

不同联合放化疗方式对儿童髓母细胞瘤疗效的系统评价

林瑜亮^{1,2} 孙红军² 荔志云^{2*}

1. 兰州大学第二临床医学院,甘肃 兰州 730030

2. 兰州军区兰州总医院神经外科,甘肃 兰州 730050

摘要:目的 系统评价不同的联合放化疗方式对儿童髓母细胞瘤的疗效。方法 计算机检索 MEDLINE/PubMed、Embase 和 Cochrane Library 等数据库,对纳入的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)采用 RevMan5.3 进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 篇 RCT 文献,1807 例患者。Meta 分析结果显示髓母细胞瘤术后联合放化疗与术后单纯放疗相比,能提高 3 年总生存率(overall survival, OS) [RR = 1.18, 95% CI(1.02, 1.37), P < 0.05] 和高危组患者 5 年无事件生存率(event-free survival, EFS) 或无病生存率(disease-free survival, DFS) [RR = 1.27, 95% CI(1.01, 1.59), P < 0.05]。先放疗后持续化疗的方案和先化疗后放疗的“三明治”方案相比,能提高髓母细胞瘤 M0 级别患者 5 年 OS [RR = 1.46, 95% CI(1.19, 1.79), P < 0.05] 和 5 年 EFS/DFS [RR = 1.29, 95% CI(1.06, 1.55), P < 0.05], 能提高 M1 级别患者 5 年 OS [RR = 2.26, 95% CI(1.03, 4.97), P < 0.05]。结论 手术切除后联合放化疗治疗儿童髓母细胞瘤效果优于术后单纯放疗。术后先放疗后化疗的方案优于术后先化疗后放疗的“三明治”方案。

关键词: 髓母细胞瘤; 放疗; 化疗; Meta 分析

Therapeutic effect of different combinations of radiotherapy and chemotherapy in treatment of medulloblastoma in children: a systematic review

LIN Yu-Liang^{1,2}, SUN Hong-Jun², LI Zhi-Yun^{2*} 1 The Second Clinical College of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730030, China; 2 Department of Neurosurgery, Lanzhou General Hospital of the PLA Lanzhou Military Area Command, Gansu Lanzhou 730050, China

Abstract: Objective To systematically review the therapeutic effect of different combinations of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in children. **Methods** The databases including MEDLINE/PubMed, Embase, and Cochrane Library were searched, and RevMan 5.3 was used for the meta-analysis of the randomized controlled trials (RCTs) included. **Results** A total of 10 RCTs involving 1807 patients were enrolled. The results of the meta-analysis showed that compared with postoperative radiotherapy alone, postoperative radiochemotherapy improved the 3-year overall survival (OS) (RR = 1.18, 95% CI 1.02 - 1.37; P < 0.05) and the 5-year event-free survival (EFS) or disease-free survival (DFS) in the high-risk group (RR = 1.27, 95% CI 1.01 - 1.59; P < 0.05). Compared with the regimen of chemotherapy before radiotherapy, the regimen of radiotherapy before continuous chemotherapy improved the 5-year OS (RR = 1.46, 95% CI 1.19 - 1.79; P < 0.05) and 5-year EFS/DFS (RR = 1.29, 95% CI 1.06 - 1.55; P < 0.05) in patients with M0 medulloblastoma, as well as the 5-year OS (RR = 2.26, 95% CI 1.03 - 4.97; P < 0.05) in patients with M1 medulloblastoma. **Conclusions** Compared with postoperative radiotherapy alone, combined radiochemotherapy after surgical resection has a better therapeutic effect in the treatment of medulloblastoma in children. The regimen of radiotherapy before chemotherapy is better than that of chemotherapy before radiotherapy.

