

替莫唑胺与洛莫司汀治疗脑胶质瘤的临床观察

邓研农

Clinical Observation of Temozolomide and Lomustine in Treating with Gliomas

DENG Yan-nong

Department of Oncology, Laibin People's Hospital of Guangxi, Laibin 546100, China

Abstract :Objective To compare the therapeutic effect ,survival and safety of temozolomide(TMZ) and lomustine(CCNU) on glioma. **Methods** A total of 64 postoperative patients with glioma were randomly divided into two groups:TMZ treatment and CCNU treatment group. All patients were performed conventional radiotherapy, 2 Gy/d,5 d/W,4~6 weeks as a treatment course ,for a total of 50~60 Gy. After radiotherapy ,TMZ group were treated with TMZ (0.015~0.02) mg/(cm²·d) by orally for 5 days during 28-day cycle. CCNU group were treated with CCNU(0.005~0.006)mg/(cm²·d) by orally for 5 days during 28-day cycle. **Results** The effect in TMZ group were superior to CCNU group($U=1.9675, P=0.0245$);the average survival time of patients in TMZ group were longer than that of in CCNU group($t=7.7611, P=0.000$);the happening rate of nausea ,vomiting and tired in TMZ group was lower than that in CCNU group($\chi^2=4.0635, P=0.0437$);The myelotoxicity in TMZ group were slighter than that in CCNU group($U=3.2314, P=0.0006$). **Conclusion** TMZ can improve the patients with gliomas in the symptoms and survival quality better ,and produce higher response rate compared to CCNU in patients with gliomas.

Key words :Glioma ;Temozolomide (TMZ) ;Lomustine (CCNU)

摘要:目的 比较替莫唑胺(TMZ)与洛莫司汀(CCNU)治疗脑胶质瘤的疗效、生存期及不良反应。方法 64例首次术后脑胶质瘤患者随机分为 TMZ组和 CCNU组各32例,两组患者先给予常规放疗,2 Gy/d,5 d/W,共持续4~6 W,射线总剂量50~60 Gy。放疗结束后1周开始化疗。TMZ组口服 TMZ (0.015~0.02)mg/(cm²·d),5 d/W,每5天为1个疗程,每疗程间隔23天,28天为1个治疗周期,根据患者耐受情况给药3~5个周期。CCNU组口服 CCNU(0.005~0.006)mg/(cm²·d),5 d/W,疗程和治疗周期同 TMZ组。**结果** TMZ组疗效明显优于 CCNU组($U=1.9675, P=0.0245$);TMZ组平均生存期(14.5±2.5)月,明显高于 CCNU组(10.5±1.5)月($t=7.7611, P=0.000$);TMZ组恶心、呕吐、乏力的发生率明显低于 CCNU组($\chi^2=4.0635, P=0.0437$);TMZ组骨髓抑制程度明显低于 CCNU组($U=3.2314, P=0.0006$)。 **结论** TMZ比 CCNU 更明显地缩小肿瘤体积,延长患者的生存期,副作用少,提高患者的生活质量,值得临床推广应用。

关键词:脑胶质瘤;替莫唑胺;洛莫司汀

中图分类号:R739.4 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)10-0737-03

0 引言

脑胶质瘤是神经系统最常见的恶性肿瘤,具有高复发率和高病死率的特点^[1]。临床一般采用手术治疗并辅以放疗、化疗、免疫及基因治疗等综合治疗,但治疗效果差,平均存活时间仅为36~48周,两年内存活率仅为8%~12%^[2]。我院自2005年1月~2007年6月观察了脑胶质瘤术后应用替莫唑胺(temozolomide, TMZ)化疗的效果,并与洛莫司汀(lomustine, CCNU)疗效对照,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准

