

· 临床研究 ·

替莫唑胺联合放疗在恶性胶质瘤患者中的治疗应用

卢志平,程金建,宓强,陈甲信,莫颖

(广西壮族自治区人民医院肿瘤放疗科,南宁 530000)

摘要:目的 探讨替莫唑胺联合放疗应用于行恶性胶质瘤切除手术后患者的治疗效果。方法 分析该院 2008 年 1 月至 2011 年 6 月间收治的 52 例行恶性胶质瘤切除手术后患者的临床病历资料,观察组 26 例,替莫唑胺化疗联合精确放疗;对照组 26 例,单纯采用精确放疗。比较采用两种治疗方法患者的预后情况。结果 数据经统计学处理,两组 CR、PR、SD、PD 的比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组 2、3 年生存率、中位复发时间的差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 2 级呕吐、白细胞 1 级减少、白细胞 2 级减少、2 级头痛、癫痫发作、2 级智力下降的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 替莫唑胺联合放疗应用于恶性胶质瘤切除手术之后的治疗能够有效提高患者长期的生存率,无严重不良反应,是安全、可行的治疗方法。

关键词:替莫唑胺;放疗;恶性胶质瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)11-1248-02

Therapeutic applications on temozolomide combined with radiotherapy in treatment of malignant glioma

Lu Zhiping, Cheng Jinjian, Chong Qiang, Chen Jiaxin, Mo Ying

(Department of Radiation Oncology, People's Hospital Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530000, China)

Abstract: Objective To investigate effect on temozolomide combined with radiotherapy in treatment of patients after resection of malignant glioma. **Methods** Analyzed clinical data of 52 patients after resection of malignant glioma of our hospital, from Jan 2009 to Jun 2011. Observation group 26 cases, temozolomide combined with radiotherapy; control group 26 cases, only precision radiotherapy. Compared the prognosis of patients with two treatment methods. **Results** Data was processed by the statistics, the ratio of cases differences of CR, PR, SD, PD about two groups were not significant ($P>0.05$). 2 years, 3-year survival rate, median time to recurrence, the differences about two groups were significant ($P<0.05$). The ratio of cases differences of level 2 vomit, decrease level 1 in white blood cells, decrease level 2 in white blood cells, level 2 headache, seizures, level 2 mental decline about two groups were not significant ($P>0.05$). **Conclusion** Temozolomide combined with radiotherapy in treatment of patients after resection of malignant glioma can effectively improve patients' long-term survival rate, no serious adverse events, and is a safe and viable treatment.

Key words: temozolomide; radiotherapy; malignant glioma

恶性胶质瘤是临床上最常见的原发性脑肿瘤,约占颅内所有肿瘤发病率的 40%~50%。由于胶质瘤呈恶性浸润性生长,且多生长在脑重要结构,不仅手术难以全切,而且手术切除后易复发^[1-2]。手术联合放疗和化疗是标准的治疗方法,但是多数患者预后不佳,生存时间不长。通过在术后采用合理的放疗、化疗以及其他综合治疗,肿瘤的生长可以得到有效的控制,延缓复发,较好地改善患者的病情。替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 是一种新型烷化剂类化疗药物,具有易透过血脑屏障、服用方法简便、有效率高、不良反应小的特点,为治疗恶性脑胶质瘤带来了突破^[3]。回顾分析本院 2008 年 1 月至 2011 年 6 月间收治的 52 例行恶性胶质瘤切除手术后患者的临床病历资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2011 年 6 月本院收治的术后恶性胶质瘤患者 52 例,随机分为两组,观察组 26 例,替莫唑胺化疗联合精确放疗,男 16 例,女 10 例;年龄 20~75 岁,平均(52.4±3.1)岁;Ⅳ级多形性胶质母细胞瘤 8 例,Ⅲ级间变性星形细胞瘤 10 例,Ⅳ级间变性星形细胞瘤 8 例。对照组 26 例,单纯采用精确放疗,男 17 例,女 9 例;年龄 20~74 岁,平均(51.3±3.5)岁;Ⅳ级多形性胶质母细胞瘤 7 例,Ⅲ级间变性星形细胞瘤 12 例,Ⅳ级间变性星形细胞瘤 7 例。所有患者本次治疗前后均未接受过其他放、化疗, Karnofsky 生活质量评分

