

# 脑胶质瘤患者术后生存影响因素分析

李海燕 吕明 陈兴栋 常建永

**【摘要】** 目的 探讨影响脑胶质瘤患者术后生存的因素。方法 分析 2000—2006 年在山东大学齐鲁医院行手术治疗的 522 例脑胶质瘤患者的临床资料,随访 12~72 个月,选择可能影响预后的因素进行生存分析。分析方法采用 Kaplan-Meier 法(K-M 法)、对数秩检验(Log-rank 法)及 Cox 比例风险回归模型。结果 对数秩检验分析结果显示在  $\alpha=0.05$  水平上,年龄、性别、手术切除程度、病理级别因素与患者的生存率有关;单因素 Cox 回归分析上述 4 个因素也均有统计学意义( $P<0.05$ ),HR 值分别为 0.811、1.553、1.634 和 1.429;多因素 Cox 模型显示年龄、病理分级、手术切除程度是影响患者生存的主要因素,随着肿瘤病理诊断分级恶性程度的增加 HR 值增加(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级 HR 值分别为 2.349、3.826、5.062),只有手术大部切除进入模型,HR 值为 1.459;其余因素对生存率的影响无统计学意义。结论 患病年龄、手术切除程度、病理分级及术后放疗、化疗均可能影响患者的预后。

**【关键词】** 脑胶质瘤; 生存率; 影响因素

**The influencing factors of the postoperative survival in patients with glioma** LI Hai-yan, LU Ming, CHEN Xing-dong, CHANG Jian-yong. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China  
Corresponding author: LU Ming, Email: lu.ming528@gmail.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the risk factors that associated with survival of postoperative patients with glioma. **Methods** From 2000 to 2006, 522 patients were enrolled in our hospital and were analyzed related risk factors by using Kaplan-Meier's Product-Limit Survival Estimates method, log-rank test and Cox's proportional-hazards model. Analysis of data were performed in SAS 9.1. **Results** In univariate analysis, age, sex, extent of resection in surgery and pathological grades appeared to be associated with survival rate of the patients ( $\alpha=0.05$ ). Cox regression analysis showed these four factors were also significant (HR value 0.811, 1.553, 1.634 and 1.429, respectively). Multivariate Cox regression model also showed that age, pathological grades and extent of resection in surgery were main factors affecting the survival of the patients while HR value increased with the ascending class (2.349, 3.826, and 5.062, respectively) with only subtotal excision enter the model (HR=1.459). Other factors had no statistical importance on survival rate. **Conclusion** Age, extent of resection in surgery, pathological grades, chemotherapy after surgery, and radiotherapy after surgery might associate with the prognosis of the patients with glioma.

**【Key words】** Glioma; Survival; Risk factors

脑胶质瘤是由神经外胚叶演化而来的胶质细胞(如星形胶质细胞、少枝胶质细胞、室管膜细胞等)发生的肿瘤,是颅内肿瘤中最常见的一种。据统计,我国胶质瘤的发病率占颅内肿瘤的 35.26%~60.96%(平均 44.69%)<sup>[1]</sup>。其治疗目前仍以手术治疗为主。为改善患者的预后,多主张术后给患者辅以放疗、化疗等辅助措施。但至今何种辅助措施应为首选,哪些个体因素可影响患者的预后仍结论不一。为探讨影响胶质瘤患者生存的因素,对山东大学齐鲁医院

神经外科 2000—2006 年收治的 522 例患者进行随访,以期对临床治疗方案的选择有所帮助。

## 对象与方法

1. 研究对象:研究对象来自山东大学齐鲁医院神经外科 2000—2006 年间行开颅肿瘤切除术的脑胶质瘤病例,入选标准:术前经 CT 或 MRI 等影像学诊断,术后病理确认的脑胶质瘤患者,所有病例均由神经外科专家组统一阅片诊断,共选入 559 例;排除标准:在随访期间,由于更换电话失去联系、中途退出等原因造成失访者,死亡原因无法确定者。随访截止时间为 2008 年 2 月,病例的随访时间为 12~72 个月,平均随访时间为 43.5 个月。559 例中失访 37

