

高级别胶质瘤患者生命末期护理的临床研究

赵丽¹ 黄灵¹ 张婷² 邹瑜¹

1. 安顺职业技术学院 贵州安顺 561000

2. 安顺市人民医院 贵州安顺 561000

摘要: 目的: 本研究旨在评估高级别胶质瘤 (High-Grade Glioma, HGG) 患者生命末期 (End of life, EOL) 护理的临床研究, 以期临床诊治提供参考。方法: 回顾性分析本院于2020年1月-2023年1月期间接受HGG转为姑息治疗(PC)患者52例, 另选择未转诊至PC的HGG患者(n=80)和转诊为PC的非中枢神经系统肿瘤患者(n=80)进行对比。根据预先确定的变量计算每个患者在EOL医疗护理积极程度的综合得分。当符合基于症状负担、功能状态和预后的预定标准时, 为每个患者定义适合接受PC的时间。结果: 在HGG转诊至PC的患者中, 59.6%(N=31)转诊为住院患者, 53.8%(N=28)转诊在生命最后12周内。无论PC转诊与否, HGG患者在EOL有相似的积极护理, 而HGG患者在EOL有比非中枢神经系统癌症患者更少的积极护理(p=0.007)。在接受晚期PC转诊的HGG患者中, EOL护理比早期PC转诊的患者更积极(p=0.012)。符合条件时运动无力(OR=2.55, p=0.002)和更多的疾病进展(OR=1.25, p=0.043)与EOL较不积极的护理相关。结论: 早期临床和疾病相关特征预测HGG患者在EoL进行积极的医疗护理, PC在改善HGG患者EoL结局方面的作用值得进一步评估。

关键词: 高级别胶质瘤; 生命末期护理; 姑息治疗

高级别胶质瘤包括胶质母细胞瘤、间变性星形细胞瘤和间变性少突胶质细胞瘤, 是最常见的原发恶性脑肿瘤, 具有独特的破坏性症状, 其中星形细胞肿瘤的总生存期中位数为15个月至5年^[1]。它们的临床过程经常受到神经功能衰退和进行性残疾的影响: 超过一半的人报告至少10个同时出现的症状, 40%的人报告他们的症状为中度或严重。尽管对HGG的生命结束(EoL)护理质量的研究有限, 但早期证据表明^[2], 这方面的研究明显不足。在对HGG患者家属的调查中, 只有75%的人认为他们亲属死得很有尊严, 这是与EoL护理不善有关的后遗症。对胶质母细胞瘤患者的回顾显示^[3], 近一半患者在死亡后1个月内入院, 大多数入院治疗集中在神经功能下降管理上。

其他神经系统疾病的住院延迟发生率也很高, 患有神经退行性疾病的患者的住院死亡率很高, 而死于帕金森病的患者的临终关怀比率低于1%^[4]。这表明, 神经系统疾病患者在EoL获得有效的姑息治疗(PC)方面面临着明显的障碍。然而, 这些障碍的确切性质仍未确定。EoL期间一项肿瘤学研究表明^[5], 生命最后几周的积极医疗干预, 包括急诊室就诊、医院和重症监护病房入院, 以及化疗管理, 在

很大程度上被认为是这一时期过于激进的干预措施, 以及质量较差的EoL护理指标。但迄今为止, 关于HGG患者这段时期的疾病研究数据有限。HGG患者需要进行独立研究, 因为他们的神经缺陷会带来来自其他癌症患者的独特的EoL护理挑战^[6]。因此, 为了更好地了解这一人群中EoL护理质量, 我们评估了HGG患者和其他患有非中枢神经系统肿瘤的晚期癌症患者EoL护理的积极性。

1 资料与方法

1.1 研究资料

回顾性分析本院于2020年1月-2023年1月期间接受HGG转为姑息治疗(PC)患者52例, 另选择未转诊至PC的HGG患者(n=80)和转诊为PC的非中枢神经系统肿瘤患者(n=80)进行对比, 该研究得到了医院伦理审查委员会的批准(2023125)。纳入患者仅限于成年(>18岁)被诊断为HGG的癌症患者(包括间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤)。从病历中提取人口统计和临床信息, 死亡日期是从医疗记录中提取, 分析患者的症状、疾病状态和治疗史。符合PC资格的时间被指定为患者的症状负担、预后或功能表明他们将

从 PC 干预中获得巨大好处的时间点, 包括 (1)HGG 患者被诊断为复发 / 进展性胶质母细胞瘤或第二次间变性复发; (2) 预期寿命小于 6 个月; (3) 当表现状态下降到 KPS 低于 70 或 ECOG 低于 2; (4) 因功能或神经功能下降而住院 > 5 天。

