

· 临床研究 ·

异基因造血干细胞移植治疗 IV 期儿童神经母细胞瘤

鹿全意,王昭,李蒲,牛小青,张鹏,赵江宁

(厦门大学附属中山医院血液科,福建 厦门 361004)

【摘要】 目的 儿童 IV 期神经母细胞瘤生存期短,且目前尚无有效治疗措施。该文通过异基因造血干细胞移植治疗 IV 期儿童神经母细胞瘤来评价其安全性及疗效。**方法** 对 1 例 7 岁 IV 期神经母细胞瘤患儿进行异基因造血干细胞移植治疗,供者为患儿母亲,HLA 配型半相合,采用氟达拉滨,马法兰为预处理方案,G-CSF 动员的外周血和骨髓联合移植。**结果** 植入成功,移植后 +10 d 中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9/L$, +11 d 血小板 $>20 \times 10^9/L$ 。移植后 +8 d 出现 II 度肠道急性移植物抗宿主反应,治疗后缓解。随访 210 d 健康生存。**结论** 对 IV 期儿童神经母细胞瘤患者,以父母为供体的半相合移植是一种可选择的、安全的、有效的挽救性治疗措施之一。

[中国当代儿科杂志,2008,10(4):464-466]

【关键词】 造血干细胞移植;异基因;神经母细胞瘤;儿童

【中图分类号】 R73 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2008)04-0464-03

Treatment of stage IV neuroblastoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children

LU Quan-Yi, WANG Zhao, LI Pu, NIU Xiao-Qing, ZHANG Peng, ZHAO Jiang-Ning. Department of Hematology, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China (Email: luquanyi@medmail.com.cn)

Abstract: Objective At present there is no effective therapeutic approach for stage IV neuroblastoma. We report our experience with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a means of treating this disorder in one child. **Methods** A 7-year-old boy with stage IV neuroblastoma received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The donor was his mother who was haploid HLA-matched to the patient. Conditioning regimen consisted of fludarabine and melphalan. Stem cells were collected from peripheral blood and bone marrow of the donor. **Results** The patient achieved hematopoietic reconstruction and was converted to full donor chimerism according to short tandem repeat sequence-polymerase chain reaction detection. The patient's neutrophil count recovered to more than $0.5 \times 10^9/L$ 10 days after transplantation. The patient's platelet count recovered to more than $20 \times 10^9/L$ 11 days after transplantation. Acute graft versus host disease occurred 8 days after transplantation and was improved after treatment. The patient survived in a 210-day-follow-up. **Conclusions** Haploid HLA-matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from parent donor was an alternative, safe and effective treatment for children with stage IV neuroblastoma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (4):464-466]

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation; Allogeneic; Neuroblastoma; Child

神经母细胞瘤是最常见的外周神经系统恶性肿瘤,发病率为 1/10 万,是儿童和婴儿最常见的恶性实体肿瘤之一,1 岁以上患者恶性程度高,预后差,早期容易发生转移,诊断时大部分已为晚期(Ⅲ~Ⅳ期),因此以手术和大剂量的化疗为主的疗效效果极差,国内一组报告 2 年生存率仅 4.4%^[1]。近年来通过大剂量化疗、手术、自体外周血造血干细胞移植、局部放疗,生物治疗等综合治疗的应用大大改善了晚期神经母细胞瘤患儿的预后,但治疗周期长,

费用高昂,长期生存率仅有 50%^[2]。异基因干细胞移植具有移植物抗肿瘤效应,可能使晚期患者获得长期生存,但是国内并没有成功的报告。我们对 1 例 IV 期神经母细胞瘤合并骨髓侵犯的患儿进行异基因造血干细胞移植,供者为其母亲,术后临床观察 210 d,近期疗效满意,现报告如下。

[收稿日期]2008-01-11;[修回日期]2008-02-13
[作者简介]鹿全意,男,博士,主任医师,教授,硕士生导师,科主任。主攻方向:造血干细胞移植研究。

