

神经母细胞瘤手册



神经母细胞瘤手册

来源：《神经母细胞瘤手册》公众号
在《神经母细胞瘤手册》公众号持续更新

作者：歌伶、嘉杰爸爸

编辑整理：向日葵儿童公益志愿者团队
(满妹彧、徐烨华、何飞、袁琳、严青)

目录

第一部分 神经母细胞瘤基础知识.....	3
1. 神经母细胞瘤的流行病学现状.....	3
2. 如何尽早发现神经母细胞瘤：症状和体征.....	8
3. 神经母细胞瘤的 VMA 和 HVA 检查.....	12
4. 神经母细胞瘤的分期和风险分级.....	19
5. 神经母细胞瘤：INRG 的风险分级和预后.....	23
6. 神经母细胞瘤的基因特征和预后相关因素.....	29
7. 神经母细胞瘤与 MYCN 基因扩增.....	37
8. 神经母细胞瘤复发的预后因素.....	51
第二部分 神经母细胞瘤的治疗.....	58
1. 神经母细胞瘤：化疗的原理和副作用.....	58
2. 低危神经母细胞瘤的治疗.....	61
3. 中危神经母细胞瘤的治疗.....	66
4. 神经母细胞瘤 4S 期的治疗.....	72
5. 高危神经母细胞瘤的治疗.....	76
6. 高危神经母细胞瘤：儿童肿瘤协作组和斯隆中心的治疗方案.....	81
7. 高危神经母细胞瘤的维甲酸治疗.....	84
8. 神经母细胞瘤：维甲酸的副作用和应对办法.....	88
9. 高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的流程.....	93
10. 高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的副作用和护理要点.....	97
11. 高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的药物和副作用.....	100
12. 神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18.....	107
13. 神经母细胞瘤：Ch14.18 的副作用和抗体治疗进展.....	114
14. 神经母细胞瘤的抗体治疗：Ch14.18 还是 3F8?	119
15. 神经母细胞瘤的放射治疗.....	126
16. 高危神经母细胞瘤的放疗方案.....	129
第三部分 神经母细胞瘤前沿进展.....	133
1. 神经母细胞瘤疫苗（一）.....	133
2. 神经母细胞瘤疫苗（二）.....	136
3. 神经母细胞瘤疫苗（三）.....	142
4. 神经母细胞瘤疫苗（四）.....	146
5. 神经母细胞瘤：St. Jude 儿童医院的人源 GD2 抗体试验.....	149
6. 神经母细胞瘤的新药 Burtomab/8H9 获得突破性疗法认定.....	154
7. 神经母细胞瘤：Burtomab/8H9 的临床试验和治疗流程.....	159
8. 神经母细胞瘤：新加坡国立大学医院的 Ch14.18 和 NK 细胞试验.....	164
第四部分 实用经验篇.....	169
1. 如何为孩子筹钱治病：政府医保和商业保险.....	169
2. 化疗静脉输液方式的选择及注意事项.....	175
3. 化疗引起的骨髓抑制及应对办法.....	180
4. 如何应对化疗造成的听力受损?	184
5. 儿童癌症患者的饮食和营养.....	189
6. 神经母细胞瘤：为什么要做 MIBG 扫描?	193
7. 乳糜漏的预防和护理.....	197

第一部分 神经母细胞瘤基础知识

1. 神经母细胞瘤的流行病学现状

原创：歌伶

最近有家长向我们询问，如果孩子得了神经母细胞瘤，他的兄弟姐妹是不是也会有很大机会得这种病？如果孩子经过治疗痊愈了，他的后代会不会有很大机会得这种病？带着这样的问题，我们查阅了文献。在这一篇文章里，我们将介绍神经母细胞瘤的流行病学现状，并试图回答以上的问题。

神经母细胞瘤的发病率

神经母细胞瘤是一种儿童期癌症，患者通常是 15 岁以下的儿童。根据世界卫生组织的报告，儿童期癌症是相对罕见的，儿童癌症患者仅占癌症患者总数的 0.5%至 4.6%。在全世界范围内，儿童期癌症的总发病率为每百万名儿童 50 至 200 例。各种儿童期癌症的分布与其它年龄组的癌症分布差别很大，其中白血病患者约占所有儿童期癌症患者的三分之一，淋巴瘤和中枢神经系统肿瘤的患者也占了不小的比例。有些肿瘤几乎只有儿童患者，成人患者非常罕见，这样的例子包括神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、髓母细胞瘤和视网膜母细胞瘤等。

神经母细胞瘤是儿童患者中最常见的颅外实体瘤，占有儿童肿瘤的 6%至 10%。根据 2014 年美国对儿童期癌症的统计，神经母细胞瘤患者以 0-14 岁的儿童为主：

2014 年儿童（0-14 岁）恶性肿瘤新发病例和占全部儿童恶性肿瘤的比例：

- 急性淋巴细胞性白血病：2670（26%）
- 脑部和中枢神经系统肿瘤：2240（21%）
- **神经母细胞瘤：710（7%）**
- 非霍奇金氏淋巴瘤：620（6%）
- 肾母细胞瘤：510（5%）
- 急性髓性白血病：500（5%）
- 骨肿瘤（包括骨肉瘤和尤文氏肉瘤）：450（4%）
- 霍奇金氏淋巴瘤：380（4%）
- 横纹肌肉瘤：280（3%）
- 全部儿童恶性肿瘤患者：10450

2014 年青少年（15-19 岁）恶性肿瘤新发病例和占全部青少年恶性肿瘤的比例：

- 霍奇金氏淋巴瘤：800（15%）
- 甲状腺癌：570（11%）
- 脑部和中枢神经系统肿瘤：540（10%）
- 睾丸生殖细胞肿瘤：430（8%）

- 非霍奇金氏淋巴瘤：420（8%）
- 急性淋巴细胞性白血病：410（8%）
- 骨肿瘤（包括骨肉瘤和尤文氏肉瘤）：370（7%）
- 黑色素瘤：310（6%）
- 急性髓性白血病：230（4%）
- 卵巢生殖细胞肿瘤：110（2%）
- 全部恶性肿瘤患者：5330

不同国家和族裔的发病率

2014年美国有超过710个神经母细胞瘤新发病例，其中一岁以前的患者最为常见，超过10岁的患者相对罕见。据文献估计，神经母细胞瘤在美国14岁以下儿童中的发病率为每百万人有8-11例。根据美国癌症协会2009年至2013年的调查结果，神经母细胞瘤在14岁及以下儿童中的发病率为每百万人有11例；在15-19岁青少年中，发病率为每百万人少于1例。统计显示，不同族裔的神经母细胞瘤发病率也有差异。在0-19岁的年龄段，白人的发病率为每百万人9.7例，黑人的发病率为每百万人6.8例，西班牙裔的发病率为每百万人5.2例，亚裔为每百万人5.9例。

全世界范围内的统计也显示神经母细胞瘤在欧洲裔人口集中的地区发病率较高，如北美、欧洲、澳大利亚和以色列。在一些高发地区如法国、以色列、瑞士、新西兰等，其15岁以下儿童的年发病率高达每百万人15例。日本19岁以下人口的神经母细胞瘤发病率为每百万人9例，台湾为每百万人8例。根据中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会的网站信息，中国和印度所报告的神经母细胞瘤发病率低于每百万人5例。

不同性别和年龄段的发病率

神经母细胞瘤在美国19岁以下年龄段的发病率，男性为每百万人8.5例，女性为每百万人7.6例。另有统计数据表明，神经母细胞瘤患者中，男性约占55%，女性约占45%；也有统计数据认为男女比例约为6:5。这些都说明神经母细胞瘤在男性中的发病率略高于女性。

对于不同的年龄段，多方面的统计数据均显示**约半数神经母细胞瘤患者发病于一岁半以前**，大约有45.6%的患者在0-17个月发病，41%的患者发病于三个月以内的婴儿期。五岁以上发病的患儿只占总数的14%。一岁以内婴儿癌症患者中，有三分之一到一半是神经母细胞瘤患儿。

中国的神经母细胞瘤发病率

我们在前文提到，中国的神经母细胞瘤发病率低于每百万人5例。这一结论没有标注年龄范围，我们也没有搜索到国内权威机构给出的关于神经母细胞瘤发病率的一手文献。在美国2014年的统计中，亚裔的发病率为每百万人5.9例。台湾的发病率约为每百万人8例，日本的发病率为每百万人9例。我们猜测，中国目前报告的神经母细胞瘤发病率较低，可能是因为诊断水平和信息收集水平较低，有部分病例没有纳入统计。如果根据美国、台湾和日本的发病率推测，中国19岁以下儿童青少年的神经母细胞瘤发病率大致在每百万人有5-9例。

根据第六次人口普查，中国19岁以下的儿童青少年有3.21亿。如果按照每百万人5-9

例的发病率推算，中国每年的神经母细胞瘤发病人数大致在 1600 至 2900 人之间。

患者亲属的发病率

最近有家长给我们留言，询问自己的其他孩子是否也有可能患上神经母细胞瘤。我们查阅了文献，没有发现有确定的结论表明患者亲属会有很大的患病风险。

根据北欧的一项调查，儿童期癌症患者的兄弟姐妹、父母、后代和普通人相比，患上癌症的风险并没有变得更大。美国明尼苏达大学的一项研究则认为，儿童期癌症患者的兄弟姐妹患上癌症的风险会是普通人的 2.4 倍，其子女患上癌症的风险会增加到 15 倍，但其父母患癌的风险不会升高。这些研究都是针对所有的儿童期癌症，当然也包括神经母细胞瘤。由于神经母细胞瘤的发病率很低，目前无法积累足够的数据针对其患者亲属进行更深入的流行病学研究。

由于神经母细胞瘤患者中只有 1-2%有家族遗传史，我们倾向于认为患者的兄弟姐妹和子女并没有很大的患病风险。

神经母细胞瘤患者的生存率

神经母细胞瘤患者的生存率在几十年里有显著的提升。在美国，所有神经母细胞瘤患者的五年生存率从 1975-1984 年的 54%提高到了 1996-2003 年的 68.5%。近年来诊断手段和医疗科技的迅猛发展使生存率又得到了进一步的提升。根据美国 2006-2012 年的统计，在 14 岁及以下的年龄段，神经母细胞瘤患者的五年生存率已达到 80%。目前正在发生的癌症新药物和新疗法的革命性进展，让我们有理由相信，神经母细胞瘤患者的生存率在不久的将来还会得到大幅的提升。

根据美国国家癌症研究所 1985-2000 年的统计，神经母细胞瘤的不分期五年生存率为男性 64%，女性 65%，白人 65%，黑人为 60%；在一岁以前确诊的患者，其五年生存率为 86%，在 1-4 岁确诊的患者为 54%，在 5-9 岁确诊的患者为 44%，在 10-14 岁确诊的患者为 61%。另据美国国家癌症研究所 1975-2006 年的统计，在一岁以前确诊的患者，其五年生存率为 90%，在 1-4 岁确诊的患者为 68%，在 5-9 岁确诊的患者为 52%，在 10-14 岁确诊的患者为 66%。

加拿大每年的神经母细胞瘤新发病例为 50-70 人，其五年生存率为 77%。英国每年的新发病例为 95 人左右，其五年生存率为 67%；一岁以下发病的幼儿，其五年生存率为 83%，而 1-4 岁的为 43%。意大利的神经母细胞瘤患者五年生存率从 1979 年的 34.9%提高到了 2005 年的 65%。在主要的发达国家，神经母细胞瘤患者的生存率都有所提升。

根据**神经母细胞瘤的风险类型**，美国国家癌症研究所给出的五年生存率如下：

- 低危组：高于 95%
- 中危组：90%-95%
- 高危组：40%-50%

截至 2010 年 1 月 1 日，美国儿童和青少年癌症生存者的数量：

疾病名称	0-19岁	20岁以上	总计
所有部位	113,782	265,330	379,112
急性淋巴细胞性白血病	30,171	30,318	60,489
急性髓性白血病	4,045	4,222	8,267
霍奇金氏淋巴瘤	4,514	30,739	35,253
非霍奇金氏淋巴瘤	6,442	16,301	22,743
脑部和中枢神经系统肿瘤	20,430	38,653	59,083
神经母细胞瘤	9,704	9,748	19,452
肾母细胞瘤	7,831	15,707	23,538
骨肿瘤	3,766	9,366	13,132
软组织骨肉瘤	6,849	24,599	31,448
睾丸生殖细胞肿瘤	2,755	17,890	20,645
卵巢生殖细胞肿瘤	2,464	14,628	17,092

由此可见，很多美国的神经母细胞瘤患者已经生存了超过十几年。

参考文献

1. 癌症. 世界卫生组织. <http://www.who.int/cancer/children/faq/zh/>
2. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/childhood-cancer>
3. Lacour, Brigitte, et al. Incidence of childhood cancer in France: National children cancerregistries, 2000–2004. *European Journal of Cancer Prevention* 2010;19(3):173–181.
4. Yamamoto, Hayashi, et al. Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama Prefecture, Japan. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13(8):2033–2038.
5. Hung, Horng, et al. Cancer incidence patterns among children and adolescents in Taiwan from 1995 to 2009: A population-based study. *Cancer* 2014;120(22):3545–3553.
6. Haupt R, Garaventa A, Gambini C, et al. Improved Survival of Children with Neuroblastoma Between 1979 and 2005: A Report of the Italian Neuroblastoma Registry. *J Clin Oncol* 2010;28:2331–2338. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2009.24.8351>
7. Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, et al. Long-term Outcomes in Survivors of Neuroblastoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. 2009;101(16):1131–1140. <https://academic.oup.com/jnci/article/101/16/1131/2515715/Long-term-Outcomes-in-Survivors-of-Neuroblastoma-A>
8. Neuroblastoma: Prognosis and survival. Canadian Cancer Society. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/neuroblastoma/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=on>
9. Brodeur, Hogarty, et al. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010:886–922.
10. Cheung, Nai-Kong. *Neuroblastoma*. Springer-Verlag; 2005:66–67.
11. Garaventa, Gambini et al. Improved survival of children with neuroblastoma between 1979 and 2005: A report of the Italian Neuroblastoma Registry. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2331–2338.

12. Navalkele, Pournima et al. Incidence, Survival and Prevalence of Neuroendocrine Tumors versus Neuroblastoma in Children and Young Adults: Nine Standard SEER Registries, 1975–2006. *Pediatric Blood Cancer* 2011;56(1):50–57.
13. Neuroblastoma Survival Rates by Risk Group. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
14. Neuroblastoma. Children with Cancer UK.
<http://www.childrenwithcancer.org.uk/neuroblastoma>
15. Neuroblastoma. St. Jude Children’s Research Hospital.
<https://www.stjude.org/disease/neuroblastoma.html>
16. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21219/full>
17. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83-103. <http://www.childcancer.org.cn/docc/detail4.asp?id=821>
18. 中国人民共和国统计局第六次全国人口普查.
<http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/indexch.htm>
19. Olson, Hamilton, et al. Non-11p constitutional chromosome abnormalities in Wilms'tumor patients. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:305–309.
20. Satgé, Sasco, et al. A lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries. *Cancer Res* 1998;58:448–452.
21. Wong, Boice, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278:1262–1267.
22. Friedman, Kadan-Lottick, et al. Increased Risk of Cancer among Siblings of Long-term Childhood Cancer Survivors: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):1922–1927.
23. Smith, Malcolm A. et al. Outcomes for Children and Adolescents with Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(15):2625–2634.

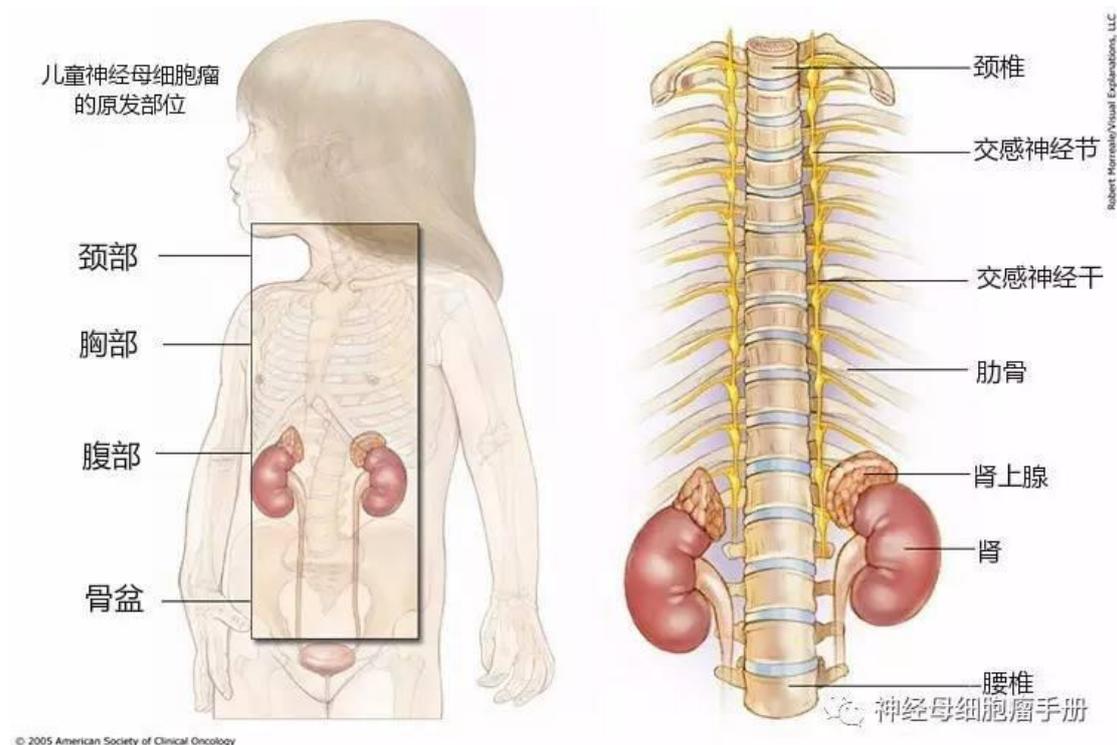
2. 如何尽早发现神经母细胞瘤：症状和体征

原创： 歌伶

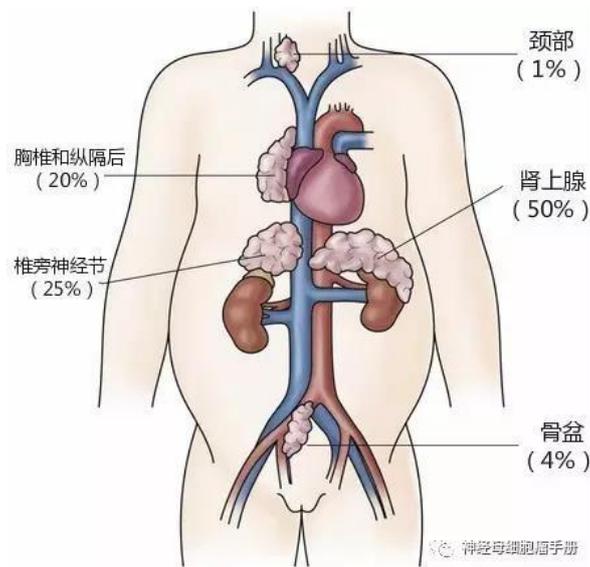
神经母细胞瘤发病初期，孩子一般没有特别明显的症状。家长可能发现孩子的肚子鼓了一点，或者皮肤上有一些瘀青——通常来说，这些都是成长中很常见的。正因如此，很多家长直到症状非常明显的时候才带孩子去医院检查，错过了治疗的最佳时机。由于神经母细胞瘤发病率低，早期症状又不明显，所以很难在发病初期发现。但如果家长能仔细观察，还是有机会发现可疑体征，尽早到医院去检查，从而掌握更有利的治疗时机。

神经母细胞瘤的原发部位

神经母细胞瘤的症状取决于肿瘤侵犯的部位，可能表现在原发部位，也可能表现在转移部位。神经母细胞瘤最典型的原发部位是肾上腺。在确诊时未发生转移的病例中，大约有40%原发于肾上腺，而在确诊时已经发生转移的病例中，大约有60%原发于肾上腺。总体来说，约有一半的病例原发于单侧肾上腺髓质，双侧肾上腺原发的病例少于1%。



除了肾上腺，肿瘤也可能沿着脊柱，原发于从颈部到骨盆的交感神经链上的任何地方，如颈部（1%）、胸部（19%）、腹部非肾上腺的部位（30%）和骨盆（1%）。另有文献指出，神经母细胞瘤的原发部位包括：肾上腺（50%）、椎旁神经节（25%）、胸椎和纵膈后（20%）、颈部（1%）和骨盆（4%）。一般来说，神经母细胞瘤多数原发于肾上腺和脊柱周围。



神经母细胞瘤原发于多个部位的病例（即多灶病例）较为少见，患者通常是婴儿，预后（即治疗后的生存情况）也通常较好。有文献报道，日本某医院的 108 个神经母细胞瘤病例中，只有 8 个多灶病例。这篇论文还研究了 53 个神经母细胞瘤的多灶病例，肿瘤的病理生物学特征表明，这些病例多数为神经节瘤（神经母细胞瘤的一种），并且 MYCN 基因不扩增，这些都是对预后有利的因素。

神经母细胞瘤的原发部位和预后

神经母细胞瘤的原发部位和预后相关。相对于其他病例，原发于肾上腺的病例的总体生存状况要差一些，而原发于胸部的预后较好。国际神经母细胞瘤风险组项目（International Neuroblastoma Risk Group Project）的科研人员对 8369 个神经母细胞瘤病例进行了统计，他们发现：

原发部位在肾上腺的神经母细胞瘤和不良的预后特征密切相关。同其他病例相比，原发于肾上腺的病例分期为 4 期的比例更大，患者发病年龄小于 18 个月，有染色体畸变的比例也更高。如果神经母细胞瘤原发于肾上腺，其 MYCN 扩增的风险要大于原发在腹部的其他部位，而如果原发于脊柱周围，MYCN 扩增的风险会显著降低。

原发于胸部的病例比其他病例预后稍好，其 MYCN 扩增的风险也更低。

通过对 143 个病例的跟踪比较，韩国的一项研究也表明，同其他病例相比，原发于腹部的神经母细胞瘤预后更差。对原发于骨盆的神经母细胞瘤，不同的研究（样本为数十到上百）有不同的结论。有的研究者认为因为初期症状不明显，原发于骨盆的病例更容易在晚期才被发现和确诊，但也有研究者认为原发于骨盆的病例预后较好。对于原发于胸部的病例，有研究认为其发病年龄相对更早，确诊时肿瘤未发生转移的比例更大，预后也相对更好。

神经母细胞瘤的转移部位

大约有 50–60% 的神经母细胞瘤患者，在确诊时肿瘤已经发生转移。常见的转移部位包括局部淋巴结、骨髓和骨骼，转移到肺部和中枢神经系统的则比较少见。对于 18 个月以下的患者，转移到肝和皮肤情况相对常见。

对于4期患者来说，最常见的转移部位包括骨髓（87%）、骨骼（66%）、淋巴结（19%）和肝脏（17%），另外也可能转移到肺（5%）或脑。对于4S期的患者，常见的转移部位有肝脏（76%）、骨髓（61%）和皮肤（12%）。

神经母细胞瘤的淋巴结转移和预后

在国际神经母细胞瘤分级系统（International Neuroblastoma Staging System, INSS）中，原发部位同侧和对侧的淋巴结转移对应着不同的肿瘤分期。原发部位同侧的淋巴结转移对预后的影响较小，但如果淋巴结转移越过身体中线，到达了对侧体腔，患者的预后会明显变差。所以，对于发生淋巴结转移但没有扩散到身体对侧的病例，其肿瘤分期可以为2B；如果肿瘤已经跨过中线，转移到原发部位的对侧，分期就要升为3期甚至更高。有研究认为局部淋巴结转移主要影响一岁以上的患者，但也有研究对此持不同意见。

神经母细胞瘤的症状和体征

由于腹部肿瘤的病例最为常见，神经母细胞瘤的临床表现多为腹部肿块；当肿瘤侵犯其他部位时，患者也会出现其他的症状和体征。

腹部或骨盆内的肿瘤可能会引起腹部膨隆，但通常无触痛。孩子可能会抱怨腹痛、不想吃饭，并出现体重下降。孩子也可能出现便秘或腹泻，排便习惯也可能发生改变；在少数情况下，可出现高血压。

胸部和颈部的肿瘤可能表现为体表硬块，通常无触痛。如果肿瘤压迫到大静脉，会引起面部、颈部、手臂和上胸部肿胀，皮肤可出现蓝色或红色瘀斑。如果肿瘤压迫到颈部交感神经，孩子可能出现霍纳综合征，表现为眼睑下垂和单侧瞳孔缩小（两个瞳孔一大一小，见下图）。如果肿瘤挤压到喉咙或气管，可能导致咳嗽、呼吸和吞咽困难。



头部的肿瘤可能会压迫脑部的神经和血管，引起头痛、头晕或意识改变。

脊柱附近的肿瘤可能会压迫神经，影响感觉和行动能力，孩子在站立、走路或爬行时会受到影响。

眼眶周围的肿瘤可能会造成眼周瘀青、肿胀、眼球突出。

骨髓转移会导致贫血，表现为面色苍白，也可能导致血小板减少，表现为不易止血。

骨骼转移会导致骨骼疼痛。

如果**肿瘤浸润到肝脏**，肝脏会发生肿大，并可能造成呼吸窘迫、凝血紊乱、胃肠和肾脏功能损害，这些情况多见于三个月以内的婴儿患者。

当患者发生**皮肤或皮下转移**时，皮肤可能会变成青色，这种情况也多见于婴儿患者。

参考文献

1. What is Neuroblastoma? Children's Neuroblastoma Cancer Foundation.
http://www.cncfhope.org/cms_images/file_200.pdf
2. Neuroblastoma Treatment. National Cancer Institute. Retrieved on 24 Feb 2017.
https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#link/_571
3. Signs and Symptoms of Neuroblastoma. American Cancer Society. Retrieved on 24 Feb 2017.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
4. Neuroblastoma: Symptoms and causes. Mayo Clinic.
<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/neuroblastoma/symptoms-causes/dxc-20164445>
5. Neuroblastoma in Children. Macmillan Cancer Support.
<http://www.macmillan.org.uk/cancerinformation/cancertypes/childrenscancers/typesofchildrenscancers/neuroblastoma.aspx>
6. Neuroblastoma. ClinicalGate. <http://clinicalgate.com/neuroblastoma-2/>
7. Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, et al. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: A report from the international neuroblastoma risk group project. *J Clin Oncol* 2014;32(28):3169–3176.
8. Hiyama E, Yokoyama T, Hiyama K, et al. Multifocal neuroblastoma: Biologic behavior and surgical aspects. *Cancer* 2000;88(8):1955–1963.
9. Davidoff AM. Neuroblastoma. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, et al, editors. *Principles and Practice of Pediatric Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
10. Sung KW, Yoo KH, Koo HH, et al. Neuroblastoma originating from extra-abdominal sites: Association with favorable clinical and biological features. *J Korean Med Sci* 2009;24:461–467.
11. Adams GA, Shochat SJ, Smith EI, et al. Thoracic neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Surg* 1993;28:372–378.

3. 神经母细胞瘤的 VMA 和 HVA 检查

原创： 歌伶

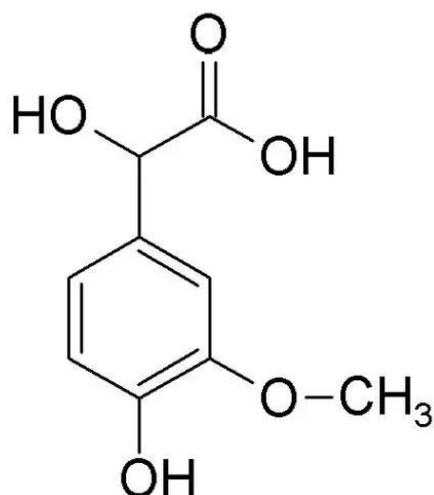
神经母细胞瘤在发病初期，通常不会表现出特别的症状和体征（参见《[如何尽早发现神经母细胞瘤：症状和体征](#)》）。因为发病率低，多数儿科医生不会马上把常见的发烧、腹泻、腿疼等症状同恶性肿瘤联系起来，所以很多神经母细胞瘤病例都有过迟迟无法确诊的经历。这时候，孩子就要接受进一步的实验室和影像学检查，以尽快排除或确认恶性疾病的可能。已经确诊的神经母细胞瘤患者，也必须定期接受检查以评估治疗效果和监测病情。在这篇文章里，我们将介绍神经母细胞瘤的尿儿茶酚胺检查（VMA 和 HVA 检查）。除了文献中的重要论文，我们还参考了北美的儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group）、美国癌症协会（American Cancer Society）和加拿大癌症协会（Canada Cancer Society）的诊疗指导，以及 2015 年《中华小儿外科杂志》刊登的《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识》。

在今天的文章里，我们先来介绍尿儿茶酚胺检查，即通常所说的 VMA 和 HVA 检查。文章中检测指标的参考值，来自于美国犹他大学 ARUP 实验室（ARUP Laboratories）的公开数据。

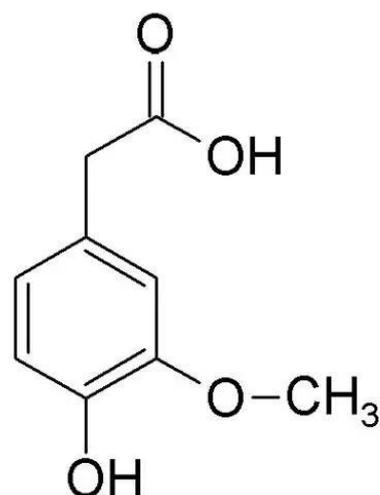
儿茶酚胺及其代谢产物

儿茶酚胺（catecholamine）是具有儿茶酚核的胺类化合物的统称。人体的肾上腺会释放儿茶酚胺类的激素，包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺等。这些激素经血液循环，其代谢产物通过尿液排出体外。如果肾上腺的神经内分泌细胞变异成肿瘤细胞（通常是神经母细胞瘤或嗜铬细胞瘤），肾上腺就会大量分泌儿茶酚胺类的激素，尿液中的代谢产物也相应增多。肾上腺素和去甲肾上腺素的代谢产物主要是香草扁桃酸（vanillylmandelic acid, VMA），多巴胺的代谢产物主要是高香草酸（homovanillic acid, HVA），这两种化合物的分子式如下图所示。

VMA



HVA



根据儿童肿瘤协作组的统计数据，有大约 90% 的神经母细胞瘤病例，尿液中 VMA 和 HVA 的水平会显著升高。尿儿茶酚胺检查从 1970 年代开始就在临床上广泛使用，为诊断和监测神经母细胞瘤提供依据。

灵敏度和特异度

作为诊断神经母细胞瘤的重要手段，尿儿茶酚胺检查具有良好的灵敏度（sensitivity）和特异度（specificity）：

- 灵敏度也称为真阳性率，是指在实际为阳性的样本中，经检查判断为阳性的比率。以尿儿茶酚胺检查为例，其灵敏度就是在所有的神母病例中，VMA 或 HVA 水平显著高于参考值的百分比。根据文献中的记录，在新发的神经母细胞瘤病例中，VMA 和 HVA 检查的灵敏度约为 80% - 95%。
- 特异度也称为真阴性率，是指在实际为阴性的样本中，经检查判断为阴性的比例。尿儿茶酚胺检查的特异度就是在非神母患者的人群中，VMA 和 HVA 水平没有明显超过参考范围的比例。VMA 和 HVA 检查的特异度在 95% 以上。

一个完美的医学检查，灵敏度和特异度都应该是 100%。也就是说，这样的检查不仅可以找出所有患者（灵敏度 100%），还能排除所有没患病的人（特异度 100%）。VMA 和 HVA 检查的灵敏度和特异度都很高，因此可以作为诊断神经母细胞瘤的重要依据。但需要强调的是，由于神经母细胞瘤的发病率非常低，虽然尿儿茶酚胺检查的特异度很高，一般人群中 VMA 和 HVA 阳性的比率（小于 5%）仍然大大高于发病率（儿童中约为十万分之一），所以 VMA 和 HVA 的检查结果不能作为诊断的主要依据，确诊神经母细胞瘤还必须参考骨髓穿刺或活检等病理学检查结果。另外，大约有 5% - 10% 的神经母细胞瘤病例，VMA 和 HVA 水平在正常范围内，确诊这些病例更需要依靠其他的检查手段。

VMA 和 HVA 的参考范围

在诊断过程中，如果医生怀疑孩子的症状同神经母细胞瘤相关，通常就会安排尿儿茶酚胺检查。VMA 和 HVA 检查还被用来评估治疗效果和监测肿瘤进展。通常采用的尿液收集办法有两种：一种是从 24 小时的全部尿液中取样来测定 VMA 和 HVA 水平；还有一种是随机取尿，除了测定 VMA 和 HVA 水平，还要测定尿样中的肌酐（creatinine）水平。一般来说，血液中的 VMA 和 HVA 变化不如在尿液中明显，所以除非特殊情况，无须通过检测血液中的儿茶酚胺或其代谢物水平来确诊神经母细胞瘤。

绝大多数神经母细胞瘤的患者都是儿童。如果年龄太小，收集患者 24 小时的尿液并不容易，所以取随机尿样的做法在儿茶酚胺检查中更为常见。人体的激素水平受饮食、药物、情绪、环境的影响很大，尿液中的代谢物水平也会相应波动，所以随机尿样的 VMA 和 HVA 水平是否正常，必须通过比较肌酐水平来判断。一般而言，对于以下几种情况，检查报告应给出 VMA 和 HVA 同肌酐的比值：

- 患者年龄在 18 岁以下；
- 随机尿样或尿样并非取自 24 小时内的全部尿液；
- 患者 24 小时的尿量少于 400 毫升。

正常孩子尿液中 VMA 和 HVA 的水平会随着年龄增长而上升，但不同性别间没有明显差别。另外，尿液中的肌酐水平通常和人体肌肉的重量成正比。考虑到这些因素，VMA 和 HVA 同肌酐比值的正常范围在不同年龄的人群中会有所差别，其参考值如下：

香草扁桃酸/肌酐比 (VMA/Creatinine)

- 0 - 2 岁：0 - 27mg/g CRT
- 3 - 5 岁：0 - 13mg/g CRT
- 6 - 17 岁：0-9mg/g CRT
- 18 岁以上：0 - 6mg/g CRT

高香草酸/肌酐比 (HVA/Creatinine)

- 0 - 2 岁：0 - 42mg/g CRT
- 3 - 5 岁：0 - 22mg/g CRT
- 6 - 17 岁：0-15mg/g CRT
- 18 岁以上：0 - 8mg/g CRT

有些医院的检查报告会使用 mmol/mol 作为比值单位，报告上一般都有相应的参考值。

对于使用 24 小时尿样的检查，18 岁以上患者的 VMA 和 HVA 水平的参考范围如下：

- 24 小时 VMA：0 - 7.0mg
- 24 小时 HVA：0 - 15.0mg

也有机构采用 mmol/L 作为单位，参考范围为：

- 24 小时 VMA：0 - 35mmol/L
- 24 小时 HVA：0 - 40mmol/L

值得说明的是，不同的医疗机构可能会给出不同的 VMA 和 HVA 参考范围。剧烈运动、极度焦虑、原发性高血压等都有可能造成 VMA 和 HVA 水平上升。另外，有些药物（包括一些非处方药和草药）会影响儿茶酚胺及其代谢产物的水平，常见的如安非他明和苯丙胺类化合物、食欲抑制剂、溴隐亭、丁螺环酮、咖啡因、氯丙嗪、可乐定、双硫仑、利尿剂（当剂量足以消耗钠时）、肾上腺素、胰高血糖素、胍乙啶、组胺、胍衍生物、丙咪嗪、左旋多巴、褪黑素、吗啡、硝酸甘油、利血平、三环类抗抑郁药和血管扩张剂等。

为了保证尿儿茶酚胺检查不受影响，患者应在尿液收集前 72 小时停止服用相关药物。医院还会建议控制饮食，不让孩子吃影响 VMA 和 HVA 水平的食物。下图是家长分享的北京儿童医院 VMA 和 HVA 检查的注意事项：

神经母细胞瘤尿 VMA、HVA 检查的注意事项

为了保证神经母细胞瘤患儿化验评估的准确性，请家长注意以下留取尿液 VMA、HVA 检查的注意事项：

一、留取尿标本前 72 小时内请避免服用以下药物：

- 1、降压药物
- 2、MAO（单胺氧化酶）抑制剂：如异烟肼
- 3、抗肿瘤药物
- 4、止泻药物
- 5、中药
- 6、水杨酸类药物
- 7、维生素类药物

主要药物包括：复方新诺明、对乙酰氨基酚、氨茶碱、安非他明、食欲抑制剂、咖啡因、水合氯醛、可乐定、利尿剂、肾上腺素、乙醇、胰岛素、丙咪嗪、锂剂、甲基多巴、尼古丁、硝酸甘油、滴鼻剂、普罗帕酮（来特莫尔）、利血平、水杨酸、茶碱、四环素、三环类抗抑郁药和血管扩张剂；

二、留取尿标本前 72 小时内请避免服用以下食物：

- 1、饮料
- 2、水果（特别是香蕉、橘子及柑橘类）、糖果
- 3、茶
- 4、奶酪、酸奶、雪糕、香草
- 5、咖啡、可可
- 6、其他带色素的食物（如紫菜、菠菜等）

国外医院通常也会要求患者在 VMA 和 HVA 检查前 72 小时停止服用降压药物和水杨酸类药物（常见的有阿司匹林和水杨酸钠等），不吃含咖啡因、巧克力、茶碱、酒精、香草精的食物和饮料，不吃香蕉等水果。一般来说，少量抗生素对检查没有影响。由于尿样的 VMA

和 HVA 水平很容易受影响，检测结果稍微高于参考范围的情况并不少见，不应作为确诊和监测神经母细胞瘤进展的依据。

神经母细胞瘤的诊断标准

如果 VMA 和 HVA 的检查结果显著高于正常水平（比如高出参考上限几倍），医生就会考虑神经内分泌肿瘤的可能。根据 1988 年在《临床肿瘤学期刊》（*Journal of Clinical Oncology*）上发表的《神经母细胞瘤诊断、分期和治疗反应的国际标准》以及 1993 年发表的修订标准，只有当 VMA 和/或 HVA 水平高于均值的三倍标准差以上，尿儿茶酚胺的检查结果才能作为确诊神经母细胞瘤的依据。这一标准目前还在临床上被广泛使用。另外，文献中有论文报告了 14 个神经母细胞瘤病例在确诊时的 VMA 和 HVA 水平，其中有 8 个病例的 VMA 水平高于参考范围上限的两倍，有 10 个病例的 HVA 水平高于参考范围上限的两倍。这项研究的样本量很小，结论仅做参考。

在严格意义上，确诊神经母细胞瘤必须依据活检或骨髓穿刺等病理学检查结果，VMA 和 HVA 的检查结果只能提供辅助性的依据。在上面提到的国际诊断标准中，只有满足以下两个条件中的任意一个，神经母细胞瘤的病例才能得到确认：

1. 显微镜下的活体检查发现神经母细胞瘤组织；
2. 骨髓中发现神经母细胞瘤细胞，并且尿检发现 VMA 和/或 HVA 水平高于均值的三倍标准差以上。

在临床上，有些医生会把 VMA 和 HVA 水平结合影像学检查结果作为确诊神经母细胞瘤的依据。但如果没有骨髓穿刺、活检或术后的病理学检查，这样做有可能导致误诊，这是因为以下的两种肿瘤也有类似的实验室和影像学检查结果：

- 神经节细胞瘤（*ganglioneuroma*）：神经节细胞瘤（不是神经节母细胞瘤）是一种罕见的良性肿瘤，只在少数时候会发生恶性病变。有一些神经节细胞瘤患者也会过量分泌儿茶酚胺，引起尿液中 VMA 和 HVA 的水平升高。另外，神经节细胞瘤也可以通过 MIBG 检查发现。
- 嗜铬细胞瘤（*pheochromocytoma*）：嗜铬细胞瘤是生长在肾上腺的肿瘤，会直接影响儿茶酚胺类激素的分泌。但同神经母细胞瘤的年龄分布不同，嗜铬细胞瘤的患者多数都是成人。

其他通过影像学检查难以同神经母细胞瘤区分的实体瘤病例，如果出现了 VMA 和 HVA 水平升高的情况，也可能造成误诊。虽然类似的情况并不常见，但在临床上仍应竭力避免。

神经母细胞瘤患者通常要接受多次尿儿茶酚胺检查。在治疗期间，通过监测和比较 VMA 和 HVA 水平，尿儿茶酚胺检查可以用来评估治疗效果。结疗以后，定期的尿儿茶酚胺检查可以用来判断神经母细胞瘤是否复发。

其他临床结论

下面我们列出文献中有关 VMA 和 HVA 检查的一些临床结论，供大家参考。

- 有研究认为，VMA 同 HVA 的比值可以作为神经母细胞瘤预后的参考，比值越低预后越不理想。这是因为多巴胺经羟化酶催化会转化为去甲肾上腺素，如果肾上腺产生的羟化

酶不足，尿液中 VMA（肾上腺素和去甲肾上腺素的代谢产物）和 HVA（多巴胺的代谢产物）的比例就会发生变化。羟化酶不足可能是肿瘤组织分化差造成的，所以 VMA 同 HVA 的比值可能和神经母细胞瘤的分化程度相关。

- 有研究提到，VMA 和 HVA 检查用于诊断神经母细胞瘤复发，其敏感度可能只有 55%，所以治疗后复查必须包括影像学检查。
- 神经节母细胞瘤（即通常所说的节母）一般不会导致儿茶酚胺代谢物水平升高。如果 VMA 或 HVA 水平高于正常值，节母患者还要接受其他检查，以排除神经母细胞瘤的可能。
- 日本、德国和加拿大曾经通过 VMA 和 HVA 检查进行神经母细胞瘤的早期筛查。这几次大规模筛查发现了更多的早期神经母细胞瘤病例，这些病例通常有比较好的生物学特征，容易自愈。但后期的统计结果表明，VMA 和 HVA 的早期筛查并没有明显降低神经母细胞瘤的死亡率。考虑到早期筛查可能会造成生物学特征有利的病例接受过度治疗，同时又对其他病例的效果不大，现在各国都不再推荐神经母细胞瘤的早期筛查。

参考文献

1. Neuroblastoma treatment (PDQ). Health Professional Version. National Cancer Institute. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>
2. Homovanillic Acid (HVA), Urine, ARUP Laboratories. National Reference Laboratory. <https://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0080422>
3. Vanillylmandelic Acid (VMA), Urine, ARUP Laboratories. National Reference Laboratory. <http://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0080421>
4. Laboratory Testing. Diagnosis. Neuroblastoma. ARUP Consult <https://arupconsult.com/content/neuroblastoma>
5. 24-hour urine test, collection instructions. Weland Clinical Laboratories P.C. https://www.welandlaboratories.com/pdf/specimen/Weland_24_Hour_Urine_Collection.pdf
6. Smith, S. J., Diehl, N. N., Smith, B. D., and Mohny, B. G. (2010). Urine catecholamine levels as diagnostic markers for neuroblastoma in a defined population: Implications for ophthalmic practice. *Eye*, 24(12), 1792–1796.
7. Brodeur, G. M., Seeger, R. C., Barrett, A., Berthold, F., Castleberry, R. P., et al. (1988). International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 6(12), 1874–1881.
8. Brodeur, G. M., Pritchard, J., Berthold, F., Carlsen, N. L., Castel, V., et al. (1993). Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *Journal of clinical oncology*, 11(8), 1466–1477.
9. Weinstein, J. L., Katzenstein, H. M., & Cohn, S. L. (2003). Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *The Oncologist*, 8(3), 278–292.
10. Nakagawara, A., Zaizen, Y., Ikeda, K., Suita, S., et al. (1991). Different genomic and metabolic patterns between mass screening - positive and mass screening-negative later - presenting neuroblastomas. *Cancer*, 68(9), 2037 - 2044.

11. Gao, R. N., Levy, I. G., Woods, W. G., Coombs, B. A., et al. (1997). Incidence and mortality of neuroblastoma in Canada compared with other childhood cancers. *Cancer Causes Control*, 8(5), 745–754.

4. 神经母细胞瘤的分期和风险分级

原创：歌伶

神经母细胞瘤的分期和风险分级是决定预后的两个最重要因素。分期用来表示神经母细胞瘤的发展和扩散程度，而风险分级则是考虑多种因素后对患者预后的整体评估。高风险的病例通常会更难治疗，也更容易复发。医生会根据分期和风险分级的不同，采用不同的治疗方案。相关的临床实验，也可能把分期和风险分级作为选择参与者的标准。

INSS 分期系统

国际神经母细胞瘤分期系统（International Neuroblastoma Staging System, INSS）是目前使用最广泛的分期方法。这套标准于 1988 年提出，1993 年完成修订。自 1990 年代以来，国际上绝大多数癌症治疗机构都使用 INSS 作为神经母细胞瘤的分期标准。根据肿瘤可通过手术切除的程度，INSS 将神经母细胞瘤分为如下几期：

一期：这一期的病例约占确诊时病例总数的 21%（据 1253 个北美病例统计）。在这一期，肿瘤只有局限的发展，可通过手术完全切除（但在显微镜下，术后组织边缘仍可能发现少量残留癌细胞）；肿瘤无淋巴结转移。

二期：这一期的病例约占 15%，又可分为 2A 期和 2B 期。

- **2A 期：**肿瘤只有局限的发展，但由于肿瘤的大小、位置或与其他器官相邻等因素，手术无法将肿瘤完全切除。肿瘤没有扩散到附近的淋巴结（但可能已侵犯到被肿瘤包围的淋巴结）。
- **2B 期：**肿瘤只有局限的发展，但不一定能通过手术完全切除。肿瘤在同侧淋巴结发生转移，但对侧淋巴结未发生转移（即转移未越过脊柱中线）。

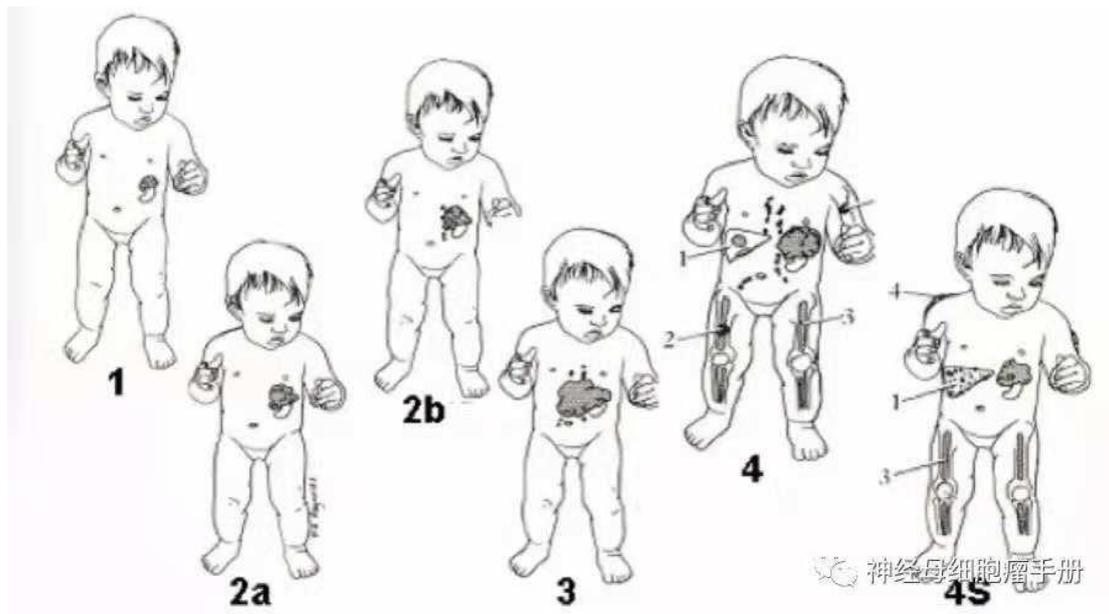
三期：这一期的病例约占 17%。在这一期，肿瘤没有转移到身体远端，但符合以下条件之一：

- 肿瘤已经越过脊柱中线，并且无法通过手术完全切除。肿瘤可能已经扩散到附近的淋巴结。
- 肿瘤仍然在原发区域，但对侧淋巴结有转移。
- 肿瘤原发于身体的中线部位，并向两侧扩散。肿瘤无法通过手术完全切除。

四期：这一期的病例约占 41%。在这一期，肿瘤已经转移到身体远端的淋巴结、骨髓、骨、肝脏或其他器官（4S 期除外）。

4S 期：这一期的病例约占 6%。这是一种特殊的神经母细胞瘤。患者在确诊时通常不到一岁，肿瘤有局限的发展，但在特定部位（如肝脏、皮肤、骨髓等）发生了转移，没有骨转移。发生了骨髓转移时，受癌细胞侵犯的骨髓细胞不超过 10%。

以下为 INSS 分期的示意图。



神经母细胞瘤的风险分级

儿童肿瘤研究组（Children's Oncology Group, COG）是美国国家癌症研究所（National Cancer Institute）支持的，世界上最大的从事儿童癌症研究的组织，包括了美国、加拿大、瑞士、荷兰、澳大利亚和新西兰的 200 多个儿童癌症治疗机构。COG 有超过 7500 名专家，并同时进行近百个临床试验。在美国每年新确诊的一万多名儿童和青少年癌症患者中，有超过 90% 在 COG 的成员机构接受治疗。

COG 认为以下因素会直接影响神经母细胞瘤的预后：

- INSS 分期
- 确诊时的年龄
- MYCN 基因状态
- 肿瘤倍性（二倍体或多倍体，该指标只针对确诊时年龄不超过 18 个月的患者）
- 神经母细胞瘤的组织病理学类型（国际神经母细胞瘤病理分类将其分为有利型和不利型。分型的决定因素包括肿瘤细胞的分化程度、Schwann 纤维丰富与否、MIKI 指数和患者确诊时的年龄等。）

根据这些因素，COG 将神经母细胞瘤病例分为三个风险等级。

低危组：

- INSS 分期为一期。
- INSS 分期为二期，MYCN 不扩增，超过 50% 的肿瘤可通过手术切除。
- INSS 分期为 4S 期，MYCN 不扩增，组织病理为有利型，肿瘤为超二倍体（有额外的染色体）。

中危组：

- INSS 分期为二期，MYCN 不扩增，少于 50%的肿瘤可通过手术切除。
- INSS 分期为三期，确诊年龄不超过 18 个月，MYCN 不扩增。
- INSS 分期为三期，确诊年龄在 18 个月以上，MYCN 不扩增，组织病理为有利型。
- INSS 分期为四期，确诊年龄不超过 12 个月，MYCN 不扩增。
- INSS 分期为四期，确诊年龄在 12–18 个月，MYCN 不扩增，组织病理为有利型，肿瘤为超二倍体。
- INSS 分期为 4S 期，MYCN 不扩增，组织病理为不利型或者肿瘤有二倍体。

高危组：

- INSS 分期为二期、三期、四期或者 4S 期，MYCN 扩增。
- INSS 分期为三期，确诊年龄在 18 个月以上，MYCN 不扩增，组织病理为不利型。
- INSS 分期为四期，确诊年龄在 12–18 个月，MYCN 不扩增，组织病理为不利型或者肿瘤有二倍体。
- INSS 分期为四期，确诊年龄在 18 个月以上。

根据美国癌症协会的信息，在神经母细胞瘤的病例中，低危组的五年生存率高于 95%，中危组为 90%–95%之间，而高危组为 40%–50%。需要说明的是，以上为文献中的数据。随着近年来治疗手段的迅速发展，我们期待神经母细胞瘤高危组的五年生存率会得到明显提升。

INRG 分期系统

由于 INSS 分期比较依赖于实际操作，在应用 INSS 标准时，医生有可能得出错误的分期结论。举例来说，医生在淋巴结取样时，可能根据习惯或不同的操作标准来确定所取淋巴结的部位和数量，这有可能影响淋巴结转移的评估结果，导致不同的分期结论。另外，INSS 分期以肿瘤可被手术切除的程度为标准，无法在治疗前全面评估肿瘤的发展和风险。为了确定治疗方案和预测复发的可能性，医生更需要一个综合各方面预后因素的评估体系。

针对这些问题，国际神经母细胞瘤风险组（International Neuroblastoma Risk Group, INRG）研究了 1990 年至 2002 年在北美、欧洲、澳洲和日本进行治疗的 8800 个神经母细胞瘤病例，在 2008 年提出了一套新的分期系统。INRG 系统使用无病生存率作为分期标准，考虑了 13 个可能影响预后的因素。INRG 分期系统利用体检、影像学和肿瘤组织学的结果，可以在包括手术在内的所有治疗开始以前确定神经母细胞瘤的分期。另外，INRG 发现确诊时年龄为 12–18 个月的患者生存率较高，所以他们建议如果这些患者的 MYCN 不扩增，其风险分级应从高危改为中危。

在 INRG 的分期系统中，确诊时的年龄、MYCN 是否扩增、肿瘤的分化程度、染色体 11q 的状态等都作为影响预后的因素而直接决定患者的分期和风险分级。因为 INRG 的分期标准相对复杂，我们仅对此作简要介绍：

- L1 期：无影像学定义风险因素（image-defined risk factor, IDRF）的局限性肿瘤。IDRF 是一系列通过影像可见的风险因素，比如肿瘤是否围绕动脉、是否浸润相邻的软组织和器官等。
- L2 期：具有一个或多个 IDRF 的局限性肿瘤。

- M 期：有远处转移（MS 期除外）。
- MS 期：和 INSS 分期系统的 4S 期相对应，扩散仅局限于皮肤、肝脏和骨髓。

根据其他的预后因素并结合以上分期，INRG 将神经母细胞瘤病例分为四个风险分级：极低危、低危、中危和高危。我们将在以后的文章中具体介绍 INRG 的风险分级。

参考文献

1. Neuroblastoma Stages and Prognostic Markers. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>
2. Survival Rates for Neuroblastoma Based on Risk Groups. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html#references>
3. Cheung, Cohn, Neuroblastoma. Springer;2005:74.
4. Newly Diagnosed with Neuroblastoma. Children's Oncology Group.
<https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/newly-diagnosed-with-neuroblastoma>
5. Neuroblastoma - Childhood: Stages and Groups. Cancer.Net.
<http://www.cancer.net/cancer-types/neuroblastoma-childhood/stages-and-groups>
6. The Stages of Neuroblastoma. Children's Neuroblastoma Cancer Foundation.
http://www.cncfhope.org/Staging_Neuroblastoma
7. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. J Clin Oncol 2009;27(2):289–297.
<http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2008.16.6785>
8. INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System

5. 神经母细胞瘤：INRG 的风险分级和预后

原创： 歌伶

神经母细胞瘤的分期和风险分级是决定预后的关键因素。在以前的文章里，我们介绍过国际神经母细胞瘤分期系统（International Neuroblastoma Staging System, INSS）和儿童肿瘤研究组（Children's Oncology Group, COG）提出的风险分级系统（见《[神经母细胞瘤的分期和风险分级](#)》）。在这篇文章里，我们向您介绍国际神经母细胞瘤风险组（International Neuroblastoma Risk Group, INRG）提出的风险分级系统。

本文参考了 Katherine Matthay 教授在第十一届 St. Jude-VIVA 儿童肿瘤论坛所作的报告。

为什么需要新的风险分级系统？

2008 年，INRG 提出了一套新的神经母细胞瘤分期和风险分级方案。在此之前，神经母细胞瘤病例主要依照 INSS 的标准进行分期。根据肿瘤可通过手术切除的程度，INSS 将病例分为一期、二期、三期、四期和 4S 期。INSS 分期主要依据外科治疗的标准，没有考虑其他因素的影响。由于神经母细胞瘤的生物和临床特征复杂，仅靠 INSS 分期难以在治疗前全面评估肿瘤的发展和风险。为了确定治疗方案和预测复发的可能性，医生和科研人员需要一个综合性的预后评估体系。

为此，国际主要神经母细胞瘤研究组织在 2004 年联合开展了一个项目。研究人员将来自世界各地的临床试验结果进行比较，以全面评估影响神经母细胞瘤预后的因素，并试图对治疗策略达成共识。该项目下设外科、统计、生理和肿瘤转移四个委员会，Kathrine Matthay 是肿瘤转移委员会的主席。除了基于北美和澳大利亚的 COG，参与的组织还包括德国儿童肿瘤和血液学研究组（The German Pediatric Oncology and Hematology Group, GPOH），日本晚期神经母细胞瘤研究组（The Japanese Advanced Neuroblastoma Study Group, JANB），日本婴幼儿神经母细胞瘤合作研究组（The Japanese Infantile Neuroblastoma Co-operative Study Group, JINCS），国际儿童肿瘤学欧洲神经母细胞瘤研究组（The International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group, SIOPEN）等。一些来自中国的专家也参与了这个项目。

合作组织	病例数	百分比
COG	4,235	48.1%
SIOPEN: 前欧洲神母研究组 (ENSG)	917	10.4%
SIOPEN (意大利)	304	3.5%
SIOPEN (西班牙)	410	4.7%
SIOPEN: LNESG1试验	526	6.0%
GPOH (德国)	1,938	22.0%
JANB & JINCS (日本)	470	5.3%
总计	8,800	100.0%

 神经母细胞瘤手册

基于 8800 个病例的统计分析

INRG 收集了来自 COG、GPOH、JANB、JINCS 和 SIOPEN 等组织的临床数据。在纳入统计的 8800 个病例中，48%来自北美和澳大利亚，47%来自欧洲，还有 5%来自日本。这些病例包括在 1990–2002 年间确诊的神经母细胞瘤（neuroblastoma，以下简称神母）、节细胞性神经母细胞瘤（ganglioneuroblastoma，简称节母）和即将成熟型的节细胞性神经瘤（ganglioneuroma，简称节细胞瘤）。所有病例的确诊年龄都在 21 岁以下。

以无病生存率为标准（event-free survival, EFS），INRG 考虑了 35 个潜在风险因素，并确定 13 个因素进行统计分析。研究人员发现，INSS 分期、确诊年龄、组织学特征、肿瘤分化程度、MYCN 扩增状态、染色体 11q 状态和 DNA 倍性等七个因素对预后的影响最大。INRG 将病例依预后因素分为 16 组，并根据五年无病生存率的差异，将各组病例划为四个风险等级：

- **极低危**，五年无病生存率超过 85%，包括 28.2%的病例；
- **低危**，五年无病生存率在 75%和 85%之间，包括 26.8%的病例；
- **中危**，五年无病生存率在 50%和 75%之间，包括 9.0%的病例；
- **高危**，五年无病生存率低于 50%，包括 36.0%的病例。

INRG 的风险分级系统较为复杂。在介绍具体的分级方案之前，我们先对一些预后因素进行讲解。

分期：为了方便外科治疗，INRG 也定义了一套分期方案。大体来说，我们可以将 INSS 的分期和 INRG 的分期对应如下：

- INSS 的一期 → INRG 的 L1 期；
- INSS 的二期和三期 → INRG 的 L2 期；
- INSS 的四期 → INRG 的 M 期；
- INSS 的 4S 期 → INRG 的 MS 期。

确诊年龄：一般来说，确诊年龄小是预后的有利因素。有研究表明，用年龄评估预后的好坏，比较理想的分割点应在 15–19 个月之间。考虑到操作的可行性，INRG 将 18 个月（547 天）作为定义年龄大小的分割点。对于多数病例而言，确诊年龄小于 18 个月对预后有利。在综合考虑其他因素时，INRG 有时还采用 12 个月（365 天）作为年龄分割点对某些病例分组，我们会在后文说明。

