放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤术后患者的临床研究

傅浩　杨灵　万林林

（江西省新余市人民医院　新余 336500）

摘要：目的：探讨三维适形放疗联合替莫唑胺（temozolomide,TMZ）治疗恶性脑胶质瘤术后患者的疗效和安全性。方法：选择经病理证实的恶性脑胶质瘤术后患者共 28 例，随机分为两组（治疗组和对照组），各 14 例。治疗组在适形放疗的同时采用 TMZ 化疗，28d 为 1 个疗程，每例患者进行 4~6 个疗程的治疗；对照组仅行单纯适形放疗，两组患者放疗方法及剂量相同。所有患者治疗结束后均定期随访，进行实体肿瘤客观疗效（CR+PR）、中位复发时间、生存率、生活质量和药物安全性的评定。结果：全脑增强 CT 或 MRI 示实体肿瘤治疗有效率治疗组为 50.0%，高于对照组 28.6%，但两组比较差异无统计学意义（P>0.05）；治疗组 1、2、3 年生存率分别为 85.7%（12/14）、78.6%（11/14）、57.1%（8/14），对照组分别为 71.4%（10/14）、35.7%（5/14）、14.3%（2/14）；治疗组中位复发时间为 21 个月，对照组中位复发时间为 17 个月，2、3 年生存率及中位复发时间两组比较，差异均有统计学意义（P<0.05）。治疗组常见不良反应有恶心、呕吐、头痛及骨髓抑制等，发生率低，且仅限于 I、II 级，经对症治疗后未影响治疗的进行，治疗组患者生活质量的改善情况明显优于对照组。结论：放疗联合口服 TMZ 治疗恶性脑胶质瘤术后患者疗效优于局部单纯放疗，能延缓中位复发时间，提高 2、3 年生存率；不良反应轻微，明显改善患者生活质量。

关键词：恶性脑胶质瘤；三维适形放疗；替莫唑胺化疗

Abstract:Objective:To evaluate the efficacy and safety of temozolomide (TMZ) plus concomitant 3-Dimension conformal radiotherapy (3D-CRT) in patients with postoperative malignant intracranial glioma.Methods:28 postoperative patients with malignant gliona were randomly divided into two groups (control group and treatment group),each group include 14 cases.The treatment group patients receive four or six cycles of temozolomide concomitantly with 3D-CRT; The control group cases only receive radiotherapy alone. After treatment, all patients followed up periodically.Results: Whole-brain CT or MRI showed that the overall response rates(CR+PR) were 50.0% in treatment group and 28.6% in the control group,There was no significance difference between the two groups (P>0.05); Median recurrent time was 21 months in the treatment group and 17 months in the control group (P<0.05); The 1、2、3-year survival rates were 85.7%（12/14）、78.6%（11/14）and 57.1% in the treatment group and 71.4%（10/14）、35.7%（5/14）and 14.3%（2/14） in the control group.A significant difference was found in 2、3 year survival rate between the two group (P<0.05).The main side effects in treatment group including nausea,vomiting, myelosuppression,and headache (grade Ⅰ~Ⅱ), the incidence was low.Conclusion:Three dimensional conformal radiotherapy combined with temozolomide could be more effective than radiotherapy alone in postoperative malignant glioma, and no more adverse effect, clear improve the quality of life.

Key words:Malignant glioma,3D-conformal radiotherapy; Temozolomid chemotherapy

中图分类号：R 739.91　　**文献标识码**：B　　doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2010.04.004

恶性脑胶质瘤是临床上最常见的原发性脑肿瘤，占脑肿瘤 40%以上，标准治疗方法是手术联合放疗和化疗，但其浸润性生长的特点易导致复发[1]，多数预后不良，平均生存时间多在 8~12 个月[2]。传统的烷化剂类化疗药是目前临床上治疗恶性脑胶质瘤的主要药物,但由于其疗效差且副反应大，对生存时间的影响甚微 [3]。替莫唑胺(temozolomide，TMZ)是新一代烷化剂类化疗药，具有易透过血脑屏障、服用方法简便、有效率高、不良反应小的特点，于近期在临床上使用，为治疗恶性脑胶质瘤带来了突破[4]。我们收集在我院住院的恶性脑胶质瘤术后患者，采用适形放疗的同时口服 TMZ 化疗，与单纯放疗对比，观察并比较其疗效和不良反应的发生情况。现报告如下：

1　资料与方法

1.1　*临床资料*　2006 年 1 月 ~2008 年 3 月在我院住院治疗的恶性脑胶质瘤术后患者共 28 例入组，所有患者均满足以下条件：(1) 经术后病理确诊（WHO 分级为 III、IV 级星形细胞瘤或多形性胶质母细胞瘤）；(2) 年龄 19~67 岁；(3) 生活质量评分（KPS）≥60，并预计生存期 >3 个月；(4) 血白细胞≥ 4× 10^9/L，血红蛋白≥90g/L，血小板≥100× 10^9/L，心、肝、肾等重要器官功能正常；(5) 非妊娠期或哺乳期妇女；(6) 本次治疗前后未接受过其他放、化疗。按不同治疗方法将患者随机分为两组，治疗组放疗期间给予 TMZ 同步化疗，对照组予单纯放疗。两组患者在一般资料和基线数据方面差异无统计学意义（P>0.05），具有良好可比性，详见表 1。

表 1　两组患者基本情况比较　（$\bar{X}\pm S$）　例

组别	n	男	女	年龄 / 岁	KPS 评分 / 分	手术情况			病理级别	
						R0	R1	R2	III 级	IV 级
治疗组	14	9	5	38.7± 21.5	68.7± 12.6	2	9	3	8	6
对照组	14	9	5	39.5± 20.8	66.5± 12.4	3	8	3	9	5
P				1.823	1.685		0.879		0.698	

注：R0：镜下全切；R1：大部 / 近全 / 肉眼全切；R2：仅活检 / 未切除。

1.2　*治疗方法*　所有病人在外院或本院接受手术治疗后 1 个月左右开始接受治疗。放疗采用 CT 模拟定位，三维适形放射治疗（3D-CRT）技术，3~5 个野，共面或非共面照射。规范勾划肿瘤靶区（GTV），临床靶区（CTV）包括 GTV 周边水肿带或残存灶边界，计划靶区（PTV）为 CTV 外放 0.5~1.0cm，部分患者参照 PET-CT确定脑肿瘤生物靶区，达到 90%等剂量线包括 CTV。常规分割，2Gy/ 次，5 次 / 周，给予 CTV 放疗剂量达 50Gy 后再缩小照射野至 GTV 外放 0.5~1cm 加量到 60~70Gy。治疗组患者在上述

放疗的同时行 TMZ 同期化疗，150mg/(m^2•d)，连续口服 5d，每 28 天为 1 个周期，根据患者耐受情况给药 4~6 个周期。治疗期间有头痛、恶心、呕吐者应用 20%甘露醇及地塞米松减轻脑水肿反应，口服抗癫痫药物预防或控制癫痫发作；化疗期间常规给予昂丹司琼止吐治疗。

1.3 观察指标及随访 治疗期间每周行血常规和血液生化检查，以判定药物的不良反应和患者耐受性，调整用药；并记录患者主观症状、客观体征，进行生活质量评分。治疗开始后每 1~2 个月行增强 CT 或 MRI 扫描，与治疗前影像学资料对比，判定肿瘤控制情况。治疗结束后所有患者均定期随访，并依据 WHO 制定的实体瘤疗效评价标准分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、稳定（SD）、病变进展（PD），以 CR+PR 为治疗有效。治疗相关副反应参照放射肿瘤协作组 (RTOG) 和美国国家癌症研究所（NCI）2006 年不良事件通用毒性标准 CTC3.0 版（I~IV 级）进行评价。所有病例随访至 2009 年 12 月，中位随访期 32.5 个月，失访 1 例自失访之日按死亡计算，随访率 96.4%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以均数± 标准差 ($\overline{X}\pm S$) 表示，采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗后 1~2 个月复查增强 CT 或 MRI 显示，治疗组和对照组的有效率分别为 50.0%、28.6%，治疗组有效率较对照组高，但两组结果比较无统计学意义（$\chi^2=1.35$，$P>0.05$）。详见表 2。

表 2 治疗结束后两组患者病灶控制情况比较 例(%)

组别	n	CR	PR	SD	PD
治疗组	14	3(21.4)	4(28.6)	5(35.7)	2(14.3)
对照组	14	2(14.3)	2(14.3)	7(50.0)	3(21.4)

2.2 生存率及复发时间分析 治疗组 1、2、3 年生存率分别为 85.7%（12/14）、78.6%（11/14）、57.1%（8/14），复发时间 5~36 个月，中位复发时间为 21 个月；对照组 1、2、3 年生存率分别为 71.4%（10/14）、35.7%（5/14）、14.3%（2/14），复发时间 3~25 个月，中位复发时间为 17 个月。两组 1 年生存率比较差异无统计学意义，$P=0.645$；2、3 年生存率及中位复发时间比较，差异有统计学意义，P 值分别为 0.022、0.018、0.041。死亡原因主要是肿瘤进展和肿瘤局部复发不治，无治疗相关性死亡。

2.3 生活质量评定 在化疗结束后评定两组患者 KPS 评分，治疗组和对照组分别为（85.82± 10.14）分和（68.03± 10.67）分，两组比较差异有统计学意义（$t=3.745$，$P<0.05$）。

2.4 不良反应 治疗组不良反应主要包括：(1) 恶心、呕吐等胃肠道反应，共有 6 例，均为 I 或 II 级，且为自限性，加用止吐药物即可控制。(2) 对造血系统的影响，表现为不同程度的白细胞或血小板减少，其中 3 例 WBC 降至 3.0× 10^9/L，最低 1 例为 2.1× 10^9/L，用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）150~200μg 皮下注射，每日 1 次，用药 3~5d 后白细胞均升至正常；3 例患者血小板减少，为 I~II 级，未予处理，化疗结束后复查血常规均恢复正常，未观察到 III~IV 级的血液学不良反应。(3) 其他：7 例患者发生不同程度头痛，在排除因脑水肿引起颅内高压所致外，未给予特殊处理，疼痛较重者以曲马多镇痛；其中 2 例患者出现非炎性头皮溃疡，2 例患者出现双上肢轻度麻木，考虑可能与放疗有关而非化疗引起。两组患者治疗过程中均无肝肾功能损害。与单纯放疗相比，治疗组治疗相关副反应发生率及严重程度相当，无统计学差异($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 两组患者不良反应的比较 例(%)

组别	n	胃肠道反应	血液学毒性	其他
治疗组	14	6(42.8)	6(42.8)	7(50.0)
对照组	14	4(28.6)	4(28.6)	5(35.7)

3 讨论

高分级脑胶质瘤由于其恶性程度高，与周围组织无明显分界，而且对于脑部重要功能区、脑深部肿瘤及脑干部位的肿瘤手术切除就更加受到限制，手术往往难以切除干净[5]，单纯手术治疗预后很差。术后放疗已成为恶性脑胶质瘤的常规治疗方案，但是单纯术后放疗其疗效仍维持在较低水平，中位生存期在 9~12 个月[6]。有文献报道，术后放疗加化疗可以进一步提高生存率[7]。传统的烷化剂类化疗药是目前临床上治疗恶性脑胶质瘤的主要药物，由于其与血浆蛋白结合率高，不易通过血脑屏障，故难以在肿瘤组织内达到满意的药物浓度，加上该类药的不良反应大，易出现严重的骨髓造血功能抑制和胃肠道反应，限制了其在临床上的应用[8]。

替莫唑胺是一种新型的咪嗪类衍生物，口服后迅速吸收，可不经肝脏代谢而广泛分布全身，能够通过血脑屏障，且可优先聚集在脑肿瘤组织中，在生理 pH 值条件下快速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)和甲基肼，作用于肿瘤细胞分裂的各个时期，使肿瘤细胞 DNA 烷基化，从而发挥其细胞毒作用[4]。TMZ 于 1999 年被美国 FDA 批准用于恶性脑胶质瘤的化疗，到目前已有许多临床研究报道其疗效，对恶性脑胶质瘤的总体有效率在 50%左右，且

可增加放疗敏感性[9~12]。

本研究结果显示，口服化疗药物 TMZ 联合三维适形放疗治疗术后恶性脑胶质瘤，近期有效率为 50.0%，较单纯放疗组有效率（28.6%）有增高趋势，但两组比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗组与对照组中位复发时间分别为 21 个月和 17 个月，两组比较差异有统计学意义（$P < 0.05$）；治疗组与对照组 1、2、3 年生存率分别为 85.7%（12/14）、78.6%（11/14）、57.1%（8/14）和 71.4%（10/14）、35.7%（5/14）、14.3%（2/14），除 1 年生存率两组比较无统计学意义外，2、3 年生存率两组比较均有统计学差异（$P < 0.05$）。说明 TMZ 联合三维适形放疗有更好的疗效。但治疗组 1、2、3 年生存率仍较以往文献报道的要略低[13]，究其原因，可能为本组患者中 R0 切除患者占少部分，且术后病理分级均为Ⅲ、Ⅳ级，肿瘤恶性程度高，加上大多数患者的一般情况较差(KPS 评分≤80)，从而影响了生存率的提高。

在放化综合治疗中，治疗相关副反应亦是影响患者对治疗的耐受性从而最终影响疗效的重要因素。TMZ 作为一种抗肿瘤药，主要的毒副反应表现为骨髓抑制，但在本研究中观察到治疗组只有 6 例患者发生骨髓抑制，且均为Ⅰ、Ⅱ级，经 G-CSF 治疗后很快恢复正常；其他不良反应如恶心、呕吐、头痛等均较轻微，经对症处理后均未影响治疗进行，与放疗同期应用也未发现 TMZ 明显加重放射性脑损伤，与对照组比较无统计学差异，且治疗结束后随访过程中治疗组患者的生活质量明显好于对照组，与以往文献报道相仿[14~15]。

综上所述，适形放疗联合口服 TMZ 化疗治疗恶性脑胶质瘤术后患者疗效确切，副反应小，患者对治疗的依从性好。但本临床试验入组病例少，观察时间短，对患者更长期的生存率及远期的治疗毒性仍需扩大病例进行更深入的研究。

参考文献

[1]刘胜,王诚,刘远新.46 例中央回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)：273-274
[2]Kortmann RD,Jeremic B,Weller M,et al.Radiochemotherapy of malignant glioma in adults [J].Strahlenther Oncol,2003,179 (4): 219-232
[3]Perry J,Laperriere N,Zuraw L,et al.Adjuvant chemotherapy for adults with malignant glioma:a systematic review [J].Can Neurol Sci, 2007,34(4):402-410
[4]Balana C,Capellades J,Teixidor P, et al.Clinical course of highgrade glioma patients with a ‘biopsy-only’surgical approach:a need for individuallysed treatment [J].Clin Transl Oncol,2007,9(12):797-803
[5]Asthagiri AR,Pouratian N,Sherman J,et al.Advances in brain tumor surgery[J].Neurol Clin,2007,25(4):975-1 003
[6]邱幸生,陈龙华.脑恶性胶质瘤放射治疗进展[J].广东医学,2005,26 (9)：1 174-1 175
[7]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)：101-102
[8]Brandes AA,Vastola F,Basso U,et al.A prospective study on glioblastoma in the elderly[J].Cancer,2003,97(3):657-662
[9]Van Rijn J,Heimans JJ,Vanden Berg J,et al.Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays [J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2000,47(3):779-784
[10]Trent S，Kong A，Short S,et a1.Temozolomide as second-line Chemotherapy for relapsed gliomas [J].J Neurooncol,2002,57 (3)：247-251
[11]Tuettenberg J,Grobholz R,Korn T,et a1.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):31-40
[12]Chibbaro S,Benvenuti L，Capfio A,et a1.Temozolomide as first-line agent in treating high-grade gliomas：phase Ⅱ study [J].J Neuro Oncol,2004,67(1/2):77-81
[13]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)：843-845
[14]Stupp R,Mason WP,Vanden Bent MJ,et al.Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J].N Engl J Med,2005,352(10):987-996
[15]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)：721-724

（收稿日期：2010-05-06）

曲安奈德加夏天无注射治疗创伤性滑囊炎 36 例分析

詹仁开
（江西省婺源县大鄣山卫生院　婺源 333202）

关键词：创伤性滑囊炎；曲安奈德；夏天无注射液；中西医结合疗法
中图分类号：R 686.7　　**文献标识码**：B　　doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2010.04.005

自 2004 年 9 月 ~2009 年 2 月，笔者在门诊采用曲安奈德加夏天无联合注射治疗创伤性滑囊炎 36 例，疗效满意。现报告如下：

1　临床资料

1.1　一般资料　本组 36 例，男 28 例，女 8 例；年龄 13~64 岁，平均 37 岁。36 例均为创伤性滑囊炎，其中髌前滑囊炎 18 例，鹰嘴滑囊炎 10 例，大转子滑囊炎 4 例，跟骨滑囊炎 4 例。致伤原因：劳动损伤 21 例，意外摔伤 10 例，车祸伤 5 例。

1.2　治疗方法　所有病例均摄 X 线片排除骨折，超声波探查有液性暗区，穿刺抽出血性囊液予以确诊。确诊后在有波动感之囊肿低位处穿刺进针，抽出绝大部分血性囊液。根据囊肿的大小取醋酸曲安奈德注射液 25~40mg、夏天无注射液 1~2mL 混合后注入囊腔，退针，纱布绷带加压包扎，压迫囊腔。必要时口服抗生素 3d。

1.3　结果　本组均获得随访，随访时间 6 个月 ~2 年，平均为 14 个月。29 例经一次治（下转第 23 页）