

# 术后辅助不同放化疗方案对高级别胶质瘤患者的预后分析

李式浩<sup>1</sup>, 徐培坤<sup>1</sup>, 李显雄<sup>1</sup>, 胡光东<sup>2</sup>, 杨成子<sup>1</sup>, 侯保森<sup>1</sup>

(1. 安徽医科大学第一附属医院神经外科, 安徽 合肥 230022;

2. 安徽医科大学第四附属医院神经外科, 安徽 合肥 230031)

**摘要:**目的 分析术后辅助放化疗对高级别胶质瘤(HGG)患者生存期的影响。方法 选择手术切除且经病理证实为HGG的患者81例,其中术后辅助替莫唑胺(TMZ)同步放化疗及6个疗程标准化疗(Stupp方案)患者42例,Stupp方案后TMZ继续化疗39例。分析术后不同放化疗方案对患者生存期的临床疗效。结果 Stupp方案后继续化疗组平均生存期31.87个月较Stupp方案化疗组平均生存期24.38个月长( $P=0.002$ ),差异有统计学意义。TMZ化疗的不良反应主要发生在前6周期,延长化疗周期并未增加化疗毒性。结论 Stupp方案化疗结束后继续化疗可以延长HGG患者的总生存期(OS)。

**关键词:**高级别胶质瘤;生存期分析;化疗;替莫唑胺

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.028

## The prognostic of high-grade glioma patients in post-operation for different chemoradiotherapy in adjuvant treatment

LI Shihao<sup>1</sup>, XU Peikun<sup>1</sup>, LI Xianxiong<sup>1</sup>, HU Guangdong<sup>2</sup>, YANG Chengzi<sup>1</sup>, HOU Baosen<sup>1</sup>

(1. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei,

Anhui 230022, China; 2. Department of Neurosurgery, The Fourth Affiliated Hospital of

Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230031, China)

**Abstract: Objective** To analyzed the influence of different adjuvant chemoradiotherapy treatment strategies for high-grade glioma (HGG) patients after operation. **Methods** Selected eighty-one HGG patients proved by pathology. Forty-two cases received post-operative radiotherapy accompanied with chemotherapy and the later of 6 cycles groups chemotherapy (Stupp protocol). Thirty-nine cases was more than 6 cycles groups, to evaluated the curative effect of the two groups survival time. **Results** The chemotherapy protocol of more than 6 cycles groups average overall survival (OS) was 31.87 months more than 6 cycles groups 24.38 mouths ( $P=0.002$ ). It had significant difference between the two group. TMZ toxicity was mainly occurred in 6 cycles. No obvious adverse reaction was observed in long-term chemotherapy. **Conclusions** Continued chemotherapy when the 6 cycles groups finished can increasing the average survival time of HGG patients.

**Key words:** High-grade glioma; Survival analysis; Chemotherapy; Tomozolomide

脑胶质瘤是颅内最常见的恶性肿瘤,其中WHO病理分级Ⅲ~Ⅳ级的统称为高级别胶质瘤(HGG),约占神经胶质瘤的76%。HGG患者预后差,中位生存期14个月,其中Ⅳ级5年生存率更是低于10%,95%未经治疗的患者生存期不超过3个月<sup>[1-3]</sup>。尽管综合治疗手段不断提升,但仍不能良好控制HGG的进展和复发。联合放化疗是HGG术后综合治疗的一个重要环节<sup>[4-5]</sup>。现对于新诊断的HGG患者推荐术后Stupp方案辅助放化疗<sup>[1]</sup>。本项回顾性研究经手术后病理证实的81例HGG患

者术后辅助替莫唑胺(TMZ)不同放化疗方案的临床资料,分析患者生存期的临床疗效。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