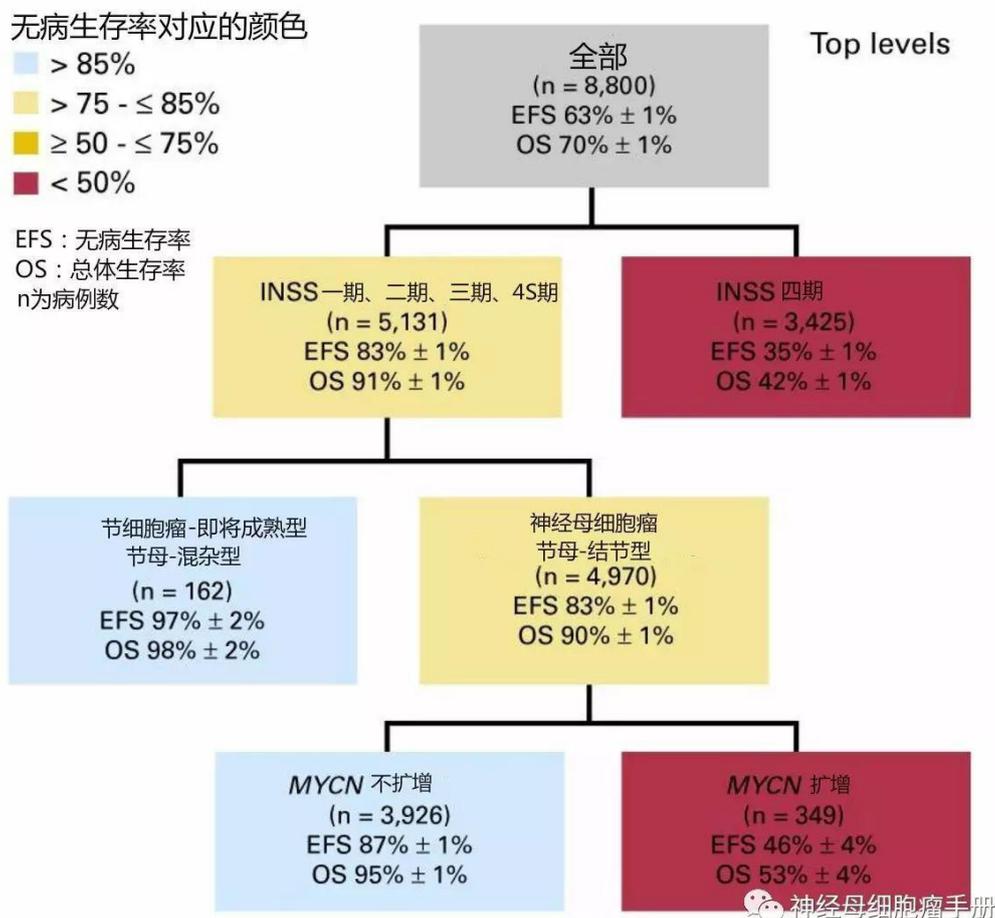
肿瘤的组织学特征：肿瘤种类、分化程度和有丝分裂核碎裂指数（mitosis–karyorrhexis index, MKI）等也对预后具有重要影响。一般来说，

- 混杂型的节母和即将成熟型的节细胞瘤有很好的预后。
- 对于神母和结节型的节母病例，确诊年龄在 18 个月以下是预后的有利因素。对于确诊年龄在 18 个月以下的这类病例，高 MKI 值病例的无病生存率相对较低。对于确诊年龄在 18 个月以上的这类病例，肿瘤未分化或分化差的病例的无病生存率较低。

下面，我们对 INSS 非四期和四期病例分别介绍其风险分级。

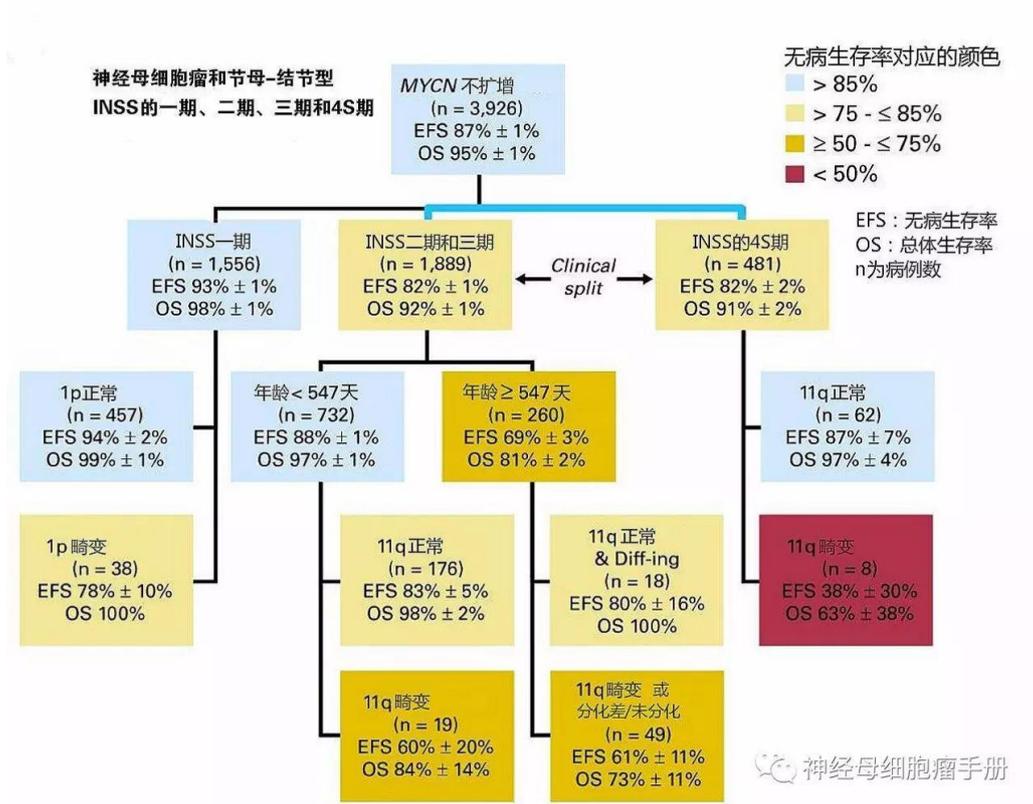
INSS 非四期病例的风险分级

对于非四期病例来说，MYCN 基因扩增与否是最重要的预后因素。MYCN 不扩增的非四期患者，其五年无病生存率为 87%±1%，总体生存率为 95%±1%；而有扩增的患者，其五年无病生存率为 46%±4%，总体生存率为 53%±4%（以下各图中的生存率统计，都为五年生存率）。

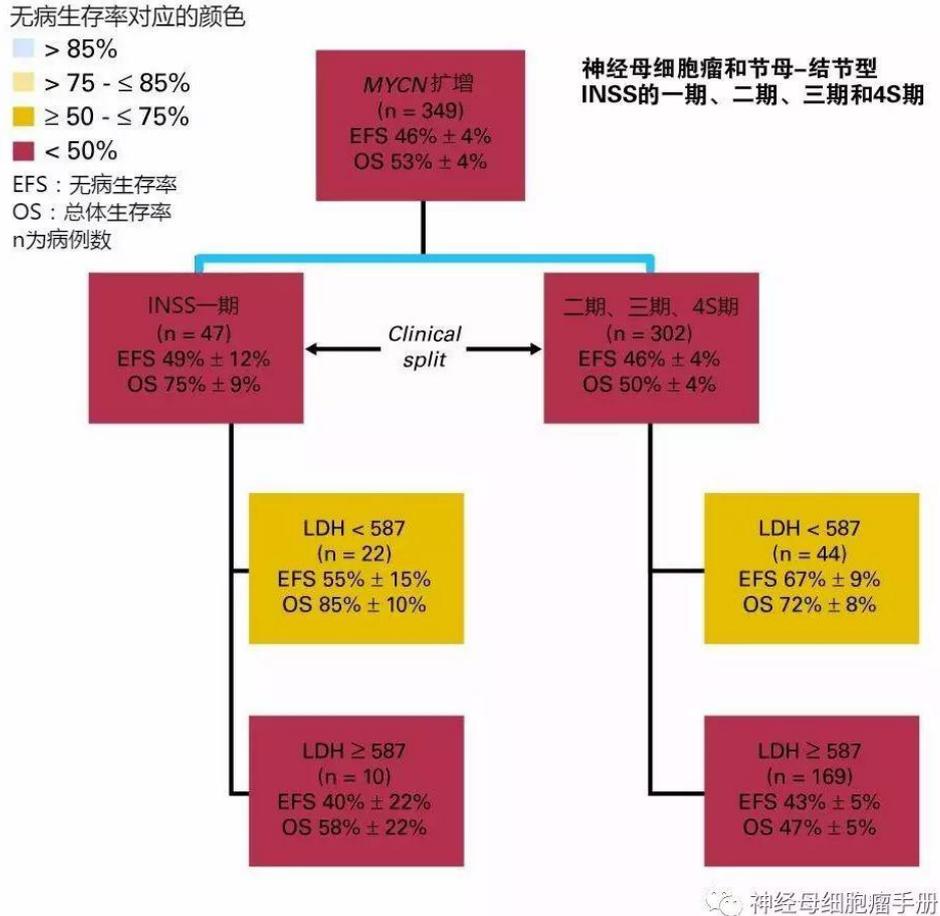


尽管二期、三期患者的生存状况（无病生存率 82%±1%，总体生存率 92%±1%）和 4S 期患者（无病生存率 82%±2%，总体生存率 91%±2%）几乎没有差别，但这两类患者的治疗方案是不同的。通常 4S 期的患者需要先进行观察，而二期和三期患者需要立即手术，还可能要进行化疗。

对于二期和三期病例的进一步分析表明，确诊年龄低于 18 个月的患者，其无病生存率明显更高（18 个月以下为 88%±1%，18 个月以上为 69%±3%）。在确诊年龄低于 18 个月、MYCN 不扩增的二期和三期患者中，染色体 11q 的畸变是最重要的预后因素。当这类患者有 11q 畸变时，无病生存率为 60%±20%，总体生存率为 84%±14%；而无 11q 畸变的患者无病生存率为 83%±5%，总体生存率为 98%±2%。



在 MYCN 有扩增的非四期病例中，血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）的水平又进一步决定了预后。LDH 的分割点为 587U/L，当 LDH 水平低于 587U/L 时，生存状况较好。



INSS 四期病例的风险分级

在 INRG 统计的 3425 个四期病例中，确诊年龄是最重要的预后因素。确诊年龄在 18 个月以下的患者，五年无病生存率为 63%±2%，总体生存率为 68%±2%；而确诊年龄在 18 个月以上的患者，五年无病生存率为 23%±1%，总体生存率为 31%±1%。在确诊年龄高于 18 个月的患者中，血清铁蛋白高于 92ng/mL 也预示着较差的生存状况。

对于确诊年龄在 18 个月以下的四期患者，MYCN 是否扩增是最重要的预后因素，不扩增的无病生存率为 83%±2%，而扩增的只有 26%±4%。在 18 个月以下 MYCN 不扩增的四期患者中，DNA 的倍性也和预后相关，DNA 指数大于 1.0 的无病生存率为 85%±3%，等于或低于 1.0 的为 71%±10%。

INRG 的风险分级系统

综合以上分期、确诊年龄、组织学特征、肿瘤分化程度、基因扩增、染色体畸变和倍性等因素，INRG 在 2008 年制订了新的风险分级系统，具体分级方法请参考以下的表格。

INRG 分期	诊断年龄 (月)	组织学类别	肿瘤分化程度	MYCN	11q畸变	倍性	风险分组
L1/L2		节细胞瘤-即将成熟型 节母混杂型					A 极低危
L1		除节细胞瘤和 节母混杂型以外		不扩增			B 极低危
				扩增			K 高危
L2	< 18	除节细胞瘤和 节母混杂型以外		不扩增	无		D 低危
					有		G 中危
	≥ 18	节母结节型 神母	分化型	不扩增	无		E 低危
					有		H 中危
		分化差和未分化型	不扩增				N 高危
				扩增			
M	< 18			不扩增		超二倍体	F 低危
	< 12			不扩增		二倍体	I 中危
	12 to < 18			不扩增		二倍体	J 中危
	< 18			扩增			O 高危
	≥ 18						P 高危
MS				不扩增	无		C 极低危
	< 18				有		Q 高危
					扩增		

神经母细胞瘤手册

对于 INRG 的风险分级和预后，我们还需要作以下说明：

- 本文报告的生存率是基于对 **1990–2002 年间确诊的 8800 个病例**分析得出的。近十几年来，神经母细胞瘤的治疗手段又有了新的进展，患者的生存率已经有显著提升。
- INRG 风险分级的标准是**五年无病生存率**，而不是总体生存率，也就是说，这个分级系统更关注患者的复发风险。神经母细胞瘤病例的无病生存率和整体生存率紧密相关，一般来说，风险低的分级不仅有较高的无病生存率高，也有较高的总体生存率。
- INRG 的分析表明，**确诊年龄仍然是决定预后的关键因素**。
- 多数病例的 INRG 分期可通过 INSS 分期直接确定，但 INSS 的 4S 期病例要求确诊年龄在 12 个月以下，而与之相对应的 INRG 的 MS 期，则要求确诊年龄在 18 个月以下。因此，INRG 建议对于**确诊年龄在 12–18 个月的 MS 期患者，其治疗方案应同 12 个月以下的患者类似，同传统的方案相比，治疗强度可以适当降低**。
- 肿瘤的组织学特征和分化程度是重要的预后因素。一般来说，不同组织特征和分化程度的病例，其治疗方案可能有很大差别。因此，医生应采集足够的肿瘤样本，依照统一的标准进行病理分析，以保证诊断的准确。
- MYCN 扩增、11q 畸变、肿瘤细胞倍性等**基因特征也和预后直接相关**，但应结合分期来判断病例的风险等级。

参考文献

1. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009 Jan 10; 27(2):289–97.

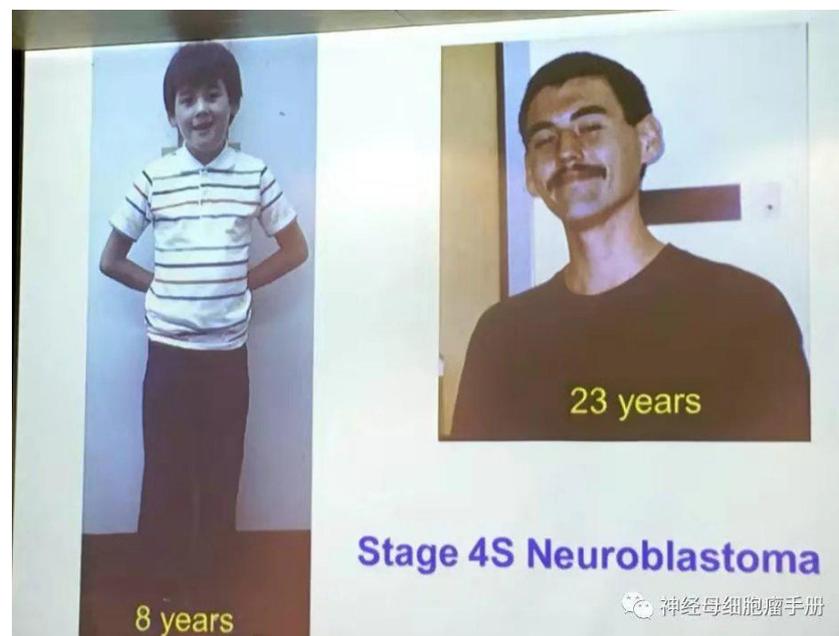
6. 神经母细胞瘤的基因特征和预后相关因素

原创：歌伶

2017年3月，在新加坡举行的第十一届 St. Jude-VIVA 儿童肿瘤论坛上，来自加州大学旧金山分校 (University of California, San Francisco, UCSF) 的 Katherine Matthay 教授，作了有关神经母细胞瘤分期、治疗、预后、以及临床进展的综述报告。以 Matthay 教授的报告为基础，我们在这篇文章里向您介绍神经母细胞瘤的预后相关因素。

一个不治而愈的 4S 期病例

Matthay 教授提到了一个特殊的神经母细胞瘤病例。这是一个她刚到 UCSF 时遇到的 4S 期患者，发病时只有 3 个月大。确诊以后，这个男孩的父母放弃了治疗。在以后的几个月里，孩子身上出现了很多肿块，病理检查显示，这些组织中有很多肿瘤细胞。在这之后的几年里肿块慢慢变小，在 8 岁的时候，孩子身上还有少量肿块，但病理结果已经恢复正常。现在这个男孩已经 23 岁了，留起了胡子。



这是个非常特殊的例子。我们想藉此说明，人们对神经母细胞瘤的认识还极为有限。虽然极少数患者可以依靠自身免疫不治而愈，但另外一些患者即便经过积极的治疗，仍难以取得满意的效果。

神经母细胞瘤的分子遗传学特性

研究表明，神经母细胞瘤同基因异常有关。大约有 20–30% 的病例在染色体 1p 发生了片段缺失，有 30–40% 在染色体 11p 发生缺失，有 25% 在染色体 14q 发生缺失，还有少量病例在 3p/4p/5p/9p/18q 等处有缺失。另外，大约有 25% 的病例出现了 MYCN 基因扩增，有 60% 的病例在染色体 17q 出现片段增加。染色体无论是出现片段缺失还是增加，都是神经母细胞瘤的预后不利因素。近年来，人们在 8–12% 的病例中发现了

ALK 基因突变或扩增，在家族性神经母细胞瘤的病例中，ALK 基因突变或扩增出现的比例高达 80%。

MYCN 基因扩增和预后

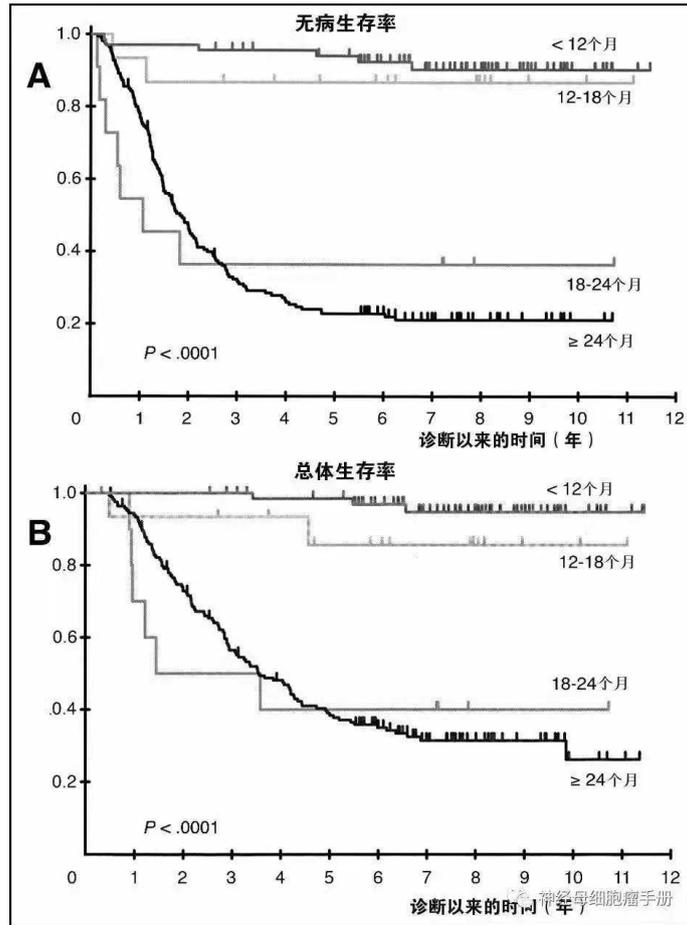
在基因异常的各种情况中，**MYCN 基因扩增**是一个关键的预后因素。除了一期的病例以外，发现 MYCN 扩增的病例都要划到高危组（见《[神经母细胞瘤的分期和 risk 分级](#)》）。

对于确诊年龄在 12 个月以下的四期患者，如果未出现 MYCN 扩增，其无病生存率要显著高于出现 MYCN 扩增的患者。在报告中，Matthay 教授引述了 Schmidt 在 2000 年发表的论文。这项研究对 134 名确诊年龄在 12 个月以下的神经母细胞瘤四期患者进行了随访，结果表明，在 MYCN 不扩增的病例中，三年的无病生存率为 93%±4%，而 MYCN 扩增的病例，三年的无病生存率则显著降低。因此，**MYCN 基因扩增与否可以用来预测神经母细胞瘤四期患者的预后。**

确诊年龄和预后

对于 **MYCN 不扩增的四期患者**来说，**确诊年龄**是预后的重要相关因素。根据 Schmidt 在 2005 年的研究，确诊年龄为 12–18 个月的患者的无病生存状况，同确诊年龄在 12 个月以下的患者类似。他们在确诊后 11 年的无病生存率均在 90%左右。而确诊年龄在 18 个月以上的患者，无病生存率会显著降低：确诊年龄在 18–24 个月的患者，其两年后的无病生存率大约是 40%，确诊年龄大于 2 岁的患者，其四年后的无病生存率大约是 25–30%。这项研究的参与人数较少，仅有几十名患者，但有另有其他文献支持这一结论，即**确诊年龄大于 18 个月是预后的不利因素。**

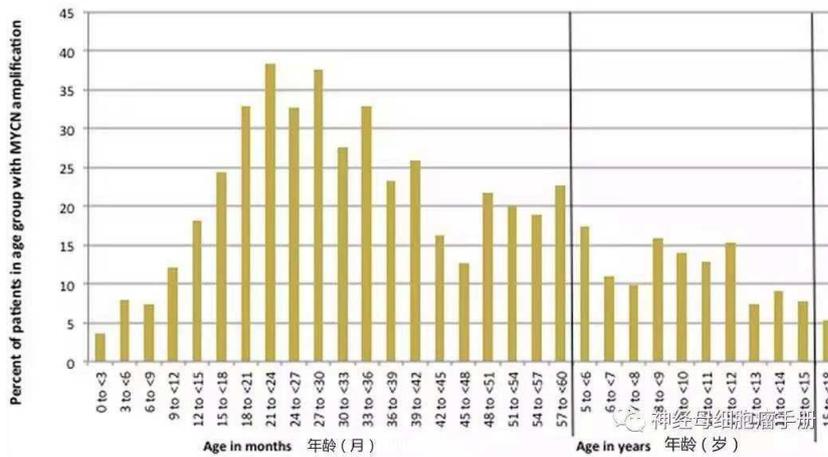
下图为此项研究中，不同确诊年龄患者的生存率。



MYCN 基因扩增与确诊年龄

在不同年龄的患者群体中，MYCN 扩增的分布也不一样。根据 Thompson 在 2015 年发表的有关 7102 个神经母细胞瘤患者的统计结果，确诊年龄为 15–42 个月的患者出现 MYCN 扩增的比例更大，有 18–38% 的患者出现了扩增。

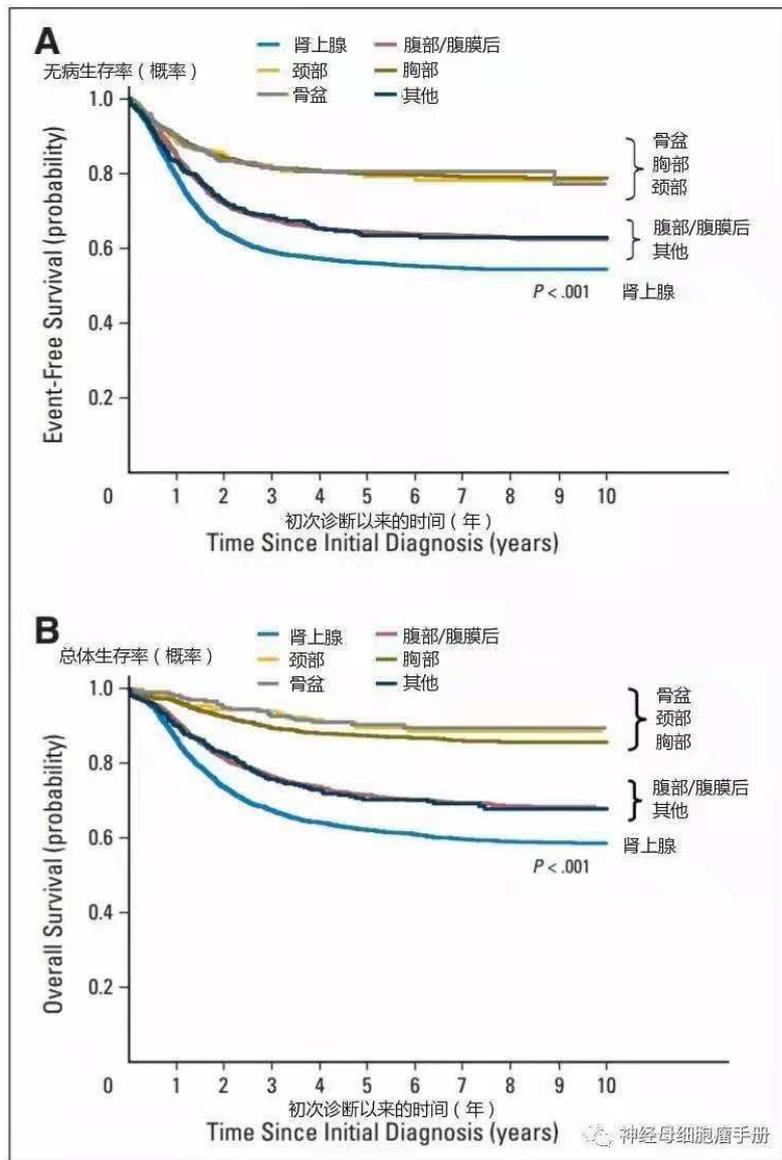
各个年龄组患者中，有MYCN扩增的百分比



原发部位和预后

2014年发表的有关8369个神经母细胞瘤病例的统计结果表明，在所有病例中，有47%起源于肾上腺。在排除年龄、分期、病理分级的影响以后，科研人员发现**神经母细胞瘤的原发部位同预后显著相关**。这些病例中，原发于肾上腺的生存率较低，5-10年的总体生存率在60%左右。相对于其他病例，原发于肾上腺的病例出现MYCN扩增的比例更大，复发率也略高。原发于盆腔、胸部和颈部的预后最好，5-10年的总体生存率在90%左右。原发于胸部的病例复发的可能性也稍低。原发于腹部其他部位和腹膜后的病例，其5-10年生存率为70%左右。

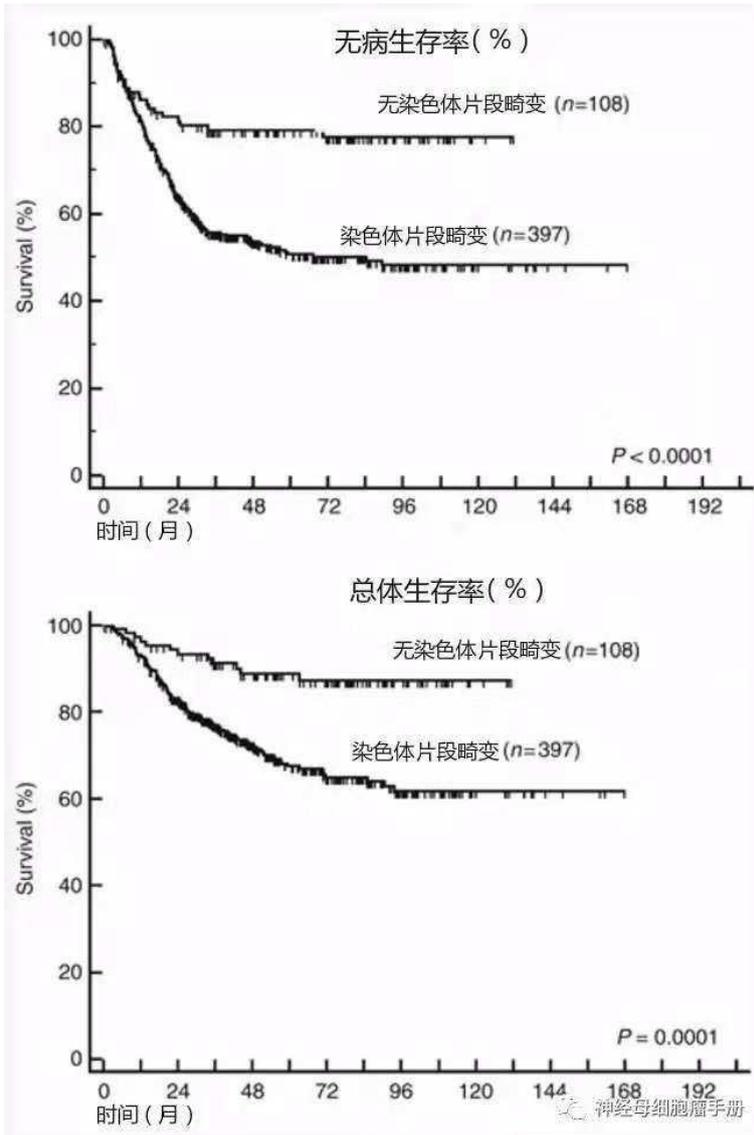
对于神经母细胞瘤常见原发部位和体征的介绍，请参见《如何尽早发现神经母细胞瘤：症状和体征》。



神经母细胞瘤主要原发部位的预后		
	五年无病生存率	五年总体生存率
肾上腺	56% ± 0.8%	62% ± 0.8%
腹部/腹膜后	64% ± 1.1%	72% ± 1.1%
颈部	79% ± 2.8%	90% ± 2.2%
胸部	80% ± 1.2%	88% ± 1.0%
盆腔	81% ± 2.6%	91% ± 2.0%
其他	63% ± 2.2%	70% ± 2.2%

染色体畸变和预后

除了 MYCN 等单个遗传标记，人们还研究了其他染色体畸变对于预后的影响，包括二倍体、11q 缺失和 17q 扩增等。在 2012 年发表的一篇论文中，科研人员跟踪随访了 505 个 MYCN 不扩增的病例。在这些患者中，397 名出现了染色体片段畸变，其余 108 名没有发现畸变。出现染色体畸变的患者，其总体生存率和无病生存率都低于没有出现畸变的患者。对于确诊年龄大于 18 个月的四期患者，发生染色体畸变的比例要大于其他患者。在确诊年龄大于 18 个月的非四期病例中，发生染色体畸变的患者的无病生存率也显著低于未发生畸变的患者。

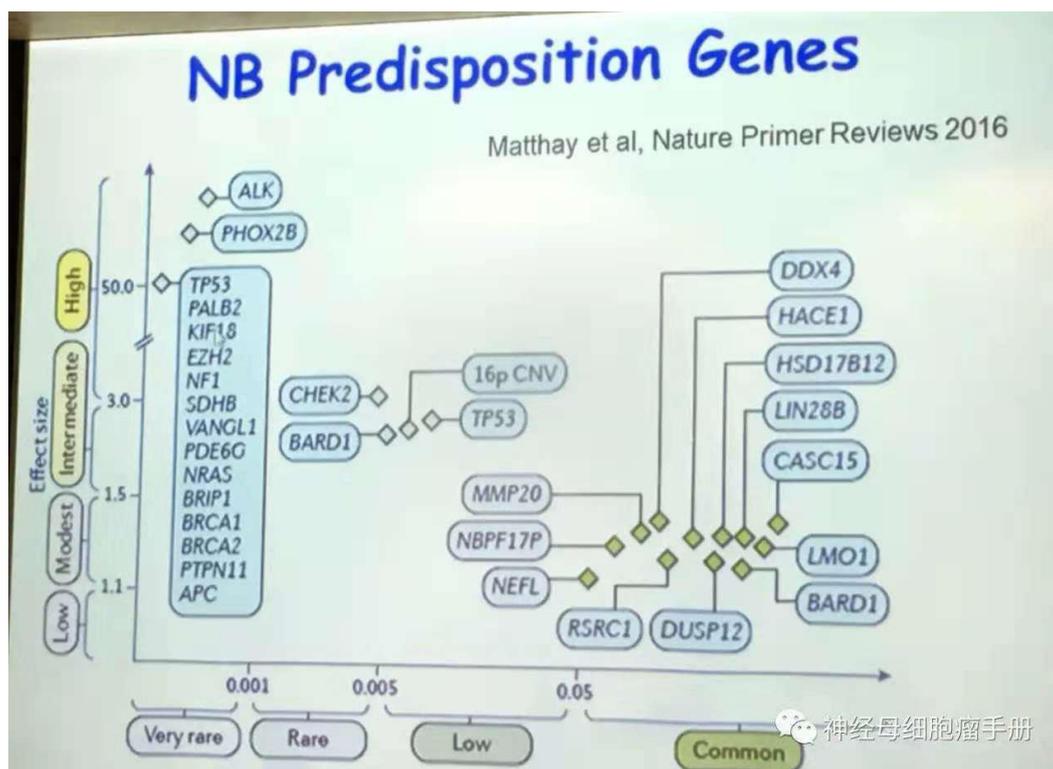


参数	四年无病生存率	Log rank (P)	四年总体生存率	Log rank (P)
倍性				
超二倍体 (n=43)	65%±6.1%	0.05	74%±6.6%	0.0025
二倍体 (n=76)	45%±8.9%		44%±12%	
1p 状态				
正常 (n=290)	63%±2.9%	0.06	79%±2.6%	0.11
缺失 (n=205)	55%±3.7%		72%±3.3%	
11q 状态				
正常 (n=207)	75%±3%	<0.0001	88%±2.4%	<0.0001
缺失 (n=197)	42%±3.8%		65%±3.9%	
17q 状态				
正常 (n=146)	75%±3.6%	0.0002	86%±2.9%	0.0001
增加 (n=118)	49%±4.7%		72%±4.3%	
总体统计				
无片段改变 (n=108)	79%±3.9%	<0.0001	88%±3.2%	0.0001
有片段改变 (n=397)	53%±2.7%		71%±2.5%	

神经母细胞瘤和基因突变

基因突变在成人癌症患者中较为常见,但在神经母细胞瘤患者中却相对少见。Pugh 在 2012 年发表的 240 个高危神经母细胞瘤患者的基因测序结果表明,基因突变较为少见。出现突变频率较高的有 ALK 基因(在 9.2%的病例中出现)、PTPN11 基因(2.9%)、ATRX 基因(2.5%, 另外有 7.1%显示局部缺失)、MYCN (1.7%) 和 NRAS (0.83%)。基因突变在年龄较大的患者中更为常见。

Matthay 教授还在报告中指出了一些可能和神经母细胞瘤相关的基因, 如下图所示。



参考文献

1. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al. 2000, Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. *J Clin. Oncol.* 18:1260–1268.
2. Thompson D, Vo KT, London WB, et al. 2016, Identification of patient subgroups with markedly disparate rates of MYCN amplification in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Cancer.* 122:935–45.
3. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, et al. 2005, Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin. Oncol.* 23:6474–80.
4. Schleiermacher G, Mosseri V, London WB, et al. 2012, Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br. J. Cancer.* 107:1418–22.

5. Pugh, T. J. et al. 2013, The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nature Genet.* 45, 279–284.

7. 神经母细胞瘤与 MYCN 基因扩增

原创：歌伶

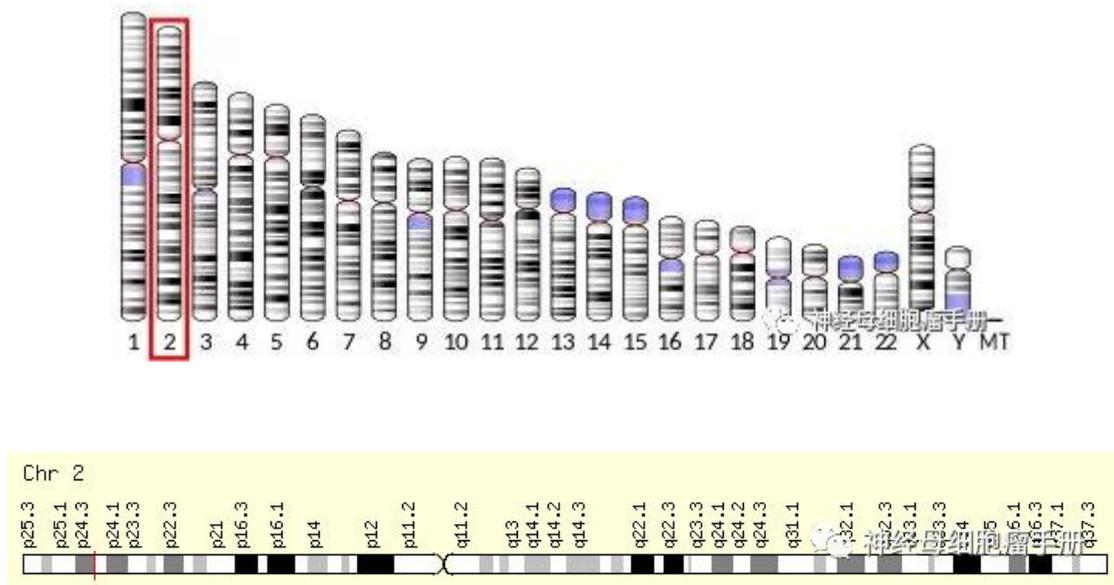
在确定神经母细胞瘤病例风险等级的时候，MYCN 基因是否扩增是分级的关键依据。无论是儿童肿瘤研究组（Children's Oncology Group, COG）的风险分级系统，还是国际神经母细胞瘤风险组（International Neuroblastoma Risk Group, INRG）的分级系统，都把 MYCN 基因扩增的病例划到了高危组（见《[神经母细胞瘤的分期和风险分级](#)》和《[神经母细胞瘤：INRG 的风险分级和预后](#)》）。什么是 MYCN 基因？MYCN 基因扩增为什么会增加神经母细胞瘤病例的风险？如何检测 MYCN 扩增？在今这篇文章里，我们向您介绍 MYCN 基因扩增对神经母细胞瘤的影响。

什么是 MYCN 基因

MYCN 基因位于 2 号染色体短臂远端，胚胎阶段多种组织和器官的形成和发育都和这个基因有关。人体根据 MYCN 基因的编码产生的蛋白质被称为 N-Myc，这种蛋白在胎儿的大脑中高度表达，并对大脑的发育起关键作用。动物实验表明，N-Myc 蛋白会参与四肢、心脏、肺、肾、神经系统和消化系统的形成和发育。N-Myc 蛋白的表达是组织特异性的（即集中于特定的器官），多见于早期发育阶段。例如，N-Myc 蛋白在新生小鼠的前脑、肾和后脑中高度表达，但几乎不存在于成年小鼠的组织 and 器官中；N-Myc 蛋白在新生小鼠的未成熟细胞中高度表达，在已分化的成熟组织中表达明显降低。

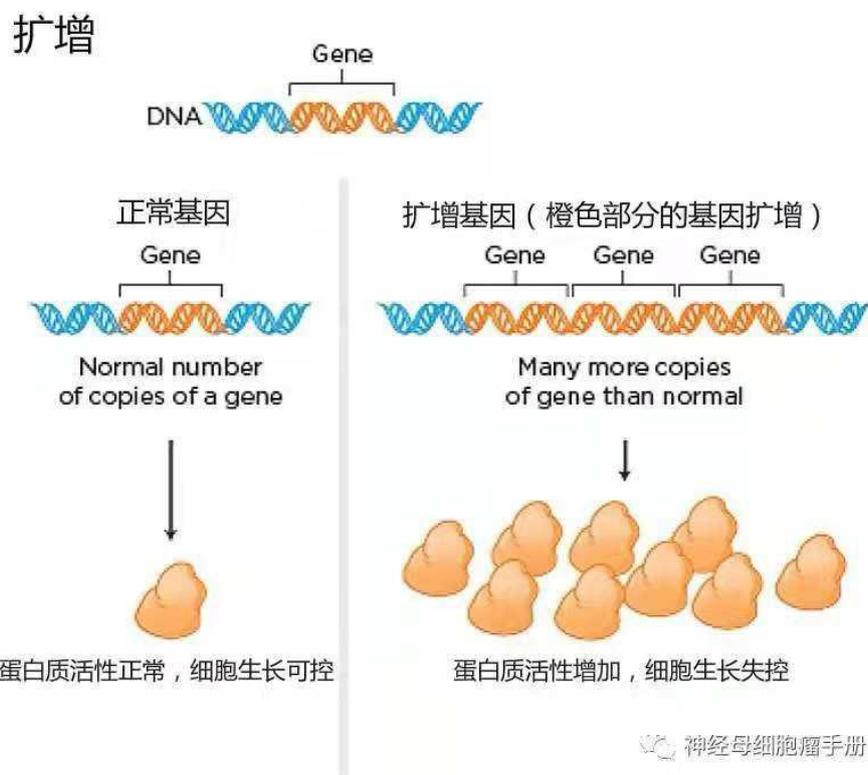
MYCN 基因可以控制细胞的生长、分裂和凋亡。如果 MYCN 基因发生变异，人体的正常细胞就可能会分裂生成癌细胞。除了神经母细胞瘤，MYCN 扩增还常见于视网膜母细胞瘤、髓母细胞瘤和小细胞肺癌等的病例。

以下为 MYCN 基因的定位和基因组视图。



MYCN 基因扩增

基因扩增是指在染色体复制时，某个用来为特异蛋白质编码的基因拷贝数选择性增加，而其他基因并未按比例增加。基因扩增通常是 DNA 复制和修复过程出错造成的，不仅可能让正常细胞变成癌细胞，还可能让肿瘤对化疗药物产生抗药性。有时出于研究的需要，基因扩增也可以用人工方法在实验室完成。



国外文献通常把 MYCN 基因扩增定义为肿瘤细胞中 MYCN 基因的拷贝数大于 10（也有一些研究定义为拷贝数大于 3 或 4）。例如，斯隆癌症中心就将 MYCN 基因扩增定义为“样本中有超过 90% 细胞的 MYCN 基因拷贝数大于 10。”但从家长们提供的报告来看，国内医院定义 MYCN 基因扩增的标准通常为拷贝数大于 4。因此，国内有些被认为是 MYCN 基因扩增的病例，到了国外的一些医院可能不会被认为有基因扩增。由于 MYCN 基因是否扩增会影响病例的风险分级，不同的医院可能会采用不同的治疗方案。

在 MYCN 基因扩增的神经母细胞瘤病例中，肿瘤细胞的 MYCN 基因拷贝数可能会表现得两极分化，有些是 3–10 倍，还有一些高达 100–300 倍。有一项研究分析了 63 个神经母细胞瘤病例，其中 24 个（38%）有 MYCN 基因扩增；在扩增的病例中，有 10 个的肿瘤细胞有 3–10 个 MYCN 基因拷贝，还有 12 个病例的肿瘤细胞有 100–300 个拷贝。除此以外，其他的研究也在不同的病例样本中发现了类似的现象。然而由于这些研究依据的病例数都很小，人们目前还无法全面描述 MYCN 基因在神经母细胞瘤病例中的拷贝分布特征。

基因扩增的检测方法

MYCN 基因是否扩增可以通过荧光原位杂交法（fluorescent in situ hybridization, FISH）来检测。FISH 测试用于定位和检测细胞中的遗传物质（如染色体上一些特定的基因），目前已广泛应用于致癌基因的检测。基因测试的结果可以用于癌症的辅助诊断并估计预后，还能预测患者对某些化疗药物的反应，从而指导用药。

FISH 检测需要的样本通常为血液，产前检查可以用羊膜穿刺得到的羊水或来自绒毛膜的胎盘。神经母细胞瘤的 MYCN 基因检测通常和病理检查同时进行，可以采用骨髓穿刺、肿瘤活检或是手术采集的样本。我们通过和患儿家长的讨论得知，有些医生认为 MYCN 基因的检测结果会受取样组织的影响，在做 FISH 测试时，应尽量使用原发灶的取样。

以下为几位家长分享的 MYCN 基因检测报告单，我们隐去了孩子的身份信息。



上海阿克曼医学检验所
肿瘤个体化治疗基因检测报告

患者姓名:

性别: 男

年龄

10月

送检医院: 郑州市儿童医院

原病理/临床诊断: "左侧腹膜后" 神经母细胞瘤

送检标本及病理号: 石蜡片 4829

检测项目: MYCN 基因扩增

Agent: Abbott MYCN/CSP2 Dual Color Probe Kit

Method: Fluorescence In situ Hybridization

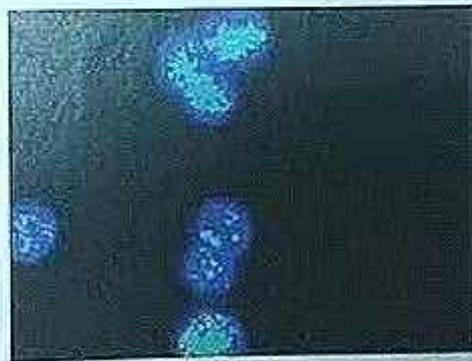
Analysis Software: AI KMS

Results:

成簇阳性

CSP2/Cell = 1.91

Pictures for Sample:



Conclusion (结论): MYCN 扩增阳性

阳性参考标准: 成簇

MYCN/Cell > 5

审核人: 李刚 教授

神经母细胞瘤手册



分子诊断报告



中山大学肿瘤防治中心分子诊断科 华南肿瘤基因诊断中心 基因分子诊断报告单



检测编号: _____

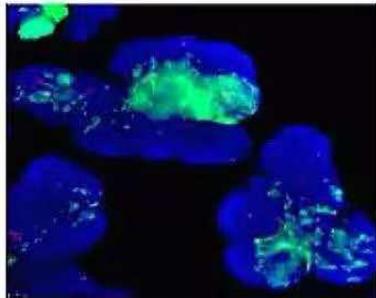
姓名: _____	性别: 男	年龄: _____	医院: 本院
住院号: _____	病理号: _____	科室: 儿童肿瘤病区	
临床诊断: 神经母细胞瘤	送检日期: 2017	医生: _____	
检测方法: 荧光原位杂交法	标本类型: 石蜡包埋组织	备注: 无	

检测项目: N-myc基因扩增检测。

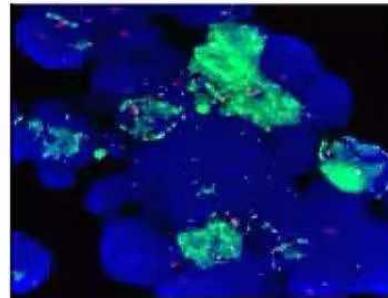
病理质控结果: 无E

FISH 检测结果: N-myc基因扩增检测阳性。

检测结果附图:



阳性对照



检测样本

滤光片组: DAPI, TRITC, FITC

检测者: 邵琼

报告者: _____

报告日期: 2017—____—

判读标准:

阴性标准: $R < 2.4$; 阳性标准: $R \geq 2.4$ (注意: R值为绿色信号比红色信号)。

联系方式: 中山大学肿瘤医院分子诊断科, 电话: 020-87345677; 电子邮箱: fzxdk@sysucc.org.cn

地址: 广州市建设六马路青紫坭21号大5号楼1楼; 邮编: 510060.

备注: 检测结果只对该检测标本负责, 仅供参考。

病理诊断: 节细胞性神经母细胞瘤 (结节型) 免疫组化结果: 无

ISH检测结果:

1. 荧光显微镜所见如下: 肿瘤异质性 明显 不明显

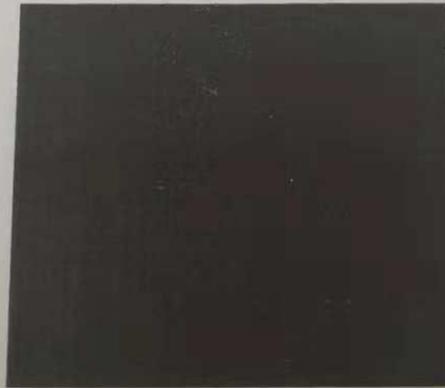
2. N-MYC信号分布情况:

簇状分布

点状分布: 计数细胞: 50 个 N-MYC信号总数: 252 个
N-MYC/LAF比值: 1.09 LAF信号总数: 231 个

3. 诊断: N-MYC基因扩增情况: 阳性 (N-MYC扩增)
 阴性: (N-MYC正常) (N-MYC获得)
 无法判读

4. 附图



检测人: 贾超

病理医师: 柯东健

报告日期: 20r

郑州儿童医院

N-MYC 基因荧光原位杂交 (FISH) 检测报告单

姓名: _____ 性别: 男 年龄: _____ 电话: _____
病例号: _____ 标本号: _____ 送检科室: 普外二 送检医生: 蒋萌
病理诊断: “右侧”肾上腺神经母细胞瘤化疗后

FISH 检测结果

1、探针类型: N-MYC 基因扩增探针, 红色荧光标记 N-MYC(2p24) 区段, 绿色荧光标记着丝粒附近 LAF 基因 (2q11) 区段。

2、N-MYC 信号分布情况:

簇状分布

点状分布: 计数细胞: _____ N-MYC 信号总数: _____ N-MYC 拷贝数: _____

N-MYC/LAF 比值: _____ LAF 信号总数: _____ LAF 拷贝数: _____

3、诊断: N-MYC 基因扩增情况:

阳性: (N-MYC 扩增)

阴性: (N-MYC 正常) (N-MYC 获得)

无法判读

4、FISH 结果附图:



5、备注:

N-MYC 基因(2p24)与 LAF 基因 (2q11) 在正常细胞中的拷贝数均为 2;
N-MYC/LAF 比值大于 4 或 N-MYC 基因簇状分布认为 N-MYC 基因扩增。

检测人: 王玉

病理医师

蒋萌

报告: 神经母细胞瘤手册

注: 该报告只针对此次样本, 如有疑问, 请及时联系病理科。



MYC-N荧光原位杂交 (FISH) 检测报告

姓名:	标本类型: 石蜡切片	标本编号:
年龄: 岁	住院号:	病理号:
科室:	床号:	送检医生: 杨炼
性别: 女	送检单位: 重医附属儿童医院	送检日期: 2017.

一、检测内容: **MYC-N 基因扩增状况。**

二、检测方法: **MYC-N/LAF 双探针 FISH 法。**

三、检测结果: **MYC-N 基因未扩增**

荧光显微镜所见 MYC-N 信号分布情况如下:

簇状分布: 连续出现簇状细胞 ___ 个以上

点状分布: 计数细胞 100 个 MYC-N 拷贝总数: 331 拷贝数均值: 3.31

LAF 染色体拷贝数: 219 拷贝数均值: 2.19

MYC-N/LAF 拷贝数比值: 1.51

附: 实验结果统计表格(MYC-N 拷贝数统计)

1-2 0	57
n 0 (2<n<4)	43
n 0 (4<n<6)	0
n 0 (6<n)	0
红信号簇状	0



本报告仅对本次标本检测负责, 结果仅供医生参考

报告日期: 2017.

检测人: 李庭淑

复核人: 余秋波

一般说来, 除了给出是否扩增的结论, 检测报告还会列出一些统计数据和分析依据等, 比如 MYCN 基因相对正常细胞的拷贝倍数、MYCN/LAF 比值, 以及该检测机构所采用的基因扩增的标准。以重庆医科大学分子医学检测中心的报告为例, 该报告列出了检测内容、检测方法和检测结果, 在结论“MYC-N 基因未扩增”后面, 还提供了荧光显微镜所见的情况和拷贝倍数。

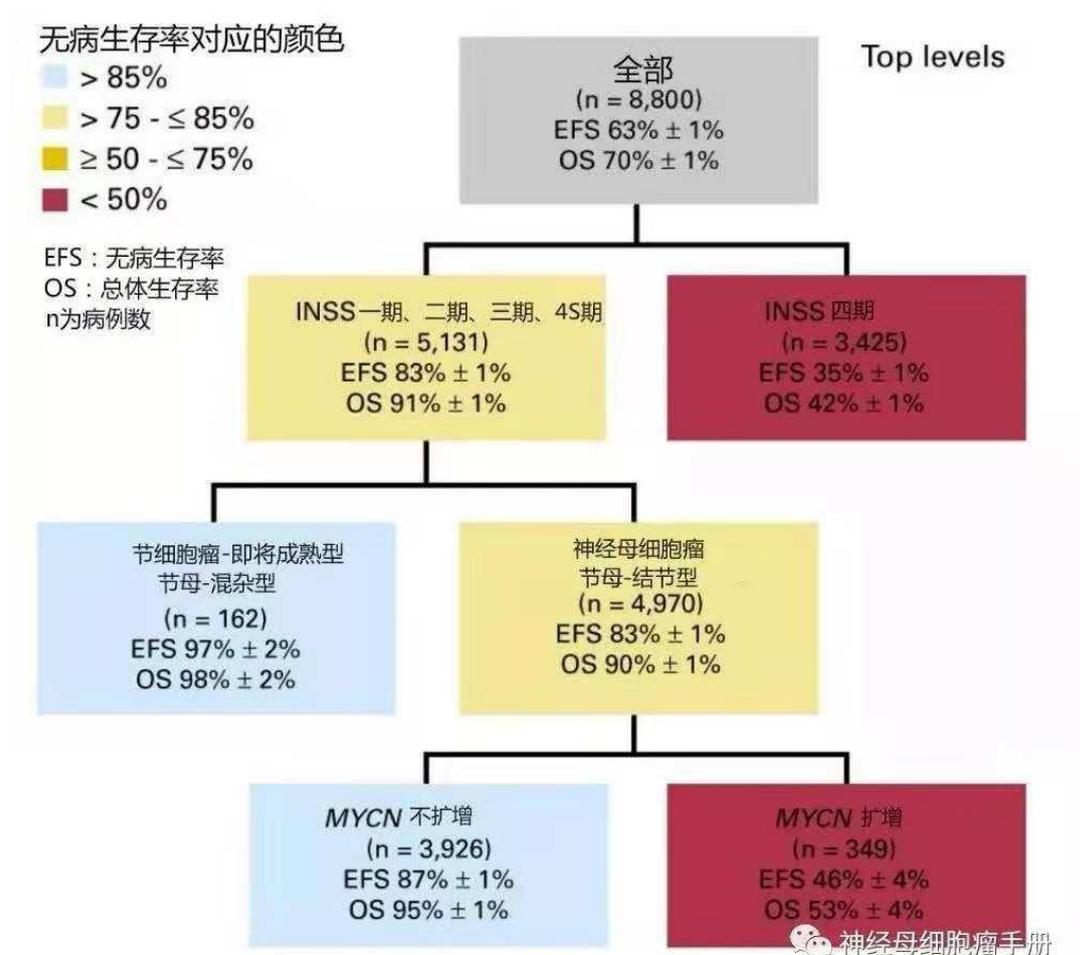
MYCN 基因扩增对神经母细胞瘤的影响

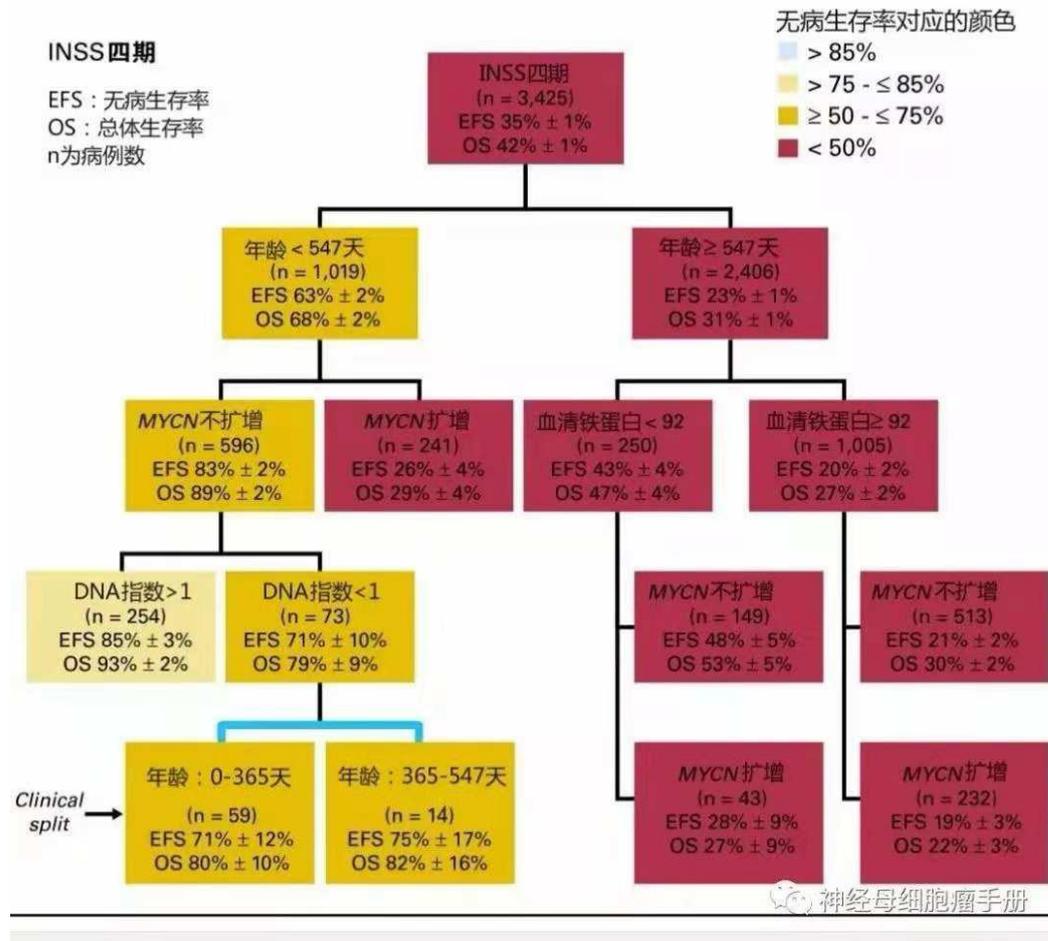
我们参考了国外不同来源的统计数据，MYCN 基因扩增的病例大约占全部神经母细胞瘤病例的 20%–40%，MYCN 基因扩增在发生转移的病例中更为常见。在一期和二期的神经母细胞瘤病例中，MYCN 基因扩增的比例不到 10%，4S 期病例中扩增的比例大约为 10%，而在三期和四期的病例中，扩增的比例大约为 30%。

MYCN 基因扩增对神经母细胞瘤的预后主要有以下两方面影响：

1. 肿瘤转移在 MYCN 基因扩增的病例中更为常见，这些病例在确诊时通常就已经是三期或四期了。也就是说，**MYCN 基因扩增很有可能会促使肿瘤更快转移。**
2. 有研究表明，MYCN 基因扩增在难治性神经母细胞瘤的病例中比例更高。也就是说，**MYCN 基因扩增的患者会对化疗的反应更差，更容易耐药。**因此有些研究者认为，对 MYCN 基因扩增的四期患者，只有使用大剂量化疗，才能达到一定的治疗效果。

因此，MYCN 基因是否扩增是判断预后的重要因素。MYCN 基因扩增对不同分期病例的五年无病生存率和总体生存率的影响如下图所示。总的来说，**没有 MYCN 基因扩增的患者，其预后明显优于有扩增的患者。**有的研究通过比较 MYCN 基因扩增和不扩增的 4S 病例，发现其生存状况没有显著差别，所以认为 4S 期病例的预后可能与 MYCN 基因是否扩增关系不大。但在除 4S 期以外的所有分期，有扩增的患者都比没有扩增的患者的预后更差。





MYCN 基因扩增对预后的影响也直接决定了神经母细胞瘤病例的风险分级。无论是 COG 的风险分级系统, 还是 INRG 的分级系统, 都把 MYCN 基因扩增的病例划到了高危组。下图为 INRG 的风险分级系统。

INRG 分期	诊断年龄 (月)	组织学类别	肿瘤分化程度	MYCN	11q畸变	倍性	风险分组
L1/L2		节细胞瘤-即将成熟型 节母混杂型					A 极低危
L1		除节细胞瘤和 节母混杂型以外		不扩增			B 极低危
				扩增			K 高危
L2	< 18	除节细胞瘤和 节母混杂型以外	分化型	不扩增	无		D 低危
					有		G 中危
	≥ 18	节母结节型 神母	分化差和未分化型	不扩增	无		E 低危
					有		H 中危
					扩增		N 高危
					扩增		
M	< 18			不扩增		超二倍体	F 低危
	< 12			不扩增		二倍体	I 中危
	12 to < 18			不扩增		二倍体	J 中危
	< 18			扩增			O 高危
	≥ 18						P 高危
MS	< 18			不扩增	无		C 极低危
					有		Q 高危
					扩增		R 高危

