

## 替莫唑胺联合放疗治疗多形性胶质母细胞瘤的临床疗效观察

赵鹤翔,高利民,冯文,高晋健

(中航工业三六三医院神经外科,四川 成都 610041)

**【摘要】** 目的 评价替莫唑胺联合放疗治疗胶质母细胞瘤的临床效果及相关影响因素。方法 采用前瞻性随机对照方法,对2006年8月至2011年3月287例符合纳入标准的胶质母细胞瘤患者,按0.9:1随机分为放疗组136例,替莫唑胺+放疗组151例。Kaplan-Meier生存曲线法分析两组患者2年总体生存时间及无复发生存时间。采用COX风险比例模型,纳入年龄、性别、手术切除范围、小型精神状态量表评分、WHO体力状况评分等,评价两放疗组患者死亡风险率,同时比较单个影响因素间相对死亡风险。结果 随访2年后,替莫唑胺+放疗组中位生存期14.8个月,放疗组11.7个月。替莫唑胺+放疗组调整死亡风险率为0.53(95%CI 0.41~0.67; $P<0.01$ )。替莫唑胺+放疗组无复发中位生存期6.8个月,放疗组4.9个月。手术切除程度与生存时间有明确关系( $P<0.01$ );从活检及部分切除到大部分切除再到次全切,死亡风险依次下降0.64(95%CI 0.54~0.73)。结论 替莫唑胺联合放疗能明显延长患者术后生存时间,手术切除程度仍对该类患者预后具有决定性影响。

**【关键词】** 胶质母细胞瘤;替莫唑胺;放疗;多因素分析

**【中图分类号】** R730.264 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2012)24-01-04

**Effect of temozolomide plus radiotherapy in the treatment of glioblastoma.** ZHAO He-xiang, GAO Li-min, FENG Wen, GAO Jin-jian. Department of Neurosurgery, AVIC 363 Hospital, Chengdu 610041, Sichuan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of temozolomide plus radiotherapy in the treatment of glioblastoma, and to investigate the possible influence factors of the prognosis. **Methods** Two hundred and eighty-seven glioblastoma patients undergoing debulking surgery from August 2006 to March 2011 were randomized into two groups according to the proportion of 0.9/1: the radiotherapy group ( $n=136$ ) and radiotherapy plus temozolomide group ( $n=151$ ). The overall survival and progression-free survival after 2 years of both groups were compared with Cox proportional-hazard models. **Results** During the follow-up of 2 years, the median survival was 14.8 months in the radiotherapy plus temozolomide group and 11.7 months in the radiotherapy group. The mortality risk in the radiotherapy plus temozolomide group was 0.53 (95% CI 0.41~0.67;  $P<0.01$ ). The progression-free survival was 6.8 months in the radiotherapy plus temozolomide group and 4.9 months in the radiotherapy group. The extent of surgery showed obvious correlation with the survival. The mortality risk decreases 0.64 (95%CI 0.54~0.73), respectively, from biopsy to partial resection, mostly resection, total resection. **Conclusion** Temozolomide plus radiotherapy for glioblastoma can prolong the survival duration, and the extent of surgery exerts decisive influence on the prognosis.

**【Key words】** Glioblastoma; Temozolomide; Radiotherapy; Multivariate analysis

胶质母细胞瘤与间变型星形细胞瘤是成年人中最常见的恶性浸润性颅内肿瘤。目前公认的治疗方案是尽可能手术切除加术后放疗,同时联合亚硝基脲类化疗。尽管采取上述措施后,肿瘤仍在短期内复发。替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)作为新型口服二代烷化剂,具有广谱抗肿瘤活性。其在1~3期临床试验中疗效已被反复论证<sup>[1-3]</sup>,而国产化的TMZ则使其成本下降1/3。前期临床试验证实其毒副作用低,口服耐受性良好,疗效明确,但尚缺乏更大范围随机对照试验比较。

