

论著·临床研究

大剂量化疗结合自体外周血干细胞移植 治疗神经外胚层来源的儿童实体瘤疗效分析

张伟令 张谊 黄东生 王一卓 朱霞 洪亮 李萍 张品伟 周燕

(首都医科大学附属北京同仁医院儿科 北京 100176)

[摘要] 目的 探讨大剂量化疗结合自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)治疗神经外胚层来源晚期实体瘤的疗效。方法 选择神经外胚层来源的肿瘤患儿23例,平均年龄 5.8 ± 3.5 岁。移植前化疗 8.0 ± 4.3 疗程。其中IV期神经母细胞瘤20例,移植时完全缓解9例,部分缓解7例,处于肿瘤进展期4例;原始神经外胚叶肿瘤2例,移植期间为完全缓解。视网膜母细胞瘤1例,移植时部分缓解。进行外周血造血干细胞采集、手术切除,然后进行APBSCT。结果 ①20例神经母细胞瘤患儿中,19例移植后造血功能获得满意重建,重建时间为 16.5 ± 0.9 d。术后中位随访时间为15.8月。移植前获完全缓解的患儿生存率为100%,部分缓解患儿为57%,进展期患儿为0($P < 0.05$)。3组15.8月总生存率67%。②视网膜母细胞瘤患儿随访6个月获完全缓解。③原始神经外胚叶肿瘤患儿于术后5~8个月原发灶复发,1年内均死亡。结论 大剂量化疗结合APBSCT治疗神经外胚层来源实体瘤,在移植前达到完全缓解者可取得较好疗效,部分缓解者可提高缓解率。其中原始神经外胚叶肿瘤预后最差,即使在完全缓解时移植死亡率仍高。

[中国当代儿科杂志,2010,12(4):244-247]

[关键词] 神经母细胞瘤;原始神经外胚叶肿瘤;视网膜母细胞瘤;自体外周血干细胞移植;儿童

[中图分类号] R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)04-0244-04

Therapeutic effects of high dose chemotherapy combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation for neural ectodermal solid tumor originated from neural crest in children

ZHANG Wei-Ling, ZHANG Yi, HUANG Dong-Sheng, WANG Yi-Zhuo, ZHU Xia, HONG Liang, LI Ping, ZHANG Pin-Wei, ZHOU Yan. Department of Pediatrics, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100071, China (Huang D-S, Email:hds5180@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of high dose chemotherapy combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) for the treatment of neural ectodermal solid tumor originated from neural crest in children. **Methods** Twenty-three children at a medium age of 5.8 ± 3.5 years with neural ectodermal solid tumor originated from neural crest were enrolled. Of the 23 children, 20 with stage IV neuroblastoma (9 were in complete remission, 7 were in partial remission and 4 were in progressive disease), 2 with stage IV primitive neuroectodermal tumor (PNET) in complete remission, and 1 with retinoblastoma in partial remission. Before APBSCT the children received 8.0 ± 4.3 courses of chemotherapy. During chemotherapy the autologous peripheral blood stem cells were harvested and the tumor excision was performed. Then APBSCT was performed. **Results** The reconstruction of the hematopoietic system was noted in 19 of 20 children with stage IV neuroblastoma 16.5 \pm 0.9 days after transplantation. A follow-up (median 15.8 months) was done in these children. The follow-up showed that the survival rate in children in complete remission before transplantation was 100%, 57% in those in partial remission, and none of children in progressive disease survived ($P < 0.05$). The total survival rate was 67% in children with neuroblastoma. The child with retinoblastoma had complete remission in a 6-months follow-up. The tumors recurred in children with PNET 5 to 8 months after transplantation and all died within one year after transplantation. **Conclusions** High dose chemotherapy combined with APBSCT can result in a good outcome in children with neural ectodermal solid tumor originated from neural crest in complete remission before transplantation and can improve the outcome in patients in partial remission before transplantation. However, the children with PNET, even in complete remission before transplantation, do not respond to the therapy,

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (4):244-247]

Key words: Neuroblastoma; Primitive neuroectodermal tumor; Retinoblastoma; Autologous peripheral blood stem cell transplantation; Child