相关研究

下面我们来简要介绍几项研究，进一步探讨 MYCN 基因扩增对神经母细胞瘤的影响。

MYCN 基因扩增对 4S 期病例的预后可能影响较小

这项研究分析了 295 例 0–15 岁在意大利治疗的神经母细胞瘤病例，其中 16% 有 MYCN 基因扩增（扩增定义为肿瘤细胞有 3 个或更多 MYCN 基因拷贝）。同一岁以下的病例相比，MYCN 基因扩增在一岁以上的病例中更为常见；相对于其他部位，基因扩增在原发于腹部的病例中更为常见（原发于腹部的病例有 18% 发现了 MYCN 基因扩增，而原发于其他部位的病例只有 7% 发现了扩增）；另外，基因扩增在中晚期病例中也更为常见（在一期和二期病例中有 8% 扩增，4S 期有 9%，三期有 15%，四期有 25%）。MYCN 基因扩增对神经母细胞瘤病例的预后普遍有负面影响，而且影响的大小同病例的其他特征（如年龄、分期等）相关。一般来说，MYCN 基因扩增对具备有利特征的病例影响更大：扩增对一岁以下婴儿患者生存率的影响要大于幼儿患者，对一期和二期患者的影响也大于三期和四期的患者。这个研究认为 MYCN 基因扩增对于 4S 期病例的预后可能没有显著影响，但样本中只有 3 名 MYCN 基因扩增的 4S 期病例，说服力不足。

MYCN 基因扩增显著影响婴儿病例的预后

这项研究分析了 1987–2000 年日本的婴儿（确诊年龄为一岁以下）神经母细胞瘤病例，其中只有 20 例（1.3%）发现了 MYCN 基因扩增（扩增定义为拷贝数大于 3），有 13 个病例的 MYCN 基因拷贝数超过 10。MYCN 基因是否扩增显著影响了患者的四年总体生存率：无扩增患者的生存率为 99%，3–10 倍扩增的患者为 89%，而 10 倍以上扩增的患者为 53%。这项研究表明肿瘤细胞中 MYCN 基因的拷贝数与预后密切相关。在确诊时，拷贝数超过 10 倍的病例通常比没有扩增的病例分期更晚（多为三期或者四期），其血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）和铁蛋白水平也显著高于未扩增的病例。

MYCN 基因扩增的一期二期病例的治疗策略

在这项研究中，科研人员在 8800 个美国的神经母细胞瘤病例中，选择了 2660 个 INSS 分期为一期和二期的病例进行分析。在这 2660 个病例中，有 MYCN 基因扩增的有 87 个，约占 3%。同不扩增的同期病例相比，有扩增的病例的五年无病生存率更差（扩增的病例为 53%±8%，不扩增的为 90%±1%），总体生存率也更差（扩增的病例为 72%±7%，不扩增的为 98%±1%）。除了 MYCN 基因是否扩增，染色体的倍性也会影响一期和二期患者的无病生存率和整体生存率：超二倍体病例的无病生存率要显著高于二倍体病例（超二倍体的病例为 82%±20%，二倍体的为 37%±21%），总体生存率也有明显差别（超二倍体为 94%±11%，二倍体的为 54%±15%）。除了 MYCN 基因扩增，其他因素对预后的影响并不明显。

统计数据表明，进行干细胞移植不一定能有效改善 MYCN 基因扩增患者的生存状况。在 MYCN 基因扩增的患者中，有 22 名接受了手术和中等剂量的化疗，另外 22 名患者接受了手术、大剂量化疗和放疗，在后面一组患者中有 9 名二期患者接受了干细胞移植。所有 MYCN 基因扩增的二期患者的无病生存率为 57%±11.9%，总体生存率为 67%±11.1%；而接受了移植的患者的无病生存率为 50%±25%，整体生存率为 62%±27%。

MYCN 基因扩增的局限性肿瘤患者应接受大剂量化疗

法国儿童肿瘤学会（French Society of Paediatric Oncology, FSOP）在 1990–2000 年招募了 610 名局限性神经母细胞瘤患者，其中有 32 名二期和三期患者有 MYCN 基因扩增。在这 32 名患者中，有 20 名患者（A 组）在手术后接受了常规化疗和/或放疗，剩余 12 名患者（B 组）在手术后接受了白消安和马法兰的大剂量化疗和干细胞移植，并随后接受了放疗。这两组患者的六年总生存率表现出了显著差异：A 组为 25%±10%，B 组为 83%±11%。由于 B 组患者的复发时间同 A 组相比并无明显差别，研究者认为大剂量化疗可能无法延缓复发，但会提高患者的总体生存率，并由此得出结论：即便肿瘤为局限性的，也应该对 MYCN 基因扩增的患者进行大剂量化疗、干细胞移植和局部放疗。

其他同神经母细胞瘤相关的基因

MYCN 基因扩增是影响神经母细胞瘤预后的主要基因因素，已被多项研究证实。人体其他基因的突变也可能影响神经母细胞瘤的预后，但要么影响较小，要么目前还不能得出一致的结论。除了 MYCN 基因外，ALK 和 ATRX 基因的突变也有可能和神经母细胞瘤相关。

- **ALK 基因：**ALK 基因也位于 2 号染色体的短臂，并同 MYCN 基因相连，因此这两个基因的扩增有时会同时发生。一般来说，神经母细胞瘤的病例很少有家族病史，但在有家族病史的病例中，有高达 50% 发现了 ALK 基因突变，而一般病例中只有 7% 有 ALK 基因突变。另外，ALK 基因突变还可以促进 MYCN 基因的表达，使正常细胞转化为癌细胞。
- **ATRX 基因：**ATRX 基因突变的神经母细胞瘤患者，通常是老年患者或者进展缓慢的青少年患者。在神经母细胞瘤病例中，ATRX 基因突变经常表现为基因缺失或失去功能，这同病例中 MYCN 基因过度表达或扩增的现象正好相反。而在小儿胶质瘤的病例中，MYCN 和 ATRX 基因的突变往往都表现为过度表达。

参考文献

1. FISH Test. WebMD. <https://www.webmd.com/cancer/fish-cancer-test#1>

2. Fluorescence in situ hybridization (FISH). Understanding Chromosome Disorders. <http://www.rarechromo.org/information/Other/FISH%20FTNW.pdf>
3. What is Neuroblastoma: Tumor Pathology and Genetics. CNCF Handbook. Children's Neuroblastoma Cancer Foundation. http://www.cncfhope.org/cms_images/file_199.pdf
4. MYCN gene. Genes. Genetics Home Reference. NIH U.S. National Library of Medicine. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MYCN#conditions>
5. Iehara T, Hosoi H, et al. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer* 2006;94(10):1510–1515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361271/>
6. Alaminos M, Mora J, et al. Genome-wide analysis of gene expression associated with MYCN in human neuroblastoma. *Cancer Res* 2003;63(15):4538–4546. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/63/15/4538>
7. Christiansen H, Sahin K, et al. Comparison of DNA aneuploidy, chromosome 1 abnormalities, MYCN amplification and CD44 expression as prognostic factors in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995;31A(4):541–544.
8. Bordow SB, Norris Md, Haber PS, et al. Prognostic significance of MYCN oncogene expression in childhood neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998;10:3286–3294. <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.1998.16.10.3286>
9. Tonini GP, Boni L, et al. *J Clin Oncol*. MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except in stage 4s: the Italian experience with 295 children. 1997;15(1):85–93. <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.1997.15.1.85>
10. Laprie A, Michon J, Hartmann O, et al. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer* 2004;101(5):1081–1089. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20453/full>
11. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol* 2009;27(3):365–370. <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.17.9184>
12. Shapiro DN, Valentine MB, Rowe ST, et al. Detection of N-Myc gene amplification by fluorescence in situ hybridization: Diagnostic utility for neuroblastoma. *Am J Pathol* 1993;142(5):1339–1346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1886925/>
13. Christiansen H, Sahin K, Berthold F, et al. Comparison of DNA aneuploidy, chromosome 1 abnormalities, MYCN amplification and CD44 expression as prognostic factors in neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 1995;31A(4):541–544. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0959-8049\(95\)00030-M](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0959-8049(95)00030-M)
14. Kaneko M, Tsuchida Y, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(8):613–621. https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/2002/11000/Intensified_Chemotherapy_Increases_the_Survival.4.aspx
15. Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(10):a014415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784814/>

16. Brodeur GM, Seeger RC, et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 1984;224(4653):1121–1124.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6719137>
17. Suita S, Tajiri T, et al. Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. *J Pediatr Surg* 2007;42(3):489–493.
[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3468\(06\)00798-6](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3468(06)00798-6)

8. 神经母细胞瘤复发的预后因素

原创： 歌伶

神经母细胞瘤的生物学特征和临床特征都表现得相当复杂。特别是难治性和复发性的神经母细胞瘤，人们对其发生和发展的机制仍所知甚少。大约有一半的高危病例会在完成一线治疗后复发。为了确定复发病例的预后因素，科研人员分析了国际神经母细胞瘤风险协作组（International Neuroblastoma Risk Group, INRG）数据库中的 2266 个复发病例，研究结果发表在 2011 年 8 月的 *Journal of Clinical Oncology* 上。这是目前样本最多、统计分析也最全面的一项研究。今天，我们就以这篇论文为蓝本，谈谈复发性神经母细胞瘤的预后因素。

这项研究中的病例于 1990 年到 2002 年之间确诊，并于 1995 年到 2005 年之间接受了复发后的治疗。近二十年来，复发性神经母细胞瘤的预后有了显著改善，本文提到的患者的生存状况仅用来分析预后，并不能反映当前神经母细胞瘤患者复发后的生存状况。

INRG 数据库的复发病例

INRG 的数据库包括 8800 个在 1990 年到 2002 年确诊的神经母细胞瘤病例，来自于儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group, COG）和国际儿童肿瘤协会（International Society of Pediatric Oncology）参与的多项临床试验和生物试验。患者来自北美、欧洲和大洋洲，还有日本的患者。所有患者的确诊年龄都在 21 岁以下。除了确诊日期和随访数据，INRG 的数据库还记录了病例的 35 个潜在风险因素的相关信息。

通过筛选，科研人员找出了 2266 个满足以下条件的病例：

1. 患者在接受一线治疗后出现了复发、疾病进展、或其他癌症。也就是说，这些患者的一线治疗没有取得预期效果，必须接受其他治疗。
2. 患者在复发或出现疾病进展时，没有因疾病迅速恶化而死亡。有必要排除那些死亡时才发现复发或疾病进展的病例，是因为他们复发后的生存时间无法计算。
3. 患者有至少两年的随访数据，用以确定生存时间。

在纳入统计分析的病例中，73%的确诊年龄在 18 个月以上，72%的分期为四期，33%有 MYCN 扩增。

临床和生物学因素与预后

这篇论文首先分析了临床因素和生物学因素对复发病例预后的影响。由于肿瘤的生物学特征可能会在治疗后发生变化，研究人员采用确诊时的数据作为统计分析的依据。下表比较了十四项因素和复发预后的相关性。由于有些病例的临床记录不完整，表格中有一些项目只包括了部分病例。

INRG的2266个复发病例中，临床/生物学因素和复发预后的关联

预后因素	病例		死亡风险		复发后五年总体生存率	
	数量	%	风险比*	95%置信区间	总体生存率 ±标准差(%)	是否统计显著**
组织学分类			4.5	3.6–5.8		< .001
有利型	246	27			66 ± 5	
不利型	653	73			11 ± 2	
INSS分期			3.5	3.1–4.0		< .001
1, 2, 3, 4S	622	28			52 ± 3	
4	1,578	72			8 ± 1	
MYCN状态			2.7	2.4–3.1		< .001
不扩增	1,141	67			32 ± 2	
扩增	562	33			7 ± 2	
最初的治疗			2.6	2.3–2.9		< .001
观察/手术或标准化	762	40			41 ± 3	
高强度综合性治疗	1,143	60			7 ± 1	
确诊年龄			2.4	2.1–2.7		< .001
<18个月	617	27			47 ± 3	
≥18个月	1,649	73			10 ± 1	
LDH			2.4	2.1–2.8		< .001
< 580 U/L	466	35			38 ± 2	
≥580 U/L	848	65			12 ± 2	
血清铁蛋白			2.1	1.8–2.4		< .001
< 96 ng/mL	321	28			34 ± 4	
≥96 ng/mL	839	72			12 ± 2	
MKI (核碎裂指数)			1.9	1.6–2.4		< .001
低/中	550	74			28 ± 3	
高	189	26			12 ± 4	
肿瘤分化程度			1.6	1.1–2.1		< .001
分化中	72	9			38 ± 8	
未分化	774	91			22 ± 3	
染色体倍性			1.6	1.4–2.0		< .001
多倍体	357	57			34 ± 4	
二倍体	273	43			16 ± 4	
确诊年份			1.3	1.2–1.4		< .001
1996年及以后	1,333	59			25 ± 3	
1996年以前	933	41			17 ± 1	
1p染色体			1.8	1.4–2.1		< .001
无缺失或畸变	345	58			32 ± 5	
杂合性丢失, 缺失或不平衡	252	42			15 ± 3	
11q染色体			1.1	0.8–1.5		0.567
平衡或无畸变	205	65			35 ± 6	
缺失或不平衡	115	35			20 ± 7	
17q染色体			1.1	0.7–1.6		0.764
无获得	64	41			29 ± 8	
获得	91	59			23 ± 9	

*风险比: 根据每一因素将病例分为两组, 高风险组相对于低风险组的风险比。

**统计显著: < .05为统计显著。

我们对上表中涉及的概念进行简要的说明：

- **风险比 (hazard ratio, HR)：**在上表中，研究者根据每一预后因素将病例分为两组，风险比是预后较差的组和预后较好的组的死亡风险率 (hazard rate) 的比值。举例来说，上表中 MYCN 扩增的病例，其单位时间内死亡的人数大约是 MYCN 不扩增病例的 2.7 倍。
- **总体生存 (overall survival, OS) 时间：**对于已经死亡的病例，总体生存时间是从第一次事件发生 (复发、出现疾病进展或其他癌症) 到患者死亡的时间；对于存活的患者，总体生存时间是从第一次事件发生到最后随访的时间。**复发后五年总体生存率**是指第一次事件发生五年后，患者的生存比率。
- **统计显著性 (statistical significance)：**通过比较复发后的五年总体生存率，上表的最后一列给出了针对每一项因素的显著性差异分析结果 (P 值)。一般来说，当 P 值小于 5% 时，人们就可以认为根据该项因素进行区分，两组病例的生存率在统计上表现出了显著差异。上表中的前十二项临床和生物学因素都和复发病例的预后显著相关，而 11q 和 17q 染色体的状态没有显示出对预后有显著影响。
- **组织学分类：**该分类参考了患者所在的年龄组 (小于 18 个月、18 个月到五岁、大于五岁)、肿瘤的分化程度 (未分化、分化差、分化) 和 MKI 指数 (低、中、高) 等因素，将病例分为有利型和不利型。患者的组织学分类结果通常可以在病理报告单上找到。
- **最初的治疗：**根据患者确诊后接受的一线治疗，科研人员将病例分为两组。第一组仅接受了观察、手术或标准的化疗，多为确诊时为一期、二期和 4S 期的患者；第二组接受了高强度的多种方式结合的治疗，多为三期和四期患者。

上表列出的是对各因素单独分析得到的结果，多元分析结果见后文。

首次复发时间与预后

这篇论文重点分析了**首次复发时间 (time to first relapse, TTFR)**对复发性神经母细胞瘤预后的影响。首次复发时间是指从确诊到第一次事件发生 (复发、出现疾病进展或其他癌症) 的时间。首次复发时间同儿童白血病等恶性肿瘤的预后相关性早已得到确认，但在这篇论文发表以前，人们对复发时间同神经母细胞瘤预后的关联仍认识不足。早期的研究多基于来自单一医疗机构的病例，难以得出一般性的结论。这篇论文分析了世界各地的复发病例，结论更具普遍性。

神经母细胞瘤的首次复发时间同以下的病理和临床因素相关：

- 所有 2266 个病例首次复发时间的中位数为 13.2 个月。在 MYCN 扩增的病例中，首次复发时间的中位数是 11 个月；而在 MYCN 不扩增的病例中，首次复发时间的中位数是 14.5 个月。这两组病例的首次复发时间有显著的统计差异，MYCN 扩增的患者首次复发时间比不扩增的患者更短。
- 在超过 12 个月才首次复发的病例中，有 24% 在复发前接受了干细胞移植；而在 12 个月内复发的病例中，只有 10% 接受了干细胞移植。
- 在 6 个月以内复发的病例中，有 55% 的确诊年龄在 18 个月以下；而在 6 个月以上复发的病例中，只有 20% 的确诊年龄在 18 个月以下。

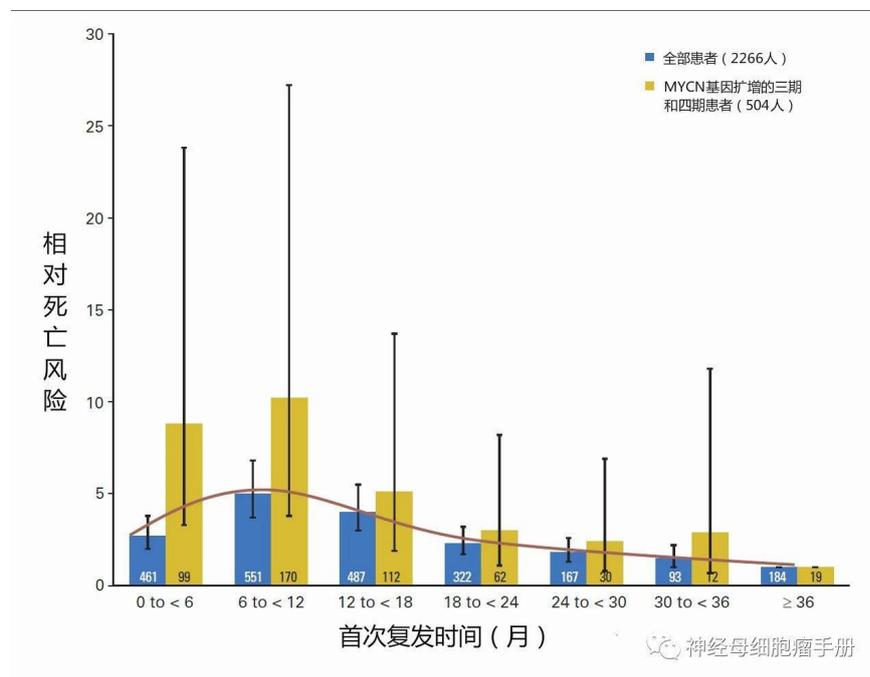
- 在 6 个月以内复发的病例中，有 49%的分期为一到三期或 4S 期；而在 6 个月以上复发的病例中，只有 23%属于以上的分期。

以六个月为间隔，所有病例根据首次复发时间分成七组：0-6 个月、6-12 个月、12-18 个月、18-24 个月、24-30 个月、30-36 个月、和 36 个月以上。分析结果表明，首次复发时间在 36 个月以上的病例死亡风险最低。以这一组为参照组，其他组的死亡风险如下表所示。

首次复发时间	病例数	死亡风险		统计显著性
		风险比	95%置信区间	
0-6个月	461	2.7	2.0-3.8	< 0.001
6-12个月	551	5.0	3.7-6.8	< 0.001
12-18个月	487	4.0	3.0-5.5	< 0.001
18-24个月	322	2.3	1.7-3.2	< 0.001
24-30个月	167	1.8	1.3-2.6	< 0.001
30-36个月	93	1.5	1.0-2.2	0.063
大于36个月	184	1.0	1.0-1.0	NA

统计显著性：< 0.05为统计显著。

论文作者还根据分期和基因特征分组，分析了病例的死亡风险随首次复发时间的变化。对于 MYCN 扩增的三期和四期病例，首次复发时间对预后的影响最大；对于其他病例，首次复发时间对预后的影响并不明显。以下的柱形图包括了各复发时间组中，MYCN 扩增的三期和四期病例相对于参照组（首次复发时间大于 36 个月）的死亡风险。



从以上的图表，我们可以看出首次复发时间和预后有显著的相关性：

总体而言，在 6-18 个月首次复发的病例死亡风险最高（风险的峰值出现在 12 个月前后）；在 0-6 个月复发的病例，其死亡风险和 18-24 个月复发的病例大致相当；36 个月以后复发的病例，死亡风险最低。

在 MYCN 扩增的三期和四期病例中，在 0-12 个月首次复发的死亡风险最高，12 个月以后复发的死亡风险逐渐下降。

人们可能会觉得复发得越早，患者的预后应该会越差。以上的统计结果并不支持这样的推测。论文作者给了一个可能的解释：确诊 6 个月以内复发的病例往往具备有利于预后的特征。我们曾经提到过，这些病例中有 55% 的确诊年龄在 18 个月以下，有 49% 的分期为一到三期或 4S 期。确诊年龄小和分期有利的患者，可能在复发或疾病出现进展以前仅接受了观察或接受了简单治疗，他们对复发后的治疗反应更好。前面表格里的统计结果也表明，最初的治疗和复发病例的预后显著相关：那些只接受了观察、手术或标准化疗的患者，死亡风险会明显低于接受过综合治疗的患者。这是因为前者的分期和风险分级通常更为有利。

无论是全部的复发病例还是 MYCN 扩增的三期和四期病例，患者的死亡风险都以 12 个月左右为界，之前随着首次复发时间升高，之后又随着复发时间逐渐降低。作者认为这个现象可能和干细胞移植有关：高危病例的干细胞移植一般在确诊后的 10-12 个月后进行；如果在接受移植前没有复发或疾病出现进展，则移植治疗可以显著提升患者的生存率。

复发预后的多元分析

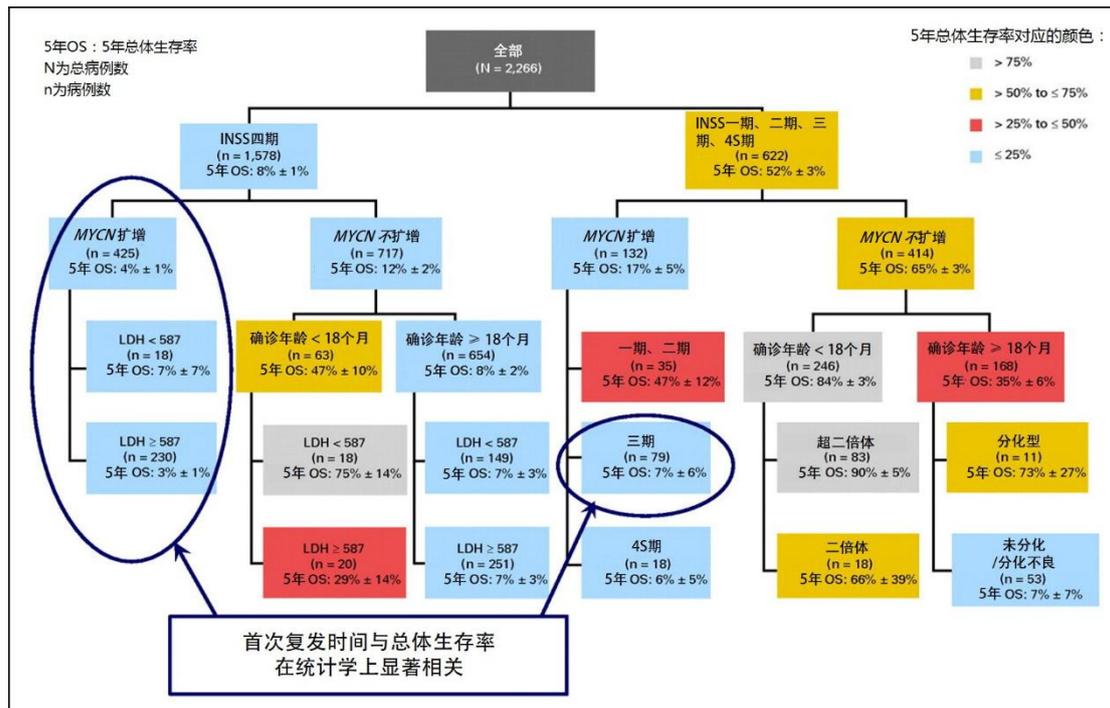
这篇论文还利用多元回归模型分析了多个因素对复发预后的联合影响。将临床和生物学因素的相互作用考虑进来后，以下因素仍然表现出对复发病例预后的显著影响：

- **确诊时的分期：**相对于一期和二期的病例，三期、四期和 4S 期病例的死亡风险更高，分别是前者的 4.3、6.9 和 3.5 倍。
- **MYCN 是否扩增：**扩增病例的风险是不扩增病例的 2.4 倍。
- **确诊年龄：**确诊年龄大于 18 个月的病例，风险是小于 18 个月的病例的 1.6 倍。
- **首次复发时间：**首次复发时间小于 12 个月的病例，风险是大于 12 个月的病例的 2.0 倍。

预后因素	死亡风险		统计显著性
	风险比	95%置信区间	
四期	6.9	5.1-9.3	< 0.001
三期	4.3	3.1-6.1	< 0.001
4S期	3.5	2.2-5.4	< 0.001
MYCN扩增	2.4	2.1-2.7	< 0.001
确诊年龄大于18个月	1.6	1.5-1.9	< 0.001
首次复发小于12个月	2.0	1.7-2.5	< 0.001

统计显著性：< 0.05为统计显著。

根据分期、MYCN 状态、血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）值、确诊年龄、染色体倍性、肿瘤的分化程度等因素，作者绘出了复发病例五年总体生存率的树状图：



从生存树可以看出，以下各组复发病例的预后较好：

- 确诊时分期为一到三期或4S期，MYCN不扩增（须排除确诊年龄18个月以上，肿瘤未分化或低分化的病例）；
- 确诊年龄18个月以下，MYCN不扩增的四期病例（LDH值高的病例预后较差）；
- 分期为一期和二期的MYCN扩增病例。

参考文献

1. London WB, Castel V, Monclair T, et al.: Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011;29(24): 3286–3292.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158599/>
2. Neuroblastoma treatment (Health Professional Version): Recurrent Neuroblastoma. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#section/_706
3. Neuroblastoma Relapse and Secondary Cancer: After Neuroblastoma Treatment. Children's Neuroblastoma Cancer Foundation.
http://www.cncfhope.org/Neuroblastoma_Relapse-Secondary_Cancer
4. Cohn S, Pearson A, London W, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289–297.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047291>
5. Murphy JM, Lim II, Farber BA, et al. Salvage rates after progression of high-risk neuroblastoma with a soft tissue mass. *J Pediatr Surg* 2016;51(2):285–288.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769938/>

第二部分 神经母细胞瘤的治疗

1. 神经母细胞瘤：化疗的原理和副作用

原创：歌伶

作为治疗神经母细胞瘤的常规手段，化疗通常会有非常强的副作用。这些副作用是如何产生的？家长该如何应对，以减轻副作用对孩子的不良影响？在以下的一系列文章中，我们将为您介绍化疗相关的内容。

神经母细胞瘤的化疗

在化疗过程中，抗癌药物通常由静脉输入，经血流到达全身各处，从而杀灭扩散到淋巴结、骨髓、血液和其他器官中的癌细胞。化疗有时也可以通过口服药物完成。

在神经母细胞瘤的治疗过程中，化疗可在手术之前或手术之后进行。术前化疗通常用来控制肿瘤生长，使其局限在少数部位，以便手术时彻底清除。术后的辅助化疗通常用来控制无法通过手术清除的肿瘤残余部分和可能的转移病灶。对于肿瘤已多处转移、无法通过手术清除的患者，化疗是主要的治疗手段。

治疗神经母细胞瘤的化疗药物主要包括：

- 环磷酰胺或异环磷酰胺
- 顺铂或卡铂
- 长春新碱
- 多柔比星（阿霉素）
- 依托泊苷
- 拓扑替康
- 白消安和马法兰（这两种药主要在干细胞移植期间使用）

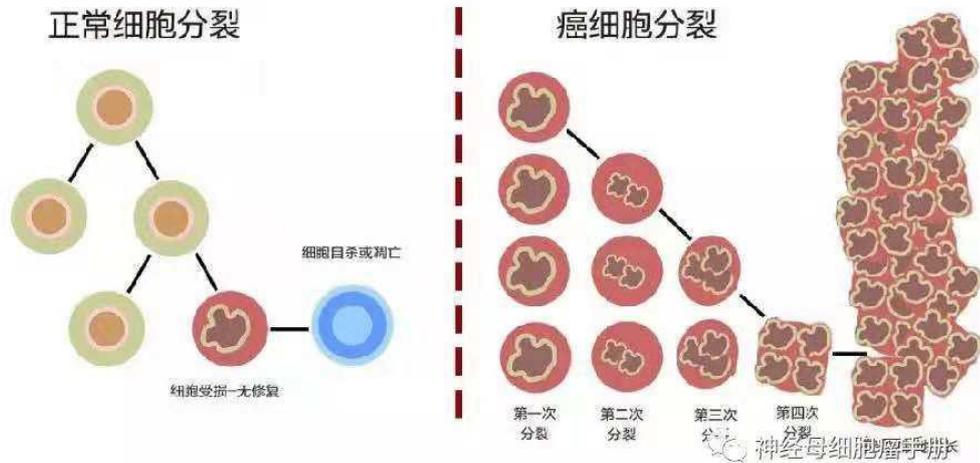
这些化疗药物可以单一使用，也可以联合使用。在神经母细胞瘤的治疗过程中，最常见的化疗药物组合可能包括卡铂（或顺铂）、环磷酰胺、多柔比星和依托泊苷。化疗依周期进行（即人们通常所说的“几个疗”），每个周期通常为3周左右。在每个周期的开始阶段，患者连续输入或服用化疗药物，然后停药休息。化疗通常要经历多个周期，具体的药物组合、剂量和用药时长应由医生根据患者情况决定，不同的医院可能采取不同的方案。对于高危患者，化疗通常需要更大的剂量，治疗的周期数也可能更多，在化疗的后期可能需要进行干细胞移植。

化疗副作用的原因

化疗有时会有非常强的副作用。下面我们来介绍化疗副作用的产生机理。

我们知道，人体由数十万亿个细胞构成，大部分细胞不会快速分裂和繁殖，很多细胞只有在修复损伤时才会分裂。细胞分裂是人体生长和修复的正常过程：母细胞分裂形成两个子细胞，这些子细胞构建新的组织，或替代因老化、损伤而死亡的细胞。**当人体组织不再需要更多的子细胞时，健康的细胞会停止分裂。**分裂时，细胞先一分为二成为两个细胞，然后每个新细胞再分裂成两个细胞……多数正常的人体细胞只能分裂有限的次数，达到极限后就不再分裂。

癌细胞是一种不受限制的快速分裂细胞。如果由于某种原因，细胞中掌管分裂调节机制的基因受损，健康细胞就可能变为癌细胞。癌细胞的分裂速度快于正常细胞，可以很快形成实体瘤或分布在血液系统中，并向其他部位转移。



传统的化疗药物通常用来杀灭快速分裂的细胞。因其作用机制是破坏控制细胞分裂的基因或扰乱细胞分裂的化学过程，多数化疗药物具有细胞毒性。这种破坏不仅针对癌细胞，也会影响人体有快速分裂能力的健康细胞，例如能够产生血细胞、淋巴细胞的骨髓细胞，以及有很强修复能力的皮肤、指甲、口腔、胃肠粘膜以及头发毛囊中的细胞。虽然化疗药物对癌细胞的杀灭作用更强，但其他快速分裂细胞所在的部位也会遭到破坏，这就是化疗的副作用。

常见的化疗副作用

化疗的副作用取决于药物的类型、剂量及服用时间的长短。常见的副作用有：

- 脱发
- 皮肤干燥、脱皮
- 口腔溃疡（黏膜炎）
- 食欲不振
- 恶心和呕吐
- 腹泻或便秘
- 容易感染（由白细胞减少导致）
- 容易瘀伤或出血（由血小板减少导致）
- 疲劳（由红细胞减少导致）

这些副作用通常是暂时的，会在治疗结束后逐渐消失。在治疗过程中，医生也有减轻副作用的对策，例如可以通过药物预防或减轻恶心和呕吐，用药膏保湿皮肤等。在化疗过程中，请及时向医护人员反映您孩子的情况，并随时询问减轻副作用的办法。

化疗也可能有一些远期的副作用，如增加患上其他癌症的风险（白血病等），但通常来说，这种可能性很小。

各种药物的副作用

除了以上列出的常见副作用，化疗药物也有各自的副作用。例如：

- **环磷酰胺和异环磷酰胺**可能损伤膀胱而导致出血性膀胱炎，也可能损害卵巢或睾丸，影响生育能力。
- **多柔比星**有一定的心脏毒性，使用时可能需要用心脏超声来检测心律和心肌活动。
- **顺铂和卡铂**可能影响肾脏和听力，需要定期进行肾功能检查和听力测试。
- **长春新碱**可能损伤神经，产生四肢刺痛、麻木，甚至肌肉萎缩和瘫痪。
- 在孩子确诊以后，家长应该积极配合治疗，而治疗阶段的首要目的是控制癌症发展。在化疗期间，家长必须注意观察可能的副作用，一旦发现要及时向医生反映，以设法缓解。

在接下来的文章里，我们将逐一介绍化疗的主要副作用和应对方法。

参考文献

1. Chemotherapy for Neuroblastoma. Ameica Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/chemotherapy.html>
2. How chemotherapy works. Cancer Research UK.
<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/chemotherapy/about/how-chemotherapy-works>
3. Neuroblastoma - Childhood: Types of Treatment. Cancer.Net.
<http://www.cancer.net/cancer-types/neuroblastoma-childhood/treatment-options>
4. Neuroblastoma Treatment & Management. Medscape.
<http://emedicine.medscape.com/article/439263-treatment>
5. Getting Through Chemotherapy. CNCF Parent Handbook.
6. Cyclophosphamide. National Cancer Dictionary.
<http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/cyclophosphamide-oral-route-intravenous-route/description/drg-20063307>

2. 低危神经母细胞瘤的治疗

原创：歌伶

经常有低危和中危的神经母细胞瘤患儿家长给我们留言，询问有关治疗的一般性问题：术后是否需要化疗？孩子能否承受化疗的剂量？化疗的次数是否合适？能否避免复发等等。有一位低危的一期患儿家长，多次向我们询问如何选择治疗方案——她带着孩子找过几位专家，有的建议术后进行化疗，有的则认为没有必要。她一方面觉得进一步治疗可以预防复发，但又怕对孩子造成伤害，专家的意见让她无所适从。

在今天的文章里，我们向您介绍低危神经母细胞瘤的治疗方案。我们也将向近期向您介绍中危病例的治疗方案。由于高危病例的治疗极为复杂，我们仍会按照以往的方式，在以后的文章里重点关注各种治疗手段，而并非一般性的治疗指南。

根据 INRG 的风险分级，多数神经母细胞瘤的低危病例分布在 L1、L2 和 MS 期（即 INSS 的一期、二期和 4S 期），请参见《[神经母细胞瘤：INRG 的风险分级和预后](#)》。

INRG 分期	诊断年龄 (月)	组织学类别	肿瘤分化程度	MYCN	11q畸变	倍性	风险分组
L1/L2		节细胞瘤-即将成熟型 节母混杂型					A 极低危
L1		除节细胞瘤和 节母混杂型以外		不扩增			B 极低危
				扩增			K 高危
L2	< 18	除节细胞瘤和 节母混杂型以外		不扩增	无		D 低危
					有		G 中危
	≥ 18	节母结节型 神母	分化型	不扩增	无		E 低危
					有		H 中危
			分化差和未分化型	不扩增			N 高危
				扩增			
M	< 18			不扩增		超二倍体	F 低危
	< 12			不扩增		二倍体	I 中危
	12 to < 18			不扩增		二倍体	J 中危
	< 18			扩增			O 高危
	≥ 18						P 高危
MS				不扩增	无		C 极低危
					有		Q 高危
	< 18			扩增			R 高危

神经母细胞瘤手册

美国国家癌症研究所的治疗指南

新确诊的神经母细胞瘤病例中，大约有一半是低危病例。美国国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）建议主治医生在以下方案中选择一种或多种，来治疗低危病例：

- **手术**，术后密切观察。
- 结合手术或单独进行的**化疗**（适用于已出现某些症状的病例，以及术后病情继续发展且肿瘤无法完全移除的病例）。
- **密切观察**，无须活检（适用于病灶在肾上腺，而且肿瘤较小的新生儿病例）。
- **放疗**（仅适用于紧急治疗）。

手术并观察

NCI 认为手术是治疗低危神经母细胞瘤的主要手段，可以治愈大部分病例而无须其他治疗。这一观点的主要依据，是儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG) 在 1998 到 2006 年进行的低危神经母细胞瘤的临床试验，编号为 COG-P9641。试验的结果表明，几乎所有一期病例和绝大多数无明显症状、具备有利组织学特征的 2A 和 2B 期病例，都可以通过手术治愈，无须其他治疗。并且，那些具备有利组织学特征的患者，即便术后有残留，复发的风险也很小。

一共有 915 名一期、二期和 4S 期的低危神经母细胞瘤患者参与了这个试验。试验人员根据有无明显症状，将患者分为两类，有以下任何症状的患者都被划到有症状组：

- 呼吸窘迫；
- 脊髓损伤，并可能伴随神经功能缺损；
- 下腔静脉受迫引起的肾或肠缺血；
- 胃肠阻塞引起的顽固性呕吐；
- 泌尿系统阻塞；
- 凝血疾病。

试验的治疗方案如下：

- 在所有患者中，有 800 名无明显症状，并且手术切除了 50% 以上的肿瘤。在手术结束后，试验人员对这些患者密切观察，不进行化疗。
- 其余 115 名患者出现了以下的一种或多种情况：有明显症状、器官功能不全或有生命危险、手术切除的肿瘤少于 50%、症状在术后没有缓解。这些患者在手术前后接受了 2-4 期化疗，每期 21 天。
- 如果患者在观察期间复发，则需要再次接受手术。如果再次手术时，肿瘤切除了 90% 以上，医生会对患者继续观察。如果切除的部分小于 90%，医生则要根据患者的组织和病理情况，进行 4-8 期化疗。

COG-P9641 的试验结果如下：

特征	病例数	五年无病生存率 (%)	五年总体生存率 (%)
INSS 分期			
1	453	93±2	99±1
2a	145	92±3	98±2
2b	237	85±3	96±2
4s	80	77±6	91±4
治疗			
手术和观察	800	89±1	97±1
手术和化疗	115	91±3	98±1
年龄 (月)			
< 18	567	89±2	98±1
≥ 18	348	90±2	95±1
MYCN基因状态			
不扩增	897	89±1	97±1
扩增	11	73±15	82±13
未知	7		
组织学			
有利	730	91±1	98±1
不利	175	83±4	91±3
未知	10		
倍性			
多倍体	646	90±2	98±1
二倍体	215	89±3	94±2
未知	54		

特征	病例数	五年无病生存率 (%)	五年总体生存率 (%)
INSS一期			
MYCN不扩增	437	93±2	99±1
MYCN扩增	10	70±17	80±15
有利的组织学	365	94±2	100
不利的组织学	81	86±5	93±3
多倍体	292	93±2	99±1
二倍体	128	94±3	98±2
INSS分期为2a/2b			
无症状的INSS分期2a/2b	306	87±2	96±1
MYCN不扩增	380	88±2	96±1
MYCN扩增	1	无复发	无死亡
有利的组织学	285	90±2	99±1
不利的组织学	94	80±5	89±4
多倍体	274	90±2	99±1
二倍体	87	82±5	89±4
INSS分期为4S			
MYCN不扩增	80	77±6	91±4
MYCN扩增	0		
有利的组织学	80	77±6	91±4
不利的组织学	0		
多倍体	80	77±6	91±4
二倍体	0		
手术和观察	41	63±10	84±7
手术和化疗	39	92±5	97±3

由上表可见，如果患者具有有利的组织学特征，即便术后有残留，他们的生存状况也很好。其中一期和二期患者的无病生存率超过了 90%，总体生存率接近 100%。除了 COG 的试验，在日本的进行的临床试验也得出了一致的结论。

结合手术或单独进行的化疗

对于低危神经母细胞瘤病例，NCI 仅在少数情况下建议进行化疗，包括有 MYCN 扩增的一期和二期患者、MYCN 不扩增但确诊年龄在 18 个月以上的 2B 期患者、以及具有不利组织学特征或二倍体的患者等。与其他低危病例相比，这些患者的预后可能会差一些。化疗也适用于出现某些症状的低危患者，如有脊髓压迫、4S 期患者肝脏被肿瘤浸润而引起呼吸受限等。化疗药物包括卡铂、环磷酰胺、多柔比星和依托泊苷。同高危病例的用药方案相比，低危病例的化疗药物剂量较低，引起的长期和短期副作用都更小。

观察，不做病理活检

六个月以下的婴儿，有时候可通过筛查或 B 超发现肾上腺有小肿瘤。医生推断他们可能患有一期或二期的神经母细胞瘤。在这一类病例中，大部分患者的肿瘤组织会逐渐消失，所以这些患者不需要马上手术，通常可以通过密切观察来判断能否自愈，无须穿刺活检。由于手术具有风险并可能引起并发症，NCI 认为只有在肿瘤持续生长或者发生明显症状时，患者才需要接受手术。

在 COG 的另一项试验（编号 COG-ANBL00P2）中，研究人员密切观察了 87 名确诊年龄小于六个月、肾上腺肿瘤小于 3.1 厘米（或囊肿小于 5 厘米）的一期神经母细胞瘤病例。在这些病例中，有 81% 的患者肿瘤自行消失，只有 16 名患者最终接受了手术。所有患者的三年无病生存率为 97.7%，总体生存率为 100%。

在德国的另外一项研究中，研究人员观察了 93 个病例。其中，44 个肿瘤自行消失，28 个出现了局部恶化，其中有 7 个进展到 4S 期，4 个进展到四期。肿瘤消失的时间差别很大，有相当一部分在确诊一年以后才逐渐消失。

国际儿童肿瘤学欧洲神经母细胞瘤研究组（The International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group, SIOPEN）也认为，对一部分低危的神经母细胞瘤患者应当密切观察，而不是立即治疗。他们建议对于年龄在三个月以内的低危患者，如果肿瘤较为局限，可以通过医疗影像密切观察，不必立即接受手术。

参考文献

1. Neuroblastoma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Neuroblastoma. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#section/_230
2. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al.: Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 16 (4): 1256–64, 1998.

3. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al.: Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 30 (15): 1842–8, 2012.
4. Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, et al.: Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. *Int J Clin Oncol* 18 (3): 389–95, 2013
5. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, 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 Clin Oncol* 27 (3): 365–70, 2009
6. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al.: A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg* 256 (4): 573–80, 2012
7. 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 Clin Oncol* 26 (9): 1504–10, 2008.
8. Segura V, Alspach A, Di Cataldo A, et al.: Non High-risk Neuroblastoma European Strategy: SIOPN LINES Protocol Implementation, Challenges and Achievements.
http://www.siope.eu/wp-content/uploads/2016/01/LINES_ANR_2014.pdf

3. 中危神经母细胞瘤的治疗

原创：歌伶

在上一篇文章里，我们介绍了神经母细胞瘤低危病例的治疗方案（见《[低危神经母细胞瘤的治疗](#)》）。今天，我们向您介绍美国国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）推荐的中危病例的治疗方案。

中危的神经母细胞瘤病例主要分布在 INRG 分期的 L2 期和 M 期，对应 INSS 分期的二期、三期和四期。中危病例约占所有神经母细胞瘤病例的 9%，五年无病生存率在 50%到 75%之间。需要强调的是，分期（即肿瘤的发展和扩散程度）不是区分中危和高危病例的主要依据，而 MYCN 是否扩增、确诊年龄等才是风险分级的关键因素。风险分级的标准请见下表，具体的分级标准和预后情况，请参见《[神经母细胞瘤：INRG 的风险分级和预后](#)》。

INRG风险分级

INRG分期	诊断年龄 (月)	组织学分类	肿瘤分化	MYCN扩增	11q畸变	倍性	风险分级
L1/L2		节细胞瘤—即将成熟型/节母混杂型					A. 极低危
L1		除节细胞瘤和节母混杂型以外		不扩增			B. 极低危
				扩增			K. 高危
L2	<18	除节细胞瘤和节母混杂型以外		不扩增	无		D. 低危
					有		G. 中危
	≥18	节母结节型/神母	分化型	不扩增	无		E. 低危
					有		H. 中危
M	<18			不扩增		超二倍体	F. 低危
						二倍体	I. 中危
	12-18				不扩增	二倍体	J. 中危
	<18				扩增		O. 高危
	≥18						P. 高危
MS	<18			不扩增	无		C. 极低危
					有		Q. 高危
							R. 高危

神经母细胞瘤手册

美国国家癌症研究所的治疗指南

NCI 建议医生在以下方案中选择一种或多种，来治疗中危的神经母细胞瘤。

- **结合化疗的手术或者单独进行的化疗：**化疗和手术是治疗中危病例的主要手段，我们将在下面详细说明。
- **手术，术后密切观察（适用于无临床症状的婴儿病例）：**对于三期和四期的病例，如果确诊年龄在 12 个月以下，并且没有临床症状，是否需要化疗是有争议的。欧洲的一些研究结果表明，对于这些婴儿病例，手术并在术后密切观察有可能是比化疗更好的方案。
- **放疗（仅适用于紧急治疗）：**如果肿瘤已经威胁到生命或严重影响某个器官，并且对化疗没有反应，又无法通过手术切除，医生可以采用放疗作为紧急治疗手段。

中危的神经母细胞瘤患者通常要接受手术，术前可进行4-8个周期的化疗。如果中危病例的病理组织学特征是有利型的，患者应接受四个周期化疗，如果是不利型的，患者应接受八个周期化疗。关于有利和不利的病理组织学特征，请参见《[神经母细胞瘤的分期和风险分级](#)》。

这个治疗方案的主要依据，是儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)在1997到2005年进行的中危神经母细胞瘤的临床三期试验。该试验的编号为COG-A3961，有479名参与者。研究人员对其中464名MYCN不扩增的中危患者进行了中等剂量的化疗，其强度低于此前的常规化疗方案。这些病例的INSS分期为三期、四期或者4S期，化疗药物包括卡铂、环磷酰胺、多柔比星和依托泊苷。该试验采用了联合用药的方案，各种化疗药物的累积剂量较低，可以减少副作用。

化疗的具体方案如下图所示。如果患者的病理特征是有利型的，化疗只需要进行前四个周期，而不利型的患者要接受全部八个周期的化疗。有利型的患者在四个周期后要接受一次评估，如果病情没有完全缓解，则需要进行手术。如果不适合马上手术，则需要再进行四个周期化疗然后手术。不利型的患者在八个周期化疗结束后手术。有些患者可能在术后需要接受放疗。

COG-A3961试验的化疗方案			
时间	药物	毫克/平方米/天	毫克/千克/天 (体重低于12千克)
第一周期			
第1天	卡铂	560	18
第1-3天	依托泊苷	120	4
第二周期			
第1天	卡铂	560	18
第1天	环磷酰胺	1000	33
第1天	多柔比星	30	1
第三周期			
第1天	环磷酰胺	1000	3
第1-3天	依托泊苷	120	4
第四周期			
第1天	卡铂	560	18
第1-3天	依托泊苷	120	4
第1天	多柔比星	30	1
第五周期			
第1天	环磷酰胺	1000	33
第1-3天	依托泊苷	120	4
第六周期			
第1天	卡铂	560	18
第1天	环磷酰胺	1000	3
第1天	多柔比星	30	1
第七周期			
第1天	卡铂	560	18
第1-3天	依托泊苷	120	4
第八周期			
第1天	环磷酰胺	1000	3
第1天	多柔比星	30	1

试验的结果表明，通过接受中等剂量的化疗和手术，中危的神经母细胞瘤患者可以取得良好的生存率。统计数据还表明，在接受化疗和手术后，肿瘤是否已经完全切除对中危患者的总体生存率没有显著影响。

在 479 名参与者中，只有 12 人因为各种原因接受了局部放疗。这些患者的三年无病生存率为 88%，总体生存率为 95%。

多数病理组织为有利型的患者接受了四个周期的化疗，少数接受了八个周期的化疗。对于这些病例，化疗次数的多少对总体生存率没有产生显著影响——进行了八次化疗的病例，其三年生存率为 100%，而四次化疗的为 96%。

试验参与者的生存状况如下表所示。其中，婴儿是指确诊年龄小于 12 个月的病例，儿童是指确诊年龄大于 12 个月的病例。

COG-A3961试验的患者特征和生存状况			
人群和特征	病例数	三年无病生存率 (%)	三年总体生存率 (%)
总体	476	88±2	96±1
INSS分期			
三期 (总体)	269	92±2	98±1
婴儿	167	95±2	98±1
儿童	102	87±3	99±1
四期	176	81±3	93±2
4S期	31	90±5	97±3
生物学特征			
有利	322	90±2	98±1
不利	139	83±3	93±2
未知	15		
有利的生物学特征			
四个周期化疗	182	88±2	96±2
八个周期化疗	138	92±2	100
未知	2		
三期	220		
四期	102		
不利的生物学特征			
三期	38	97±3	97±3
四期	70	73±5	90±4
4S期	31	90±5	97±3
倍性 (只统计了374个婴儿)			
超二倍体	245	91±2	97±1
二倍体	118	82±4	92±2
未知	11		
超二倍体 (婴儿患者)			
三期	129	94±2	98±1
四期	113	87±3	96±2
4S期	3	100	100
二倍体 (婴儿患者)			
三期	30	97±3	97±3
四期	60	71±6	88±4
4S期	28	89±6	96±4
组织病理学特征			
有利型	435	88±2	96±1
不利型	33	88±6	97±3
未知	8		

欧洲的临床试验也验证了中等剂量化疗对中危病例的有效性。从 1999 年到 2004 年，欧洲婴儿神经母细胞瘤研究组（European Infant Neuroblastoma Study Group）对 120 名确诊年龄在 12 个月以下的神经母细胞瘤病例进行了跟踪研究（试验编号 EURO-INF-NB-STUDY-1999-99.1）。这些病例的分期为二期和三期，MYCN 不扩增，肿瘤也没有发生扩散。在进行治疗前，大约有一半的患者不能马上手术。化疗以后，大部分患者的肿瘤缩小，可以进行手术。有 15 名患者没有接受手术，所有接受手术的患者术后都没有接受化疗。

这个临床试验的化疗方案如下：最开始的两个周期是低剂量静脉注射环磷酰胺（5mg/kg，第 1-5 天）和长春新碱（0.05mg/kg，第 1 天），之后评估是否可以手术切除肿瘤。如果肿瘤缩小了 25% 以上但仍然不能切除，则继续化疗两个周期。如果肿瘤对前两个周期的化疗没有反应，或者四个周期化疗后仍无法手术，或者化疗期间出现了危及生命的症状，以后的化疗就改用卡铂（6.6mg/kg，第 1-3 天）和依托泊苷（5mg/kg，第 1-3 天）。如果有必要，这以后还要进行两个周期化疗，方案为长春新碱（0.05mg/kg，第 1 天和第 5 天），环磷酰胺（10mg/kg，第 1-5 天）和多柔比星（1mg/kg，第 4 天和第 5 天）。对于新生儿和体重不足 10 千克的患儿，药物的剂量应减少 30%。



参与该试验的病例，五年的总体生存率为 99%±1%，无病生存率为 90%±3%。接受手术的患者，五年无病生存率为 93%±3%，而无法手术的患者五年无病生存率为 68%±12%。试验表明，对于中危的病例，能否进行手术对预后具有显著影响。

在 1995 年，德国的多家医院联合进行了编号为 NB95-S 和 NB97 的两项临床试验，针对神经母细胞瘤低危和中危的病例。一共有 340 名患儿参与了这两项试验，他们的确诊年龄都在 12 个月以下，INSS 分期为一期到三期，MYCN 基因不扩增。这其中，有 57 名患者在确诊后接受了化疗；有 190 名患者进行了手术，肿瘤完全或接近完全切除；其余 93 名患者因为手术风险较大，既没有切除肿瘤，也没有进行化疗。

在这个试验中接受化疗的 57 名患者，其三年总体生存率为 95%。而没有接受任何治疗的 93 名患者，其三年总体生存率为 99%，其中 94% 的患者肿瘤没有转移。同手术和化疗的患者相比，这些患者的总体状况没有变得更差。其中 44 名患者的病情自行好转，有 17 人完全康复，但也有 39 名患者的病情出现进展。

研究人员认为，由于很多低危和中危的婴儿病例会自行康复，**对于 MYCN 不扩增、而且肿瘤局限的中危婴儿患者，可以先密切观察，等到病情发展的时候再进行治疗。**

其他治疗指南

对于中危的神经母细胞瘤病例，加拿大癌症协会（Canadian Cancer Society）和美国癌症协会（American Cancer Society）提供的治疗指南和 NCI 的指南基本一致，并强调手术应尽可能清除肿瘤。这两本指南还强调了术后评估的重要性。如果手术以后还需要化疗，化疗结束后也应该进行评估。如果手术后有残留，医生有可能考虑进行二次手术。美国癌症协会的指南还认为，在二次手术完成后，有些患者应依情况接受放疗。

参考文献

1. Treatment of Intermediate-Risk Neuroblastoma. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#section/_203
2. Treatments for intermediate-risk neuroblastoma. Canada Cancer Society
<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/neuroblastoma/treatment/intermediate-risk/?region=nu>
3. Treating Neuroblastoma by risk group: Intermediate risk. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/by-risk-group.html>
4. Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn, SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *The Oncologist* 8(3):278-292, 2003.
<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/8/3/278.long>
5. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al.: Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 363 (14): 1313-23, 2010.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1001527>
6. 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 Clin Oncol* 26 (9): 1504-10, 2008.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349403>
7. 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 Clin Oncol* 29 (4): 449-55, 2011.
<http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2010.29.5196>
8. De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al.: Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 27 (7): 1034-40, 2009.
9. Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, et al.: Adverse outcome of infants with metastatic

neuroblastoma, MYCN amplification and/or bone lesions: results of the French society of pediatric oncology. Br J Cancer 83 (8): 973-9, 2000

4. 神经母细胞瘤 4S 期的治疗

原创：歌伶

我们在上两篇文章里介绍了低危和中危神经母细胞瘤的治疗方案（见《[低危神经母细胞瘤的治疗](#)》和《[中危神经母细胞瘤的治疗](#)》）。今天，我们向您介绍 4S 期（即特殊四期）病例的治疗方案。

什么是 4S 期？

国际神经母细胞瘤分期系统（International Neuroblastoma Staging System, INSS）将神经母细胞瘤的病例分为一到四期和 4S 期，4S 期的病例相对特殊，约占病例总数的 6%–10%。通常来说，分为 4S 期的病例应满足下列条件：

1. 在确诊时不到一岁；
2. 肿瘤局限在身体中线的一侧，也就是说，肿瘤可能已经转移到同侧的皮肤、肝脏等器官，但还没有侵犯到对侧；
3. 患者可能有骨髓转移，但受癌细胞侵犯的骨髓细胞不超过 10%（超过 10%的病例应划为四期）；
4. 患者经 MRI 扫描，没有发现骨转移。

关于 INSS 的分期，请参见《[神经母细胞瘤的分期和风险分级](#)》。

神经母细胞瘤 4S 期病例的特殊性在于患者可能自愈，即使肿瘤长得比较大，也有自愈的例子。同四期的病例相比，4S 期病例的治疗方案要简单很多，预后的总体状况也更好，一些患者不经治疗就能有很好的生存状况。国外文献表明，4S 期病例的五年无病生存率在 57%–87%，总体生存率大约是 92%。

如果 4S 期患者的病情较重，肿瘤可能会损害呼吸、肾、胃、肠等器官，肿瘤造成的肝肿大还可能引起凝血异常——这些情况常见于新生儿病例。因此，对于肿瘤生长迅速、严重影响器官功能甚至危及生命的 4S 期病例，仍应采取化疗或放疗来控制病情。医生在制定 4S 期病例的治疗方案时，应仔细权衡化疗或放疗的效果和副作用。目前，医学界还没有对 4S 期的治疗方案达成共识。哪些患者应该治疗、何时治疗、怎样治疗、治疗时间的长短等等，都没有统一的标准。

风险分级和预后因素

除了分期（即肿瘤的发展和扩散程度），患者的风险分级也是决定神经母细胞瘤预后的关键因素。儿童肿瘤研究组（Children's Oncology Group, COG）将 4S 期病例分为三个风险等级，如下图所示。如要了解各风险等级的生存率，请参见《[神经母细胞瘤的分期和风险分级](#)》。

INSS分期	年龄	MYCN基因	病理分类	DNA倍性	风险分级
4S期	小于365天	不扩增	有利型	>1	低危
		不扩增	任意类型	=1	中危
		不扩增	不利型	任意	中危
		扩增	任意类型	任意	高危

神经母细胞瘤手册

在国际神经母细胞瘤风险组（International Neuroblastoma Risk Group, INRG）提出的风险分级系统中，MS 期同 INSS 分期的 4S 期对应，主要差别在于 MS 期要求确诊年龄在 18 个月以下，而 4S 期要求在 12 个月以下（请参见《神经母细胞瘤：INRG 的风险分级和预后》）。INRG 对于 MS 期的风险分级也同 COG 的分级系统有一些差异，见下图。

INRG分期	年龄	MYCN	11q染色体畸变	风险分级
MS期	小于18个月	不扩增	无	极低
			有	高危
		扩增		高危

神经母细胞瘤手册

有研究表明，除去以上决定风险等级的因素，4S 期病例不良的预后还可能同以下因素有关：

1. 确诊年龄不足两个月；
2. 血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）、铁蛋白、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）等水平较高；
3. 肿瘤为二倍体。

另外，染色体 1p 缺失的患者也可能预后较差。

治疗方案

目前，4S 期病例还没有标准的治疗方案。一些患者只需要密切观察，并在必要的时候给予支持治疗。如果肿瘤的组织病理为不利型，或者患者有肝肿大、器官受损等情况，则需要接受低剂量或中等剂量的化疗。有文献指出，大约 8%–10% 的 4S 期病例有 MYCN 基因扩增，这些患者需要依照高危神经母细胞瘤的方案进行治疗。

美国国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）推荐采用以下的方案来治疗 4S 期的病例：

- **密切观察，在必要时给予支持治疗：**对于无明显症状、组织病理为有利型的患者，通常只需要观察，并根据临床表现进行支持治疗。如果没有出现器官受损或危及生命的情况，4S 期病例可以不进行治疗。
- **化疗：**化疗适用于已出现临床症状的病例、新生儿病例、还有组织病理为不利型的病例。

有研究认为，手术切除 4S 期病例的原发肿瘤不一定能提高患者的生存率。意大利的一项临床试验表明，对于 4S 期的病例，手术的风险可能会超过疾病的风险。但也有研究建议，如果条件允许，4S 期的肿瘤还是要尽量切除。

如果 4S 期患者的确诊年龄在两个月以下，或者已经出现了肝肿大，他们的病情可能会迅速发展，这些患者通常需要接受化疗。值得注意的是，化疗可能造成严重的副作用。比如肝肿大的 4S 期患者，在接受化疗和放疗以后可能会出现肝纤维化的问题，严重的可能需要肝移植。医生必须权衡多方面因素来判断 4S 期患者是否应该接受化疗。

针对神经母细胞瘤 4S 期的病例，加拿大癌症协会（Canada Cancer Society）推荐的化疗药物包括依托泊苷、环磷酰胺、卡铂、多柔比星和长春新碱。NCI 提到的化疗方案包括单独使用环磷酰胺、卡铂/依托泊苷联用、环磷酰胺/多柔比星/长春新碱联用等。NCI 强调，由于化疗药物的毒性同样会影响预后，化疗应主要针对出现症状的 4S 期患者。对于新生儿和体重较轻的患者，应减少化疗药物和粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF）的用量。

评分系统和临床试验

对于医生来说，判断 4S 期病例是否需要治疗可能并不容易。对此，费城儿童医院（Children's hospital of Philadelphia）在 1996 年制定了一个神经母细胞瘤 4S 期病例的评分系统。这个系统根据症状和体征为 4S 期病例评分，再用分数来预测患者是否有生命危险，并判断早期治疗是否可以有效缓解病情。

这个评分系统是通过分析 32 名 4S 期患者的病史而制定的。在这些 4S 期病例中，新生儿（出生四周以内）患者有 50% 表现出临床症状，而婴儿（1-12 个月）患者只有 25% 出现了症状。评分系统的分值范围为 0-10 分。其中 0 分表示器官没有受到肿瘤影响，而 10 分表示肺、肾、胃、下腔静脉和肝等五个器官都有严重损害。数据分析表明，当病例的分数在 2 分以上时，新生儿患者比婴儿患者更容易死亡。该评分系统建议，在新生儿患者的评分大于等于 1 分，或者婴儿患者大于等于 2 分时，应立即进行治疗。

在《[低危神经母细胞瘤的治疗](#)》中，我们介绍了 COG-P9641 试验。该实验有 80 名 4S 期的参与者，他们的五年无病生存率为 77%，总体生存率为 91%。其中 41 名无症状的 4S 期患者接受了手术，他们的五年无病生存率为 63%，总体生存率为 84%。其余 39 名患者接受了手术和化疗，这些患者的五年无病生存率为 94%，总体生存率为 97%。

在另一个试验 COG-ANBL0531 中，4S 期病例的两年总体生存率为 81%，这样的生存状况明显比 COG-P9641 试验所报道的 91% 的五年总体生存率差很多。这是因为 COG-P9641 对参与者的健康状况有一定要求，而 COG-ANBL0531 纳入了病情较重的参与者，造成了试验结果的差异。

参考文献

1. Park JR, Bagatell R, London WB, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 60 (6): 985-93, 2013.
2. Treatment of stage 4S neuroblastoma. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#section/_772
3. Gigliotti AR, Di Cataldo A, Sorrentino S, et al. Neuroblastoma in the newborn: A study of the Italian Neuroblastoma Registry. *Eur J Cancer* 45:3220-7, 2009.

4. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: Criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 27(6): 521–8, 1996.
5. Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, Bergeron C, Chastagner P, Mechinaud F, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma – report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *British Journal of Cancer* 89(3): 470–6, 2003.
6. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, Hammond D. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med.* 313:1111–6, 1985.
7. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, Douglass EC, Castleberry RP, Bowman LC, Smith EI, Brodeur GM. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc amplification in childhood neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.*9:581–91, 1991.
8. Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, D'Angio GJ. Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: A comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. *J Clin Oncol.* 14:2504–10, 1996.
9. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, Thorner PS, Joshi VV, Smith EI, Look AT, Rowe ST, Nash MB, Holbrook T, Alvarado C, Rao PV, Castleberry RP, Cohn SL. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the Pediatric Oncology Group experience—a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 16:2007–17, 1998.
10. Treatments for stage 4S neuroblastoma. Canadian Cancer Society.
<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/neuroblastoma/treatment/stage-4s/?region=on>
11. Taggart, D. R. et al. Prognostic value of the stage 4S metastatic pattern and tumor biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age. *J. Clin. Oncol.* 29:4358–64, 2011.

5. 高危神经母细胞瘤的治疗

原创： 歌伶

依据风险分级的不同，神经母细胞瘤的治疗方案会有很大差别。我们在以前的文章里介绍了神经母细胞瘤低危、中危和 4S 期的治疗方案，今天，我们向您介绍高危神经母细胞瘤的治疗过程。由于人们对高危病例的认知有限，目前的治疗方案远谈不上成熟，不同的医院和医生对相似的病例可能会采用完全不同的方案。本文旨在对目前普遍采用的治疗方案进行一般性的介绍，无意提供高危病例的治疗指南。

根据 INRG 的神经母细胞瘤风险分级标准，分期、MYCN 是否扩增和确诊年龄等是判断高危病例的关键因素，具体如下图所示，详情见《[神经母细胞瘤：INRG 的风险分级和预后](#)》。

INRG 分期	诊断年龄 (月)	组织学分类	肿瘤分化	MYCN 扩增	11q 畸变	倍性	风险分级
L1/L2		节细胞瘤—即将成熟型/节母混杂型					A. 极低危
L1		除节细胞瘤和节母混杂型以外		不扩增			B. 极低危
				扩增			K. 高危
L2	<18	除节细胞瘤和节母混杂型以外		不扩增	无		D. 低危
					有		G. 中危
	≥18	节母结节型/神母	分化型	不扩增	无		E. 低危
					有		H. 中危
M	<18			不扩增		超二倍体	F. 低危
						二倍体	I. 中危
	12-18					二倍体	J. 中危
	<18					扩增	O. 高危
	≥18						P. 高危
MS	<18			不扩增	无		C. 极低危
					有		Q. 高危
							R. 高危

神经母细胞瘤手册

高危神经母细胞瘤的治疗过程漫长，患者可能要接受大剂量化疗、手术、干细胞移植、放疗、以及抗体免疫治疗和维甲酸治疗等。接受免疫治疗的时候，抗体药物通常还要和 IL-2 或 GM-CSF 等药物联合使用。

根据对 1990 年以后美国神经母细胞瘤病例的统计，高危患者的生存率在二十年里不断提高：

- 1990–1994 年确诊的 356 个高危患者，五年总体生存率为 29%；
- 1995–1999 年确诊的 497 个高危患者，五年总体生存率为 34%；
- 2000–2004 年确诊的 1015 个高危患者，五年总体生存率为 47%；
- 2005–2010 年确诊的 1484 个高危患者，五年总体生存率为 50%。

患者生存率的提升，主要得益于近年来干细胞移植和免疫治疗的广泛应用。

高危神经母细胞瘤的治疗通常可分为三个阶段：患者在**诱导阶段**接受化疗和手术，然后在**巩固阶段**进行干细胞移植和放疗，并在**维持阶段**接受免疫治疗和维甲酸治疗等。

诱导阶段

诱导阶段治疗的任务是控制和切除原发肿瘤，并尽量避免肿瘤转移。在诱导阶段的治疗完成后，医生会对患者的情况进行评估，判断病情是否达到完全缓解（complete remission）或非常好的部分缓解（very good partial remission）。完全缓解是指在治疗完成后，各种检查手段都检测不到肿瘤；而非常好的部分缓解是指尽管 CT、MRI 等影像检查还可以在原发部位发现肿瘤残存，但 MIBG 扫描已经检测不到活跃的肿瘤组织。

化疗

患者通常要先接受大剂量化疗。顺铂、依托泊苷、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星（阿霉素）等药物会在化疗中联合使用。科研人员统计了 1990–2012 年多个临床试验的结果，发现经过诱导化疗，有 71–85% 的高危病例可以达到完全或部分缓解，但也有约 10–15% 的病例对标准的化疗反应很小，即难治性神经母细胞瘤（refractory neuroblastoma）病例。有文献指出，难治性和复发的神经母细胞瘤可能会对以下两组药物产生反应：

1. 托泊替康、长春新碱和多柔比星；
2. 伊立替康和替莫唑胺。

另外，难治性和复发的高危病例也可以考虑接受 ¹³¹I-MIBG 治疗。有临床试验表明，这类患者中有超过 30% 对 ¹³¹I-MIBG 治疗有反应。

在诱导化疗结束时达到完全缓解或非常好的部分缓解的患者，其无病生存率要明显好于仅有部分缓解或对化疗只有部分反应的患者。多项研究表明，诱导化疗后评估结果较好的患者，其五年无病生存率能达到 40% 以上。这一发现也促使医生在高危病例中使用结合多种药物的大剂量化疗，以期对病情产生最大程度的缓解。对化疗反应的评估，通常在患者完成第四次或全部化疗后进行。近年来，除了常规的检查，医生有时也要依据 MIBG 扫描的结果来判断化疗的效果。

手术

在诱导化疗结束后，患者通常要接受手术，来切除原发部位的肿瘤。由于肿瘤可能会包绕肾和腹部的血管和神经，高危神经母细胞瘤的手术有时会有很高的难度。在手术前进行化疗的目的是控制肿瘤生长，让瘤体尽量缩小，降低手术的难度。但在很多病例中，肿瘤在化疗后还是会包绕血管，完成这样的手术需要外科医生具有丰富的经验和高超的技术。

是否应该彻底切除高危病例的肿瘤目前尚有争议。有的研究认为，肿瘤切除得越彻底，患者的生存率就会越高，但也有研究认为，将肿瘤完全切除未必能提高患者的生存率。

儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group, COG）编号为 A3973 的试验统计了 220 个高危患者的手术和生存状况。外科医生评估了这些患者肿瘤切除的情况，并将所有病例分为两组，第一组包括手术切除了 90% 以上肿瘤的病例，第二组包括手术切除不足 90% 肿瘤的病例。经过统计，第一组患者的五年无病生存率为 46%，局部复发率为 8%，第二组患者的五年无病生存率为 38%，局部复发率为 20%，但两组患者的五年总体生存率并没有明显差异。试验结论认为，为了降低复发的风险，外科医生应尽可能彻底切除高危病例的肿瘤。

在另一个试验里,研究者对 87 个高危病例进行了回顾分析,同样发现当肿瘤切除掉 90% 以上时,患者的总体生存状况会更好。根据肿瘤切除的程度,这些病例被分为五组:不手术、只接受活检、部分切除(切除 50–90%)、接近全部切除(大于 90%但肿瘤仍可见或可触及)和全部切除(术后没有可见或可触及的肿瘤)。这些患者的五年总体生存率分别为:全部切除的为 53%,接近全部切除的为 64%,部分切除的为 35%,不手术和只接受活检的为 14%。

巩固阶段

巩固阶段治疗的任务是进一步清除体内的肿瘤细胞,避免复发。在这一阶段,患者可能需要接受自体干细胞移植和放疗。

清髓化疗和自体干细胞移植

进行自体干细胞移植之前,患者要接受清髓化疗(myeloablative chemotherapy),以杀灭骨髓内的肿瘤细胞。清髓化疗使用的药物剂量非常大,会大量杀灭骨髓内的造血细胞,造成非常严重的副作用。干细胞移植在清髓化疗结束后开始,患者要把以前采集的自身造血干细胞输入体内,来恢复骨髓的造血功能。造血干细胞的采集通常在诱导化疗阶段进行。通过大规模的随机分组试验,研究人员发现自体干细胞移植可以让高危神经母细胞瘤患者的三年无病生存率从 31%提高到 47%。近年来还有研究表明,进行两次干细胞移植,能进一步改善患者的生存状况。

清髓化疗和干细胞移植有很大的副作用,可能造成患者发育迟缓,未来也可能影响生育,并增加患其他癌症的可能。干细胞移植的远期影响要在几个月甚至几年以后才逐渐表现出来。干细胞移植所用的清髓药物通常为白消安和马法兰,另一种常见的化疗药物组合为卡铂、依托泊苷和马法兰。目前,科研人员还在不断探索副作用更低的药物组合。我们会在以后的文章里详细介绍自体干细胞移植。

放疗

美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的治疗指南建议,在进行干细胞移植之后,患者应在肿瘤的原发部位(不管肿瘤是否已经完全切除)和 MIBG 扫描显示阳性的转移部位接受放射治疗。最佳的放疗剂量目前尚无定论,是否对转移病灶的进行放疗,也应视患者的健康情况而定。有临床试验表明,放疗能够降低局部复发的可能。

另外,哈佛放射肿瘤学项目(Harvard Radiation Oncology Program)在 2005–2010 年进行了一项用质子放疗治疗高危神经母细胞瘤的早期研究,其间有 9 个患者接受了 3D-CPT 质子治疗。在中位时间为 38 个月(范围 11–70 个月)的跟踪随访中,有 4 名患者发生了远端转移,其中有两名去世。研究者认为,质子放疗可以在局部有效地控制肿瘤,但肿瘤仍可能发生远端转移。

维持阶段

维持阶段治疗的任务是持续监测和消灭微小的残留病灶,主要手段是使用 GD2 抗体结合 IL-2 或 GM-CSF 进行免疫治疗,并口服维甲酸。

尽管自体干细胞移植能够改善高危神经母细胞瘤患者的生存率,但仍有约 50%的患者会在移植后复发。有研究表明,完成干细胞移植后,免疫治疗可以进一步提高患者的总体生存率,口服维甲酸能够抑制肿瘤增殖并诱导肿瘤分化,降低复发的可能。

目前，神经母细胞瘤的免疫治疗主要是使用 GD2 抗体，如我们此前介绍的 Ch14.18（见《[神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18](#)》）和 3F8 等。近年来，斯隆癌症中心研制出针对神经母细胞瘤复发和脑转移的抗体药物 8H9（见《[神经母细胞瘤的新药 Burtomab/8H9 获得突破性疗法认定](#)》），这种药物是 B7-H3 的抗体。关于免疫治疗，请参阅我们以前的文章，在此不做赘述。

参考文献

1. Neuroblastoma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Neuroblastoma. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#section/_214
2. Matthay KK et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13 cis-retinoic acid. *N. Engl. J. Med.* 341, 1165–1173, 1999.
3. Yanik GA et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *J. Nucl. Med.* 54, 541–548, 2013.
4. Ladenstein R et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: A report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J. Clin. Oncol.* 16, 953–965, 1998.
5. Garaventa A et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer* 98, 2488–2494, 2003.
6. Bagatell R et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: A Children's Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 29, 208–213, 2011.
7. Ladenstein R et al. Randomized trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: The European HR NBL1/SIOPEN study. *J. Clin. Oncol.* 28, 3516–3524, 2010.
8. Park JR et al. A phase 3 randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR NB): a Children's Oncology Group (COG) study. *J. Clin. Oncol. Abstr.* 34, LBA3, 2016.
9. Berthold F et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 6, 649–658, 2005.
10. Pearson AD et al. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: A randomised trial. *Lancet Oncol.* 9, 247–256, 2008.
11. Zage PE et al. Outcomes of the POG 9340/9341/9342 trials for children with high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer* 51, 747–753, 2008.
12. Kreissman SG et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for

high-risk neuroblastoma (COG A3973): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 999–1008, 2013.

13. Decarolis B, Schneider C, Hero B, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: Results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol* 31, 944–951, 2013.
14. Yanik GA, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: A report from the Children's oncology group. *J Nucl Med* 54, 541–548, 2013.
15. Polishchuk AL, Li R, Hill-Kayser C, et al.: Likelihood of bone recurrence in prior sites of metastasis in patients with high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89, 839–845, 2014.
16. Hattangadi JA, Rombi B, Yock TI, et al. Proton radiotherapy for high-risk pediatric neuroblastoma: Early outcomes and dose comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83, 1015–1022, 2012.

6. 高危神经母细胞瘤：儿童肿瘤协作组和斯隆中心的治疗方案

原创：歌伶

在上一篇文章里，我们对高危神经母细胞瘤的治疗方案进行了一般性的介绍（见《[高危神经母细胞瘤的治疗](#)》）。之后有家长给我们留言，想了解具体的用药方案和疗程安排。带着这样的问题，我们又查找了资料。今天，我们向您介绍美国的儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group, COG）和纪念斯隆凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）的高危神经母细胞瘤治疗方案。文中的信息主要来自美国的患儿家长在 2015 年做的治疗总结，我们在此向他们表示衷心的感谢。

儿童肿瘤协作组的一线治疗方案

儿童肿瘤协作组是美国国家癌症研究所（National Cancer Institute）支持的临床试验合作组织，致力于儿童和青少年癌症的治疗和研究。COG 的成员包括北美、澳洲和欧洲的 200 多个医院、大学和癌症研究所，有超过 9000 名医务人员和科研人员。在美国每年确诊的约 14000 名儿童和青少年癌症患者中，超过 90% 是在 COG 的成员机构接受治疗的。我们在以前的文章里多次提到过 COG 的临床试验。

COG 推荐的高危神经母细胞瘤的治疗方案分为三个阶段，完成所有治疗需要至少十五个月。

诱导阶段

1. 化疗（据 ANBL0532 试验）：共计六个疗程，所用药物如下：

- 二疗程：环磷酰胺、拓扑替康和 G-CSF。
- 五疗程：依托泊苷、顺铂和 G-CSF。
- 六疗程：长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、G-CSF 和美司钠。

完成化疗平均需要七个月，患者通常在第二个疗程完成后进行干细胞采集。

2. 手术：通常在第五次化疗之后进行手术，手术需要一天，术后需要 1-3 周恢复。

巩固阶段

1. 自体干细胞移植：

- 从 2013 年开始，干细胞移植多采用 BuMel 方案，药物为白消安和马法兰。
- 2013 年以前多采用 CEM 方案，药物为卡铂、依托泊苷和马法兰。目前在少数情况下，干细胞移植仍可能使用 CEM 方案。
- 接受单移植（即移植一次）的患者通常需要住院一个月；如果接受双移植（移植两次），患者可能需要住院 2-3 个月。

2. 放疗：

- 治疗神经母细胞瘤通常采用高精度的强度调制放射疗法（Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT），即用计算机控制的直线加速器向肿瘤区域发射一定剂量的射线，来杀灭肿瘤细胞。同传统的放疗相比，IMRT 对健康组织的损伤更小。
- 患者通常需要在两周内接受放疗 12 次，可在门诊进行，无须住院。

维持阶段

在 COG 编号为 ANBL0032 的试验中，高危患者需要接受五次 Ch14.18 免疫治疗，然后服用维甲酸（Accutane，也称异维 A 酸）。维持阶段的治疗大约需要六个月。

1. 免疫治疗：

- 第一、三、五次免疫治疗：患者需要每次住院一周，在此期间静脉输入 Ch14.18 抗体。从住院开始两周内静脉输入 GM-CSF，输液完成服用两周维甲酸。
- 第二、四次免疫治疗：患者需要每次住院两周。第一周内，每天 24 小时静脉输入 IL-2，共计四天。第二周内，每天 24 小时输入 IL-2 和 Ch14.18 抗体。输液完成服用两周维甲酸。
- 维甲酸治疗：免疫治疗完成后，患者要继续服用维甲酸直到该阶段治疗结束。

斯隆癌症中心的一线治疗方案

斯隆中心是美国最好的癌症研究和治疗机构之一，我们在以前的文章里有过详细介绍。斯隆中心目前的高危神经母细胞瘤治疗方案也分为三个阶段，完成所有治疗需要大约两年半。

诱导阶段

1. 化疗：通常需要 5-7 个疗程，所用药物如下：

- 第一、二、四疗程：环磷酰胺、多柔比星和长春新碱，有时需要加入 G-CSF。
- 第三、五疗程：依托泊苷和顺铂，有时需要加入 G-CSF。
- 第六疗程：环磷酰胺、长春新碱和拓扑替康。

2. 手术：通常在第三次化疗之后进行，但也可能依患者情况延后。手术一般要进行一天，术后需要 1-3 周恢复。

巩固阶段

放疗：斯隆中心也采用 IMRT 放疗，但频率和疗程与 COG 的方案不同。患者每天接受放疗两次，进行 7-10 天，可在门诊进行，无须住院。放疗也可以在第一次免疫治疗之后进行。

维持阶段

1. 免疫治疗：斯隆中心的免疫治疗采用 3F8 抗体，方案会根据患者的情况酌情调整，时间最多需要两年。典型方案如下：

- 首先每四周进行一次高剂量 3F8 治疗，同时使用 GM-CSF，共计两次。
- 然后每四周进行一次常规剂量 3F8 治疗，同时使用 GM-CSF，共计两次。

- 以后每八周进行一次常规剂量 3F8 治疗，为期两年。
2. 维甲酸治疗：患者服用维甲酸两周并停药两周，以此为周期重复六次。

比较 COG 和斯隆中心的治疗方案，最大的区别在于是否进行自体干细胞移植。在 COG 的方案中，干细胞移植是一项标准疗法，某些患者甚至需要接受双移植。在斯隆中心，患者不需要进行干细胞移植，但要花更长的时间接受免疫治疗。

参考文献

1. Overview of High-Risk Neuroblastoma Treatment. Chapter 2 Understanding the Basics of Frontline Treatments. CNCF Parent Handbook.
http://www.cncfhope.org/cms_images/file_489.pdf
3. Children's Oncology Group.
<https://childrensoncologygroup.org/index.php/home/62-about-us/about-us>
4. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). Tests & Procedures. Patient Care & Health Information. Mayo Clinic.
<http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/intensity-modulated-radiation-therapy/home/ovc-20326229>
5. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). RadiologyInfo.org
<https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=imrt>

7. 高危神经母细胞瘤的维甲酸治疗

原创：歌伶

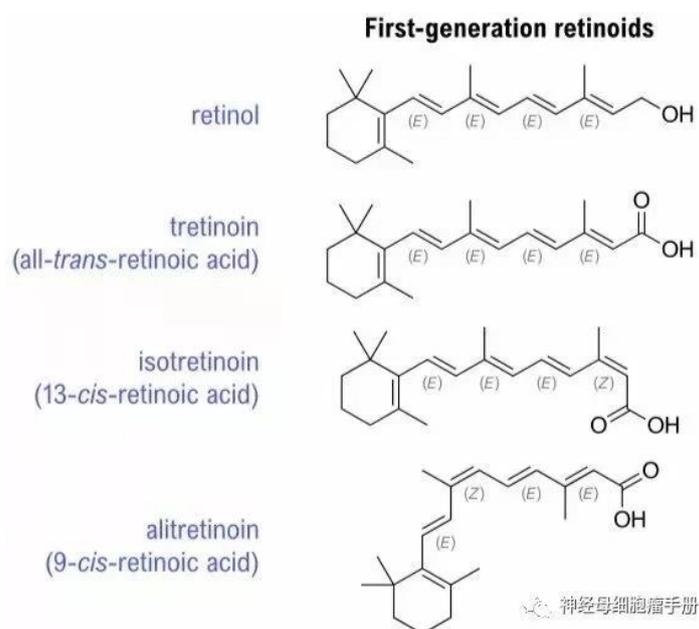
维甲酸是高危神经母细胞瘤维持阶段治疗的重要药物。目前标准的治疗方案通常要求患者在完成放疗和干细胞移植后开始口服维甲酸，并持续六个月（见《[高危神经母细胞瘤：儿童肿瘤协作组和斯隆中心的治疗方案](#)》）。

有很多家长给我们留言，询问维甲酸的副作用和注意事项。在临床上使用的维甲酸，有国产的，也有进口或直接从国外购买的，家长们非常关心不同产品的疗效和副作用。为了回答这些问题，我们查阅了资料并询问了有经验的家长。在今天的文章里，我们先对维甲酸治疗作一般的介绍。

什么是维甲酸？

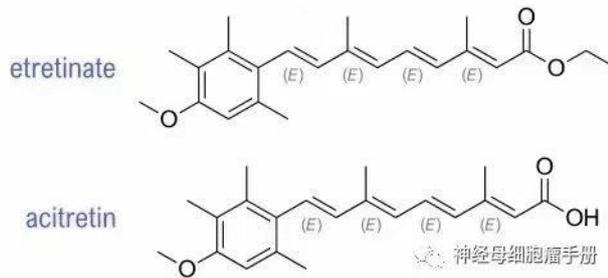
维甲酸（retinoid）通常是指维生素 A 的一族衍生化合物，可以影响人的视觉、细胞增殖和分化、骨组织生长、免疫和激活肿瘤抑制基因等功能。目前市场上的维甲酸类药物可以根据上市时间分为三代：

- 第一代包括 retinol（视黄醇）、retinal（视黄醛）、tretinoin（全反式维甲酸或视黄酸）、isotretinoin（13-顺式维甲酸或异维甲酸）和 alitretinoin（9-顺式维甲酸）。



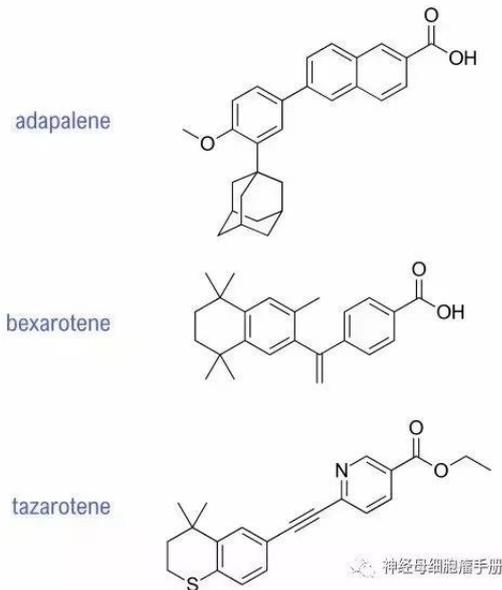
- 第二代包括 etretinate（阿维 A 酯）及其代谢产物 acitretin（阿维 A 酸）。

Second-generation retinoids



- 第三代包括 adapalene（阿达帕林）、bexarotene（贝沙罗汀）和 tazarotene（他扎罗汀）。

Third-generation retinoids



不同的维甲酸类药物有不同的用途，比如 alitretinoin 经常用于卡波西肉瘤的局部皮肤病变，阿维 A 酯用于治疗银屑病，全反式维甲酸用于治疗青春痘和白血病等。

罗氏制药的 Accutane

用于治疗高危神经母细胞瘤的，是上面提到的 isotretinoin，即 13-顺式维甲酸或异维甲酸。经 FDA 批准，异维甲酸在 1982 年由瑞士的罗氏制药以商品名 Accutane 推向市场。罗氏制药的专利于 2002 年到期，此后其他药厂开始生产异维甲酸，并冠以不同的商品名，如 Absorica、Claravis、Amnesteem、Myorisan 和 Zenatane 等。罗氏制药从 2009 年起不再使用商品名 Accutane，而在美国以外的市场将异维甲酸重新命名为 Roaccutane。但出于习惯，人们还是经常把异维甲酸叫作 Accutane。



异维甲酸最主要的用途是治疗严重痤疮，有时也用来治疗皮肤鳞状细胞癌和丑角鱼鳞病（一种染色体遗传病）。过去三十年里，美国有超过 1300 万人使用过异维甲酸。

罗氏制药早在 1960 年代就合成了异维甲酸，并在 1971 年完成了异维甲酸治疗皮肤癌的临床试验。研究者发现，异维甲酸虽然对皮肤癌的疗效并不理想，却对治疗痤疮有很好的效果。研究者还发现，孕妇使用异维甲酸会导致胎儿畸形。经过权衡，罗氏制药放弃了这个项目。1975 年，两位独立的研究者 Gary Peck 和 Frank Yoder 尝试用异维甲酸治疗囊肿性痤疮和层状鱼鳞病，取得了良好的效果。他们的工作促使罗氏制药重新启动了异维甲酸项目，并在临床试验中仔细筛查，排除掉怀孕的和可能怀孕的参与者。为了详细说明药物的副作用，罗氏制药还在新药申请过程中提供了异维甲酸导致兔子出生缺陷的数据。最终 Accutane 于 1982 年获批上市。

异维甲酸被广泛用于痤疮的治疗，虽然药品说明书会着重写明副作用，每年仍有很多孕妇由于不慎服用而造成胎儿畸形，还有很多孕妇不得不流产。异维甲酸引起的胎儿缺陷包括听力和视觉障碍、耳垂缺失或畸形、面部畸形和脑发育异常等。针对这些副作用，FDA 建议严格控制异维甲酸的使用，比如禁止血库接受服药者供血，育龄妇女在服药前须作妊娠检查，单个处方最多开三十天药量等。

高危神经母细胞瘤的维甲酸治疗

即便接受了清髓化疗和自体干细胞移植，仍然有大约一半的高危神经母细胞瘤患者会在几个月到几年后复发。在维持阶段使用维甲酸，主要目的是诱导肿瘤细胞分化，抑制肿瘤细胞的分裂和增殖。维甲酸对产生化疗耐药性的肿瘤细胞也有一定效果。

我们介绍过维甲酸结合 Ch14.18 抗体免疫治疗的临床三期试验（见《[神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18](#)》）。根据患者的体表面积，试验采用的维甲酸剂量为 $160\text{mg}/\text{m}^2$ 。相对于单独的维甲酸治疗，维甲酸同免疫治疗结合可以提高患者的无病生存率和整体生存率。Ch14.18 和维甲酸的联合治疗方案获得了 FDA 批准，通常在干细胞移植完成后进行，使用维甲酸可以降低复发的几率。标准方案通常建议患者每天口服维甲酸两次，持续两周后停药两周，28

天为一个疗程，进行六个疗程。维甲酸对儿童的副作用通常比较轻微，可能会影响血项、造成眼部不适、皮肤干燥、脱皮和疼痛等。

需要说明的是，维甲酸的作用目前仍有争议。有人认为现有的临床证据还不能充分证明维甲酸能够显著降低神经母细胞瘤的复发几率，提高患者的生存率。我们也没有在文献中找到完全针对维甲酸治疗的随机分组试验结果（上面提到的临床试验主要是为了验证 Ch14.18 的疗效）。另外有研究认为，只有在血液里达到了一定浓度，维甲酸才能有效地诱导肿瘤细胞分化，所以维甲酸治疗应保证足够剂量，否则长期服药也未必产生明显的效果。

参考文献

1. A Short History of Accutane. MEDShadow.org
<https://medshadow.org/features/short-history-accutane/>
9. Accutane (Isotretinoin). FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/18662s051lbl.pdf
10. Retinoid therapy for neuroblastoma. Treating Neuroblastoma. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/retinoid-therapy.html>
11. Postconsolidation Phase. Treatment Options for High-Risk Neuroblastoma. Neuroblastoma Treatment. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#cit/section_7.14
12. Reynolds, C. P., Kane, D. J. et al. (1991). Response of neuroblastoma to retinoic acid in vitro and in vivo. *Progress in Clinical and Biological Research*, 366, 203–211.
13. Yu, A. L., Gilman, A. L. et al. (2010). Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *New England Journal of Medicine*, 363(14), 1324–1334.
14. Matthay, K. K., Villablanca, J. G., et al. (1999). Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *New England Journal of Medicine*, 341(16), 1165–1173.
15. Kushner, B. H., Ostrovskaya, I., et al. (2016). Lack of survival advantage with autologous stem-cell transplantation in high-risk neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin. *Oncotarget*, 7(4), 4155–4166.
16. Hong, W. K., Lippman, S. M. et al. (1990). Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*, 323(12), 795–801.
17. Benner, S. E., Pajak, T. F. et al. (1994). Prevention of second primary tumors with isotretinoin in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(2), 140–141.
18. Lotan, R., Xu, X. C. et al. (1995). Suppression of retinoic acid receptor- β in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *New England Journal of Medicine*, 332(21), 1405–1411.

8. 神经母细胞瘤：维甲酸的副作用和应对办法

原创：嘉杰爸爸、歌伶

在上一篇文章里，我们向您简要介绍了维甲酸（见《高危神经母细胞瘤的维甲酸治疗》）。维甲酸可以诱导肿瘤细胞分化，抑制肿瘤细胞的分裂和增殖，是维持阶段治疗的标准药物。今天，我们来说一说维甲酸的副作用和应对办法。

异维甲酸的副作用

虽然临床试验可以基本确定药物的安全性，但人们通常要在药物上市后很久才能全面了解它的副作用。药厂不仅要在说明书上写明试验期间观察到的副作用，还要在上市后持续收集有关数据，不断完善药物说明。

用于治疗神经母细胞瘤的是异维甲酸（isotretinoin），最早的商品名为 Accutane（罗氏制药的产品在 2009 年后更名为 Roaccutane）。从 1982 年获批上市开始，异维甲酸对孕妇和胎儿的危害程度一直被标为 X 级，即妊娠期禁用。FDA 在 1984 年要求异维甲酸药物必须将胎儿致畸的风险写在包装的文字框内（boxed warnings，见下图）：怀孕和可能怀孕的妇女禁用；从服药前一个月开始，女性患者必须避孕直到停药一个月以后。因为有研究表明服用异维甲酸可能导致抑郁，FDA 在 1998 年又要求药品说明书将抑郁症、精神疾病和自杀倾向列为潜在的副作用。美国在 2002 年以后还有几起诉讼，认为异维甲酸会引起肠炎。



如果您是患儿的妈妈，已经怀孕或是计划怀孕，请不要直接接触维甲酸药品：不仅要小心意外误服，也不要弄破胶囊，让皮肤沾上药剂。在喂孩子吃药时，育龄妇女可以戴上手套。

以上严重的副作用，比如胎儿致畸和抑郁等，一般只在成人中出现。异维甲酸对儿童的副作用通常比较轻微，不同的孩子可能有不同的反应。最常见的副作用是皮肤干燥、眼部不适和头痛等，多数会在停药后消失。

我们在下表总结了除胎儿致畸以外，维甲酸对人体的其他副作用和常见程度。

副作用类型	很常见 >10%	常见 1-10%	罕见 0.01-0.1%	非常罕见 <0.01%
感染				革兰氏阳性菌感染（皮肤粘膜）
血液和淋巴	贫血 红细胞沉降率增加 血小板减少 血小板增加	中性粒细胞减少		淋巴结肿大
免疫系统			皮肤过敏 过敏反应 超敏反应	
代谢				糖尿病 高尿酸血症
精神病			抑郁 侵略性增强 焦虑 情绪改变	行为异常 精神障碍 自杀倾向
神经系统		头痛		颅内高压 惊厥 嗜睡 眩晕
眼部	眼脸发炎 结膜炎 眼睛干涩 眼睛敏感			视野模糊 白内障 色盲 角膜浑浊 夜间视力下降 角膜炎 视乳头水肿 畏光 视觉障碍
耳				听力受损
血管				血管炎（肉芽肿性血管炎或过敏性血管炎）
呼吸系统		鼻腔出血 鼻腔干燥 鼻咽炎		支气管痉挛（特别是哮喘患者） 声音嘶哑
胃肠道				结肠和回肠炎 喉咙干燥 消化道出血 出血性腹泻 炎症性肠病 恶心 胰腺炎
肝胆	转氨酶升高			肝炎
皮肤和皮下组织	唇炎 皮炎 皮肤干燥 局部皮肤剥脱 皮肤瘙痒 皮疹和红斑 皮肤脆弱（易因摩擦受伤）		脱发	痤疮增多 面部红斑 毛发失调 多毛症 指甲营养不良 甲沟炎 光敏反应（光照引起皮肤损伤） 化脓性肉芽肿 皮肤色素沉着 多汗
肌肉骨骼和结缔组织	关节痛 肌肉痛 背痛			关节炎 韧带和肌腱钙化 过早的骨骺融合 骨软骨瘤（外生骨疣） 骨质增生 骨质疏松 肌腱炎
肾和泌尿系统				肾小球肾炎

皮肤干燥和晒伤

皮肤干燥是维甲酸最常见的副作用，几乎所有服用维甲酸的儿童都会在面部、嘴唇和手上出现严重的皮肤干燥，有些还会出现在耳朵、手臂、腿、脚和躯干上。皮肤干燥的症状可能表现为瘙痒、表皮开裂和剥落、皮疹或湿疹样斑块，严重的时候还可能会出现皮肤裂纹或出血。下图所示的表皮剥落为正常程度的副作用。



如果孩子出现了皮肤干燥，家长可以给他们抹润肤露来缓解，也可以抹椰子油或鳄鱼油。常见的润肤露牌子有凡士林（Vaseline），优色林（Eucerin），艾维诺（Aveeno），丝塔芙（Cetaphil），露得清（Neutrogena）和木瓜膏（Lucas Papaw Ointment）等，这些都是没有刺激成分的药妆或护肤品牌，能缓解皮肤干燥或者红疹问题。孩子还要多喝水，保持身体水分充足也能缓解症状。干燥的皮肤容易被擦伤，伤口也不容易愈合，所以家长要注意保护孩子的皮肤。如果症状严重，家长要和医生商量将药物减量。

由于维甲酸对皮肤的影响，孩子在日光下容易晒伤，冬天也是如此。从开始服药到停药后两周，孩子要尽量避免日晒，外出要做防晒保护。出门的时候，家长可以给孩子抹 SPF 大于 15 的防晒霜，穿长袖上衣和长裤，戴太阳帽和太阳镜。有些防晒霜可能会对干燥的皮肤有刺激，要注意选择合适的产品。

口鼻干燥

除了皮肤干燥，几乎所有的孩子都会在服药期间出现口鼻干燥。鼻腔干燥可以用生理盐水喷鼻剂来缓解。在出现嘴唇干燥甚至开裂的时候，家长要在孩子嘴唇上涂抹润唇膏、维生素 E 或油来保护嘴唇。为了缓解口腔干燥，孩子可以吃一些促进唾液分泌的食物，也可以含冰块。口腔持续干燥可能会造成其他的口腔问题，比方说蛀牙、牙龈炎和真菌感染等。所以如果口腔干燥超过两周，家长要咨询孩子的主治医生或口腔医生。



对眼睛的影响

维甲酸引起的眼睛干涩可以用滴眼液缓解。在服用维甲酸期间，平时戴隐形眼镜的孩子可能对隐形眼镜的刺激变得敏感，甚至无法继续使用隐形眼镜。这样的影响可能会持续到停药后两周。在服药期间，如果孩子眼睛发炎，家长要立即和医生联系。

服用维甲酸期间，有些孩子会对光线非常敏感。所以在外出的时候，家长要注意观察，必要时帮孩子遮挡日光，减少不适。有些孩子会在夜间视力下降。这个问题可能会突然发生，这时候家长不要惊慌，请及时咨询医生。

头痛、听力问题和情绪改变

服用维甲酸可能会引起颅内压升高。如果孩子出现严重头痛、视力模糊、头晕、恶心呕吐或癫痫发作，家长要立即找医生处理。

有些孩子会在服用维甲酸的前几周出现听力问题。如果您的孩子出现了耳鸣或听力下降，请立即找医生处理。

相对于年龄较大的青少年和成人，维甲酸引起的抑郁问题在儿童中并不常见。但在服药期间，个别孩子会出现情绪波动大、发脾气等表现。出现这样的情况，家长要去安慰孩子，不要生气。有研究表明，维甲酸导致的抑郁倾向通常在服药后的一到两个月出现。

其他副作用

维甲酸可能引起肌肉痛和关节痛，可能有肌肉抽搐、膝盖疼痛或僵硬的表现。维甲酸还能引起恶心、呕吐、便秘和腹泻等胃肠道反应，也可能导致嗜睡和眩晕等。在服用维甲酸期间，孩子会更容易受伤和感染，因此要小心使用锋利的物品，并远离其他病人。

每个孩子对维甲酸的反应都不一样。有的孩子在服药期间始终受到副作用影响，而有的孩子在用药间歇副作用就消失了。所有的副作用一般都会在停药后逐渐消失，副作用持续存在的情况非常少见。

如果副作用造成的影响不严重，医生一般会建议对症治疗，比如补水、服用止痛药、止吐药和止泻药等。但如果情况严重，医生就会建议先停止服用维甲酸，如果症状消失就表明是维甲酸引起的副作用，然后开始减量服用，等孩子适应后再增加到正常剂量。在这个过程中，副作用通常会明显减轻甚至消失。

维生素 A 中毒

维甲酸是维生素 A 的衍生化合物。为了避免摄入过量维生素 A 造成中毒，孩子在服用维甲酸期间不能吃维生素 A 或其他复合维生素，还要尽量少吃维生素 A 含量高的食物，如胡萝卜、鱼肝油、动物肝脏、菠菜等。

参考文献

1. From Accutane to Zonite: A History of Dangerous Drugs & Devices Marketed to Woman. American Association of Justice.

<http://jacksonandwilson.com/wp-content/uploads/2017/05/From-Accutane-to-Zonite-2017-Web-FINAL.pdf>

2. Precaution. Isotretinoin (Oral Route). Drug and Supplements. Mayo Clinic.
<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/isotretinoin-oral-route/precautions/drg-20068178>
3. Coping with Accutane. The CNCF Handbook for Parents of Children with Neuroblastoma.
http://www.cncfhope.org/cms_images/file_72.pdf
4. Isotretinoin 20mg Capsules. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15655>

9. 高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的流程

原创：歌伶

高危神经母细胞瘤的治疗周期长，医生通常会在不同阶段使用包括化疗、手术、干细胞移植、放疗、免疫疗法等在内的多种手段（见《[高危神经母细胞瘤的治疗](#)》）。近二十年来，一些临床试验表明自体干细胞移植可以改善高危患者的生存状况，一些医疗组织也将干细胞移植列入了神经母细胞瘤的治疗指南。我们将在以后的几篇文章里向您介绍高危治疗中的自体干细胞移植。

干细胞移植在很多医院已经是治疗高危病例的标准手段，但不同的医生和医院对于移植的具体方案还没有达成共识。美国的多数医院会采用儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group, COG）的自体干细胞单移植或双移植方案，但也有医院采用异体干细胞移植，还有的医院不推荐移植治疗——比如纽约的斯隆癌症中心，从2012年开始就不再对神经母细胞瘤患者进行干细胞移植了。在进行移植以前，有些医院也可能采用不同于COG的清髓化疗方案。根据一些患儿家长的反馈，对于干细胞移植的利弊，国内几个治疗神经母细胞瘤实力最强的医院目前也没有一致的意见。

自体移植还是异体移植？

造血干细胞移植（又称外周血干细胞或骨髓移植）是将健康的造血干细胞注入人体内，替换病变或受损干细胞的过程。神经母细胞瘤的治疗方案普遍采用**自体干细胞移植**，也就是用患者自己的造血干细胞进行移植。患者在接受大剂量的清髓化疗以后，骨髓的造血细胞被完全破坏，人体的造血功能很难自行恢复。这时候医生要把清髓化疗以前采集的自体干细胞输回患者体内，通过增加健康造血细胞的数量来恢复骨髓的造血功能。这个过程也被称为“干细胞救援”（stem cell rescue）。

异体干细胞移植是指用他人的造血干细胞替换患者的干细胞。在早期的临床试验中，研究者对自体 and 异体干细胞移植都进行了尝试。试验结果表明，对于高危的神经母细胞瘤病例，异体移植的效果并不比自体移植更好，而且由于捐赠者的干细胞会产生新的免疫细胞并攻击接受者的器官，异体移植通常会有更严重的副作用。为了减轻这些副作用，接受异体移植的患者可能需要长期服药。目前，**异体干细胞移植多用于治疗复发的病例**，我们将在以后的文章中详细介绍。近年来，一些医院进行了针对高危病例的双移植临床试验，取得了较好的效果，我们也将以后介绍。

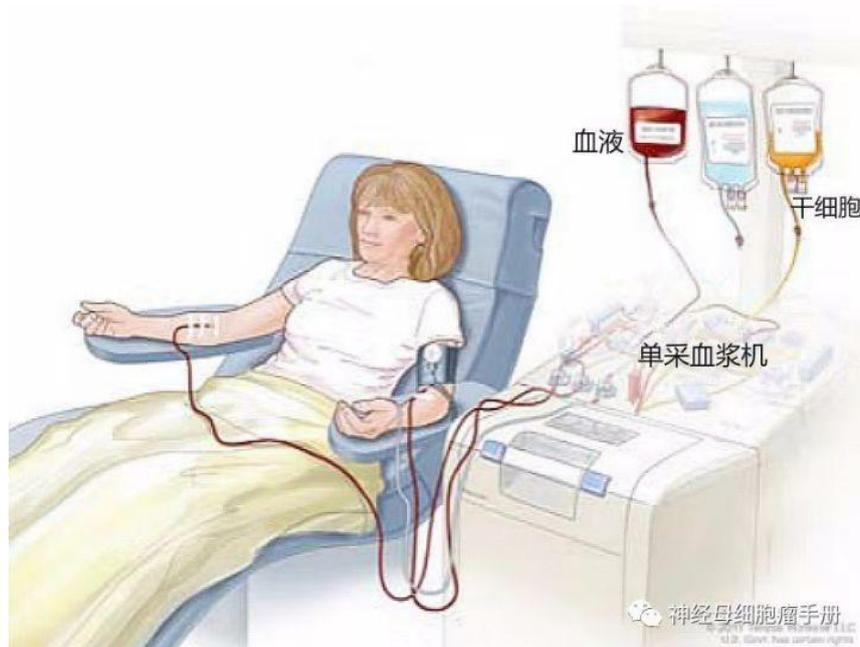
自体干细胞移植的步骤

干细胞移植的步骤在不同的医院可能会略有不同。我们综合了美国临床肿瘤协会（American Society of Clinical Oncology, ASCO），斯隆癌症中心和美国癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）提供的信息，总结出以下的步骤。

在移植开始以前，医院通常会向患者说明时间安排、用餐和物品须知，并提供入仓前的物品准备列表。干细胞移植通常需要住院一个月左右。在一些医院，患者也可能不必长期住院，主要通过门诊完成干细胞移植。但由于接受大剂量化疗后患者的免疫功能很差，如果不隔离，患者会有很大的风险发生感染。

第一步：干细胞采集（stem cell harvest）

1. 医生先在患者的大静脉内留置一根在移植期间使用的导管（通常是静脉穿刺植入 PICC 管），移植完成后取出。这根导管主要用于收集干细胞，也可用于化疗和其他治疗。
2. 患者接受药物注射（通常为 G-CSF，即非格司亭），促进造血干细胞增殖、分化、成熟，并脱离骨髓，进入外周血。这一过程可能会引起疼痛。
3. 接下来，医生用单采血浆机或血细胞分离机来收集患者的造血干细胞，然后冷藏储存。进行干细胞采集的时候，血液从患者静脉经留置的导管流入单采血浆机，造血干细胞被机器过滤收集，过滤后的血液再从机器输回患者体内。患者可能会在干细胞采集后的一两天有类似感冒的症状。干细胞采集需要一到五天，可在门诊进行，无须住院。



第二步：清髓化疗

清髓化疗的目的是杀灭骨髓和体内其他器官的肿瘤细胞，不同的医院可能会有不同的化疗方案。清髓化疗使用的药物剂量非常大，患者的骨髓造血系统会遭到严重的破坏，要依靠回输干细胞来重建造血系统。清髓化疗大约需要五到十天。

化疗开始以后，患者需要住在医院。有条件的医院会有专门的移植仓或层流病房，利用空气净化设备保持室内无菌，将移植患者同外界隔离。每次进仓前，患者和陪同人员及物品都要接受消毒处理，以保持移植仓的无菌状态，降低患者的感染几率。

第三步：回输干细胞

回输造血干细胞通常在化疗结束后一到两天进行，医生把收集的干细胞通过导管输入患者体内，有的患者需要接受多次回输。干细胞回输的过程和普通的输液和输血类似，每次通常不超过 30 分钟，整个过程需要一到两天。

第四步：恢复

回输的造血干细胞开始工作，患者的血细胞计数逐渐增长。由于白细胞和血小板数量仍然很低，患者在这个阶段很容易发生感染和出血，必须等到血细胞数量恢复到安全的水平才可以出仓。在移植后的一段时间里，患者可能需要服用抗生素等药物，必要的时候还要输血。干细胞移植的恢复期在两周左右。

关于干细胞采集

干细胞的来源：人体的外周血和骨髓里都有造血干细胞，但外周血干细胞的增殖速度更快，所以使用外周血干细胞可以缩短患者发生骨髓抑制的时间。对于高危神经母细胞瘤的病例，外周血干细胞通常是采集的首选目标，但在特殊情况下，医生也可能会采集骨髓干细胞进行移植。

何时采集干细胞：在理想的条件下，干细胞采集应该在骨髓中的肿瘤细胞清除干净以后进行，以保证收集到的干细胞没有被肿瘤细胞污染，避免因干细胞回输引起复发。但另一方面，化疗会破坏干细胞的造血机能，采集又因此应尽早进行。何时开始采集干细胞必须权衡这两方面的因素，不同的医院对于干细胞采集的时间有不同的规定，一般在第二次和最后一次化疗之间进行。美国主要的医疗机构，如 COG 系统内的医院、斯隆癌症中心（2012 年以后不再对神经母细胞瘤患者进行干细胞移植）和德国儿童肿瘤与血液科协会（German Society of Paediatric Oncology and Hematology, GPOH）等，都尽量在第二次化疗后开始采集干细胞。但欧洲的国际儿童肿瘤协会（International Society of Paediatric Oncology, SIOP）则推荐在最后一次化疗之后进行干细胞采集。

干细胞是否需要“清洗”（purging）：由于采集的自体干细胞可能被肿瘤细胞污染，人们会有疑问，是不是应该在回输以前将干细胞在实验室进行处理，清除残留的肿瘤细胞？对此，不同的医院有不同的做法，目前还没有证据表明干细胞“清洗”可以改善高危患者的生存状况。根据 COG 编号为 A3973 的临床三期试验，是否清洗来自外周血的干细胞对患者的生存率没有显著影响。研究者认为，清洗的过程会损伤甚至杀死一些干细胞，降低干细胞的造血能力。在干细胞移植完成后，免疫治疗和维甲酸治疗都可以进一步消灭残留在干细胞中的肿瘤细胞，因此没有必要在回输以前进行干细胞清洗。

参考文献

1. Stem cell rescue. NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=666718>
2. Autologous Transplantation. Blood & Marrow Stem Cell Transplantation. Cancer Treatments, Memorial Sloan Kettering Cancer Center.
<https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/cancer-treatments/blood-stem-cell-transplantation/approach/autologous-transplantation>
3. Grupp SA, Asgharzadeh S, Gregory A. Y. Neuroblastoma: Issues in transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(1 Suppl):S92-S100.
4. Seif AE, Naranjo A, Baker DL, et al. A Pilot Study of Tandem High Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue as Consolidation for High Risk Neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(7):947-952.
5. What is a Stem Cell Transplant (Bone Marrow Transplant)?
<http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/bone-marrowstem-cell-transplantation/what-stem-cell-transplant-bone-marrow-transplant>

6. Complications or Side Effects of Autologous Stem Cell Transplantation
<http://news.cancerconnect.com/cancer-treatment/stem-cell-transplant/autologous-stem-cell-transplant/complications-or-side-effects-of-autologous-stem-cell-transplantation/>

10. 高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的副作用和护理要点

原创：歌伶

在上一篇文章里，我们向您介绍了自体干细胞移植的一般过程（见《[高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的流程](#)》）。很快有读者留言，对干细胞移植的效用和副作用表示关注——患儿家长们担心干细胞移植的副作用大，却不一定能避免复发。在接下来的文章里，我们会介绍高危神经母细胞瘤干细胞移植治疗的主要试验结果，供大家参考。今天，我们先来说一说干细胞移植的副作用，并简要介绍护理要点。

进行干细胞移植的时候，患者先要接受大剂量的清髓化疗，可能还要接受局部或全身放疗，这些都有强烈的副作用。副作用的强弱还和患者的身体情况、移植前后接受的治疗、医生的经验和医院的护理水平等因素密切相关。一般来说，干细胞移植的副作用会很快出现，除了明显的近期副作用，干细胞移植还可能有远期副作用，通常在一年或更长时间以后才出现。由于新药的涌现和医学技术的发展，干细胞移植在这些年已经比较成熟，风险和副作用比以前明显降低。

自体干细胞移植的近期副作用

和异体移植不同，自体干细胞移植不会引起排斥反应和抗宿主病，其近期副作用主要由清髓化疗和放疗引起。由于清髓化疗的用药剂量非常大，其副作用要比通常的化疗更严重。

- **恶心呕吐：**化疗会导致严重的恶心呕吐。**化疗开始以前，患者可以在医生指导下服用一些抑制恶心和止吐的药物。**根据美国癌症协会的指导信息，提前预防呕吐的效果要好于出现反应后再治疗。有些时候，预先服药仍无法避免恶心呕吐，医生这时应根据患者的情况调整用药，并建议患者调整饮食。
- **口腔溃疡：**化疗开始以后，患者可能会出现口腔或喉咙疼痛，这些症状通常在几周后开始好转。口腔疼痛会影响患者的饮食，造成营养不足，而营养的摄入对患者的康复至关重要。美国癌症协会建议，如果患者出现了口腔或咽喉疼痛或溃疡，则**要吃柔软细碎的食物，不要吃过热、辛辣和粗糙的食物；**患者在进食后应清洁口腔，比如在饭后用苏打和盐的混合溶液漱口，避免口腔感染。
- **骨髓抑制：**大剂量的清髓化疗会直接破坏骨髓的造血功能。化疗结束后，患者的血细胞数量会大大减少，出现贫血（红细胞和血红蛋白水平过低）、中性粒细胞计数低、血小板计数低等问题，表现为乏力、容易发生感染和出血等。在移植完成后的几周内，由于血小板数量不足，患者容易出现皮下瘀青和出血，**家长要特别注意防止孩子受伤。**移植以后发生骨髓抑制的时间可能会比较长，如果患者无法恢复到正常的血象水平，就需要输血和输血小板。
- **感染：**由于骨髓抑制造成白细胞数量减少，发生感染是干细胞移植最常见也最严重的副作用。移植的造血干细胞通常要在六周以后才能产生一定数量的白细胞，而免疫系统的完全恢复则需要更长的时间。**移植完成后，多数患者需要六个月到一年的时间才能恢复正常的免疫功能。**在患者免疫力低下的时候，一些对正常人没有危害的病原体也会导致严重的感染。除了最常见的细菌感染，平时被免疫系统压制的一些真菌和病毒，在这个时候也可能造成感染。比如接受干细胞移植的患者很容易得肺炎，最常见的原因就是患者体内的巨细胞病毒（cytomegalovirus）在移植后发生感染。

为了预防感染，医生会让患者服用抗生素和抗感染药物，持续数周或数月，直到血细胞数量恢复到一定水平。必要时患者也可以输血来增加血细胞数量。在干细胞移植期间和完成后，医生和家长应密切关注患者感染的迹象，如发烧、咳嗽、呼吸急促和腹泻等，一旦发现要立即检查（X光、验血、验尿等）。为了避免患者接触到病原体，所有进入患者病房的人都必须洗手、戴口罩和手套，并穿上鞋套和无菌防护服。在准备患者食物的时候，要保证食材新鲜，食物必须充分煮熟，并在短期内吃完，避免滋生病原体。由于花草和土壤里有细菌和真菌，患者应减少户外活动，避免接触可能携带病原体的动物。

- **间质性肺炎综合征（interstitial pneumonia syndrome）**：除了病原体感染，大剂量化疗也会直接损伤肺部组织，典型症状是干咳或呼吸急促。间质性肺炎综合征常见于大剂量化疗和全身化疗患者。对于接受干细胞移植的患者，间质性肺炎综合征可能在移植完成后的几天、几个月，甚至更长的时间出现，多数人会在出院回家以后才出现症状。由于早期的症状不明显，化疗直接造成的肺部问题经常被医生和家长忽视，但拖延治疗有可能引起并发症，严重的甚至会危及生命。**如果患者在接受干细胞移植后出现咳嗽和呼吸急促，应马上通知医生进行检查。**
- **脱发**：干细胞移植造成的脱发是可逆的。移植结束后，毛囊细胞会慢慢恢复，过一段时间毛发就会长出来。

自体干细胞移植的远期副作用

干细胞移植的一些副作用会在几年甚至更长时间以后才表现出来。这些远期副作用由多种因素决定，比如骨髓化疗使用的药物和剂量、是否接受了全身放疗等。另外，患者的年龄、健康状况、干细胞移植的类型（自体、异体或是同系）、移植前后接受的治疗、发生骨髓抑制的程度和时长等也对远期副作用有影响。一般来说，自体干细胞移植的远期副作用比异体移植更少，这也是高危神经母细胞瘤治疗多采用自体移植的主要原因。

- **器官损伤**：干细胞移植用到的药物可能影响心脏、肺、肝、肾、神经系统、骨骼和关节等。接受过干细胞移植的患者在以后体检时应注意检查这些器官的功能。
- **继发性癌症**：接受干细胞移植的患者有发生继发性癌症的风险。据统计，在干细胞移植后的15年内，继发性癌症的总体发生率为10–12%，接受异体移植的患者比接受自体移植的更容易发生继发性癌症。干细胞移植过程中的大剂量化疗、全身放疗、还有患者的免疫系统问题都是造成继发性癌症的可能原因；另外，接受移植时的年龄（超过40岁是危险因素）和某些病毒感染（如人类疱疹病毒、巨细胞病毒、乙肝和丙肝病毒等）也都和继发性癌症相关。在干细胞移植结束后的不同时期，继发性癌症发生的类型也会有所不同。比如在移植后几个月发生的癌症多为淋巴瘤，其中B细胞型淋巴瘤最为常见；在移植后几年内发生的癌症多为急性白血病、骨髓发育不良或骨髓增生异常综合征；在移植结束多年以后发生的癌症一般为实体瘤，如皮肤、口腔、脑、肝、宫颈、甲状腺、乳腺和骨骼的实体瘤。据统计，美国接受干细胞移植年龄在十岁以下的患者，有6–11%在15年内患上了实体瘤。
- **影响生育**：大剂量化疗和全身放疗会影响多数患者的生育能力。在青春期和青春期以前接受干细胞移植的女性，有些可以恢复排卵和月经。干细胞移植导致的男性不育可能是暂时的，也可能是永久的。人们目前还不清楚哪些患者可以恢复生育能力，何时恢复生育能力。

- **激素水平改变：**干细胞移植还会影响甲状腺和垂体等器官，造成激素水平的变化。接受干细胞移植的孩子，成年后的身高可能会受到影响。另外，腺体受损也可能导致糖尿病、甲状腺功能减退等问题。
- **白内障：**在干细胞移植中接受全身放疗的患者，多数会在 18–24 个月后出现白内障。而没有接受全身放疗的患者，白内障的发生几率要低得多。因此，接受过干细胞移植的患者应每年进行眼科检查（裂隙灯检查），发现问题应及时治疗。

接受自体干细胞移植以后，仍有一部分神经母细胞瘤患者会在几个月到几年内复发。对于复发的病例，目前还没有特别有效的办法。医生通常会针对患者的健康状况和对药物的反应来制订治疗方案，可能包括手术、化疗、放疗等以前曾经尝试过的手段。如果患者的身体承受能力尚可，可以先进行化疗（通常使用和以前化疗不同的方案），甚至可以再进行一次干细胞移植。患者也可以参与临床试验，或者接受姑息治疗以减少病痛。我们会在以后介绍针对复发病例的治疗方案。

参考文献

1. Alkeran (melphalan) Tablets. Prescribing Information. FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020207s017lbl.pdf
2. Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY et al. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: High incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(4): 502–508.
3. Busulfex (busulfan) for injection. Highlights of Prescribing Information. FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020954s014lbl.pdf
4. Complications or Side Effects of Autologous Stem Cell Transplantation. Cancer Treatment.
<http://news.cancerconnect.com/cancer-treatment/stem-cell-transplant/autologous-stem-cell-transplant/complications-or-side-effects-of-autologous-stem-cell-transplantation/>
5. Stem Cell Transplant Side Effects. Treatment & Support. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/stem-cell-transplant/transplant-side-effects.html>
6. High-Dose Chemotherapy/Radiation Therapy and Stem Cell Transplant for Neuroblastoma. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/high-dose-chemo-radiation.html>
7. Ortega JJ, Olive T, de Heredia CD, Llort A. Secondary malignancies and quality of life after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: S83–S87.
8. Baker KS, Bresters D, Sande JE. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 323–342.
9. Special Issues with Stem Cell Transplants. Children's Neuroblastoma Cancer Foundation.
http://www.cncfhope.org/cms_images/file_188.pdf

11. 高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的药物和副作用

原创：歌伶

在最近的一系列文章里，我们介绍了高危神经母细胞瘤自体干细胞移植的流程和副作用（见《[高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的流程](#)》和《[高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的副作用和护理要点](#)》）。在移植前期，患者要接受大剂量化疗来杀灭骨髓内的肿瘤细胞，清髓化疗目前有两套常用的方案：一是联合使用白消安和马法兰（busulfan and melphalan，即 Bu/Mel 方案），另外一个方案是联合使用卡铂、依托泊苷和马法兰（carboplatin, etoposide, and melphalan，即 CEM 方案）。这两种方案涉及四种常见的化疗药物，其中马法兰和白消安被广泛用于干细胞移植。今天我们来说说这些药物的作用机制、副作用和注意事项。

马法兰

马法兰（melphalan）的商品名为 Alkeran，其他的商品名还包括 Evomela、Melphalanum 和 Sarkolysin。马法兰是一种氮芥类的烷化剂，可以抑制 DNA 和 RNA 合成，通过产生细胞毒性杀死肿瘤细胞。

