

· 临床研究 ·

外周血自体造血干细胞移植治疗儿童神经母细胞瘤的疗效分析

吴怡隽,戎留成,郭雪梅,林如峰,陆世丰,方拥军*

南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科,江苏 南京 210008

[摘要] 目的:研究外周血自体造血干细胞移植治疗儿童神经母细胞瘤的疗效和意义。方法:以2009—2018年于南京医科大学附属儿童医院确诊为神经母细胞瘤并接受外周血自体造血干细胞移植术的16例患儿为移植组,2013—2016年未进行移植的30例患儿作为对照组,回顾性研究患儿的发病特征、治疗经过,绘制生存曲线,计算两组患儿的平均生存时间和3年无事件存活率,比较两组患儿的预后。结果:移植组与对照组在年龄、肿瘤分期及危险度分级方面差异无统计学意义。移植组死亡3例,复发4例,平均生存时间为(47.2±8.4)个月,3年无事件生存率为55.1%;对照组死亡1例,复发11例,平均生存时间为(36.6±3.6)个月,3年无事件生存率为52.1%。结论:外周血自体造血干细胞移植具有短期内改善预后的趋势,但是否能延长神经母细胞瘤患儿的生存时间、延后复发时间和改善患儿最终预后有待进一步研究。

[关键词] 神经母细胞瘤;儿童;自体造血干细胞移植**[中图分类号]** R739.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)07-1050-04**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200723

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童常见的神经系统来源的实体肿瘤,占儿童恶性肿瘤的7%~8%,1岁以内多见。NB异质性较强,不同分期的预后差异极大,有的无需化疗自行缓解,有的恶性程度极高,常规的放疗、化疗无法最终清除病灶。NB的治疗方案包括化疗、放疗、细胞免疫治疗等,随着治疗的规范化及新治疗技术的推行,患儿的5年生存率在近年得到了提高^[1-2],但中高危组患儿总体预后仍然不理想。对高危组患儿采用自体造血干细胞移植治疗可以取得一定效果。本文主要以行外周血自体干细胞移植术的16例NB患儿和30例未进行移植的NB患儿作为研究对象,探讨小儿NB外周血自体干细胞移植的疗效及影响疗效的可能因素。

1 对象和方法

1.1 对象

2009年12月—2018年1月经病理学明确诊断为NB,并于2011—2019年于本院接受外周血自体造血干细胞移植的患儿共16例。以2013—2016年于本

院或外院病理学明确诊断为NB,未进行移植的30例患儿作为对照组,该组患儿经确诊后仅于本院接受手术、放化疗等治疗,未经外周血自体干细胞移植治疗。移植组与对照组在年龄、肿瘤分期及危险度分级方面相匹配。通过预约门诊、电话随访对所有患儿进行定期随访。

小儿NB治疗方案均由患儿家属知情同意后进行,本研究由南京医科大学附属儿童医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 放化疗及手术治疗

患儿诊断明确后按照国际神经母细胞瘤分期系统(INSS)进行分期,根据年龄、分期及N-MYC检测结果进行危险度分组,并按相应分组方案治疗。低危组可暂不化疗,中危组化疗用药为长春新碱+顺铂+阿霉素+环磷酰胺和长春新碱+顺铂+依托泊苷+环磷酰胺,高危组为长春新碱+顺铂+依托泊苷+环磷酰胺和异环磷酰胺+卡铂+阿霉素,极高危组为环磷酰胺+托泊替康、顺铂+依托泊苷和环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+美司钠,中危组、高危组与极高危组患儿根据肿瘤大小,于化疗前进行手术或化疗3~5个疗程后进行手术,术后继续化疗,总共不超过12个化疗疗程,并于结束全部化疗疗程后口服全顺维甲酸维持治疗6个月。高危组与极高危组患儿结

[基金项目] 国家自然科学基金(81670155);江苏省妇幼重点学科(FXK201742)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:fyj322@189.cn

