

36 例复发胶质母细胞瘤再治疗患者临床资料分析

张溢华,王 昊,曾 实,欧阳庆,贺绪智,易 良,许民辉,徐伦山[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 研究影响复发胶质母细胞瘤(GBM)患者预后的因素,对复发患者再次治疗效果进行探讨。**方法** 采用回顾性分析方法,收集 2008 年 3 月至 2013 年 3 月,该院神经外科收治的 36 例复发性 GBM 再治疗患者的临床及随访资料,进行预后影响因素的分析。**结果** 单个因素分析结果表明,性别、切除程度、治疗方式、首次方案对无进展生存期影响,差异有统计学意义($P<0.05$);切除程度对总生存期的影响,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析结果表明,KPS 评分、切除程度、治疗方式对无进展生存期影响,差异有统计学意义($P<0.05$),切除程度对总生存期影响,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 复发 GBM 仍有手术机会全切者,再次治疗能达到缓解症状、提高生活质量、延长生存期的效果。

[关键词] 胶质母细胞瘤;复发;再手术;综合疗法**[中图分类号]** R739.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)03-0365-03**Analysis on clinical data in 36 cases of recurrent glioblastoma retreatment**ZHANG Yihua, WANG Hao, ZENG Shi, OUYANG Qing, HE Xuzhi, YI Liang, XU Minhui, XU Lunshan[△]

(Department of Neurosurgery, Institute of Field Surgery Research, Daping Hospital, Third Military

Medical University, Chongqing, 400042, China)

[Abstract] **Objective** To study the factors influencing prognosis in the patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM) and to investigate the effect of retreatment. **Methods** The retrospective analysis method was adopted to collect the clinical and follow up data in 36 cases of recurrent GBM retreatment in the neurosurgery department of this hospital from March 2008 to March 2013. The prognosis influencing factors were analyzed. **Results** The univariate analysis results showed that the gender, resection degree, treatment mode and initial scheme had the influence on the progression free survival($P<0.05$). The resection degree had an impact on the overall survival($P<0.05$). The multivariate analysis results showed that KPS score, resection degree and treatment mode had effect on the progression free survival($P<0.05$). The resection degree had an influence on the overall survival($P<0.05$). **Conclusion** If the patients with recurrent GBM still has the chance of operation whole excision, the re-treatment can reach the effect for relieving the symptoms, improving the quality of life and prolonging the survival period.

[Key words] glioblastoma; recurrence; reoperation; combined modality therapy

多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是 WHO IV 级星形细胞瘤在成人原发性脑肿瘤中最常见的类型^[1]。新诊断的 GBM 在神经导航、功能定位、术中荧光和术中成像等先进技术辅助下的手术切除安全性和完整性逐步提高,随后同步化疗联合替莫唑胺后 6 个月的辅助治疗,但规范化治疗后复发率仍高,GBM 患者的平均生存时间为(29.40±5.18)个月^[3]。手术治疗是影响首次诊断的 GBM 患者预后的重要因素^[4]。然而,肿瘤复发患者手术治疗的效果仍不清楚,笔者对本院收治的 36 例多次手术治疗的复发 GBM 患者临床特点进行分析,探讨影响患者预后及肿瘤后续治疗的疗效,分析再次手术及其他治疗方法意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2008 年 3 月至 2014 年 3 月收治因以头痛、反应迟钝、癫痫发作、言语不畅、肌力下降等颅内压增高及神经功能缺失症状再次就诊的 GBM 患者 36 例为研究对象。纳入标准:KPS 评分大于或等于 70 分、肿瘤位置在非功能区(额叶 14 例,颞叶 10 例,顶叶 7 例,枕叶 5 例)。首次病理确诊后采取规范化治疗方案^[5]的有 18 例,非规范化治疗 18 例。36 例复发 GBM 患者中,男 23 例,女 13 例,年龄 25~68 岁,平均(42.54±3.53)岁,首次手术后无症状进展期为 1~17

月。平均无症状进展期:规范化治疗组(9.610±4.877)月,非规范化治疗组(6.440±4.551)月;平均总体生存期:规范化治疗组(15.110±5.268)月,非规范化治疗组(12.610±5.952)月。肿瘤局限复发 18 例,其余为非局限复发 18 例^[6-7];本组复发病例再次手术后复查全切 11 例,次全切 13 例,部分切除 12 例。

