

影响神经胶质瘤术后生存的相关因素分析

程毅飞 张晓东 万 强 洪文清 张 昊

摘要 回顾性分析 119 例脑胶质瘤术后患者临床资料,以选定的 10 项因素为变量,生存状况为结局进行 Kaplan-Meier 法分析,Log-Rank 检验,以 $P < 0.05$ 为统计学有意义的参数应用多因素 COX 回归模型分析。单因素分析表明,患者发病年龄 ≥ 50 岁、低 KPS 评分、高级别肿瘤病理分级、肿瘤组织高 Ki-67 指数及术后不进行放疗患者预后较差 ($P < 0.05$);多因素分析表明,KPS 评分、病理分级、Ki-67 指数及术后放疗对胶质瘤患者预后有影响 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

关键词 胶质瘤;手术;生存分析;预后;生存率

中图分类号 R 730.264

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)08-1171-03

神经胶质瘤是颅内常见恶性肿瘤,约占颅内肿瘤的 50%^[1]。因其生物学行为多呈浸润性生长,由于手术难以彻底切除造成复发率高,严重影响患者的生存质量。目前神经胶质瘤的治疗方法仍以手术治疗为主,放疗、化疗结合的综合治疗^[2]。该研究应用统计学单因素、多因素方法分析神经胶质瘤患者术后生存期及影响因素,评价手术预后,并对患者进行生存预测,为更好地指导临床工作。

1 材料与方法

1.1 一般临床资料 回顾性分析 2008 年 1 月 ~ 2010 年 12 月安徽医科大学第一附属医院神经外科资料齐全的手术治疗患者 119 例,病理证实为胶质瘤,且为首次诊断。术后平均 3 个月进行一次门诊或电话随访,随访截止至 2013 年 1 月,集中对以上患者手术后恢复及死亡情况进行电话随访或直接访问,随访已死亡者获完全数据,术后死亡、术后死于

2014-02-17 接收

基金项目:卫生部课题项目(编号:W200601024)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院神经外科,合肥 230022

作者简介:程毅飞,男,硕士研究生;

张晓东,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:zhangxiaodongayfy@163.com

Effect of dexmedetomidine on the EC_{50} of propofol for inhibiting the insertion reaction of the Supreme laryngeal mask airway

Li Yun¹, Wang Bin^{1,2}, Zhang Ye¹, et al

(¹Dept of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601;

²Dept of Anesthesiology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001)

Abstract Sixty-four patients (ASA I ~ II) scheduled for elective gynecological operation under general anesthesia were enrolled in this study. All patients were randomly divided into two groups: control group and dexmedetomidine (Dex) group. In the Dex group the patients received Dex 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenously within 15 minutes before induction of anesthesia. In the control group the patients received equal volume of saline. Propofol was used to induction of anesthesia by target-controlled infusion (TCI) combined with 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ remifentanyl. The initial target propofol effective concentration was 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, followed by reducing the concentration of propofol, each time 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The effective concentration of target-controlled propofol was determined by Dixon's sequential method. If the Supreme laryngeal mask airway (SLMA) was inserted successfully, the previous concentration was selected; otherwise, the next level of concentration was selected. The median effective concentration (EC_{50}) and 95% confidence interval (95% CI) of propofol for inhibition of the response to SLMA insertion were calculated. EC_{50} of propofol TCI combined with 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ remifentanyl for inserting SLMA was 2.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (95% CI 2.20 ~ 2.33 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in the control group and 1.57 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (95% CI 1.47 ~ 1.68 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in the Dex group.

