

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.29.031

尼莫司汀对复发恶性胶质瘤化疗的临床观察*

许杰阳¹ 孙跃文¹ 娄 森² 刘竞辉² 冯富强²
冀培刚² 李宝福² 李 毅² 高国栋² 王 樑^{2△}

(1 第四军医大学临床医学系学员旅八队 陕西 西安 710038;

2 第四军医大学唐都医院神经外科胶质瘤研究治疗中心 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨尼莫司汀在复发胶质瘤化疗的疗效。**方法:**回顾性分析接受尼莫司汀化疗的 13 例复发胶质瘤患者的临床治疗效果、生存时间及不良反应。**结果:**所有患者均接受超过 3 个周期的化学治疗,平均完成 4.6 个化疗周期。随访时间 5-26 个月,平均随访时间 16 个月。3 个月无进展生存率 53.8%;6 个月无进展生存率 30.8%;12 个月无进展生存率 23.1%。2 例出现 III 度骨髓抑制,其余不良反应包括恶心呕吐(6 例)和疲倦乏力(9 例),经积极治疗后均好转。**结论:**尼莫司汀为主的化疗方案是复发胶质瘤化疗的有效手段之一,可以显著地延长患者的生命,并不伴有严重的并发症,特别是针对前期进行过 TMZ 化疗的病例,具有价格低廉,疗效相当的优点,是替莫唑胺治疗之外很好的选择。

关键词:尼莫司汀;胶质瘤;复发;化疗

中图分类号:R739.41 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)29-5720-03

Clinical Observation of Chemotherapy with ACNU in Recurrent Glioma*

XU Jie-yang¹, SUN Yue-wen¹, LOU Miao², LIU Jing-hui²,

FENG Fu-qiang², LI Pei-gang², LI Bao-fu², LI Yi², GAO Guo-dong², WANG Liang^{2△}

(1 Division 8, Department of clinical medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China; 2 Glioma Research and Therapy Center, Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of chemotherapy with ACNU on recurrent glioma. **Methods:** 13 patients with recurrent glioma treated with ACNU were retrospectively analyzed for therapeutic effects, survival time and adverse reactions. **Results:** All patients received more than three cycles of chemotherapy, with an average of 4.6 cycles. They were averagely followed-up for 16 months (5-26 months). Progression-free survival rates of 3 months, 6 months and 12 months were 53.8%, 30.8% and 23.1%, respectively. Two patients had bone marrow suppression during the course. The other adverse reactions included nausea and vomiting (6 cases) and fatigue (9 cases), and improved after active treatment. **Conclusion:** Chemotherapy with ACNU is one of the effective methods for recurrent glioma, which can significantly extend the lifetime of patients without serious complications. Patients who received TMZ-based chemotherapy will benefit more from ACNU for its low price and comparable effect, thus, ACNU is a good choice for non-TMZ therapy.

Key words: ACNU; Glioma; Recurrent; Chemotherapy

Chinese Library Classification(CLC): R739.41 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)29-5720-03

前言

胶质瘤是神经系统最常见的肿瘤,具有浸润性生长,易复发,死亡率高等特点,胶质瘤的复发已经成为胶质瘤治疗最大的不利因素,一旦肿瘤复发,患者的预后往往较差。目前胶质瘤的治疗主要以手术以及术后辅助放化疗为主,胶质瘤复发后根据患者是否有手术指征,是否进行过放化疗等情况,应给与个体化治疗方案。虽然已经证实替莫唑胺在胶质母细胞瘤及间变星形细胞瘤中具有明确疗效,可以改善患者生活质量、提高生存时间,但由于价格问题导致很大一部分患者难以承受。尼莫司汀(ACNU)是目前临床广泛应用的化疗药物之一,主要通过

烷化作用使 DNA 烷基化,导致 DNA 低分子化,从而有效抑制 DNA 和 RNA 的合成,达到抗肿瘤的作用,具有应用方便,价格低廉等优势,我们回顾性分析应用尼莫司汀化疗的复发胶质瘤 13 例,观察其疗效。

