

· 临床研究 ·

术后放疗联合替莫唑胺治疗高级别胶质瘤的近期临床疗效及安全性观察

毛德强, 潘玲[△], 戴勤弼, 娄四龙, 陈杰, 阮健, 程兴, 胡重玲
(重庆市肿瘤研究所脑科, 重庆 400030)

摘要:目的 评价术后放疗联合替莫唑胺治疗高级别胶质瘤的近期临床疗效及安全性。方法 将 54 例接受手术治疗的高级别脑胶质瘤患者分为对照组($n=27$)、联合治疗组($n=27$)。对照组患者术后行三维适形放疗, 总剂量 60 Gy; 联合治疗组患者行三维适形放疗的同时口服替莫唑胺 75 mg/($m^2 \cdot d$)。两组患者均监测血常规、肝功能及肾功能。结果 联合治疗组的总有效率为 77.78%(21/27), 对照组的总有效率为 44.44%(12/27), 两组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。联合治疗组患者毒性反应较对照组多见, 经对症治疗, 可获得缓解。结论 术后放疗联合替莫唑胺化疗治疗高级别胶质瘤有较好的近期临床效果。

关键词: 神经胶质瘤; 放射疗法, 适形; 化学疗法; 毒性作用; 替莫唑胺

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.01.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)01-0021-03

Observation on the short-term clinical efficacy and safety of postoperative radiotherapy combined with temozolomide in treatment for high-grade gliomas

Mao Deqiang, Pan Ling[△], Dai Qinbi, Lou Silong, Chen Jie, Ruan Jian, Cheng Xing, Hu Chongling
(Department of Neurology, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To evaluate the short-term clinical efficacy and safety of postoperative radiotherapy combined with temozolomide chemotherapy in treating high-grade gliomas. **Methods** Fifty-four patients with high-grade gliomas who had accepted surgical treatment were divided into control group($n=27$) and combination treatment group($n=27$). Patients in the control group were subjected to three-dimensional conformal radiotherapy with total dose of 60 Gy after operation, while patients in the combination treatment group were treated with three-dimensional conformal radiotherapy and simultaneous temozolomide[75 mg/($m^2 \cdot d$), administered orally]. The complete blood count, hepatic and renal function of all patients in both group were monitored. **Results** The total effective rate in the combination treatment group was 77.78%(21/27), which was 44.44%(12/27) in the control group. Difference between the two groups was statistical significance($P<0.05$). Compared with the control group, treatment toxicities in the combination treatment group were more common. Remission could be achieved after symptomatic treatment. **Conclusion** Postoperative radiotherapy combined with temozolomide chemotherapy for high-grade gliomas has good short-term clinical efficacy.

Key words: glioma; radiotherapy, conformal; chemotherapy; toxic actions; temozolomide

脑胶质瘤是颅内常见肿瘤, 占脑肿瘤的 50% 以上。目前国内、外对胶质瘤, 尤其高级别胶质瘤的治疗以外科手术、放射疗法(放疗)及化学疗法(化疗)等综合治疗为主, 化疗是治疗的重要、必要环节之一^[1-2]。替莫唑胺是新一代烷化剂类化疗药物, 具有服用简便、治疗效果良好、毒性反应低等特点, 近年来已在临床上逐渐推广应用, 为高级别脑胶质瘤的治疗带来新的希望^[3-4]。作者对 2008 年 10 月至 2011 年 1 月重庆市肿瘤研究所神经外科收治的、经术后病理证实为高级别胶质瘤(WHO 分级: \geq III 级)的 54 例患者的临床资料进行回顾性分析, 将术后进行三维适形放疗联合替莫唑胺化疗的患者与同期术后行单纯三维适形放疗患者的临床资料进行比较, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 54 例接受手术治疗的高级别脑胶质瘤患者进行研究。将 27 例术后进行三维适形放疗联合替莫唑胺化疗的患者作为联合治疗组, 其中, 男 18 例, 女 9 例; 年龄 19~54 岁, 平均 33.7 岁; 病理分级: III 级 19 例, IV 级 8 例。将同期 27 例术后行单纯三维适形放疗(放疗方案与联合治疗组相同)的患者作为对照组, 其中, 男 17 例, 女 10 例; 年龄 20~67 岁, 平均 35.4 岁; 病理分级: III 级 18 例, IV 级 9 例。所有患者经术后病理证实为高级别脑胶质瘤(WHO 分级: III~IV 级), 放疗前卡诺夫斯基健康量表(Karnofsky performance

