

血液肿瘤专题·临床经验

高剂量拓扑替康联合环磷酰胺和长春新碱 治疗儿童难治性神经母细胞瘤

常健 张语桐 王立哲 钟晓丹

(吉林大学第一医院小儿血液肿瘤科, 吉林 长春 130021)

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是最常见的儿童颅外实体性肿瘤, 尽管强化疗、放疗和造血干细胞移植技术已经取得长足发展, 但难治性 NB 的预后仍然很差^[1]。通常 NB 的标准治疗方案包括诱导、强化和巩固/造血干细胞移植 3 个阶段, 而难治性 NB 的治疗在诱导缓解期即陷入困境。拓扑替康 (topotecan, TOPO) 是拓扑异构酶 I 抑制剂, 对小鼠-人神经母细胞瘤异种移植植物有较强的抗肿瘤活性, 随着不同剂量的 TOPO 在 I 期和 II 期临床试验中被证实抗 NB 作用强, 耐受性好^[2], TOPO 已逐渐成为国外各医疗机构用于治疗难治性和复发 NB 的一线用药。基于此, 近年我科试用 TOPO 联合用药治疗 4 例难治性 NB, 观察其诱导阶段的治疗反应, 为后续治疗提供可能, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2008 年 5 月至 2010 年 5 月我科收治的 4 例难治性 NB 患儿。发病时年龄 2.0~4.5 岁, 其中男 2 例, 女 2 例。发病时临床表现: 病例 1、2

为腹痛, 病例 3 为贫血, 病例 4 为双下肢瘫痪。1 例患儿有 MYCN 基因扩增, 肾上腺原发 3 例, 胸腔原发 1 例, 伴全身多部位转移 4 例, 神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 均显著增高。所有患儿治疗前均常规进行血常规、NSE、肝功能、肾功能、骨髓涂片、骨显像、全腹增强 CT 扫描、肺 CT 扫描。4 例患儿临床资料见表 1。

1.2 临床分组和危险度分组标准

根据国际神经母细胞瘤分期系统 (The International Neuroblastoma Staging System, INSS)^[3] 进行分期, 有远处淋巴结、骨、骨髓、皮肤、肝脏或其他器官转移 (4S 期除外), 即为 INSS 4 期。

根据国际儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG) 倾向的分组系统, 满足下述 1 条即为高危组^[4]: 诊断时年龄大于 18 个月的 INSS 4 期病例; 有 MYCN 基因扩增或组织分型提示预后欠佳、年龄大于 18 个月的 INSS 3 期病例; 年龄大于 12 个月, 有 MYCN 基因扩增的 INSS 2 期病例; 任何年龄的 INSS 3、4 或 4S 期, 有 MYCN 扩增的病例。本组 4 例患儿诊断时年龄均已大于 18 个月, 伴全身多部位转移, 均明确为 INSS 4 期, 属高危组患儿。

表 1 4 例难治性 NB 患儿临床资料

病例	年龄 (月)	组织 类型	临床 分期	骨髓 受累	远处 转移	MYCN 扩增	原发灶瘤体大小 (cm)			治疗反应	并发症		随诊 (2 年)
							就诊时	NB97 化疗后	TOPO 治疗后		消化道	骨髓抑制	
1	38	未分化型	IV	有	肺转移	无	4.6×3.6	5.0×4.4	2.0×2.0	部分缓解	厌食 II°	IV°	无事件生存
2	24	未分化型	IV	有	肺转移、 肝转移	无	3.2×1.8	4.0×2.0	3.3×1.5	混合缓解	呕吐 I°	IV°	复发
3	54	弱分化型	IV	有	肾转移、 脾转移	有	6.0×6.0	8.0×7.0	4.1×2.5	混合缓解	呕吐 I°	IV°	肿瘤进展、 存活
4	36	未分化型	IV	无	骨转移	无	10.0×8.1	13.0×10.0	14.0×10.0	进展	厌食 I°	IV°	-

