

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0112-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.026



替莫唑胺联合伽玛刀立体定向放射治疗高级别脑胶质瘤 预后及术后残留复发影响因素分析*

付琳, 兰艳[△]

(黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院, 湖北 黄石 435000)

摘要:目的 探讨替莫唑胺联合伽玛刀立体定向放射治疗高级别脑胶质瘤术后残留的预后,并分析其影响因素。方法 选取医院2021年1月至2023年1月收治的高级别脑胶质瘤术后残留患者117例,根据治疗方案的不同分为对照组(54例)和观察组(63例)。两组均行伽玛刀立体定向放射治疗,然后行脱水治疗3~5 d;观察组患者加服替莫唑胺胶囊,治疗2周期。比较两组临床疗效、不良反应发生情况及术后残留复发情况。采用单因素分析和二元 Logistic 回归分析识别联合治疗患者术后残留复发的独立危险因素。结果 观察组总有效率为73.02%,显著高于对照组的48.15% ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率与对照组相当(55.56% vs. 64.81%, $P > 0.05$);观察组术后残留复发率为22.22%,显著低于对照组的40.74% ($P < 0.05$)。患者年龄(≥ 60 岁)、肿瘤直径(≥ 5 cm)及次全切治疗均为影响术后残留复发的独立危险因素 ($P < 0.05$)。结论 替莫唑胺联合伽玛刀立体定向放射治疗高级别脑胶质瘤,可进一步提升疗效,降低术后残留复发风险。患者年龄(≥ 60 岁)、肿瘤直径(≥ 5 cm)、次全切治疗为患者术后残留复发的独立危险因素。

关键词: 替莫唑胺;伽玛刀立体定向放射;高级别脑胶质瘤;术后残留复发;影响因素

Prognosis of Temozolomide Combined with Gamma Knife Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of High - Grade Gliomas and Influencing Factors of Postoperative Residual Recurrence

FU Lin, LAN Yan

(Huangshi Central Hospital · Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei, China 435000)

Abstract: Objective To investigate the prognosis of temozolomide combined with Gamma Knife stereotactic radiotherapy in the treatment of postoperative residues of high - grade gliomas, and to analyze its influencing factors. **Methods** A total of 117 patients with postoperative residues of high - grade gliomas admitted to the hospital from January 2021 to January 2023 were selected and divided into the control group (54 cases) and the observation group (63 cases) according to different treatment regimens. The patients in the two groups underwent Gamma Knife stereotactic radiotherapy, and then received dehydration treatment for 3 - 5 d, on this basis, the patients in the observation group received Temozolomide Capsules orally for two cycles. The clinical efficacy, incidence of adverse reactions and postoperative residual recurrence between the two groups were compared. The univariate analysis and binary Logistic regression analysis were used to identify the independent risk factors for postoperative residual recurrence in patients receiving combined therapy. **Results** The total effective rate in the observation group was 73.02%, which was significantly higher than 48.15% in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (55.56% vs. 64.81%, $P > 0.05$). The postoperative residual recurrence rate in the observation group was

*基金项目:湖北省自然科学基金创新发展联合基金项目[2022CFD062]。

第一作者:付琳,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)13986607618@163.com。

[△]通信作者:兰艳,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)390097500@qq.com。

菌群、氧化应激及T淋巴细胞平衡的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(17):3050-3053.

[20] SHARMA R, KUMARI M, KUMARI A, et al. Diet supplemented with phytochemical epigallocatechin gallate and probiotic Lactobacillus fermentum confers second generation synbiotic effects by modulating cellular immune responses and antioxidant capacity in aging mice[J]. Eur J Nutr, 2019, 58(7): 2943-2957.

[21] 余燕娟. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清炎症因子与儿童哮喘控制测试评分痰液嗜酸性粒细胞水平相

关性及诊断价值[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(1): 44-47.