[收稿日期]2009-05-19; [修回日期]2009-08-10

[作者简介]张伟令,女,硕士,副主任医师。

[通信作者]黄东生,主任医师。

神经外胚层来源的儿童实体瘤包括神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB),原始神经外胚叶肿瘤(peripheral neuroectodermal tumour, PNET)及视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)等,NB及PNET均来源于原始神经外胚叶,而RB来源于原始神经脊上皮细胞,均是小儿最常见的外周神经系统恶性肿瘤,发病率仅次于白血病、淋巴瘤,恶性程度高,早期容易发生转移,多数病例发现时为中晚期,常规化疗效果欠佳,预后差^[1]。本研究对采用大剂量化疗结合自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)及免疫治疗的20例IV期NB,2例IV期PNET及1例侵及颅内的RB的疗效进行了观察。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2005年11月至2008年8月我科收治的神经外胚层来源的肿瘤患儿共23例,男15例,女7例,分期均采用[国际实体瘤分期系统(INSS)标准分期]^[2]。肿瘤性质由手术或活检后病理证实。具体临床资料如表1,20例NB患儿原发部位分别为后腹膜7例(其中1例颅内转移,1例心肺功能不全)、肾上腺9例、纵隔3例(其中1例右肾萎缩,1例心肺功能不全)、胸膜联合1例;2例PNET均原发于后腹膜;1例RB首发左眼,视神经断端受累及颅内侵犯。随访至2009年2月。

表1 3组患儿移植时的相关资料 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	移植时 临床分期	年龄 (岁)	移植前化疗 疗程总数(个)
NB	20	完全缓解(9例)	5.5 ± 2.0	5.5 ± 0.5
		部分缓解(7例)	7.7 ± 5.0	11.0 ± 7.9
		进展(4例)	6.4 ± 5.6	9.0 ± 4.2
PNET	2	完全缓解	6.0 ± 4.2	6.0 ± 0
RB	1	部分缓解	2	5

1.2 研究方法

1.2.1 自体外周血干细胞的采集及保存 采用化疗方案加重组人粒细胞集落刺激因子(rhGGSF)作为动员剂。NB及PNET动员化疗方案包括:CDV(14例)、CiE(8例);RB动员化疗方案为CCTV化疗方案。具体用法及用量见文献^[3]。当外周血白细胞降至 $2 \times 10^9/L$ 以下,开始每天皮下注射rhGGSF,至自体外周血造血干细胞(APBSC)采集结束前1d。rhGGSF给药剂量为每日 $5 \mu g/kg$ 。当白细胞恢复到 $5 \times 10^9/L$ 以上时开始在输血科用CS-3000-plus血细胞分离机采集APBSC。采集连日进行,每天

上午采集,当采集的单个核细胞(MNC)累计达到 $5 \times 10^8/kg$ 或/和 $CD34^+$ 细胞 $3 \times 10^6/kg$ 以上时结束采集。采集的外周血于 $-196^\circ C$ 冻存,需用时取出立即置 $39^\circ C$ 水浴中迅速解冻,经静脉快速回输。

1.2.2 预处理方案 NB及PNET均采用CEM方案^[4],包括:卡铂($425 mg/m^2$),避光持续静滴23h, $-7d \sim -4d$ (“-”指移植前,下同);依托泊苷($338 mg/m^2$),持续静滴24h, $-7d \sim -4d$;马法兰($70 mg/m^2$),每24h1次,静滴30min, $-7d \sim -5d$ 。RB预处理方案为环磷酰胺 $1.5 g/m^2$ 于 $-6d \sim -3d$ 天静滴,卡铂 $425 mg/m^2$ 及VP-16 $338 mg/m^2$, $-6d \sim -3d$ 。行自体外周血干细胞移植预处理同时常规应用“还原型谷胱甘肽”、“复合辅酶”及“果糖二磷酸钠”、“奥美拉唑”等护肝、营养心肌及保护胃肠粘膜药物。

1.2.3 APBSCT 患者入层流无菌病房,在全环境保护下行预处理。

移植当日作干细胞复温回输,回输时用流式细胞仪测定 $CD34^+$ 细胞活性。 $+1d$ 开始每日给予rhGGSF $5 \mu g/kg$ 。造血功能重建标准为有核细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 。

1.2.4 急性毒性反应观察 移植后0、7、14、21、28d对23例接受治疗患儿按Bearman标准^[5]进行,包括心脏、膀胱、肾脏、肝脏、中枢神经系统、口腔及胃肠道的急性毒性反应评分,肺脏观察至移植后30d。 $+60d$ 可进行脏器评估。此后每3个月复查。

1.3 免疫及生物治疗

移植血象稳定后开始予以IL-2 100万IU/d,每日1次,静脉滴注15d,每月1轮,共3~6月; $+59d$ 开始给予13-顺式维甲酸,每日 $160 mg/m^2$,分2次,口服14d,休息14d,共6个月。停药后定期观察。

1.4 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。

1.5 统计学处理

用SPSS 11.0软件统计。组内样本率的比较采用 χ^2 检验,组间采用多因素回归分析及方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨髓重建情况

