

# 替莫唑胺 + 贝伐单抗 + 肿瘤电场治疗 MGMT 启动子未甲基化的复发性胶质母细胞瘤一例

杨博成 蒋理 石全红 詹彦 孙晓川 谢延风

**【关键词】** 胶质母细胞瘤； 复发； O(6)-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶； 甲基化； 肿瘤电场治疗(非 *MeSH* 词)； 综合疗法； 病例报告

**【Key words】** Glioblastoma; Recurrence; O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase; Methylation; Tumor-treating fields (not in *MeSH*); Combined modality therapy; Case reports

## Recurrent glioblastoma with unmethylated MGMT promoter treated by temozolomide + bevacizumab + tumor-treating fields: one case report

YANG Bo-cheng, JIANG Li, SHI Quan-hong, ZHAN Yan, SUN Xiao-chuan, XIE Yan-feng

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: XIE Yan-feng (Email: xyf3058@163.com)

**Conflicts of interest:** none declared

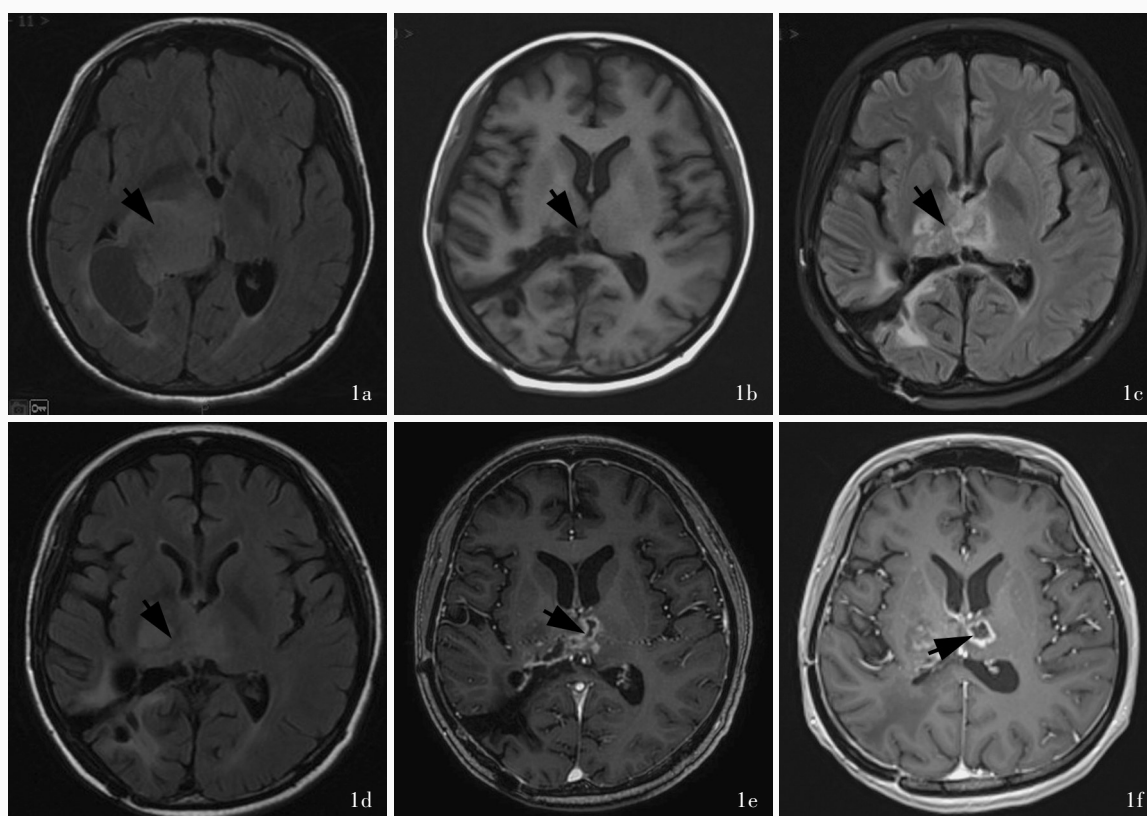
患者 女性, 25 岁, 主因头晕、记忆力减退 2 个月, 于 2020 年 1 月 1 日至我院门诊就诊。患者 2 个月前无明显诱因出现头晕, 伴记忆力减退, 表现为反复出现的头重脚轻感, 偶感行走不稳、视物旋转, 每次持续数分钟至十数分钟, 休息后自行缓解, 并逐渐出现近事遗忘, 对短期内发生的事回忆困难。患者曾于 2015 年 12 月因间断性头晕、头痛(全头部胀痛伴闷胀感), 伴视物旋转 10 余天在我院神经外科就诊, 头部 MRI 显示右背侧丘脑及侧脑室三角区囊实性占位性病变, 考虑胶质瘤(图 1a), 于 2015 年 12 月 19 日行右背侧丘脑及侧脑室三角区肿瘤切除术, 于显微镜下全切除肿瘤, 术后组织病理学诊断为多形性胶质母细胞瘤(WHO IV 级), 分子病理学检查未见染色体 1p 和 19q 缺失, 检测到 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子未甲基化。术后 3 天神经系统检查: 神志清楚, 查体合作, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 直接及间接对光反射灵敏, 四肢可遵嘱活动, 右侧肢体肌力约 5 级、左上肢约 3 级、左下肢约 4 级, 肌张力稍增高, 生理反射存

