

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.024

# MGMT 不同表达水平的恶性胶质瘤患者术后采用不同化疗方案的疗效分析\*

袁江伟<sup>1</sup>, 杨洁<sup>2</sup>, 宋玉芝<sup>2</sup>, 王玉祥<sup>2</sup>

(河北医科大学第四医院:1. 神经外科;2. 放疗科, 石家庄 050000)

**[摘要]** **目的** 探讨不同六氧甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)表达水平恶性胶质瘤患者术后采用不同化疗方案的临床疗效及不良反应的差异,为临床更有效地进行化疗提供参考。**方法** 选取该院肿瘤科 2011 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 90 例恶性胶质瘤术后患者,将其中 64 例 MGMT 表达阴性的患者分为 A 组和 B 组(各 32 例),26 例 MGMT 表达阳性患者纳入 C 组。A 组采用放疗加替尼泊昔加尼莫司汀的治疗方案,B 组采用放疗加替莫唑胺的治疗方案,C 组采用放疗加替尼泊昔加尼莫司汀的治疗方案。比较 3 组患者的不良反应发生情况,并随访观察 1 年后生存率的差异。**结果** 3 组患者的血红蛋白、白细胞、粒细胞、血小板、出血、丙氨酸氨基转移酶、肌酐、尿素氮、周围神经炎不良反应比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );3 组患者恶心呕吐、腹泻、便秘的发生率比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且 C 组明显高于 A、B 组( $P<0.05$ )。随访观察 1 年,仅 C 组有 1 例患者失访。A、B、C 组的中位生存时间分别为 10、10、7 个月,C 组中位生存期明显低于 A、B 组( $\chi^2=7.673, P=0.006; \chi^2=6.395, P=0.011$ ),A、B 组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.063, P=0.802$ )。**结论** MGMT 表达阳性的胶质瘤患者长期预后效果明显较 MGMT 表达阴性者差。

**[关键词]** 六氧甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶;胶质瘤;化疗;不良反应**[中图分类号]** R739.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)30-4252-03

## Efficacy of different chemotherapy regimens for patients with malignant glioma on different expression levels of MGMT\*

Yuan Jiangwei<sup>1</sup>, Yang Jie<sup>2</sup>, Song Yuzhi<sup>2</sup>, Wang Yuxiang<sup>2</sup>

(1. Department of Neurosurgery; 2. Department of Radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the differences of clinical efficacy and untoward reaction of different chemotherapy regimens for patients with malignant glioma on different expression levels of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase(MGMT), in order to provide references for clinical treatment. **Methods** Totally 90 cases of patients with malignant glioma in our hospital from January 2011 to January 2013 were selected, among them, 64 cases of MGMT negative expressing patients were divided into group A and group B with 32 cases in each group, and 26 cases of MGMT positive expressing patients were enrolled into the group C. Group A was treated with combination of radiotherapy, teniposide and nimustine, group B was treated with radiotherapy-temozolomide combination regimen, group C was treated with combination of radiotherapy, teniposide and nimustine. The untoward reactions of the three groups were compared, and the survival rate was observed after one year follow-up. **Results** The hemoglobin, leukocyte, granulocyte, platelet, bleeding, alanine aminotransferase, creatinine, urea nitrogen, peripheral neuritis, untoward reactions among the three groups had no statistically significant differences ( $P>0.05$ ); the incidence rates of nausea and vomiting, diarrhea, constipation among the three groups had statistically significant differences ( $P<0.05$ ), in which group C was significantly higher than that of group A and group B ( $P<0.05$ ). Only one case in the group C was lost in the one year follow-up. The median survival time was 10 months in group A and group B, and was 7 months in group C. The median survival time in group C was significantly lower when compared with that in group A and group B ( $\chi^2=7.673, P=0.006; \chi^2=6.395, P=0.011$ ), while there was no significant difference of median survival time between group A and group B ( $\chi^2=0.063, P=0.802$ ). **Conclusion** The long-term prognosis of patients with negative MGMT expression might be significantly worse than that of patients with negative MGMT expression in glioma.