1.2 方法

1.2.1 影像学检查 手术前后均行磁共振成像(MRI)平扫+增强扫描,包括 T2、FLAIR、DWI、PWI、MRS 等 MRI 序列,排除同步化疗者假性进展或放射性坏死的可能。术后一般在 24~72 h 内行 MRI 复查。根据术后 MRI 复查,切除程度分为:全切,瘤体及瘤体周围的异常信号区域 MRI T1 增强、T2、FLAIR 异常信号全切除;次全切,术后 MRI 复查显示肿瘤 T1 增强消失,T2/FLAIR 异常信号部分残留;部分切除包括:术后 MRI 显示肿瘤 T1 增强消失,T2、FLAIR 异常信号前无明显变化;或肿瘤 T1 增强信号影仍有明显残留^[8-9]。

1.2.2 病理检查 在组织学检查基础上,检查 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化、染色体 1p/19q 杂合体缺失(1p/19qLOH)、异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1)基因、胶质纤维酸性蛋白(GFP)、Ki67 和 p53 蛋白等分子生物学标志。

1.2.3 治疗 新诊断的 GBM 患者分为规范化治疗组和非规范化治疗组。规范化治疗组方案为:最大范围的手术安全切除肿瘤,术后采用“STUPP 方案”行替莫唑胺同步放疗及辅助化疗^[2];其余为非规范化治疗方案。复发后采取如下治疗措施:(1)手术切除+立体定向放射治疗(γ 刀);(2)手术+替莫唑胺化疗;(3)手术+ γ 刀+替莫唑胺化疗。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频数或百分率表示;首先采用 Kaplan-meier 方法进行单个因素分析,再采用 Cox 回归进行多因素分析,逐步回归方法采用 Forward wald 法;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 无进展生存期单个因素分析 性别、切除程度、治疗方式及首次方案对无进展生存期影响,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 无进展生存期单个因素分析结果

项目	n	无进展生存期 [中位时间(95%CI),月]	χ^2	P
年龄(岁)			3.760	0.053
≤40	10	5(2.934,7.066)		
>40	26	8(4.002,11.998)		
性别			5.388	0.020
男	23	10(6.893,13.107)		
女	13	6(4.854,7.146)		
复发位置			2.205	0.138
局限	18	8(5.921,10.079)		
非局限	18	5(2.921,7.079)		
KPS 评分(分)			0.007	0.935
≥80	11	6(2.763,9.237)		
<80	25	8(4.757,11.243)		
切除程度			8.311	0.016
全切	11	11(3.447,18.553)		
次全切	13	8(4.562,11.438)		
部分切	12	4(1.454,6.546)		
治疗方式			7.512	0.023
手术+ γ 刀	6	5(1.799,8.201)		
手术+化疗	22	6(4.870,7.130)		
手术+ γ 刀+化疗	8	13(11.658,14.342)		
首次方案			4.417	0.036
规范化	18	9(6.228,11.772)		
非规范化	18	6(5.020,6.980)		

2.2 无进展生存期多因素分析 KPS 评分、切除程度、治疗方式对无进展生存期影响,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 总生存期单个因素分析 切除程度对总生存期影响,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 总生存期多因素分析 切除程度对总生存期影响,差异

有统计学意义($P < 0.05$),风险比为 2.236(1.365,3.663),见表 4。

表 2 无进展生存期多因素分析结果

项目	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)及 95%CI
KPS 评分	-0.969	0.443	4.790	1	0.029	0.380(0.159,0.904)
切除程度	0.837	0.269	9.692	1	0.002	2.308(1.363,3.909)
治疗方式			9.431	2	0.009	
手术+化疗	1.277	0.639	3.987	1	0.046	3.585(1.024,12.556)
手术+ γ 刀+化疗	1.624	0.529	9.428	1	0.002	5.074(1.799,14.307)