1 病例和方法

1.1 病例选择

患儿,男,7 岁,因“腹痛、周身痛及发热 2 个月,于 2006 年 8 月在上海儿童医院确诊为“腹腔神经母细胞瘤 IV 期”。CT 检查显示左侧腹膜后软组织密度伴钙化,增强后呈不均匀性强化,胸椎 T12 左端骨质破坏,后腹膜淋巴结增大,骨髓细胞涂片及骨髓活检发现骨髓转移性小圆细胞。给予长春新碱,卡铂和足叶乙甙联合化疗 6 个周期后,临床症状完全缓解,但 CT 复查显示瘤体未见明显缩小。骨髓细胞学检查示瘤细胞占 4.5%。2007 年 1 月于我科接受自体外周血造血干细胞支持下大剂量环磷酰胺,足叶乙甙联合化疗,术后复查腹部 CT 示左侧肾上腺见约 1.5 cm×1.5 cm 大小软组织密度影,在泌尿外科行左肾上腺肿瘤切除术,术后病理确诊为左肾上腺神经母细胞瘤。术后给予长春新碱,柔红霉素、环磷酰胺巩固化疗两疗程,2007 年 5 月门诊复查骨髓象:瘤细胞占 2.5%。家属要求进行异基因干细胞移植治疗,经向中国干细胞捐献者资料库检索未找到合适供者,经患者及其家属知情同意,医院伦理委员会批准,决定以母亲为供者进行外周血联合骨髓干细胞移植,患儿 HLA 分型结果为 A203,203,B60,55,DR9,16,ABO 血型为 O,RhD 阳性,母亲 ABO 血型与患儿一致,HLA 配型与患儿单倍体相合,即 HLA: A203,24,B60,61,DR9,11。2007 年 7 月 5 日移植完成。

1.2 造血干细胞动员、采集

采用常规方法,即 G-CSF 动员的外周血造血干细胞和骨髓联合移植^[3~5],共获得单个核细胞 $8.3 \times 10^8/\text{kg}$,CD34 阳性细胞 $5.2 \times 10^6/\text{kg}$ 。

1.3 预处理

采用氟达拉滨($25 \text{ mg}/\text{M}^2$, 5 d),马法兰($180 \text{ mg}/\text{M}^2$, 1 d),抗胸腺细胞球蛋白(ATGs 兔抗, $5 \text{ mg}/\text{kg}$, 3 d)联合预处理方案。常规给予水化,利尿及营养支持治疗。

1.4 移植物抗宿主病(GVHD)防治

采用环孢菌素(CsA),霉酚酸酯(MMF)和短程甲氨喋呤(MTX)联合预防 GVHD。

1.5 植活监测

连续 3 d 患者外周血中性粒细胞绝对值(ANC) $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为白细胞植入,脱离血小板悬液输注后血小板 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 为血小板植入。移植后 28 d 用短片断串联重复序列多聚酶链反应(STR-PCR)

法分析嵌合状态鉴定植活。

2 结果

2.1 造血重建

预处理结束后第 3 天外周血白细胞降至 0,第 6 天血小板达最低值 $16 \times 10^9/\text{L}$;移植后第 9 天造血开始恢复,第 10 天 ANC $>0.5 \times 10^9/\text{L}$,第 11 天脱离血小板输注,移植后 28 d 进行 STR 和 HLA 分析,STR 100% 为供者型,HLA 分型与供者完全一致,证实干细胞植入成功。移植过程中未出现严重感染、肝肾功能异常、出血性膀胱炎等并发症。

2.2 GVHD 情况

移植后 8 d 出现皮肤充血伴腹痛、腹泻,腹泻量 500 mL/d,诊断为急性 GVHD 即给予甲基泼尼松龙($3 \text{ mg}/\text{kg}$)治疗,1 周后腹泻量略减少,出现腹部,躯干大面积皮疹、皮肤瘙痒,继用甲基泼尼松龙基础上给予 CD25 单抗 50 mg/日,间隔 4 d 后重复给药 1 次,皮疹渐退,皮肤瘙痒改善,但腹泻无改善,腹泻量 500 mL/d 左右,给予口服布地奈德(剂量 9 mg/日),全静脉营养支持治疗,治疗 2 周后口腔黏膜破溃痊愈,腹泻停止,大便成形。后改用他克莫司 1 mg/d,骁悉 0.5 g/d 口服维持治疗。第 30 天复查血常规、骨髓象完全正常,治愈出院。出院后他克莫司继续服用一个月后停药,至随访结束时骁悉仍继续服用。

2.3 随访

出院后未再出现腹泻,能自理生活,多次复查血常规、肝功能正常,布地奈德逐渐减量至停用。+100 d 发生背部带状疱疹感染,治疗后痊愈。随访至 2008 年 2 月 5 日,健康生存。

3 讨论

儿童的晚期神经母细胞瘤预后极差,常规化疗很难获得长期生存,国外近年来应用手术,放疗,强烈化疗联合自体干细胞移植,维甲酸等综合疗法大大改善了患儿的预后,5 年无进展生存率达到 47%^[4],但自体干细胞移植治疗后复发仍然是很常见的,长期生存率难以提高。临床资料分析结果表明:除年龄因素外,骨髓侵犯是主要的预后不良因素,肿瘤的复发主要是原发病灶的复发^[2],因此,去除自体移植物中“肿瘤细胞”,清除残留病灶成为提高患儿长期生存的关键。但是多次的大剂量化疗和自体骨髓干细胞移植并不能清除“耐药”的肿瘤细