[22] 尹婉宜, 沈 扬, 张丽红, 等. 青黄散加解毒化痰方治疗骨髓增生异常综合征疗效及对患者血清可溶性细胞间黏附分子-1、转化生长因子- β_1 的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(8): 1056-1059.

[23] 孙芳红, 李 娜, 朱林佳, 等. 肠道菌群失调与肺部感染患者应激反应及免疫功能的相关性研究[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(6): 461-465.

(收稿日期:2023-09-14;修回日期:2024-05-28)

22.22%, which was significantly lower than 40.74% in the control group ($P < 0.05$). Patients' age (≥ 60 years), tumor diameter (≥ 5 cm) and incomplete resection therapy were the independent risk factors for postoperative residual recurrence ($P < 0.05$).

Conclusion Temozolomide combined with Gamma Knife stereotactic radiotherapy in the treatment of high - grade gliomas can further improve the efficacy and decrease the risk of postoperative residual recurrence. Patients' age (≥ 60 years), tumor diameter (≥ 5 cm) and incomplete resection therapy are the independent risk factors for postoperative residual recurrence in patients.

Key words: temozolomide; Gamma Knife stereoscopic radiotherapy; high - grade glioma; postoperative residual recurrence; influencing factor

世界卫生组织(WHO)将Ⅲ、Ⅳ级脑胶质瘤归为高级别脑胶质瘤。其属常见的侵入性原发性神经系统肿瘤,发病率占成人脑胶质瘤总数的35%~45%^[1-2],具有浸润性生长的生物学特性,以病情发展快、病死率高、易复发等为显著特点。临床脑胶质瘤患者的中位总生存期仅14.6个月,而复发性高级别脑胶质瘤患者不足6个月^[3]。脑胶质瘤主要以手术治疗,但难完全切除病灶,易导致术后残留复发,故术后常通过放射治疗进一步控制病情进展^[4]。伽玛刀立体定向放射治疗属挽救治疗,肿瘤控制效果良好,且可减少对病灶周围神经组织的损伤^[5]。替莫唑胺为第2代烷化剂类抗肿瘤药咪唑四嗪前体药,可高效通过血脑屏障,是治疗恶性脑瘤的一线药物^[6]。有研究认为,伽玛刀立体定向放射治疗联合替莫唑胺可显著提高治疗总有效率^[2,7]。鉴于此,本研究中探讨了该联合治疗方案对高级别脑胶质瘤患者预后的影响,同时分析患者术后残留复发的影响因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》^[8]脑胶质瘤诊断标准,病理检查确诊为高级别脑胶质瘤;初发性脑胶质瘤;年龄 ≥ 18 岁;预计生存期 > 6 个月;临床资料完整。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(编号:hsz2021-006),患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:其他恶性肿瘤;严重基础疾病;心、肝、肾等器官功能障碍;伴精神疾病、认知障碍;有血液系统疾病史或肾衰竭疾病史;依从性差,无法按要求完成研究;对本研究拟用药物过敏或有严重药品不良反应史。

病例选择与分组:选取医院2021年1月至2023年1月收治的高级别脑胶质瘤术后残留患者117例,按治疗方案的不同分为对照组(54例)和观察组(63例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1(BMI为体质量指数)。

1.2 方法

两组患者术后均行伽玛刀立体定向放射治疗,后行脱水治疗3~5 d,酌情联合激素适量,观察患者体征指标,对症治疗。观察组患者加服替莫唑胺胶囊(江苏天士力帝益药业有限公司,国药准字H20060880,规格为每粒100 mg)口服,每次150 mg/m²,每日1次,连续

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	BMI($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)
对照组($n = 54$)	26/28	51.96 $\pm$ 17.44	23.52 $\pm$ 3.31
观察组($n = 63$)	28/35	47.54 $\pm$ 16.83	24.70 $\pm$ 4.18
χ^2/t 值	0.161	1.393	1.673
P 值	0.689	0.166	0.097

