

· 临床研究 ·

脑室下区胶质瘤病人生存状况的荟萃分析

姚 祥, 魏 婷, 王艺英, 张浩然, 李佳林, 任 克

【摘要】目的 通过 Meta 分析研究脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 胶质瘤病人生存状况。方法 检索关于 SVZ 胶质瘤病人生存状况相关的文献, 并按特定纳入标准与排除标准进行筛选。采用纽卡斯尔-渥太华量表对所选文献进行质量评价。使用随机效应模型或固定效应模型 Meta 分析比较 SVZ 胶质瘤和非 SVZ 胶质瘤病人中位生存期 (overall survival, OS) 和中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 的差异。结果 本研究共纳入相关文献 16 篇。SVZ 胶质瘤病人和非 SVZ 胶质瘤病人的中位 OS 分别为 12.95 个月和 16.58 个月, 中位 PFS 分别为 4.54 个月和 6.25 个月。Meta 分析结果显示: SVZ 胶质瘤病人中位 OS ($OR = 1.59, 95\%CI: 1.35 \sim 1.87, P = 0.036$) 及中位 PFS ($OR = 1.44, 95\%CI: 1.25 \sim 1.65, P < 0.0001$), 均明显小于非 SVZ 胶质瘤。对选用多因素回归分析方法的文献进行亚组分析, 亦发现 SVZ 胶质瘤病人中位 OS 明显小于非 SVZ 胶质瘤 ($OR = 1.26, 95\%CI: 1.12 \sim 1.42, P < 0.0001$)。结论 SVZ 胶质瘤病人预后明显差于非 SVZ 胶质瘤病人。SVZ 胶质瘤是影响胶质瘤病人预后的重要因素之一。

【关键词】神经胶质瘤; 脑室下区; 生存状况; 荟萃分析

中图分类号: R730.264

文献标志码: A

doi: 10.11850/j.issn.1009-122X.2019.02.002

Survival status of patients with subventricular zone gliomas: a Meta-analysis

Yao Xiang¹, Wei Ting², Wang Yiyi³, Zhang Haoran¹, Li Jialin¹, Ren Ke¹

1. Department of Radiology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China; 2. Department of Clinical Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 3. School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361102, China

Abstract: Objective To investigate the survival status of patients with subventricular zone (SVZ) gliomas by Meta-analysis. **Methods** The literature about the survival of SVZ glioma patients was searched according to the specific inclusion and exclusion criteria. The quality of selected literature was evaluated by Newcastle-Ottawa Scale. The differences in median overall survival (OS) and median progression free survival (PFS) between SVZ gliomas and non-SVZ glioma patients were analyzed and compared by Meta-analysis using random-effect model or fixed-effect model. **Results** A total of 16 literatures were analyzed by Meta-analysis. The median OS of SVZ glioma patients and non-SVZ glioma patients was 12.95 months and 16.58 months, and median PFS was 4.54 months and 6.25 months respectively. Meta-analysis showed that the median OS ($OR = 1.59, 95\%CI: 1.35 \sim 1.87, P = 0.036$) and median PFS ($OR = 1.44, 95\%CI: 1.25 \sim 1.65, P < 0.0001$) of SVZ glioma patients were significantly lower than those in non-SVZ glioma patients. The subgroup analysis showed the median OS of SVZ glioma patients was lower than that of non-SVZ glioma patients ($OR = 1.26, 95\%CI: 1.12 \sim 1.42, P < 0.0001$). **Conclusions** The prognosis of patients with SVZ glioma is significantly worse than that in non-SVZ glioma. SVZ glioma is one of the important factors affecting the prognosis of glioma patients.

