

# 替莫唑胺联合放疗用于恶性脑胶质瘤患者的临床观察

李全国<sup>1\*</sup>, 胡永强<sup>2#</sup>(1.濮阳市第五人民医院, 河南 濮阳 457000; 2.濮阳市油田总医院放疗科, 河南 濮阳 457000)

中图分类号 R739.4;R979.1<sup>1</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3690-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.28

**摘要** 目的:观察替莫唑胺(TMZ)联合放疗用于恶性脑胶质瘤患者的临床效果及安全性。方法:将58例恶性脑胶质瘤患者按治疗方法不同分为TMZ联合同步放疗组(TMZ-RT组,32例)和单纯放疗组(RT组,26例)。RT组患者接受三维定向适形放疗1.8~3 Gy/d,部分患者接受超分割放疗,总剂量为60~75 Gy;TMZ-RT组患者采用TMZ 75 mg/(m<sup>2</sup>·d)化疗联合放疗,同步6周,放疗后以TMZ 150~200 mg/(m<sup>2</sup>·d)序贯/辅助化疗4周。观察两组患者的治疗效果和不良反应。结果:治疗后,TMZ-RT组患者完全缓解9例、部分缓解11例、稳定10例、进展2例,RT组患者完全缓解6例、部分缓解8例、稳定8例、进展4例,两组患者的近期疗效比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。TMZ-RT组患者的1年生存率为81.3%(26/32)、2年生存率为78.1%(25/32)、3年生存率为62.5%(20/32),RT组分别为84.6%(22/26)、34.6%(9/26)和15.4%(4/26),两组患者2、3年的生存率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TMZ-RT组患者的中位复发时间为(23.2±8.6)个月,RT组为(15.6±8.7)个月,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TMZ-RT组患者的KPS评分为(89.6±9.6)分,RT组为(65.1±10.1)分,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组患者不良反应均较轻微。结论:TMZ联合放疗能显著提高患者的2、3年生存率,延缓肿瘤复发时间,且TMZ不良反应轻微,在临床上可作为治疗恶性脑胶质瘤的新方法。但其应用于患有恶性脑胶质瘤合并骨髓炎或淋巴系统免疫功能低下患者的疗效有待进一步研究。

**关键词** 替莫唑胺;恶性脑胶质瘤;三维定向适形放疗;临床疗效

## Efficacy Observation of Temozolomide Combined with Radiotherapy in the Treatment of Malignant Glioma

LI Quan-guo<sup>1</sup>, HU Yong-qiang<sup>2</sup>(1. Puyang Fifth People's Hospital, Henan Puyang 457000, China; 2. Dept. of Radiotherapy, Puyang Oilfield General Hospital, Henan Puyang 457000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical effect and safety of temozolomide (TMZ) combined with radiotherapy in the treatment of malignant glioma. METHODS: 58 patients with malignant glioma were randomly divided into TMZ-RT group (32 cases) and RT group (26 cases). RT group were given the therapy of 3D-CRT 1.8-3 Gy/d, and some patients received the hyperfraction radiotherapy with total dose of 60-75 Gy. TMZ-RT group were given TMZ chemotherapy 75 mg/(m<sup>2</sup>·d) combined with radiotherapy for 6 weeks and TMZ sequential therapy 150-200 mg/(m<sup>2</sup>·d) for 4 weeks. Therapeutic efficacy and ADR were observed in 2 groups. RESULTS: After treatment, in TMZ-RT group, 9 cases had complete remission, 11 cases had partial remission, 10 cases were stable and 2 cases were progressive; in RT group, 6 cases had complete remission, 8 cases had partial remission, 8 cases were stable and 4 cases were progressive. There was no statistical significance in short-term efficacy between 2 groups ( $P>0.05$ ). The 1, 2, 3-year survival rates of TMZ-RT group were 81.3% (26/32), 78.1% (25/32) and 62.5% (20/32), while those of RT group were 84.6% (22/26), 34.6% (9/26) and 15.4% (4/26). There were statistical significance in 2, 3-year survival rates between 2 groups ( $P<0.05$ ). Median recurrent time of TMZ-RT group was (23.2±8.6) months, while that of RT group was (15.6±8.7) months, with statistical significance ( $P<0.05$ ). According to the KPS, TMZ-RT group was (89.6±9.6) and RT group (65.1±10.1), with statistical significance ( $P<0.01$ ). The side effect of 2 groups were slight. CONCLUSIONS: Radiotherapy combined with TMZ can significantly improve the survival rates of 2 and 3-year and delay the tumor recurrent time, and lighter adverse reaction. It can be used as new therapy method for malignant glioma. But it needs further study for treating the malignant glioma patients with osteomyelitis or low immune function.

