

论著·临床研究

CDV 与 CiE 两种方案联合术前化疗治疗晚期 儿童神经母细胞瘤的近期疗效观察

冯晨,唐锁勤,王建文,刘英,杨光

(中国人民解放军总医院小儿内科,北京 100853)

[摘要] 目的 观察 CDV(环磷酰胺+柔红霉素+长春新碱)与 CiE(顺铂+足叶乙甙)联合术前化疗治疗晚期神经母细胞瘤患儿的近期疗效及相关毒性。方法 回顾分析 27 例 IV 期神经母细胞瘤患儿临床资料,年龄 1 岁 2 个月至 8 岁,原发部位腹部 21 例,后纵隔 4 例,盆腔 2 例,骨髓转移 23 例,多发性骨转移 12 例。均经 CDV 方案 3 疗程及 CiE 方案 2 疗程化疗。应用神经母细胞瘤治疗反应评价标准和美国国立癌症研究所通用不良反应分级标准对化疗近期疗效和相关毒副反应进行评价。结果 27 例患儿经术前化疗,总有效率为 82%;辅助化疗后 24 例患儿接受手术治疗,完全切除原发肿瘤 14 例(58%),部分切除 10 例(42%)。化疗相关毒副反应主要是骨髓抑制,27 例患儿粒细胞下降均为 IV 级;血红蛋白下降 III 级 7 例(26%),IV 级 20 例(74%);血小板下降 III 级 2 例(7%),IV 级 25 例(93%)。所有患儿均出现不同程度的感染,经积极的抗感染治疗可以控制。消化道、肝脏、肾脏损害多为 I、II 级,经治疗可恢复。2 例(7%)出现 I 级神经毒性病例。无心功能受损病例。结论 CDV 与 CiE 联合术前化疗方案治疗 IV 期神经母细胞瘤有转好的疗效,可为手术治疗创造条件。

[中国当代儿科杂志,2009,11(11):885-887]

[关键词] 神经母细胞瘤;化疗;毒性反应;儿童

[中图分类号] R739.43 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)11-0885-03

Curative effects of the protocol of CDV combined with CiE as pre-operative chemotherapy in high-risk childhood neuroblastoma

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

Abstract: Objective To evaluate the effects and the toxicity of the protocol of CDV combined with CiE as pre-operative chemotherapy in childhood stage IV neuroblastoma. **Methods** The clinical data of 27 children aged from 1.2 to 8 years with neuroblastoma in stage IV was retrospectively studied. The primary sites of the diseases were abdomen ($n=21$), posterior mediastinum ($n=4$) and pelvic cavity ($n=2$). Twenty-three patients had bone marrow metastasis. Twelve patients had bone metastasis. All patients were treated with the CDV protocol (cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine) for 3 cycles and the CiE protocol (cisplatin + etoposide) for 2 cycles. Neuroblastoma therapeutic response evaluation criterion and common terminology criteria for adverse events of National Cancer Institute were used to evaluate effects and chemotherapy-related toxicity. **Results** All patients received the pre-operative chemotherapy. The overall response rate was 82%. After chemotherapy, 24 patients received operations. Total resection of primary tumor was found in 14 patients (58%) and part resection in 10 patients (42%). The most common chemotherapy-related toxicity was bone marrow suppression: grade IV suppression of neutrophils ($n=27$), reduction in hemoglobin (III grade, $n=7$; IV grade, $n=20$) and reduction in platelet (III grade, $n=2$; IV grade, $n=25$). Infection was found in all patients and was controlled with antibiotics. I or II grade lesions of digestive, liver and kidney were found and could be recovered after therapy. Grade I neurotoxicity occurred in 2 patients (7%). The heart function damage was not found in any of patients. **Conclusions** The protocol of CDV combined with CiE as pre-operative chemotherapy might be effective in children with stage IV neuroblastoma. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (11):885-887]

Key words: Neuroblastoma; Chemotherapy; Toxicity; Child

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%,儿童肿瘤死亡人数数的 50%。该肿瘤虽经大剂量放疗、化疗及手术治疗,1 岁以上患儿仍预后极差^[1]。术前化疗可以使

[收稿日期]2009-05-19;[修回日期]2009-07-03
[作者简介]冯晨,男,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,男,教授,解放军总医院小儿内科,邮编:100853。

肿瘤组织局限,清除隐性转移病灶,使手术切除更加彻底;即使对难以全切肿块,切除部分肿瘤组织,亦可明显减少体内肿瘤负荷,为患儿取得较好的远期预后创造条件^[2]。我科参照美国儿童肿瘤学会(COG)最新的神经母细胞瘤化疗方案,应用CDV与CiE联合术前化疗治疗晚期神经母细胞瘤患儿,现将该方案的近期疗效及相关毒副反应报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2005年1月至2008年10月我科收治的经活检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)分期为IV期的患儿27例,男性19例,女性8例;发病年龄1岁2个月至8岁;发病时间1~4个月;原发部位腹部21例,后纵隔4例,盆腔2例,骨髓转移23例,多发性骨转移12例。

