

不同化疗药物及方案对于胶质瘤治疗的影响

曹明 综述 徐培坤 审校

安徽医科大学第一附属医院神经外科, 安徽 合肥 230000

摘要:胶质瘤是颅内最常见的神经上皮肿瘤,也是颅内最常见的恶性肿瘤,严格意义上来说,经过治疗的胶质瘤仍有复发或者再发的可能,目前在还没有对胶质瘤的发生、发展机制完全阐述清楚的情况下,还不能对胶质瘤达到根治的程度。而目前对于胶质瘤最常用的治疗方法是手术切除辅以放疗、化疗及其他综合治疗,目前手术原则是在最大保留功能的基础上最大程度切除肿瘤,并且有些患者的胶质瘤呈弥漫性或者极大范围生长,做不到手术切除,仅能为进一步治疗明确病理情况,近些年越来越热门的分子病理也给后续治疗带来了极大的便利,让我们能够针对不同的胶质瘤患者选择不同的治疗方案,而在手术、放射治疗等方案外的化学药物治疗能够明显的延长患者接受治疗后的生存期。本文就胶质瘤患者化疗方案进行探讨,阐述化疗对于胶质瘤患者的影响。

关键词:胶质瘤; 化疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.025

1 替莫唑胺

替莫唑胺是第二代烷化剂,具有分子量比较小、亲脂性比较高的特点,能够比较容易通过血脑屏障进入脑组织,对于肿瘤细胞产生作用,通过对染色体的烷基化损伤从而达到治疗的目的。目前常规治疗方案是每日 150 ~ 200 mg/m²,口服治疗 5 天后间隔 23 天再行替莫唑胺口服化疗,一般予以 6 个周期化疗后根据患者影像学等评估再决定进一步治疗。Stupp 等^[1,2]在既往进行通过对胶质母细胞瘤单独进行放疗及放疗联合化疗的治疗方案对比,结果显示不论是在放疗期间进行化疗还是放疗后继续应用化疗药物,放射治疗联合化疗均较单独放射治疗有着明显的生存优势。这也奠定了以后对于胶质母细胞瘤进行研究及治疗的基础,现在较多的治疗方案均采用同步放、化疗,即在进行放射治疗期间每日口服 75 mg/m²的替莫唑胺,放射治疗结束后再采取标准 Stupp 方案进行治疗。WHO 病理分级中属于低级别胶质瘤,存在危险因素的情况如跨中线、年龄大于标准、星形细胞瘤等,也需要进行放射治疗,但化疗是作为低级别胶质瘤除了手术治疗之外的重点。虽然替莫唑胺对于胶质瘤患者有着明显的作用,但对于部分患者仍然起效不明显,与未接受化疗患者的总生存期及无进展生存期并没有明显的统计学差异,这种同类型

肿瘤却有着不同预后的现象引起了研究人员的注意,同时随着检验检测仪器及技术的发展,分子病理学检测进入研究人员及临床治疗的视野,之后在 2016 年 WHO 病理也将分子纳入胶质瘤病理分级范畴,低级别胶质瘤根据异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 是否突变分为了 IDH 野生型及 IDH 突变型。总的来说 IDH 突变型预后好于野生型,国内也有文献^[3]支持 IDH 状态在胶质母细胞瘤患者的预后影响因素中具有独立预测意义,同时更多的分子标志物不断被发现及研究,在较多研究^[4,5]中都有表示 O6 - 甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (MGMT) 启动子状态也是应该纳入判断预后的因素之一。MGMT 是一种能够将受到损伤的 DNA 进行修复的酶,使得受到化学药物影响的染色体恢复正常从而产生耐药,使得化学药物产生的效果并不能够达到我们能够接受的满意程度。MGMT 启动子甲基化能够使得表达 MGMT 基因沉默,从而不能够进行 DNA 修复,使得常用的化学药物能够起效,有文献^[4]提示对于胶质瘤的预后生存因素来说,MGMT 启动子甲基化是影响预后的独立生存因素,MGMT 启动子甲基化程度与应用替莫唑胺化疗的效果有着密切的关系,MGMT 表达阳性率越高化疗效果越差,对于 MGMT 非甲基化患者来说常规应用 Stupp 方案并不能达到疗效,也有其他衍生出来治疗神经胶质瘤的方案。