scale, KPS)评分不低于 70, 患者无明显放、化疗禁忌证。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 放疗方法 两组患者均于术后 2~3 周(平均 17 d)采用美国 Varian Clinac 23EX 直线加速器 6 mV-X 线进行放疗, 放疗计划应用 Cadplan 三维计划系统。利用计算机控制铅挡块, 使之在各射线束方向与残余肿瘤形状相适应, 靶体积超过肿瘤边界 1~2 cm。采用分割照射, 总剂量 60 Gy, 2~3 Gy/次, 1 次/d, 5 次/周, 经复位验证后实施治疗, 持续 4~6 周后结束。两组患者的放疗方案相同。

1.2.2 化疗方法 联合治疗组患者接受 2 次三维适形放疗后开始口服替莫唑胺(天津天士力制药股份有限公司)。患者于第 3 次放疗前 1~2 h 口服替莫唑胺, 单次口服剂量为 75 mg/($m^2 \cdot d$), 每周连用 7 d, 连续 6 周; 放疗后 2 周再行 4 个周期的口服替莫唑胺化疗, 替莫唑胺剂量为 150 mg/($m^2 \cdot d$), 晨起空腹口服, 连续服用 5 d, 28 d 为 1 个周期。如患者血常规指标、肝功能、肾功能等情况允许, 且耐受较好, 可将剂量调整为 200 mg/($m^2 \cdot d$), 但最低剂量不小于 100 mg/($m^2 \cdot d$)。

1.3 毒性反应的监测 联合治疗组与对照组患者均在放疗期间每周检测血常规, 放疗结束后每月检测血常规、肝功能及肾

功能;联合治疗组患者在每次化疗后 3 d 及下一次化疗前 1~3 d 行血常规、肝功能及肾功能等检测。

1.4 疗效评定标准 为减少因血管及胶质增生影响对肿瘤切除程度的判断,两组患者均在手术后 72 h 内在本院复查增强头颅 MRI 作为以后放、化疗治疗前影像学的评价标准。在放、化疗结束后的 3、6、12 个月仍在本院行增强头颅 MRI 检查,与放、化疗前 MRI 检查结果比较。

1.5 临床疗效 临床疗效评价按 WHO 疗效评价标准进行^[5],分为,(1)完全缓解(complete response,CR):病变完全消失超过 1 个月或所有症状、体征完全消失至少 4 周;(2)部分缓解(partial response,PR):肿瘤体积缩小或估计缩小不低于 50%,持续 4 周;(3)稳定(stable disease,SD):肿瘤体积缩小程度低于 50%,体积增大程度低于 25%或病情无明显变化,持续 4 周以上;(4)进展(progressive disease,PD):肿瘤体积增大程度超过 25%或出现新的病灶。接受放疗和 4 个周期及以上的