(KPS)≥60 分,女性患者非妊娠期或哺乳期,治疗前心电图、血常规、肝肾功能等检查基本正常。两组患者的一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均接受了手术治疗,在保留重要神经功能的基础上,最大限度的切除肿瘤。术后 2~4 周开始接受放化疗,采用三维适形放疗(3D-CRT)或适形调强放疗(IMRT)技术。以 2 mm 的扫描层厚行 CT 连续增强扫描,获得的影像资料传入放疗计划系统。临床肿瘤靶区(GTV)参照磁共振(MRI)上显示的残存病灶勾画,CTV 为 GTV 或/和术腔边缘外扩 2~2.5 cm,部分病例包括周边水肿带,CTV 外放 0.3~0.5 cm 为计划靶区(PTV),要求保证 95% 的处方剂量包全 PTV,每次剂量 2 Gy,每天 1 次,每周进行 5 天。CTV 的照射剂量达到 50 Gy 后缩野至 GTV 外放 1.0 cm,推量至 60 Gy。对照组单纯采用放射治疗,观察组行上述放疗的基础上同时行 TMZ 化疗。在放射治疗期间口服 TMZ 75 mg·(m²)⁻¹·d⁻¹同步化学治疗,放射治疗结束后 4 周,开始进行 4~6 个周期的辅助化学治疗,口服 TMZ 150 mg/m²,连续 5 d,每 28 天为 1 个周期。两组患者在治疗过程中根据情况给予地塞米松减轻脑水肿,口服抗癫痫药物预防或控制癫痫发作。每周行血常规和血液生化检查 1 次,判断药物不良反应。

1.3 疗效评价标准 根据 RESICT 标准进行疗效评价,完全

缓解(CR):可见病变完全消失超过 4 周;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小 50%以上;稳定(SD):肿瘤体积增大小于 25%或缩小小于 50%;进展(PD):出现新病变或一个或多个病变增大 25%以上^[4-5]。

1.2.3 不良反应评价标准 按照 NCI-CTC 毒性评价标准进行不良反应评价,0 级:正常;1 级:轻度;2 级:中度;3 级:重度;4 级:威胁生命或不能活动。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

本研究显示,两组 CR、PR、NC、PD 的比例差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。观察组 1、2、3 年生存率分别为 88.5%、65.4%、38.5%,中位复发时间为(21.6±9.2)个月。对照组 1、2、3 年生存率分别为 73.1%、34.6%、15.3%,中位复发时间为(14.9±8.8)个月。对两组数据进行统计学分析,两组 1 年生存率的差异无统计学意义($P > 0.05$),两组 2、3 年生存率,中位复发时间的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表

2。比较两组患者不良反应情况,两组 2 级呕吐、白细胞 1 级减少、白细胞 2 级减少、2 级头痛、癫痫发作、2 级智力下降的比例差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 两组治疗结束后肿瘤控制情况[n(%)]

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|
| 观察组 | 26 | 7(26.9) | 9(34.6) | 6(23.1) | 4(15.4) |
| 对照组 | 26 | 4(15.4) | 7(26.9) | 9(34.6) | 6(23.1) |
| P | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

表 2 两组生存率和复发时间比较

| 组别 | n | 1 年生存率 [n(%)] | 2 年生存率 [n(%)] | 3 年生存率 [n(%)] | 中位复发 时间(月) |
|-----|----|------------------|------------------|------------------|---------------|
| 观察组 | 26 | 23(88.5) | 17(65.4) | 10(38.5) | 21.6±9.2 |
| 对照组 | 26 | 19(73.1) | 9(34.6) | 4(15.3) | 14.9±8.8 |
| P | | >0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

表 3 两组不良反应情况比较[n(%)]

| 组别 | n | 2 级呕吐 | 白细胞 1 级减少 | 白细胞 2 级减少 | 2 级头痛 | 癫痫发作 | 2 级智力下降 |
|-----|----|----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| 观察组 | 26 | 12(46.2) | 6(23.1) | 4(15.4) | 5(19.2) | 4(15.4) | 2(7.7) |
| 对照组 | 26 | 9(34.6) | 5(19.2) | 3(11.5) | 4(15.4) | 4(15.4) | 2(7.7) |
| P | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

3 讨 论

胶质瘤恶性程度高,呈浸润性生长,周围水肿明显,与周围脑组织分界不明显。由于脑部各功能区都很重要,为了保有功能不能多切,特别是脑干部位以及脑深部肿瘤行手术切除难度更高,因此恶性脑胶质瘤难以切干净,术后放疗通常是必要的,单纯术后放疗治疗效果差,术后复发率高。恶性胶质瘤的标准治疗方案主要是手术及术后放疗加化疗。放射治疗可诱导肿瘤细胞变性坏死与凋亡^[6],加化疗可以有效提高生存率。

