

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.001

替莫唑胺临床应用进展*

张闪闪¹, 赵紫楠¹, 高峰², 朱云珊¹, 金鹏飞^{1△}

(1. 北京医院药学部·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院·北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室 < 北京医院 >, 北京 100730; 2. 联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017)

摘要:目的 为替莫唑胺的临床应用提供参考。方法 系统检索关于替莫唑胺临床应用的文献, 并对其应用进展进行归纳与总结。结果 替莫唑胺被广泛应用于治疗脑胶质瘤, 同时对垂体腺瘤、中枢神经系统淋巴瘤、脑转移瘤、软组织肉瘤等也显示出良好的应用前景。结论 有待进一步开展高质量、大型临床研究, 以规范和拓展替莫唑胺的临床应用。

关键词:替莫唑胺; 烷化剂; 脑胶质瘤; 垂体腺瘤; 脑转移瘤; 应用进展

中图分类号: R969.4; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)21-0001-06

Progress of Clinical Application of Temozolomide

ZHANG Shanshan¹, ZHAO Zinan¹, GAO Feng², ZHU Yunshan¹, JIN Pengfei¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital · National Center of Gerontology · Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences · Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application < Beijing Hospital >, Beijing, China 100730; 2. Department of Health Service, The Guard Bureau of the Joint Staff Department, Beijing, China 100017)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical application of temozolomide (TMZ). **Methods** The studies about the clinical application of TMZ were systematically searched, and its application progress was summarized. **Results** TMZ was widely used in the treatment of glioma, and it also showed good application prospects for pituitary adenoma (PA), central nervous system lymphoma (CNSL), brain metastasis and soft tissue sarcoma (STS). **Conclusion** High-quality and large-scale clinical researches should be further carried out to standardize and expand the clinical application of TMZ.

Key words: temozolomide; alkylating agent; glioma; pituitary adenoma; brain metastasis; application progress

替莫唑胺(TMZ)是首个口服有效的咪唑并四嗪类抗肿瘤药物, 化学名为3,4-二氢-3-甲基-4-氧代咪唑并[5,1-d]1,2,3,5-四嗪-8-甲酰胺。1999年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于复发性间变性星形细胞瘤(AA)的治疗, 同年欧盟也批准其用于治疗复发性AA和多形性胶质母细胞瘤(GBM), 2005年欧美批准用于治疗新诊断的GBM。TMZ于2008年在中国获批上市, 主要用于新诊断的及常规治疗后复发或进展的GBM或间变性AA的治疗。文献[1-4]综述了TMZ的临床应用进展, 但所纳入文献时间较早或所涉及适应证有限, 不能代表目前的临床应用研究情况。在此, 对TMZ近年来的临床应用进展进行综述, 为其临床应用提供参考。

1 脑胶质瘤

脑胶质瘤为脑内常见肿瘤, 占脑肿瘤的1/2以上, 其中以AA和GBM的恶性程度较高, 且其复发率和病死率均高^[5]。临床主要治疗方法是在手术治疗基础上辅以放射治疗(简称放疗)和化学治疗(简称化疗), 但复发快。目前, 脑胶质瘤的治疗采用单药和多药联用的化疗

方案, 其中TMZ应用最广泛。大量研究表明, TMZ单药及TMZ同步放化疗加TMZ辅助治疗对新诊断的GBM及常规治疗后复发或进展的GBM和AA等顽固性肿瘤的临床疗效和安全性较好^[6-11]。因此, 国内外指南^[12-13]共同推荐TMZ同步放化疗加TMZ辅助治疗为胶质瘤术后一线标准治疗方案。

GBM发病率随着年龄的增长而增加, 50%的GBM患者年龄不低于65岁^[14]。老年患者的基础情况较复杂, 且对手术、化疗、放疗等治疗手段的耐受性低于普通患者, 导致高龄GBM患者的预后更差。有研究发现, 与单纯短程放疗相比, 短程放疗联合TMZ化疗能延长老年GBM患者的生存期, 提高存活率, 且总体耐受性良好^[15-17]。国内外指南^[18-19]共同推荐TMZ和/或放疗作为年龄大于70岁GBM患者的标准治疗方案。