**[Key words]** O6-methylguanine-DNA-methyltransferase; glioma; chemotherapy; untoward reaction

恶性胶质瘤是临床上常见的一种原发性颅内肿瘤,具有较强的侵袭性,病死率极高。目前,临床上主要采用经验性化疗方法治疗该肿瘤,但大部分胶质瘤患者的预后较差。替莫唑胺(TMZ)和烷化剂是临床上治疗恶性胶质瘤的常用化疗药物<sup>[1]</sup>。近年来临床研究显示,六氧甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA-methyltransferase, MGMT)能较好地修复化疗造成的 DNA 损伤<sup>[2]</sup>。本研究主要以 2011 年 1 月

至 2013 年 1 月于本院肿瘤科治疗的 90 例恶性胶质瘤术后患者为研究对象,分析了不同 MGMT 表达水平的恶性胶质瘤患者采用不同术后化疗方案的临床疗效及其不良反应表现的差异,具体报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 1 月至 2013 年 1 月本院肿瘤科治疗的恶性胶质瘤术后患者,纳入标准:所有患者均经肉眼全

\* 基金项目:河北省卫生厅青年科技项目(20130245)。 作者简介:袁江伟(1981-),主治医师,硕士,主要从事胶质瘤的临床与基础研究。

切或次全切除,病理诊断为脑胶质瘤Ⅲ、Ⅳ级,均签署知情同意书接受放化疗,无其他恶性肿瘤病史,Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分)60 分以上,无明显放化疗禁忌证;排除标准:预计生存时间小于 3 个月的患者,不能够耐受化疗药物的患者。本研究共纳入 90 例患者,将其分为 3 组:A 组 32 例,男 19 例、女 13 例,年龄 20~67 岁,平均(39.1±5.9)岁,其中星形细胞瘤Ⅲ级 14 例、多形性胶质母细胞瘤 16 例、间变少枝胶质细胞瘤Ⅲ级 2 例,KPS 评分(75.1±5.8)分;B 组 32 例,男 18 例、女 14 例,年龄 19~68 岁,平均(41.6±6.1)岁,其中星形细胞瘤Ⅲ级 17 例、多形性胶质母细胞瘤 14 例、间变少枝胶质细胞瘤Ⅲ级 1 例,KPS 评分(75.8±6.4)分;C 组 26 例,男 15 例、女 11 例,年龄 22~64 岁,平均(39.4±5.6)岁,其中星形细胞瘤Ⅲ级 12 例、多形性胶质母细胞瘤 12 例、间变少枝胶质细胞瘤Ⅲ级 2 例,KPS 评分(73.4±5.9)分。3 组患者的年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 方法

1.2.1 MGMT 的检测 取患者脑胶质瘤组织做成切片,石蜡包埋备用,将组织切片进行常规脱水,并放置在浓度为 3%的过氧化氢溶液中持续孵育 10 min,使内源性过氧化物的活性阻断,取出切片,进行梯度乙醇脱水,采用二甲苯透明,最后用中性树胶封片,选择甲基转移酶诊断试剂盒(由四川宇康生物技术有限公司生产)对肿瘤组织中的 MGMT 蛋白表达进行测定,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。于镜检下分析,细胞质内或肿瘤细胞内有棕褐色着色颗粒判为阳性,着色程度较弱的判为弱阳性,无色的判为阴性。

1.2.2 治疗方法 A 组采用“放疗+替尼泊苷(由北京双鹤现代医药技术有限责任公司生产,国药准字 H19990044)+尼莫司汀(由扬子江药业集团有限公司生产,国药准字 H20044292)”方案,选用 60 mg/m<sup>2</sup> 替尼泊苷加 500 mL 生理盐水对患者进行静脉滴注 30 min,每日 1 次,连续 5 d,同时静脉滴注 3 mg/kg 尼莫司汀,之后根据血常规检查结果停药 3~

4 周,再次给药,剂量时间同前。B 组采用“放疗+替莫唑胺(由浙江杭康药业有限公司生产,国药准字 H20010509)”方案,放疗同步口服替莫唑胺 75 mg/m<sup>2</sup>,共 42 d,放疗结束后 4 周辅助替莫唑胺治疗,第 1 周剂量为 150 mg/m<sup>2</sup>,连续 5 d,28 d 为 1 个疗程;从第 2 周期开始增至每日 200 mg/m<sup>2</sup>,连续 5 d,28 d 为 1 个疗程。化疗 6 个疗程。C 组采用“放疗+替尼泊苷+尼莫司汀”方案,具体用药方法同 A 组。放疗方案均为全脑照射 DT36~40 Gy,连续照射 4 周,后缩野补量至每 2.0~2.5 周 DT20~24 Gy,每周 5 次。上述患者均为 4 周 1 个疗程。