(1)术后病理证实为Ⅱ~Ⅲ级间变性星形细胞瘤或多形性胶质母细胞瘤;(2)肿瘤标本检测甲基鸟嘌呤甲基转移酶(MGMT)均为阴性;(3)患者自愿并为术后未行放疗和化疗;(4)卡氏生活质量评分^[3](Karnofsky Performance Scale, KPS)≥60分;(5)血液常规检查正常:血红蛋白(Hb)≥100 G/L,白细胞(WBC)≥4.0×10⁹/L,血小板(PLT)≥100×10⁹/L;(6)肝肾功能正常。排除妊娠或哺乳期妇女、对亚硝胺类烷化剂过敏者以及有严重的全身性疾病或活动期感染疾病患者。本组入选病人共64例,随机分为观察组(TMZ组)和对照组(CCNU

收稿日期:2008-05-21;修回日期:2008-07-25

作者单位:546100 广西来宾市人民医院肿瘤科

作者简介:邓研农(1963-),男,本科,主治医师,主要从事肿瘤的放、化疗工作

组)各 32 例,其中 TMZ 组男 20 例,女 12 例;年龄 26 ~ 65 岁,平均(49.5 ± 1.5)岁;肿瘤次全切除 26 例,部分切除 6 例。CCNU 组男 18 例,女 14 例;年龄 25 ~ 64 岁,平均(50.5 ± 2.5)岁;肿瘤次全切除 25 例,部分切除 7 例。两组患者性别、年龄、肿瘤切除程度等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均于术后 15 ~ 20 天行常规放疗,2 Gy/d,5 d/W,共持续 5 ~ 6 W,射线总剂量 50 ~ 60 Gy。放疗结束后 1 周开始化疗。TMZ 组:口服 TMZ(天津天士力公司产品)(0.015 ~ 0.02) mg/(cm² · d),5 d/W,每 5 天为 1 个疗程,每疗程间隔 23 天,28 天为 1 个治疗周期,根据患者耐受情况给药 3 ~ 5 个周期(最少 3 个周期)。CCNU 组:口服 CCNU(0.005 ~ 0.006) mg/(cm² · d),5 d/W,疗程和治疗周期同 TMZ 组。

1.3 观察指标

(1) 疗效:按 WHO 标准^[3]判断,完全缓解(CR):肿瘤病灶完全消失并至少维持 4 周以上;部分缓解(PR):肿瘤病灶体积缩小 50%;稳定(SD):肿瘤病灶体积缩小 25%,但 < 50%,无新病灶出现;病变进展(PD):肿瘤体积增大 25%,或有新病灶出现。化疗开始前 7 天内行头颅增强 CT 或 MR 增强检查了解颅内肿瘤的残留情况,化疗开始后每 1 个月行 CT 或 MR 增强检查观察肿瘤的体积变化,判断并记录两组的有效率。有效率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%。(2) 生存时间:两组患者均随访满 1 年以上,记录其生存期。(3) 不良反应。化疗开始每天观察患者的胃肠道反应和乏力等情况,每周复查 1 次肝肾功能和血常规,记录两组患者的 WBC 和 PLT 的变化。骨髓抑制的观察根据 WHO 分级^[4]分为 0 ~ 度,0 度:WBC 4.0 × 10⁹/L, PLT 100 × 10⁹/L; 度:WBC 3.0 ~ 3.9 × 10⁹/L, PLT 75 ~ 99 × 10⁹/L; 度:WBC 2.0 ~ 2.9 × 10⁹/L, PLT 50 ~ 74 × 10⁹/L; 度:WBC 1.0 ~ 1.9 × 10⁹/L, PLT 25 ~ 49 × 10⁹/L; 度:WBC < 1.0 × 10⁹/L, PLT < 25 × 10⁹/L。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 10.0 软件进行数据处理,计数资料组间比较采用 ² 检验,计量资料组间比较采用 t 检验,等级资料组间比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 见表 1。

表 1 两组疗效比较(n, %)

Tab 1 The therapeutic effect of two groups(n, %)

Groups	n	CR	PR	SD	PD
TMZ group	32	16(50.0)	9(28.1)	5(15.6)	2(6.3)
CCNU group	32	11(34.4)	5(15.6)	10(31.2)	6(18.8)

经秩和检验:U = 1.9675; P = 0.0245

2.2 两组生存时间比较

TMZ 组在随访期内死亡 10 例(31.3%),平均生存期为(14.5 ± 2.5)月;CCNU 组死亡 15 例(46.9%),平均生存期为(10.5 ± 1.5)月。两组平均生存期比较差异有统计学意义($t = 7.7611, P = 0.000$)。