服药5 d后停药23 d为1周期,治疗2周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

治疗结束后采用1.5T头部磁共振平扫+增强扫描完成复查以判定疗效。显效,靶病灶消失,未出现新病灶;有效,靶病灶最大径之和减小,未出现新病灶;无效,靶病灶最大径之和增大,或出现新病灶(含死亡)。总有效=显效+有效。记录治疗期间患者放射性脑水肿、骨髓抑制、胃肠道反应、头晕头痛等不良反应发生情况和术后残留复发情况。

1.4 影响因素分析

完整收集观察组患者的临床资料,根据患者是否出现术后残留复发将患者分为复发组和未复发组,行单因素分析,以单因素分析结果中有统计学差异的影响因素为自变量,患者术后残留是否复发为因变量,赋值后行二元Logistic回归分析,识别该术后残留复发的独立危险因素。

1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析独立影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6(KPS为卡氏生活质量量表)。观察组术后残留复发率为22.22%,显著低于对照组的40.74%($P < 0.05$)。

3 讨论

手术切除为高级别脑胶质瘤目前首选的治疗方案,可在短期内较好地抑制肿瘤细胞的增殖,而术后常规的全脑放射治疗可部分杀灭残存的癌细胞^[9]。但由于该过程受正常组织剂量限制,放射治疗后患者依然存在较高的复发率和较低的生存率^[10]。高级别脑胶质瘤术后残留复发是脑肿瘤临床常见恶性病变,侵袭性强、

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]				
组别	显效	有效	无效	总有效
对照组(<i>n</i> = 54)	8(14. 81)	18(33. 33)	28(51. 85)	26(48. 15)
观察组(<i>n</i> = 63)	22(34. 92)	24(38. 10)	17(26. 98)	46(73. 02)
χ^2 值	7. 597			
<i>P</i> 值	0. 006			

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]					
组别	放射性脑水肿	骨髓抑制	胃肠道反应	头晕头痛	合计
对照组(<i>n</i> = 54)	23(42. 59)	2(3. 70)	6(11. 11)	4(7. 41)	35(64. 81)
观察组(<i>n</i> = 63)	17(26. 98)	3(4. 76)	9(14. 29)	6(9. 52)	35(55. 56)
χ^2 值	1. 037				
<i>P</i> 值	0. 309				

表 4 观察组患者术后残留复发影响因素的单因素分析

Tab. 4 Univariate analysis of factors affecting postoperative residual recurrence in the observation group					
项目		未复发组(<i>n</i> = 49)	复发组(<i>n</i> = 14)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别	男	23(46. 94)	5(35. 71)	0. 556	0. 456
	女	26(53. 06)	9(64. 29)		
年龄	≥ 60 岁	5(10. 20)	12(85. 71)	27. 796	< 0. 001
	< 60 岁	44(89. 80)	2(14. 29)		
BMI($\bar{X} \pm s, \text{kg} / \text{m}^2$)		25. 06 ± 4. 15	23. 46 ± 4. 16	1. 272	0. 208
肿瘤直径	≥ 5 cm	9(18. 37)	10(71. 43)	12. 145	0. 001
	< 5 cm	40(81. 63)	4(28. 57)		
切除范围	全切	38(77. 55)	3(21. 43)	12. 723	< 0. 001
	次全切	11(22. 45)	11(78. 57)		
癫痫发作	有	17(34. 69)	8(57. 14)	2. 293	0. 130
	无	32(65. 31)	6(42. 86)		
术前 KPS 评分	≥ 70 分	33(67. 35)	4(28. 57)	6. 755	0. 009
	< 70 分	16(32. 65)	10(71. 43)		
病理类型	星形细胞瘤	15(30. 61)	6(42. 86)	0. 287	0. 592
	其他	34(69. 39)	8(57. 14)		
肿瘤部位	幕上	26(53. 06)	7(50. 00)	0. 041	0. 840
	幕下	23(46. 94)	7(50. 00)		
多病灶	是	10(20. 41)	4(28. 57)	0. 080	0. 777
	否	39(79. 59)	10(71. 43)		
肿瘤周围水肿	是	12(24. 49)	5(35. 71)	0. 243	0. 622
	否	37(75. 51)	9(64. 29)		

