

神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000475

放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤
疗效及安全性的系统评价范阳华¹, 吕世刚¹, 吴雷¹, 徐文华², 刘锋³, 李建斌⁴, 周椿昊⁵, 叶敏华¹, 吴森经¹, 祝新根¹

(1. 南昌大学第二附属医院神经外科, 南昌 330006; 2. 江西省九江市第一人民医院神经外科, 九江 332000;

3. 江西省儿童医院神经外科, 南昌 330006; 4. 江西省南昌市第二医院神经外科, 南昌 330003;

5. 江西省赣州市人民医院神经外科, 赣州 341000)

【摘要】目的:对近三年国内外关于术后放疗(radiotherapy, RT)联合替莫唑胺(temozolomide, TMZ)治疗恶性脑胶质瘤的疗效与安全性进行系统回顾和 Meta 分析。**方法:**计算机检索 The Cochrane library、PubMed 数据库、Elsevier 光盘数据库、EBSCO 检索平台、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库, 查找 2011 年 01 月至 2014 年 07 月有关术后 RT 联合 TMZ 治疗恶性脑胶质瘤的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 按 Cochrane 系统评价的方法评价所纳入研究, 对同质研究采用 RevMan 5.1 进行 Meta 分析, 对数据不能合并者, 则进行描述性的定性分析。**结果:**本研究共纳入 11 例 RCTs 进行 Meta 分析, 包括 590 例患者(实验组 298 例, 对照组 292 例)。Meta 分析结果显示, 恶性胶质瘤术后 RT 联合 TMZ 化疗组与单纯术后 RT 组比较, 其总有效率($RR=1.77, 95\%CI=1.45\sim2.15, P=0.000$)和 1 年生存率($RR=1.38, 95\%CI=1.22\sim1.57, P=0.000$)、2 年生存率($RR=1.91, 95\%CI=1.46\sim2.51, P=0.000$)、3 年生存率($RR=2.51, 95\%CI=1.40\sim4.48, P=0.002$)差异均有统计学意义, 比较常见不良反应, 差异无统计学意义。**结论:**基于当前临床证据, 术后 RT 联合 TMZ 化疗较单纯 RT 治疗恶性脑胶质瘤, 其总有效率及 1、2、3 年生存率均明显上升, 具有重要临床意义。

【关键词】替莫唑胺; 放疗; 恶性胶质瘤; Meta 分析**【中图分类号】**R739.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-08-25**作者简介:**范阳华, Email: fanyanghua1992@163.com,

研究方向: 脑胶质瘤相关防治研究。

通信作者:祝新根, Email: zyg2008vip@163.com。**基金项目:**江西省自然科学基金计划资助项目(编号:20132BAB205043);

江西省教育厅科学技术研究资助项目(编号:GJJ14066)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150308.2129.001.html

(2015-03-08)

静更有效地控制平均颅内压、预防坠积性肺炎和及时发现再出血, 有利于改善预后, 缩短住院时间, 减少患者及家属经济负担, 有利于临床路径实施。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 中国重症加强治疗病房患者镇痛和镇静治疗指导意见 (2006)[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(17): 42-43.
- [2] 朱睿瑶, 周青山. 神经外科躁动患者镇痛镇静的临床思考[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2011, 32(5): 53-54.
- [3] 梁玉敏, 曹 铖, 江基尧. 颅脑创伤中的颅内压监测——放弃还是新的开始[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(9): 964-966.
- [4] 中国医师学会神经外科分会, 中国神经创伤专家委员会. 中国颅

脑创伤颅内压监测专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 27(10): 1073-1074.

- [5] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation[J]. N Engl J Med, 2000, 342 (20): 1471-1477.
- [6] Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation[J]. Drugs, 2011, 71(11): 1481-1501.
- [7] Cooper L, Candiotti K, Gallagher C, et al. A randomized, controlled trial on dexmedetomidine for providing adequate sedation and hemodynamic control for awake, diagnostic transesophageal echocardiography[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010, 25(2): 233-237.

(责任编辑: 冉明会)

Effectiveness and safety of postoperative radiotherapy plus temozolomide for treating brain malignant glioma :a systematic review

Fan Yanghua¹, Lyu Shigang¹, Wu Lei¹, Xu Wenhua², Liu Feng³, Li Jianbin⁴,
Zhou Chunhao⁵, Ye Minhua¹, Wu Miaojing¹, Zhu Xingen¹

(1. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University;

