

替莫唑胺同步放疗对不同 MGMT 表达的多形性胶质母细胞瘤的疗效及安全性分析

张文学¹, 方树民²

(1. 开封市中心医院, 河南 开封 475000; 2. 河南大学第一附属医院, 河南 开封 475000)

摘要: [目的] 研究替莫唑胺同步放疗对多形性胶质母细胞瘤的治疗效果及安全性。[方法] 根据 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)表达情况, 分别选取 2013 年 5 月至 2014 年 4 月本院收治的 MGMT 阳性多形性脑胶质瘤患者(对照组)和 MGMT 阴性多形性脑胶质瘤患者(观察组)各 41 例。两组患者在放疗的同时使用替莫唑胺进行同步化疗。比较两组患者的临床疗效、治疗前后生活质量改善情况、不良反应。[结果] 观察组总的有效率高于对照组 [82.93%(34/41) vs 51.23%(21/41), $\chi^2=9.332, P=0.05$]。治疗后, 观察组的角色状态、躯体功能、心理健康、社会功能、精力、体力、疼痛生活质量评分显著低于对照组 (P 均 <0.05)。观察组和对照组的胃肠道反应、骨髓抑制、重度疲乏及血液系统不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P=0.775, 0.607, 0.618, 0.746$)。[结论] MGMT 阴性多形性脑胶质瘤患者采取替莫唑胺同步放疗进行治疗, 近期疗效良好, 能明显改善患者的生活质量。

关键词: 替莫唑胺; 放化疗; 脑胶质瘤; 安全性

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)06-0513-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B011

Efficacy and Safety of Temozolomide Combined with Radiotherapy in Treatment of Glioblastomas with Different MGMT Expression

ZHANG Wen-xue¹, FANG Shu-min²

(1. Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy and safety of temozolomide combined with radiotherapy in treatment of glioblastomas with different expression of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT). [Methods] Forty one patients with MGMT-positive glioblastoma (control group) and 41 patients with MGMT-negative glioblastoma (study group) were enrolled from May 2013 to April 2014. All patients received radiotherapy concurrent with temozolomide chemotherapy. The clinical efficacy, quality of life and adverse reactions were compared between two groups. [Results] After treatment, the total effectiveness in study group was significantly higher than that in control group [82.93% (34/41) vs 51.23% (21/41), $\chi^2=9.332, P=0.05$]. The role status, physical function, mental health, social function, energy, physical strength, pain, quality of life score in study group were significantly lower than those in control group (all $P<0.05$). The bone marrow suppression, gastrointestinal reaction, severe fatigue and blood system adverse reaction had no significant differences between two group ($P=0.775, 0.607, 0.618, 0.746$). [Conclusion] Temozolomide chemotherapy concurrent with radiotherapy for the MGMT-negative glioblastoma patients has good short-term effect and it also can improve the quality of life of patients.

Subject words: Temozolomide; radiochemotherapy; glioma; security

脑胶质瘤是一种较为常见的颅内恶性肿瘤, 脑胶质瘤的主要生长特点是浸润性生长, 和正常脑组织相比, 没有明显界限, 理论上手术难以完全切除^[1]。

通讯作者: 张文学, 科主任, 副主任医师, 本科; 开封市中心医院神经外科, 河南省开封市河道街 85 号 (475000); E-mail: kfzhangwenxue@163.com

收稿日期: 2016-12-11; **修回日期:** 2017-02-08

因此在治疗各型脑胶质瘤中, 放射治疗成为了常规治疗^[2]。近年来, 伴随着医学界对肿瘤机制及生物学的不断认识, 在治疗胶质瘤中已逐渐将基因治疗、免疫治疗及化疗等纳入新的治疗范畴^[3]。替莫唑胺在抗肿瘤活性中属于较为新型的烷化剂, 含有咪唑四噻环, 本身此药物缺乏活性, 但在生理水平 pH 下,

当人体中有替莫唑胺流入时，会迅速转化为活性化合物 5-咪唑-4-酰胺，经深层次水解能发挥抗肿瘤活性作用^[4]。为给临床在治疗多形性脑胶质瘤中提供更多可借鉴之处，本文就替莫唑胺同步放疗对多形性脑胶质瘤的治疗效果及安全性予以分析，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 5 月至 2014 年 4 月本院收治多形性胶质母细胞瘤患者。纳入标准^[5]：①初次诊断，并且通过组织病理学检查确定属于多发性脑胶质瘤患者，均有 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 检查结果；②肝肾功能、骨髓良好，无其他严重基础疾病；③无近距离或立体定向放疗，KPS 评分 ≥60 分；④未使用过其他靶向药物及化疗药物。排除标准：①多形性脑胶质瘤属于复发型；②依从性较差，不能配合医护人员完成本次试验；③KPS 评分 <60 分。根据 MGMT 表达情况分别选取 MGMT 阳性的多形性脑胶质瘤患者 (对照组) 和 MGMT 阴性患者 (观察组) 各 41 例。两组患者的性别、年龄、身高、体重等临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见 Table 1。

