

· 临床研究 ·

晚期儿童神经母细胞瘤的临床和预后分析

高晓宁¹, 唐锁勤¹, 林季²

(中国人民解放军总医院 1. 小儿内科; 2. 基础医学研究所生化室, 北京 100853)

[摘要] **目的** 探讨晚期儿童神经母细胞瘤的临床特点、治疗策略和预后。**方法** 对63例确诊为III~IV期的神经母细胞瘤患者的临床资料进行回顾性分析, 有60例患者接受了手术切除和(或)化疗和(或)局部放疗, 其中14例患者还接受了自体外周血造血干细胞移植治疗。**结果** 63例患者中, 男女比例为2.7:1, 中位年龄4岁; 常见首发症状为发热、腹痛、腹部肿块、腿痛或关节疼痛; 常见原发部位为肾上腺(38%)、腹膜后(35%)、后纵隔(17%)、盆腔(6%)和颈部(2%); 确诊时常见转移部位为局部(41%)和(或)远处(37%)淋巴结、骨髓(60%)、骨(46%)、肝脏(16%)。中位生存时间32.7个月, 2年生存率44.3%。年龄>1岁($P<0.05$)、血清神经元特异性烯醇化酶>100 mg/L($P<0.05$)、血清乳酸脱氢酶>1 500 U/L($P<0.01$)、血清铁蛋白>150 mg/L($P<0.05$)是预后不良指标。完整切除原发肿瘤可延长患者总体生存时间($P<0.05$); 强烈化疗联合自体外周血造血干细胞移植的综合治疗可延长患者总体生存时间($P<0.01$)。**结论** 晚期儿童神经母细胞瘤临床表现多样, 预后差, 熟悉其临床和实验室检查特点尽早明确诊断、完整切除原发肿瘤、进行自体外周血造血干细胞移植支持下的强烈化疗的综合治疗有利于改善预后。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(4): 351-354]

[关键词] 神经母细胞瘤; 治疗; 预后; 儿童

[中图分类号] R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)04-0351-04

Clinical features and prognosis of advanced neuroblastoma in children

GAO Xiao-Ning, TANG Suo-Qin, LIN Ji. Department of Pediatrics, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Email: gaoxn@tom.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features, treatment modalities and the prognosis of advanced neuroblastoma in children. **Methods** The medical records of 63 children with stage III or IV neuroblastoma from January 1996 to December 2005 were retrospectively reviewed. Sixty patients were treated by tumor resection and (or) chemotherapy and (or) radiation. Fourteen out of the 60 patients received another autologous peripheral blood stem cell transplantation. **Results** Of the 63 patients with advanced neuroblastoma, the male/female ratio was 2.7:1 and the median age at diagnosis was 4 years old. Most of the initial symptoms included pyrexia, abdominal pain, abdominal mass, and leg or articular pain. Primary tumor sites were adrenal (38%), retroperitoneal (35%), mediastinal (17%), pelvic (6%) and cervical (2%). The sites of metastasis at diagnosis included local (41%) and (or) distant (37%) lymph nodes, bone marrow (60%), bone (46%) and liver (16%). The median survival time of the 63 patients was 32.7 months. The 2-year survival rate was 44.3%. Statistical analysis demonstrated that unfavorable survival prognostic factors were the following: age >1 year at diagnosis ($P<0.05$); serum neuro-specific enolase > 100 mg/L ($P<0.05$); serum lactic dehydrogenase > 1 500 U/L ($P<0.01$); serum ferritin > 150 mg/L ($P<0.05$). The overall survival period of the patients was prolonged through total resection of the primary tumor ($P<0.05$). Intensive chemotherapy in combination with autologous peripheral blood stem cell transplantation could also result in a prolonged overall survival period ($P<0.01$). **Conclusions** Neuroblastoma with advanced stages often presents with various clinical manifestations and has a poor prognosis. It is beneficial to improve the prognosis of neuroblastoma through an early diagnosis and a comprehensive therapy including total resection of the primary tumor, autologous peripheral blood stem cell transplantation and intensive chemotherapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(4): 351-354]