### 1 资料与方法

1.1 纳入标准 1) 2006年8月至2011年3月于我科就诊的18~70岁胶质母细胞瘤患者;2) WHO体力状况评分2级及以下;3) 正常血细胞计数分类,肝肾功良好(中性粒 $>1\ 500$ 个/ml;血小板 $>100\ 000$ 个/ml;肌酐 $<$ 正常上限1.5倍;总胆红素 $<$ 正常上限1.5倍;肝功 $<$ 正常上限3倍);4) 术后接受糖皮质激素治疗患者需平稳或减量至14 d;5) 所有患者签署知情同意书;6) 患者常住四川省内。

1.2 排除标准 1) 干预前有其他放疗或化疗

史;2) 术后至放疗时间超过6周;3) 排除妊娠期或哺乳期妇女;4)后期接受其他放疗或化疗方案。

1.3 样本含量 采用两样本均数比较

$$n = \frac{(u_{\alpha} + u_{\beta})^2 (1 + 1/k) \sigma^2}{\delta^2}$$

式中n表示试验样本量,表示总体方差,可由两样本方差估计。设κ=0.9,α=0.05,β=0.10,单侧检验,得实验组需162例,对照组需145例。实际纳入试验组151例,对照组136例。

1.4 分层因素 对胶质母细胞瘤患者预后可能混杂因素筛查<sup>[4]</sup>,纳入年龄(≥50岁,<50岁),MMSE(≤26分,27~29分,30分),WHO体力状况评分(0分,1分,2分),手术切除范围(次全切≥90%,大部分切除60%~90%,活检及部分切除)等因素。为便于COX回归,将其相关因素按计数资料分层。

1.5 研究措施

1.5.1 治疗方案 放疗:总剂量60 Gy,每日单次分割剂量2 Gy,每周连续5 d,共6周。采用直线加速器对增强MRI确定肿瘤周围2~3 cm范围内照射;化疗:同步治疗期TMZ从放疗开始第1天予75 mg/(m<sup>2</sup>·d),每周7 d,直到放疗结束。休息4周进入辅助治疗期,28 d为一个周期,每周期服用5 d,停药23 d。第1周期150 mg/(m<sup>2</sup>·d),第2周期若无异常则以200 mg/(m<sup>2</sup>·d)开始至试验终点。

1.5.2 随访 在院期间每周查1次血常规,第3周加查肝肾功。各组患者于给药后3个月行相应头部增强MRI评价术后实体肿瘤变化。放疗结束后28 d开始随访,每3个月随访一次,包括近期MRI、血常规、MMSE、健康相关生存质量量表。

1.5.3 疗效标准 1)胶质瘤复发:体积增大25%或出现新病灶或患者临床症状加重;2)无复发生存期:从开始随机化到影像学或临床恶化时间;3)试验终点至2011年3月末,患者死亡发生或患者随访满2年。若患者死亡时没有确切肿瘤复发表现,又除外其他已知因素,则认为其死亡时间为肿瘤复发。

1.6 统计学方法 1)两组间生存时间及无复发生存时间比较采用Kaplan-Meier生存曲线;2)采用COX回归对可能混杂因素与患者死亡及肿瘤复发相互关系进行评价,并计算经COX调整后相对死亡风险。

2 结果

2.1 一般资料 2006年8月至2011年3月共287例患者按0.9:1随机给予放疗或放疗+TMZ治疗。患者均来源于四川省内或常驻四川省内。273例(95.2%)患者接受肿瘤减压手术。两组患者基线资料见表1。

表1 两组患者基线资料(例)

临床特征	放疗组(n=136)	TMZ+放疗组(n=151)
年龄(岁)		
中位	48	51
范围	17~74	8~76
年龄(岁)		
<50	39	47
≥50	97	104
性别		
男	83	97
女	53	54
手术切除范围		
<60%及活检	8	6
60%~90%	65	77
≥90%	63	68
WHO体力状况		
0	52	59
1	68	71
2	16	21
MMSE评分(分)		
30	45	55
27~29	48	50
≤26	43	44

