

单中心儿童高危神经母细胞瘤自体造血干细胞移植的疗效分析

王李慧 陈凯 张娜 杨静薇 张婷 邵静波

(上海市儿童医院/上海交通大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科, 上海 200040)

[摘要] **目的** 探讨大剂量化疗联合自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) 治疗高危神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 患儿的疗效。**方法** 回顾性选择2013年1月—2021年12月期间上海市儿童医院收治的予以大剂量化疗联合ASCT的29例高危NB患儿为研究对象, 分析患儿的临床特点及预后。**结果** 29例大剂量化疗联合ASCT的患儿中, 男18例 (62%), 女11例 (38%), 中位发病年龄为36 (27, 59) 个月。根据国际神经母细胞瘤分期系统标准分期, III期6例 (21%), IV期23例 (79%), 初诊时常见转移部位为骨22例 (76%)、骨髓21例 (72%)、颅内4例 (14%)。29例患儿ASCT后造血功能均获得满意重建, 中位随访时间为25 (17, 45) 个月, 移植后持续完全缓解21例 (72%), 复发8例 (28%), 3年总生存率及无事件生存率分别为68.9% ± 16.1%、61.4% ± 14.4%。存在骨髓转移、神经元特异性烯醇化酶 ≥ 370 ng/mL、骨髓免疫分型阳性可降低患儿的3年无事件生存率 ($P < 0.05$)。**结论** 初诊时存在骨髓转移的高危NB患儿预后差。ASCT联合大剂量化疗可有效改善NB患儿预后, 且安全性高。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (5): 476-482]

[关键词] 神经母细胞瘤; 自体造血干细胞移植; 预处理方案; 预后; 儿童

Effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of high-risk neuroblastoma in children: a single-center clinical study

WANG Li-Hui, CHEN Kai, ZHANG Na, YANG Jing-Wei, ZHANG Ting, SHAO Jing-Bo. Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China (Shao J-B, Email: sjbobo@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the effectiveness of high-dose chemotherapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma (NB). **Methods** A retrospective analysis was performed on 29 children with high-risk NB who were admitted to Shanghai Children's Hospital and were treated with high-dose chemotherapy combined with ASCT from January 2013 to December 2021, and their clinical features and prognosis were analyzed. **Results** Among the 29 children treated by high-dose chemotherapy combined with ASCT, there were 18 boys (62%) and 11 girls (38%), with a median age of onset of 36 (27, 59) months. According to the International Neuroblastoma Staging System, 6 children (21%) had stage III NB and 23 children (79%) had stage IV NB, and the common metastatic sites at initial diagnosis were bone in 22 children (76%), bone marrow in 21 children (72%), and intracranial in 4 children (14%). All 29 children achieved reconstruction of hematopoietic function after ASCT. After being followed up for a median time of 25 (17, 45) months, 21 children (72%) had continuous complete remission and 8 (28%) experienced recurrence. The 3-year overall survival rate and event-free survival rate were 68.9% ± 16.1% and 61.4% ± 14.4%, respectively. Presence of bone marrow metastasis, neuron-specific enolase ≥ 370 ng/mL and positive bone marrow immunophenotyping might reduce the 3-year event-free survival rate ($P < 0.05$). **Conclusions** Children with high-risk NB who have bone marrow metastasis at initial diagnosis tend to have a poor prognosis. ASCT

[收稿日期] 2023-01-03; [接受日期] 2023-03-31

[基金项目] 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC22020210); 上海市儿童医院院级课题 (2020YGZM05)。

[作者简介] 王李慧, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 邵静波, 女, 主任医师。Email: sjbobo@sina.com。

combined with high-dose chemotherapy can effectively improve the prognosis of children with NB with a favorable safety profile.
[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(5): 476-482]

Key words: Neuroblastoma; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Conditioning regimen; Prognosis; Child