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.05.023

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院神经外科(李海燕、吕明、常建永),公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室(陈兴栋)

通信作者:吕明,Email: lu.ming528@gmail.com

例,失访率为 6.6%。最后纳入分析的研究对象共 522 例。

2. 随访与观察指标:本研究采用生存期为随访指标,生存期定义为从手术到死亡的时间,死亡是指由脑胶质瘤呈浸润性生长而引起的一系列临床综合征所致,其他或未知原因引起的死亡视为截尾数据。随访结束时仍未发生死亡也定义为截尾数据。死亡的判定依据为研究对象病历记录和死亡通知书,不能取得者,由研究对象家属提供详细死亡原因。

在研究对象的住院病历中查阅可疑影响因素,测量时间为入院时间,包括年龄、性别、职业、学历、肿瘤部位(大脑额、颞、顶、枕叶、鞍区、小脑蚓部等)、病理级别(按 Kernohan 分类法把脑胶质细胞瘤分为 I ~ IV 级)、术前癫痫发作、手术切除程度、术中出血、术中输血、手术时间、是否有并发症、术后癫痫发作、术后放疗、术后化疗、费用支付方式。随访内容主要有:术后症状是否缓解,术后有无并发症,术后生活能否自理,术后 1 个月、3 个月、1 年、3 年、5 年的生存质量(通过家属的简单口述快速计算出当时的 KPS 评分),术后化疗、放疗情况,术后症状缓解时间,是否为复发,复发时间,复发后是否手术治疗,现在是否存活,死亡时间及死亡原因。

3. 相关定义:①手术切除程度:根据肉眼所见及手术前后 CT 或 MRI 等影像资料对比,将肿瘤切除程度分为全部切除、次全切除、大部切除及部分切除四类;②病理类型:按 Kernohan 分类法把脑胶质细胞瘤分为 I ~ IV 级, I ~ II 级为低分化细胞瘤, III ~ IV 级为高分化细胞瘤,恶性程度比较高;③放疗指标:本资料中 170 例患者均为术后 3 ~ 4 周行 Co<sup>60</sup> 射线外照射,靶区剂量为 30 ~ 60 Gy,分次照射 5 次/周, 1.5 ~ 2.0 Gy/次。

4. 统计学分析:将查阅病历资料及电话随访所得到的信息填入调查表,进行信息赋值,利用 EpiData 3.0 软件建立数据库做统计分析。连续性变量比较用两样本 *t* 检验,其他两组构成比的比较用  $\chi^2$  检验。单因素分析应用乘积极限法(Kaplan-Meier 法)计算生存率,并采用对数秩检验(Log-rank 法),以存活时间为非独立变量,分析 17 项因素对生存时间的影响,并进行单因素的 Cox 回归分析。多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型进行预后影响因素的判断。所有统计过程均由 SAS 9.1 软件进行。

## 结 果

1. 一般情况:522 例随访病例中,男性 299 例,女性 223 例,男女之比 1.34:1;年龄为 5 ~ 82 岁,平均年龄 39.57 岁 ± 15.72 岁。1 年生存率为 81.80%, 3 年生存率为 63.22%, 5 年生存率为 43.49%。调查因素具体情况见表 1。

表 1 522 例脑胶质瘤患者一般情况

研究因素	分组	例数	研究因素	分组	例数	
年龄(岁)	<40	239	生活自理	不能	16	
	≥40	283		能	506	
性别	男	299	术前癫痫发作	无	249	
	女	223		有	273	
肿瘤部位	大脑	383	是否有并发症	无	467	
	小脑	46		有	55	
	椎管	10		术后癫痫发作	无	317
	其他	83			有	202
病理级别	I	159	术后化疗	无	217	
	II	187		有	305	
	III	30	术后放疗	无	352	
	IV	146		有	170	
手术切除程度	全切	12	费用支付方式	自费	309	
	次全切	159		医保	74	
	大部切除	342		合作医疗	98	
	部分或活检	9		公费	41	

