

5 岁以上神经母细胞瘤患者的临床特点及疗效分析

张谊 张伟令 黄东生 韩涛 支天 李静 易优 文圆 李凡 梅妍妍 杜燕燕

(首都医科大学附属北京同仁医院儿科, 北京 100176)

[摘要] **目的** 总结5岁以上神经母细胞瘤(NB)患儿的临床特点及疗效,为改善其预后提供理论基础。**方法** 回顾性分析54例初治NB患儿临床资料,进行临床特点、疗效总结以及Kaplan-Meier生存分析。**结果** 54例患儿中男36例、女18例,均为3、4期。以腹膜后占位最多见(76%, 41/54),其次为纵隔占位(18%, 10/54)、椎管内占位(4%, 2/54)和盆腔占位(2%, 1/54)。截止至随访日期,54例患儿中存活30例(56%):无病生存23例(77%,其中9例为复发再度化疗后完全缓解)、肿瘤部分缓解6例(20%,均为复发再度化疗患儿)、进展1例(3%,为复发再度化疗后进展);死亡24例(44%),其中22例为复发再度化疗后死亡、2例为初治期间多脏器衰竭死亡;治疗、随访期间共38例复发。Kaplan-Meier生存分析提示:54例患儿平均生存时间53.8个月;3期患儿总生存率(OS)为80%,高于4期患儿(53%),差异具有统计学意义($P<0.01$);复发患儿平均生存时间(51.68个月)低于无复发病例(62.57个月),差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 年长儿NB临床分期多属晚期,但规律治疗仍可提高疗效,应增加患儿信心,坚持规范治疗。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1217-1221]

[关键词] 神经母细胞瘤;化疗;手术;预后;儿童

Clinical features and outcomes of neuroblastoma patients aged above 5 years

ZHANG Yi, ZHANG Wei-Ling, HUANG Dong-Sheng, HAN Tao, ZHI Tian, LI Jing, YI You, WEN Yuan, LI Fan, MEI Yan-Yan, DU Yan-Yan. Department of Pediatrics, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100176, China (Huang D-S, Email:hds5180@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features and outcomes of neuroblastoma (NB) children aged above 5 years, and to provide a theoretical basis for improving prognosis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 54 previously untreated NB children, and their clinical features and outcome were analyzed. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. **Results** Among the 54 children, there were 36 boys and 18 girls, and all of them had stage 3 or 4 NB. Of all the children, 41 (41/54, 76%) had retroperitoneal space-occupying lesions, 10 (10/54, 18%) had mediastinal space-occupying lesions, 2 (2/54, 4%) had intraspinal space-occupying lesions, and 1 (1/54, 2%) had pelvic space-occupying lesions. At the end of the follow-up, 30 children (30/54, 56%) survived, among whom 23 (77%) achieved disease-free survival (9 achieved complete remission after chemotherapy for recurrence), 6 (20%) achieved partial remission of tumor (all of them received chemotherapy again due to recurrence), and 1 (3%) experienced progression (with progression after chemotherapy again due to recurrence); 24 children (44%) died, among whom 22 died after chemotherapy again due to recurrence and 2 died of multiple organ failure during the first treatment. According to the Kaplan-Meier survival analysis, the mean survival time was 53.8 months, and the children with stage 3 NB had a significantly higher overall survival rate than those with stage 4 NB (80% vs 53%; $P<0.01$). The children with recurrence had a significantly lower mean survival time than those without recurrence (51.68 months vs 62.57 months; $P<0.01$). **Conclusions** Older children often have late-stage NB, but standard treatment can improve their outcomes.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(12): 1217-1221]