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是儿童最常见的颅外实体肿瘤, 占儿童癌症相关死亡的12%^[1]。NB来自交感神经系统, 可发生于肾上腺髓质及沿颈部至盆腔的交感神经节链上^[2], 易转移到其他部位, 超半数患者在初诊时已存在远处转移。高危NB目前标准的治疗方案包括3个方面, (1) 诱导治疗: 强化学药物治疗 (简称化疗) + 自体造血干细胞采集; (2) 巩固治疗: 手术+自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) + 放疗; (3) 维持治疗: 抗双唾液酸神经节苷脂 (disialanglioside, GD2) 治疗+维甲酸。目前国内高危NB的5年总生存 (overall survival, OS) 率仍较低 (<30%)^[3], 而国外高危患儿采用完整的标准治疗方案, 患儿长期存活率从30%提高至50%左右^[4]。ASCT是高危NB治疗的重要环节。目前常用卡铂/依托泊苷/环磷酰胺 (carboplatin/etoposide/cyclophosphamide, CEC) 方案和白消安/马法兰 (busulfan/melphalan, Bu/Mel) 作为预处理, 不同方案的毒性反应报道不一, 尚无明确针对NB的最佳ASCT预处理方案, 且国内外关于移植前动员及采集的相关报道较少。本研究总结了上海市儿童医院血液肿瘤科采用大剂量化疗联合ASCT的29例高危NB患儿的临床特点, 分析不同预处理方案的相关疗效及不良反应, 不同动员药物对干细胞采集的临床效果, 探讨影响高危NB患儿3年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率的相关因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2013年1月—2021年12月期间上海市儿童医院收治的予以大剂量化疗联合ASCT的29例高危NB患儿的临床资料。剔除外院确诊且未在我院行正规化疗≥3个疗程的NB患儿。NB治疗方案均由患儿家属知情同意后, 本研究由上海市儿童医院医学伦理委员会审核通过 (2020R135-E02)。

1.2 资料收集

收集患儿临床情况 (发病年龄、性别、确诊

时间、确诊方式、主诉、肿瘤原发部位、转移部位)、实验室检查 [神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、铁蛋白、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、24 h尿香草扁桃酸/香草基杏仁酸 (urinary vanillin/vanillic amygdala, VMA)]、肿块病理情况、化疗方案、手术情况、移植相关情况 (采集时间、移植时间、移植细胞数、预处理方案、植入时间、相关并发症)、获得非常好的部分缓解 (very good partial response, VGPR)/完全缓解 (complete remission, CR) 时间、复发情况、生存时间等。

1.3 治疗方案

NB患儿按照上海儿童医学中心 (SCMC) -NB-2009协作组方案及SCMC-NB-2016协作组方案^[5]进行分组及治疗。2016年前高危组采用A (长春新碱+环磷酰胺+顺铂+依托泊苷)、B (异环磷酰胺+吡喃阿霉素+卡铂) 方案交替, 2016年后新增超高危组采用托泊替康方案。诊断明确后化疗4次, 行择期手术, 继续化疗至VGPR后4次, 总疗程平均10次。治疗中经评估可手术切除的残留病灶, 行二次肿瘤清除术。年龄>1岁化疗结束后行ASCT 1次 (一般化疗4~6个疗程后全面影像学评估及骨髓细胞学评估, 评估CR后采集自体造血干细胞)。年龄>2岁行瘤窝放疗, 行ASCT治疗患儿应于移植重建后进行, 剂量为扩大野21.6 Gy, 缩野14.4 Gy。放疗结束后予13-顺式维甲酸160 mg/(m²·d), 14 d/月, 进行维持治疗6个月^[6]。

1.4 自体造血干细胞的采集

在化疗的第4~6个疗程, 评估骨髓未见肿瘤细胞后, 采集造血干细胞, 予人粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 作为动员化疗方案, 我院采用人粒细胞刺激因子注射液 (杭州九源基因工程有限公司, 国药准字: S19990056) 和注射用重组人粒细胞刺激因子 (CHO细胞) (日本中外制药株式会社, 批准文号: S20140019) 2种G-CSF进行动员。采集的单个核细胞目标值>2×10⁶/kg, 采集的造血干细胞于-196℃分袋冻存。