表 3 总生存期单个因素分析结果

项目	n	总生存期 [中位时间(95%CI),月]	χ^2	P
年龄(岁)			0.499	0.480
≤40	10	13(11.482,14.518)		
>40	26	14(10.679,17.321)		
性别			1.350	0.245
男	23	14(12.435,15.565)		
女	13	12(8.477,15.523)		
复发位置			4.666	0.043
局限	18	14(12.337,15.663)		
非局限	18	10(7.921,12.079)		
KPS 评分(分)			<0.001	0.984
≥80	11	14(11.842,16.158)		
<80	25	12(8.083,15.917)		
切除程度			13.080	0.001
全切	11	16(11.954,20.046)		
次全切	13	14(13.140,14.860)		
部分切	12	10(9.200,10.800)		
治疗方式			3.253	0.197
手术+ γ 刀	6	13(11.200,14.800)		
手术+化疗	22	11(8.373,13.627)		
手术+ γ 刀+化疗	8	16(14.152,17.848)		
首次方案			1.371	0.242
规范化	18	15(12.934,17.066)		
非规范化	18	10(8.614,11.386)		

表 4 总生存期多因素分析结果

因素	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)及 95%CI
切除程度	0.805	0.252	10.213	1	0.001	2.236(1.365,3.663)

3 讨 论

GBM 是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤,年发病约为 4.8/10 万人^[10]。目前,GBM 主要采取手术与放疗联合的治疗方案,尽管实施了手术切除、放射及化学辅助治疗,但大多数 GBM 患者的生存时间小于 1 年^[11],其复发率高是生存期短的

主要原因。其复发后主要表现为肿瘤增大或(和)出现新的病灶,即局限复发、远处复发或随着脑脊液播散等^[5]。

复发性 GBM 的预后除与年龄、KPS 评分及肿瘤级别等有关外,切除程度、治疗方式均对无进展生存期具有影响($P < 0.05$)。另外,对于复发 GBM 治疗方案的选择也是一个重要因素。目前,复发性 GBM 的治疗缺乏最佳方案,文献报道再次手术后复发的中位生存期为 6.602 个月^[12],也有研究结果显示复发患者 KPS 评分较高,提高肿瘤全切率患者生存期明显延长^[13]。有证据表明,在提高安全性的基础上,扩大 GBM 的手术切除范围可能会显著改善生存^[14-15],在复发患者全身情况允许条件下手术对于减轻肿瘤占位效应,治疗效果较为理想。对于本研究中肿瘤位于非功能区脑叶的复发患者,应做到保障神经功能下的全切,积极地切除瘤体及瘤体周围的异常信号区域;复发肿瘤位于功能区或向深部结构沿脑脊液播散者,在神经导航、荧光造影剂等先进技术辅助下手术尽最大可能切除肿瘤的同时要注重患者术后生活质量,本研究结果显示肿瘤局限复发者预后优于非局限复发者,手术切除程度也是影响患者生存时间的主要因素。虽然能借助各项先进技术使得肿瘤组织被最大化的切除,但由于 GBM 侵袭性生长的特性,即使在术后 MRI 复查提示:瘤体及瘤体周围在 T1 增强、T2、FLAIR 异常信号区域消失,仍可能有肿瘤细胞残留,造成肿瘤复发。

放射治疗复发性 GBM 是否可提高生存期也存在争议。最初认为放射治疗可能存在脑实质损伤而禁止用于复发性疾病的治疗。BUTOWSKI 等^[16]研究认为,放射治疗可能是安全的并能提高复发性高级别星形细胞瘤患者的生存期。GUYOTAT 等^[17]研究表明,对于肿瘤复发后病灶较小,KPS 评分较高的患者可行立体定向放射外科治疗作为姑息性治疗的选择,但 BUTOWSKI 等^[16]研究结果显示,常规全脑放射治疗后再行立体定向放射外科治疗的方法增加 15~24 Gy 的放射剂量并不能改善 GBM 患者的生存率。什么时候该选择复发性 GBM 的再次放射治疗,SEYSTAHL 等^[18]研究建议在患者年龄适度、KPS 评分较高或肿瘤体积较小的情况下可采用放射性治疗。