Key words: Neuroblastoma; Therapy; Prognosis; Child

神经母细胞瘤是最常见的外周神经系统恶性肿瘤, 发病率在儿童恶性肿瘤中居第4位, 我国每年新

[收稿日期] 2006-11-20; [修回日期] 2007-03-08

[作者简介] 高晓宁, 女, 博士研究生, 主治医师。主攻方向: 血液病及肿瘤。

[通讯作者] 唐锁勤, 教授, 博士生导师, 中国人民解放军总医院小儿内科, 邮编: 100853。

发病例约3 000例^[1]。神经母细胞瘤临床表现多样,部分1岁以内的患者有自愈倾向,但1岁以上的患者恶性程度高,诊断时大部分已为晚期(III~IV期),预后差。我们总结了63例III、IV期神经母细胞瘤患者的临床特点、治疗方法和疗效,并分析影响预后的因素,为本病的研究和临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1996年1月至2005年12月我院收治的63例神经母细胞瘤患者,根据B超引导下的细针穿刺活检或手术切除标本行病理及细胞学检查确诊56例,根据临床表现,肿瘤标志物:血清神经元特异性烯醇化酶(NSE) $>24\text{ mg/L}$,24 h尿香草扁桃酸(VMA) $>76.3\text{ mmol/L}$ 及影像学检查临床确诊7例,按国际神经母细胞瘤分类标准分为III期或IV期^[2],分期为III期的占10%(6例),IV期的占90%(57例)。其中男46例,女17例,男女之比为2.7:1。初诊时平均年龄5.2岁,中位年龄4岁,年龄最小10个月,最大15岁。其中年龄 <1 岁的有4例,年龄 <5 岁的占64%,年龄 <10 岁的占90%。

首发症状:以发热和(或)腹痛就诊的占52%(33例),以腹部肿块就诊的占17%(11例),以腿痛或关节疼痛就诊的占16%(10例),以颈部肿块、眶部、颞部、枕部肿块就诊的共占13%(共8例),以双下肢瘫痪就诊的占2%(1例)。

肿瘤的原发部位:肾上腺占38%(24例),腹膜后占35%(22例),后纵隔占17%(11例),盆腔占6%(4例),颈部占2%(1例),未找到原发灶者占2%(1例)。确诊时肿瘤的转移部位:局部淋巴结转移占41%(26例),远处淋巴结转移占37%(23例),骨髓转移占60%(38例),骨转移占46%(29例),肝脏转移占16%(10例),多发部位转移占38%(24例,其中包括脑、肺、胸壁、睾丸、直肠转移者各1例)。

肿瘤的病理类型:经细针穿刺活检或手术切除标本的病理及细胞学检查确诊的56例中,神经母细胞瘤占79%(44例),神经节母细胞瘤占21%(12例)。

肿瘤标志物:检查了NSE的38例患者中,高于正常值(24 mg/L)者占92%(35例), $>100\text{ mg/L}$ 者占61%(23例);检查了血清乳酸脱氢酶(LDH)的44例患者中,高于正常值(250 U/L)者占86%(38例), $>1\,500\text{ U/L}$ 者占34%(15例);检查了血清铁

蛋白的22例患者中,大于 150 mg/L 者占45%(10例);检查了24 h尿VMA的49例患者中,高于正常值(76.3 mmol/L)者占53%(26例)。

