神經母細胞瘤的診斷和中醫治療——附兩例報告

陳炳忠 田應芳

（香港註冊中醫學會）

神經母細胞瘤（neuroblastoma）是兒童期最常見的顱外固體瘤，約佔所有兒童癌病的8%~10%[1]。美國每年發現500多例。診斷時的平均年齡2歲，在10歲以上兒童中罕見。我們在香港診治過5例，其中2例兩歲，另3例分別為五歲、六歲和14歲，均經手術切除後病理細胞學檢查確診。

神經母細胞瘤起源於交感神經系統的神經脊細胞（neural crest cell），這些神經細胞分布到身體的許多部位，因此這種腫瘤可在身體許多部位發現，半數以上在腹部發現，偶爾可在胸部、頸部、骨盆等部位發現。神經母細胞瘤分泌多種神經源性物質，包括兒茶酚胺，神經元特異性烯醇化酶（neuronspecific enolase，NSE）和鐵蛋白。75%~90%的患者尿中有高濃度兒茶酚胺代謝產物，並且能反映腫瘤分化程度。其中尿液香草扁桃酸（vanilly mandelic acid，VMA）和高香草酸（homovanillic acid，HVA）濃度測定是診斷神經母細胞瘤和評估病情最常用的檢測項目。其它生物學標誌例如NSE、血清鐵蛋白和神經節苷脂G_{D2}（ganglioside G_{D2}）在大多數神經母細胞瘤患者血清中的濃度也是升高的。這些生物學標誌都沒有特異性，但是能反映疾病的程度和範圍[1,2]。

神經母細胞瘤的細胞遺傳學研究顯示大多數病人有染色體異常。最常見的是出現雙微體染色質（double-minute chromatin bodies，DM）、同源染色區（homogeneously staining regions，HSRs）和一號染色體短臂雜合點的非隨機缺失。出現DMs和HSRs是細胞癌基因MYCN序列擴增（每個細胞有10個以上的序列復製）的表現。約30%的神經母細胞瘤有此特徵。有這種細胞遺傳學表現者，疾病易惡化，預後較差，即使嬰兒期發病或早期診斷者也是如此。

神經母細胞瘤的臨床表現多種多樣，並無特殊的體徵和症狀。最初較常見的是發熱，疲乏和疼痛。最常見的腫瘤部位在腹部（腎上腺或脊柱旁神經節）和胸部（通常為縱隔後）。通常是硬的無痛性腫塊，在腹部觸診或者胸部X-ray檢查時無意中發現。腹部的腫塊可能是腫大的腎上腺或者腹膜後腫瘤，也可能是肝的轉移性腫瘤。兒童可表現為慢性虛弱，煩躁易怒，眼周瘀紫（「熊貓眼」）。骨或骨髓擴散時可出現肩胛腫塊或者骨痛。脊柱旁腫瘤生長達椎間孔可引起脊柱壓迫症狀甚至下肢癱瘓。明確診斷前可能有慢性的腹痛、疲乏、消瘦和發育不良及不明原因的反復發熱。75%的神經母細胞瘤患者在診斷時已經有擴散。最常見的擴散部位是局部或者遠處淋巴結、骨髓、肝臟、皮膚、眼眶和骨（面部骨骼、顱骨、四肢骨）。將近半數患者在診斷時有骨擴散。顱骨和框骨常受累，所以常見眼球突出、眼眶瘀紫和肩胛骨腫塊。初診時罕見肺擴散。頸椎或者上胸部交感神經節受累時可出現Horner氏綜合症（同側瞳孔縮小、上瞼下垂和面部無汗）。偶爾還可見軀幹肌共濟失調、無規則的快速眼球運動（所謂舞蹈眼）和舞蹈腳。少數患者可見眼肌陣攣，是急性小腦病變的表現。這些表現的病理生理學機理不明。慢性水瀉也可發生，有些患者血清中的血管活性腸肽增多，導致腸的蠕動和分泌增加。

疑及神經母細胞瘤時，為確立診斷和瞭解病變範圍，需作一系列檢查。包括體檢、實驗室檢查和影像學檢查。體檢要特別注意血壓、瞳孔大小是否對稱、面部出汗情況、有無下肢無力和其它脊髓受壓及顱內壓增高徵象，並注意身體腫塊、淋巴結腫大、皮膚損害以及肝臟腫大情況。

