

顺铂联合替莫唑胺治疗MGMT启动子非甲基化的 复发高级别胶质瘤

康庄 陈峰 王策 康勋 李岩 张红梅 陈建新 李珊 李文斌

100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(神经肿瘤综合治疗病区)(康庄、陈峰、王策、康勋、李文斌);100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院脑胶质瘤科(李岩、张红梅、陈建新、李珊)

通信作者:李文斌, Email: neuro777@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.005

【摘要】目的 探讨顺铂(DDP)联合替莫唑胺(TMZ)治疗MGMT启动子非甲基化的复发高级别胶质瘤的疗效。**方法** 纳入2016年4月30日至2018年3月31日收治55例MGMT启动子非甲基化的复发高级别胶质瘤,均经过手术病理证实为高级别胶质瘤(WHO III级或IV级)和MGMT启动子非甲基化。随访期间经头颅MRI和(或)再次手术的病理确诊为肿瘤复发,并给予DDP联合TMZ化疗。观察患者的不良反应和生存情况。**结果** WHO III级有效率为12.0%(3/25),中位生存期为42个月;WHO IV级有效率为6.7%(2/30),中位生存期为17个月。总有效率为9.1%(5/55),总生存期为19个月。不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道症状和肝肾功能损伤,经对症治疗后均恢复。**结论** DDP联合TMZ治疗MGMT启动子非甲基化的复发高级别胶质瘤具有一定的疗效。

【关键词】 神经胶质瘤; 顺铂; 替莫唑胺; 临床疗效

基金项目: 中国国家高技术研究发展计划("863"计划)(2012AA02A508)

Treatment of recurrent high-grade gliomas with unmethylated MGMT promoter using cisplatin and temozolomide Kang Zhuang, Chen Feng, Wang Ce, Kang Xun, Li Yan, Zhang Hongmei, Chen Jianxin, Li Shan, Li Wenbin

Department of Neurosurgery (Neuro-oncology), Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Kang Z, Chen F, Wang C, Kang X, Li WB); Department of Glioma, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China (Li Y, Zhang HM, Chen JX, Li S)

Corresponding author: Li Wenbin, Email: neuro777@126.com

【Abstract】 Objectives To evaluate the safety and efficacy of cisplatin (DDP) and temozolomide (TMZ) in the treatment of recurrent high-grade gliomas with unmethylated MGMT promoter. **Methods** A total of 55 patients were included in this study. The patients were diagnosed with recurrent high-grade glioma with unmethylated MGMT promoter between 2016/04/30 and 2018/3/31. All patients in this group were confirmed by surgery and pathology as high-grade glioma (WHO class III or IV) and unmethylated MGMT promoter. During the follow-up period, the recurrence was confirmed with the pathological diagnosis of reoperation and/or the head MRI. Treatment of DDP and TMZ was performed. The adverse events rates and survival conditions were observed to evaluate the results. **Results** The efficiency for WHO III glioma patients was 12.0%(3/25). The median survival time was 42 months. In the meanwhile, the efficiency for WHO IV glioma patients was 6.7%(2/30) and the median survival time was 17 months. The mean overall survival rate of 55 patients was 19 months. The adverse events in this group mainly included different degrees of myelosuppression, gastrointestinal symptoms and liver and kidney function damage, which were all recovered after targeted treatment. **Conclusions** DDP and TMZ play an effective role in the treatment of recurrent high-grade gliomas with unmethylated MGMT promoter.

【Key words】 Glioma; Cisplatin; Temozolomide; Clinical efficacy

Fund program: National High Technology Research and Development Program ("863" Program) of China (2012AA02A508)