Key words: Medulloblastoma; Radiotherapy; Chemotherapy; Meta-analysis

髓母细胞瘤(medulloblastoma)是最常见的儿童恶性颅内肿瘤,约占全部儿童中枢神经系统肿瘤的12%~25%^[1]。髓母细胞瘤经手术不易彻底切

除,传统治疗方法是在术后加全脑脊髓放疗,早期报道的5年生存率为50%~60%^[2]。但肿瘤易复发进展,疗效较差。早在上世纪八十年代,就有学

收稿日期:2015-11-08;修回日期:2016-01-15

作者简介:林瑜亮(1990-),男,在读硕士研究生,主要从事颅内肿瘤的基础与临床研究。

通讯作者:荔志云(1962-),男,硕士研究生导师,主任医师,主任,主要从事脑外伤与颅内肿瘤的基础与临床研究。

者开展了临床 RCT,将化疗联合放疗运用于髓母细胞瘤的术后治疗^[3]。本研究主要通过循证医学的方法,系统评价不同联合放化疗方式治疗髓母细胞瘤的效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 MEDLINE/PubMed(1966~2015.9)、Embase(1980~2015.9)、Cochrane Library、CNKI、CBM 和万方数据库。手工检索《中华肿瘤杂志》《中华神经外科杂志》(创刊至2015年9月)。英文检索词为: medulloblastoma、pediatric、post-operative、radiotherapy、chemotherapy、adjuvant、neoadjuvant、survival、randomized trial 等。中文检索词为: 髓母细胞瘤、化疗、放疗、辅助化疗等。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①国内外公开发表的有关儿童髓母细胞瘤术后放化疗的文献;②研究对象为21岁以下的儿童、青少年,性别和种族不限,经手术切除后病理组织学确诊为髓母细胞瘤的患者,且T/M分期不限;③文献类型均为随机对照试验;④放疗方案和化疗方案可以不同。

1.2.2 排除标准 ①重复发表的文献;②数据不全或无法提取有效数据的文献。

1.3 结局指标

①3年总生存率(OS)和EFS/DFS;②5年OS和EFS/DFS。

1.4 文献筛选和质量评价

1.4.1 文献筛选和提取资料 由2名研究者各自按照纳入和排除标准检索和阅读文献,然后交叉核对。根据Cochrane协作网推荐的“偏倚风险评估”工具进行质量评价,并且用Jadad评分量表评分。

1.5 统计学处理

采用RevMan5.3软件进行Meta分析。先用卡方检验对纳入的研究进行异质性分析, $P > 0.1$, $I^2 < 50%$ 时可认为各研究同质,采用固定效应模型进行分析。

2 结果

2.1 检索结果

根据检索策略初步检索出116篇相关文献,最终入选10篇符合条件的RCT文献^[4-13],全部为英文文献。10篇文献中共有1807例患者被纳入研究,其中7篇文献包括1166例患者,比较了术后联合放化疗和术后单纯放疗的疗效,3篇文献包括641例患者,比较了术后先化疗后放疗和术后先放疗后化疗的疗效。纳入研究的基本情况见表1。

表1 纳入研究的基本情况

| 纳入研究 | 样本例数试验组/对照组 | 年龄 | 干预措施 | | 结局指标 |
|---------------------------------|--------------|------|---------------------|------------------|--------|
| | | | 试验组 | 对照组 | |
| Van Eys 1981 ^[4] | 34(16/18) | — | RT + Maintenance CT | RT | OS |
| Tait 1990 ^[5] | 286(141/145) | 2~15 | RT + Maintenance CT | RT | DFS |
| Evans 1990 ^[6] | 191(94/97) | 2~16 | RT + Maintenance CT | RT | OS、EFS |
| Krischer 1991 ^[7] | 71(36/35) | 1~21 | RT + Maintenance CT | RT | OS、EFS |
| Bailey 1995 ^[8] | 357(176/181) | 0~15 | RT + Sandwich CT | RT | EFS |
| Taylor 2003 ^[9] | 179(90/89) | 3~16 | RT + Sandwich CT | RT | OS、EFS |
| Abd El-Aal 2005 ^[10] | 48(27/21) | 3~18 | RT + Maintenance CT | RT | OS、DFS |
| Kortmann 2000 ^[11] | 137(72/65) | 3~17 | RT + Maintenance CT | RT + Sandwich CT | EFS |
| Von Hoff 2009 ^[12] | 280(153/127) | 3~18 | RT + Maintenance CT | RT + Sandwich CT | OS、EFS |
| Tarbell 2013 ^[13] | 224(112/112) | 3~21 | RT + Maintenance CT | RT + Sandwich CT | OS、EFS |