Key words: glioma; subventricular zone; survival status; Meta-analysis

胶质瘤是颅内最常见原发性肿瘤之一, 尽管目前综合治疗手段逐渐成熟, 但其中位生存期仍仅约为 16 个月^[1-2]。SVZ 胶质瘤的恶性程度和侵袭性较高, 生存和复发模式呈现多样性^[3-5]。为探讨 SVZ 胶质瘤与病人生存状况之间的关系, 本研究收集相关文献进行荟萃分析。

1 对象与方法

1.1 文献检索策略 由 2 名专业人员, 按 MOOSE

作者单位: 361000 厦门大学医学院附属翔安医院影像科 (姚祥、张浩然、李佳林、任克); 637000 南充, 川北医学院附属医院检验科 (魏婷); 361102 厦门大学生命科学院 (王艺英)

通讯作者: 任克, Email: 643034295@qq.com

声明清单, 分别检索中英文数据库。英文数据库包括: OvidMEDLINE, EMBASE, Cochrane Database Systematic Review (CDSR), American College of Physicians (ACP) Journal Club; 中文数据库包括: 中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和中国知网。外文数据库检索词: glioma 或 GBM 或 glioblastoma, 联合 ependyma、ependymal、subependymal, 或 ventricle、ventricles、ventricular、periventricular, 或 periventricular、subventricular, 或 SVZ、lateral ventricle、lateral ventricles。中文数据库检索词为: 胶质瘤和脑室。检索文献时间为从建库至 2017 年 5 月。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准: ①原始资料

是已经公开发表的文献。②文献内容涉及 SVZ 胶质瘤生存状况的研究。③样本量明确,充分提供原始数据,包括 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤总生存期 (overall survival, OS) 及无进展生存期 (progression free survival, PFS) 等。④采用纽卡斯尔-渥太华质量评分量表 (the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[6] 对文献质量进行评价,得分 ≥ 6 分时纳入该研究文献。排除标准:剔除随访期间接受放疗和其他特殊治疗,如包含免疫治疗、分子生物治疗的文献。

1.3 数据摘录与质量评价 分别由流行病学专家和神经外科医生采用盲法进行数据分析和提取,包括研究地区、研究时间、观察人数、OS 和 PFS。如遇有不同意见,采用集体讨论与咨询相关专家的方式解决。数据摘录与评价分析日期为 2017 年 6 月。

1.4 统计学方法 荟萃分析采用 Stata 12.0 统计软件,结合统计量 Chi^2 和 I^2 值进行异质性检验,若无显著异质性 ($P > 0.1, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析;相反则采用随机效应模型。通过累积荟萃分析及 GLS 回归,分析研究结果的稳定趋势,Egger 法检验发表的偏倚性。选用 Web Plot Digitizer 3.8 软件对病人中位 OS 与 PFS 进行 Kaplan-Meier 分析。

2 结果 (表 1; 图 1~7)

2.1 文献检索结果 初步检索到相关文献 1960 篇,依据纳入和排除标准,最终纳入研究文献为 16 篇^[7-22]。纳入文献基本特征见表 1。

2.2 SVZ 胶质瘤的 Kaplan-Meier 分析 分别从纳入的 10 篇文章^[7,9-11,14-19]提取 OS,5 篇文章^[10,14-15,18-19]提取 PFS,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线 (图 1)。分析显示 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人中位 OS 分别为 12.95 个月和 16.58 个月 ($OR = 1.335, 95\%CI:$

