

胶质母细胞瘤替莫唑胺同步放化疗的中位生存期观察

王 可

吉林省梨树县四棵镇乡长山堡村八组 吉林 四平 136500

【摘要】：胶质母细胞瘤是中枢神经系统高发恶性肿瘤，侵袭性强、手术切除难、复发率高，当前替莫唑胺同步放化疗为标准治疗，患者中位生存期仍较低。本文综述该治疗的临床特点、机制及应用进展，汇总国内外相关临床研究的中位生存期数据，分析基线特征、治疗参数、分子病理指标对生存期的影响，探讨当前研究核心争议，展望治疗方案优化的研究方向，为临床优化治疗策略、延长患者生存期提供理论与临床参考。

【关键词】：胶质母细胞瘤；替莫唑胺；同步放化疗；中位生存期；MGMT 甲基化

DOI:10.12417/2811-051X.26.06.056

引言

胶质母细胞瘤是颅内最常见恶性肿瘤之一，约占颅内肿瘤的15-20%，侵袭性强且与正常脑组织边界模糊，手术完全切除难度极高，术后复发率近乎100%，严重威胁患者生命。2005年Stupp方案确立后，替莫唑胺同步放化疗联合辅助化疗成为其标准治疗，患者中位生存期仍仅13-15个月，治疗效果亟待提升。近年来，国内外学者针对该方案的疗效、影响因素及优化策略开展大量研究，本文结合相关临床研究，系统梳理其治疗胶质母细胞瘤的中位生存期研究现状及影响因素，为临床治疗优化提供参考。

1 胶质母细胞瘤与替莫唑胺同步放化疗概述

1.1 胶质母细胞瘤的临床特点与治疗现状

胶质母细胞瘤是中枢神经系统最常见恶性肿瘤之一，约占颅内肿瘤的15-20%，我国每年新发颅内肿瘤约10万例，其中相当比例为该病。侵袭性强、沿神经纤维播散明显，与正常脑组织边界模糊，手术完全切除难度极高，术后复发率近乎100%，严重损伤患者神经功能并危及生命。当前临床以2005年Stupp方案为治疗标准，安全范围内最大程度切除肿瘤后，行替莫唑胺同步放化疗，再辅以6-12周期替莫唑胺化疗，患者中位生存期仍仅13-15个月，治疗效果亟待提升。

1.2 替莫唑胺同步放化疗的治疗机制

替莫唑胺同步放化疗的核心治疗机制与氧化应激通路密切相关^[1]。从氧化应激的角度探索联合替莫唑胺（TMZ，Temozolomide）同步放化疗显著改善术后胶质瘤患者预后的可能机制。100 μM 低浓度替莫唑胺可诱导胶质瘤细胞系GL261和C6产生低水平氧化应激，激活Nrf-2/Keap-1信号通路，上调干性标记物CD144、Sox2、ZEB-1及survivin表达，增强肿

瘤细胞药物耐受性；联合放疗会过度激活氧化应激反应，显著提升Nrf-2表达并降低Keap-1水平，使GL261细胞凋亡率达40%，显著高于对照组的5%，同时抑制肿瘤干性并降低克隆形成率，联合治疗组仅1.14%，低于替莫唑胺组的4.67%和放疗组的3.64%。

1.3 替莫唑胺同步放化疗的临床应用进展

替莫唑胺同步放化疗临床应用已历经十余年，从最初标准方案逐步转向个体化治疗探索^[2]。同步化疗采用替莫唑胺75mg/m²体表面积每日口服，持续42天，辅助化疗初始剂量150mg/m²，耐受良好者增至200mg/m²，每28天为一周期；放疗采用调强放射治疗技术，按RTOG或EORTC标准勾画靶区，总剂量常规60Gy，单次剂量1.8-2.2Gy。近年临床应用重点转向结合分子病理特征优化方案，针对MGMT甲基化状态调整治疗策略，探索新辅助替莫唑胺联合大分割放疗等创新模式，部分研究已显示延长生存期的潜力。

2 替莫唑胺同步放化疗治疗胶质母细胞瘤的中位生存期研究现状

2.1 国内外相关临床研究汇总

国内外已开展多项替莫唑胺同步放化疗临床研究，Stupp教授牵头的EORTC/NCIC III期随机对照试验纳入573例患者，证实术后同步替莫唑胺放化疗相较单纯放疗，患者中位生存期延长2.5个月，奠定该方案标准地位。南京医科大学开展回顾性研究，收集南京医科大学第一附属医院和东部战区总医院71例胶质母细胞瘤术后放疗患者数据，中位随访24.9个月，为国内该领域研究提供重要临床依据。Shenouda等2017年报道II期临床研究，将替莫唑胺用药提前至术后15天，联合大分割放疗（单次3Gy，20次），取得中位生存期22.3个月的良好结果，为方案优化提供新思路。