马法兰用于癌症治疗已经有五十多年的历史。1965 年，马法兰首先在加拿大获批上市，曾被用于治疗黑色素瘤，但当时的临床试验没有验证其疗效。在美国，马法兰是 FDA 批准的用于治疗多发性骨髓瘤和卵巢上皮癌的药物，在临床上还用来治疗 AL 型淀粉样变性，偶尔也用于恶性黑色素瘤和视网膜母细胞瘤（一种儿童眼部癌症）。

马法兰有两种制剂：口服片和注射剂，包装见下图。临床试验表明，作为卵巢癌的化疗药物，马法兰口服片的疗效要好于注射剂，而且致死率更低，所以注射剂多用于不能口服的卵巢癌患者。但在神经母细胞瘤的治疗中，医生通常会在干细胞移植期间使用马法兰注射剂。马法兰目前在内地还买不到，要到香港或境外购买。





马法兰的副作用

1. **骨髓抑制**: 患者会在使用马法兰 2–3 周后出现白细胞和血小板减少, 在使用后 4–5 周开始逐渐恢复, 但偶尔也有骨髓抑制无法自行恢复的情况。
2. **胃肠道不适**: 马法兰可能会导致恶心呕吐、腹泻和口唇溃疡, 偶尔也可导致肝功能紊乱。
3. **超敏反应**: 在临床试验中, 有 2.4% 的患者在接受马法兰注射后有超敏反应, 如荨麻疹、瘙痒、水肿、皮疹等。出现这些情况时, 注射应立刻停止, 并使用血管加压剂和扩容剂、皮质类固醇或抗组胺药物。
4. **继发性恶性肿瘤**: 马法兰有致癌性, 长期或大量使用可能导致白血病或骨髓增生综合征。有文献报道, 当累计剂量为 730–9,652mg 时, 患者十年内患急性白血病或骨髓增生综合症的风险为 19.5%; 当累计剂量为 600mg 以下时, 患者的十年累计风险则低于 2%。另外有文献报道, 马法兰可能会损伤染色体。
5. **不育和致畸**: 马法兰可能会导致不育, 孕妇使用马法兰可能造成胎儿畸形。在动物实验中, 马法兰引起的畸形包括脑部改变 (发育不良、变形、脑膜囊肿和脑膨出)、眼球改变、下颌骨畸形和肝囊肿等。患者在使用马法兰治疗期间应避孕, 哺乳期的患者应停止哺乳。

白消安

白消安 (busulfan) 的商品名为 Myleran、Busulfex IV 和 Busilvex, 是烷基磺酸酯类型的抗癌药, 1959 年在美国获批上市。1999 年, FDA 批准在异体干细胞移植中使用白消安和环磷酰胺, 用于治疗慢性粒细胞性白血病。



图 神经母细胞瘤手册

白消安的副作用

- 骨髓抑制：**几乎所有使用白消安的患者都会出现较长时间的骨髓抑制，主要表现为严重的粒细胞减少、血小板减少和贫血。在接受干细胞移植四天以后，大约有一半患者嗜中性粒细胞的绝对值会降到 $0.5 \times 10^9/L$ 以下。在使用粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）后，嗜中性粒细胞的绝对值会在移植后的第 13 天开始逐渐恢复。大约有 98% 的患者在移植后的第 5–6 天，血小板会降到 $25,000/mm^3$ 以下，这时可能需要输血小板。另外，大约有 69% 的患者会发生贫血（血红蛋白低于 $8.0g/dL$ ）。
- 癫痫：**白消安具有神经毒性，在口服高剂量白消安时，有些患者会发生癫痫。对于有癫痫发作史的患者，可以用苯妥英或其他抗惊厥药物进行预防。
- 肝静脉阻塞病（hepatic veno-occlusive disease, HVOD）：**在一项随机分组试验中，通过监测血清转氨酶、碱性磷酸酶和胆红素水平，研究人员发现发现有 7.7%–12% 使用白消安的患者出现了不同程度的肝损伤，并可能发展为肝静脉阻塞病，严重时可致死。
- 胚胎毒性：**动物实验表明，白消安可能影响胎儿发育并致畸。在治疗期间和治疗结束后一段时间内，男女患者都应当避孕。
- 心脏压塞：**研究者分析了 400 个接受干细胞移植的小儿地中海贫血病例，有八名患儿（占总数的 2%）在口服大剂量白消安和环磷酰胺后发生心脏压塞，其中六名死亡，另外两名通过快速心包穿刺术得救。在出现心脏压塞前，多数患者会有腹痛和呕吐等症状，发现症状要迅速评估治疗。

白消安较为常见的副作用还有：恶心呕吐和厌食、口腔炎、腹泻和腹痛、失眠、焦虑、头痛、低镁血症、高血糖和低钾血症、色素沉着过度等。在使用白消安前，患者经常要服用止吐药，也可能需要服用苯妥英来预防癫痫。

卡铂

卡铂（carboplatin）是第二代铂类抗肿瘤药物，主要用于卵巢癌、肺癌、头颈部肿瘤、脑瘤和神经母细胞瘤。卡铂的商品名为 Paraplatin，1972 年问世，1986 年在英国获批上市，1989 年在美国上市。卡铂的作用机制与顺铂相似，但副作用轻。卡铂的肾毒性更小，也不像顺铂那样容易引起恶心呕吐。



卡铂的副作用

- 骨髓抑制：**使用卡铂会造成血细胞和血小板急剧减少，有时会低至正常水平的10%。在一项临床试验里，使用卡铂治疗卵巢癌的患者有25%出现了血小板减少（低于 $50,000/\text{mm}^3$ ），16%的患者出现了中性粒细胞减少（低于 $1,000/\text{mm}^3$ ），15%的患者出现了白细胞减少（低于 $2,000/\text{mm}^3$ ），71%的患者血红蛋白降到 11g/dL 以下（血红蛋白低于 8.0g/dL 时通常需要输血）。在仅用卡铂而不用其他药物时，血细胞计数的最低点出现在用药后的第21天左右，之后开始恢复；到第28天时，90%的患者血小板计数高于 $100,000/\text{mm}^3$ ，74%的患者中性粒细胞计数超过 $2,000/\text{mm}^3$ ，67%的患者白细胞计数超过 $4,000/\text{mm}^3$ 。在这些用卡铂治疗卵巢癌的患者中，有26%需要输血。值得注意的是，如果患者的肾功能不全，接受过放疗，或同时使用其他可能导致骨髓抑制的药物，他们发生骨髓抑制的程度通常会更严重。
- 胃肠道毒性：**在使用卡铂的患者中，大约有65%会出现呕吐，其中的三分之一会出现严重呕吐。虽然卡铂的胃肠道反应要好于顺铂，但如果患者使用过其他铂类药物，尤其是接受过顺铂治疗，会更容易出现呕吐。还有10%–15%的患者会感觉恶心。恶心和呕吐通常出现在服药的24小时内，患者可采取相应措施进行预防。在使用卡铂的患者中，还有17%出现了腹痛，6%出现了腹泻，6%出现了便秘。
- 神经毒性：**大约有4%使用卡铂的患者会出现外周神经病变，但卡铂的耳毒性明显低于顺铂。有1%的患者会出现感觉异常，如视力和口味的改变等。
- 肾毒性：**卡铂的肾毒性不强。大约有6%的患者会出现血肌酐水平异常，14%的患者会出现血尿素氮水平异常。这些患者中有一半程度较轻，可以自行恢复。
- 肝毒性：**卡铂的肝毒性也不强。有5%患者的总胆红素，15%患者的谷草转氨酶和24%患者的碱性磷酸酶水平出现异常，其中约有一半程度轻微，可以自行恢复。但如果用到的卡铂剂量特别大，也可能造成严重的肝功能异常。

6. **电解质改变：**使用卡铂后，大约有 29% 的患者出现低钠，20% 的患者出现低钾，22% 的患者出现低钙，还有 29% 的患者出现低镁。
7. **超敏反应：**大约有 2% 的患者会出现超敏反应，通常是皮疹、荨麻疹、红斑、瘙痒，极少数还有支气管痉挛和低血压。经过肾上腺素、皮质类固醇和抗组胺药物的治疗，这些反应通常可以控制。

此外，在注射卡铂的部位可能出现红肿疼痛，偶尔可造成皮肤坏死。还有 3% 的患者出现脱发，6% 的患者在心血管、呼吸系统、泌尿生殖系统等出现副作用，但并不常见。

依托泊苷

依托泊苷（etoposide）的商品名包括 Etopophos 和 Toposar 等，1983 年在美国上市。依托泊苷是 FDA 批准的用于治疗复发性睾丸癌和小细胞肺癌的药物，此外还经常用于治疗淋巴瘤、白血病、神经母细胞瘤和卵巢癌，有口服和注射两种制剂。



依托泊苷的副作用

1. **骨髓抑制：**大剂量的依托泊苷会造成骨髓抑制。通常来说，粒细胞减少发生在用药后的第 7–14 天，血小板减少发生在用药后的第 9–16 天。用药后的第 20 天，骨髓开始恢复。我们没有找到关于依托泊苷累计药量毒性的论文，但见过骨髓抑制造成患者死亡报道，也有患者用药后引起了急性白血病。
2. **胃肠道毒性：**依托泊苷的胃肠道毒性主要表现为恶心和呕吐，通常为轻度至中度，用常规的止吐治疗即可控制；有 1% 的患者呕吐较为严重，需要停药。
3. **低血压：**在快速静脉给药的时候，有少数患者会出现短暂性低血压。这种低血压不会表现为心电图异常，血压会在输液结束后恢复正常。为了避免出现这种情况，给药速度应适当减慢，静脉输液所需时间约为 30–60 分钟。如果发生低血压，应暂停输液或进行补液。
4. **超敏反应：**有 0.7%–2% 的患者会发生超敏反应，通常表现为寒战、发热、心动过速、支气管痉挛、呼吸困难等，也可能有低血压。少数患者的表现是高血压和面

色潮红。多数患者在停止输液后，用皮质类固醇、抗组胺药物或扩容剂即可抑制超敏反应，但在极少数情况下，超敏反应也可能有生命危险。

依托泊苷的其他副作用还包括周围血管炎、脱发等。下表列出了依托泊苷的主要副作用和发生比例。

依托泊苷的副作用	比例
骨髓抑制	
白细胞减少 (<1,000/mm ³)	3-17%
白细胞减少 (<4,000/mm ³)	60-91%
血小板减少 (<50,000/mm ³)	1-20%
血小板减少 (<100,000/mm ³)	22-41%
贫血	0-33%
胃肠道毒性	
恶心和呕吐	31-43%
腹痛	0-2%
厌食	10-13%
腹泻	1-3%
胃炎	1-6%
肝损伤	0-3%
其他副作用	
脱发	8-66%
周围神经毒性	1-2%
低血压	1-2%
反应	1-2%

参考文献

1. Melphalan. NCI Drug Dictionary.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?CdrID=779085>
2. Alkeran (melphalan) Tablets. Prescribing Information.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/014691s0291bl.pdf
3. Alkeran (melphalan hydrochloride) for Injection.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020207s0161bl.pdf
4. IV Busulfex (busulfan) Injection.
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=03dc50f9-c7bd-4c0c-8bbb-c1216ec90c95&type=display>

5. Highlights of Prescribing Information. Busulfex (busulfan) for injection.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020954s014lbl.pdf
6. MYLERAN- busulfan tablet, film coated. NIH US. National Library of Medicine. DailyMed.
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bf456fc7-3a79-47f7-8acc-600b5e2f0dc2>
7. Paraplatin (carboplatin) injection
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020452s005lbl.pdf
8. Vepesid(etoposide) For Injection and Capsules.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/019557s028lbl.pdf

12. 神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18

原创： 歌伶

2017年3月，在新加坡举行的第十一届 St. Jude-VIVA 儿童肿瘤论坛上，来自加州大学圣地亚哥分校 (University of California, San Diego, UCSD) 的陈铃津 (Alice Yu) 教授作了题为《Unituxin：第一个聚糖靶向癌症免疫药物的研制和发展》的报告。报告题目中的 Unituxin 是单克隆抗体 Ch14.18 的商品名称。以陈铃津教授报告的内容为基础，我们将分两次向您介绍用于神经母细胞瘤免疫治疗的 Ch14.18 抗体。关于儿童肿瘤论坛和陈铃津教授的介绍，请参见《[神经母细胞瘤：来自 St. Jude-VIVA 儿童肿瘤论坛的报道](#)》。

神经母细胞瘤的免疫药物 Ch14.18

Ch14.18 是针对神经母细胞瘤中高度表达的神经节苷脂抗原 GD2 的抗体（关于 GD2 抗原，请参见《[神经母细胞瘤疫苗（二）](#)》）。2015年3月10日，美国食品和药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准 Ch14.18 用于高危神经母细胞瘤的一线治疗。Ch14.18 的药物名称为 Dinutuximab，商品名称为 Unituxin。

FDA News Release

FDA approves first therapy for high-risk neuroblastoma

[f SHARE](#) [TWEET](#) [in LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)

For Immediate Release

March 10, 2015

Release

The U.S. Food and Drug Administration today approved Unituxin (dinutuximab) as part of first-line therapy for pediatric patients with high-risk neuroblastoma, a type of cancer that most often occurs in young children.

Neuroblastoma is a rare cancer that forms from immature nerve cells. It usually begins in the adrenal glands but may also develop in the abdomen, chest or in nerve tissue near the spine. Neuroblastoma typically occurs in children younger than five years of age. According to the National Cancer Institute, neuroblastoma occurs in approximately one out of 100,000 children and is slightly more common in boys. There are an estimated 650 new cases of neuroblastoma diagnosed in the United States each year. Patients with high-risk neuroblastoma have a 40 to 50 percent chance of long term survival despite aggressive therapy.

Unituxin is an antibody that binds to the surface of neuroblastoma cells. Unituxin is being approved for use as part of a multimodality regimen, including surgery, chemotherapy and radiation therapy for patients who achieved at least a partial response to prior first-line multiagent, multimodality therapy.

"Unituxin marks the first approval for a therapy aimed specifically for the treatment of patients with high-risk neuroblastoma," said Richard Pazdur, M.D., director of the Office of Hematology and Oncology Products in the FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "Unituxin fulfills a critical need by providing a treatment option that prolongs survival in children with high-risk neuroblastoma."

2015年以前，只有三种化疗药物被 FDA 批准用于神经母细胞瘤的治疗，它们分别是：

- 环磷酰胺，1959年11月16日获得批准。
- 长春新碱，1987年7月17日获得批准。
- 多柔比星，1987年12月23日获得批准。

在近三十年的时间里，FDA 没有批准过任何用于神经母细胞瘤的新药。Ch14.18 的获批表明其疗效得到广泛认可，是神经母细胞瘤治疗的重大突破。目前，美国、新加坡、日本和香港等地的医院已将 Ch14.18 用于神经母细胞瘤的治疗。

GD2 抗原和 Ch14.18 抗体

和正常细胞不同，癌细胞在增殖和转移过程中，会发生糖基化的异常表达。有研究表明，超过 85% 的癌细胞表面蛋白会发生糖基化改变。虽然癌细胞的糖基化表达早在 1970 年代就为人所知，但人们只是在近十几年才逐渐了解其发生机制。GD2 是神经母细胞瘤表面过量表达的一种糖基抗原，存在于超过 99% 的神母细胞中。除了神经母细胞瘤，GD2 还在黑色素瘤、小细胞肝癌、骨肉瘤和软组织肿瘤中异常表达。

早在 1980 年代，医学工作者就研制出了三种 GD2 的抗体：

- 单克隆抗体 14G2a；
- 单克隆抗体 3F8（研制者为美国斯隆癌症中心的 Nai-Kong Cheung，3F8 目前仍是斯隆癌症中心免疫治疗的主要手段）；
- 单克隆抗体 Ch14.18（目前唯一获得 FDA 批准的 GD2 抗体）。

其中 14G2a 和 3F8 是鼠源抗体，Ch14.18 是人源和鼠源契合的抗体。值得指出的是，Ch14.18 还是目前唯一获得 FDA 批准的，针对癌细胞糖基抗原的抗体免疫药物，其他获得批准的抗体免疫药物针对的都是蛋白质抗原。从这个意义上讲，Ch14.18 代表了癌症免疫治疗的一个新方向。目前，医学工作者还在研制其他种类的 GD2 抗体，有些已经进入临床试验阶段。

The slide is divided into three main sections. On the left, under '1 mAb 14G2a' and '2 mAb 3F8', it lists: 'Natural mouse (murine) antibody', 'mAb 3F8: murine IgG3 anti-GD2, NKV, Cheung', and 'mAb 14G2a: murine IgG2a anti-GD2, R. Reisfeld'. In the center is a diagram of a Y-shaped antibody molecule with 'Fab' arms and 'Fc' stem. On the right, under '3 mAb ch14.18', it lists: 'Genetically engineered human/mouse chimeric antibody' and 'mAb ch14.18: human-mouse chimeric anti-GD2, S. Gillies'. Below this is a diagram of a chimeric antibody with 'Mouse' Fab arms and 'Human IgG' Fc stem. At the bottom, there are two portraits: 'Nai-Kong Cheung' on the left and 'Stephen Gillies' on the right. A small logo and text '神经母细胞瘤手册' are visible in the bottom right corner of the slide.

从研制到获批：Ch14.18 的三十年

从研制出第一代 GD2 抗体，到 FDA 批准 Ch14.18 用于神经母细胞瘤治疗，经历了超过三十年的时间。这不仅因为 FDA 要求药品必须通过严格的三期临床试验以验证有效性和安全性，更根本的原因在于神经母细胞瘤的病例少（美国每年只有约 700 个新发病例），药品的潜在市场规模也小。尽管临床一期和二期试验得到了乐观的结果，参与试验的 Brunswick、Damon、Repligen、Abbott 等药厂都在试验结束后决定不再生产抗体，使试验陷入僵局。为度过危机，陈铃津教授在 1996 年跑到华盛顿寻求帮助，最后在美国国家癌症研究所的支持下，由其下属的生物制药机构制备了 Ch14.18 抗体，临床三期试验才得以进行。

我们把 Ch14.18 从研制到获批的重要事件罗列如下，以此向参与这一历程的医生、科研人员和患者致敬：

- 1984 年，第一代鼠源 GD2 抗体被研制出来。
- 1989 年，GD2 的人鼠契合抗体 Ch14.18 被研制出来。
- 1991 年，分别由陈铃津和 Handgretinger 领导的 Ch14.18 临床一期试验在美国的 UCSD 和德国 Tübingen 开始进行。
- 1992 年，UCSD 开始对 Ch14.18 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF) 的联合使用进行试点研究。
- 1994 年，Ch14.18 和 GM-CSF 联合使用的临床二期试验开始进行。
- 2001 年，Ch14.18、GM-CSF 和白细胞介素 2(简称白介素 2, Interleukin-2/IL-2) 的临床三期试验开始，有 226 个患者参与。该试验的结果后来被 FDA 采纳，作为 Ch14.18 的临床数据。
- 2009 年，105 名参与者进行了 Ch14.18 的药物毒性试验。
- 2010 年，作为神经母细胞瘤的孤儿药，Ch14.18 获得了 FDA 的优先审批资格。
- 2010 年 9 月，Ch14.18 的临床三期试验结果在《新英格兰医学杂志》(The New England Journal of Medicine) 发表。
- 2011 年 1 月，FDA 表示认可 Ch14.18 临床三期试验结论，即联合使用 Ch14.18 和 GM-CSF、IL-2 以及维甲酸，对于标准治疗后有微小残留病变的高危神经母细胞瘤患者安全有效。
- 2014 年 12 月，由于在当时的制造批次中发现药物的细胞毒性有所增加，FDA 延长了 Ch14.18 的审查期。
- 2015 年 3 月，Ch14.18 获得 FDA 批准用于高危神经母细胞瘤的一线治疗。同年 4 月，Ch14.18 被欧洲药品管理局批准用于高危神经母细胞瘤治疗，8 月获得了欧盟委员会批准。
- 2016 年，美国国家癌症研究所获得了美国联邦实验室技术转化联盟的年度杰出奖，以表彰其在 Ch14.18 临床试验中的贡献。

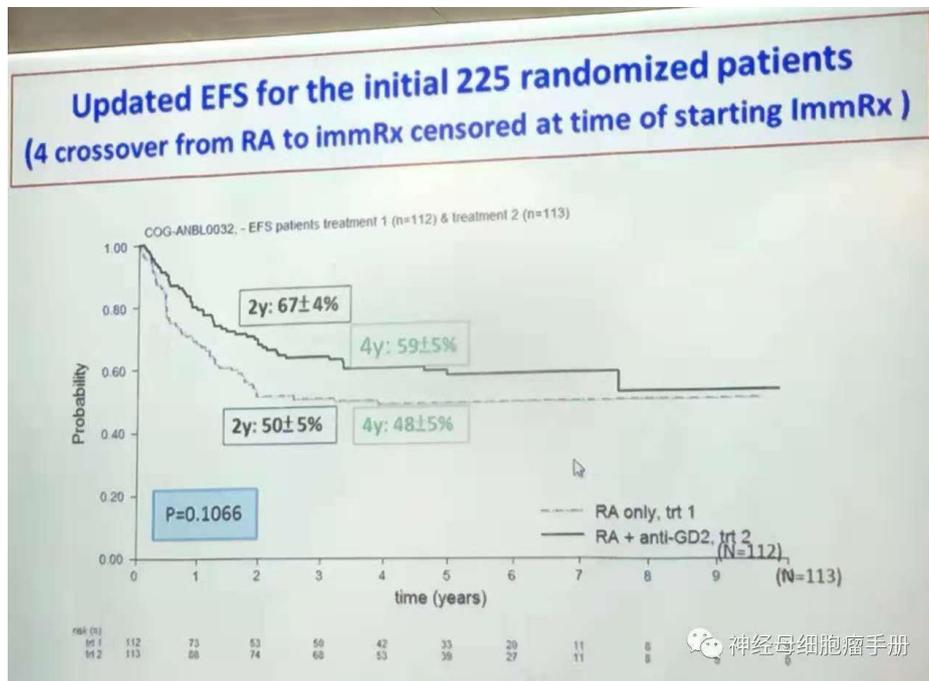
Ch14.18 试验参与者的后续情况

截至 2015 年 7 月 31 日，共有 1554 名神经母细胞瘤患者参与了 Ch14.18 的临床试验和治疗，部分参与者已经生存超过了十年。在报告中，陈铃津教授更新了这些患者的后续情况。

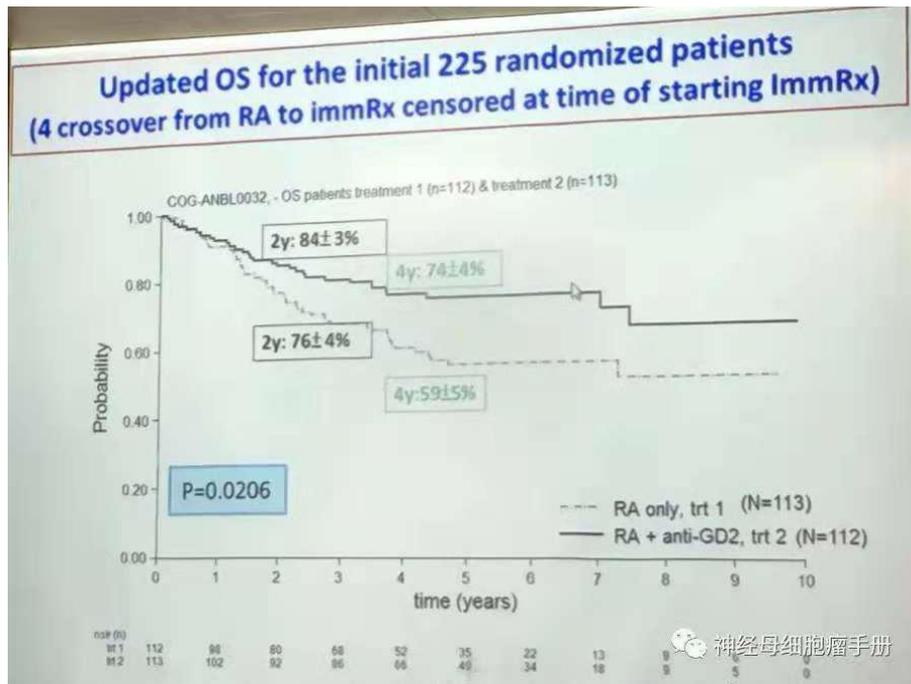
临床三期试验结果（试验编号 ANBL0032）

在 Ch14.18 的临床三期试验中，226 名高危神经母细胞瘤患者在完成常规治疗后的 100 天之内，随机分成两组，分别接受以下两种治疗：（1）单独使用维甲酸；（2）维甲酸和抗体免疫治疗（Ch14.18、GM-CSF 和 IL-2 联合用药）。试验结果如下：

- **无病生存率：**只用维甲酸的参与者，其两年无病生存率为 $50\% \pm 5\%$ ，而使用了维甲酸和抗体免疫治疗的为 $67\% \pm 4\%$ 。只用维甲酸的参与者，其四年无病生存率为 $48\% \pm 5\%$ ，而使用维甲酸和抗体免疫治疗的为 $59\% \pm 5\%$ 。到七年以后，两组参与者的无病生存率没有显著差别（ $P=0.1066$ ）。



- **总体生存率：**只用维甲酸的参与者，其两年总体生存率为 $76\% \pm 4\%$ ，使用维甲酸和 GD2 抗体免疫治疗的为 $84\% \pm 3\%$ 。只用维甲酸的参与者，其四年总体生存率为 $59\% \pm 5\%$ ，而使用维甲酸和 GD2 抗体免疫治疗的为 $74\% \pm 4\%$ 。即使在七年以后，接受免疫治疗的患者，其总体生存率仍然显著高于没有接受免疫治疗的患者（ $P=0.0206$ ）。



下面照片中的孩子是 Ch14.18 试点实验中第一个接受治疗的患者 Matthew Haemsch，当时接受了 Ch14.18 和 GM-CSF 联合用药治疗。他在确诊时神经母细胞瘤的分期为四期，并伴有难治性骨髓转移和肾功能不全。今天，他已经是一个职业高尔夫运动员了。



Matthew Haemsch

神经母细胞瘤手册

这是另一个试点试验的参与者，确诊时为四期并伴有骨髓转移。这个孩子现在已经长成了一个健康的大学生。



参考文献

1. <http://www.genomics.sinica.edu.tw/index.php/en/yu-alice-lin-tsing>
2. Matthay KK, George RE, Yu AL. Promising therapeutic targets in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2012 May 15; 18(10): 2740-2753.
3. Navid F, Armstrong M, Barfield RC. Immune therapies for neuroblastoma. *Cancer Biol Ther*. 2009 May; 8(10): 874-882.
4. Seeger RC. Immunology and immunotherapy of neuroblastoma. *Semin Cancer Biol*. 2011 Oct; 21(4): 229-237.
5. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Sept 30; 363(14): 1324-1334.
6. Danielle H. Dube & Carolyn R. Bertozzi. Glycans in cancer and inflammation, potential for therapeutics and diagnostics. *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 477–488. 1 June 2005.
7. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 125516Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125516Orig1s000SumR.pdf
8. http://ucsdnews.ucsd.edu/feature/a_pediatic_cancer_drug_three_decades_in_the_making
9. <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/neuroblastoma>
10. FDA approves first therapy for high-risk neuroblastoma. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm626079.htm>

11. Anti-GD2 and IL-2 in Neuroblastoma: Active Regimen With High Toxicity.
<https://am.asco.org/anti-gd2-and-il-2-neuroblastoma-active-regimen-high-toxicity>

13. 神经母细胞瘤：Ch14.18 的副作用和抗体治疗进展

原创：歌伶

2017年3月，在新加坡举行的第十一届 St. Jude–VIVA 儿童肿瘤论坛上，加州大学圣地亚哥分校的陈铃津（Alice Yu）教授作了有关神经母细胞瘤单克隆抗体 Ch14.18（商品名 Unituxin）的报告。以陈铃津教授的报告为基础，我们在上一篇文章里向您介绍了神经母细胞瘤抗体治疗的原理，以及 Ch14.18 的研制历史和临床试验结果（见《[神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18](#)》）。在今天的文章里，我们将讨论 Ch14.18 的副作用和应对办法，并介绍神经母细胞瘤抗体免疫治疗的最新进展。

Unituxin 的副作用和应对办法

2015年3月，美国食品和药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）批准 Unituxin 用于高危神经母细胞瘤的一线治疗。同时，FDA 也提醒医生和患者密切注意 Unituxin 的副作用：除了可能引起发热和神经疼痛，Unituxin 还可能导致严重的输液反应，包括超敏反应、毛细血管渗漏综合征、低血压、败血症、器官感染、腹泻、荨麻疹和缺氧等。

在使用 Unituxin 的患者中，大约有 26% 会出现严重的输液反应，特别严重的甚至会危及生命。在输液之前，患者应通过补液或用药来预防可能发生的不良反应。大约 2–9% 的使用者会出现严重的周围神经疼痛，需要服用鸦片类药物止痛。一旦出现严重的不良反应，医生应立即停药。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use UNITUXIN safely and effectively. See Full Prescribing Information for UNITUXIN.

UNITUXIN™ (dinutuximab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2015

WARNING: SERIOUS INFUSION REACTIONS AND NEUROPATHY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Infusion Reactions:** Life-threatening infusion adverse reactions occur with Unituxin. Administer required prehydration and premedication. Immediately interrupt for severe infusion reactions and permanently discontinue for anaphylaxis [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3) and *Warnings and Precautions* (5.1)].
- **Neuropathy:** Unituxin causes severe neuropathic pain. Administer intravenous opioid prior to, during, and for 2 hours following completion of the Unituxin infusion. Severe peripheral sensory neuropathy ranged from 2% to 9% in patients with neuroblastoma. Severe motor neuropathy was observed in adults. Discontinue for severe unresponsive pain, severe sensory neuropathy, or moderate to severe peripheral motor neuropathy [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3) and *Warnings and Precautions* (5.2)].

一般来说，Unituxin 的副作用是可控的，对人体的伤害也是可逆的。在治疗过程中，医护人员还应注意：

- 疼痛和低血压的严重程度同药物剂量和输液速度相关。为了控制副作用，一次输液有时需要 20 小时。

- 神经疼痛一般在第一疗程最严重，以后会逐渐减轻。
- 联合使用白介素 2（Interleukin-2/IL-2）通常会加剧过敏和毛细血管渗出等不良反应。
- Unituxin 具有神经毒性，可对 1-2% 的患者造成眼损害（如瞳孔放大、对光反射迟钝，并可伴有畏光）。这些损害通常可以恢复，但需要数月时间。

为减轻并及时应对 Unituxin 的不良反应，医生、护士和药剂师应严格遵守以下的治疗指南：

- 医生、护士和药剂师必须参加 Ch14.18 抗体治疗培训，取得合格证书。
- 医生处方须使用指定模板。
- 患者不需要住在重症监护室，但必须由经验丰富的护理人员照看。理想的护理人员和患者比例为 1:1 到 1:2。
- 随时监控患者的心脏和氧气状况。
- 急救药物和器材随时备用。
- 提前使用抗组胺药物预防过敏反应；为预防低血压和毛细血管渗透综合征，在治疗开始前，患者的血红蛋白和白蛋白应达到一定水平（如血红蛋白不低于 10g/dL，白蛋白不低于 3g/dL）；提前使用止痛药或麻醉剂、低剂量输液等预防疼痛，但应防止过度镇定和呼吸抑制。
- 出现不良反应时，医护人员应减缓输液速度或者停止输液。

抗体免疫疗法的联合用药

在神经母细胞瘤的治疗中，Unituxin 通常要和 IL-2、GM-CSF 以及维甲酸联合使用。FDA 的批文也明确指出了联合用药的重要性。

INDICATIONS AND USAGE

Unituxin is a GD2-binding monoclonal antibody indicated, in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2), and 13-cis-retinoic acid (RA), for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma who achieve at least a partial response to prior first-line multiagent multimodality therapy. (1)

目前，维甲酸对神经母细胞瘤的疗效已经得到确认，但 IL-2 和 GM-CSF 等细胞因子的作用还不明确。这些细胞因子在理论上可以促进免疫反应，但临床效果还不明显，有时候使用细胞因子甚至会加剧不良反应。

是否需要 IL-2？ 在美国临床癌症协会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）2016 年会上，来自神经母细胞瘤研究机构 SIOPEN（International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma）的 Ladenstein 医生公布了在欧洲进行的 Ch14.18 和 IL-2 联合治疗的临床三期试验结果。该试验对 402 名高危神经母细胞瘤患者随机分组，其统计结果表明：相对于单独使用 Ch14.18，联合使用 IL-2 并没有显著提高患者的无病生存率和总体生存率，反而显著加剧了毛细血管渗出和发热等不良反应。一些参与者不得不因此提前终止

治疗。Ladenstein 认为，联合使用 IL-2 不会给 Ch14.18 抗体治疗带来益处，只会进一步加剧药物毒性。

是否需要 GM-CSF? 美国纽约斯隆癌症中心的 Nai-Kong Cheung 医生在 2012 年发表论文，讨论 3F8（另一种 GD2 抗体）和 GM-CSF 联合使用的临床试验结果。他认为 3F8 和 GM-CSF 联合使用可以提高疗效，尤其是采用皮下注射 GM-CSF 而不是静脉给药的时候，效果更加明显。陈铃津教授指出，Cheung 的试验是一个序贯（sequential cohort）试验，而不是随机分组（randomized）试验，因此其统计结果的说服力还不够强。陈铃津教授还提到，斯隆癌症中心的 Kushner 医生已经将 3F8 和 GM-CSF 用于治疗复发的神经母细胞瘤（见《[神经母细胞瘤疫苗（三）](#)》）。

陈铃津教授还报告了增强抗体治疗效果的其他方案：

- 增加疗程，延长给药天数，比如将给药天数延长到十天。相关试验正在德国进行。
- 和 Lenalidomide 联合用药。Lenalidomide 是 FDA 在 2005 年批准的用于多发性骨髓瘤的药物。美国的儿童肿瘤研究组（Children’s Oncology Group, COG）正在进行 Ch14.18 和 Lenalidomide 联合用药的临床一期试验，台湾也有相关研究。
- 和 PD-1 抗体联用。近年来 FDA 批准了多种 PD-1 抗体药物，用于针对黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌等的免疫治疗。研究 PD-1 抗体对于其他癌症的效果是当前的热点。

抗体免疫治疗的进展

针对 GD2 抗原的抗体免疫治疗是当前神经母细胞瘤临床研究的重点方向。陈铃津教授在报告中总结了当前尚在试验阶段的其他抗体免疫方案，如下表所示。

试验抗体	试验状态	备注
3F8（鼠源）	临床二期	有效，有一定毒性，有HAMA反应（即人抗小鼠抗体反应，通常为红疹等轻微反应，也可造成肾功能损害等严重反应，还会降低药物效果）
Hu3F8	临床一期	进行中，免疫原性较弱（即产生抗体的能力较弱）
Ch14.18用4-5天+细胞因子	临床三期	有效，有一定毒性，会引起晚期复发
Ch14.18用10天+IL-2	临床三期	进行中，毒性较弱，功效需要评估
Hu14.18-IL2	临床二期	剂量较小，有一定毒性
Hu14.18K322A	临床一期	剂量较大，毒性较小
Anti-Id vaccine, mAB1A7	试点试验	有免疫原性，毒性很小
Anti-Id vaccine, Ganglidiomab	临床前试验	在小鼠中有免疫原性
mAb c86B	临床前试验	期待毒性很小
GD2-CAR	试点试验	有效，毒性很小，剂量定制
合成的GD2疫苗	临床I期	有免疫原性（IgM），毒性很小
Ch14.18+抗PD-1	临床前试验	提高了功效，毒性很小

Unituxin 的供应问题

随着抗体免疫疗法的广泛使用和临床试验数量的增加，Unituxin 的供给已经无法满足日益增长的需求，目前有一些国家已经断货。在这次论坛上，不断有医生和研究

人员反映，由于 Unituxin 供应不上，一些临床试验已经被迫中断。陈铃津教授提到，制药公司已开始扩大生产，但需要大概两年的时间才能解决供应不足的问题。

我们在美国的神经母细胞瘤论坛上了解到，由于没有充分考虑到青少年患者和复发患者需要大剂量用药，生产 Unituxin 的药厂 United Technologies (UTC) 低估了市场需求，造成了产能严重不足。目前 UTC 的应对措施有：

1. 优先满足美国和加拿大的需求。
2. 暂时停止向澳大利亚和新西兰提供 Unituxin（我们了解到澳大利亚在几个月前已经断货）。澳大利亚的患者目前主要依靠欧洲药厂 EUSA Pharma 生产的 GD2 抗体 Dinutuximab beta。
3. 与欧洲的监管机构协商，在今年 5 月或 6 月当前批次的 Unituxin 到期后，UTC 将不再供应欧盟标记的抗体。
4. 建设更多的生物反应器。Unituxin 的生产能力将翻倍，但扩建的过程可能需要长达三年。

参考文献

1. <http://www.genomics.sinica.edu.tw/index.php/en/you-alice-lin-tsing>
2. Matthay KK, George RE, Yu AL. Promising therapeutic targets in neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2012 May 15; 18(10):2740-2753.
3. Navid F, Armstrong M, Barfield RC. Immune therapies for neuroblastoma. Cancer Biol Ther. 2009 May; 8(10):874-882.
4. Seeger RC. Immunology and immunotherapy of neuroblastoma. Semin Cancer Biol. 2011 Oct; 21(4):229-237.
5. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 2010 Sept 30; 363(14):1324-1334.
6. Danielle H. Dube & Carolyn R. Bertozzi. Glycans in cancer and inflammation, potential for therapeutics and diagnostics. Nature Reviews Drug Discovery 4, 477–488. 1 June 2005.
7. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 125516Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125516Orig1s000SumR.pdf
8. http://ucsdnews.ucsd.edu/feature/a_pediatric_cancer_drug_three_decades_in_the_making
9. <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/neuroblastoma>
10. FDA approves first therapy for high-risk neuroblastoma. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm626079.htm>
11. Anti-GD2 and IL-2 in Neuroblastoma: Active Regimen With High Toxicity. <https://am.asco.org/anti-gd2-and-il-2-neuroblastoma-active-regimen-high-toxicity>
12. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125516s000lbl.pdf
13. Unituxin shortage. <http://childcancernetwork.org.nz/immunotherapy-shortage-high-risk-neuroblastoma/>

14. Unituxin worldwide shortage.

<https://www.nbforum.org/t/unituxin-dinutuximab-worldwide-shortage/371/9>

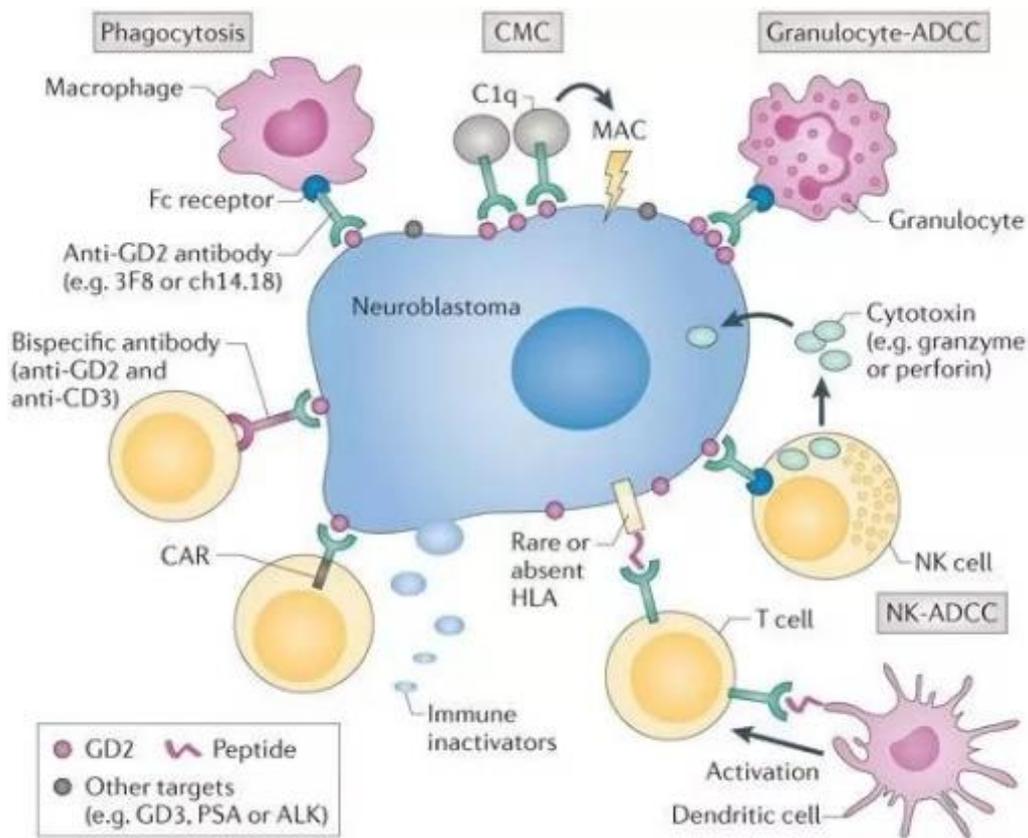
14. 神经母细胞瘤的抗体治疗：Ch14.18 还是 3F8？

原创：歌伶

在 高危神经母细胞瘤治疗的维持阶段，患者可能需要接受免疫治疗来清除体内的残留病灶，目前的主要手段是使用针对 GD2 抗原的抗体（见《[高危神经母细胞瘤的治疗](#)》和《[高危神经母细胞瘤：儿童肿瘤协作组和斯隆中心的治疗方案](#)》）。我们曾经介绍过抗体药物 Ch14.18（见《[神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18](#)》和《[神经母细胞瘤：Ch14.18 的副作用和抗体治疗进展](#)》）。今天，我们再来说说 GD2 的另一种单克隆抗体 3F8。

神经母细胞瘤的单克隆抗体

神经母细胞瘤各种免疫疗法的原理如下图所示。在肿瘤增殖和转移的过程中，肿瘤细胞表面会发生糖基化的异常表达，产生的一些物质可以作为抗体治疗的靶点。在接受抗体治疗时，患者输入由实验室制备的抗体，这些抗体将同作为靶点的表面抗原结合，给肿瘤细胞打上“标记”，供免疫系统识别。GD2 是在神经母细胞瘤表面高度表达的一种神经节苷脂，同相应的抗体结合后，巨噬细胞和粒细胞等免疫细胞就可以识别肿瘤细胞，主动发起攻击。



单克隆抗体是指仅由单一类型的免疫细胞制造出来的抗体，一般由免疫细胞和肿瘤细胞进行融合后产生。融合的细胞既具有肿瘤细胞的持续分裂能力，又有免疫细胞产生抗体的能力，可用来快速产生大量抗体。目前广泛用于神经母细胞瘤治疗的单克隆抗体有三种：除了针对 GD2 抗原的 Ch14.18 和 3F8，还有针对 B7-H3 抗原的 8H9。前两种抗体主要用于高危

神经母细胞瘤的全身治疗, 8H9 主要用于治疗发生中枢神经系统转移的神经母细胞瘤和其他儿童实体瘤 (见《神经母细胞瘤的新药 Burtomab/8H9 获得突破性疗法认定》)。



Ch14.18 抗体是美国加州大学圣地亚哥分校医学院的陈铃津教授 (Alice Yu, 见上图) 带领的团队在上个世纪 80 年代研制的。Ch14.18 获得了美国食品和药品监督局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的批准, 是目前唯一许可上市的神经母细胞瘤抗体药物。

目前市场上可以买到的 Ch14.18 产品有两种: 首先上市的是 **Dinutuximab** (商品名 **Unituxin**), 在 2015 年 3 月和 8 月分别由 FDA 和 EMA 批准在美国和欧盟上市, 由美国药厂 United Therapeutics 生产。由于产能有限, 预期无法满足欧洲市场的需求, United Therapeutics 在 2017 年 3 月放弃了 Dinutuximab 在欧盟的上市授权。2011 年, 奥地利药厂 Apeiron Biologics 从维也纳的儿童癌症研究所 (Children's Cancer Research Institute, CCRI) 和国际儿童肿瘤学欧洲神经母细胞瘤研究组 (The International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group, SIOPEN) 得到授权, 生产 Ch14.18 抗体用于欧洲的临床三期试验。2016 年 10 月, Apeiron Biologics 向英国药厂 EUSA Pharma 转让了 Ch14.18 的授权。这两家欧洲药厂生产的 Ch14.18 抗体, 药品名是 **Dinutuximab beta**, 其中 Apeiron Biologics 的商品名是 **Isquette**, EUSA Pharma 的商品名是 **Qarziba**。2017 年 5 月, EMA 批准 Qarziba 在欧盟上市。EUSA Pharma 还计划将 Dinutuximab beta 推向美国和日本市场, 目前尚未获批。

医生和科研人员在继续研究和改进 Ch14.18 抗体。在美国的临床试验网站 ClinicalTrials.gov 上, 我们查到了不少相关项目, 分布在世界各地, 其中有一些采用了人源的抗体 Hu14.18。

S/N	14.18类别	结合其他药物/疗法	治疗对象	试验国家
1	Hu14.18-IL2	NK细胞	复发性/难治性高危神母	美国
2	Ch14.18		复发性/难治性高危神母	德国
3	Ch14.18	PD-1单抗药物Opdivo	复发性/难治性高危神母	英国
4	Ch14.18	NK细胞+来那度胺	复发性/难治性高危神母	美国
5	Hu14.18K322A		尤文肉瘤/黑色素瘤/神母/骨肉瘤	美国
6	Hu14.18K322A	131I-MIBG	高危神母	美国
7	Ch14.18	131I-MIBG	高危神母	美国
8	Ch14.18	结合各种化疗方案，涉及化疗药物有长春新碱、卡铂，顺铂、依托泊苷、环磷酰胺、阿霉素（红药水）、白消安、马法兰	高危神母	澳大利亚
9	Ch14.18	伊立替康+拓扑替康	复发性/难治性小细胞肺癌	美国

神经母细胞瘤手册



神经母细胞瘤手册

另外两种抗体 3F8 和 8H9 是纽约的纪念斯隆凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）的张乃光教授（Nai-Kong Cheung，见上图）带领的团队研制的，由美国药厂 Y-mAbs Therapeutics 生产。3F8 的药品名是 **Naxitamab**，8H9 最初的药品名是 **Burtomab**，现在已经更名为 **Omburtamab**。这两种抗体药物目前还在临床试验阶段，没有上市。要接受抗体治疗，患者必须参与有关的临床试验，下表列出了一些进行中的临床试验。

药物名称	靶标	结合放射性标记物	治疗对象	试验阶段
Naxitamab (3F8)	GD2	无	复发性/难治性高危神母	临床二期
			复发性/难治性高危神母	临床二期
			高危神母一线治疗	临床二期
			复发性(二线)骨肉瘤	临床二期
			化疗免疫治疗——复发性/难治性高危神母	临床一期
Omburtamab (8H9)	B7-H3	¹³¹ I	神母的中枢神经系统/软脑膜转移瘤	关键性临床二期
		¹³¹ I	中枢神经系统鞘内免疫治疗/软脑膜转移瘤	临床一期
		¹²⁴ I	弥漫性内源性脑桥胶质瘤	临床一期
		¹³¹ I	促纤维增生性小圆细胞肿瘤(DSRCT)	临床一期

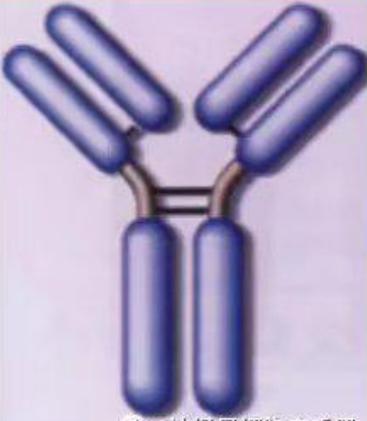
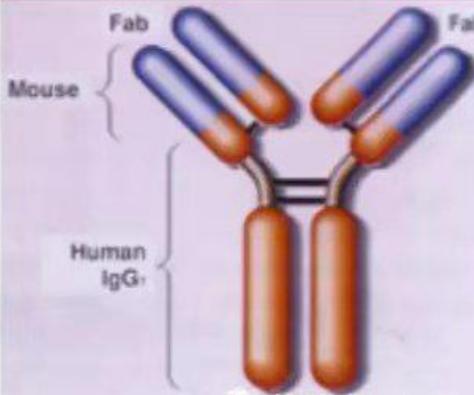
 神经母细胞瘤手册

抗体的生物来源和结构

Ch14.18 和 3F8 (以及更早的 14G2a) 是实验室制造的第一代 GD2 抗体。以此为基础, 下一代的 GD2 抗体包括 Hu14.18-IL2、Hu14.18K332A、Hu3F8 和 mAb1A7 等。这两代抗体的主要区别在于生物来源。早期的单克隆抗体多数是用小鼠细胞制造的, 即鼠源抗体。由于人和小鼠的种属特异性, 鼠源抗体的临床效果并不理想。鼠源抗体虽然能和靶抗原结合, 却不一定能有效激活人体的免疫反应。而且鼠源抗体作为外源蛋白进入人体, 还会被人体的免疫系统当作抗原, 产生相应的特异性抗体, 即人抗鼠抗体 (human anti-mouse antibody, HAMA)。外源蛋白在人体内通常会很快被清除, 严重影响抗体治疗的效果。由于鼠源抗体在临床上的种种限制, 科研人员利用 DNA 重组技术对鼠源抗体进行人源化改造, 第二代的 GD2 抗体多数都是人源抗体。

Ch14.18 是人鼠嵌合抗体 (Ch 为 chimeric 的缩写, 即“嵌合的”), 抗体的可变区来自小鼠的抗体, 恒定区来自人的抗体。这样的抗体既能保持对 GD2 的特异性和亲和力, 又可以降低对人体的免疫原性。新一代的 Hu14.18-IL2 和 Hu14.18K332A 都是经过改造的人源抗体。早期的 3F8 是鼠源抗体 (有时也写作 m3F8, m 是 murine 的缩写, 代表鼠源), 近期开始使用的 Hu3F8 是人源抗体 (Hu 是 human 的缩写, 代表人源)。

以下是 3F8 和 Ch14.18 的结构示意图。第一张是鼠源 3F8 的结构图, 它是一种鼠源的 IgG3 抗体。(IgG 是血清和细胞外液中含量最高的一类免疫球蛋白, 是再次免疫应答的主要抗体。) 第二张是 Ch14.18 的结构图, 抗体的可变区来自于鼠源的 IgG3 抗体, 恒定区来自于人源的 IgG1-κ 抗体。

<p>1 mAb 14G2a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Natural mouse (murine) antibody • mAb 3F8: murine IgG3 anti-GD2, NKV. Cheung • mAb 14G2a: murine IgG2a anti-GD2, R. Reisfeld 	 <p>神经母细胞瘤手册</p>
<p>3 mAb ch14.18</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetically engineered human/mouse chimeric antibody • mAb ch14.18: human-mouse chimeric anti-GD2, S. Gillies 	 <p>神经母细胞瘤手册</p>

Ch14.18 还是 3F8?

如果孩子需要接受抗体治疗，是应该选择基于 Ch14.18 的方案，还是基于 3F8 的方案？很多患儿的家长都会有这样的疑问。我们对此没有确定的答案，所能做的只是列出有关信息，比较两种方案供大家参考。需要强调的是，**抗体治疗目前只适用于高危神经母细胞瘤的病例，不限于三期还是四期；中危和低危的病例不建议接受抗体治疗。**

一. 是否需要干细胞移植

这两种抗体治疗方案的一个重要区别在于是否需要患者在抗体治疗前进行干细胞移植。在儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group, COG）推荐的高危神经母细胞瘤的一线治疗方案中，基于 Ch14.18 的抗体治疗应在自体干细胞移植和放疗结束后进行。有关干细胞移植的流程和副作用，请参考《[高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的流程](#)》和《[高危神经母细胞瘤：自体干细胞移植的副作用和护理要点](#)》。目前斯隆中心的 3F8 抗体治疗方案不需要先进行干细胞移植（但接受过干细胞移植的患者仍可以进行 3F8 治疗）。我们曾通过邮件和斯隆中心的 Brian Kushner 医生交流，得到了他的确认，目前斯隆中心已经不再推荐对神经母细胞瘤患者进行干细胞移植（见《[神经母细胞瘤疫苗（三）](#)》）。据我们了解，在 3F8 临床试验的初期，斯隆中心也要求参与者先接受干细胞移植，但随着二期试验的深入，他们逐渐取消了干细胞移植的环节。

二. 是否使用白细胞介素-2（interleukin-2, IL-2）

在抗体治疗中，Ch14.18 和 3F8 要和细胞因子联合使用，以促进免疫细胞的增殖和分化，调节免疫细胞的活性。在 COG 推荐的 Ch14.18 抗体治疗方案中，患者要在第一、三、五次治疗时静脉输入粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF），在第二、四次治疗时静脉输入 IL-2。我们通过一些家长了解到，欧洲版的 Ch14.18（即 Dinutuximab beta，商品名 Qarziba）有时可以不和 IL-2 联合使用，但复发和难治性的病例仍然要使用 IL-2。在斯隆中心的抗体治疗方案中，3F8（或 Hu3F8）要和 GM-CSF 联合使用，但不必使用 IL-2。

IL-2 在临床上的主要问题是给药水平不好控制，药物浓度太低没有疗效，太高又有难以耐受的毒性。合理的药物浓度区间通常被称为药物的“治疗窗”。IL-2 的治疗窗非常狭窄，疗效和副作用都不容易控制。IL-2 的常见副作用如下：

- 流感样症状（发烧、头痛、肌肉和关节疼痛、疲劳）
- 恶心、呕吐
- 皮肤干燥、发痒或皮疹
- 虚弱或呼吸局促
- 腹泻
- 低血压
- 困倦或困惑
- 食欲不振

有时候 IL-2 还会导致更严重的副作用，如毛细血管渗漏综合征、严重感染、癫痫、严重过敏、心脏病、呼吸问题及其他可能的并发症等。

三. 抗体治疗过程

接受 3F8 抗体治疗的时候，患者无须住院，输液在日间病房或门诊进行，每次大约 30 分钟。Ch14.18 抗体治疗需要住院，每次输液大概需要 10-11 小时，最长可达 20 小时。由于 GD2 抗体有神经毒性，患者在输液时会感到疼痛。如果输液的时间短，患者会更容易完成免疫治疗。

四. 抗体治疗的医院

以前，患者必须到斯隆中心才能接受 3F8 抗体治疗。2017 年下半年以来，斯隆中心开始联合其他医院进行 Hu3F8 临床试验，其中包括西班牙巴塞罗那的 Sant Joan de Déu 儿童医院（见《[神经母细胞瘤：Hu3F8 免疫治疗经验](#)》）。这些医院的 3F8 抗体治疗都遵循斯隆中心的规范。根据张乃光教授 2018 年 5 月在儿童神经母细胞瘤会议上的报告，接受过鼠源 3F8 治疗的患者总计有 894 人，接受 Hu3F8 治疗的患者有 160 人，其中绝大部分都是在斯隆中心完成的。

Ch14.18 抗体治疗是美国国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）资助的研究项目，COG 和 SIOPEN 系统内的医院都有机会参与。美国最好的儿童癌症机构多数都参与了 Ch14.18 的临床试验，包括加州大学圣地亚哥分校医院、洛杉矶儿童医院、费城儿童医院、西雅图儿童医院、丹娜-法伯癌症中心等。这些医院积累了丰富的 Ch14.18 抗体治疗经验。2015 年以后，Ch14.18 陆续在欧洲、澳大利亚、新加坡、香港、日本等地上市并应用于临床。根据 FDA 提供的信息，截至 2017 年 2 月，美国有 1021 名患者接受过 Ch14.18 抗体治疗。根据陈铃津教授的报告和 NCI 的信息，累计有超过 1500 名患者参与了 Ch14.18 的临床二期和三期试验。

五. 生存率

根据 2001 年到 2011 年进行的 Ch14.18 抗体治疗结合清髓化疗和自体干细胞移植临床三期试验（编号 COG-ANBL0032）的结果，接受 Ch14.18 抗体治疗的高危神经母细胞瘤病例，两年的无病生存率为 67±4%，总体生存率为 84±3%；四年的无病生存率为 59±5%，总体生存率为 74±4%。

通过对 1988 年到 2008 年在斯隆中心接受鼠源 3F8 抗体治疗的四期神经母细胞瘤病例进行分析，张乃光教授等在 2012 年发表论文，报告了患者的生存情况。在三种不同的 3F8 治疗方案下，高危病例的五年无进展生存率分别为 44%，56%和 62%，总体生存率为 49%，61%和 81%；在其中一种治疗方案下，超高危病例的五年无进展生存率为 36%，总体生存率为 75%。

目前的临床数据不足以让我们得出两种抗体疗法孰好孰坏的结论。随着近年免疫技术的发展，医生和科研人员正持续改进这两种抗体和相关疗法。我们会持续跟踪，并在第一时间向您报告进展。

参考文献

1. US label: Unituxin (dinutuximab) injection. FDA. March 2017.
2. Unituxin: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. EMA. April 2017.
3. Summary of product characteristics: Dinutuximab beta EUSA (formerly Dinutuximab beta Aperia). EMA. May 2017.
4. Apeiron Gains Rights to Phase III-Stage Neuroblastoma Treatment. GEN. June 2011.
5. Cheung, N. K. et al. (2012). Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J. Clin. Oncol.* 30, 3264–3270.
6. Clinical pipeline highlights. Y-mAbs Therapeutics, Inc. <https://www.ymabs.com>
7. Dobrenkov K, Cheung N. K. (2014) GD2-targeted immunotherapy and radioimmunotherapy. *Semin Oncol* 41:589–612.
8. Immunotherapy for high-risk Neuroblastoma. Accredited Satellite Symposium at JADPRO Live at APSHO. Nov 2015.
9. Cheung, N. K. Antibodies, Vaccines and Bispecifics. CNCF Conference 2018.

