

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.24.024

榄香烯维持治疗新诊断高级别胶质瘤临床研究*

杨群英¹, 山常国², 郭琤琤¹, 林富华¹, 张 蓓¹, 蔡林波², 陈忠平^{1△}

(1. 中山大学肿瘤防治中心·华南肿瘤学国家重点实验室, 广东 广州 510060; 2. 广东三九脑科医院
肿瘤综合诊疗科, 广东 广州 510510)

摘要:目的 探讨榄香烯维持治疗新诊断高级别胶质瘤的临床疗效。方法 选取中山大学肿瘤防治中心神经外科和广东三九脑科医院肿瘤科2015年2月至2018年10月收治的新诊断高级别胶质瘤患者52例,其中Ⅳ级22例,Ⅲ级30例。患者规范治疗结束后第4周起静脉滴注榄香烯乳状注射液400~600 mg/d。采用经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)或皮下植入输液港静脉给药,连续用药10~14 d为1个疗程,每月重复疗程。如肿瘤无进展且不良反应可耐受,则共计用药6个疗程;如果肿瘤进展则改用其他抗肿瘤方案。结果 Ⅳ级和Ⅲ级胶质瘤患者的中位总生存时间分别为22.0个月[95% CI(17.7, 26.3)]和41.0个月[95% CI(35.8, 46.2)],中位无进展生存时间分别为11.0个月[95% CI(9.1, 12.9)]和16.0个月[95% CI(13.9, 18.0)]。3例发生轻度消化道不良反应,1例发生Ⅰ度血小板减少,3例因发生静脉炎终止治疗。无发热、过敏等不良反应发生。结论 榄香烯乳状注射液维持治疗可改善规范治疗后新诊断高级别胶质瘤患者的生存状况,且耐受性良好。

关键词:新诊断高级别胶质瘤;榄香烯;规范治疗;维持治疗;生存时间;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)24-0090-04

Clinical Study of Maintenance Therapy with Elemene for Newly Diagnosed High-Grade Glioma

YANG Qunying¹, SHAN Changguo², GUO Chengcheng¹, LIN Fuhua¹, ZHANG Bei¹, CAI Linbo², CHEN Zhongping¹

(1. Sun Yat-sen University Cancer Center · State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou, Guangdong, China 510060; 2. Department of
Oncology, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou, Guangdong, China 510510)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of maintenance therapy with elemene in the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. **Methods** From February 2015 to October 2018, 52 patients with newly diagnosed high-grade gliomas (including 22 patients with grade IV and 30 patients with grade III) admitted to the Department of Neurosurgery of Sun Yat-sen University Cancer Center and the Department of Oncology of Guangdong 999 Brain Hospital were selected. The patients in the two groups were injected 400-600 mg/d of Elemene Emulsion Injection intravenously at the fourth week after the end of standard treatment. The drugs were administered intravenously through the peripherally inserted central catheter (PICC) or subcutaneous infusion port implantation. The drugs were administered continuously for 10-14 d as a course of treatment, and the course of treatment was repeated every month. If the tumor did not progress and the adverse reactions could be tolerated, a total of six courses of treatment were given. If the tumor progressed, other antitumor regimens were used. **Results** The median overall survival (OS) time of patients with grade IV or III gliomas were 22.0 months [95% CI (17.7, 26.3)] and 41.0 months [95% CI (35.8, 46.2)], respectively. The median progression-free survival (PFS) time of patients with grade IV or III gliomas was 11.0 months [95% CI (9.1, 12.9)] and 16.0 months [95% CI (13.9, 18.0)], respectively. Three cases had mild gastrointestinal adverse reactions, one case had grade I thrombocytopenia, and three cases terminated the treatment due to phlebitis. There were no adverse reactions such as fever or allergic reaction. **Conclusion** Maintenance therapy with Elemene Injection can improve the survival of patients with newly diagnosed high-grade glioma after standard treatment, and the tolerance is good.