注: RT: 放疗; CT: 化疗; Sandwich CT: 手术后先化疗再放疗; Maintenance CT: 手术后先放疗后化疗。

2.2 文献质量评价

纳入的10篇文献均为RCT。其中Bailey等^[8]和Taylor等^[9]的研究提及分配隐藏。所有的研究都未采用盲法。Tait等^[5]的研究提到存在失访的病例,但没有进行记录和描述。Tait等^[5]和Bailey等^[8]的研究使用了意向性分析。Jadad评分见表2。

2.3 结局指标 Meta 分析结果

2.3.1 化疗对3年OS的影响 2项研究^[4,9]报道了3年的OS,共纳入患者213例,试验组106例,对照组107例。各研究间无统计学异质性($P = 0.33$, $I^2 = 0%$)。结果显示试验组OS高于对照组[RR = 1.18, 95% CI(1.02, 1.37), $P = 0.03$],见图1。

表2 纳入研究的质量评价

| 纳入研究 | 分配方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 描述失访 | 意向性评价 | Jadad 评分 |
|---------------------------------|------|----------|----|---------|---------|----------|
| Van Eys 1981 ^[4] | RCT | Unclear | No | Unclear | Unclear | 2 |
| Tait 1990 ^[5] | RCT | Unclear | No | No | Yes | 2 |
| Evans 1990 ^[6] | RCT | Unclear | No | Unclear | Unclear | 2 |
| Krischer 1991 ^[7] | RCT | Unclear | No | Unclear | Unclear | 2 |
| Bailey 1995 ^[8] | RCT | Adequate | No | Unclear | Yes | 3 |
| Taylor 2003 ^[9] | RCT | Adequate | No | Unclear | Unclear | 3 |
| Abd El-Aal 2005 ^[10] | RCT | Unclear | No | Unclear | Unclear | 2 |
| Kortmann 2000 ^[11] | RCT | Unclear | No | Unclear | Unclear | 3 |
| Von Hoff 2009 ^[12] | RCT | Unclear | No | Unclear | Unclear | 3 |
| Tarbell 2013 ^[13] | RCT | Unclear | No | Unclear | Unclear | 3 |

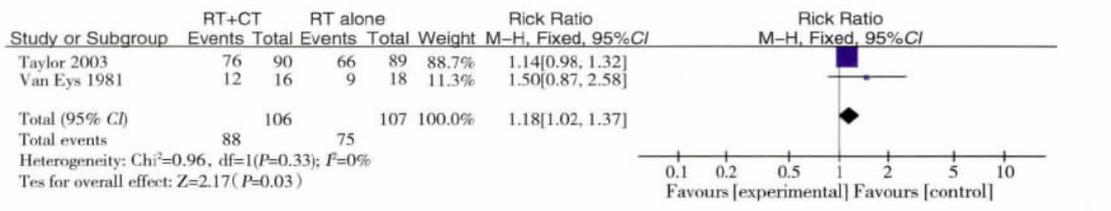


图1 化疗对3年OS的影响

2.3.2 化疗对3年EFS/DFS的影响 根据影响预后的因素将患者分为低危险组和高危险组两组。高危因素包括诊断时肿瘤已播散或转移、脑干受累、手术未完整切除和发生于3岁以下儿童。4项研究^[5,6,8,9]报道了3年的EFS/DFS,共纳入患者983例,试验组482例,对照组501例。其中低危险组687例,高危险组296例。低危险组各研究

间无统计学异质性($P = 0.13, I^2 = 46\%$),高危险组各研究间有统计学异质性($P = 0.15, I^2 = 51\%$)。结果显示低危险组的试验组EFS/DFS高于对照组[RR = 1.06, 95% CI (0.92, 1.22), $P = 0.45$],高危险组的试验组EFS/DFS也高于对照组[RR = 1.27, 95% CI (0.91, 1.77), $P = 0.17$],见图2。

