

·论著·

# CEM为预处理方案的自体外周血造血干细胞移植 治疗晚期神经母细胞瘤相关毒性及疗效观察

冯晨,唐锁勤,黄东生,王建文,于芳,杨光

(解放军总医院小儿内科,北京 100853)

**[摘要]** 目的 观察以CEM(卡铂+VP216+马法兰)为预处理方案的自体外周血造血干细胞移植治疗晚期神经母细胞瘤患儿的毒性和疗效。方法 研究经大剂量放、化疗及手术治疗达完全缓解的IV期神经母细胞瘤患儿6例,采用CEM预处理方案(卡铂每日425 mg/m<sup>2</sup>共4 d,VP216每日338 mg/m<sup>2</sup>共4 d,马法兰每日70 mg/m<sup>2</sup>共3 d)的自体外周血造血干细胞移植,并依据Bearman标准对预处理毒性进行评价,对其造血重建、并发症及预后进行观察。结果 预处理后髓外毒性除1例为I级肝损害外,主要表现在口腔粘膜(I级6例)和胃肠道(I级5例,II级1例)损害。白细胞于移植后3±0.5 d达到0,移植后33±3.1 d稳定于1×10<sup>9</sup>/L以上。除1例患儿移植后11个月颅内转移外,余5例患儿均健康存活。随访时间分别为8、10、23、36及48个月。结论 以CEM为预处理方案的自体外周血造血干细胞移植可以安全、有效的治疗IV期神经母细胞瘤。

[中国当代儿科杂志,2004,6(6):489-491]

**[关键词]** 自体外周血造血干细胞移植;预处理;毒性反应;神经母细胞瘤

**[中图分类号]** R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2004)06-0489-03

## Curative effects and regimen-related toxicity of CEM chemotherapy as a conditioning regimen in autologous peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of high-risk neuroblastoma

Chen FENG, SuoQin TANG, DongSheng HUANG, JianWen WANG, Fang YU, Guang YANG. Department of Pediatrics, People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China (suoqin@yahoo.com)

**Abstract : Objective** To evaluate the effects and regimen-related toxicity (RRT) of CEM (carboplatin, etoposide, melphalan) chemotherapy as a conditioning regimen in autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) in children with high-risk neuroblastoma. **Methods** Six patients in stage IV neuroblastoma, who had gotten a complete remission after receiving high-dose chemotherapy, radiation and surgery were enrolled in this study. All the patients received CEM chemotherapy (carboplatin 425 mg/m<sup>2</sup> per day for 4 days; etoposide 338 mg/m<sup>2</sup> per day for 4 days; melphalan 70 mg/m<sup>2</sup> per day for 3 days) as a conditioning regimen in APBSCT. Transplantation related complications were observed and RRT was graded according to Bearman's proposal. **Results** The RRT was principally manifested as stomatitis (grade I in 6 cases) and gastrointestinal symptoms (grade I in 5 cases and grade II in 1), and only 1 case had RRT in liver (grade I). The RRT symptoms were improved about 16 days after transplantation. The amount of white blood cells was recovered to over 1×10<sup>9</sup>/L after about 33 days of transplantation. The follow-up visit (ranging from 8 months to 48 months) revealed that five patients had event free survival and 1 died due to brain metastasis after APBSCT. **Conclusion** CEM chemotherapy as a conditioning regimen in APBSCT might be effective and safe for children with high-risk neuroblastoma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(6):489-491]

**Key words:** Autologous peripheral blood stem cell transplantation; Conditioning regimen; Toxicity; Neuroblastoma

[收稿日期] 2004-08-24; [修回日期] 2004-10-19

[作者简介] 冯晨(1976-),男,在读硕士,主治医师。主攻方向:儿童血液、肿瘤疾病。

[通讯作者] 唐锁勤,北京解放军总医院小儿内科,邮编:100853。

预处理方案的选择是决定造血干细胞移植成败的关键。神经母细胞瘤作为最常见的外周神经系统恶性肿瘤在儿童恶性肿瘤中占第4位。对于该病的治疗,自体外周血干细胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT) 是取得较好预后的关键,但目前国内尚无比较成熟的针对该肿瘤的干细胞移植预处理方案。美国儿童肿瘤学会 (COG) 的最新方案采用 CEM (卡铂 + VP216 + 马法兰) 预处理方案进行自体外周血造血干细胞移植治疗晚期神经母细胞瘤取得了较好疗效,我科参考其方案对晚期神经母细胞瘤患儿进行治疗,现就其疗效和治疗毒性报告如下:

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

我科 2001 年 2 月至 2003 年 6 月收治的经病理明确诊断为神经母细胞瘤,按国际神经母细胞瘤分期系统 (INSS 标准) 分期<sup>[1]</sup>为 IV 期, Shimada 分类<sup>[2]</sup>为预后不良型的 6 例患儿,男性 3 例,女性 3 例;发病年龄 4 岁 ~ 8 岁;发病时间 1 月至 1 年;原发部位腹部 5 例,胸部 1 例,均有骨髓转移,1 例有多发性骨转移及球后病变。移植前均经过 6 个疗程以上的强有力的诱导、巩固化疗 (CDV、GE 方案具体用法及用量见文献<sup>[3]</sup>)、手术及局部放疗,移植时达完全缓解。预处理前检查心、肺、肝、肾等功能正常。