[收稿日期] 2013-06-06; [接受日期] 2013-11-02

[作者简介] 常健, 男, 博士, 副教授。

1.3 治疗方法

4例NB患儿初治时均选择德国NB97方案诱导化疗^[5],化疗2~4个疗程后肿瘤反应差。按照国际NB化疗反应评定标准^[6],判定3例为无反应,肿瘤组织(包括转移病灶)缩小小于50%,但增长小于25%;1例为进展性疾病,原有肿瘤组织或新发肿瘤组织增长大于25%,4例NB均属难治性(难治性NB标准:经2~4疗程诱导化疗后疗效评价为无反应或进展)。因此换用高剂量TOPO化疗方案(HD-CTV):TOPO(葛兰素公司),每日 2 mg/m^2 ,第1~4天使用;环磷酰胺 70 mg/kg ,第1~2天使用;长春新碱 2 mg/m^2 (最大剂量 2 mg),第1天使用,每21d重复1次。若第1疗程后观察到肿瘤组织反应良好,可进行第2周期化疗,每个患儿HD-CTV化疗总疗程不超过2次^[7]。如果经HD-CTV治疗后肿瘤反应良好,达到手术切除要求,则手术切除病灶,之后进入强化、巩固治疗阶段,有意向的患儿接受周围血造血干细胞移植。进行化疗前中性粒细胞绝对值 $>1.0\times 10^9/\text{L}$,血小板 $>75\times 10^9/\text{L}$;常规预防性应用止吐药、水化及配合应用美司钠保护泌尿器官。手术治疗后均给予瘤床和转移灶放射治疗。

1.4 疗效和毒副反应判定标准

疗效判定:根据国际神经母细胞瘤化疗反应评定标准评定化疗反应,分为完全缓解、反应非常好的部分缓解、部分缓解、混合缓解、无反应和进展性疾病^[6]。其中混合缓解为一处或多处病灶缩小50%以上,而另外一处或多处病灶缩小未达50%^[6]。

毒副反应判定:根据国际通用不良事件标准分级4.0版本对患儿进行化疗毒性评估,分为0~IV度^[8]。

2 结果

4例患儿共接受7周期HD-CTV治疗。治疗中化疗相关毒副作用均表现为IV°骨髓抑制,中性粒细胞 $<0.5\times 10^9/\text{L}$,持续约1~2周。骨髓抑制期间患儿全部出现中性粒细胞减少性发热,其中病例2周围血培养发现表皮葡萄球菌生长。治疗上均给予美罗培南和/或替考拉宁抗感染,粒细胞集落刺激因子和白细胞介素-11等支持、对症治疗。其中2例患儿因骨髓抑制严重,化疗周期延长至28d。

病例4应用TOPO 1个疗程后肿瘤继续进展,放弃治疗后死亡;病例1、2、3接受了第2周期HD-CTV化疗,其中病例1治疗后骨髓、肺脏转移灶完全缓解,原发灶达部分缓解;病例2达混合缓解,原发灶缩小 $<25\%$,肝脏转移灶完全缓解,肺转移灶部分缓解,骨髓部分缓解;病例3达混合缓解,原发灶缩小 $<50\%$,脾脏转移灶完全缓解,骨髓完全缓解,肾脏转移灶部分缓解(图1)。随后,病例1、3接受了手术治疗,进入强化治疗阶段,之后行周围血造血干细胞移植,病例2进入了强化治疗和巩固治疗阶段。2年随访中,病例1无病生存;病例2因肿瘤进展死亡;病例3肿瘤进展,随访25个月仍存活。2年总体生存率为50%,无病生存率(EFS)为25%。

在HD-CTV的治疗过程中,4例患儿均仅有轻度(I°~II°)的消化道症状,但均出现了严重的骨髓抑制(IV°),表现为中性粒细胞低下及血小板降低(表1)。上述症状经对症治疗后缓解。其中病例2、3因骨髓抑制较重而延长了化疗疗程间隔,由21d改为28d。用药期间无重要脏器功能损害。

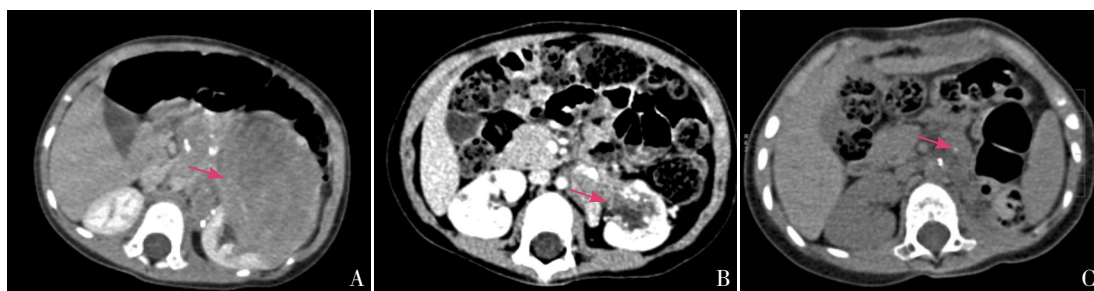


图1 病例3 TOPO 治疗前后腹部CT图像 A:治疗前,左侧肾上腺占位病变(箭头所示);B:TOPO治疗后,瘤体较前缩小(箭头所示);C:肿瘤切除术后,病灶部分残存(箭头所示)。