1.5 预处理方案

采用CEC方案和Bu/Mel方案进行预处理。

CEC方案为回输干细胞前第6天至第3天，输注卡铂 $300\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 、依托泊苷 $160\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 和环磷酰胺 $50\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。Bu/Mel方案为回输干细胞前第7天至第5天，输注白消安每次 $0.8\text{ mg}/\text{kg}$ ，每6 h 1次；回输干细胞前第3天至第2天，马法兰 $70\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 。

1.6 预处理相关毒性及评价指标

髓外毒性反应：按 Bearman 等^[7]建立的预处理相关毒性反应分级标准进行评价，包括心脏、肾脏、膀胱、肝脏、肺、中枢神经系统、胃肠道及口腔8个脏器。移植后造血重建标准：移植后连续3 d中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的第1天定义为中性粒细胞植入；血小板计数连续7 d超过 $20 \times 10^9/\text{L}$ 的第8天且脱离输注为血小板植入；未输注红细胞悬液的情况下，血红蛋白连续7 d达到 70 g/L 的第8天为红细胞植入。

1.7 随访

移植后半年内每月随访，半年后每3个月随访。采用电话随访、门诊复查的方式进行随访。EFS期指诊断至复发、进展、继发性恶性肿瘤或死亡的时间，以先发生者为准。OS期指诊断至死亡的时间。失访定义为治疗结束后超过6个月未随访，末次随访时间截至2022年5月。

1.8 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分率(%)表示，组间比较采用卡方检验；正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用两样本 t 检验；非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，两组间比较采用Wilcoxon秩和检验；采用Kaplan-Meier生存分析法计算生存率，生存率比较采用log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

29例患儿中，男18例(62%)，女11例(38%)；中位发病年龄为36(27, 59)个月。主诉有发热17例(59%)，腹痛6例(21%)，咳嗽3例(10%)，还有乏力、食欲缺乏、肢体障碍、躯体疼痛、触及肿块、双眼睑双足水肿等。原发部位为后腹膜11例(38%)，肾上腺7例(24%)，纵隔7例(24%)，胸腔1例(3%)，腹腔1例(3%)，原

发部位不详2例(7%)。根据国际神经母细胞瘤分期系统标准^[8]，Ⅲ期6例(21%)，Ⅳ期23例(79%)。初诊时伴有骨转移22例(76%)，骨髓转移21例(72%)，颅内转移4例(14%)，肝脏、淋巴结、肺、胰腺等其他部位转移3例(10%)，多为复合转移；单部位转移患儿仅4例，其中1例骨转移，3例骨髓转移。病理类型为NB 21例(72%)，节细胞性神经母细胞瘤8例(28%)。发病至采用ASCT中位间隔时间为11(10, 13)个月。移植前获得CR 10例(34%)，VGPR 18例(62%)，疾病进展(progressive disease, PD) 1例(3%)。预处理前4例(14%)患儿谷丙转氨酶或肌酸激酶同工酶轻度升高，无临床意义，其余患儿肝肾功能均正常，患儿基本情况见表1。

2.2 动员方案

平均动员开始时间为化疗结束后 $(20 \pm 5)\text{ d}$ 开始予G-CSF动员，化疗结束后20 d内开始动员和20 d后开始动员[$(16 \pm 3)\text{ d}$ vs $(26 \pm 3)\text{ d}$, $t = -1.337$, $P = 0.197$]、国产人粒细胞刺激因子注射液及日本注射用重组人粒细胞刺激因子(CHO细胞)动员后[$(1.2 \pm 0.4)\text{ d}$ vs $(1.4 \pm 0.5)\text{ d}$, $t = -1.082$, $P = 0.290$]采集干细胞达标所需时间差异均无统计学意义。国产人粒细胞刺激因子注射液及日本注射用重组人粒细胞刺激因子(CHO细胞)动员的平均植入时间分别 $(13.4 \pm 2.3)\text{ d}$ 和 $(18.6 \pm 2.7)\text{ d}$ ，使用人粒细胞刺激因子注射液进行动员其造血重建时间更短[$13.0(12.0, 15.0)\text{ d}$ vs $18.0(17.0, 20.5)\text{ d}$, $Z = -3.685$, $P < 0.001$]。