近年来, 随着对脑胶质瘤分子机制研究的深入, 越来越多的靶向药物应用于脑胶质瘤的治疗, 贝伐珠单抗、瑞戈非尼、替西罗莫司等靶向治疗药物在脑胶质瘤的治疗中均已取得了一定的进展。研究显示, 与TMZ相比, 多数靶向药物对预后改善有限, 但疗效欠佳^[20-21]。

*基金项目: 国家重点研发计划项目[2020YFC2008300]。

第一作者: 张闪闪, 女, 硕士研究生, 药师, 研究方向为药物分析和医院药学, (电子信箱)shanshan_zhang2009@126.com。

△通信作者: 金鹏飞, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为药物分析和医院药学, (电子信箱)j790101@163.com。

2 垂体腺瘤(PA)及其他神经内分泌肿瘤

2.1 PA

PA为颅内常见良性肿瘤,多数患者可通过手术切除或药物治疗而治愈。少部分PA患者对手术、放疗及药物治疗均不敏感,肿瘤会继续增大,被称为难治性PA;如进一步出现蛛网膜下腔转移或远处转移,即为垂体腺瘤(PC)^[22]。难治性PA和PC的标准治疗方法目前尚不明确,主要包括手术切除、放疗及TMZ。欧洲内分泌协会《垂体腺瘤和垂体腺癌诊治指南》^[23]、《中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识(2019)》^[24]共同推荐TMZ作为难治性PA和PC的一线化疗药物。但目前国内TMZ的药品说明书中尚未列入该适应证。研究表明,难治性PA患者对TMZ的耐受性良好,最常见的并发症为乏力、恶心呕吐及骨髓抑制,一般通过降低TMZ剂量或延迟治疗周期可获得好转而继续治疗^[25]。

2.2 泌乳素瘤

泌乳素瘤为常见功能性垂体腺瘤,占功能性垂体腺瘤的47%~66%,常因过多分泌泌乳素引起女性闭经、泌乳、性欲减退及男性性功能障碍等症状,肿瘤增大还会出现头痛、视力减退、视野缺损和其他颅神经功能障碍等症状^[26]。多巴胺受体激动剂为大多数泌乳素瘤的首选治疗药物,有效率可达90%。10%~20%的患者为耐药性泌乳素瘤,在使用多巴胺受体激动剂治疗后血清泌乳素水平下降不明显,肿瘤无明显缩小,还产生药物抵抗^[27]。研究表明,TMZ代替多巴胺受体激动剂治疗耐药性泌乳素瘤,75%的患者泌乳素水平降低的同时肿瘤缩小,且多数患者未出现严重不良反应^[28]。

2.3 无功能垂体腺瘤

无功能垂体腺瘤占垂体腺瘤的20%~35%,因缺乏血浆激素水平而使临床症状不显著,往往到肿瘤长大压迫视交叉和垂体组织或侵袭邻近结构而出现头痛、视力减退、视野缺损、颅神经麻痹、垂体功能低下等症状时才会确诊。经鼻蝶显微手术仍为首选方案,但常有残留肿瘤再生长。放疗能预防次全切肿瘤继续生长,但患者临床耐受性差,且并不影响全切患者的复发率,反而可能增加死亡风险^[29]。研究表明,在手术及放疗等传统治疗方法失败后,TMZ治疗可作为一种选择,值得进一步研究^[30]。

2.4 胰腺神经内分泌肿瘤(pNENs)

pNENs为胰腺第二常见恶性肿瘤,占所有胰腺肿瘤的1%~10%。目前,手术切除是首选且唯一可能治愈的手段,但对于肝脏、肝外病灶、原发灶等无法手术切除的转移性pNENs,系统的药物治疗为最主要的治疗手段。TMZ为其临床常用化疗药物。多项TMZ单药或联合化疗的研究表明,TMZ联合药物在pNENs治疗中具有较好的抗肿瘤活性^[31-37]。但与何种化疗药物或靶向

