

羟基喜树碱治疗复发和难治性神经母细胞瘤的疗效观察

袁哲锋, 汤永民, 宋华, 石淑文, 杨世隆, 潘斌华, 赵芬英
(浙江大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科, 浙江 杭州 310003)

〔摘要〕 目的 复发和难治性神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)疗效差,生存时间短,死亡率高。羟基喜树碱(10-hydroxycamptothecin, HCPT)是中药提取物,对消化道肿瘤、肺癌、卵巢癌等有较好疗效,但它在NB中的治疗反应国内外尚未见报道。该研究探讨HCPT治疗复发和难治性NB的疗效。**方法** 10例复发和2例难治性NB患儿接受HCPT化疗,其中5例复发患儿接受HCPT单药治疗,余7例患儿接受HCPT联合治疗。HCPT单药治疗用法:7.5 mg/m²,静脉滴注,d 1~14;HCPT联合化疗采用改良新A1与改良B方案交替应用。改良新A1方案:CTX 1 200 mg/m²,d 1;VP16 100 mg/m²,d 1~5;HCPT 5 mg/m²,d 1~3;CDDP 90 mg/m²,d 4。改良B方案:IFO 1.5 g/m²,d 1~5;HCPT 5 mg/m²,d 1~3;CBP 450 mg/m²,d 2,均采用静脉滴注。**结果** 部分缓解4例(33.3%),疾病稳定8例(66.7%)。有效患者中位缓解时间3.5(2~5)个月。HCPT单药治疗不良反应轻微,HCPT联合化疗的主要不良反应为骨髓抑制及消化道反应,无化疗相关的死亡。**结论** HCPT治疗复发和难治性NB有一定的近期疗效,毒性可耐受,远期效果需进一步研究。
[中国当代儿科杂志,2009,11(5):361-363]

〔关键词〕 神经母细胞瘤;羟基喜树碱;化学疗法;儿童
〔中图分类号〕 R730.264 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2009)05-0361-03

Efficacy of chemotherapy using 10-hydroxycamptothecin on recurrent or refractory neuroblastoma in children

YUAN Zhe-Feng, TANG Yong-Min, SONG Hua, SHI Shu-Wen, YANG Shi-Long, PAN Bin-Hua, ZHAO Fen-Ying. Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Tang Y-M, Email:Y_M_TANG@zju.edu.cn)

Abstract: Objective The patients with recurrent or refractory neuroblastoma have a very poor prognosis and high mortality. 10-hydroxycamptothecin (HCPT) is a new agent extracted from *comptotheca acuminata*, a native plant. It has been shown to be very effective in some solid tumors such as gastric and colon cancers, lung cancers and ovary cancers. However, its efficacy in neuroblastoma has not been determined. This study aimed to investigate the therapeutic effects of HCPT in the treatment of recurrent or refractory neuroblastoma in children. **Methods** Ten children with recurrent neuroblastoma and two children with refractory neuroblastoma were treated with HCPT. Of them, 5 children with recurrent neuroblastoma were treated with HCPT alone, and the other 7 patients received combination chemotherapy of HCPT plus other agents. The HCPT alone treatment group was injected with HCPT (7.5 mg/m² daily) for 14 consecutive days. The combination chemotherapy group was alternately treated with the modified new protocol A1 (cyclophosphamide 1 200 mg/m² on day 1, etoposide 100 mg/m² on days 1-5, HCPT 5 mg/m² on days 1-3, cisplatin 90 mg/m² on day 4) and the modified protocol B (ifosfomide 1.5 g/m² on days 1-5, HCPT 5 mg/m² on days 1-3, carboplatin 450 mg/m² on day 2). **Results** Four patients (33.3%) achieved partial remission and 8 patients (66.7%) had stable disease. The median remission duration was 3.5 months (2-5 months). HCPT treatment as a single agent resulted in mild side effects. Myelosuppression and digestive disorders were found as the main adverse events in the combined chemotherapy group. No chemotherapy related deaths were found. **Conclusions** HCPT is safe and effective in the treatment of recurrent or refractory neuroblastoma. The toxicities of HCPT are tolerable. The long-term efficacy of HCPT warrants further research.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (5):361-363]

