

文章编号 1006-8147(2023)05-0532-04

论著

幕下弥漫性胶质瘤患者预后相关因素分析

吴鸿择¹, 亢建民²

(1.天津医科大学神经内外科及神经康复临床学院,天津 300350;2.天津市环湖医院神经外科,天津 300350)

摘要 目的:探究幕下弥漫性胶质瘤预后的影响因素。方法:收集2016年1月—2020年6月天津市环湖医院经手术治疗的35例幕下胶质瘤患者的临床资料,分析年龄、性别、肿瘤切除程度、 α 地中海贫血伴智力低下综合征X染色体相关蛋白(ATRX)基因突变、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)启动子区甲基化对幕下弥漫性胶质瘤患者的总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)的影响。结果:幕下弥漫性胶质瘤平均PFS为13.28个月(95%CI:10.14~16.42),平均OS为15.97个月(95%CI:12.43~19.52);肿瘤全切或次全切、术后卡氏功能状态评分标准(KPS评分) ≥ 70 分、MGMT甲基化及ATRX突变是PFS预后良好的因素;肿瘤全切或次全切、术后KPS评分 ≥ 70 分、年龄 < 48 岁及ATRX突变是OS预后良好的因素。结论:年龄小、肿瘤切除范围大、术后KPS评分 ≥ 70 分、ATRX突变的幕下弥漫性胶质瘤患者术后有更长的生存期。

关键词 幕下弥漫性胶质瘤;生物学标志物;无进展生存期;总生存期

中图分类号 R739.41

文献标志码 A

Analysis of prognostic factors in patients with subtentorial diffuse glioma

WU Hong-ze¹, KANG Jian-min²

(1. Clinical College of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation, Tianjin Medical University, Tianjin 300350, China; 2. Department of Neurosurgery Surgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China)

Abstract Objective: To investigate the prognostic factors of subtentorial diffuse glioma. **Methods:** Clinical data of 35 patients with subatentorial glioma treated by surgery in Tianjin Huanhu Hospital from January 2016 to June 2020 were collected to analyze the effects of age, gender, degree of tumor resection, alpha thalassemia retardation syndrome X-linked (ATRX) gene mutation and O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of patients with subatentorial diffuse glioma. **Results:** The mean PFS and OS of subatentorial diffuse glioma were 13.28 months (95%CI: 10.14-16.42) and 15.97 months (95%CI: 12.43-19.52). Total or subtotal tumor resection, postoperative KPS score ≥ 70 , MGMT methylation and ATRX mutation were the factors contributing to a good prognoses of PFS. Total or subtotal resection of tumor, postoperative KPS score ≥ 70 , age < 48 years and ATRX mutation were the prognoses of good OS. **Conclusion:** Patients with subtentorial diffuse glioma with young age, large tumor resection range, postoperative KPS score ≥ 70 and ATRX mutation have a longer postoperative survival period.

Key words subtentorial diffuse glioma; biological markers; progression free survival; overall survival

颅内原发性恶性肿瘤是难治疗的癌症之一,其5年生存率一般不超过35%;最常见的原发性颅内恶性肿瘤是胶质瘤,在中枢神经系统肿瘤中,胶质瘤占比为26.5%,占成人恶性脑肿瘤的75%^[1],全世界每年约有10万人诊断为弥漫性胶质瘤,占有新诊断癌症的1%以下,但其发病率和死亡率均高。我国上海近30年统计的发病率约为7/10万~8/10万。2007年WHO以肿瘤组织学为标准对弥漫性胶质瘤进行分类。胶质瘤的预后与WHO分级密切相关,但是分级下同种胶质瘤的生物学行为和预后仍有较大差异。近十年来,肿瘤分子学的研究为胶质瘤形成和发展的遗传机制、染色体和表观遗传学变化提供了新的研究方向。本研究对幕下胶质瘤患者的临床及病理学特征进行单因素和Cox多因素回归分析,以探讨