药物联用效果更优尚未达成共识,仍需进行大样本的随机对照研究。

3 脑转移瘤

3.1 概述

脑转移瘤为常见颅内肿瘤,以肺癌和乳腺癌转移最多见,其次为恶性黑色素瘤、消化道肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤等,另有相当部分为原发灶不明的肿瘤。由于血脑屏障的作用,一般药物难以在颅内形成有效血药浓度,因此化疗效果较差。TMZ分子量小,亲脂性强,可通过血脑屏障,脑脊液药物浓度较高,已成为治疗脑转移瘤较有希望的化疗药物。放疗增敏剂与放疗同时应用,以增加放疗效果。多项研究显示,TMZ与全脑放疗结合较单纯放疗可更好地改善脑转移瘤患者的生存状况,具有放疗增敏作用^[38-40]。目前,使用TMZ临床治疗脑转移瘤多采用TMZ联合放疗或其他化疗药物的方法。

3.2 非小细胞肺癌的脑转移

TMZ治疗肺癌主要应用于复发性转移性肺癌,尤其是肺癌脑转移患者。非小细胞肺癌中枢神经系统转移发生率为30%~40%,出现脑转移后患者的生活质量下降,且预后不良^[41]。TMZ联合伊尼替康或TMZ化疗联合全脑放疗是目前广为接受的治疗方案。研究表明,TMZ联合伊尼替康治疗复发性/转移性非小细胞肺癌,患者的耐受性良好,但无进展生存期和总生存期与既往方案无明显差异^[42]。另有研究显示,在对非小细胞肺癌患者行局部放疗后,联用TMZ患者的预后良好,其中位生存期可达31.5个月,表明放疗时联用TMZ可在一定程度上改善非小细胞肺癌脑转移患者的预后^[43]。

3.3 转移性恶性黑色素瘤(MM)

MM是一类起源于神经嵴的恶性肿瘤,发病率占皮肤癌的4%,死亡率占79%^[44]。其预后不良的发生除与较高的远处转移发生率及较强的侵袭能力有关外,还由对化疗、放疗、免疫治疗等常规治疗手段敏感性较低所致^[45]。TMZ能透过血脑屏障,生物利用度高,对MM的脑转移有治疗和预防作用,故在很多国家被推荐用于黑色素瘤的一线治疗^[46-47]。有研究指出,TMZ可用于颅内转移性黑色素瘤的药物化疗,疗效满意,且不良反应明显低于其他化疗药物^[48]。另有研究表明,以TMZ为基础的联合用药治疗黑色素瘤的总缓解率高于TMZ单独用药,且不良反应发生率未见明显差异^[49]。

4 中枢神经系统淋巴瘤

4.1 原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)

PCNSL疾病进展迅速,预后差,复发率高。临床采用大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)为基础的单药或联合其他药物化疗,但药品不良反应大,需监测血药浓度,经

叶酸解毒,应用烦琐^[50]。TMZ可透过血脑屏障,并在中枢神经系统达到高浓度,耐受性良好,不良反应较小,可作为肾功能受损或有其他合并症而不能接受HD-MTX诱导化疗的老年患者的良好选择。研究显示,TMZ联合放疗治疗PCNSL效果显著,可有效提高患者的生活质量及远期存活率,降低不良反应^[51]。另有研究显示,HD-MTX配合TMZ联合化疗的疗效优于HD-MTX联合全脑放疗方案,且安全性较高,能有效提高患者的生存率^[52]。

4.2 复发性/难治性PCNSL

目前,在多药联合化疗的前提下,PCNSL治疗反应率不断提高,但仍有20%~25%患者为原发耐药,同时近1/2患者最终复发^[53]。国内外多项研究表明,TMZ单药或辅助化疗治疗复发性PCNSL有一定疗效,可延长复发患者的生存时间,改善预后,具有进一步的临床应用价值^[54-56]。同时,TMZ治疗复发性或难治性PCNSL已被美国国立癌症综合网络(NCCN)指南推荐使用。

5 软组织肉瘤(STS)