Key words dexmedetomidine; propofol; target-controlled infusion; laryngeal mask; median effective concentration

非原发病者和失去随访者获取截尾数据。以性别、年龄、术前 KPS 评分、肿瘤病理分级等 10 项因素为解释变量,见表 1。

1.2 治疗 依据肿瘤术前 MRI 图像表现确定手术范围,尽可能全切肿瘤;位于功能区肿瘤则在保护正常神经功能基础上尽可能切除;高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)术后进行放疗(采用直线加速器放疗,剂量为每次 2 Gy,共 30 次,总剂量 60 Gy)和(或)化疗(化疗方案为以下三种方案中的一种:①替尼泊苷 300 mg/(m²·d) 3 d;②尼莫司汀 2 mg/(kg·d) 1 d;③替莫唑胺 150 mg/(m²·d) 6 d,低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG)患者术后肿瘤复发或生长较快或未能全切时进行放疗 2 周后进行化疗[主要方案为尼莫司汀 2 mg/(kg·d) 1 d]。LGG 患者术后未放疗者 5 例,放化疗结合者 26 例, HGG 单纯放疗 9 例,放化疗结合 57 例;根据术后早期复查 MRI 并结合医师术中所见判断手术切除程度,其中手术全切者 90 例, 29 例为次全切出或仅取到病理标本。

1.3 统计学处理 使用 SPSS Statistics 19 进行统计分析。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,用存活时间、结局作为因变量,死亡=1,生存=0,生存时间以患者手术日期至死亡日期或最后一次随访日期计算,考察临床采集的 10 项因子对其影响,采用 Log-Rank 法进行检验,对于 $P < 0.05$ 者进行多因素 COX 回归模型分析。

2 结果

2.1 单因素分析 对选定的 10 项因素进行 Kaplan-Meier 法分析后表明,发病年龄、术前 KPS 评分、肿瘤病理分级、肿瘤组织 Ki-67 指数及术后是否放疗对于胶质瘤患者预后有影响,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 多因素分析 对患者发病年龄、术前 KPS 评分、肿瘤病理分级、肿瘤组织 Ki-67 指数及术后是否放疗 5 个因素进行 COX 多因素回归模型分析后显示,术前 KPS 评分、肿瘤病理分级、肿瘤组织 Ki-67 指数及术后是否放疗 4 个因素对于胶质瘤患者预后有影响,见表 2。

3 讨论

目前公认病理分级和年龄是影响胶质瘤预后的

表 1 Kaplan-Meier 单因素分析

项目	<i>n</i>	中位生存期 (月)	最短生存期/ 最长生存期(月)	<i>P</i> 值
性别				
男	66	21	1/59	0.841
女	53	18	1/55	
年龄(岁)				
<50	70	24	3/59	0.004
≥50	49	10	1/31	
病理分级				
LGG	36	43	8/59	0.001
HGG	83	15	1/33	
术前 KPS				
≥70	63	26	3/59	0.001
<70	56	13	1/50	
肿瘤直径(mm)				
≥5	89	18	1/59	0.159
<5	30	24	4/51	
手术切除范围				
全切除	90	21	1/59	0.282
次全切除	29	12	1/35	
术前后有癫痫				
有	14	26	5/59	0.175
无	105	18	1/56	
Ki-67 指数				
<10%	77	35	4/59	0.001
≥10%	42	13	1/26	
术后放疗				
有	92	21	2/59	0.009
无	27	12	1/46	
术后化疗				
有	91	20	3/59	0.221
无	28	18	1/59	

表 2 COX 多因素比例分析

因素	β	<i>P</i> 值	Exp(β)
Age	0.012	0.050	1.017
KPS	-0.210	0.001	0.979
病理级别	1.085	0.001	2.961
Ki-67	0.019	0.017	1.019
术后放疗	-0.922	0.004	0.398

因素。本研究通过 Kaplan-Meier 法和 COX 多因素回顾性分析 119 例脑胶质瘤患者临床资料表明,发病年龄、肿瘤病理分级、手术切除程度、术前 KPS 评分、术后行放疗是胶质瘤患者术后生存独立危险因素。多数研究^[3-4]表明,患者发病年龄及术前 KPS 评分是影响胶质瘤患者预后的重要因素。本组资料表明,首次发病年龄 <50 岁患者中位生存期(24 个月)显著高于发病年龄 ≥50 岁患者(10 个月),这与文献^[4]报道基本相符,除其他儿童好发恶性肿瘤如小儿髓母细胞瘤外,成人 LGG 患者年龄 >40 岁,预