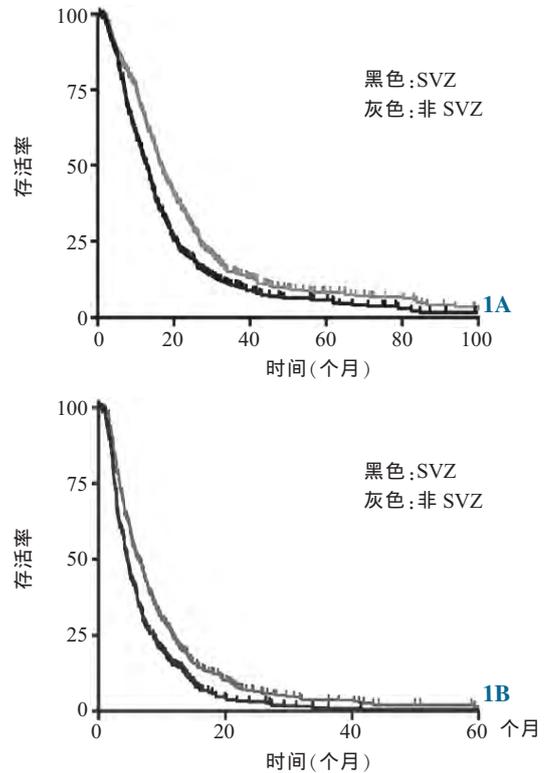


图 1 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人生存分析 1A OS 1B PFS

表 1 纳入荟萃分析的 16 篇文献基本信息

序号	作者与发表时间	地区	SVZ			非 SVZ			PFS		OS		NOS
			n	PFS ^①	OS ^①	n	PFS ^①	OS ^①	OR	95%CI	OR	95%CI	
1	CHAICHANA 等 ^[7] ,2008	美国	26	-	8	26	-	11	1.84	0.88~3.86	-	-	7
2	CHAICHANA 等 ^[8] ,2010	美国	104	-	-	289	-	-	-	-	-	-	7
3	KAPPADAKUNNEL 等 ^[9] ,2010	美国	25	-	11.9	22	-	21.8	1.75	0.95~3.25	-	-	7
4	YOUNG 等 ^[10] ,2011	美国	16	5.14	13.5	23	7.61	20.6	2.30	0.82~6.44	2.18	1.44~6.23	8
5	TEJADA-SOLIS 等 ^[11] ,2012	西班牙	45	-	15	20	-	33	2.94	1.67~5.18	-	-	7
6	CHAICHANA 等 ^[12] ,2013	美国	105	-	-	229	-	-	2.60	1.12~6.06	-	-	7
7	CHEN 等 ^[13] ,2013	美国	58	-	-	58	-	-	-	-	-	-	8
8	JAFRI 等 ^[14] ,2013	美国	49	5.55	15.4	42	10.94	22.8	2.01	1.24~3.26	1.9	1.27~3.06	7
9	ADEBERG 等 ^[15] ,2014	德国	309	4.8	12.3	225	6.9	16.3	1.34	1.10~1.64	1.35	1.14~1.61	7
10	SONODA 等 ^[16] ,2014	日本	102	-	16	121	-	22	1.44	1.03~2.01	-	-	7
11	LIANG 等 ^[17] ,2016	爱尔兰	57	-	21	51	-	26.9	1.37	0.89~2.10	-	-	7
12	HAN 等 ^[18] ,2015	中国	27	4.9	11.6	16	8.7	16	1.21	0.66~2.22	1.04	0.56~1.93	6
13	PINA BATISTA 等 ^[19] ,2015	西班牙	53	2.96	5.23	117	4.48	10.5	1.92	1.10~3.37	1.58	1.22~2.51	7
14	ADEBERG 等 ^[20] ,2016	德国	54	-	-	54	-	-	-	-	-	-	6
15	韩武等 ^[21] ,2016	中国	37	-	-	83	-	-	1.18	1.07~1.31	-	-	6
16	LIU 等 ^[22] ,2016	美国	53	-	-	93	-	-	2.00	1.01~2.64	-	-	6

注:①均为中位数,单位:个月;-:未描述

1.204~1.513, $P < 0.0001$); 中位 PFS 分别为 4.54 个月和 6.25 个月 ($OR = 1.387, 95\%CI: 1.225 \sim 1.602, P < 0.0001$)。