5.1 概述

STS是一种少见却又高度异质性的肿瘤,约占成人恶性肿瘤的1%,占儿童肿瘤的15%。具有局部侵袭性、呈浸润性或破坏性生长、可局部复发和远处转移的特性^[3]。目前,多采用外科手术切除为主的综合治疗模式,但术后复发率高,预后差。对于晚期、不可手术切除或转移性STS患者,以蒽环类和/或异环磷酰胺为基础的方案仍是一线标准化疗方案,但有效率仅在10%~25%之间。目前,并无标准的二线化疗方案。在一项II期临床研究中,TMZ单药治疗既往治疗失败的晚期STS患者总体缓解率为15.5%,中位总生存期达8个月,显示出了一定的疗效^[57]。

5.2 孤立性纤维瘤(SFT)/血管外皮细胞瘤(HPC)

SFT是一种少见的间叶源性梭形细胞肿瘤,为罕见类型的STS。手术切除为局部SFT的标准治疗方式,但SFT患者完成局部或完全手术切除后,仍有20%~30%的患者会发生局部复发和/或转移,进展为晚期SFT^[58]。HPC与SFT有一致的分子遗传特征。为此,世界卫生组织(WHO)2016年对中枢神经系统肿瘤分类时将HPC和SFT 2个孤立的诊断合并为了1个联合诊断SFT/HPC^[59]。一项回顾性研究表明,TMZ联合贝伐珠单抗对SFT/HPC患者具有良好的耐受性和临床疗效,是一种治疗SFT/HPC的潜在方案^[60]。2010年,NCCN推荐TMZ联合贝伐珠单抗作为SFT术后辅助治疗的一线方案及晚期SFT患者姑息治疗的一线推荐方案。

5.3 平滑肌肉瘤(LMS)

LMS是一种侵袭性的STS,目前多采用以手术切除为主的综合治疗方案。对于晚期尤其是转移性LMS患

者,主要治疗手段为系统化疗和分子靶向治疗^[61]。回顾性分析2项II期临床试验发现,TMZ对晚期复发的STS,尤其是无法手术切除或转移性LMS均有较高的活性^[62-63]。另一项II期临床试验中,将TMZ联合沙利度胺用于治疗无法手术或转移性的LMS患者,结果提示TMZ是联合化疗方案中有效的药物^[64]。

5.4 尤文肉瘤(ES)

ES为一种高度侵袭性、低分化的骨与软组织恶性肿瘤,为儿童及青少年最常见的原发恶性骨肿瘤,仅次于骨肉瘤和横纹肌肉瘤^[65]。20%~25%的ES患者在诊断时就已出现临床可见的转移病灶,对于有微小转移病灶而临床难以发现的患者,手术切除后复发率较高^[66]。术后复发和转移是影响ES患者预后的主要因素。虽然手术和多药新辅助化疗的应用使ES患者的预后得到了显著改善,但复发和转移患者的预后与生存质量仍然很差。临床前、成人I期和II期临床试验已证明,伊立替康和TMZ联用对ES具有方案依赖性的协同作用和显著的抗肿瘤活性^[67-70]。一项儿科I期临床试验表明,该方案对晚期ES也是安全有效的^[71]。NCCN指南建议,将伊立替康和TMZ联用作为ES的二线治疗^[72]。

5.5 纤维组织增生性小圆细胞肿瘤(DSRCT)

DSRCT是一种高度恶性且非常罕见的STS,好发于男性儿童和青少年,典型表现为多发性腹腔内肿瘤和独特的纤维增生间质^[73]。该肿瘤缺乏特异性临床表现,确诊困难,大多数患者确诊时已发生转移^[74]。由于初始化疗敏感,化疗是多数DSRCT患者的首选治疗方法。临床前研究发现,TMZ和奥拉帕尼联合治疗能使肿瘤退缩,是治疗DSRCT的一个潜在选择^[75]。

6 神经母细胞瘤(NB)

NB是目前婴幼儿时期最常见的恶性颅外实体肿瘤,恶性程度高,侵袭性强,严重威胁儿童的生命健康^[76]。目前,对NB患儿的治疗主要采取手术切除、化疗、放疗等手段,早期对化疗、放疗反应良好,但病情进展和复发仍是治疗的主要矛盾。目前,对难治性/复发性NB无标准的挽救方案,尚处于临床探索阶段^[77]。TMZ被批准应用于儿童中枢神经系统肿瘤的治疗^[78-79]。研究发现,TMZ单药或联合其他细胞抑制药物对难治性/复发性NB也表现出一定的抗肿瘤活性^[80-82]。

