

胼胝体胶质瘤的预后影响因素 (附 60 例分析)

王春琳 卢亦成 陈菊祥 徐涛 赵振宇 潘源 胡国汉 骆纯 严勇 王涛

【摘要】 目的 分析与胼胝体胶质瘤患者预后相关的临床因素。方法 回顾性分析第二军医大学长征医院神经外科自 1995 年 1 月至 2007 年 12 月收治、接受手术和行术后放、化疗的 60 例胼胝体胶质瘤患者的临床资料,随访其生存状况,分析性别、年龄、肿瘤部位、术前机能状况标准(KPS)评分、术前有无癫痫、肿瘤病理级别、肿瘤大小、影像学强化、手术切除程度对胼胝体胶质瘤患者生存预后的影响。结果 Kaplan-Meier 法单因素分析显示年龄小、KPS 评分高和胶质瘤病理级别低患者无进展生存时间(PFS)及总生存时间(OS)均较长,胶质瘤部位不同患者 OS 不同,相比差异均有统计学意义($P < 0.05$);Cox 多元回归分析显示年龄、肿瘤病理级别为胼胝体胶质瘤患者 PFS 的影响因素,而年龄、病理级别、手术切除程度是 OS 的影响因素。结论 患者年龄较小、肿瘤病理级别低及切除程度高是胼胝体胶质瘤患者预后的保护因素,采取积极正确的治疗策略可使患者的预后得到改善。

【关键词】 胼胝体; 神经胶质瘤; 预后; 影响因素

【中图分类号】 R730.264 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8925(2009)08-0820-05

Analysis of the factors affecting the clinical outcomes of corpus callosal gliomas WANG Chun-lin, LU Yi-cheng, CHEN Ju-xiang, XU Tao, ZHAO Zhen-yu, PAN Yuan, HU Guo-han, LUO Chun, YAN Yong, WANG Tao. Shanghai Institute of Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
Corresponding author: CHEN Ju-xiang, Email: juxiangchen@yahoo.com

【Abstract】 Objective To identify the factors that influence the prognosis and particularly the survival of patients with corpus callosal gliomas. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data was conducted involving 60 patients with corpus callosal gliomas treated between January, 1995 and December, 2007. All the patients underwent surgical tumor resection with postoperative radiotherapy and chemotherapy. Kaplan-Meier and Cox regression model were used to evaluate the possible prognostic factors including the patients' gender, age, preoperative Karnofsky performance status (KPS), tumor locations, preoperative epilepsy, histological grade, enhancement pattern on magnetic resonance imaging (MRI), extent of surgical resection, and tumor size. **Results** Kaplan-Meier analysis revealed that age, preoperative KPS score, and histological grade had significant influences on progression-free survival (PFS) and overall survival time of the patients. The tumor location had a significant impact on the overall survival time of the patients, but did not obviously affect the PFS. Multivariate analysis with the Cox regression model indicated that age, histological grade, and extent of surgical tumor resection significantly influenced the overall survival time of the patients, and age and histological grade of the tumor significantly affected the PFS. **Conclusion** A younger age, lower pathological grade and radical surgical resection of the tumor are the protective prognostic factors in patients with corpus callosal gliomas, while gender, tumor size, tumor location, and KPS score before operation have no prognostic significance.

【Key words】 Corpus callosum; Gliomas; Prognosis; Risk factors

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2009.08.017

基金项目: 国家 863 高科技计划项目(2007AA02Z483); 国家自然科学基金(30772247)

