

调强适形放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤的临床观察

姚春筱, 张树平, 陈保民, 崔淑敏, 王玉瑛
(山西省人民医院, 山西 太原 030012)

摘要: [目的] 观察调强适形放疗(IMRT)联合替莫唑胺(TMZ)治疗恶性脑胶质瘤的临床疗效。[方法] 28 例术后病理诊断为高级别胶质瘤(WHO Ⅲ~Ⅳ)的患者, 术后放射治疗为全脑左、右对穿野常规照射(WBRT)并后程调强加量照射。常规放射治疗剂量为 40Gy/20f/4w, 调强放射治疗剂量为 20Gy/4f/2w; 放疗同步口服替莫唑胺(TMZ) 治疗 6 个周期, 之后再接受至少 2 个周期的常规 TMZ 治疗。[结果] 中位生存时间及无进展生存时间分别为 11.5 个月和 7.2 个月; 1 年总生存率为 53.57%, 2 年总生存率为 25.00%。常见的不良反应为恶心、呕吐, 血液学毒性是白细胞和血小板下降, 但仅限于 I~II 度。[结论] IMRT 同步 TMZ 治疗恶性脑胶质瘤, 安全有效, 不良反应轻微。

关键词: 恶性胶质瘤; 调强适形放疗; 替莫唑胺

中图分类号: R739.41 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2013)03-0238-03

Clinical Effect of Intensity Modulated Radiation Therapy Combined with Concomitant and Adjuvant Temozolomide in the Treatment for Malignant Glioma

YAO Chun-xiao, ZHANG Shu-ping, CHEN Bao-min, et al.
(Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

Abstract: [Purpose] To investigate clinical efficacy of intensity modulated radiation therapy (IMRT) combined with concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) in the treatment for malignant glioma. [Methods] A total of 28 malignant glioma cases (grade Ⅲ~Ⅳ) pathologically proved were enrolled. After 40Gy/20f/4w by conventional fractionation irradiation delivered through whole brain left/right fields, IMRT was started as a boost. The irradiation dose of dose-escalation was 20Gy/4f/2w; TMZ was given for 6 cycles at the same time, then at least 2 cycles by the routine treatment. [Results] The median survival time and the progression free survival time were 11.5 months and 7.2 months respectively. 1-year and 2-year survival rate were 53.57% and 25.00% respectively. The common side effects were nausea, vomiting; hematologic toxicity was white cells and platelets decreased (degree I~II). [Conclusion] IMRT plus concomitant and adjuvant TMZ for malignant glioma is safe and effective, with mild adverse reactions.

Key words: malignant glioma; intensity modulated radiation therapy; temozolomide

恶性胶质瘤是中枢神经系统最为常见的恶性肿瘤, 因肿瘤呈浸润性生长, 手术难以完全切除, 术后复发率高, 预后很差。因此恶性胶质瘤采取术后辅助放疗、化疗的综合治疗尤为重要。山西省人民医院自 2007 年 4 月至 2008 年 9 月采取调强放疗治疗(IMRT)同步口服替莫唑胺(temozolomide, TMZ)

治疗恶性脑胶质瘤 28 例, 以观察 IMRT 联合 TMZ 治疗恶性脑胶质瘤的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入与排除标准: ①手术后病理检查明确诊断为高级别胶质瘤(Ⅲ~Ⅳ); ②患者自愿接受替莫唑

收稿日期: 2013-01-09; 修回日期: 2013-02-07
E-mail: yaochx@sina.com

胺治疗,能够配合随访并签署知情同意书;③实验室检查:血红蛋白(HGB) $\geq 100\text{g/L}$,白细胞计数(WBC) $\geq 4\times 10^9$,肝功能无严重损害;④排除术后经过其他化疗方案化疗或曾接受过放射治疗者。