7 难治性白血病

白血病是一种克隆性血液系统肿瘤。化疗和造血干细胞移植是目前针对白血病的主要治疗方法,但高危白血病患者的复发率高、治愈率低,仍是未解决的难题^[83]。在离体研究中,TMZ表现出了广谱抗肿瘤活性,包括多个白血病细胞系。研究显示,TMZ联合顺铂或洛莫司汀治疗复发性或难治性白血病,部分患者对治疗

有反应^[84-85],但这些初步结果尚难得出TMZ治疗难治性白血病有效的结论。

8 结语

TMZ作为新型烷化剂,是目前治疗脑胶质瘤的唯一口服制剂,具有服用方便、患者用药依从性高、生物利用度好、易透过血脑屏障、能增加放疗敏感性等优点。该药于2008年在中国获批上市,主要用于新诊断及常规治疗后复发或进展的GBM或间变性AA的治疗。临床研究证明,TMZ不仅对脑胶质瘤有较好疗效,对垂体腺瘤、中枢神经系统淋巴瘤、脑转移瘤、STS等也显示出了较好的应用前景。但高质量、大型临床研究有待进一步开展,以规范和拓展TMZ的临床应用。

参考文献

- [1] 潘浩. 新型烷化剂替莫唑胺的临床应用进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(6): 488 - 490.
- [2] 韦敏, 肖亿. 替莫唑胺的临床应用进展[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(12): 1825 - 1826.
- [3] 陈剑飞. 口服化疗药替莫唑胺临床应用进展[J]. 中外医学研究, 2016, 14(21): 159 - 160.
- [4] 景俊杰, 李小玲, 南月清. 替莫唑胺临床应用进展[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(11): 1252 - 1253.
- [5] 张洪伟, 李宏. 脑胶质瘤药物治疗新进展[J]. 药品评价, 2015, 12(14): 19 - 22.
- [6] O'REILLY SM, NEWLANDS ES, BRAMPTON M, et al. Temozolomide: a new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours [J]. European Journal of Cancer, 1993, 29(7): 940 - 942.
- [7] BOWER M, NEWLANDS ES, BLEEHEN NM, et al. Multicentre CRC phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-grade glioma [J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1997, 40(6): 484 - 488.
- [8] YUNG WKA, PRADOS MD, YAYA - TUR R, et al. Multi-center phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse [J]. Journal of Clinical Oncology, 1999, 17(9): 2762 - 2771.
- [9] SCHÖNEKAES K, MÜCKE R, PANKE J, et al. Combined radiotherapy and temozolomide in patients with recurrent high grade glioma [J]. Tumori, 2002, 88(1): 28 - 31.
- [10] CHIBBARO S, BENVENUTI L, CAPRIO A, et al. Temozolomide as first-line agent in treating high-grade gliomas: phase II study [J]. Journal of Neuro-Oncology, 2004, 67(1): 77 - 81.
- [11] STUPP R, MASON WP, VAN DEN BENT MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. New England Journal of Medicine, 2005, 352(10): 987 - 996.
- [12] NABORS LB, PORTNOW J, AHLUWALIA M, et al. Central nervous system cancers, version 3. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020, 18(11): 1537 - 1570.
- [13] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015) [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(7): 485 - 509.
- [14] MANGIOLA A, MAIRA G, DE BONIS P, et al. Glioblastoma multiforme in the elderly: a therapeutic challenge [J]. Journal of Neuro-Oncology, 2006, 76(2): 159 - 163.
- [15] PERRY JR, LAPERRIERE N, O'CALLAGHAN CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma [J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(11): 1027 - 1037.
- [16] MALMSTRÖM A, GRÖNBERG BH, MAROSI C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial [J]. The Lancet Oncology, 2012, 13(9): 916 - 926.
- [17] WICK W, PLATTEN M, MEISNER C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial [J]. The Lancet Oncology, 2012, 13(7): 707 - 715.
- [18] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 等. 脑胶质瘤诊疗指南(2022版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757 - 777.
- [19] NABORS LB, PORTNOW J, AHLUWALIA M, et al. Central nervous system cancers, version 3. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020, 18(11): 1537 - 1570.
- [20] GILBERT MR, DIGNAM JJ, ARMSTRONG TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma [J]. New England Journal of Medicine, 2014, 370(8): 699 - 708.
- [21] WICK W, GORLIA T, BENDSZUS M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma [J]. New England Journal of Medicine, 2017, 377(20): 1954 - 1963.
- [22] 刘小海, 王任直, 代从新. 2018年欧洲内分泌协会难治性垂体腺瘤和垂体腺癌诊治指南的临床意义 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(20): 1537 - 1539.
- [23] RAVEROT G, BURMAN P, MCCORMACK A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas [J]. European Journal of Endocrinology, 2018, 178(1): G1 - G24.
- [24] 中国垂体腺瘤协作组, 中华医学会神经外科学分会. 中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识(2019) [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(19): 1454 - 1459.
- [25] MCCORMACK AI, WASS JAH, GROSSMAN AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status [J]. European Journal of Clinical Investigation, 2011, 41(10): 1133 - 1148.
- [26] 阿卜杜喀迪尔·牙森, 吴永刚. 难治性泌乳素瘤药物治疗进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(22): 1180 - 1184.

- [27] 杨 静, 崔俊芳, 兰丽珍. 高泌乳素血症的研究进展[J]. 华西医学, 2018, 33(5): 509 - 512.
- [28] ALMALKI MH, ALJOAIB NN, ALOTAIBI MJ, et al. Temozolomide therapy for resistant prolactin - secreting pituitary adenomas and carcinomas: a systematic review[J]. Hormones, 2017, 16(2): 139 - 149.
- [29] 韩 冲, 潘 源, 陈高明, 等. 儿童和青少年垂体瘤的临床诊治分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(11): 1028 - 1032.
- [30] WIDHALM G, WOLFSBERGER S, PREUSSER M, et al. O(6) - methylguanine DNA methyltransferase immunopression in nonfunctioning pituitary adenomas: Are progressive tumors potential candidates for temozolomide treatment? [J]. Cancer, 2009, 115(5): 1070 - 1080.
- [31] EKEBLAD S, SUNDIN A, JANSON ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors [J]. Clinical Cancer Research, 2007, 13(10): 2986 - 2991.
- [32] CRESPO G, JIMÉNEZ - FONSECA P, CUSTODIO A, et al. Capecitabine and temozolomide in grade 1 / 2 neuroendocrine tumors: a Spanish multicenter experience[J]. Future Oncology, 2017, 13(7): 615 - 624.
- [33] CIVES M, GHAYOURI M, MORSE B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine / temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(9): 759 - 767.
- [34] RAMIREZ RA, BEYER DT, CHAUHAN A, et al. The role of capecitabine / temozolomide in metastatic neuroendocrine tumors[J]. The Oncologist, 2016, 21(6): 671 - 675.
- [35] STROSBERG JR, FINE RL, CHOI J, et al. First - line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas[J]. Cancer, 2011, 117(2): 268 - 275.
- [36] KULKE MH, STUART K, ENZINGER PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors[J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(3): 401 - 406.
- [37] CHAN JA, STUART K, EARLE CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors [J]. Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(24): 2963 - 2968.
- [38] 廖 恺, 毕卓菲, 荷 艳, 等. 全脑放疗联合替莫唑胺治疗非小细胞肺癌脑转移的荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(45): 3199 - 3203.
- [39] MINNITI G, SCARINGI C, LANZETTA G, et al. Whole brain reirradiation and concurrent temozolomide in patients with brain metastases[J]. Journal of Neuro Oncology, 2014, 118(2): 329 - 334.
- [40] BAI GR, AN JB, CHU Y, et al. Comparison of the effectiveness of whole - brain radiotherapy plus temozolomide versus whole - brain radiotherapy in treating brain metastases based on a systematic review of randomized controlled trials[J]. Anti-cancer Drugs, 2016, 27(1): 1 - 8.
