

·论著·

伴副肿瘤综合征儿童神经母细胞瘤 临床特征分析



全文二维码



开放科学码

刘登辉 唐湘莲 黄 召 周宇翔 李 勇

【摘要】 目的 探讨伴有副肿瘤综合征儿童神经母细胞瘤的临床特点、治疗策略及预后。 **方法**

回顾性分析湖南省儿童医院 2010 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 9 例伴副肿瘤综合征神经母细胞瘤患者的临床资料,包括一般资料、副肿瘤综合征症状、肿瘤情况、治疗策略及预后。随访截至 2020 年 6 月 1 日。 **结果** 9 例中男 5 例,女 4 例;起病年龄为 19.0~48.2 个月,出现副肿瘤综合征症状至确诊神经母细胞瘤后开始治疗时间为 2.1~5.7 个月;神经系统受累 5 例,消化系统受累 2 例,心血管系统受累 1 例,血液系统受累 1 例(骨髓未受累);组织学分类:神经母细胞瘤 3 例,其中预后良好型 2 例,预后不良型 1 例;节细胞性神经母细胞瘤 6 例,其中结节型 2 例,混杂型 4 例。国际神经母细胞瘤分期系统(International Neuroblastoma Staging System, INSS)临床分期:Ⅱ期 7 例,Ⅲ期 2 例。美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)危险度分组:低危组 3 例,中危组 6 例。肿瘤 *N-MYC* 基因均无扩增;采用手术、系统化疗和(或)间断大剂量人血丙种球蛋白、糖皮质激素治疗等综合治疗可缓解副肿瘤综合征;所有患者获有效随访,随访时间 23.0~67.5 个月,平均随访(34.5±8.2)个月,无事件生存率 66.7%,总体生存率 100%。 **结论** 副肿瘤综合征在儿童神经母细胞瘤中可累及多个系统,但以神经系统最为常见,尽早切除原发肿瘤病灶、系统化疗及免疫抑制等综合治疗可有效缓解副肿瘤综合征,伴副肿瘤综合征的儿童神经母细胞瘤预后良好。

【关键词】 副肿瘤综合征;神经母细胞瘤;儿童

【中图分类号】 R726 R73

Clinical features of neuroblastoma in children with concurrent paraneoplastic syndrome. Liu Denghui, Tang Xianglian, Huang Zhao, Zhou Yuxiang, Li Yong. Department II of General Surgery, Children's Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, China. Corresponding author: Li Yong, Email: liyongpuwaike@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics, treatment strategies and prognoses of neuroblastoma (NB) in children with paraneoplastic syndrome. **Methods** From January 2010 to December 2019, clinical data were retrospectively analyzed for 9 NB children with concurrent paraneoplastic syndrome. And analysis was performed for clinical data, symptoms of paraneoplastic syndrome, therapy methods and prognosis. **Results** 9 patients presented with paraneoplastic syndrome. There were 5 boys and 4 girls with a median onset age of 32.0(19.0-48.2) months. The period from an occurrence of paraneoplastic syndrome symptoms to starting treatment upon a definite diagnosis was 2.1 to 5.7 months. The involved system was nervous ($n=5$), digestive ($n=2$), cardiovascular ($n=1$) and hematological ($n=1$). The histopathological classification was neuroblastoma ($n=3$), including differentiated ($n=2$) and poorly differentiated ($n=1$) type. And the pathological type was ganglion cell neuroblastoma ($n=6$), including nodular ($n=2$) and mixed ($n=4$). INSS was Ⅱ ($n=7$) and Ⅲ ($n=2$). Clinical risk was low($n=3$) and intermediate ($n=6$) by Children's Oncology Group(COG). *N-MYC* was not amplified. Resection of primary tumor was followed by systemic chemotherapy and/or immunotherapy with intermittent high-dose intravenous immunoglobulin, glucocorticoid impact. Paraneoplastic syndromes became markedly relieved. The average effective follow-up period was (34.5±8.2)(23.0-67.5)

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.04.009

基金项目:湖南省儿童医院 2020 年度院级科研基金资助项目;湖南省自然科学基金-面上项目(编号:2018JJ2210)

作者单位:湖南省儿童医院普外二科(湖南省长沙市,410007)

通信作者:李勇, Email: liyongpuwaike@163.com

months, event-free survival rate 66.7% and overall survival rate 100%. **Conclusion** Paraneoplastic syndromes in NB may involve multiple systems and nervous system is the most common target. Most cases of paraneoplastic syndrome responded to tumor resection, systemic chemotherapy and immunosuppression. Often NB children with concurrent paraneoplastic syndrome have an excellent prognosis.

