

# 应用替莫唑胺治疗 63 例视神经胶质瘤的疗效观察

宋晓征<sup>1</sup>,李成杰<sup>1</sup>,张紫寅<sup>2</sup>,唐建建<sup>2</sup>

(1.成都三六三医院,四川 成都 610041;2.海南医学院附属医院,海南 海口 570102)

**摘要:** [目的] 观察视神经胶质瘤(optic pathway glioma, OPG)术后联合替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的治疗效果。[方法] 收集 2007 年 6 月至 2011 年 9 月收治的 75 例经术后病理检查确诊为视神经胶质瘤患者的临床资料。63 例患者(治疗组)在外科手术治疗后给予替莫唑胺化疗,对照组 12 例患者未服用替莫唑胺。随访 6~24 个月。[结果] 替莫唑胺化疗的有效率为 84.1%,患者平均肿瘤无进展生存时间为 11.4±4.5 个月。TMZ 治疗组无一例肿瘤患者复发,而对照组 2 例视神经胶质瘤复发,治疗组肿瘤复发率明显低于对照组( $\chi^2=5.34, P<0.05$ )。两组患者脑水肿发生率无明显差异。[结论] 视神经胶质瘤患者术后联合替莫唑胺化疗效果明显,可延长患者的生存时间,降低肿瘤的复发率。

**关键词:** 替莫唑胺;视神经胶质瘤;化疗

**中图分类号:** R730.264 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)06-0473-04

## Clinical Efficacy of Temozolomide in 63 Cases with Optic Pathway Gliomas

SONG Xiao-zheng<sup>1</sup>, LI Cheng-jie<sup>1</sup>, ZHANG Zi-yin<sup>2</sup>, et al.

(1. 363 Hospital, Chengdu 610041, China; 2. Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

**Abstract:** [Purpose] To investigate the clinical effect of surgery combined with temozolomide (TMZ) chemotherapy for optic pathway gliomas (OPG). [Methods] The data of 75 patients pathologically proved OPG from June 2007 to September 2011 were enrolled in this study. After the surgical treatment, 63 cases were treated with temozolomide based on body surface area, and 12 cases without temozolomide as control group. All were followed up for 6~24 months. [Results] The clinical response rate of temozolomide chemotherapy was 84.1%, the mean tumor progression-free survival was 11.4±4.5 months. In the follow-up time, no patient in temozolomide group was recurrent, while 2 cases of glioma recurrence were observed in control group. There was lower glioma recurrence rate in temozolomide group than that in control group ( $\chi^2=5.34, P<0.05$ ). There was no significant difference of rate of cerebral edema between two groups. [Conclusion] Postoperative combined with temozolomide may prolong the survival, and reduce the recurrence in patient with optic pathway gliomas.

**Key words:** temozolomide; optic pathway gliomas; chemotherapy

视神经胶质瘤(optic pathway glioma, OPG)为一种罕见的颅内原发性肿瘤,大约占人类眼眶内肿瘤的 1.5%~6.5%<sup>[1]</sup>,临床主要表现为视力下降、眼球突出、视野缺损,肿瘤累及下丘脑可出现多饮、多尿、性早熟等。视神经胶质瘤常见的发病部位有下丘脑、视交叉、球后视神经、外侧膝状体整个通路。发病多见于少年儿童,但病因不明,可能与先天颅内畸形或者

早期接触射线有关,有学者报道可能与神经纤维瘤病 1 型(neuro-fibromatosis type 1, NF-1)有关<sup>[2]</sup>。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)于 20 世纪末上市,是近年来研究较为广泛的新型口服烷化剂类化疗药物,其主要作用机制是在基因水平使得肿瘤细胞的 DNA 甲基化和错配修复失败。国内外多个研究报道证实, TMZ 抗肿瘤谱较宽、安全可口服、与其他药物没有叠加毒性,易于透过血脑屏障,可用于治疗高、低级别的脑胶质瘤患者,延长中位生存时间;也可治疗白

收稿日期:2013-01-26;修回日期:2013-03-18

通讯作者:张紫寅, E-mail: 270883089@qq.com

血病、黑色素瘤、淋巴瘤等软组织实体瘤。本文对2007年6月至2011年9月视神经胶质瘤术后联合TMZ治疗的患者63例病例进行分析,旨在探讨TMZ的临床疗效与神经胶质瘤患者预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院2007年6月至2011年9月收治的经术后病理检查确诊为视神经胶质瘤患者75例,其中男性32例,女性43例;左眼36例,右眼39例;年龄4~29岁,平均发病年龄17岁。其中,63例患者术后联合TMZ治疗。化疗前所有患者血红蛋白、白细胞计数、血小板计数均未见异常,且无明显肝肾功能损害;其余12例患者为对照组,术后未服用TMZ(5例患者采用其他化疗方案,1例患者对TMZ过敏,6例患者肝肾功能较差或者怀孕不能服用化疗药物)。