Key words: newly diagnosed high-grade glioma; elemene; standardized treatment; maintenance therapy; survival time; clinical efficacy

高级别胶质瘤包括世界卫生组织(WHO)分类Ⅲ-Ⅳ级的胶质瘤,占原发性脑肿瘤的60%以上,为成人最常见的原发性脑肿瘤。手术联合放射治疗(简称放疗)和化学治疗(简称化疗)进行规范化治疗可改善患者的生存率,但总体预后仍不乐观,易复发。采用Stupp方案治疗新诊断多形性胶质母细胞瘤(GBM)患者的5年生存率仍不足10%^[1]。目前,合理的维持治疗在肿瘤内科治疗中

的优势已逐步显现,合理的维持治疗能延缓或防止复发,改善预后。如急性淋巴细胞白血病首次缓解后应用全反式维甲酸、慢性淋巴瘤患者长期给予利妥昔单抗、中晚期非小细胞肺癌患者予吉非替尼或培美曲塞、肠癌患者予西妥昔单抗或卡培他滨等均可提高肿瘤缓解率,改善患者的生存状况及生活质量。榄香烯提取自温郁金,其相对分子质量小且脂溶性高,可通过多途径发挥

*基金项目:广东省中医药局科研课题[20151169]。

第一作者:杨群英,女,博士,副主任医师,研究方向为神经肿瘤的化疗和综合治疗,(电子信箱)yangqy@sysucc.org.cn。

△通信作者:陈忠平,男,博士,主任医师,教授,研究方向为神经肿瘤的手术和综合治疗,(电子信箱)chenzhp@sysucc.org.cn。

抗肿瘤作用^[2]。榄香烯用于治疗肿瘤已逾20年^[3],但尚无其用于高级别胶质瘤维持治疗的相关报道。与细胞毒性化疗药物比较,该药毒副作用小,无明显肝肾功能损害,骨髓抑制发生率低,可长期多疗程使用而无耐药产生^[4],且可通过血脑屏障,推测其适用于肿瘤的维持治疗。本研究旨在观察新诊断高级别胶质瘤患者经规范化治疗后予榄香烯维持治疗的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:手术后经病理组织学证实为WHOⅢ级胶质瘤[含间变性星形细胞瘤(AA)、间变性少突胶质细胞瘤(AOG)、间变性少突星形细胞瘤(AOA)]或Ⅳ级胶质瘤[含多形性胶质母细胞瘤(GBM)]^[5];术后接受放疗和化疗(替莫唑胺,每天200 mg/m²,第1~5天,每28天为1个疗程,共计6个疗程)规范治疗后肿瘤无进展;年龄18~65岁;卡氏生活质量(KPS)评分≥60分;预计生存期≥3个月;无主要器官功能障碍;具体化验指标要求:白细胞计数 $>4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血小板计数 $>100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血红蛋白 $>10 \text{ g/dL}$,血清胆红素低于正常值上限的1.5倍;丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平低于正常值上限的2倍;血肌酐 $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 。本研究经中山大学肿瘤防治中心医学伦理委员会批准(审批号B2014-039-01)。患者签署知情同意书。

排除标准:行放射刀治疗;妊娠期或哺乳期;化脓性及慢性感染性伤口迁延不愈;肝、肾、心功能不全;有严重精神病史;研究者认为不宜参加本试验。

病例选择与分组:选取中山大学肿瘤防治中心神经外科和广东三九脑科医院肿瘤科2015年2月至2018年10月收治的新诊断高级别胶质瘤患者52例,其中Ⅲ级胶质瘤30例(AA 23例,AOG 5例,AOA 2例),Ⅳ级胶质瘤22例(均为GBM)。男34例,女18例;年龄19~63岁,中位年龄47岁;KPS评分60~100分,中位值70分;肿瘤大小2.2~8.6 cm,中位值4.5 cm;肿瘤位于额、颞、顶或枕叶46例,位于脑室、基底节、胼胝体6例;

1.2 方法

52例患者均予规范化治疗,规范化治疗结束后第4周起,每天将榄香烯乳状注射液(大连华立金港药业有限公司,国药准字H10960114)400~600 mg溶于0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液500 mL,3~4 h静脉滴注。用药前30 min将地塞米松5 mg溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中进行预处理,滴注结束后用0.9%氯化钠注射液100 mL冲管。采用经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)或皮下植入输液港静脉给药,以连续用药10~14 d为1个疗程,每个月重复疗程。治疗期间每