后较差^[5]。Mikheev et al^[6]研究发现,成人恶性胶质瘤随年龄的增长,胶质瘤的恶性程度会增加且治疗抗性更强。KPS 评分是影响胶质瘤患者术后独立危险因素,KPS ≥ 70 分较 < 70 分患者中位生存期延长 13 个月。胶质瘤的病理级别是公认的影响胶质瘤预后独立危险因素,本组资料显示,低级别组较高级别组患者中位生存期明显延长,但也有 Philippon et al^[7]报道 I ~ II 级胶质瘤生存无明显差异,甚至认为 II 级生存质量优于 I 级,这表明单纯应用组织病理分级判断预后具有一定的局限性。目前手术治疗为神经胶质瘤的首选,但目前手术后患者预后仍不乐观。本组患者生存模型表明,手术切除程度越高,其中位生存期延长,但差异无统计学意义,表明胶质瘤患者手术是否能肉眼全切对于预后无明显影响。造成该结果的原因可能是因为胶质瘤多呈浸润性生长、常伴有伪足^[8],肿瘤所生长的范围远远超出了肉眼可见的肿瘤边界,故外科手术无法达到真正意义上的病理完全切除。现患者术后常规采用放疗、化疗已被业界广泛认同和应用^[9-10]。本研究表明,进行常规放疗和化疗的患者其中位生存率较不进行常规治疗的患者有明显提高。

参考文献

- [1] Fabi A, Metro G, Russillo M, et al. Treatment of recurrent malignant glioma with fotemustine monotherapy: impact of dose and correlation with MGMT promoter methylation [J]. *BMC Cancer*, 2009, 31(9):101.
- [2] Jackson M, Bydder S, Maujean E. Radiotherapy in the management of high-grade gliomas diagnosed in Western Australia: A patterns of care study [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2012, 56(1): 109 - 15.
- [3] Lorenzoni J, Torrico A, Villanueva P, et al. Surgery for high-grade gliomas in a developing country: survival estimation using a simple stratification system [J]. *Surgical Neurology*, 2008, 70(6):591 - 7.
- [4] 朱浩, 沈宏, 徐锦芳, 等. 脑功能区胶质瘤预后相关因素分析 [J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2012, 10(4):240 - 5.
- [5] Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8): 2076 - 84.
- [6] Mikheev A M, Ramakrishna R, Stoll E A, et al. Increased age of transformed mouse neural progenitor/stem cells recapitulates age-dependent clinical features of human glioma malignancy [J]. *Ageing Cell*, 2012, 11(6):1027 - 35.
- [7] Philippon J H, Clemmensen S H, Faehon F H, et al. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults [J]. *Neurosurgery*, 1993, 32(4):554 - 9.
- [8] Wen P Y, Kesari S. Malignant gliomas in adults [J]. *Engl J Med*, 2008, 359(5): 492 - 507.
- [9] 汪洋, 盛晓芳, 高晶. 高分级神经胶质瘤 112 例术后放、化疗疗效及其预后分析 [J]. *肿瘤*, 2009, 29(7): 668 - 9.
- [10] Wakabayashi T, Natsume A, Fujii M. Chemotherapy for malignant gliomas: an update [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(10): 1283 - 7.

Clinical research on the prognostic factors in patients after operation with glioma

Cheng Yifei, Zhang Xiaodong, Wan Qiang, et al

(Dept of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Clinical data of 119 glioma patients were retrospectively reviewed, and 10 factors were assigned as variants and survival status was estimated using Kaplan-Meier survival analysis, and Log-Rank test. Statistically significant parameters with $P < 0.05$ were applied to multivariate COX regression analysis. Univariate analysis showed that patients with age ≥ 50 , low KPS, high grade, high Ki-67 index and postoperative radiotherapy suffered poor prognosis ($P < 0.05$). Multivariate COX analysis showed that preoperative KPS score, pathologic grade, Ki-67 index and postoperative radiotherapy were involved in prognosis of glioma patients ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

Key word glioma; surgery; survival analysis; prognosis; survival rate