1.2.3 随访及不良反应发生的监测 化疗期间对两组患者进行随访观察,随访时间 4~12 个月,平均(7.1±2.2)个月,随访方式主要为电话、门诊复查、登门检查等方式。不良反应的监测:询问患者用药的不适症状,每个用药疗程中进行 2 次血常规及肝功能检查,以每次检查指标或症状最为严重的一次作为标准不良反应,判定标准参见世界卫生组织 5 级国际标准,见表 1。为方便统计,本研究将统计标准分为 0、I、II、III、IV 度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行统计分析,收集的所有数据录入 Excel2003,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;生存分析采用 K-M 法,组间比较采用 log-rank 检验法,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组不良反应的发生情况 对 3 组患者的血红蛋白、白细胞、粒细胞、血小板、出血、丙氨酸氨基转移酶、肌酐、尿素氮、周围神经炎不良反应进行比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );3 组恶心呕吐、腹泻、便秘的发生率比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且 C 组患者明显高于 A、B 组( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 不良反应分级标准

项目	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
血红蛋白(g/L)	≥110	95~109	80~94	65~79	<65
白细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	≥4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
粒细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	>2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板(×10 <sup>9</sup> /L)	≥100	75~99	50~74	25~49	<25
出血	无	淤点	轻度失血	中度失血	重度失血
丙氨酸氨基转移酶	≤1.25×N	(1.26~2.5)×N	(2.6~5.0)×N	(5.1~10)×N	>10×N
恶心呕吐	无	恶心	暂时性呕吐	呕吐需治疗	难治性呕吐
腹泻	无	短暂(<2 d)	能忍受(>2 d)	不能忍受	血性腹泻
便秘	无	轻度	中度	腹胀	腹胀,便秘
肌酐	≤1.25×N	(1.26~2.5)×N	(2.6~5.0)×N	(5.1~10)×N	>10×N
尿素氮	≤1.25×N	(1.26~2.5)×N	(2.6~5.0)×N	(5.1~10)×N	>10×N
周围神经炎	正常	感觉异常或减反射消退	严重感觉异常或轻度无力	不能耐受或运动障碍	瘫痪

N:正常值上限。

表 2 3 组化疗不良反应比较[n(%)]

不良反应	分度	A 组(n=32)	B 组(n=32)	C 组(n=26)	P
血红蛋白(g/L)	0 度	9(28.13)	10(31.25)	7(26.92)	>0.05
	I~IV 度	23(71.88)	22(68.75)	19(73.08)	
白细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	0 度	9(28.13)	10(31.25)	8(30.77)	>0.05
	I~IV 度	23(71.88)	22(68.76)	18(69.23)	

续表 2 3 组化疗不良反应比较[n(%)]

不良反应	分度	A 组(n=32)	B 组(n=32)	C 组(n=26)	P
粒细胞( $\times 10^9/L$ )	0 度	15(46.88)	17(53.13)	12(46.15)	$>0.05$
	I~IV 度	17(53.13)	15(46.88)	14(53.85)	
血小板( $\times 10^9/L$ )	0 度	12(37.5)	13(40.63)	9(34.62)	$>0.05$
	I~IV 度	20(62.51)	19(59.38)	17(65.39)	
出血	0 度	22(68.75)	24(75.00)	18(69.23)	$>0.05$
	I~IV 度	10(31.26)	8(25.00)	8(30.77)	
丙氨酸氨基转移酶	0 度	19(59.38)	21(65.63)	17(65.38)	$>0.05$
	I~IV 度	13(40.63)	11(34.38)	9(34.61)	
恶心呕吐	0 度	14(43.75)	17(53.13)	6(23.08)	$<0.05$
	I~IV 度	18(56.25)	15(46.88)	20(76.93)	
腹泻	0 度	23(71.88)	22(68.75)	8(30.77)	$<0.05$
	I~IV 度	9(28.13)	10(31.25)	18(69.23)	
便秘	0 度	24(75.00)	25(78.13)	9(34.62)	$<0.05$
	I~IV 度	8(25.00)	7(21.88)	18(69.23)	
肌酐	0 度	24(75.00)	25(78.13)	17(65.38)	$>0.05$
	I~IV 度	8(25.00)	7(21.88)	9(34.62)	
尿素氮	0 度	25(78.13)	26(81.25)	17(65.38)	$>0.05$
	I~IV 度	7(21.88)	6(18.75)	9(34.62)	
周围神经炎	0 度	21(65.63)	23(71.88)	16(61.54)	$>0.05$
	I~IV 度	11(34.38)	9(28.13)	10(38.46)	