3 讨论

拓扑异构酶 I 抑制剂 TOPO 为半合成喜树碱类抗癌药物, 由于其抗癌谱广、良好的血脑屏障通透性、联合应用可提高烷化剂抗肿瘤活性、不易产生多药耐药和可接受的毒副作用^[7,9-10], 在1995年左右被批准治疗成人的难治性转移卵巢癌, 之后又被用作治疗复发的非小细胞肺癌和颅内肿瘤, 效果显著^[11]。TOPO 同样显示出了强大的抗 NB 活性, 因此被应用于治疗高危组、难治性或复发 NB^[12-13]。其作用机制为拓扑异构酶 I 可诱导 DNA 单链可逆性断裂, 使 DNA 双螺旋松解, 而 TOPO 可与拓扑异构酶 I +DNA 复合物结合, 阻碍 DNA 单股断裂链的重新连接, 尤其在 S 期更为明显^[11]。

现各儿童肿瘤协作组已将 TOPO 联合环磷酰胺、拓扑异构酶 II 抑制剂 (如阿霉素、依托泊苷等) 作为耐药 NB 治疗的选择之一, 尤其对已接受了强化疗的 NB 患儿, 但至今 TOPO 在耐药或复发 NB 治疗中的给药剂量及联合用药等问题争议仍然较大。目前临床研究中将单次剂量低于 1 mg/m^2 计为小剂量, $1\sim 2 \text{ mg/m}^2$ 为中剂量, $\geq 2 \text{ mg/m}^2$ 为高剂量。COG 一项 II 期临床试验中, 对 TOPO (0.75 mg/m^2 , 第 1~5 天使用) 联合环磷酰胺 (250 mg/m^2 , 第 1~5 天使用) 与 TOPO (2 mg/m^2 , 第 1~5 天使用) 单独应用的抗复发和难治性 NB 作用进行对比分析, 发现单独应用 TOPO 治疗难治及复发 NB 可获得 32% 的总体反应率 (完全缓解 + 部分缓解 + 混合缓解), 联合环磷酰胺后可获得 46% 的总体反应率; 另外, TOPO 联合环磷酰胺治疗的 2 年 EFS 略好, 但两组间总体生存率无显著性差异, 仅有 20% 左右^[14]。Simon 等^[13] 分别采用 A (TOPO 1.0 mg/m^2 , 30 min 静滴, 第 1~5 天使用)、B (TOPO 0.7 mg/m^2 , 24 h 静滴, 第 1~7 天使用) 和 C (TOPO 1.0 mg/m^2 , 24 h 静滴, 第 1~7 天使用) 3 种 TOPO 给药方式并联合依托泊苷 (100 mg/m^2 , 第 8~10 天使用) 治疗 40 例复发的高危组 NB, 获得了 47% 的总体反应率 (完全缓解 + 部分缓解), 各组间生存率比较无显著差异, 3 年总体生存率为 22.5%, 但 C 组的骨髓抑制较 A、B 组严重。De Ioris 等^[15] 在经典的广谱抗肿瘤方案“异环磷酰胺 + 卡铂 + 依托泊

苷)”中加入 2 个疗程高剂量 TOPO (6.0 mg/m^2 , 72 h 静滴) 和环磷酰胺 (140 mg/kg , 48 h 静滴) 治疗初治高危组 NB, 获得了 85% 的反应率 (完全缓解 + 部分缓解), 5 年总体生存率为 31%, 且毒副反应可耐受。鉴于长春新碱与 TOPO 具有协同的抗肿瘤效应^[16], Kushner 等^[7] 应用高剂量 TOPO (2.0 mg/m^2 , 第 1~4 天使用) 联合环磷酰胺和长春新碱 2 个疗程治疗 126 例耐药 NB (包括第一次复发、第二次复发和难治性), 观察到在难治性 NB 中, 反应率为 49% (未进行总体生存率统计); 尽管 IV° 骨髓抑制 100% 发生, 但也是可以耐受的。鉴于高危组 NB 的预后较差^[17], 强化疗是目前国际公认的有效抗高危组 NB 的手段之一, 且初治难治性 NB 的反应率较复发 NB 更低^[18]。从目前资料分析, 增加 TOPO 累积用量, 肿瘤反应率似可升高, 故本研究仿效 Kushner 等^[7] 的研究方案, 采用高剂量 TOPO 联合用药治疗难治性的 NB。4 例患儿部分缓解率为 25%, 混合缓解率为 50%, 高于国外报道^[15], 分析与本研究样本数少直接相关。目前国外文献缺乏单纯针对初治难治性 NB 的生存率统计数据。

