

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.11.007

论著·临床研究

CCG7942/POG9354 方案治疗儿童外周型 原始神经外胚层肿瘤的临床研究

曲奎尧^{1,2} 唐锁勤¹ 冯晨¹ 刘英¹

(1. 解放军总医院儿科, 北京 100853; 2. 解放军第401医院儿科, 山东 青岛 266071)

[摘要] **目的** 研究儿童外周型原始神经外胚层肿瘤(pPNET)的临床表现、诊断、治疗及生存情况。**方法** 回顾性分析2008年10月至2013年10月收治的10例pPNET患儿完整的临床资料,其中3例存在转移,7例无转移。7例无转移患儿采用美国儿童癌症协作组CCG7942治疗方案,3例有转移患儿采用美国儿童肿瘤协作组POG9354治疗方案。治疗后采用WHO实体瘤疗效评定标准和通用不良反应术语标准对相关毒副反应进行评价。**结果** 采用CCG7942方案治疗的7例患儿中,完全缓解4例,稳定1例,进展2例,复发2例;采用POG9354方案治疗的3例患儿中,完全缓解1例,进展2例,复发2例,死亡2例。目前7例无转移患儿的生存期为5~60个月,无事件生存率为71%;3例有转移患儿的生存期为13~25个月,无事件生存率为33%。所有患儿除均有4级骨髓抑制的毒性损害外,其他毒性反应如消化道、肝肾功能多为1~2级损害。**结论** CCG7942方案对治疗没有转移的pPNET患儿有效、安全;存在转移的pPNET患儿即使采用POG9354方案疗效仍然欠佳,需要研究新的治疗方案以提高疗效。**[中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1109-1113]**

[关键词] 原始神经外胚层肿瘤; 治疗; 儿童

Clinical efficacy of CCG7942/POG9354 protocol in treatment of peripheral primitive neuroectodermal tumor in children

QU Kui-Yao, TANG Suo-Qin, FENG Chen, LIU Ying. Department of Pediatrics, People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China (Tang S-Q, Email: suoqin@yahoo.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical manifestations, diagnosis, and treatment of peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET) in children and the survival of patients treated with the CCG7942/POG9354 protocol. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 10 patients with pPNET admitted from October 2008 to October 2013. Of the 10 patients, 3 had metastasis, while others had no metastasis. The 7 patients without metastasis were treated with the Children's Cancer Study Group 7942 (CCG7942) protocol, and the other 3 patients with metastasis with the Pediatric Oncology Group 9354 (POG9354) protocol. The therapeutic response and chemotherapy-related toxicities were evaluated by WHO criteria and Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0). **Results** In the 7 patients treated with the CCG7942 protocol, 4 achieved a complete remission (CR), 1 had stable disease, 2 developed progressive disease (PD), and 2 had recurrence. In the 3 patients treated with the POG9354 protocol, 1 achieved a CR, 2 developed PD, 2 had recurrence, and 2 died. For the 7 patients without metastasis, the survival time was 5-60 months, and the event-free survival rate was 71%. For the 3 patients with metastasis, the survival time was 13-25 months, and the event-free survival rate was 33%. All patients developed grade 4 bone marrow suppression, and other grade 1-2 toxicities, including gastrointestinal reactions, liver function impairment, and renal function impairment, were also seen. **Conclusions** CCG7942 protocol is effective and safe for children with non-metastatic pPNET. However, POG9354 protocol has unsatisfactory efficacy in children with metastatic pPNET, so further studies are needed to improve the therapy for this disease. **[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(11): 1109-1113]**