影响预后的独立因素,为患者的预后判断提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2016年6月—2020年6月在天津市环湖医院就诊的幕下弥漫性胶质瘤患者35例为研究对象,中位年龄为47.7岁(3~72);其中男性患者23例,女性患者12例。临床症状多表现为头晕、行走不稳的共济失调症状(63.6%),头痛(41.8%)以及恶心、呕吐(36.4%)症状亦不少见,另外还有肢体活动障碍(18.2%)和感觉异常(16.3%)。其中卡氏功能状态评分标准(KPS评分) < 70 共21例,KPS评分 ≥ 70 分共14例。本次研究收集资料不涉及患者的个人信息。纳入标准:确诊为胶质瘤的初次就诊患者,之前未经治疗;经影像学及手术中探查显示肿瘤位于小脑幕下;术后病理证实为弥漫性胶质细胞瘤。排除有原发或附加幕上病变及失访的病例。

1.2 病例资料的收集 通过电子病例系统回顾性

作者简介 吴鸿择(1995-),男,硕士在读,研究方向:神经外科;通信作者:亢建民,E-mail: kjm168@126.com。

收集患者的年龄、性别、主要临床症状、术后 KPS 评分、肿瘤切除程度、 α 地中海贫血伴智力低下综合征 X 染色体相关蛋白(ATRX)基因突变状态、是否存在 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)甲基化。其中肿瘤切除程度依照术后增强核磁分为 3 组,切除范围大于或等于 90%为全切及近全切组, $\geq 10\%$ 且 $<90\%$ 为部分切除组,少于 10%为活检组。采用电话随访的方式,了解患者病情进展状况,以术后患者疾病进展或复发记为事件发生时间点,以手术时间至此事件发生时间点记为无进展生存期(PFS),以患者手术时间至死亡时间记为总生存期(OS)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,利用 log-rank 检验,单因素分析临床因素对幕下弥漫性胶质瘤 PFS 和 OS 的影响,将单因素分析中 $P<0.15$ 的相关因素纳入 Cox 回归模型,分析多因素对 PFS 及 OS 的影响。

2 结果

2.1 幕下弥漫性胶质瘤的临床特征 ATRX 突变 27 例(77.1%),无 ATRX 突变 8 例(22.9%);存在 MGMT 甲基化 14 例(40.0%),不存在 MGMT 甲基化 21 例(60.0%)。Ki-67 指数最低值 3.8%,最高值 65%,平均为 27.6%。PFS 平均值为 13.28 个月(95% CI: 10.14~16.42),OS 平均为 15.97 个月(95% CI: 12.43~19.52)。

2.2 幕下胶质瘤 PFS 及 OS 的相关因素 分析如

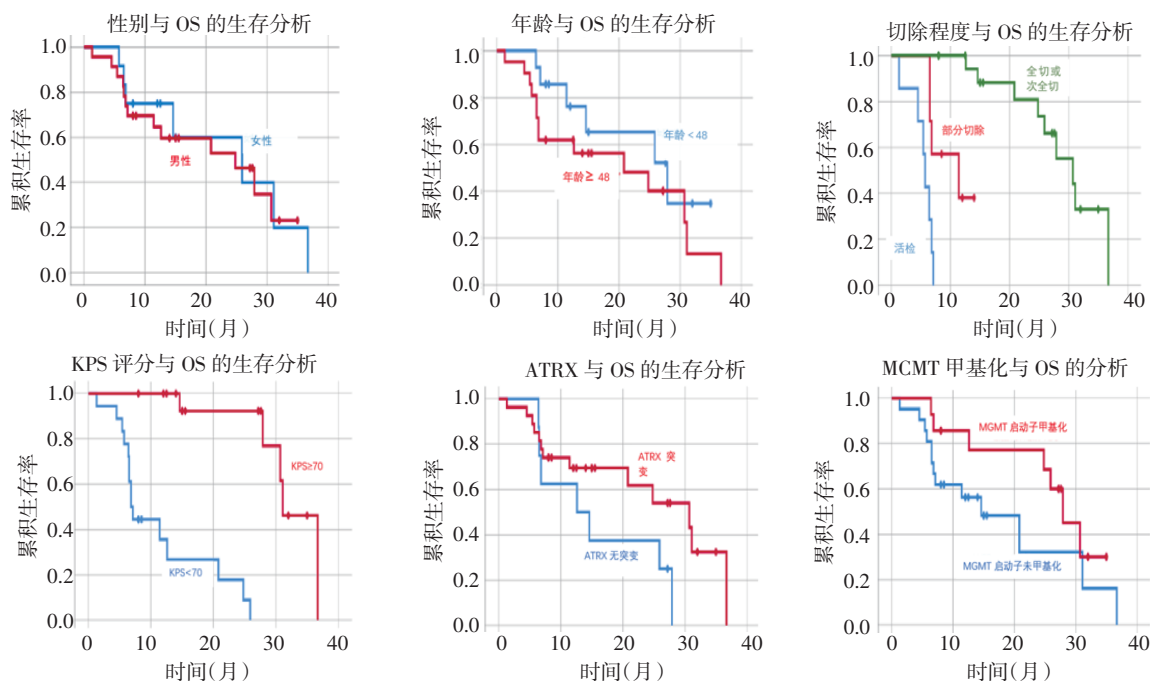
表 1,单因素分析结果表明肿瘤切除程度($P=0.000$)、术后 KPS 评分($P=0.000$)是影响 OS 的因素(图 1)。肿瘤切除程度($P=0.000$)、术后 KPS 评分($P=0.025$)、MGMT 甲基化状态($P=0.001$)是影响 PFS 的因素(图 2)。

