

· 临床研究 ·

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

唐锁勤, 黄东生, 王建文, 冯晨, 杨光

(解放军总医院小儿内科, 北京 100853)

[摘要] 目的 目前 IV 期神经母细胞瘤患儿无论采用何种方法治疗均疗效差, 长期生存率低, 需要探索新的治疗途径。该文采用大剂量化疗、自体外周血造血干细胞移植及 13-顺式维甲酸治疗等方法, 试图提高 IV 期神经母细胞瘤的长期疗效。**方法** 选择 IV 期神经母细胞瘤患儿 28 例, 年龄 2.1 ~ 11.5 岁, 平均 3.3 ± 1.9 岁, 发病时间 1 ~ 7 个月, 平均 3.1 ± 0.7 个月。原发部位: 肾上腺 23 例, 胸部 3 例, 胸腹联合 1 例, 骶骨 1 例。强烈化疗 6 疗程, 期间进行外周血造血干细胞采集、手术切除, 然后进行自体外周血造血干细胞移植, 术后行局部放疗及 13-顺式维甲酸治疗, 定期随访。**结果** 28 例患儿诱导化疗结束时 13 例取得完全缓解, 11 例取得部分缓解, 4 例化疗中病情进展。完全缓解及部分缓解的 24 例患儿完成治疗进入本研究。随访 3.5 ± 0.7 年, 两组 4 年无病生存率 29.2%。完全缓解组中位无复发生存时间 4.1 ± 0.7 年; 部分缓解组中位无复发生存时间 2.8 ± 0.5 年, 两组中位无复发生存时间差异有显著性 ($t = 3.9, P < 0.01$)。**结论** 大剂量化疗、自体外周血造血干细胞移植及 13-顺式维甲酸治疗 IV 期神经母细胞瘤可取得较好疗效, 4 年无病生存率 29.2%, 移植前达到完全缓解时可取得更好疗效。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(2): 93-96]

[关键词] 神经母细胞瘤; 诱导化疗; 干细胞移植; 儿童

[中图分类号] R730.264 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)02-0093-04

Long-term effect of high dose chemotherapy combined with stem cell transplantation on stage IV neuroblastoma in children

TANG Suo-Qin, HUANG Dong-Sheng, WANG Jian-Wen, FENG Cheng, YANG Guang. Department of Pediatrics, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Email: suoqin@yahoo.com)

Abstract: **Objective** Neuroblastoma is a highly malignant tumor. Stage IV neuroblastoma has a very poor long-term outcome by conventional chemotherapy and surgery and better therapies are essential. This study aimed to explore the long-term effect of high dose induction chemotherapy combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation and 13-cis retinoid acid treatment on stage IV neuroblastoma in children. **Methods** Twenty-eight children with stage IV neuroblastoma, aged 2.1-11.5 years (mean 3.3 ± 1.9 years), were employed for the study. Primary sites of the tumors included adrenal ($n=23$), chest ($n=3$), chest-abdomen ($n=1$) and sacrum ($n=1$). Before autologous peripheral blood stem cell transplantation the patients received 6 courses of intensive induction chemotherapy. During chemotherapy the autologous peripheral blood stem cells were harvested and the tumor excision was done. After transplantation the local radiation and 13-cis retinoid acid therapy were administered. **Results** After 6 courses of induction chemotherapy 13 patients got complete remission (CR), 11 got partial remission (PR), and 4 had no response. The 24 patients who received CR or PR completed the full therapy. A 3.5 ± 0.7 years follow-up showed that the 4-year event-free survival of the CR and PR patients was 29.2%. The median no-relapse survival time in CR patients was 4.1 ± 0.7 years but 2.8 ± 0.5 years in PR patients ($t = 3.9, P < 0.01$). **Conclusions** High dose chemotherapy combined with autologous peripheral stem cell transplantation and 13 cis-retinoid acid treatment can improve the long-term outcome of patients with stage IV neuroblastoma. The patients in CR before transplantation had better outcomes than those in PR.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(2): 93-96]

Key words: Neuroblastoma; Induction chemotherapy; Stem cell transplantation; Child

神经母细胞瘤是最常见的外周神经系统恶性肿瘤, 发病率仅次于白血病、脑瘤、淋巴瘤。本病在 1

岁以上恶性程度高, 预后差; 早期容易发生转移。目前 I, II 期病例疗效尚可, 但 III, IV 期病例疗效很差,

[收稿日期] 2005-10-10; [修回日期] 2005-12-24

[作者简介] 唐锁勤, 男, 博士, 教授, 主任。主攻方向: 儿童血液/肿瘤疾病。

国内一组神经母细胞瘤 65 例报告,2 年生存率仅为 4.4%^[1],需要探索新的治疗方法。我科参照美国儿童肿瘤学会(COG)的治疗方案,采用大剂量化疗、手术、自体外周血造血干细胞移植、局部放疗及 13-顺式维甲酸治疗 IV 期病例,4 年无病生存率接近 30%,取得了比较好的疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 病例选择

