

# 神经母细胞瘤远期复发临床研究

朱琪琦 刘英 冯晨 唐锁勤

(解放军总医院小儿内科,北京 100853)

[中图分类号] R739.4 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)12-0995-03

神经母细胞瘤(neuroblastoma)是较常见的儿童实体瘤。近年来随着新的治疗方法的应用,神经母细胞瘤患儿的生存率有所提高,但由于本病恶性程度高,治疗难度大,复发率高,长期生存率仍然很低,总结其复发特别是远期复发特点对提高其治疗效果具有重要意义。本研究回顾性分析在我科接受治疗取得完全缓解1年以上,最终发生远期复发的病例5例,总结如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例入选标准

从2000年1月至2009年2月,在我科明确诊断为神经母细胞瘤的患儿共131例,其中经完整治疗取得完全缓解,随诊中远期复发资料完整者5例。5例患儿初治时均经病理组织学确诊为神经母细胞瘤,均根据胸部CT、腹部CT或B超、单侧髂后骨髓涂片及全身骨扫描检查结果,按INSS标准分期<sup>[1]</sup>。完全缓解的标准为<sup>[2]</sup>:CT、骨扫描、骨髓涂片及体检均未发现残留肿瘤迹象,肿瘤指标包括神经原特异性烯醇化酶(NSE)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿香草扁桃酸(VMA)下降至正常,维持4个月。远期复发的标准本研究暂定为完全缓解1年以上,复发部位组织和/或骨髓活检发现与原发肿瘤组织类型一致的肿瘤。

### 1.2 治疗方案

参照美国儿童肿瘤学会(COG)方案<sup>[3]</sup>采用超大剂量化疗、手术、局部放疗、自体外周血造血干细胞移植、移植后生物治疗。具体治疗方案根据患儿疾病状态及家庭经济情况制定。

1.2.1 诱导化疗 CDV + CiE 方案 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。计划20~25周完

成(表1)。

表1 CDV + CiE 方案化学治疗计划

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

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

1.2.2 外科手术 第2~4疗程结束后影像学检查提示有完全切除肿瘤的可能,则进行原发部位包块的切除。

1.2.3 放疗治疗 于造血干细胞移植前进行。放疗方案由我院放射科医师制定,采用原发病灶局部放射治疗,共20~30 Gy,分15次进行。

1.2.4 自体外周血造血干细胞移植 外周血干细胞采集时间为第2~3疗程后,移植前方案为CEM(马法兰 + 卡铂 + 依托泊苷)。回输的单个核细胞数量为(2.1 ± 0.6) × 10<sup>8</sup>/kg 体重。

1.2.5 生物诱导分化治疗 13-顺式维甲酸标准诱导分化治疗于移植 + 59 d 开始,剂量为每日160 mg/m<sup>2</sup>,分2次口服,持续14 d,停药14 d,间断治疗6个月。

1.2.6 随诊 第1年每3个月1次,第2年起每半年1次,5年以上每年1次,随诊内容包括问病史、查体、血液学检查、原发部位及其他部位影像学检查、复发部位病理检查、骨髓检查等。

[收稿日期]2010-05-25;[修回日期]2010-06-24  
[作者简介]朱琪琦,女,硕士研究生。

## 2 结果

5例随访资料完整的患儿中,男3例,女2例,确诊时年龄最小为2岁10个月,最大为12岁9个月,中位年龄67个月。原发部位肾上腺4例,后纵隔1例。诊断时分期为Ⅲ期者1例,Ⅳ期者4例。除1例患儿未行放疗外,均完成CDV + GiE方案化疗、手术、局部放疗、自体外周血造血干细胞移植、移植后生物诱导分化治疗,治疗后随访及评价均相同。

5例患儿治疗后均达到完全缓解。中位无病生存时间为19个月,最长为9年。单部位复发1例,多部位复发4例。从复发部位来看,原发部位2例次,骨4例次,骨髓2例次,中枢神经系统(CNS)1例次。远期复发部位以原发部位、骨骼及骨髓多见,CNS复发较少见,可能与初次肿瘤发生颅骨转移有关。1例患儿初治时无转移,但出现原发部位及骨复发。复发时5例患儿NSE、LDH及24h尿VMA较缓解时出现不同程度增高。5例患儿初发与复发时的具体情况见表2、表3。