2. 单因素分析:对 522 例脑胶质瘤患者的年龄、性别、职业、学历、肿瘤部位(大脑额、颞、顶、枕叶、鞍区、小脑蚓部等)、病理级别、术前癫痫发作、手术切除程度、术中出血、术中输血、手术时间、是否有并发症、术后癫痫发作、术后放疗、术后化疗、费用支付方式等因素用乘积极限法计算生存率,并用对数秩检验做组间比较,在  $\alpha=0.05$  水平上发现患者的年龄、性别、病理分级及手术切除程度与患者的生存率有关(表 2、3)。

3. 多元比例风险模型 Cox 回归分析:年龄以 40 岁为界限, <40 岁规定为 0, ≥40 岁规定为 1, 转化为分类变量。病例诊断分级和肿瘤切除程度分别转化为 4 个哑变量(0, 1), 放入模型进行分析。逐步回归法( $\alpha=0.10$ )筛选变量, 最后进入模型的变量有病理诊断分级和切除程度(表 4)。

## 讨 论

脑胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤,因此探讨其治疗方法和效果,正确评估影响预后的因素,对临床有重要的指导意义。

许多研究均提示,年龄对脑胶质瘤的预后影响

表 2 各研究因素与脑胶质瘤患者术后生存时间的关系

研究因素	死亡例数	存活例数	生存时间			平均生存时间 ( $\bar{x} \pm s$ )
			P25	P50	P75	
年龄(岁)						
<40	113	126	12	-	-	40.57 ± 1.52
≥40	185	98	36	12	-	31.55 ± 1.43
性别						
男	184	115	12	36	-	34.23 ± 1.37
女	114	109	12	36	-	37.60 ± 1.65
病理诊断级别						
I	40	119	60	-	-	50.28 ± 1.48
II	102	85	12	36	-	37.11 ± 1.74
III	23	7	3	36	36	22.40 ± 2.77
IV	133	13	3	12	36	18.69 ± 1.22
肿瘤切除程度						
全切	2	10	-	-	-	33.25 ± 3.72
次全切	75	84	12	-	-	27.75 ± 1.04
大部切除	217	125	12	36	-	33.21 ± 1.28
部分或活检	4	5	12	-	36	28.00 ± 4.35

表 3 单因素 Cox 回归分析

研究因素	P 值	HR 值 95%CI
年龄	0.08	0.811(0.641 ~ 1.025)
性别	<0.05	1.553(1.227 ~ 1.965)
病理诊断级别	<0.05	1.634(1.485 ~ 1.799)
肿瘤切除程度	<0.05	1.429(1.152 ~ 1.733)

表 4 Cox 回归分析影响患者术后生存期的因素

研究因素	$\beta$	$\chi^2$ 值	P 值	HR 值(95%CI)
年龄	0.2435	8.4251	0.0031	1.332(1.102 ~ 1.713)
病理诊断分级				
II	0.85413	21.0446	<0.0001	2.349(1.631 ~ 3.384)
III	1.34192	26.4861	<0.0001	3.826(2.295 ~ 6.379)
IV	1.62177	81.0658	<0.0001	5.062(3.556 ~ 7.205)
肿瘤切除程度				
大部切除	0.37792	8.2613	0.0040	1.459(1.128 ~ 1.888)

注:病理诊断 I 级和肿瘤切除程度的全切为对照未放入模型, HR 值为与对照比较得出;所有因素变量均为标准化变量时,可得到针对与每个个体的危险指数(prognostic index, PI) =  $\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4$