2.2 3 组患者 1 年生存情况分析 对 3 组患者随访观察 1 年,仅 C 组有 1 例患者失访。A 组中位生存时间为 10 个月, B 组为 10 个月, C 组为 7 个月, C 组中位生存时间明显低于 A、B 组( $\chi^2=7.673, P=0.006; \chi^2=6.395, P=0.011$ ), A、B 两组患者的生存时间比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.063, P=0.802$ )。3 组生存曲线见图 1。

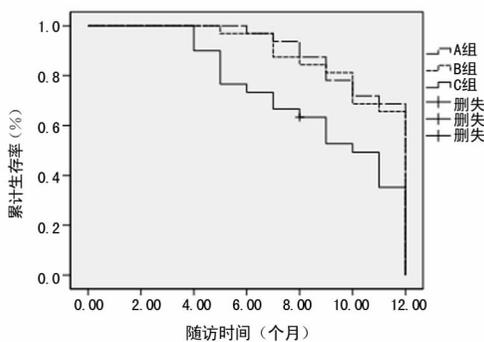


图 1 3 组患者生存率估计图

### 3 讨 论

目前,临床上主要通过化疗方法治疗胶质瘤,而肿瘤对化疗药物的耐受性可直接影响化疗效果<sup>[2]</sup>。其中,烷化剂具有较强的脂溶性,对血脑屏障具有较强的通透性,在脑胶质瘤的临床治疗中被广泛应用。TMZ 属于咪唑并四嗪类新型烷化剂,具有较强的抗肿瘤活性,应用于胶质瘤的治疗中,可以有效提高患者的平均存活时间,减轻水肿症状,减少肿瘤体积,且不会发生明显的不良反应<sup>[3]</sup>。但随着 TMZ 的广泛应用,其抗药性的产生极大程度上限制了烷化剂的临床治疗效果,成为胶质瘤

化疗失败的重要因素。MGMT 是肿瘤细胞产生烷化剂抗药性的主要影响物质。临床研究表明,MGMT 对烷化剂所造成的 DNA 损伤具有较好的修复作用<sup>[4-6]</sup>。因此,检测胶质瘤患者 MGMT 的活性高低可以对烷化剂治疗肿瘤的效果进行预见性判断。

MGMT 的相对分子质量为  $22 \times 10^3$ ,是一种普遍存在的 DNA 修复酶,能有效保护染色体免受化疗药物的损伤<sup>[7-8]</sup>。其主要作用机制是通过不可逆地将烷化基团转移到 MGMT 蛋白第 145 位半胱氨酸残基上,使细胞免受烷化剂的损伤。MGMT 的合成速率和含量直接决定了细胞修复 DNA 鸟嘌呤第 6 位氧原子上烷化基团的能力,脑组织中 MGMT 处于低水平状态,而在脑胶质瘤细胞当中,MGMT 水平在星形胶质瘤中最高。TMZ 是脑胶质瘤化疗中的常用药,作用于机体,可释放活性的氯乙基氮离子,使 DNA 上六氧鸟嘌呤烷基化,从而影响 DNA 的复制,消灭胶质瘤细胞<sup>[9-11]</sup>。而 MGMT 可以修复化疗药物烷基化的鸟嘌呤,阻止 DNA 形成交链,降低此类药物的细胞毒作用。因此,对于有 MGMT 高表达的胶质瘤患者应当避免选用 TMZ 等烷化剂化疗药物,以减少耐药性的产生,从而提高临床疗效<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,3 组患者的血红蛋白、白细胞、粒细胞、血小板、出血、丙氨酸氨基转移酶、肌酐、尿素氮、周围神经炎等不良反应比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),3 组患者随访观察 1 年,仅 C 组有 1 例患者失访。A 组的中位生存时间为 10 个月, B 组为 10 个月, C 组为 7 个月, C 组中位生存期明显低于 A、B 组,表明 MGMT 表达阳性的胶质瘤患者长期化疗效果明显较 MGMT 阴性表达者差,且不同表达的患者化疗不良反应无明显差异,这一结果和相关文献报道(下转第 4258 页)

CXCL12 水平与其病情及肺淋巴滤泡增生均相关。可用于其病情和淋巴滤泡增生的评估从而指导有效的治疗,提高疗效,改善患者预后。然而由于本研究的样本量较小,且 COPD 的病情和淋巴滤泡生成受医生个人评定习惯、个体因素及治疗方法等影响,因此明确 COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平与其病情及淋巴滤泡形成的关系需更大样本量和更全面的深入研究。