1.2 研究方法

所有参与者被诊断为癌症的平均年龄为 57.40 岁, 两组之间的年龄没有显著差异 ($p=0.231$)。大多数 (87.1%)HGG 队列患者被诊断为胶质母细胞瘤, 3.8%(2/52 名 HGG 患者转诊为 PC) 发现 IDH 突变。所使用的进攻性 EoL 护理评分先已被公布, 在生命的最后 30 天内, 以下六项指标中的每一项都被给予 1 分: ≥ 2 急诊室就诊、 ≥ 2 住院、 ≥ 14 天住院、重症监护病房 (ICU) 入院、在医院死亡以及在生命的最后 14 天内接受化疗。总分在 0 到 6 之间, 得分越高, 表明更具积极的护理。在二元分析中, “良好的” EoL 护理被定义为 0 分, 其中患者没有任何被定义为过度激进的预定义医疗干预^[3]。

比较有 PC 转诊的 HGG、无 PC 转诊的 HGG 和有 PC 转诊的非神经系统恶性肿瘤患者的特征、症状负担和 EoL 护理指标的积极性 [4, 6]。将 HGG 转诊至 PC 的患者与转诊至 PC 的其他癌症患者、早期转诊 PC 的患者 (死亡后 12 周以上) 与较晚转诊的 PC 患者 (死亡后 12 周内转诊) 与未转诊 PC 的患者之间的 EoL 结果 (包括急诊室就诊、住院和重症监护室入院以及晚期化疗) 进行比较。

1.3 统计学方法

所有数据分析用 SPSS 26.0 软件进行, P 值 <0.05 被认为具有统计学意义。使用描述性统计学对人口统计学和临床数据进行总结, 包括连续变量的平均值、中位数和范围, 以及分类数据的频率。采用 Logistic 回归模型来评估重要协变量与 EoL 之间的关联。采用 Kaplan-Meier 方法估计总生存时间, 采用 LOG 检验比较接受 PC 转诊的 HGG 患者和未接受转诊的 HGG 患者的生存时间, 起始时间点为 PC 的合格点或转诊点。

2 结果

2.1 与 PC 患者在 EoL 积极医疗护理相关的变量分析

具体如表 1 所示, 非中枢神经系统肿瘤患者在生命的最后 30 天内住院时间超过 14 天 ($p=0.010$) 或住进 ICU ($p=0.049$) 的可能性显著高于肝硬化性胃病患者 ($p<0.001$)。与接受和未接受正式 PC 咨询的 HGG 患者相比, 非 CNS 癌症组的平

均 EoL 护理得分最高 (1.34 ± 1.57), 反映了 EoL 的更积极的护理 ($p=0.007$)。在转诊为 PC 的患者中, 有记录的临床试验登记 ($p=0.029$) 和门诊 PC 转诊 ($p=0.010$) 与 EoL 积极医疗护理的可能性较低相关。

表 1 与 PC 患者在 EoL 的积极医疗护理相关的变量

变量	N(%)	EoL 护理评分质量		P 值
		好	一般	
患者组				0.012*
高级别胶质瘤姑息治疗	52 (39.4)	35 (67.3%)	17 (32.7%)	
非高级别胶质瘤姑息治疗	80 (60.6)	36 (45%)	44 (55%)	
性别				0.756
男	76 (57.6%)	40 (52.6%)	36 (47.4%)	
女	56 (42.4%)	31 (55.4%)	25 (44.6%)	
临床试验入组				0.029*
是	41 (31.1%)	28 (68.3%)	13 (31.7%)	
否	90 (68.7%)	43 (47.8%)	47 (52.2%)	
既往贝伐单抗治疗				0.124
是	35 (67.3%)	26 (74.3%)	9 (25.7%)	
否	17 (32.7%)	9 (52.9%)	8 (47.1%)	
转为姑息治疗				0.01
入院	64 (48.5%)	27 (42.2%)	37 (57.8%)	
出院	68 (51.5%)	44 (64.7%)	24 (35.3%)	