實驗室檢查包括全血象、肝腎功能、凝血狀況、尿中兒茶酚胺測定、血清NSE和鐵蛋白以及神經節苷脂G_{D2}。這些檢查有助於評估預後。

神經母細胞瘤的分期方法有多種，需要作影像學檢查、活檢和骨髓檢查。CT通常可取代靜脈腎盂造影、動脈造影和下腔靜脈造影。超聲波檢查有助於發現腫塊和導致併發症的重要臟器受壓情況。MRI可更準確地確定病變範圍、脊髓受壓和肝轉移情況。放射性核素如^{131}碘-m-碘苄胍（^{131}I-m-iodobenzylguanidine，MIBG）可更準確更敏感地發現骨性和非骨性病損。獲取腫瘤組織後應作細胞遺傳學分析，檢測MYCN擴增情況。

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

由於神經母細胞瘤的早期症狀和體徵無特徵性，鑒別診斷需考慮到多種病。腹部腫塊需考慮到Wilms瘤、腎積水、肝脾腫大、淋巴瘤、生殖細胞瘤、腸系膜囊腫等。頸和縱隔重要結構受壓導致的上腔靜脈壓迫綜合症需與可引起此綜合症的其它腫瘤鑒別。出現高血壓須與腎臟病和嗜鉻細胞瘤引起的高血壓相鑒別。出現骨痛需與風濕熱、類風濕性關節炎、骨髓炎和急性白血病鑒別。當最初的體徵系由淋巴擴散引起時，需與原發性淋巴網狀內皮系統腫瘤、急性感染、貯存病、原發性血液病等鑒別。

確診依靠組織活檢或者受累骨髓環鑽活檢（trephine biopsy）發現成簇的特徵性多核瘤細胞，結合尿及血清的兒茶酚胺或其代謝產物增多。如果組織學診斷難以確定，可依靠神經母細胞瘤的遺傳學特徵如1號染色體短臂缺失或者MYCN癌基因擴增來支持診斷。

評估神經母細胞瘤預後的因素很多，最有價值的是年齡和分期。早期發現者，預後較好。對於嬰幼兒，瘤細胞DNA含量據報道可預測對化療的反應和預後。最有意義的預後評估因素是診斷時的年齡。診斷時小於12個月者有相當大的機會治癒。病變範圍瀰散的年長兒童預後差。許多生物學標誌被用於評估患兒風險，包括尿兒茶酚胺含量，血清鐵蛋白、NSE、乳酸脫氫酶和神經節苷脂G^{D2}。血清鐵蛋白≧150mg/L；血清NSE≧1500IU/L；MRP（多藥耐藥相關蛋白）陽性表達均預後不良。基於分化程度、有無基質、有無有絲分裂現象和核型的組織學亞型分類也被用於評估預後。生物學和遺傳學的特徵如核型、流式細胞儀測定的DNA指數、MYCN複製數、1p缺失、P-糖蛋白表達、神經生長因子受體TRK-A被利用來把病人分成不同療效反應型。例如，無論年齡大小，MYCN擴增≧10療效差；1p缺失者療效差。而TRK-A高表達者，瘤細胞 DNA含量呈高倍體（DNA指數≧1.0）呈非整倍體者，療效均較好。

在神經母細胞瘤的治療上，I期患者腫瘤局限於原發部位，可完整切除。若腫瘤局限，但因解剖位置例如跨越大血管或者壓迫重要臟器，不能作完整切除，則予放化療。腫瘤範圍瀰散、不能切除者，也予放化療。化療單藥常用者有環磷酰胺，美法倫（melphalan），多柔比星，順鉑，表鬼臼毒素（epipodophyllotoxin），長春新鹼等。聯合化療常用方案有環磷酰胺加多柔比星（阿黴素），順鉑加VP16等。這些治療毒性都較大。停化療藥後用全反式維甲酸30μg/（m2·d），20天/月，共6個月，進行誘導分化，促進惡性的、異常的細胞轉化為良性的、正常的細胞。

神經母細胞瘤高危組患者，西醫治療的5年生存率為30%~50%[3, 4]。我們在香港用中藥治療過的5例中，有3例僅就診過一次即失去聯絡，較長期中醫治療的二例第4期患者至今狀況良好。同其它癌病一樣，神經母細胞瘤的中醫治療也應遵循我們一直提倡的四原則，即抗癌、調補、對症治療和長期治療[5~7]。現將較長期中醫治療的2例報告如下，供同道參考，並希望拋磚引玉，促進神經母細胞瘤中醫治療的探討。