化疗者纳入疗效评价。CR+PR 计为总有效。

1.6 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

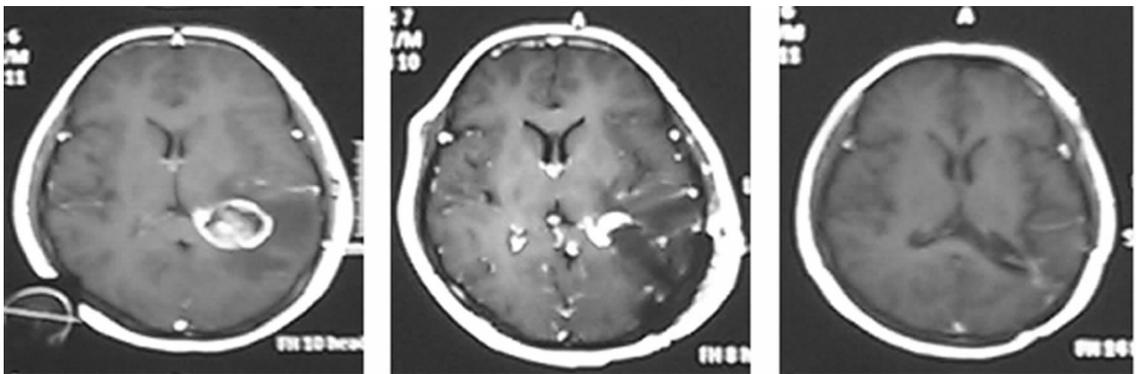
2 结果

2.1 治疗有效率 两组患者治疗有效率见表 1。联合治疗组患者治疗后总有效率为 77.78% (21/27),对照组患者治疗后总有效率为 44.44% (12/27),两组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随访 6~12 个月,联合治疗组患者的总有效率明显高于术后单纯放疗者 ($P < 0.05$),见图 1。

表 2 单纯放疗与放、化疗联合的疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD
对照组	27	4(14.82)	8(29.63)	9(33.33)	6(22.22)
联合治疗组	27	8(29.63)*	13(48.15)*	4(14.82)*	2(7.41)*

*: $P < 0.05$,与对照组比较。



左:术前;中:术后 48 h;右:治疗后 12 个月。

图 1 典型 III 级胶质瘤患者手术前、后及治疗后的头颅 MRI 影像

2.2 毒性反应 联合治疗组患者有 2 例(7.41%)出现头皮麻木症状,考虑与放疗毒性反应有关;12 例(44.44%)口服替莫唑胺 24 h 内出现恶心,其中呕吐 7 例,经对症治疗后缓解;21 例(77.78%)出现不同程度的白细胞及血小板下降,经治疗后患者均可继续进行下一疗程治疗,其中有 2 例患者白细胞下降至 $3.0 \times 10^9/L$ 以下,行粒细胞集落刺激因子 150~200 g 皮下注射,1 次/天,连续 2~5 d 后,白细胞均升至正常范围;放疗区域局部脱发 19 例(70.37%),3 例(11.11%)出现头痛表现,后者经脱水及对症治疗后缓解。对照组患者有 1 例(3.70%)有头皮麻木症状;4 例(14.81%)出现恶心,其中呕吐 1 例,经对症治疗后缓解。17 例(62.96%)出现程度不等的白细胞及血小板下降,经治疗后患者可继续下一疗程治疗,放疗区域局部脱发 17 例(62.96%),2 例(7.41%)出现头痛表现,后者经脱水及对症治疗后缓解,见表 2。

表 2 单纯放疗与放、化疗联合的毒性反应比较(n)

组别	n	头皮麻木	恶心	白细胞及血小板下降	脱发	头痛
联合治疗组	27	2	12*	21	19	3
对照组	27	1	4	17	17	2

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

3 讨论

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,占颅内肿瘤的半数以上,具有浸润性生长特点。其中,高级别胶质瘤周围组织浸润广泛,肿瘤无边界,发展较快,容易复发,治疗