2.3 SVZ 胶质瘤与病人中位 OS 的关系 对纳入荟萃分析的 13 篇文献^[7,9-11,13-19,21-22]的 OS 进行异质性检验 [$CH^2 = 25.47 (d.f. = 12), P = 0.013, I^2 = 52.9\%$], 显示数据有重度异质性, 选用随机效应模型进行分析, 结果提示 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人中位 OS 存在明显差异 ($OR = 1.59, 95\%CI: 1.35 \sim 1.87, P = 0.036$, 图 2)。对纳入研究的 13 篇文献进行敏感性分析, 发现在去除文献^[21]后, 异质性明显降低 [$CH^2 = 13.16 (d.f. = 12), P = 0.283, I^2 = 16.4\%$], 选择固定效应模型进行分析, 结果提示 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人 OS 仍存在明显差异 ($OR = 1.57, 95\%CI: 1.39 \sim 1.78, P < 0.0001$)。通过累积荟萃分析, 纳入的 13 篇文献分析所得 $Coef. = 0.0322, P < 0.0001$, 而将文献^[21]去除后, 重新进行累积荟萃, 结果提示 $Coef. = 0.00175, P = 0.720$ (图 3)。

2.4 SVZ 胶质瘤与病人 PFS 的关系 共有 5 篇文献^[10,14-15,18-19]具体描述了病人的 PFS, 对这 5 篇文献进行异质性检验 [$CH^2 = 4.61 (d.f. = 4), P =$

$0.329, I^2 = 13.3\%$], 轻度异质性, 采用固定效应模型, SVZ 胶质瘤病人中位 PFS 明显小于非 SVZ 病人 ($OR = 1.44, 95\%CI: 1.25 \sim 1.65, P < 0.0001$, 图 4)。

2.5 亚组分析 分别有 7 篇文献^[8,10-13,17-18]和 5 篇文献^[10,13,17-18,20]采用多因素回归分析, 对 SVZ 胶质瘤病人 OS 和 PFS 进行研究。亚组分析结果显示, 7 篇关于 OS 的文献有轻度异质性 [$CH^2 = 9.12 (d.f. = 6), P = 0.167, I^2 = 34.2\%$], 选用固定效应模型进行分析, 结果提示 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人的中位 OS 存在明显差异 ($OR = 1.26, 95\%CI: 1.12 \sim 1.42, P < 0.0001$, 图 5)。5 篇关于 PFS 的文献有重度异质性 [$CH^2 = 11.44 (d.f. = 4), P = 0.022, I^2 = 65\%$], 选用随机效应模型进行分析, 结果提示 SVZ 与非 SVZ 胶