2.2 治疗情况 放疗期间,放疗组8例因疾病进展未能按时完成计划治疗;TMZ+放疗组除1例自行退出外,其余7例因疾病进展未能完成计划治疗。完成放疗后137例TMZ+放疗患者开始接受TMZ辅助治疗。该组54%的患者完成了6个周期的TMZ治疗。未能完成计划TMZ治疗的主要原因是疾病进展,另外有4例患者出现血细胞减少或肝肾功能损害,6例患者自行退出,见表2。

2.3 治疗效果 经随访24个月后,257例患者死亡,占89%。TMZ+放疗组较放疗组的未调整死亡风险是0.54(log-rank test 95%CI 0.42~0.63, P<0.01)。即胶质母细胞瘤患者术后TMZ+放疗组相对于放疗组降低46%的死亡风险。TMZ+放疗组中位生存期14.8个月(95%CI 12.9~16.6),放疗组11.7个月(95%CI 10.5~12.9)TMZ+放疗组两年生存率为15.9%,放疗组4.3%。TMZ+放疗组无复发中位生存期6.8个月(95%CI 6.7~7.0),放疗组4.9个月(95%CI 4.7~5.0)。TMZ+放疗组相对于放疗组的未调整疾病进展风险率为0.15(log-rank test 95%CI 0.04~0.25, P<0.01)。采用COX风险比例模型对死亡风险或复发风险调整。纳入可能混杂因素分析(手术切除范围、WHO体力状况评分、年龄、性别、MMSE)。经调整后,TMZ+放疗组较放疗组的死亡风险是0.53(log-rank test 95%CI 0.41~0.67, P<0.01),其结果与未调整结果近似。经COX回归后除放疗及TMZ干预外(P<0.01),患者的年龄、性别、WHO体力状况评分、

表2 两组患者治疗情况(例)

项目	放疗组(n=136)	TMZ+放疗组(n=151)
放疗剂量(Gy)		
中位	60	60
范围	12~60	14~62
分次		
中位	30	30
范围	6~30	7~31
平均时间(周)		
中位	5.9	6.0
范围	2.7~7.8	4.2~9.3
≤90%计划放疗量	10	8
早期中断放疗	8	8
中断治疗原因		
疾病进展	8	7
其他	0	1
TMZ同步治疗期		
治疗时间(d)		
中位	-	42
范围	-	39~48
≤90%计划化疗量	-	11
早期中断化疗	-	8
中断治疗原因		
疾病进展	-	7
毒副作用	-	1
TMZ辅助治疗期		
开始辅助治疗	-	137
TMZ周期		
中位	-	5
范围	-	0~7
完成6个周期	-	83
中断辅助治疗	-	32
疾病进展	-	24
毒副作用	-	4
其他	-	6

MMSE等与患者死亡风险关系不大( $P<0.05$ )。而手术切除范围对患者生存时间影响显著,从活检及部分切除到大部分切除再到次全切,死亡风险依次下降0.64(95%CI 0.54~0.73,  $P<0.01$ )。对切除范围分层后, TMZ+放疗组中,次全切患者中位生存时间18.8个月(95%CI 17.5~20.1),部分切除患者中位生存期10.5个月(95%CI 8.2~12.8);放疗组中,次全切患者中位生存期14.6个月(95%CI 12.8~16.5),部分切除患者中位生存期9.6个月(95%CI 7.6~11.6)。

### 3 讨论

化疗作为放疗的辅助治疗方式对恶性胶质瘤治疗已有超过30年历史,之前的化疗取得进展非常有限。少数随机对照试验采用通过血脑屏障及脂溶性较好的亚硝基脲类药物,由于此类试验多数是规模小,干扰因素多,因而参考价值有限。自从TMZ 3期临床试验2005年治疗效果公布后<sup>[1]</sup>, TMZ+放疗对恶性胶质瘤特别是胶质母细胞瘤的治疗已成为公认措施。对于相关预后因素判断将更有助于我们对患

