替莫唑胺联合伽马刀与单纯伽马刀治疗脑转移癌疗效比较

王娟,詹必红,康亚辉,周庆,夏世会,洪福
(安徽省肿瘤医院放疗科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 分析比较替莫唑胺联合伽马刀治疗脑转移癌与单独伽马刀治疗脑转移癌的临床疗效以及不良反应。**方法** 将确诊脑转移癌病人34例,分成两组:单独伽马刀治疗组(单独组,总剂量35~48 Gy/10~12 f);替莫唑胺联合伽马刀治疗组(联合组,伽马刀治疗期间同时予以口服替莫唑胺150 mg·m^{-2}·d^{-1},d1~5,放疗结束后继续予以3周期替莫唑胺辅助化疗,方案为150 mg·m^{-2}·d^{-1},d1~5,28 d为1周期)。比较分析两组近期疗效以及不良反应。**结果** 单独组和联合组治疗近期有效率分别为56.25%和88.89%(P=0.031),1年生存率分别为43.75%和55.56%(P=0.216)。两组白细胞、血小板减少发生概率相似(P>0.05)。急性脑损伤发生率较高,均以Ⅰ级损伤为主(联合组为44.44%,单独组为50%)。**结论** 替莫唑胺联合伽马刀治疗脑转移癌是一种安全有效的新型治疗手段,病人耐受性较好。

关键词:脑转移癌;伽马刀;替莫唑胺
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.039

Comparative analysis of the clinical efficacy of temozolomide combined with Gamma knife with single Gamma knife treatment of brain metastases

WANG Juan, ZHAN Bihong, KANG Yahui, ZHOU Qing, XIA Shihui, HONG Fu
(*Department of Radiotherapy, Anhui Tumor Hospital, Hefei, Anhui* 230022, *China*)

Abstract: Objective Tocomparethe clinical efficacy and adverse reactions of two brain metastases treatments: temozolomide combined with Gamma knife treatment and single Gamma knife treatment. **Methods** 34 patients diagnosed brain metastases were randomly divided into two groups: single gamma knife treatment group (total dose of 35-48 Gy/ 10-12f); temozolomide combined with gamma knife treatment group (During gamma knife treatment, concurrentwithoral temozolomide 150 mg·m^{-2}·d^{-1}, day 1 to 5. After the radiotherapy regimen completed, the patients were continually administered oral temozolomide adjuvant chemotherapy for 3 cycles. The schedule of chemotherapy was temozolomide 150 mg·m^{-2}·d^{-1}, day 1 to 5, 28 days as one cycle.). Short-term efficacy and adverse reactions of these two groups were compared. **Results** The short term effective rates of single radiotherapy group and combination groupwere 56.25% and 88.89% respectively (P=0.031), 1 year survival rates were 43.75% and 55.56% respectively (P=0.216). The two groups had similar reduce probability of white blood cells and platelets (P>0.05). High incidence of acute brain injury occured in both groups, most of the injury were grade I damage, (the radiotherapy group was of 50%, while combination group of 44.44%). **Conclusions** Temozolomide combined with Gamma knife treatment of brain metastaseswas a safe and effective treatment, and patient tolerance was better.

Key words: Brain metastases; Gamma knife; Temozolomide

脑转移癌是颅外恶性肿瘤累及脑实质、脑脊膜、脑神经和颅内血管的转移性肿瘤。颅外肿瘤病人中25%~40%出现脑转移,30%~50%的死因为颅内病变未控与复发,我国常见的恶性肿瘤如肺癌、乳腺癌、黑色素细胞瘤等常合并有脑转移[1]。目前脑转移传统治疗手段有外科手术、放疗、化疗,手术切除适合表浅单一脑转移灶,适用范围受限;传统化疗药物难以通过血脑屏障,疗效欠佳;而放疗成为脑转移的临床常用治疗手段[2]。有报道指出全脑放疗为目前脑转移癌常用治疗方式,但有效率低[3]。替莫唑胺与放疗同步有放疗增敏作用[4],近年来国内学者李豆豆等[5]报道两者联合应用疗效优于单独放疗,目前成为新的治疗手段。本研究对安徽省肿瘤医院放疗科2013年6月—2014年12月期间18例替莫唑胺联合伽马刀治疗病人与16例单纯伽马刀治疗病人,进行回顾性对比分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年6月—2014年12月收治于安徽省肿瘤医院的34例脑转移瘤病人,按数字表法随机分为两组,其中替莫唑胺联合放疗组(联合组)18例,单纯放疗组(单独组)16例。疾病类型如下:16例肺癌,11例乳腺癌,3例结直肠癌,2例肾

癌,2 例黑色素细胞瘤。其中男性病人为 15 例,女性病人为 19 例,平均年龄为 56.18 岁。两组病人在性别、年龄、病情严重程度等一般资料上均差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(见表 1)。