高级别胶质瘤(WHO III和IV级)恶性程度高,肿瘤呈浸润性生长、生长部位多变、具有复杂的生物学特性并且易复发,严重影响其治疗效果^[1-2]。目前,手术结合术后替莫唑胺(temozolomide, TMZ)同步放化疗以及TMZ辅助化疗仍然是中枢神经系统胶质瘤的首选治疗方案^[3]。2018年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南明确提出, O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine DNA methyl-transferase, MGMT)是高级别胶质瘤重要的预后和疗效预测因子, TMZ治疗MGMT启动子非甲基化的患者疗效欠佳^[4]。顺铂(cisplatin, DDP)是传统的神经肿瘤化疗药物,可以降低MGMT活性^[5]。本项研究发现DDP联合TMZ治疗MGMT启动子非甲基化的复发高级别胶质瘤患者的近期疗效较好,不良反应少,报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料: 2016年4月30日至2018年3月31日期间北京天坛医院神经肿瘤综合治疗病区 and 北京世纪坛医院脑胶质瘤科收治55例复发高级别胶质瘤。本组患者均经过手术病理证实为高级别胶质瘤(WHO III级或IV级)和分子病理检测证实为MGMT启动子非甲基化。术后放疗加同步TMZ化疗, 以及之后至少6个周期规范TMZ辅助化疗。随访期间经头颅MRI和(或)手术后病理明确诊断为肿瘤复发^[6]。年龄21~70岁, 平均(40.17 ± 16.35)岁。病理分级WHO III级25例和WHO IV级30例, 其中复发后行二次手术患者15例。

2. 化疗方案: DDP 25 mg/(m²·d), 静脉滴注, 1~3 d; TMZ 200 mg/(m²·d), 口服, 1~5 d; 每28天为一个周期, 共6个周期。化疗前给予止吐药物。静脉滴注DDP前给予水化治疗。

3. 疗效评估: 按照WHO疗效评价标准^[7]分为: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)。对接受2个周期及以上的化疗患者进行疗效评价。患者每完成2个化疗周期后行头颅MR扫描评估疗效。CR、PR和SD病例需接受化疗后4周及以上时间复查评估疗效。每周均按美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)评价标准评价不良反应。

4. 随访: 采用门诊和电话的随访方式。生存时间是指患者首次手术日期到最后随访时间或死亡时间。

5. 统计学方法: 应用SPSS 17.0软件包分析数据。正态分布计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布采用中位数表示。本组中生存资料采用Kaplan-Meier和Log-rank方法进行分析。

二、结果

1. 化疗情况: 有6例、8例、8例、15例、18例患者分别接受2周期、3周期、4周期、5周期和6周期化疗。本组中所有患者均接受2周期及以上的化疗, 并进行疗效评估和生存分析。

2. 疗效及中位生存期: WHO III级有效率为12.0%; WHO IV级有效率为6.7%, 总有效率为9.1%(表1)。生存分析显示12个月、24个月和48个月的生存率分别为65.5%(36/55)、47.3%(26/55)、9.1%(5/55), 中位生存时间为19个月(图1)。本组WHO III级患者的中位生存时间为42个月, WHO IV级患者的为17个月(图2)。

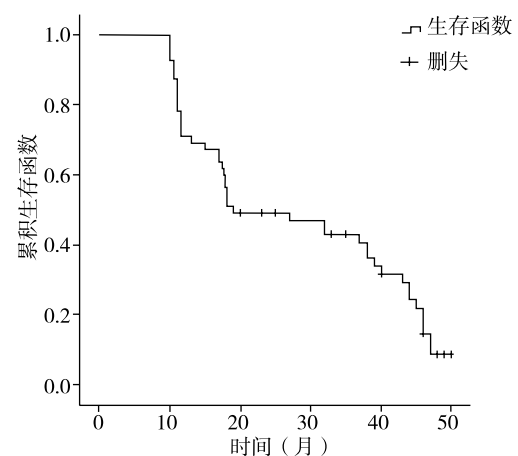


图1 55例患者Kaplan-Meier生存分析

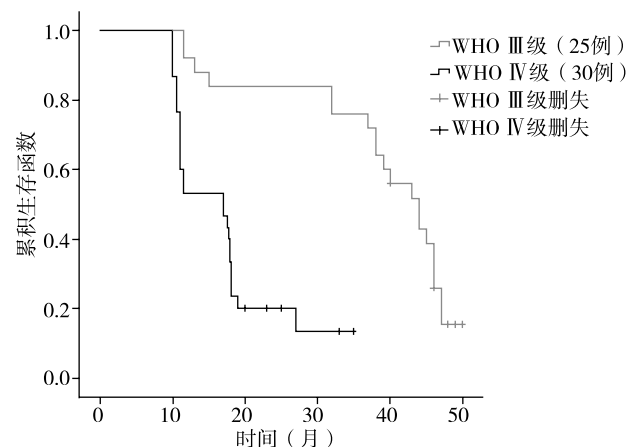


图2 WHO III和IV级患者Kaplan-Meier生存分析

3. 不良反应: 主要为胃肠道症状、肝肾功能损

表1 55例患者的疗效评价

WHO分级	例数	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	有效率(%)
Ⅲ级	25	1	2	4	18	12.0
Ⅳ级	30	0	2	3	25	6.7
合计	55	1	4	7	55	9.1