Key words: Neuroblastoma; 10-hydroxycamptothecin; Chemotherapy; Child

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是一种起源于节后交感神经系统的胚胎性恶性肿瘤,是儿童期最常见的颅外实体瘤,其恶性程度高、进展快,大部分患者确诊时已至晚期。目前主要的治疗方法是化疗、手术和放疗相结合的综合治疗^[1~3]。化疗作为一种主要的治疗手段,有效率可达74%~96%,但

[收稿日期]2008-09-10;[修回日期]2008-11-04
[作者简介]袁哲锋,男,博士研究生,主治医师。主攻方向:小儿神经母细胞瘤。
[通讯作者]汤永民,男,教授,浙江大学医学院附属儿童医院,邮编310003。

仍有约30%的患者一线化疗疗效欠佳或在治疗中进展^[4],同时有不少通过综合治疗获得完全缓解的晚期NB患者仍最终耐药复发。对复发和难治性NB治疗较为棘手,目前尚无理想的治疗方案。羟基喜树碱(10-hydroxycamptothecin, HCPT)是我国利用天然资源的优势研制出的喜树碱类抗癌药,具有抗癌作用强、毒性低、抗瘤谱广、价格低廉等优点。在成人广泛应用于胃肠道肿瘤、肺癌、卵巢癌等恶性肿瘤的治疗,但其在小儿NB的治疗作用国内外未见报道。为进一步探讨复发和难治性NB新的、有效的化疗方案,提高生存率,我们采用HCPT单药或联合治疗复发和难治性NB,取得一定疗效,现总结如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2007年7月至2008年7月我院收治的12例复发和难治性NB患儿(难治性NB的标准:经2~4疗程诱导化疗后疗效评价为稳定或化疗中进展^[4]),其中男10例,女2例,年龄3.2~13岁,中位年龄6.5岁。复发患儿10例,难治患儿2例(经3疗程诱导化疗后疗效评价为稳定);Ⅲ期1例,Ⅳ期11例。4例首发症状为腹痛,其中1例伴发热,2例为步态异常,1例为发热头痛,3例为发热伴右颈部肿块,1例体检发现纵隔肿块,1例体检发现后腹膜多发性肿块。肿瘤原发部位为肾上腺10例,纵隔2例。12例复发和难治患儿初治时曾采用新A1方案^[5][环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)+依托泊甙(etoposide, VP16)+吡柔比星(pirarubicin, THP)+顺铂(cisplatin, CDDP)],B方案^[6][异环磷酰胺(ifosfomide, IFO)+THP+卡铂(carboplatin, CBP)],A3方案^[5][(CTX+THP+VP16+CDDP),CTX疗程、CDDP疗程剂量上较新A1方案有调整]等诱导化疗。10例复发患儿复发后用原方案化疗2疗程后无效3例,未化疗者7例。此次均在前次治疗停止至少3周以上,并且血常规、肝肾功能、心电图均正常才接受HCPT单药或联合化疗。

1.2 治疗方法

5例复发患儿接受HCPT(湖北黄石飞云制药有限公司,药品批号20061102)单药治疗,余7例接受HCPT联合化疗。HCPT单药治疗用法:7.5 mg/m²,静脉滴注,d 1~14,间隔3~4周重复;HCPT联合化疗采用改良新A1与改良B方案交替应用进行化疗。改良新A1方案:CTX 1 200 mg/m² d 1、VP16 100 mg/m² d 1~5、HCPT 5 mg/m² d 1~3、CDDP

90 mg/m² d4;改良B方案:IFO 1.5 g/m² d 1~5、HCPT 5 mg/m² d 1~3、CBP 450 mg/m² d 2,均采用静脉滴注,并给予美斯钠及适当水化减轻CTX,IFO对泌尿系的刺激。美斯钠用法:分别于用CTX,IFO后第0,3,6 h,各静脉注射美斯钠1次,每次剂量为400 mg/m²。应用CDDP前30 min静滴氨磷汀500~600 mg/m²,减轻CDDP的毒性。上述改良方案每3~4周重复。每例患儿分别接受HCPT单药或联合化疗2~6个疗程。