束全部化疗后进行放疗,移植组患儿于全部化疗、放疗结束后进行外周血自体造血干细胞移植。

1.2.2 干细胞采集、预处理及回输

已确定行外周血干细胞采集的移植组患儿,拟定采集日期后家长签署知情同意书,采集术前4 d予粒细胞集落刺激因子 $10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 动员干细胞,每天检测1次血常规,至采集术结束。采集术前患儿行中心静脉(股静脉或颈内静脉)置管,采集前测当天血常规、白细胞计数及分类。在进入移植仓前,所有患儿均进行全面术前评估,排除禁忌证后移入移植仓行预处理。12例移植组患儿采取环磷酰胺+卡铂+依托泊苷的预处理方案:卡铂 $600 \text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,第-8、-7、-6天(以干细胞回输当天为第0天计);依托泊苷 $500 \text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,第-8、-7、-6天;环磷酰胺 $1800 \text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,第-5、-4天。近年研究表明,白消安联合马法兰作为预处理方案,对进行干细胞移植的NB患者具有更佳的疗效^[3]。因此,其余4例患儿及1例患儿的第2次序贯移植前,选择预处理方案时,在充分告知家长相关风险后,家长选择自行外购马法兰,并于第-3天使用,140 mg/kg,同时使用白消安 $1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,每6 h 1次,第-8、-7、-6、-5天。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0进行统计分析。采用Kaplan-Meier生存分析计算3年无事件生存率(event-free survival, EFS)及平均生存时间,并采用卡方检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 发病情况

全部46例患儿的平均发病年龄为4.0岁。移植组患儿发病年龄分布于6个月~10岁10个月,平均发病年龄3.0岁,中位发病年龄2.6岁,接受移植的年龄为1岁7个月~11岁10个月。对照组患儿发病年龄分布于10个月~10岁3个月,平均发病年龄4.4岁,中位发病年龄4.2岁。

患儿按INSS方法分为Ⅲ期13例(28.3%),Ⅳ期33例(71.7%);中危组1例(2.2%),高危组16例(34.8%),极高危组29例(63.0%)。其中,移植组Ⅲ期3例(18.8%),Ⅳ期13例(81.2%);危险度分级为高危组3例(18.8%,其中1例患儿因年龄小、体重轻,与家长沟通后,考虑高危组化疗风险大,按中危组方案完成全部化疗疗程),极高危组12例(75.0%),1例虽分期为Ⅲ期,因年龄为8个月,入中危组(6.2%)。对照组中Ⅲ期10例(33.3%),Ⅳ期20例

(66.7%);高危组13例(43.3%),极高危组17例(56.7%)(表1)。

NB常来源于肾上腺髓质或椎旁组织,沿交感神经分布,多表现为颈部、胸腹腔或盆腔肿物^[4],全部46例患儿中,34例(73.9%)原发灶为腹膜后(包括肾脏及肾上腺),其余为纵隔8例(17.4%)和脊椎4例(8.7%),原发症状主要包括不明诱因的连续或反复发热17例(37.0%)、疼痛20例(43.5%)及肿瘤压迫症状6例(13.0%),发病年龄较小的患儿可无明显症状,由家长无意间发现腹部肿块后前来医院就诊(表1)。

表1 移植组及对照组患儿发病及治疗情况[n(%)]

特征	移植组(n=16)	对照组(n=30)
性别		
男	10(62.5)	21(70.0)
女	6(37.5)	9(30.0)
肿瘤分期		
Ⅲ期	3(18.8)	10(33.3)
Ⅳ期	13(81.2)	20(66.7)
危险度分级		
中危	1(6.2)	0(0.0)
高危	3(18.8)	13(43.3)
极高危	12(75.0)	17(56.7)
原发部位		
腹膜后	12(75.0)	22(73.3)
纵隔	0(0.0)	8(26.6)
脊椎	4(25.0)	0(0.0)
初发症状		
发热	6(37.5)	11(36.7)
疼痛	6(37.5)	14(46.7)
肿瘤压迫症状	2(12.5)	4(13.3)
发现包块	3(18.8)	5(16.7)
其他	3(18.8)	4(13.3)
化疗效果		
部分缓解	15(93.8)	24(80.0)
完全缓解	1(6.2)	6(20.0)

2.2 治疗经过及化疗效果

移植组2例患儿与对照组12例患儿发病后即手术切除肿瘤,术后开始按相应危险度方案进行化疗;其余患儿(移植组14例与对照组18例)则按相应方案进行3~5个化疗疗程使肿瘤缩小后择期行肿瘤切除术,术后继续化疗。全部46例患儿中,所有高危与极高危组患儿于化疗结束后接受了放疗,移植组1例患儿于移植术后接受了CAR-T细胞免疫治疗。