表 1 单因素分析临床因素对 OS 及 PFS 的影响

Tab 1 Univariate analysis was used to analyze the influence of different factors on OS and PFS

项目	例数	中位 OS(月)	χ^2	P	中位 PFS(月)	χ^2	P
年龄(岁)							
≥48	21	20.8	1.292	0.146	19.6	2.614	0.106
<48	14	27.9			10.8		
性别							
男	23	24.8	0.075	0.784	12.6	0.217	0.641
女	12	25.9			12.5		
肿瘤切除程度							
全切或近全切	19	30.7	44.354	0.000	21.4	49.517	0.000
部分切除	9	11.4			7.6		
活检	7	5.7			3.8		
术后 KPS 评分(分)							
<70	21	6.8	26.476	0.000	7.5	5.020	0.025
≥70	14	31.1			20.1		
ATRX 突变							
有突变	27	30.7	2.841	0.092	12.5	1.095	0.136
无突变	8	12.6			9.7		
MGMT 甲基化							
甲基化	14	27.9	2.213	0.137	21.6	10.299	0.001
未甲基化	21	14.6			8.0		

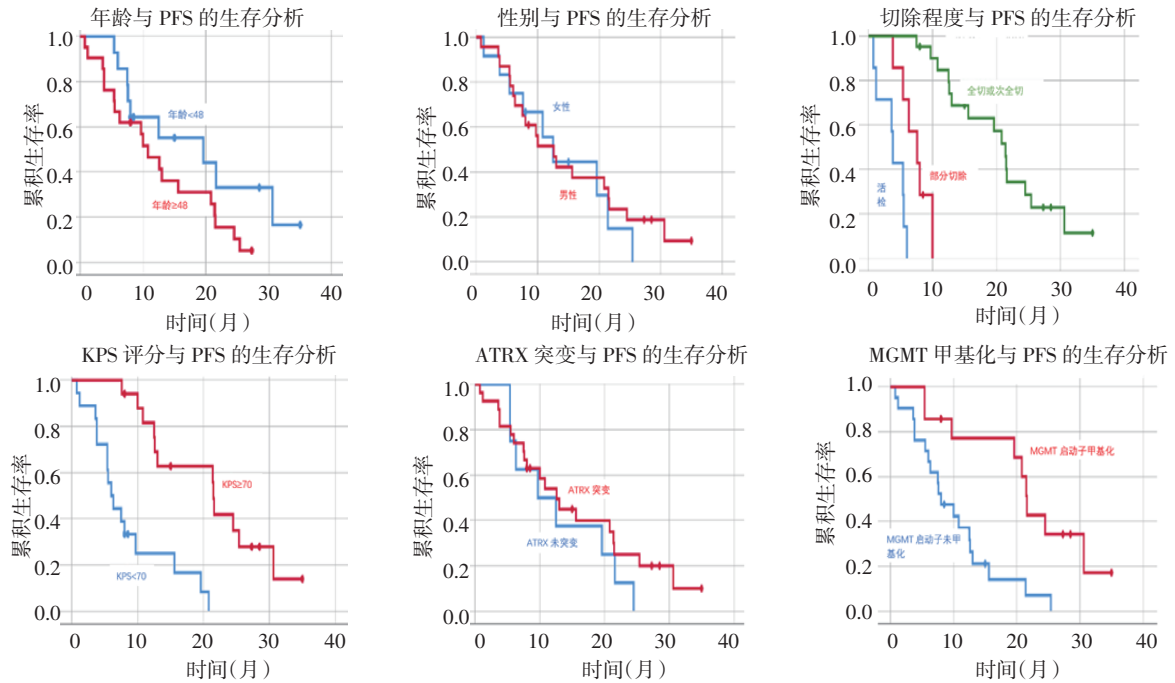
注:KPS 评分:卡氏功能状态评分标准;OS:总生存期;ARTX: α 地中海贫血伴智力低下综合征 X 染色体相关蛋白;MGMT:O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶



注:OS:总生存期;ARTX: α 地中海贫血伴智力低下综合征 X 染色体相关蛋白;MGMT:O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶

图 1 单因素对 OS 的生存曲线图

Fig 1 Survival curves of each single factor against OS



注:PFS:无进展生存期;ARTX: α 地中海贫血伴智力低下综合征 X 染色体相关蛋白;MGMT:O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶

图 2 单因素对 PFS 的生存曲线图

Fig 2 Survival curves of each single factor against PFS

2.3 Cox 回归模型多因素分析 Cox 回归模型多因素分析结果显示,切除程度、术后 KPS 评分、ATRX 突变、MGMT 甲基化是影响幕下胶质瘤患者 PFS 独立因素(表 2)。肿瘤切除程度、术后 KPS 评分、ATRX 突变、年龄是影响幕下胶质瘤患者 OS 独立因素(表 3)。

表 2 影响幕下弥漫性胶质瘤 PFS 的多因素 Cox 回归分析

Tab 2 Multivariate Cox regression analysis influencing PFS in subtentorial diffuse glioma

临床因素	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95%CI
切除程度	-2.634	0.678	15.103	0.000	0.072	0.019~0.271
KPS 评分	-1.589	0.606	6.872	0.009	0.204	0.062~0.670
MGMT 甲基化	-1.514	0.636	5.672	0.017	0.220	0.063~0.765
年龄 ≥ 48 岁	0.861	0.501	2.953	0.086	2.366	0.886~6.317
ATRX 突变	-1.589	0.611	6.772	0.009	0.204	0.062~0.676

注:KPS 评分:卡氏功能状态评分标准;PFS:无进展生存期;MGMT:O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶;ATRX: α 地中海贫血伴智力低下综合征 X 染色体相关蛋白

表 3 影响幕下弥漫性胶质瘤 OS 的多因素 Cox 回归分析

Tab 3 Multivariate Cox regression analysis influencing OS in subtentorial diffuse glioma

临床因素	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95%CI
切除程度	-2.972	0.925	10.326	0.001	0.051	0.008~0.314
KPS 评分	-3.304	1.134	8.495	0.004	0.037	0.004~0.339
MGMT 甲基化	-0.899	0.818	1.210	0.271	0.407	0.082~2.020
年龄 ≥ 48 岁	1.529	0.743	4.237	0.040	4.611	1.076~19.765
ATRX 突变	-2.403	0.955	6.333	0.012	0.090	0.014~0.588

注:KPS 评分:卡氏功能状态评分标准;OS:总生存期;MGMT:O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶;ATRX: α 地中海贫血伴智力低下综合征 X 染色体相关蛋白