收稿日期:2019-02-23;修回日期:2019-04-01

作者简介:曹明(1994-),男,在读硕士,主要从事胶质瘤方向的研究。

通信作者:徐培坤(1956-),男,主任医师,硕士生导师,主要从事颅内肿瘤的研究。

有文献^[5,6]指出替莫唑胺剂量密度方案与标准替莫唑胺方案相比并不能明显的增加胶质瘤患者无进展生存期及总生存期,但是替莫唑胺剂量密度方案联合顺铂治疗恶性胶质瘤的效果要明显优于单用替莫唑胺。同时也有其他文献^[7,8]报道替莫唑胺联合顺铂或者依托泊苷治疗神经胶质瘤的疗效要优于替莫唑胺单药治疗,这些治疗方案并没有产生较大的副反应使得患者不能耐受这些治疗,可以将其作为替莫唑胺单药治疗的补充。临床实际工作中除替莫唑胺联合其他化疗药物进行治疗以外,也有利用长周期(>6个周期)替莫唑胺方案并付诸文献报道的研究^[9,10],对于高级别胶质瘤或者恶性程度更高的胶质母细胞瘤患者来说,应用长周期替莫唑胺可以延长患者的无进展生存期及总生存期且副反应并没有明显的增加,尤其对于 MGMT 启动子甲基化患者更为有利。同时也有文献^[11]指出在替莫唑胺单药治疗后复发的高级别胶质瘤患者中,利用替尼泊苷加 VM-26 化疗后也取得了一定的疗效,因此替莫唑胺在未见到明显疗效或者应用受限时较多治疗方案可供选择。

2 贝伐单抗

贝伐单抗是一种单克隆抗体,能够与胶质瘤产生的血管内皮生长因子相结合,抑制肿瘤微血管的生成,使得肿瘤细胞得不到血液供应,从而抑制肿瘤细胞向大脑各个方向蔓延,能够有效的抑制肿瘤进展。2007 年美国杜克大学进行了一项针对复发胶质母细胞瘤的研究,证实了贝伐单抗对于胶质母细胞瘤的抑制作用^[12],之后 2009 年美国 NCCN 推荐将贝伐单抗作为单独或者联合应用治疗胶质母细胞瘤的化疗药物,美国 FDA 也将贝伐单抗作为胶质母细胞瘤的化疗用药。后续也有较多的研究^[13,14]表明了贝伐单抗对于治疗恶性胶质瘤有着明确的疗效,单独应用贝伐单抗对于延长患者无进展生存期有着显著的统计学意义,但不能明显的延长恶性胶质瘤患者总生存期,这与恶性胶质瘤患者的预后与较多因素有关,但这也明确表示了贝伐单抗应联合应用其他化疗药物从而达到预期效果,有文献^[15]研究贝伐单抗联合替莫唑胺能够提高胶质瘤患者的卡氏评分及生活质量,对于恶性胶质瘤患者有着比单独应用替莫唑胺较好的预期。而贝伐单抗作为一种抗血管生成的药物,自然也有着其不可避免的副作用,例如应用贝伐单抗后常见的并发症均有出血、骨髓抑制如血小板及白细胞减少、胃

肠道反应、高血压,少见的有皮肤病、周围神经病等,但也未有较多因严重的并发症而终止贝伐单抗治疗的患者,因此贝伐单抗可作为二线、三线化疗用药或者联合一线化疗药物用于治疗恶性胶质瘤。同时国内也有自主研发的血管内皮生长抑制剂-重组人血管内皮抑素(恩度),有文献^[16]支持重组人血管内皮抑制素联合替莫唑胺相对于单独替莫唑胺的治疗效果有着明显的提高,但是高血压的发生率也较为明显的升高,在应用时应该将其副作用纳入考虑范围。