【Key words】 Paraneoplastic Syndrome; Neuroblastoma; Child

副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome, PS)为恶性肿瘤伴发的临床症候群,目前认为这些症候群与自身免疫因素有关,而并非肿瘤直接侵犯、转移或治疗后遗症所致^[1]。恶性肿瘤中10%~15%合并PS,且可出现一种或多种临床症状^[2]。神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童常见的实体肿瘤之一,绝大部分患者的临床表现与原发肿瘤的位置、是否转移及转移部位有关^[3],但少数患者首先表现为长期持续发热^[4]、重症肌无力^[5]、走路不稳共济失调^[6]、顽固性水样腹泻^[7]、儿茶酚胺代谢异常的高血压^[8]、异位库欣综合征^[9]、电解质紊乱^[10],少数还会出现皮疹、过敏性紫癜^[11]等。以PS起病的NB患者临床表现复杂,且出现的时间与肿瘤不一致,易造成临床诊断困难,从而延误治疗。本研究回顾性分析湖南省儿童医院收治的9例伴有副肿瘤综合征神经母细胞瘤患者的病例资料,对其临床特点、治疗策略及预后进行总结,以提高对本病的认识和临床诊疗水平。

材料与方法

一、一般资料

回顾性分析2010年1月至2019年12月由湖南省儿童医院收治的9例伴副肿瘤综合征神经母细胞瘤患者的临床资料,其中男5例,女4例;中位年龄32.0个月。发病到确诊NB的治疗时间2.1~5.7个月,中位时间为3.9个月。采用最新修订的国际神经母细胞瘤分期系统(International Neuroblastoma Staging System, INSS)标准临床分期,危险度分组参考美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)标准。所有患者术后获得病理诊断,3例确诊为NB,预后良好2例,预后不良1例;6例确诊为节细胞性神经母细胞瘤,结节型2例,混杂型4例;INSS临床分期:Ⅱ期7例,Ⅲ期2例;COG危险度分组:低危组3例,中危组6例。

二、诊断方法

记录患者的诊断年龄、肿瘤部位、副肿瘤综合征症状的出现至NB确诊时间、治疗经过及转归情况。

根据临床表现、体格检查、实验室检查病初时神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、尿香草扁桃酸(vanillyl mandelic acid, VMA)、尿高香草酸(homovanillic acid, HVA)。所有患者行*N-MYC*基因检测以及骨髓穿刺检查,影像学检查^[12]包括B超、CT、磁共振成像、¹⁸F-FDG/PET-CT、骨扫描,手术后病理检查确诊为NB。并与内科相关科室联合会诊,参考文献或共识,确定副肿瘤综合征NB患者纳入标准及诊断标准^[10,13,14]。患者入院检查及治疗前均签署知情同意书,本研究经医院医学伦理委员会批准通过(批准文号:HCHLL-2020-80)。

三、综合治疗

严格按照标准筛选入组病例,明确副肿瘤综合征NB患者诊断及评估瘤灶,确定INSS分期及COG危险度分组,采用手术、系统化疗和(或)间断大剂量人血丙种球蛋白(high-dose intravenous immunoglobulin, HD-IVIG)、糖皮质激素免疫抑制等综合治疗手段。手术选择开腹和腹腔镜两种手术方式,化疗方案由血液内科制定,PS治疗方面,与内科团队商议共同制定免疫抑制及免疫调节等药物的治疗,一线免疫用药HD-IVIG和(或)糖皮质激素(甲基强的松龙或醋酸泼尼松片)、小剂量环磷酰胺、二线用药利妥昔单抗(美罗华)等。

结 果

一、临床表现及检查结果

本组9例中神经系统受累5例,消化系统受累2例;心血管系统受累1例,血液系统受累1例(骨髓未受累)。原发肿瘤病灶位于单侧肾上腺5例,腹膜后3例,骶前区1例。1例腹膜后病灶存在肿瘤局部椎体侵犯,其余患者未见骨髓及远处转移(表1)。