表2 患儿初诊时特征及实验室检查结果

例号	性别	诊断时年龄	原发部位	转移部位	NSE (ng/mL)	LDH (U/L)	VMA (mmol/L)	疾病分期
1	男	5岁9个月	后纵隔	无	67.46	372.4	34.5	Ⅲ期
2	女	5岁7个月	右肾上腺	颅骨、椎体、双侧股骨、骨髓	576.0	612.0	302.5	Ⅳ期
3	女	2岁10个月	右肾上腺	骨髓、右下颌骨、右眼眶、右股骨头	—	—	—	Ⅳ期
4	男	4岁2个月	右肾上腺	骨髓	92.1	354.7	209.6	Ⅳ期
5	男	12岁9个月	左肾上腺	骨髓	307.9	173.5	860.2	Ⅳ期

注:NSE正常值上限为24 ng/mL;LDH正常值上限为250 U/L;VMA正常值上限为76.3 mmol/L。检查结果均为化疗前数值。例3发病后在外院治疗1年,检查结果不详。

表3 患儿复发特征及实验室检查结果

例号	无病生存时间	复发部位	NSE (ng/mL)	LDH (U/L)	VMA (mmol/L)	预后
1	1年	骨、原发部位	16.3	395.6	7.8	死亡
2	1年9个月	骨、原发部位	173.2	423.4	173.2	死亡
3	1年1个月	骨髓,CNS	15.99	294.4	29.3	死亡
4	9年	骨	276.1	344.8	93.8	治疗中
5	1年7个月	骨、骨髓	307.9	264	860.2	死亡

## 3 讨论

神经母细胞瘤是儿童最常见的外周神经系统恶性肿瘤,采用超大剂量化疗、手术、放疗、自体外周血造血干细胞移植及移植后生物治疗后Ⅳ期神经母细胞瘤可取得较好疗效,4年无病生存率可达29.2%<sup>[4]</sup>。但神经母细胞瘤完全缓解后可以发生远期复发,掌握其远期复发的规律对于早期诊断治疗非常重要。

本资料显示神经母细胞瘤即使取得完全缓解也可以复发,时间可长至9年后,说明本病恶性程度很高。复发部位多为原发部位、骨骼、骨髓。本研究观察的结果与文献报道结果一致<sup>[5]</sup>。

有报道7例儿童恶性肿瘤发生远期复发者中3例为神经母细胞瘤,发生远期复发时年龄分别为12、15及26岁<sup>[6]</sup>。国外文献统计报告:复发病例中10年总生存率(overall survival, OS)为14.4%,诊断时

年龄小于18个月、INSS分期较低、血清LDH正常、无MYCN基因扩增及原发部位不在腹部者OS较高<sup>[7]</sup>。远期复发的部位可累及骨、原发部位及骨髓,以骨复发多见。原发部位局部复发与原发肿瘤未完全切除相关;骨髓复发与初诊时骨髓受累及采集外周血干细胞时肿瘤细胞含量大于0.1%有关;骨复发与初诊时骨受累相关<sup>[5]</sup>。

高危神经母细胞瘤复发机制的研究显示肿瘤在症状达完全缓解时残存的肿瘤细胞仍可能有 $10^8 \sim 10^9$ ,此时停止治疗则在一定时间内会导致复发。微小残留病是肿瘤复发的重要原因,残留的肿瘤细胞对化疗耐药而导致复发。造血干细胞移植后采用生物制剂诱导可能存在的微小残留病转向成熟分化,有利于降低复发及转移的发生率<sup>[4]</sup>。近年提出肿瘤干细胞学说,其认为,肿瘤组织内存在一小群表达早期发育标记的肿瘤干细胞,具有自我更新能力和分化潜能,被认为是肿瘤的生长、转移和复发的根源。细胞毒性药物能杀死更新周期快的肿瘤细胞,但肿瘤干细胞数量少、增殖速率慢并且高表达多种药物转运蛋白,因此残留下来导致肿瘤的复发。清除肿瘤干细胞可能是抗肿瘤的有效策略。而患者免疫状态及肿瘤的生物特征如:Shimada组织学分类,核有丝分裂指数,N-myc基因扩增,染色体1p缺失等也与肿瘤复发相关。国外报告诊断时年龄、高核有丝分裂指数对生存时间无显著性影响;染色体

1p 缺失、无 *N-myc* 基因扩增及移植至复发时间大于6个月者预后较好;复发后保守性治疗能提高患者生存率<sup>[8]</sup>。

对于无症状的临床达完全缓解的患儿,远期随诊非常重要,可在临床症状出现前早期发现肿瘤复发。随诊时行尿儿茶酚胺代谢产物 VMA、生化 NSE、LDH、血清铁蛋白,CT、骨扫描及骨髓穿刺检查。或者有条件者可行 CD45/CD56/GD2 单抗流式细胞术、逆转录酶聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测周围血和骨髓中残留的微量神经母瘤细胞有助于复发转移监测。