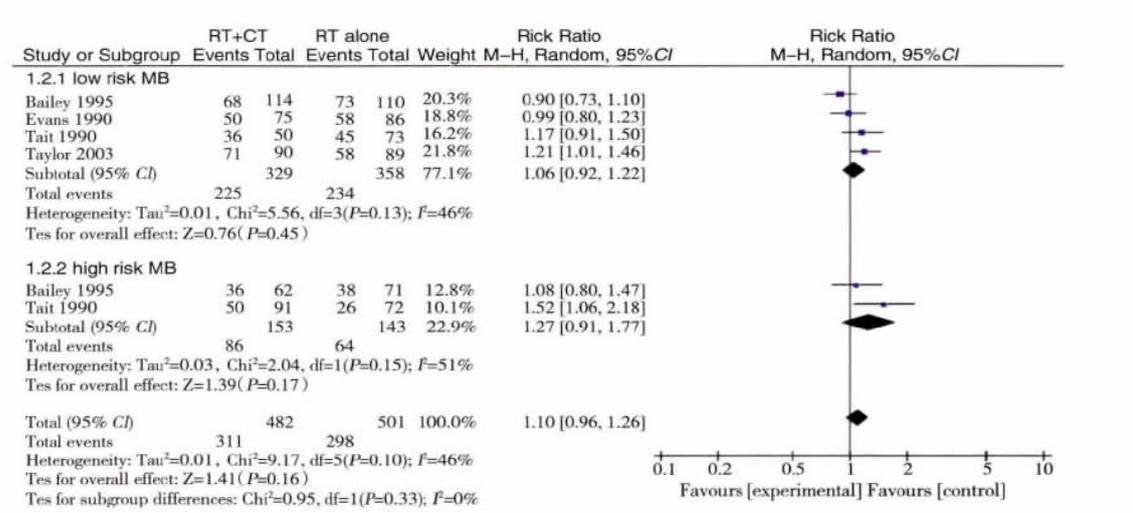


图2 化疗对3年EFS/DFS的影响

2.3.3 化疗对5年OS的影响 4项研究^[6,7,9,10]报道了5年的OS,共纳入患者328例,试验组172例,对照组156例。低危险组217例,高危险组

111例。低危险组各研究间无统计学异质性($P = 0.81, I^2 = 0\%$),高危险组各研究间有统计学异质性($P = 0.13, I^2 = 51\%$)。结果显示低危险组的试

验组 OS 高于对照组 [RR = 1.19, 95% CI (0.99, 1.42), $P = 0.06$]。高危险组的试验组 OS 低于对照组 [RR = 0.95, 95% CI (0.62, 1.46), $P = 0.82$] ,见图 3。

2.3.4 化疗对 5 年 EFS/DFS 的影响 6 项研究^[5, 6, 7, 8, 9, 10] 报道了 5 年的 EFS/DFS, 共纳入患者 1132 例, 试验组 564 例, 对照组 568 例。低危险组

725 例, 高危险组 407 例。低危险组各研究间无统计学异质性 ($P = 0.16, I^2 = 39%$) ,高危险组各研究间无统计学异质性 ($P = 0.11, I^2 = 47%$) 。结果显示低危险组的试验组 EFS/DFS 高于对照组 [RR = 1.09, 95% CI (0.96, 1.24), $P = 0.17$]。高危险组的试验 EFS/DFS 高于对照组 [RR = 1.27, 95% CI (1.01, 1.59), $P = 0.04$] ,见图 4。