1 对象及方法

1.1 一般资料

本组病例共 13 例,其中男 7 例,女 6 例,年龄 29-66 岁,中位年龄 45 岁。所有病例均行手术次全切除或完全切除,首次病理诊断胶质母细胞瘤 4 例,间变性星形细胞瘤 4 例,间变少突

* 基金项目:卫生部医药科技发展计划研究课题(w2012fz104);陕西省自然科学基金项目(2012JQ4003);

吴阶平医学基金项目(320.6750.13332)

作者简介:许杰阳,男,本科

△通讯作者,王樑,电话:13319232049, E-mail:doctorwangliang@163.com

(收稿日期:2014-03-14 接受日期:2014-04-12)

胶质细胞瘤 2 例,弥漫性星形细胞瘤 3 例。首次手术后行放射治疗 10 例,行化学治疗 7 例,其中应用替莫唑胺 4 例,尼莫司汀 1 例,其他方案 2 例。复发时间在 4-18 个月,平均 9.4 个月。复发后行二次手术 3 例,行放射治疗或补充放射治疗 8 例。化疗前评估患者的生活质量评分(KPS),所有患者均大于 60 分;并检查血常规和肝肾功能,所有指标均符合化疗常规要求。

1.2 治疗方案

所有患者采用基于尼莫司汀为主的化疗方案。以前使用过替莫唑胺或尼莫司汀者采用尼莫司汀加顺铂方案:治疗第一天静注尼莫司汀 2-3 mg/kg,第 1-3 天静注顺铂 30 mg/m²,4-6 周为一疗程。未使用过上述方案的采用尼莫司汀加替尼泊苷方案:治疗第一天静注尼莫司汀 2-3 mg/kg,第 1-3 天静注替尼泊苷 200 mg/m²,每 4-6 周为一疗程,另有两例患者行尼莫司汀单药方案。化疗开始前及化疗开始后每两周复查血常规,观察骨髓抑制状况。

1.3 疗效评价标准及不良反应评价标准

表 1 患者疗效分析

Table 1 Analysis of therapeutic effect

	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率	无进展生存率
	CR	PR	SD	PD	Total efficacy	PFS
3 months	0	3	4	6	3(23.1%)	7(53.8%)
6 months	0	2	2	-	2(15.4%)	4(30.8%)
12 months	0	2	1	-	2(15.4%)	3(23.1%)

使用 ACNU 化疗的主要不良反应包括恶心、呕吐、疲倦、少量脱发和骨髓抑制等。本组 13 例病例中有 6 例出现恶心和轻微呕吐(46.2%),给予对症治疗后均缓解;9 例出现疲倦症状(69.2%),2 例出现 III 度骨髓抑制(15.4%),经积极治疗后好转,余未见严重骨髓抑制反应者,并继续完成治疗。所有患者均未发现肝、肾、心、肺等其他重要脏器损害。

3 讨论

胶质瘤是神经系统最常见的原发性恶性脑肿瘤,约占所有原发性脑肿瘤的一半^[2]。根据 WHO 分级将胶质瘤分为 I-IV 级^[3],其中又将 I-II 级胶质瘤定义为低级别胶质瘤,WHO III-IV 级胶质瘤定义为高级别胶质瘤,又称为恶性胶质瘤。恶性胶质瘤具有侵袭性高^[4]、易复发、预后差等特点,5 年生存率仅有 2%^[5],其预后通常与患者年龄、神经系统症状和不同的切除程度有关,即使采用手术、放疗和化疗等方法,恶性胶质瘤的治疗效果也不尽如人意,肿瘤往往不免复发^[6,7]。复发后的肿瘤有手术指征的应进行手术,病变局限的采用立体定向放射治疗也有明确的疗效。尽管化疗的效果一直受到怀疑,但是复发胶质瘤是使用化疗的绝对指征,复发的胶质瘤经过规范的化疗,常常可以得到明显缓解。传统的胶质瘤化疗药物有亚硝基脲类的尼莫司汀(ACNU)、洛莫司汀(CCNU)、卡莫司汀(BCNU),顺铂(CD-DP),长春新碱(VCR)等药物。替莫唑胺是一种新型烷化剂,口服吸收速度快,生物利用度高^[8]。原发性胶质母细胞瘤和间变性星形细胞瘤应用替莫唑胺联合同步放射治疗后继续进行 6 周