2. Department of Neurosurgery, the First People's Hospital of Jiujiang City;

3. Department of Neurosurgery, the Children's Hospital of Jiangxi Province;

4. Department of Neurosurgery, the Second Hospital of Nanchang City;

5. Department of Neurosurgery, the First People's Hospital of Ganzhou City)

[Abstract]**Objective:** To systematically review and analyze the effectiveness and safety of postoperative radiotherapy plus temozolomide for malignant glioma. **Methods:** A systematic literature retrieval was conducted in the Cochrane library, PubMed, Elsevier, EBSCO, CBM, CNKI and Wanfangdata from 2011 to 2014 according to designed searching strategy and relevant words. Published randomized-controlled clinical trials (RCTs) concerning the postoperative radiotherapy plus temozolomide for malignant glioma were enrolled. The quality of the included RCTs was analyzed using Cochrane systematic evaluation. Homogenous studies were analyzed using Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 software and the studies in which the data were unable to be merged were analyzed by descriptive qualitative analysis. **Results:** A total of 11 RCTs involving 590 patients (experimental group: 298 patients; control group: 292 patients) were included. Significant differences were found in the total effective rate ($RR=1.77$, $95\%CI=1.45$ to 2.15 , $P=0.000$), 1-year survival rate ($RR=1.38$, $95\%CI=1.22$ to 1.57 , $P=0.000$), 2-year survival rate ($RR=1.91$, $95\%CI=1.46$ to 2.51 , $P=0.000$), 3-year survival rate ($RR=2.51$, $95\%CI=1.40$ to 4.48 , $P=0.002$) between postoperative radiotherapy plus temozolomide and postoperative radiotherapy alone. There was no statistical difference in adverse reaction between the two groups. **Conclusion:** Based on current clinical evidence, treatment of malignant glioma with postoperative radiotherapy plus temozolomide can improve effective rate and 1-, 2-, 3-year survival rates.

[Key words] temozolomide; radiotherapy; malignant glioma; Meta-analysis

恶性胶质瘤是常见的成人恶性脑肿瘤,确诊后5年存活率小于3%,预后极差^[1]。最大程度手术切除及术后放射治疗(radiotherapy, RT)为恶性胶质瘤的标准治疗手段,但因肿瘤常与正常脑组织分界不清或位于重要功能区,导致手术全部切除较为困难。因此,肿瘤的部分切除术临床应用较为广泛,而术后RT对于患者生存率的提高具有确切意义。但术后RT与化疗的联合应用是否能够取得更好疗效,尚存有不同观点^[2]。

替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是新型口服烷化剂,为恶性胶质瘤化疗的一线药物。其主要作用机制为:TMZ在体内转化为活性产物5-(3-甲基)-1-咪唑基-4-氨甲酰(methyl-imidazole-carboxamide, MTIC),后者是一种细胞毒性药物,能够促进肿瘤DNA甲基化,改变RNA和蛋白质结构,影响肿瘤细胞的增殖及诱导肿瘤细胞凋亡^[3]。

目前已有部分恶性脑胶质瘤术后使用RT联合TMZ化疗的病例及临床实验^[4],但大多为距今时间较长的单中心的病例研究,且样本量小、可靠性差,

随着手术、术后护理、RT精准度等技术的进步,这些文献的结论可能失于偏颇。本研究旨在用循证医学的方法,检索国内外近3年有关TMZ胶治疗恶性胶质瘤的有效性和安全性的文献,筛选符合纳入标准的试验,系统评价RT联合TMZ与单纯RT比较在恶性脑胶质瘤中的疗效和安全性差异,以期临床应用提供参考。

- #1. randomized controlled trial [Pt]
- #2. controlled clinical trial [Pt]
- #3. randomized controlled trials [mh]
- #4. Placebo [tw]
- #5. evaluation studies [mh]
- #6. randomized [TiAb]
- #7. groups [TiAb]
- #8. OR/#1-#7
- #9. "glioma / therapy" [mh]
- #10. temozolomide[mh] or TMZ [mh] or temozolomide[TiAb]
- #11. radiotherapy[mh] or radiotherapy [TiAb]
- #12. Humans[Filter]
- #13. Adult: 19+ years [Filter]
- #14. AND/#8-#13

图1 PubMed 检索策略

Fig.1 PubMed search strategy

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照临床试验(randomized controlled trials, RCTs), 无论是否采用盲法或者有无分配隐藏。

1.1.2 研究对象 ①文种限中、英文; ②术后病理证实为 WHO III、IV 级的恶性脑胶质瘤患者, 术前未行放疗。

1.1.3 干预措施 实验组给予 RT+TMZ 治疗, 对照组给予单纯 RT 治疗。

1.1.4 结局指标 ①总有效率; ②1 年生存率; ③2 年生存率; ④3 年生存率; ⑤不良反应。

参照多田氏公式^[5]计算肿瘤体积, 并采用 WHO 制定的肿瘤评判标准。肿瘤体积=($\pi/6$) $\times$ 最大病灶层面长轴 $\times$ 与最大长轴垂直的短轴 $\times$ 病灶总层面数。缩小率=(治疗前体积-治疗后体积)/治疗前体积。有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数。完全缓解: 肿瘤消失, 并至少维持四周, 无新病灶出现; 部分缓解: 肿瘤体积缩小 $>50\%$, 至少维持四周且无新病灶出现; 稳定: 肿瘤体积缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$, 无新病灶出现; 病变进展: 肿瘤体积增大 $>25\%$, 或出现新病灶。以 CR+PR 为治疗有效, 计算有效率指标。

1.1.5 排除标准 ①相同样本人群而发表的多篇研究文献, 只保留其中质量最好的研究。②综述、动物实验、专门的不良反应报道及药理学、药代动力学等非临床试验研究。③实验组与对照组的差别除了是否用 TMZ 外, 还存在其他差别。