作者简介：王可（2002—），女，汉族，吉林省四平市梨树县人，职称：医士，研究方向：肿瘤内科。

2.2 中位总生存期与中位无进展生存期研究数据汇总

不同研究的中位生存期数据有差异,整体围绕标准方案疗效基准波动。Stupp 方案III期临床试验中,替莫唑胺同步化疗组中位总生存期(OS)14.6个月,中位无进展生存期(PFS)6.9个月,71例患者中位OS为16.9个月(95%CI: 12.8-21.0),1、2、3年生存率分别为75.3%、32.2%和22.1%;中位PFS为9.8个月(95%CI: 9.2-10.4),1、2、3年无进展生存率分别为39.6%、24.2%和19.4%。Shenouda 等的创新方案研究里,中位OS达22.3个月,中位PFS 13.7个月,显著高于传统方案数据;Tsien 等开展剂量递增研究(总剂量75Gy/30次),中位OS 20.1个月,显现剂量优化潜力。

2.3 不同研究中生存期差异对比分析

不同研究间生存期差异的核心原因在于患者基线特征、治疗方案细节及分子病理状态的异质性。患者中位年龄56岁,KPS评分中位数80分,16.9%的患者存在重要脑结构受侵,这些因素共同影响生存数据;Shenouda 的研究采用新辅助替莫唑胺联合大分割放疗,且MGMT甲基化患者占比可能较高,其中位OS较传统方案延长约7.7个月。放疗剂量差异也会导致生存差异,放疗剂量>60Gy与≤60Gy患者的OS和PFS无显著差异(p值分别为0.341和0.655),Tsien 等的高剂量放疗(75Gy)研究则显现生存获益,提示剂量优化需结合靶区定位和患者个体特征。分子病理上,MGMT甲基化患者对替莫唑胺敏感性更高,Shenouda 的研究中其位OS达53.8个月,非甲基化患者仅16.2个月,这一差异是不同研究生存期波动的关键因素。

3 影响替莫唑胺同步放化疗中位生存期的相关因素研究

3.1 患者自身基线特征的影响

患者自身基线特征中,放疗前KPS评分和重要脑部结构受侵状态是影响中位生存期的核心独立预后因素^[3]。研究显示,KPS≥80分患者中位OS为30.4个月,显著高于KPS<80分患者的15.4个月(p=0.004),中位PFS分别为14.4个月和8.7个月(p=0.004),Cox回归分析证实其是OS(HR=0.412,p=0.006)和PFS(HR=0.390,p=0.002)的保护因素。重要脑部结构(丘脑、脑干、胼胝体、基底节区)受侵患者,中位OS仅10.9个月,无2年以上生存者,未受侵患者中位OS达21.1个月(p=0.001),其对PFS影响更为显著,受侵组中位PFS 3.1个月,未受侵组10.0个月(p=0.001),HR值高达3.572。术后肿瘤残留也影响生存,有残留患者中位OS为15.4个月,无残留患者23.9个月(p=0.02),但对PFS影响未达统计学意义(p=0.097),可能与样本量较小有关。

3.2 治疗相关参数的影响

治疗相关参数中,放疗剂量、分割模式及替莫唑胺用药时

机对中位生存期有不同程度影响。小幅度提高放疗剂量(>60Gy)对OS($\chi^2=0.980$, $p=0.341$)和PFS($\chi^2=0.200$, $p=0.655$)无明显改善,传统剂量基础上的小幅递增难以获益。采用大分割放疗或剂量密集型方案可显著延长生存,Shenouda 等将单次放疗剂量提高至3Gy,20次完成,联合提前使用替莫唑胺,中位OS达22.3个月;Miwa 等采用68Gy/8次的大分割模式,中位OS 20个月,中位PFS 13个月。放疗与手术的间隔时间对生存的影响有争议,Blumenthal 等分析RTOG数据库发现,手术至放疗间隔>4周患者中位OS反而高于<2周者(12.5个月vs 9.2个月),间隔≥30天与<30天患者的OS和PFS无显著差异,替莫唑胺同步化疗时代,放疗时机的影响可能被弱化。

3.3 分子病理指标的影响

分子病理指标中,MGMT启动子甲基化状态是预测替莫唑胺疗效的关键因素,IDH突变、TERT突变等也对生存期产生影响。MGMT启动子甲基化阳性率为42%,因数据完整性限制未显示统计学差异,多项既往研究证实,甲基化患者对替莫唑胺更敏感,中位OS可延长至20个月以上,非甲基化患者仅12-14个月。IDH基因突变率在该研究中为7.1%,报道突变型胶质母细胞瘤患者预后更佳,可能与肿瘤侵袭性较低有关。TERT基因突变率为66.7%,Eckel-Passow 等的研究显示,其启动子区突变的胶质母细胞瘤患者预后较差,与MGMT、IDH状态的联合检测更可精准预测生存。EGFR表达阳性率达90.3%,VEGFR阳性率为60%,这些指标可能通过影响肿瘤血管生成和侵袭性间接影响生存期,相关机制仍需进一步验证。