1.2 治疗方法

放射治疗，治疗技术为调强放射和三维适形放射，使用直线加速器 6MV-X 予以射线照射，视交叉、一般脑干限量为 54Gy，垂体为 50Gy，处方剂量如下：PTV2 放疗剂量 54Gy/1.5Gy，30 次，PTV1 放疗剂量 60Gy/2Gy，30 次，PGTVtb 放疗剂量为 64.2Gy/2.14Gy，30 次。在放疗同时使用甘露醇脱水降颅压治疗。

放疗的同时使用替莫唑胺进行同

步化疗，每天口服替莫唑胺总的剂量为 75mg/m²，从放疗第一天直至最后一天连续使用替莫唑胺进行治疗，总的治疗时间应 <49d。在放疗开始前 1h 口服替莫唑胺，完成放疗后，经 4 周的间歇期予以辅助化疗，第 1 周每天口服 150mg/m² 替莫唑胺，服用 5d 后停药 23d，若患者具有较好的耐受性，随之将替莫唑胺加量至每天 200mg/m²，连续治疗 5d 后停药 23d。若在第 2 周期没有增加替莫唑胺的剂量，以后周期也不应增加替莫唑胺的使用量。辅助化疗共需 6 个疗程，若患者为持续改善，并且治疗效果较好则可延长治疗疗程。在使用替莫唑胺进行治疗期间，应按照血小板、中性粒细胞数量进行替莫唑胺剂量的调整，若中性粒细胞 < 1.5×10⁹/L，在下一个疗程应减少替莫唑胺的使用量，但每天的剂量不能低于 100mg/m²。

1.3 MGMT 测定

由 Lab Vision Corporation 公司提供小鼠抗人 MGMT 单克隆抗体，Elivision™ Plus 免疫组化试剂盒由福州迈新生物技术开发有限公司提供，采取两步法检测 MGMT，均根据小鼠抗人 MGMT 单克隆抗体试剂说明书完成操作。MGMT 定位在胞核或胞浆中，染色阳性细胞视为细胞浆着色或肿瘤细胞核，并且呈现为棕黄色颗粒，着色深的为棕褐色颗粒，细胞核或细胞浆着色，借助高倍镜，并且发现有 3 个以上细胞核棕染或细胞浆，以及明显比背景高者则为阳性，反之则为阴性^[6]。

1.4 观察指标

通过 WHO 评价标准^[7]对患者治疗后的近期疗效予以评价，肿瘤完全消失并且持续的时间超过一个月以上为完全缓解 (CR)；肿瘤体积缩小程度 ≥50% 并且持续时间超过一个月为部分缓解 (PR)；肿瘤体积增大程度 <

Group	Case	Gender		Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Education				Tumor site		
		Male	Female					Junior high school	High School	College	Bachelor degree or above	Cerebral hemisphere	Fourth ventricle	Cerebellar vermis
Observation group	41	25 (60.96)	16 (39.02)	45.43±2.21	165.43±0.57	63.43±1.61	23.45±0.71	9 (21.95)	11 (26.83)	10 (24.39)	11 (26.83)	28 (68.29)	8 (19.51)	5 (12.20)
Control group	41	23 (56.10)	18 (43.90)	45.47±2.25	165.48±0.58	63.47±1.63	23.51±0.72	10 (24.39)	9 (21.95)	9 (21.95)	13 (31.71)	27 (65.85)	10 (24.39)	4 (9.76)
t^2	-	0.201		0.081	0.394	0.112	0.380		0.472				0.352	
P	-	0.654		0.936	0.695	0.911	0.705		0.925				0.839	

Table 1 Comparison of the clinical information between the two groups

25%或缩小程度<50%为稳定(SD);有新的病灶出现则为病变进展(PD)。总有效=完全缓解+部分缓解。

比较两组患者在治疗前和治疗3个月的生活质量改善情况,使用SF-36生活质量量表^[8]进行评价,主要包括角色状态、躯体功能、心理健康、社会功能、精力、体力状况、疼痛7个维度,每个维度总分为100分,分数越高表明患者生活质量情况越好。SF-36量表分半信度为0.892;同质性度系数角色状态、躯体功能、精力、体力状况、疼痛维度变化范围为0.70~0.93,维度条目的维度相关性一致。

通过对患者进行为期3个月的随访,比较两组患者的不良反应情况。

1.5 统计学处理

本次实验数据处理采用SPSS11.5软件包进行,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用[n(%)]来表示,采取 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效分析

治疗后,观察组总的有效率显著高于对照组[82.93%(34/41) vs 51.23%(21/41)],差异有统计学意义($\chi^2=9.332, P=0.05$),见Table 2。