1.2 方法

1.2.1 术前化疗方案 化疗前查血常规、肝、肾功能、心肌酶及心电图,正常后开始用药,CDV方案:建立三个静脉通道,第一通道:水化碱化(每天3 000 mL/m²)2 h后,环磷酰胺(每天2.1 g/m²,第0、1天)静脉滴注6 h,然后继续水化、碱化,静脉营养、护肝及护心治疗;第二通道:柔红霉素(每天25 mg/m²,第0、1、2天),避光持续静脉滴注72 h;第三通道:长春新碱(每天0.67 mg/m²,第0、1、2天)避光持续静脉滴注72 h。CiE方案:建立二个静脉通道,第一通道:水化碱化(每天3 000 mL/m²)24 h;第二通道:足叶乙甙(每天200 mg/m²,第0、1、2天)静脉滴注4 h;继续予顺铂(每天50 mg/m²,第0、1、2、3天)静脉滴注2 h后,甘露醇每小时7 g/m²静脉滴注6 h,护肝、护心等治疗,用药第3天仅用顺铂。骨髓造血恢复(中性粒细胞>0.75×10⁹/L,血小板>75×10⁹/L,停刺激因子>48 h),肝、肾功能正常,无感染情况,从开始用药满28 d后即开始下一疗程化疗,应用次序为2疗程CDV+1疗程CiE+1疗程CDV+1疗程CiE,然后手术治疗。

1.2.2 化疗并发症的预防 ①药物毒副作用的预防:用CTX期间同时使用α-巯基乙基磺酸钠盐,总剂量为CTX的160%,Q3h,分4次,首剂在CTX给药前应用;甘露醇于顺铂给药前8 g/m²,静脉推注,顺铂给药后剂量为每小时7 g/m²,静脉滴注6 h;②促进骨髓造血恢复:化疗药物使用结束,当中性粒细胞(ANC)<1.0×10⁹/L开始应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)每天5 μg/kg,直到ANC>

1.0×10⁹/L;③控制粘膜炎:做好水化碱化(每天3 000 mL/m²);糖:盐:5%碳酸氢钠比例为10:2:1;维持尿pH值>7.0;止吐、保护胃肠粘膜;④控制感染:洁净饮食,复方新诺明预防卡氏肺囊虫肺炎,当中性粒细胞(ANC)<1.0×10⁹/L,或体温>37.5℃时,预防性使用抗生素;如体温上升,抗生素升级为美洛培南等;待细菌培养及药敏试验后更换抗生素;⑤其他:果糖二磷酸钠注射液、丁二磺酸腺苷蛋氨酸等保护心、肝、肾功能;血色素低于60 g/L、血小板<20×10¹²/L时给予成分输血治疗。

1.2.3 近期疗效及相关毒副反应评价标准

①近期疗效评价标准:按神经母细胞瘤治疗反应评价标准^[3]分为:完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、混合反应(MR)、无反应(NR)、进行性进展病例(PD);辅助化疗后手术切除效果的分析。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)通用不良反应分级标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)3.0进行评价,分为1~5级。

1.3 统计分析

数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,SPSS 10.0统计软件行均数、率的计算。

2 结果

2.1 近期疗效分析

27例患儿经术前化疗,完全缓解0例,非常好的部分缓解8例(30%),部分缓解11例(41%),混合反应3例(11%),无反应3例(11%),进行性进展2例(7%),总有效率82%;辅助化疗后24例病人接受手术治疗(1例病人因治疗无反应放弃,2例进展病例未手术),完全切除原发肿瘤14例(58%),部分切除10例(42%)。

2.2 化疗相关毒副反应评价

化疗相关毒副反应见表1,术前化疗方案对骨髓的毒性作用明显,27例患儿粒细胞下降均为IV级;血红蛋白下降III级7例(26%),IV级20例(74%);血小板下降III级2例(7%),IV级25例(93%)。CDV化疗后10.5±2.7 d进入粒细胞缺乏期,持续时间为5.4±3.7 d;CiE化疗后12.3±3.1 d进入粒细胞缺乏期,持续时间为5.0±2.6 d;因粒细胞缺乏,所有患儿均出现不同程度的感染,经积极的抗感染治疗后感染可以控制。虽给予强力的止吐治疗,27例患儿均有恶心、呕吐的副反应,多为I~II级。未观察到患儿有心功能受损,肝脏、肾脏

损害多数为 I ~ II 级,经治疗可恢复。2 例(7%)神经毒性病例,为 I 级。

表 1 CDV 与 CiE 联合术前化疗相关毒副反应评价
[n = 27, 例(%)]