在对照组第4及第8个化疗疗程后和移植组进

行移植前,根据CT及MRI结果进行全面评估,根据残留病灶分为完全缓解和部分缓解。其中,1例(6.2%)移植组患儿和6例(20.0%)对照组患儿达到完全缓解,15例(93.8%)移植组患儿和24例(80.0%)对照组患儿为部分缓解(表1)。移植组中,化疗后达到完全缓解的患儿3年EFS为53.6%,达到部分缓解的患儿3年EFS为61.0%, $P=0.480$;对照组中,达到完全缓解与部分缓解的患儿3年EFS分别为100.0%与40.0%, $P=0.043$ 。

2.3 外周血干细胞移植术

移植组患儿中,1例患儿为提高疗效,分别于2017年4月、7月进行了序贯移植,因此16例患儿共进行了17例次移植。

16例患儿中,12例采用卡铂+环磷酰胺+VP16预处理方案,其他4例患儿和1例患儿的第2次移植前则接受了白消安+马法兰的预处理方案。患儿移植术后出现不同程度的移植相关不良反应,包括消化道症状(93.8%)、发热(68.8%)、多部位出血(31.2%)等(表2),予对症处理后可好转,部分患儿出现血压升高(25.0%),1例患儿干细胞回输后出现血压升高合并肉眼血尿、呕吐,并迅速发展为颅内出血,最终死于严重的回输反应。除此之外,其余15例患儿均顺利植入外周血自体造血干细胞(以外周血中性粒细胞绝对值连续3d大于 0.5×10^9 个/L作为造血恢复指征)。

表2 16例移植组患儿移植相关信息

移植相关信息	例数
移植方案	
单次移植	15
序贯移植	1
预处理方案	
环磷酰胺+卡铂+VP16	12
白消安+马法兰	5
移植相关不良反应	
消化道症状	15
发热	11
血尿	3
颅内出血	1
鼻出血	2
血压增高	4
口腔溃疡	2
皮疹	1
感染	2

截至最近随访日期2019年9月,16例移植组患儿中,1例死于移植合并症,2例最早进行移植的患

儿均于移植后数月内复发并于不久后死亡,4例于术后12~36个月内复发,于本院定期化疗至今;对照组的30例患儿中,1例在完成全部化疗疗程后不久死于感染,11例于确诊8~35个月内复发。两组合计有4例(8.7%)死亡,15例(32.6%)复发。

本次研究中,患儿的生存时间由确诊时开始计算,截至最后1次随访,以患儿肿瘤复发或死亡作为终点事件(以影像学检查结果出现肿瘤进展作为复发标准),以3年EFS作为评估标准,Kaplan-Meier生存分析结果显示(图1),移植组16例患儿的平均生存时间为(47.2±8.4)个月(95%CI:30.7~63.7个月),对照组患儿的平均生存时间为(36.6±3.60)个月(95%CI:29.5~43.6个月),移植组患儿的3年EFS为55.1%,5年EFS为27.5%,3年总生存率80.2%,对照组3年EFS为52.1%。两组3年EFS比较, $\chi^2=0.190$, $P=0.663$ 。

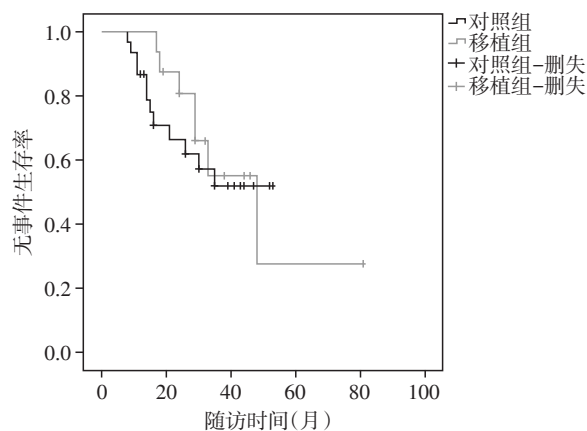


图1 移植组与对照组患儿的Kaplan-Meier生存曲线

3 讨论

NB是儿童最常见的颅外实体恶性肿瘤,属于胚胎源性肿瘤,平均发病年龄低,异质性强,1岁以上的高危患者发病时恶性程度高、发病隐匿、易发生转移,往往预后不良^[5]。目前,NB的主要治疗方法包括手术、化疗和放疗。中高危及患儿除手术及化疗外,还可进行肿瘤部位放疗、细胞免疫治疗和外周血自体造血干细胞移植^[6]。由于NB为实体瘤,肿瘤细胞的骨髓转移不伴有骨髓本身的病变,一般不进入外周血,经过大剂量化疗后的骨髓转移患儿,确认微小残留病变转阴后,亦可安全地使用外周血自体进行移植^[7]。尤其对于高危组NB患儿,手术效果不理想、化疗不能完全消除肿瘤本身时,自体造血干细胞移植可不同程度地延缓疾病进展,延长患儿生存时间,但总体存活率提高并不显著。