1.2 治疗方法

首程治疗中,单纯化疗者13例,单纯手术者13例;接受诱导化疗后延期手术、继续强烈化疗者34例(加或不加放疗),其中有14例患者接受了自体外周血造血干细胞移植(移植后接受放疗及维甲酸诱导分化治疗9例);未接受任何治疗者3例。接受手术者,完整切除肿瘤35例,部分切除10例,因肿瘤广泛浸润无法切除,单行活检术2例。化疗方案:确诊后即在我院接受治疗的患者中,接受PECA方案(顺铂 90 mg/m^2 ,静滴,第1天;依托铂甙 100 mg/m^2 ,静滴,第3天;环磷酰胺 150 mg/m^2 ,口服,第7~13天;阿霉素 35 mg/m^2 ,静滴,第14天,每3~4周重复1疗程)化疗者8例;接受美国儿童肿瘤协会(Children Oncology Group, COG)推荐方案化疗者30例,在外院化疗后来我院改用COG推荐方案化疗者12例,COG推荐方案如下:CDV方案(长春新碱 $0.67\text{ mg/m}^2/24\text{ h}$,静滴,第1~3天;柔红霉素 $25\text{ mg/m}^2/24\text{ h}$,静滴,第1~3天;环磷酰胺 $2.1\text{ g/m}^2/6\text{ h}$,静滴,第1~2天)与CiE方案(顺铂 $50\text{ mg/m}^2/24\text{ h}$,静滴,第1~4天;足叶乙甙 $200\text{ mg/m}^2/24\text{ h}$,静滴,第1~3天)两个方案交替共6疗程,其间择期切除原发肿瘤,结束后行自体外周血造血干细胞移植。

1.3 观察指标

生存时间指从确诊到死于任何疾病、最后随诊的时间或截止观察的时间。肿瘤完全缓解指原发部位无肿瘤,无转移病灶,尿VMA正常。病灶缓解情况根据患者体检、肿瘤标志物、CT、MRI等影像学手段综合评估。

1.4 随诊和统计学处理

本组患者随诊时间0.6~120个月,中位时间18.5个月。采用SPSS10.0统计软件包,总体生存率计算采用寿命表法,生存分析采用Kaplan-Meier方法,并行Log rank显著性检验, $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 总体生存情况

63例患者,生存时间最短19天,最长10年,中位生存时间32.7个月,1年生存率65.1%,2年生存率44.3%,3年生存率24.6%(图1)。

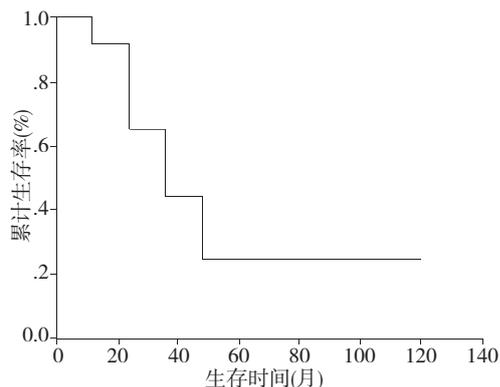


图1 全组患者的生存情况

2.2 治疗效果

手术切除肿瘤原发病灶可以延长患者生存时间 ($P < 0.05$); 从病灶的切除范围的角度分析, 完整切除者与部分切除者相比, 生存时间延长 ($P < 0.05$) (图2); 从手术时机的角度分析, 先行手术与诱导化疗后行延期手术相比, 患者生存时间无统计学差异 ($P > 0.05$); 诱导化疗后行延期手术、继续强烈化疗、自体外周血造血干细胞移植的综合治疗的患者, 中位生存时间是 38.0 个月, 与未接受移植的患者 (中位生存时间 19.0 个月) 相比, 生存时间延长 ($P < 0.01$) (图3, 表1)。以上各配对组患者之间的性别、年龄、肿瘤病理类型、原发部位、疾病分期均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

