

## · 专题 · 儿童靶向治疗 ·

青少年和成人神经母细胞瘤诊疗策略和挑战：  
病例报告并文献复习

全文二维码

张鑫<sup>1</sup> 金倩涯<sup>2</sup> 袁晓军<sup>1</sup><sup>1</sup>上海交通大学医学院附属新华医院儿童血液肿瘤科, 上海 200092; <sup>2</sup>衢州职业技术学院, 浙江衢州 324002

通信作者: 袁晓军, Email: yuanxiaojun@ xinhumed. com. cn

**【摘要】 目的** 探讨青少年和成人神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)的临床特点、诊治经验及预后。**方法** 本研究为回顾性研究,以上海交通大学医学院附属新华医院接受治疗及随访的1例最初误诊为嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PHEO)的24岁NB患者为研究对象,对其诊断过程、接受抗双唾液酸神经节苷脂(disialoganglioside, GD2)单克隆抗体免疫治疗和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制剂劳拉替尼靶向治疗的临床特点进行分析。以关键词“青少年和成人神经母细胞瘤”检索万方数据库及中国知网相关文献;以“adolescent and neuroblastoma”或“adult and neuroblastoma”为检索词,检索PubMed数据库相关文献。检索截止日期为2021年12月。排除14岁以下和原发颅内NB病例后进行文献复习,总结该群体NB的临床特征、治疗方法以及治疗结局情况。**结果** 患者男,24岁,因体检发现腹部肿块入院,肿瘤原发部位为右侧肾上腺,有淋巴结和骨转移,手术切除腹部肿瘤,经多次病理复核及影像学检查和生物学特征综合分析,确诊为NB。二代测序结果显示存在ALK R1275Q突变。该患者经手术、化疗、放疗及ALK抑制剂联合抗GD2靶向治疗,病情得以控制。检索获得69篇符合要求的文献,共报道142例青少年和成人NB患者,其中男62例,女80例;平均诊断年龄26.5岁。诊断时82例(82/142, 57.8%)肿瘤原发部位在腹部;67例(47.2%)发生远处转移,仅局部病变的患者5年生存率为64.4%,而发生转移者5年生存率为15.7%;139例接受治疗,其中仅3例进行了靶向治疗。中位随访时间21.5个月,总体生存率为41.6%。**结论** 青少年和成人NB罕见,常原发于腹部,较儿童NB异质性更高,预后较儿童NB差,远处转移是青少年和成人NB患者预后的影响因素;针对该人群靶向治疗方案相对缺乏,使用三代ALK抑制剂与抗GD2免疫治疗的靶向治疗对该人群NB可能有效。

**【关键词】** 神经母细胞瘤; 分子靶向治疗; 外科手术; 诊断; 治疗**基金项目:** 国家自然科学基金(82002918)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202306028-005

**Challenges and strategies in the diagnosis and treatment of neuroblastoma in adolescents and adults: one case report with a literature review**Zhang Xin<sup>1</sup>, Jin Qianya<sup>2</sup>, Yuan Xiaojun<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology/Oncology, Affiliated Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; <sup>2</sup>Department of Medicine, Quzhou College of Technology, Quzhou 324002, China

Corresponding author: Yuan Xiaojun, Email: yuanxiaojun@xinhumed.com.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of neuroblastoma (NB) in adolescents and adults. **Methods** Retrospective review was conducted for a 24-year-old NB patient initially misdiagnosed as chromaffin cell tumor treated and followed-up at Xinhua Hospital. Diagnostic process, anti-disialoganglioside (GD2) monoclonal antibody immunotherapy and targeted treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor lorlatinib were examined. We conducted a literature review was performed by searching the databases of Wanfang and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) using such keywords of “adolescent and adult neuroblastoma.” Additionally, PubMed was searched using the keywords of