选择在我科经病理诊断为神经母细胞瘤、临床分期为 IV 期的患者 28 例(节细胞神经母细胞瘤不进入本研究)。男 17 例,女 11 例,年龄 2.1~11.5 岁,平均 3.3 ± 1.9 岁,发病时间 1~7 个月,平均 3.1 ± 0.7 个月。原发部位肾上腺 23 例,胸部 3 例,胸腹联合 1 例,骶骨 1 例。通过腹腔包块穿刺活检诊断 18 例,纵隔穿刺 3 例,骨髓穿刺发现神经母细胞瘤细胞诊断 7 例。实验室检查:24 h 尿儿茶酚胺代谢产物(VMA)测定,血清乳酸脱氢酶(LDH)测定,神经元特异性烯醇化酶(NSE)测定。

1.2 治疗方法

治疗采用大剂量化疗、手术切除、局部放疗、自体外周血造血干细胞移植、生物治疗等,治疗周期不超过 1 年。

1.2.1 诱导缓解 共 6 个疗程,所有化疗药物采用静脉滴注,中间穿插进行自体外周血采集、手术切除及局部放疗。

表 1 6 个疗程的治疗方案

疗程及周数	用药
疗程 1(0 周)	环磷酰胺 + 柔红霉素 + 长春新碱
疗程 2(3 周)	环磷酰胺 + 柔红霉素 + 长春新碱
疗程 3(7 周)	顺铂 + 足叶乙甙
疗程 4(10 周)	环磷酰胺 + 柔红霉素 + 长春新碱
疗程 5(13 周)	顺铂 + 足叶乙甙
疗程 6(16 周)	环磷酰胺 + 柔红霉素 + 长春新碱

长春新碱:每日 0.67 mg/m^2 ,第 0,1,2 天,持续滴注 72 h。柔红霉素:每日 25 mg/m^2 ,第 0,1,2 天,持续滴注 72 h。环磷酰胺:每日 2.1 g/m^2 ,第 0,1 天,持续滴注 48 h。顺铂:每日 50 mg/m^2 ,持续 1 h 滴完,第 0,1,2 天。足叶乙甙:每日 200 mg/m^2 ,持续 2 h 滴完,第 0,1,2 天。

1.2.2 手术 第 2~4 疗程结束后进行原发部位包块的切除。第 2~3 疗程后采集自体外周血造血干细胞 2~3 次,用 COBE spectra 血球分离机,采集单个核细胞 $3.3 \pm 0.7 \times 10^8/\text{kg}$ 体重。

1.2.3 巩固治疗 行自体外周血造血干细胞移植。自体外周血干细胞移植是预先从患者外周血中采集造血干细胞,在体外冷冻保存;然后对肿瘤患儿进行超大剂量化疗,后者可以大量杀灭体内肿瘤细胞,然后回输冷冻的自体外周血干细胞,恢复由于骨髓干细胞被严重杀伤而出现的造血及免疫功能,达到治疗肿瘤的目的。由于神经母细胞瘤为实体瘤,不同于白血病,其骨髓本身没有病变,转移的肿瘤细胞往往很少到外周血,因此在神经母细胞瘤即使骨髓有转移在大剂量化疗后也可进行外周血造血干细胞的移植。

预处理方案:采用以马法兰为主的不含全身照射的预处理方案,所有化疗药物静脉滴注。

-7 天:卡铂 $400 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续静脉滴注 24 h;VP16 $300 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续静脉滴注 24 h。马法兰 $70 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续 30 min 静脉滴注。

-6 天:卡铂 $400 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续静脉滴注 24 h;VP16 $300 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续静脉滴注 24 h;马法兰 $70 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续 30 min 静脉滴注。

-5 天:卡铂 $400 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续静脉滴注 24 h;VP16 $300 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续静脉滴注 24 h;马法兰 $70 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续 30 min 静脉滴注。

-4 天:卡铂 $400 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续静脉滴注 24 h;VP16 $300 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,持续静脉滴注 24 h。

-3~-1 天:休息。

0 天:回输自身外周血造血干细胞。+1 天开始 G-CSF ($5 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$)

