

## 临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.11.012

## WHO Ⅲ 级胶质瘤患者放疗或联合化疗治疗的预后因素分析

罗 飞

(河南省安阳市人民医院神经外科, 安阳 455000)

**【摘要】**目的:研究 WHO Ⅲ 级胶质瘤患者放疗或联合化疗治疗后的预后因素。方法:本组 59 例胶质瘤患者被纳入研究。所有患者手术后 6 个星期内开始总平均剂量为 59.4 Gy 的放疗,放疗之后 4 个星期内开始接受化疗。根据术后治疗方案分为单独放疗组和放疗加化疗组,所有患者治疗结束后均定期随访。生存质量采用 *Kaplan-Meier* 法计算生存率并采用 *Log* 秩检验;多因素分析使用 *Cox* 比例风险模型。结果:总体生存期延长受年龄、良好体力状态、间变性少突胶质细胞瘤的组织学诊断、完全切除或放疗后加辅助 PCV 化疗独立影响。基于终末节点的中位生存期,可将研究对象分为 4 组。不依赖于组织学诊断,完全切除术后给予放疗加 PCV 化疗治疗的患者或不完全切除但具有最佳体力状态(ECOG 评分 0 级)的患者可预期达到更长的生存期。基于术后临床环境,使用目前的结果可估算生存概率。结论:分组可以成功预测 WHO Ⅲ 级胶质瘤患者的生存期。体力状态、切除范围、组织学诊断和治疗方式是患者生存期的主要决定因素。

**【关键词】**胶质瘤;放疗;化疗;预后因素**【中国图书分类法分类号】**R739.41**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-06-19

## Prognostic factors of WHO Ⅲ grade glioma patients treated with radiotherapy or chemotherapy

LUO Fei

(Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Anyang)

**【Abstract】Objective:** To study the prognostic factors of WHO Ⅲ grade glioma patients treated with radiotherapy or chemotherapy. **Methods:** Totally 59 gliomas patients were included in this study. All patients within six weeks after the operation began radiotherapy with total average dose of 59.4 Gy and received chemotherapy at four weeks after radiotherapy. They were divided into radiotherapy (RT) group and combined radiochemotherapy (RCT) group according to their treatment methods after the operation. All patients were followed up periodically after treatment. Survival probabilities were estimated based on *Kaplan-Meier* survival analysis and *Log* rank test. *Cox* proportional-hazards model was used for multivariate regression analysis. **Results:** The prolonged overall survival time was affected by age, good physical condition, anaplastic oligodendrocytoma histological diagnosis, complete resection or radiotherapy plus PCV chemotherapy. Based on the median survival time of the terminal node, all patients in this study were divided into four groups. Patients received radiotherapy plus PCV chemotherapy after complete resection without depending on histological diagnosis and those with incomplete resection but the best physical condition (ECOG score was 0 grade) can be expected to achieve a longer lifetime. Based on the postoperative clinical environment, the current results can be used to estimate the probability of survival. **Conclusions:** The grouping can successfully predict the survival time of patients with WHO Ⅲ grade glioma. Physical condition, extent of resection, histological diagnosis and treatment methods are the major determinants for the survival time of patients.

**【Key words】**glioma; radiotherapy; chemotherapy; prognostic factors

脑胶质瘤是起源于脑部神经胶质细胞最为常见的颅内肿瘤,约占所有颅内肿瘤的 45% 左右,也是中枢神经系统预后较差的原发性恶性肿瘤<sup>[1,2]</sup>。近 30 年来,原发性恶性脑肿瘤发生率逐年递增,年增长率约为 1.2%,中老年人群尤为明显<sup>[3]</sup>。对于 WHO

I、II 级低级别的神经胶质瘤患者,通过手术治疗可达到治疗目的。如果对 WHO Ⅲ 级神经胶质瘤高级别患者单纯采用手术治疗,预后较差,因此,必须采用术后放疗或联合化疗的综合治疗措施。WHO Ⅲ 级神经胶质瘤主要包括间变性星形细胞瘤 (Anaplastic astrocytoma, AA)、间变性少突胶质细胞瘤 (Anaplastic oligodendrocytoma, AO) 和间变性少突-