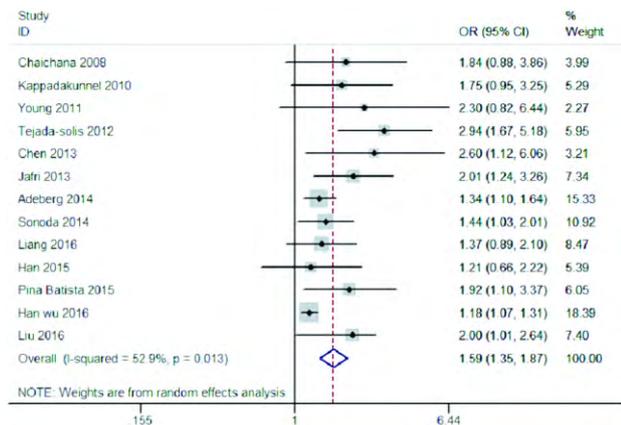


图 2 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人中位 OS 荟萃分析

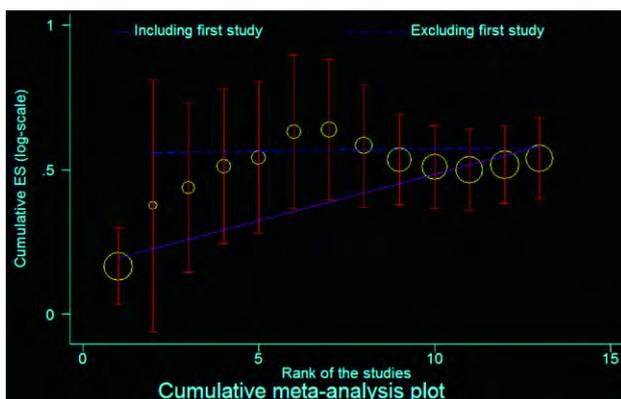


图 3 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人中位 OS 累积荟萃分析

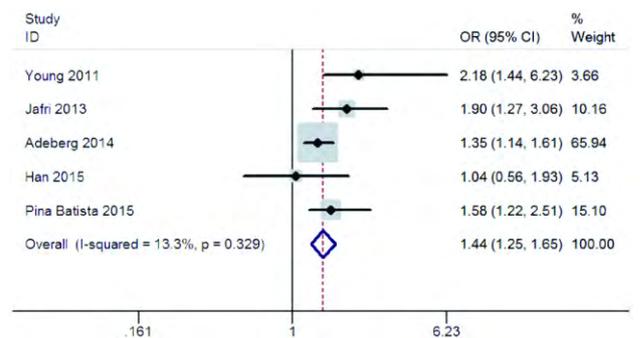


图 4 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人中位 PFS 荟萃分析

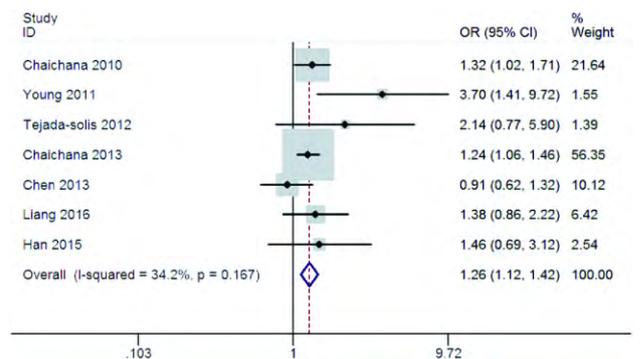


图 5 采用多因素回归分析 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人中位 OS 荟萃分析

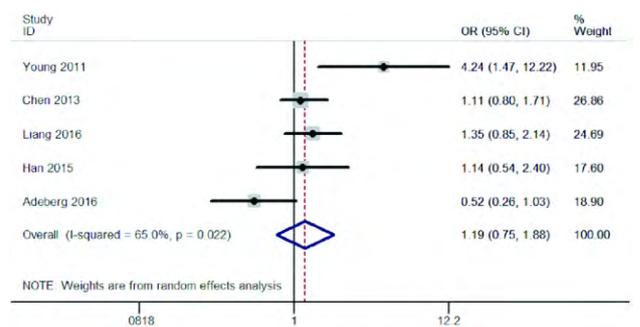


图 6 采用多因素回归分析 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人中位 PFS 荟萃分析

质瘤病人的中位 PFS 之间的差异,无统计学意义 ($OR = 1.19, 95\%CI: 0.75 \sim 1.88, P = 0.271$, 图 6)。如果去掉文献[10]和[20], 异质性明显降低 [$CHP^2 = 0.43 (d.f. = 4), P = 0.807, I^2 = 0\%$], 选择固定效应模型进行分析, 结果提示 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤病人中位 PFS 之间的差异, 仍无统计学意义 ($OR = 1.19, 95\%CI: 0.91 \sim 1.57, P = 0.205$)。

2.6 发表性偏倚评估 选用 Egger 法对纳入研究, 关于 OS 数据的 13 篇文献进行发表性偏倚检验, 提示无明显发表性偏倚 ($P = 0.271$, 图 7)。