3 硝基脲类

在第二代烷化剂替莫唑胺并没有问世并大规模推广之前,一线用于治疗神经胶质瘤的化疗用药基础为硝基脲类,有尼莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀及福莫司汀,这些化疗药物均能透过血脑屏障并对神经胶质瘤产生毒性作用从而杀灭肿瘤细胞。但第一代烷化剂具有着较大的副作用,包括骨髓抑制、肝肾毒性等,国内也有文献^[17,18]指出在应用洛莫司汀或尼莫司汀与替莫唑胺分别治疗恶性胶质瘤时的疗效及副作用观察中发现洛莫司汀或尼莫司汀的治疗有效率较替莫唑胺明显降低而不良反应的发生率较替莫唑胺明显升高,这些化疗药物的副作用使得第一代烷化剂在替莫唑胺普及应用以后基本上以处于二线、三线用药的范围。不可否认的是这些药物仍有着广泛的应用前景,有文献^[19]指出尼莫司汀联合鸦胆子油乳有较好的治疗效果且副作用也较单纯应用尼莫司汀少,同时临床治疗上应考虑的是在替莫唑胺治疗不能达到理想效果时可联合应用第一代烷化剂或者第一代烷化剂联合其他药物进行补救治疗。有研究^[20-22]指出在应用 PCV(甲基苄肼、洛莫司汀、长春新碱)与单独放疗相比有着明显的生存优势,而与替莫唑胺在治疗低级别胶质瘤的疗效对比中发现在具有 IDH 突变及 1p19q 共缺失或者具有高风险因素的低级别胶质瘤患者中应用 PCV 方案的低级别胶质瘤患者的无进展生存期及总生存期较替莫唑胺明显延长。

4 EGFR 抑制剂

表皮生长因子受体(EGFR)广泛表达于正常细胞,参与细胞信号转导通路,目前认为其突变及过表达与恶性肿瘤细胞的增殖、浸润转移及细胞凋亡抑制有关,国内也有研究^[23]指出随着胶质瘤中 EGFR 表达越高,中位生存期的缩短越明显。抑制表皮生长因子受体的药物有酪氨酸激酶抑制剂如吉

非替尼、厄洛替尼等,通过阻断信号传递、抑制蛋白激酶活化、阻止肿瘤血管生成而达到杀灭肿瘤细胞的目的,有文献^[24]指出厄洛替尼联合替莫唑胺能够明显的提高胶质母细胞瘤患者的无进展生存期,但是对于总生存期的影响并没有统计学意义。也有单克隆抗体如尼妥珠单抗、西妥昔单抗,其通过特异性与表皮生长因子受体的配体结合进而阻断下游信号通路,从而达到抗肿瘤的治疗目的,有文献^[25]指出尼妥珠单抗联合放化疗相较于单独放化疗对于无进展生存期有着明显的优势,并且不良反应也在能够接受的范围内,但对于胶质母细胞瘤患者总生存期的影响与酪氨酸激酶抑制剂类似。也有文献^[26]报道了通过抑制其他信号通路从而达到治疗胶质瘤的目的,但限于研究纳入人数及基因检测靶点的限制并未有更多病例的报道。