作者单位: 200003 上海, 第二军医大学长征医院神经外科, 上海市神经外科研究所

通信作者: 陈菊祥, Email: juxiangchen@yahoo.com

胼胝体胶质瘤是一种解剖部位特殊且手术难以全切除的颅内肿瘤,其主要临床表现包括精神淡漠,嗜睡,智力、记忆力减退,运动障碍等^[1]。现阶段脑胶质瘤治疗策略仍以显微手术为主,辅助以放疗、化疗、生物治疗等。尽管神经导航、术中 MRI 和电生理监测技术的发展和运用使脑肿瘤的治疗效果得到显著改善,但由于胼胝体部位特殊,病变深在,常累及双侧大脑半球,侵犯范围广泛,难以做到全切,胼胝体胶质瘤残留发生率较高,手术全切率较其他部位低,因此采用何种治疗手段及治疗规划就难以确定,优劣之间难以比较。第二军医大学长征医院神经外科自 1995 年 1 月至 2007 年 12 月共收治 82 例胼胝体胶质瘤患者,其中手术 73 例。本研究采用 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 回归分析法,以无进展生存时间(progress-free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS)为反应变量,对患者性别、年龄等 9 项临床及影像学因素进行预后生存分析,以了解它们对胼胝体胶质瘤疗效的影响,以期为临床治疗方案的选择及评估预后提供依据。

资料与方法

一、临床资料

对 82 例胼胝体胶质瘤患者进行随访,根据如下标准将患者纳入本研究:(1)接受开颅手术治疗,排除仅行活检病例及未针对肿瘤行手术切除病例;(2)排除直接因手术并发症引起的术后短期死亡(术后存活时间<1 个月);(3)各项指标记录完整,标准统一;(4)按显微镜下及术后 3 个月复查增强 MRI 判断胶质瘤切除范围;(5)按 2000 年 WHO 关于神经系统分类及分级标准^[2]进行胶质瘤病理分类和分级,其中 I、II 级定义为低级别胶质瘤(Low-grade gliomas, LGGs), III、IV 级定义为高级别胶质瘤(high-grade gliomas, HGGs);(6)以手术当日至肿瘤性死亡或随访截止日期定义为 OS(月),PFS 按国际抗癌联合会(international union against cancer, UICC)标准^[3]计算,瘤体大小无增大及症状无加重为无进展。符合上述条件患者 60 例,其中男性 40 例,女性 20 例;年龄 14~85 岁,平均年龄 44.22 岁;病程 0.13~120 个月,平均病程 9.41 个月。术前生活质量按患者机能状况标准(Karnofsky performance status, KPS)进行评分。

二、治疗及随访方法

治疗策略为显微手术切除肿瘤,术后辅助性放疗与化疗,切除程度以显微镜下观察及术后复查增

强 MRI 为依据,分为显微镜下肉眼全切除与部分切除。术后胶质瘤病理学为 II 级以上者行化疗和放疗。放、化疗方案基本一致,化疗方案为替尼泊苷+甲环亚硝脲,间隔 6~8 周重复,共行 6 个疗程;经济条件较好者行口服替莫唑胺,按身高体重换算体表面积来计算用量,连续口服药物 5 d, 28 d 为 1 疗程,共 6 疗程;根据病理级别和范围进行个体化设定⁶⁰Co 外照射放疗,定位根据术前及术后 MRI 所示,标准放疗靶区在肿瘤水肿边缘 1~2 cm 视野内,采用加速高分割放疗。

结合电话与定期门诊随访。术后 1 年内每 3 个月行增强 MR 检查 1 次,1 年后每 6 个月 1 次,但若出现新的临床症状或体征即及时行 MR 检查。以影像学检查发现有肿瘤复发定为病情进展。生存时间从手术日期开始计算,随访截止日期为 2008 年 11 月 30 日,主要监测 PFS 与 OS。随访已死亡者获完全数据,仍存活者及死于非原发病获不完全数据。

三、统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理,采用 Kaplan-Meier 生存分析法,以 PFS 和 OS 为反应变量,PFS、OS 的比较采用 Log-Rank 检验,分别考察 9 项临床及影像学因素对生存时间的影响,再对全部因素进行 Cox 多因素回归分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、Kaplan-Meier 法生存分析

对 60 例胼胝体胶质瘤患者的 PFS、OS 及 9 个预后影响因素行 Kaplan-Meier 法生存分析,具体结果见表 1。单因素分析结果显示,年龄小、KPS 评分高及病理级别低者 PFS 及 OS 均较长,不同年龄段、KPS 评分、病理级别患者生存曲线的比较分别见图 1~3,肿瘤部位不同患者 OS 的差异有统计学意义($P < 0.05$);而性别、术前是否有癫痫、肿瘤大小、肿瘤强化及切除程度对患者生存时间无明显影响。