2.3 不良反应

TMZ 组先后有 10 例(31.3%)患者出现恶心、呕吐和乏力现象,CCNU 组则有 18 例(56.3%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.0635, P = 0.0437$)。两组患者均未出现与化疗有关的肝肾功能损害,但出现不同程度的骨髓抑制现象(可在一定时期内恢复,无远期骨髓抑制发生),见表 2。

表 2 两组骨髓抑制程度比较(n, %)

Tab 2 The myelotoxicity degrees of two groups(n, %)

Groups	n	0 degree	degree	degree	degree
TMZ group	32	23(71.8)	7(21.9)	2(6.3)	0(0)
CCNU group	32	10(31.2)	15(46.9)	6(18.8)	1(3.1)

经秩和检验:U = 3.2314, P = 0.0006

3 讨论

TMZ 是一种新的咪唑四嗪类衍生物抗肿瘤药物,适于胃的酸性环境,食物对其影响不大,口服生物利用度为 98%^[1]。TMZ 的细胞毒效应源于它对 DNA 碱基的强甲基化,对肿瘤细胞的核酸、蛋白质及肽亲核区发生作用^[5]。在碱性条件下,TMZ 可迅速断裂生成活性甲基重氮离子,由于脑肿瘤较周边组织具有更高的碱性 pH 值,其易于肿瘤部位激活、集聚。CCNU 作为一种亚硝基脲类烷化剂,易透过血脑屏障,是目前临床较常使用的治疗颅内恶性胶质瘤的化疗药物之一,且毒性较低。在治疗颅内肿瘤上,国内外文献^[2,5-7]普遍认为 TMZ 疗效明显,显示了良好的前景。曾宪起等^[6]报道 38 例脑胶质瘤术后应用 TMZ 化疗,有效率达 44.74%,明显高于 CCNU 组的 11.77% ($P < 0.05$),指出 TMZ 比 CCNU 更明显地缩小肿瘤体积,改善患者的临床症状,提高其生活质量。2005 年 Stupp 等^[7]为全面评价替莫唑胺与同期放疗加辅助化疗与单纯放疗对于新诊断的高度恶性胶质瘤患者的疗效进行了一项临床期研究。结果显示两组中位生存时间分别为 14.6 月和 12.1 月;2 年生存率分别为 26.5% 和 10.4%:中



位无肿瘤进展生存时间分别为6.9月和5.0月,且不良反应十分轻微。本研究结果显示,两组有效率经秩和检验差异有统计学意义($U = 1.9675, P = 0.0245$)。TMZ组平均生存期为(14.5 ± 2.5)月,明显高于CCNU组的(10.5 ± 1.5)月($t = 7.7611, P = 0.000$)。TMZ组的恶心、呕吐、乏力的不良反应率为31.3%,也明显低于CCNU组的56.3%($\chi^2 = 4.0635, P = 0.0437$)。TMZ组的骨髓抑制程度明显低于CCNU组($U = 3.2314, P = 0.0006$)。进一步表明TMZ在加速脑胶质瘤细胞死亡,缩小肿瘤体积,延缓肿瘤复发,延长患者生命等方面具较好的临床疗效,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] 陈步东,杨玉山. 替莫唑胺治疗颅内恶性胶质瘤疗效观察[J]. 中国现代神经疾病杂志,2004,4(4):220-223.

[2] Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide [J]. J Clin Oncol, 2002,20(5):1375-1382.
 [3] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2003:45-48.
 [4] 秦凤展. 肿瘤内科治疗学[M]. 1版. 北京:人民军医出版社,2004:166.
 [5] 曾宪起,杨树源. 单独应用替莫唑胺对手术后脑原发性恶性胶质瘤患者进行化疗的临床观察[J]. 现代神经疾病杂志,2003,3(5):270-273.
 [6] 曾宪起,申长虹,浦佩玉,等. 应用替莫唑胺对照司莫司丁治疗恶性脑胶质瘤的疗效观察[J]. 中华神经外科杂志,2006,22(4):204-207.
 [7] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. N Engl J Med,2005,352(10):987-996.