1.2 文献检索

参考 Cochrane 协作网制定的 RCTs 检索策略, 计算机检索 The Cochrane library、PubMed 数据库、Elsevier 光盘数据库、EBSCO 检索平台、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文库, 年限为 2011~2014 年, 手工检索所有纳入文献的参考文献。中文检索词为“蒂清”、“替莫唑胺”、“恶性胶质瘤”、“放疗”等。英文检索词为“Temozolomide”、“glioma”、“TMZ”、“radiotherapy”等。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见图 1。

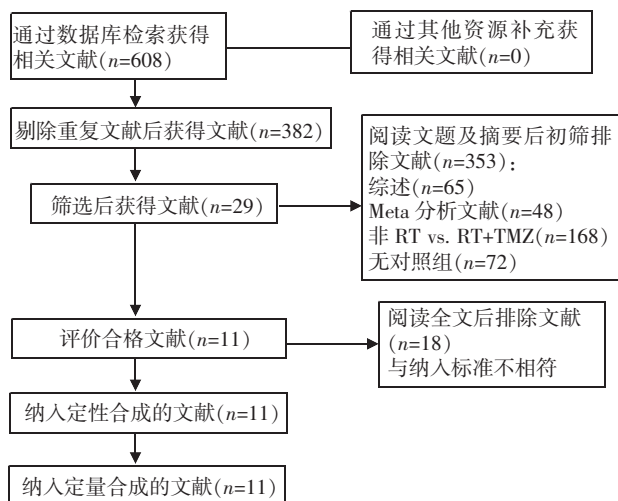


图 2 文献筛选流程及结果

Fig.2 Process of literature screening and results

1.3 文献质量评价和资料提取

由 2 名评价员独立筛选、评价文献。评价文献并提取资料, 根据纳入、排除标准确定最后纳入研究的文献, 而后交叉核对, 2 人意见不一致时通过讨论或征求第三方意见解决, 按照研究设计的制定资料提取表, 主要包括: 研究标题, 第 1 作者, 平均年龄, 纳入排除标准, 干预措施, 基线情况, 随机方法, 盲法, 分配隐藏及结局指标。

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0^[6]对 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。评价内容包括: ①随机方法是否正确; ②分配隐藏, 包括充分、不清楚和不充分; ③是否采用盲法, 分为单盲、双盲和三盲; ④结果数据的完整性, 是否全程随访, 是否存在失访、退出, 失访人数是否在 10% 以内; ⑤是否选择性报道结果; ⑥是否存在其他偏倚, 如基线是否可比, 是否存在利益相关等。

1.4 统计学分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)为统计分析量, 计量资料采用均数差及 95% CI 为统计分析量。

使用该软件中的 I^2 和 Q 检验进行异质性检验, 如 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.10$, 则认为无异质性, 选用固定效应模型; 如各研究间存在统计学异质性时($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$), 分析其异质性来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析。若两个研究组之间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时, 采用随机效应模型进行分析。如果存在明显的临床或方法学异质性或提供的数据不全而不能进行 Meta 分析时, 则进行描述性分析。敏感性分析采用随机效应模型和固定效应模型相互转换, 发表性偏倚采用倒漏斗图表示^[6]。

2 结果

2.1 文献检索结果

最初共检索到近 3 年 382 篇文献, 阅读标题和摘要, 排除重复、无具体实质性内容、非临床研究、非治疗性、非随机对照等文献, 最终纳入 11 个研究^[7-17], 共 590 例患者(实验组 298 例, 对照组 292 例)。文献筛选流程及结果见图 2, 纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

11 项纳入的研究中, 均提及随机分组, 其中 3 项描述了随机方法, 均未提及盲法, 纳入研究的方法学质量评价详见表 2。纳入研究的偏倚风险评估采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件分析, 结果由 Random sequence generation (selection bias) 随机序列产生(选择偏倚)、Allocation concealment(selection bias)分配隐藏(选择偏倚)、Blinding of participants and personnel(performance bias)实验者和研究人员盲法(性能偏倚)、Blinding of outcome assessment (detection bias) 结局指标评估盲法(检测偏倚)、Incomplete outcome data (attrition bias) 结果数据报告不全(报告偏倚)、Selective reporting (reporting bias) 选择性报告(报告偏倚)及其他偏倚组成, 见

图 3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 纳入的 11 个 RCT 中有 9 个 RCT^[7-15]报道了总有效率,各研究间无异质性($P=0.61, I^2=0\%$),使用固定效应模型。结果: $RR=1.77, 95\%CI=1.45\sim 2.15$,提示 RT+TMZ 治疗恶性脑胶质瘤的有效率(62.78%)高于单纯 RT 治疗恶性脑胶质瘤的有效率(35.53%),差异有统计学意义($P=0.000$),如图 4。