2.3 预处理方案及ASCT

29例患儿中2014—2019年期间采用CEC方案预处理13例(45%)，2018—2021年采用Bu/Mel方案预处理16例(55%)。采用CEC方案和Bu/Mel方案的患儿在采集干细胞前接受化疗平均疗程分别为 (5.8 ± 2.2) 、 (6.2 ± 1.8) 次，采集动员时间均为 $(5.5 \pm 1.4)\text{ d}$ ，总疗程分别为 (9.6 ± 2.3) 、 (10.5 ± 2.2) 次。29例患儿回输单个核细胞中位数为 $4.85(2.61, 8.80) \times 10^8/\text{kg}$ ，CD34⁺细胞中位数为 $2.7(1.03, 6.50) \times 10^6/\text{kg}$ 。CEC方案和Bu/Mel方案回输的CD34⁺细胞中位数分别为 $1.76(1.50, 6.58) \times 10^6/\text{kg}$ 和 $1.00(0.77, 3.52) \times 10^6/\text{kg}$ ($t = -1.057$, $P = 0.305$)。29例患儿于移植后造血功能均获得满意重建，2种预处理方案的粒细胞、红细胞、血小板植入时间差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表2。

表 1 29 例 NB 患儿移植前的一般资料

病例	性别	发病年龄 (月)	INSS 分期	病理	移植前疾病 缓解情况	预处理方案	移植前心/肝/肾功能
1	女	36	Ⅳ期	分化型	VGPR	CEC	正常
2	男	74	Ⅲ期	GNB (混合型)	CR	CEC	正常
3	男	60	Ⅲ期	GNB (混合型)	CR	CEC	正常
4	男	39	Ⅲ期	分化型	CR	CEC	正常
5	女	44	Ⅲ期	GNB (混合型)	CR	CEC	正常
6	女	33	Ⅲ期	分化差型	CR	CEC	正常
7	男	59	Ⅲ期	分化型	CR	CEC	正常
8	男	24	Ⅳ期	神经母细胞瘤	CR	CEC	正常
9	男	59	Ⅳ期	GNB	VGPR	CEC	正常
10	女	34	Ⅳ期	小圆细胞恶性肿瘤	VGPR	CEC	正常
11	男	37	Ⅳ期	分化型	VGPR	Bu/Mel	ALT 轻度升高
12	男	72	Ⅳ期	未分化型	VGPR	CEC	正常
13	男	35	Ⅳ期	NB 化疗后改变	CR	CEC	正常
14	男	60	Ⅳ期	GNB	CR	CEC	正常
15	男	73	Ⅳ期	NB 化疗后改变	VGPR	Bu/Mel	正常
16	男	28	Ⅳ期	NB 伴化疗后改变	VGPR	Bu/Mel	正常
17	女	30	Ⅳ期	分化型	VGPR	Bu/Mel	正常
18	男	20	Ⅳ期	NB 伴化疗后改变	VGPR	Bu/Mel	CK-MB 轻度升高
19	男	20	Ⅳ期	NB	VGPR	Bu/Mel	正常
20	女	76	Ⅳ期	NB 伴化疗后改变	CR	Bu/Mel	正常
21	女	34	Ⅳ期	GNB (结节型)	VGPR	Bu/Mel	正常
22	男	52	Ⅳ期	NB 化疗后改变	VGPR	Bu/Mel	正常
23	男	22	Ⅳ期	NB	VGPR	Bu/Mel	CK-MB 轻度升高
24	女	24	Ⅳ期	NB 化疗后改变	VGPR	Bu/Mel	ALT 轻度升高
25	女	34	Ⅳ期	GNB (混合型)	VGPR	Bu/Mel	正常
26	女	52	Ⅳ期	GNB (混合型)	VGPR	Bu/Mel	正常
27	男	24	Ⅳ期	NB 化疗后改变	VGPR	Bu/Mel	正常
28	男	64	Ⅳ期	分化型	PD	Bu/Mel	正常
29	女	26	Ⅳ期	NB 广泛改变伴淋巴结转移	VGPR	Bu/Mel	正常