15. 神经母细胞瘤的放射治疗

原创：歌伶

有不少家长给我们留言，希望我们写写放射治疗的相关知识。在接下来的几篇文章里，我们会介绍常见的放射疗法和副作用，我们还会请几位家长介绍上海新华医院和新加坡伊丽莎白医院的放疗流程。

哪些患者需要接受放疗？

美国癌症协会（American Cancer Society）将放疗列为高危神经母细胞瘤治疗方案的标准步骤。美国国家癌症研究所（National Cancer Institute）的治疗指南建议，高危患者在进行干细胞移植后，应在肿瘤的原发部位（不管肿瘤是否已经完全切除）和 MIBG 扫描显示阳性的转移部位，接受放射治疗。

放疗不是低危、中危和 4S 期病例的必选项。这是因为放疗的一些远期副作用要经过十年甚至二十年，在患者成年后才表现出来，可能会影响他们将来的生活。医生在治疗这些病例时，会首选化疗和手术。只有当症状危及生命或影响器官功能，化疗没有良好效果而手术又难以进行的时候，医生才会考虑使用放疗。关于各风险分级的治疗方案，请参考我们的文章：

- [《低危神经母细胞瘤的治疗》](#)
- [《中危神经母细胞瘤的治疗》](#)
- [《神经母细胞瘤 4S 期的治疗》](#)
- [《高危神经母细胞瘤的治疗》](#)

放疗的分类

依据放射源的位置，神经母细胞瘤的放射疗法可以分为以下两类：

- **外照射放射治疗**（external beam radiation therapy）是目前治疗神经母细胞瘤最常见的放疗手段，即用放疗设备产生射线或高能电子束，从患者体外照射肿瘤，以杀灭肿瘤细胞。外照射放疗包括普通放疗、调强放疗（intensity-modulated radiation therapy, IMRT）和质子放疗（proton therapy）等。
- **同位素辐射疗法**（radioisotope-based radiation）是相对特殊的放疗方法，利用输入患者体内的放射性物质产生射线，从体内杀灭肿瘤细胞。用于难治性和复发性神经母细胞瘤的 ^{131}I -MIBG 放疗就是一种同位素辐射疗法，医生将放射性药物间碘苄基胍（即 MIBG）输入患者体内，其中的放射性同位素碘-131 会衰变产生高能电子（即 β 粒子），可以破坏周围的肿瘤细胞。我们会在以后的文章里详细介绍 ^{131}I -MIBG 放疗。

外照射放疗

外照射放疗通常适用于以下神经母细胞瘤病例：

- 放疗作为干细胞移植的后续治疗手段，用于清理残存的肿瘤组织，范围包括肿瘤的原发部位和其他有活性肿瘤细胞的区域。

- 在手术前使用放疗，使肿瘤缩小，降低手术难度。
- 肿瘤已经严重影响器官功能甚至危及生命（如导致呼吸困难等），而患者对化疗没有明显反应，只能选择放疗。
- 放疗可以用于缓解晚期神经母细胞瘤引起的疼痛。

对于高危神经母细胞瘤的病例，过去的治疗方案曾主张在干细胞移植前对患者进行全身照射（total body irradiation）。现在的方案一般会采取更有针对性的局部放疗，以减少对正常组织和器官的损伤。一般说来，放疗应局限于肿瘤的原发部位和影像学扫描显示有活跃肿瘤细胞的区域。医生会根据患者的病情调整放疗的强度和次数。根据在新加坡治疗的病友的经验，伊丽莎白医院放射肿瘤科的李锦祥医生会建议放疗 11-21 次，每天一次，每周五天，周末休息，整个治疗周期为 20 天左右。

在放疗开始以前，患者要先接受影像学扫描（包括 CT、PET-CT 或 MIBG 扫描等）来确定肿瘤细胞的分布。医生会对影像结果测量评估，进行定位并确定照射的角度和剂量。定位的时候，医生可能会在患者身上做标记。医院也可能配备定位模具，便于放疗期间患者身体保持固定。

外照射放疗的过程和 X 光扫描类似，但辐射剂量要高得多。患者的接受放疗的时候一般无需麻醉，全程清醒无痛苦。放疗的剂量一般不会引起辐射中毒。治疗完成后，患者的身体和排泄物不会有放射性，无需隔离。



接受放疗时，患者要在平台上躺好。一般来说，调整患者位置是治疗过程中最耗时的，而照射的时间通常每次只有几分钟。如果孩子年龄太小，无法保持不动，医生可能会给一些镇定药物（通常是水合氯醛）让孩子入睡，保证他们在照射期间身体固定。

放疗的近期和远期副作用

放疗的副作用主要取决于照射的位置和剂量。医生必须谨慎制定方案，在杀灭肿瘤细胞的同时，尽可能减轻副作用。进行放疗之前，医生要和家长讨论方案，明确告知可能出现的近期和远期副作用，并提供应对办法。这些年由于技术进步，放疗的副作用已经大大减轻了。

放疗可能会引起以下的**近期副作用**：

- 照射部位的皮肤可能会变红或变黑，轻微的类型晒伤，严重的类似灼伤。照射头部可能引起脱发。
- 腹部放疗可能引起恶心或腹泻。
- 患者可能感觉疲倦乏力，尤其在放疗快要结束的时候。
- 头颈部放疗可能引起口腔疼痛、吞咽困难或咳嗽。
- 照射脊柱可能会影响造血功能。孩子可能会出现血项降低，尤其是血小板计数下降。所以放疗期间和结束后的一段时间内，家长要注意观察孩子有无出血和瘀斑，注意预防感染。
- 放疗可能会加重化疗的副作用。

放疗可能会引起以下的**远期副作用**：

- 接受过放疗照射的正常身体组织（如骨骼等）可能会生长放缓，对幼儿的影响尤其明显。以前的放疗方案经常建议用大剂量射线照射脊柱，这可能导致孩子将来骨骼短小或脊柱弯曲。随着治疗方案的改进，放疗导致的生长问题已经不像以前那么严重了。
- 照射头颈部可能会造成甲状腺功能减退。放疗结束后，孩子需要检测甲状腺功能，必要时须服用药物维持甲状腺激素水平。
- 胸部放疗可能会在将来影响心肺功能，但发生的概率较小。
- 腹部和盆腔的放疗可能会损害女孩的卵巢，导致以后月经不正常甚至不孕。放疗也可能损伤男孩的睾丸，他们以后可能会出现暂时或永久性的精子减少。
- 放疗可能会导致其他癌症。这是因为辐射会破坏正常细胞的 DNA，引起癌变。多年以后，照射部位可能会发生继发性的癌症，如乳腺癌、皮肤癌等。

参考文献

1. Radiation Therapy for Neuroblastoma. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/radiation-therapy.html>
2. Neuroblastoma Radiation Therapy. Children's Neuroblastoma Cancer Foundation.
http://www.cncfhope.org/Neuroblastoma_Radiation_Therapy
3. Radiation Therapy (RT). Neuroblastoma. Pediatric Oncology Education Materials.
<http://www.pedsoncologyeducation.com/NeuroblastomaRadiation.asp>
4. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT): Cancer Care for the Next Generation. Douthmouth-Hitchcock Norris Cotton Cancer Center.
<https://cancer.dartmouth.edu/radiation-oncology/radonc-aboutimrt.html>
5. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT).
<https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=imrt>

16. 高危神经母细胞瘤的放疗方案

原创：歌伶

放射治疗是高危神经母细胞瘤治疗的标准步骤。在前面的文章里，我们介绍了放疗的分类、步骤、以及近期和远期副作用（见《[神经母细胞瘤的放射治疗](#)》）。由于放疗的副作用可能影响患者将来的生活，低危和4S期的患者通常不应该接受放疗，中危的患者也应在紧急情况下才考虑放疗。我们还没有找到判断中危病例是否需要放疗的公认标准，但遇到以下的情况，医生应考虑使用放疗：

- 肿瘤严重压迫椎管；
- 肿瘤严重压迫气管；
- 眼窝后的肿瘤迅速增长；
- 肿瘤迅速增长，很可能导致骨折；
- 肿瘤增长造成肝脏肿大。

由于化疗对难治性的神经母细胞瘤作用不明显，有些医生主张确诊年龄在18个月以上的难治性中危患者也应该接受放疗。一般来说，要判断中危病例是否需要接受放疗，主治医生可能要参考肿瘤科、外科和放射科的多方意见。

今天我们来说说高危神经母细胞瘤的放疗方案。

放疗的剂量和照射部位

高危神经母细胞瘤的治疗方案通常把放疗安排在化疗、手术和干细胞移植之后。如果患者还要接受免疫治疗，放疗通常会安排在免疫治疗之前，但有时也可安排在免疫治疗之后（见《[高危神经母细胞瘤的治疗](#)》和《[高危神经母细胞瘤：儿童肿瘤协作组和斯隆中心的治疗方案](#)》）。

放疗的目的是在局部杀灭和控制肿瘤。为了制定合适的放疗方案，放射肿瘤科医生必须先评估肿瘤的生长情况。虽然对于高危神经母细胞瘤的病例，目前还没有统一的放疗剂量标准，但专家们普遍认为，放疗的剂量应根据患者的化疗强度、手术切除是否彻底、以及肿瘤的残留情况来确定。如果患者接受了大剂量化疗，手术又切除得比较彻底，而且肿瘤没有残留或只有极少残留，那放疗的总剂量可以控制在20-24Gy。如果患者的前期治疗不理想，肿瘤残留较多或者有新进展，放疗的总剂量就要相应增加。

近年来高危神经母细胞瘤放疗的研究重点，集中在剂量和照射范围。目前达成的共识是要进行多次、每次低剂量的放疗，尽可能在达成预期疗效的同时，努力减轻副作用，特别是远期副作用。下面我们来介绍一下这些年比较重要的研究成果，供医护人员和家长参考。

1. 美国多家儿童医院的放射肿瘤科医生在2003年发表论文，分析了539个1991-1994年确诊的高危神经母细胞瘤病例，对不同的放疗方案进行比较。他们将这些病例分为两组，分别对肿瘤的原发部位进行了总剂量为20Gy和10Gy的局部放疗。结果表明，20Gy组的预后要显著好于10Gy组。论文作者还选取原发部位肿瘤基本切除干净的患者分为两组，所有人先接受剂量为10Gy的原发部位放疗，然后一组患者进行后续化疗，而另一组接受了剂量为10Gy的全身放疗。化疗组的五年局部复发率为52%，而全身放疗组的五年局部复发率为22%，后者远好于前者。因此，这篇论文认为，**如果原发部位的肿瘤已经彻底清除或只有显微镜下可见的残留，总剂量为20-24Gy、每日剂量为1.8Gy的**

放疗可以有效地控制局部复发。考虑到放疗的远期副作用，这篇论文认为不应对接受过干细胞移植的患者进行全身放疗。

2. 美国 Emory 大学附属医院的 Heather Gatcombe 等在 2009 年发表论文，分析了 34 个在 2001 - 2007 年接受治疗的高危神经母细胞瘤病例，认为**如果高危病例在接受化疗和手术后仅有微小的肿瘤残留，那么总剂量为 21~24Gy 的原发部位放疗应足以控制局部复发**。这些病例的三年局部复发率为 6%，三年无病生存率为 66%，三年总体生存率为 86%。作者认为，**如果肿瘤残留较多，放疗的剂量要相应增加**，但具体的剂量标准有待临床试验确定。
3. 美国斯隆癌症中心的 Dana Casey 等在 2016 年发表论文，分析了 246 名在 2000 - 2014 年接受放疗的高危神经母细胞瘤病例。这些患者接受了每天两次、单次剂量为 1.5Gy、总剂量为 21Gy 的放疗。他们的两年局部复发率为 7.1%，五年的局部复发率为 9.8%。经过多次手术才将肿瘤基本切除的患者，五年的局部复发率是 22.4%；而一次手术即基本切除的患者，五年的局部复发率是 8.3%。有其他研究表明，**当总剂量大于 31Gy 时，放疗容易产生毒性**。因此，论文的作者还试图进一步降低放疗剂量来减轻远期副作用。他们认为，如果肿瘤已经切除了 90% 以上并且预后因素较好（如 MYCN 不扩增，LDH 低于 1500U/L 等），医生可以进一步降低高危病例的放疗剂量。在 2016 年儿童神经母细胞瘤基金会(Children's Neuroblastoma Cancer Foundation, CNCF)的年会上，Brian Kushner 介绍了斯隆中心正在尝试的对 MYCN 扩增的四期高危病例的放疗新策略：每天进行两次低剂量放疗，以减轻副作用；放疗总剂量减少到 18Gy，并使用质子放疗。下面的表格总结了美国和意大利的多家医院对高危病例进行放疗的预后评估，可以看出，总剂量为 21 - 24Gy 的放疗能够有效控制多数病例的局部复发。

医疗机构 (时间)	病例数	放疗剂量中位数(Gy)	局部复发率
斯隆癌症中心 (1986-2000)	99	21	三年10.1%
St Jude儿童医院 (2007-2010)	20	23.4	两年0%
Emory大学附属医院 (2001-2007)	34	22	三年6%
德州儿童医院 (2006-2011)	30	24	五年16%
华盛顿大学附属医院 (1998-2002)	17	21	两年7%
Dana-Farber/费城儿童医院 (1994-1998)	39	22.8	19个月3%
意大利Ospedale Pediatrico Bambino Gesù医院 (1996-2009)	28	21	五年0%

4. 斯隆癌症中心的 Dana Casey 等在 2018 年发表了另一篇论文，认为对于术后仍有大量肿瘤残留（gross residual disease）的高危患者，放疗总剂量应增加到 30 - 36Gy 才能有效地控制局部复发。论文作者分析了 19 个 2000 - 2016 年在斯隆中心接受治疗的高危病例，他们的肿瘤无法在手术中全部切除。在这些患者中，接受了总剂量为 30 - 36Gy 的放疗的患者没有出现局部复发，而接受了总剂量小于 30Gy 的放疗的患者，局部复发率为 30%。论文作者还列举了其他机构的研究结果，当放疗的总剂量在 30Gy 以上时，局部复发通常可以得到完全控制（见下表）。但考虑到放疗的长期毒性，医生必须谨慎地控制剂量。

医疗机构 (时间)	有大量肿瘤残留的病例数	放疗剂量中位数(Gy)	局部复发率
斯隆癌症中心 (1986–2000)	7	21	43%
德州儿童医院 (2006–2011)	8	24	17%
St Jude儿童医院 (2007–2010)	7	30–36	0%
德国NB9714试验 1996–2003年	13	36	0%
麻省总医院 (2005–2010)	4	36	0%

神经母细胞瘤手册

儿童肿瘤协作组的放疗指南

我们来简要介绍一下北美的儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group, COG）在 ANBL0532 临床试验中提出的高危病例的放疗指导方案。需要强调的是，目前还没有哪个神经母细胞瘤放疗方案得到了医疗机构的一致认可，不同的放疗医生所采用的方案可能会有很大差别。我们介绍 COG 的放疗指南，目的是帮助大家了解放疗需要考虑的因素，而 COG 的方案并不是唯一的标准。

何时进行放疗：高危的神经母细胞瘤患者应在完成干细胞移植后接受放疗。放疗开始的时间应不早于移植后的第 28 天，也不迟于移植后的第 42 天。

放疗的剂量和照射部位：在任何情况下，高危患者都要接受原发部位的放疗。如果手术已将肿瘤基本切除干净，患者需要在原发部位接受总剂量为 21.6Gy 的放疗，分 12 次进行，无须额外的加强放疗。如果手术切除得不彻底，病灶仍有残留，放疗则应遵循以下的步骤：

- 在肿瘤残留部位，要进行总剂量为 21.6Gy 的 12 次放疗（每次 1.8Gy），然后再进行总剂量为 14.4Gy 的八次加强放疗，即总剂量 36Gy，分 20 次进行。
- 剂量为 21.6Gy 的放疗应照射肿瘤的原发部位，范围应和诱导化疗后、手术前的肿瘤体积一致。
- 剂量为 14.4Gy 的加强放疗应照射肿瘤的残留部分，范围应和残留的肿瘤体积一致。

以上提到的术前肿瘤体积是指即将手术的时候，由 CT、MRI 或 MIBG 扫描等确定的肿瘤体积，不是化疗以前或者手术之后的肿瘤体积，也不包括未被肿瘤侵犯的附近的淋巴结。加强放疗须参考的残留肿瘤体积，是指手术无法切除的肿瘤的体积。有时候肿瘤会进入人体内的空腔（如肺）或占据正常组织的位置。如果在手术以后，人体的正常组织回到了此前肿瘤所占的位置，只要这些组织没有被肿瘤侵犯，那么放疗的时候就没有必要照射这些正常组织。在放疗定位的时候，要加上两厘米左右的边缘范围，以减小患者在放疗时移动的影响。

转移部位的放疗：转移部位是否需要放疗，可以在六轮化疗结束后、干细胞移植开始前根据 MIBG 扫描结果来判断。如果 MIBG 显示转移部位已经没有病灶或者肿瘤已经没有活性，就没有必要进行放疗；如果 MIBG 显示转移部位还有活动的病灶，则需要对转移病灶进行放疗；如果 MIBG 发现有骨转移并且有活性，则需要对骨转移部位进行放疗。转移部位的放疗应和原发部位放疗同时进行，总剂量仍为 21.6Gy，分 12 次进行。

重要器官的放疗剂量限制：如果要照射肝脏、肾、肺等器官，放疗的剂量和照射部位可能要

重新规划，以免影响这些器官的功能。

肝脏：累计接受放疗剂量大于 9Gy 的肝脏组织，不应超过肝脏总体积的 50%；累计接受放疗剂量大于 18Gy 的肝脏组织，不应超过肝脏总体积的 25%。

肾脏：累计接受放疗剂量大于 8Gy 的肾组织，不应超过肾总体积的 50%；累计接受放疗剂量大于 12Gy 的肾组织，不应超过肾总体积的 20%。

胸部：累计接受放疗剂量大于 15Gy 的肺组织，不应超过全肺体积的三分之一。

如果腹腔内有弥漫性转移，则需要进行全腹腔放疗。放疗的范围应为膈肌顶部至骨盆闭孔之间的部分（闭孔的位置见下图），但不应包括股骨头和未被侵犯的腹膜后组织。前面提到的肝和肾的放疗剂量限制也要考虑在内。

参考文献

1. Haas-Kogan, D. A. et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: A Children's Cancer Group study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56(1), 28–39 (2003).
http://nant.org/documents/mponbl2003_IntJRad.pdf
2. Wolden, S. L. et al. Local control with multimodality therapy for stage 4 neuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46(4), 969–974 (2000).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301699003995>
3. Gatcombe, H. G. et al. Excellent local control from radiation therapy for high-risk neuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 74(5), 1549–1554 (2009).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608037140>
4. Casey, D. L. et al. Local control with 21-Gy radiation therapy for high-risk neuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 96(2), 393–400 (2016).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476959/>
5. Dr. Brian Kushner 2016 CNCF Conference
<https://www.youtube.com/watch?v=1ZmSFhRO0A0>
6. Casey, D. L. et al. Dose escalation is needed for gross disease in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 65, e27009, (2018).
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.27009>
7. Radiation Therapy (RT). Neuroblastoma, Pediatric Oncology Education Materials.
<http://www.pedsoncologyeducation.com/NeuroblastomaRadiation.asp>

第三部分 神经母细胞瘤前沿进展

1. 神经母细胞瘤疫苗（一）

原创：歌伶

癌症疫苗

作为预防疾病的重要手段，疫苗被用来激活人体免疫系统对病原体的反应。经疫苗激活的免疫细胞可以直接攻击病原体，从而消灭疾病于萌芽之中。近年来，人们开始研究通过疫苗来预防和治疗癌症。目前已经上市的癌症疫苗主要有以下几种：

- **预防宫颈癌的 HPV 疫苗**（人类乳突病毒疫苗）——HPV 病毒感染是导致宫颈癌的最主要原因，通过疫苗预防 HPV 病毒是预防宫颈癌的主要手段。
- **预防肝癌的乙肝疫苗**——乙型肝炎有可能发展为肝硬化和肝癌，乙肝疫苗是预防肝癌的重要手段。
- **治疗前列腺癌的疫苗**——Sipuleucel-T（商品名 Provenge）是目前美国唯一批准的治疗型癌症疫苗，用来治疗前列腺癌。这一类疫苗通常用于特定的免疫疗法，通过加强人体的自身免疫反应来治疗身体中已经存在的癌症。

疫苗试验的背景

疫苗可以用来预防或者治疗神经母细胞瘤吗？它可以作为一种常规的治疗手段吗？医学科学家们正在进行相关的研究。其中美国纽约的纪念斯隆凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）研发的二价疫苗（Bivalent Vaccine）在临床 I 期试验中取得了一定的效果。

斯隆癌症中心和休斯敦的 MD 安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）被认为是美国最好的两家癌症治疗中心，长期在 US News 全美癌症医院排行榜位居前两位。斯隆有多项关于神母治疗的独创性研究，其中的一个重点方向就是神母疫苗。二价神母疫苗是一种治疗型的癌症疫苗，**主要作为高危神母患者的治疗手段，并不能预防健康儿童患上神母。**

斯隆癌症中心治疗神母的主要方法如下：

1. 对确诊后，经治疗实现第一次病情缓解的患者加强监测。病情至少每三个月评估一次，直至确诊后的至少三年。其目的是及时发现复发病灶，以便在病灶的局限阶段进行治疗，避免广泛复发。
2. 当患者复发时，使用包括手术、放疗、药物治疗等的多种手段进行控制。药物治疗并不局限于化疗，也可能使用其他经验证有抗神母活性的药物。所有治疗方案都应针对患者的具体临床背景和既往治疗史制定。
3. 当标准治疗（化疗、放疗、手术）达到最大效应后，通过单克隆抗体（MoAb）或疫苗的免疫治疗巩固缓解。我们以下要介绍的就是疫苗这部分。

试验简介

从 2009 年开始，在儿童肿瘤医生 Brian H. Kushner 的带领下，斯隆招募了一批高危神经母细胞瘤患者参与二价神经母细胞瘤疫苗的临床试验。临床 I 期试验取得了良好的效果，相关论文发表于 2014 年 3 月的《临床癌症研究》(Clinical Cancer Research, 影响因子 8.7)。共有 15 名参与 I 期试验的四期神经母细胞瘤患者纳入统计，其无病生存率在 12 个月时为 87%±9%，在 24 个月时为 80%±10%。总体生存率达到 93%±6%。

需要说明的是，所有临床试验都要对参与者条件、实验终点、结果等进行明确定义。这个试验招募的都是以前有过复发经历的患者，有的甚至复发过两次。但他们在进入试验之前，都要达到完全或接近完全缓解状态。对于癌症这种不能治愈、将来有可能复发的疾病来说，**缓解 (remission)** 是指患者体内检测不到癌症的状态。例如，神经母细胞瘤的确诊指标通常包括腹部肿块，影像学扫描显示骨转移，血检和尿检的相关指标异常等。在经过化疗、手术、移植、放疗等标准治疗以后，如果患者的影像学扫描、血检和尿检的结果都没有异常了，其他检查手段也无法发现癌症的痕迹，这种状态就叫做缓解。当癌症的所有表现都完全消失时，患者的状态则被称为**完全缓解 (complete remission)**。另一个概念是**部分缓解 (partial remission)**，这种状态通常被定义为肿瘤测量参数减少 50% 以上，这些参数由体检、影像学扫描、血液或尿检的生物标记物等检查结果确定。一些临床试验会自行定义部分缓解状态。

Kushner 医生相信，所有神经母细胞瘤患者甚至是超高危的患者，在免疫系统得到激活加强后，可以凭借人体自身的免疫细胞，杀死体内的神经母细胞瘤细胞，从而使疾病得到缓解。整个二价神经母细胞瘤疫苗试验的设计也是基于这个假设之上：在前期的生物学试验中，科学家们制造了**两种能够与神经母细胞瘤细胞高特异性结合的抗原——神经节苷脂 GD2 和 GD3**，因此被称为“二价疫苗”。人体会对这两种抗原产生抗体，抗体激发自身免疫系统对抗原进行攻击，从而攻击同抗原结合的神母细胞瘤细胞，达到治疗目的。

临床 I 期实验结果

在这个试验里，每个参与者应完成 7 轮皮下疫苗注射。如果在未完成所有注射前疾病复发或者出现安全问题，则该参与者的试验终止。在 15 名参与者中，有两个参与者由于分别在 2.3 和 4.6 个月出现了复发，没有完成全部 7 次疫苗注射。**在第 2.3 个月出现复发的患者，在第 26 个月死亡，这是试验统计时间内的唯一一例神经母细胞瘤导致的死亡。**在完成全部 7 次疫苗注射的 13 名参与者中，有一个在第 21 个月出现了复发，其余 12 名在统计期间没有出现复发。由于参与者进入试验的时间有先后，统计截止时，这 12 名参与者进入试验（并且没有出现复发）的时长为 21-36 个月之间，中位时长为 29 个月以上。

无复发的生存率（存活下来并且没有复发的患者比例）在 12 个月时为 87%±9%，在 24 个月时为 80%±10%。在大于 25 个月的随访时间里，总体生存率（无论是否复发，只要存活都计算在内）达到 93%±6%。

Kushner 医生认为，这次试验所验证的是一个理想的癌症治疗疫苗：患者的疾病负担较低（进入试验前是完全缓解状态），但复发的风险很大（都有过复发经历）；靶抗原仅在癌症组织上高度表达，对正常组织没有影响；疫苗中加入了免疫佐剂等以增强效果。他还指出，与 MoAb 单克隆抗体相比，疫苗能够持续地产生抗体，其抗体更容易维持数月甚至数年。

I 期试验的结果显示二价神经母细胞瘤疫苗的治疗不产生主要毒性。Kushner 医生认为试验达成较高的无病生存率，是有多个理论依据支持的，很可能对今后复发性高危神经母细胞瘤的治疗产生影响。斯隆随后又开始了 II 期临床试验，以确定疫苗的剂量范围和有效性，并进一步评估安全性。

下一篇文章中，我们将对二价神母疫苗的临床 II 期试验的具体细节进行介绍。

参考文献

1. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/vaccines-fact-sheet#q4>
2. Cancer Vaccine.
<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/immunotherapy/immunotherapy-cancer-vaccines>
3. <http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detailedguide/neuroblastoma-survival-rates>
4. Phase I Trial of aBivalent Gangliosides Vaccine in Combination with β -Glucan for High-RiskNeuroblastoma in Second or Later Remission. Brian H. Kushner, IreneY. Cheung, Shakeel Modak, Kim Kramer, Govind Ragupathi and Nai-KongV. Cheung. Clin Cancer Res March 12014 (20) (5) 1375-1382; DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-1012](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1012)
5. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/5/1375.long>
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911560>

2. 神经母细胞瘤疫苗（二）

原创：歌伶

疫苗成分

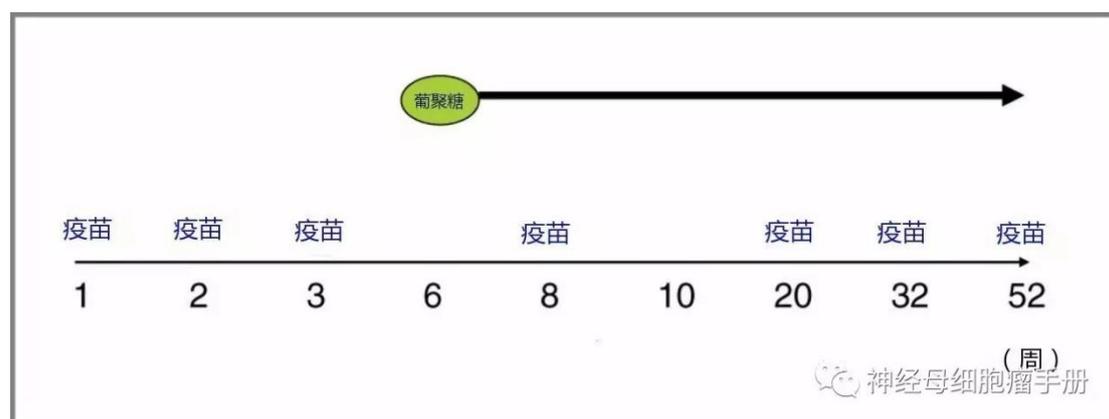
神经母细胞瘤疫苗的主要成分是两种和神经母细胞瘤相关的抗原——GD2 和 GD3，二价疫苗也因此得名。疫苗中还加入了免疫佐剂 OPT-821，以增强效果。

GD2 和 GD3 是在神经母细胞瘤中高度表达的两种神经节苷脂抗原。GD2 在神经母细胞瘤和黑色素瘤等神经外胚层起源的肿瘤上高度表达，还在一些软组织肉瘤、骨肉瘤和小细胞肺癌中出现。同正常儿童和其他肿瘤患儿相比，神经母细胞瘤患者血清中的游离 GD2 水平显著增高。目前，GD2 被广泛用作单克隆抗体治疗（一种免疫疗法）的靶标，也是神经母细胞瘤抗体的主要靶标。针对 GD2 的单克隆抗体有 3F8、14.G2a 和 ch14.18 等。GD3 在黑色素瘤和神经母细胞瘤细胞中高度表达，但也在一些正常的细胞中有微弱表达，如黑素细胞、肾上腺髓质、神经胶质、神经元和胰岛素细胞等。

免疫佐剂不能直接引起免疫反应，但可以加强疫苗抗原所引发免疫反应的效果。科学家们在临床前试验中发现，OPT-821 可以作为佐剂稳定存在，并与抗 GD2 和 GD3 的单克隆抗体协同作用。在这个试验中，参与者还要口服一种β-葡聚糖，其作用也是刺激免疫系统，阻止肿瘤细胞生长。

为了使 GD2 和 GD3 在疫苗中保持稳定，科学家们将其同内酯结合，生成 GD2L 和 GD3L。临床前试验和成人试验确定这两种成分在疫苗中各为 30μg。作为佐剂，OPT-821 有四种浓度水平，分别为 50、75、100 和 150μg/m²。其剂量由浓度水平和参与者的体表面积共同决定，四种浓度水平对应的最高剂量分别为 75、110、150 和 200μg。

在临床 I 期试验中，参与者要在试验的第 1、2、3、8、20、32 和 52 周，接受共计 7 次疫苗皮下注射。人体需要一定时间生成抗体，为响应这个过程，参与者从第 6 周开始口服β-葡聚糖，剂量为 40mg/kg/天。口服β-葡聚糖以 28 天为周期，每连续服药 14 天后，停药 14 天。试验过程见下图：



试验结果分析

在 15 个参与者中，有两个分别在 2.3 和 4.6 个月出现了复发，没能完成全部 7 次疫苗注射。在第 2.3 个月出现复发的患者，在第 26 个月死亡。这是试验统计时间内的

出现的唯一一例神母导致的死亡。在完成全部 7 次疫苗注射的 13 个参与者中，有一个在第 21 个月出现复发，其余 12 个在统计期间没有复发。参与者进入试验的时间有先后。到统计截止时，12 个没有复发的参与者已进入试验 21–36 个月，其中位时长为 29 个月以上。

无复发的生存率（存活下来并且没有复发的患者比例）在 12 个月时为 **87%±9%**，在 24 个月时为 **80%±10%**。在大于 25 个月的随访时间里，总体生存率（无论是否复发，只要存活便计算在内）为 **93%±6%**。

下面我们将列出 15 个参与者的详细情况。需要说明的是，参与者的**首次复发时间是指从诊断到第一次复发的时间**。另外，统计资料中包括了参与者的 MYCN 基因表达，这是因为 MYCN 扩增在 25% 的神母病例中存在，并通常和高危分型、较差的预后相关。在 15 个参与者中，12–15 号复发过两次或两次以上。加入试验时，参与者的年龄范围为 3.3 岁至 16.7 岁，中位年龄是 8.1 岁。

- 1 号患者：首次复发时间 11 个月，MYCN 不扩增，进入试验前的复发位置为胫骨，复发后 26 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至第 48 个月无复发。
- 2 号患者：首次复发时间 15 个月，MYCN 不扩增，进入试验前的复发位置为脑部和腹部，复发后 34 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 47 个月无复发。
- 3 号患者：首次复发时间 17 个月，MYCN 不扩增，进入试验前的复发位置为腹部，复发后 7 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 46 个月无复发。
- 4 号患者：首次复发时间 23 个月，MYCN 不扩增，进入试验前的复发位置为腹部，复发后 25 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 45 个月无复发。
- 5 号患者：首次复发时间 23 个月，MYCN 不扩增，进入试验前的复发位置为下颌骨和颅骨，复发后 23 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 44 个月无复发。
- 6 号患者：首次复发时间 59 个月，MYCN 有扩增，进入试验前的复发位置为耻骨淋巴结，复发后 15 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 39 个月无复发。
- 7 号患者：首次复发时间 22 个月，MYCN 不扩增，进入试验前的复发位置为胸部和骨骼，复发后 40 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 39 个月无复发。
- 8 号患者：首次复发时间 30 个月，MYCN 有扩增，进入试验前的复发位置为股骨和骨髓，复发后 63 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 35 个月无复发。
- 9 号患者：首次复发时间 8 个月，MYCN 不扩增，进入试验前的复发位置为椎骨旁软组织和肋骨，复发后 19 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 33 个月无复发。
- 10 号患者：首次复发时间 12 个月，MYCN 不扩增，进入试验前的复发位置为颅骨，复发后 6 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 33 个月无复发。
- 11 号患者：首次复发时间 26 个月，MYCN 有扩增，进入试验前的复发位置为蝶骨和骨髓，复发后 9 个月进入试验，在注射疫苗后的第 2 个月出现坐骨复发，死于第 26 个月。
- 12 号患者：首次复发时间 15 个月，MYCN 有扩增，进入试验前的复发位置为胸部，复发后 15 个月进入试验，第一次注射疫苗后截至 48 个月无复发。

- 13号患者：首次复发时间47个月，MYCN不扩增，进入试验前的复发位置为胸部，复发后15个月进入试验，在注射疫苗后的第5个月出现骨髓和椎骨旁的复发；统计截至42个月时仍然存活，是完全缓解状态。
- 14号患者：首次复发时间21个月，MYCN有扩增，进入试验前的复发位置为胫骨，复发后10个月进入试验，第一次注射疫苗后截至40个月无复发。
- 15号患者：首次复发时间17个月，MYCN不扩增，进入试验前的复发位置为右锁骨上侧，复发后3个月进入试验，在注射疫苗后的第5个月出现颈部的复发；统计截至42个月时仍然存活，是完全缓解状态。

需要指出的是，论文给出的数据有前后不一致的地方。在结论部分，12个完成全部疫苗注射的未复发参与者进入试验的时长为21–36个月之间，中位时长为29个月以上。而在摘要部分，这段时长则变成了24–39个月之间，中位时长为32个月以上，相当于整体延长了3个月。另外，在给出15个参与者具体情况的表格里，进入试验的时长和以上都不一致，变成了33–48个月之间，中位时长为40个月以上，比摘要中的数据又整体延长了9个月。我们猜测，这可能是由于论文的审核与修改时间较长，作者在修改过程中更新了状态，但没有全部修改一致。

临床试验的分期

为了更好地理解这个临床试验，我们来了解一下临床试验及其分期。

临床试验是以病人为测试对象的试验，主要目的是**收集关于安全性和有效性的数据**。临床试验分为几个步骤，从小型的试验开始，规模越来越大，有时候会分别在几个试验中心或者国家同时进行。试验的每一阶段都要预先设计好，以解答具体的安全性和有效性等问题，这些阶段称为**分期（phase）**。新药的临床试验通常分为如下四期：

临床 I 期试验：这一期是**临床药理和毒理作用试验期**。研究人员对已通过临床前安全性和有效性评价的新药，首次应用于人体验证其安全性。临床 I 期试验中的剂量往往是不固定的，根据预先设计的剂量，从初始安全剂量开始，逐渐加大，观察人体对这种新药的耐受程度，以确定人体可接受而又不会导致毒副作用发生的剂量。通常参与者为数十人。

临床 II 期试验：这一期是**临床治疗效果的初步探索试验**，试验规模比 I 期试验更大，其间将重点观察新药的治疗效果和不良反应。临床 II 期试验的主要目的是为 III 期试验做准备，以初步确定临床适应症和治疗方案。通常参与者为 100–200 人。

临床 III 期试验：这一期将**全面评价临床试验**。研究人员把已通过 II 期试验确定疗效的新药，与现有已知活性的药物或无药理活性的安慰剂进行对照试验。临床 III 期试验对于患者的选择非常严格，同时必须具有明确的疗效标准和安全性评价标准，以决定这种新药能否批准上市销售。通常参与者为数百至上千人。

临床 IV 期试验：这一期是**药物上市后的临床监察期**。在新药推出后，通过全面调查药物对病人的临床效果，确定新药是否有效，如何最好地使用，以及副作用的发生几率和程度。若疗效不理想或出现严重副作用且发生几率较高，监管部门会召回新药或退市。临床 IV 期试验会在新药上市后的相当长一段时间内进行。

此外，还有**临床前（preclinical）试验**，目的是在正式的临床试验开始前，收集功效、毒性和药物代谢动力学的基本信息。临床前试验的对象是动物，而不是人体。

神母疫苗试验的分期

临床前试验

斯隆的二价疫苗试验，首先在临床前试验和成人试验中完成了以下部分：

1. 形成稳定的 GD2 和 GD3 抗原，即加入内酯（Lactone）合成 GD2L 和 GD3L。
2. 将所得的 GD2L 和 GD3L 结构与免疫载体 KLH 结合，合成 GD2L-KLH 和 GD3L-KLH。
3. 将 GD2L-KLH 和 GD3L-KLH 与免疫佐剂结合。
4. 确定了疫苗有效成分和免疫佐剂的剂量范围。

临床 I 期试验

在临床 I 期试验中，参与者的生存和复发状况反映了疫苗的有效性，结果如前所述。试验中还进行了血清学反应检测和极小残留病变（Minimal Residual Disease, MRD）的检测，并评估检测结果是否与复发相关。

在疫苗注射前和每一轮疫苗注射后，研究人员都会测试参与者血清中 GD2 和 GD3 的抗体滴度。如果滴度（tier）为阴性，说明抗体没有达到足够浓度，不具备保护作用。如果 GD2 和 GD3 的滴度测试在疫苗注射前为阴性，而在某次注射后转为阳性，则称疫苗产生了血清阳性反应；如果在疫苗注射前和所有的注射以后，滴度测试都显示阴性，则称疫苗产生了血清阴性反应。**临床 I 期试验的 15 个参与者中有 3 个产生了血清阴性反应，即疫苗注射前后，他们的 GD2 和 GD3 抗体都没有达到保护作用所需的浓度。**

MRD 是指患者经过治疗后，在缓解状态下的少量癌细胞残留。这些残留的癌细胞是神母复发的主要原因。在 I 期试验中，研究人员分别在第一次疫苗注射前和全部疫苗注射后，通过骨髓检查确定参与者的 MRD。在第一次疫苗注射前，有 11 个参与者的 MRD 表现为阳性。在完成全部疫苗注射后，**这 11 个参与者中有 6 个转为阴性**，4 个为阳性，还有 1 个没有样本。其余 4 个参与者的两次 MRD 测试都为阴性。

安全性方面，I 期试验确定了疫苗无明显副作用的最高剂量。试验发现 OPT-821 的剂量和副作用之间无明显相关。试验要求药物的主要器官毒性不高于 3 级，神经学毒性不高于 1 级。疫苗注射会产生疼痛，在 12 名患者中引起 1 级局部反应，在一名患者中引起 2 级局部反应；这些副作用都在 24 小时内消退。有一名患者发生了 3 级毒性反应，表现为肝功能酶升高；试验中出现的其他 3-4 级毒性反应都是参与者在试验前的治疗导致的，可以自愈，无须治疗；其中，一名参与者出现了低钙和低钾血症、一名患者淋巴细胞减少，还有一名患者中性粒细胞减少。

临床 II 期试验

在本文写作之时（2017 年 1 月），临床 II 期试验还在进行之中，其主要目标在于验证疫苗的有效性，如神母的缓解状况、无病生存率、疫苗对 MRD 的效果等，其目标还包括理解二价疫苗的免疫反应，验证某些白细胞与实验结果的相关性等。

参考文献

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964668/>
2. Mujoo K, Cheresh DA, Yang HM, Reisfeld RA. Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells: target antigen for monoclonal antibody-mediated cytotoxicity and suppression of tumor growth. *Cancer Res.* 1987 Feb 15;47(4):1098–1104.
3. Svennerholm L, Boström K, Fredman P, Jungbjer B, Lekman A, Månsson JE, Rynmark BM. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. *Biochim Biophys Acta.* 1994 Sep 15;1214(2):115–123.
4. Sondel PM, Hank JA. Antibody-directed, effector cell-mediated tumor destruction. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001 Aug;15(4):703–721.
5. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures.* Atlanta, GA: ACS publications.
6. Cheever MA, Allison JP, Ferris AS, Finn OJ, Hastings BM, Hecht TT, Mellman I, Prindiville SA, Viner JL, Weiner LM, Matrisian LM. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 1;15(17):5323–5337.
7. Yan J, Vetvicka V, Xia Y, Coxon A, Carroll MC, Mayadas TN, et al. Beta-glucan, a “specific” biologic response modifier that uses antibodies to target tumors for cytotoxic recognition by leukocyte complement receptor type 3 (CD11b/CD18). *J Immunol* 1999;163:3045–52
8. Feng Hong, Jun Yan, Jarek T. Baran, Daniel J. Allendorf, Richard D. Hansen, Gary R. Ostroff, Pei Xiang Xing, Nai-Kong V. Cheung and Gordon D. Ross. Mechanism by Which Orally Administered β -1,3-Glucans Enhance the Tumoricidal Activity of Antitumor Monoclonal Antibodies in Murine Tumor Models. *J Immunol* July 15, 2004, 173 (2) 797-806.
9. Philip R. Taylor, Gordon D. Brown, Delyth M. Reid, Janet A. Willment, Luisa Martinez-Pomares, Siamon Gordon and Simon Y. C. Wong. The β -Glucan Receptor, Dectin-1, Is Predominantly Expressed on the Surface of Cells of the Monocyte/Macrophage and Neutrophil Lineages. *J Immunol* October 1, 2002, 169 (7) 3876–3882
10. Neuroblastoma and MYCN. Miller Huang and William A. Weiss. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3: a014415.
11. 李端 殷明. 药理学. 人民卫生出版社. 6-7. ISBN 978-7-117-08905-0
12. DeMets, D., Friedman, L., and Furberg, C. (2010). *Fundamentals of Clinical Trials* (4th ed.). Springer.
13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911560>
14. Phase I Trial of a Bivalent Gangliosides Vaccine in Combination with β -Glucan for High-Risk Neuroblastoma in Second or Later Remission. Brian H. Kushner, Irene Y. Cheung, Shakeel Modak, Kim Kramer, Govind Ragupathi and Nai-Kong V. Cheung. *Clin Cancer Res* March 12 2014 (20) (5) 1375-1382; DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-1012](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1012)
15. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/5/1375.long>
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911560>

3. 神经母细胞瘤疫苗（三）

原创： 歌伶

从 2009 年 7 月至今，神经母细胞瘤疫苗的临床试验已经在纪念斯隆凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）进行了超过七年的时间。临床 I 期试验的过程和结果发表于 2014 年，我们在前两篇文章中介绍了这些内容。同很多神母患儿的家长一样，我们极为关心临床 I 期试验 15 个参与者目前的情况。为此，我们联系了神母疫苗试验的负责人 Brian Kushner 医生。经过他的许可，我们把和他的通信整理并分享如下。

参与者的近况

我们首先询问了 Kushner 医生 I 期试验参与者的近况，还询问了在上一篇文章中指出的数据不一致的问题：

“需要指出的是，论文给出的数据有前后不一致的地方。在结论部分，12 个完成全部疫苗注射的未复发参与者进入试验的时长为 21–36 个月之间，中位时长为 29 个月以上。而在摘要部分，这段时长则变成了 24–39 个月之间，中位时长为 32 个月以上，相当于整体延长了 3 个月。另外，在给出 15 个参与者具体情况的表格里，进入试验的时长和以上都不一致，变成了 33–48 个月之间，中位时长为 40 个月以上，比摘要中的数据又整体延长了 9 个月。我们猜测，这可能是由于论文的审核与修改时间较长，作者在修改过程中更新了状态，但没有全部修改一致。”

Kushner 医生的回复：

You are correct, sorry for the discrepancies. The table has the correct data as of July 2013. All the RFS patients remain relapse-free through the present. Also, patient #13 and patient #15 are alive and in CR. Patient #15 received vaccine a 2nd time after achieving CR again.

文中数据的确前后不一致。表格中的是截至 2013 年 7 月的正确数据（即我们上一篇文章中对 15 个患者的详细介绍）。所有当时没有复发的患者，到现在（2017 年 1 月）仍然没有复发。试验中复发的 13 号和 15 号患者目前处于完全缓解状态。15 号患者在完全缓解以后又继续注射了疫苗。

试验的招募条件和费用

1. 临床试验参与者是否必须是美国人？

Kushner 医生的回复：

Open to all patients, not limited to US citizens.

任何患者都可以，不局限于美国公民。

2. 临床试验的费用大概要多少？

Kushner 医生的回复：

I don't have this figure. It varies on what tests are done in USA versus home.

很难讲，费用取决于是在美国还是自己的国家完成相关的检查。

Kushner 医生提到了一个试验招募条件，该条件目前没有临床 II 期招募网页写明。

Patients should complete antibody therapy (at home or in USA, including at our center) before going on to vaccine.

在疫苗注射之前，患者需要完成抗体治疗（可以在自己的国家或者美国，也可以在斯隆中心）。

对于抗体治疗，Kushner 医生建议参见以下的论文：

Kushner BH, Ostrovnaya I, Cheung IY, Kuk D, Kramer K, Modak S, Yataghene K, Cheung N-KV: Prolonged progression-free survival after consolidating second or later remissions of neuroblastoma with anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin: A prospective phase II study. *Onco Immunol* 2015; e1016704.

文中所用的抗体是斯隆目前所采用的 GD2 抗体——3F8。

斯隆中心的神母治疗

由于 III 期和 IV 期的神母患者预后不佳，而且复发后难以治疗，我们特意询问了斯隆癌症中心的神母治疗手段，并希望他介绍更多的试验和治疗细节。

Kushner 医生的回复：

The key for cure of newly-diagnosed patients is dose-intensive chemotherapy, good surgical resection, local radiotherapy to primary site and to sites that at diagnosis had bulky metastases (e.g., orbital mass), anti-GD2 antibody (see references below). Salvage treatment for relapse is more complex but relapse is curable with close monitoring to detect focal/localized relapse (Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung N-KV: Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1041-1046), and chemotherapy+/-radiotherapy+/-resection, plus antibody (Kushner BH, Ostrovnaya I, Cheung IY, Kuk D, Kramer K, Modak S, Yataghene K, Cheung N-KV: Prolonged progression-free survival after consolidating second or later remissions of neuroblastoma with anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin: A prospective phase II study. *Onco Immunol* 2015; e1016704).

对于新确诊的患者，治疗的关键是大剂量化疗、彻底的手术切除、对原发部位和较大的转移灶（如眼眶肿块）的局部放疗，还有 GD2 抗体治疗（参考以上提到的抗体文献）。针对复发的补救性措施要更复杂，但通过密切监测局灶性/局部复发，进行化疗、放疗、手术切除和抗体治疗等，复发也是可以治好的。

有关复发监测的论文：Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung N-KV: Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1041-1046.

有关干细胞移植

我们注意到，Kushner 医生提到的治疗方法并不包括干细胞移植。在亚洲（包括中国、新加坡、日本和香港），干细胞移植是神母治疗的一项标准手段。我们查阅了 Kushner 医生在国际会议上的演讲视频，也没有发现他提到过干细胞移植的内容。我们向 Kushner 医生询问了这个问题。

Kushner 医生的回复：

Stem cell transplant is also standard of care for high-risk neuroblastoma in USA and Europe. We at MSKCC are the exception. We discontinued transplant in 2003. Here are references showing no benefit in our large experience.

在美国和欧洲，干细胞移植也是高危神母的标准治疗手段，斯隆中心却是例外。我们从 2003 年开始就不进行移植了。根据我们的大量经验，移植并非有效，以下是一些论文。

Cheung N-KV, Cheung IY, Kushner BH, Ostrovnaya I, Kramer K, Modak S: Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol* 2012; 30:3264-3270.

Kushner BH, Ostrovnaya I, Cheung IY, Kuk D, Modak S, Kramer K, Roberts SS, Basu EM, Yataghene K, Cheung N-KV: Lack of survival advantage with autologous stem-cell transplantation in high-risk neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin. *Oncotarget* 2015; 7:4155-4166.

他还特别指出：

Please note: We inform people/patients/families that our program doesn't include transplant but emphasize that we are the exception and that transplant is done everywhere else where there is sophisticated medical care and is endorsed by neuroblastoma experts worldwide. We provide all this information so parents can make informed decisions. We never try to recruit patients, we never try to persuade families to come here or to follow our treatment program.

请注意：我们会告知患者和家属，斯隆的治疗方案不包括移植。同时我们会强调，关于移植治疗，我们的看法和其他医院不同。干细胞移植是被世界很多神经母细胞瘤专家认可，并被高水平医疗机构广泛采用的疗法。我们会为患者和家属提供全部信息，以便他们做出决定。我们从不试图招募患者，也从不试图说服患者家庭来斯隆，或让他们遵循我们的治疗计划。

Kushner 医生也推荐了一些他在治疗新确诊神经母细胞瘤方面的论文，供研究者参考。

Selected references for treatment program for cure of newly-diagnosed patient:

1. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung N-KV: Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:4888-4892.
2. Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, Kramer K, Verbel D, Heller G, Cheung N-KV: Hyperfractionated low-dose (21 Gy) radiotherapy for high-risk neuroblastoma following intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 2001; 19:2821-2828.
3. Kushner BH, Cheung N-KV, Barker CA, Kramer K, Modak S, Yataghene K,

Wolden SL: Hyperfractionated low-dose (21 Gy) radiotherapy for cranial skeletal metastases in patients with high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1181-1186.

4. Cheung N-KV, Cheung IY, Kramer K, Modak S, Ostrovnaya I, Kuk D, Pandit-Taskar N, Chamberlain E, Kushner BH: Key role for myeloid cells: Phase II results of anti-GD2 antibody 3F8 plus granulocyte-macrophagecolony-stimulating factor for chemoresistant osteomedullary neuroblastoma. *Int J Cancer* 2014; 135:2199-2205.

4. 神经母细胞瘤疫苗（四）

原创： 歌伶

在前面的文章中，我们介绍了斯隆二价神经母细胞瘤疫苗的临床 I 期试验。下面我们详细说明神母疫苗临床 II 期试验的招募要求。

本文系基于美国国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)发布在临床试验网站(ClinicalTrials.gov)的信息编写，可能与斯隆癌症中心网站的信息稍有出入。该注册信息会不定期更新，在本文写作时，信息的最后一次更新为 2016 年 11 月。

试验基本信息

试验分期：临床 I 期和临床 II 期

试验设计：

- 单组分配：即只有一组，没有对照组，不存在随机分配。所有参与者接受同样的治疗。这种方式常见于临床 I 期和 II 期试验。
- 开放标签：即不是单盲或双盲试验，医患双方都知晓整个治疗过程。

开始日期：2009 年 5 月（从临床 I 期试验算起）

预计结束日期：2020 年 5 月

预计数据指标的收集结束时间：2020 年 5 月

招募患者人数：145 人

年龄：0-21 岁

性别：不限

试验所针对的疾病：神经母细胞瘤

是否接受健康的志愿者：不接受

试验的干预方式：参与者在试验的第 1、2、3、8、20、32 和 52 周，接受共计 7 次神母疫苗皮下注射。方案在必要时可局部调整，但每两次注射之间应至少间隔 6 天。在第 6 或 7 周开始口服β-葡聚糖（剂量为 40mg/kg/天），连续口服 2 周之后停药 2 周，重复此周期，直到最后一次疫苗注射后，再最多进行一周期。需要进行的检查包括：(1)检查中性粒细胞以确定β-葡聚糖对细胞的毒性；(2)通过放射学检查、骨髓检验、RT-PCR 等监测疫苗的抗神母活性。根据参与者的临床指征等，试验的日期可进行微调。

试验编号：NCT00911560

责任方：斯隆癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

项目负责人(Principle Investigator, PI)：Brian H. Kushner

招募条件

参与条件

1. 参与者须被确诊患有神经母细胞瘤。诊断须符合国际标准，确诊应通过以下两种方式之一：(1)斯隆癌症中心病理科经组织病理学检查确认；(2)出现骨髓转移，并且尿儿茶酚胺水平升高（如有分期诊断，则无须考虑尿儿茶酚胺水平）。
2. 参与者须为**高危神经母细胞瘤患者**。高危由临床治疗指南和国际神经母细胞瘤分期系统定义，例如：
 - 任何年龄的有 MYCN 扩增的四期神经母细胞瘤患者
 - 年龄大于 18 个月的 MYCN 不扩增的四期患者
 - MYCN 扩增的无法进行手术切除的三期患者
 - MYCN 扩增的 4S 期患者
 - 对于标准化疗耐药的患者
3. 参与者目前应处于缓解状态，满足下列条件之一：
 - 在接受 3F8 或其他抗 GD2 单克隆抗体的免疫治疗 6 个月后，目前处于第一次完全缓解(complete remission)或者非常好的部分缓解(very good partial remission)状态。非常好的部分缓解，是指 MIBG 扫描结果有 1-2 处放疗过的位点显示阳性。
 - 第二次或者二次以上的缓解：即以前复发过，但目前再次处于缓解状态。
4. 参与者还应满足以下条件
 - 绝对淋巴细胞计数不低于 500/mcl，并且绝对中性粒细胞计数不低于 500/mcl。
 - 肌酐不高于 2.0 mg/dL。
 - ALT、AST 和碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase)不高于正常上限的 2.5 倍。
 - 胆红素不高于 2.0 mg/dL。
 - 体检表明，患者的心脏、神经、肺或胃肠功能，均低于三级毒性（即以上系统的功能未受重大影响）。
 - 进入试验前，允许患者接受包括抗体治疗在内的其他免疫治疗。
 - 从系统治疗结束到第一次疫苗注射，间隔时间不少于三周。
 - 签署知情同意书，表明患者方已知晓本项目是一次探索性的研究。

排除条件

- 对 KLH、QS-21、OPT-821 或葡聚糖等疫苗成分有过敏史。
- 处于危及生命的感染的活动期。
- 无法完成治疗方案。

参考文献

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911560>

5. 神经母细胞瘤：St. Jude 儿童医院的人源 GD2 抗体试验

原创： 歌伶

研制有效的 GD2 抗体，是当前神经母细胞瘤免疫治疗的热点。我们在以前的文章中介绍过 Ch14.18，这是目前唯一获得 FDA 批准的 GD2 抗体（见《[神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18](#)》），我们也介绍过针对 GD2 的二价神经母细胞瘤疫苗（见《[神经母细胞瘤疫苗（一）](#)》），另外，美国斯隆癌症中心的抗体药物 3F8 也是针对 GD2 的抗体。

上面提到的 GD2 抗体都是以小鼠为宿主产生的，即鼠源抗体。鼠源抗体会受到人体免疫系统的排斥，影响治疗效果。为了解决这个问题，人们尝试使用基因技术，用免疫原性较弱的人氨基酸序列替换抗体中的大部分氨基酸序列，制造人源化的抗体来进行免疫治疗。在今天的文章里，我们向您介绍美国 St. Jude 儿童研究医院（St. Jude Children's Research Hospital）的神经母细胞瘤人源 GD2 抗体试验。在下一篇文章里，我们将介绍临床一期试验的结果。



St. Jude 儿童医院简介

St. Jude 儿童医院成立于 1962 年，是美国国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）指定的综合儿童癌症中心，曾在 2010 年被《美国新闻和世界报道》（U.S. News & World Report）杂志评为全美第一的儿童癌症医院。在 2016 年的全美儿童癌症医院排行中，St. Jude 医院名列第四，前三名分别是：

1. 丹娜-法柏波士顿儿童癌症和血液病中心（Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center）：丹娜-法柏癌症研究院成立于 1947 年，位于马萨诸塞州的波士顿，是哈佛大学医学院（Harvard Medical School）的附属医院和主要教学机构，也是 NCI 指定的综合性癌症中心。
2. 德州儿童医院（Texas Children's Hospital）：德州儿童医院成立于 1954 年，位于德克萨斯州的休斯敦，是贝勒医学院（Baylor College of Medicine）的附属医院。

3. 费城儿童医院（Children’s Hospital of Philadelphia）：费城儿童医院成立于 1855 年，位于宾夕法尼亚州的费城，是宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）医学院的附属医院。



St. Jude 儿童医院是一家慈善性质的私立医院，平均每天 240 万美元的运营费用绝大部分来自公众的慈善捐赠，其余的部分来自政府、保险和基金。这里的患者不需要支付包括治疗、交通、食宿在内的任何费用。St. Jude 医院拥有世界一流的医疗和科研团队，1996 年获得诺贝尔生物和医学奖的 Peter Doherty 博士就在这里工作。St. Jude 医院每年接待大约 7800 名患者，其中大部分是门诊患者。St. Jude 医院只有 78 个住院床位，并且只接收由医生推荐来的患者，这些患者绝大部分都会参与临床试验。



St. Jude 医院具有良好的声望而且不收费，每年都有很多儿童患者申请接受治疗，但加入他们的临床试验并不容易。除了满足招募条件，St. Jude 医院还要求和患者当前的主治医生直接联系，不能由包括家属在内的第三方代为沟通。对于参与临床试验的患者，St. Jude

医院会尽量保证患者在这里完成全部治疗，并在治疗结束后跟踪随访 10 年。虽然名额有限，不是所有符合招募条件的申请者都能被接收入组，但有条件的儿童患者和家庭也应该积极尝试，争取治疗机会。

人源 GD2 抗体的临床试验

目前，St. Jude 医院正在进行三个和神经母细胞瘤有关的临床试验：其中一个是关于诊断的，不涉及参与者的治疗过程；另外两个试验和治疗有关，其中编号为 NB2012 的临床二期试验是将 **Hu14.18K322A** 和化疗联用，而 Hu14.18K322A 是人源的 GD2 单克隆抗体。该疗法的安全性已经在临床一期试验中得到初步验证，临床二期试验将进一步验证该疗法的安全性和有效性。试验的负责人是 Wayne L. Furman（下图右一）。



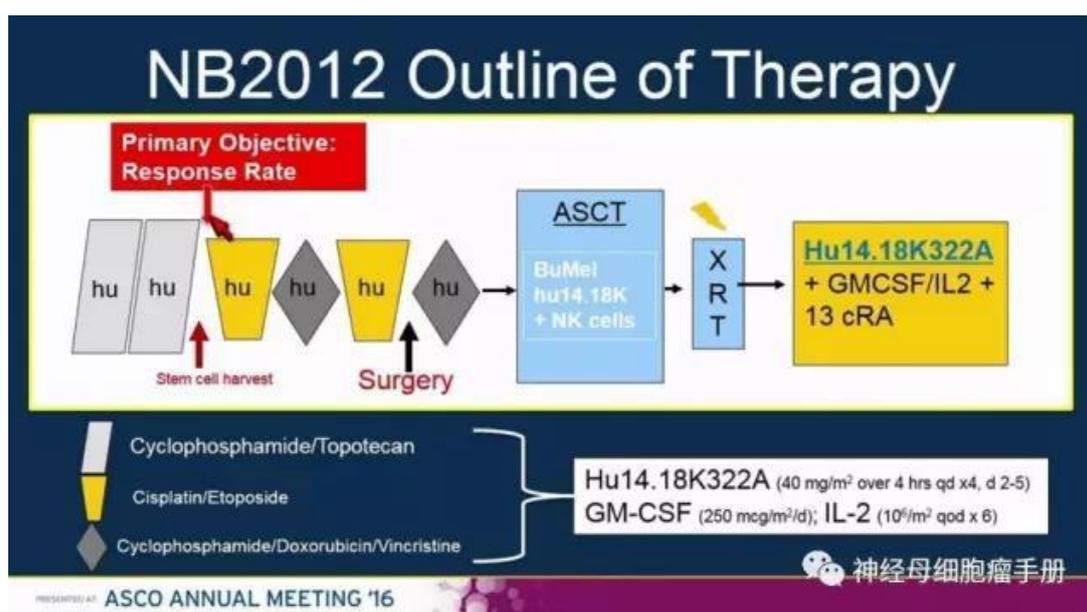
试验分以下阶段进行：

- **筛选阶段：** 在治疗开始前，医生对参与者进行测试和评估。
- **诱导阶段：** 参与者接受化疗和 Hu14.18K322A 抗体治疗。在此期间，参与者还要接受手术，以尽量切除肿瘤。
- **巩固/强化阶段：** 参与者接受大剂量化疗、血液干细胞移植，以及试验性的最小残留病变（minimal residual disease, MRD）治疗。在移植完成之后，参与者还要在肿瘤残留的部位进行放射治疗。
- **维持/MRD 治疗阶段：** 除了用维甲酸进行标准治疗外，参与者继续接受免疫治疗。

同标准的 Ch14.18 抗体治疗相比，这项试验不仅使用了人源抗体，其抗体治疗的应用阶段也有所不同：Ch14.18 主要是在维持治疗阶段使用，而这个试验在诱导阶段就开始使用 Hu14.18K322A 抗体，并在随后的阶段多次使用。

在临床试验中，参与者将会接受以下治疗：

- **化疗：**参与者每次进行化疗时，同时由静脉输入 Hu14.18K322A。化疗的备选药物有环磷酰胺、托泊替康、多柔比星、长春新碱、顺铂和依托泊苷等。
- **手术：**原发性肿瘤将通过手术切除，手术应在两次化疗以后进行。
- **干细胞移植：**在外周血干细胞移植时，参与者还需要服用白消安、马法兰和左乙拉西坦（levetiracetam）。在移植之后、早期造血细胞恢复之前，参与者要输入 Hu14.18K322A 和自然杀伤细胞（natural killer cell, NK 细胞）。自然杀伤细胞由患者父母捐献。如果没有合适的父母捐献者，参与者在签署知情同意后，可接受额外一次 Hu14.18K322A 抗体治疗。
- **放疗：**在干细胞移植完成之后，参与者可能需要在肿瘤原发部位和转移部位接受放射治疗。
- **MRD 治疗：**为了消除最小残留病变，参与者可能会接受包括 Hu14.18K322A、G-CSF（粒细胞集落刺激因子）、GM-CSF（粒细胞-噬细胞集落刺激因子）、IL-2（白细胞介素-2）和维甲酸等药物在内的治疗。