在, 病理征未引出。Karnofsky 功能状态评分(KPS)为 60。术后 1 个月复查 MRI 未见明显肿瘤残留(图 1b)。随后辅以 Stupp 方案(即同步放化疗 + 巩固化疗), 计划靶区/临床靶区(PTV/CTV)为 1.80 Gy/次、28 次, 共 50 Gy, 肿瘤靶区(GTV)1.90 Gy/次、28 次, 共 54 Gy, 每周 5 次, 共 6 周, 同时予以服用替莫唑胺 120 mg/d 连续 42 天; 同步放化疗结束后, 继续 5-28 方案规律辅助替莫唑胺化疗, 即予以服用替莫唑胺 240 mg/d 连续 5 天为一疗程, 间隔 28 天, 共 12 个疗程。此后每 3~6 个月定期随访并复查头部 MRI。随访至 2019 年 11 月(2 个月前), 患者再次出现头晕、记忆力减退, 自诉近期记忆减退, 再次至我院门诊就诊。门诊体格检查未见明显记忆力减退症状, 但有轻度头晕, 无天旋地转感, 双下肢轻度乏力, 肌力约 4 级, 行走不稳, 需搀扶。头部 MRI 显示, 双侧基底节区、丘脑及中脑异常混杂信号影(图 1c), 较前为新发, 考虑复发性胶质母细胞瘤可能。结合患者病情及胶质母细胞瘤诊疗规范, 经与患者及其家属沟通后, 采用替莫唑胺 + 贝伐单抗 + 肿瘤电场治疗(TTFields)方案, 于 2020 年 1 月 7 日开始服用替莫唑胺 160 mg/d 连续 21 天为一疗程, 间隔 7 天; 于 2020 年 1 月 10 日开始静脉注射贝伐单抗, 首次剂量为 7.50 mg/kg, 维持剂量 10 mg/kg, 每 2 周 1 次; 于

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.11.016

作者单位: 400016 重庆医科大学附属第一医院神经外科

通讯作者: 谢延风, Email: xyf3058@163.com



**图 1** 头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像(2015 年 12 月 8 日)显示,右背侧丘脑及侧脑室三角区囊实性占位性病变(箭头所示),考虑胶质瘤 1b 术后 1 个月(2016 年 1 月 15 日)复查横断面 T<sub>1</sub>WI 未见明显肿瘤残留(箭头所示) 1c 术后 4 年(2020 年 1 月 6 日)横断面抑脂 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像显示,双侧基底节区、丘脑及中脑异常稍低信号影(箭头所示),考虑为肿瘤复发 1d 替莫唑胺+贝伐单抗+肿瘤电场治疗 2 个月后(2020 年 3 月 28 日),横断面 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像显示,双侧基底节区、丘脑及中脑异常稍低信号影,部分病灶及囊腔较前稍缩小(箭头所示) 1e 替莫唑胺+贝伐单抗+肿瘤电场治疗 2 个月后(2020 年 3 月 28 日),横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示,双侧基底节区、丘脑及中脑病灶呈结节状和环形强化(箭头所示) 1f 替莫唑胺+贝伐单抗+肿瘤电场治疗 6 个月后(2020 年 7 月 29 日),横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示,双侧基底节区、丘脑及中脑病灶呈结节状和环形强化(箭头所示),病灶较 2020 年 3 月 28 日无明显增大

