

# 同步加量调强放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤的临床观察<sup>Δ</sup>

于德洪<sup>1\*</sup>,徐经芳<sup>1</sup>,辛 勇<sup>2#</sup>(1.邳州市人民医院放疗科,江苏 邳州 221300;2.徐州医学院附属医院放疗科,江苏 徐州 221006)

中图分类号 R739.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4537-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.09

**摘要** 目的:观察同步加量调强放疗(SMART)联合替莫唑胺(TMZ)治疗恶性脑胶质瘤的近期疗效和安全性。方法:选择27例术后病理确诊为高级别胶质瘤(Ⅲ~Ⅳ级)的患者,放疗方法为脑局部SMART,放疗剂量临床靶区为50~54 Gy(2.5~2.7 Gy/f,4周共20 f),计划靶区为38~40 Gy(1.9~2 Gy/f,4周共20 f);放疗同时口服TMZ,75 mg/(m<sup>2</sup>·d),每天1次空腹服药,治疗4周,之后再接受4~6个疗程的常规TMZ治疗,150 mg/(m<sup>2</sup>·d),每天1次空腹服药,连用5 d,然后间隔23 d进行下一周期。观察所有患者的近期疗效、生存率和不良反应情况。结果:治疗后患者的有效率为77.8%;中位生存期为11.5个月,1年生存率为43.57%,2年生存率为19.72%;所有患者均未见严重不良反应发生。结论:SMART联合TMZ治疗恶性脑胶质瘤近期疗效和安全性较好,并可缩短放疗时间。

**关键词** 恶性脑胶质瘤;同步加量调强放疗;替莫唑胺;近期疗效;安全性

## Clinical Observation of Simultaneous Modulated Accelerated Radiotherapy Combined with Temozolomide in the Treatment for Malignant Glioma

YU De-hong<sup>1</sup>, XU Jing-fang<sup>1</sup>, XIN Yong<sup>2</sup>(1.Dept. of Radiation Oncology, Pizhou Municipal People's Hospital, Jiangsu Pizhou 221300, China; 2.Dept. of Radiation Oncology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Jiangsu Xuzhou 221006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the short-term efficacy and safety of simultaneous modulated accelerated radiotherapy (SMART) combined with temozolomide (TMZ) for malignant glioma. METHODS: A total of 27 malignant glioma cases (grade III-IV) pathologically proved were enrolled. We prescribed 50-54 Gy (2.5-2.7 Gy/f, 4 weeks) in 20 fractions to the CTV and 38-40 Gy (1.9-2 Gy/f, 4 weeks) in 20 fractions to the PTV, by cerebral SMART. They were additionally given TMZ 75 mg/(m<sup>2</sup>·d), fasting medication once a day for consecutive 4 weeks, followed by 4-6 treatment courses of TMZ 150 mg/(m<sup>2</sup>·d), fasting medication once a day for consecutive 5 days, 23 days interval. Short-term efficacy, survival rate and ADR were observed in all patients. RESULTS: The effective rate of patients was 77.8% after treatment. The median survival time was 11.5 months, and 1-year overall survival rate and 2-year overall survival were 43.57% and 19.72%, respectively. No serious adverse reactions were found among all patients. CONCLUSIONS: SMART combined with TMZ shows short-term efficacy and is safe for malignant glioma, and can shorten treatment course.

**KEY WORDS** Malignant glioma; Simultaneous modulated accelerated radiotherapy; Temozolomide; Short-term efficacy; Safety

恶性脑胶质瘤是按照世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类及分级标准分级为Ⅲ~Ⅳ级的胶质瘤,占有胶质瘤的77.5%<sup>[1]</sup>,由于其特有的解剖部位及生物学特性,导致手术难以切净,术后复发率极高<sup>[2]</sup>。近年来的研究表明,即使采用了各种先进的诊疗技术,恶性脑胶质瘤的5年生存率仍低于5%<sup>[3]</sup>。术后给予放、化疗结合的综合治疗是目前公认的治疗恶性脑胶质瘤合理、有效的方法,其中放疗多采用60 Gy(2 Gy/f,4周共20 f)的常规分割方案<sup>[2]</sup>。笔者近年采取同步加量调强放疗(SMART)联合替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)治疗恶性脑胶质瘤患者,并对其近期疗效和安全性进行了观察,以探索