招募条件

St. Jude 医院的临床二期试验招募条件如下：

- 参与者年龄低于 19 岁。
- 为新确诊、晚期高危的神经母细胞瘤患者，须满足以下条件之一：
 - 确诊年龄不到一岁，INSS 分期为 2a、2b、3 期、4 期或 4S 期，并且有 MYCN 扩增（大于 10 倍拷贝或 MYCN 信号增加 4 倍以上）。

- INSS 的 2a 或 2b 期，并且有 MYCN 扩增。
 - INSS 的 3 期，并且满足(a)或(b)：(a) MYCN 扩增；(b) 确诊年龄大于 18 个月（547 天）并具有不利的病理学特征。
 - INSS 的 4 期，并且满足(a)或(b)或(c)：(a) MYCN 扩增；(b) 确诊年龄大于 18 个月（547 天）；(c) 确诊年龄为 12–18 个月（365–547 天），具有以下任一不利特征：MYCN 扩增、不利的病理学特征、DNA 指数为 1，或其他任何不确定或未知的生物学特征。
 - 确诊年龄大于 365 天，最初诊断为 INSS 的 1 期、2 期或 4S 期，没有进行化疗，病情进展至 4 期。
- 经组织学检查确诊为神经母细胞瘤，或者骨髓有肿瘤细胞并伴有尿儿茶酚胺升高。
 - 有基本的肝、肾功能（血清肌酐和 AST 均低于正常上限值的 3 倍）。
 - 之前没有进行过治疗，由于情况紧急进行过局部肿瘤治疗的除外（此种情况须由试验负责人决定是否可以入组）。
 - 须签署知情同意书。

试验不接收具有以下情况的申请者入组：

- 经研究人员判断，患者有严重的或难以治疗的全身性疾病（如严重的呼吸、心脏、肝肾疾病）。
- 怀孕或哺乳期女性。
- INSS 的 4 期患者，确诊年龄低于 18 个月，MYCN 不扩增，具有有利的病理学特征，DNA 指数大于 1。

试验还要求自然杀伤细胞的捐献者必须是患者的亲生父母，捐献者的年龄必须在 18 岁以上。

参考文献

1. Our unique operating model. St. Jude Children's Research Hospital
https://www.stjude.org/about-st-jude/unique-operating-model.html?sc_icid=us-mm-model
2. Neuroblastoma. St. Jude Children's Research Hospital.
<https://www.stjude.org/research/clinical-trials/nbl1232-solid-tumor.html>
3. Therapy for Children With Advanced Stage Neuroblastoma.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01857934?term=hu14.18K322A>

6. 神经母细胞瘤的新药 Burtomab/8H9 获得突破性疗法认定

原创： 歌伶

2017年6月7日，神经母细胞瘤的抗体药物 Burtomab（别名 8H9）获得了美国食品和药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）颁发的**突破性疗法认定（Breakthrough Therapy Designation）**。早期临床试验表明，Burtomab 对已经发生中枢神经系统转移的神经母细胞瘤安全有效。

突破性疗法认定

“突破性疗法”是 FDA 对治疗重大疾病的药物和疗法在试验阶段的一项认证，在 2012 年 7 月获得美国国会批准。获得突破性疗法认定的药物在 FDA 的审批程序中享有优先权，同一般药物相比，其上市进程通常会大大缩短。FDA 还会对相关药厂进行指导，以便新药尽快面市。

突破性疗法认定主要授予重大疾病的新药和新疗法。这些疾病通常会严重威胁患者的生命，而现有的治疗手段又难以取得满意的效果。如果有临床证据表明，试验中的新药或新疗法同常规的药物和疗法相比，在某些重要的临床终点（clinically significant endpoints）具有显著优势，FDA 就会认定这种药物或疗法为“突破性疗法”。在这里，临床终点是临床试验的术语，通常指生存率或严重症状等重要的临床指标。满足以上要求的新药，很多都是针对恶性肿瘤的药物。

需要说明的是，获得突破性疗法认定的新药享有优先审批权，并不代表该药一定会获得 FDA 的上市许可。虽然这些药物最终上市的可能性非常高，但如果下一阶段临床试验的证据不足，FDA 仍然可能撤回突破性疗法认定，拒绝该药物上市。在 2015 年，FDA 就撤回了 Bristol-Myers Squibb 公司治疗慢性丙肝的 Daclatasvir 方案的突破性疗法认定。

在过去的 30 年里，FDA 只批准了一种神经母细胞瘤的新药，即 Unituxin（也称 Ch14.18，见《[神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18](#)》）。因此，Burtomab 获得突破性疗法认定，是神经母细胞瘤治疗的重大进展。我们衷心希望 Burtomab 顺利通过下一阶段的临床试验，尽快上市。

中枢神经系统转移

大约有 8%–10% 的四期神经母细胞瘤会转移到中枢神经系统（包括脑和脊髓）。发生中枢神经系统转移之后，患者的病情往往更加难以控制，预后也显著变差。发现脑转移的患者多数仅能生存数月。

常规的疗法可能给这些患者带来严重的副作用。比如颅内的放疗可能会损伤患者的大脑，导致智力发育迟缓和学习障碍。Burtomab 通过 Ommaya 储液囊直接输入颅内，不受血脑屏障的阻隔，能够精准作用于肿瘤细胞。目前的临床试验表明了 Burtomab 安全有效。

张乃光教授和单克隆抗体 8H9

Burtomab 最初的名称叫 8H9，发明者是美国纪念斯隆凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）的张乃光教授（Nai-Kong Cheung）。张乃光教授是神经母细胞瘤医疗和科研领域的先锋人物，还发明了神经母细胞瘤的另一种抗体药物 3F8。由于 FDA 还没

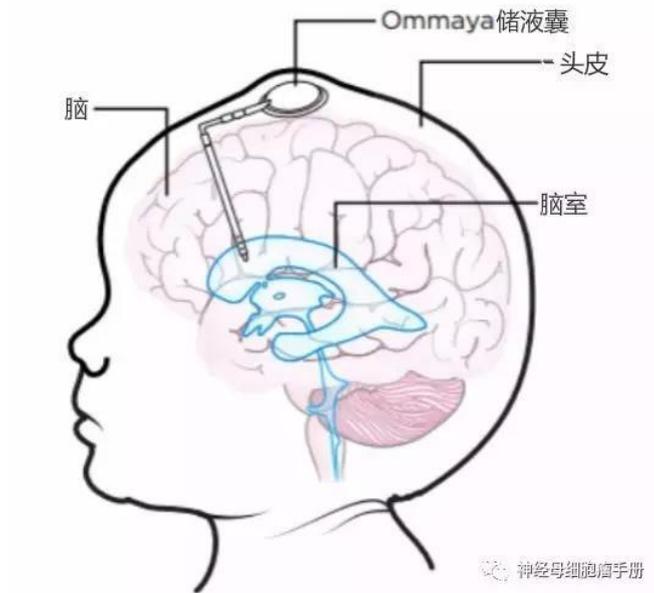
有批准 3F8 和 8H9 上市，目前只有斯隆中心和少数几家医院可以使用这两种抗体药物。



Burtomab 是一种针对免疫抗原 B7-H3 的单克隆抗体。B7-H3 和我们以前介绍过的 GD2（见《[神经母细胞瘤疫苗（二）](#)》和《[神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18](#)》）一样，是一种在肿瘤细胞中高度表达的抗原。Ch14.18 和 3F8 都是 GD2 的单克隆抗体。B7-H3 在多种起源于神经外胚层、间质和上皮的实体瘤中高度表达，包括脑肿瘤（胶质瘤、脑膜瘤、神经鞘瘤等）、儿童肉瘤（尤文肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、小圆细胞肿瘤等）、神经母细胞瘤、黑色素瘤、肝母细胞瘤、肾母细胞瘤等。

2001 年，张乃光教授和合作者发表论文，报道了他们制备的单克隆抗体 8H9。这种抗体可以和 B7-H3 抗原结合，使人体对上文提到的多种肿瘤产生免疫反应，却不会影响正常的人体组织。论文认为，8H9 可以作为这些肿瘤的靶向药物，尤其可以精准作用于神经母细胞瘤。此后的动物试验表明，8H9 对乳腺癌、神经母细胞瘤和骨肉瘤有效。

从 2003 年至今，已经有一百多名发生了中枢神经转移的神经母细胞瘤患者在斯隆中心接受了 8H9 治疗。针对脑肿瘤的特点，研究人员将 8H9 和放射性的碘-131 结合，制成 ¹³¹I-8H9，来进行放射免疫治疗。值得一提的是，¹³¹I-8H9 的给药方式比较特殊，需要先在头皮下植入 Ommaya 储液囊（见下图），治疗的时候，将药物注入储液囊向脑部给药。常规的疗法通常经外周将药物注入人体，由于血脑屏障的存在，药物很难到达颅内，而使用 Ommaya 储液囊可以有效地解决这个问题。作为靶向药物，8H9 在进入脑脊液后，会主要破坏肿瘤细胞，对正常细胞影响较小。



Band of Parents

长期以来，神经母细胞瘤科研领域的最大困难是缺乏必要的资金支持。这是因为神经母细胞瘤的病例少，药品的市场规模也小，商业前景有限。为了克服这个困难，一个名为 **Band of Parents** 的家长组织在 3F8 和 8H9 的研发过程中起到了重要的作用。

2007 年，一些在斯隆中心治疗的患儿的家长询问张乃光教授，如何组织起来帮助我们的孩子？作为神经母细胞瘤项目的负责人，张乃光教授认为最主要的困难是科研项目缺乏资金，一些药物和疗法看来大有希望，而相关研究却难以为继。为了筹集资金支持这些项目，一百多个曾经在斯隆治疗过的神经母细胞瘤患者的家庭成立了 **Band of Parents** 组织，其领导者有商业、医学和法律的背景。十年来，这个家长组织已经募集了很多善款，资助了斯隆中心的 3F8、Hu3F8、Turbo 3F8、8H9 等项目。

Emily 的故事

在斯隆中心的网页上，我们读到了 **Emily** 的故事，她是接受 8H9 治疗的第一个女性患者。**Emily** 是一个华裔女孩，在两岁生日的时候，家人发现她有腹胀、腿痛等症状，还发起了低烧。那是 2003 年，**Emily** 从急诊转到纽约的长老会医院，起初以为是肾母细胞瘤，但很快确诊为神经母细胞瘤。



Emily 后来转入了斯隆癌症中心，在三次化疗后进行了手术，并接受了干细胞移植、放疗和 3F8 免疫治疗。在 2005 年 3 月，还有三天就完成全部治疗的时候，Emily 在检查中发现了脑转移。神经外科医生进行了手术，切除了肿瘤。随后，Emily 接受了大剂量化疗和两个疗程的 8H9 治疗。幸运的是，8H9 对 Emily 非常有效，她顺利结束了后续的治疗。



Emily 的故事写于 2008 年。在那时候，她是个“快乐、健康、活泼又顽强的小姑娘”。其实，我们更想知道的是 Emily 的近况。在写这篇文章的时候，我们和张乃光教授取得了联系。他通过邮件告诉我们，Emily 现在好好的，身体很健康。想想看，照片上的这个小女孩，已经是个大姑娘了。

参考文献

1. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation to Burtomab for Metastatic Neuroblastoma. <https://www.mskcc.org/blog/fda-grants-breakthrough-therapy-designation-burtomab-metastatic-neuroblastoma>
2. Breakthrough Therapy. U.S. Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm>
3. Burtomab Receives Breakthrough Therapy Designation for Advanced Form of Pediatric Cancer. <http://ir.ymabs.com/news-releases/news-release-details/burtomab-receives-breakthrough-therapy-designation-advanced-form>
4. Matthay, Katherine K., et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma. *Cancer* 98(1): 155–165, 2003.
5. Berthold, Frank, et al. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system: Survival analyses from the German Childhood Cancer Registry and the literature. *Journal of Clinical Oncology* 35(15), 10555, 2017
6. Modak, Shakeel, et al. Monoclonal antibody 8H9 targets a novel cell surface antigen expressed by a wide spectrum of human solid tumors. *Cancer Research* 61(10): 4048-4054, 2001.
7. Emily's Story. <https://www.mskcc.org/experience/hear-from-patients/emily>
8. Band of Parents. <http://www.bandofparents.org/neuroblastoma.html>

7. 神经母细胞瘤：Burtomab/8H9 的临床试验和治疗流程

原创：歌伶

2017年6月7日，神经母细胞瘤的抗体药物 Burtomab（别名 8H9）获得了美国食品和药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）颁发的突破性疗法认定（见《[神经母细胞瘤的新药 Burtomab/8H9 获得突破性疗法认定](#)》）。今天，我们向您介绍 8H9 的临床试验和治疗流程。

需要说明的是，目前 8H9 临床试验的参与者，都是神经母细胞瘤已经转移或复发到中枢神经系统的患者。我们还没有找到用 8H9 治疗一般患者的例子。因为 8H9 还没有上市，患者只能通过参与临床试验，到美国的斯隆癌症中心或者其合作机构接受 8H9 治疗。

¹³¹I-8H9 的临床一期试验

2010年，斯隆癌症中心的 Kim Kramer 和合作者发表论文，报告了用 ¹³¹I-8H9 进行放射免疫治疗的临床试验结果，¹³¹I-8H9 是将 8H9 和放射性的碘-131 结合制成的药物。Kramer 医生是斯隆癌症中心 8H9 项目的负责人，主要研究方向是儿童脑肿瘤和神经母细胞瘤。



从 2003 年到 2009 年，有 21 名中枢神经系统转移或复发的神经母细胞瘤患者参与了 ¹³¹I-8H9 放射免疫疗法的临床一期试验。该试验的编号为 NCT00089245，主要目的是测试患者对 ¹³¹I-8H9 的耐受剂量。试验的参与者接受了手术、放疗、还接受了 3F8 或 8H9 的抗体治疗，之后还要口服维甲酸和替莫唑胺。我们曾经介绍过，3F8 是针对

神经母细胞瘤 GD2 抗原的单克隆抗体，而 8H9 是针对 B7-H3 抗原的单克隆抗体（见《神经母细胞瘤的新药 Burtomab/8H9 获得突破性疗法认定》）。这些患者中，有 3 名只接受了 3F8 治疗（药物是同碘-131 结合的 ^{131}I -3F8），另外 18 名接受了 ^{131}I -8H9 治疗。在完成放射免疫治疗后，患者每三个月接受一次全面检查，包括原发部位的 CT 扫描、脑部和脊柱的核磁扫描、 ^{123}I -MIBG 扫描、骨髓穿刺和活检、脑脊液细胞分析和尿儿茶酚胺检测等。

在这 21 个病例当中，有 4 名参与者在论文完成以前去世。解剖检查表明，有 3 例的死因同中枢神经系统转移无关：其中一例在中枢神经系统转移后的第 23 个月死于肺部感染；一例在中枢神经系统转移后的第 15 个月死于肿瘤的肺部和骨髓转移；还有一例在中枢神经系统转移后的第 30 个月死于肿瘤的骨髓转移。只有一个死亡的病例出现了中枢神经系统复发，死亡时间是第一次发现中枢神经系统转移后的第 35 个月。

其余 17 名参与者在论文完成时存活。从发现中枢神经系统转移算起，他们当时已经生存了 7-74 个月，中位时间为 33 个月。在论文完成的时候，这些患者都没有再次发现中枢神经系统转移。

根据以往的数据，在发生中枢神经系统转移以后，神经母细胞瘤患者的中位生存时间只有大约 6 个月，36 个月的生存率不到 10%。这篇论文认为，用 ^{131}I -8H9 进行放射免疫治疗可以显著改善这些患者的生存率，这种新疗法的效果明显优于传统的颅外放疗。

临床一期试验的后续结果

2010 年以后，有更多的患者参与了 ^{131}I -8H9 的临床一期试验。这个试验在 2016 年结束，在 2017 年 6 月举行的美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology）的年会上，Kramer 医生报告了该试验的后续结果。

从 2003 年到 2016 年，斯隆癌症中心一共评估了 105 名发生中枢神经系统转移的神经母细胞瘤患者，其中有 25 名不适合进行放射免疫治疗。这 25 名患者的平均生存时间为 8.6 个月。其余的 80 名患者，有 57 名接受了 ^{131}I -8H9 治疗和 3F8 的免疫治疗，另外 23 名患者接受了 ^{131}I -8H9 治疗，但没有接受其他免疫治疗。这 80 名患者中，有 45 名存活到了一期试验结束。从发现中枢神经系统转移算起，这 45 名患者在试验结束时已经生存了 4.8-152 个月，中位时间是 58 个月。这其中有 36 个人已经生存了 36 个月以上，有 23 个人生存了 60 个月以上。统计分析还表明，以下的两类病例有相对更好的生存率：

1. 确诊年龄在 18 个月以下的病例；
2. 接受了 ^{131}I -8H9 和 3F8 治疗的病例。

有关临床一期试验的结果，我们只看到了一篇会议摘要，许多细节还不清楚。我们写邮件询问了张乃光教授，他告诉我们，临床一期试验的分析结果将在 2017 年 11 月举行的神经肿瘤协会（Association of Neuro-Oncology）的年会上报告。他还提到，斯隆癌症中心正同美国以外的医院协调，将来会有更多的患者接受抗体免疫治疗。我们会密切关注 8H9 的研究结果及新抗体药物在美国以外的临床应用。

8H9 的其他临床试验

除了神经母细胞瘤，斯隆癌症中心还将 8H9 用于治疗促纤维增生性小圆细胞瘤（desmoplastic small round cell tumor）、肉瘤、脑瘤和脑胶质瘤等，相关的临床前、一期和二期试验正在进行。Burtomab 的制药公司 Y-mAbs Therapeutics 在网站上更新了 8H9 相关试验的进展。

Product	Indication	Development Phase				
		Pre-clin	Phase I	Phase I/II	Phase II	Phase III
Burtomab ¹³¹ I-8H9 (B7-H3)	CNS/Leptomeningeal Tumor from Neuroblastoma (BTD, ODD and RPDD)	[Progress bar]				
Burtomab ¹³¹ I-8H9 (B7-H3)	Desmoplastic Small Round Cell Tumor	[Progress bar]				
Burtomab ¹²⁴ I-8H9 (B7-H3)	Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (RPDD)	[Progress bar]				
Burtomab-ADC (B7-H3)	B7-H3 positive LM tumors (Adult)	[Progress bar]				
hu8H9 (B7-H3)	Solid Tumors (Adult)	[Progress bar]				

中枢神经系统转移的治疗流程

根据一些患者的经历，美国的儿童神经母细胞瘤基金会（Children's Neuroblastoma Cancer Foundation, CNCF）总结了斯隆癌症中心用 8H9 治疗神经母细胞瘤中枢神经系统转移和复发的流程。该流程经 Kramer 医生审阅，发表在了 CNCF 的网站上。需要说明的是，这是 2012 年前后的治疗流程，目前的方案可能有变化。该流程也未必适用于所有患者，具体的治疗方案应由主治医生根据患者的情况决定。

1. 手术切除肿瘤

Ommaya 储液囊也通常在这个时候植入患者头皮之下（见《[神经母细胞瘤的新药 Burtomab/8H9 获得突破性疗法认定](#)》）。

2. 头部和脊柱的放疗

患者要接受至少 17 次头部和脊柱的放疗，肿瘤部位的照射强度要更高。进行头部放疗的时候，医生应使用面罩固定患者头部和肩部，保证目标位置准确。患者在放疗期间可能还要接受 5 天化疗，药物是伊立替康，以提高肿瘤细胞对放疗的敏感度。

3. 大剂量化疗

患者要接受 5 天的大剂量化疗，药物是替莫唑胺和伊立替康。剂量通常要大于一线化疗的剂量，但低于干细胞移植的剂量。如果有残留的肿瘤，化疗方案可以在第一天和第二天加入卡铂。由于卡铂可能导致听力受损，在确定化疗方案时，医生和家属应仔细权衡疗效和副作用。患者可以在最后一次化疗的 72 小时后回输储存的干细胞，以恢复血项。如果不进行干细胞回输，血项需要较长的时间才能恢复。所以，医生和家属还应尽早决定是否储存干细胞。干细胞回输的 24 小时之内，患者需要输入粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）。在此期间，患者需要每 2-3 天检查血项，每周要检查肝肾功能。大剂量化疗可能会引起发烧和中性粒细胞减少，需要住院治疗，必要时需要输血或输血小板。

4. 扫描和检查

在 8H9 治疗开始之前，患者要进行全面的身体检查，保证没有新的疾病，当前的病情也没有迅速发展。所有扫描和检查必须在 8H9 开始后的三周内完成。

5. 第一次 8H9 治疗

每次 8H9 治疗之前都要进行药物测试，以确定患者是否对 8H9 有不良反应。8H9 治疗在测试完成的一周之后开始。由于碘-131 具有放射性，患者在接受治疗后的 24 小时内应远离公共区域，并同他人保持 1 米以上的距离，孕妇和儿童应保持 2 米以上的距离。在 8H9 治疗后的四天内，所有人都应避免同患者长时间接触。

6. 核磁共振和血液检查

第一次 8H9 治疗结束后，患者应接受脑部和脊柱的核磁共振扫描。在此期间的 2-3 周里，患者要每周验血 1-2 次，并密切观察肝功能，确定患者是否可以进行第二次 8H9 治疗。

7. 第二次 8H9 治疗

步骤同第一次。

8. 核磁共振和血液检查

第二次 8H9 治疗结束后，患者也要接受脑部和脊柱的核磁共振扫描。此外，患者还要验血，确定是否为人抗鼠抗体（human anti-mouse antibody, HAMA）阴性。HAMA 阴性表明患者不会对 3F8 产生免疫反应，可以接受 3F8 治疗。如果是 HAMA 阳性，患者要接受额外的治疗，如静脉输入利妥昔单抗和环磷酰胺、口服替莫唑胺、口服维甲酸等，直到 HAMA 变为阴性。

9. 3F8 治疗

患者要接受 4 个疗程 3F8 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）治疗。在每一疗程开始前，必须确认患者为 HAMA 阴性。否则患者须接受化疗，直到 HAMA 变为阴性，才能开始下一疗程的 3F8 治疗。

10. 口服替莫唑胺和维甲酸

完成 3F8 治疗后，患者须交替口服替莫唑胺和维甲酸 6 个月。

如果在治疗期间，患者没有出现并发症、延误或 HAMA 阳性的情况，整个过程需要大约 15 个月。如果出现了以上的情况，治疗所需的时间可能会长达两年。

参考文献

1. Kramer, K., Kushner, B. H., Modak, S., et al. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: Results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 97(3): 409–418, 2010.
2. Radiolabeled monoclonal antibody therapy in treating patients with refractory, recurrent, or advanced CNS or leptomeningeal cancer.
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089245>

3. Kramer, K., Kushner, B. H., Modak, S., et al. A curative approach to central nervous system metastases of neuroblastoma, 2017.
http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_181787.html
4. Kramer, K., Pandit-Taskar, N., Zanzonico, P., et al. Low incidence of radionecrosis in children treated with conventional radiation therapy and intrathecal radioimmunotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 123(2): 245–249, 2015.
5. Onda, M., Wang, Q. C., Guo, H. F., et al. In vitro and in vivo cytotoxic activities of recombinant immunotoxin 8H9 (Fv)-PE38 against breast cancer, osteosarcoma, and neuroblastoma. *Cancer Research*, 64(4), 1419–1424, 2004.
6. Modak, S., Kramer, K., Gultekin, S. H., et al. Monoclonal antibody 8H9 targets a novel cell surface antigen expressed by a wide spectrum of human solid tumors. *Cancer Research*, 61(10): 4048–4054, 2001.
7. Clinical Pipeline Highlights. Y-mAbs. Therapeutics, Inc. <https://ymabs.com/>
8. Coping with 8H9 Intrathecal Antibodies. Children’s Neuroblastoma Cancer Foundation.
http://www.cncfhope.org/cms_images/file_310.pdf

8. 神经母细胞瘤：新加坡国立大学医院的 Ch14.18 和 NK 细胞试验

原创：神经母细胞瘤手册

最近，新加坡的国立大学医院（National University Hospital, NUH）开始进行一项针对**复发和难治性神经母细胞瘤**的临床试验，测试免疫药物 Ch14.18 和自然杀伤细胞（natural killer cell，即 NK 细胞）联合治疗的效果，负责人是儿童血液肿瘤科的米瑞医生（Dr. Miriam Kimpo）和 Chetan Anil Dhamne 医生。这个试验可以招募国际患者入组，但规模较小，应该还在临床一期。由于目前 NUH 还没有公布试验细节，本文采用的信息主要来自几位考虑参与试验的国内患儿家长，内容未必完全准确，仅供参考。

我们在以前的文章里介绍过 Ch14.18（商品名 Unituxin，见《[神经母细胞瘤的抗体 Ch14.18](#)》）。将 Ch14.18 同其他药物和疗法结合，是当前神经母细胞瘤的重要研究方向（见《[神经母细胞瘤：Ch14.18 的副作用和抗体治疗进展](#)》）。

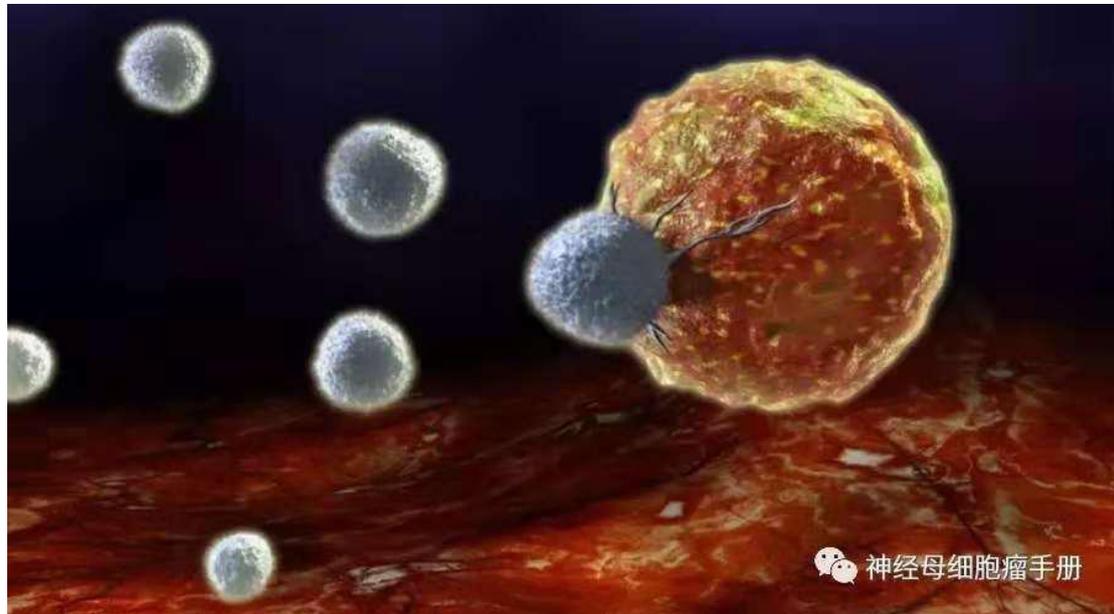


NK 细胞和过继免疫治疗

NK 细胞是淋巴细胞的一种，具有免疫功能，主要分布于外周血和脾脏，在淋巴结和其他组织中也有少量存在，人体大约有 5%–10% 的淋巴细胞是 NK 细胞。和其他淋巴细胞（如 B 细胞和 T 细胞）不同，NK 细胞的杀伤活性不依赖于特定的抗体，这种特性被称为自然杀伤活性。NK 细胞可以破坏某些肿瘤细胞、病毒感染的细胞、寄生虫和自身组织细胞等。

人们从上个世纪八十年代开始尝试用 NK 细胞治疗癌症，包括血液肿瘤、晚期肾癌和黑色素瘤等。虽然 NK 细胞疗法还没有成为主流，但其有效性在临床试验中得到了验证。早期

的NK细胞治疗使用患者自己的NK细胞，需要先从患者血液中采集，经培养后输回患者体内，效果并不稳定。现在的临床试验多采用**异体NK细胞过继免疫治疗**（allogeneic NK cells adoptive immunotherapy），即从他人血液中提取NK细胞进行培养，再把得到的高纯度、高质量的NK细胞输入到患者体内。同输入自体NK细胞相比，过继免疫治疗可以显著增强癌症患者的免疫力。



试验风险和招募条件

NUH的这项试验将Ch14.18和NK细胞一起使用，预计可以增强免疫药物的效果。Ch14.18是美国食品和药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）批准的针对高危神经母细胞瘤的药物，试验会严格按照Ch14.18的使用须知来确定剂量和治疗方案。NUH很早就引进了Ch14.18，对可能发生的副作用有可靠的预案。过继免疫治疗需要从**患儿父母一方提取NK细胞，经培养和扩增数量后输入患儿体内**。异体NK细胞过继免疫治疗的安全性已经在很多临床试验中得到验证，医生认为用这种方法治疗神经母细胞瘤应该是安全的。

试验的招募条件如下：

1. 参与者必须是**复发和难治性神经母细胞瘤患者（包括节母患者）**。
2. 参与者必须有**相对健全的心肺、肝肾和血液功能**：患者需要做心脏彩超、X光和血液检查等确认身体条件。
3. 参与者应有**明显的GD2表达**：GD2抗原通常在神经母细胞瘤中高度表达，但有文献认为，一些做过GD2抗体治疗的患者会失去GD2表达（尚有争议）。

Ch14.18是GD2的抗体，只对GD2高度表达的患者有效。患者在试验开始前可能要接受GD2检测，通常为病变部位的活检——发生骨髓转移的患者可能要接受骨髓穿刺，有骨骼转移的患者可能要取一点骨组织等。骨骼活检会在麻醉状态下进行，不会特别痛苦。如果PET-CT结果表明不适合在骨骼转移处活检，患者也可能跳过这一步骤而直接接受治疗。

试验流程

1. 病例评估和签署知情同意书

患者需要准备详细的病情和治疗记录供医生评估，如各阶段的肿瘤扫描结果、具体的治疗方案等。如果患者符合招募条件，而且患者家庭同意参与试验，患者的家长需要在试验开始前确认参与者的风险和权利，签署知情同意书。如有疑问或顾虑，家长应在签署知情同意书之前说明，同医生商讨。

2. 药品预订

试验所需的Ch14.18要从欧洲预订，每一疗程所需剂量同标准的Ch14.18免疫治疗一致。目前Ch14.18在全球范围内缺货，药品运到新加坡需要4-6周。患者可以在此期间进行前期检查和准备。

3. 前期检查和治疗

在签署知情同意书并预订药品之后，患者可以接受必要的检查，为免疫治疗做准备。有些复发的患者需要接受低剂量化疗来控制病情，在此期间应继续服药。

4. 采集和培养NK细胞

患者本人和父母双方要接受血液检测，检查匹配程度，以确认更好的NK细胞供体。采集完成后，NK细胞培养和扩增的过程需要大约十天。医生会采集并培养两个疗程的NK细胞。如果数量不够，医生会再次从供体采集并培养NK细胞。

5. 免疫治疗

患者先要服用少量环磷酰胺，来抑制骨髓细胞的增殖，以便接受异体的NK细胞。接受Ch14.18治疗之后，患者要输入NK细胞和IL-2（白细胞介素-2）。IL-2的作用是促进NK细胞增殖，增强杀伤活性。在此期间，医生会密切关注患者状况，随时调整药物剂量和输液时间，控制副作用。免疫治疗以十天为一疗程，进行两个疗程。

6. 试验评估

免疫治疗结束后，患者还要住院观察几天。如果各项指标正常，患者就可以出院了。医生会在试验结束后评估患者的状况和临床试验效果。

试验费用

目前，Ch14.18的价格非常昂贵，完成其标准治疗的五个疗程可能需要人民币近200万元。这个试验设计了两个疗程的免疫治疗，NUH将承担两个疗程的Ch14.18药费和NK细胞的采集和培养费用。根据NUH目前的收费标准，NK细胞的采集和培养需要人民币25-35万元，一个疗程Ch14.18的药费需要25-40万元。对于每个进组的患者，NUH会承担人民币上百万元的费用。

试验期间，其他一切费用需患者家庭支付，包括医院的床位费和各项检查（血液、尿液、骨穿、各类扫描）的费用等。有家长向医生询问，如果治疗有效，但试验的两个疗程没有完全清除肿瘤，医院是否可能负担或减免第三个甚至第四个疗程的费用？医生解释说，国大医院通常只负担两个疗程的费用，更多疗程的费用需要患者自付。在特殊情况下，NUH可能会根据患者的情况酌情减免费用。

相关临床试验

我们在临床试验注册网站 (<https://clinicaltrials.gov>) 查询了相关试验的信息, 发现在 2015 年 9 月, 美国的安德森癌症中心 (MD Anderson Cancer Center) 进行过针对复发和难治性神经母细胞瘤的试验, 内容也是 Ch14.18 和 NK 细胞的免疫治疗。这项试验的目的是评估 NK 细胞治疗对神经母细胞瘤的疗效, 测试毒性和临床反应, 并确定最大耐受剂量。

Immunotherapy of Relapsed Refractory Neuroblastoma With Expanded NK Cells

This study is not yet open for participant recruitment.

See [▶ Contacts and Locations](#)

Verified August 2017 by New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium

Sponsor:
New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium

Collaborators:
M.D. Anderson Cancer Center
United Therapeutics

Information provided by (Responsible Party):
New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02573896

First received: September 16, 2015
Last updated: August 11, 2017
Last verified: August 2017
[History of Changes](#)

神经母细胞瘤手册

这项试验仍然在进行中, 但目前不再招募参与者。除了安德森癌症中心, 这项试验的合作医院还有费城儿童医院、洛杉矶儿童医院、波士顿儿童医院、西雅图儿童医院、辛辛那提儿童医院等。

▶ Purpose

This NANT trial will determine the maximum tolerated dose (MTD) of autologous expanded natural killer (NK) cells when combined with standard dosing of ch14.18 and will assess the feasibility of adding lenalidomide at the recommended Phase II dose of the expanded NK cells with ch14.18, for treatment of children with refractory or recurrent neuroblastoma.

Condition	Intervention	Phase
Neuroblastoma	Drug: Ch14.18 Biological: NK Cells Drug: Lenalidomide	Phase 1

Study Type: Interventional
Study Design: Intervention Model: Single Group
Assignment
Masking: None (Open Label)
Primary Purpose: Treatment

Official Title: Immunotherapy of Relapsed
Refractory **Neuroblastoma** With
Expanded **NK Cells**, ch14.18 and
Lenalidomide

神经母细胞瘤手册

如果您是患儿家长，希望了解这项临床试验的详细情况，可以**直接联系新加坡国立大学医院的国际部**（International Patient Liaison Centre, IPLC）。如果您想让您的孩子参与试验，请参考 NUH 的国际患者就医流程进行联系和申请。

参考文献

1. Ljunggren, H. G., Kärre, K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunology Today*, 11, 237–244, 1990.
2. Morvan, M. G., Lanier, L. L. NK cells and cancer: You can teach innate cells new tricks. *Nature Reviews Cancer*, 16(1), 7–19, 2016.
3. Immunotherapy of Relapsed Refractory Neuroblastoma with Expanded NK Cells. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02573896>

第四部分 实用经验篇

1. 如何为孩子筹钱治病：政府医保和商业保险

原创：歌伶、嘉杰爸爸

神经母细胞瘤三期和四期的孩子要接受化疗、手术、放疗等常规治疗，有的还要接受干细胞移植和免疫治疗。这些治疗的费用是普通家庭难以负担的。因为神经母细胞瘤相对少见，多数家长要带着孩子到省级医院或是一线城市医院就诊，而医保对异地就医会有限制，报销比例也可能比在本地治疗更低。为了给孩子治病，患儿家庭不仅要承受巨大的精神压力，还要承受巨大的经济压力。

我们联系了一些家长，向他们了解为孩子筹钱治病的各种渠道。在这一篇文章里，我们会简单介绍政府医保和商业保险。（编者注：本文写于2017年4月，部分医疗保险信息在此后有更新。因此本文仅提供大方向上的参考，具体医疗保险信息请以政府和商业保险网站上的信息为准。）

政府医保

政府基本医保

中国的政府基本医保分为三种：城镇职工医保、城镇居民医保和新型农村合作医疗（新农合）。这三种基本医保都和户籍密切挂钩。城镇职工医保主要面向有工作单位或从事个体经营的在职职工和退休人员。由于绝大多数神经母细胞瘤患者都是未成年人，城镇职工医保并不适用。要报销孩子的治疗费用，城市儿童应依据城镇居民医保，农村儿童应依据新农合。需要注意的是，**城镇居民医保和新农合都采用政府补助和个人缴费相结合的方式，需要提出申请并缴纳一定的费用才视为参保，不是自动参保。**儿童应缴纳的费用为每年一二百元。比如，上海市的居民医保有以下规定：

城乡居民医保基金除个人缴费资金外，其余部分由政府财政补贴。城乡居民医保基金的筹资标准和个人缴费标准按照参保人员的不同年龄段分段确定，目前的标准为：

2017年城乡居民医保基金的筹资标准为：60周岁及以上人员，筹资标准每人每年4300元；超过18周岁、不满60周岁人员，筹资标准每人每年2900元；中小学生和婴幼儿，筹资标准每人每年1100元。

2017年城乡居民医保的个人缴费标准为：70周岁以上人员，个人缴费标准每人每年370元；60-69周岁人员，个人缴费标准每人每年535元；超过18周岁、不满60周岁人员，个人缴费标准每人每年720元；中小学生和婴幼儿，个人缴费标准每人每年110元。

政府基本医保的报销比例和限额由各省市统筹规划，不同省市有不同的标准，具体规定请向户籍所在地的社保局咨询。医保规定了门诊和住院等不同类别医疗服务的支付标准，各项医疗服务根据医院级别、参保人类别（学生儿童、普通居民和老年居民等）、就医地区、参保时间等又规定了不同的报销比例。门诊和住院的报销金额有各自的封顶线。比如，北京市人力资源和社会保障局在2017年1月17日发布：

从今年起,包括老人、学生儿童、无业居民等在内的城镇居民医保报销水平将提高,门诊报销封顶线从 2000 元统一至 3000 元,住院报销封顶线也提至 18 万元。

由于政府医保由地方财政统筹安排,所以在本地就医的报销比例可能会比在异地就医更高。在赴异地就诊前,家长们应了解当地医保的相关规定。

大病救助

政府基本医保的报销金额有封顶线,住院的报销限额一般为数万到十几万元。对于治疗费用需要几十万甚至上百万元的重大疾病,基本医保无法有效减轻患者的经济负担。因此,国家在基本医保之上,又设置了大病医疗救助。大病救助与城镇居民医保和新农合衔接,不需要额外缴费,但大病救助的申请者必须具有基本医保。在基本医保报销后,个人自付医疗费用超过城镇居民大病保险或新农合大病保险起付线的部分,可以再报销一定额度,即“二次报销”。大病救助严格规定了报销范围,申请救助的疾病必须是各地大病救助覆盖的病种,自费药在大部分地区不能报销,报销金额有几万到几十万的封顶线等。

为了减少病人家庭“因病致贫”情况的发生,各地逐步调高了大病救助的支付比例和限额。

2013 年 7 月 1 日,佛山市社保基金管理局印发了《佛山市大病保险管理办法》。参保人一个社保年度内,纳入大病保险保障范围的个人自付的医疗费用,累计不足 2 万元的部分,由个人承担;累计超过 2 万元(含)至 5 万元的部分,由大病保险资金支付 60%;累计超过 5 万元(含)至 10 万元的部分,由大病保险资金支付 70%;累计超过 10 万元(含)以上的部分,由大病保险资金支付 80%。大病保险最高支付限额为 20 万元。

值得一提的是,2017 年起,根据佛山医保一体化改革方案,佛山大病保险保障将进一步调整。在大病保险“二次报销”的基础上,拟将最高支付限额从 20 万提高到 30 万,并选定部分恶性肿瘤疾病,扩大药品目录范围,将对应的非替代性靶向药纳入大病支付范围。

然而,大部分地区尚未将神经母细胞瘤列入大病救助的范围。2013 年纳入农村大病保障的二十种疾病,就不包括神经母细胞瘤:

二十种大病名单:儿童白血病、先天性心脏病、终末期肾病、乳腺癌、宫颈癌、重性精神疾病、耐药肺结核、艾滋病机会性感染、血友病、慢性粒细胞白血病、唇腭裂、肺癌、食道癌、胃癌、I 型糖尿病、甲亢、急性心肌梗塞、脑梗死、结肠癌、直肠癌。

大部分城镇医保的大病救助也不包括神经母细胞瘤:

河南省公布首批重特大疾病医保范围 33 种“大病”住院可报销(豫人社医疗 201615 号)

附件1				
河南省城乡居民重特大疾病医疗保障住院病种				
序号	病种名称	限定年龄	治疗方法	备注
1	儿童急性淋巴细胞白血病标准组、中危组	≤14岁	内科治疗	不受重特大疾病保障政策享受次数限制
2	儿童急性早幼粒细胞白血病	≤14岁	内科治疗	不受重特大疾病保障政策享受次数限制
3	儿童先天性房间隔缺损	≤14岁	手术治疗 介入治疗	
4	儿童先天性室间隔缺损	≤14岁	手术治疗 介入治疗	
5	儿童先天性动脉导管未闭	≤14岁	手术治疗 介入治疗	
6	儿童先天性肺动脉瓣狭窄	≤14岁	手术治疗 介入治疗	
7	完全型心内膜垫缺损	≤14岁	手术治疗	
8	部分型心内膜垫缺损	≤14岁	手术治疗	
9	主动脉缩窄	≤14岁	手术治疗	
10	法乐氏四联症	≤14岁	手术治疗	
11	房间隔缺损合并室间隔缺损	≤14岁	手术治疗	
12	室间隔缺损合并右室流出道狭窄	≤14岁	手术治疗	
13	室间隔缺损合并动脉导管未闭	≤14岁	手术治疗	
14	室间隔缺损、动脉导管未闭并肺动脉瓣狭窄	≤14岁	手术治疗	
15	房、室间隔缺损合并动脉导管未闭	≤14岁	手术治疗	
16	唇裂	-	手术治疗	实行定额支付,基金支付后剩余部分由“微笑列车”项目资金资助
17	腭裂	-	手术治疗	
18	乳腺癌	-	手术治疗	
19	宫颈癌	-	手术治疗	
20	肺癌	-	手术治疗	
21	食管癌	-	手术治疗	
22	胃癌	-	手术治疗	
23	结肠癌	-	手术治疗	
24	直肠癌	-	手术治疗	
25	急性心肌梗塞	-	冠状动脉溶栓治疗	1.溶栓治疗入径条件:发病12小时内,符合冠状动脉溶栓治疗条件。 2.介入治疗入径条件:急性期内符合介入治疗条件。 3.介入治疗前进行冠脉溶栓的,限额标准相应增加。冠脉溶栓后转上级医院介入治疗的,溶栓及介入治疗的两次住院费用均纳入重大疾病保障范围。
		-	冠状动脉介入治疗(1个冠脉支架)	
		-	冠状动脉介入治疗(2个支架)	
		-	冠状动脉介入治疗(3个及以上支架)	
26	慢性粒细胞性白血病	-	造血干细胞移植	
27	重症精神病(包括双相情感障碍、精神分裂症、持久的妄想性障碍、分裂情感性障碍、抑郁症)	-	内科治疗	按床日限额,住院时间不超过120日。
28	耐多药肺结核	-	内科治疗	
29	双侧重度感音性耳聋	语前聋限≤6岁 语后聋限≤14岁	人工耳蜗植入术	
30	尿道下裂	≤14岁	阴茎直伸术和尿道下裂尿道成形术	
			尿道修补术/尿道狭窄切开术	
31	先天性幽门肥厚性狭窄	≤3个月	手术治疗	
32	发育性髋脱位	2岁—8岁	手术治疗	
33	脊髓栓系综合征/脊髓脊膜膨出	≤14岁	手术治疗	

少数财政状况较好的省市对于大病的规定比较宽泛。比如深圳市就把所有恶性肿瘤的门诊化疗、介入治疗、放疗或核素治疗列入了大病的范畴：

第五十一条 参保人有下列情形之一的，享受门诊大病待遇：

- (一) 慢性肾功能衰竭门诊透析；
- (二) 列入医疗保险支付范围的器官移植后门诊用抗排斥药；
- (三) 恶性肿瘤门诊化疗、介入治疗、放疗或核素治疗；
- (四) 血友病专科门诊治疗；
- (五) 再生障碍性贫血专科门诊治疗；

(六) 地中海贫血专科门诊治疗；

(七) 颅内良性肿瘤专科门诊治疗；

(八) 市政府批准的其他情形。

如果要申请大病救助，家长应及时同户籍所在地的社保局联系并确认具体规定。家长应当为孩子尽早参保并及时缴纳费用，用好政府医保，为孩子提供更好的治疗机会。

随着医保制度的完善，大病救助的范围会逐步扩大，支付比例也会逐渐增加。近年来，很多患儿家长向有关部门呼吁将神经母细胞瘤尽快纳入大病救助的覆盖范围。我们相信在不远的将来，神经母细胞瘤患者能够在更多的地区得到更有效的救助。

幼儿园和小学的配套保险

有时候，幼儿园和小学会为学生集体购买重大疾病保险，费用可能已经包括在学杂费内。作为政府医保的补充，这类保险可能是商业性质的，也可能是政府主导具有福利性质的。家长应同孩子学校确认，以充分利用这一资金渠道。

商业保险

商业保险种类繁多，和医疗直接相关的有医疗险、重疾险等。另外，有一些理财险、教育险、人寿险等也有医疗保障功能。在孩子生病以后，家长应同保险公司及时确认是否可以通过已经购买的保险产品进行理赔。在大额赔付之后，有些保险公司会拒绝投保人继续参保。由于神经母细胞瘤的治疗过程可能很长，家长在签订保险合同和要求赔付时，应同保险公司确认是否可以续保。

商业医疗保险：商业保险通常需要每年缴费，并根据条款报销当年的相关医疗费用，不产生医疗费用就没有补偿，不缴费就会自动退保。相对于政府的医保，商业保险有以下优点：

- (一) 参保人可以自由选择报销额度更高的产品；
- (二) 产品多样，有住院险、门急诊险等，可以根据实际需求灵活购买；
- (三) 不受地域限制，在当地和异地看病的赔付额度通常没有区别。

重大疾病保险（重疾险）：重大疾病保险通常以疾病发生为给付条件，只要被保险人确认罹患了条款中列出的疾病，**无论是否已经产生医疗费用，也不管产生了多少费用，都可获得保险公司的约定额度赔偿。**重疾险的付费方式和承保时间有多种选择：可以选择付十年、二十年，或者在承保时间范围内每年付费；承保时间可以选择到指定年龄，甚至可以终身参保。需要注意的是，**重疾险可能会在条款中写明，根据疾病的具体情况进行赔付，比如只对晚期癌症进行赔付。**在这种情况下，如果被保险人被诊断患上了一期或二期癌症，保险公司仍可能依据条款拒绝赔付。例如，某重疾险的条款中规定：

保障范围内的四十种重大疾病（部分）

- (一) 恶性肿瘤——不包括部分早期恶性肿瘤；
- (二) 急性心肌梗塞；
- (三) 脑中风后遗症——永久性的功能障碍；

(四) 重大器官移植术或造血干细胞移植术——须异体移植手术;

(五) 冠状动脉搭桥术(或称冠状动脉旁路移植术)——须开胸手术;

(六) 终末期肾病(或称慢性肾功能衰竭尿毒症期)——须透析治疗或肾脏移植手术;

.....

需要说明的是,如果参保人多付一些保费,有些重疾险是可以包括早期重疾的。所以在购买重疾险的时候,家长应当仔细确认相关条款。

为了防止人们为已发生的疾病投保,医疗险和重疾险都有**免责期**。也就是说,保险公司不会为保险合同签订后一段时间内发生的疾病进行赔付。重疾险的免责期时限不定,通常为90或180天,最多可长达两年。在购买商业保险时,请仔细确认关于免责期的条款。

企业提供的医疗保险:在政府提供的城镇职工医保之外,企业也可能为雇员购买商业医疗保险,作为员工的福利。有些企业还允许雇员以较低的费率自愿购买医疗保险。由于集体购买可以分散保险公司的风险,在同样的赔付条款下,通过企业购买的保险通常比个人购买花费更少。一些企业还允许员工为配偶和子女购买集体医疗保险,员工可能要缴纳部分费用,也可能不需要付费,完全由企业支付。除了一般的医疗保险,有的企业还可以购买比较优惠的重疾险。通过企业购买的保险可能随着员工离职而终止,但也有企业允许员工在离职后继续购买。具体细节请向企业的人力资源部门询问。

参考文献

2. 上海医保:居民医保按什么标准筹资,缴费多少? 2017年1月3日.
http://www.shyb.gov.cn/bmwd/201701/t20170103_1250420.shtml
3. 北京市人力资源与社会保障局:城镇居民门诊报销额提至三千元. 2017年1月17日.
http://www.bjrbj.gov.cn/mtgz/mtgz_1714/201702/t20170206_63364.html
4. 南京市城镇居民基本医疗保险:参保居民能享受哪些待遇? 2015年7月版.
5. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会:国家发改委、卫生部等六部委关于开展城乡居民大病保险的指导意见(发改社会[2012]2605号). 2012年8月31日.
<http://www.moh.gov.cn/mohbgt/s7693/201208/55737.shtml>
6. 新华网:罗一笑事件引发大病医保话题,多地支付限额将上调. 2016年12月26日.
http://news.xinhuanet.com/local/2016-12/26/c_1120184740.htm
7. 河南省人力资源和社会保障厅关于做好我省城乡居民重特大疾病医疗保障工作的通知. 2016年12月23日.
http://www.ayfoundation.org/attached/file/20171110/20171110134430_1669.pdf
8. 深圳市社会保险基金管理局:深圳市社会医疗保险办法(2013版).
http://szsi.sz.gov.cn/sbjxxgk/zcfggfwj/zcfg/sybx/201312/t20131202_2259252.htm
9. 新浪财经:为什么要买商业医疗保险?
http://finance.sina.com.cn/money/insurance/ylbx_2012/

10. 中国人寿：国寿康宁重大疾病保险.

<http://www.e-chinalife.com/product/gerenbaoxian/jiankangbaoxian/kangningzs2012.html>

2. 化疗静脉输液方式的选择及注意事项

原创： 歌伶

在神经母细胞瘤的治疗中，静脉输液是化疗最常见的给药途径。依据患者的情况，输液可采取不同的方式，家长需要进行相应的准备以便护理。如果护理不当，即便是简单的输液也可能导致严重的并发症。

化疗输液前的准备

化疗可能只使用一种药物，也可能采用多种药物的组合。化疗用药和剂量通常由疾病的类型和分期决定；根据术前、术后，以及复发后的具体情况，用药和剂量会进行调整。针对神经母细胞瘤的化疗，通常需要在短时间内大剂量集中给药，但根据患者的情况，也可能在较长时间内以较低的剂量给药。

化疗通常分周期进行，每个周期通常为三周（21天），患者在每个周期的前几天接受给药。化疗药物在杀灭癌细胞的同时，也会对正常细胞造成破坏（见《[化疗的原理和副作用](#)》）。然后，患者会停药几天，以便身体机能在下周期用药之前得到恢复。有些治疗方案建议在每周内连续给药1-5天，也有的方案建议在第一天和第八天给药。在化疗期间，这样的周期会重复多次。

化疗可通过以下途径给药：

- 静脉推注或静脉输液
- 口服化疗药物
- 肌肉注射
- 皮下注射
- 鞘内注射（腰椎穿刺）
- 动脉灌注
- 局部涂抹

多数情况下，化疗会通过静脉注射或口服给药，其中静脉输液最为常见。

在化疗进行之前，家长应了解孩子的神经母细胞瘤分期和相应的化疗方案，确知术前术后各需要几次化疗以及每次化疗的用药和剂量。家长必须知道孩子接受输液的方式（留置针、PICC、输液港、希克曼管等），每次化疗需要几天，给药期间和下疗后可能出现的反应和副作用等，以便提前做好准备。有些医院会给家长提供详细的治疗计划、药物介绍和护理方法，请仔细阅读。

化疗输液可能引起的并发症

孩子输液的时候，家长应关注整个过程并随时检查输液部位。护理不当可能导致出现并发症，不仅给孩子造成痛苦，也会影响化疗的效果。在治疗过程中，除去化疗输液，验血、输血、输电解质、输营养液和其他药物都要以静脉为途径。孩子的静脉在多次穿刺和药物的长期刺激下，可能出现以下的并发症：

1. **药物外渗：**在输液期间，药液可能漏出体外或渗入皮下组织。化疗药物具有强烈的毒性和强刺激性，一旦外渗，会引起严重的局部反应。药物外渗的典型症状包括剧烈疼痛和局部组织坏死。家长一旦发现药物外渗，必须立即通知护士，停止输液，拔出针头，并在外渗部位用硫酸镁等药物湿敷或者冰敷，以局限渗出药物、避免组织坏死范围扩大。
2. **输液障碍，包括输液不畅和堵塞：**为避免发生输液不畅，医护人员应检查输液导管的放置，并定期冲洗导管；在导管严重堵塞的时候，医护人员应重新置管。
3. **静脉炎和感染：**皮肤穿刺处可出现硬结、红斑和渗液，并感觉疼痛。如果患者还有发热、寒战等，则可能发生了全身感染。静脉炎可以由化疗药物刺激引起，也可能由反复穿刺静脉或其他感染导致。长期在同一位置（尤其是外周静脉）使用导管，会增加发生静脉炎的风险。家长应在平时防止针头和药物污染，一旦出现感染，要马上找护士处理，并口服或静脉注射抗生素。如果治疗一段时间后不见好转，则应考虑手术取出导管。全身感染者要立即取出导管。

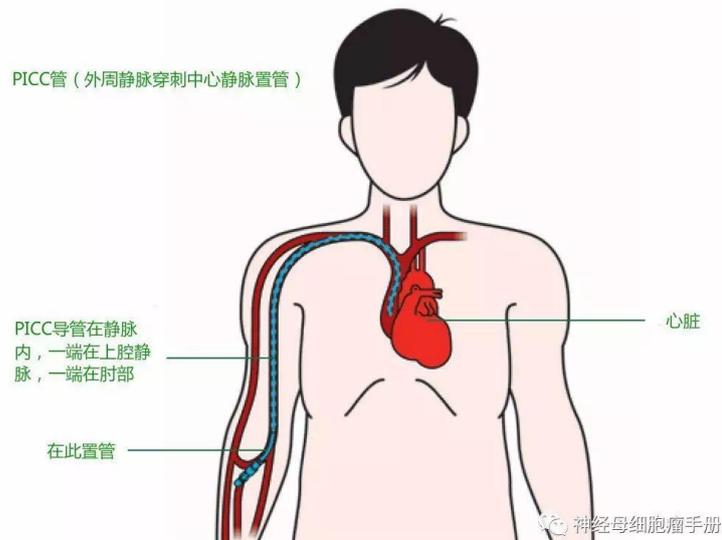
无论出现何种并发症，家长都不要自行热敷、按摩或压迫患处，应立即通知医护人员进行处理。

化疗输液的方式

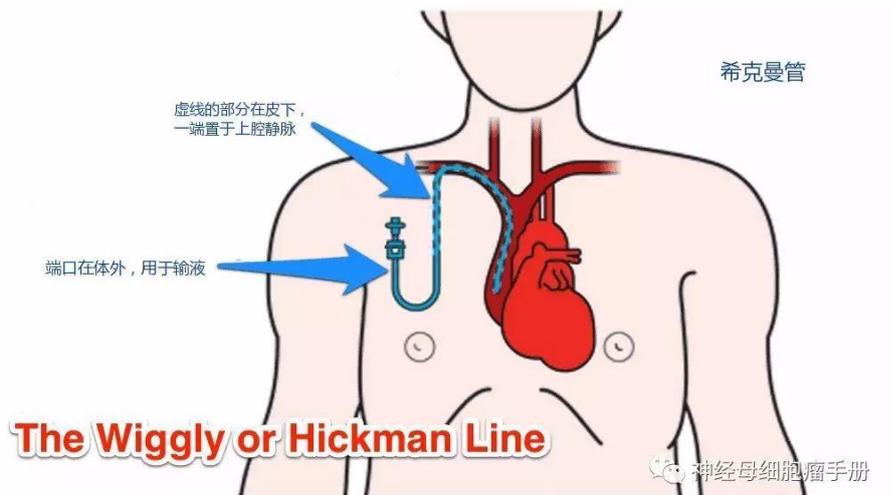
外周静脉导管（peripheral intravenous catheter, PIVC）是置入外周静脉的导管，即一般输液采用的装置。外周静脉导管通常为留置针（套管针），可在静脉保留 3—4 天。采用留置针可减少每天反复扎针的痛苦，方便活动。因为多次穿刺和经留置针输入的药物会刺激外周静脉，引起静脉炎，所以对于长期输液的患者，不建议使用留置针。

中央静脉导管（central venous catheter, CVC）是直接放置入中央静脉的导管，分为三种：

11. **外周静脉穿刺中心静脉置管，即 PICC 置管**（peripherally inserted central catheter）：顾名思义，PICC 置管是由外周静脉（一般是肘部静脉或头静脉）将导管穿刺插入，并延静脉将导管一直伸到靠近心脏的中央静脉。采用 PICC 管输液能够避免化疗药物与外周静脉直接接触。大静脉内血流速度快，可以迅速稀释化疗药物，减轻药物对血管的刺激，降低静脉炎发生的可能。PICC 置管通常由护士在 B 超引导下进行，患者可能需要局部麻醉。置管完成后，导管的位置可通过 X 光确认。下图中的蓝管即为 PICC 管。PICC 置管处应定期换药，并定期冲管。

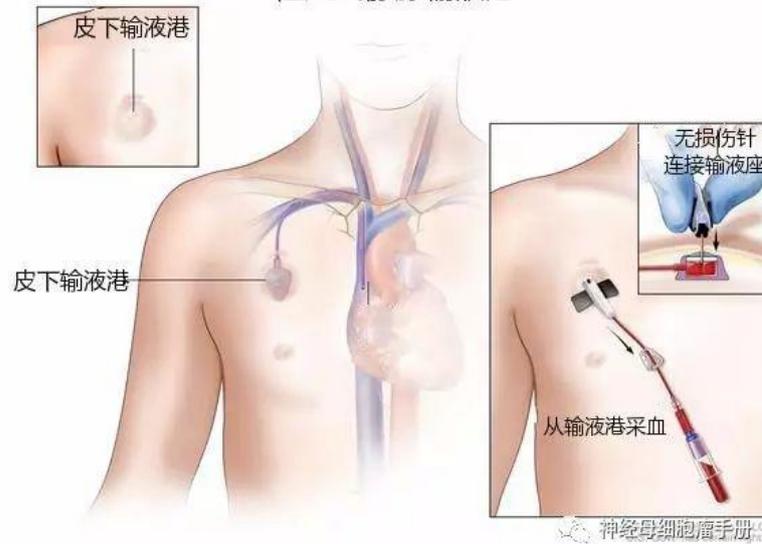


12. **希克曼管 (Hickman Line)**：一般提到中央静脉导管，指的就是希克曼管。这种导管须通过手术放置，患者需要镇静或全身麻醉。手术时，医生将导管经颈内静脉或锁骨下静脉插入中央静脉，并通过 X 光确定位置。希克曼管避开了外周静脉，但在皮肤表面仍留有端口，长期使用仍可能造成血栓或感染，其潜在并发症还包括导管插入引起的出血和气胸。