3.4 其他相关影响因素

治疗并发症、患者治疗依从性及基础疾病等也间接影响中位生存期,仅观察到1例3级血液系统毒性(白细胞降低),经对症治疗后好转,无严重影响治疗的并发症。严重并发症可能导致治疗中断或剂量调整,缩短生存。放射性脑坏死通常都会伴有持续存在的症状,很难通过有效治疗来缓解^[4]。治疗依从性上,未能完成6-12周期辅助化疗的患者,复发风险升高,PFS缩短,这与替莫唑胺辅助化疗的巩固作用密切相关。患者基础疾病如心肺疾病、脑血管疾病等可能增加治疗相关风险,研究排除了存在严重基础疾病的患者,临床中此类患者可能因无法耐受标准治疗强度,导致生存期缩短,2例非肿瘤相关死亡也提示基础疾病的潜在影响。

4 替莫唑胺同步放化疗的研究争议与展望

4.1 当前生存期研究中的核心争议点

当前研究的核心争议集中在放疗剂量优化、靶区勾画标准及分子病理指导治疗的精准性三个方面。放疗剂量上,部分研究认为高剂量放疗(75-81Gy)可改善局部控制率和生存,华盛顿大学回顾性研究则显示,剂量递增未带来显著获益,争议

关键在于剂量提升与正常脑组织损伤的平衡,以及不同分子亚型患者对剂量的敏感性差异。靶区勾画时,RTOG推荐的“大靶区”(包含瘤周水肿区)与EORTC的“小靶区”(不包含水肿区)优劣尚无定论,RTOG-0525试验未发现两者生存差异,大靶区可能增加认知功能损伤风险。毕竟胶质母细胞瘤的总体生存非常短,病程中困扰患者认知功能和生活质量的更有可能是肿瘤本身的原因。分子病理指导治疗中,MGMT甲基化状态的检测标准化、不同分子亚型对应的最优治疗方案尚未明确,部分研究里MGMT非甲基化患者采用高剂量放疗可获益,甲基化患者无需剂量递增,提示需基于分子特征个体化制定方案。

4.2 优化治疗方案以延长中位生存期的研究方向

优化治疗方案的核心方向包括基于分子病理的个体化治疗、放疗技术革新及联合治疗策略探索^[5]。分子病理层面,可根据MGMT、IDH、TERT等指标分层,MGMT非甲基化患者

采用高剂量大分割放疗联合替莫唑胺,甲基化患者采用标准剂量联合靶向药物;开展循环肿瘤DNA(ctDNA)动态监测,及时调整治疗方案。放疗技术上,推广螺旋断层放疗、容积调强放疗等精准技术,实现海马、脑干等重要功能区保护,减少治疗相关毒性,提高患者耐受性;探索质子放疗等先进技术,降低正常脑组织受量,为剂量递增提供安全保障。联合治疗上,除替莫唑胺与放疗外,可联合免疫治疗、抗血管生成药物或氧化应激调节剂,进一步增强肿瘤杀伤效果,克服耐药性。

5 结语

替莫唑胺同步放化疗是胶质母细胞瘤的标准治疗方案,通过过量氧化应激介导肿瘤细胞凋亡发挥协同增效作用,显著改善患者生存,中位生存期仍不理想。患者基线KPS评分、重要脑结构受侵状态,治疗相关放疗剂量、分割模式,以及MGMT甲基化等分子病理指标,均为影响生存期的关键因素。当前该领域仍存在放疗剂量优化、靶区勾画标准等争议。

参考文献:

- [1] 贾哲,芦山,葛鹏飞.表观遗传视角下胶质母细胞瘤对替莫唑胺耐药机制的研究进展与治疗新策略[J].中国微侵袭神经外科杂志,2026,30(01):49-55.
- [2] 梁剑豪,景英朝,胡永珍.突破胶质母细胞瘤替莫唑胺耐药的新策略——靶向超级增强子复合体[J].中国微侵袭神经外科杂志,2025,29(11):691.
- [3] 毛奇,何立君,乔智,等.胶质母细胞瘤替莫唑胺治疗的耐药机制及长链非编码RNA应对策略的研究进展[J].中国微侵袭神经外科杂志,2025,29(10):620-625.
- [4] 吴文夕.Longikaurin A提高胶质母细胞瘤对替莫唑胺的敏感性及其机制研究[D].江苏大学,2025.
- [5] 陈钊.基于3D生物打印微针模型开展尼卡地平增敏替莫唑胺治疗胶质母细胞瘤的研究[D].安徽医科大学,2025.