作者介绍:罗 飞(1976-),男,主治医师,  
研究方向:脑血管、脑肿瘤。

星形细胞瘤 (Anaplastic oligoastrocytoma, AOA)。由于影响胶质瘤患者预后的因素有很多,因此,预测 WHOⅢ级神经胶质瘤生存结果是一种重要治疗方法。本研究评估了 WHOⅢ级胶质瘤患者放疗或联合化疗治疗预后因素,为更好地指导临床实践提供有力证据。现将研究结果报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

本组选择 2008 年 2 月到 2011 年 2 月在我院接受治疗并初诊为 AA、AO 和 AOA 的患者共 59 例。其中男 37 例,女 22 例,年龄 21~63 岁,平均年龄 43.65 岁。根据基线治疗方案,无论单独放疗 (Radiotherapy, RT) 或 RT+PCV 化疗,根据 WHO 2000 年的分类法进行组织学诊断重新评估。Excel 表记录研究对象年龄、体力状态、切除范围和手术后的主要治疗方式等临床资料。出院患者进行电话随访。纳入与排除标准: (1) 手术后病理检查明确诊断为 WHOⅢ级胶质瘤, Karnofsky 评分  $\geq 60$  分。经手术肉眼全切,或部分切除肿瘤者。 (2) 患者自愿接受治疗方案、能够配合随访并签署知情同意书。 (3) 实验室检查血红蛋白  $\geq 100$  g/L, 白细胞计数  $\geq 4 \times 10^9$  个/L, 血小板计数  $\geq 100 \times 10^9$  个/L; 肝肾功能无严重损害 (异常值  $>$  正常值上限 1.50 倍)。 (4) 排除手术后经过其它化疗方案化疗或者曾接受立体定向神经外科放射治疗者, 妊娠或哺乳期妇女, 对化疗药物过敏者以及对放化疗期不能耐受者。2 组患者的基本情况经统计学分析具有可比性。本研究得到我院伦理委员会的批准, 并且所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

根据手术日期至患者的死亡日期测量生存期。年龄划分为 50 岁以下、50 岁和 50 岁以上。体力状态根据东部肿瘤协作组 (Eastern cooperative oncology group, ECOG) 量表进行评分<sup>[4]</sup>。基于术后即刻 (30 min 内) 影像学检查结果, 切除范围可归类为完全切除或不完全切除, 不存在脱落患者。在 T1 增强图像上的增强残余病灶或 T2 图像上的无磁共振图像增强的高信号强度病灶被视为残余病灶。组织学诊断和基线治疗方案也包括在分析中。基于终末节点的中位生存期进行分组分析。

### 1.3 治疗方法<sup>[5,6]</sup>

所有患者于手术后 6 个星期内开始总平均剂量为 59.4 Gy 的放疗, 每周放疗 5 次, 每次 1.8 Gy。肿瘤目标体积包括残余瘤体积或手术空腔和 3 cm 的水肿带。3 例患者由于无法耐受而未完成计划的放疗剂量。RT 结束后, 4 个星期内开始 PCV 化疗。每个周期包括: 第 1 天口服洛莫司汀 110 mg/m<sup>2</sup>, 第 8~21 天口服丙卡巴腴 60 mg/m<sup>2</sup>, 第 8 和 29 天静脉注射长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup>。每 6 周重复 1 个周期。每例患者完成的周期平均数为 5.8 个周期。由于无法耐受, 42% 患者接受 PCV

治疗不到 6 个周期。所有患者治疗结束后均定期随访。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 法计算总体生存分布。Log 秩检验 (显著性水平  $\alpha=0.05$ ) 用于检验总体生存分布中关于预后变量的差异。Cox 比例风险模型 (显著性水平  $\alpha=0.05$ ) 用于多因素分析。在 RPA 中<sup>[7]</sup>, 使用免费软件创建递归决策树, Log 秩检验的分支标准为  $P<0.01$ 。根据患者的生存期对最终节点进行分组, Kaplan-Meier 图以预后组的最终设置表示。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的基线临床数据及预后分析