二、治疗及随访结果

本组9例在确诊NB后转我科手术治疗。神经内科5例确诊NB前予以HD-IVIG,剂量 $400\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续使用5天;甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)冲击治疗($15 \sim 20\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot$

d⁻¹)连续使用 3 天,每月一次,治疗时长为 2.6 ~ 5.5 个月。其中有 2 例经上述治疗后 PS 症状明显改善,确诊 NB 后接受手术、术后化疗和继续免疫治疗,至 PS 症状消失;另外 3 例术前 PS 症状无改善,手术后予以化疗及免疫治疗 PS 症状缓解,但未消失。消化内科 2 例出现 PS 症状至获得 NB 诊断时间分别是 3.1 个月、2.5 个月,予以补液、肠内外营养支持、纠正水电解质及酸碱平衡紊乱、止泻、奥曲肽等对症支持治疗,确诊 NB 后接受手术、化疗等治疗。心血管内科 1 例诊断川崎病患者,予以阿司匹林、HD-IVIG 及 MP 序贯治疗,3 个月后确诊 NB 转我科手术,术后接受 4 周期化疗,PS 症状消失。血液内科 1 例表现为瘀点瘀斑、血小板减少,确诊 NB 较早,予以 HD-IVIG 和糖皮质激素冲击治疗,手术前输注血小板 5 个单位,改善凝血功能等,转我科手术,术后接受 4 周期规律化疗。目前 9 例患者均获有效随访,随访时间为 4.0 ~ 37.0 个月,未见肿瘤复发,且无肿瘤微小残留病灶。3 例累及神经系统副肿瘤综合征症状未完全消失,表现为语言认知能力下降以及行为共济失调,仍采取激素维持以及康复训练等治疗,其他患者副肿瘤综合征状态/肿瘤转归良好,无事件生存率 66.7%,总体生存率 100%,见表 2。

讨论

NB 是儿童时期常见的恶性肿瘤之一,约占儿童恶性肿瘤的 8% ~ 10%^[3,15]。PS 是指发生在癌症患者体内,肿瘤未转移的情况下引起的远隔自身器官功能异常,而非癌肿直接侵犯所致,可以出现一种或几种副肿瘤综合征^[1]。其临床表现形式各异,患者往往是以先于肿瘤的 PS 症状就诊,可累及神经系统、结缔组织、内分泌系统、消化系统、血液系统以及皮肤、关节等部位,其中以累及神经系统最多见^[4-11]。

文献报道,PS 的发病高峰年龄为 1 ~ 4 岁,约 50% 患者诊断此病时年龄 < 2.5 岁,中位诊断年龄为 28 个月^[16]。本组 9 例诊断时中位年龄 32 个月,略高于文献报道,但仍低于无 PS 症状 NB 患者。研究发现,NB 是儿童中最容易出现 PS 的肿瘤,多种副肿瘤综合征 NB 病例已被报道,且见于 NB 的不同病理类型中,包括节细胞神经母细胞瘤(ganglioneuroblastoma,GNB)和神经节细胞瘤(ganglioneuroma,GN)^[17],但本组中未见 GN 病例,这可能与病例数少有关。副肿瘤综合征临床症状以神经系统功能受累最多

表 1 9 例伴有副肿瘤综合征神经母细胞瘤患者一般临床资料

Table 1 General clinical data of 9 neuroblastoma children with concurrent paraneoplastic syndrome