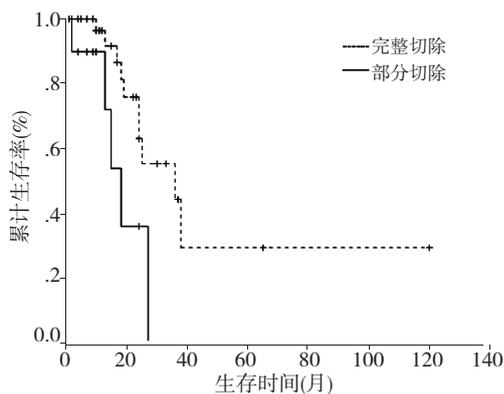


图2 手术切除范围对患者生存时间的影响

化疗过程常见的并发症是: 恶心、呕吐、食欲不振、黏膜炎、电解质紊乱, 骨髓抑制期合并感染, 个别患者合并肝功能、心肌酶异常, 但无心衰, 经予以对症及抗感染治疗后多数患者均能很好耐受整个治疗。1 例患者化疗过程中合并急性肾功能不全, 经予以延长水化、碱化, 在后续治疗加强保护肾功能治

疗, 亦能够耐受整个治疗。手术切除较为安全, 多数患者肿瘤均完整切除或大部分切除, 个别患者因肿瘤广泛浸润无法切除, 单行活检, 手术相关并发症较少, 仅 2 例患者肾切除, 无大血管损伤出血、术后肠梗阻、高血压、低氧血症、少尿等并发症。

治疗失败的方式主要是局部肿瘤未控制、远处广泛转移复发。肿瘤完全缓解时间最短者 3 个月, 最长者 110 个月, 发生局部和(或)远处转移复发者占 59%。

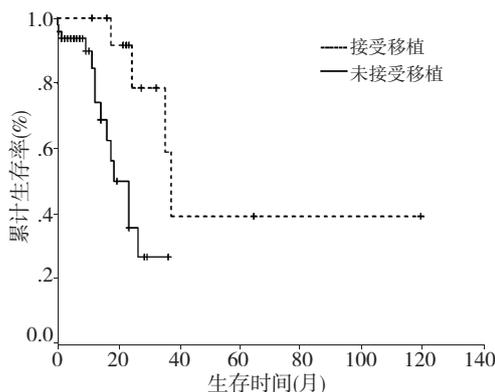


图3 造血干细胞移植对患者生存时间的影响

表1 治疗对患者生存时间的影响 ($\bar{x} \pm s$)

项目	例数 (%)	平均生存时间(月)	中位生存时间(月)	χ^2	P
手术与否					
接受手术	47(75)	49.1 ± 11.9	27.0 ± 6.0	4.34	<0.05
未接受手术	16(25)	18.0 ± 6.4	12.0 ± 7.8		
手术时机					
先手术	13(28)	33.0 ± 11.2	13.0 ± 1.0	1.38	>0.05
延期手术	34(72)	42.0 ± 12.1	27.0 ± 5.5		
手术范围					
完整切除	35(78)	55.9 ± 14.0	36.0 ± 6.7	6.13	<0.05
部分切除	10(22)	18.2 ± 3.3	18.0 ± 2.8		
移植与否					
接受移植	14(22)	66.5 ± 18.0	38.0 ± 2.1	7.20	<0.01
未接受移植	49(78)	22.4 ± 2.4	19.0 ± 3.4		

2.3 影响预后的因素

对全组患者的性别、年龄 (≥ 1 岁或 < 1 岁)、病理类型、原发部位及肿瘤标志物进行单因素分析显示, 年龄 > 1 岁 ($P < 0.05$)、血清 NSE > 100 mg/L ($P < 0.05$)、血清 LDH > 1500 U/L ($P < 0.01$)、血清铁蛋白 > 150 mg/L ($P < 0.05$) 是预后不良的因素, 而不同性别、病理类型、原发部位和 24 h 尿 VMA 增高与否对患者生存时间的影响没有统计学差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

神经母细胞瘤是起源于胚胎期的神经嵴细胞的恶性度极高的肿瘤,其临床表现差异大,诊断时大部分已为晚期,预后差,因此熟悉该病的临床特点,早期诊断、评估预后、予以合适的治疗至关重要。