按照眼球突出度分类:19例患者眼球突出<3mm,32例为3~5mm,24例>5mm。眼底检查情况:11例患者无法检查,48例患者视乳头水肿,16例患者视乳头萎缩。视力检查结果:23例患者视力<0.1,21例患者视力为0.1~0.3,31例患者视力>0.3。伴随症状:下丘脑受损症状内分泌紊乱者24例,儿童肥胖、性早熟20例,伴有颞、额部头痛、嗜睡者52例。治疗组与对照组患者的一般资料具有可比性。

### 1.2 治疗方案

63例视神经胶质瘤患者于术后7~10d行TMZ化疗。其中手术全切肿瘤21例,近全切除肿瘤35例,部分切除肿瘤7例。化疗前KPS评分为80~100分,平均90分。按照化疗标准方案(5/28方案):第一个疗程依据145~155mg/m<sup>2</sup>体表面积给药;第二个疗程则按照190~210mg/m<sup>2</sup>体表面积给药。每个疗程中,患者口服TMZ,肌注格拉司琼4~6mg预防呕吐,每28d为1个疗程。每次化疗前后常规监测血常规和肝肾功能电解质,复查有无明显肝肾功能障碍、骨髓抑制或感染症状,有无颅内压增高及意识障碍。每两个疗程常规复查头颅部MRI或者CT。12例对照组手术情况:肿瘤全切6例,近全切4例,部分切除1例。

### 1.3 随访及评价

当患者出现明显的化疗副作用或者肿瘤进展即

为本方案治疗终点。术后使用TMZ单药化疗并随访6~24个月。按美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的不良事件通用毒性标准对TMZ的不良反应进行评价:包括脑水肿发生率、白细胞及血小板水平以及消化道恶心、呕吐反应。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行分析,应用Kaplan-Meier方法等分析生存率及中位生存时间。Cox比例风险回归模型分析影响视神经胶质瘤患者预后的因素, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随访结果

治疗组服用TMZ单药化疗2~7个疗程,平均4.34个疗程。肿瘤病灶完全缓解32例,部分缓解21例,病情稳定3例,病情进展7例,有效率为84.1%(53/63)。随访中无一例肿瘤患者复发。对照组2例视神经胶质瘤复发,病理类型为多形性母细胞瘤。治疗组视力恢复情况明显优于对照组,肿瘤复发率明显低于对照组( $\chi^2=5.34, P<0.05$ )(Table 1)。

### 2.2 生存率及其影响因素

Kaplan-Meier检验显示,TMZ化疗组患者的中位生存时间为18.66个月,对照组为8.6个月( $\chi^2=12.07, P<0.05$ )(Figure 1)。本组病例肿瘤平均无进展生存时间为11.4±4.5个月。6个月肿瘤无进展生存率为90.12%,9个月肿瘤无进展生存率为82.34%,1年肿瘤无进展生存率为69.31%。

Table 1 Treatment efficacy between two groups

Prognostic indicators	Different treatment	
	TMZ	Control
Visual field		
Increased	58	9
Reduced	5	3
Visual acuity		
Increased	60	8
Reduced	3	4
Functions of hypothalamic pituitary		
Improved	62	11
Exacerbated	1	1
Recurrence		
Yes	0	2
No	63	10