**KEYWORDS** Temozolomide; Malignant glioma; 3D-Radiotherapy; Clinical efficacy

恶性脑胶质瘤是指脑胶质瘤中的间变性星形细胞瘤(Anaplastic astrocytoma, AA, WHO分类为Ⅲ级)以及更具有侵袭性的多形性胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM, WHO分类为Ⅳ级)。恶性脑胶质瘤发病率较高,占有脑胶质瘤的40%以

上。其生物学行为呈侵袭性生长且易复发<sup>[1-2]</sup>,多数患者预后较差,平均生存时间为8~12个月<sup>[3]</sup>。传统治疗恶性脑胶质瘤的方法是手术联合放、化疗,常用化疗药物为烷化剂类,但传统的烷化剂类化疗药物疗效较差<sup>[4]</sup>、副作用较大,延长患者生存时间的效果不明显。替莫唑胺(TMZ)是一种新型的烷化剂类化疗药,不良反应小,疗效好,能透过血脑屏障,为治疗恶性脑胶质瘤带来了新突破<sup>[5]</sup>。本研究中,笔者比较了单纯放疗(RT)与TMZ联合RT用于恶性脑胶质瘤患者的效果,以为临

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0393-4600199。E-mail: lqglyj@163.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:肿瘤放射治疗。电话:0393-4818281。E-mail: 13629865278@139.com

床治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取濮阳市油田总医院2010年3月—2011年2月收治的恶性脑胶质瘤术后患者共58例,其中男性38例,女性20例,平均年龄(40.5±14.2)岁。所有入组患者均满足:①手术后确诊为恶性脑胶质瘤,且根据WHO分级为Ⅲ级间变性星形细胞瘤及Ⅳ级多形性胶质母细胞瘤;②患者生存质量评分(KPS评

分)均不低于60分,预计生存时间超过4个月;③排除心、肝、肾、血液系统严重疾病;④女性患者均不在妊娠期及哺乳期;⑤患者没有接受过其他放疗或化疗。本研究方案经医院医学伦理委员会审核同意,患者知情同意并签署知情同意书。按治疗方法不同将入组患者分为TMZ-RT组32例和RT组26例,两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。

### 1.2 治疗方法

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	性别,例		平均年龄,岁	病理分级,例		手术情况,例			KPS评分,分
		男性	女性		Ⅲ级	Ⅳ级	镜下全切	大部/近全/肉眼全切	仅活检/未切除	
TMZ-RT组	32	20	12	39.7±14.5	19	13	5	20	7	69.1±12.5
RT组	26	18	8	41.3±13.8	15	11	6	14	6	68.5±12.9
P		0.547		0.982	0.679		0.897			0.701

两组患者在手术治疗后的15~30 d开始接受本研究治疗。其中,RT组患者在术后伤口愈合后、血象正常时开始接受RT。采用CT模拟定位的三维定向适形放疗(3D-CRT)技术,共3~5个野,进行共面或非共面照射,1.8~3 Gy/d。对于肿瘤靶区(GTV),临床靶区(CTV)包括GTV周边的水肿带或残存灶边界进行规范性的勾划,计划靶区(PTV)为CTV外0.5~1.0 cm,部分患者参照正电子发射计算机断层显像(PET-CT)确定的脑肿瘤的生物靶区,达到90%等剂量线。常规分割后进行照射,每次2 Gy,每周5次,在CTV的RT剂量达到50 Gy后缩小照射野至GTV外0.5~1.0 cm,并加量至60~75 Gy。

TMZ-RT组患者在RT的同时接受TMZ化疗。TMZ胶囊(商品名:蒂清,天津天士力制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20040637,规格:50 mg×7粒/盒)事先冷藏保存,患者在服药前0.5 h进行止吐预处理,服药时要求完整吞服,不得咀嚼。采用TMZ 75 mg/(m<sup>2</sup>·d)化疗联合放疗,同步6周,放疗后以TMZ 150~200 mg/(m<sup>2</sup>·d)序贯/辅助化疗4周。治疗期间每周复查血象。