### 1.2 方法

1.2.1 自体外周血干细胞的采集、冻存和回输 采用 CDV (3 例) 或 GE (3 例) 化疗加重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 作为动员剂。白细胞降至低于  $2 \times 10^9/L$  时,每天皮下注射 rhG-CSF,至自体外周血造血干细胞采集结束前 1 d。rhG-CSF 给药剂量为  $5 \mu g/kg \cdot d$ 。所有病例当白细胞恢复到  $1.5 \times 10^9/L$  以上时用 COBEspectra 血球分离机采集外周血造血干细胞。采集到单个核细胞 (MNC) 累计达到  $5 \times 10^8/kg$  以上时结束。采集的外周血于  $-196^\circ C$  冻存,需用时取出立即置  $40^\circ C$  水浴中迅速解冻经静脉回输。

1.2.2 预处理方案 (CEM) 建立三个静脉通道,第一通道:马法兰首先静滴 30 min,然后给予卡铂持续静滴至 24 h;第二通道:VP216,持续静滴 24 h;第三通道:水化、碱化,静脉营养支持、保肝药物等。以移植当日为 0 d,卡铂 ( $425 mg/m^2$ ),避光持续静滴 23 h,  $-7 \sim -4 d$ ;VP216 ( $338 mg/m^2$ ),持续静滴 24 h,  $-7 \sim -4 d$ ;马法兰 ( $70 mg/m^2$ ),静滴 30 min,

$-7 \sim -5 d$ ;  $-3 \sim -1 d$  休息;  $0 \sim 1 d$ :回输自体外周血造血干细胞。

1.2.3 预处理相关毒性及评价指标 髓外毒性:按 Bearman 等建立的预处理相关毒性 (regimen-related toxicity, RRT) 分级标准<sup>[4]</sup>进行评价,包括心脏、肾脏、膀胱、肝脏、肺脏、中枢神经系统、胃肠道及口腔 8 个脏器,分别在 APBSCT 后 0、7 d、14 d、28 d 进行评分,肺的 RRT 观察至 100 d。

造血抑制与重建情况:根据 WHO 骨髓毒性反应标准<sup>[5]</sup>,观察移植后白细胞 (WBC) 最低值及植活 ( $WBC > 1.0 \times 10^9/L$ ) 时间,骨髓检查示增生活跃为造血功能重建。

1.2.4 移植后并发症预防 控制感染:住层流室,无菌饮食,口服肠道不吸收抗生素,复方新诺明预防卡氏肺囊虫肺炎,大扶康预防真菌感染,更昔洛韦预防病毒感染,间断应用人血丙种球蛋白。当  $WBC < 1.0 \times 10^9/L$  或体温  $> 37.5^\circ C$  时,预防性使用抗生素;如体温上升抗生素则改为:亚胺培南/西斯他丁、头孢他啶或美洛培南;根据病原菌药敏试验更换抗生素。预防肝静脉闭塞病 (VOD):肝素钠 2500 U,每天 2 次静滴,从化疗开始到血小板  $< 40 \times 10^9/L$ 。控制粘膜炎:做好水化碱化;必要时改为全静脉营养;止吐、保护胃肠粘膜。其他:移植后 1 d 开始使用 rhG-CSF 刺激造血  $5 \mu g/kg \cdot d$ ,直到中性粒细胞绝对计数  $> 1.0 \times 10^9/L$ ; 1262 二磷酸果糖注射液、腺苷蛋氨酸、充分水化、碱化及利尿等保护心、肝、肾功能。

1.2.5 疗效分析 统计患儿造血干细胞移植后完全缓解 (CR) 时间,复发情况及各主要脏器功能状况。

## 2 结果

### 2.1 预处理相关毒性 (RRT) 发生情况

除 1 例为 I 级肝脏损害,主要骨髓外毒性表现在口腔粘膜 (I 级 6 例) 和胃肠道 (I 级 5 例, II 级 1 例) 症状,均在移植后 ( $4 \pm 1.5$ ) d 出现, ( $16 \pm 3$ ) d 可明显好转。心脏、肾脏、膀胱、肺脏、中枢神经系统未见明显毒性表现。

### 2.2 其他并发症

所有患儿 (6/6) 移植后 ( $7 \pm 2$ ) d 均出现发热症状,体温  $38 \sim 39.5^\circ C$ ,无寒战,血培养均阴性,以亚胺培南/西斯他丁、头孢他啶治疗后,感染控制;2 例患儿皮肤见散在出血点,余未见明显出血倾向;1 例患儿巨细胞病毒抗原阳性,但无间质性肺炎发生;无肝静脉闭塞病发生。