毒副反应	毒副反应分级				
	I	II	III	IV	V
粒细胞下降	0	0	0	27(100)	0
血红蛋白下降	0	0	7(26)	20(74)	0
血小板下降	0	0	2(7)	25(93)	0
感染	0	0	4(15)	23(85)	0
恶心、呕吐	3(11)	20(74)	4(15)	0	0
腹泻	4(15)	10(37)	0	0	0
转氨酶	0(37)	2(7)	0	0	0
肌苷	7(26)	3(11)	0	0	0
神经毒性	(7)	0	0	0	0
心脏毒性	0	0	0	0	0

3 讨论

综合运用大剂量化疗、手术治疗、放疗、自体外周造血干细胞移植及 13-顺式维甲酸生物治疗是临床上争取 IV 期神经母细胞瘤患儿取得良好预后的关键治疗手段,尤其移植前达到完全缓解能给患儿良好的远期预后^[4]。本研究应用 CDV 与 CiE 术前化疗,达到总有效率 82%,手术完全切除原发肿瘤率 58%,为进一步的移植治疗创造了条件,其原发肿瘤缩小情况与骨髓等转移病灶缓解率与国外同类研究结果相似^[5]。

术前化疗方案主要应用的药物为:环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、顺铂与足叶乙甙。这些药物均已经被证实对神经母细胞瘤有效,属于一线药物^[6]。本方案的特点在于化疗药物的 24 h 持续输注。化疗药物以单位时间内的小剂量(柔红霉素每分钟 0.17 mg/m²;长春新碱每分钟 0.47 μg/m²)、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^[7]。足叶乙甙在细胞内的作用靶点是 DNA 拓扑异构酶 II,可抑制有丝分裂,使细胞周期停止于晚 S 期或早 G2 期。细胞周期 G2 和 M 期对射线和药物最敏感。顺铂主要与细胞 DNA 链上的碱基发生作用,改变其正常复制模板的功能,导致其复制障碍,从而抑制细胞分裂,足叶乙甙加强了顺铂的抗肿瘤效应,尤其是对 G2 ~ M 期的阻滞^[8]。5 个疗程的术前化疗,既满足了最大限度降低机体肿瘤负荷的目的,同时也最大限度地降低继发第二肿瘤的风险^[9]。

本化疗方案存在严重的骨髓抑制和消化道副作用。应用 G-CSF、积极抗感染、保护心、肝、肾功能等治疗,使患儿可以更好地耐受化疗。既往 CDV 方案的回顾性研究中,有 3.8% 发生 I 级心脏毒性^[10],随着化疗过程中积极的应用保护心肌的药物,本组病例未发现心脏毒性反应。合理应用药物、精心护理,使患儿生理及心理上能较好耐受化疗,进一步提高化疗的安全性^[9]。

本组病例发现,IV 期神经母细胞瘤患儿期单纯使用化疗达到完全缓解的机会非常小,必须手术治疗、完整地切除原发肿瘤结合造血干细胞移植及生物治疗可提高患儿的生存率。即使这样,IV 期病例长期生存率只有 50%^[4]。更加有效的治疗药物及治疗手段的开发和应用是提高神经母细胞瘤患儿长期生存率的努力方向。

[参 考 文 献]

[1] Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F. Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology[J]. Lancet Oncol, 2003, 4(8):472-480.

[2] Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma [J]. J Pediatr Surg, 2002, 37(11):1574-1578.

[3] 符仁义,刘玉峰. 儿童血液与肿瘤疾病[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2005, 367-385.

[4] 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.

[5] Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung NK. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(24):4888-4892.

[6] McWilliams NB, Hayes FA, Green AA, Smith EI, Nitschke R, Altshuler GA, et al. Cyclophosphamide/doxorubicin vs. cisplatin/teniposide in the treatment of children older than 12 months of age with disseminated neuroblastoma;a Pediatric Oncology Group Randomized Phase II study[J]. Med Pediatr Oncol, 1995, 24(3):176-180.

[7] 冯晨,唐锁勤,黄东生,王建文,于芳,杨光. CEM 为预处理方案的自体外周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[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(6):489-491.

[8] 张海娟,吴凤鹏,王运端,李惠敏. 顺铂联合足叶乙甙对卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖抑制作用及机制探讨[J]. 山东医药,2008,48(33):8-9.

[9] Kushner BH, Kramer K, Modak S, Qin LX, Yataghena K, Jhanwar SC, et al. Reduced risk of secondary leukemia with fewer cycles of dose-intensive induction chemotherapy in patients with neuroblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 53(1):17-22.

[10] 常璇,陆爱梅,潘婷. 30 例应用 CDV 方案化疗的晚期神经母细胞瘤患儿的护理[J]. 现代护理,2007,13(30):2863-2864.

(本文编辑:黄 榕)