二、Cox 多元回归分析

采用基于偏最大似然估计的向前逐步回归法(LR 法)行全变量模型分析,进入模型和从模型中剔除变量的水准分别为 0.05 和 0.1。Cox 分析的具体结果见表 2 和表 3(只列出被纳入方程的变量),性别、术前 KPS 评分、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤强化、术前是否有癫痫均不是 PFS 及 OS 的危险因素,年龄小、肿瘤病理级别低是 PFS 延长的保护因素,切除程度对 PFS 长短无明显影响;而年龄小、肿瘤病理级别低、完全切除均是 OS 延长的保护因素。

表 1 60 例胼胝体胶质瘤患者的生存时间及影响因素

Tab.1 Univariate analysis of the factors affecting the prognosis of the 60 patients with corpus callosal glioma

因素	组别	例数	PFS(月)	χ^2 值	P 值	OS(月)	χ^2 值	P 值
性别	男	40	41.396±5.913	0.128	0.720	47.239±5.999	0.881	0.348
	女	20	40.863±5.278			64.840±14.817		
年龄(岁)	<60	48	49.426±6.032	15.550	0.000	59.083±6.615	15.904	0.000
	≥60	12	18.000±5.136			24.250±5.157		
KPS 评分	<80	33	30.276±3.910	6.732	0.009	36.648±3.935	8.253	0.004
	≥80	27	56.866±8.988			68.777±9.986		
癫痫	无	45	38.649±5.636	1.423	0.233	45.235±5.762	1.880	0.170
	有	15	49.960±7.249			65.767±12.564		
肿瘤大小 (cm)	<5	21	37.944±5.230	0.003	0.960	51.268±8.002	0.008	0.929
	≥5	39	42.556±6.184			50.275±6.898		
强化效应	无	4	45.750±15.239	0.076	0.783	63.000±3.000	0.584	0.445
	有	56	42.238±5.340			49.784±5.790		
发生部位	前部	39	42.101±5.717	5.595	0.061	53.186±6.912	6.914	0.032
	中部	16	46.188±8.104			51.979±8.428		
	后部	5	15.800±4.793			19.400±4.981		
病理级别	低级别	30	55.732±7.389	10.937	0.001	68.381±7.801	17.845	0.000
	高级别	30	27.172±4.389			30.001±4.387		
切除程度	全切除	39	46.193±7.788	0.147	0.701	55.796±8.346	0.430	0.512
	部分切除	21	39.055±5.320			46.236±6.458		

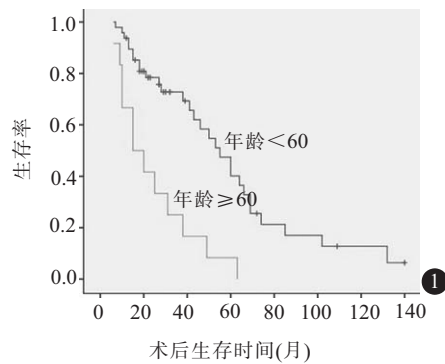


图 1 不同年龄段患者生存曲线比较

Fig.1 Survival curves of the patients at different ages

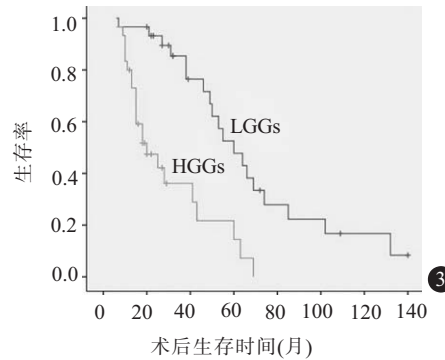


图 3 不同病理级别患者的生存曲线比较

Fig.3 Survival curves of the patients with different histological grades of the tumor