28例入组患者中,男性18例,女性10例,年龄19~67岁,中位年龄38岁;其中间变性星形细胞瘤17例,胶质母细胞瘤11例;所有患者KFS评分 ≥ 70 分。

1.2 治疗方法

①放射治疗分全脑左、右对穿野常规照射(WBRT)和后程调强加量照射两个阶段进行。常规放射治疗剂量为 2Gy/f , 5d/w ,共 $40\text{Gy}/20\text{f}/4\text{w}$;后程调强放射治疗患者采用热塑面罩固定,行螺旋CT增强扫描,层厚 3mm ,扫描范围:颅底至颅顶;CT图像数据经网络传输至Helax-TMS逆向调强治疗计划(含三维治疗计划系统Elekta公司),勾画体表轮廓、重要的组织器官和靶区重建。靶区定义按照国际辐射单位和测定委员会(International Commission on Radiation Units and Measurements,ICRU)52号文件,临床靶体积(CTV)为大体肿瘤体积(GTV)外扩 1.5cm ;计划靶体积(PTV)为CTV的基础上外扩 1cm 。调强放射治疗剂量为 5Gy/f , 2f/w ,共 $20\text{Gy}/4\text{f}/2\text{w}$ 。

②TMZ(商品名:蒂清,江苏天士力帝益药业有限公司生产)的给药剂量及方法:放疗期间,每天一次空腹口服TMZ,按 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 体表面积计算药量,连续服药6w。放疗结束后休息3w,再接受至少2个周期的常规TMZ治疗,按体表面积 $150\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 连用5d,然后间隔23d进行下一周期,28d为1个治疗周期。于化疗前后监测血常规,肝、肾功能和电解质。

1.3 评价标准

根据治疗前、治疗后6周、3个月CT或MRI扫描显示肿瘤体积大小,并采用WHO实体瘤疗效标准进行疗效评定。①完全缓解(CR):所见肿瘤完全消失并维持4w以上;②部分缓解(PR):肿瘤最大径及其最大垂线直径的乘积减少50%以上,并维持4w以上,无新病灶出现;③无变化(NC):病灶两径乘积减少50%以下或增大25%以内,维持4w以上,无新病灶出现;④恶化(PD):病灶两径乘积增大25%以上或出现新病灶,同时结合临床表现综合评价。

1.4 随访情况

全部患者均顺利完成治疗,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,随访率为96.4%。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行分析,计量资料采用 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验,生存分析采用Kaplan-Meier法。

2 结果

2.1 近期疗效

调强适形放疗联合TMZ治疗28例患者全部完成治疗计划,治疗前21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(2/12)或消失(10/12)。根据治疗前和治疗后3个月的CT或MRI检查评价局部疗效,肿瘤无进展生存期(PFS)为2~35个月,中位生存时间为11.5个月,中位无进展生存时间为7.2个月,6个月生存率为71.43%,1年总生存率为53.57%,2年总生存率为25.00%(Figure 1)。

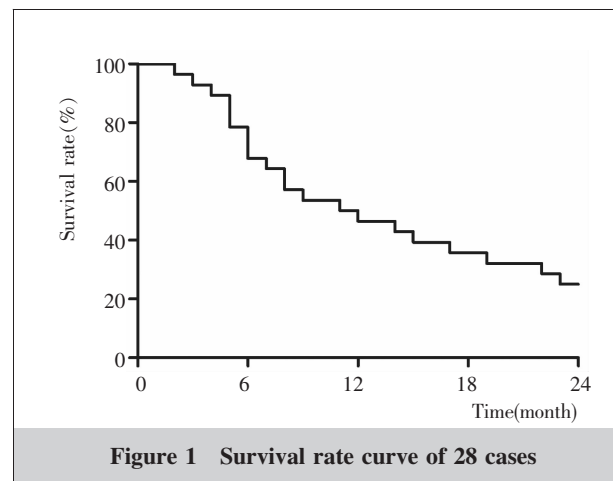


Figure 1 Survival rate curve of 28 cases

2.2 不良反应

常见的不良反应有消化道症状为恶心、呕吐,血液学毒性是白细胞和血小板下降,头痛、患者的记忆力下降等。28例患者中不良反应情况:消化系统反应4例,占14.29%;白细胞下降6例,占21.43%;血小板下降4例,占14.29%;记忆力下降7例,占25.00%;头痛8例,占28.57%。未出现Ⅲ~Ⅳ度不良反应病例。