效果不佳。手术切除是治疗高级别胶质瘤的主要手段之一,手术治疗不仅可明确诊断,还可因肿瘤的切除而使颅内压降低,缓解临床症状及患者的肿瘤负荷。但由于高级别胶质瘤无边界、浸润广泛等生物学特点,手术难以完全切除,即使在显微镜下完全切除肿瘤病灶,并扩大切除肿瘤边缘外 2 cm 范围的组织,仍有 2% 的肿瘤细胞残留^[6],因此,临床上常规在脑胶质瘤,尤其是高级别胶质瘤,术后进行放、化疗联合治疗,以减少肿瘤复发机会,延长肿瘤复发的时间^[7]。术后放疗可进一步杀灭残留肿瘤细胞,降低复发率,延长患者生存期,是目前公认的脑胶质瘤最佳辅助治疗手段^[8]。但也有研究认为接受手术治疗及术后单纯放疗的患者,其长期生存率仍较低,5 年生存率一般不超过 10%^[9],中位生存期仅为 9~12 个月^[10]。术后放疗联合化疗则可有效提高患者的生存率^[11]。

临床使用的传统烷化剂类化疗药物与血浆蛋白结合率高,不易通过血脑屏障,且毒性反应较大,易出现较严重骨髓功能抑制和胃肠道的毒性反应,应用范围受到一定程度的限制^[12]。

替莫唑胺是治疗胶质瘤的新一代烷化剂类化疗药物,口服后能够迅速吸收,进入体内可不经肝脏代谢,其生物利用度几乎可达 100%,能透过血脑屏障进入脑组织,易在脑肿瘤组织中聚集;该药能在人体生理 pH 值条件下快速转化为肿瘤活性化合物甲基三氮烯咪唑酰胺,并水解为 5-氨基-咪唑-4-酰胺和甲基胍活性成分^[13-14],在肿瘤细胞分裂的各个时期发挥作用,使肿瘤细胞的 DNA 发生烷基化,从而产生抗肿瘤作用^[4]。另有报道发现在放疗时联合替莫唑胺化疗,还可以增加放疗的敏感程度,提高治疗效果^[15]。

替莫唑胺自 1999 年被美国食品和药物管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于治疗恶性胶质瘤以来, 目前已有许多研究对其临床疗效进行了报道, 该药治疗恶性脑胶质瘤的总有效率为 50% 左右^[16-17]。在 2005 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 的临床肿瘤研究进展报告中, 替莫唑胺在恶性胶质瘤治疗中的应用被评为肿瘤临床研究的重大进展之一^[17]。

本研究应用三维适形放疗联合替莫唑胺化疗治疗术后高级别脑胶质瘤, 患者出现恶心等毒性反应症状, 其发生率明显高于术后单纯放疗患者 ($P < 0.05$), 考虑这可能与用药途径有关, 药物刺激胃肠道而引起恶心等毒性反应, 但予止吐等对症处理可使症状得到缓解, 患者均完成治疗疗程, 提示其临床应用可行。随访 6~12 个月, 联合治疗组患者的总有效率明显高于术后单纯放疗者 ($P < 0.05$), 表明三维适形放疗联合替莫唑胺化疗有较好的近期临床疗效, 是治疗恶性脑胶质瘤的一种良好手段, 但其长期治疗效果还有待进一步观察。

参考文献:

- [1] Asthagiri AR, Pouratian N, Sherman J, et al. Advances in brain tumor surgery [J]. *Neurol Clin*, 2007, 25(4): 975-1003.
- [2] Lukas RV, Boire A, Nicholas MK. Emerging therapies for malignant glioma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7(12 Suppl): S29-36.
- [3] Cavaliere R, Wen PY, Schiff D. Novel therapies for malignant gliomas [J]. *Neurol Clin*, 2007, 25(4): 1141-1171.
- [4] Bala C, Capellades J, Teixidor P, et al. Clinical course of high-grade glioma patients with a "biopsy-only" surgical approach: a need for individualised treatment [J]. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9(12): 797-803.
- [5] 金海泉, 曾祥富. 术后放疗联合同步化疗治疗脑恶性胶质瘤疗效观察 [J]. *实用预防医学*, 2008, 15(4): 1203-1204.
- [6] 江涛, 刘福生. 脑胶质瘤 [M]. 北京: 人民卫生出版社,

2007.