2.3.2 1 年生存率 纳入的 11 个 RCT 中有 10 个 RCT^[7-8,10-17]报道了 1 年生存率,以 1 年生存率所占的比例比较,各研究

间无异质性($P=0.440, I^2=0\%$),使用固定效应模型。结果: $RR=1.38, 95\%CI=1.22\sim 1.57$ 。提示 RT+TMZ 治疗恶性脑胶质瘤的 1 年生存率(75.27%)高于单纯 RT 治疗恶性脑胶质瘤的 1 年生存率(54.55%),差异有统计学意义($P=0.000$),如图 5。

2.3.3 2 年生存率 纳入的 11 个 RCT 中有 8 个 RCT^[7-8,10-11,13-14,16-17]报道了 2 年生存率,以治疗 2 年生存率所占的比例比较,各研究间无异质性($P=0.86, I^2=0\%$),使用固定效应模型。结果: $RR=1.91, 95\%CI=1.46\sim 2.51$ 。提示 RT+TMZ 治疗恶性脑胶质瘤的 2 年生存率(44.44%)高于单纯 RT 治疗恶性脑胶质瘤的 2 年生存率(23.56%),差异有统计学意义($P=0.000$),

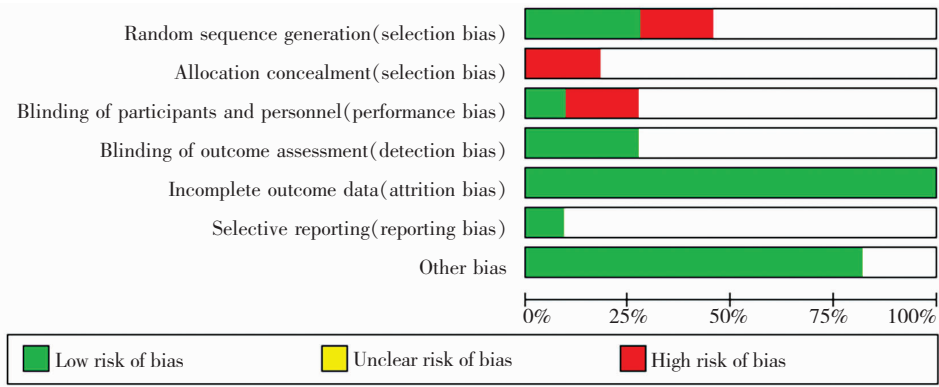


图 3 纳入文献中产生偏倚百分比的判断

Fig.3 Determination of the percentage of bias of the included trial

表 1 各纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristics of included trials

纳入研究	例数(实验组/ 对照组)	年龄(实验组/ 对照组)(岁)	干预措施				随访时间 (年)	结局指标
			实验组	疗程(周)	剂量(mg/m ²)	对照组		
代培永 2011 ^[7]	29(15/14)	36.9 ± 17.5 37.2 ± 18.3	RT+TMZ	16~24	150	RT	>2	①②③⑤
傅 浩 2011 ^[8]	28(14/14)	38.7 ± 21.5 39.5 ± 20.8	RT+TMZ	16~24	150	RT	>3	①②③④⑤
刘桂超 2013 ^[9]	32(15/17)	36.0 36.0	RT+TMZ	16~24	75/200	RT	>1	①⑤
王本念 2013 ^[10]	58(28/30)	45.0 ± 5.6 45.0 ± 5.6	RT+TMZ	6	75	RT	>3	①②③④⑤
王振华 2013 ^[11]	64(31/33)	21~67 21~67	RT+TMZ	24	75/150	RT	>3	①②③⑤
宋 伟 2013 ^[12]	48(24/24)	50~69 50~69	RT+TMZ	11	75/150/200	RT	>1	①②⑤
卢志平 2013 ^[13]	52(26/26)	52.4 ± 3.1 51.3 ± 3.5	RT+TMZ	16~24	75/150	RT	>3	①②③④⑤
詹 辉 2013 ^[14]	54(27/27)	41.2 ± 16.3 42.3 ± 17.1	RT+TMZ	20~24	75/150/200	RT	>3	①②③⑤
任晓林 2014 ^[15]	86(43/43)	47.2 ± 3.4 47.2 ± 3.4	RT+TMZ	20	75/200	RT	>3	①②⑤
Takahir 2013 ^[16]	81(45/36)	59 69	RT+TMZ	20~24	75/200	RT	>1	②③④⑤
Dariusz 2013 ^[17]	58(30/28)	56 55	RT+TMZ	20	75/150/200	RT	>2	②③⑤

注:①总有效率;②第 1 年生存率;③第 2 年生存率;④第 3 年生存率;⑤不良反应

如图 6。

2.3.4 3 年生存率 纳入的 11 个 RCT 中有 4 个 RCT^[8,10,13,16]报道了 3 年生存率,以治疗 3 年生存率所占的比例比较,各研究间无异质性($P=0.79, I^2=0\%$),使用固定效应模型。结果:

$RR=2.51, 95\%CI=1.40\sim 4.48$ 。提示 RT+TMZ 治疗恶性脑胶质瘤的 3 年生存率(30.09%)高于单纯 RT 放射治疗恶性脑胶质瘤的 3 年生存率(12.26%),差异有统计学意义($P=0.002$),如图 7。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Tab.2 Quality evaluation methodology of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据是否完整	是否报告全部结果	是否存在其他偏倚
代培永 2011 ^[7]	数字表法	不详	不详	完整	不详	无
傅 浩 2011 ^[8]	不详	不详	不详	完整	不详	无
刘桂超 2013 ^[9]	数字表法	不详	不详	完整	不详	不详
王本念 2013 ^[10]	不详	不详	不详	完整	不详	无
王振华 2013 ^[11]	数字表法	不详	不详	完整	不详	无
宋 伟 2013 ^[12]	不详	不详	不详	完整	不详	无
卢志平 2013 ^[13]	不详	不详	不详	完整	不详	无
詹 辉 2013 ^[14]	不详	不详	不详	完整	不详	无
任晓林 2014 ^[15]	不详	不详	不详	完整	不详	不详
Takahir 2013 ^[16]	不详	不详	不详	完整	不详	无
Dariusz 2013 ^[17]	不详	不详	不详	完整	不详	无

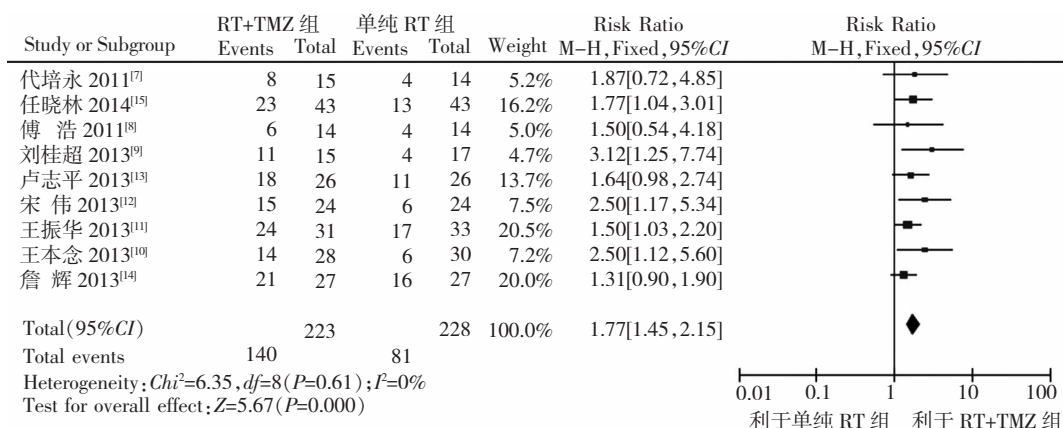


图 4 RT+TMZ 治疗与单纯 RT 治疗对照比较有效率指标的 Meta 分析

Fig.4 Comparison of the total effective rate for malignant glioma between postoperative radiotherapy plus temozolomide and postoperative radiotherapy

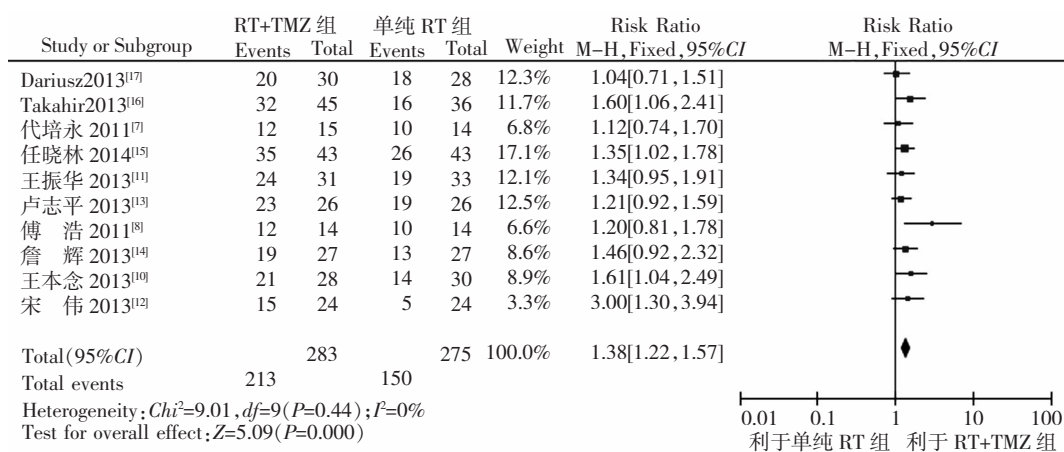


图 5 RT+TMZ 治疗与单纯 RT 治疗对照比较 1 年生存率的 Meta 分析

Fig.5 Comparison of one-year survival rate for malignant glioma between postoperative radiotherapy plus temozolomide and postoperative radiotherapy alone

2.3.5 不良反应 11 个 RCT^[7-17] 均报道了不良反应发生情况,见表 3,因异质性较大,未进行 Meta 分析。11 个 RCT 均报道:RT+TMZ 化疗组与单纯 RT 组比较常见不良反应,差异无统计学意义($\chi^2=2.595, P=0.273$)。单纯 RT 组常见的不良反应为头痛及轻度脑放射性损伤, TMZ 作为烷化剂, RT+TMZ 化疗组与单纯 RT 组比较,胃肠道反应及骨髓抑制发生概率