Key words: Neuroblastoma; Chemotherapy; Surgery; Prognosis; Child

[收稿日期] 2016-06-04; [接受日期] 2016-09-07

[基金项目] 首都发展基金专项青年项目(首发-2014-4-054);北京市215高层次人才培养项目(BJRC-2016-3-018)。

[作者简介] 张谊,女,博士,副主任医师。

[通信作者] 黄东生,男,主任医师,教授。

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是儿童最常见的外周神经来源的恶性肿瘤, 约占儿童恶性肿瘤的 7%~10%^[1]。国际神经母细胞瘤分期系统 (International Neuroblastoma Staging System, INSS) 将 NB 分为 1~4 期和特殊 4S 期^[2], 60% 年长儿的 3~4 期 NB, 以及 80% 的婴幼儿 3~4 期 NB 伴有骨髓浸润^[3]。3 期或 4 期 NB 属于晚期, 恶性程度高、进展快, 又以 4 期恶性程度最高、预后最差, 5 岁以上的 4 期患儿生存率仅为 18%~32%, 但 1 岁以内发病的特殊 4S 期患儿 2 年无病生存率可达 80% 以上^[3]。各国儿童实体肿瘤协作组将年龄作为 NB 高危因素之一, 5 岁以上 NB 患儿的临床特点、治疗效果以及预后是否有特殊性, 国内外的系统总结较少。因此本研究从 2006 年 2 月至 2016 年 1 月我院收治的 198 例 NB 患儿中选取 54 例 5 岁以上患儿, 研究其发病特点、临床疗效及预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从 2006 年 2 月至 2016 年 1 月我院儿科收治的经病理确诊的 198 例 NB 患儿 (男 129 例、女 69 例, 2 期 1 例、3 期 33 例、4 期 154 例、4S 期 10 例) 中选取 5 岁以上 (含 5 岁) 的病例 54 例。54 例患儿年龄 5 岁至 15 岁 6 个月, 平均年龄 6.9 ± 2.3 岁, 男 36 例、女 18 例; 其中 3 期 5 例、4 期 49 例; 病理分型: 神经母细胞瘤未分化型 33 例 (1 例 3 期, 32 例 4 期), 部分分化型 20 例 (4 例 3 期, 16 例 4 期), 神经母细胞瘤分化型 1 例 (3 期)。病理分型参照美国 COG (Children's Oncology Group) 标准^[4]。

1.2 诊疗方案

治疗采取化疗结合手术。根据 COG 的 NB 化疗原则, 主要以环磷酰胺 (CTX)、长春新碱 (VCR)、阿霉素 (ADR)、顺铂 (CDDP)、依托泊苷 (VP-16) 等为主进行联合化疗。对于肿瘤巨大者可术前先行 2~4 个周期化疗减容。常规化疗周期的设定: 3 期患儿连续化疗不超过 12 个周期, 4 期患儿连续化疗不超过 18 个周期, 根据缓解情况调整化疗周期。自体外周血造血干细胞移植 (auto-peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT) 可于完全

缓解或部分缓解后进行。对于复发病例可行放疗。

1.3 血清神经元特异性烯醇化酶检测

神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 检测采用酶联免疫定量法检测, 试剂盒购自 Fujirebio Diagnostics AB 公司。54 例患儿于每周期化疗前、每周期化疗第 7 天检测血清 NSE。

1.4 MYCN 基因检测

42 例患儿的病理标本采取免疫组化方法进行 MYCN 基因定性检测。病理组织切片后经抗原封闭及修复, 加入一抗工作液 (anti-NMYC 兔多克隆抗体鼠源单克隆抗体, 武汉伊莱瑞特生物科技有限公司) 及显色剂后, 经 PBS 液冲洗后加入二抗工作液 (HRP-Rabbit Anti-human IgG, 武汉伊莱瑞特生物科技有限公司), PBS 缓冲液漂洗后经苏木素复染及脱水干燥。

32 例 MYCN 基因定性检测阳性的标本采用 FISH 荧光免疫进行 MYCN 基因定量检测: TaqDNA 聚合酶、dNTP 为 Promega 公司产品; 蛋白酶 K 为 Merck 公司产品; Marker PUC 18 质粒 DNA Hea III 酶切片段为 Sigma 公司产品。PCR 扩增引物为 5'-CCCAGCGAGACATCTGGAAGAA-3', 5'-GAGAAGCCGCTCCACATGC-AGTC-3'。定量判定标准: 拷贝数 ≤ 4 倍为阴性, >5 倍为阳性, 其中 >10 倍提示预后不良。