- [7] 章翔. 神经系统病症 300 问 [M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2005.
- [8] 唐曦, 胡娅, 徐炎华. 三维适形放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤的临床研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2009, 19(15): 2885-2886.
- [9] 贾红英, 王洁贞, 赵敬杰. 神经胶质瘤术后预后因素的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(3): 229-232.
- [10] 邱幸生, 陈龙华. 脑恶性胶质瘤放射治疗进展 [J]. *广东医学*, 2005, 26(9): 1174-1175.
- [11] 纪宇明, 辛玲, 杨国宽. 替莫唑胺与尼莫司丁辅助治疗恶性脑胶质瘤的疗效对比 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(13): 1021-1022.
- [12] Perry J, Laperriere N, Zuraw L, et al. Adjuvant chemotherapy for adults with malignant glioma: a systematic review [J]. *Can J Neurol Sci*, 2007, 34(4): 402-410.
- [13] 邓万凯, 黄书岚. 恶性胶质瘤术后应用替莫唑胺化疗联合放疗的临床观察 [J]. *肿瘤防治研究*, 2006, 33(10): 63-65.
- [14] 王琼, 王南瑶, 盛华明, 等. 三维适形放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤的临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(11): 843-884.
- [15] 傅浩, 万林林, 杨灵, 等. 放疗联合口服替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤术后患者的临床疗效研究 [J]. *全科医学*, 2011, 14(5B): 1156-1158.
- [16] Tuettenberg J, Grobholz R, Korn T, et al. Continuous low-dose chemotherapy plus inhibition of cyclooxygenase-2 as an antiangiogenic therapy of glioblastoma multiforme [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(1): 31-40.
- [17] Chibbaro S, Benvenuti L, Caprio A, et al. Temozolomide as first-line agent in treating high-grade gliomas: phase II study [J]. *J Neurooncol*, 2004, 67(1/2): 77-81.

(收稿日期: 2012-06-06 修回日期: 2012-09-19)

(上接第 20 页)

- with concomitant CMF chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 81-86.
- [4] 毛红梅, 杨则秀, 梅娟. 紫草油治疗创伤性皮肤缺损 60 例 [J]. *现代临床医学*, 2008, 34(6): 17-18.
- [5] 蒋琪霞. 伤口护理临床实践指南 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2004.
- [6] 裴宪武, 王坤正, 陈君长, 等. 紫草油对创面组织修复及 bFGF mRNA 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(10): 45-47.
- [7] Fernandez TL, Dawson RA, Van Lonkhuyzen DR, et al. A tan in a test tube in vitro models for investigating ultraviolet radiation-induced damage in skin [J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21(6): 404-410.
- [8] Haywood R, Volkov A, Andrady C, et al. Measuring sunscreen protection against solar-simulated radiation-induced structural radical damage to skin using ESR/spin trapping: development of an ex vivo test method [J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(3): 265-275.

- [9] Wong WC, Wu JY, Benzie IF. Photoprotective potential of Cordyceps polysaccharides against ultraviolet B radiation-induced DNA damage to human skin cells [J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164(5): 980-986.
- [10] Haywood R, Andrady C, Kassouf N, et al. Intensity-dependent direct solar radiation and UVA-induced radical damage to human skin and DNA, lipids and proteins [J]. *Photochem Photobiol*, 2011, 87(1): 117-130.
- [11] Reeve VE, Allanson M, Arun SJ, et al. Mice drinking goji berry juice (*Lycium barbarum*) are protected from UV radiation-induced skin damage via antioxidant pathways [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2010, 9(4): 601-607.
- [12] Schroeder P, Calles C, Benesova T, et al. Photoprotection beyond ultraviolet radiation—effective sun protection has to include protection against infrared A radiation-induced skin damage [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2010, 23(1): 15-17.

(收稿日期: 2012-06-10 修回日期: 2012-10-30)