## 2.3 对骨髓的毒性作用及造血重建

CEM的预处理方案对骨髓的毁灭性作用非常明显,根据WHO骨髓毒性反应标准,(6/6)均达级;白细胞移植后( $3 \pm 0.5$ ) d达到0,持续( $7 \pm 2$ ) d;全部患者(6/6)均获造血重建,WBC在移植后( $33 \pm 3$ ) d稳定于 $1.0 \times 10^9/L$ 以上,经骨髓穿刺检查,骨髓增生活跃的中位时间( $12 \pm 3.5$ )周。

## 2.4 随访

除1例患儿移植后11个月颅内转移外,余5例患儿均健康存活,脑、心、肝、肾器官功能正常,骨髓功能恢复。随访时间分别为8、10、23、36及48个月,疗效仍在进一步观察中。

## 3 讨论

神经母细胞瘤是儿童外周神经系统最常见的恶性肿瘤,占儿童肿瘤患者的10%,儿童肿瘤死亡人数的50%。它起源于神经嵴细胞,好发于肾上腺、脊柱旁、眼球后等,可早期转移至骨髓、骨组织。90%发病5岁前,临床表现差异很大,1岁以下患儿大部分自行痊愈,但1岁以上患儿预后很差<sup>[6]</sup>。尤其是Ⅲ、Ⅳ期,病理检查Shimada分类预后不良型者恶性程度高,预后差,治疗难度大。美国费城儿童医院1995年回顾分析207例Ⅲ期神经母细胞瘤患儿资料,认为造血干细胞移植的患儿肿瘤复发的相对危险度为不移植坚持常规化疗患儿的58.0%,4年无瘤生存率前者为40.0%,后者仅为19.0%<sup>[7]</sup>。

找出合理的剂量和新的高效低毒的预处理方案是提高造血干细胞移植成功的关键。预处理的目的在于彻底消灭体内残存的肿瘤细胞,摧毁免疫系统,为移植的造血干细胞准备定植空间,使造血重建。各种预处理方案均有一定的毒副作用,尤其是含全身放疗(total body irradiation, TBI)的预处理方案可以产生许多慢性毒副反应,包括白内障、内分泌功能紊乱、不育和儿童生长发育受阻及继发肿瘤等,严重影响小儿移植后的生存质量<sup>[8]</sup>。本组的预处理均采用CEM化疗方案,不含TBI,相对急性毒性轻,大多数仅仅表现在口腔粘膜和胃肠道症状,做好水化、碱化并止吐、保护胃肠粘膜处理,其毒性反应很快恢复。在移植过程中,虽然骨髓抑制强,造血12周左右才可恢复,但及时的抗感染、止血处理也减少了相关并发症的发生。韩国12个儿童肿瘤中心1996~2000年88例高危晚期神经母细胞瘤患儿资料回顾性分析(其中66例以CEM方案做预处理,18例

行2次移植),结果是22例死亡,66例生存1~46个月(中位生存时间14.5月)<sup>[9]</sup>。与之对比,本研究的治疗效果还是满意的,但有待进一步研究和总结。

本预处理方案中,化疗药物以单位时间内的小剂量(卡铂,每分钟 $0.3 \text{ mg/m}^2$ ;VP216,每分钟 $0.23 \text{ mg/m}^2$ )、低输注速度、72 h长时间使用,可以针对肿瘤细胞生长周期维持较好的抑瘤血药浓度、并减少常规化疗中一过性高血药浓度的毒副作用。虽长时间输液,初步观察患儿身体、心理上仍能较好耐受,其值得进一步研究推广。

本组资料表明,通过移植前标准治疗达到完全缓解的晚期神经母细胞瘤患儿,以CEM方案为预处理的自体外周血造血干细胞移植完全可以达到安全、有效的治疗效果。当然由于病例数量少,随访时间不够长,其长期疗效有待进一步评估。

## [参 考 文 献]

- [1] Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(12): 1874-1881.
- [2] Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 73(2): 405-416.
- [3] 唐锁勤,黄东生,王建文,张晓飞,刘力真,于芳,等.1强烈化疗和自体外周血造血干细胞移植及维甲酸治疗晚期神经母细胞瘤[J].*中华儿科杂志*, 2004, 42(7): 486-489.
- [4] Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(10): 1562-1568.
- [5] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,1999. 22-27.
- [6] Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F. Neuroblastoma: a biology and molecular and chromosomal pathology [J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(8): 472-480.
- [7] Matthay KK, O'Leary MC, Ramsay NK, Villablanca J, Reynolds CP, Atkinson JB, et al. Role of myeloablative therapy in improved outcome for high risk neuroblastoma: review of recent Children's Cancer Group results [J]. *Eur J Cancer*, 1995, 31(4): 572-575.
- [8] 黄一虹,李德鹏,陈令松,王鸿鹄,王林,鹿群先,等.1大剂量烷化剂为主的预处理方案在造血干细胞移植中的相关毒性与疗效[J].*临床内科杂志*, 2001, 18(6): 418-421.
- [9] Ryu KH, Ahn HS, Koo HH, Kook H, Kim MK, Kim HK, et al. Autologous stem cell transplantation for the treatment of neuroblastoma in Korea [J]. *J Korean Med Sci*, 2003, 18(2): 242-247.

(本文编辑:钟乐)