注：[INSS] 国际神经母细胞瘤分期系统；[CEC] 卡铂/依托泊苷/环磷酰胺；[Bu/Mel] 白消安/马法兰；[VGPR] 非常好的部分缓解；[CR] 完全缓解；[PD] 疾病进展；[GNB] 节细胞性神经母细胞瘤；[NB] 神经母细胞瘤；[ALT] 谷丙转氨酶；[CK-MB] 肌酸激酶同工酶。

表 2 2 种预处理方案粒细胞、红细胞、血小板
植入时间比较 $[M(P_{25}, P_{75}), d]$

预处理 方案	例数	粒细胞 植入时间	红细胞 植入时间	血小板 植入时间
CEC	13	12(11, 14)	20(17, 30)	13(0, 17)
Bu/Mel	16	11(10, 13)	21(12, 26)	0(0, 17)
Z 值		-0.696	-0.284	-0.537
P 值		0.487	0.776	0.591

注：[CEC] 卡铂/依托泊苷/环磷酰胺；[Bu/Mel] 白消安/马法兰。

2.4 预处理相关毒性反应分级及预处理期间其他并发症

1 例患儿出现Ⅱ级出血性膀胱炎，5 例患儿出

现Ⅰ级肝功能损害，均在 CEC 方案预处理患儿中，无其他脏器毒性反应表现。所有患儿预处理期间均未发生Ⅲ级以上器官毒性反应。在骨髓空巢期，24 例（83%）患儿出现感染症状，但未出现Ⅲ级以上感染。CEC 方案和 Bu/Mel 方案预处理患儿的感染发生率差异无统计学意义（9/13 vs 15/16， $\chi^2=3.044$ ， $P=0.144$ ），CEC 方案预处理患儿脏器功能损害发生率高于 Bu/Mel 方案（6/13 vs 0/16， $\chi^2=9.311$ ， $P=0.004$ ）。

2.5 随访

截至 2022 年 5 月，中位随访时间为 25（17，45）个月，持续 CR 21 例（72%），8 例（28%）患

儿复发，平均复发时间为（34±20）个月。1例患儿院外复发，复发部位不详，其余7例患儿中有6例为多部位复发，其中骨髓复发5例，1例为单纯中枢复发。复发后5例患儿死于治疗后PD。单因素分析结果显示，NSE水平、有骨髓转移、骨髓免疫分型阳性与患儿3年EFS率低相关（表3）。29例患儿3年OS率及EFS率分别为68.9%±16.1%、61.4%±14.4%。