59 例患者经组织学诊断, 共 25 例 AA、30 例 AO 以及 4 例 AOA, 具体见表 1。整个人群的平均随访期为 88.8 个月。根据组织学诊断定义, 诊断时组间的年龄分布、体力状态、基线治疗相当。由于 AA 组肿瘤为弥漫浸润性生长性质, 以至于 AA 组肿瘤不完全切除特别明显。经统计学分析, 整个人群的总中位生存期为 61.02 个月 (95%CI 为 38.20~85.40)。1、2、5、10 年的估计生存率分别为 85.82%、71.88%、49.62% 和 36.34%。RT+PCV 化疗组生存时间 (平均 119.42 个月; 95%CI 为 101.45~136.53, 未达到中位生存期) 显著优于 RT 组 (平均 58.63 个月; 95%CI 为 42.53~74.62, 中位生存期 30.32 个月; 95%CI 为 20.22~39.62) ( $P=0.00$ )。

表 1 研究人群的基线特征 (例数)

| 基线特征        | AA | AO | AOA | 总数 |
|-------------|----|----|-----|----|
| 诊断时年龄       |    |    |     |    |
| $\geq 50$ 岁 | 7  | 8  | 1   | 16 |
| $<50$ 岁     | 18 | 22 | 3   | 43 |
| 体力状态        |    |    |     |    |
| ECOG 评分 0 级 | 2  | 4  | 0   | 6  |
| ECOG 评分 1 级 | 21 | 20 | 2   | 43 |
| ECOG 评分 2 级 | 4  | 3  | 0   | 7  |
| ECOG 评分 3 级 | 0  | 2  | 0   | 2  |
| ECOG 评分 4 级 | 1  | 0  | 0   | 1  |
| 切除范围        |    |    |     |    |
| 完全切除        | 3  | 12 | 1   | 16 |
| 不完全切除       | 22 | 18 | 3   | 43 |
| 基线治疗方案      |    |    |     |    |
| RT          | 14 | 14 | 2   | 30 |
| RT+PCV 化疗   | 11 | 16 | 2   | 29 |

### 2.2 与 WHOⅢ级胶质瘤患者相关的多变量 Cox 风险

单变量分析确定所有可能的预后变量均显著影响总体生存期。采用这些预后变量的 Cox 比例进行风险分析。结果表明, 总体生存期延长受年龄、良好体力状态、AO 的组织学诊断、完全切除或 RT 后加辅助 PCV 化疗独立影响 ( $P<0.05$ ) (表 2)。

Tab.2 Multivariable *Cox* proportional hazard results of prognostic value of related variables of patients with WHO III grade glioma

| 变量          | 危害比  | <i>P</i> 值 | 95% <i>CI</i> |
|-------------|------|------------|---------------|
| 年龄≥50 岁     | 2.34 | 0.00       | 1.35–3.66     |
| ECOG 评分>2 级 | 2.08 | 0.00       | 1.32–3.64     |
| AO          | 0.43 | 0.00       | 0.23–0.67     |
| 完全切除        | 0.41 | 0.00       | 0.21–0.83     |
| RT+PCV 化疗   | 0.37 | 0.00       | 0.22–0.57     |

### 2.3 根据递归分割分析结果划分风险组

分析时由于 1 例患者生存期较短(少于 1 个月)而将其排除后,使用上述的显著预后变量创建了一个包括 58 例患者的递归决策树。6 个分支共产生 8 个终末节点(图 1)。在 RPA 包括的变量中,依照优先顺序,分支标准中的年龄被省略。生存分析采用 *Kaplan-Meyer* 和 *Log* 秩检验证实组间的显著性差异( $P=0.00$ , 图 2, 表 3)。不依赖于组织学诊断,完全切除术后给予 RT+PCV 化疗治疗的患者,或不完全切除但具有最佳体力状态(ECOG 评分 0 级)的患者可预期达到更长的生存期(A 组)。基于术后临床环境,使用目前的结果可估算生存概率。

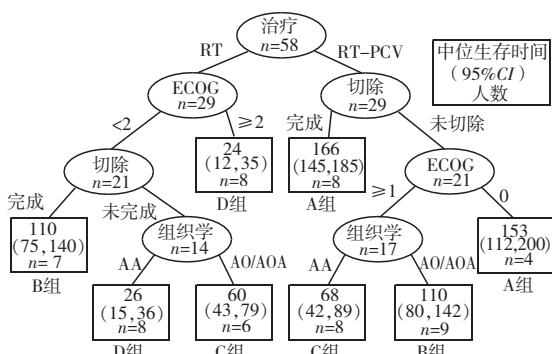
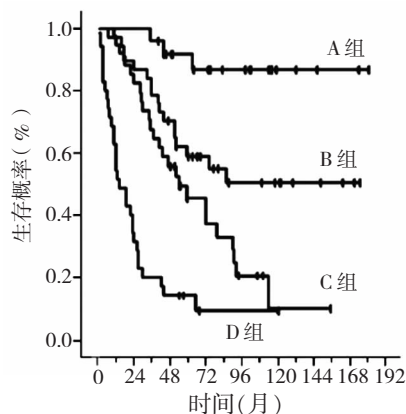