1.5 疗效判断及随访

疗效判断标准^[5]: 完全缓解 (complete remission, CR): 经治疗后肿瘤消失、肿瘤标记物恢复正常; 部分缓解 (partly remission, PR): 治疗后肿瘤缩小 $>50\%$, 或肿瘤标志物下降 2 个标准差以上; 进展 (disease progress, DP): 原发灶或转移灶肿瘤增大, 血清肿瘤标记物持续增高; 复发: 停止治疗 >3 个月后出现新的瘤灶, 或血清肿瘤标记物增高 2 个标准差以上 (含 2 个标准差)。

54 例患儿均接受系统治疗, 无放弃治疗者, 最长随访至 2016 年 1 月。死亡、放弃治疗、失访为事件终点。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理。计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析进行统计。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

54例患儿3期5例,4期49例。原发部位以腹膜后为主的占76%(41/54),其次为纵隔(18%,10/54)、椎管内(4%,2/54),盆腔(2%,1/54)。初诊症状包括无痛性包块(24%,13/54),关节肿痛(24%,13/54),腹痛(22%,12/54)、发热(11%,6/54),咳嗽伴发热(11%,6/54),眼眶肿物、面瘫(7%,4/54)等。49例4期NB患儿的远处转移中骨转移43例(88%),骨髓转移32例(65%),远处淋巴结转移25例(51%),颅内转移10例(20%),肝转移6例(12%),肺转移5例(10%),纵膈转移3例(6%),椎管转移2例(4%),以及其他部位转移包括胸腹腔积液、软组织侵犯等9例(18%)。见表1。

表1 49例4期患儿的远处转移部位

转移部位	例数	构成比(%)
骨	43	88
骨髓	32	65
淋巴结	25	51
颅内	10	20
其他部位*	9	18
肝	6	12
肺	5	10
纵膈	3	6
椎管	2	4

注: * 其他部位转移包括胸腹腔积液、软组织侵犯。

2.2 肿瘤标志物检测

54例患儿初诊时血清NSE均高于正常(正常值:0~15.2 ng/dL),其中52例(96%)高于正常2倍以上。42例行MYCN基因定性检测,呈+~++++;其中32例患儿进行了MYCN基因定量检测,拷贝数>5倍的6例(16%)患儿均为4期;4例死亡(其中2例拷贝数>10倍)、2例PR,生存率仅为33.3%(2/6)。

2.3 临床疗效

54例患儿均接受系统治疗,化疗+手术治疗

的26例(48%),化疗+手术+放疗的8例(15%),化疗+手术+APBSCT的15例(28%),化疗+手术+放疗+APBSCT的5例(9%)。化疗6~49个周期,平均 17 ± 10 个周期。54例患儿均获随访,最长随访至2016年1月,中位随访时间30个月(8~99个月)。治疗、随访期间复发38例(1例3期,37例4期),平均复发时间 10 ± 6 个月;无复发16例(3期3例、4期13例)。38例复发患儿均继续治疗,死亡22例(58%),其中3期1例、4期21例,存活16例(进展1例、部分缓解6例、完全缓解9例)。Kaplan-Meier生存分析提示复发患儿平均生存时间(51.7个月,95%可信区间为41.3~62.1个月)低于无复发病例的平均生存时间(62.6个月,95%可信区间为41.1~84.0个月),差异有统计学意义($\chi^2=8.963$, $P=0.003$)。见图1。

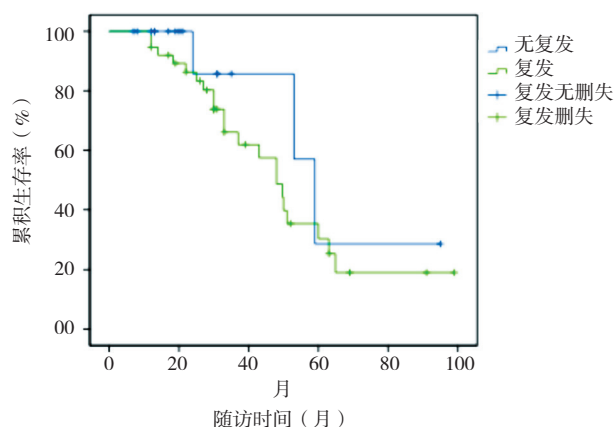


图1 有/无复发患儿的生存曲线

截止至随访日期,54例患儿死亡24例(44%),其中2例为初治期间因多脏器衰竭死亡、22例为复发继续治疗后死亡,23例为4期、1例为3期患儿;存活30例(56%),其中无病生存23例(77%),4例为3期、19例为4期;肿瘤部分缓解6例(20%),进展1例(3.0%)。Kaplan-Meier生存分析提示:54例患儿平均生存时间为53.8个月,95%可信区间为44.3~63.4个月,见图2。3期患儿(5例)的总生存率(overall survival, OS)为80%,高于4期患儿(53%),差异具有统计学意义($\chi^2=11.094$, $P=0.0001$)。