联合化疗前常规预防应用止吐药(5-HT₃受体拮抗剂),化疗后若患者出现Ⅲ~Ⅳ度粒细胞缺乏和/或粒细胞缺乏所致感染,应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)及抗生素支持治疗。血小板下降至20×10⁹/L以下或临床有出血倾向者,予血小板输注。

1.3 疗效及不良反应评价标准

按WHO实体瘤疗效评价标准进行疗效评价。完全缓解(CR):肿瘤完全消失,持续4周以上;部分缓解(PR):肿瘤缩小50%以上,持续4周以上;疾病稳定(SD):肿瘤缩小不及50%或增大未超过25%;疾病进展(PD):肿瘤增大25%以上或出现新病灶。化疗两疗程后进行疗效评价,有效率为CR率+PR率。缓解时间指从入组之日起至PD或复发或末次随访时间。按美国国立癌症研究所(NCI)不良反应评价标准进行不良反应评价。

2 结果

2.1 疗效

5例接受HCPT单药治疗的患儿中PR 2例,疾病稳定(SD)3例;7例接受HCPT联合化疗的患儿中PR 2例(1例复发患儿,1例难治患儿),SD 5例。总有效率33.3%(4/12例),中位缓解时间3.5(2~5)个月。

2.2 典型病例

患儿,男,7岁9月,因发热伴右颈部肿块在我院诊断为右上纵隔神经母细胞瘤,右颈部、骨髓转移。术前先后予OPAC方案[长春新碱(vincristine, VCR)+CTX+CDDP+阿霉素(adriamycin, ADR)],OPEC方案(VCR+CTX+CDDP+VP16)、新A1方案、B方案、A3方案化疗,后手术切除,再以新A1方案、B方案、A3方案巩固治疗。此次因肿瘤复发再次入院,给予HCPT 7.5 mg/m²单药化疗3个疗程,每疗程用药14 d。在治疗的近5个月中,患儿右颈部肿块明显缩小,胸片示右侧胸神经母细胞瘤与前片比较病灶范围明显缩小,胸部CT示右上

纵隔肿块伴肺门淋巴结肿大较前有明显好转。化疗过程中患儿仅有轻度骨髓抑制,未见明显消化道副反应,对化疗耐受性良好。

2.3 不良反应

HCPT单药治疗的5例患儿中,无Ⅲ~Ⅳ度白细胞及血小板下降,恶心、呕吐、腹泻等消化道反应不明显,无肝功能异常及出血性膀胱炎发生。HCPT联合化疗的7例患儿中,Ⅲ~Ⅳ度白细胞下降发生率85.7%(6/7),Ⅲ~Ⅳ度血小板下降71.4%(5/7),粒细胞缺乏合并感染28.6%(2/7),Ⅱ度肝功能异常14.3%(1/7),有轻中度消化道反应,无出血性膀胱炎。无化疗相关的死亡。

3 讨论

对复发和难治性NB目前尚无理想的治疗方法,喜树碱类药物以其独特的作用机制,与其他抗肿瘤药无交叉耐药性,在治疗复发和难治性NB中显示出较好的临床疗效。Kramer等^[7]用喜树碱衍生物托泊替康(topotecan, TPT)单药口服治疗20例复发和难治性NB病人,有效率为25%;Saylor等^[8]将TPT联合CTX治疗13例复发和难治性NB病人,有效率达46%;Simon等^[9]使用TPT联合VP16治疗36例复发性高危NB病人,有效率为47%;Garaventa等^[10]使用TPT+VCR+ADR方案治疗25例复发和难治性NB病人,有效率达64%;而Simon等^[11]使用TPT+CTX+VP16方案治疗31例复发性NB病人,有效率为61%。Kushner等^[12]则用喜树碱另一衍生物依立替康(irinotecan, CPT-11)联合大剂量CTX治疗24例难治性NB病人,有效率为17%。以上研究为我们临床应用HCPT治疗复发和难治性NB提供了依据。