表 1 34 例脑转移癌病人的临床资料比较/例

组别	性别		年龄/岁		病灶个数		
	男	女	<65	≥65	1	2	3
单独组	6	10	13	3	7	6	3
联合组	9	9	15	3	6	8	4
P 值	0.350		0.611		0.380		

1.2 纳入标准 所有入组病人均符合以下条件:(1)影像学上有可测量的病灶,且病灶最大直径 <4 cm;(2)年龄 <70 岁;(3)KPS 评分≥70 分,转移瘤数目≤3 个,预期生存期 >3 个月;(4)血常规、肝肾功能及心电图正常;(5)无放化疗禁忌证。

1.3 方法

1.3.1 *放射治疗* 采用伽马刀治疗。放疗定位以头部面网进行体位固定,在螺旋 CT 下进行增强薄层扫描(2.5 mm)。核准 Z 线值及病人体表标记点的 X、Y、Z 坐标参数及重复摆位读数,将定位扫描所获得的定位图像通过网络或光盘传输系统输入到伽玛刀治疗计划系统。参照近期头颅增强 MRI 片在 CT 定位图像上勾画正常组织(视神经、视交叉、眼球、晶体、脑干等),GTV 为颅内转移灶,GTV 外放 3 mm 为 PTV(计划靶区)。处方剂量每次 3.5 ~4.0 Gy,每周 5 次。总剂量 35 ~48 Gy。

1.3.2 *化疗方案* 放疗期间同时予以口服替莫唑胺 150 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,d1 ~5,放疗结束后继续予以 3 周期替莫唑胺辅助化疗,方案为 150 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,d1 ~5,28 d 为 1 周期。

1.4 疗效与评价 (1)近期临床疗效评价实体瘤的疗效评价标准(RECIST),以 CT、MRI 为评定标准。完全缓解(CR):所有目标病灶消失,无新病灶出现,至少维持 4 周。部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小≥30%,至少维持 4 周。疾病稳定(SD):基线病灶长径总和有缩小但未达 PR 或有增加但未达进展。疾病进展(PD):基线病灶长径总和增加≥20% 或出现新病灶。(CR + PR)/总病例数 ×100% =有效率。(2)不良反应评估:采用美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)急性放疗损伤分级标准和常用药物毒性标准 V3.0 对治疗过程血液毒性进行评价。

1.5 统计学方法 采取 SPSS 19.0 软件分析数据,用 Kaplan-Meier 法计算生存率,组间比较采用 Fisher 精确检验,组间生存率比较采用 Log-Rank 检验,以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 治疗完成情况 34 例病人均完成治疗,治疗中均予以甘露醇等脱水剂使用,其中 3 例(单独组 1 例,联合组 2 例)出现Ⅲ级急性脑损伤,予以脱水剂/抗癫痫药物治疗,症状缓解后继续完成治疗。

2.2 近期疗效比较 34 例病人治疗结束 3 月后复查 CT 或 MRI 检查评价近期疗效,单独组和联合组治疗有效率分别为 56.25% 和 88.89%,差异有统计学意义($\chi^2=4.636$,$P=0.031$),见表 2。

2.3 生存时间 联合组 1 年生存率为 55.56%(10/18),单独组 1 年生存率为 43.75%(7/16),两组间差异无统计学意义($P=0.216$)(图 1)。

2.4 不良反应比较 单独组与联合组两组白细胞减少分别为 18.75% 和 27.78%、血小板减少分别为 6.25% 和 5.56%,发生概率相似,差异无统计学意义($P>0.05$);两组急性脑损伤发生率较高,其中单独组为 75.00%,联合组略高于单独组为 83.33%,但两组急性脑损伤均以Ⅰ级损伤为主(分别为 50.00%,44.44%),两组间仍差异无统计学意义(见表 3)。

表 2 两组近期疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率
单独组	16	6(37.5)	3(18.75)	4(25.0)	3(18.75)	9(56.25)
联合组	18	9(50.0)	7(38.89)	1(5.56)	1(5.56)	16(88.89)

表 3 两组毒副反应比较/例(%)

组别	例数	Ⅰ~Ⅱ级白细胞减少	Ⅰ~Ⅱ级血小板减少	急性脑损伤		
				Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
单独组	16	3(18.75)	1(6.25)	8(50.00)	3(18.75)	1(6.25)
联合组	18	5(27.78)	1(5.56)	8(44.44)	5(27.78)	2(11.11)
P 值		0.693	1.000		0.681	