Key words: Peripheral primitive neuroectodermal tumor; Chemotherapy; Child

[收稿日期] 2014-04-16; [接受日期] 2014-06-09

[作者简介] 曲奎尧,男,硕士研究生,医师。

[通信作者] 唐锁勤,男,主任医师,教授。

外周型原始神经外胚层肿瘤(peripheral primitive neuroectodermal tumor, pPNET)是由原始未分化的神经管胚基细胞衍生的发生于周围肌肉、骨骼组织等间叶组织,具有多向分化潜能的小细胞恶性肿瘤。该病发病率低,白种人和拉丁裔人发病率高于黑种人和黄种人^[1]。目前多采用术前化疗、术后放疗和继续化疗来减少肿瘤的复发和转移。常用的化疗方案为美国儿童癌症协作组 CCG7942 治疗方案和美国儿童肿瘤协作组 POG9354 治疗方案,由于 POG9354 方案与 CCG7942 方案相比具有疗程长和化疗强度强的特点,因此对于有转移的 pPNET 患儿,我们采用美国 POG9354 方案,现将 CCG7942/POG9354 方案的疗效及相关毒副反应报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2008 年 10 月至 2013 年 10 月我科收治的 10 例 pPNET 患儿的临床资料,除 1 例最后通过分子遗传学确诊外,余均经病理活检和免疫组化确诊。10 例患儿中,男 6 例,女 4 例,男女比例为 1.5:1,发病年龄在 1~12 岁,中位发病年龄 6 岁;其中 3 例存在转移,采用 POG9354 方案进行化疗,7 例无转移,采用 CCG7942 方案进行化疗。患儿性别、发病年龄、发病至确诊时间、首发症状、远处转移及治疗情况见表 1。

1.2 治疗方案

1.2.1 CCG7942 治疗方案 采用 33 周(11 疗程) VDC 与 IE 交替方案。第 1、3、5、8、10 疗程采用 VDC 方案;第 2、4、6、7、9、11 疗程采用 IE 方案;第 5、6、7 疗程行辅助手术和/或放疗。(1) VDC 方案:环磷酰胺(CTX)+吡柔比星(THP)+长春新碱(VCR)。第 0、6 周(即第 1、3 疗程第 1 周):第 1~2 天静脉滴注 CTX (2.1 g/m²) 6 h;第 1 天于静脉滴注 CTX 前静脉推注 VCR (1.5 mg/m²);第 1~2 天持续静脉滴注 THP (37.5 mg/m²)。第 1、2、7、8 周(即第 1、3 疗程第 2、3 周)第 1 天静脉推注 VCR (1.5 mg/m²)。第 12、21、27 周(即第 5、8、10 疗程第 1 周):第 1~2 天静脉滴注 CTX (1.2 g/m²) 6 h;第 1 天于静脉滴注 CTX 前静脉推注 VCR (1.5 mg/m²);第 1~2 天避光持续静脉滴注 THP (37.5 mg/m²)。(2) IE 方案:异环磷酰胺(IFOS)+依托泊苷(VP-16)。于治疗第 3、9、15、18、24、30 周(即第 2、4、6、7、9、11 疗程第 1 周)第 1~5 天分别静脉滴注 IFOS (2.4 g/m²) 和 VP-16 (100 mg/m²)。

1.2.2 POG9354 治疗方案 采用 48 周(16 疗程)的综合化疗。(1)窗口治疗:在第 0、3 周(即第 1、2 疗程第 1 周)第 1~5 天静脉滴注 CTX (250 mg/m²) 和 托泊替康(0.75 mg/m²)。(2)诱导治疗:第 6、18 周(即第 3、7 疗程第 1 周)第 1~5 天静脉滴注 VP-16 (100 mg/m²);第 6

表 1 10 例 pPNET 患儿的临床资料

序号	性别	发病年龄 (岁)	发病至确诊 (月)	发病部位	首发症状	远处转移	治疗	备注
1	男	5	5	骶尾部	发现骶尾部肿物	-	S+C+R	化疗前行手术治疗,5 个疗程后行放疗
2	男	1	0.5	椎管	双下肢无力	-	C	因病灶位于椎管,手术切除难度大,且易引起严重并发症,未予手术治疗,且家长拒绝放疗
3	男	12	1	左胸部	上呼吸道感染+胸痛	-	C+S+R	第 11 疗程后行手术切除,术后行放疗
4	男	4	25	右胸部	发现胸部肿物	-	C+R	5 个疗程后行放疗
5	女	3	1	左胸部	发现胸部肿物	-	C+S+R	6 个疗程后行手术切除,术后行放疗
6	女	4	1	左胸部	上呼吸道感染+胸痛	-	S+C	化疗前行手术切除
7	女	7	1	胸椎管	双下肢无力+不能行走	-	S+C+R	化疗前行手术切除,术后化疗,4 个疗程后行放疗
8	女	8	0.5	右胸部	发热、胸闷	肺	C+S	化疗第 12 周后行手术切除
9	男	7	1	椎管	腰痛伴走路跛行	骨	S+R+C	化疗前行手术切除,术后放疗
10	男	10	0.5	左胸部	发现胸部肿物伴有胸痛	骨髓	C+S	5 个疗程后行手术切除