5 其他

随着现在免疫疗法及基因治疗技术的不断进步及发展,提供了治疗神经胶质瘤的新方法。免疫疗法是利用机体自身对于肿瘤细胞中过表达的某些物质进行定向清除的治疗方式,有文献^[27,28]指利用靶向 CAR-T 可有效杀灭高表达硫酸软骨素蛋白多糖 4 的胶质母细胞瘤细胞,或者利用树突状细胞疫苗启动 T 细胞中介的肿瘤细胞免疫反应来达到杀灭胶质瘤细胞的目的。而通过病毒或者其他载体将功能性基因复制到肿瘤细胞中,使得肿瘤细胞基因产生变异,从而杀灭肿瘤细胞,有文献^[29,30]报道利用溶瘤病毒疗法治疗胶质母细胞瘤取得了让人满意的结果。这些治疗方法也都存在着其他难以推广的因素,如可能会影响自身免疫系统、不能够正确的找到靶细胞、还未正式大规模临床试验。

6 结语

随着对胶质瘤越来越来深入的研究,胶质瘤手术后多种治疗方式的综合应用,以及对于药物治疗机制的深入研究,化学药物会在胶质瘤的治疗中发挥越来越重要的作用。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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 randomized Phase III study : 5-years analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*. 2009, 10 (5) 459-466.
- [3] 王立志,杨帆,季玉陈等. 手术切除程度对胶质母细胞瘤预后预测因素的影响 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2015, 20 (7) : 289-292.
- [4] 袁江伟,杨浩,宋玉芝等. MGMT 不同表达水平的恶性胶质瘤患者术后采用不同化疗方案的疗效分析 [J]. *重庆医学*, 2016, 45 (30) : 4252-4258.
- [5] Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 : 4085-4091.
- [6] 廖家群,黄立敏,易敏等. 替莫唑胺剂量密度方案联合顺铂治疗复发高级别胶质瘤效果观察 [J]. *山东医药*, 2018, 58 (15) : 9-11.
- [7] 张敏,张毛松,李超等. 顺铂联合替莫唑胺治疗 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶启动子甲基化胶质瘤的近期疗效观察 [J]. *安徽医药*, 2018, 22 (9) : 1804-1806.
- [8] 夏东彦,张青,马骏等. 成人高级别脑胶质瘤术后替莫唑胺联合依托泊苷治疗的临床应用与观察 [J]. *临床神经外科杂志*, 2016, 13 (5) : 340-343.
- [9] Darlix A, Baumann C, Lorgis V, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma [J]. *Anticancer Res* 2013, 33 (8) : 3467-3474.
- [10] 徐维林,王强,张宏伟等. 长周期替莫唑胺治疗高级别胶质瘤生存期观察 [J]. *解放军医学院院报*, 2016, 37 (7) : 725-727.
- [11] 李岩,石蕊,陈建新等. VM-26 和 DDP 联合化疗对复发高级别脑胶质瘤的治疗体会 [J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36 (5) : 786-790.
- [12] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (30) : 4722-4729.
- [13] Xiao Q, Yang S, Ding G, et al. Anti-vascular endothelial growth factor in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39 (12) : 2021-2031.
- [14] 杨群英,郭琤琤,林富华等. 贝伐单抗治疗复发恶性脑胶质瘤 36 例临床分析 [J]. *广东医学*, 2017, 38 (1) : 38-41.
- [15] 白洁,张全华,高凌宜等. 替莫唑胺联合贝伐单抗治疗老年患者恶性脑胶质瘤的临床疗效分析 [J]. *西北国防医学杂志*, 2017, 38 (8) : 522-524.
- [16] 李岩,张俊平,王仲伟等. 重组人血管内皮抑制素联合替莫唑胺治疗复发高级别胶质瘤的临床研究 [J]. *中华脑科疾病与康复杂志 (电子版)*, 2014, 4 (2) : 81-84.
- [17] 周孟强,张潇月,邱荣良等. 替莫唑胺与洛莫司汀治疗脑胶质瘤的临床效果比较 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18 (14) : 48-49.