图 1 根据递归分割分析构建的决策树

Fig.1 Decision tree constructed based on recursive partitioning analysis



Kaplan-Meier 分析和 Log 秩检验提示了组间的显著性差异 ( $P=0.00$ )

图 2 风险组的生存曲线

Fig.2 Survival curve of the risk group

表3 WHO III级胶质瘤患者不同风险组的生存率比较

Tab.3 Comparison of survival rates in different risk groups of patients with WHO III grade glioma

| 组别 | 生存率(月) | 95%CI   |
|----|--------|---------|
| A组 | 161    | 112-200 |
| B组 | 110    | 75-142  |
| C组 | 63     | 42-89   |
| D组 | 25     | 12-36   |

### 3 讨论

胶质瘤是中枢神经系统最为常见的原发性恶性肿瘤,大多预后不良,尤其是对高分级的胶质瘤预后更差。目前,国内外的治疗原则均采用以手术为主,辅助放化疗的综合治疗手段<sup>[8]</sup>。由于恶性胶质瘤肿瘤细胞的生长特性,脑灰质中肿瘤细胞可绕神经细胞生长成小团或沿血管周围的空隙绕血管向外浸润,脑白质中肿瘤细胞常沿神经束与神经纤维平行生长。此外,肿瘤周围的水肿组织可能是由于肿瘤细胞破坏血脑屏障所致,故一般除了额叶等功能哑区外,手术一般不能达到真正意义上的全切。即使在恶性胶质瘤肉眼全切术后,肿瘤细胞还存在于所谓的正常组织尤其是周围水肿组织中。若术后残余的肿瘤细胞数为 $\leq 10^9$ 个时,在影像学上可能被判定为完全治愈;但如果没有后续的治疗,残余的细胞仍会分裂增殖,恢复到危及生命的细胞数只需要 50 余天时间。因此,术后辅助放化疗是十分必要的。

目前,已知有多种因素影响着胶质瘤的治疗效果及预后,了解影响 WHO Ⅲ级胶质瘤患者放疗或联合化疗其疗效和预后因素,将具有非常重要的临床意义<sup>[9]</sup>。本研究中,预后变量的等级分层,如在 WHO Ⅲ级胶质瘤中的体力状态、组织学诊断、手术切除范围、放疗后的辅助化疗均可使用 RPA 法成功推断。基于本研究可以得出以下几个结论:①总体生存期延长受年龄、良好体力状态、AO 的组织学诊断、完全切除或 RT 后加辅助 PCV 化疗独立影响。其他研究也表明,良好的完整切除是体力状态最重要的预后因素。②肿瘤中少突神经胶质细胞的成份有利于良好预后。③PCV 化疗可能对某些患者群体有利。

本研究结果还表明:①对于 WHO Ⅲ级胶质瘤患者的体力状态,年龄有显著的预后价值。然而,在 RPA 中年龄是被排除的一个因素 ②支持 AO 和



AOA组完全切除的有益作用。WHOⅢ级胶质瘤切除范围的分析是基于无对照研究背景收集的可用数据。现有分析存在缺陷,比如浅表、小型、界限清楚的肿瘤倾向于接受完全切除,然而,深在的、广泛的、弥散性肿瘤却有很大可能只接受活检或者部分切除<sup>[10]</sup>。③研究支持少突神经胶质细胞瘤预后优于星形细胞瘤,研究排除了完整切除的弥漫性的AA组可能会影响结果。④尽管接受最好的治疗,AA、AO、AOA患者仍有预后的多样性。估计的生存期范围包括良好体力状态(A组)到较差的状态(D组,例如胶质母细胞瘤)。研究结果预示着在PCV化疗后,具有最好体力状态或者完全切除肿瘤的AA、AO和AOA组患者接受放疗后,即可维持较长的存活期而无肿瘤复发。