增加,大多为 I~II 级骨髓抑制,症状多较轻,给予对症处理后迅速缓解,未见白细胞降低引起的严重感染。说明 TMZ 不良反应小,骨髓抑制不会出现蓄积现象,安全性较高。比较两组发生放射性脑损伤患者的例数来看, TMZ 与 RT 同期应用未出现明显加重放射性脑损伤的现象。所有患者基本可以耐受放疗的毒性反应,无治疗相关性死亡。

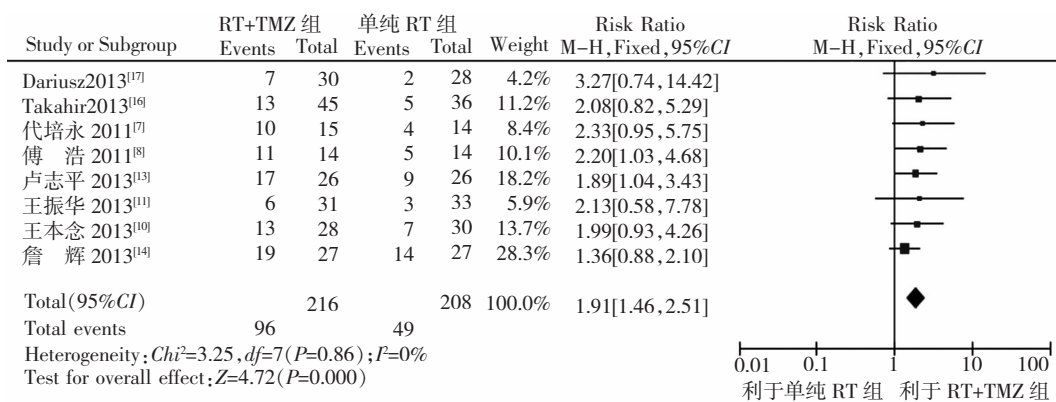


图 6 RT+TMZ 治疗与单纯 RT 治疗对照比较 2 年生存率的 Meta 分析

Fig.6 Comparison of 2-year survival rate for malignant glioma between postoperative radiotherapy plus temozolomide and postoperative radiotherapy alone

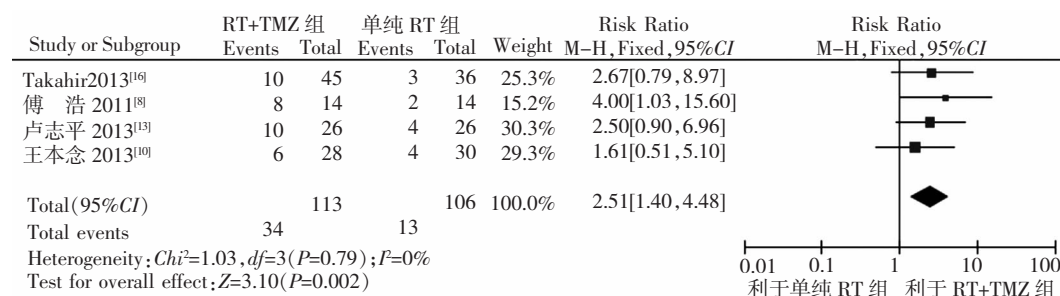


图 7 RT+TMZ 治疗与单纯 RT 治疗对照比较 3 年生存率的 Meta 分析

Fig.7 Comparison of 3-year survival rate for malignant glioma between postoperative radiotherapy plus temozolomide and postoperative radiotherapy alone

表 3 RT+TMZ 治疗与单纯 RT 治疗的不良反应比较

Tab.3 Comparison of adverse reaction of temozolomide for malignant glioma between postoperative radiotherapy plus temozolomide and postoperative radiotherapy alone

组别	实验组 (RT+TMZ)				对照组 (单纯 RT)			
	病例数	恶心、呕吐	头痛	骨髓抑制	病例数	恶心、呕吐	头痛	骨髓抑制
代培永 2011 ^[7]	15	8	7	7	14	7	7	6
傅浩 2011 ^[8]	14	6	7	5	14	4	5	4
刘桂超 2013 ^[9]	15	7	—	10	17	3	—	4
王本念 2013 ^[10]	28	9	—	5	30	9	—	5
王振华 2013 ^[11]	31	20	22	16	33	6	16	4
宋伟 2013 ^[12]	24	20	19	3	24	17	18	2
卢志平 2013 ^[13]	26	12	5	10	26	9	4	8
詹辉 2013 ^[14]	27	9	—	5	27	4	—	3
任晓林 2014 ^[15]	43	3	—	3	43	—	—	—
Takahir 2013 ^[16]	45	—	—	12	36	—	—	9
Dariusz 2013 ^[17]	30	—	8	2	28	—	10	0