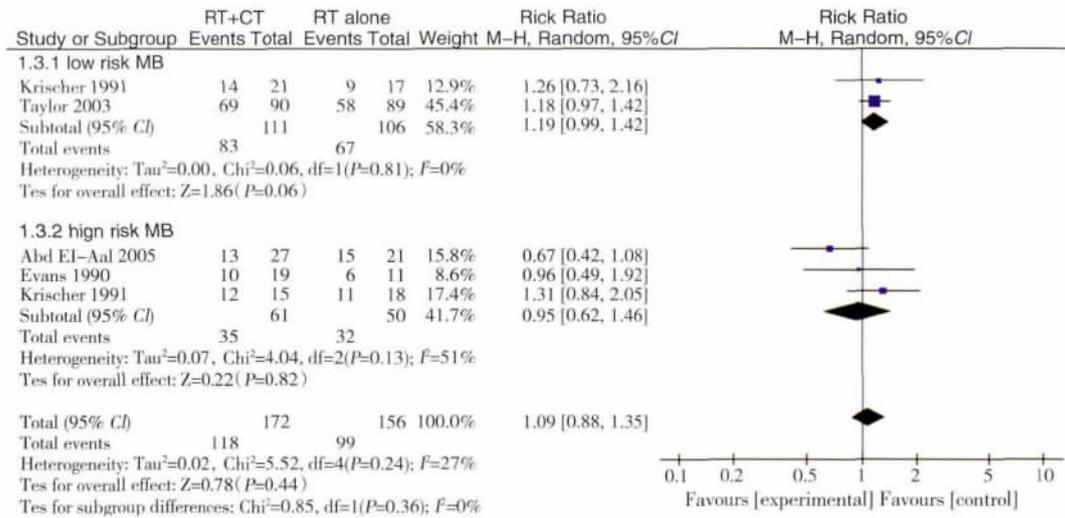


图 3 化疗对 5 年 OS 的影响

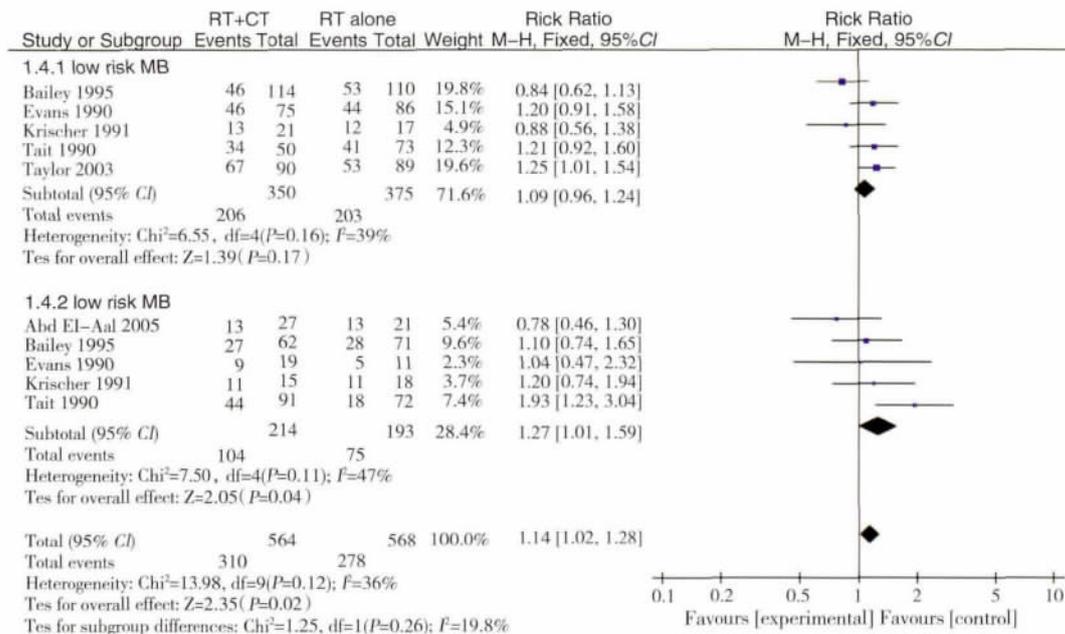


图 4 化疗对 5 年 EFS/DFS 的影响

2.3.5 RT + Maintenance CT 和 RT + Sandwich CT 对 5 年 OS 的影响比较 髓母细胞瘤手术切除后的联合放化疗在放疗和化疗的顺序上分为两类,即先放疗后持续化疗的方案(试验组)和先化疗后放疗的“三明治”方案(对照组)。根据髓母细胞瘤的 TM 分期方法^[14]进行分期。

2 项研究^[12,13]报道了 5 年的 OS,共纳入患者 504 例,试验组 239 例,对照组 265 例。其中 Von Hoff 等^[12]分别统计了不同 T/M 级别的髓母细胞瘤患者两种联合放化疗方案的 OS,M0 组 114 例,M1

组 33 例,M2/3 组 40 例,M4 组 93 例,各研究间有统计学异质性($P = 0.04$, $I^2 = 61%$)。结果显示 M0 亚组的实验组 OS 高于对照组 [RR = 1.46, 95% CI(1.19, 1.79), $P = 0.0003$],M1 亚组的试验组 OS 高于对照组 [RR = 2.26, 95% CI(1.03, 4.97), $P = 0.04$],见图 5。