已有的研究结果显示,高危组NB患儿的5年总体存活率约为45%^[8],而出现骨髓转移的患儿长期生存率则更低,仅有16%^[9-10]。近年来,NB患儿的生存时间随着治疗手段的进步而得到提升,来自北美儿童肿瘤协作组(COG)1990—2010年的统计数据表明,高危组NB患儿的5年总生存率从29%升至50%^[11]。有研究不同移植方法对NB患儿预后影响的数据表明,串联移植组的3年EFS为61.6%(95%CI:54.3%~68.9%),单次移植组3年EFS为48.4%(95%CI:41.0%~55.7%),单次移植组的3年总生存率为74.1%(95%CI:67.5%~80.7%)^[12]。

本次研究结果显示,移植组16例患儿的平均生存时间为47.2个月(95%CI:30.7~63.7个月),对照组患儿的平均生存时间为36.6个月(95%CI:29.5~43.6个月),移植组患儿的3年EFS为55.1%,而对照组为52.1%,差异无统计学意义,可能与本次研究病例数较少有关,对照组失访8例(其中包括已确认死亡但死亡日期未确定的4例患儿),失访率较高可能是造成P值偏大的原因之一。而从两组患儿的平均生存时间及3年EFS看,移植组稍高于对照组,提示经过外周血自体干细胞移植治疗的患儿,或许有更佳的预后,但结果无统计学差异。根据近十年来的研究数据,高危组NB患儿的5年总生存率不超过50%^[5,11,13],进行单次移植的NB患儿3年总生存率为74.1%(95%CI:67.5%~80.7%),3年EFS为48.4%(95%CI:41.0%~55.7%)^[12],本研究数据与之相符。

本组纳入研究样本量小,还需要进一步积累病例;此外,本研究选用3年EFS作为评估疗效的指标,故与既往文献中的5年生存率相比偏高,延长随访时间后,可能更有意义。从本次研究的结果来看,外周血自体造血干细胞移植对延长NB患儿的生存时间作用有限,但我们仍可看到移植组患儿的3年EFS存在高于对照组的趋势,提示外周血自体造血干细胞移植可能对提升Ⅲ、Ⅳ期患儿的短期预后有一定作用,如果结合目前正在尝试的细胞免疫治疗、靶向治疗、异基因造血干细胞移植,或可更明显地改善患儿的预后。

[参考文献]

[1] NEWMAN E A, NUCHTERN J G. Recent biologic and genetic advances in neuroblastoma: Implications for diagnostic, risk stratification, and treatment strategies [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2016, 25(5): 257-264

[2] 张宪伟,孙杭,梁雪红,等.外周全血细胞计数在儿童神经母细胞瘤预后中的意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(11): 1463-1467

[3] LADENSTEIN R, PÖTSCHGER U, PEARSON A D J, 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

[4] MARIS J M. Recent advances in neuroblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23): 2202-2211

[5] MORENO F, LOPEZ MARTI J, 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

[6] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会,中华医学会小儿外科学分会肿瘤外科学组. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(1): 3-7

[7] 唐锁勤,黄东生,王建文,等.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

[8] COUGHLAN D, GIANFERANTE M, LYNCH C F, et al. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(5): 320-330

[9] COTTERILL S J, PEARSON A D, PRITCHARD J, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982—1992 [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(7): 901-908

[10] 陈静,顾龙君,汤静燕,等.自身造血干细胞移植治疗儿童晚期神经母细胞瘤临床报道[J]. *中国小儿血液*, 2004, 9(5): 212-216

[11] PINTO N R, APPLEBAUM M A, VOLCHENBOUM S L, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3008-3017

[12] PARK J R, KREISSMAN S G, LONDON W B, 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

[13] 张谊,张伟令,黄东生,等.5岁以上神经母细胞瘤3或4期患儿临床疗效及预后分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(1): 49-53