表3 大剂量化疗联合ASCT高危NB患儿预后的单因素分析

项目	3年EFS率				3年OS率			
	例数	均数 ± 标准误 (%)	χ^2 值	P值	例数	均数 ± 标准误 (%)	χ^2 值	P值
预处理方案								
CEC	13	66.7 ± 15.7	0.416	0.519	13	77.8 ± 13.9	0.313	0.576
Bu/Mel	16	70.3 ± 14.8			16	93.3 ± 6.4		
采集时骨髓活检*								
阳性	5	100 ± 0	0.234	0.629	5	100 ± 0	1.571	0.210
阴性	15	58.4 ± 14.0			15	75.3 ± 13.3		
骨髓 <i>N-myc</i> 基因扩增*								
阳性	5	50.0 ± 35.4	1.720	0.432	5	100 ± 0	4.950	0.084
阴性	21	68.9 ± 13.6			21	77.8 ± 13.9		
总 <i>N-myc</i> 基因扩增*								
阳性	6	41.7 ± 30.4	2.988	0.224	6	87.5 ± 11.7	0.216	0.898
阴性	14	68.3 ± 13.7			14	77.8 ± 13.9		
NSE (ng/mL)*								
≥370	10	21.4 ± 18.8	13.753	0.001	10	44.4 ± 31.9	1.210	0.546
<370	16	72.9 ± 16.5			16	87.5 ± 11.7		
LDH (U/L)*								
≥587	12	27.8 ± 22.1	5.505	0.064	12	45.5 ± 32.4	3.999	0.135
<587	13	68.6 ± 18.6			13	85.7 ± 13.2		
24 h尿VMA*								
升高	11	27.3 ± 21.8	2.280	0.320	11	66.7 ± 27.2	0.994	0.608
未升高	7	66.7 ± 27.2			7	66.7 ± 27.2		
有无骨髓转移								
有	21	43.1 ± 17.1	4.706	0.030	21	65.1 ± 18.0	2.074	0.150
无	8	100 ± 0			8	100 ± 0		
有无骨转移								
有	11	53.3 ± 15.2	1.074	0.300	11	83.3 ± 15.2	0.002	0.965
无	18	75.0 ± 15.8			18	78.7 ± 15.1		
有无肝脏转移								
有	3	100 ± 0	0.494	0.482	3	100 ± 0	0.211	0.646
无	26	62.5 ± 12.8			26	78.5 ± 11.6		
转移数目								
0	6	100 ± 0	3.314	0.346	6	100 ± 0	3.999	0.262
1	4	50.0 ± 25.0			4	66.7 ± 17.2		
2	12	30.0 ± 24.7			12	61.1 ± 25.5		
≥3	7	75.0 ± 21.7			7	100 ± 0		
单纯骨髓转移和包括骨髓的多部位转移								
单纯骨髓转移	3	33.3 ± 27.6	0.074	0.786	3	50.0 ± 35.4	0.537	0.464
骨髓伴其他部位转移	18	44.8 ± 21.6			18	75.3 ± 17.4		
INSS分期								
Ⅲ期	6	100 ± 0	3.290	0.070	6	100 ± 0	1.424	0.233
Ⅳ期	23	49.6 ± 16.0			23	69.6 ± 16.1		

表 3 (续)

项目	3 年 EFS 率				3 年 OS 率			
	例数	均数 ± 标准误 (%)	χ^2 值	P 值	例数	均数 ± 标准误 (%)	χ^2 值	P 值
骨髓免疫分型*								
阳性	18	36.1 ± 10.0	3.211	0.041	18	75.3 ± 13.4	0.165	0.685
阴性	9	75.0 ± 14.0			9	83.3 ± 15.2		
化疗方案*								
超高危	21	55.1 ± 16.6	1.656	0.437	21	79.2 ± 15.0	0.046	0.977
高危	7	80.0 ± 17.9			7	80.0 ± 17.9		

注：[CEC] 卡铂/依托泊苷/环磷酰胺；[Bu/Mel] 白消安/马法兰；[NSE] 神经元特异性烯醇化酶；[LDH] 乳酸脱氢酶；[VMA] 香草基杏仁酸；[INSS] 国际神经母细胞瘤分期系统。*总例数不足 29 例与资料存在删失有关。