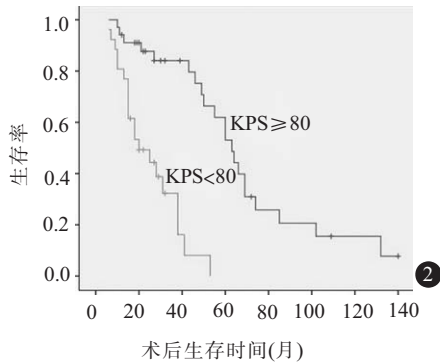


图 2 不同 KPS 评分患者的生存曲线比较

Fig.2 Survival curves of the patients with different KPS scores before operation

讨 论

研究表明胶质瘤病理级别较低及术前 KPS 评分较高是预后较好指标^[3]。本研究单因素分析提示病理级别较低是 PFS 及 OS 的保护因素，在多因素分析中病理级别也得到相同结果；单因素分析显示术前 KPS 评分高的患者，其 PFS 及 OS 较长，但在 Cox 回归多因素分析中，尚未发现术前 KPS 评分高低对 PFS 及 OS 产生影响。考虑原因系术前 KPS 评分高低与年龄大小密切相关，二个因素存在交互作用，致使不同术前 KPS 水平在本组患者的多因素分析中未发现明显差异。

表 2 60 例胼胝体胶质瘤患者 PFS 的 Cox 分析结果

Tab.2 PFS Cox analysis of age and pathological grade of the tumor that affect the progression-free survival of the patients

因素	回归系数	标准误	P值	相对危险度	95%可信区间
年龄	1.069	0.367	0.004	2.913	1.418~5.982
病理级别	0.858	0.342	0.012	2.358	1.206~4.611

表 3 60 例胼胝体胶质瘤患者 OS 的 Cox 分析结果

Tab.3 PFS Cox analysis of age, pathological grade and extent of surgical resection of the tumor that affect the overall survival time of the patients

因素	回归系数	标准误	P值	相对危险度	95%可信区间
年龄	0.957	0.376	0.011	2.605	1.246~5.448
病理级别	1.492	1.492	0.000	4.445	2.016~9.800
切除程度	0.716	0.716	0.045	2.047	1.018~4.116

Shinojima等^[4]研究认为女性胶质母细胞瘤患者容易获得较长生存期,但更多研究认为性别对预后无明显影响^[3,5-7],本研究结果也提示胼胝体胶质瘤患者性别与生存预后无关。有研究认为年龄在 40 岁以下的脑胶质瘤患者生存期较长^[5,7]。考虑到 60 岁以上人群的个体细胞、组织、器官、系统的生理状态和功能减退,对手术耐受及术后放化疗的耐受均比年轻人差,本研究采用 60 岁作为分组标准。结果显示 <60 岁组与 ≥60 岁组患者 PFS 分别为 49 和 18 个月,OS 分别为 59 和 24 个月,单因素与多因素分析显示其差异均有统计学意义($P<0.05$)。Lutterbach 等^[7]认为年轻患者生存期长的原因主要为年轻患者体质状况较好,能接受较为彻底的手术和耐受较大剂量的术后放疗与化疗,而且年轻患者肿瘤细胞的增殖指数相对较低。但这些推测尚需进一步证实。

最大直径和体积均可表示肿瘤大小,前者较为简单,常被采用^[8]。本研究以最大直径 5 cm 来划分肿瘤大小,单因素分析显示其对 PFS 及 OS 无明显影响。Kreth 等^[9]发现肿瘤体积大于 20 mL 是一种不良预后的标志,但本组数据表明在胼胝体胶质瘤中,肿瘤大小与 PFS、OS 无明显相关,与某些文献报道一致^[10,11],考虑原因如下:累及胼胝体的胶质瘤部位深在,手术操作入路中有回流至上矢状窦的皮层静脉及胼缘动脉、胼周动脉,影响手术视野对肿瘤的暴露,总体手术全切除比例较其他部位低,肿瘤虽大小不同,但残存率均较高,肿瘤残留对预后的影响掩盖了肿瘤大小对预后的作用。