Cox 比例风险回归模型分析显示：视神经胶质瘤预后与肿瘤淋巴结转移( $P<0.05$ )以及术后化疗有关( $P<0.01$ )(Table 2)。

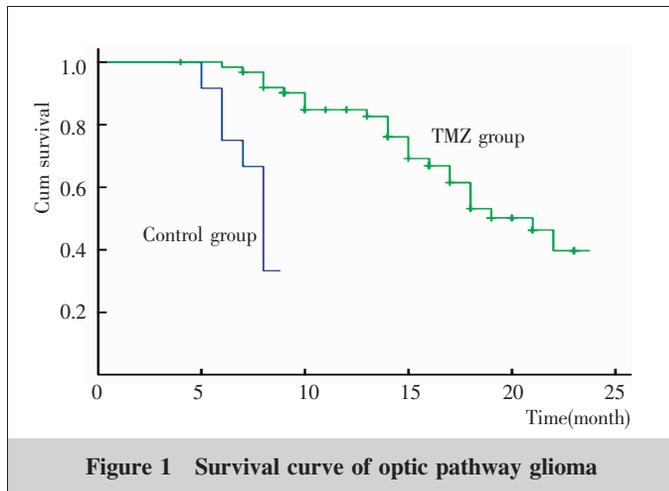


Figure 1 Survival curve of optic pathway glioma

Table 2 Cox regression analysis results of prognosis in OPG

Clinicopathological factors	P value	Exp(B)	95%CI
Gender	0.180	0.604	0.289~1.263
Age	0.222	0.615	0.282~1.343
Histopathological type	0.463	1.321	0.628~2.781
Differentiation degree	0.274	0.688	0.352~1.345
Lymphatic metastasis	0.024	0.069	0.007~0.700
TNM stage	0.736	1.130	0.554~2.306
Different treatment	0.006	0.147	0.037~0.585

### 2.3 不良反应

未服用 TMZ 前,对照组患者与治疗组患者的脑水肿发生率分别为 33.3%(4/12) 和 36.5%(23/63),两组差异无统计学意义( $\chi^2=1.91, P>0.05$ )。化疗后,对照组患者与治疗组患者的脑水肿发生率分别为 8.33%(1/12)和 9.52%(6/63)。治疗组患者血液学毒性发生率为 1.58%(1/63),恶心、呕吐发生率为 4.76%(3/63),毒性分级均为 I~II 级。

## 3 讨论

视神经胶质瘤较为罕见,肿瘤可直接从视神经上发生,也可发生于第三脑室的侧壁而浸润至视路;不同部位的视神经胶质瘤患者预后也各不相同。确诊金标准为术后病理检查。颅脑 CT 和 MRI 可区别视神经肿瘤内有无出血点和钙化灶,在分级、定位、定性及治疗方案中起着主要作用。目前,视神

经胶质瘤治疗方案包括:①外科手术:适用于进展的眶内视神经胶质瘤、视交叉胶质瘤、肿瘤生长较迅速、引起颅内高压、脑积水或者渐进性视力障碍者。

手术切除可缩小肿瘤、保留残存视力和垂体柄功能,恢复患者生活质量。缺点是手术风险较大,心肺功能较差患者难以承受手术应激,手术能达到全切的比率不高,手术后残余的肿瘤细胞数 $<10^9$ 时,影像学检查很难发现病灶而被误判为完全治愈。而且较多视神经胶质瘤发现时已是较晚期,恶性度高,再加上特殊的解剖学部位使得手术切除不彻底、复发风险大<sup>[3]</sup>。②放射治疗:适用于肿瘤体积较大、不能耐受手术的患者,或者年纪较小的儿童,也可联合手术后放疗。放疗的副作用有下丘脑垂体功能障碍(如生长激素缺乏、闭经、性早熟等)、视力下降、脑实质体积减少、中脑病变、视神经进行性钙化,尤其禁用于婴幼儿<sup>[4]</sup>。有学者提出放疗可诱发低度恶性的胶质瘤转化为高度恶性胶质瘤或并发神经纤维瘤病。③化疗:可抑制手术后残余肿瘤细胞的分裂增殖,尤其适用于发生在下丘脑等手术风险较大的视神经胶质瘤的术后补充治疗。卡铂和长春新碱联合化疗可用于病情进展患者,控制幼儿患者肿瘤增长过快、减少放疗并发症、稳定病情、延长患者平均无进展生存期和生存时间。缺点是化疗药物具有骨髓毒性、血液毒性等副作用,单独化疗并不能挽回患者视力等<sup>[5]</sup>。④基因治疗:以 IFN-B 的应用为代表,适用于幼儿患者的辅助治疗<sup>[2,6]</sup>。

TMZ 属于第二代口服类烷化剂类抗肿瘤药物,是咪唑四嗪类衍生物,是一种非特异性阻断细胞周期的药物。此药口服吸收较为迅速,不需要肝脏的首过消除,对肝脏毒性小,易透过血脑屏障,其脑脊液、血浆药物浓度比接近 30%~40%<sup>[7]</sup>。研究表明与正常脑组织相比,TMZ 与脑肿瘤组织亲和力和较高。生理条件下,TMZ 可转变为活性的 5-(3-甲基三氮烯-1)-咪唑-4-酰胺 (MTIC),MTIC 水解为重氮甲烷和 5-氨基咪唑-4-酰胺(AIC)。AIC 是 DNA 等核糖核酸的中间体,重氮甲烷则是烷基化的活性片段。TMZ 的平均半衰期为 1.8h,大约 38%的 TMZ 通过尿液回收,极少量的 TMZ 通过粪便回收<sup>[7]</sup>。目前 TMZ 被广泛应用于各种颅内肿瘤。TMZ 应用于脑胶质瘤治疗的给