1.2.4 局部放疗 原发部位照射,分 15 次,20~30Gy。

1.2.5 生物治疗 研究发现 13-顺式维甲酸在体外可以诱导神经母细胞瘤细胞增殖分化为成熟细胞,失去恶性细胞的特征;临床研究也证实 13-顺式维甲酸确实可以提高患儿长期生存率,因此应用维甲酸来治疗造血干细胞移植后可能残留的神经母细胞瘤细胞^[2]。移植 +59 d 开始 13-顺式维甲酸 $160 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,分 2 次,口服 14 d,休息 14 天,共 6 个月。停药后定期观察。

1.2.6 随访 移植后停止一切化疗,第 1 年每 3 个月复查 1 次,第 2 年后每 6 个月复查 1 次。复查项目包括一般情况、体格检查、原发部位影像学检查、血象、骨髓象、血清 LDH 和 NSE。

1.3 统计学处理

用 SPSS 软件 10.0 统计。

2 结果

2.1 实验室检查

24 h 尿 VMA 升高 25 例, 平均 $186.7 \pm 43.2 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ (正常值 $18.6 \sim 76.1 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$), 正常 3 例。血清 LDH 均升高, 平均 $389 \pm 121 \text{ U/L}$ (正常 $40 \sim 250 \text{ U/L}$), NSE 均升高, 平均 $87.3 \pm 23.1 \text{ ng/mL}$ (正常 $0 \sim 24 \text{ ng/mL}$)。病理检查 Shimada 分类均为不良型。

2.2 诱导治疗中的副反应

诱导化疗中患儿均有严重的消化道反应, 恶心、呕吐、纳差, 全身无力, 口腔溃疡; 骨髓抑制严重, 外周血白细胞均降至 $0.2 \times 10^9/\text{L}$ 以下, 当血小板降低至 $10 \times 10^9/\text{L}$ 以下, 血小板低于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 时输注单采血小板。血象 3 周左右恢复, 开始下一疗程。

2.3 疗效

短期疗效: 诱导化疗结束时 13 例取得完全缓解, 骨髓肿瘤细胞消失, 原发部位完全切除, 血清 LDH 及 NSE, 尿 VMA 均正常; 11 例取得部分缓解, 主要为原发病灶不能完全切除。4 例化疗中病情进展, 不进入本研究。

长期疗效: 随访 2 年 1 个月至 5 年 6 个月, 平均 3.5 ± 0.7 年, 两组 4 年无病生存率 29.2%, 完全缓解组中位无病生存时间 4.1 ± 0.7 年, 部分缓解组中位无复发时间 2.8 ± 0.5 年, 两组中位无复发生存时间比较差异显著 ($t = 3.9, P < 0.01$)。

移植后患儿骨髓恢复较慢, 部分病例 6 ~ 10 个月骨髓才恢复增生活跃, 3 例 1 年后才增生活跃。

随访过程中患儿未发现第二肿瘤, 一般情况、饮食及智力水平与同龄儿类似。

复发部位: 两组病例复发情况及复发部位见表 2。复发率完全缓解组与部分缓解组存在显著差异 ($\chi^2 = 6.3, P < 0.01$)。复发部位以原发部位及骨髓为主, 完全缓解组有 1 例复发于中枢神经系统。

表 2 两组病例复发情况 例 (%)

组别	总例数	复发	复发部位			复发率
			原发部位	骨髓	其他	
完全缓解组	13	6	4	1	1	(46.1)
部分缓解组	11	11	10	1	0	(100.0)

3 讨论

过去经验证明手术治疗、局部放疗加常规剂量

化疗在 IV 期病例不能取得长期疗效。本研究显示 IV 期神经母细胞瘤患者在手术切除和局部放疗的基础上采用大剂量化疗、造血干细胞移植、13-顺式维甲酸等治疗, 4 年无病生存率达到 29.2%, 疗效较好。如果诱导治疗使患者能达到完全缓解, 经过干细胞移植等治疗长期生存的机会达到 50% 左右。

采用大剂量化疗是基于神经母细胞瘤恶性程度高, 易广泛转移, 常规剂量化疗不能抑制及杀灭肿瘤细胞而制定。本研究采用的方案时间短, 强度大, 期望在短期内给神经母细胞瘤细胞以致命打击, 快速减少体内残留的神经母细胞瘤。采用的化疗剂量使骨髓抑制至外周血白细胞降至 $0.1 \sim 0.2 \times 10^9/\text{L}$, 使用之前曾担心患者能否耐受, 从几年来使用的经验看, 患者普遍能够耐受, 未发生致死性感染; 血小板可降低至 $< 10 \times 10^9/\text{L}$, 通过输注血小板未发生致命出血。