“adolescent and neuroblastoma” or “adult and neuroblastoma.” The search was conducted until December 2021. The authors excluded cases of NB in patients aged under 14 years and cases of primary intracranial NB with limited information. **Results** This 24-year-old boy was admitted due to an abdominal mass detected during a physical examination. Primary tumor in right adrenal gland with lymph node and bone metastasis was surgically resected. After multiple pathological reviews, imaging examinations and comprehensive analysis of biological characteristics, a definite diagnosis of NB was confirmed. Genetic testing revealed the presence of ALK R1275Q mutation. Surgery, chemoradiotherapy and co-treatment of ALK inhibitor and GD2-targeted therapy resulted in disease control. A total of 69 relevant articles involving 142 cases of adolescent/adult NB were retrieved. There were 62 boys and 80 girls with an average diagnostic age of 26.5 years. At the time of diagnosis, primary tumor was located in abdomen in 82 cases (57.8%). Sixty-seven cases (47.2%) had distant metastasis. The 5-year survival rate for children with localized lesions was 64.4% versus 15.7% for those with metastasis. Among 139 treated children, only 3 cases received targeted therapy. The median follow-up period was 21.5 month and the overall survival rate 41.6%. **Conclusion** Neuroblastoma is rare in adolescents and adults and originates predominantly in abdomen. It exhibits higher diagnostic heterogeneity as compared to pediatric NB and has a worse prognosis. Distant metastasis is an independent factor affecting the prognosis of adolescent/adult NB patients. Third-generation ALK inhibitors and GD2-targeted immunotherapy may be effective in this population.

**【Key words】** Neuroblastoma; Molecular Targeted Therapy; Surgical Procedures, Operative; Diagnosis; Therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82002918)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202306028-005

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是一种起源于交感神经系统的高度异质性实体肿瘤,占儿童恶性肿瘤的6%~10%<sup>[1]</sup>。NB极易发生转移,约70%的NB患者在诊断时已出现转移<sup>[2]</sup>。目前,国际上公认的NB治疗风险因素包括年龄、组织学特征、国际神经母细胞瘤危险度分级协作组(International Neuroblastoma Risk Group, INRG)分期、*MYCN*基因、11q异常和DNA倍体<sup>[3]</sup>。低危和中危NB患儿的5年生存率达75%~98%,而高危NB患儿的生存率不足50%<sup>[4]</sup>。儿童、青少年和成人患者的发病率、病理特征、临床表现和预后存在差异,据不完全统计,在所有NB患者中,成人NB占比不足5%,且预后较差<sup>[5]</sup>。青少年和成人NB的罕见性导致针对该人群进行系统临床试验的化疗药物或靶向治疗方案相对缺乏,通常参考儿童的治疗方案。本文概述上海交通大学医学院附属新华医院儿血液肿瘤科随诊的1例成人NB的诊疗经验,并对青少年和成人NB相关文献进行复习。

## 病例资料

### 一、本例患者临床资料

患者男,24岁,2021年2月于外院体检时发现腹部肿块,无头痛、心悸、多汗表现,24 h尿液甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN)水平正常,甲氧基去

甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)水平高出正常范围100倍,考虑嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PHEO)。2021年3月正电子发射断层显像-计算机断层显像(positron emission tomography computed tomography, PET/CT)显示右侧肾上腺巨大占位,肿块的<sup>18</sup>氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG)摄取高于<sup>68</sup>Ga DOTATATE PET/CT,伴有广泛淋巴结和骨转移。2021年4月于外院手术切除肿瘤,病理结果显示:淋巴结被相当清晰的小至中型圆形细胞巢所取代,细胞核圆形深染,细胞质中量苍白;广泛出血性和纤维化变性以及局灶性凝固性坏死,免疫染色显示肿瘤细胞为突触素(+),嗜铬粒蛋白A(+),GATA3(+),及Ki67增殖指数中等(~25%),肿瘤具有一定的增殖活性,存在ScantyS100(+)支持细胞,外观表现为PHEO,*MYCN*无扩增,故诊断为“转移性PHEO”。二代测序结果提示存在*ALK R1275Q*突变和*ATRX Q1890*突变。该患者至本院就诊时,考虑其为成人发病,腹部肿瘤伴有淋巴结和骨转移,且存在*ALK*基因突变,因此对患者的病理诊断提出质疑。经北京协和医院和香港养和医院反复病理复核,最终病理诊断为NB,原发部位为右侧肾上腺,浸润部位包括淋巴结、骨。