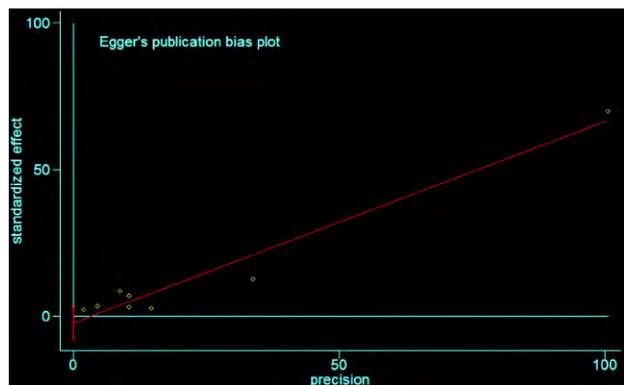


图 7 纳入研究文献的风险偏倚

3 讨论

3.1 SVZ 胶质瘤是影响病人预后的重要因素 纳入 16 篇文献进行荟萃分析, 结果显示: SVZ 胶质瘤病人 OS 与 PFS, 明显小于非 SVZ 病人, 累积荟萃回归分析也证实这一观点, 而且这种变化趋于稳定。在比较二者中位 OS 时, 由于异质性较大, 敏感性分析发现, 在去除文献[21]后, 异质性明显降低, 仔细阅读该文章后发现, 可能是由于样本量差异、病人来源于不同地区和人种, 导致该异质性。为进一步观察胶质瘤与 SVZ 之间关系, 对病人生存状况的影响, 本研究提取采用多因素回归分析的文献进行亚组分析。对观察影响胶质瘤病人常见的混杂变量和生存预测因子后, 获得的 OS 及 PFS 进行荟萃分析, 结果显示: SVZ 胶质瘤病人 OS 仍明显小于非 SVZ 病人。亚组分析结果和全部文献荟萃分析结果无差异, 同时证明本研究结果的可靠性。

3.2 SVZ 胶质瘤的相关研究 研究表明, 人和小鼠脑室下区存在神经干细胞^[19, 23-24], 推测其可能与该区域胶质瘤发生有一定关系。在临床上也有学者发现, 该区域胶质瘤较非 SVZ 胶质瘤的恶性程度和侵袭性较高, 预后较差, 生存模式和复发模式呈现多样性^[21, 25]。另一种可能原因是脑室相关肿瘤, 比周围

肿瘤更接近高密度的皮质下纤维^[7]。

由于该位置特殊, 胶质瘤细胞脱落后可随脑脊液传播至其他地方, 也是造成肿瘤转移与预后较差的潜在原因之一。纳入分析的文献中, 3 篇文献对这一问题进行探讨, 其中文献[17]认为 SVZ 胶质瘤病人预后较差与脑脊液播散有关, 文献[10]和[12]认为二者之间没有相关性, 但术中脑室开放与术后生存率下降具有统计学意义。

3.3 研究不足之处及未来展望 本研究通过分析临床数据发现 SVZ 与非 SVZ 胶质瘤预后较差, 当然本研究也存在一些不足之处。由于本研究是荟萃分析, 混杂因素和偏倚无法消除, 同时每个研究的治疗方案也不尽相同, 少数病人可能接受非传统治疗。另外, 有些文献研究样本量较少, 也会影响荟萃分析准确性。大多数已发表文献没有对病人基因型进行标记, 比如 MGMT 启动子甲基化和 IDH1 突变, 因此, 相较于其他危险性因素, 不能完全说明 SVZ 胶质瘤是其预后较差的独立性因素。

本研究发现: SVZ 胶质瘤病人预后明显差于非 SVZ 胶质瘤病人, 该因素是影响胶质瘤病人预后的重要原因之一。但本研究结果的具体机制, 仍需在分子生物学方面进一步研究, 同时大样本多中心临床研究也不可或缺。

【参考文献】

- [1] 沈志鹏, 刘建雄. 循环肿瘤标志物在脑胶质瘤的研究进展 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2018, 23(8): 380-382.
- [2] CHINOT O L, WICK W, MASON W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 709-722.
- [3] 梅鑫, 陈银生, 张洁, 等. 实时监测胶质瘤干细胞分化过程的实验研究 [J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(9): 953-957.
- [4] CHEN J, LI Y, YU T S, et al. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy [J]. Nature, 2012, 488(7412): 522-526.
- [5] SANAI N, TRAMONTIN A D, QUINONES-HINOJOSA A, et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration [J]. Nature, 2004, 427(6976): 740-744.
- [6] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [7] CHAICHANA K L, MCGIRT M J, FRAZIER J, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection [J]. J Neurooncol, 2008, 89(2): 219-224.