大分割调强放疗联合相关药物治疗恶性脑胶质瘤的临床可行性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2009年4月—2012年5月邳州市人民医院手术后病理确诊为胶质瘤的患者27例。其中,男性15例,女性12例;年龄29~67岁,中位年龄51岁;间变性星形细胞瘤14例,胶质母细胞瘤13例;肿瘤位于颞叶11例,额叶8例,顶叶5例,枕叶3例。纳入标准:(1)按照2007年WHO中枢神经系统肿瘤分类及分级标准,手术后病理确诊为高级别胶质瘤(Ⅲ~Ⅳ级);(2)一般情况较好,按功能状态评分标准(Karnofsky)评分≥70分;(3)患者自愿接受TMZ治疗,能够配合随访并签署知情同意书;(4)实验室检查白细胞计数(WBC)≥4×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,血红蛋白(HGB)≥100 g/L;(5)患者无严重的可能影响治疗计划的内科疾病。排除标准:排除术后曾接受过放疗或其他化疗方

<sup>Δ</sup> 基金项目:徐州市科技项目(No.XM12B029)

\* 主治医师。研究方向:肿瘤的综合治疗。E-mail:deep369@163.com

# 通信作者:副教授,硕士。研究方向:肿瘤的放射治疗。E-mail:823930070@qq.com

案。本试验得到了邳州市人民医院伦理委员会的批准。

## 1.2 治疗方法

1.2.1 放疗方法 所有患者均于术后2~4周皮肤切口愈合后给予放射治疗:用6 MV-X线进行SMART治疗,放疗前使用CT模拟定位,并参考术前和术后脑部核磁共振成像(MRI)确定靶区。放疗实施过程如下:

①体位固定及图像采集。患者采用热塑面罩固定,均行脑部直接增强CT扫描,同时行MRI扫描,螺旋CT增强扫描层厚3 mm,扫描范围为颅底至颅顶;CT图像数据经网络传输至Eclipse-7.0逆向调强治疗计划系统(美国Varian公司),勾画体表轮廓、重要的组织器官和靶区重建。

②靶区勾画。由两位高年资主治医师或副主任医师以上的核医学科及放射治疗科医师共同阅片完成靶区勾画(靶区勾画的原则参考《肿瘤放射治疗学》第4版)。靶区定义参照国际辐射单位和测量委员会(ICRU)52号文件:临床靶区(CTV)为术后残留肿瘤区(GTV)+周围水肿区+外放1.0 cm,计划靶区(PTV)为CTV+外放1.0~2.0 cm。

③肿瘤靶区处方剂量与危及器官(OAR)的剂量限值。患者的PTV调强放疗剂量为1.9~2 Gy/f,5 f/周,共38~40 Gy(4周共20 f);CTV调强放疗剂量为2.5~2.7 Gy/f,5 f/周,共50~54 Gy(4周共20 f)。OAR的剂量限值所有患者均相同。

④调强计划的优化处理、评估与确认。由物理师进行逆向调强计划的优化处理,靶区、正常组织及OAR的各项剂量学指标参数符合ICRU-62报告。由两名副高级职称以上的医师与物理师共同修改与确认,最后由科主任审核签字后执行。

1.2.2 化疗方法 从放疗第1天起患者开始口服化疗药物TMZ(江苏天士力帝益药业有限公司),药量按体表面积计算:75 mg/(m<sup>2</sup>·d),每天1次空腹服药,连续服药4周。放疗结束后休息3~4周,开始接受术后的辅助常规TMZ治疗,药量按体表面积计算:150 mg/(m<sup>2</sup>·d),每天1次空腹服药,连用5 d,然后间隔23 d进行下一周期,即28 d为一个疗程。共治疗4~6个疗程。化疗前后监测血常规及肝、肾功能等各项实验室指标(若治疗期间出现轻度胃肠道反应及血液学毒性,可给予积极对症处理而不中断治疗)。

## 1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 根据治疗前、治疗6周后、治疗3个月后CT或MRI扫描获得的肿瘤体积数据,依据WHO实体瘤疗效评价标准进行疗效评价。完全缓解(CR):所见肿瘤完全消失并维持4周以上;部分缓解(PR):肿瘤最大径及其最大垂直直径的乘积减少≥50%,并维持4周以上,无新病灶出现;无变化(NC):病灶两径乘积减少<50%或增大<25%,维持4周以上,无新病灶出现;恶化(PD):病灶两径乘积增大≥25%或出现新病灶。同时,结合临床表现综合评价疗效。有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.3.2 生存率 全部患者治疗前、后采用CT或MRI观察肿瘤局部控制情况。治疗结束后每3个月随访1次,自治疗开始之日起计算生存期,并统计生存率。

