

小儿神经母细胞瘤风险分层及治疗进展

赵 欧 综述 吴晔明 审校

神经母细胞瘤是小儿颅外最常见恶性实体瘤, 具有高度的异质性, 需要基于风险分层的不同治疗方案。过去几年间, 针对高危患者, 以进一步提高生存率为目的的多途径综合治疗获得一定进展。而对生存率较高的中低危组患者, 优化治疗方案, 减少治疗相关并发症同样受到重视。现就小儿神经母细胞瘤的风险分层及治疗进展综述如下:

一、治疗前的风险分层

神经母细胞瘤具有高度的临床异质性, 单独依据肿瘤浸润范围的临床分期远不能预测预后。在相同临床分期下, 部分肿瘤高度恶性, 预后差, 另一些肿瘤对治疗反应良好, 甚至存在自我消退及向良性转化的可能。依据多项预后因子对神经母细胞瘤患儿进行治疗前风险分层, 并使用基于分层的不同强度的治疗手段, 更为合理, 能对高度恶性的肿瘤做到早期有效干预, 而对风险小的肿瘤, 能在获得满意疗效的基础上, 减少过度治疗带来的并发症。而后者对于小儿肿瘤患者这一群体, 从预期寿命长的角度, 同样意义重大。

随着人们对肿瘤临床及基础研究的深入, 除早期应用的临床分期、年龄、病理类型 N-myc 基因扩增外, 更多与预后有关的因子被发现并应用, 集中在细胞遗传学方面。DNA 指数方面, 超二倍体除了早期被证实转移期患者中有预后价值外, 又被发现在低风险组中与良好预后相关^[1]。染色体节段性拷贝数变异, 主要包括染色体节段的缺失或重复, 通常与不良预后相关^[2]。

预后因子的深入研究有助于制定更准确的临床神经母细胞瘤风险分层方案。2009 年, 多国专家通过回顾性研究 1990 ~ 2002 年间 8 800 多例来自北美、澳、欧、日的病例数据, 对 35 项候选预后因子进行统计分析, 提出了最新的国际神经母细胞瘤风险评估组分层系统 (INRGCS)^[3]。其中风险很低的组别, 5 年无病生存率 > 85%; 低危组 5 年无病生存率

> 75%, ≤ 85%; 中危组 5 年无病生存率 ≥ 50%, ≤ 75%; 高危组 5 年无病生存率 < 50%。专家们还对对应设计了治疗前肿瘤分期方案 (INRGSS), 代替了原广泛使用的 INSS 分期方案, 以便于治疗前完成评估^[4]。INRGSS 内不同分期患者的预后被证实差异显著。INRGCS 系统的准确性还有待进一步检验。

二、多手段综合治疗高危病例

综合预后因子更加准确的划分出了那些预后不佳的群体。目前, 高危组神经母细胞瘤患者长期生存率 < 50%, 首先需解决的问题是进一步提高生存率。目前的经典治疗模式综合了多种治疗手段, 基本概括为诱导化疗、手术切除原发灶、局部残余病灶放射治疗、自体干细胞移植支持的清髓强度化疗以及维甲酸巩固治疗。过去几年间, 一些新的治疗手段显示出良好前景, 传统手段也被进一步研究。

1. 免疫疗法: 免疫疗法在经典治疗模式遭遇瓶颈时加入, 具有特异性高、副作用小的特点。最初免疫疗法治疗神经母细胞瘤的想法源自离体实验显示病人的淋巴细胞对他们自己的肿瘤细胞具有细胞毒作用, 并且肿瘤组织中存在免疫细胞浸润。当前研究中的免疫相关疗法包括体液免疫的抗体相关技术、细胞免疫的 T 细胞相关技术, 如疫苗、获得性细胞疗法^[5]。最成功的技术是针对神经母细胞瘤丰富表达的 GD2 抗原的单抗技术, 尤其巩固阶段的使用效果显著^[6-7]。除巩固阶段的应用外, 部分复发难治型患者中, 以单抗技术为核心的方案也有令人满意的完全有效率^[8]; 最近研究发现神经母细胞瘤的微环境具有免疫抑制性, 有促肿瘤生长作用, 有学者开始研究针对这一问题的解决方案^[5]。