- [41] 杨 好, 杨新辉, 苏加利. 替莫唑胺联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的疗效[J]. 广东医学, 2013, 34(7): 1115 - 1117.
- [42] CHOONG NW, MAUER AM, HOFFMAN PC, et al. Phase II Trial of Temozolomide and Irinotecan as Second - Line Treatment for Advanced Non - small Cell Lung Cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2006, 1(3): 245 - 251.
- [43] BAN W, LEE JM, HA JH, et al. Dyspnea as a prognostic factor in patients with non - small cell lung cancer[J]. Yonsei Medical Journal, 2016, 57(5): 1063 - 1069.
- [44] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics, 2007[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2007, 57(1): 43 - 66.
- [45] JIANG G, WEI ZP, PEI DS, et al. A novel approach to overcome temozolomide resistance in glioma and melanoma: Inactivation of MGMT by gene therapy[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, 406(3): 311 - 314.
- [46] GOGAS HJ, KIRKWOOD JM, SONDAK VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? [J]. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2007, 109(3): 455 - 464.
- [47] BIASCO G, PANTALEO MA, CASADEI S. Treatment of brain metastases of malignant melanoma with temozolomide [J]. New England Journal of Medicine, 2001, 345(8): 621 - 622.
- [48] QUIRT I, VERMA S, PETRELLA T, et al. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review[J]. The Oncologist, 2007, 12(9): 1114 - 1123.
- [49] 李连涛, 郑骏年. 替莫唑胺单药与替莫唑胺联合用药治疗黑色素瘤疗效的 meta 分析[J]. 中国校医, 2016, 30(6): 412 - 415.
- [50] 程传耀, 杨霄鹏, 胡 宁. 大剂量 MTX 联合化疗及放射治疗非霍奇金淋巴瘤中枢神经系统侵犯[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(21): 22 - 24.
- [51] 赵 克, 赵 明, 徐 欣, 等. 替莫唑胺联合放疗治疗原发中枢神经系统淋巴瘤的临床效果[J]. 慢性病学杂志, 2016, 17(7): 816 - 818.
- [52] 黄秀武, 王阳华. 甲氨蝶呤联合替莫唑胺对原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(2): 132 - 134.
- [53] 周道斌, 张 炎. 原发性中枢神经系统淋巴瘤诊治现状及进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(7): 31 - 39.
- [54] RENI M, MASON W, ZAJA F, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial [J]. European Journal of Cancer, 2004, 40(11): 1682 - 1688.
- [55] MURAKAMI M, FUJIMAKI T, ASANO S, et al. Combination therapy with rituximab and temozolomide for recurrent and refractory primary central nervous system lymphoma [J]. Yonsei Medical Journal, 2011, 52(6): 1031 - 1034.
- [56] 王 帅, 赵晓丽, 朱 晗. 替莫唑胺治疗复发性原发中枢神经系统淋巴瘤的临床效果[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(4): 563 - 565.