TMZ 是一种新型的口服二代烷化剂-咪唑四嗪类衍生物^[7],用于治疗原发性和复发性的恶性胶质瘤都拥有明显的疗效。TMZ 在酸性条件下稳定,在生理 pH 值下经过非酶转化为活性产物 5-(3-甲基)-1-三氮烯-1-咪唑基-4-氨甲酰(MTIC)^[8-9]。TMZ 的口服生物利用度近 100%,可以通过血脑屏障,中枢神经系统的药物浓度几乎为血浆浓度的 40%^[10]。联合放化疗可以利用 TMZ 放疗获得增敏性,而且还可以利用放疗本身对细胞的杀伤作用以及 TMZ 代谢产物所具有的细胞毒性。为了充分发挥 TMZ 拥有的放疗增敏性,可以在放疗前 1~2 小时口服 TMZ,与放疗同步发挥作用。通过利用两种疗法的协同效应,可以实现减少 TMZ 的使用剂量而不降低治疗效果^[11]。肿瘤细胞的耐药性可以随着长期小剂量 TMZ 持续给药而降低。因为胶质瘤具有侵袭性的特点,对于低级别胶质瘤术后残留或小体积复发情况的治疗主要采用伽马刀联合 TMZ 治疗方法^[12]。而发生肿瘤延伸以及瘤细胞播散的高级别胶质瘤周围组织浸润的情况时,精确放疗联合 TMZ 化疗或 TMZ 多药联合化疗为首选治疗方法,因为高级别胶质瘤周围组织浸润使用影像学常常难以确定,采用活检也难以探明,所以不推荐采用术后复发率依旧比较高的单次大剂量立体定向放射外科治疗方法。

CT,两组之间的 CR、PR、NC、PD 的比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。比较两组患者术后生存率,发现观察组与对照组的 1 年生存率差异不具有显著性,而 2、3 年生存率均高于对照组,差异有统计学意义。可见,手术结束后长期小剂量口服 TMZ 可以有效抑制肿瘤细胞,延长患者长期生存率。有文献报道,单纯术后放疗的疗效水平较低,中位生存期在 9~12 个月^[13],与本文对照组情况基本一致,2、3 年生存率偏低。观察组与对照组中位复发时间分别为(21.6±9.2)个月和(14.9±8.8)个月,观察组中位复发时间显著晚于对照组。说明 TMZ 联合精确放疗疗效较好,同时该疗法也为进一步提高长期生存率奠定了坚实的基础。Motomura 等^[14]报道,TMZ 联合精确放疗具有协同作用以及良好的耐受性。本研究观察组 2 级呕吐、白细胞 1 级减少、白细胞 2 级减少、2 级头痛例数稍微高于对照组,例数比例差异不具有显著性,可见 TMZ 联合精确放疗并没有加重不良反应。恶心、呕吐和乏力是患者常见的不良反应,主要发生在每个周期第 1 天服药的时候,大部分患者能够在连续用药两天后耐受用药,而且多数在症状对应处理后可缓解,不影响治疗进行。作为烷化剂的 TMZ,骨髓抑制是其主要的副作用^[15],本研究中出现白细胞下降的患者,观察组有 10 例,占 38.5%,对照组有 8 例,占 30.8%,通过 G-CSF 治疗以及减少 TMZ 用量后患者可快速恢复。说明 TMZ 不良反应小,骨髓抑制不会出现蓄积现象,安全性较高。从两组发生放射性脑损伤患者的例数来看,TMZ 与放疗同期应用未出现明显加重放射性脑损伤的现象。

综上所述,TMZ 联合放疗以及随后的 4~6 个周期的辅助化学治疗对恶性胶质瘤的治疗效果比单纯的放疗更为有效,大部分患者可以耐受持续用药,耐受性良好。TMZ 联合放疗治疗恶性胶质瘤疗效明显,不良反应无明显增加,显著提高患者长期的生存率,值得临床推广应用。(下转第 1251 页)

本研究结果显示,治疗结束 1 个月后两组患者复查增强

3 讨 论

病毒性肺炎是婴幼儿下呼吸道常见疾病,48%的病毒性肺炎由呼吸道合胞病毒引起^[1],常见于2个月至2岁的婴幼儿,尤以1岁以内的婴儿多见。临床以发热、咳嗽、呼吸困难、喘憋为主要表现,严重者危及患儿生命,目前尚无特效治疗手段。高渗盐水雾化吸入治疗喘息性疾病的疗效和安全性已得到肯定^[2],高渗盐水能显著降低痰的黏滞性^[3],能增加黏液的分泌和清除^[4],提高整个黏膜纤毛的功能和运输^[5],调整或转变炎症反应^[6]等作用,主要是增加痰液的排出。本研究在4%高渗盐水的基础上加用硫酸镁雾化吸入治疗呼吸道合胞病毒肺炎,是由于镁离子可使呼吸道黏膜表面渗透压增加,将周围组织水分吸收至呼吸道而起到稀释痰液的作用,有利于气道分泌物排出,有利于肺部啰音吸收^[7];镁离子可稳定细胞膜,抑制肥大细胞、嗜碱性细胞和淋巴细胞合成和释放炎症递质,抑制非特异性炎症反应,抑制内源性致痉物质的释放,抑制其对气道平滑肌的收缩作用^[8];镁的中枢性镇静作用,可减少机体氧耗,有助于烦躁患儿喘憋的缓解;同时镁离子还兼有改善微循环,降低心脏后负荷,减轻肺淤血,改善肺功能与缺氧,增加气道纤毛运动以及消除氧自由基造成的肺损伤等多方面的综合作用。二者联合不仅增加痰液排出,同时具有解除气道痉挛,降低气道反应性等作用,进一步通畅阻塞的小气道。研究结果表明治疗组与对照组在咳嗽、喘息、肺部喘鸣音消失时间、住院时间及住院费等方面缩短($P < 0.05$),增加了呼吸道合胞病毒肺炎的疗效,缩短病程,减轻家长的经济负担,且无不良反应,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2005:1197-1199.