周至少随诊1次,治疗结束后门诊和电话随访,3年内每3个月复查头颅核磁共振(MRI),3年后每半年复查1次,每个疗程开始前需行血常规、肝肾功能检查,基本正常后方可继续下1个疗程。如肿瘤无进展且不良反应可耐受,则共计用药6个疗程;如肿瘤进展则改用其他抗肿瘤方案。

1.3 观察指标和疗效判定标准

观察指标:记录总生存时间(OS,指患者手术确诊至死亡时间或末次随访的时长)和无进展生存的时间(PFS,指患者手术确诊至肿瘤进展或末次随访的时长)。

疗效判定^[6]:每3个月或临床怀疑肿瘤进展时复查1次头颅MRI平扫+增强+液体衰减反转恢复序列(FLAIR),分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)。

安全性:不良事件严重程度判断参照“癌症治疗不良事件通用术语标准(4.0版)”^[7]判定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。采用Kaplan-Meier法行生存分析,绘制生存曲线,生存曲线比较行Log-Rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗情况

52例患者均予榄香烯乳状注射液治疗2~10疗程,中位值6疗程,7例超中位值;13例因肿瘤进展、依从性差和发生静脉炎等而用药未达1疗程。

2.2 生存状况

截至2019年12月,共随访11.5~59.0个月,中位随访时间为31.0个月。截至末次随访日,52例患者中肿瘤进展49例(Ⅳ级27例,Ⅲ级22例),其中死亡41例(Ⅳ级21例,Ⅲ级20例)。Ⅳ级和Ⅲ级患者的中位OS分别为22.0个月[95% CI(17.7, 26.3)]和41.0个月[95% CI(35.8, 46.2)]($P = 0.0$),详见图1;中位PFS分别为11.0个月[95% CI(9.1, 12.9)]和16.0个月[95% CI(13.9, 18.0)]($P = 0.1$),详见图2。

2.3 不良反应

52例患者中,3例出现轻度恶心、上腹部不适等消化道不良反应,1例出现Ⅰ度血小板减少,给予对症治疗后均恢复。无发热、过敏等不良反应发生。43例采用深静脉置管(PICC置管25例,输液港18例)给药的患者均未发生静脉炎。9例浅静脉给药的患者中有3例因发生静脉炎终止榄香烯乳状注射液治疗,给予50%硫酸镁湿敷及多磺酸黏多糖乳膏外用后症状消失。

3 讨论

新诊断高级别胶质瘤治疗困难,预后差。即使采用目前标准的术后放疗联合替莫唑胺化疗进行规范治疗,

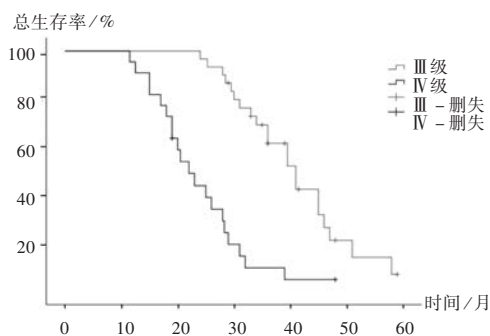


图1 不同级别胶质瘤患者总生存时间曲线

Fig. 1 Overall survival time curve of patients with different grades of glioma

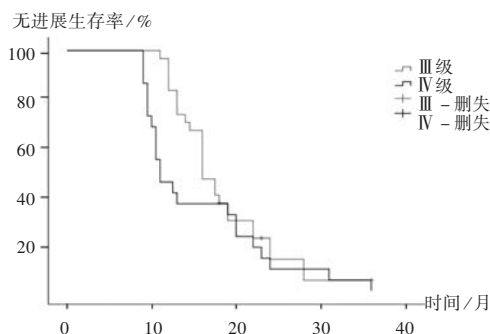


图2 不同级别胶质瘤患者无进展生存时间曲线

Fig. 2 Progression-free survival time curve of patients with different grades of glioma