3 讨论

脑胶质瘤是常见颅内原发性恶性肿瘤,发病率和致死率均较高,严重影响患者生活质量甚至危及患者生命安全^[2-3]。目前,胶质瘤治疗包括手术、放疗、化疗、靶向治疗等手段。具体治疗应综合考虑患者功能状态、预期疗效、肿瘤所在脑区、恶性程度等因素,并作出综合考虑和判断,从而制定个性化治疗方案。通常脑胶质瘤首选手术切除治疗^[4]。手术不仅能提供病理诊断,还可以快速切除大部分肿瘤细胞,缓解患者症状,便于开展下一步治疗。目前主流观点是在尽可能保证安全情况下最大程度切除肿瘤。安全一般指术后 KPS 评分 ≥ 70 分。本研究患者 PFS 及 OS 与 KPS 评分相关,术后 KPS 评分 ≥ 70 分利于延长 PFS 及 OS。研究认为,年龄较小者对手术耐受情况较好,有利于术者对肿瘤最大范围切除,同时利于术后恢复,预示术后较好的功能状态,患者往往有更长的 PFS 和 OS^[5-8]。针对胶质母细胞瘤的系统分析提示,PFS 与确诊年龄呈负相关^[9],这与本研究结果相符。而在性别方面,一般认为男性胶质瘤的发病率偏高^[7]。而关于性别对胶质瘤 PFS 的影响,大多数研究认为两者并无相关性^[9-10],但也有研究认为女性患者的 PFS 与男性相比偏长^[11],这可能与雌激素受体 β (ER β)是肿瘤抑制因子有关^[12-13]。本研究中性别对幕下胶质瘤患者的 PFS 与 OS 无显著影响。

ATRX 首次在针对 X 连锁智力障碍综合征的

研究中被发现^[14],针对胶质瘤的研究显示,ATRX 与 1p/19q 共缺失比较少见,其在 WHO II 级和 III 级星形细胞瘤及继发性胶质母细胞瘤中较常见,约占 80%,而在 WHO II 级和 III 级少突胶质细胞瘤和原发性胶质母细胞瘤中罕见^[15-16]。在第 5 版神经系统肿瘤分类里,星形细胞瘤、IDH 突变型中 ATRX 突变型往往同时合并 P53 突变出现。ATRX 在 H3.3-ATRX-DAXX 信号通路中有重要作用,可以和组蛋白伴侣蛋白 DAXX(death-associated protein 6)结合形成复合物,从而促进 H3.3 单体以掺入染色质的方式来维持染色体结构的稳定^[17],本研究中 ATRX 突变是幕下弥漫性胶质瘤 PFS 及 OS 延长的有利因素。

MGMT 是一个有 DNA 修复功能的蛋白,能移除 DNA 中鸟嘌呤的烷化从而阻止细胞凋亡,避免烷化剂引起的基因突变、细胞死亡和肿瘤形成。而替莫唑胺导致胸腺嘧啶和鸟嘌呤烷化对 DNA 造成伤害,从而导致细胞凋亡。因此 MGMT 对烷化剂有一定的抵抗能力,MGMT 甲基化的细胞中 O⁶-鸟嘌呤-DNA 甲基化转移酶表达减少,从而使细胞对替莫唑胺更加敏感,使得烷化剂取得更好的治疗效果^[18]。多项研究表明,在使用替莫唑胺化疗期间,肿瘤细胞的 MGMT 表达会增加,从而使化疗的效果降低^[19]。MGMT 甲基化是预后良好的因素,有研究提出通过 MRI 的影像特点来预测肿瘤是否存在 MGMT 甲基化,其结果准确性接近组织学和分子检测方法^[20]。MGMT 甲基化对胶质瘤的影响并未完全清楚,与其他生物学标志物之间的联系也有待进一步研究。有研究发现 MGMT 甲基化的患者如果存在 IDH1/2 突变则预后偏好^[21]。还有研究发现 MGMT 甲基化的患者术后并发癫痫的概率偏高^[22]。本研究表明,MGMT 甲基化是弥漫性胶质瘤预后良好的因素,其与其他生物学标志物之间的联系及对胶质瘤发病机制的影响有待进一步研究。本研究样本量较小,为单中心研究,后续笔者将进一步扩大样本量,寻找新的临床预后因素,力求实现患者生存和生活质量利益最大化。