**1.1.1 伦理批准** 本研究经过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准且每次随访均经患者或家属同意,伦理号:快-安医一附院伦审-PJ2016-10-10。

**1.1.2 入组对象** 安徽医科大学第一附属医院2012年1月—2014年12月经首次术后病理诊断为HGG的81例患者,其中:WHOⅢ级47例,WHOⅣ级34例,胶质母细胞瘤34例,间变型星形细胞瘤11例,间变型少突胶质细胞瘤19例,间变型少突星形细胞瘤10例,间变型室管膜瘤5例,间变型神经

基金项目:安徽省科技攻关计划项目(1301042208)

通信作者:徐培坤,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:脑胶质瘤的综合治疗,E-mail:xpkayfy@163.com

节细胞胶质瘤 2 例。男 40 例,女 41 例。年龄 16 ~ 71 岁,平均 49.79 岁。

**1.1.3 排除标准** (1)同步放化疗后化疗少于 6 个周期的;(2)未规律服用化疗药的;(3)失访的患者;(4)肿瘤仅行部分切除或活检的。

**1.1.4 手术情况及分组** 所有患者均行全麻下开颅肿瘤切除术(所有病例均行完全切除或次全切除,其中肿瘤位于额叶 25 例,颞叶 18 例,顶叶 10 例,枕叶 5 例,基底节区 4 例,颞顶叶 6 例,额颞叶 6 例,顶枕叶 3 例,小脑半球 2 例,颞枕叶 1 例,顶枕叶 + 侧脑室壁 1 例)。

根据治疗方式分为术后辅助 Stupp 方案化疗组(TMZ 化疗 6 周期组)42 例(WHO Ⅲ级 23 例,WHO Ⅳ级 19 例)及 Stupp 方案后继续化疗组(TMZ 化疗 >6 周期组)39 例(WHO Ⅲ级 24 例,WHO Ⅳ级 15 例)。

## 1.2 化疗方案

**1.2.1 Stupp 方案组** 为术后 1 月内开始行同步放化疗,放疗单次剂量 1.8 ~ 2 Gy,总剂量 54 ~ 60 Gy;放疗期间, TMZ  $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,与放疗同步进行。放疗结束后间隔 4 周再接受 TMZ 辅助化疗,首程口服剂量为  $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每天同一时间服用,连用 5 d,若患者能够良好耐受,未见明显血液等系统不良反应,则下一个疗程剂量可调至  $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 。服用化疗药前常规给与止吐剂(甲氧氯普胺肌注或托烷司琼静脉滴注)。每次化疗前均常规复查一次血常规、血生化;每 28 d 为一个周期,共行 6 个周期化疗。

**1.2.2 Stupp 方案后继续化疗组** 亦执行上述 Stupp 化疗方案,但 6 周期方案结束后继续进行化疗,即根据患者病情、个人意愿等实际情况,每 3 个月再次行 TMZ 化疗(每个患者 6 个疗程后每次化疗间隔周期相同)。

**1.3 采集资料** 记录患者性别、年龄、术前 KPS 评分、病理级别,术后辅助放化疗情况等基本资料,术后每 3 个月随访 1 次,随访全部患者直至死亡或至末次随访日期,末次随访日期截止 2016 年 6 月,平均随访时间为 28.93 个月;统计已经死亡的患者的总生存期(OS);对尚生存的患者,以末次随访日期为标准计算 OS。分析术后辅助不同放化疗方案对患者生存期的影响。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS16.0 进行统计学分析。应用成组设计的四格表  $\chi^2$  检验分析年龄、性别、术前 KPS 评分、WHO 病理分级、手术切除程度等指标的组间差异。应用 Kaplan-Meier 法绘制两组

生存曲线并行 Logrank 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组 HGG 患者基线比较结果** 两组 HGG 患者的年龄、性别、术前 KPS 评分、WHO 病理分级资料见表 1。经比较均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 两组基线比较/例(%)