病死率高。文献报道,术后胶质瘤的复发率高达 90%,其中的原位病灶 20 mm 范围内复发率约 80%^[11]。《脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版)》^[12]指出,高级别脑胶质瘤术后残留治疗中以有效延长患者总生存期为预后目标。替莫唑胺为首个口服有效的咪唑四嗪类抗肿瘤药,其活化产物可穿过患者的血脑屏障直接作用于肿瘤病

表 5 变量赋值情况

Tab. 5 Variable assignment			
变量	赋值	变量	赋值
术后残留	复发:1;未复发:0	切除范围	次全切:1;全切:0
患者年龄	≥ 60 岁:1;< 60 岁:0	KPS 评分	< 70 分:1;≥ 70 分:0
肿瘤直径	≥ 5 cm:1;< 5 cm:0		

表 6 多因素 Logistic 回归分析

Tab. 6 Multivariate Logistic regression analysis					
危险因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
患者年龄	3. 666	1. 267	8. 374	39. 087(3. 264,468. 092)	0. 004
肿瘤直径	3. 231	1. 510	4. 577	25. 297(1. 311,488. 005)	0. 032
切除范围	2. 845	1. 605	5. 739	46. 758(2. 012,1 086. 680)	0. 017
术前 KPS 评分	1. 143	1. 196	0. 912	3. 136(0. 301,32. 709)	0. 339

灶,在提高脑组织血药浓度的同时,有效控制脑胶质瘤的进展,从而延长患者的生存期^[13-14]。本研究结果显示,相较单用放射治疗,联用替莫唑胺在显著提高疗效的同时,不会明显增加不良反应。该研究结果与卫润斐等^[15]的结论基本一致。

本研究中,联合治疗方案下老年(≥ 60 岁)患者较非老年患者更易出现术后残留复发。研究发现,*FNI* 基因在胶质瘤患者脑组织中的表达水平显著高于正常脑组织,且老年患者 *FNI* 基因高表达比例显著高于非老年患者,进一步佐证了年龄 ≥ 60 岁是患者术后残留复发的独立危险因素^[16]。肿瘤直径被认为是各类肿瘤复发的危险因素,如徐龙等^[17]研究发现,直肠癌肿瘤直径与癌胚抗原(CEA)呈非线性关联,CEA 水平的升高二次增大了肿瘤直径,其反映了肿瘤细胞的活跃状态,与术后复发密切相关;陈姚等^[18]认为,肿瘤直径可用于构建肝癌早期复发的预测模型(且该模型表现能力较好),与本研究术前肿瘤直径 ≥ 5 cm 是影响患者残留复发的独立危险因素结论相似。本研究中手术全切治疗患者复发概率显著低于次全切治疗患者,与张海军等^[19]的研究结论基本一致。此外,本研究中单因素分析结果显示,KPS 与术后残留预后相关,但多因素分析结果提示其并非独立危险因素,可能因本研究为单中心研究,样本量较低等导致^[20]。

综上所述,替莫唑胺联合伽玛刀立体定向放射治疗高级别脑胶质瘤,可进一步提升疗效,降低术后残留复发风险。患者年龄(≥ 60 岁)、肿瘤直径(≥ 5 cm)、次全切治疗为患者术后残留复发的独立危险因素。可针对性开展预防,以进一步降低术后残留复发风险。

参考文献

[1] 潘晓燕,范宜娟,杨滢瑜,等. 老年脑胶质瘤组织中骨膜蛋白及 EMT 标记物的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2021,41(21):4641-4643.
[2] 陶真宁,孙 颖,张海波,等. 伽玛刀立体定向放射治疗复