注: S 为手术; C 为化疗; R 为放疗。

周(即第3疗程第1周)第1~5天静脉滴注 IFOS (3.6 g/m^2);第12、18周(即第5、7疗程第1周)第1~5天静脉滴注 IFOS (2.8 g/m^2);第9、15周(即第4、6疗程第1周):第1~2天静脉持续滴注 CTX (2.1 g/m^2)和 THP (37.5 mg/m^2),第1天静脉滴注 CTX 前静脉推注 VCR (2 mg/m^2);第10、11、16、17周(即第4、6疗程第2、3周)第1天静脉推注 VCR (2 mg/m^2)。(3)局部治疗(原发部位):第21、24、27周(即第8、9、10疗程第1周)第1天静脉滴注 CTX (1.5 g/m^2)前静脉推注 VCR (2 mg/m^2);第22、25、28周(即第8、9、10疗程第2周)第1天静脉推注 VCR (2 mg/m^2);第21周(即第8疗程第1周)第1~2天避光持续静脉滴注 THP (37.5 mg/m^2);第24、27周(即第9、10疗程第1周)第1~3天静脉滴注 VP-16 (150 mg/m^2)。(4)继续化疗:第30、36周(即第11、13疗程第1周):第1~3天静脉滴注 VP-16 (100 mg/m^2),第1~5天静脉滴注 IFOS(2.1 g/m^2);第33周(即第12疗程第1周):第1天静脉滴注 CTX (1.5 g/m^2)前静脉推注 VCR (2 mg/m^2),第1~2天避光持续静脉滴注 THP (37.5 mg/m^2) 48 h;第34、35周(即第12疗程第2、3周)第1天静脉推注 VCR (2 mg/m^2)。(5)局部治疗(有转移):第14~16疗程化疗方案同(3)。

1.2.3 化疗注意事项 (1)水化碱液按每日 3000 mL/m^2 持续静脉滴注,同时注意保肝止吐、护胃、营养心肌等。(2)用 CTX 和 IFOS 的同时,应用美司钠预防出血性膀胱炎,每次用量为 CTX 和 IFOS 用量的 0.4 倍,每 3 h 1 次,每日 4 次。

(3)在完成每个化疗的 24~48 h 内开始应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF, $5 \mu\text{g/kg}$),直到中性粒细胞 $>1.0 \times 10^9/\text{L}$ 。(4)化疗期间每周第 5~7 日使用复方磺胺甲噁唑片(25 mg/kg ,每日 2 次)预防卡氏肺囊虫肺炎。(5)粒细胞缺乏的病人在出现发热时,应急查血常规、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原并行血培养,在病原菌未明确情况下应经验预防性使用抗生素,待血培养结果回报后调整抗生素。(6)当血红蛋白 $<70 \text{ g/L}$ 或血小板 $<30 \times 10^9/\text{L}$ 时,及时成分输血治疗。(7)每个疗程为 21 d,如骨髓造血恢复可开始下一疗程。

1.3 治疗反应及相关毒副反应评价标准

(1)疗效评价:按 WHO 实体瘤客观疗效

评定标准进行评价,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。(2)相关毒副反应评价标准:按照美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)通用不良反应术语标准(CTCAE v4.0)进行评价,分为 1~5 级。

2 结果

2.1 疗效

10 例患儿中,5 例 CR,1 例 SD,4 例 PD。采用 CCG7942 方案治疗的 7 例无转移患儿中,4 例 CR;1 例在第 9 疗程中复发,18 个月时失访;1 例在治疗结束第 37 个月复查 PET 示原发灶复发;1 例 SD 患儿对化疗药物不敏感,目前正行放疗。采用 POG9354 方案治疗的 3 例存在转移的患儿中,1 例 CR;2 例在疗程中复发后死亡。目前 7 例无转移的患儿生存期为 5~60 个月,2 年无事件生存率(EFS)为 71%;3 例有转移的患儿生存期为 13~25 个月,2 年 EFS 为 33%。见表 2。