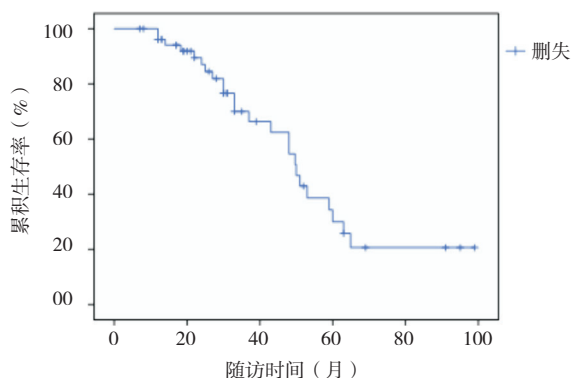


图2 54例患儿的累积生存率

3 讨论

神经母细胞瘤(NB)来源于原始神经嵴细胞,是小儿最常见的恶性实体肿瘤之一,发病率仅低于白血病和中枢神经系统肿瘤^[6]。一般男孩略多于女孩^[6]。但本组病例中男女病例为2:1,男孩明显较多,可能与我国男孩就诊率高于女孩有关。NB 80%见于5岁以内^[6]。本组5岁及以上NB患儿所占比例为27.3%(54/198),略高于报道,可能与我院多收治复发、晚期病例有关。NB好发于腹膜后,其他好发部位包括纵隔、腹膜后交感神经节、盆腔及头颈部等^[7]。本组病例以腹膜后占位为原发的占75.9%,其它较为常见的原发部位为纵隔、盆腔、椎管等,与报道基本一致。NB的常见初诊症状一般与原发部位密切相关^[7],如腹膜后NB多表现为无痛性包块、不明原因发热及腹痛,部分患儿可因局部压迫出现呕吐、纳差等消化道症状;颈部和纵隔NB可发生面瘫、吞咽困难以及咳嗽等呼吸道症状;而盆腔NB可因局部压迫出现便秘、腹胀、排尿不畅等临床表现。本组病例中初诊以无痛性包块发病的占24.1%,腹痛、发热占33.3%,与原发灶为腹膜后占位为主相一致。值得注意的是,有报道^[8]显示小儿NB有50%~70%的早期骨髓转移发生率。虽然本组病例骨髓转移比例(65%)与文献报道基本一致,但多发骨转移达到88%,明显高于骨髓转移。是否多发骨转移是年长儿NB的特点之一,值得进一步探讨。

本研究54例患儿均为3、4期病例,且以4期为主,说明5岁以上的初诊NB患儿多以晚期为

主。NB的瘤细胞分化程度越差,预后越差^[7],但本组病例由于分期较晚、治疗时间长、随访过程中病情变化多,未就病理分型与预后进行相关分析。

NSE主要分布在神经元和神经内分泌细胞,已被证实是NB重要的肿瘤标记物之一,90%以上的NB患儿在初诊时NSE明显增高^[9]。本组病例初诊时NSE明显增高者达到96%(52/54),与文献报道一致。MYCN基因扩增是NB预后不良的高危因素^[10]。本组行MYCN基因定性检测的42例患儿均为阳性,但MYCN基因拷贝数明显扩增的仅6例,其中2例生存、4例死亡,死亡患儿中基因拷贝数>10倍的有2例,说明MYCN基因高拷贝与预后不良相关,与Carter等^[10]报道相符。本研究部分较早收集的病例未进行MYCN基因定量检测,因此没有对所有4期或者死亡病例的MYCN基因扩增情况进行分析,应进一步行MYCN基因拷贝数与预后关系的前瞻性研究。