利用化学合成药物治疗复发性 GBM 受多方面因素的影响,如治疗标准的变化、纳入标准的差异及患者体质状况的异质性等。替莫唑胺是一种较为高效的化疗药物,常用于 GBM 的治疗。CAMPOS 等^[19]研究表明:放疗期间或者放疗后行替莫唑胺化疗可使 GBM 患者的中位生存期延长至 14.6 个月,而单纯放疗的中位生存期为 12.1 个月,并且毒性很小。为避免引起基因突变而导致治疗效果下降,替莫唑胺化疗时也应注意治疗周期和剂量。笔者对新确诊为 GBM 时初始治疗方案及复发后治疗措施的不同进行生存分析比较,得出本组中最优治疗方案为:新诊断患者采取标准治疗方案,即在头皮伤口拆线后 2~3 d 即开始放疗,剂量 60 Gy,共 30 次持续 6 周,同步进行替莫唑胺化疗,口服 75 mg/m²;同步放疗后继续口服替莫唑胺化疗 6 个周期(每周期 28 d,其中口服药物 5 d,休息 23 d)。

总之,影响复发性 GBM 患者的预后因素有很多,手术和放化疗仍然是治疗的主要方案,但由于肿瘤复发时生长部位及生物学特性不同,再次手术和放疗的效果尚有争议。可以明确的是,通过手术切除可再次明确病理分型,结合化疗药物、抗血

管生成疗法及靶向生物免疫治疗,进一步优化 GBM 的个体化治疗策略,对复发肿瘤仍位于非功能区有手术全切可能的病例,手术全切及综合治疗可改善患者的生活质量和部分患者的预后。

参考文献

- [1] MASON P, MAESTRO D, EISENSTAT D, et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme[J]. *Curr Oncol*, 2007, 14(3): 110-117.
- [2] STUPP R, MASON W P, MJ V D B, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [3] LAWS R, PARNEY F, HUANG W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the glioma outcomes project[J]. *J Neurosurg*, 2003, 99(3): 467-473.
- [4] NAVA F, TRAMACERE I, FITTIPALDO A, et al. Survival effect of first and second-line treatments for patients with primary glioblastoma: a cohort study from a prospective registry, 1997-2010[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(5): 719-727.
- [5] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2015)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 485-509.
- [6] SONODA Y, SAITO R, KANAMORI M, et al. The association of subventricular zone involvement at recurrence with survival after repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54(4): 302-309.
- [7] DEORAH S, LYNCH C F, SIBENALLER Z A, et al. Trends in brain cancer incidence and survival in the united states: surveillance, epidemiology, and end results program, 1973-2001[J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 20(4): E1.
- [8] 陈加贝, 漆松涛, 欧阳辉, 等. 影响胶质母细胞瘤患者预后的多因素分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2015, 31(1): 48-53.
- [9] MORSY A A, NG W H. Re-do craniotomy for recurrent glioblastoma[J]. *CNS Oncol*, 2015, 4(2): 55-57.
- [10] BRANDES A A, BARTOLOTTI M, TOSONI A, et al. Patient outcomes following second surgery for recurrent glioblastoma[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(8): 1039-1044.
- [11] LI R, CHEN X C, YOU Y P, et al. Comprehensive portrait of recurrent glioblastoma multiforme in molecular and clinical characteristics[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 30968-30974.
- [12] AZOULAY M, SANTOS F, SHENOUDA G, et al. Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution[J]. *J Neurooncol*, 2017, 132(3): 419-426.
- [13] MONTEMURRO N, PERRINI P, BLANCO M O, et al. Second surgery for recurrent glioblastoma: a concise overview of the current literature[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 142: 60-64.