3 讨论

本研究回顾性分析 29 例经大剂量化疗联合 ASCT 的高危组 NB 患儿的临床资料，其中 6 例Ⅲ期 NB 患儿的 3 年 EFS 率为 100%，优于本中心前期报道的 3 年 EFS 率 66%^[9]，提示 ASCT 可改善Ⅲ期 NB 患儿的 EFS 率。有无远处转移是初诊肿瘤患儿临床评估的重点，是主要临床分期依据，与患儿预后密切相关。但不同转移部位对 NB 患儿预后的影响尚无定论。本研究结果显示，骨和骨髓为常见转移部位，与文献报道^[10-11]相符。本研究数据表明，骨髓免疫分型阳性、存在骨髓转移及 NSE≥370 ng/mL 可显著影响患儿预后。马越^[12]针对 472 例 NB 患儿进行回顾性分析，认为骨髓转移、骨转移、NSE 升高大于正常值上限 2 倍、*N-myc* 基因扩增对预后的影响有统计学意义，且骨髓转移是 NB 独立的预后影响因素。Moreno 等^[13]对 1 820 例高危组 NB 患儿进行回顾性研究发现，骨髓转移、LDH、*N-myc* 基因扩增可作为筛选超高危组的指标，与患儿不良预后有关。苏雁等^[14]发现骨髓转移是 *N-myc* 基因未扩增高危组 NB 预后不良的相关因素。纳入的研究对象不同及不同医疗机构治疗方案的差异可能导致研究结果不尽相同。本研究仅发现存在骨髓转移的 NB 患儿预后差，但骨转移及中枢转移对患儿预后的影响不明显。造成这些差异的原因也可能是存在骨髓转移的 NB 患儿大多伴骨转移，骨髓转移与骨转移关系密切。本研究未提示 *N-myc* 基因扩增对预后存在明显影响，可能是与本次随访资料存在部分删失或与该疾病已达Ⅳ期，其临床情况及预后差有关。LDH 是反映全身肿瘤负荷的一项重要指标，Moroz 等^[15]在调整年龄、*N-myc* 基因扩增和分期的多变量分析中，认为 LDH 是预后的独立影响因素，LDH 值越高，患儿预后越差。本

研究中 LDH 对 NB 患儿预后无影响，可能与样本量较小且存在初诊时部分数据的删失有关。有报道存在单部位转移或多部位转移的患儿 5 年 OS 率及 EFS 率差异无统计学意义^[10]，本研究结果与之一致。Katzenstein 等^[16]认为移植前评估为 VGPR/CR 的 NB 患儿相较于部分缓解/未缓解的患儿预后好，本中心患儿移植前大部分获得 VGPR 或 CR，3 年 EFS 率为 65%。

本研究中不同种类的 G-CSF 动员的造血重建时间差异存在统计学意义，国产人粒细胞刺激因子注射液动员的造血重建时间短于日本注射用重组人粒细胞刺激因子 (CHO 细胞)，改变了以往我们认为进口药物动员效果更好的观点。合理的剂量和高效低毒的预处理方案是决定造血干细胞移植成败的关键。Ladenstein 等^[17]研究结果表明 CEM 和 Bu/Mel 预处理方案的 3 年 EFS 率分别为 38% 与 50% ($P<0.05$)，Bu/Mel 方案改善了高危 NB 患儿的 EFS 率，且较 CEM 方案引起的严重不良事件少。我院在不同时期分别采用 CEC 和 Bu/Mel 2 种预处理方案，在植入时间、感染发生率方面的差异均无统计学意义，今后需扩大样本量进一步随访。采用 CEC 方案进行预处理的患儿中，有 6 例出现不同程度的脏器损害，而 Bu/Mel 方案预处理的患儿均无脏器损害情况，提示 Bu/Mel 较 CEC 方案导致脏器损害等不良反应小，并未增加远期并发症的发生率。目前学者开始研究串联 ASCT 的作用，希望能进一步改善预后。国外非随机临床试验结果表明，2 次序贯移植甚至多次自体移植能改善高危 NB 的生存率。Park 等^[18]研究表明 2 次移植和单次移植 3 年 EFS 率分别为 62% 和 48% ($P=0.006$)，这表明 2 次移植可有效改善预后。目前认为获得 VGPR/CR 的 NB 患儿在 ASCT 后，采用抗 GD2 抗体免疫治疗可以进一步改善预后。通过总结国外多

