

## 兒童神經母細胞瘤簡介

### 什麼是神經母細胞瘤

神經母細胞瘤是一種好發於兒童的惡性腫瘤。依據 2016 年臺灣兒童癌症基金會的統計，當年度共有 21 位小於 18 歲兒童的新發神經母細胞瘤病例，男生數目（12 例）略大於女生（9 例）。此病多侵犯幼童，超過九成診斷於 5 歲之前，很少於 10 歲後發病，是嬰兒期最常見的固態腫瘤，也是兒童特有的腫瘤。神經母細胞瘤的癌細胞由胚胎時期的神經脊細胞（neural crest cells）癌化而成。然而是什麼因素導致這些癌化過程？許多學者投入相關研究，但目前仍無法找到關鍵答案。

### 神經母細胞瘤有什麼症狀

作為神經母細胞瘤起源的神經脊細胞，在胚胎發育過程中部份分化為交感神經，故神經母細胞瘤可以生長在任何交感神經分布的部位。其中約五成的腫瘤發源於腎上腺（adrenal gland），但頭頸、胸部、腹部、骨盆腔內皆有病例報告。起初症狀多由於腫瘤局部壓迫，最常見是腹部腫塊，其他包括腹脹、消化不良、便秘、呼吸異常、解尿異常等等。由於患童大多年紀小無法清楚表達，且症狀跟許多兒科其他常見疾病相似，使得初期診斷十分困難。隨著疾病進展，漸漸病童表現出不明原因發燒、血球低下、皮下出血、骨頭疼痛。甚至壓迫神經造成感覺異常、步態不穩、癱瘓；或是腫瘤侵犯造成眼球突出、眼眶周圍瘀青，形成類似浣熊眼（Raccoon eyes）的黑眼圈。此外，腫瘤也會分泌一種叫作兒茶酚胺（catecholamines）的物質，造成高血壓、腹瀉、心悸、盜汗等等不適。

### 神經母細胞瘤會遺傳嗎？

神經母細胞瘤是否跟遺傳有關是許多父母關心的問題。確有極少數帶異常基因的家族患有「家族性神經母細胞瘤」（Familial Neuroblastoma）。這類病人發病時間較早、且容易同時患有其他中樞神經或腸道神經系統方面疾病。所幸這類病人僅占全部病人 1~2%，因此絕大多數的案例都是偶發性，而非遺傳得來的。

### 神經母細胞瘤如何診斷？

當兒科醫師懷疑神經母細胞瘤時，將安排一系列檢查。除了基本血球計數、肝腎功能及血液電解質外，影像檢查（如 X 光、超音波、電腦斷層或核磁共振）也可協助判斷腫瘤的大小及位置。在骨髓或是腫瘤的病理切片中發現癌細胞常是診斷的必要條件。腫瘤分泌的兒茶酚胺經人體代謝後形成「香莢杏仁酸」（Vanillylmandelic Acid, VMA）後經尿液排出。因此檢驗尿中 VMA 的濃度亦可幫助診斷。

## 神經母細胞瘤的分期系統

每個病人病況不同，預後不同。目前治療上會依據病人發病年齡、腫瘤期數、腫瘤基因變化及病理組織型態等預後因子，病人的嚴重度與預後，將病人分群治療。以此為基礎，醫師可以為患者量身打造最恰當的治療策略。目前神經母細胞瘤的腫瘤期數分期系統較為大家常用熟知的是「INSS」系統（International Neuroblastoma Staging System）。簡略說明如下：

International Neuroblastoma Staging System <sup>24</sup>	
期數	說明
1	局部腫瘤，可經手術完全切除。除了與腫瘤完全相鄰的淋巴結以外無淋巴侵犯。
2A	局部腫瘤，手術無法完全切除。除了與腫瘤完全相鄰的淋巴結以外無淋巴侵犯。
2B	局部腫瘤，有同側非腫瘤相鄰淋巴結侵犯，且無侵犯對側淋巴結。
3	單側腫瘤，手術無法完全切除，且已超過身體中線侵犯至對側。 或 單側腫瘤，有對側淋巴結侵犯。 或 身體中線腫瘤，往身體兩側浸潤（但可切除）或有兩側淋巴結侵犯。
4	腫瘤已侵犯至遠端淋巴結或有其他器官轉移（需排除 4S）。
4S	發病時小於一歲，且局部腫瘤符合 1、2A、2B 定義，且限轉移至皮膚、肝臟或骨髓。