- [57] 石远凯, 郝博. 软组织肉瘤治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(24): 1556 - 1560.
- [58] 林莉莉, 张妍, 宋洪涛. 孤立性纤维性肿瘤晚期药物治疗研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(1): 17 - 21.
- [59] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. Acta Neuropathologica, 2016, 131(6): 803 - 820.
- [60] PARK MS, PATEL SR, LUDWIG JA, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor [J]. Cancer, 2011, 117(21): 4939 - 4947.
- [61] 孙元珏, 姚阳. 晚期平滑肌肉瘤的二线化疗[J]. 癌症进展, 2015, 13(1): 19 - 23.
- [62] TRENT JC, BEACH J, BURGESS MA, et al. A two - arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas [J]. Cancer, 2003, 98(12): 2693 - 2699.
- [63] GARCIA DEL MURO X, LOPEZ - POUSA A, MARTIN J, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6 - week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas [J]. Cancer, 2005, 104(8): 1706 - 1712.
- [64] BOYAR MS, HESDORFFER M, KEOHAN ML, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with unresectable or metastatic leiomyosarcoma [J]. Sarcoma, 2008, 2008: 412503.
- [65] 邓雪松. 骨尤文肉瘤的治疗进展[J]. 中国全科医学, 2014, 17(12): 1334 - 1337.
- [66] 苏泱, 周琰, 张剑军, 等. PI3K / Akt / mTOR 信号通路抑制剂在尤文肉瘤治疗中的研究进展[J]. 癌症进展, 2017, 15(8): 859 - 862.
- [67] REARDON DA, QUINN JA, RICH JN, et al. Phase I trial of irinotecan plus temozolomide in adults with recurrent malignant glioma [J]. Cancer, 2005, 104(7): 1478 - 1486.
- [68] JONES SF, GIAN VG, GRECO FA, et al. Phase I. Trial of irinotecan and temozolomide in patients with solid tumors [J]. Oncology (Williston Park, NY), 2003, 17(5): 41 - 45.
- [69] GRUBER ML, BUSTER WP. Temozolomide in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma [J]. American Journal of Clinical Oncology, 2004, 27(1): 33 - 38.
- [70] WAGNER LM, CREWS KR, IACONO LC, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors [J]. Clinical Cancer Research, 2004, 10(3): 840 - 848.
- [71] KUSHNER BH, KRAMER K, MODAK S, et al. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma [J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(33): 5271 - 5276.
- [72] 郭卫, 王臻, 郭征, 等. 尤文肉瘤肿瘤家族(ESFT)临床循证诊疗指南[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(4): 260 - 275.
- [73] MORA J, MODAK S, CHEUNG NK, et al. Desmoplastic small round cell tumor 20 years after its discovery [J]. Future Oncology, 2015, 11(7): 1071 - 1081.
- [74] 王玲玲, 姬忠贺, 高颖, 等. 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床病理特征分析[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(2): 72 - 76.
- [75] VAN ERP AEM, VAN HOUDT L, HILLEBRANDT - ROEFFEN MHS, et al. Olaparib and temozolomide in desmoplastic small round cell tumors: a promising combination *in vitro* and *in vivo* [J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2020, 146(7): 1659 - 1670.
- [76] 胡嘉健, 王焕民. 伊立替康治疗神经母细胞瘤研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017, 22(4): 214 - 217.
- [77] 李梅, 张语桐, 钟晓丹, 等. 替莫唑胺联合托泊替康治疗儿童难治性 / 复发神经母细胞瘤 6 例临床分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017, 22(2): 95 - 98.
- [78] BRAUN S, BAUER I, PANNEN B, et al. Pretreatment but not subsequent incubation with midazolam reduces the cytotoxicity of temozolomide in neuroblastoma cells [J]. BMC Anesthesiology, 2015, 15(1): 1 - 8.
- [79] HUMMEL TR, WAGNER L, AHERN C, et al. A pediatric phase I trial of vorinostat and temozolomide in relapsed or refractory primary brain or spinal cord tumors: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2013, 60(9): 1452 - 1457.
- [80] BAGATELL R, LONDON WB, WAGNER LM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study [J]. Journal of Clinical Oncology, 2011, 29(2): 208 - 213.
- [81] BAGATELL R, NORRIS R, INGLE AM, et al. Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2014, 61(5): 833 - 839.
- [82] RUBIE H, CHISHOLM J, DEFACHELLES AS, et al. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high - risk neuroblastoma: A joint Société Française des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group - New Agents Group study [J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(33): 5259 - 5264.
- [83] 刘冰冰, 杨志刚, 蔡玉桂. 白血病干细胞分子生物学特性及其治疗策略研究进展[J]. 海南医学, 2018, 29(12): 1721 - 1725.
- [84] SEITER K, KATRAGADDA S, PONCE D, et al. Temozolomide and cisplatin in relapsed / refractory acute leukemia [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2009, 2(1): 1 - 6.
- [85] RIZZIERI D, LORUSSO S, TSE W, et al. Phase I study of temozolomide and laromustine (VNP40101M) in patients with relapsed or refractory leukemia [J]. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2010, 10(3): 211 - 216.

(收稿日期: 2022 - 01 - 05; 修回日期: 2022 - 09 - 03)