非常明显,本组资料的单因素分析和多因素分析也均支持此结论:年龄越小,预后越好。年龄 <40 岁、≥40 岁之间预后差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。对此,很多学者也有相同的论述<sup>[2,3]</sup>。年龄越大预后相对越差,其中原因目前尚不完全明确,可能与患者对手术的耐受性、对放疗和化疗的敏感性、肿瘤分化程度以及术前患者机能状况有关。

大多数学者认为肿瘤的病理分级与预后密切相关。在本资料分析中,根据 WHO 新的胶质瘤分类分级标准将其分为 I ~ IV 级,其中 III ~ IV 级胶质细

胞瘤生长迅速,病程短,进展快,预后差,生存期短; I ~ II 级生长缓慢,病程较长,症状相对较轻,预后较好,生存期长。本研究的结果均显示患者的生存期随肿瘤的分级增高而递减,这与大多数的报道一致。而且计算两组 1、3 和 5 年的生存率分别为: 100.0% vs. 79.2%、85.5% vs. 36.8% 和 56.3% vs. 3.2%,可以看到同样的规律。但 Shinohara 等<sup>[4]</sup>报道了 II、III 级脑胶质瘤患者的生存期无明显差异,这表明单纯应用病理分级来判断患者的预后仍有一定的局限性。

手术切除脑胶质瘤目前仍然是无可争议的最佳治疗措施。本资料显示手术切除范围与患者生存期的关系非常密切,次全切除、大部切除、部分切除的死亡率分别是全部切除的 2.954 倍、6.415 倍、6.781 倍 ( $P < 0.05$ )。吴志敏等<sup>[5]</sup>报道手术切除范围与生存时间密切关,随着手术切除范围增加,患者术后生存时间逐渐延长。而 Peny 等<sup>[6]</sup>认为手术治疗方式对幕上星形细胞瘤患者的预后无影响,杜谋选,袁军<sup>[7]</sup>也认为手术切除程度与预后无关 ( $P > 0.05$ )。由于肿瘤呈浸润性生长及其周围水肿等因素均会造成辨认肿瘤边界的困难,CT 与 MRI 在显示胶质瘤的边界时均有其局限性,手术切除程度也与医生的主观判断相关,且这种判断往往是扩大的。本研究中,Cox 回归分析进入模型的只有大部切除,可能就是因为上述因素引起。因此,对这个因素的探讨还需要进一步研究。

术后化疗和放疗对胶质瘤患者生存质量影响的报道意见不一。有学者认为术后放疗对延长低级别脑胶质瘤患者生存期的作用值得怀疑,而其产生的损害却可能是长期的<sup>[8]</sup>。也有学者根据脑胶质瘤的浸润性生长理论认为:即使手术残留 1% 的组织,8 周后肿瘤细胞即可恢复到原来的数目,因此无论其病理分化程度如何及手术是否全切,术后均应行放疗。Gerosa 等<sup>[9]</sup>报道对于 II 级星形细胞瘤单纯放疗可使 20% ~ 25% 患者生存时间延长。本研究的单因素分析结果显示,术后放疗可提高患者的生存期。因此提示:脑胶质瘤手术切除后均应常规进行放疗、化疗。在实际的临床操作中,临床医师对放疗的种类、剂量、途径等意见颇不统一,这还需要大规模的研究以确定统一的方案。

扩大筛选变量范围,经多因素回归分析表明,费用支付方式也是患者术后生存的影响因素。患者的经济状况决定其后续治疗及营养支持是否及时充分,享有公费医疗、城市医疗保险、农村合作医疗与

自费患者的预后差异有统计学意义( $P=0.0482$ )。

肿瘤部位与生存时间之间关系的报道较不一致。有学者认为肿瘤生长部位与患者术后的生存时间存在明显的相关性。Hahn 等<sup>[10]</sup>在探讨 68 例患者生存质量时,认为左侧大脑半球的原发性肿瘤发生抑郁和记忆功能的下降要比右侧的严重得多,但也有学者认为肿瘤的生长部位与预后无关。本组资料单因素及多因素分析均未发现肿瘤生长部位与术后的生存时间有关,其原因可能与手术医师的主观印象有关。