治疗过程中化疗相关毒副反应主要是 IV° 骨髓抑制, 消化道等症状相对常规化疗方案轻, 无重要脏器损害, 与国外报道相似^[7]。骨髓抑制通常在化疗结束后 5~7 d 左右出现, 持续约 1~2 周, 需要积极的支持治疗。治疗中 2 例患儿因骨髓抑制严重, 而致使原计划 21 d 化疗周期延迟至 28 d。尽管 HD-CTV 使得全部 4 例患儿均经历了 IV° 骨髓抑制, 但在本研究中未出现化疗相关性死亡病例。

尽管本研究系小样本病例的回顾性研究, 且随访时间不足, 但仍可以得出结论: HD-CTV 是目前治疗难治性 NB 的有效方法之一, 但对于最佳给药剂量、联合用药的方式及后续治疗的选择仍需今后不断地累积病例进行一定数量的临床样本对照研究。

[参 考 文 献]

- [1] Simon T, Langle A, Harnischmacher U, 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.
- [2] Santana VM, Furman WL, Billups CA, et al. Improved response in

- high-risk neuroblastoma with protracted topotecan administration using a pharmacokinetically guided dosing approach[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4039-4047.
- [3] Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project[J]. Radiology, 2011, 261(1): 243-257.
- [4] Mueller S, Matthay KK. Neuroblastoma: biology and staging[J]. Curr Oncol Rep, 2009, 11(6): 431-438.
- [5] Berthold F, Hero B, Kremens B, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials(1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age[J]. Cancer Lett, 2003, 197(1-2): 11-17.
- [6] Broeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(8): 1466-1477.
- [7] Kushner BH, Kramer K, Modak S, et al. Differential impact of high-dose cyclophosphamide, topotecan, and vincristine in clinical subsets of patients with chemoresistant neuroblastoma[J]. Cancer, 2010, 116(12): 3054-3060.
- [8] NCI. CTC AE[EB/OL]. [May 17, 2010]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [9] 雷琦, 唐锁勤, 王天有. 拓扑替康对 HPB-AM 细胞 MAGE 基因表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(8): 679-682.
- [10] Kaufmann SH, Peereboom D, Buckwalter CA, et al. Cytotoxic effects of topotecan combined with various anticancer agents in human cancer cell lines[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(11): 734-741.
- [11] Carol H, Houghton PJ, Morton CL, et al. Initial testing of topotecan by the pediatric preclinical testing program[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54(5): 707-715.
- [12] Kretschmar CS, Kletzel M, Murray K, et al. Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: a pediatric oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(20): 4119-4126.
- [13] Simon T, Langler A, Berthold F, et al. 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.
- [14] London WB, Frantz CN, Campbell LA, et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(24): 3808-3815.
- [15] De Ioris MA, Castellano A, Ilari I, et al. Short topotecan-based induction regimen in newly diagnosed high-risk neuroblastoma[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(4): 572-578.
- [16] Thompson J, George EO, Poquette CA, et al. Synergy of topotecan in combination with vincristine for treatment of pediatric solid tumor xenografts[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(11): 3617-3631.
- [17] 朱琪琦, 刘英, 冯晨, 等. 神经母细胞瘤远期复发临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(12): 995-997.
- [18] Maris JM. Recent advances in neuroblastoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(23): 2202-2211.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

关于与美国洛杉矶儿童医院联合举办 “中国小儿血液肿瘤专科医生高级培训班”的通知

美国洛杉矶儿童医院血液肿瘤科, 是全球一流的儿童血液肿瘤科。为拓展国际视野, 我院与洛杉矶儿童医院拟于2014年5月19日至23日在洛杉矶联合举办“中国小儿血液肿瘤专科医生高级培训班”。招生对象为高年资主治医师以上小儿血液肿瘤专科医生, 为保证效果, 学员限10人(分白血病和实体瘤二组, 每组5人)。培训方式: 上午参加美国医生查房和病例讨论, 下午由世界一流专家小班授课。费用: 学费\$350, 洛杉矶当地住宿、交通费\$1150。另开班前由美方组织(5月14至17日)赴芝加哥参加美国小儿血液肿瘤年会(自愿参加, 费用自理), 详情请与我院文医生联系, 电话: 18938690333, 邮箱: fwen62@126.com。

深圳市儿童医院
2014年1月7日