2.2 多变量 Logistic 回归确定的 EoL 护理积极的预测因素

具体如表 2 所示, 多因素 Logistic 回归对所有患者进行评估发现身体虚弱的患者接受不那么积极的 EoL 护理的可能性是前者的两倍以上 ($OR=2.55$, $p=0.002$), 疾病进展次数越多, 获得良好 EoL 护理的机会增加 25% ($OR=1.25$, $p=0.043$)。在单变量分析中, 症状评估系统上与食欲 ($p=0.049$) 和呼吸短促 ($p=0.006$) 相关的更严重的症状与不那么积极的 EoL 护理相关, 并且更高的疼痛评分 ($p=0.058$) 接近显著。在这项分析中, HGG 患者在呼吸短促方面的平均得分低于非中枢神经系统肿瘤组 ($1.77 \pm 2.72[n=35]$ vs. $3.67 \pm 3.43[n=70]$), 食欲 ($3.11 \pm 3.21[n=35]$ vs. $5.36 \pm 3.17[n=67]$) 和疼痛 ($3.56 \pm 3.8[n=36]$ vs. $4.91 \pm 3.02(n=70)$)。在表现出的症状中, 运动无力 ($p=0.006$) 与更好的 EoL 护理质量有关, 而癫痫、头痛、感觉障碍延髓症状, 而认知主诉则没有。接受住院 PC 转诊的患者获得良好 EoL 护理质量的可能性比接受非卧床转诊的患者低 70% ($OR=0.307$, $p=0.013$), 多因素 Logistic 回归分析显示, 在获得 PC 资格时, 运动无力仍然是与 EoL 护理质量好相关

的唯一临床症状 ($p=0.006$)。

表 2 多变量 Logistic 回归确定的 EoL 护理积极的预测因素

重要因素	OR	P 值
所有患者		
疾病进展数量	1.249 (1.007-1.549)	0.043*
资格时身体虚弱	2.546 (1.407-4.610)	0.002*
所有 PC 患者		
住院和门诊转诊地点	0.307 (0.122-0.775)	0.013*
呼吸短促	0.862 (0.754-0.986)	0.031*
资格时身体虚弱	4.635 (1.545-13.909)	0.006*

2.3 PC 推荐的时间安排

HGG 患者从 PC 转诊到死亡的时间 (10.7 周) 与非中枢神经系统肿瘤患者 (13.1 周) 相比差异无统计学意义 ($P=0.746$)。在 HGG 人群中, 较早转诊至 PC (死亡前 12 周的 \geq) 与较晚转诊的 EoL 护理积极的综合评分显著更好 ($p=0.012$)。当评估图表中记录的第一次疼痛、苦恼、抑郁症状、忽视或虐待与 PC 转诊之间的潜伏期时, HGG 患者的潜伏期 (45.5 ± 76.6 周) 比非中枢神经系统癌症患者 (75.8 ± 12.9) 周短 ($P=0.277$)。在接受 SC 治疗的 HGG 患者中, 31 例 (59.6%) 为住院患者, 21 例 (40.4%) 为门诊患者。在我们的非中枢神经系统癌症患者中, 33 例 (41.3%) 为住院患者, 47 例 (58.8%) 为门诊患者。超过一半的 HGG 患者 ($n=28$, 53.8%) 有晚期 PC 转诊 (≤ 12 周至死亡)。根据我们的“合格时间”标准, 所有患者都被认为有资格接受 PC。所有 HGG 患者从合格到死亡的平均周数为 37.94 ± 39.77 周, 在转诊到 PC 和未转诊到 PC 的患者之间, 这一潜伏期没有显著差异 ($p=0.805$)。接受 PC 转诊的 HGG 患者 (中位总生存期 25.2 周) 和未接受 PC 转诊的患者 (26.9 周) 中, 符合 PC 资格的患者的总体生存时间没有显著差异 ($p=0.743$)。

3 讨论

我们的研究为 HGG 患者的 EoL 期提供了新的见解, HGG 是一种尚未在该人群中得到很好研究的疾病阶段。我们发现了几个新的发现: 少数 HGG 患者接受了正式的 PC 会诊, 当进行会诊时, 通常是疾病晚期。我们发现, 这一人群中有一大部分正在接受针对 EoL 的急性或积极的抗癌护理, 这种做法被认为是 EoL 护理质量较差的做法^[7]。值得注意的是, 有早期临床和疾病相关特征可以预测 EoL 护

理的质量, 这表明某些患者亚群可以被识别为处于风险中, 并可能从早期干预中受益^[8]。

这项研究的中心目的是评估 PC 对 HGG 患者 EoL 医疗护理的积极影响。我们的分析发现, 与没有 PC 转诊的患者相比, 有 PC 转诊的患者在 EoL 的积极护理方面没有差异^[9]。这与在非中枢神经系统癌症患者中的先前文献相反, 后者表明 PC 与较低的可能性相关。院内死亡和晚期疾病较少使用化疗, 这可能反映了 PC 在我们的研究人群中实施的方式。虽然几乎所有 HGG 患者都被认为符合我们预先确定的标准, 但实际上有一小部分患者被转诊^[10]。此外, 很大一部分患者是在病程晚期和住院时转诊的, 这两者都与较差的 EoL 结果有关这些发现表明, 虽然 PC 被纳入了 HGG 患者的护理中, 但它并没有以一种优化影响的方式实施^[11]。