3 讨论

恶性脑胶质瘤目前在国内、外均采用手术为主,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,因此被列入循证医学 I 类证据^[1]。为了提高放疗疗效,临床研究采用加速分割、大剂量低分割、立体定向放射外科及三维适形放疗等方法^[2,3],在改善生存质量和减少放疗损伤方面存在优势,但与常规放射治疗相比,生存时间无差异。

许多早期的回顾性、前瞻性试验显示,恶性脑胶质瘤术后辅助亚硝基脲化疗和放疗,与术后单纯放疗相比,长期生存获益有限。但是直至 2005 年 Stupp 等^[4]试验显示出恶性脑胶质瘤患者经 TMZ 同步放化疗+TMZ 辅助化疗后,生存率优于术后单纯放疗。TMZ 作为一种新型第二代烷化剂——咪唑四嗪类衍生物,具有良好的口服生物利用度,并能很好地通过血脑屏障,一些研究数据表明其脑脊液/血浆药物浓度比接近 30%~40%^[4,5],在生理 pH 值环境中自动转化为活性化合物——甲基三氮烯咪唑酰胺(MTIC)并水解为 5-氨基-咪唑-4 酰胺(AIC)和甲基胂,作用于肿瘤细胞分裂的各个时期,导致肿瘤细胞 DNA 烷基化,从而发挥其细胞毒作用。TMZ 是 20 多年来,惟一被随机、多中心临床 III 期研究证实化疗加放疗较单独放疗延长恶性胶质瘤患者总生存期的药物^[4,6];IMRT 联合 TMZ 化疗治疗恶性脑胶质瘤的近期疗效明显优于单纯 IMRT,且不良反应轻微,是安全有效的综合治疗方案^[7]。

国外 Stupp 等^[4]的研究结果显示,TMZ 加常规放疗 6 个月无进展生存率为 53.9%,中位无进展生存时间为 6.9 个月,中位生存时间为 14.6 个月,2 年生存率为 26.5%;Athanassiou 等^[8]也进行了相同的研究发现中位肿瘤进展时间为 10.8 个月,1 年无进展生存率为 36.6%,中位生存时间为 13.4 个月,1 年总生存率为 56.3%。本组 IMRT 同步 TMZ 治疗结果显示:中位生存时间为 11.5 个月,中位无进展生存

期为 7.2 个月,1 年总生存率为 53.57%,2 年总生存率为 25.00%,与国外报道相近。

综上所述,IMRT 同步 TMZ 治疗恶性脑胶质瘤,安全有效,在临床治疗中有一定的应用前景,但本文观察例数较少,随访时间较短,远期疗效有待于进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al. Glioblastoma in adults[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 67(2):139-152.
- [2] Piroth MD, Gagel B, Pinkawa M, et al. Postoperative radiotherapy of glioblastoma multiforme: analysis and critical assessment of different treatment strategies and predictive factors [J]. Strahlenther Onkol, 2007, 183(12):695-702.
- [3] Ulm AJ 3rd, Friedman WA, Bradshaw P, et al. Radiosurgery in the treatment of malignant gliomas: the University of Florida experience[J]. Neurosurgery, 2005, 57(3):512-517.
- [4] 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):987-996.
- [5] Verschuur AC, Grill J, Lelouch-Tubiana A, et al. Temozolomide in paediatric high-grade glioma: a key for combination therapy?[J]. Br J Cancer, 2004, 91(3):425-429.
- [6] Ashby L, LaRocca R, Ryken T. Treatment of brain tumors [J]. N Engl J Med, 2005, 352(22):2350-2353.
- [7] Zhang YY, Qu YQ, Jiang X, et al. Evaluation of short-term efficacy and safety of intensity modulated radiation therapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in patients with malignant gliomas[J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2012, 38(3):571-574.[张玉宇,曲雅勤,姜新,等.调强适形放疗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.]
- [8] 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):2372-2377.