远期复发与第二肿瘤的鉴别具有重要意义,其方法主要是复发时瘤组织的再次病理诊断是否与第一次诊断一致。本组病例再次出现病变时病理诊断为复发而非第二肿瘤,复发时间可长至9年。

本研究中患儿神经母细胞瘤复发后,根据疾病状态采用多种方案联合治疗手术、化疗、放疗、免疫治疗。对于单纯原发部位复发患儿,可以手术直接切除病灶,术前化疗有利于清除隐性转移灶,使手术切除更彻底。主要化疗方案有:环磷酰胺 + 盐酸托泊替康方案[(环磷酰胺 250 mg/(m<sup>2</sup> · d) + 盐酸托泊替康 0.75 mg/(m<sup>2</sup> · d)]及 CDV 方案。对于 CNS 复发患儿,可采用全头颅放射治疗。

传统肿瘤化疗都是基于化疗药物毒性与肿瘤细胞的杀伤作用,近年来对于多药耐药微小病变的另一个很有希望的方法是靶向免疫治疗,它有高选择性和很少产生交叉耐药等特点。肿瘤疫苗治疗能克服肿瘤免疫耐受,用人工合成的携带非甲基化 CpG 序列的寡脱氧核苷酸 (CpG-ODNs) 靶向宿主免疫效应细胞,能增强促炎症性 Th1 细胞的抗肿瘤效应,在小鼠异体移植模型动物实验中,CpG-ODN 和 GM-CSF 联合治疗小鼠神经母细胞瘤能激发肿瘤特异性免疫,并诱导产生记忆性免疫应答<sup>[9]</sup>。神经母细胞瘤细胞过度表达 L1 细胞黏附分子 (CD171),运用基因工程生产表达嵌合免疫受体 CE7R<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 的杀伤性 T 淋巴细胞 (CTL) 回输患者,特异性识别神经母细胞瘤,激活肿瘤细胞溶解,直接杀伤肿瘤<sup>[10]</sup>。这项过继转移疗法已应用于临床试验,为微小残留病创造了新途径。除此之外,肿瘤血管密度是决定肿瘤生长和预后的重要指标,神经母细胞瘤是脉管丰富的肿瘤,因此,抗肿瘤血管生成是治疗的又一靶点。血管内皮生长因子能调控血管生成,与肿瘤不利组

织学和侵袭性相关。血管内皮生长因子抑制剂及甲硫氨酸胺基肽酶 (MetAP2) 抑制剂在临床前模型中都有抗肿瘤血管生成作用<sup>[11]</sup>。

总之,神经母细胞瘤存在远期复发,复发部位以骨、原发部位及骨髓为主,复发后患儿预后较差。临床医师应提高对远期复发病例的认识,需长时间观察随诊才能确定治愈。目前复发后治疗方法多样,除化疗、手术、放疗外,肿瘤免疫靶向治疗将成为肿瘤治疗的另一新策略。

### [参 考 文 献]

- [1] Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment [J]. *Prog Clin Biol Res*, 1994, 385: 363-369.
- [2] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- [3] 唐锁勤,黄东生,王建文,张晓飞,刘立真,于芳,等. 强烈化疗和自体外周血造血干细胞移植及维甲酸治疗晚期神经母细胞瘤 [J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(7): 486-489.
- [4] 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.
- [5] Matthay KK, Atkinson JB, Stram DO, Selch M, Reynolds CP, Seeger RC. Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Children's Cancer Group pilot study [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(11): 2226-2233.
- [6] 王焕民,张金哲,祝秀丹,秦红,李家驹. 小儿恶性肿瘤治愈后远期复发 [J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34(13): 761-763.
- [7] Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, Dau D, Manzitti C, Conte M, et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(16): 2835-2842.
- [8] Lau L, Tai D, Weitzman S, Grant R, Baruchel S, Malkin D. Factors influencing survival in children with recurrent neuroblastoma [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26(4): 227-232.
- [9] Miles SA, Sandler AD. CpG oligonucleotides for immunotherapeutic treatment of neuroblastoma [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(3): 275-282.
- [10] Park JR, Digiusto DL, Slovak M, Wright C, Naranjo A, Wagner J, et al. Adoptive transfer of chimeric antigen receptor re-directed cytolytic T lymphocyte clones in patients with neuroblastoma [J]. *Mol Ther*, 2007, 15(4): 825-833.
- [11] Shusterman S, Maris JM. Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2005, 228(1-2): 171-179.

(本文编辑:邓芳明)