项目	TMZ 化疗 >6 周期( $n=39$ )	TMZ 化疗 6 周期( $n=42$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄/岁			0.656	0.418
>50	16(17.81)	21(19.19)		
≤50	23(21.19)	21(22.81)		
性别			1.010	0.315
男	17(19.26)	23(20.74)		
女	22(19.74)	19(21.26)		
KPS 评分/分			0.022	0.881
≥70	22(21.67)	23(23.33)		
<70	17(17.33)	19(18.67)		
WHO 分级			0.381	0.537
Ⅲ级	24(22.63)	23(24.37)		
Ⅳ级	15(16.37)	19(17.63)		
手术切除程度			0.231	0.631
全切	24(25.04)	28(26.96)		
次全切	15(13.96)	14(15.04)		

**2.2 两组生存资料分析** 81 例患者总体术后生存时间 10 ~ 45 个月,平均生存期 27.99 个月,中位生存期 30.00 个月;Stupp 方案组中男 23 例,女 19 例,平均生存期 24.38 个月,中位生存期 28.00 个月;Stupp 方案后继续化疗组中男 17 例,女 22 例,平均生存期 31.87 个月,中位生存期 35.00 个月。

对两组的生存资料进行生存分析,经 Kaplan-Meier 法生存分析及 Log-rank test 检验, $P = 0.002$ ,差异有统计学意义。结合数据看:Stupp 方案后继续化疗组较 Stupp 方案组生存期明显延长。

**2.3 两组并发症和不良反应比较** 在 81 例患者中,最常见的化疗并发症是胃肠道反应和白细胞减少,两者发生率分别为 9.88% (8 例)、6.17% (5 例),并经对症治疗后好转,除 1 例在延长化疗周期间发生胃肠道反应外,其余化疗反应均发生在前 6 周期化疗中。

### 3 讨论

手术切除是目前 HGG 最主要的治疗方法,手术不仅可以切除病变,缓解临床症状,还能明确病理,但由于脑胶质瘤多呈浸润性生长,与相邻脑组织分界不明显,且病灶常向深部脑组织侵犯,手术几乎不可能全切,术后易复发,预后不理想<sup>[6]</sup>。术后辅助放疗是 HGG 重要的治疗方法,尽管对 HGG 的综合治疗可暂时缓解病情进展,但仍不能治愈肿瘤,患者生存期也不尽人意。TMZ 做为新一代烷化剂,近十几年在治疗脑胶质瘤中不断推广并得到广泛认可<sup>[7-8]</sup>,2005 年 Stupp 等<sup>[9]</sup>报道术后联合 TMZ 同步放化疗及后续 6 个周期化疗的 GBM 患者平均生存时间为 14.6 个月。且研究表明术后化疗不良反应较小<sup>[10]</sup>。EORTC/NCIC 在过去 30 年获得治疗 GBM26981 试验证明:联合放化疗等综合治疗平均可以延长 2.5 个月生存期<sup>[9]</sup>。此后人们对 HGG 术后化疗的探索显示长期 TMZ 疗法可能是安全可行的<sup>[11-12]</sup>。

Stupp 等<sup>[9,13]</sup>临床研究成为治疗新诊断 HGG 的标准方案。但对于 Stupp 方案结束后的继续治疗是否有助于进一步提高患者生存期仍未有明确的定论。2013 年 Darlix 等<sup>[14]</sup>报道了 38 例术后行 TMZ 6 个周期化疗和 20 例至少行 TMZ 9 个周期化疗的(平均 14 个周期,延长化疗周期为 28 d)胶质母细胞瘤(GBM)患者的 12、18、24、36 个月中位生存期比较,结果显示前者生存期较后者短(分别是 94% vs 100%,84% vs 93%,65% vs 76%,22% vs 48%),并从血小板计数、红细胞计数、白细胞计数等方面比较了二者的血液学毒性,结果显示长期化疗药物毒性小于 6 周期化疗( $P = 0.02$ );Barbagallo 等<sup>[11]</sup>比较了 37 例于术后第 2 或第 3 天即行 TMZ 化疗的 GBM 患者,根据化疗周期比较了 19 例化疗超过 6 个周期最长 101 周期和 18 例化疗不足 6 周期的中位生存期(28 个月 vs 8 个月, $P = 0.0001$ )及无进展生存期(20 个月 vs 4 个月, $P = 0.0002$ ),结果显示大于 6 周期化疗对于延长 GBM 患者的生存期有显著意义且延长化疗周期并不增加药物毒性反应。Roldan 等<sup>[15]</sup>回顾性分析了 23 例 GBM 患者经同步放化疗后给予 TMZ = 6 个疗程化疗和 29 例 TMZ > 6 个疗程患者的生存期,结果显示后者的无进展生存期及中位生存期(16.5 个月 vs 24.6 个月, $P = 0.031$ )均较前者长;Mannas 等<sup>[16]</sup>随访了 5 例长期 TMZ 化疗的脑胶质瘤患者,其中 4 例 HGG 患者(2 例 III 级,2 例 IV 级)行了最少 45 周期,最长 61 周期的 TMZ 长期化疗,4 例患