常用的胼胝体胶质瘤部位划分方法有 2 种:(1)以解剖学及功能划分,分为嘴部、膝部、体部、压部。嘴部与终板相连,体部连接两侧额、颞、顶、枕各叶的纤维,压部为连接两枕叶的纤维,体部腹面有透明隔、穹窿与之相连,胼胝体投射纤维组成胼胝体辐射

是胼胝体胶质瘤向两侧大脑半球蔓延或大脑半球胶质瘤向对侧大脑半球侵犯的重要途径^[12]。胼胝体胶质瘤引起的临床症状多样,如累及膝部、额叶出现精神症状(缄默、少语或性格改变等);侵入大脑半球内出现偏瘫、感觉障碍等;胼胝体压部的胶质瘤出现视力障碍、颞侧偏盲等;胶质瘤向下压迫或突入脑室系统导致脑室变形、室间孔堵塞,可发生颅内压增高。(2)以影像及术中辨认肿瘤位置而采用 3 分法^[13],分为前部、中部、后部 3 部分。本研究采取 3 分法,结果显示肿瘤侵犯前中后 3 个部位相互比较,仅在单因素分析中患者的 OS 差异有统计学意义($P<0.05$),但未进入最终模型,考虑系因为胼胝体胶质瘤发病部位多见于膝部及体部^[14],位于后部的发病率相对较低。在本组患者中也有相同表现,位于胼胝体后部的肿瘤例数仅 5 例,故得出二者之间关系的结论尚需进一步大样本研究。

现阶段脑胶质瘤的治疗策略仍以显微手术为主,手术可以减少肿瘤的体积,降低颅内压,延缓肿瘤生长,但因胶质细胞瘤系恶性,呈浸润性生长方式,故不可能对肿瘤进行真正意义上的全切除,手术只能达到减少肿瘤细胞数量的目的。理论上,在辅助性治疗措施一致的情况下,显微镜下肉眼全切除肿瘤比部分切除或单纯活检有利于延长 HGGs 生存期并能提高生活质量,但 Quigley 等^[15]总结 20 项脑胶质瘤研究指出,大部分研究(16/20)认为肿瘤切除程度与生存预后无关。近年来,随着包括术中神经导航定位技术在内的显微手术及影像学发展,全切或次全切除胼胝体胶质瘤可取得良好的临床效果^[16,17]。Duffau 等^[13]认为胼胝体胶质瘤手术时切除部分胼胝体可改善生活质量,并不提高风险。本组患者肿瘤切除术后未出现永久性胼胝体功能障碍表现,这可能与术者评估手术切除程度时存在主观因

素有关。免疫荧光标记引导可提高切除肿瘤的准确性,但并未发现生存期有明显变化^[19]。有关胶质瘤的手术切除程度与预后的关系目前尚无定论。本研究多因素分析显示切除程度是 OS 的危险因素,此结果提示肿瘤的增殖和复发与患者本身状态(如年龄大小)及肿瘤细胞本身性质(如病理级别高低)密切相关,外部手术干预与其关系较小。因为理论上胶质瘤呈广泛性浸润性生长,显微外科手术也不可能对肿瘤进行真正意义上的全切除而达到“无瘤”生存,仅能达到减少肿瘤细胞负荷数量的作用。同时正是因为尽可能多地切除肿瘤,减少肿瘤体积,使肿瘤细胞负荷数量级明显减少,并产生更多的颅腔内部空间以缓解逐渐增大的肿瘤体积,降低颅内压力,使得患者的生存质量得到提高,OS 得到延长。

