

替莫唑胺治疗颅内恶性胶质瘤 12 例临床分析

汪东海, 钟兴明, 陈敏 (湖州市第一人民医院, 浙江 湖州 313000)

摘要: **目的** 观察口服替莫唑胺(temozolomid, TMZ)治疗颅内恶性胶质瘤的疗效及生存质量。**方法** 选择 12 例年龄为 36~74 岁、经病理组织学诊断为间变性星形细胞瘤或胶质母细胞瘤未施行手术及术后复发者, 给予替莫唑胺 $100 \sim 150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}$, 连服 5 d, 28 d 为一个治疗周期, 连续治疗 2~3 个周期。**结果** 12 例患者中 3 例颅内高压症状缓解, 头痛、呕吐消失, 1 例侧肢

作者简介: 汪东海, 男, 副主任药师 Tel: (0572) 2023728

肌力减退者肌力明显恢复,生存质量显著提高或保持稳定。**结论** 替莫唑胺能有效地透过血脑屏障,且安全性和耐受性较好,个体差异性小,可作为治疗颅内恶性胶质瘤的一线化疗药物。

关键词:替莫唑胺;恶性胶质瘤;口服给药;疗效

中图分类号:R916.696 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2007)05-0429-03

Clinical Analysis on Therapeutic Effect of Temozolomide in 12 Cases Malignant Intracranial Glioma

WANG Dong-hai, ZHONG Xing-ming, CHEN Min (Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the curative effect of oral TMZs on malignant gliomas and its life quality. **METHODS** Select 12 patients, aged about 36 to 74 years old, which pathological identified glioma including astrocytomas or glioblastomas, that have not been operated and recidivisted after the operations, Take TMZ ($100 \sim 150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}$) for 5 days for 2 to 3 cycles that per curative cycle has 28 days. **RESULTS** In these 12 patients: 3 cases symptom of high pressure in the brain have aneviated, and the symptom of headache and vomit disappeared. one with inotropic effect on of one side failedly has been renewed with its inotropic effect, the quality of life has been obviously improved, or at least can keep the level. **CONCLUSION** The oral TMZ can go through blood-brain barrier effectively, and it has good safety and good tolerance. The individual difference is small. It can be in the first level of treatment of malignant gliomas.

KEY WORDS: Temozolomid; brain tumor; oral drug delivery; curative effect

颅内恶性胶质瘤是神经系统常见的恶性肿瘤。而胶质瘤是颅内最多见的肿瘤之一,其中以间变性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤的恶性程度较高,且具有高复发率和高病死率之特点。治疗方法是外科手术切除肿瘤及手术后辅以放疗、化疗的综合治疗。但肿瘤仍会较快复发^[1]。替莫唑胺为细胞周期非特异性药物,具有广谱抗肿瘤活性。笔者应用替莫唑胺(temozolomid, TMZ)胶囊对 12 例恶性胶质瘤患者进行化疗,取得一定疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

病例年龄 36 ~ 74 岁,平均年龄 45.3 岁。男 7 例,女 5 例,都经头颅 MRI 确诊,其中肿瘤位于额叶 6 例,枕叶 3 例,颞叶 3 例。对术后经病理组织学诊断证实为间变性星形细胞瘤或胶质母细胞瘤者,以及不能施行手术(或拒绝手术)及手术后复发者,均给予替莫唑胺治疗。

1.2 药物及给药方法

12 名患者均口服替莫唑胺胶囊,由江苏天士力帝益药业有限公司提供。商品名:蒂清,批准文号:国药准字, H20040637;批号:20051114,规格为 50 mg。给药方法:服药患者均按身高及体质量确定体表面积,按 $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 体表面积,第 1 ~ 5 天全程口服替莫唑胺胶囊;每疗程间隔 28 d 为 1 个治疗周期,在任意治疗周期内,如果中性粒细胞(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9 \text{ 个} \cdot \text{L}^{-1}$ 或者血小板数 $< 50 \times 10^9 \text{ 个} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,其剂量应减少 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,但不得低于最低推荐剂量 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,条件允许一般连续治疗 3 个周期。在治疗期内,12 名患者检测全血,均高于上述指标,因而无需调整剂量。

2 结果

2.1 疗效评价

依据 WHO 评价方法,按可测量的病变(CT 或 MR):完全缓解(CR)可见病变完全消失超过 4 周;部分缓解(PR)肿

瘤体积缩小 50% 以上;稳定(NC)肿瘤病灶缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;恶化(PD)一个或多个病变增大 25% 以上或出现新病变。本组病例中 3/12 为 CR,4/12 为 PR,2/12 为 NC,3/12 为 PD。