综上所述,应在尽可能保证患者术后生存质量的前提下最大程度的切除胶质瘤,有利于患者生存期的延长;存在 ATRX 突变可延缓患者术后复发及进展的时间;年轻的患者往往会有更长的生存期;不同性别的幕下弥漫性胶质瘤患者的预后差别不大。

参考文献:

- [1] LAPOINTE S, PERRY A, BUTOWSKI N A. Primary brain tumours in adults [J]. *Lancet* (London, England), 2018, 392(10145): 432-446.
- [2] 杨群英, 郭琤琤, 邓美玲, 等. 肿瘤电场治疗高级别脑胶质瘤的初步疗效和安全性分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(6): 564-570.
- [3] 田艳, 魏可欣, 张向宁. 脑脊液外泌体 miR-146a 与人脑胶质瘤术后复发的相关性 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(4): 250-253.
- [4] RENI M, MAZZA E, ZANON S, et al. Central nervous system gliomas [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113: 213-234.
- [5] WANG W, SHI G, MA B, et al. Chemotherapy for adults with malignant glioma: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Turk Neurosurg*, 2017, 27(2): 174-181.
- [6] HU X, FANG Y, HUI X, et al. Radiotherapy for diffuse brainstem glioma in children and young adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 6(6): Cd010439.
- [7] DJALILIAN H R, HALL W A. Malignant gliomas of the cerebellum: an analytic review [J]. *J Neurooncol*, 1998, 36(3): 247-257.
- [8] JACKSON C, WESTPHAL M, QUINONES-HINOJOSA A. Complications of glioma surgery [J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 134(12): 201-218.
- [9] LI H, XI Z, DAI X, et al. CD147 and glioma: a meta-analysis [J]. *J Neurooncol*, 2017, 134(1): 145-156.
- [10] SCHEI S, SOLHEIM O, JAKOLA A S, et al. Perioperative fatigue in patients with diffuse glioma [J]. *J Neurooncol*, 2020, 147(1): 97-107.
- [11] ASHBY L S, SMITH K A, STEA B. Gliadel wafer implantation combined with standard radiotherapy and concurrent followed by adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic literature review [J]. *World J Surg Onc*, 2016, 14(1): 225.
- [12] LAN Y L, ZOU S, WANG X, et al. Update on the therapeutic significance of estrogen receptor beta in malignant gliomas [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81686-81696.
- [13] MATTEONI S, ABBRUZZESE C, VILLANI V, et al. The influence of patient sex on clinical approaches to malignant glioma [J]. *Cancer Lett*, 2020, 468: 41-47.
- [14] MOLINARO A M, TAYLOR J W, WIENCKE J K, et al. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(7): 405-417.
- [15] KARSY M, GUAN J, COHEN A L, et al. New Molecular Considerations for Glioma: IDH, ATRX, BRAF, TERT, H3 K27M [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(2): 19.
- [16] LEEPER H E, CARON A A, DECKER P A, et al. IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 30295-30305.
- [17] NANDAKUMAR P, MANSOURI A, DAS S. The role of ATRX in glioma biology [J]. *front Oncol*, 2017, 7: 236.
- [18] WICK W, WELLER M, VAN DEN BENT M, et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(7): 372-385.
- [19] YU W, ZHANG L, WEI Q, et al. O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT): challenges and new opportunities in glioma chemotherapy [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1547.
- [20] YOGANANDA CGB, SHAH B R, NALAWADE S S, et al. MRI-based deep-learning method for determining glioma MGMT promoter methylation status [J]. *Am J Neuroradiol*, 2021, 42(5): 845-852.
- [21] PANDITH A A, QASIM I, BABA S M, et al. Favorable role of IDH1/2 mutations aided with MGMT promoter gene methylation in the outcome of patients with malignant glioma [J]. *Future Sci OA*, 2020, 7(3): Fso663.
- [22] FEYISSA A M, WORRELL G A, TATUM W O, et al. Potential influence of IDH1 mutation and MGMT gene promoter methylation on glioma-related preoperative seizures and postoperative seizure control [J]. *Seizure*, 2019, 69: 283-289.