脑肿瘤患者具有独特的疾病轨迹和症状群, 这促使我们对 HGG 患者和非中枢神经系统癌症患者进行比较评估。我们发现 HGG 患者的 EoL 护理质量优于非中枢神经系统癌症患者^[7]。这一发现可能反映了 HGG 和其他非中枢神经系统癌症之间的临床区别。HGG 没有治愈的治疗方法, 大多数 HGG 亚组的总生存期为 1-5 年, 可用的治疗方法有限, 而非中枢神经系统癌症人群在癌症诊断时的预后方面具有更多的异质性^[10,11]。这可能导致患者和医生对 EoL 抗肿瘤治疗的期望降低。HGG 患者早期症状的性质和严重程度也可能是原因之一, 因为出现的症状通常会影响到其独立性至关重要的认知、语言、感觉和运动功能^[12]。多达三分之一的胶质母细胞瘤患者表现为低水平状态, 意味着他们在日常生活中需要帮助, 而非中枢神经系统癌症患者在诊断时通常功能更完整此外^[13], HGG 患者报告了对生活质量的早期和负面影响这些区别可能促使人们更倾向于关注生活质量, 并对限制对生活没有意义的医疗干预感兴趣^[14]。我们确定了各种临床和疾病相关特征, 可预测 HGG 患者 EoL 护理的质量。诊断时的症状可预测 EoL 的质量, 因为运动无力表现与更好的 EoL 护理质量相关^[15]。在评估有资格接受 PC 治疗时的症状时, 虚弱的存在仍然与良好的 EoL 护理有关。运动无力与功能独立密切相关, 已被发现是住院和症状的最常见原因原发性脑肿瘤患者的治疗。在合格时发现的弱点与 EoL 中较少积极治疗的几率增加 2.5 倍相关^[16]。这种关系的性质值得进一步调查, 以更好地确定患者和医生的偏好、行为和感知对这种区别的贡

献。HGG 患者的一个显著症状是早期认知障碍。在非中枢神经系统癌症人群中，只有 6.9% 的人在有资格接受 PC 治疗时存在认知障碍，而 75.1% 的 HGG 患者在这个时间点被注意到存在认知障碍^[17]。

总的来说，EoL 先进的护理计划增加了患者在他们喜欢的地方和医院外死亡的可能性，并减少了 EoL 的再入院率和 ICU 使用率^[8]。虽然我们没有发现认知障碍和 EoL 质量之间的关系^[18]，但我们确实注意到，作为自主决策者的患者更有可能拥有良好的 EoL 质量，而那些有主动替代决策者的患者只有 50% 拥有良好的 EoL 质量^[10]。大部分关于认知障碍和替代决策者关系的研究都是在痴呆症人群中进行的，重点是总体目标、医疗保健和日常生活。然而，这与 HGG 患者的过程不同，HGG 患者具有更积极的临床轨迹，并且面临着围绕毒性治疗医疗决策^[11]。因此，定期和常规的能力评估在 HGG 患者中变得越来越重要。HGG 患者的治疗过程似乎会影响 EoL 的护理。较高数量的疾病复发/进展与 EoL 较不积极的医疗护理相关^[14, 15]。值得注意的是，临床试验的参与者被发现在 EoL 时比 HGG 人群中的非参与者有更少的积极医疗护理^[16]。然而，还有许多其他因素与试验参与有关，包括患者对医疗系统的信任、医学素养、社会经济地位、教育背景和卫生保健素养。这些都可能相互影响或相互关联病人对自己病情的了解，对治疗的期望，以及对肿瘤医生的信任^[17]。医生对待这些病人的方法也可能不同，为了努力建立对治疗的现实期望，围绕护理目标的讨论可能倾向于在这一人群中更早发生^[19]。这项产生假设的研究提供了关于我们的 HGG 患者如何在 EoL 中得到照顾以及 PC 对这些结果的潜在影响的新信息^[20]。

综上所述，本研究为 HGG 患者的 EoL 期提供了新的见解，并确定了各种人口统计学、疾病相关和临床变量，这些变量可以影响该人群的 EoL 护理，以最大限度地发挥其临床影响。

参考文献：

[1] Agar M R, Nowak A K, Hovey E J, et al. Acetazolamide versus placebo for cerebral oedema requiring dexamethasone in recurrent and/or progressive high-grade glioma: phase II randomised placebo-controlled double-blind study[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2023,13(3):354–362.

