

· 论 著 ·

三维适形放疗联合替莫唑胺化疗对恶性脑胶质瘤术后残留的疗效分析

李建明

【摘要】目的 探讨三维适形放疗联合替莫唑胺化疗对恶性脑胶质瘤术后残留的疗效。**方法** 2012 年 11 月至 2015 年 4 月收治恶性脑胶质瘤术后残留 58 例,根据治疗方法分为观察组和对照组,各 29 例。对照组单纯采用三维适形放疗,观察组采用三维适形放疗联合替莫唑胺化疗,连续治疗 4~6 个周期。**结果** 观察组总有效率(68.97%)、疾病控制率(86.21%)均明显高于对照组(分别为 41.38%、62.07%; $P<0.05$)。观察组 1 年生存率(72.41%)明显高于对照组(44.83%; $P<0.05$)。年龄 >60 岁、病理分级、术前 KPS 评分、是否完成化疗周期均是影响恶性脑胶质瘤术后残留预后的因素($P<0.05$)。**结论** 三维适形放疗联合替莫唑胺化疗治疗恶性脑胶质瘤术后残留的近期疗效显著,可提高 1 年生存率。

【关键词】 恶性脑胶质瘤;术后残留;三维适形放疗;替莫唑胺;疗效

【文章编号】 1009-153X(2017)05-0316-02 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Short-term curative effect and factors related to prognosis of three dimensional conformal radiotherapy combined with temozolomide chemotherapy on residual malignant gliomas after surgery

Li Jian-ming. Department of Neurosurgery, Zigong Municipal Third People's Hospital, Zigong 643020, China

【Abstract】 Objective To investigate the short-term curative effect of three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with temozolomide chemotherapy on the residual malignant gliomas after surgery and the factors related to the prognosis. **Methods** Fifty-eight patients with residues of malignant gliomas after the surgery were divided into the observed group, in which 29 patients were treated by 3D-CRT combined with temozolomide chemotherapy and the control group, in which 29 patients were treated only by 3D-CRT from November, 2012 to April, 2015 in Zigong Municipal Third People's Hospital. All the patients were followed up 1 year after the treatment lasting from 4 to 6 cycles. The curative effects and factors related to the prognoses were analyzed in both the groups. **Results** The total effective rate (68.97%, 20/29) and disease control rate (86.21%, 25/29) were significantly higher in the observed group than those [41.38% (12/29) and 62.07% (18/29), respectively] in the control group ($P<0.05$). The survival rate (72.41%, 21/29) was significantly higher in the observed group than that (44.83%, 13/29) in the control group 1 year after the treatment($P<0.05$). The factors related to prognosis included age over 60 years, who pathological grade, preoperative Karnofsky performance score (KPS) and the completion of chemotherapy cycle in the patients with residual malignant gliomas after the surgery ($P<0.05$). **Conclusions** The prognoses can be significantly improved by 3D-CRT combined with temozolomide chemotherapy in the patients with residual malignant gliomas after the surgery, in whom the age over 60 years, pathological grade, preoperative KPS, completion of the chemotherapy cycle were factors affecting the prognosis of patients.

【Key words】 Malignant gliomas; Residues; Prognosis; Three dimensional conformal radiotherapy; Temozolomide; Chemotherapy

脑胶质瘤为中枢神经系统常见肿瘤,临床将Ⅲ、Ⅳ级脑胶质瘤定义为恶性脑胶质瘤,具有易复发等特征^[1]。恶性脑胶质瘤的治疗方法包括化疗、放疗及手术等,其中手术较为常用,但手术难以彻底切除病灶,极易造成残留。三维适形放疗为近年来常用的放疗措施。毛德强等^[2]研究指出,仅采用三维适形放疗治疗恶性脑胶质瘤的有效率仅为 44.44%。替莫唑胺为新型口服烷化剂,可提高放疗敏感性。本文

选择恶性脑胶质瘤术后残留病人 58 例,探讨三维适形放疗联合替莫唑胺化疗的效果。

1 资料与方法

1.1 病人分组 2012 年 11 月至 2015 年 4 月收治恶性脑胶质瘤术后残留病人 58 例,根据治疗方法分为观察组和对照组,各 29 例。观察组男 16 例,女 13 例;年龄 26~69 岁,平均(47.83±11.05)岁;肿瘤残留体积为 6.4~11.2 cm³,平均(8.11±0.76) cm³。对照组男 17 例,女 12 例;年龄 27~71 岁,平均(47.68±10.97)岁;肿瘤残留体积为 6.1~10.9 cm³,平均(8.02±0.71) cm³。

表 1 两组近期临床疗效比较(例)

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率	疾病控制率
研究组(n=29)	7(24.14)	13(44.83)	5(17.24)	4(13.79)	20(68.97)*	25(86.21)*
对照组(n=29)	3(10.34)	9(31.04)	6(20.69)	11(37.93)	12(41.38)	18(62.07)

注:与对照组相应值比较,* P<0.05

表 2 恶性脑胶质瘤 1 年生存期影响因素分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	风险比(95%可信区间)
术前 KPS 评分	-1.205	0.459	6.327	0.008	0.277(0.118~0.732)
病理分级	-1.484	0.511	8.029	0.002	0.208(0.059~0.607)
是否完成化疗周期	-1.298	0.435	8.256	0.002	0.246(0.101~0.632)
年龄>60 岁	-1.103	0.439	6.002	0.010	0.315(0.113~0.672)

两组性别、年龄、肿瘤残留体积等无明显差异($P>0.05$)。

1.2 纳入标准 ①符合我国人民卫生出版社出版的第 8 版《外科学》中恶性脑胶质瘤临床诊断标准^[3];②术后经 MRI 等检查确诊有病灶残留。

1.3 排除标准 ①并发肾肝心等脏器病变;②既往行其他化疗或放疗;③伴有认知障碍或其他恶性肿瘤。

1.4 治疗方法 对照组:单纯采用三维适形放疗。选用 Precise 直线加速器(瑞典医科达公司),取平卧位,以热塑面罩将其头部固定,自颅顶至上颈部实施 CT 扫描(层厚 3 mm,层距 3 mm)。根据 CT 扫描结果并参考术前及术后 MRI 勾画靶区与危险器官,肿瘤靶体积(gross target volume, GTV)为术后 MRI 显示残留病灶与术后残腔,临床靶体积(clinical target volume, CTV)为 GTV 外放 2~3 cm 与周围水肿区域,计划靶体积为 CTV 及 GTV 均外放约 0.3 cm。分割剂量为 GTV-P: 2.0~2.2 Gy/次, 5 次/周, DT 60~66 Gy/30 f。CTV-P: 1.8 Gy/次, 5 次/周, DT 56 Gy/30 f。

观察组采用三维适形放疗联合替莫唑胺化疗(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字 H20110153),放疗措施及照射剂量同对照组;放疗过程中同步服用替莫唑胺,75 mg/(m²·d),放疗结束 28 d 后服用替莫唑胺进行辅助化疗,(150~200) mg/(m²·d),服用 5 d 后休息 23 d, 28 d 为 1 个周期,连续治疗 4~6 个周期。

1.4 疗效评估 疗程结束后评估疗效。肿瘤彻底消失,4 周内未出现新病灶为完全缓解;肿瘤最大垂直径与最大直径乘积减小 $\geq 50\%$, 4 周内未出现新病灶为部分缓解;肿瘤最大垂直径与最大直径乘积减小或增大 $\leq 25\%$ 为稳定;肿瘤体积增大 $>25\%$ 或有新病灶出现为进展。有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+稳

定)/总例数 $\times 100\%$ ^[4]。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组近期疗效的比较 观察组总有效率、疾病控制率均明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组 1 年后生存率的比较 观察组生存率(72.41%, 21/29)明显高于对照组(44.83%, 13/29; $P<0.05$)。

2.3 预后相关因素分析 年龄 >60 岁、病理分级、术前 KPS 评分、是否完成化疗周期均是影响恶性脑胶质瘤术后残留病灶患者预后相关因素($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

恶性脑胶质瘤和周边正常脑组织无明显界限,手术难以彻底清除肿瘤细胞,术后病灶残留率较高。放疗是恶性脑胶质瘤术后残留病灶常用治疗方法,关键在于准确把握照射剂量及范围,以减少对正常脑组织造成的损伤。通常为有效保留正常脑组织,需减少照射剂量,导致肿瘤靶区较难完全覆盖,因此难以取得满意疗效^[5,6]。三维适形放疗主要通过多野分散照射技术,参照肿瘤部位及形态对靶区照射剂量进行调整,并对肿瘤部位实施集中照射,可提高治疗效果。相较于常规放疗,三维适形放疗具有剂量分布均匀、照射精确等优点,能对正常脑组织产生一定保护作用。但黄仁华等^[7]报道,单纯采用三维适形放疗,恶性脑胶质瘤 1 年、3 年生存率仅为 50.45%、19.54%。

(下转第 321 页)