注:表中“—”示文献未提及相应不良反应人数

2.3.6 偏倚分析 由于纳入的研究数量较少,以总有效率^[7-15]评价发表偏倚。漏斗图显示对称性尚可,提示存在发表偏倚的可能性较小,见图 8。

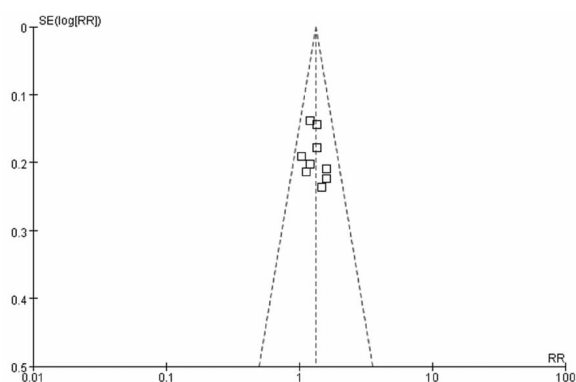


图 8 基于总有效率的漏斗图分析

Fig.8 Funnel plot of total effective rate for malignant glioma between postoperative radiotherapy plus temozolomide and postoperative radiotherapy alone

3 讨论

恶性胶质瘤周围组织浸润广泛,肿瘤无边界,发展较快,容易复发,治疗效果不佳。手术切除是治疗高级别胶质瘤的主要手段之一,手术治疗不仅可明确诊断,还可因肿瘤的切除而使颅内压降低,缓解临床症状及患者的肿瘤负荷。但由于恶性胶质瘤无边界、浸润广泛等生物学特点,手术难以完全切除,即使在显微镜下完全切除肿瘤病灶,并扩大切除肿瘤边缘外 2 cm 范围的组织,仍有 2% 的肿瘤细胞残留,从而导致肿瘤的术后复发^[18-19]。

脑胶质瘤标准的治疗方案是最大程度的手术切除肿瘤及术后辅助 RT,术后 RT 对患者生存率的提高具有确切意义^[20]。但尽管手术技术的发展及新的 RT 方案的引进,目前恶性脑胶质瘤的预后仍然极差,5 年生存率一般不超 10%^[21],中位生存期仅为 9~12 个月^[22]。目前,各种形式的化疗与手术、RT 结合在临床实验及胶质瘤术后复发的案例中运用,但迄今为止,与手术联合 RT 标准治疗方案相比较,并未显示明确提高治疗疗效^[23-25],这可能是受样本量较小所致的随机误差的影响。恶性胶质瘤术后行 RT 联合化疗可能增加患者的不良反应,诱发严重并发症。因此,恶性脑胶质瘤术后的辅助治疗尚无统一的定论及权威的临床指南,所以需要验证化疗方案

对脑胶质瘤治疗的有效性,为脑胶质瘤治疗提供新的理论依据。

传统的烷化剂类化疗药是目前临床上治疗恶性胶质瘤的主要药物,由于其与血浆蛋白结合率高,不易通过血-脑脊液屏障,故难以在肿瘤组织内达到满意的药物浓度,该类药的不良反应大,易出现严重的骨髓造血功能抑制和胃肠道反应,限制了其在临床上的应用^[26],TMZ 是治疗胶质瘤的新的一代烷化剂类化疗药物,口服后能够迅速吸收,进入体内可不经肝脏代谢,其生物利用度几乎可达 100%,能透过血脑屏障进入脑组织,易在脑肿瘤组织中聚集;该药能在人体生理 pH 值条件下快速转化为肿瘤活性化合物甲基三氮烯咪唑酰胺,并水解为 5-氨基-咪唑-4-酰胺和甲基胍活性成分^[27-28],在肿瘤细胞分裂的各个时期发挥作用,使肿瘤细胞的 DNA 发生烷基化,从而产生抗肿瘤作用^[29],另有报道发现在 RT 时联合 TMZ 化疗,还可以增加 RT 的敏感程度,提高治疗效果^[30]。

本研究通过对近 3 年脑胶质瘤术后 RT+TMZ 治疗与单纯 RT 治疗比较的多个研究结果进行 Meta 分析,得到一个相对样本较大的研究结果,从而保证恶性脑胶质瘤术后治疗方案研究结果的客观性。

本系统评价共纳入 11 项随机对照临床试验进行 Meta 分析。在方法学上,纳入研究存在质量偏低的情况。同时,11 项研究存在不完整资料偏倚可能,如未考虑因不同术前症状,肿瘤部位、级别,手术技术,手术切除范围、程度可能导致患者术后情况差异带来的偏倚。因此,今后的试验应注意统一药物及 RT 治疗剂量,标准化报告数据;采取随机对照盲法实验,并统一手术切除程度、手术技术等,减少资料二次评价提供高质量的研究证据,增强论证强度,为临床工作提供更可靠的依据。

综上所述,Meta 分析得出术后 RT+TMZ 化疗较单纯 RT 治疗恶性脑胶质瘤,总有效率及 1、2、3 年生存率指标均明显上升;11 篇文献均报道了不良反应,RT+TMZ 化疗组与单纯 RT 组比较常见不良反应,差异无统计学意义。基于当前临床证据,国内外术后 RT+TMZ 化疗治疗恶性脑胶质瘤能有效增加患者生存时间及有良好的耐受性。