2. 核医学治疗: 90% 的神经母细胞瘤能摄取 MIBG, ¹³¹I 标记的 MIBG 可看作靶向的放疗手段, 具有高效、副作用小的特点。除了诱导化疗阶段联用, 效果得到肯定外, 也被证实是部分复发难治性患者的有效补救手段^[9-10]; 此外使用 ¹³¹I 标记的特异性抗体鞘内注射控制颅内转移灶, 显著延长了患者的存活时间^[11]。

3. 手术治疗: 高危组中, 对化疗有效的肿瘤的

延期切除是局部控制有效且安全的手段。考虑其局部控制作用,有作者将手术应用于系统性清髓强度化疗之后,认为这样可以防止手术打断化疗带来的药物抵抗问题,在 11 个病例的临床试验中,随访 21~171 个月,7 位保持完全缓解^[12]。肿瘤完全切除的意义仍然存在争议,一项来自美国的关于 539 例病例的研究指出:肿瘤完全切除可以带来一定的生存率收益^[13]。在处理为达根除目的导致血管的损伤时,已有作者总结了血管重建的经验,随访结果令人满意,其已成为手术中备选方案^[14]。考虑到完全切除所冒的风险,有时需要进行不完全切除。这些病例中术后应当尽一切努力消除残余病灶^[15]。微创技术在小儿神经母细胞瘤领域的应用已积累了一定经验,其在高危患者治疗之初的活检及化疗后的肿瘤切除中都有用武之地。有动物试验证明,二氧化碳气腹环境会对肿瘤产生恶化的影响,这一问题应该受到重视并谨慎研究^[16]。

4. 传统放疗:由于放疗与继发性肿瘤关系密切,以及大血管并发症等副作用,应用范围有所局限,主要应用于对局部病灶的控制,近年来报道有局部残余病灶相对大的患者放疗后 5 年无病生存率与局部残余病灶小的未经放疗的患者比较,差异无统计学意义^[17-18];针对头颅转移灶的控制效果良好^[19]。

5. 化疗:化疗方案的研究更多针对预后极差的复发难治型肿瘤患者,过去几年间报道的化疗方案中效果较好的有:疾病未再进展,但对诱导化疗反应不完全的病人,门诊使用大剂量环磷酰胺、依立替康、长春新碱方案,2 年内 64% 的患儿可保持疾病不进展^[20];针对托泊替康效果不佳的患儿,使用大剂量卡铂、依立替康、替莫唑胺方案,在难治(不进展)及治疗后新再发病例中,68% 有效^[21]。一项来自德国的关于 253 例高危肿瘤复发患者的回顾性研究显示,与传统二线化疗比较,一些复发患者应该能从再次造血干细胞移植支持的清髓强度化疗中获益^[22]。

一些靶向肿瘤不同生物特性的新药物正在研究,如针对 MYCN 基因的药物、抗肿瘤血管生成药物、维甲酸相关物、雷帕霉素哺乳动物靶点抑制剂、神经营养因子抑制剂、诱导凋亡剂、端粒维持剂等。

三、优化中低危险病例治疗方案,减少并发症

对于那些目前预后较满意的群体,即中低风险组患者,肿瘤工作者开始着手在保证治疗效果的前提下进一步优化治疗方案,减少治疗手段并发症的危害。以往存在的过度治疗,会造成治疗中的本不

必要的并发症,如手术意外,化、放疗副反应,甚至直接影响患儿生存。那些经历过损伤相对大的治疗手段的儿童,其生存、成长以及远期并发症的问题逐渐显露。这些并发症主要涉及内分泌系统、神经骨骼肌肉系统、一些重要器官功能、认知心理发展,还有最令人担心的继发性肿瘤。回顾性研究显示,25 年内继发性肿瘤的概率约 2.5%,30 年时达到 7%。幸存者 20 年内出现特定的慢性健康问题的累计发病率为 41.1%^[23]。陆续有研究证实特定的中低危险组患者使用更安全的方案是有效的^[24-26]。一项 340 例患儿的前瞻性研究显示:MYCN 不扩增的局限性婴儿患者,期待观察疗法和手术、化疗方法比较而言,3 年总生存率和无转移灶概率没有差别^[27];一项 479 例患儿的前瞻性研究显示:针对特定中度危险患者,减少化疗的疗程数、化疗药物的剂量,总生存率令人满意^[28]。减少化疗疗程和剂量,对避免继发性肿瘤及其它远期并发症的效果是肯定的。对于那些治疗后的患者,密切随访是必需的,并应适时进行干预。