注:CR 完全缓解;PR 部分缓解;SD 稳定;PD 进展

伤和骨髓抑制。本组中均未出现皮疹和过敏反应。出现13例Ⅱ度和3例Ⅲ度粒细胞减少,10例Ⅱ度和2例Ⅲ度血小板减少。化疗后5~7d骨髓抑制最为严重,经对症治疗后恢复正常。有6例恶心、呕吐为Ⅱ度,1例为Ⅲ度。经对症处理后呕吐缓解,无因呕吐停止化疗的病例。肝功能和肾功能损伤各2例,均为药物性肝肾损伤,经对症治疗后好转。

4.随访结果:本组无失访病例,中位随访期为12(3~26)个月。10例患者肿瘤失控死亡,其中WHOⅢ级5例和WHOⅣ级5例。CR 1例,该患者为脑胶质瘤WHOⅢ级,手术及同步放化疗后行TMZ规律化疗共8个周期。MR复查诊断脑胶质瘤原位复发,再行二次手术部分切除肿瘤,术后病理显示WHOⅢ级。第二次手术后给予DDP联合TMZ化疗,3周期化疗后PR,6周期化疗后CR,之后未再化疗。随访19个月,头颅MRI显示病灶稳定,未见新发病灶。

讨论 胶质瘤是最常见的原发性恶性脑部肿瘤,发病率约为3.2/100万。50%的中枢神经系统肿瘤和80%的脑部恶性肿瘤为胶质瘤^[1-2,7]。复发性胶质瘤是指原发胶质瘤经过手术以及放化疗后肿瘤复发,为单发或者多发,预后较差^[6]。大约50%低级别胶质瘤复发时恶性程度会进展,患者病情会进一步恶化,最终导致死亡。胶质瘤复发后生物学行为的变化可能与患者个体遗传学差异存在关联,并且由于生物学行为的改变导致手术和放疗等治疗措施对复发性胶质瘤的疗效显著降低。有报道从发现原发灶接受手术和综合治疗到复发病灶被发现的时间间隔越短,患者的预后越差^[8]。判断复发性胶质瘤的预后指标还包括患者年龄、身体状况、临床表现、胶质瘤病理组织学分型等。对于复发性胶质瘤,目前仍然没有基于指南制定的标准治疗方法,需要个体化治疗。

MGMT作为一种DNA修复蛋白,可以消除烷化剂TMZ产生的细胞毒性O6-甲基鸟嘌呤DNA损伤^[4,9]。因而,在胶质瘤化疗过程中MGMT对烷化剂耐药性

方面发挥重要的作用。细胞中高MGMT表达是肿瘤对烷化剂耐药的主要机制。有报道MGMT启动子甲基化的类型可用作TMZ化疗期间预测耐药性的分子标志物,并且胶质瘤患者烷化剂化疗的效果与MGMT活性密切相关,MGMT活性越强患者预后越差^[9]。当MGMT蛋白的表达由于MGMT基因过甲基化减少时,烷化剂化疗的效果得到了有效的提升。因而,MGMT启动子甲基化也是目前公认的影响胶质瘤患者预后的重要分子标志物。MGMT甲基化状态检测已成为胶质瘤患者的常规分子病理学技术,主要包括甲基化特异性聚合酶链式反应,免疫组织化学或焦磷酸测序。