表 2 10 例 pPNET 患儿的疗效及预后

序号	新病灶	总体评估	生存期	预后
1	有	PD	18 个月失访	第 9 疗程复发
2	无	CR	60 个月	治疗结束随访中
3	无	CR	34 个月	治疗结束随访中
4	无	CR	37 个月	治疗结束随访中
5	有	PD	42 个月	治疗结束后第 37 个月复发
6	无	CR	44 个月	治疗结束随访中
7	有	SD	5 个月	治疗中
8	有	PD	13 个月死亡	第 30 周治疗后复发
9	有	CR	25 个月	治疗结束随访中
10	有	PD	18 个月死亡	第 9 疗程后复发

注:CR 为完全缓解;SD 为稳定;PD 为进展。

2.2 治疗相关毒副反应

所有患儿化疗中均出现骨髓抑制,且均为 4 级毒性损害;化疗中均出现恶心、呕吐等胃肠道反应,为 1~2 级毒性损害;3 例出现肝功能损害,1 例出现肾功能损害,均为 1~2 级。放疗中除 1 例患儿出现 II 度放射性皮炎外,其余均未发现其他并发症。

3 讨论

pPNET是从原始未分化的神经管胚基细胞衍生的,由未分化的小圆细胞组成的恶性肿瘤,好发于儿童和青少年。该病发病率低,白种人和拉丁裔人发病率高于黑种人和黄种人。pPNET多发生于躯干、四肢、腹部、骨盆,包括胸壁、脊柱旁,较少见于实质脏器如胰腺、脾、肾脏、输尿管、膀胱、前列腺、睾丸、卵巢及颅内等^[2-3]。本文中10例患儿中,有6例发生在胸壁,4例发生在脊柱旁,与上述报道相似。临床特点为有触痛的软组织肿块,肿瘤呈浸润性生长,可活动或固定。发生在胸壁的pPNET称为Askin肿瘤,以胸痛、胸闷为主要表现,部分可合并胸腔积液,此外胸部包块也是常见主诉。CT有一定特征,表现为胸壁上密度不均匀的实质性肿块,增强后呈不均匀强化,肋骨多受侵蚀破坏,可伴胸腔积液,肿块与肺组织界限不清^[3]。影像学检查可以显示肿瘤的内部结构、受侵范围,对诊断有提示作用,但大多数情况下仍需与儿童好发的横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、淋巴瘤等鉴别。

该病发病率低,由于肿瘤生长位置不同临床表现也不全相同。病理组织形态上由小圆细胞构成,与儿童其他常见的小圆细胞类肿瘤(如恶性淋巴瘤、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、未分化小细胞癌等)相似,故单凭临床表现和病理很难确诊。目前主要采用病理、免疫组化及细胞遗传学的方法来确诊pPNET。常用的诊断标准为:出现H-W菊形团或CD99阳性,并有两种以上不同神经标志物(如NSE、Syn、VIM、MIC-2、S-100、CgA、NF和PZ微球蛋白等)的表达,且淋巴细胞共同抗原(LCA)阴性及肌源性肿瘤的免疫组化检查阴性即可诊断PNET^[4]。国外目前将基因检测作为诊断PNET的重要手段,如在肿瘤细胞发现EWS/FLI-1或EWS/ERG或EWS/ETV, EWSR1(22q12)染色体易位融合基因也可确诊PNET。本组病例中9例是通过病理和免疫组化确诊,1例因CD99(-),病理提示PNET可能性大,最后通过分子遗传学提示EWSR1(22q12)染色体易位而确诊。