胞,对患儿生长、发育的影响以及继发性肿瘤可能性尚不明确,需要探索新的治疗途径。

异基因干细胞移植没有肿瘤细胞的“污染”,移植后的移植物抗肿瘤效应可以逐步清除化疗后微小的残留病灶达到治愈肿瘤目的,这种抗肿瘤效应在转移性肾细胞癌的治疗中已得到证实^[5],但对于儿童实体肿瘤的经验不多。Inoue等^[6]对1例儿童神经母细胞瘤患儿进行了异基因造血半相合干细胞移植治疗,通过4年随访证实异基因移植后的移植物抗肿瘤效应可以逐步清除残留病灶,使患者获得长期无病生存。虽然有资料表明异基因移植治疗晚期神经母细胞瘤的远期疗效与自体移植相当^[7],但由于异基因移植技术的进步,特别是非清髓移植的开展,移植相关的并发症已得到很好控制,在儿童实体肿瘤治疗中已经有了许多成功的经验^[8,9]。因此,对于已经发生骨髓侵犯的患者,预计单次或双次自体移植疗效不佳者仍建议进行异基因干细胞移植治疗。我们自2003年起开展HLA半相合移植治疗儿童白血病的临床研究,积累了丰富移植经验^[8]。本例治疗成功的事实也表明,对于晚期肿瘤患儿,无同胞供体可用者,以患儿父母为供体进行异基因半相合移植是挽救性治疗的合理选择之一。

为了减少移植后复发的可能性,近期有文献报告了CD34⁺选择的外周血和骨髓干细胞移植治疗晚期神经母细胞瘤的疗法^[10,11],但患者长期生存并没有得到进一步的改善,因此,大剂量化疗,放疗,干细胞移植和免疫疗法综合治疗才能进一步提高晚期肿瘤的疗效^[12~14]。

[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,1995,10(2):61-62.
[2] Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cisretinoic acid. Children's Cancer Group [J]. N Engl J Med, 1999,341(16):1165-1173.

[3] 鹿全意,郭勇,张鹏,牛小青,蔡玉贤,陈小燕. HLA 位点不合的异基因干细胞移植治疗白血病的临床研究[J]. 临床血液学杂志,2005,18(6):323-325.
[4] George RE, Li S, Medeiros-Nancarrow C, Neuberg D, Marcus K, Shamberger RC, et al. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18):2891-2896.
[5] Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitan S, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2000, 343(11):750-758.
[6] Inoue M, Nakano T, Yoneda A, Nishikawa M, Nakayama M, Yumura-Yagi K, et al. Graft-versus-tumor effect in a patient with advanced neuroblastoma who received HLA haplo-identical bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2003,32(1):103-106.
[7] Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, Stram DO, O'Leary MC, Harris RE, et al. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(11):2382-2389.
[8] 李永忠,鹿全意,郭勇,张鹏,牛小青. HLA 半相合干细胞移植治疗儿童白血病的初步研究[J]. 中国综合临床,2006,22(6):551-552.
[9] Pedrazzoli P, Da Prada GA, Giorgiani G, Schiavo R, Zambelli A, Giraldi E, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation after a reduced-intensity, preparative regimen: a pilot study in patients with refractory malignancies [J]. Cancer, 2002, 94(9):2409-2415.
[10] Kim EK, Kang HJ, Park JA, Choi HS, Shin HY, Ahn HS. Retrospective analysis of peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of high-risk neuroblastoma[J]. J Korean Med Sci, 2007,22(Suppl):S66-72.
[11] Kasow KA, Sims-Poston L, Eldridge P, Hale GA. CD34(+) hematopoietic progenitor cell selection of bone marrow grafts for autologous transplantation in pediatric patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007,13(5):608-614.
[12] 唐锁勒,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):293-296.
[13] 刘镇,唐锁勒,张晓飞,黄东生,王建文. 白细胞介素15和粒-单核集落刺激因子激活的自然杀伤-细胞对神经母细胞瘤细胞的杀伤作用[J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(4):300-302.
[14] 黄东生,唐锁勒,刘镇,王建文,刘英,王杰燕,等. 自体外周血造血干细胞移植在小儿恶性晚期实体肿瘤的临床应用[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(1):11-14.

(本文编辑:吉耕中)