例一（病案號0001520）區某，男，2歲。患兒10個月大時發現第4期神經母細胞瘤，位於左腎上腺，擴散至肝和骨等。二次手術切除左腎上腺和部分肝臟和膽囊，作過放化療和自體骨髓移植。2008年3月CT復查見肝臟有2個低密度小病竈，性質不確定。2008年3月28日開始中醫治療，當時患兒貧血（Hb10.9g/dl），WBC2.86 x10^9，食欲差，大便每日3~4次，舌淡苔白，指紋正常。予土茯苓，白花蛇舌草，連翹，莪術，人參，生白術，茯苓，神曲，山楂，炒麥芽。其後仍然按照抗癌、調補、對症治療三原則加減變換，患兒精神和食慾改善，大便每日1~2次。貧血逐漸糾正，5月20日Hb12.1g/dl，WBC4.49×10^9。2009年9月16日末次就診方為石見穿，半枝蓮，土茯苓，白花蛇舌草，連翹，莪術，浙貝母，人參，生白術，茯苓，神曲，炒麥芽，黃芪，當歸，枸杞子，白芍，生地，淮山藥，山萸肉。當時患兒中醫治療已1年半。現在患兒已8歲，在加拿大上學。

例二（病案號0004982）M. Taylor，男，5歲。患兒2012年3月因倦怠無神，眼圈瘀紫就診，發現第4期神經母細胞瘤，原發部位不明，但骨和骨髓廣泛受累，全血細胞減少。其後經多次化療，病情漸緩解。2013年3月10日經例一家人介紹開始中醫治療，初診方是土茯苓，石見穿，半枝蓮，白花蛇舌草，製龜板，連翹，莪術，熟地，淮山藥，山萸肉，澤瀉，人參，炒白術，雲苓，神曲，黃芪，當歸，仙靈脾，炙甘草。2013年6月4日由美赴港來診，當時食慾欠佳，入眠難，煩躁，手足心熱，多汗，不主動飲水。大便每日2次。體重17kg。舌紅苔薄白，脈細弱。予蚤休，土茯苓，半枝蓮，白花蛇舌草，莪術，連翹，龍膽草，知母，山梔，生地，麥冬，

淮山藥，山萸肉，澤瀉，丹皮，雲苓，人參，生白術，黃芪，白芍，枸杞，浮小麥，生甘草，石見穿。其後仍遵循抗癌、調補、對症治療三原則加減變換。目前一般狀況良好，仍在中西醫合作治療中。

神經母細胞瘤中醫治療的實驗和臨床研究資料甚少。加拿大多倫多兒童醫院報道薑黃和白藜蘆醇（resveratrol）引起神經母細胞瘤的細胞凋亡[8]，並認為其機理是啟動p53。有研究指[9, 10]白藜蘆醇對小鼠神經母細胞瘤有抗腫瘤作用，能顯著增加瘤細胞的凋亡。有資料指玉蜀黍黃素（zeaxanthin）[11, 12]可以誘導神經母細胞瘤凋亡。

參考文獻

[1] Abeloff M, Doroshow J, Tepper J. et al. Abeloff ‘s Clinical Oncology. 4th ed, Churchill Livingstone, 2008:2091~6

[2] 夏同禮主編：腫瘤實驗診斷學，北京科學技術出版社，北京，2005:201-202

[3] http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/ (Last Revised: 01/17/2013)

[4] Gatta G, Botta L, et al., Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE- 5-a population-based study. Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):35-47

[5] 陳炳忠，田應芳. 惡性腫瘤的診斷和中醫治療。萬里機構，萬里書店出版，香港 2012:84-88

[6] 陳炳忠，田應芳. 中醫治療癌症的體會. 中醫雜誌, 2006, 6(47):191~192.

[7] 陳炳忠. 中醫治療香港癌症患者1192例的體會. 世界中醫藥，2008，3(增刊):51~52

[8] Liontas A, Yeger H. Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma. Anticancer Res. 2004; 24(2B):987-98

[9] Pizarro JG, Verdaguer E, et al., Resveratrol inhibits proliferation and promotes apoptosis of neuroblastoma cells: role of sirtuin 1. Neurochem Res. 2011; 36(2):187-94

[10] 周家駒，謝桂榮，嚴新建. 中藥原植物化學成分手冊，化學工業出版社，北京，2004：770，974

[11] Ray Sahelian. Zeaxanthin supplement and health benefit for vision, eyesight and ocular nutrition, benefit for cataract prevention. www.raysahelian.com/neuroblastoma.html

[12] Maccarrone M, Bari M, et al., The photoreceptor protector zeaxanthin induces cell death in neuroblastoma cells. Anticancer Res. 2005; 25(6B):3871-6.

（編委：王冠明審校2014.03.30）

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved