

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-029

• 论 著 •

• ORIGINAL ARTICLE •

胶质瘤术后替莫唑胺化疗与射波刀放疗的效果比较

赵鸽¹ 陈志功¹ 杨彦松¹ 李太平¹ 李家骏²

(1. 郑州颐和医院神经外科, 郑州 450047; 2. 长江大学医学部, 荆州 434023)

摘要 目的 观察胶质瘤术后替莫唑胺(TMZ)化疗与射波刀放疗的近期、远期效果。方法 选取 87 例脑胶质瘤患者,采用抽签法分为化疗组(43 例)和放疗组(44 例)。化疗组采用 TMZ 化疗,放疗组采用射波刀放疗,比较两组的各种标志物水平变化及病灶改善情况,以及随访期间的生存质量、生存周期及不良事件发生情况。结果 治疗后,两组的糖类抗原 153(CA153)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、天冬酰胺内肽酶(AEP)、肿瘤细胞增殖(Ki-67)等指数以及病灶客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)相近,差异均无统计学意义($P>0.05$)。但随访期间放疗组的卡氏功能状态(KPS)评分、生活质量(QOL)评分高于化疗组;放疗组体能状况(ZPS)评分及不良事件发生率低于化疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 应用 TMZ 化疗或射波刀放疗对控制胶质瘤患者术后病情进展均有积极意义,但射波刀放疗在提升患者生存质量、延长生存周期、降低不良事件发生风险方面更具临床优势。

关键词: 胶质瘤; 开颅切除术; 替莫唑胺化疗; 射波刀放疗

中图分类号: R739.4

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)01-0177-06

Effect of comparison on postoperative temozolomide chemotherapy and radioknife radiotherapy for gliomas

ZHAO Ge¹, CHEN Zhingong¹, YANG Yansong¹, LI Taiping¹, LI Jiajun²

(1. Department of Neurosurgery, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450047, China;

2. Department of Medical Yangtze University, Jingzhou 434023, China)

Abstract Objective To observe the short-term and long-term effects of Temozolomide (TMZ) chemotherapy and radioknife radiotherapy in patients with glioma after surgery. **Methods** 87 patients with glioblastoma were selected and divided into the chemotherapy group (43 cases) and radiotherapy group (44 cases) by drawing lots. The chemotherapy group were received TMZ chemotherapy, while the radiotherapy group were received radioknife radiotherapy. The changes in various biomarker levels and

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(202000121)。

第一作者: 赵鸽, 硕士, 主治医师, 研究方向为神经肿瘤治疗。

通信作者: 李太平, LTP0033@163.com。

lesion improvement after treatment were compared between the two groups ,as well as the quality of life and incidence of adverse events during the follow-up period. **Results** After treatment ,there was no statistically significant difference in the levels of carbohydrate antigen 153 (CA153) ,neuron specific enolase (NSE) , asparagine endopeptidase (AEP) ,tumor proliferation marker (Ki-67) ,objective response rate (ORR) , and disease control rate (DCR) between the two groups of patients ($P>0.05$). During the follow-up period ,the Karnofsky performance status (KPS) and quality of life score (QOL) of tumor patients in the radiotherapy group were higher than those in the chemotherapy group ,while the zubrod performance status (ZPS) was lower than that in the chemotherapy group. The incidence of adverse events was lower than that in the chemotherapy group ,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The application of TMZ chemotherapy or radioknife radiotherapy has positive significance in controlling the postoperative progression of glioma patients , but radioknife radiotherapy has clinical advantages in improving patient quality of life and reducing the risk of adverse events.

Keywords: glioma; craniotomy; temozolomide chemotherapy; wave knife radiotherapy

胶质瘤为一种源于颅内神经胶质细胞的恶性肿瘤,其发病与患者个人基因、环境、遗传等因素相关。有研究者^[1]指出,长时间接触电磁辐射、机体遭受巨噬细胞病毒感染后也可诱发此病。胶质瘤患者病情进展较快,多数患者就诊时原发病灶均已出现远处转移,已累及机体多种组织器官。《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》^[2]指出,经手术最大限度切除胶质瘤患者的病灶组织后予以直线加速器结合口服替莫唑胺(temozolomide,TMZ)的同步放化疗辅助是其标准治疗方案。但在临床实践中,尽管 TMZ 化疗的效果已得到研究证实,但其疗效并不理想^[3]。直线加速器放疗为胶质瘤术后常见辅助治疗措施,有研究者^[4]指出,基于直线加速器的立体定向放疗可实现对胶质瘤患者的准确定位,通过单次、分次不同剂量照射及分割也可快速降低靶病灶体积。但出于多种原因,部分患者及其家属均拒绝在术后应用直线加速器进行常规放疗。射波刀立体定向治疗是目前较为先进的放疗技术,通过对患者原发病灶及病灶累及部位进行准确定位后实施固定剂量放射治疗,可抑制胶质瘤患者病情进展并改善预后^[5]。张新红等^[6]也指出,射波刀立体定向放射治疗技术在头颈部肿瘤的临床治疗中有较高应用价值,能一定程度上降低病情复发风险。本研究旨在探讨胶质瘤术后采用 TMZ 化疗和射波刀放疗的近期、远期效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在郑州颐和医院接受开颅胶质瘤切除术的脑胶质瘤患者 87 例为研究对象,采用抽签法分为化疗组(43 例)和放疗组(44 例)。化疗组男 23 例、女 20 例;年龄 30~70 岁,平均(50.3±0.4)岁;星型细胞瘤 22 例、髓母细胞瘤 18 例、其他肿瘤类型 3 例。放疗组男 25 例、女 19 例;年龄 32~68 岁,平均(50.3±0.3)岁;星型细胞瘤 23 例、髓母细胞瘤 17 例、其他肿瘤类型 4 例。两组一般资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究获得郑州颐和医院医学伦理委员会批准(UY2213)。

纳入标准:①入组患者均符合《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》^[2]胶质瘤诊断标准;②病理分级均在Ⅲ~Ⅳ级,符合术后化疗、放疗指征;③经影像学检查确认存在相关病灶,靶病灶直径均在 5 cm 以内;④可见颅内压增高、颅内骨性病变更;⑤经临床评估预计生存周期均在 3 个月及以上。

排除标准:①病灶可经手术完全切除的早期患者;②伴有严重认知、紧张障碍症状;③伴有严重出血情况或凝血障碍及手术相关禁忌证;④依从性差或美国东部肿瘤协作组体力状态(Eastern cooperative oncology group performance status, ECOG-PS)评分标准^[7]提示预后较差(3 分及以上)。

1.2 方法

化疗组术后予以 TMZ(江苏天士力帝益药业有限公司, 国药准字: H20040637) 化疗方案辅助治疗。经影像学观察肿瘤面积, 开放外周静脉通道后取 150 mg/m² 本品经口服给药, 每日 1 次, 持续用药 5 d 后停药 8 d, 之后再持续给药 4 d, 28 d 为一个治疗周期。

放疗组术后采用射波刀(购自 Accuray Incorporated, 批准文号: 国食药监械(进)字 2006 第 3310554 号, 型号: CyberKnife) 进行放射治疗。术后 14~28 d (以患者恢复情况为准) 起应用射波刀对病灶进行立体定向放疗, 先由医生根据影像学检查结果勾画出靶病灶体积及肿瘤累及器官图像传入射波刀服务器中, 与六维颅骨追踪系统交互形成数字化重建影响, 将包绕靶体积 95% 以上照射剂量作为总处方剂量, 设定对应治疗剂量, 上限为 37 Gy、下限为 20 Gy, 设定每日剂量为总剂量的 1/3, 3 d 为一个疗程。

1.3 观察指标

①近期疗效。比较两组治疗后的血清肿瘤标志物水平, 并经影像学观察靶病灶改善情况。取患者外周静脉血, 经抗凝处理后进行血清分离, 以速度 1 300 r/min, 半径 0.5 cm, 离心 2 min 后将血清样本统一送入 Beckman Coulter 公司提供的 AU5800 型全自动生化分析仪中检测糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE)、天冬酰胺内肽酶 (asparagine endopeptidase, AEP) 等肿瘤标志物水平, 同时经免疫荧光法标记并计算肿瘤细胞增殖 (Ki-67) 指数。CA153 参考值应 <28 U/mL、NSE 参考值 <16.3 ng/mL、AEP 参考值 <40 U/L、Ki-67 参考值应 <30%。依据实体肿瘤疗效评价 (response evaluation criteria in

solid tumors, RECIST) 1.1 版^[8] 评估肿瘤病灶改善情况, 分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR) 和病情稳定 (stable disease, SD) 等 3 个标准。若 4 周内或 4 周以上各肿瘤标志物水平均正常, 依据靶病灶直径之和判定减少情况, CR 指治疗后靶病灶完全消失; PR 指靶病灶直径之和较基线值减少 30% 以上; SD 指靶病灶直径之和仅减少 20%~30%。统计并对比两组治疗后的病灶客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR)。ORR = CR + PR, DCR = ORR + SD。②远期疗效。治疗后进行为期 12 个月的随访, 采用肿瘤患者生存质量中的卡氏功能状态 (Karnofsky performance status, KPS)^[9] 评分、生活质量 (quality of life, QOL)^[10] 评分、体能状况 (zubrod performance status ZPS)^[11] 评分进行生存质量综合评估。KPS、QOL 满分均为 100 分, 分值越高生存质量越好; ZPS 满分 6 分, 分值越高生存质量越差。③不良事件。统计并对比两组不良事件发生情况, 主要包括局部感染、血常规异常等药物副反应以及感觉障碍、功能障碍等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据, 计数资料以样本量 n 、样本量占比 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t/F 检验。 $P < 0.05$ 为差异具统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤标志物水平

治疗后, 两组的 CA153、NSE、AEP、Ki-67 等肿瘤标志物水平相近, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 如表 1 所示。

表 1 两组肿瘤标志物水平比较

组别	n /例	CA153 / (U/mL)	NSE / (ng/mL)	AEP / (U/L)	Ki-67/%
放疗组	44	25.11±0.42	14.14±0.37	38.22±0.35	24.42±0.32
化疗组	43	26.95±0.36	15.77±0.48	39.69±0.41	25.88±0.74
t		21.917	17.764	18.001	11.991
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 病灶改善情况

治疗后,两组的 ORR、DCR 指数相近,差异均无统计学意义($P>0.05$),如表 2 所示。

表 2 两组病灶改善情况比较

组别	n/例	ORR/%	DCR/%
放疗组	44	72.73	79.55
化疗组	43	69.77	76.74
χ^2		0.214	0.231
P		>0.05	>0.05

2.3 生存质量

随访期间,放疗组的 KPS、QOL 评分高于化疗

组,ZPS 评分低于化疗组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),如表 3 所示。

表 3 两组生存质量比较

组别	n/例	KPS/分	ZPS/分	QOL/分
放疗组	44	85.11±0.25	3.41±0.25	86.24±0.49
化疗组	43	83.39±0.46	4.82±0.69	84.75±0.88
t		21.736	12.728	9.787
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 不良事件

随访期间,放疗组的不良事件发生率低于化疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$),如表 4 所示。

表 4 两组不良事件发生率比较

组别	n/例	局部感染/例	血常规异常/例	感觉障碍/例	功能障碍/例	总发生率/%
放疗组	44	1	2	4	3	22.73
化疗组	43	5	4	3	4	37.21
χ^2						4.995
P						<0.05

2.5 预后情况

随访期间,放疗组的病情复发率、病灶转移率及

死亡率均低于化疗组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),如表 5 所示。

表 5 两组预后情况比较

组别	n/例	病情复发率/%	病灶转移率/%	死亡率/%
放疗组	44	9.09	4.55	2.27
化疗组	43	20.93	13.95	11.63
χ^2		5.465	5.263	6.774
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

胶质瘤为一种较严重的颅内恶性肿瘤,现阶段临床在治疗胶质瘤患者时仍以外科手术为主,开颅切除术为首选术式,但胶质瘤的肿瘤并无明显边界,也可累及机体内多种组织器官。因此,在对位置适当、体积较小的靶病灶进行彻底切除后,为保证治疗效果及患者预后,临床常会在术后针对难以完全切

除的肿瘤病灶予以辅助性放射治疗或化学治疗^[12-13]。目前,临床常用的辅助性化疗方案主要为 TMZ,该药物为一种咪唑并四嗪类烷化剂,为一种新型口服抗肿瘤药,也是目前治疗胶质瘤的一线药物,此药的抗肿瘤活性较强,经口服用药后可快速通过人体血脑屏障,从而起到显著的抗肿瘤效果,其抗肿瘤机制主要体现在 3-甲基-(三嗪-1-)-咪唑-4-甲酰

胺(MTIC)产生的细胞毒性作用,可通过影响肿瘤DNA分子而修复甲基化加成物错配^[14-15]。相关药代动力学研究报道^[16]指出, TMZ的生物利用度接近100%,该药物的分布容积、血浆清除率及半衰期都是固定的,不会因用药剂量增加或减少而发生波动。将 TMZ 化疗用于胶质瘤患者术后辅助治疗已成为现阶段的临床共识。

但也有研究报道^[17-18]指出,为实现对胶质瘤患者的规划化诊疗,基于多学科诊治以延长患者生命周期,在予以手术切除、辅助化疗后还应同步实施放射治疗,但临床绝大部分患者不能接受传统的直线加速器放疗,一方面是由于直线加速器对患者机体造成的毒副作用加大,另一方面此放疗方法对于部分症状严重的胶质瘤患者并不能起到显著的治疗效果,多数患者治疗后的生存情况仍较差。射波刀立体定向技术是一种非侵入性的放射治疗方法,通过对原发肿瘤及扩散面积进行勾画并传入服务器。与传统放疗方法相比在预先设定好的放射剂量下对患者精准放射治疗的安全性更高,针对任何部位肿瘤均可起到针对性治疗效果^[19]。本研究中,两组术后经 TMZ 化疗及射波刀放疗后的近期疗效近似,两组的各项肿瘤标志物水平及 ORR、DCR 等均无明显差异,提示两种辅助治疗手段对增强胶质瘤患者的手术疗效、抑制病情进一步恶化均有重要意义。射波刀为目前较为先进的放疗技术,与传统放疗相比,射波刀的治疗范围更广,除针对靶病灶进行治疗外,还可对身体多个部位的转移病灶进行同步治疗。通过超声、CT 引导,由医生对病灶及累及范围面积进行准确勾画后,射波刀也可实现对患者的精准治疗,其照射区域精度可达亚毫米级别^[20]。本研究对患者术后进行为期 12 个月随访结果显示,放疗组的生存质量明显优于化疗组,其 KPS、QOL 评分高于化疗组, ZPS 评分低于化疗组。在射波刀的精准、无创治疗下,患者的病灶改善效果更佳,除靶病灶得以明显改善外,其他部位的转移病灶也可得到有效治疗,对延长患者生命周期也有重要意义。射波刀基于球面全向中心聚焦技术可有效避免传统家属区放疗对同一平面进行调强照射产生的副作用,对于胶质瘤等接近敏感神经肿瘤来说更具临床优势^[21]。本研究

中,放疗组随访期间的不良事件发生率低于化疗组。

4 结论

在胶质瘤患者切除术后予以射波刀放疗和 TMZ 化疗的近期疗效近似,但相比之下,射波刀放疗的安全性更高,对改善患者生存质量、延长生存周期并改善预后方面均有更高的临床价值。

参考文献

- [1] GAO X F, ZHANG Z H, MASHIMO T, et al. Gliomas interact with non-glioma brain cells via extracellular vesicles [J]. *Cell Rep* 2020, 30(8): 2489-2500.
- [2] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015) [J]. *中华医学杂志* 2016, 96(7): 485-509.
- [3] 庄小捷, 余双, 陈金平. 分次立体定向放疗同步替莫唑胺化疗治疗脑转移瘤的临床效果 [J]. *中国当代医药* 2022, 29(5): 74-77.
- [4] 雷亚楠, 徐晓捷, 关明丽. 基于直线加速器的分次立体定向放射治疗在高级别脑胶质瘤中的应用 [J]. *河南医学研究* 2021, 30(25): 4679-4681.
- [5] QUINN S E, CRANDELL C E, BLAKE M E, et al. The correlative strength of Objective physical assessment against the ECOG performance status assessment in individuals diagnosed with cancer [J]. *Phys Ther* 2020, 100(3): 416-428.
- [6] 张新红, 康静波, 温居一, 等. 射波刀立体定向放射治疗技术在复发头颈部肿瘤再程放射治疗中的应用 [J]. *中国医学装备* 2023, 20(4): 38-41.
- [7] WEI L, GAO Y T, PROCHAZKA K T, et al. A novel prognostic model based on pretreatment serum albumin and ECOG PS for primary CNS lymphoma: an international, multi-center study [J]. *J Neurooncol* 2023, 163(2): 301-311.
- [8] SJOQUIST K M, MARTIN A, PAVLAKIS N, et al. Value of central review of RECIST v1. 1 outcomes in the AGITG INTEGRATE randomised phase 2 international trial for advanced oesophago-gastric cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023, 149(8): 4959-4965.
- [9] YILDIZ Ç N, SUREN M, DEMIR O, et al. Karnofsky Performance Scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients [J]. *Turk J Med Sci* 2019, 49(3): 894-898.

- [10] LATIF K , NISHIDA T , MOGIHIMI S , et al. Quality of life in glaucoma [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* , 2023 261(10) : 3023-3030.
- [11] KROUSE R S , ANDERSON G L , ARNOLD K B , et al. Surgical versus non-surgical management for patients with malignant bowel obstruction (S1316) : a pragmatic comparative effectiveness trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol* , 2023 8(10) : 908-918.
- [12] 王冰 侯立 张荣斌 等. 脑胶质瘤显微镜外科手术肿瘤切除过程中应用 B 超定位肿瘤位置和肿瘤范围的价值研究 [J]. *中国医疗器械信息* 2023 29(14) : 56-58.
- [13] 吕建辉 尹青梅. 调强放疗序贯化疗治疗高级别脑胶质瘤疗效观察及影响因素分析 [J]. *中国基层医药* 2023 , 30(7) : 1045-1050.
- [14] 陈锡贤 孙海峰 成江 等. 脑神经胶质瘤细胞癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 对替莫唑胺化疗敏感性的作用及其机制研究 [J]. *中国现代医学杂志* 2023 33(4) : 27-32.
- [15] JIA J L , AISHAMASAN B , NG T L. Temozolomide chemotherapy in glioma: a systematic review [J]. *Curr Oncol* , 2023 30(2) : 1893-1902.
- [16] 徐晓菲 张奇兵 肖洪涛 等. 进食时机对口服抗肿瘤药物生物利用度影响的研究进展 [J]. *肿瘤药学* 2022 , 12(1) : 28-35.
- [17] 葛瑞刚 解传滨 戴相昆 等. D2SRS 两种照射技术与 CyberKnife 在脑转移瘤立体定向放疗中的剂量学研究 [J]. *中国医学物理学杂志* 2020 37(3) : 265-269.
- [18] 赵瑞 林虎 李莎 等. 射波刀治疗中追踪肿瘤边界缩放对肺追踪定位参数的影响 [J]. *医疗卫生装备* 2020 , 41(1) : 34-37.
- [19] 顾莹 周含 李兵 等. 射波刀计划系统两种预设模型的选择对肿瘤剂量分布的影响 [J]. *实用医药杂志* 2020 , 37(3) : 227-231.
- [20] 刘群 王晓光 尹强 等. 射波刀治疗脑干转移瘤的疗效与预后分析 [J]. *中国肿瘤临床* 2019 46(19) : 1003-1007.
- [21] 牛保龙 戴相昆 张宏 等. 不同 CT 模拟定位条件对射波刀图像引导头部体位系统误差的影响研究 [J]. *中国医学装备* 2019 16(2) : 23-27.

[收稿日期: 2023-06-19]

[责任编辑: 桂根浩 英文编辑: 李佳睿]