新诊断 GBM 患者的中位生存时间也不超过 15 个月。肿瘤电场治疗(TTField)联合替莫唑胺辅助化疗和维持治疗可延长其生存时间至接近 21 个月^[8],但价格昂贵,绝大部分患者难以承受。故在其完成一线术后放化疗等规范化治疗后,继续通过有效、低毒、方便且经济的药物维持治疗有可能进一步提高肿瘤缓解率,改善患者的生存状况及生活质量。但目前恶性胶质瘤的化疗及靶向药物的选择十分有限,且受血脑屏障的影响,很多药物不能进入颅内,影响了抗肿瘤效果。

榄香烯为我国自主研发的国家二类非细胞毒性广谱抗肿瘤药物,具有较好的血脑屏障通透性,其主要活性成分 β -榄香烯可通过抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用,可作用于激酶、转录因子、生长因子及其受体、蛋白质等多个分子靶点,还能调节肿瘤血管生成和转移相关关键分子如血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)、E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达,调节免疫反应,增强癌细胞对放化疗的敏感性,并对恶性肿瘤的多药耐药(MDR)有影响。最近的研究还表明, β -榄香烯能诱导细胞自噬,阻止肿瘤细胞凋亡^[9]。ZHU 等^[10]的研究表明, β -榄香烯能显著抑制胶质瘤细胞的生长,且呈剂量和时间依赖性。2017 年,中山大学肿瘤防治中心首次报道了 β -榄香烯在抑制胶质瘤干细胞样细胞(GSLCs)

中的作用。FENG 等^[11]的研究表明, β -榄香烯可通过下调 Notch1 的表达来选择性地抑制 GSLCs 的增殖、球体形成和体内肿瘤的发生,有助于替莫唑胺消除 GSLCs 和非干细胞,以巩固疗效,从而改善胶质瘤的预后。近年的体内、外实验发现, β -榄香烯能通过抑制 DNA 损伤修复而显著提高胶质母细胞瘤的放射敏感性和化疗敏感性,可作为胶质瘤放化疗的潜在增敏药物^[12]。最近的一项单中心、回顾性、非随机对照临床研究显示,63 例新诊断的 GBM 患者在术后替莫唑胺化疗/放疗基础上联合或不联合 β -榄香烯治疗^[13],接受 β -榄香烯联合治疗患者的中位 PFS(11 个月比 8 个月)和 OS(21 个月比 18 个月)均有改善。此外, β -榄香烯还能显著降低放化疗所致血液毒性。

本团队曾回顾性分析了 2000 年 2 月至 2010 年 2 月收治的 122 例术后经规范化放化疗的初诊恶性脑胶质瘤患者的临床资料^[14],与其比较,本研究中 IV 级和 III 级胶质瘤患者的中位 OS 及中位 PFS 均延长。与 Stupp 方案比较,本研究中 IV 级胶质瘤(GBM)患者的生存期也有延长。但本研究中入组患者均为经过规范化抗肿瘤治疗后肿瘤情况稳定者,这部分患者可能对放疗和化疗相对敏感,属预后较好的患者,因此存在选择偏倚。本研究原计划在 1 年内入组 100 例患者,但实际在 3 年内仅入组 52 例,原因有:1)GBM 和 AA 为高度侵袭性肿瘤,目前标准治疗方案疗效不佳,很多患者还未完成标准治疗时肿瘤就已进展、复发,导致不能入组;2)医师对维持治疗的认知不足,参与研究的医院只有 2 家,患者入组缓慢;3)患者对维持治疗依从性不足,完成标准治疗后不愿意继续定时去医院输液。

文献[15]报道,榄香烯注射液可导致发热和过敏等不良反应,但本研究中未观察到,可能与用药前常规给予地塞米松预处理有关。建议在使用榄香烯注射液前尽量采用深静脉给药,并注意深静脉置管护理,详细询问过敏史,在用药过程中注意观察不良反应,及时处理。

综上所述,采用榄香烯注射液维持治疗可改善规范化治疗后新诊断高级别胶质瘤患者的生存状况,且耐受性良好。但本研究入组病例较少,存在选择偏倚,仍需要多中心、大样本随机对照进一步验证。

参考文献

- [1] STUPP R, HEGI ME, MASON WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 459-466.
- [2] 麻杰, 陈娟, 赵冰洁, 等. 抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(5): 1184-1191.
- [3] JIANG Z, JACOB JA, LOGANATHACHETTI DS, et al. β -Elemene: Mechanistic Studies on Cancer Cell Interaction and Its