患者在化疗开始前常规行头颅核磁共振平扫+增强扫描,化疗过程中每三个月进行头颅核磁共振平扫+增强扫描,根据影像检查结果参照 McDownload 标准评价治疗效果,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)四类^[9]。此外,不良反应评估按照美国国立癌症研究所(NCI)抗癌药物不良反应分度标准分为 I-IV 度。

2 结果

13 例患者均完成 3 个周期以上化疗,平均完成 4.6 个化疗周期。随访时间 5-26 个月,平均随访时间 16 个月。根据核磁共振结果的 McDownload 标准评价疗效,3 个月后所有患者均生存,总有效率(CR+PR):23.1%,无进展生存率(CR+PR+SD):53.8%。6 个月随访 2 例死亡,3 例失随访,总有效率:15.4%,无进展生存率:30.8%。12 个月随访期内共死亡 5 例,失随访 4 例,总有效率:15.4%,无进展生存率:23.1%。见表 1。

期的替莫唑胺辅助化疗,可明显延长病人生存期^[9,12],同时在复发胶质瘤中也有报道指出替莫唑胺效果良好^[13]。但是替莫唑胺价格昂贵,限制了其在临床的广泛应用,经典的烷化剂尼莫司汀在复发胶质瘤治疗中仍据有一定的地位。

以 BCNU 和 ACNU 为代表的烷化剂主要通过烷化作用使 DNA 烷基化,导致 DNA 低分子化,从而有效抑制 DNA 和 RNA 的合成,达到抗肿瘤的作用^[14,15]。体内外研究结果显示 ACNU 与替尼泊苷合用还可以显著增强疗效^[16,17]。尽管有部分出现严重的骨髓移植和不可逆的肺纤维化,但他们仍在临床有广泛的应用^[13,18]。Happold C 等的报道指出,针对复发的 GBM,应用以 ACNU 为主的治疗方案 6 个月无进展生存达到 20%,1 年生存率为 26%^[19]。此外,Glas 的研究表明,在复发胶质瘤中应用 ACNU 联合 VM26 的化疗方案,6 个月无进展生存达到 29%^[20]。本组病例,针对复发胶质瘤应用 ACNU 为主的,取得良好的效果,6 个月无进展生存为 30.8%,与文献报道相当。

尽管烷化剂是胶质瘤化疗的首选治疗方案,但是受到肿瘤耐药性的影响,在部分患者中效果欠佳。MGMT 的表达可能是烷化剂耐药的主要途径,MGMT 通过使烷化剂的疗效降低,通过耗竭体内的 MGMT,可以提高烷化剂治疗胶质瘤的效果^[10]。本研究针对此前有过化疗过程的患者采用 ACNU+DDP 的方案进行化疗,客观上消耗体内的 MGMT,提高 ACNU 的效应,达到了较好的临床效果。

恶性胶质瘤的复发是不可避免的现象,复发后积极的治疗策略将会进一步延长患者的生存时间并提高生活质量。尽管胶

质瘤多向分化的生物学特点客观上造成了对化疗方案的不敏感,尤其是针对已经进行过前期化疗的复发胶质瘤病例,但复发后恶性胶质瘤的化疗仍是二次手术和放疗的有力补充。采用以 ACNU 为主的化疗方案,可以显著地延长患者的生命,并不伴有严重的并发症,特别是针对前期进行过 TMZ 化疗的病例,具有价格低廉,疗效相当的优点,是替莫唑胺治疗之外很好的选择。

参考文献(References)