者均获得长期生存。国外其他机构也做了类似研究,亦证实长周期疗法优于小于或等于 6 周期的化疗方案<sup>[17]</sup>。国内徐维林等<sup>[18]</sup>研究了 93 例 HGG 患者,其中 45 例术后 TMZ 化疗大于 6 周期,48 例化疗周期等于 6 周期,结果示长周期的化疗可以显著延长患者生存期(39 个月 vs 28 个月, $P = 0.011$ );李刚等<sup>[19]</sup>研究了术后行 TMZ 化疗大于 6 周期(7 ~ 24 周期)的 32 例胶质瘤患者,研究显示长周期化疗的患者具有较高的反应率和无进展生存期(28.6 个月)且是安全的。本项研究回顾性分析比较了术后行 Stupp 方案与 Stupp 方案后继续化疗的患者 OS 差异,结果提示后者的 OS 较前者长,且长期化疗并未见明显毒副作用,这与国际上大部分研究成果是相符的。现针对 HGG 的治疗已有多家机构建议可以适当延长化疗周期<sup>[16,20]</sup>,但对于延长化疗期间的周期时间选择及药物剂量尚未有统一定论。

综上所述,对于 HGG 的患者在术后行 Stupp 方案治疗结束后,若患者能够耐受化疗,建议根据病情进一步延长化疗周期;但由于本项研究病例数较少,因此对 HGG 患者术后延长化疗周期时间选择及药物维持剂量更准确的疗效判断有待于日后更大样本的进一步研究。

### 参考文献

- [1] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 2 版. 上海:复旦大学出版社, 2015:619-621.
- [2] 刘正,徐培坤,朱立新,等. 脑胶质瘤中 CLDN-7 基因甲基化状态及蛋白表达的研究[J]. 安徽医药,2013,17(1):53-55.
- [3] FRIEDLEIN K,BOZHOKOV Y,HORE N. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients [J]. *Sci Rep*,2015,5:12373.
- [4] BRZOZOWSKA A,TORUN A,MAZURKIEWICZ M. The impact of surgery on the efficacy of adjuvant therapy in glioblastoma multiforme [J]. *Adv Clin Exp Med*,2015,24(2):279-287.
- [5] 储进锦,张帆,王凡,等. 辐射对人胶质瘤 U251 细胞 COX-2 和 survivin 表达的影响[J]. 安徽医药,2015,19(11):2115-2118.
- [6] 江涛,刘福生. 脑胶质瘤[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [7] PENAS-PRADO M,HESS KR, FISCH MJ, et al. Randomized phase II adjuvant factorial study of dose-dense temozolomide alone and in combination with isotretinoin, celecoxib, and/or thalidomide for glioblastoma [J]. *Neuro-Oncol*, 2015, 17(2): 266-273.
- [8] 王永杰. 替莫唑胺胶囊同步放化疗治疗胶质母细胞瘤的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2013,11(13):153-154.
- [9] STUPP R,WARREN P,MASON MD, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*,2005,352(2):987-996.