Ozbek 等^[20]认为术前有癫痫者预后较好与患者得到早期诊断与治疗有关,而且癫痫可能代表预后较好的一类特殊病理类型肿瘤。本组 15 例患者术前出现癫痫,有癫痫者 PFS 与 OS 分别为 50 及 66 个月,无癫痫者分别为 39 及 45 个月,差异无统计学意义 ($P>0.05$),这与本组癫痫发作病例数偏少(15/60)有关,有待大样本前瞻性研究进一步证实。肿瘤影像增强效应是通过伴有血管渗漏的增殖内皮来反映肿瘤的低分化生物学特征,增强效应是脑胶质瘤预后的重要因素。Pope 等^[21]发现 MRI 影像中胶质瘤无强化是预后良好的标志,但在大样本研究中未发现强化效应与预后相关^[10],与本研究结果一致。

综上所述,影响胼胝体胶质瘤预后的因素是年龄、病理级别以及是否全切肿瘤,而患者性别、胶质瘤体积大小、部位和术前是否有癫痫等对预后的影响尚未证实。尽管胼胝体胶质瘤预后较差,但采取积极正确的治疗策略可使患者的预后得到改善。

参 考 文 献

- [1] Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumors of the nervous system: World Health Organization of tumors[M]. Lyon, France: IARC Pres, 2000: 55-69.
- [2] UICC. 成人及儿童肿瘤内科手册[M]. 孙燕译. 北京: 学术期出版社, 1988: 29.
- [3] Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al. Primary brain tumours in adults[J]. Lancet, 2003, 361(9354): 323.
- [4] Shinojima N, Kochi M, Hamada J, et al. The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme [J]. J Neurosurg, 2004, 101(2): 219.
- [5] Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2005, 64(6): 479-489.
- [6] Deb P, Sharma MC, Mahapatra AK, et al. Glioblastoma multiforme with long term survival[J]. Neurol India, 2005, 53(3): 329.
- [7] Lutterbach J, Bartelt S, Momm F, et al. Is older age associated with a worse prognosis due to different patterns of care? A long-term study of 1346 patients with glioblastomas or brain metastases [J]. Cancer, 2005, 103(6): 1234.
- [8] 杨李轩, 夏之柏, 黄正松. 幕上大脑半球高级别星形细胞瘤预后的影响因素分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(4): 225.
- [9] Kreth FW, Faist M, Rossner R, et al. Supratentorial World Health Organization grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas [J]. Cancer, 1997, 79(2): 370-379.
- [10] Leighton C, Fisher B, Bauman G, et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and the timing of radiation[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(4): 1294-1301.
- [11] Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, et al. Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables [J]. Cancer, 1993, 72(1): 190-195.
- [12] Bourekas EC, Varakis K, Bruns D, et al. Lesions of the corpus callosum: MR imaging and differential considerations in adults and children[J]. Am J Roentgenol, 2002, 179(1): 251-257.
- [13] Duffau H, Khalil I, Gatignol P, et al. Surgical removal of corpus callosum infiltrated by low-grade glioma: functional outcome and oncological considerations[J]. J Neurosurg, 2004, 100(3): 431-437.
- [14] 张剑宁, 易声禹, 吴声伶. 胼胝体肿瘤的特点[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1993, 19(3): 168-169.
- [15] Quigley MR, Maroon JC. The relationship between survival and the extent of resection in patients with supratentorial malignant gliomas[J]. Neurosurgery, 1991, 29(3): 385-389.
- [16] 陈菊祥, 卢亦成, 孙克华, 等. 侧脑室胶质瘤的显微外科手术策略 [J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(11): 1143-1147.
- [17] 耿少华, 焦保华, 卢圣奎. 显微手术治疗胼胝体前部胶质瘤 30 例报告[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005, 13(5): 369-371.
- [18] Chang SM, Parney IF, Huang W, et al. Glioma outcomes investigators: 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.
- [19] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial [J]. Lancet Oncol, 2006, 7(5): 392-401.
- [20] Ozbek N, Cakir S, Gursel B, et al. Prognostic significance of seizure in patients with glioblastoma multiforme[J]. Neurol India, 2004, 52(1): 76.
- [21] Pope WB, Savre J, Perlina A, et al. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas[J]. AJNR, 2005, 26(10): 2466.

(收稿日期:2009-04-20)

(本文编辑:王志娟)