病例	性别	患者年龄(月)		PS 临床症状及表现	起病初诊断	首次就诊科室	肿瘤原发部位	肿瘤大小(cm ³)	肿瘤标志物			
		首次就诊时	诊断 NB 时						LDH (U/L)	NSE (μg/L)	VMA/Crn (%)	HVA/Crn (%)
1	女	22	26	眼阵挛,肌阵挛/共济失调	金斯布林纳综合征	神经内科	左腹膜后	3.2 × 3.1 × 3.2	405.0	45.7	29.6	3.2
2	男	19	23	眼震颤、双眼睑下垂	重症肌无力	神经内科	左腹膜后	4.5 × 4.8 × 4.2	375.0	36.7	32.5	3.5
3	男	31	35	共济失调/语言认知能力下降	亚急性小脑炎	神经内科	骶前区	3.4 × 3.8 × 4.2	207.0	19.6	33.7	2.8
4	女	48	50	走路不稳,肢体抖动/共济失调	格林巴利综合征	神经内科	右侧肾上腺	3.3 × 4.0 × 3.6	239.0	20.3	29.0	3.0
5	女	32	35	反复腹泻、低钾血症	迁延性腹泻	消化内科	右腹膜后	5.5 × 4.8 × 5.4	634.0	86.4	79.5	17.6
6	男	37	40	持续发热、皮疹及淋巴结肿大	川崎病	心血管内科	左侧肾上腺	3.0 × 2.5 × 3.5	285.0	21.7	30.6	2.6
7	女	46	48	瘀点、瘀斑,血小板减少	血小板减少性紫癜	血液内科	右侧肾上腺	4.1 × 3.2 × 3.0	264.0	18.7	25.7	2.4
8	男	33	39	眼阵挛,肌阵挛,共济失调	金斯布林纳综合征	神经内科	右侧肾上腺	2.6 × 2.9 × 3.3	462.0	50.3	60.4	10.7
9	男	27	30	反复腹泻、电解质紊乱	迁延性腹泻	消化内科	左侧肾上腺	4.3 × 4.1 × 4.4	316.0	29.5	35.5	3.4

表 2 9 例伴有副肿瘤综合征神经母细胞瘤患者治疗经过及随访情况

Table 2 Treatment course and follow-up data of 9 neuroblastoma children with concurrent paraneoplastic syndrome

病例	出现 PS 至手术 治疗时长 (月)	手术 方式	INSS 分期	COG 危险 度分组	病理 类型	N-MYC 基因	化疗 疗程	免疫治疗时间			其他 辅助/ 二线 治疗	PS 症状 好转时间 /消失时间 (月)	副肿瘤 综合征 状态	原发 肿瘤 转归
								HD-IVIG 疗程 (月)	糖皮质激素 足量时间 (月)	糖皮质激素 总疗程 (月)				
1	4	开腹 手术	II	中危	NB (FH 型)	无扩增	6	3	4	9	-	2/缓解, 未消失	-	CR
2	4	开腹 手术	III	中危	GNBn	无扩增	8	4	4	8	-	3/8	稳定	CR
3	4	开腹 手术	II	中危	GNBi	无扩增	6	4	4	10	利妥昔 单抗	3/缓解, 未消失	-	CR
4	2	腹腔镜 手术	II	低危	GNBi	无扩增	4	3	3	6	-	2/6	稳定	CR
5	3	开腹 手术	III	中危	NB (uFH 型)	无扩增	8	-	-	-	奥曲肽	3/6	稳定	CR
6	3	腹腔镜 手术	II	低危	GNBi	无扩增	4	2	3	4	阿司 匹林	2/4	稳定	CR
7	2	开腹 手术	II	低危	GNBi	无扩增	4	2	4	4	环磷 酰胺	2/4	-	CR
8	6	腹腔镜 手术	II	中危	NB (FH 型)	无扩增	6	6	7	10	利妥昔 单抗	4/缓解, 未消失	稳定	CR
9	3	腹腔镜 手术	II	低危	GNBn	无扩增	4	-	-	-	奥曲肽	2.5/5	稳定	CR