- [1] Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma [J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8(7): 1277-1280
- [2] Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, et al. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology[J]. *Neuro-oncology*, 2010, 12(6): 520-527
- [3] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system (4th edn)[M]. Lyon, IARC Press, 2007: 33-49
- [4] Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, et al. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8): 1624-1636
- [5] McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated?[J]. *Cancer*, 2003, 98(8): 1745-1748
- [6] Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis [J]. *Neuro Oncol*, 2004, 6(3): 227-235
- [7] Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, et al. Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(7): 840-845
- [8] Rosso L, Brock CS, Gallo JM, et al. A new model for prediction of drug distribution in tumor and normal tissues: pharmacokinetics of temozolomide in glioma patients[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 120-127
- [9] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996
- [10] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 997-1003
- [11] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466
- [12] 曾宪起, 申长虹, 浦佩玉, 等. 应用替莫唑胺对照司莫司丁治疗恶性脑胶质瘤的疗效观察[J]. *中华神经外科杂志*, 2006, 22(4): 204-207
- [13] Zeng Xian-qi, Shen Chang-hong, Pu Pei-yu, et al. A clinical effect of temozolomide vs. semustine in patients with malignant gliomas [J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2006, 22(4): 204-207
- [14] Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(5): 588-593
- [15] Kochii M, Kitamura I, Goto T, et al. Randomized comparison of intra-arterial versus intravenous infusion of ACNU for newly diagnosed patients with glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2000, 49(1): 63-70
- [16] Gwak HS, Youn SM, Kwon AH, et al. ACNU-cisplatin Continuous Infusion Chemotherapy as Salvage Therapy for Recurrent Glioblastomas: Phase II Study[J]. *J Neurooncol*, 2005, 75(2): 173-180
- [17] 董亚南, 高军. 恶性星形细胞瘤采用尼莫司汀、替尼泊苷联合化疗的疗效分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(9): 670-672
- [18] Dong Ya-nan, Gao Jun. The chemotherapy effect of nimustine and teniposide for malignant astrocytoma [J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2008, 24(9): 670-672
- [19] 马胜林, 耿宝琴, 雍定国, 等. ACNU 与 VM-26 合用治疗脑瘤的实验研究[J]. *癌症*, 2001, 20(8): 840-843
- [20] Ma Sheng-lin, Geng Bao-qin, Yong Ding-guo, et al. Combination of Nimustine with Teniposide in Treatment for Patients with Brain Tumor[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2001, 20(8): 840-843
- [21] Wolff JE1, Berrak S, Koontz Webb SE, et al. Nitrosourea efficacy in high-grade glioma: a survival gain analysis summarizing 504 cohorts with 24193 patients[J]. *J Neurooncol*, 2008, 88(1): 57-63
- [22] Happold C, Roth P, Wick W, et al. ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolomide era [J]. *J Neurooncol*, 2009, 92(1): 45-48
- [23] Glas M1, Hundsberger T, Stuplich M, et al. Nimustine (ACNU) plus teniposide (VM26) in recurrent glioblastoma[J]. *Oncology*, 2009, 76(3): 184-189

(上接第 5719 页)

- [14] Liporace FA, Egol KA, Tejawani N, et al. What's new in hip fracture res Current concepts[J]. *Am J Orthop*, 2010, 34(2): 66-74
- [15] Haidukewych GJ: Intertrochanteric fractures: ten tips to improve results[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(3): 712-719
- [16] Kuzyk PRT, Lobo J, Whelan D, et al. Biomechanical evaluation of extramedullary versus intramedullary fixation for reverse obliquity intertrochanteric fractures[J]. *J Orthop Trauma*, 2009, 23(1): 31-38
- [17] Palm H, Jacobsen S, Sonne-Holm S, Gebuhr P: Integrity of the lateral femoral wall in intertrochanteric hip fractures: an important predictor of a reoperation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(3): 470-475
- [18] Tom akY, KocaogluM, P iskinA, et al. Treatment of intertrochanteric fractures in geriatric patients with a modified external fixator[J]. *Injury*, 2010, 36(5): 635-643
- [19] Kuzyk PR, Shah S, Zdero R, et al. A biomechanical comparison of static versus dynamic lag screw modes for cephalomedullary nails used to fix unstable peritrochanteric fractures [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(2): 65-70