### 1.3 观察及评价指标

治疗过程中记录两组患者的症状、体征,进行KPS评分。每周进行血常规和实验室检查,判定不良反应及耐药性,以调整用药。开始治疗后,每月进行磁共振成像(MRI)或CT扫描,并与治疗前的影像学资料进行对比,观察并判定肿瘤的控制情况。结束治疗周期后,对患者定期随访。根据WHO指定的实体瘤疗效评价标准<sup>[6]</sup>评定疗效;根据美国国家癌症研究所的常规毒性判定标准(NCI-CTC)<sup>[7]</sup>评价治疗的副作用。所有患者的中位随访期为30.9个月,随访率为100%。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0软件包对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后1个月扫描MRI或复查增强CT, TMZ-RT组患者完全缓解9例,部分缓解11例,稳定10例,进展2例;RT组患者完全缓解6例,部分缓解8例,稳定8例,进展4例,组间近期疗效比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者近期疗效比较见表2。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of short-term efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
TMZ-RT组	32	9(28.1)	11(34.4)	10(31.2)	2(6.3)
RT组	26	6(23.1)	8(30.8)	8(30.8)	4(15.4)

### 2.2 两组患者生存率及复发时间比较

TMZ-RT组患者的1年生存率为81.3%,2年生存率为78.1%,3年生存率为62.5%;RT组患者1、2、3年的生存率分别为84.6%、34.6%和15.4%。两组患者2、3年的生存率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TMZ-RT组患者的中位复发时间为(23.2±8.6)个月,RT组为(15.6±8.7)个月,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者生存率及复发时间比较见表3。

表3 两组患者生存率及复发时间比较[例(%), $\bar{x}\pm s$ ]

Tab 3 Comparison of survival rate and recurrence time between 2 groups[case(%), $\bar{x}\pm s$ ]

组别	n	1年生存率	2年生存率	3年生存率	中位复发时间,月
TMZ-RT组	32	26(81.3)	25(78.1)	20(62.5)	23.2±8.6
RT组	26	22(84.6)	9(34.6)	4(15.4)	15.6±8.7
$\chi^2$		0.218	5.863	5.996	
P		0.685	0.021	0.012	0.039

### 2.3 两组患者生存质量比较

化疗结束后评定两组患者的KPS得分, TMZ-RT组和RT组患者分别为(89.6±9.6)、(65.1±10.1)分,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。与化疗前比较, TMZ-RT组患者KPS得分[化疗前为(69.1±12.5)分]显著提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );RT组患者KPS得分[化疗前为(68.5±12.9)分]反而降低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.4 不良反应

两组患者发生的不良反应主要为恶心、呕吐、白细胞下降(I~Ⅱ级),对症治疗后可缓解,患者血象恢复正常,未出现Ⅲ~Ⅳ级的血液学不良反应。对患者扫描MRT复查,没有出现放、化疗引起的脑神经脱髓鞘、放射性脑坏死等不良反应。治疗过程死亡的主要原因是肿瘤进展和肿瘤复发,与治疗本身不相关。

## 3 讨论

恶性脑胶质瘤恶性程度高,肿瘤呈浸润性生长,与脑组织无明显界限,是脑深部以及脑干部位的肿瘤,位于脑部的重要

功能区,手术切除严重受限,难以彻底清除病灶<sup>[8]</sup>。恶性脑胶质瘤患者常规治疗方案为术后放疗,但单纯术后放疗患者的预后仍较差。传统的烷化剂类化疗药物脂溶性较低,不易通过血脑屏障,在肿瘤组织局部难以达到有效血药浓度,疗效不理想,并对骨髓造血功能严重抑制,从而限制了在临床上的应用<sup>[9-10]</sup>。

TMZ是一种新型的咪嗪类衍生物,不仅对脑胶质瘤疗效好,对白血病、黑色素瘤、淋巴瘤亦有明显治疗效果。TMZ具有较宽的抗肿瘤谱,具多种优点:(1)口服后易吸收,能够通过血脑屏障并蓄积于脑肿瘤组织,局部发挥药物作用;(2)酸性环境下稳定,与其他药物没有叠加毒性;(3)能够在生理pH条件下快速转化为具有生物活性的甲基三氮烯咪唑酰胺(MTIC),作用于肿瘤细胞分裂的各期,使肿瘤细胞DNA烷基化<sup>[11]</sup>,发挥肿瘤细胞毒性;(4)TMZ与放疗联合应用,能够增加放疗的敏感性,提高对肿瘤的整体疗效<sup>[12]</sup>。

本研究显示,虽然TMZ-RT组和RT组患者近期疗效差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但两组患者2、3年的生存率和中位复发时间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对两组患者生存质量评价的结果显示,TMZ-RT组和RT组患者的KPS得分分别为(89.6±9.6)、(65.1±10.1)分,组间比较差异有统计学意义( $P<0.01$ );TMZ-RT组患者与治疗前比较,差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。结果表明,TMZ联合RT能够显著提高患者的生存率,这与文献[13-15]报道是一致的。