目前国内对pPNET的治疗尚无统一方案,本研究采用术前化疗,术后放疗和继续化疗来减少肿瘤的复发和转移。目前国内外应用化疗的药

物主要是CTX、柔红霉素、放线菌素D、VCR、IFOS、VP-16六种化疗药物联合应用。最常用的化疗方案为VCA方案(VCR+CTX+阿霉素)与IE方案(IFOS+VP-16),每3周交替化疗^[5]。本研究采用CCG7942方案治疗的7例无转移的患儿,其中4例获CR;1例在治疗中复发,18个月后失访;1例在治疗结束后复发;1例SD患儿对化疗药物不敏感,目前正行放疗;2年EFS为71%,生存期为5~60个月。采用POG9354方案治疗的3例有转移的患儿,其中1例获CR;2例在疗程中复发死亡;2年EFS为33%,生存期为13~25个月。这与国外报道无转移和存在转移的5年EFS分别为70%^[6-7]和30%^[5,7]相似。可见有无转移是判断pPNET预后的一个极为重要的因素。此外,肿瘤体积的大小、发病部位、发病年龄等^[7]以及肿瘤原发部位对放疗的反应和预后也有关^[8]。尽管通过正规的化疗可以使大多数患儿达到CR,但复发率仍然很高。本研究中无转移病例的复发率为29%,有转移病例的复发率达67%,总体复发率为40%。虽然密集型的强化疗可以提高无转移的pPNET预后,但对存在远处转移的pPNET效果仍不明显^[7]。目前对于标准治疗联合自体造血干细胞移植的治疗效果仍不确切。有研究报道采用高剂量化疗联合自体造血干细胞移植可以提高高风险的尤文氏肉瘤/原始神经外胚层肿瘤的预后^[9-10]。Meyers等^[11]研究通过在巩固治疗阶段用高剂量的马法兰、VP-16、全身照射联合自体干细胞移植治疗32例高风险的尤文氏肉瘤,其中2年无事件生存率为24%,可见采用密集型的强化治疗和造血干细胞移植没有改善生存率。另外,国内张伟令等^[12]研究报道采用大剂量化疗结合自体外周血造血干细胞移植对PNET的治疗效果不佳。

本研究中,患儿化疗的主要毒副反应为骨髓抑制和胃肠道反应等,但通过粒细胞刺激因子的应用及积极抗感染、保肝、护胃、营养心肌等治疗,患儿可以较好地耐受化疗。放疗的毒副反应见于放射性皮炎,经治疗可恢复,未见其他副反应。

由此可见,采用CCG7942方案对未有转移的pPNET患儿有效、安全;对存在转移的pPNET患儿即使采用POG9354方案效果仍然欠佳,我们期待纳米肿瘤技术的发展及应用为肿瘤的治疗提供新的途径^[13]。

[参 考 文 献]

- [1] Fraumeni JF, Glass AG. Rarity of Ewing's sarcoma among US. Negro children[J]. Lancet, 1970, 1(7462): 366-367.
- [2] Carvajal R, Meyers P. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2005, 19(3): 501-525.
- [3] Schulman H, Newman-Heinman N, Kurtzbart E, et al. Thoracoabdominal peripheral primitive neuroectodermal tumors in children: radiological features[J]. Eur Radiol, 2000, 10(10): 1649-1652.
- [4] Kiatsoontorn K, Takami T, Ichinose T, et al. Primary epidural peripheral primitive neuroectodermal tumor of the thoracic spine[J]. Neurol Med Chir(Tokyo), 2009, 49(11): 542-545.
- [5] Ohgaki K, Horiuchi K, Mizutani S, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney that responded to low-dose chemotherapy with ifosfamide, etoposide, and doxorubicin[J]. Int J Clin Oncol, 2010, 15(2): 210-214.
- [6] Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. A randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing's sarcoma: a report from the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(33): 4148-4154.
- [7] Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone[J]. N Engl J Med, 2003, 348(8): 694-701.
- [8] Luksch R, Tienghi A, Hall KS, et al. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation[J]. Ann Oncol, 2012, 23(11): 2970-2976.
- [9] Drabko K, Raciborska A, Bilska K, et al. Consolidation of first-line therapy with busulphan and melphalan, and autologous stem cell rescue in children with Ewing's sarcoma[J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 47(12): 1530-1534.
- [10] Atra A, Whelan JS, Calvagna V, et al. High-dose busulfan/melphalan with autologous stem cell rescue in Ewing's sarcoma[J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 20(10): 843-846.
- [11] Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(11): 2812-2820.
- [12] 张伟令, 张谊, 黄东升, 等. 大剂量化疗结合自体外周血干细胞移植治疗神经外胚层来源的儿童实体瘤疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(4): 244-247.
- [13] Thakor AS, Gambhir SS. Nanooncology: The future of cancer diagnosis and therapy[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(6): 395-418.

(本文编辑: 万静)