见,包括走路不稳、肢体抖动、眼球震颤、双眼睑下垂、共济失调以及语言认知能力下降、Horner 综合征以及眼痉挛-肌肉痉挛-共济失调综合征 (opsoclonus-myoelonus-ataxiasyndrome, OMAS) 等临床表现^[18]。这些又可统称为副肿瘤性神经系统疾病 (paraneoplastic neurologic disorders, PNDs) 或副肿瘤神经综合征 (paraneoplastic neurologic syndrome, PNS)。OMAS 是 PNS 最常见的临床表现形式,其发生率约占 NB 病例数的 2%~3%,而 OMAS 患者中并 NB 者约 50%^[16]。本组中 5 例累及神经系统,无肿瘤转移表现;且因肿瘤原发部位见于肾上腺、腹膜后及盆腔等机体较深部位,体积小,无骨、骨髓及远处淋巴结转移,故建议患者在出现 PS 症状,尤其是在针对 PNS 治疗后症状仍无缓解或缓解不明显时,需高度警惕神经源性肿瘤的可能,行腹部彩超及腹部增强 CT 以排除 NB。而在消化系统受累的患者中,常以顽固性腹泻、电解质紊乱以及库欣综合征等临床症状出现。文献报道,出现消化系统症状直至获得 NB 诊断的时间为 2~10 个月,提示此类 NB 生物学行为为偏惰性,临床疾病进展及诊断较缓慢,这可能与机体肿瘤负荷、病理组织类型及预后有关。尤其在顽固性腹泻的诊治中,患者往往以慢性持续性腹泻、体重减轻、代谢异常为主要临床

特征。因此,血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 分泌性神经源性肿瘤应作为鉴别诊断的一种可能;或者对伴有长期腹泻症状的 NB 患者,术后应检测肿瘤组织中 VIP 的表达情况,为更好地解释临床症状和肿瘤关系提供佐证^[10]。本研究 1 例临床表现为持续发热、皮疹、淋巴结肿大,心脏彩超提示有左冠状动脉扩张 3.9 mm,右冠状动脉扩张 2.4 mm,呈现典型的川崎病 (Kawasaki disease, KD) 症状。据目前文献所报道的累及心血管系统、表现出 KD 症状的病例仅 7 例,免疫系统异常被认为是 KD 伴副肿瘤综合征 NB 患者的主要病因;因而,有学者提出在 KD 规范化治疗后仍有临床症状者,无法采用“一元化”解释患者临床表现时,应考虑是否有肿瘤 (尤其是神经源性肿瘤) 导致患者代谢和免疫紊乱方面的因素。另 1 例表现为瘀点、瘀斑以及血小板减少,临床考虑血小板减少性紫癜诊治,文献报道的这种与恶性肿瘤相关的紫癜患者多见于成年人,且以老年男性居多,儿童病例较少,但本组中该例患者为非典型的过敏性紫癜。目前,在儿童恶性肿瘤中有皮肤疾病表现 (神经母细胞瘤、白血病/淋巴瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增多症等) 者^[14],仅见个案报道^[11]。

目前关于副肿瘤综合征 NB 的治疗尚无统一标

准。切除原发肿瘤是副肿瘤综合征 NB 患者综合治疗中最重要的措施^[1];同时除根据临床分期及术后病理类型进行化疗和必要的放疗外,还需行免疫抑制及免疫调节等综合治疗^[19]。在本组中 2 例顽固性腹泻、电解质紊乱累及消化系统的 PS 患者未行免疫治疗,在发现腹部 NB 后分别采取腹腔镜手术(病例 9)及开腹手术(病例 5)后 PS 症状随即消失,Elzbieta 等^[11]指出这与 NB 细胞分化并分泌 VIP 密切相关,切除原发肿瘤病灶后 VIP 相关难治性水样腹泻明显好转;术后予顺铂(cisplatin, DDP)、依托泊苷(etoposide, VP16)及环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)分别化疗 4~8 周期。累及人体其他机能系统患者需要免疫调节及免疫抑制、手术及化疗等综合治疗。分析其原因如下:一方面,从 PS 的发病机制考虑,尤其在以神经系统症状为主要症状的患者,PS 的发生与免疫介导的宿主抗肿瘤反应密切相关,建议采用免疫抑制和免疫调节等治疗,如糖皮质激素(甲基强的松龙、泼尼松及地塞米松等)、HD-IVIG 以及小剂量 CTX、利妥昔单抗和血浆置换等^[20]。Hasegawa 等^[21]建议采用人免疫球蛋白和血浆置换作为一线治疗方案,以减轻糖皮质激素免疫抑制的不良反应。另外,利妥昔单抗可作为激素、免疫球蛋白治疗效果不佳时的二线治疗手段,但因价格昂贵使用受限;赵文等^[22]发现,在切除原发肿瘤病灶,系统规律化疗基础上应用 HD-IVIG 冲击联合糖皮质激素的免疫治疗方式可有效控制 NB 患者 PNS 症状;美国 COG 的临床试验(ANBL00P2)就是观察糖皮质激素和低剂量化疗的基础上加用 HD-IVIG 对 PNS 患者的长期疗效。另一方面,考虑此类患者疾病的本质是肿瘤,手术及术后化疗仍然是必要的。本研究发现手术及化疗对改善 PS 症状作用明显。伴副肿瘤综合征 NB 患者大多临床分期较早,病理类型多为节细胞 NB,建议予以 4~6 周期化疗,且随化疗进行患者 PS 症状明显缓解,甚至部分病例可完全消失。另伴有川崎病或血小板减少性紫癜的 PS 患者,本身需应用糖皮质激素和静脉免疫球蛋白,甚至小剂量 CTX 的免疫抑制和免疫调节等治疗,以及确诊 NB 后尽早积极手术和规律的化疗,此类 PS 患者治疗效果明显较 PNS 患者要好,且一般无需长期激素维持治疗,本组病例中 2 例患者治疗及预后良好。