按 Karnofsky 脑瘤预后评分评价^[1],KPS 评分在 80 分以上为非依赖级,既生活自理(临床改善);60 ~ 70 分为半依赖级,既生活半自理(临床稳定);60 分以下为依赖级,既生活帮助级(临床恶化)。

经替莫唑胺治疗后,患者的生存质量有所提高或保持稳定。本组病例中 3/12 为临床改善,6/12 为临床稳定,3/12 为临床恶化,其中 3 例服药前有明显颅内高压症状,恶心、呕吐、进食困难,经替莫唑胺治疗 2 个周期后,其颅内高压症状得到缓解,头痛、呕吐消失,患者可正常进食。另有一例侧肢体肌力减退者,经替莫唑胺治疗 2 个周期后肌力明显恢复。我们认为胶质瘤的复发与患者的病理分级密切相关。

2.2 不良反应

服药后常见的不良反应有恶心、呕吐和乏力,多可耐受。呕吐者给予甲氧氯普胺或恩丹司琼可获得良好缓解。多数患者服用 TMZ 2 d 后对不良反应耐受良好,不经任何处理可继续用药。治疗期间所有患者未发现肝、肾功能明显损害。

3 讨论

原发于中枢神经系统的恶性肿瘤约占所有恶性肿瘤的 2%,而神经胶质瘤则占颅内原发性恶性肿瘤的 35% ~ 60%^[3],其治疗以手术切除为主。

近年来,化学治疗作为手术后或放射治疗后肿瘤复发的辅助性治疗越来越受到关注,据文献报道辅助性化疗可延长患者生存期和提高治愈率^[2,3]。替莫唑胺是一种新型的口服第二代烷化剂咪唑四嗪类衍生物,作为前体药物,在体内不需要经过肝脏代谢。替莫唑胺由英国癌症研究运动集团合成,后转让美国 Schering-Plough 公司开发^[4]。该药口服吸收

迅速、完全,1 h 后达血药浓度峰值,在酸性条件下稳定,适于胃的酸性环境,食物可减少其吸收速率和程度,但影响不大^[5]。口服生物利用度为 98%。替莫唑胺易透过血脑屏障,其脑脊液/血浆药物浓度比接近 30% ~ 40%。药动学研究表明:分布于脑肿瘤组织的浓度高于正常脑组织中的浓度,但驻留时间无区别。

替莫唑胺进入体内后,在生理条件下可自动快速转化为具有抗癌活性的物质甲基三氮烯咪唑酰胺(MTIC),使肿瘤细胞 DNA 烷基化,造成其单链或双链的断裂,阻断 DNA 的复制,从而发挥其细胞毒作用^[6]。替莫唑胺的这一药理过程无需酶的作用,较少有个体差异,因而可以较好地预见其药效和不良反应。动物实验证明,通过对实体瘤重的影响,对生命延长率以及体外肿瘤的抑制实验均表明其有明显的抗肿瘤作用^[7-8]。

替莫唑胺作为一种新型的烷化剂,对神经胶质瘤患者进行术后辅助性治疗,可改善胶质瘤患者的生存质量。大量临床研究表明:替莫唑胺不仅对复发的多形性胶质母细胞瘤和间变性星形细胞瘤等顽固性肿瘤有显著疗效,且对间变性少突胶质瘤及颅内脑转移瘤也有较好的效果。其作用机制明确,药动学特性清楚,且比其他烷化剂具有易于透过血脑屏障,酸性环境下稳定,服用方法简便,无需经过 P_{450} 的转化,个体差异性小,不良反应小等优点。可作为一线化疗药物在临床推广应用。

REFERENCES

- [1] ZHANG X. Nervous System Oncology (神经系统肿瘤学)[M]. Beijing: Military Medicine Science Press.
- [2] WANG Z C. Mental Surgery(神经外科学)[M]. Vol 1. Wuhan: Hubei Science and Technology Press, 1998:428-430.
- [3] HUANG Q, CHEN Z P, LAN Q. Glioma(胶质瘤)[M]. Vol 1. Beijing: Chin Science and Technology Press, 2000:4-5.
- [4] LACOMBE D, BRANDES A A, VAN DEN BENT M. The european organisation for research and treatment of cancer strategy for new drug development in brain tumors[J]. Semin Oncol, 2003, 30 (6 Suppl 19):77-80.
- [5] GENG W F, DI Q. Clin J New Drugs, 2005, 14(2):238-239.
- [6] DU X L. Treatment of Malignant Glioma new drug——Temozolomide[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2000, 35(2): 135-136.
- [7] O'REILLY S M, NEWLANDS E S, GLASER M G, *et al.* Temozolomide: a new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumors[J]. Eur J Cancer, 1993, 29:940-942.
- [8] PANG H. Synthesis of temozolomide and its antitumor activity[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2003, 34(2):53-55.

收稿日期:2006-08-21