参 考 文 献

- [1] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629–634.
- [2] Park CK, Lee SH, Kim TM, et al. The value of temozolomide in combination with radiotherapy during standard treatment for newly diagnosed glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(2): 277–283.
- [3] Zhang J, Stevens MF, Bradshaw TD. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2012, 5(1): 102–114.
- [4] Stupp R, Hegi ME, Neyns B, et al. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2712–2718.
- [5] 李方明, 田增民, 聂青, 等. 恶性脑胶质瘤 TMZ 联合同步放疗临床疗效探讨[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(13): 721–724.
- [6] 康德英, 洪旗, 刘关键, 等. Meta 分析中发表性偏倚的识别与处理[J]. *中国循证医学杂志*, 2003, 3(1): 45–49.
- [7] 代培永, 王世伟, 张春荣, 等. 三维适形放疗联合替莫唑胺治疗成人恶性脑胶质细胞瘤的临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(2): 128–130.
- [8] 傅浩, 万林林, 杨灵, 等. 放疗联合口服替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤术后患者的临床疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(14): 1556–1558.
- [9] 刘桂超, 胡学锋, 黄国森, 等. 调强放疗联合替莫唑胺同期化疗治疗恶性脑胶质瘤术后残留病灶的近期疗效[J]. *中国现代医药杂志*, 2013, 15(8): 23–26.
- [10] 王本念. 替莫唑胺联合三维适形放疗治疗恶性脑胶质瘤的临床观察[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(3): 56–57.
- [11] 王振华, 王建华, 郭小奇, 等. 调强放疗联合替莫唑胺胶囊治疗成人 III~IV 级胶质瘤术后残留临床疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(33): 3962–3964.
- [12] 宋伟, 韩东, 夏国庆, 等. 48 例高级别脑胶质瘤术后放化疗联合与单纯放疗的疗效比较[J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(18): 53–55.
- [13] 卢志平, 程金建, 宠强, 等. 替莫唑胺联合放疗在恶性胶质瘤患者中的治疗应用[J]. *重庆医学*, 2013, 42(11): 1248–1249, 1251.
- [14] 詹辉, 李林繁. 脑胶质瘤术后联合放化疗效果观察[J]. *中国医学创新*, 2013(21): 107–108, 109.
- [15] 任晓林, 郭宗泽. 三维适形放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤的临床疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(7): 107–108.
- [16] Oike T, Suzuki Y, Sugawara K, et al. Radiotherapy plus concomitant adjuvant temozolomide for glioblastoma: Japanese mono-institutional results[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78943.
- [17] Szczepanek D, Marchel A, Moskala M, et al. Efficacy of concomitant and adjuvant temozolomide in glioblastoma treatment. A multicentre randomized study[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2013, 47(2): 101–108.
- [18] Lu Y, Qi S, Ouyang H, et al. Preliminary clinical evaluations of bevacizumab for recurrent malignant glioma in Chinese patients[J]. *Chinese Medical Journal*, 2014, 94(15): 1165–1168.
- [19] Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(10): 887–895.
- [20] Ishikawa E, Yamamoto T, Sakamoto N, et al. Low peripheral lymphocyte count before focal radiotherapy plus concomitant temozolomide predicts severe lymphopenia during malignant glioma treatment[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2010, 50(8): 638–644.
- [21] Wong WC, Wu JY, Benzie IF. Photoprotective potential of Cordyceps polysaccharides against ultraviolet B radiation-induced DNA damage to human skin cells[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164(5): 980–986.
- [22] Haywood R, Andrad C, Kassouf N, et al. Intensity-dependent direct solar radiation- and UVA-induced radical damage to human skin and DNA, lipids and proteins[J]. *Photochem Photobiol*, 2011, 87(1): 117–130.
- [23] Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311): 1011–1018.
- [24] Nieder C, Mehta MP, Jalali R. Combined radio- and chemotherapy of brain tumours in adult patients[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2009, 21(7): 515–524.
- [25] Croteau D, Mikkelsen T. Adults with newly diagnosed high-grade gliomas[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2001, 2(6): 507–515.
- [26] Perry J, Laperriere N, Zuraw L, et al. Adjuvant chemotherapy for adults with malignant glioma: a systematic review[J]. *Can J Neurol Sci*, 2007, 34(4): 402–410.
- [27] 邓万凯, 黄书岚. 恶性胶质瘤术后应用替莫唑胺化疗联合放疗的临床观察[J]. *肿瘤防治研究*, 2006, 33(10): 758–760.
- [28] 王琼, 王南瑶, 茅卫东, 等. 三维适形放疗联合替莫唑胺对恶性脑胶质瘤疗效评价[J]. *中国现代医生*, 2008, 46(34): 35–36.
- [29] Balana C, Capellades J, Teixidor P, et al. Clinical course of high-grade glioma patients with a “biopsy-only” surgical approach: a need for individualised treatment[J]. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9(12): 797–803.
- [30] Stupp R, Gander M, Leyvraz S, et al. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours[J]. *Lancet Oncol*, 2001, 2(9): 552–560.

(责任编辑: 关蕴良)