- [18] 张坤,张宏义,杨宏等.替莫唑胺与尼莫司汀治疗恶性脑胶质瘤的疗效对比观察[J].南方医科大学学报,2010,30(4):924-925.
- [19] 杨立辉,闫建民,王双豹等.鸦胆子油乳联合尼莫司汀治疗颅内恶性胶质瘤临床疗效观察[J].立体定向和功能性神经外科杂志,2015,28(6):340-342.
- [20] Hafazalla K, Sahgal A, Jaja B, et al. Procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) versus temozolomide chemotherapy for patients with low-grade glioma: a systematic review[J]. *Onco-target*, 2018,9(72):33623-33633.
- [21] Donovan LE, Lassman AB. Chemotherapy Treatment and Trials in Low-Grade Gliomas[J]. *Neurosurg clin N Am*, 2019,30(1):103-109.
- [22] Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma[J]. *N Engl J Med*, 2016,374(14):1344-1355.
- [23] 李靖远,许在华,孙靖迟等.脑胶质瘤 EGFR 基因及对放疗化疗预后的影响[J].中华神经外科疾病研究杂志,2018,17(1):32-34.
- [24] Clarke JL, Molinaro AM, Phillips JJ, et al. A single-institution phase II trial of radiation, temozolomide, erlotinib, and bevacizumab for initial treatment of glioblastoma[J]. *Neuro oncol*, 2014,16(7):984-990.
- [25] Westphal M, Heese O, Steinbach JP, et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 2015,51(4):522-532.
- [26] Brown NF, Carter T, Kitchen N. Dabrafenib and trametinib in BRAFV600E mutated glioma[J]. *CNS Oncol* 2017,6:291-296.
- [27] Pellegatta S, Savoldo B, Di Ianni N, et al. Constitutive and TNF α -inducible expression of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in glioblastoma and neurospheres: Implications for CAR-T cell therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2018,10(430):aao2731.
- [28] Polyzoidis S, Tuazon J, Brazil L, et al. Active dendritic cell immunotherapy for glioblastoma: Current status and challenges[J]. *Br J Neurosurg* 2015,29(2):197-205.
- [39] Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, et al. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus[J]. *N Engl J Med*, 2018,379(2):150-161.
- [30] Friedman GK, Nan L, Haas MC, et al. γ 134.5-deleted HSV-1-expressing human cytomegalovirus IRS1 gene kills human glioblastoma cells as efficiently as wild-type HSV-1 in normoxia or hypoxia[J]. *Gene Ther* 2015,22(4):348-355.

白藜芦醇治疗胶质瘤研究进展

周德君,袁洁 综述 费智敏 审校

上海中医药大学附属曙光医院神经外科,上海 201203

摘要:神经胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,其特点有起病隐匿、发病率高、致死率高、复发率高、治愈率低等。目前脑胶质瘤的主要临床治疗包括手术切除、放射治疗及药物化疗等,但均不能取得满意疗效。近年来,国内外大量研究显示,中药活性成分具有治疗胶质瘤的作用,诸如白藜芦醇、人参皂苷、姜黄素、紫杉醇、榄香烯等,其作用机制牵涉广泛。本文查阅近年关于白藜芦醇抗胶质瘤研究的文献,分析其作用机制与研究进展,对现有研究文献进行总结,旨在为今后科研思路及临床治疗提供新的参考依据。

关键词:胶质瘤;白藜芦醇;作用机制

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.026

神经胶质瘤是人类最常见的颅内原发性恶性肿瘤,占原发恶性脑肿瘤的77%^[1]。按肿瘤细胞在病理学的恶性程度,可分为I—IV级。目前公认的恶性胶质瘤标准治疗方案是手术切除肿瘤,术后

辅以放疗及替莫唑胺化疗。但即使通过手术联合放化疗等积极治疗,复发率仍较高,患者生存期较短。白藜芦醇是一种非黄酮类的天然多酚类物质,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、预防心血管疾病等功

收稿日期:2018-11-28;修回日期:2019-04-16

作者简介:周德君(1993-),男,研究生,硕士在读,主要从事中西医结合神经外科方向研究。

通信作者:费智敏(1968-),男,硕士,主任医师,主要从事中西医结合神经外科方向研究。