维甲酸可以导致神经母细胞瘤细胞生长停止、形态上出现分化^[2]。I 期临床试验表明 13-顺式维甲酸较全反式维甲酸血液浓度高, 持续时间长, III 期临床试验表明巩固治疗后应用大剂量 13-顺式维甲酸可以显著改善高危神经母细胞瘤患者的长期生存率^[3,4]。

应重视术前化疗, 晚期病例肿瘤组织周围存在不同程度的转移, 化疗可以使其局限, 使切除更加彻底。在难以全切情况下切除肿瘤组织块, 可明显减少体内肿瘤负荷量, 具有重要的临床意义^[5]。本研究中较多使用了化疗药物持续 24 h 静脉滴注, 疗效较好, 值得进一步研究。

病理检查 Shimada 分类均预后不良型, 说明本组病例恶性程度高, 预后差, 治疗难度大。Shimada 分类法是根据肿瘤组织间质细胞的多少、神经母细胞的分化程度、有丝分裂核破裂指数的多少, 以及年龄将肿瘤分为预后不良及预后良好型。预后良好者间质细胞多, 肿瘤细胞分化程度低, 有丝分裂核破裂指数低。

美国儿童癌症研究组 (CCG) 资料显示在神经母细胞瘤自体骨髓移植与异基因骨髓移植其远期疗效是一致的。其原因是自体移植复发率高但移植相关并发症少, 异基因移植复发率低但移植相关并发症多^[6]。目前采用以马法兰为主的以单纯化疗为主的预处理方案, 不采用放疗, 移植的毒副作用可以控制在一定程度^[7]。

化疗第 2 疗程末采集外周血用于移植而非化疗结束时采集外周血, 是因为: ①化疗强度大, 骨髓抑

制明显,6个疗程结束时外周血采集的干细胞数量可能不足,移植后很难造血重建;②神经母细胞瘤是实体瘤,骨髓受累的程度比白血病轻且易清除,外周血肿瘤细胞污染的机会少^[6]。

复发以原发部位为主,骨髓也可导致复发,因此有必要对原发部位进行照射。

总之,本文采用强烈化疗,自体造血干细胞移植及维甲酸治疗 IV 期神经母细胞瘤,初步看疗效较好,为 IV 期神经母细胞瘤较好的治疗方案。应继续随诊观察。

[参 考 文 献]

- [1] 孟庆丰,吴敏,张云霞,岳同云,宋晓时,刘杰,等. 神经母细胞瘤 65 例临床分析[J]. 实用肿瘤学杂志,1995,2: 61-62.
- [2] Ponthan F, Borgstrom P, Hassan M, Wassberg E, Redfern CP, Kogner P. The vitamin A analogues;13-cis retinoic acid, 9-cis retinoic acid and Ro 13-6307 inhibit neuroblastoma tumour growth in

- vivo[J]. Med Pediatr Oncol, 2001,36(1):127-131.
- [3] Reynolds CP, Matthay KK, Villablanca JG, Maurer BJ. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma[J]. Cancer Lett, 2003,197(1-2):185-192.
- [4] Nagai J, Yazawa T, Okudela K, Kigasawa H, Kitamura H, Osaka H. Retinoic acid induces neuroblastoma cell death by inhibiting proteasomal degradation of retinoic acid receptor alpha[J]. Cancer Res, 2004,64(21):7910-7917.
- [5] 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.
- [6] Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, Reynolds CP, Haase GM, Atkinson JB, et al. Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma;a report of two concurrent Children's Cancer Group studies[J]. J Clin Oncol, 1996,14(9): 2417-2426.
- [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[J]. 中国当代儿科杂志, 2004,6(6): 489-491.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

新书消息

Dr. Gomella 主编的《新生儿手册》是一本实用性很强的手册,自其问世以来就深受世界各国新生儿科医生的青睐。该书由全国新生儿学组组织翻译,最近已由湖南科技出版社出版发行。该书内容齐全、新颖,查阅方便。全书包括了新生儿基础、操作、咨询、疾病和药理等内容。该手册还是一本新而全的新生儿药物手册,包括了众多新药,且有新生儿剂量。还将哺乳期和妊娠期用药的注意事项专列章节。手册内容的排列也具特色,立足于读者使用方便。在最易翻阅的封二和封三列出了新生儿急救常用药物剂量、气管插管的规格和心脏除颤所需的功率。在“值班时常见问题”和“疾病”这两个章节的内容都是按照英文字母的顺序排列,便于读者查阅。欢迎到各地书店购买,也可向中国当代儿科杂志社邮购。联系电话:0731-4327402;传真:0731-4327922;Email:ddek@vip.163.com。