**Figure 1** Head MRI findings Axial T<sub>2</sub>-FLAIR (2015-12-08) showed a cystic solid mass in the right dorsal thalamus area and the lateral ventricle triangle area (arrow indicates), which was considered as glioma (Panel 1a). One month after surgery (2016-01-15), axial T<sub>1</sub>WI showed no obvious tumor residue in the primary lesion area (arrow indicates, Panel 1b). Four years after surgery (2020-01-06), axial T<sub>2</sub>-FLAIR with fat saturation showed an abnormal mixed-signal shadow in bilateral basal ganglia-thalamus and midbrain (arrow indicates), suggesting tumor recurrence (Panel 1c). Two months after treatment (2020-03-28), axial T<sub>2</sub>-FLAIR showed mixed-signal in bilateral basal ganglia-thalamus and midbrain, and some lesions and lumens were slightly smaller than before (arrow indicates, Panel 1d). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI 2 months after treatment (2020-03-28) showed abnormal mixed-signal shadows in the bilateral basal ganglia thalamic area and midbrain, and showed nodular and annular enhancement (arrow indicates, Panel 1e). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI 6 months after treatment (2020-07-29) showed abnormal mixed-signal shadows in bilateral basal ganglia thalamus and midbrain, and showed nodular and annular enhancement (arrow indicates), which showed no significant changes in lesions compared with those examined on March 28, 2020 (Panel 1f).

2020 年 1 月 20 日开始联合肿瘤电场治疗,治疗参数:电压 220 V、频率 200 kHz、波长 1500 m,治疗时间平均 16 h/d。治疗 2 个月后(2020 年 3 月 28 日)复查头部 MRI,显示双侧基底节区、丘脑及中脑异常混杂信号影,部分病灶及囊腔较前稍缩小,增强扫描病灶呈结节状和环形强化(图 1d, 1e),达到神经肿瘤反应评价(RANO)的疾病稳定(SD)标准。患者自诉头晕及记忆力减退症状稍好转,但仍有肢体乏力。继续接受替莫唑胺+贝伐单抗+肿瘤电场治

疗,门诊随访神经功能及生存状况无明显恶化,头晕及记忆力减退等症状基本改善,仍有肢体乏力。治疗 6 个月后(2020 年 7 月 29 日)末次复查 MRI 显示肿瘤无明显进展(图 1f)。继续上述方案治疗,截至 2020 年 9 月 27 日,患者因伴发严重肺部感染,抗感染效果欠佳,呼吸衰竭死亡。

## 讨 论

肿瘤电场治疗作为一种全新的肿瘤治疗方式,

其原理是利用特定频率(100~300 kHz)的交变电场干扰肿瘤细胞的有丝分裂,抑制肿瘤生长,同时破坏正常细胞结构,杀伤肿瘤细胞,从而达到延长患者生存期之目的<sup>[1-2]</sup>。本文患者在首次诊断为胶质母细胞瘤后,接受标准化 Stupp 方案,同步放化疗结束后再以 5-28 方案规律辅助替莫唑胺巩固化疗,治疗后 46 个月均保持病情稳定,第 47 个月(2019 年 11 月)肿瘤复发,复发后早期接受替莫唑胺+贝伐单抗+肿瘤电场治疗的三联疗法,肿瘤控制较理想,截至 2020 年 7 月,肿瘤复发后的无进展生存期(PFS)达 6 个月。肿瘤电场治疗联合其他方法治疗复发性胶质母细胞瘤的疗效尚待前瞻性随机对照试验的验证。