项关键临床研究,并结合在海南和天津医疗先行区的上市前初步应用经验,国内对达妥昔单抗 β (ch14.18/CHO)的安全性、有效性、适用人群及使用方法进行总结和推荐,并提出相关共识^[19]。目前国内正逐步开展抗GD2抗体的应用,改善高危NB的预后。

综上所述,骨和骨髓为高危NB患儿常见的转移部位,伴有骨髓转移及NSE ≥ 370 ng/mL降低高危NB患儿3年EFS率,ASCT联合大剂量化疗可有效改善NB患儿预后,单次ASCT采用CEC或Bu/Mel预处理方案安全有效,未见严重远期并发症发生。后续有望联合序贯移植治疗及免疫治疗进一步改善高危NB的预后。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5—a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 35-47. PMID: 24314616. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5.
- [2] Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 83-103. PMID: 24488779. DOI: 10.3322/caac.21219.
- [3] 梁伟玲,叶小帆,钟共,等.儿童4期神经母细胞瘤联合治疗的临床疗效观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(7): 759-764. PMID: 35894190. PMCID: PMC9336616. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2203049.
- [4] 任海龙,何国情,郭霞.神经母细胞瘤骨和骨髓转移机制的研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(3): 258-262. PMID: 35240752. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210704-00550.
- [5] 刘涛,盛庆丰,刘江斌,等. INSS 4期神经母细胞瘤患儿3年无事件生存率的相关因素分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(2): 121-127. DOI: 10.3760/cma.j.cn.101785-202011036-005.
- [6] 张婷,李艳华,李珊珊,等.单中心儿童神经母细胞瘤4期患者临床疗效及预后分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25(3): 153-158. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2020.03.007.
- [7] Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(10): 1562-1568. PMID: 3049951. DOI: 10.1200/JCO.1988.6.10.1562.
- [8] Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(8): 1466-1477. PMID: 8336186. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
- [9] Shao JB, Lu ZH, Huang WY, et al. A single center clinical analysis of children with neuroblastoma[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4): 2311-2318. PMID: 26622841. PMCID: PMC4579968. DOI: 10.3892/ol.2015.3588.
- [10] 汤梦婕,袁晓军,安霞,等.转移性神经母细胞瘤伴骨和骨髓转移的治疗疗效及预后分析[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2019, 2(3): 18-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-5400.2019.03.004.
- [11] Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, et al. Nuclear medicine imaging in neuroblastoma: current status and new developments[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(4): 270. PMID: 33916640. PMCID: PMC8066332. DOI: 10.3390/jpm11040270.
- [12] 马越. 472例儿童神经母细胞瘤的临床特征及预后的单中心回顾性分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2021.000758.
- [13] Moreno L, Guo D, Irwin MS, et al. A nomogram of clinical and biologic factors to predict survival in children newly diagnosed with high-risk neuroblastoma: an International Neuroblastoma Risk Group project[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(3): e28794. PMID: 33205902. DOI: 10.1002/pbc.28794.
- [14] 苏雁,马晓莉,王焕民,等.单中心458例高危神经母细胞瘤患儿临床特征及预后分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(10): 796-801. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200525-00540.
- [15] Moroz V, Machin D, Hero B, et al. The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8): e28359. PMID: 32472746. DOI: 10.1002/pbc.28359.
- [16] Katzenstein HM, Cohn SL, Shore RM, et al. Scintigraphic response by ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scan correlates with event-free survival in high-risk neuroblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(19): 3909-3915. PMID: 15459212. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.144.
- [17] Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 500-514. PMID: 28259608. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0.
- [18] Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. Effect of tandem autologous stem cell transplant vs single transplant on event-free survival in patients with high-risk neuroblastoma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 746-755. PMID: 31454045. PMCID: PMC6714031. DOI: 10.1001/jama.2019.11642.
- [19] GD2单抗治疗神经母细胞瘤临床应用协作组. GD2抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识(2021年版)[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(1): 14-20. DOI: 10.12372/jcp.2022.21e1685.

(本文编辑:王颖)