1.3.3 不良反应 观察患者在治疗期间的血液学毒性、胃肠道反应、神经系统症状和脑部放射性损伤等。不良反应的评价参照美国国立癌症研究所(NCI)建立的抗癌药物不良反应分级标准。I度(轻度):对正常生活无影响;II度(中度):对

生活有影响,但在耐受范围内;III度(重度):反应严重,不能耐受,需进行治疗;IV度(严重):危及生命。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析,生存分析采用Kaplan-Meier法。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

27例恶性脑胶质瘤患者均完成了治疗计划。治疗前有18例患者有颅内压增高表现,如头痛、恶心、呕吐等症状,治疗后症状均有不同程度的减轻或消失。在放疗过程中,有9例患者颅内高压症状加重,经对症处理后完成后续治疗。根据患者治疗前和治疗后3个月的CT或MRI检查评价近期疗效,CR 6例,PR 15例,SD 5例,PD 1例,有效率为77.8%。

### 2.2 生存率

共随访26例,随访率为96.3%。患者的中位生存期为11.5个月,中位无进展生存期为7.2个月,6个月生存率为71.43%,1年生存率为43.57%,2年生存率为19.72%。26例患者的Kaplan-Meier生存曲线见图1。

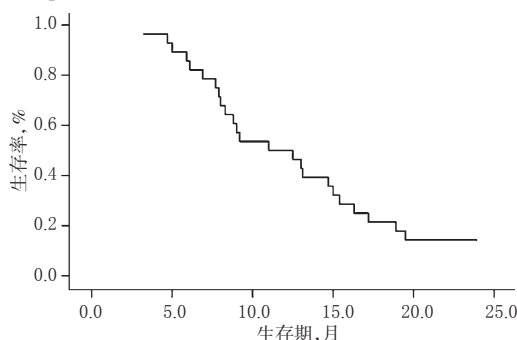


图1 Kaplan-Meier生存曲线

Fig 1 Kaplan-Meier survival curve

### 2.3 不良反应

一般不良反应:所有患者在治疗期间均未出现III度或IV度的不良反应,但出现恶心、呕吐5例,占18.5%;白细胞下降6例,占22.2%;血小板下降4例,占14.8%;记忆力下降8例,占29.6%;头痛9例,占33.3%。

脑部放射性损伤:在放疗过程中,有9例患者出现颅内高压症状加重,占33.3%,经对症处理后均继续完成放疗和化疗,其中1例患者暂停放疗3 d,缩小靶区对症处理后也完成了放疗和化疗。

## 3 讨论

恶性脑胶质瘤目前的治疗策略主要是采用手术为主,辅助放、化疗的综合治疗手段。与单纯手术相比,术后放疗可防止局部复发,延长生存时间,因此被国内、外多个治疗指南列入循证医学I类证据<sup>[4]</sup>。既往恶性脑胶质瘤术后辅助亚硝基脲类药物化疗和放疗,与术后单纯放疗相比,其长期生存获益有限。2005年,Stupp R等<sup>[5]</sup>发表在《新英格兰杂志》上的一个多中心大规模的随机临床对照试验成果证实了TMZ联合放疗治疗脑胶质瘤生存率优于术后单纯放疗。TMZ是20多年来惟一被随机、多中心临床III期研究证实的与放疗联合较单独放疗可延长恶性脑胶质瘤患者总生存期的化疗药物<sup>[5-6]</sup>。而近年来的研究也证实,调强放疗联合TMZ治疗恶性脑胶质瘤的