23例移植患儿中,1例NB进展期患儿于移植

后5 d骨髓抑制期因“心、肺等脏器功能衰竭”抢救无效死亡,1例NB完全缓解期患儿于移植后23 d虽造血功能获得满意重建后仍因感染合并心力衰竭后死亡。其他21例患儿于移植后造血功能均获得满意重建。只要CD34⁺细胞计数 $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$,各组患儿骨髓重建时间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。采集的外周血单核细胞及CD34⁺细胞计数不同,患儿的化疗疗程也不同($P < 0.05$)(表3)。

2.2 随访情况

21例患儿随访时间为6~38月,平均 20.6 ± 11.5 月,随访中位数15.8月,生存率为62%。NB生存率:移植前获完全缓解者为100%,部分缓解者57%,进展期为0;PNET生存率为100%,RB生存率为100%。不同病种,移植时不同分期的患儿移植后缓解率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

18例NB随访6~38月,平均 20.6 ± 11.5 月,中位随访时间为15.8月。3组APBSCT后15.8月生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 9.168, P < 0.05$)。3组15.8月总生存率为67%。8例NB完全缓解期患儿中,6例获得完全缓解;2例移植后1年原发灶复发再行普通化疗及局部放疗仍敏感,带瘤存活。

表3 移植时不同分期患儿的CD34⁺计数、单核细胞计数与移植时化疗疗程关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	CD34 ⁺ 计数($\times 10^6/\text{kg}$)	单核细胞计数($\times 10^8/\text{kg}$)	化疗疗程
NB完全缓解期	9	5.5 ± 2.0	4.8 ± 3.3	5.1 ± 1.7	5.5 ± 0.5
部分缓解期	7	7.7 ± 5.0	2.4 ± 2.7	5.7 ± 1.3	11.0 ± 7.9
进展期	4	6.4 ± 5.6	5.5 ± 1.5	6.2 ± 1.9	8.0 ± 4.3
PNET完全缓解期	2	6.0 ± 4.2	5.7 ± 4.4	6.4 ± 1.3	6.0 ± 0
RB部分缓解期	1	2	16.8	8.0	5

表4 患儿随访情况

组别	例数	缓解(例)	复发(例)	死亡(例)	存活(例)	生存率(%)
NB完全缓解期	8	6	2	0	8	100
部分缓解期	7	3	4	3	4	57
进展期	3	0	3	3	0	0 ^a
PNET完全缓解期	2	0	2	2	0	0
RB部分缓解期	1	1	0	0	1	100

a:与NB完全缓解期比较, $P < 0.05$

2.3 脏器毒性反应发生情况

根据临床观察发现神经外胚层来源的恶性肿瘤在APBSCT过程中尤其在造血功能恢复的时间窗内会出现不同程度的毒副作用,本研究除1例因1侧肾萎缩导致感染合并心力衰竭外,其余22例虽存在不同程度的毒副作用,但在造血重建后均可逐渐好转。根据Bearn标准^[5]分级,23例患儿出现毒副作用如下:移植后3~14 d内17例出现I级脏器毒

完全缓解期平均15.8月带瘤生存率100%。7例部分缓解期患儿中,3例完全缓解,4例获得部分缓解,移植后8月其中3例部分缓解期患儿因颅内转移死亡,1例部分缓解期患儿带瘤存活。部分缓解期15.8月生存率为57%。3例进展期患儿分别于移植后3月、4月、6月因原发灶复发、重要脏器转移死亡,15.8月生存率为0。

1例RB移植前部分缓解患儿,移植后随访6个月获完全缓解。

2例PNET移植前均完全缓解,但均于术后5~8个月原发灶复发,1年内均死亡,平均6.8月生存率为0。

表2 CD34⁺计数和骨髓造血重建时间关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD34 ⁺ 计数($\times 10^6/\text{kg}$)	造血恢复时间(d)	造血恢复例数
NB完全缓解期	9	4.8 ± 3.3	16.8 ± 7.1	8
部分缓解期	7	2.4 ± 2.7	15.5 ± 2.3	7
进展期	4	5.5 ± 1.5	16.6 ± 1.5	3
PNET完全缓解期	2	5.7 ± 4.4	13.5 ± 0.5	2
RB部分缓解期	1	16.8	16	1