虽然在WHO分级系统中AA、AO和AOA被归为同一组织学等级<sup>[10]</sup>,但即使在同一组织学诊断中,它们也存在着与临床结果有联系且不同的生物学行为。然而,直接对WHOⅢ级胶质瘤预后因素比较分析的报道很少。RT、PCV化疗以及其他烷基化剂,如亚硝基脲类和替莫唑胺,仍然被认为是治疗AA、AO和AOA患者的主要治疗方案<sup>[11]</sup>。虽然目前的研究结果显示,PCV化疗对多变量分析结果产生积极的影响,但选择偏倚的可能性一直存在,因为体力状态差的患者被排除在进一步化疗之外。

总之,WHOⅢ级胶质瘤患者的临床预后因素较为复杂,若能从中筛选出可信的独立预后因素,可以更好地指导临床实践工作<sup>[12]</sup>。本研究结果进一步表明,RPA的分组可以成功预测WHOⅢ级胶质瘤患者的生存期,而体力状态、切除范围、组织学诊断和治疗方式是患者生存期的主要决定因素。这些结果可能提供了一个基线数据的收集工具,并能对不同的高危患者的治疗方式做进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Dong J, Huang Q. Targeting glioma stem cells: enough to terminate gliomagenesis[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(17): 2756-2763.
- [2] 徐国政, 袁先厚. 脑胶质瘤靶向治疗新进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2011, 16(9): 568-572.

Xu G Z, Yuan X H. New progress in targeting therapy on glioma[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2011, 16(9): 568-572.

[3] 曾少建, 舒航, 陈光忠, 等. 蛇毒解聚素在裸鼠胶质瘤间质化疗中的实验研究[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(23): 3936-3938.

Zeng S J, Shu H, Chen G Z, et al. Experimental research of intratumoral chemotherapy on glioma xenograft nude mice models by contortrostatin[J]. The Journal of Practical Medicine, 2009, 25(23): 3936-3938.

[4] Yu S P, Yang X J, Zhang B, et al. Enhanced invasion in vitro and the distribution patterns in vivo of CD133+ glioma stem cells[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(17): 2599-2604.

[5] Narayana A, Perretta D, Kunnakkat S, et al. Invasion is not an independent prognostic factor in high-grade glioma[J]. J Cancer Res Ther, 2011, 7(3): 331-335.

[6] Finocchiaro G, Pellegatta S. Immunotherapy for glioma: getting closer to the clinical arena[J]. Curr Opin Neurol, 2011, 24(6): 641-647.

[7] 侯云, 王斌, 李玲, 等. HSV-1感染对神经胶质瘤细胞NGF和BDNF表达变化的研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(7): 1132-1134.

Hou Y, Wang B, Li L, et al. Study of NGF and BDNF expression in HSV-1 infected human glioma cells[J]. The Journal of Practical Medicine, 2011, 27(7): 1132-1134.

[8] 毛德强, 潘玲, 戴勤弼, 等. 脑胶质瘤术后放疗联合同步超选动脉化疗的近期疗效观察[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(6): 759-761.

Mao D Q, Pan L, Dai Q B, et al. The short-term therapeutic effect observation of postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for intracranial glioma[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2011, 36(6): 759-761.

[9] White E, Bienemann A, Pugh J, et al. An evaluation of the safety and feasibility of convection-enhanced delivery of carboplatin into the white matter as a potential treatment for high-grade glioma[J]. J Neurooncol, 2012, 108(1): 77-88.

[10] Kandavelu S, Vanisree A. A study on the biochemical and cytogenetic status in the blood of glioma patients[J]. Pak J Biol Sci, 2011, 14(9): 511-518.

[11] Céfaro G A, Genovesi D, Vinciguerra A, et al. Prognostic impact of hemoglobin level and other factors in patients with high-grade gliomas treated with postoperative radiochemotherapy and sequential chemotherapy based on temozolomide: a 10-year experience at a single institution[J]. Strahlenther Onkol, 2011, 187(12): 778-783.

[12] Kim Y H, Park C K, Cho W H, et al. Temozolomide during and after radiation therapy for WHO grade III gliomas: preliminary report of a prospective multicenter study[J]. J Neurooncol, 2011, 103(3): 503-512.

(责任编辑: 冉明会)