患者放、化疗综合治疗中影响其依从性和疗效的因素很多,最主要因素是不良反应。TMZ作为新型烷化剂类抗肿瘤药,与其他烷化剂无明显区别,主要不良反应包括恶心、呕吐、乏力和血液学毒性。其中,恶心、呕吐、头痛和倦怠的发生频率最高,多为自限性,观察本研究患者即为此种反应,对症治疗用止吐药即可控制。血液学毒性主要为白细胞下降(I~II级),使用生物制剂或口服对症药物后,血象即可恢复正常,未出现III~IV级的血液学不良反应。对患者扫描MRT复查,没有出现放、化疗引起的脑神经脱髓鞘、放射性脑坏死等不良反应。与RT组相比,TMZ-RT组未增加新的不良反应,这与文献[16]的报道一致。但在本研究中发现,TMZ-RT组有2例脑胶质瘤合并骨髓炎和1例淋巴系统免疫功能低下患者,骨髓炎和淋巴系统病情加重,排除其他因素后,分析与TMZ对骨髓炎和淋巴系统有一定的毒性有关,因此对有以上合并症的恶性脑胶质瘤患者应慎用。

综上所述,TMZ联合RT与单纯RT相比,对恶性脑胶质瘤患者的近期疗效相当,但患者2、3年生存率显著提高,肿瘤复发时间延缓;并且TMZ具有安全性高、不良反应轻微的优点,用药后患者生存质量明显改善,在临床上可作为治疗恶性脑胶质瘤的新方法。但其是否能用于患有恶性脑胶质瘤合并骨髓炎或淋巴系统免疫功能低下的患者,有待进一步研究。

## 参考文献

[1] 杜程钢,梁树立,傅相平,等. I<sup>131</sup>内放射治疗对成人恶性脑胶质瘤癫痫发作的影响[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(24):73.  
[2] 刘胜,王诚,刘远新. 46例中央区胶质瘤显微手术治疗体会[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2002, 1(3):273.

[3] 杨冬,王忠诚,邱晓光,等. 放化疗同步与单纯放疗治疗胶质母细胞瘤的疗效比较[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24(7):487.  
[4] 李方明,田增发,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.  
[5] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10):987.  
[6] WHO. WHO 实体瘤疗效评价标准[EB/OL]. [2015-04-11]. [http://wenku.baidu.com/link?url=DiCpXXdiKSO4Sf-5rkonLd3jevP\\_Uygtv\\_bCzjCxxGsysoi2eccqXgCsUu5Zf-peVnTa\\_3gMGTTU1REThDZqmbR-1WmocmYtMRod-tQDgRdDK](http://wenku.baidu.com/link?url=DiCpXXdiKSO4Sf-5rkonLd3jevP_Uygtv_bCzjCxxGsysoi2eccqXgCsUu5Zf-peVnTa_3gMGTTU1REThDZqmbR-1WmocmYtMRod-tQDgRdDK).  
[7] NCI. 药物毒副作用判定标准(NCI-CTC)2.0版[EB/OL]. (2009-03-26) [2015-04-11]. [http://blog.sina.com.cn/s/blog\\_4d82e72b0100coex.html](http://blog.sina.com.cn/s/blog_4d82e72b0100coex.html).  
[8] 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.  
[9] Balana C, Capellades J, Teixidor P, et al. Clinical course of highgrade glioma patients with a "biopsy-only" surgical approach: a need for individually treated treatment[J]. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9(12):797.  
[10] Tuettenberg J, Grobhol 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.  
[11] 曾宪起,申长虹,浦佩玉,等. 应用替莫唑胺对照司莫司丁治疗恶性脑胶质瘤的疗效观察[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(4):204.  
[12] 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.  
[13] 范育伟,齐市伟,蒋晓东,等. 64例高级别脑胶质瘤术后同步放化疗的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(23):1354.  
[14] 倪炜,罗林,左频,等. 体外药物敏感实验为依据的恶性脑胶质瘤个体化化疗初步研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(6):85.  
[15] Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10):2372.  
[16] 王耀伍,尹春丽,张志勇,等. 替莫唑胺对高级别脑胶质瘤疗效的Meta分析[J]. 山东大学学报:医学版, 2012, 50(6):86.

(收稿日期:2015-01-09 修回日期:2015-04-20)

(编辑:胡晓霖)