四、展望

总之,更准确的风险分层,及基于分层更合理的治疗,将有助于提高肿瘤患者生存率,减少幸存者的远期并发症。基于理解肿瘤生物特性基础上的更加靶向化治疗,将是更有效、更特异的治疗神经母细胞瘤尤其高危患者的理想方法。

参考文献

- 1 Rochelle Bagatell, Maja Beck-Popovic, Wendy B. London, et al. Significance of MYCN Amplification in International Neuroblastoma Staging System Stage 1 and 2 Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Database[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(3): 365-370.
- 2 Schleiermacher G, Michon J, Ribeiro A, et al. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study) [J]. Br J Cancer, 2011, 105(12): 1940-1948.
- 3 Susan L Cohn, Andrew DJ, Pearson Wendy B, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2): 289-297.
- 4 Tom Monclair, Garrett M. Brodeur, Peter F. Ambros, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2): 298-303.

- 5 Robert C. Seeger; Immunology and immunotherapy of neuroblastoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21(4):229-237.
- 6 Simon T, Hero B, Faldum A, et al. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy[J]. *BMC Cancer*. 2011 Jan 18;11:21.
- 7 Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14):1324-1334.
- 8 Shusterman S, London WB, Gillies SD, et al. Antitumor activity of hu14.18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group (COG) phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(33):4969-4975.
- 9 Mastrangelo S, Rufini V, Ruggiero A, et al. Treatment of advanced neuroblastoma in children over 1 year of age: the critical role of 131I-metaiodobenzylguanidine combined with chemotherapy in a rapid induction regimen[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(7):1032-1040.
- 10 Polishchuk AL, Dubois SG, Haas-Kogan D, et al. Response, survival, and toxicity after iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults[J]. *Cancer*, 117(18):4286-4293.
- 11 Kramer K, Kushner BH, Modak S, et al. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2010, 97(3):409-418.
- 12 Hashii Y, Kusafuka T, Ohta H, et al. A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 25(5):439-450.
- 13 Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. [J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(6):931-936.
- 14 Paran TS, Corbally MT, Gross-Rom E, et al. Experience with aortic grafting during excision of large abdominal neuroblastomas in children[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(2):335-340.
- 15 Moon SB, Park KW, Jung SE, et al. Neuroblastoma: treatment outcome after incomplete resection of primary tumors[J]. *Pediatr Surg Int*, 2009, 25(9):789-793.
- 16 Reismann M, Wehrmann F, Schukfeh N, et al. Carbon dioxide, hypoxia and low pH lead to overexpression of c-myc and HMGB-1 oncogenes in neuroblastoma cells[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2009, 19(4):224-227.
- 17 Rubino C, Adjadj E, Guérin S, et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment[J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(5):791-796.
- 18 Gatcombe HG, Marcus RB Jr, Katzenstein HM, et al. Excellent local control from radiation therapy for high-risk neuroblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(5):1549-1554.
- 19 Kushner BH, Cheung NK, Barker CA, et al. Hyperfractionated low-dose (21 Gy) radiotherapy for cranial skeletal metastases in patients with high-risk neuroblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4):1181-1186.
- 20 Kushner BH, Kramer K, Modak S, et al. High-dose cyclophosphamide-irinotecan-vincristine for primary refractory neuroblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(1):84-89.
- 21 Kushner BH, Kramer K, Modak S, et al. High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide: treatment option for neuroblastoma resistant to topotecan[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(3):403-408.
- 22 Simon T, Berthold F, Borkhardt A, et al. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(4):578-583.
- 23 Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, et al. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(16):1131-1140.
- 24 De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(7):1034-1040.
- 25 Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, et al. Liver involvement in neuroblastoma: the Memorial Sloan-Kettering Experience supports treatment reduction in young patients[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(3):278-284.
- 26 Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4):449-455.
- 27 Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9):1504-1510.
- 28 Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14):1313-1323.