- [8] CHAICHANA K, PARKER S, OLIVI A, et al. A proposed classification system that projects outcomes based on preoperative variables for adult patients with glioblastoma multiforme [J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(5): 997-1004.
- [9] KAPPADAKUNNEL M, ESKIN A, DONG J, et al. Stem cell associated gene expression in glioblastoma multiforme: relationship to survival and the subventricular zone [J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(3): 359-367.
- [10] YOUNG G S, MACKLIN E A, SETAYESH K, et al. Longitudinal MRI evidence for decreased survival among periventricular glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2011, 104(1): 261-269.
- [11] TEJADA-SOLIS, ALDAVE-ORZAIZ, GAY-VALVERDE E, et al. Prognostic value of ventricular wall fluorescence during 5-aminolevulinic-guided surgery for glioblastoma [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(11): 1997-2002.
- [12] CHAICHANA K L, PENDLETON C, CHAMBLESS L, et al. Multi-institutional validation of a preoperative scoring system which predicts survival for patients with glioblastoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(10): 1422-1426.
- [13] CHEN L, GUERRERO-CAZARES H, YE X, et al. Increased subventricular zone radiation dose correlates with survival in glioblastoma patients after gross total resection [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(4): 616-622.
- [14] JAFRI N F, CLARKE J L, WEINBERG V, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(1): 91-96.
- [15] ADEBERG S, KONIG L, BOSTEL T, et al. Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(4): 886-893.
- [16] SONODA Y, SAITO R, KANAMORI M, et al. The association of subventricular zone involvement at recurrence with survival after repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54(4): 302-309.
- [17] LIANG T H, KUO S H, WANG C W, et al. Adverse prognosis and distinct progression patterns after concurrent chemoradiotherapy for glioblastoma with synchronous subventricular zone and corpus callosum invasion [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(1): 16-23.
- [18] HAN S, LI X, QIU B, et al. Can lateral ventricle contact predict the ontogeny and prognosis of glioblastoma [J]? *J Neurooncol*, 2015, 124(1): 45-55.
- [19] PINA BATISTA K M, VEGA I F, DE EULATE-BERAMENDI S A, et al. Prognostic significance of the markers IDH1 and YKL40 related to the subventricular zone [J]. *Folia Neuropathol*, 2015, 53(1): 52-59.
- [20] ADEBERG S, HARRABI S B, BOUGATF N, et al. Do increased doses to stem-cell niches during radiation therapy improve glioblastoma survival [J]? *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 8793462.
- [21] 韩武, 郝淑煜, 谢坚, 等. 成人恶性胶质瘤术中脑室开放和肿瘤接近脑室系统与肿瘤脑脊液播散的相关性研究 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2016, 21(7): 289-293.
- [22] LIU T T, ACHROL A S, MITCHELL L A, et al. Computational identification of tumor anatomic location associated with survival in 2 large cohorts of human primary glioblastomas [J]. *AJNR*, 2016, 37(4): 621-628.
- [23] ALCANTARA LLAGUNO S R, WANG Z, SUN D, et al. Adult lineage-restricted CNS progenitors specify distinct glioblastoma subtypes [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 429-440.
- [24] KUSNE Y, SANAI N. The SVZ and its relationship to stem cell based neuro-oncogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 853: 23-32.
- [25] GOFFART N, KROONEN J, DI VALENTIN E, et al. Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(1): 81-94.

(收稿日期:2018-09-25; 修回日期:2019-01-02)

本刊开设“时讯”、“争鸣与讨论”栏目

本刊对重大科研成果,新技术、新方法的创立及罕见病例的报道将使用“时讯”栏目,在最短的时间内予以发表,确保创新成果不失时效。凡要求以“时讯”栏目发表的论文,作者应提供关于论文创新性的书面说明和省级查新报告。经审核同意后我刊将在收到稿件后 2 个月内刊出。为活跃办刊学术气氛,希望持不同学术观点的文稿能在本刊进行争鸣与讨论,使某些问题在讨论中达到共识,同时也欢迎对本刊已发表过的文稿进行追踪、讨论,提出读者的不同研究结果或看法。

本刊编辑部