研究显示,复发性胶质母细胞瘤患者经单纯肿瘤电场治疗或最佳药物化疗后,无进展生存期和总生存期(OS)无明显差异<sup>[3]</sup>。但相较于放化疗,肿瘤电场治疗的安全性有明显优势,且不增加替莫唑胺的全身不良反应<sup>[4]</sup>,且单纯肿瘤电场治疗组的安全性明显优于化疗组<sup>[3]</sup>。一项全球范围的回顾性研究纳入 11 029 例行肿瘤电场治疗的高级别胶质瘤患者,发现电极片下方皮肤刺激是其主要不良反应(34%),且多为 1~2 级,无需终止治疗<sup>[5]</sup>。另一项研究比较复发性胶质瘤患者单纯肿瘤电场治疗与化疗联合肿瘤电场治疗的疗效,发现化疗联合肿瘤电场治疗的患者中位总生存期更长<sup>[6]</sup>。Stupp 等<sup>[4,7]</sup>认为,替莫唑胺联合肿瘤电场治疗的收益均高于单纯肿瘤电场治疗或者单纯化疗。上述研究表明肿瘤电场治疗联合其他治疗方法的有效性和安全性均较高。

肿瘤电场治疗对于复发性胶质母细胞瘤患者的疗效与药物化疗相当,基于其良好的安全性,肿瘤电场治疗联合化疗和靶向治疗等已列入《中国脑胶质瘤临床管理指南(2020)》,因此认为,肿瘤电场治疗联合其他治疗方法有可能成为复发性胶质母细胞瘤的新治疗策略,尚待大规模前瞻性随机对照试验的确切证据。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Lin Y, Yang XJ. Application of tumor-treating fields method in the treatment of glioblastoma: from basic to clinical [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2019, 19:931-935. [林雨, 杨学军. 肿瘤治疗电场在胶质母细胞瘤治疗中的应用:从基础到临床[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19:931-935.]
- [2] Yang XJ. Practice what you learn, review what you've learned [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2019, 19:913-914. [杨学军. 勤学以致用 温故而知新:与所有关心胶质瘤事业的同道共勉[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19:913-914.]
- [3] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idhah A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of tumor - treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318:2306-2316.
- [4] Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, Kirson ED, Taillibert S, Liebermann F, Dbaly V, Ram Z, Villano JL, Rainov N, Weinberg U, Schiff D, Kunschner L, Raizer J, Honnorat J, Sloan A, Malkin M, Landolfi JC, Payer F, Mehdorn M, Weil RJ, Pannullo SC, Westphal M, Smrcka M, Chin L, Kostron H, Hofer S, Bruce J, Cosgrove R, Paleologous N, Palti Y, Gutin PH. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality [J]. Eur J Cancer, 2012, 48:2192-2202.
- [5] Shi W, Blumenthal DT, Oberheim Bush NA, Kebir S, Lukas RV, Muragaki Y, Zhu JJ, Glas M. Global post-marketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) in patients with high-grade glioma in clinical practice [J]. J Neurooncol, 2020, 148:489-500.
- [6] Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, Kew Y, Cavaliere R, Villano JL, Annemiele Bota D, Rudnick J, Love Sumrall A, Zhu JJ, Butowski N. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: the Patient Registry Dataset (PRiDe) [J]. Semin Oncol, 2014, 41 Suppl 6:4-13.
- [7] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, Taylor LP, Lieberman F, Silvani A, Fink KL, Barnett GH, Zhu JJ, Henson JW, Engelhard HH, Chen TC, Tran DD, Sroubek J, Tran ND, Hottinger AF, Landolfi J, Desai R, Caroli M, Kew Y, Honnorat J, Idhah A, Kirson ED, Weinberg U, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 314: 2535-2543.

(收稿日期:2021-11-02)

(本文编辑:袁云)

**下期内容预告** 本刊2021年第12期报道专题为神经心理,重点内容包括:亟待关注精神病临床高危综合征转归预测因素;帕金森病抑郁中西医结合诊断与治疗专家共识(2021年版);血管性认知损害神经心理学测验研究进展;重视阿尔茨海默病睡眠障碍的早期诊断与干预;轻度认知损害筛查量表在浙江省杭州市农村社区老年人轻度认知损害筛查中的应用;HKU-AHMU成套神经心理学测验在不同年龄健康人群中的应用;治疗反应差异精神分裂症患者胼胝体扩散张量成像研究;首发抑郁症患者言语流畅性任务脑激活特征;脑白质高信号相关认知功能障碍脑灌注机制研究;脑小血管病患者视觉保持能力的临床分析与研究