#### 参考文献

- [1] Kohli P, Pinto-Plata V, Divo M, et al. Functional capacity, health status, and inflammatory biomarker profile in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2015, 35(5): 348-355.
- [2] 陈建强. COPD 急性加重期纤维蛋白原和 D-二聚体水平与预后的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(24): 2794-2796.
- [3] Bracke KR, Verhamme FM, Seys LJ, et al. Role of CXCL13 in cigarette smoke-induced lymphoid follicle formation and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(3): 343-355.
- [4] 杨淑萍, 智绪亭, 卢雪峰, 等. IL-17A 及 Th17 在炎症性肠病中的作用[J]. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12(3): 222-225.
- [5] 肖新兴, 刘庆新. 趋化因子 CXCL12 在缺血性脑卒中的作用及其机制[J/CD]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2014, 4(3): 187-190.
- [6] 李凡. 从指南到实践: 谈社区 COPD 的防治[J]. *中国全科*

医学, 2015, 18(8): 865-868.

- [7] 雒云祥, 吴瑞萍, 程红颖, 等. 胞质型磷脂酶 A2 $\alpha$  与慢性阻塞性肺疾病的关系[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(6): 460-462.
- [8] 马姣, 黄建安, 雷伟, 等. 肺动脉收缩压在慢性阻塞性肺疾病患者预后评估中的价值[J]. *江苏医药*, 2013, 39(4): 435-437.
- [9] Rahimi-Rad MH, Asgari B, Hosseinzadeh N, et al. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Maedica (Bucharest)*, 2015, 10(1): 10-13.
- [10] 孙丽娜, 陈亚红, 沈宁, 等. 慢性阻塞性肺疾病新病情评估方法的分布及意义[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(4): 662-667.
- [11] 田宝平, 沈华浩. 白介素 17A 及其在支气管哮喘中的作用[J/CD]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2013, 7(5): 350-355.
- [12] Williams AE, José RJ, Brown JS, et al. Enhanced inflammation in aged mice following infection with *Streptococcus pneumoniae* is associated with decreased IL-10 and augmented chemokine production[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(6): L539-549.
- [13] Kelsen SG, Aksoy MO, Georgy M, et al. Lymphoid follicle cells in chronic obstructive pulmonary disease overexpress the chemokine receptor CXCR3 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(9): 799-805.

(收稿日期: 2016-03-01 修回日期: 2016-06-27)

(上接第 4254 页)

相吻合<sup>[13]</sup>。因此,笔者认为不同 MGMT 表达水平的恶性胶质瘤患者采用不同术后化疗方案的临床疗效差异明显。

#### 参考文献

- [1] 季列, 周范民. 6-氧-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶和 P53 在人脑胶质瘤中的表达和预后关系的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2011, 19(6): 588-593.
- [2] 曹秀娟, 郝俊芳. 高分级脑胶质瘤术后放射治疗[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2011, 38(1): 27-29.
- [3] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466.
- [4] 戴宜武, 王振光, 秦家振. 脑胶质瘤治疗进展[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(14): 675-677.
- [5] Singh SK, Hawkins C, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(54): 1853-1864.
- [6] 邵建永, 陈忠平. 胶质瘤 1p/19q 联合缺失特征分析[J].

*中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(8): 54-57.

- [7] 张哲, 林松. 间变星形细胞少枝胶质细胞肿瘤分子病理亚型分类研究[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(12): 54-55.
- [8] 张磊, 袁江伟. HIF-1、MGMT、CD133 在人胶质母细胞瘤中表达的相关性研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2013, 39(9): 33-36.
- [9] 张鹏. 脑恶性胶质瘤术后单纯放疗与放化疗联合疗效比较[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(23): 556-558.
- [10] 陈晓, 田晓娇, 涂汉军. 恶性胶质瘤术后放疗联合化疗预后分析[J]. *浙江临床医学*, 2013, 10(22): 67-69.
- [11] 孙健, 杨学军, 杨树源. 替莫唑胺与司莫司汀治疗复发性恶性胶质瘤的随机、对照、多中心研究[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(3): 55-57.
- [12] 冯富强, 冀培刚, 高国栋. 贝伐单抗联合化疗治疗复发性恶性胶质瘤: 附 12 例经验[J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2012, 10(3): 23-26.
- [13] 黄洁棣, 颜晓慧. 恶性胶质瘤耐药细胞通过 Beclin1 上调自噬抵抗替莫唑胺化疗[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(8): 52-54.

(收稿日期: 2016-03-20 修回日期: 2016-06-29)