HCPT是从我国特有的珙桐科植物喜树中提取的一种纯天然抗肿瘤药,对胃肠道肿瘤、非小细胞肺癌、肝癌、头颈部肿瘤、卵巢癌等均有一定的疗效^[13]。与国外喜树碱衍生物TPT, CPT-11等相似。但目前其对小儿NB的治疗作用国内外均未见报道。我们的研究显示,HCPT单药及联合治疗12例复发和难治性NB患儿,有效率为33.3%,取得了一定的疗效。但与国外治疗效果相比还存在一定的差距,原因可能与本组病例数较少及化疗剂量强度不同有关。同时4位达到PR患儿的缓解时间不长,HCPT对复发和难治性NB患儿的远期疗效有待进一步探讨。

在毒性方面,5例接受HCPT单药治疗患儿无Ⅲ~Ⅳ度白细胞及血小板下降,消化道反应轻微,无

肝功能异常及出血性膀胱炎发生,显示出良好的耐受性。7例接受HCPT联合治疗的患儿中,骨髓抑制较明显,原因可能跟联合用药中CBP, VP16等药物的副作用有关。

总之,本研究首次应用HCPT单药及联合用药治疗复发和难治性NB,取得了一定疗效,为复发和难治性NB提供了新的化疗方案。但鉴于病例数较少,确切的疗效及不良反应尚需更多的病例进一步观察。此外HCPT剂量、疗程也有待于进一步探索,对复发和难治性NB的远期效果有待进一步阐明。

[参 考 文 献]

[1] 张海燕,方军,谢小志,高宝辉. 儿童恶性肿瘤275例临床病理分析[J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(4):323-324.

[2] 唐锁勤,黄东生,王建文,冯晨,杨光. 大剂量化疗造血干细胞移植治疗Ⅳ期神经母细胞瘤的长期疗效研究[J]. 中国当代儿科杂志,2006,8(2):93-96.

[3] 高晓宁,唐锁勤,林季. 晚期儿童神经母细胞瘤的临床和预后分析[J]. 中国当代儿科杂志,2007,9(4):351-354.

[4] 甄子俊,孙晓非,夏奕,王智辉,凌家瑜. 异环磷酸胺联合卡铂治疗复发和难治性神经母细胞瘤的疗效分析[J]. 癌症,2006,25(12):1550-1552.

[5] Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, Ohnuma N, Yamamoto K, Kawa K, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2002, 24(8):613-621.

[6] 汤静燕,潘蕊,陈静,徐敏,陈静,薛惠良,等. 45例儿童神经母细胞瘤预后因素分析[J]. 中华儿科杂志,2006,44(10):770-773.

[7] Kramer K, Kushner BH, Cheung NK. Oral topotecan for refractory and relapsed neuroblastoma: a retrospective analysis [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25(8):601-605.

[8] Saylor RL 3rd, Stine KC, Sullivan J, Kepner JL, Wall DA, Bernstein ML, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(15):3463-3469.

[9] Simon T, Längler A, Berthold F, Klingebiel T, Hero B. Topotecan and etoposide in the treatment of relapsed high-risk neuroblastoma: results of a phase 2 trial[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2007, 29(2):101-106.

[10] Garaventa A, Luksch R, Biasotti S, Severi G, Pizzitola MR, Viscardi E, et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma [J]. Cancer, 2003, 98(11):2488-2494.

[11] Simon T, Längler A, Harnischmacher U, Frühwald MC, Jorch N, Claviez A, et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2007, 133(9):653-661.

[12] Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Camptothecin analogs (irinotecan or topotecan) plus high-dose cyclophosphamide as preparative regimens for antibody-based immunotherapy in resistant neuroblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(1 Pt 1):84-87.

[13] 黄慧强,姜文奇,胡晓桦,林旭滨,刘魁凤,李宇红,等. 羟基喜树碱冻干粉针(拓僇)单药治疗晚期恶性肿瘤临床研究的初步报告[J]. 癌症,2003,22(12):1334-1338.

(本文编辑:吉耕中)