者采取个性化治疗方案。

本研究前期临床试验阶段与Stupp相比,其TMZ+放疗组与放疗组样本大小为1:1,而我们由于经费限制,在尽可能减少对实验结果影响情况下,将TMZ+放疗组与放疗组配比为1:0.9。Stupp等<sup>[1]</sup>采用“泰道”(Temdol, Schering-Plough),而本研究采用“蒂清”。与其结果相比中位生存期近似,中长期效果稍差。而注意到Stupp等<sup>[1]</sup>试验中,72%的放疗患者和58%的TMZ+放疗患者在肿瘤进展后选用了其他补救性化疗方案。而我们的样本对这部分患者予以剔除,是否存在TMZ与其他化疗药物交叉叠加效应?笔者未发现国内外发表相关报道;或是由于6-0甲基鸟嘌呤转移酶MGMT的干扰?本实验未予筛查,尚需进一步验证。

由于本试验主要是对TMZ联合早期放疗能否延长患者的生存时间,而对于TMZ联合放疗的同步治疗期与辅助治疗的效果区别尚无法回答。由于很好的控制了两组患者基线水平,结果显示两组间治疗效果差异,即中位生存期延长3.1个月是由分配的TMZ治疗产生的。一旦患者接受治疗方案,我们认为最重要即是化疗早且足量。同步治疗期连续服药有四个原因:①每天连续低剂量化疗既能在剂量密度上与标准剂量相当,同时又不增加毒副效应。②Heigi等<sup>[5]</sup>认为连续服用烷基化药物能使患者去除MGMT基因,使原来对TMZ不敏感的患者MGMT基因静止,从而使患者受益。③TMZ联合放疗具有确切增效作用。④为保证化疗患者有足够的TMZ剂量暴露,因而增加了6个周期的辅助治疗。

在对胶质母细胞瘤患者预后混杂因素筛查中,本研究纳入因素均有文献报道<sup>[5]</sup>。有争议的是对肿瘤大小与肿瘤部位的选取,本研究未纳入上述因素,主要考虑研究观察点是从患者病例正是胶质母细胞瘤后开始,此时绝大多数患者均行减压手术,肿瘤大小对患者预后的影响实际与手术切除范围因素并行。

对手术范围分层后, TMZ+放疗在次全切患者中获益更加明显,相对于部分切除患者,全切患者TMZ+放疗中位生存期增加8.3个月。而单纯放疗中,全切患者相对于部分切除患者中位生存期增加5个月。对混杂因素进行COX回归权重后,我们的结果再次验证了手术切除范围对患者死亡有重要影响,部分切除患者其死亡风险为次全切患者的2.8倍。国外报道这一比例从1.3~3.7倍不等<sup>[6]</sup>。当然本组患者也存在少数部分切除患者存活了相对较长时间(>2年)。从患者个体对医生期望出发,我们不可能对疗效做出预测,但外科医生应该给患者提供可能得到的最好治疗方案。

### f/tPSA、PSAD在PSA灰区对前列腺增生症和前列腺癌诊断效用的研究

孙 鹏<sup>1</sup>,包卫东<sup>1</sup>,杨莉莉<sup>2</sup>,沈 俭<sup>1</sup>,顾燕青<sup>1</sup>,沈 伟<sup>1</sup>,沈 杰<sup>1</sup>,俞奇伟<sup>1</sup>,陈建华<sup>1,3\*</sup>

(1.上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院泌尿外科,上海 202150;

2.蚌埠医学院临床1系2007级4班,安徽 蚌埠 233030;

3.上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科,上海 200092)

**【摘要】 目的** 探讨在PSA灰区(tPSA 4-10ng/ml)前列腺特异性抗原(PSA)、游离前列腺特异性抗原/总前列腺特异性抗原(f/tPSA)、前列腺特异性抗原密度(PSAD)对前列腺增生症(BPH)、前列腺癌(PCa)的诊断效用。**方法** 162例患者经临床确诊后分为BPH组104例和PCa组58例,分别检测其血清PSA、f/tPSA、直肠超声检测前列腺体积并测算PSAD数值。**结果** PCa组血清tPSA与BPH组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。PCa组血清f/tPSA较BPH组明显降低( $P<0.01$ ),PCa组PSAD值较BPH组明显升高( $P<0.01$ )。随f/tPSA、PSAD升高,PCa诊断的敏感度也升高但特异度下降。PSAD对PCa诊断特异度明显高于f/tPSA比值。**结论** f/tPSA比值和PSAD对诊断BPH、PCa具有重要意义。