Klein 等<sup>[11]</sup>在回顾性研究中发现 156 例低级别的胶质瘤患者,术前频发癫痫对术后生存质量的高低有重要的影响,然而本研究未发现术前及术后癫痫发作对生存期的影响。

本研究还发现患者的性别、学历、职业、术中的出血与输血量与患者的预后无明显的相关性,这与其他学者的报道相一致。

本研究中,单因素和多因素的结果基本一致,只是在“性别”对预后影响的极限乘积法和 Cox 回归分析给出了不一致的结果,这可能是在单因素分析时,由于多重因素带来的假阳性结果。通过多因素分析发现:脑胶质瘤的病理诊断分级越低,预后生存时间越长,也即发病越轻,治疗越早,预后越好。所以在脑胶质瘤的防治中,要做到早期发现,早期诊断,早期治疗,以期达到更好的疗效,保证预后,延长生命。

总之,影响脑胶质瘤术后生存质量及生存期的因素很多,且目前评价的方法也有多种,Rechet 等<sup>[12]</sup>用独立的生活评分来评价。从本组随访的结果来看,年龄、手术切除程度、病理级别、术后放疗等因素是影响脑胶质瘤生存的主要因素。因此,行肿瘤切除术时,应争取在显微镜或肉眼下做到全切,甚至在不影响功能的前提下行脑叶切除,术后无论肿瘤级别高低,应以放疗来提高患者的生存质量。

#### 参 考 文 献

- [1] 王忠诚. 神经外科学. 武汉:湖北科学技术出版社,2005:512.  
[2] 梁治矢,刘波,回云中,等. 脑胶质瘤病人的生存分析. 肿瘤,

2001,21(2):111-113.

- [3] Tseng MY, Tseng JH. Survival analysis for adult glioma in England and Wales. *J Formos Med Assoc*, 2005, 104(5):341-348.  
[4] Shinohara C, Muragaki Y, Maruyama T, et al. Long-term prognostic assessment of 185 newly diagnosed gliomas: Grade III glioma showed prognosis comparable to that of Grade II glioma. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(11):730-733.  
[5] 吴志敏,袁先厚,吴涛,等. 星形细胞 104 例术后生存期影响因素分析. 第四军医大学学报,2004,6(3):538-540.  
[6] Peny A, Jerkins RB, Fallon JF, et al. Clinicopathologic study of 85 similarly treated patients with anaplastic astrocytic tumor. *Cancer*, 1999, 86:672-683.  
[7] 杜谋选,袁军. 影响人脑胶质瘤的预后因素. 中华神经医学杂志,2005,4(2):145-148.  
[8] Kleinberg L, Grossman SA, Piantadosi S, et al. The effects of sequential versus concurrent chemotherapy and radiotherapy on survival and toxicity in patients with newly diagnosed high grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(3):535-543.  
[9] Gerosa M, Nicolato A, Foroni R. The role of Gamma-knife radiosurgery in the treatment for primary and metastatic brain tumors. *Curr Oncol*, 2003, 15(3):188-196.  
[10] Hahn CA, Dunn Rh, Logue PE, et al. Prospective study of neuropsychological testing and quality of life assessment of adults with primary malignant brain tumors. *J Neurosurg*, 2003, 98:1175-1181.  
[11] Klein M, Engelberts NH, Van Der Ploeg HM, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol*, 2003, 54(4):514.  
[12] Rechet L, Glantz M, Chamberlain M, et al. Quantitative measurement of quality outcome in malignant glioma patients using an independent living score. *J Neurooncol*, 2003, 61:127-136.

(收稿日期:2008-11-05)

(本文编辑:张林东)