

· 论 著 ·

替莫唑胺与洛莫司汀治疗儿童复发或转移性髓母细胞瘤的临床研究

黄 勇 胡军民 张 珏 陈 超

【摘要】目的 比较替莫唑胺(TMZ)与洛莫司汀(CCNU)治疗儿童复发或转移性髓母细胞瘤(MB)的疗效。**方法** 将48例儿童复发或转移MB分为TMZ组(25例)和CCNU组(23例)。TMZ组:第1周期,口服TMZ,150 mg/(m²·d),连续5 d;若治疗周期内中性粒细胞数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$,第2周期起剂量增至200 mg/(m²·d),连续服用5 d;每28 d为1周期,至少应用2周期。CCNU组:口服CCNU,50 mg/(m²·d),连续服用5 d,疗程和治疗周期同TMZ组。**结果** TMZ组有效率(48.0%)明显高于CCNU组(17.4%; $P < 0.05$)。TMZ组中位无进展生存期(PFS)、中位总体生存期(OS)分别为10.2个月、13.5个月;CCNU组分别为8.2个月、12.5个月;两组中位PFS和中位OS均无统计学差异($P > 0.05$)。TMZ组恶心、呕吐发生率(28.0%)明显低于CCNU组(56.5%; $P < 0.05$)。**结论** 与CCNU相比,TMZ治疗儿童转移或复发MB效果较好,胃肠道反应较低,可作为儿童晚期MB的选择之一。

【关键词】 髓母细胞瘤;替莫唑胺;洛莫司汀;化学治疗;疗效

【文章编号】 1009-153X(2015)08-0478-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 73941; R 730.53

Comparison of curative effects of temozolomide and lomustine on recurrent or metastatic medulloblastomas in children

HUANG Yong¹, HU Jun-ming², ZHANG Jue¹, CHEN Chao¹. 1. PLA Cancer center, 81st Hospital, Nanjing Command, PLA, Nanjing 210002, China; 2. Department of Neurosurgery, Wuhan General Hospital, Guangzhou Wuhan 430070, China

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic effect of temozolomide (TMZ) on the recurrent or metastatic medulloblastomas (MB) and its adverse reaction with lomustine (CCNU) in children. **Methods** Forty-eight children with recurrent or metastatic MB were divided into two groups, i.e. TMZ treatment group (n=25) and CCNU treatment group (n=23). The patients took orally TMZ 150 mg/m² once a day for 5 days in the first cycle and then 200 mg/m² once a day for 5 days if neutrophil $\geq 1.5 \times 10^9/L$ and platelet $\geq 100 \times 10^9/L$ during the treatment in the TMZ treatment group. The patients took orally CCNU 50 mg/m² once a day for 5 days in CCNU treatment group. A cycle was 28 days and treatment lasted at least 2 cycles in both the groups. **Results** The overall response rate (48.0%, 12/25) was significantly higher in TMZ treatment group than that (17.4%, 4/23) in the CCNU treatment group ($P < 0.05$). The median progress free survival (PFS) and overall survival (OS) were 10.2 and 13.5 months in TMZ treatment group respectively and 8.2 and 12.5 months in CCNU treatment group respectively. There was no significant difference in PFS and OS between both the groups ($P > 0.05$). The incidence (28.0%, 7/25) of adverse reactions including nausea and vomiting in the TMZ treatment group was significantly lower than that (56.5%, 13/23) in the CCNU treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** The curative effect of TMZ on recurrent of metastatic MB is significantly better than that of CCNU.