参考文献

- [1] CRUZ-VILLALÓN G, PÉREZ-GIRALDO C. Effect of alicin on the production of polysaccharide intercellular adhesin in *Staphylococcus epidermidis*[J]. *J Appl Microbiol*, 2011, 110(3):723-728.
- [2] KAPLAN J B, JABBOURI S, SADOVSKAYA I. Extracellular DNA-dependent biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* RP62A in response to subminimal inhibitory concentrations of antibiotics[J]. *Res Microbiol*, 2011, 162(5):535-541.
- [3] TCHOUAFFI-NANA F, BALLARD T E, CARY C H, et al. Nitazoxanide inhibits biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* by blocking accumulation on surfaces[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(7):2767-2774.
- [4] IIDA K, HIRATA S, NAKAMUTA S, et al. Inhibition of cell division of *Escherichia coli* by a new synthetic penicillin, piperacillin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1978, 14(2):257-266.
- [5] SHI H Q, SUN F J, CHEN J H, et al. Opposite effects of cefoperazone and ceftazidime on S-ribosylhomocysteine lyase/autoinducer-2 quorum sensing and biofilm formation by an *Escherichia coli* clinical isolate[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5):2334-2340.
- [6] XU Z G, GAO Y, HE J G, et al. Effects of azithromycin on *Pseudomonas aeruginosa* isolates from catheter-associated urinary tract infection[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2):569-572.
- [7] ASADISHAD B, HIDALGO G, TUFENKJI N. Pomegranate materials inhibit flagellin gene expression and flagellar-propelled motility of uropathogenic *Escherichia coli* strain CFT073[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2012, 334(2):87-94.
- [8] FONSECA A P, EXTREMINA C, FONSECA A F, et al. Effect of subinhibitory concentration of piperacillin/tazobactam on *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Med Microbiol*, 2004, 53(Pt 9):903-910.
- [9] DE SOUZA FILHO J A, DINIZ C G, BARBOSA N B, et al. Morphological, biochemical, physiological and molecular aspects of the response of *Fusobacterium nucleatum* exposed to subinhibitory concentrations of antimicrobials[J]. *Anaerobe*, 2012, 18(6):566-575.
- [10] SILVESTRO E M, NAKANO V, ARANA-CHAVEZ V E, et al. Effects of subinhibitory concentrations of clindamycin on the morphological, biochemical and genetic characteristics of *Bacteroides fragilis* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, 257(2):189-194.
- [11] VAN DER PLAS M J, JUKEMA G N, WAI S W, et al. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(1):117-122.
- [12] EVANS K L, KANNAN S, LI GANG, et al. Eliminating a set of four penicillin binding proteins triggers the Rcs phosphorelay and Cpx stress responses in *Escherichia coli* [J]. *J Bacteriol*, 2013, 195(19):4415-4424.
- [13] LEMON K P, HIGGINS D E, KOLTER R. Flagellar motility is critical for *Listeria monocytogenes* biofilm formation[J]. *J Bacteriol*, 2007, 189(12):4418-4424.
- [14] O'TOOLE G A, KOLTER R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development[J]. *Mol Microbiol*, 1998, 30(2):295-304.
- [15] WOOD T K, GONZÁLEZ BARRIOS A F, HERZBERG M, et al. Motility influences biofilm architecture in *Escherichia coli* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 72(2):361-367.
- [16] HORII T, MORITA M, MURAMATSU H, et al. Effects of mupirocin at subinhibitory concentrations on flagella formation in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(5):1175-1179.
- [17] FONSECA A P, SOUSA J C. Effect of antibiotic-induced morphological changes on surface properties, motility and adhesion of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* strains under different physiological states[J]. *J Appl Microbiol*, 2007, 103(5):1828-1837.

(收稿日期:2017-07-03 修回日期:2017-09-10)

(上接第 367 页)

- [14] ARCHAVLIS E, TSELIS N, BIRN G, et al. Survival analysis of HDR brachytherapy versus reoperation versus temozolomide alone: a retrospective cohort analysis of recurrent glioblastoma multiforme[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(3):480-485.
- [15] SOUHAMI L, SEIFERHELD W, BRACHMAN D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of radiation therapy oncology group 93-05 protocol[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(3):853-860.
- [16] BUTOWSKI N A, SNEED P K, CHANG S M. Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(8):1273-1280.
- [17] GUYOTAT J, SIGNORELLI F, FRAPPAZ D, et al. Is reoperation for recurrence of glioblastoma justified? [J]. *Oncol Rep*, 2000, 7(4):899-904.
- [18] SEYSTAHL K, WICK W, WELLER M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--an update[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 99(3):389-408.
- [19] CAMPOS B, OLSEN L R, URUP T, et al. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma[J]. *Oncogene*, 2016, 35(45):5819-5825.

(收稿日期:2017-07-13 修回日期:2017-09-20)