神经母细胞瘤预后与 PS 症状轻重无关,一般认为伴副肿瘤综合征 NB 预后较单纯 NB 好,一方面原因是 PS 症状出现先于癌症本身,这必定会引起

家长关注而早期就诊。另一方面,其肿瘤临床分期、组织学类型、*N-MYC* 基因扩增及生物学表现均相对较好。本组病例 9 例患者Ⅱ期 7 例,Ⅲ期 2 例,低危组 3 例,中危组 6 例,*N-MYC* 基因无扩增,无远处淋巴结转移及骨髓浸润,提示肿瘤预后良好。但副肿瘤综合征尤其是在累及神经系统的病例中后遗症常见,研究发现发病超过 30 周才开始治疗的 PS 患者,其遗留严重的神经系统后遗症比率远高于 30 周之前开始治疗的患者^[21]。

总之,PS 出现临床表现较肿瘤本身更早,且并发症较多。对 PS 的充分认识和其产生机制的进一步研究,必定对相关肿瘤的早期诊断、治疗及并发症的预防产生深远的影响,早发现原发肿瘤病灶,尽早采取针对性治疗,有利于改善患者预后。

参考文献

- 1 李杰,李忠元,赵强,等. 儿童神经母细胞瘤伴神经副肿瘤综合征 3 例[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(2):107-108. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.02.003.
Li J, Li ZY, Zhao Q, et al. Neuroblastoma with concurrent neuroparaneoplastic syndrome in children: 3 cases report [J]. Chin J Clin Oncol, 2020, 47(2): 107-108. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.02.003.
- 2 Behin A, Psimaras D, Hoang K, et al. Neuropathies in the context of malignancies [J]. Curr Opin Neurol, 2008, 21(5):534-539. DOI:10.1097/WCO.0b013e32830f226d.
- 3 Kevin C, Arlene N, Emily H, et al. Association of heterogeneous MYCN amplification with clinical features, biological characteristics and outcomes in neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group [J]. Eur J Cancer, 2020, 133: 112-119. DOI:10.1016/j.ejca.2020.04.007.
- 4 赵文,马晓莉,金眉,等. 儿童神经母细胞瘤合并副肿瘤综合征 1 例及文献复习[J]. 疑难病杂志,2013,12(5):392-393. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2013.05.030.
Zhao W, Ma XL, Jin M, et al. Neuroblastoma with concurrent paraneoplastic syndrome in a child: a case report with a literature review [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2013, 12(5): 392-393. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2013.05.030.
- 5 de Buys Roessingh AS, Loriot MH, Wiesenauer C, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome revealing an abdominal neuroblastoma [J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(8): E5-E7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.04.023.
- 6 Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes [J]. Curr Oncol Rep, 2018, 20(11): 92. DOI:10.1007/s11912-018-0721-y.