药方式是口服,治疗周期为 28d:第一疗程的最初剂量为口服  $150\text{mg}/\text{m}^2\cdot\text{d}$ ,连续 5d;如果治疗周期内第 22d(即首次给药后的第 21d)与第 29d 患者的中性粒细胞(ANC) $\geq 1.5\times 10^9/\text{L}$  和血小板数 $\geq 100\times 10^9/\text{L}$ ,第二个疗程的剂量可改为  $200\text{mg}/\text{m}^2\cdot\text{d}$ ,连续服用 5d<sup>[7]</sup>。在治疗期内第 22d 或其后 48h 内检测患者全血细胞计数是否正常,之后每星期测定 1 次,中性粒细胞和血小板数正常时进行下一周期的治疗。在任一治疗周期内,如果中性粒细胞或者血小板数减少至一半,其剂量应减少  $50\text{mg}/\text{m}^2$ ,但不得低于最低推荐剂量( $100\text{mg}/\text{m}^2$ )。本组 63 例视神经胶质瘤患者均参照此标准方案给药,单药化疗平均 4.34 个疗程,疗程结束后肿瘤病灶完全缓解 32 例,部分缓解 21 例,病情稳定 3 例,病情进展 7 例,有效率为 84.1%。TMZ 化疗组患者的中位生存时间为 18.66 个月,大于对照组 8.6 个月;肿瘤平均无进展生存时间为  $11.4\pm 4.5$  个月。Cox 比例风险回归模型分析显示 TMZ 化疗、术前肿瘤是否有淋巴结转移等因素与视神经胶质瘤预后有关。随访期间对照组 2 例患者视神经胶质瘤复发,TMZ 化疗组患者的肿瘤复发率明显低于对照组,这一结果与国内外报道类似<sup>[8,9]</sup>。TMZ 的不良反应与其他烷化剂药物类似,神经系统症状有精神倦怠、乏力、头痛,胃肠道反应有恶心、呕吐、厌食,血液学毒性反应有淋巴系统、造血功能抑制、血小板减少症、中性粒细胞减少症等<sup>[10,11]</sup>。临床研究显示 TMZ 的不良反应可用药物控制。本研究中,对照组患者与治疗组患者脑水肿发生率无明显差异。治疗组患者的血液学毒性发生率、恶心呕吐发生率较低,均为 NCI 不良事件通用毒性标准 I~II 级。

总之,TMZ 作为一种新型抗肿瘤药物,血脑屏障通透性好,毒副作用小,耐受性好,耐药率低。视神经胶质瘤患者术后联合 TMZ 化疗效果明显,不仅能延长患者的生存时间,也能降低肿瘤的复发率。但本研究样本小,期望更多临床工作者实行更大规模

的研究,制定不同的联合放化疗方案,探索出 TMZ 治疗视神经胶质瘤的最佳方案。

## 参考文献:

- [1] Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic pathway gliomas[J]. *J Neuroophthalmol*, 2011, 31(3):269-278.
- [2] Yeung JT, Pollack IF, Shah S, et al. Optic pathway glioma as part of a constitutional mismatch-repair deficiency syndrome in a patient meeting the criteria for neurofibromatosis type 1[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1):137-139.
- [3] Sawamura Y, Kamada K, Kamoshima Y, et al. Role of surgery for optic pathway/hypothalamic astrocytomas in children[J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(5): 725-733.
- [4] Kmemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 99-163.
- [5] Blondin NA, Becker KP. Anaplastic gliomas: radiation, chemotherapy, or both?[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012, 26(4):811-823.
- [6] Mulholland PJ, Thirlwell C, Brock CS, et al. Emerging targeted treatments for malignant glioma[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2005, 10(4): 845-854.
- [7] Hirst TC, Vesterinen HM, Sena ES, et al. Systematic review and meta-analysis of temozolomide in animal models of glioma: was clinical efficacy predicted [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(1):64-71.
- [8] Okada H, Mak TW. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(8): 592-603.
- [9] Gunjur A, Bressel M, Ryan G. The addition of temozolomide does not change the pattern of progression of glioblastoma multiforme post-radiotherapy[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2012, 56(5):567-573.
- [10] Omuro A, Chan TA, Abrey LE, et al. Phase II trial of continuous low-dose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(2) :242-250.
- [11] Vellimana AK, Recinos VR, Hwang L, et al. Combination of paclitaxel thermal gel depot with temozolomide and radiotherapy significantly prolongs survival in an experimental rodent glioma model[J]. *J Neurooncol*, 2013, 111(3): 229-236.