※註：本表僅供衛教說明使用，正確疾病分期需由專科醫師判定

大抵來說腫瘤期別越高預後越差，除了 4S 之外。符合 4S 定義的病人雖有遠端轉移，但是對治療反應很好，治癒率超過九成。

另外近年新發展的「INRGSS」系統（International Neuroblastoma Risk Group Staging System）：

International Neuroblastoma Risk Group Staging System <sup>24</sup>	
期數	說明
L1	局部腫瘤，影像學無危險因子(image-defined risk factors)且僅限於單一身體部位(body compartment)
L2	局部腫瘤，有一個或一個以上的影像學危險因子。
M	有遠端轉移（除 MS 以外）。
MS	發病時小於 18 月齡，且腫瘤限轉移至皮膚、肝臟或骨髓。

※註：本表僅供衛教說明使用，正確疾病分期需由專科醫師判定

「INRGSS」系統搭配影像學檢查、腫瘤生化因子與基因特性，能在手術前將低風險與高風險的病人作更好的區分，以利醫師選擇最適合的治療方式。

## 神經母細胞瘤的治療方法

一旦神經母細胞瘤的診斷確定，且經過適當的分期後，便會立即開始進行治療。治療的種類與強度主要取決於每個人疾病的嚴重度。舉例來說：若是小範圍的局部腫瘤，且沒有特殊基因變化，那治療可能選擇手術完全切除後加上低強度的化療，某些病人甚至可以不用化療便達到治癒的目的。但若是已遠端轉移，或是腫瘤本身帶有像是 MYCN 這類使腫瘤更具侵略性的基因突變，可能除了手術、高強度化療與口服 13-順式 A 酸 (13-cis retinoic acid, Isotretinoin) 外，需加作放射治療甚至自體幹細胞移植才有治癒的可能。

## 神經母細胞瘤與免疫療法

近年來癌症相關的免疫療法 (Immunotherapy) 蓬勃發展，神經母細胞瘤也不例外。神經母細胞瘤細胞表面上常可發現一種叫「GD2」的分子，科學家們因此合成一種所謂「anti-GD2」的單株抗體 (dinutuximab)。**anti-GD2** 與癌細胞上的 GD2 結合，進而幫助我們人體的免疫系統對抗神經母細胞瘤之腫瘤細胞。目前研究顯示 **anti-GD2** 單株抗體合併其他療法對於高風險的神經母細胞瘤病人具有成效，然而是否適合用在所有神經母細胞瘤病人，尚待更多研究。

## 結語

萬一家中寶貝罹患神經母細胞瘤，對父母及家庭一定是一大衝擊。其實隨著醫藥進步，此病的治癒率已較上個世紀提高許多。臺大兒童醫院兒癌團隊是專業的多專科團隊，除了針對腫瘤治療的各次專科醫師外，也提供護理師、藥師、營養師、社工師等跨領域醫療照護。社會上也有兒童癌症基金會、臺灣神經母細胞瘤病友關懷協會等團體，陪病友及家庭共同面對疾病，度過難關。

## 參考資料：

1. 中華民國兒童癌症基金會兒癌衛教手冊
2. 美國國家癌症研究所網站：  
<https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq>
3. Nelson Textbook of Pediatrics, 20<sup>th</sup> edition, chapter 498.
4. Oncogene. 2008 Jan 17;27(4):469-76.
5. Expert Rev Anticancer Ther. 2017 Oct; 17(10): 889–904.

小兒部血液腫瘤科醫師 王唯豪

小兒部血液腫瘤科主治醫師 張修豪