13. **植入式静脉输液港 (port-a-cath)**：输液港直接连通中央静脉，不经过外周静脉，也没有皮肤表面的置管。因为输液港完全埋植在皮下，降低了感染的风险，患者可以洗浴或游泳，不影响生活。输液港的护理非常简单，每个月维护一次即可。输液港的穿刺隔膜可无损伤针刺 1000 次，所以一个输液港可以使用十几年。其原理如下图所示。

植入式静脉输液港



化疗输液应使用哪种导管？

在孩子进行化疗之前，如果可能，家长应仔细考虑并选择最合适的静脉给药方式。需要考虑的问题有：

- 整个化疗包括多少个周期？
- 每周内要输液几次？输液总时长有多久？
- 需要什么化疗药物？药物的剂量是多少？
- 外周静脉的情况怎样？是否有静脉炎、凝血、或肿胀？

静脉化疗给药方式的比较：

	端口部位	优点	缺点	费用	推荐使用时长	护理 (各医院可能要求不同)
留置针	外周静脉，通常为手臂和手背	操作简单，护士完成	不能长期使用，容易引起血管炎和感染	几十元	72-96小时	每天冲管
PICC管	外周静脉，通常为肘部和头静脉	避免重复插管，护理得当时，使用时间可达一年	容易引起血管炎和感染	上千元	一周以上，最长可达一年	每周换药和冲管一次
希克曼管	颈内、锁骨下静脉	不经过外周静脉，避免重复插管。稀释药物很快，避免药物外渗	有血栓和感染风险；置管时可能造成出血和气胸	数百元	几天至几周，但不超过一个月	每周换药和冲管一次
输液港	全部植于皮下	感染风险最低，使用时间最长，不影响生活，护理简单	术中可能出现血肿、气胸；植入时费用较高	数千元	最长可以到十几年	每月冲泵一次

化疗输液方式选择经验谈

1. 该选择 PICC 管、希克曼管，还是输液港？

来源：英国乳腺癌论坛

患者 KatePB：每个人的情况不同。我用 PICC 管的体验很差，但其他人可能不会这样。用 PICC 管的时候，我觉得体内的任何异物都可能会造成问题。一般来说，医护人员会让我们自己选择输液插管的方式。在化疗以后，我的血管越来越不明显，几乎看不见了。在第二次化疗时，扎了 7 次才成功。在第三次化疗时，我决定用 PICC 管，这样可以使用时间长一些。但是在第四次化疗后，PICC 管里面出现了血块，引起了非常严重的感染，必须马上把它取出来。我当时的血管情况不好，无法马上再次插管，于是化疗就中止了。我知道几个病友也用了 PICC 管，他们在整个化疗期间没有任何问题。我有一个得了骨癌的朋友，安装了三次希克曼管，三次都有感染。不过用了抗生素以后，感染很快控制住了。所以，每个人可能情况不同，要看运气。

2. 化疗时用 PICC 管好，还是用输液港好？你们用了哪种，感觉如何？

来源：骨髓瘤灯塔

患者 Kevin J：我用的是输液港。因为在进行三次化疗以后，我的胳膊上有很多瘀青，也很难找到静脉（通常需要尝试 3 次才能成功）。做决定之前，我和几个用 PICC 管和输液港的人了解过，最后感觉输液港更适合我。我想经常运动，这样就会出汗，有时候皮肤表面会比较脏。PICC 管有开放的端口，感染的风险比输液港要高。另外，我一共要化疗 24 次，所以需要可以使用时间比较长的，PICC 管用不了那么久。我安装输液港的小手术进行得还不错，我用了大概两个星期就恢复了。但是也有不太方便的地方——输液港安装在皮肤下，活动时不能太用力碰到它，否则会疼，也可能会弄坏了。总的来说，输液港的体验很好，我又能接着打网球了。

参考文献

1. <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/drug-delivery/complications-delivering-iv-chemotherapy>
2. <http://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/injection-site-reactions.aspx>
3. <http://www.gzhphb.com/article/49/495094.html>
4. http://surgery.med.umich.edu/pediatric/patient/conditions/A-M/broviac_handbook.shtml
5. <https://forum.breastcancercare.org.uk/t5/Chemotherapy/PICC-and-Central-Lines-Port->
6. <http://www.myelomabeacon.com/forum/picc-vs-port-looking-for-feedback-t845.html>
7. <http://www.macmillan.org.uk/cancerinformation/cancertypes/childrenscancers/treatingchildrenscancers/chemotherapy.aspx>
8. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/chemotherapy/having-iv-chemotherapy>
9. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/158401.php>

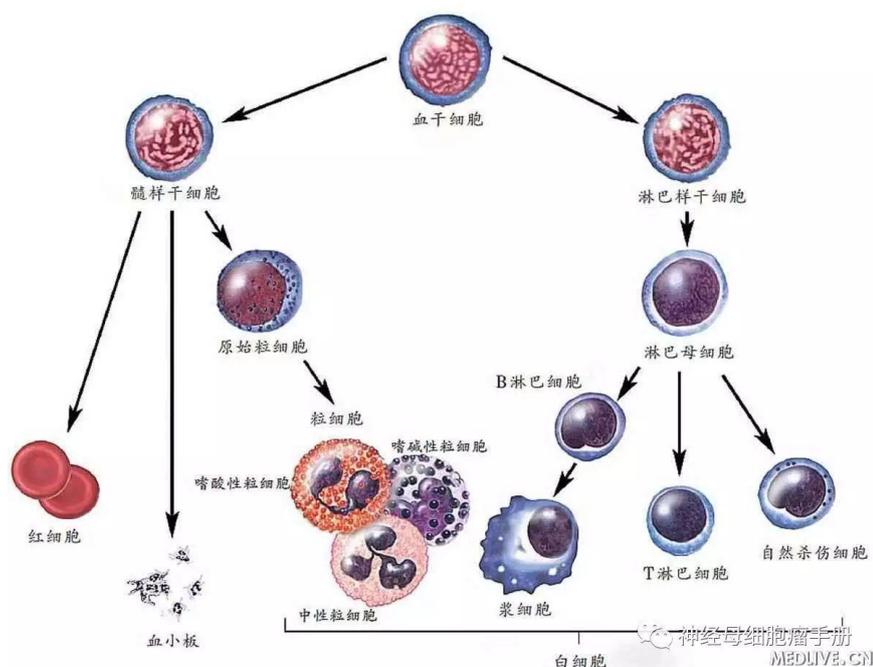
3. 化疗引起的骨髓抑制及应对办法

原创：歌伶

作为治疗神经母细胞瘤的重要手段，化疗通过扰乱细胞分裂来杀灭癌细胞。在化疗期间，人体具有快速分裂能力的健康细胞也不可避免地会遭到破坏。骨髓中的造血干细胞是一种快速分裂细胞，骨髓抑制是化疗最常见的副作用之一。

骨髓抑制是如何发生的

骨髓是重要的造血及免疫器官。人体有两种骨髓，红骨髓和黄骨髓。红骨髓含有包括造血干细胞在内的多种干细胞，能够制造血细胞和淋巴细胞。黄骨髓没有直接造血的能力，其主要成分是脂肪，但当机体严重缺血时，部分黄骨髓可转变为红骨髓，恢复造血能力。人体血细胞的寿命较短，红细胞的寿命有 120 天左右，白细胞的寿命只有几天。为了维持人体机能，新的血细胞必须源源不断地补充进来。红骨髓内的造血干细胞是血细胞的前体，承担着生成血细胞的任务。造血干细胞可以快速分裂成红细胞、粒细胞、血小板、淋巴细胞等。为了维持血细胞的正常组成和数量，人体每天会生成上百亿个血细胞。



如果化疗药物破坏了骨髓中的造血干细胞，人体的红细胞和白细胞就无法得到足够的补充，检查血项的时候，就会发现红细胞、白细胞、血小板等计数下降，而白细胞下降往往表现得最明显。由于白细胞具有免疫功能，白细胞减少会降低人体的免疫力，所以**骨髓抑制**又被称为**免疫抑制**。

骨髓抑制对血细胞的影响

因为血细胞的寿命不同，化疗引起的骨髓抑制对于不同种类的血细胞会造成不同的影响。如果发生了骨髓抑制，血细胞无法及时补充，生存时间短的血细胞的计数会下降得很快；而对于生存时间长的血细胞，骨髓抑制的影响则要过一段时间才表现出来。

骨髓抑制通常在化疗后 1-3 周出现，可持续 2-4 周，其表现以白细胞下降为主，可伴有血小板下降；少数药物如卡铂等，其表现以血小板下降为主。所以，化疗之后应该通过检查白细胞和血小板的计数来判断是否发生了骨髓抑制。骨髓抑制对各类血细胞的具体影响如下。

- **粒细胞**（白细胞的一种，占有所有白细胞的 60-70%，分为中性粒、嗜酸性及嗜碱性粒细胞）的寿命最短，约为数小时至 2-3 天。**骨髓抑制通常最先表现为白细胞计数下降，尤其是中性粒细胞计数下降。**
- **淋巴细胞**（白细胞的一种，占有所有白细胞的 20-30%）的寿命较长，一般为数月，有的长达一年以上。化疗期间淋巴细胞计数通常变化不大。
- **红细胞**的平均寿命为 120 天，所以受化疗影响较小，其计数通常下降得不明显。但对于接受长期化疗的患者，其红细胞计数也会受到显著影响。
- **血小板**的平均寿命为 5-7 天。化疗期间，血小板下降通常出现得比白细胞下降要晚，程度也更轻，可在白细胞计数下降又并恢复正常后才出现。

如何发现骨髓抑制

骨髓抑制可通过血常规检查来确认。患者通常应在化疗后三天左右进行血常规检查。除了患者本人的血项数值，血常规报告一般也会附上各血项正常值的参考范围，并标出患者偏离正常范围的血项数值。对于某些血项指标来说，成人、儿童和新生儿的正常值参考范围会有差异，血项正常值的参考范围在不同医院和不同国家也会稍有差异。对于健康人来说，其血项指标稍微偏离正常范围的情况也很常见，通常无需处理。

下图是成人的血常规报告单，仅供参考。

市人民医院血常规报告单					[质评合格 省内参考]						
姓名:		病案:		费别:		标本编号:	31				
性别:		申请科室:	门诊抽血室	送检医师:	许沛然	条码编号:	0300341757				
年龄:		床号:		标本种类:		临床诊断:					
序号	代码	项目名称	结果	单位	参考值	序号	代码	项目名称	结果	单位	参考值
1	WBC	白细胞	7.33	10 ⁹ /L	4--10	16	MONON	单核细胞	0.67	10 ⁹ /L	0--0.8
2	RBC	红细胞	4.76	10 ¹² /L	3.5--5.5	17	EON	嗜酸性粒细胞	0.11	10 ⁹ /L	0.05--0.5
3	HGB	血红蛋白	151	g/L	110--160	18	BASON	嗜碱性粒细胞	0.01	10 ⁹ /L	0--0.1
4	HCT	红细胞压积	44.1	%	36--50	19	RDW-CV	红细胞分布宽度-CV	11.9	10 ⁹ /L	10.9--15.4
5	MCV	红细胞平均体积	92.6	fL	82--100	20	RDW-SD	红细胞分布宽度-SD	39.3	%	37--54
6	MCH	平均血红蛋白量	31.7	pg	26--32	21	PDW	血小板分布宽度	10.1	fL	9--17
7	MCHC	平均血红蛋白浓度	342	g/L	320--360	22	MPV	平均血小板体积	9.1	fL	9--13
8	PLT	血小板	215	10 ⁹ /L	100--300	23	PCT	血小板压积	0.20	%	0.17--0.35
9	LYMPHP	淋巴细胞比率	32.10	%	20--40	24	P-LCR	大型血小板比率	19.1	%	13--43
10	NEUTP	中性细胞比率	57.20	%	50--70	25	ESR	血沉	8		男:0--15
11	MONOP	单核细胞比率	9.10	%	↑ 3--8						
12	EOP	嗜酸性粒细胞比率	1.50	%	0.5--5						
13	BASOP	嗜碱性粒细胞比率	0.10	%	0--1						
14	LYMPHN	淋巴细胞数	2.35	10 ⁹ /L	0.8--4						
15	NEUT	中性细胞数	4.19								
核收时间: 2009-03-21 08:45 报告时间: 2009-03-21 09:15:32					检验者: 神经母细胞瘤手册						
备注:					此结果仅对本样本负责!						

医护人员、患者本人和家属也要密切注意患者化疗后的反应，从而判断是否可能发生了骨髓抑制。在血细胞减少时，患者可能出现以下的反应。

- 白细胞减少可能没有明显症状，多数患者不会马上感到不适。但白细胞减少会造成人体免疫力下降，使患者更容易感染其他疾病。所以当患者出现**发热、咳嗽、腹泻**等症状时，应考虑出现合并感染的可能。
- 血小板的主要功能是促进止血和凝血。血小板增多时血液更容易凝固，从而发生血栓。当血小板减少时，患者可出现出血倾向，如**牙龈出血，皮下瘀斑等**。
- 红细胞和血红蛋白减少会造成贫血。这两个指标通常要结合起来看，尤其是当血红蛋白含量过低时，就可以确认发生贫血了。贫血的表现通常不明显，往往在多个疗程后才出现，患者可能表现出**疲乏、无力、头晕**等症状。

需要注意的是，化疗前期没有出现骨髓抑制，并不代表以后也不会出现。骨髓抑制有时会在化疗进行一段时间后突然出现。所以在整个化疗以及化疗结束后的一段时间内，医护人员、患者和家属都要密切关注可能出现的骨髓抑制。

发生了骨髓抑制怎么办

骨髓抑制是化疗中常见的副作用，如果症状不明显，患者通常不需要特别的治疗，可以自行恢复。如果骨髓抑制比较严重，医生会酌情调整化疗药物和用量，也可能采取输血、输血小板、输中性粒细胞等手段直接补充血细胞。骨髓抑制的患者要尽可能地预防感染。**接受化疗的患者和家属必须注意卫生，远离人群，不接触疾病感染者。患者的食物必须充分煮熟。**

（一）中性粒细胞减少

中性粒细胞减少会增加感染的风险。当中性粒细胞大幅减少的时候，患者会有严重感染和菌血症的风险。不同的化疗药物导致的骨髓抑制的程度、出现和持续时间、以及骨髓功能恢复的时间也有不同。环磷酰胺、长春新碱及顺铂等引起的骨髓抑制出现快，恢复也快；而白消安等引起的中性粒细胞减少出现晚，恢复也慢，可能需要一两个月才恢复。

中性粒细胞减少的程度是衡量化疗药物毒性和副作用的标准。如果中性粒细胞减少较为严重，医生可能会在调整化疗药物剂量的同时，使用集落刺激因子（CSFs，俗称升白针）；情况特别严重时，医生可能使用抗生素预防感染。

（二）血小板减少

血小板减少会造成凝血变慢和出血，如皮下瘀点、瘀斑、流鼻血不止等。家长要小心防护，**孩子应避免剧烈运动、用力擤鼻子和剧烈咳嗽等可能引起出血的行为**。血小板大幅减少时，患者可能发生脑出血和消化道出血，医生应酌情使用止血药物和促血小板生长因子，或者直接输入血小板。由于血小板过多会引起凝血异常，造成血栓，进行血小板治疗的时候，家长要对血小板计数格外留意，恢复正常范围就应立刻停药。

（三）贫血

贫血会影响化疗的疗效，患者应多吃蛋白质含量丰富的食物。贫血严重时需要输血（红细胞）或用促红细胞生成素进行治疗。

参考文献

1. <http://www.mesothelioma-aid.org/myelosuppression.htm>

2. <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/management-myelosuppression-cancer-patients>
3. http://www.medscape.com/viewarticle/436010_5

4. 如何应对化疗造成的听力受损？

原创： 嘉杰爸爸

神母治疗和听力损失

听力损失是神经母细胞瘤标准治疗中最常见的副作用之一。在接受治疗的高危神母患儿中，超过 60% 有听力受损的情况。如果某类药物的毒性可造成听力损失，这类药物被称为具有耳毒性(ototoxicity)。抗生素、化疗药物、防腐剂和杀虫剂等都可能具有耳毒性，针对癌症的放疗也可能造成听力损失。治疗过程中发生的听力损失可能是暂时的，也可能是永久的。

神母患者的听力损失主要是由化疗药物顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin)引起。听力损失的可能性和严重性同药物剂量和患儿的年龄相关。通常来说，药物的剂量越大、患儿的年龄越小，听力损失的可能性和严重性越大。相对而言，年长的孩子发生听力损失的可能性较小。

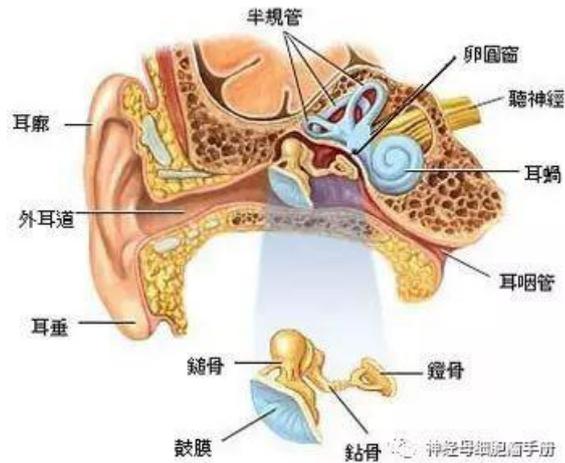
多数神母患儿处于语言发展的重要时期，即便是轻微的听力损失，也会严重影响孩子的语言能力。经过癌症治疗的孩子由于经历辐射、化疗、情绪创伤等原因，往往面临学习上的困难。听力损失会让这些问题变得更严重，并影响他们沟通和社交的能力，因此必须及时干预和补救。

评估听力损失

听力损失可分为三种：传导性、神经性和混合性，其中混合性听力损失由传导性和神经性的原因共同导致。下面我们来介绍前两种类型的听力损失。

1. 传导性听力损失：声音通过外耳和中耳传至内耳的耳蜗。当声音无法传至耳蜗时，会发生传导性听力损失。这种听力损失通常由外耳道畸形、中耳炎、鼓膜功能障碍等引起，多数程度较轻，通过药物或手术短期即可治愈。

2. 神经性听力损失：神经性听力损失由耳蜗或内耳中的感觉神经损伤引起。在这种情况下，声音能通过外耳和中耳，但内耳的感觉神经无法将其转化为脉冲输送到大脑的听觉中枢。神经性听力损失可能由疾病、药物毒性、遗传因素和噪音等引起，最常见的原因是耳蜗中毛细胞的损伤。这种损伤是不可逆的，所以神经性听力损失往往是永久性的，无法通过药物或手术治疗，只能通过助听器或人工耳蜗进行补偿。



神经母细胞瘤患儿的听力损失多数为神经性听力损失，通常诊断为“双侧中度至重度感觉神经损失”。

对于进行化疗的神经母细胞瘤患儿，家长应随时注意孩子听力损失的迹象：

- 您孩子的听力有时候是正常的，但在另外一些时候却对声音没有反应。
- 同家里其他人相比，孩子看电视需要更大的音量。
- 经常要求“再说一遍？”
- 听别人讲话的时候，喜欢一只耳朵靠近声源，或者抱怨只有一只耳朵能听清楚。
- 学习成绩下降，或是老师指出孩子在课堂上没有认真听讲并及时作出反应。
- 孩子的注意力总是不集中。
- 孩子讲话的声音变大。
- 如果孩子在同您讲话的时候总是全神贯注地看着您，这可能是他们在通过口型来猜测内容。

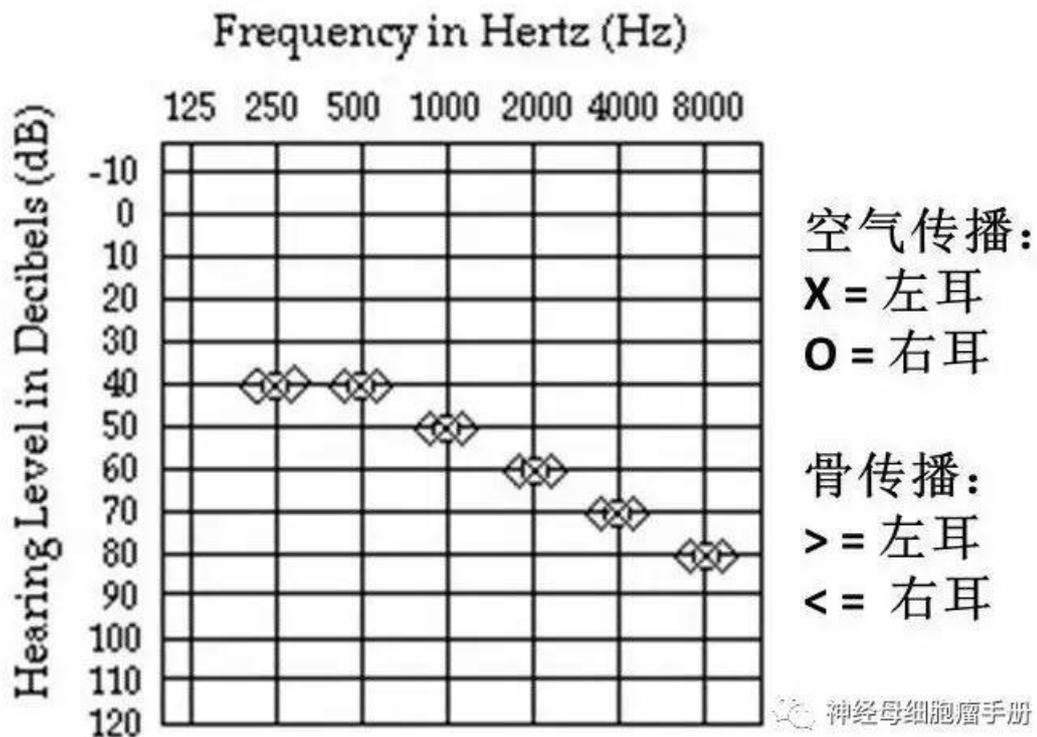
当孩子没有听清您讲话的时候，请不要简单地认为他们没有集中注意力，要及时确认这是否是听力损失的症状。如果您感觉孩子可能有听力的问题，请务必及早去医院检查，进行专业听力评估。

对于不同年龄的孩子，听力评估可采用不同的方法。小于六个月的孩子通常无法对声音产生确定的回应，听力学家通常采用行为观察测听(**behavioral observational audiometry**)，即给他们播放低频、中频和高频的声音，通过观察他们的反应（如吃惊等）判断其听力状况。对于六个月至三岁的孩子，通常采用视觉强化测听(**visual reinforcement audiometry**)，即通过观察孩子对声音强化器的转头回应来评估其听力状况。对于三岁以上的孩子，**游戏测听(play audiometry)**是让孩子参与一个简单有趣的**游戏**，教会孩子对声音做出明确可靠的反应。以上几种测试通常各需要 30 分钟完成。

以下的表格是听力测试表，其横坐标为声音频率（范围 0-8000 赫兹），纵坐标为声音的分贝值（范围 0-120 分贝）。图上的每个点代表孩子听清楚相应频率的声音所需要的最低分贝数。



化疗之后,孩子的听力在所有频率都可能有轻度或中度损失,而高频的损失通常会更大。下图的测试结果表明,该测试者需要 40 分贝才能听清频率在 500 赫兹以下的声音,需要 50 分贝才能听清频率在 1000 赫兹的声音,需要 60 分贝才能听清频率在 2000 赫兹的声音。



高频的听力损失(4000-8000 赫兹)会在孩子学习辅音(k、t、p等)时造成困难。由于不能听清这些辅音,孩子可能无法正确地发出这些声音。如果孩子的听力在中频(250-2000 赫兹)有较大损失的话,孩子对元音(a、o、e等)的学习也会遇到困难。

家长应该做什么

在进行有顺铂和卡铂的化疗时，家长应始终关注孩子的听力状况。如果有条件，可在化疗前为孩子作一个听力测试，掌握孩子听力的基准状况，以便将来评估化疗药物对听力的损伤。

听力损失可能需要一段时间才表现出来。在化疗结束后的一两年内，家长都应定期给孩子做听力测试，一旦发现听力损失，便要马上进行干预。

助听器

在美国，多数听力专家建议中度或重度的听力损失患者佩戴助听器，而某些轻度听力损失患者，必要时也应佩戴助听器。

助听器会放大进入耳朵的声音。根据佩戴者的需要，助听器可以通过编程选择性地提升不同频率的声音。根据信号处理机制的不同，助听器可分为模拟和数字的。数字助听器的清晰度高、音质和舒适性好，更适合儿童使用。

从佩戴方式来看，最典型的儿童助听器是耳背式助听器，其组成配件包括安装在耳后的助听器和耳模。耳模可将助听器锚定到耳朵上，便于声音准确发送到耳内。耳背式助听器的优点是适合儿童佩戴，随着孩子成长只需定期更换耳模。家长应根据孩子听力的评估结果和专家的建议来选择合适的助听器。除了耳背式助听器，耳朵已经定型的青少年也可以采用耳内式或耳道式助听器。助听器往往要反复调试才能满足患者的要求，这通常需要一定的时间和费用。

教学注意事项

家长应当同学校和教师沟通，请教师特别注意：

- 孩子应坐在教室靠前的位置或教师身边。许多听力受损的儿童要借助唇语来辅助理解，所以应当看到教师的口型。孩子应当远离嘈杂的环境，如避开空调、风扇或走廊。
- 教师在讲话时应当面对孩子。
- 教师应当写下重要的信息，如新的词汇、作业和公告等。
- 教师应当和孩子确认，是否已经了解了重要的信息。
- 对于听力受损的儿童来说，新的词汇是特别难以掌握的。教师应当在使用新词之前，将含义明确解释清楚。除此以外，专门的聋儿教师应当反复温习新的词汇。

临床试验

2016年12月，洛杉矶儿童医院的科研人员和包括其他37家医院的儿童肿瘤治疗组(Children's Oncology Group)联合宣布，硫代硫酸钠(sodium thiosulfate)可以预防顺铂化疗导致的儿童和青少年听力损失。此项临床试验的代码为ACCL0431，临床III期的试验结果发表在《柳叶刀肿瘤》(The Lancet Oncology)杂志网络版。

这项研究表明，通过在癌症治疗期间使用硫代硫酸钠，儿童和青少年患者的听力损失发生率可以减少一半。试验的负责人David Freyer医生认为该方法安全有效，可以提高癌症患者的生活质量。David Freyer医生是洛杉矶儿童医院儿童癌症生存和支持项目的主任，也是南加州大学Keck医学院的儿科学教授。

该项试验在 4 年里招募了 125 位年龄在 1 至 18 岁之间的癌症患者，包括肝母细胞瘤、生殖细胞肿瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤以及其他用顺铂治疗的癌症。部分参与者在化疗期间随机接受硫代硫酸钠治疗。试验一共进行了三次听力评估，第一次为基线评估，另两次评估分别在化疗完成和完成后一年进行。

试验结果显示，**接受顺铂和硫代硫酸钠治疗的试验参与者，听力损失的发生率为 29%；而只接受顺铂治疗的患者，听力损失的发生率为 59%。**此外，试验表明硫代硫酸钠对 5 岁以下儿童的效果最为明显，而这些儿童正是最容易受到顺铂耳毒性影响的。

试验中也评估了硫代硫酸钠的副作用。总体而言，参与者对硫代硫酸钠耐受较好，没有产生严重的副反应。在服用硫代硫酸钠的患者中，病灶在局部的患者的生存率没有受到影响，但对于发生转移的患者，其生存率可能变低。对于预防顺铂造成的听力损失，硫代硫酸钠作用和副作用仍需要通过进一步的研究来确定。

如果您想了解详细的临床试验内容，请参阅相关文献。

参考文献

1. http://www.cncfhope.org/Neuroblastoma_Related_Hearing_Loss
2. <https://www.childrenoncologygroup.org/index.php/accl0431>
3. Sabo DL. The Audiologic Assessment of the Young Pediatric Patient: The Clinic. Trends in Amplification. 1999; 4(2):51-60.
4. <http://www.news-medical.net/news/20161202/New-treatment-prevents-chemotherapy-induced-hearing-loss-in-children-with-cancer.aspx>
5. <http://www.chla.org/press-release/treatment-significantly-reduces-chemotherapy-induced-hearing-loss-children>

5. 儿童癌症患者的饮食和营养

原创：歌伶

我们经常收到患儿家长发来的消息，询问孩子在治疗期间饮食的注意事项。充足的营养不仅是手术和放化疗后恢复健康的关键因素，也会影响孩子未来的身体发育。在以前的文章里，我们请过有经验的家长介绍孩子化疗期间的饮食调理（见[《幼儿化疗期间的饮食调理经验谈》](#)）。在今天的文章里，我们参考美国癌症协会和斯隆癌症中心的资料，向您介绍美国医学界对儿童癌症患者的饮食建议。

儿童癌症患者的饮食问题

多数儿童癌症患者都会出现不同程度的饮食问题。不仅手术和放化疗会影响患者的饮食，肿瘤本身以及其他身体和情绪的因素也能影响患者的营养摄入和吸收。一般来说，下面的这些原因都可能造成患者营养不良：

1. 患者的消化道（口腔、胃、肠道）有肿瘤生长，直接影响食物的消化和吸收。
2. 手术、化疗和放疗可能会损伤消化道，引起恶心、呕吐、腹泻、便秘和食欲不振等症状。
3. 化疗可能引起口腔、咽喉或食道干燥或发炎，造成咀嚼和吞咽困难。
4. 疾病和治疗可能会影响味觉和嗅觉，有些患者会不喜欢平时爱吃的东西。
6. 在感觉疲倦、身体不适、疼痛、或情绪低落时，患者经常会出现食欲不振。
7. 患者在治疗期间有时需要完全禁食或减少饮食，解除饮食限制后可能会出现食欲减退。

有研究表明，确诊时营养状况较差的儿童实体瘤患者（尤其是肿瘤还处于局限阶段的患者），其生存状况不如营养状况良好的患者。另外，患者的营养状况也和实体瘤的复发状况相关。在复发的病例中，营养状况好的通常复发时间也相对更晚。我们在文献中找到了一项针对四期神经母细胞瘤病例的研究，其统计数据也支持了以上的结论。

下面，我们来介绍针对具体饮食问题的应对办法。

口腔和咽喉疼痛

如果孩子感觉口腔或咽喉疼痛，家长应该让他们吃冷的或室温的食物，这是因为热的或温的食物会刺激口腔和咽喉。家长可以尝试让孩子吃不同温度的食物，找到他们觉得最舒服的温度。

家长要给孩子吃软的食物，便于咀嚼和吞咽，例如：

- 酸奶、冰淇淋、牛奶和奶昔
- 桃、梨、香蕉，西瓜、哈密瓜、苹果泥或其他比较软的水果
- 奶酪、土豆泥或通心粉
- 蛋羹、炒鸡蛋

- 果冻布丁
- 米粥、燕麦粥或煮过的麦片
- 蔬菜泥，如豌豆泥和胡萝卜泥
- 肉泥

孩子喝水的时候可以用吸管，减少对口腔的刺激。家长还要帮助或督促孩子漱口和刷牙，清除口腔内的残留食物和细菌。如果孩子感觉牙齿或牙龈疼痛，不愿意刷牙，家长可以询问牙医有没有特殊设计的工具来清理牙齿和口腔。家长也可以让医生提供有轻度麻醉作用的含片或喷剂，帮孩子减轻疼痛。

嘴唇干裂和口腔干燥

在治疗期间，孩子可能会有嘴唇干裂和口腔干燥情况，这也能导致咀嚼和吞咽困难。如果发生了这样的情况，家长要注意以下几点：

- 给孩子吃较软的食物。
- 给孩子一些甜的和酸的食物和饮料（比如柠檬汁、冰棍、酸奶和口香糖等），促进唾液分泌。需要注意的是，如果孩子觉得口腔和咽喉疼痛，家长就不能让他们吃太甜和太酸的东西，这些食物会刺激发炎的部位。由于吃糖太多会有蛀牙，家长可以让孩子吃使用甜味剂的食物和饮料。
- 在烹调的时候，家长可以多用一些酱汁、肉汁和沙拉酱，让食物更容易吞咽。在吃饭的时候，孩子可以隔几分钟喝一小口水。
- 如果孩子嘴唇干裂，可以抹保湿的唇膏或者专门的软膏，严重时要找口腔医生。

食欲不振

如果孩子食欲不振，家长应当在吃饭的时候尽量调动孩子的情绪，比方说在吃饭的时候让他们看喜欢的电视节目或者听音乐，请朋友来和他们一起吃饭，也可以改变就餐环境，在不同的时间和不同的地方吃饭。家长甚至可以尝试野餐，或在家里模拟野餐的环境，让孩子觉得好玩。另外，**家长要尽量等孩子有饥饿感后再让他们吃饭，不要强迫他们吃东西——即使吃得很少，也不要**用威胁的语气让他们吃东西。

孩子在治疗期间不需要每天都吃三餐，可以全天多次进食，比方说每隔两到三个小时吃一点零食或点心，也可以每隔 30 到 60 分钟吃少量高热量高蛋白的东西。家长可以试着在每天不同的时间段让孩子吃东西，观察一下他们在什么时候胃口会好一些。

吃东西的时候，**家长要限制孩子的饮水量**，这是因为水喝多了会有饱腹感，影响食量。孩子可以在餐后或其他时间多喝水。

恶心呕吐

很多孩子在化疗和放疗期间和手术结束后的一段时间内，会出现恶心和呕吐。为了避免或减轻这些副作用，家长要注意调整孩子的饮食：

- **不吃或少吃有强烈气味的食物和辛辣的食物。**一般来说，冷的或室温的食物气味较小，不容易引起恶心。不光是食物，热水和热饮也能引起恶心呕吐。
- **少吃油腻的食物和甜食。**吃这些食物容易有饱腹感，也能引起恶心。
- **以清淡、便于咀嚼和消化的食物为主，**避免重油重盐。
- **少食多餐。**孩子不必一日三餐，每天可以吃六到八次，慢慢吃，每次吃一点。
- 吃饭的地方要凉爽通风，避免烹调或其他气味引起恶心呕吐。
- 如果孩子经常在起床后感觉恶心，家长可以在起床前就让他们吃一些面包或饼干。
- **在孩子感觉恶心的时候，家长不要强迫他们吃平时爱吃的东西。**强迫饮食可能会适得其反，让他们以后更加抵触这些食物。

每餐之后，家长可以让孩子休息一会儿。这是因为饭后活动过多会影响消化，孩子可能会感觉恶心。饭后一小时以内，孩子要尽量坐着，如果他们想躺下休息，也要尽量仰卧。家长可以在饭前和饭后帮孩子漱口或清洁口腔，减少口腔内的引起恶心的气味，大一些的孩子可以用薄荷或者柠檬味的漱口水。

严重的呕吐会引起脱水和电解质下降，**发生呕吐后，要及时给孩子补水。**家长可以鼓励孩子在非就餐时间大量喝水、果汁和运动饮料。他们通常会喜欢透明的凉爽的饮料，不喜欢喝太热或太冷的，吃冰棍和果冻也能补充水分和电解质。在呕吐完全停止以前，不要给孩子吃东西；在呕吐得到控制后，家长可以给他们少量补水。如果喝水没有问题，过一段时间就可以让孩子吃一些流食，比方说米粥、肉汤、泡好的麦片、果冻布丁、酸奶和奶昔等。吃东西的时候要让孩子少量喝水，方便吞咽。适应了流食以后，就可以逐渐恢复常规的饮食。

味觉和嗅觉改变

在治疗期间，孩子的味觉和嗅觉可能会发生变化，**他们有时候会觉得食物有苦味或金属味。**家长可以尝试以下的办法来增进孩子的食欲：

- 准备一些看起来或闻起来好吃的食物。
- 如果孩子觉得水或者饮料的味道或气味不好，可以给杯子加盖，让他们用吸管喝。
- 如果他们抱怨嘴里有金属味，吃饭时可以用塑料餐具来代替金属叉子和勺子，用玻璃杯。
- 让孩子尝试一下以前没吃过的食物和饮料，看他们是不是可以接受新的味道，比方说可以试着把新鲜水果和冰沙、冰淇淋或酸奶混在一起吃。
- 在味觉发生变化以后，有些孩子会觉得红肉的味道或气味不好，这时候家长可以试试其他高蛋白的食物，比如鸡肉、鸡蛋、鱼和奶酪等。
- 为了适应孩子嗅觉的变化，尽量不要烹饪有强烈气味的食物，吃饭时要保持室内通风。

在孩子的口味发生变化以后，家长在准备食物的时候可以适当增加**酸甜口味**，促进孩子的食欲。食物里多加一些糖会降低苦味的感觉。如果孩子没有感觉口腔或咽喉疼痛，家长就可以在烹调的时候多加一些醋或其他酸味的调料。比方说在烹调鱼和肉类的时候用糖、醋、水果或橘子酱调味，很多孩子都喜欢吃咕咾肉和其他酸甜口味的肉类。

孩子在饭前和饭后要漱口，每天按时刷牙。漱口能清洁味蕾，减轻苦味和金属味的感觉，漱口时可以用茶水、淡盐水或者小苏打溶液。如果饭后嘴里还有残留的苦味，可以喝一点柠檬水、吃薄荷糖，或嚼口香糖。

腹泻

频繁腹泻会造成严重脱水。如果孩子在治疗期间腹泻不止，家长必须尽快通知医生。为了避免腹泻，孩子应当**少食多餐，并多吃高蛋白、高热量但纤维含量低的食物**，比如酸奶、米饭、肉汤、面条、完全煮熟的鸡蛋、成熟的香蕉、罐头食品、去皮蒸熟的水果、奶酪、去皮的鸡肉或火鸡、嫩牛肉和肉泥、烤鱼等。孩子要吃室温的食物和饮料，过冷或过热也能引起腹泻。

在腹泻停止以前，孩子不要吃油腻的食物和油炸食品、生水果和蔬菜、高纤维的蔬菜（如西兰花、玉米、豆类、卷心菜和菜花等）、糖分含量高的食品（如甜点、果冻等），也不能喝含咖啡因的饮料、苏打水或碳酸饮料。另外，家长在烹调食物时，不要放辣椒、咖喱和其他刺激性的香料。**发生腹泻的时候，孩子要及时补水和补电解质。**这时候可以吃一些高盐食物，比如撇去油脂的肉汤，也要多吃一些钾含量高的食物，比如香蕉、土豆、桃子和杏等。

参考文献

1. Nutrition for Children with Cancer. Treatment & Support. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/treatment/children-and-cancer/when-your-child-has-cancer/nutrition.html>
2. Helping Your Child Eat During Treatment. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/helping-your-child-eat-during-treatment>
3. Bauer, J., Jürgens, H., & Frühwald, M. C. (2011). Important aspects of nutrition in children with cancer. *Advances in Nutrition*, 2(2), 67–77.
4. Donaldson, S. S., Wesley, M. N., DeWys, W. D., et al. (1981). A study of the nutritional status of pediatric cancer patients. *American Journal of Diseases of Children*, 135(12), 1107–1112.
5. Rickard, K. A., Detamore, C. M., Coates, T. D., et al. (1983). Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in stage IV neuroblastoma. *Cancer*, 52(4), 587–598.
6. Sala, A., Pencharz, P., & Barr, R. D. (2004). Children, cancer, and nutrition—a dynamic triangle in review. *Cancer*, 100(4), 677–687.
7. Brinksma, A., Roodbol, P. F., Sulkers, E., et al. (2015). Changes in nutritional status in childhood cancer patients: a prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, 34(1), 66–73.

6. 神经母细胞瘤：为什么要做 MIBG 扫描？

原创： 嘉杰爸爸

在神经母细胞瘤的治疗中，MIBG 扫描是确定肿瘤分布的重要手段。家长可能会有疑问，为什么做了 PET-CT 或者核磁共振，医生还会要求做 MIBG 扫描？除了扫描，医生有时候还会建议孩子接受 MIBG 治疗，而 MIBG 治疗又是什么？在这篇文章里，我们向您介绍 MIBG 扫描的原理、过程和需要注意的问题，并以新加坡中央医院（Singapore General Hospital）为例，向您介绍 MIBG 扫描的一般流程。

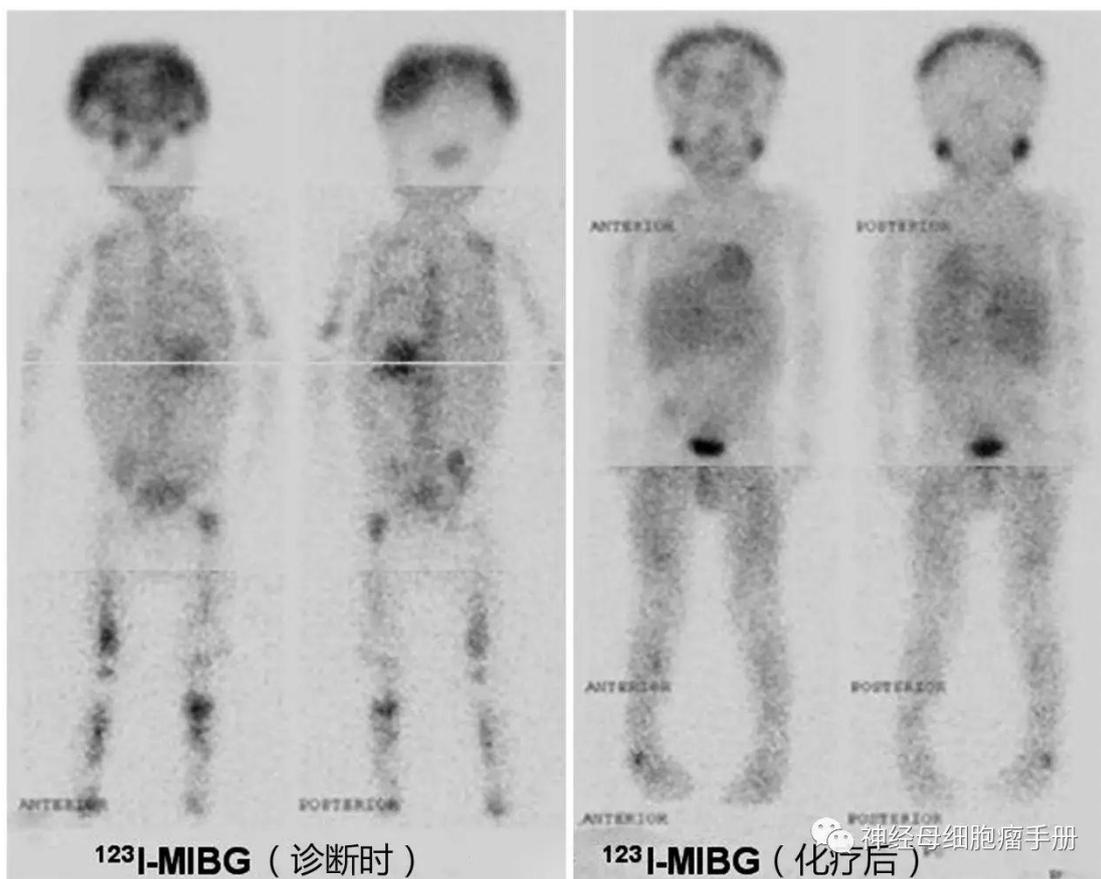
什么是 MIBG 扫描

MIBG 是间碘苄基胍（metaiodobenzylguanidine）的缩写。这是一种放射性药物，可以在某些肿瘤的病灶区域聚集。MIBG 扫描是指以 MIBG 作为显像剂的核素成像手段，利用碘的放射性同位素——碘-131 或者碘-123，进行标记显像。通常来说，碘-123 仅用于成像；而碘-131 既可以成像，也可以通过大剂量使用来破坏肿瘤组织。所以，MIBG 可以用来扫描确定肿瘤的位置和转移范围，有时候也可以作为肿瘤的放疗手段。

MIBG 多用来标记源于神经外胚层的肿瘤，如嗜铬细胞瘤和神经母细胞瘤。MIBG 也可以用于扫描其他神经内分泌瘤，如类癌和甲状腺髓质癌。

在神经母细胞瘤的影像学检查中，MIBG 和 PET-CT 是很多医生的首选，并各具优势：MIBG 扫描对于肿瘤的转移灶，尤其是骨转移的成像较好，而 PET-CT 对于骨髓转移和软组织的成像效果较好。通过 MIBG 扫描，医生可以准确判断肿瘤细胞在全身的分布和大小。治疗完成后，MIBG 扫描也可以帮助医生准确评估肿瘤对治疗的反应。

下图为 MIBG 的扫描结果样图。



MIBG 扫描的优势和问题

- 对于神经母细胞瘤患者来说，MIBG 扫描的结果通常比 CT 和核磁共振更准确。如果 MIBG 扫描和 CT 在同一个部位的影像有差异，医生一般会以 MIBG 扫描的结果为准。
- **MIBG 扫描的结果可能存在假阴性。**大约有 10% 的患者，他们的神经母细胞瘤细胞无法同显像剂结合，他们的 MIBG 扫描结果也就不会显示任何癌组织。所以，医生应尽可能在已知肿瘤存在之后，再建议做 MIBG 扫描。如果 MIBG 扫描无法发现已知的肿瘤，则说明该患者是假阴性，不适合利用 MIBG 扫描进行进一步的诊断。
- **MIBG 扫描的显像剂有辐射，会对胎儿的发育有影响。**如果患者的妈妈已经怀孕，在孩子做 MIBG 扫描期间和扫描结束后 1-2 个星期内，请尽量不要接触孩子，以免对胎儿造成影响。

MIBG 扫描的过程

MIBG 扫描之前，患者要接受静脉注射，将显像剂输入体内。注射部位通常是手臂或者手背，可持续几分钟。有些医院也可能采取静脉输液给药。由于显像剂需要一定时间才能随着血液遍布全身，所以注射完成后，医院不会马上进行扫描。一般来说，扫描可在显像剂注射后的第 24、48 或者 72 小时进行。扫描的时间大约为 1 小时。扫描时，患者需要根据医生指示，换上操作服装，并移去身上可能干扰图像的金属和其他物品。

人体的甲状腺可能会摄取显像剂中的游离碘，并导致损害。从注射显像剂的前一天开始，医生会让患者服用碘溶液（通常为 Lugol's iodine solution 或 SSKI 滴液）或者高氯酸盐以保护甲状腺，直到扫描结束后的 1-3 天。

有一些药物会干扰 MIBG 的标记过程。因此在显像剂注射之前，医生会要求患者停止服用以下药物，如鸦片类药物、三环抗抑郁药、拟交感神经药、胺碘酮、利血平、胍乙啶、钙通道阻滞剂和 ACE 抑制剂等。

新加坡中央医院的 MIBG 扫描流程

1. 预约：新加坡的 MIBG 显像剂要从美国购买，一般应提前一个月和医院预约。国内医院可能不需要等这么久。
2. 服用碘溶液：确认扫描日期后，患者须开始服用碘溶液，以防止甲状腺吸收过多的放射性显像剂。从显像剂注射的前一天到之后的第六天（共计一周），患者须每天口服碘溶液三次，每次 0.15 毫升，可以混合果汁或糖水服用。
3. 注射显影剂：医生将 10-15 毫升显像剂经静脉推注，用时约 5 分钟。注射完成后，应观察患者的血压和心率。如果半小时以内无异常，患者就可以回家了。
4. 扫描：有些医院是显像剂注射 24 小时后进行首次扫描，有些是在显像剂注射 48 小时后。新加坡中央医院是在 48 和 72 小时后扫描，所以打完显像剂后会休息一天，之后要连续两天到医院扫描。请注意医院的具体要求。

扫描设备如下图。患者须静卧 30-60 分钟。如果孩子太小，不能保持静止，则需要全身麻醉以保证图像质量。



5. 新加坡中央医院 MIBG 扫描的时间安排：
第零天（显像剂注射的前一天）：开始服用碘溶液。

第一天：注射显像剂。

第二天：休息。

第三天：第一次扫描（显像剂注射 48 小时后）。

第四天：第二次扫描（显像剂注射 72 小时后），过程同第三天。

第五天和第六天：继续服用碘溶液。

6. 费用：在新加坡中央医院做 MIBG 扫描的费用约为人民币一万元（2016 年 7 月）。

参考文献

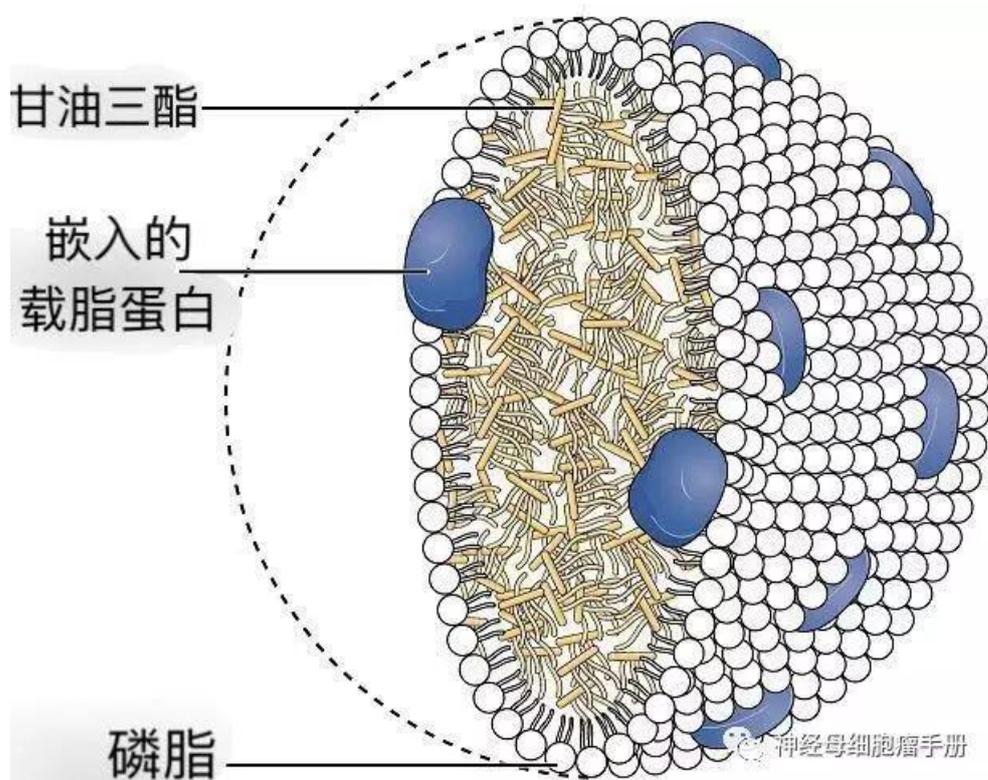
1. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project.
<http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.11101352>
2. Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R, Michon J, Giammarile F, Lewington V, et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123) I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: A report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. Br J Cancer. 2010;102:1319–26.
3. Timmers, Henri J. L. M. et al. “Comparison of 18F-Fluoro-L-DOPA, 18F-Fluoro-Deoxyglucose, and 18F-Fluorodopamine PET and 123I-MIBG Scintigraphy in the Localization of Pheochromocytoma and Paraganglioma.” The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 94.12 (2009): 4757–4767. PMC. Web. 6 Mar. 2017.
4. How is neuroblastoma diagnosed? American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
5. MIBG scan. Canadian Cancer Society.
<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/metaiodobenzylguanidine-mibg-scan/?region=on>
6. MIBG scan. SickKids.
<http://www.aboutkidshealth.ca/En/HealthAZ/TestsAndTreatments/Tests/Pages/MIBG-scan.aspx>
7. MIBG scan. Cleveland Clinic. <http://my.clevelandclinic.org/health/articles/mibg-scan>

7. 乳糜漏的预防和护理

原创： 嘉杰爸爸

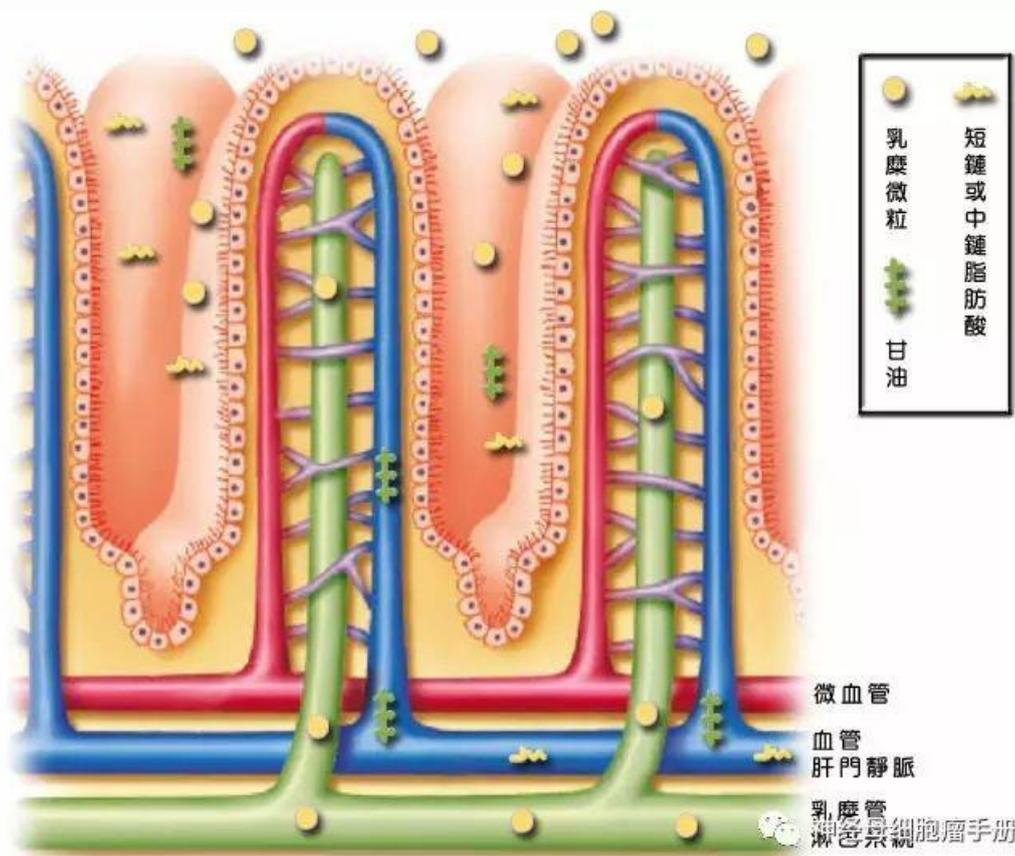
乳糜和乳糜管

首先要说一下什么是乳糜。**乳糜微粒**是血浆五种主要脂蛋白之一，也是体积最大和密度最小的一种。乳糜微粒的主要成分为甘油三酯（85-92%）、磷脂（6-12%）、胆固醇（1-3%）和蛋白质（1-2%）。食物经过消化吸收后，分解的脂肪在小肠上皮细胞装配而成乳糜微粒，先通过乳糜管进入淋巴系统，再通过胸导管进入血液。此时的淋巴液因为吸收了乳糜颗粒，形成白色乳状液，称为**乳糜**。



乳糜微粒结构示意图

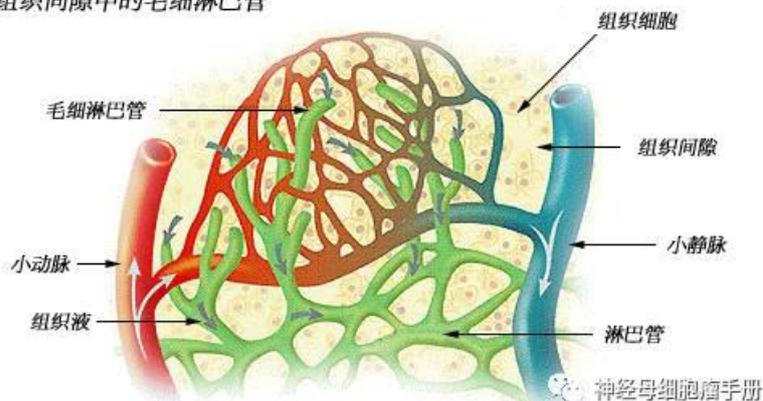
乳糜管就是分布在小肠的肠管和肠系膜的毛细淋巴管，位于肠绒毛中心部位的称为中央乳糜管（下图中绿色的管道）。



淋巴系统有以下几个主要功能：

1. **引流组织液和淋巴液，与静脉沟通。**淋巴液可以平衡血液和组织液。正常的淋巴液是黄色清亮液体（类似血清）。
2. **吸收脂肪。**在肠道黏膜的小淋巴管负责吸收脂肪和脂溶性物质（如一些维生素），成为乳糜，这些营养经由淋巴系统进入血液。
3. **免疫功能。**淋巴系统参与免疫反应，防御微生物的感染。

组织间隙中的毛细淋巴管



什么是乳糜漏

首先要说一下淋巴循环。身体内各处淋巴毛细管收集淋巴液后通过右淋巴管和胸管汇入静脉，再通过心脏回到血液循环，这个过程称为淋巴循环。而小肠毛细淋巴管收集的乳糜，也通过相同的途径进入淋巴-血液循环。

神经母细胞瘤经常会和人体组织血管包绕在一起，为了把肿瘤尽可能的切干净，有时候医生会切掉一部分和肿瘤粘连的组织。如果不慎切断了淋巴管，那么就有可能造成乳糜漏。

如果不及时处理乳糜漏，会引起腹腔或者胸腔积液，导致电解质和蛋白质大量流失，严重时还会损害内脏造成乳糜胸，危及生命。

乳糜漏的诊断

乳糜漏的确诊比较容易。一般术后 1-2 天后还有每天 100-4000 毫升的液体从腹腔引流，颜色黄色清亮类似血清，基本可以确定是淋巴液的乳糜漏。食物含有脂肪或奶时，如果进食后引流液体变成乳白色，进一步可以确定是乳糜漏，需要治疗了。

如何预防和治疗乳糜漏

手术时的预防：由于术中辨认乳糜管较困难，因此手术医生的经验很重要。手术中要注意观察，一旦切断及时缝合处理。新加坡的手术医生建议病患在手术前一晚食用大量油炸食品和奶制品，这样手术时一旦切破乳糜管，会有大量白色液体漏出易于辨识处理。

手术后的治疗：手术后根据乳糜漏的程度（主要看引流管每天流出多少毫升液体），有不同的治疗方法。

1. **引流：**对于轻度乳糜漏患者，引流 3-5 天，引流量逐日减小，内部淋巴管自动愈合。当日引流量小于 30-100 毫升，医生凭经验就可以决定拔掉引流管让其自愈。
2. **局部加压包扎：**局部加压包扎配合通畅引流可达到良好治疗效果。有些医生不让引流管外排积液，让积液留在体内，使乳糜管在积液外压下有机会愈合。
3. **饮食控制：**给予高热量、高蛋白、低钠、低脂肪饮食。食物中应仅含中链甘油三酯，直接经门静脉吸收，减少乳糜液量。严重的病例可禁饮食，改为静脉营养支持 2-3 周，保证完好的凝血功能，利于淋巴管的创口愈合。
4. **生长抑素：**对于某些较严重的乳糜漏病例，如果静脉营养无效，联合使用生长抑素可取得明显治疗效果。新加坡一般使用奥曲肽（Octreotide）作为生长抑制激素。
5. **二次手术：**如果以上方法都不奏效的情况下，二次手术就是唯一的选择了，手术缝合成功率 100%，只是患者要再受一次苦。

家长术后要注意什么

家长在手术后要注意孩子几个情况：

1. **引流管每天流出量。**通常开始引流液会混有一部分血丝，一天后应该颜色清亮，数量逐日减少。一般到日流量 30-100 毫升以内可以拔管。

2. **饮食。**术后可补充营养液，建议禁食 2-3 天让肠胃功能恢复，也让淋巴管有机会自愈。如果饮食后有乳白色液体流出，证实乳糜漏，建议术后第 1-2 周进行无油无脂饮食。进食后应观察引流管液量和颜色，确保液量和颜色不变的情况下，慢慢增加饮食，然后再逐渐过渡到少油饮食和正常饮食。具体时机，应以引流液量和颜色为判断依据，并咨询医院营养师或者主治医生。
3. **后续观察。**拔管后短期保持饮食不变，继续观察腹部软硬程度和腹围，防止乳糜漏造成积液。

如果拔管后一周没有大的变化，手术乳糜漏这一关就过了。