- 7 Han W, Wang HM. Refractory diarrhea: A paraneoplastic syndrome of neuroblastoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (25): 7929–7932. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7929.
- 8 Pio L, Avanzini S, Mattioli G, et al. Perioperative management of hypertensive neuroblastoma: A study from the Italian Group of Pediatric Surgical Oncologists (GICOP) [J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52 (10): 1633–1636. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.06.027.
- 9 Farhad Z, William F, Ricardo V, et al. Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotropin-releasing hormone in an infant with ganglioneuroblastoma [J]. *Endocr Pract*, 2003, 9 (5): 394–399. DOI: 10.4158/EP.9.5.394.
- 10 Elżbieta C, Beata ZS, Józef K, et al. Uncommon reasons of the digestive tract-related paraneoplastic syndromes in children with neuroblastic tumors: three case reports [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2018, 22 (1): 42–46. DOI: 10.5114/wo.2018.74393.
- 11 Alfath Z, Ferdjallah A, Greengard E, et al. Henoch-Schönlein purpura presenting in association with neuroblastoma: a case report [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 77. DOI: 10.3389/fped.2020.00077.
- 12 胡嘉健, 孙记航, 陈艺伟, 等. 影像学危险因素对儿童腹膜后神经母细胞瘤手术并发症的预测价值研究 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19 (10): 903–908. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.10.008.
Hu JJ, Sun JH, Chen YW, et al. Correlational research between image danger risk factor and surgical complications of retroperitoneal neuroblastoma in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19 (10): 903–908. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.10.008.
- 13 Blaes F, Dharmalingam B. Childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: diagnosis and treatment [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16 (6): 641–648. DOI: 10.1080/14737175.2016.1176914.
- 14 Fink AZ, Gittler JK, Nakrani RN, et al. Imaging findings in systemic childhood diseases presenting with dermatologic manifestations [J]. *Clin Imaging*, 2018, 49: 17–36. DOI: 10.1016/j.clinimag.2017.10.015.
- 15 贺静, 夏慧敏. 神经母细胞瘤的 GWAS 多中心研究经验及临床开展过程中的困境 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18 (1): 9–12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.01.003.
He J, Xia HM. Experiences and dilemmas of GWAS multi-center studies on neuroblastoma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18 (1): 9–12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.01.003.
- 16 Swift CC, Eklund MJ, Kravaka JM, et al. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma [J]. *Radiographics*, 2018, 38 (2): 566–580. DOI: 10.1148/rg.2018.170132.
- 17 Mitchell WG, Blaes F. Cancer and autoimmunity: paraneoplastic neurological disorders associated with neuroblastic tumors [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24 (3): 180–188. DOI: 10.1016/j.spen.2017.08.011.
- 18 Weaver L, Samkari A. Neurological Complications of Childhood Cancer [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24 (1): 60–69. DOI: 10.1016/j.spen.2016.12.005.
- 19 范煦, 鹿洪亭, 周显军, 等. Hisense 计算机辅助系统辅助腹腔镜精准手术治疗儿童肾上腺区巨大肿瘤 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19 (1): 50–53, 58. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.01.010.
Fan X, Lu HT, Zhou XJ, et al. Hisense computer-aided system assisted laparoscopy in the accurate treatment of large adrenal tumors in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19 (1): 50–53, 58. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.01.010.
- 20 Raffaghello L, Fuhlhuber V, Bianchi G, et al. Role of BAFF in Opsoclonus-Myoclonus syndrome, a bridge between cancer and autoimmunity [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94 (1): 183–191. DOI: 10.1189/jlb.0213106.
- 21 Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, et al. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children [J]. *Brain Dev*, 2015, 37 (7): 656–660. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.10.010.
- 22 赵文, 王希思, 黄程, 等. 系统化疗基础上联合大剂量丙种球蛋白及泼尼松对神经母细胞瘤患儿阵挛症状控制的可行性 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33 (18): 1423–1427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.18.014.
Zhao W, Wang XS, Huang C, et al. Feasibility study on the control of clonic symptoms in children with neuroblastoma based upon systemic chemotherapy plus high-dose immunoglobulin and prednisone [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33 (18): 1423–1427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.18.014.

(收稿日期: 2020-09-21)

本文引用格式: 刘登辉, 唐湘莲, 黄召, 等. 伴副肿瘤综合征儿童神经母细胞瘤临床特征分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20 (4): 348–353. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.04.009.

Citing this article as: Liu DH, Tang XL, Huang Z, et al. Clinical features of neuroblastoma in children with concurrent paraneoplastic syndrome [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20 (4): 348–353. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.04.009.