**【关键词】** 前列腺特异性抗原(PSA);前列腺特异性抗原密度(PSAD);前列腺增生症(BPH);前列腺癌(PCa)

**【中图分类号】** R737.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2012)24-04-03

#### Value of f/tPSAD and PSAD in PSA gray zone in the diagnosis of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer.

SUN Peng<sup>1</sup>, BAO Wei-dong<sup>1</sup>, YANG Li-li<sup>2</sup>, SHEN Jian<sup>1</sup>, GU Yan-qing<sup>1</sup>, SHEN Wei<sup>1</sup>, SHEN Jie<sup>1</sup>, YU Qi-wei<sup>1</sup>, CHEN Jian-hua<sup>1,3\*</sup>. 1. Department of Urology, Chongming branch of Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 202150, CHINA; 2. Class 4, Grade 2007, NO.1 Department of Clinical Medicine of Bengbu Medical College, Bengbu, 233030, Anhui, CHINA; 3. Department of Urology, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the diagnostic significance of f/tPSA, PSAD in PSA gray zone (tPSA 4-10 ng/ml) for benign prostatic hyperplasia (BPH); and prostatic cancer (PCa). **Methods** One hundred and sixty-two patients with BPH or PCa were divided into BPH group (n=104) and PCa group (n=58). The serum PSA, f/tPSA were detected. Prostate volume and PSAD were calculated. **Results** The serum tPSA showed no statistically significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The serum f/tPSA in PCa group was significantly lower than that of BPH group ( $P<0.01$ ). PSAD in PCa group is prominently higher than that BPH group ( $P<0.01$ ). With f/tPSA, PSAD increased, the diagnostic sensitivity of PCa is increased, while specificity decreased. The diagnostic specificity of PSAD for PCa is significantly higher than that of f/tPSA. **Conclusion** PSAD is more suitable for differentiating BPH and PCa than f/tPSA.

**【Key words】** Prostate specific antigen (PSA); Prostate specific antigen density (PSAD); Benign prostatic hyperplasia (BPH); Prostatic cancer (PCa)

前列腺癌(PCa)的发病率因地域和人种的不同有明显的差异。欧美国家的前列腺癌发病率在男性恶性肿瘤中占第一位,而众多亚洲国家PCa发病率则低于欧美国家甚多,但是也呈上升趋势<sup>[1]</sup>,本病多见

基金项目:上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院院级课题(编号:Y201012)

作者简介:孙 鹏(1980—),男,上海市人,主治医师,博士。

\*通讯作者:陈建华。E-mail:sunprj@126.com

#### 参 考 文 献

[1] Stupp R, Mason W, van de bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2005, 352: 987-996.

[2] Ferrandon S, Sautier P, Carras J, et al. Telomere profiling: toward glioblastoma personalized medicine [J]. Mol Neurobiol, 2012 [Epub ahead of print].

[3] Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase ii study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiform at first relapse [J]. Br J Cancer, 2000, 83: 588-593.

[4] Langsenlehner T, Groll MJ, Quehenberger F, et al. Neoplasma Inter-

disciplinary treatment of glioblastoma: Analysis of prognostic factors and treatment results in unselected patients [J]. Neoplasma, 2012, 59(6): 662-668.

[5] Heigi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma [J]. N Engl Med, 2005, 352: 997-1003.

[6] De Bonis P, Fiorentino A, Anile C, et al. The impact of repeated surgery and adjuvant therapy on survival for patients with recurrent glioblastoma [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012 [Epub ahead of print].

(收稿日期:2012-06-25)