【Key words】 Medulloblastoma; Temozolomide; Lomustine; Chemotherapy; Curative effect

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是儿童中枢神经系统恶性程度最高的肿瘤之一,对化疗敏感,化疗可提高MB儿童的5年无事件生存率^[1,2]。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)具有易透过血脑屏障、不良反应小等特点,现已用于儿童MB治疗。2006年6月至2014年3月应用TMZ或洛莫司汀(lomustine, CCNU)治疗复发或转移MB患儿48例,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准 ①术后病理证实为MB;②均接受过全脑全脊髓放疗;③影像学发现复发或转移;④化疗前血液常规、肝肾功能基本正常。

1.2 一般资料 共入选MB患儿48例,分为TMZ组和CCNU组。TMZ组25例,其中男性16例,女性9例;年龄4~13岁,平均7.8岁;治疗前KPS评分70分4例,80分17例,90分4例;复发3例,转移22例。CCNU组23例,其中男性14例,女性9例;年龄4~13岁,平均7.4岁;治疗前KPS评分70分3例,80分15例,90分5例;复发4例,转移19例。两组患儿性别、

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.08.011

作者单位:210002 南京,解放军八一医院全军肿瘤中心内科(黄勇、张珏、陈超);430070 武汉,广州军区武汉总医院神经外科(胡军民)

年龄、治疗前 KPS 评分无统计学差异($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 ①TMZ 组:第 1 周期,口服 TMZ, 150 mg/(m²·d),连续 5 d;若治疗周期内中性粒细胞数 $\geq 1.5\times 10^9/L$,血小板 $\geq 100\times 10^9/L$,第 2 周期起剂量增至 200 mg/(m²·d),连续 5 d;每 28 d 为 1 周期,至少应用 2 周期。CCNU 组:口服 CCNU, 50 mg/(m²·d),连续 5 d,疗程和治疗周期同 TMZ 组。如未出现病情进展或严重毒性反应,则继续应用本方案化疗。

1.4 评估指标 所有患儿随访至 2015 年 3 月。①疗效评价:完全缓解,病灶消失,无新病灶;部分缓解,病灶长径之和减少 $\geq 30\%$;进展,病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶;疾病稳定,介于缓解与进展之间。有效率(response rates, RR)为完全缓解率+部分缓解率。②生存期:无进展生存期(progression free survival, PFS)和总体生存期(overall survival, OS)。③不良反应:按美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准评估,分为 1~4 级。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件分析;计数用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;生存期用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 48 例患儿共完成 192 周期化疗。TMZ 组 101 个周期,平均 4.0(2~8)个周期;CCNU 组 91 周期,平均 4.0(2~6)个周期。TMZ 组 RR 明显高于 CCNU 组($P<0.05$);而且, TMZ 组转移病例 RR 也明显高于 CCNU 组($P<0.05$);两组复发病例较少,其 RR 无法进行统计学分析。详见表 1。

2.2 生存期 CCNU 组失访 1 例,其余患儿随访 11~23 个月,中位随访时间为 15.5 个月。TMZ 组中位 PFS 为 10.2 个月[95% 可信区间(confidential interval, CI): 2.0~16.5 个月],中位 OS 为 13.5 个月(95% CI: 4.0~19.5 个月)。CCNU 组中位 PFS 为 8.2 个月(95% CI: 2.0~12.5 个月),中位 OS 为 12.5 个月(95% CI: 5.2~

18.5 个月)。两组中位 PFS 和中位 OS 均无统计学差异($P>0.05$)。TMZ 组完全缓解的患儿 12 例,用药前频繁头痛、呕吐,口服 TMZ 1 周期后,症状完全消失;2 周期后复查 MRI 示颅内病灶完全消失,取得完全缓解,患儿中位 PFS、中位 OS 分别为 16.5 个月、19.5 个月。

2.3 不良反应 TMZ 组 7 例(28.0%)出现恶心、呕吐等胃肠道反应,无 3、4 级反应;CCNU 组 13 例(56.5%);两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。TMZ 组 19 例(76.0%)出现白细胞下降,其中 3 级 4 例(16.0%);CCNU 组 18 例(78.3%),其中 3 级 5 例(21.7%);两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均未观察到与化疗有关的心脏、肝脏或肾脏的不良反应。