[编辑:安凤;校对:周永红]

· 短篇个案 ·

宫颈非霍奇金淋巴瘤 1 例

朱正鹏,贾国凤,沈勤,杨微荣,马健波,李凯

关键词:宫颈肿瘤;淋巴瘤;淋巴瘤样病变
 中图分类号:R737.33 文献标识码:D
 文章编号:1000-8578(2008)10-0739-01

1 临床资料

患者,女,60岁,因绝经后阴道出血15天于2006年3月13日来我院就诊。患者无明显诱因出现阴道出血,量中等,无腹痛、腹胀,无发热乏力等其他不适,既往有糖尿病、高血压病史。查体:生命体征稳定,全身浅表淋巴结未扪及肿大,心肺(-),肝脾未触及;妇科检查:宫颈轻度糜烂,触之易出血,质硬,余无特殊。全身体检未发现其他部位病灶。

病理检查:宫颈组织黏膜内有大片转化淋巴细胞增生,其中有滤泡中心母细胞和滤泡中心细胞,周围混杂大量浆细胞及其他炎性细胞,宫颈腺体被挤压分隔开,部分腺体被侵犯。免疫组化:(+),(-),CD3(-),CD45RO(-),CD20(+),CD79(+),AE1/AE3(-),CgA(-)。病理诊断:原发性宫颈非霍

奇金淋巴瘤(B细胞性)。

2 讨论

原发性宫颈淋巴瘤十分罕见,占有非霍奇金淋巴瘤的1%左右^[1],占同期原发性宫颈恶性肿瘤的0.9%^[2],绝大多数为B细胞淋巴瘤,预后相对较好。一般无发热、贫血、淋巴结肿大等全身症状。大多数为宫颈糜烂或宫颈弥漫肿大,或呈息肉样改变,少见溃疡形成。组织学表现为弥漫大细胞型淋巴瘤的形态,可见异型增生的淋巴细胞侵犯宫颈腺体,考虑淋巴瘤时应进行详细的检查,以排除其他部位淋巴瘤累及宫颈,同时应做免疫组化染色进行鉴别诊断,主要有、B细胞标记(CD20、CD79)、T细胞标记(CD3、CD5、CD45RO)、AE1/AE3、CgA,有条件时可行TCR和IgH

基因重排检测。本病例行盆腔野放疗,随访16月,目前患者一般情况尚好。

由于宫颈淋巴瘤罕见,容易误诊或漏诊,诊断时应与宫颈淋巴瘤样病变、未分化小细胞癌相鉴别。(1)宫颈淋巴瘤样病变,亦称“假性淋巴瘤”,是一种罕见的良性淋巴组织增生性病变,临床表现与宫颈淋巴瘤十分相似,形态学表现为反应性淋巴组织增生,可见多量不成熟的淋巴细胞,细胞异型性明显,但前者免疫表型表现为淋巴组织呈多克隆增生,即、均阳性,TCR和IgH基因重排检测显示无单克隆条带^[3]。(2)未分化小细胞癌,肿瘤细胞巢状片状分布,通过免疫组化染色与淋巴瘤鉴别并不难,前者AE1/AE3、EMA阳性。

(本病例承蒙华中科技大学同济医学院邓仲端教授会诊,特此致谢)

参考文献:

[1] Lagoo AS,Robboy SJ. Lymphoma of female genital tract:current status[J]. Int J Gynecol Pathol,2006,25(1):1-21.
 [2] 孙敏,曹军宁,张国玲,等. 10例原发性宫颈淋巴瘤临床分析[J]. 中华肿瘤杂志,1997,19(3):206-208.
 [3] 马捷,石群立,孟奎,等. 宫颈淋巴瘤样病变7例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志,2005,12(6):405-408.

[编辑:安凤;校对:刘红武]

收稿日期:2007-10-15;修回日期:2008-01-09
 作者单位:442008 湖北十堰,郧阳医学院附属东风医院病理科
 作者简介:朱正鹏(1977-),男,本科,主治医师,主要从事妇科肿瘤基础研究与病理诊断