TMZ主要用于治疗原发性中枢神经系统肿瘤和黑色素瘤^[3]。TMZ在治疗脑胶质瘤方面疗效显著。但由于TMZ在治疗MGMT启动子非甲基化的胶质瘤患者过程中易产生耐药性,所以针对这部分患者TMZ疗效往往较差^[10]。因此,检测MGMT基因的表达水平对于指导胶质瘤烷化剂治疗或者选择二线化疗药物具有重要的作用。如何提升MGMT启动子非甲基化胶质瘤患者的治疗效果已成为当前胶质瘤化疗的研究热点。国内外学者都在尝试寻找化疗药物与TMZ联合,从而达到提升疗效和降低TMZ耐药性的目的。DDP是一种金属类化疗药物,通过抑制细胞微管蛋白有丝分裂从而抑制肿瘤细胞增殖。DDP作为广谱抗肿瘤药物,可以与多种抗肿瘤药物协同,并且无交叉耐药的特性,目前主要应用在生殖系统肿瘤、头颈部肿瘤、膀胱癌等肿瘤的化疗过程中。有报道DDP联合TMZ能够显著降低TMZ耐药性,提升复发性高级别脑胶质瘤患者的疗效,延长中位生存期,并通过降低胶质瘤患者体内DNA甲基转移酶的含量从而抑制TMZ耐药性^[5]。因此,DDP与TMZ的联合应用可以提高化疗药物治疗的有效性和长期性,从而提升患者生存时间。本项研究中WHOⅢ级患者中位生存时间为42个月,高于国际公认WHOⅢ级的中位生存时间(32~36个月)。本组中WHOⅣ级患者中位生存时间为17个月,与国际公认的WHOⅣ级胶质瘤的中位生存期(14.5~16.6个月)大致相当。2015年Gerstner等^[11]报道了一项国际多所权威医疗中心的I期药物临床试验结果。研究显示西地尼布联合西仑吉肽治疗复发高级别胶质瘤的总有效率为8.89%,与本项研究总有效率9.1%大致相近。但上述I期药物临床试验患者的中位生存时间仅为6.5个月,明显低于本

项研究患者的中位生存时间19个月。因此就本研究结果而言,DDP联合TMZ治疗复发高级别胶质瘤具有一定的疗效。本组患者的不良反应主要为不同程度的骨髓抑制。在化疗过程中和化疗后要监测血常规,如出现骨髓抑制表现应及时纠正,以免延误后续的治疗。

本项研究显示DDP联合TMZ治疗MGMT启动子非甲基化的复发高级别胶质瘤的治疗具有一定的疗效。后续的研究中我们将逐步扩大研究的样本量,进一步印证我们的研究结论,并对DDP联合TMZ治疗不同免疫组化表型的MGMT启动子非甲基化复发高级别胶质瘤的疗效展开进一步研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究构思与设计为康庄、李文斌,研究实施和资料收集为康庄、陈峰、王策、康勋、李岩、李珊,数据分析为康庄、康勋,论文撰写为康庄、陈峰,论文修订为张红梅、陈建新,审校为李文斌

参 考 文 献

- [1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [2] Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010 [J]. *Neuro-oncology*, 2013, 15(Supp1/2): ii1-ii56. DOI: 10.1093/neuonc/not151.
- [3] Hart MG, Grant R, Garside R, et al. Temozolomide for high grade glioma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4: CD0074 15. DOI: 10.1002/14651858.CD007415.pub2.
- [4] Pandith AA, Qasim I, Zahoor W, et al. Concordant association validates MGMT methylation and protein expression as favorable prognostic factors in glioma patients on alkylating chemotherapy (Temozolomide) [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6704. DOI: 10.1038/s41598-018-25169-2.
- [5] Brigladori G, Foca F, Dall'Agata M, et al. Defining the cutoff value of MGMT gene promoter methylation and its predictive capacity in glioblastoma [J]. *J Neuro-oncol*, 2016, 128(2): 333-339. DOI: 10.1007/s11060-016-2116-y.
- [6] Yang I, Huh NG, Smith ZA, et al. Distinguishing glioma recurrence from treatment effect after radiochemotherapy and immunotherapy [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2010, 21(1): 181-186. DOI: 10.1016/j.nec.2009.08.003.
- [7] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [8] Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, et al. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(5): 515-534. DOI: 10.1093/neuonc/nos307.
- [9] Wang Z, Jiang W, Wang Y, et al. MGMT promoter methylation in serum and cerebrospinal fluid as a tumor-specific biomarker of glioma [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(4): 543-548. DOI: 10.3892/br.2015.462.
- [10] Wang Y, Jiang T. Understanding high grade glioma: molecular mechanism, therapy and comprehensive management [J]. *Cancer Lett*, 2013, 331(2): 139-146. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.12.024.
- [11] Gerstner ER, Ye X, Duda DG, et al. A phase I study of cediranib in combination with cilengitide in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(10): 1386-1392. DOI: 10.1093/neuonc/nov085.

(收稿日期: 2019-06-13)

(本文编辑: 戚红丹)