近期疗效显著优于单纯调强放疗,且不良反应轻微,是安全、有效的综合治疗方案<sup>[7]</sup>。

然而,由于恶性脑胶质瘤其独特的生物学特性,即使采用最先进的多学科综合诊疗手段,其生存期仍然很短,因此如果缩短治疗时间,而治疗效果又不下降,亦不失为一种良好的治疗策略。而大分割调强放疗缩短了放疗时间,理论上还有可能提高局部控制率。本研究初步探讨了这种大分割调强放疗联合化疗的临床可行性,结果显示,采用大分割调强放疗联合化疗的患者的疗效与以往报道的采用常规剂量治疗的疗效相当<sup>[4]</sup>,在放疗过程中脑水肿的发生率略高于文献报道<sup>[7]</sup>,但经对症处理后可以继续完成后续治疗,且无严重的放射性脑损伤并发症出现。放疗专家一般认为,对脑部肿瘤采取大分割调强放疗其风险主要在于神经系统的副作用,如放射性脑坏死或脑疝的发生,其分割剂量的阈值依赖于肿瘤靶区的大小、个体的放射敏感性差异、同步化疗的剂量等因素,难以确定。以往的脑部肿瘤放疗局部加量技术多基于常规放疗或三维适形放疗技术,虽然肿瘤组织接受了高剂量,但周围正常组织也不可避免地会提高剂量,造成放射性脑损伤的发生率较高。近年来调强适形放疗技术的发展,使得高剂量的分布可以紧紧围绕着肿瘤的靶区,而靶区外的正常组织受量较小,从而使肿瘤得到大剂量的照射而正常组织受量很小这两个目标能够同时实现。Floyd NS等<sup>[8]</sup>和Sultanem K等<sup>[9]</sup>开展了脑部肿瘤的调强放疗的加量研究,值得注意的是治疗病例中神经系统毒性发生率较高,可能与其单次剂量使用过大有关。这些既往的临床研究只是单纯地对肿瘤局部进行同步加量放疗,没有给予同时化疗和后续的辅助化疗,其得出的结论对于目前广泛开展的术后同步加量放疗联合化疗和辅助化疗的借鉴价值有限。理论上讲,放疗合并化疗会增加放射性脑坏死的几率,这与放疗所用的剂量、肿瘤大小和部位及个体差异均有关。本试验涉及的病例中有1例由于严重的急性放射性脑水肿而暂停放疗,回顾分析此例患者,其肿瘤位于枕叶,且病变较大,切除不完全,故靶区较大,所以造成的急性放射性脑水肿症状较为严重,提示此类患者今后在设计放疗计划时,靶区一定要尽量小,以免放疗期间发生严重的脑水肿或脑疝。最新的一项研究公布了使用剂量递升的大分割调强放疗联合替莫唑胺化疗的I期临床试验<sup>[10]</sup>,单次剂量分别为3、4、5、6 Gy/f,而在后3组患者中均出现了严重的放射性脑损伤。结果表明,单次剂量如果超过3 Gy可能与远期不良反应高度相关。Brandes AA等<sup>[11]</sup>最近报道了95例应用替莫唑胺化疗联合放疗(序贯替莫唑胺辅助化疗)治疗恶性脑胶质瘤失败的病例,在相关病例中发现了瘤床局部或瘤床边缘部位或瘤床以外的复发这三种模式,其中80%的患者复发在瘤床局部或者瘤床边缘部位,这也说明进一步加强局部治疗的强度可能会提高局部控制率。

综上所述,本试验结果表明SMART联合TMZ治疗恶性脑胶质瘤近期疗效和安全性较好;同时,大分割调强放疗的治疗时间比标准放疗的治疗时间短,考虑到恶性脑胶质瘤患者的生存期,缩短放疗时间具有一定的临床意义。希望SMART技术能够给恶性脑胶质瘤患者带来更好的生存质量和更加便利的治疗选择,并有助于促进更加合理地利用医疗资源。但是,由于本试验观察例数较少,随访时间较短,远期疗效仍有

待于进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] Ryzhova MV, Zheludkova OG, Ozerov SS, *et al.* A new entity in WHO classification of tumors of the central nervous system--embryonic tumor with abundant neuropil and true rosettes: case report and review of literature[J]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*, 2011,75(4): 25.
- [2] Sathornsumetee S, Rich JN, Reardon DA. Diagnosis and treatment of high-grade astrocytoma[J]. *Neurol Clin*, 2007, 25(4):1 111.
- [3] Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, *et al.* Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001[J]. *Neurosurg Focus*, 2006,20(4): E1.
- [4] Julka PK, Sharma DN, Mallick S, *et al.* Postoperative treatment of glioblastoma multiforme with radiation therapy plus concomitant and adjuvant temozolomide: A mono-institutional experience of 215 patients[J]. *J Cancer Res Ther*, 2013,9(3):381.
- [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] Ashby L, LaRocca R, Ryken T. Treatment of brain tumors [J]. *N Engl J Med*, 2005,352(22):2 350.
- [7] Paravati AJ, Heron DE, Landsittel D, *et al.* Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma and anaplastic astrocytoma: validation of Radiation Therapy Oncology Group-Recursive Partitioning Analysis in the IMRT and temozolomide era[J]. *J Neurooncol*, 2011,104(1):339.
- [8] Floyd NS, Woo SY, Teh BS, *et al.* Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3):721.
- [9] Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, *et al.* The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004,58(1): 247.
- [10] Chen C, Damek D, Gaspar LE, *et al.* Phase I trial of hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with temozolomide chemotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011,81(4):1 066.
- [11] Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, *et al.* Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status[J]. *J Clin Oncol*, 2009,27(8):1 275.

(收稿日期:2013-10-04 修回日期:2013-11-08)