(上接第1249页)

参考文献:

- [1] 齐洪武,程建业. 16例恶性脑胶质瘤术后替莫唑胺联合放疗临床分析[J]. 实用医院临床杂志,2011,8(1):93-94.
- [2] 庞军,陈浩涛,陈燕,等. 伽玛刀分次治疗大于3cm直径脑胶质瘤疗效分析[J]. 立体定向和功能神经外科杂志,2010,23(2):100-102.
- [3] 赵帆,季海峰,冒杰,等. 放疗联合替莫唑胺同步治疗恶性胶质瘤的疗效观察[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2010,30(9):1346-1348.
- [4] 李方明,田增民,聂青,等. 恶性脑胶质瘤 TMZ 联合同步放疗临床疗效探讨[J]. 中国肿瘤临床,2009,36(13):721-724.
- [5] 余杰,王咏,张森. 替莫唑胺联合精确放疗治疗术后脑恶性胶质瘤临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2011,14(5):75-76.
- [6] 韦良鹏. 三维适形放疗联合替莫唑胺治疗恶性胶质瘤的疗效观察[J]. 河北医学,2012,18(7):975-976.
- [7] 赵晓晖,贾漪涛,王志敏,等. 血管内皮抑素联合影像引导放疗治疗非小细胞肺癌脑转移患者的效果[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2010,17(6):661-664.
- [8] 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]. 中国全科医学,2011,13(14):131.
- [9] 梁惠,董士丽. 国内恶性脑胶质瘤术后放疗联合替莫唑胺

- [2] 彭万胜,陈信,李冬娥,等. 雾化吸入高渗盐水治疗婴幼儿毛细支气管炎疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志,2011,6(5):358-362.
- [3] King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP, et al. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(1):173-177.
- [4] Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway[J]. J Aerosol Med, 2006, 19(1):100-109.
- [5] Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic Saline or High Volume Normal Saline for Viral Bronchiolitis: Mechanisms and Rationale[J]. Pediatric Pulmonology, 2010, 45(1):36-40.
- [6] Ciesla DJ, Moore EE, Zallen G, et al. Hypertonic saline attenuation of polymorphonuclear neutrophil cytotoxicity: timing is everything[J]. J Trauma, 2000, 48(3):388-395.
- [7] Singh AK, Gaur S, Kumar R. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate as an adjunct to standard therapy in acute severe asthma[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2008, 7(4):221-229.
- [8] Schenk P, Vonbank K, Schnack B, et al. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyper reactivity: a randomized, controlled, double-blind study[J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 69(5):365-371.

(收稿日期:2012-11-28 修回日期:2013-01-22)

化疗疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 17(12):2345-2348.

- [10] 陈运强. 三维适形放射治疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤 25 例[J]. 中国药业, 2011, 20(5):72-73.
- [11] Wen QL, Meng MB, Yang B, et al. Endostar, a recombinant humanized endostatin enhances the radioresponse for human nasopharyngeal carcinoma and human lung adenocarcinoma xenografts in mice[J]. Cancer Sci, 2009, 100(8):1510-1519.
- [12] 田海龙,刘瑾,朱正权,等. 手术联合替莫唑胺治疗维族与汉族成人恶性胶质瘤的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(1):116-117.
- [13] Huang YC, Wei KC, Chang CH, et al. A retrospective survey of patients with malignant gliomas treated in the neuro-oncological care system under the Universal National Health Insurance program in Taiwan[J]. J Clin Neurosci, 2011, 18(6):784-788.
- [14] Motomura K, Natsume A, Kishida Y, et al. Benefits of interferon- β and temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter: A multicenter study[J]. Cancer, 2011, 117(8):1721-1730.
- [15] 潘永,要洁,冯咸健,等. 替莫唑胺应用于脑恶性胶质瘤的研究现状[J]. 山东医药, 2012, 52(12):96-97, 100.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-01-22)