2.3.6 RT + Maintenance CT 和 RT + Sandwich CT 对 5 年 EFS/DFS 的影响比较 3 项研究^[11-13]报道了 5 年的 EFS/DFS,共纳入患者 641 例,试验组 304 例,对照组 337 例。

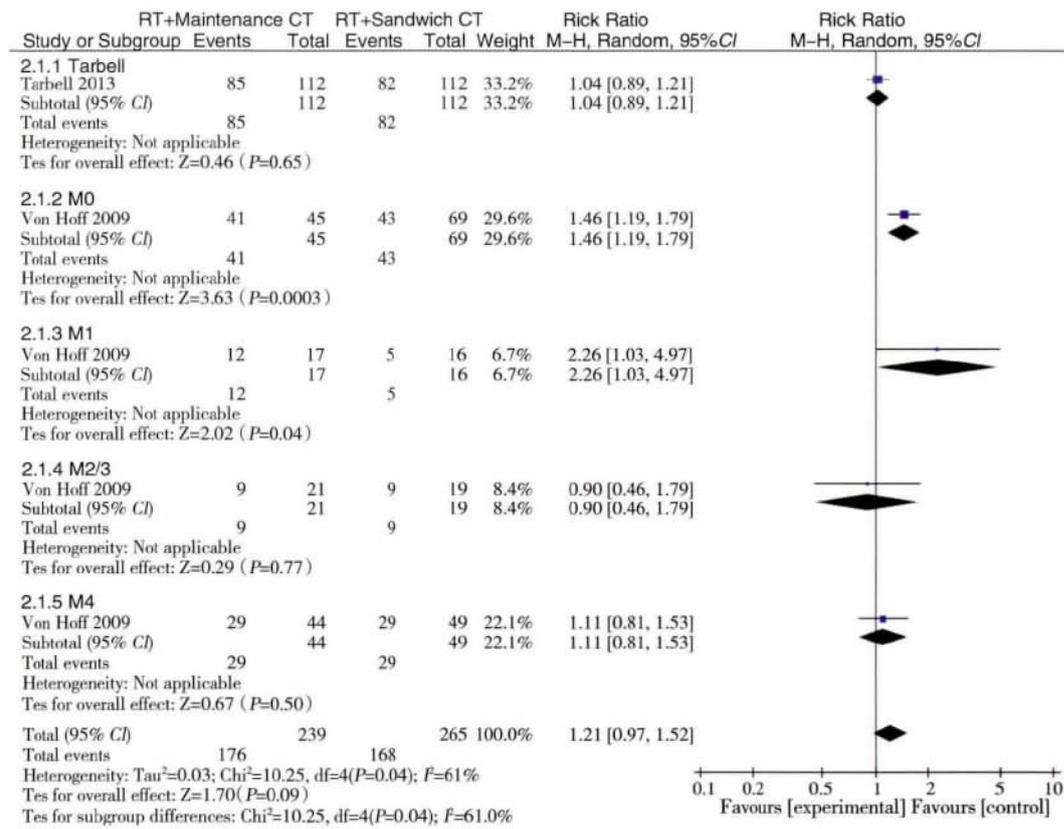


图 5 RT + Sandwich CT 和 RT + maintenance CT 对 5 年 OS 的影响

根据患者肿瘤的 T/M 级别把将 3 项研究分成 M0 和 M + 两组进行亚组分析。其中 M0 组 348 例,M + 组 293 例。M0 亚组各研究间无统计学异质性($P = 0.20$, $I^2 = 38%$),M + 亚组各研究间有统计学异质性($P = 0.03$, $I^2 = 72%$)。结果显示低

危险组的试验组 EFS/DFS 高于对照组 [RR = 1.29, 95% CI(1.06, 1.55), $P = 0.01$]。高危险组的试验组 EFS/DFS 低于对照组 [RR = 0.98, 95% CI(0.61, 1.57), $P = 0.92$],见图 6。