3 讨论

亚硝基脲类化疗药物易于透过血脑屏障,但严重的胃肠道反应及骨髓抑制限制了其临床应用。TMZ 是口服的 2 代烷化剂咪唑四嗪类衍生物,脑脊液药物浓度是血浆浓度的 30%~40%^[3]。与正常脑组织相比, TMZ 与脑肿瘤组织亲和力较高。近年来, TMZ 用于治疗儿童 MB,疗效良好。一项研究纳入 25 例 MB, 1 例获得完全缓解, 3 例获得部分缓解^[4]。另一项研究显示, 儿童 MB 中位 PFS 达 15.7 月^[5]。一项多中心 II 期临床试验应用 TMZ 治疗儿童 MB, 其 RR 为 42.5%, 最常见 3~4 毒性为血小板减低(17.5%)、白细胞减低(7.5%)^[6]。Aguilera 等^[7]应用贝伐珠单抗、伊立替康联合 TMZ 治疗复发 MB, 中位 OS 为 13 个月。

我们参照 TMZ 治疗脑胶质瘤以及国外治疗 MB 的给药方法,治疗晚期 MB 患儿共 25 例,取得较好疗效, RR 接近 50%, 超过 1/3 病例病灶稳定, 疾病控制时间近 1 年。与同期应用 CCNU 治疗相较, TMZ 组 RR 明显高于 CCNU 组($P<0.05$), 其转移病例 RR 也明显高于 CCNU 组($P<0.05$)。TMZ 组中位 PFS 和中位 OS 均略高于 CCNU 组, 但两组的差异无统计学意

表 1 两组患儿近期疗效比较(例)

| 组别 | | 病例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 稳定 | 进展 | 有效 |
|--------|------|-----|---------|-----------|-----------|----------|------------|
| TMZ 组 | 全组 | 25 | 1(4.0%) | 11(44.0%) | 8(32.0%) | 5(20.0%) | 12(48.0%)* |
| | 复发病例 | 3 | 0 | 1(33.3%) | 2(66.7%) | 0 | 1(33.3%) |
| | 转移病例 | 22 | 1(4.5%) | 10(45.5%) | 7(31.8%) | 4(18.2%) | 11(50.0%)* |
| CCNU 组 | 全组 | 23 | 0 | 4(17.4%) | 13(56.5%) | 6(26.1%) | 4(17.4%) |
| | 复发病例 | 4 | 0 | 2(50.0%) | 0 | 2(50.0%) | 2(50.0%) |
| | 转移病例 | 19 | 0 | 2(10.5%) | 13(68.4%) | 4(21.1%) | 2(10.5%) |

注:与 CCNU 组相应值比较, * $P<0.05$;有效为完全缓解+部分缓解;TMZ:替莫唑胺;CCNU:洛莫司汀

义。TMZ 组恶心、呕吐等胃肠道反应明显低于 CCNU 组($P<0.05$)。两组骨髓抑制发生率相似。

总之,与 CCNU 相比, TMZ 治疗儿童转移或复发 MB 效果较好,能有效控制肿瘤大小,有延长生存期的趋势,胃肠道反应较低,可作为儿童晚期 MB 的选择之一。本研究是一项小样本的回顾性研究,期待大规模、随机对照研究以指导临床。

【参考文献】

- [1] Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, Doz F, *et al.* Chemotherapy for children with medulloblastoma [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 1: CD006678.
- [2] 马 宁,柳 琛,鲍遇海,等. 儿童髓母细胞瘤的化疗疗效及预后因素的系统评价[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(4): 454-457.
- [3] Hirst TC, Vesterinen HM, Sena ES, *et al.* Systematic review and meta-analysis of temozolomide in animal models of

glioma: was clinical efficacy predicted [J]. Br J Cancer, 2013, 108(1): 64-71.

- [4] Wang CH, Hsu TR, Wong TT, *et al.* Efficacy of temozolomide for recurrent embryonal brain tumours in children [J]. Childs Nerv Syst, 2009, 25: 535-541.
- [5] Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, *et al.* Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors[J]. Cancer, 2007, 110: 1542-1550.
- [6] Cefalo G, Massimino M, Ruggiero A, *et al.* Temozolomide is an active agent in children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: an Italian multi-institutional phase II trial [J]. Neuro Oncol, 2014, 16(5): 748-753.
- [7] Aguilera D, Mazewski C, Fangusaro J, *et al.* Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience [J]. Childs Nerv Syst, 2013, 29(4): 589-596.

(2015-03-31 收稿, 2015-06-03 修回)