注:1例在干细胞移植后骨髓抑制期内多脏器衰竭死亡。

性反应,3例II级,1例III级,2例IV级(死亡1例)。经对症处理后,移植后15~22 d 21例无毒副作用,1例因感染导致肺水肿、心力衰竭死亡。

讨论

NB、PNET及RB可被分类为原始神经外胚叶肿瘤^[6],恶性程度高,死亡率高,NB及PNET均起源于原始神经外胚叶,在病理上不易区分,是小儿常见的恶性肿瘤,在儿童恶性肿瘤中占第4位,由未分化的交感神经细胞所组成,发病年龄多小于5岁,男性多于女性。临床分I~IVs期,发病时多已为III、IV期,目前临床采用的常规化疗、手术及局部放疗方法,仅能提高短期存活率,很少能长期存活。对晚期的NB,特别是处于进展期的患儿效果很差,一旦在常规化疗中进入进展期,即使给予手术辅以化疗,患儿仍多在短短数月内死亡。RB组织来源仍有争论,

目前研究认为该肿瘤源于原始神经脊上皮,可被分类为PNET^[7]。肿瘤常发生于视网膜的后部分,多见于婴幼儿,有遗传倾向,在眼内期肿瘤生长缓慢,但一旦扩散至眼外可迅速死亡。因此,近年国外很多研究证实对于晚期NB、PNET及球外侵犯的RB采用先联合强有力的诱导化疗使患者达到完全缓解再以CEM方案做预处理结合进行APBSCT移植等治疗,部分还可进行2次移植,有望提高此类疾病长期生存率。目前国内外很多患儿经上述治疗,晚期NB的5年无病生存率已从原来的10%~20%提高至30%~50%^[8],疗效明显优于常规化疗。

外周血造血干细胞由于具有收集方便、肿瘤污染少、排斥反应低和造血功能恢复快、免疫重建早、感染出血并发症低的特点,已成为实体肿瘤的重要治疗方法^[9]。目前报道该治疗方法多用于处于缓解期的肿瘤患儿,很少对处于进展期的患儿进行研究。本研究中将20例晚期NB、2例PNET、1例球外侵犯视NB患儿根据移植前肿瘤对常规化疗的反应分成了完全缓解期、部分缓解期和进展期进行自体外周血干细胞移植,23例患儿均成功地完成了动员、采集和回输,除1例NB伴有心功能不全患儿死亡外,余患儿均耐受了移植前的大剂量预处理化疗,渡过了危险的骨髓抑制期,造血功能获得重建。移植后接受白介素-2免疫治疗和维甲酸治疗,巩固移植疗效,中位随访时间15.8月,生存率62%,略高于国外报道本病的5年生存率,考虑与本研究例数尚少,随访时间尚短有关。从本研究结果及文献报道综合来看,在原始神经起源的恶性肿瘤患儿尤其是NB、PBET患儿最好在疾病早期采用强有力的诱导治疗使患者能达到完全缓解,再进一步开展以CEM方案做预处理结合造血干细胞移植等治疗,有望提高此类疾病的长期生存率,对于处于肿瘤进展期、家长不愿放弃者亦可开展此项大剂量化疗,争取疾病达到完全或部分缓解,为下一步治疗争取机会。

值得注意的是在大剂量化疗结合APBSCT过程中可出现多系统急性毒副作用,因此预处理的强弱对急性副作用的程度及缓解时间影响很大。本研究

表明,在骨髓造血恢复期内I级多表现为腹泻、口腔溃疡等粘膜损伤,II级多表现为转氨酶异常增高、出血性膀胱炎、严重感染等表现,III级多为单一脏器衰竭如消化道出血、心力衰竭、肾功衰竭、肠梗阻等表现,IV级为休克、2个脏器以上功能损伤甚至多脏器衰竭。但总的来看,绝大多数毒副作用经对症、支持治疗后多可逐渐好转,患儿可耐受,对于患儿的生长发育及神经、内分泌系统影响小,因此,目前预处理方案仍为安全可行且疗效较好,但制订预处理方案应个体化。

[参 考 文 献]

- [1] 黄东生,唐锁勤,王建文,刘立真,冉崇蓉,吕善根. 儿童外周原始神经外胚层肿瘤9例临床及病理分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(12):745-746.
- [2] 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.
- [3] Tang S, Huang D, Wang J, Wei X, Ran C, Peng Y, et al. Application of autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with malignant tumor[J]. Clin Med J (English), 2001, 114(10):1098-1101.
- [4] 黄东生,唐锁勤,王建文,刘立真,冉崇蓉,吕善根. CEM方案预处理结合自体外周血干细胞移植治疗晚期NB5例观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(9):532-534.
- [5] 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.
- [6] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:2269-2270,2303.
- [7] Desjardins JG, Bass J, Leboeuf G, Di Lorenzo M, Letarte J, Khan AH, et al. A twenty-year experience with thyroid carcinoma in children[J]. J Pediatr Surg, 1988, 23(8):709-713.
- [8] 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.
- [9] 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.

(本文编辑:王庆红)