Table 2 Comparison of the clinical efficacy between the two groups

Group	n	CR(%)	PR(%)	SD(%)	PD(%)	The total effective(%)
Observation group	41	21(51.22)	13(31.71)	5(12.20)	2(4.88)	34(82.93)
Control group	41	16(39.02)	5(12.20)	11(26.83)	9(21.95)	21(51.23)

Table 4 Comparson of adverse reaction between the two groups

Group	n	Gastrointestinal reaction(%)	Bone marrow suppression(%)	Severe fatigue (%)	Blood system reaction(%)
Observation group	41	8(19.51)	11(26.83)	12(29.27)	5(12.19)
Control group	41	7(17.07)	9(21.95)	10(24.39)	6(14.63)
χ^2	-	0.082	0.265	0.248	0.105
P	-	0.775	0.607	0.618	0.746

2.2 治疗前后两组患者生活质量评分比较

治疗前,两组患者的角色状态、躯体功能、心理健康、社会功能、精力、体力、疼痛生活质量评分无显著性差异($P>0.05$),治疗后,两组患者的角色状态、躯体功能、心理健康、社会功能、精力、体力、疼痛生活质量评分较治疗前均显著降低,其中观察组的角色状态、躯体功能、心理健康、社会功能、精力、体力、疼痛生活质量评分显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见Table 3。

2.3 两组患者的不良反应状况分析

观察组和对照组的胃肠道反应、骨髓抑制、重度疲乏及血液系统不良反应率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见Table 4。

3 讨 论

在治疗脑胶质瘤中将手术作为主要的治疗手段,可有效改善患者临床症状,为患者的病理学诊断提供确切依据,所切除的肿瘤范围越大,其预后越好,但鉴于胶质瘤浸润性生长特点,和正常脑组织相比缺乏明显界限,并且大部分不止一个脑叶,就理论而言,经手术治疗不可能完全切除肿瘤,患

Table 3 comparison of quality of life score between two groups before and after two groups($\bar{x}\pm s$, points)

Group	n	Role status		Somatic function		Mental health		Social function		Energy		Physical strength		Pain	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	41	50.53±3.43	77.87±2.12	52.43±2.21	72.54±3.09	58.37±3.21	81.21±2.09	57.32±2.32	73.43±3.12	50.53±3.43	57.87±2.12	58.34±4.31	69.32±3.21	61.32±2.54	77.43±3.02
Control group	41	50.58±3.47	59.79±3.02	52.48±2.24	65.43±2.76	58.38±3.27	73.21±2.13	57.96±2.36	65.42±2.87	50.58±3.47	53.79±3.02	58.38±4.32	62.43±3.76	61.38±2.58	68.37±2.87
t	-	0.066	31.375	0.102	10.988	0.084	17.166	1.238	12.099	0.066	7.080	0.042	8.924	0.106	14.001
P	-	0.948	<0.001	0.919	<0.001	0.933	<0.001	0.219	<0.001	0.948	<0.001	0.967	<0.001	0.916	<0.001

者可能会受到神经系统状况、一般状态影响,对于生长在脑干等重要部位的肿瘤难以开展手术,因此手术方式限制了治疗范围^[9-11]。伴随着放疗在胶质瘤中起着越来越重要的作用,在治疗多形性脑胶质瘤中将放疗视为常规治疗方案,对于多形性脑胶质瘤患者,术后和放疗相结合能明显提高患者的疗效^[12]。尽管在治疗脑胶质瘤患者中采取放疗方式,患者可从中受益,但总体效果始终较差。近年来,相关研究结果表明术后通过常规化疗能有效清除脑内残余瘤细胞,增加治疗有效率^[13]。传统的化疗药物难以通过血脑屏障,存在较低的浓度于肿瘤部位,并且伴有严重的胃肠道反应和骨髓抑制,患者难以忍受。较为理想的化疗药物应该是能呈特异性的分布方式存在于肿瘤部位,对肿瘤细胞起着消灭作用,在正常组织细胞中无明显的毒副作用。替莫唑胺在米托唑胺类似物中属于较为新型的一种,相对于其他化疗药物而言,替莫唑胺具有副作用小、特异性高、针对性强等优势,通过口服替莫唑胺后被小肠吸收,自发形成活动甲基重氮阳离子,细胞毒性作用的出现,会对肿瘤细胞起到杀伤的效果^[14]。

本次研究中通过对 MGMT 阴性多形性脑胶质瘤患者予以替莫唑胺同步放疗后,其近期有效率高至 82.93%,临床疗效明显优于 MGMT 阳性患者,并且患者的角色状态、躯体功能、心理健康、社会功能、精力、体力、疼痛方面的生活质量评分显著高于 MGMT 阳性患者,毒副作用方面组间比较差异无统计学意义,由此可见 MGMT 阴性多形性脑胶质瘤患者采取替莫唑胺同步放疗效果优于 MGMT 阳性多形性脑胶质瘤患者。