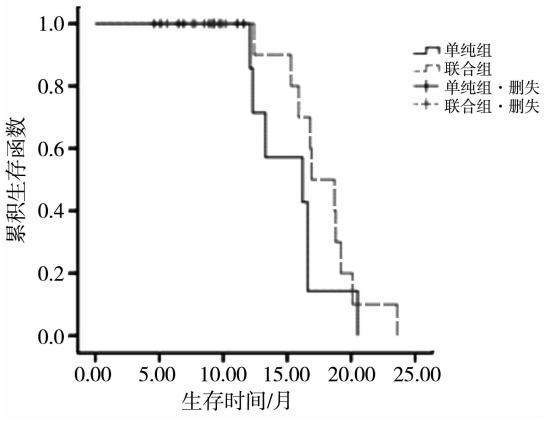

图 1 单纯组与联合组 Kaplan-Meier 生存曲线图

3 讨论

脑转移癌是肿瘤常见并发症之一,病人一旦出现脑转移提示病情进入晚期,脑转移癌总体疗效差,为肿瘤治疗失败主要原因[6]。单独伽马刀治疗有良好的局部控制率,但并不能提高病人总生存率[7],因此需考虑联合治疗手段,来提高肿瘤病人的总生存率。对于头颈部、胸部肿瘤同步放化疗为新的有效手段,且临床资料已证明同步放化疗疗效优于单纯放疗[8]。脑转移癌本身亦存在化疗敏感性,但因血脑屏障存在,降低化疗药物敏感性[9]。替莫唑胺是新型的口服第二代烷化剂,目前主要用于治疗恶性脑胶质瘤和间变星形细胞瘤,它能通过血脑屏障,有较高的脑脊液药物浓度,能有效改善脑转移瘤病人预后[10]。

国外有报道指出替莫唑胺联合放疗治疗脑转移瘤具有协同作用且具有很好的耐受性[11]。联合放化疗不仅可以利用替莫唑胺代谢产物所具有的细胞毒性及放疗本身对细胞的杀伤作用,还可以利用替莫唑胺的放疗增敏性作用,两种方法结合可提高脑转移瘤的局部控制率[12]。

本研究结果提示替莫唑胺联合伽马刀治疗,局部控制率优于单独伽马刀治疗。这一结果与李子煌等[13]结果基本一致。在不良反应方面,Abrey 等[14]报道替莫唑胺联合放疗安全、耐受性好,本研究提示血液毒性发生率低,神经毒性反应以Ⅰ级为多见,且替莫唑胺联合放疗组与单纯放疗组间无差别,故替莫唑胺联合伽马刀治疗脑转移病人耐受性较好,易于应用临床治疗。由于本研究病例数有限,病人个体差异大,有存在偏倚可能。研究结果提示两组病例 1 年生存率相似,并差异无统计学意义($P>0.05$),联合组未表现出明显优势,这一结果可能与样本量少,随访时间较短有关。故对于替莫唑胺联合伽马刀治疗脑转移癌是否能延长生存期以及提高远期疗效,仍然需要大样本以及长期随诊研究。

参考文献

[1] 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京:中国协和大学出版社,2011:1200-1204.

[2] 李亚辉,邢月明,吴伟,等. 脑转移瘤的治疗现状[J]. 临床医药实践,2015,40(9):685-688.

[3] 王喜旺,杨华堂,周定标. 脑转移瘤的治疗现状[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2013,40(1):47-51.

[4] 印海林,吴伟莉,金风,等. 调强放射治疗联合同步及辅助替莫唑胺化疗治疗脑胶质瘤术后残余病灶的临床研究[J]. 肿瘤,2011,31(5):428-431.

[5] 李豆豆,毕卓菲,姜燕慧,等. 全脑放疗联合替莫唑胺治疗非小细胞肺癌脑转移的效果[J]. 广东医学,2015,36(10):1534-1536.

[6] 杨好,杨新辉,苏加利. 替莫唑胺联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的疗效[J]. 广东医学,2013,34(7):1115-1117.

[7] KIM DG,LUNSFORD LD. Current and Future Management of Brain Metastasis[J]. Prog Neurol Surg,2012,25:150-151.

[8] 周明镇,郭竑,翟田田,等. 单纯放疗与同期放化疗治疗食管癌的效果比较[J]. 广东医学,2015,36(1):110-113.

[9] 李娈,江昊,周涛,等. 吉非替尼与放疗联合替莫唑胺对无症状肺腺癌脑转移治疗的临床疗效[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(9):1985-1988.

[10] HASSLER MR,PFEIFER W,KNOCKE-ABULESZ TH,et al. Temozolomide added to whole brain radiotherapy in patients with multiple brain metastases of non-small-cell lung cancer:a multicentric Austrian phase II study[J]. Wien Klin Wochenschr,2013,125(15/16):481-486.

[11] ANTONADOU D,PARASKEVAIDIS M,SARRIS G,et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases[J]. J Clin Oncol,2002,20(17):3644-3650.

[12] HARDEE ME,FORMENTI SC. Combining stereotactic radiosurgery and systemic therapy for brain metastases:a potential role for temozolomide[J]. Front Oncol,2012,2:99.

[13] 李子煌,李先明,杨东,等. 替莫唑胺联合同步放疗治疗脑转移瘤 15 例[J]. 广东医学,2013,34(24):3801-3804.

[14] ABREY LE,CHRISTODOULOU C. Temozolomide for treating brain metastases[J]. Semin Oncol,2001,28(4 Suppl 13):34-42.

(收稿日期:2016-06-20,修回日期:2016-12-13)