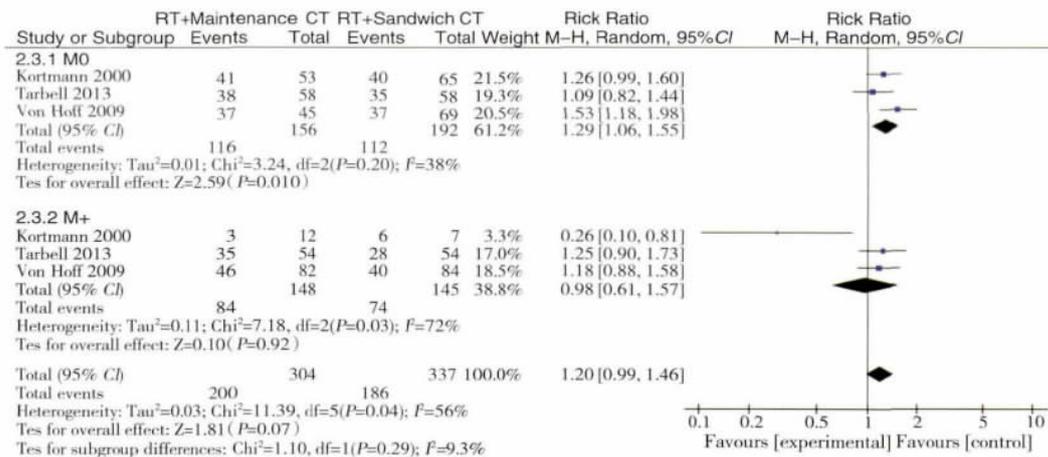


图 6 RT + Sandwich CT 和 RT + maintenance CT 对 5 年 EFS/DFS 的影响

3 讨论

髓母细胞瘤手术治疗的目标主要是恢复正常的脑脊液循环和最大程度地切除肿瘤。文献中的各项研究都提到了尽可能切除肿瘤,包括全切、次全切和部分全切。手术治疗可能引起一系列并发症。大概有 25% 的患者术后会出现颅后窝综合征^[15]。髓母细胞瘤生长迅速,易在中枢神经系统内播散。传统治疗方法是在术后加全脑脊髓放射治疗。在本研究纳入的 10 项研究中,术后全脊髓放疗的总处方剂量在 25 ~ 45 Gy 之间不等,颅后窝脑组织受量均在 50 Gy 以上,部分研究在治疗小于 2 岁或者 3 岁的儿童患者时,减少了放疗的剂量。一般认为放疗需在术后 4 ~ 6 周内进行,持续治疗不超过 50 天效果较好^[16,17],纳入的 10 项研究基本达到此要求。但是,放射治疗对神经系统发育的影响较大,不适合 3 岁以下的儿童。

化疗可以延长某些高危患者的存活期,也可用于 3 岁以下儿童,以推迟放疗^[18]。术后放疗联合化疗能够减少放疗的剂量和副作用。有 III 期临床试验表明术后减少放疗总处方剂量至 23.4 Gy 再联合化疗,5 年 OS 和 EFS 分别为 86% 和 81%^[19]。最近一项研究表明,在取得 83% 5 年 EFS 的情况下,放疗联合化疗对于颅后窝组织受量能够减低 13%,颞叶、耳蜗和下丘脑部位组织受量显著下降^[20]。尽管个体化治疗方案不尽相同,Meta 分析结果说明在低危险患者、高危患者的 3 年 OS 和高危患者 5 年 EFS 的比较上术后联合放化疗效果更好。

Bailey 等^[8]报道了术后 35 Gy 剂量的放疗和术

后 25 Gy 剂量的放疗相比,EFS 从 55% 提高到了 68%,但是采用术后“三明治”联合放化疗方案的预后却比单纯放疗更差。Von Hoff 等^[12]研究显示术后先放疗后持续化疗能够提高总生存率。Meta 分析结果与此一致,术后先放疗后持续化疗的方案对于 M0、M1 期的患者效果更好。

本研究的局限性和展望:纳入的 10 篇文献均为中偏倚风险,也可能存在阴性结果尚未发表,个体化治疗方案的差异也会影响结果的准确性。随着放疗和化疗技术的发展,重离子束作为一种新兴的放射治疗手段,在治疗浅表肿瘤和胶质瘤方面取得的进展也是很好的借鉴^[21]。此外,髓母细胞瘤常伴随着遗传学改变,相关信号通路的引入给髓母细胞瘤的生物治疗提供了新的思路^[22]。