目前3期NB的治疗主要以手术切除辅以化疗,而4期病例则采取术前诱导化疗、延期手术、术后化疗及放疗等方案,对于治疗后达缓解的4期患儿提倡予以自体外周血造血干细胞移植^[11]。但神经母细胞瘤恶性程度高,即使采用上述综合治疗,晚期患儿的生存率仍较低。Rojas等^[12]报道,50例高危NB患儿随访5年的OS最低为33%、最高可达83%。本研究所有病例均采用化疗及手术治疗,部分病例采用了放疗及APBSCT,平均化疗周期达 17 ± 10 ,最长达到49个周期。本研究化疗周期长可能与复发病例较多(复发38例,占70%)、病理分型以未分化为主、确诊时多为4期等多种因素有关。虽然本组病例化疗周期较长,但总生存率达到55.6%,与文献报道的临床疗效一致或略高。本组38例复发患儿的平均生存时间达51.7个月,虽然低于未复发病例,但总生存时间仍较长。说明年长儿NB病例虽然病情较重、分期较晚,但坚持个体化治疗仍可取得较好的临床疗效。

综上所述,5岁以上的NB多以晚期病例为主,易复发、治疗周期长,病情变化多,但经规范治疗仍可取得较好的疗效。因此,应增强年长NB患儿治疗的信心,同时积极探索早期发现、早期诊断的方法。

[参 考 文 献]

- [1] Evans AE. Neuroblastoma[M]//Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, et al. A historical perspective 1984-1998. 2nd edition. American: Elsevier & Baylor University Press, 2000: 1-19.
- [2] Akramipour R, Zargooshi J, Rahimi Z. Infant with concomitant presence of Hernia/Hydrocele and Primary Paratesticular Neuroblastoma. A diagnostic and therapeutic challenge[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2009, 31(5): 349.
- [3] Moreno F, Lopez MJ, Palladino M, et al. Childhood neuroblastoma: incidence and survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA network 2000-2012[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(8): 1362-1367.
- [4] Peinemann F, van Dalen EC, Berthold F. Rapid COJEC induction therapy for high-risk neuroblastoma patients-cochrane review[J]. Klin Padiatr, 2016, 228(3): 130-134.
- [5] Hoy SM. Dinutuximab: a review in high-risk neuroblastoma[J]. Target Oncol, 2016, 11(2): 247-253.
- [6] 董蓓. 神经母细胞瘤 [M]// 董蓓, 金先庆, 高解春. 小儿肿瘤外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 614-629.
- [7] Ozerov SS, Samarin AE, Andreev ES, et al. Neurosurgical aspects of the treatment of neuroblastoma patients[J]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, 2016, 80(3): 50-57.
- [8] Escobar MA, Grosfeld JL, Powell RL, et al. Long-term outcomes in patients with stage IV neuroblastoma[J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(2): 377-381.
- [9] Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJ, et al. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours[J]. Lancet, 1981, 1(8224): 808-811.
- [10] Carter DR, Sutton SK, Pajic M, et al. Glutathione biosynthesis is upregulated at the initiation of MYCN-driven neuroblastoma tumorigenesis[J]. Mol Oncol, 2016, 10(6): 866-878.
- [11] 黄东生, 张谊. 自体外周血造血干细胞移植在儿童神经母细胞瘤中的作用 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2014, 19(2): 61-64.
- [12] Rojas Y, Jaramillo S, Lyons K, et al. The optimal timing of surgical resection in high-risk neuroblastoma [J]. J Pediatr Surg, 2016, S0022-3468(16): 30110-30115.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

《国际神经病学神经外科学杂志》征稿征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于 1974 年, 由教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“北京大学图书馆中文核心期刊”和“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。

《国际神经病学神经外科学杂志》现主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究, 及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流, 为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿, 通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为 CN 43-1456/R, ISSN 1673-2642, 邮发代号 42-11, 全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊, 每期定价 13 元, 全年定价 78 元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金, 保证刊物的健康发展, 本刊将竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务, 并长期向各级医疗单位征集协办单位, 具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号(中南大学湘雅医院内) 《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部, 邮编: 410008, 电话/传真: 0731-84327401, E-mail 地址: jinn@vip.163.com, 网址: <http://www.jinn.org.cn/>。