本组患者均为晚期病例,发病年龄多在10岁以前,年龄大于1岁者预后不良,以往的研究也显示确诊时的年龄是独立的和预后相关的指标之一^[3]。本组患者男性多于女性,常见首发症状为发热、腹痛、腹部肿块、腿痛或关节疼痛等,原发部位频度依次为肾上腺、腹膜后、后纵隔、盆腔和颈部,确诊时多有转移,转移部位频度依次为局部和(或)远处淋巴结、骨髓、骨、肝脏,约1/3患者有多发转移,脑肺转移罕见,不同性别、原发部位不影响预后。神经母细胞瘤的病理类型包括神经母细胞瘤、神经节母细胞瘤和神经节瘤,其中神经母细胞瘤分化程度最低,神经节母细胞瘤是混合性肿瘤,内含分化成熟和不成熟的细胞,神经节瘤分化程度最高,三种类型在发展时可相互转化,没有发现本组患者病理类型对生存时间有影响,已知 Shimada 分类法对预后具有指导意义,即根据肿瘤组织间质细胞多少、神经母细胞分化程度及有丝分裂核破裂指数多少将肿瘤分为预后不良及预后良好型^[4],遗憾的是我们未收集到更为详细的病理资料。肿瘤标志物有利于诊断、鉴别诊断和预后评估,本研究提示血清 NSE、血清 LDH、血清铁蛋白均对预后有影响,其中,血清 LDH 和血清铁蛋白是体内肿瘤负荷及代谢状况的非特异性指标,血清 NSE 和 24 h 尿 VMA 是神经母细胞瘤特异性负荷指标,它们的升高可间接反映患者体内肿瘤体积的大小以及代谢活跃程度^[5]。

晚期神经母细胞瘤预后极差,从本组资料看,尽管采取多种治疗手段,仍有一半以上的患者发生复发转移,总体2年生存率不足50%。有研究显示,完整切除晚期肿瘤原发灶可以有效控制局部肿瘤和改善总体生存率,但是切除的边缘可能是瘤体的假包膜,显微镜下仍可能有肿瘤残余^[6]。目前对于晚期神经母细胞瘤的手术治疗尚有争议^[7],但我们的病例分析支持对晚期患者完整切除原发病灶有利于延长其生存时间。因此对晚期病例在治疗上,应首先判断肿瘤是否可以切除,如果可以切除,则尽可能完整切除原发病灶;如果不能切除,肿瘤性质不能明

确者,应先行肿瘤活检或部分切除,术后予以化疗后行二次手术,可确诊者,术前化疗后行延期手术。就手术时机而言,首程治疗即接受手术与化疗后行延期手术相比,并不影响总体生存时间。但是,术前化疗依然很重要,因为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,切除更加彻底。在难以全切的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。自体外周血造血干细胞移植由于移植相关并发症少、不受造血干细胞来源限制、采集方便、移植后免疫重建早、肿瘤细胞污染的机会少等优点,近年来在实体瘤的治疗中被采用。研究证实,自体外周血造血干细胞移植改善了晚期神经母细胞瘤患者预后^[8,9],我们对14例晚期神经母细胞瘤患者进行的自体外周血造血干细胞移植显示,接受移植者总体生存时间有明显改善。

[参 考 文 献]

- [1] 唐锁勤. 神经母细胞瘤的诊断及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(1): 4-6.
- [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] Grosfeld JL. Risk-based management of solid tumors in children[J]. Am J Surg, 2000, 180(5): 322-327.
- [4] Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system)[J]. Cancer, 1999, 86(2): 364-372.
- [5] 王亚柱,李强,张锦华,段树德,郭兑山,张海鹏. 高效液相色谱法检测尿中儿茶酚胺代谢产物含量在神经母细胞瘤早期诊断中的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(1): 34-37.
- [6] La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(3): 412-417.
- [7] Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma[J]. Eur J Pediatr Surg, 2002, 12(6): 402-409.
- [8] Berthold F, Boos J, Burdach S, Ertmann R, Henze G, Hermann J, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(9): 649-658.
- [9] 唐锁勤,黄东生,王建国,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:吉耕中)