肉眼看不见的异物、坏死碎屑组织等,破坏细菌赖以生存的环境,同时减轻炎症反应及水肿,改善局部微循环,有利于损伤组织修复、切口愈合。冲洗时要保持引流的通畅,又要防止冲洗压力过高及引流管返流:①像脑室内冲洗一样,严密监护、低压冲洗、控制冲洗液高度滴速及入量,观察引流通畅与否,保持入量≤出量,避免因冲洗液过量造成颅内压急剧增高出现脑疝等严重并发症,同时也应避免引流过度造成颅内积气、颅内血肿等;谨防伤口内冲洗液潴留,引起切口内压增加,继发脑损伤或冲洗液外渗浸泡切口;②持续封闭冲洗引流方法是一种侵入性操作,有可能引起重复感染,因此要严格无菌操作,防止引流管液逆流,保持切口敷料干燥,拨管时引流管适当延迟以彻底引流切口内冲洗残液。做好冲洗治疗前后的护理是提高疗效和减少并发症的关键;③头皮坏死、缺损,切口不完整无法 I 期缝合者不适用。

3.4 关于局部及全身运用抗生素的问题 神经外科手术部位感染的抗生素应用分局部应用和全身应用^[6]。该治疗方法局部应用抗生素能使病灶周围形成一个抗生素循环池,局部保持有效的抑菌或杀菌浓度,解决静脉给药受血脑屏障限制、局部药物有效浓度不足的问题,有利于感染的控制,并能减少全身用药量及毒副作用。但像脑室内使用抗生素冲洗治疗一样,应严格选择能鞘内应用的抗生素,同时配制药

物浓度不宜过高,冲洗液即配即用,以防高浓度药液渗入蛛网膜下腔诱发癫痫或药物分解后药效不足产生耐药。关于术后静脉内应用敏感抗生素的时间,有学者认为是退热后继续应用 2 周^[6]。我们的经验是参考临床表现、脑脊液检查和培养以及头部影像学结果而定,多数在临床表现、脑脊液检查及头部影像学检查表明感染消退后继续静脉维持用药 1 周^[2]。

【参考文献】

[1] 赵继宗. 神经外科手术精要与并发症[M]. 第 1 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2004. 27-36.

[2] 丁育基. 颅脑重症与手术并发症的临床处理[M]. 第 1 版. 北京: 北京出版社, 2002. 323-333.

[3] 田道锋, 陈谦学, 刘仁忠, 等. 无菌开颅术后硬膜外区域感染的原因及治疗[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2006, 5(2): 175-176.

[4] 姜红振, 马晓东, 周定标, 等. 颅脑外伤术后颅内感染相关危险因素分析[J]. 临床神经外科杂志, 2012, 5: 155-159.

[5] 王 勉, 高金华, 吴高远, 等. 硬膜下脓肿的诊断与治疗[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(2): 97-99.

[6] 郭协力, 蒋宇钢. 开放性颅脑损伤继发硬膜下脓肿的临床分析[J]. 创伤外科杂志, 2007, 9(6): 506-508.

(2016-11-18 收稿, 2017-01-06 修回)



(上接第 317 页)

替莫唑胺为第 2 代烷化剂-咪唑四嗪类衍生物, 属小分子脂溶性物, 组织分布性良好, 能轻易穿透血脑屏障。替莫唑胺无需经肝脏代谢, 在生理 pH 条件下可经非酶催化迅速转化为活性化合物 5-(3-甲基-3-氮杂-1-基)咪唑-4 酰胺, 使肿瘤 DNA 鸟嘌呤 O6 及 N7 位点甲基化, 进而造成双链或单链断裂, 对 DNA 复制产生阻断作用, 以此抑制肿瘤进展。替莫唑胺对肿瘤细胞亲核区、蛋白质、核酸均可产生药效, 对肿瘤细胞各个分裂期发挥作用, 提高治疗效果。

此外, 本文结果显示年龄>60 岁、病理分级、术前 KPS 评分、是否完成化疗周期均是影响恶性脑胶质瘤术后残留病灶预后的因素, 因此临床上应根据上述因素采取有效应对措施, 改善病人预后。

【参考文献】

[1] 李全国, 胡永强. 替莫唑胺联合放疗用于恶性脑胶质瘤患

者的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(26): 3690-3692.

[2] 毛德强, 潘 玲, 戴勤弼, 等. 术后放疗联合替莫唑胺治疗高级别胶质瘤的近期临床疗效及安全性观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(1): 21-23.

[3] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 210-215.

[4] 罗伟明, 王洪林. 高分级脑胶质瘤术后同步放化疗联合辅助化疗的临床观察[J]. 肿瘤, 2014, 34(4): 357-360.

[5] 李建民. 三维适形放疗联合替莫唑胺化疗治疗脑恶性胶质瘤疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(39): 3944-3950.

[6] 李继强, 陈谦学, 刘宝辉. 三维适形放疗联合替莫唑胺治疗术后恶性脑胶质瘤的 Meta 分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(6): 321-324.

[7] 黄仁华, 侯艳丽, 徐 欣, 等. 脑胶质瘤术后三维适形放疗联合替莫唑胺疗效分析[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3): 219-222.

(2016-12-22 收稿, 2017-01-20 修回)