸多文献表明,术后化疗能够提高脑胶质瘤特别是高分级脑胶质瘤的治疗效果,并有可能与放射治疗有协同作用^[10-12]。由于受到患者治疗依从性的影响,在本组病例中,仅有 2 例患者使用替莫唑胺单药方案进行术后辅助化疗,这是本研究的一个不足之处。

综上所述,年龄、病理分级、肿瘤长径、是否行术后放射治疗是影响脑胶质瘤预后的因素。多因素分析提示病理分级、肿瘤长径、是否行术后放射治疗是脑胶质瘤的独立预后因子。高病理分级、肿瘤长径大于或等于 6 cm 提示预后不良,手术联合术后辅助放射治疗脑胶质瘤是一种比较合理的治疗模式,可以提高脑胶质瘤的远期生存率。

参考文献:

- [1] 张本华. 临床肿瘤学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003:653.
- [2] 王锦泰,原锦,李东石,等. 脑星形细胞瘤的综合治疗[J]. 中华放射肿瘤学杂志,1996,5(1):14-15.
- [3] Leibel SA,Sheline GE,Wars WM. The role of radiation therapy in the treatment of astrocytoma [J]. Cancer, 1975,35(2):155-158.
- [4] Stüben G,Stuschke M,Kroll M, et al. Postoperative radiotherapy of spinal and intracranial ependymomas; analysis of prognostic factors [J]. Radiother Oncol, 1997, 45

(1):3-10.

- [5] Olson JJ,Barnett D,Yang J, et al. Gene amplification as a prognostic factor in primary brain tumors[J]. Clin Cancer Res,1998,4(2):215-222.
- [6] 曹永珍,姜炜,吕仲虹. 143 例脑胶质瘤立体定向加常规放疗的疗效观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2006,15(4):375-378.
- [7] James K,Eisenhauer E,Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement[J]. J Natl Cancer Inst,1999,91(5):523-528.
- [8] 单娟,刘洪亮,王雯. 放射治疗 124 例原发性脑瘤临床分析[J]. 河南肿瘤杂志,1997,10(2):194-195.
- [9] 傅志超,程惠华,赖红斌,等. 125 例胶质瘤术后三维适形放疗临床研究的初步结果[J]. 中华放射医学与防护杂志,2007,27(2):164-167.
- [10] Stupp R, Dietrich PY, Ostermann KS, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide [J]. J Clin Oncol,2002,20(14):1375-1382.
- [11] 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(10):987-996.
- [12] Brandes AA,Turazzi S,Basso U, et al. A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma [J]. Neurol,2002,58(12):1759-1762.

(收稿日期:2013-06-20 修回日期:2013-08-03)

(上接第 3907 页)

- [4] 曾春雨. 时间治疗学在高血压治疗中的应用[J]. 中华心血管病杂志,2009,37(1):91-93.
- [5] 牟建军,刘治全. 动态血压技术检测血压变异性的临床意义[J/CD]. 中国医学前沿杂志:电子版,2012,4(1):6-8.
- [6] 张治平,陈国洪,刘成伟,等. ST 段抬高型急性下壁心肌梗死并心力衰竭患者的冠状动脉病变特征[J]. 内科急危重症杂志,2012,18(6):346-347,350.
- [7] Williams B,Lacy PS,Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study [J]. Circulation,2006,113(9):1213-1225.
- [8] 代容,何泉. 老年高血压患者动态脉压指数与冠状动脉病变的相关性研究[J]. 重庆医学,2013,42(4):391-392,395.
- [9] 陈丽曼,英俊岐,高春燕,等. 动态血压监测的临床应用进展[J]. 中国心血管病研究,2013,11(1):66-68.
- [10] Fagard RH,Thijs L,Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension [J]. J Hum Hy-

pertens,2009,23(10):645-653.

- [11] 吴敏,刘芳,付平. 血压变异性研究进展[J]. 中华肾脏病杂志,2012,28(3):245-249.
- [12] 梁晓慧,徐新娟. 血压昼夜节律与肾素-血管紧张素系统及靶器官损害的关系[J]. 新疆医科大学学报,2009,32(2):118-121.
- [13] 聂采现,康长明. 高血压病患者动态血压对左室肥厚及颈动脉内-中膜厚度的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2008,17(1):27-30.
- [14] Kikuya M,Ohkubo T,Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the ohasama study [J]. Hypertension,2005,45(2):240-245.
- [15] Metoki H,Ohkubo T,Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the ohasama study [J]. Hypertension,2006,47(2):149-154.
- [16] 张永明. 急性心肌梗死药物治疗进展[J]. 中国现代药物应用,2011,5(2):130-131.

(收稿日期:2013-06-02 修回日期:2013-07-10)