[2] Campbell R, Faris M, Shaw J, et al. Exploring the

clinical utility of a brief screening measure of unmet supportive care needs in people with high-grade glioma[J]. *Neurooncol Pract*, 2023,10(5):454–461.

[3] Ciammella P, Cozzi S, Botti A, et al. Safety of Inhomogeneous Dose Distribution IMRT for High-Grade Glioma Reirradiation: A Prospective Phase I/II Trial (GLIORAD TRIAL) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(19).

[4] Crooms R C, Johnson M O, Leeper H, et al. Easing the Journey—an Updated Review of Palliative Care for the Patient with High-Grade Glioma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022,24(4):501–515.

[5] Crooms R C, Taylor J W, Jette N, et al. Palliative care referral across the disease trajectory in high-grade glioma[J]. *J Neurooncol*, 2023,163(1):249–259.

[6] Darcourt J, Chardin D, Bourg V, et al. Added value of [(18)F]FDOPA PET to the management of high-grade glioma patients after their initial treatment: a prospective multicentre study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023,50(9):2727–2735.

[7] Fontanilles M, Deniel A, Marguet F, et al. Usefulness of circulating tumor DNA from cerebrospinal fluid in recurrent high-grade glioma[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2022,178(9):975–980.

[8] Glanz H, Damodharan S N, Smith-Simmer K, et al. Concurrent high-grade glioma with cavernous malformations and pathogenic variants in PDCD10 and SMARCA4[J]. *Childs Nerv Syst*, 2023.

[9] Halkett G, Berg M N, Daudu D, et al. Supportive care of patients diagnosed with high grade glioma and their carers in Australia[J]. *J Neurooncol*, 2022,157(3):475–485.

[10] Halkett G, Lobb E A, Phillips J L, et al. Carer preparedness improved by providing a supportive educational intervention for carers of patients with high-grade glioma: RCT results[J]. *J Neurooncol*, 2023,161(3):501–513.

[11] Han R H, Johanns T M, Roberts K F, et al. Diffusion basis spectrum imaging as an adjunct to conventional MRI leads to earlier diagnosis of high-grade glioma tumor progression versus treatment effect[J]. *Neurooncol Adv*, 2023,5(1):d50.

[12] Huang V, Rejimon A, Reddy K, et al. Spectroscopic MRI-Guided Proton Therapy in Non-Enhancing Pediatric High-Grade Glioma[J]. *Tomography*, 2023,9(2):633–646.

[13] Mirpuri P, Singh M, Rovin R A. The Association of Preoperative Frailty and Neighborhood-Level Disadvantage with Outcome in Patients with Newly Diagnosed High Grade Glioma[J]. World Neurosurg, 2022,166:e949-e957.

[14] Jones D, Pinkham M B, Wallen M P, et al. Benefits of supportive strategies for carers of people with high-grade glioma: a systematic review : Strategies for addressing the needs of high-grade glioma carers[J]. Support Care Cancer, 2022,30(12):10359-10378.

[15] Kang J H, Desjardins A. Convection-enhanced delivery for high-grade glioma[J]. Neurooncol Pract, 2022,9(1):24-34.

[16] Kang Z, Li S, Kang X, et al. Phase I study of chlorogenic acid injection for recurrent high-grade glioma with long-term follow-up[J]. Cancer Biol Med, 2023,20(6):465-476.

[17] Kassubek R, Lule D, Ludolph A C, et al. Bevacizumab is associated with cerebral microstructural alterations: a DTI study in high-grade glioma[J]. Front Neurol, 2023,14:1191226.

[18] 脑肿瘤合并糖尿病患者应用围手术期强化护理方案

的临床效果分析[J]. 刘卫平. 中国实用医药. 2018(16):161-163.

[19] 加速康复外科护理在脑质瘤患者围手术期的应用价值[J]. 王云钦、柯清仙. 中国医药指南. 2024(06):153-156.

[20] 积极心理干预对青年脑卒中患者创伤后成长及主观幸福感的影响[J]. 程珍珍、周建梅、史文莉. 中华现代护理杂志. 2021(03):374-378.

作者简介:

赵丽, 1981年4月, 女, 白族, 贵州、镇宁, 本科学历, 单位: 安顺职业技术学院, 职称: 副教授, 研究方向: 临床护理

第一作者: 赵丽, 副教授, 主要从事从事教学及临床肿瘤病人护理工作。

通讯作者: 黄灵, 硕士, 主要从事肿瘤基础及临床应用研究。

基金项目:

贵州省自然科学研究项目(202474111698312894)、安顺职业技术学院重点自然科学研究项目(Y202302)。