参 考 文 献

- [1] Bartlett F, Kortmann R, Saran F. Medulloblastoma. Clin Oncol, 2013, 25(1): 36-45.
- [2] Friedman HS, Schold SC Jr. Rational approaches to the chemotherapy of medulloblastoma. Neurol Clin, 1985, 3(4): 843-853.
- [3] Gerosa M, DiStefano E, Carli M, et al. Combined treatment of pediatric medulloblastoma. A review of an integrated program (two-arm chemotherapy trial). Childs Brain, 1980, 6(5): 262-273.
- [4] Van Eys J, Chen T, Moore T, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma and ependymoma using IV vincristine, intrathecal methotrexate, and intrathecal hydrocortisone: a Southwest Oncology Group study. Cancer Treatment Reports, 1981, 65(7-8): 681-684.
- [5] Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant

- chemotherapy for MB: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* , 1990 , 26(4) : 464-469 .
- [6] Evans AE , Jenkins RD , Ortega JA , et al . The treatment of MB . Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU , vincristine , and prednisone . *J Neurosurg* , 1990 , 72(4) : 572-582 .
- [7] Krischer JP , Ragab AH , Kun L , et al . Nitrogen mustard , vincristine , procarbazine , and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma . A Pediatric Oncology Group study . *Neurosurg* , 1991 , 74 (6) : 905-909 .
- [8] Bailey CC , Gnekow A , Wellek S . Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood MB . International Society of Pediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Pediatric Oncology (GPO) : SIOP II . *Med Pediatr Oncol* , 1995 , 25(3) : 166-178 .
- [9] Taylor RE , Bailey CC , Robinson K , et al . Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: the International Society of Paediatric Oncology / United Kingdom Children ' s Cancer Study Group PNET-3 study . *J Clin Oncol* , 2003 , 21 (8) : 1581-1591 .
- [10] Abd El-Aal HH , Mokhtar MM , Habib EE , et al . Medulloblastoma: conventional radiation therapy in comparison to chemoradiation therapy in the post-operative treatment of high-risk patients . *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* , 2005 , 17(4) : 301-307 .
- [11] Kortmann RD , Kuhl J , Timmerman B , et al . Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of MB in childhood: results of the German Prospective Randomized Trial HIT ' 91 . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2000 , 46 (2) : 269-279 .
- [12] Von Hoff K , Hinkes B , Gerber NU , et al . Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with MB treated in the prospective randomised multicentre trial HIT ' 91 . *Eur J Cancer* , 2009 , 45(7) : 1209-1217 .
- [13] Tarbell NJ , Friedman H , Polkinghorn WR , et al . High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031) . *J Clin Oncol* , 2013 , 31(23) : 2936-2941 .
- [14] Chang CH , Housepian EM , Herbert Jr C . An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas . *Radiology* , 1969 , 93(6) : 1351-1359 .
- [15] Korah MP , Esiashvili N , Mazewski CM , et al . Incidence , risks , and sequelae of posterior fossa syndrome in pediatric medulloblastoma . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2010 , 77(1) : 106-112 .
- [16] del Charco JO , Bolek TW , McCollough WM , et al . Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 1998 , 42(1) : 147-154 .
- [17] Taylor RE , Bailey CC , Robinson KJ , et al . Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society Of Pediatric Oncology / United Kingdom Children ' s Cancer Study Group PNET-3 study of preradiation chemotherapy for M0-M1 MB . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2004 , 58(4) : 1184-1193 .
- [18] Dhall G , Grodman H , Ji L , et al . Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols . *Pediatr Blood Cancer* , 2008 , 50(6) : 1169-1175 .
- [19] Packer RJ , Gajjar A , Vezina G , et al . Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk MB . *J Clin Oncol* , 2006 , 24(25) : 4202-4208 .
- [20] Merchant TE , Kun LE , Krasin MJ . Multi-institution trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2008 , 70(3) : 782-787 .
- [21] 孙建军 , 李长栋 , 荔志云 . 重离子束对脑胶质瘤的实验与临床运用研究现状 . *国际神经病学神经外科学杂志* , 2013 , 40(1) : 54-57 .
- [22] 王小平 , 刘丕楠 . 髓母细胞瘤分子生物学研究 . *国际神经病学神经外科学杂志* , 2011 , 38(5) : 444-447 .