参考文献:

- [1] Zhang YY, Qu YQ, Jiang X, et al. Intensity modulated radiotherapy combined with temozolomide chemotherapy in the treatment of malignant glioma in the short-term efficacy and safety evaluation[J]. Journal of Jilin University Medicine, 2012, 38 (3): 571-574. [张玉宇, 曲雅勤, 姜新, 等. 调强适形放射治疗联合替莫唑胺化疗治疗恶性脑胶质瘤的近期疗效及安全性评价[J]. 吉林大学学报(医学版), 2012, 38(3): 571-574.]
- [2] Espinoza JC, Haley K, Patel N, et al. Outcome of young children with high-grade glioma treated with irradiation-avoiding intensive chemotherapy regimens: Final report of the Head Start II and III trials[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(10): 1806-1813.
- [3] Chen WF, Wu QL, Ge LG, et al. Meta-analysis of concurrent radiotherapy and chemotherapy of 3D-CRT and temozolomide in high-grade gliomas [J]. Zhonghua Tumor Prevention and Treatment, 2014, 21(7): 543-551. [陈卫峰, 吴倩岚, 莫立根, 等. 高级别脑胶质瘤术后 3D-CRT 与替莫唑胺同步放化疗 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(7): 543-551.]
- [4] Wang YW, Yi CL, Zhang ZY, et al. Meta-analysis of efficacy of temozolomide on high-grade gliomas [J]. Shandong University (Medicine Edition), 2012, 50 (6): 80-82, 86. [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): 80-82, 86.]
- [5] Antoni D, Jastaniah Z, Haoming QC, et al. Patterns of relapse in patients with high grade glioma receiving combined treatments including stereotactic re-irradiation for a first relapse[J]. Cancer Radiother, 2016, 20(4): 282-291.
- [6] Zhao J, Lei JB, Jiang HT, et al. MGMT expression in human glioma and its significance [J]. Modern Cancer Medicine, 2008, 16 (1): 26-29. [赵健, 雷建宾, 姜海涛, 等. MGMT 在人脑胶质瘤中的表达及其意义[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(1): 26-29.]
- [7] Yang XN, Wu YL. RECIST-new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2004, 4 (2): 85-90, 111. [杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.]
- [8] Wang SH, Li LM, Li J, et al. Application of SF-36 Health Survey Scale [J]. Foreign Medical Sciences (Social Medicine), 2001, 18 (1): 4-8. [王素华, 李立明, 李俊, 等. SF-36 健康调查量表的应用 [J]. 国外医学(社会医学分册), 2001, 18(1): 4-8.]
- [9] Raizer JJ, Chandler JP, Ferrarese R, et al. A phase II trial evaluating the effects and intra-tumoral penetration of bortezomib in patients with recurrent malignant gliomas[J]. J Neurooncol, 2016, 129(1): 139-146.
- [10] Salzano G, Zappavigna S, Luce A, et al. Transferrin-Targeted nanoparticles containing zoledronic acid as a potential tool to inhibit glioblastoma growth[J]. J Biomed Nanotechnol, 2016, 12(4): 811-830.
- [11] Wang YZ, Xiang SC, Fu TG, et al. Clinical study of intraoperative radiotherapy combined with temozolomide in treatment of intracranial glioma by intracapsular balloon method[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19 (14): 1091-1093. [王艳芝, 相寿长, 付廷刚, 等. 脑胶质瘤术后球囊法 32p 内放疗联合替莫唑胺同步化疗的临床研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19 (14): 1091-1093.]
- [12] Wu XH, Zhu XX, Shen ZT, et al. Temozolomide treatment of recurrent malignant glioma[J]. Jiangsu Medicine, 2012, 38 (7): 788-790. [武新虎, 朱锡旭, 沈泽天, 等. 替莫唑胺治疗复发性恶性脑胶质瘤疗效 [J]. 江苏医药, 2012, 38 (7): 788-790.]
- [13] Li ZH, Li XM, Yang D, et al. Clinical analysis of temozolomide combined with radiotherapy in the treatment of high-grade gliomas[J]. Acta Cancer Research, 2015, 42(2): 185-189. [李子煌, 李先明, 杨东, 等. 替莫唑胺联合放疗治疗高级别脑胶质瘤的临床分析 [J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(2): 185-189.]
- [14] Sun T, Dong Y, Zhang M, et al. Clinical observation of postoperative temozolomide concurrent radiotherapy in elderly patients with glioblastoma multiforme[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2015, 22 (18): 1466-1469. [孙涛, 董莹, 张矛, 等. 老年多形性胶质母细胞瘤术后替莫唑胺同步放疗临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(18): 1466-1469.]