该患者为成人NB病例,病初即发生淋巴结和骨转移,且存在*ALK R1275Q*突变,首先选用*ALK*抑制剂劳拉替尼治疗。1个月后复查PET/CT显示:

右肾上腺肿瘤术后和小分子靶向药物治疗后改变, 骨骼弥漫转移, 较 2021 年 3 月<sup>68</sup> Ga DOTATATE PET/CT 比较, 病灶摄取减低, 但病灶数量明显增多, 未见颅内转移。继续口服劳拉替尼 3 个月后, 患者接受了<sup>123</sup>I-间碘苄基胍(<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine, <sup>123</sup>I-MIBG)检查, 显示右肾上腺 NB 术后多发骨骼病灶<sup>123</sup>I-MIBG 代谢稍增高, 考虑为转移灶治疗后, 但部分转移灶仍具有轻度活性, Curie 评分 9 分。2022 年 1 月复查右肾上腺肿瘤术后和小分子靶向药物治疗后 PET/CT, 与 2021 年 9 月 PET/CT 图像比较: 骨骼放射性摄取较前显著减低, 考虑治疗后活性受抑制, 整体较前好转, 双侧锁骨病灶活性残留, 两侧肾上腺区及腹膜后多发高密度影, 未见<sup>68</sup>Ga DOTATATE 明显摄取, 较前体积缩小; 脑显像未见明显异常。2022 年 4 月 PET/CT 未见 FDG 高摄取肿瘤。口服劳拉替尼 8 个月, 评估治疗有效。主要不良反应: 体重较治疗前增加约 10%。2022 年 6 月复查 PET/CT 显示骨盆有轻度标准摄取值(standardized uptake value, SUV)摄取, 考虑复发和可能出现劳拉替尼耐药。患者于 2022 年 7 月开始接受针对 GD2 靶点的 Hu3F8 免疫治疗, 经两轮治疗后再次进行<sup>123</sup>I-MIBG 评估, Curie 评分降至 5 分, 骨盆和骨髓结果均为阴性。共完成五轮 3F8 治疗后复查<sup>123</sup>I-MIBG, 提示骶白左后柱/坐骨、L3 右侧横突新发 MIBG 代谢活跃病灶; 右侧肾上腺剩余部分伴钙化软组织; 腹膜后和盆腔淋巴结部分钙化, 未见脑部转移; Curie 评分 6 分。为进一步治疗, 2022 年 12 月采集患者干细胞, PET/CT 检查显示骨盆点 SUV8.9 分, 怀疑骨髓转移, 骨髓穿刺结果为阴性。2023 年 1 月起接受小剂量化疗(伊立替康和环磷酰胺)及 GD2 单抗 14.18 免疫治疗, 同步予以 14 次质子放疗。2023 年 2 月<sup>123</sup>I-MIBG 检查结果显示 L2 和 L5 摄取增加, 且骶骨病变摄取增加, 但放疗点摄取减少, Curie 评分仍为 6 分。目前该患者正接受 GD2 免疫维持治疗, 同时口服劳拉替尼, 病情稳定。

通过查阅门诊电子病历系统和邮件随访本例患者目前治疗情况和生存状态, 随访时间截至 2023 年 3 月。本研究已通过上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会批准(XHEC-D-2023-119)。

## 二、文献检索情况

检索中国知网、万方、PubMed 等数据库。检索关键词: 青少年和成人神经母细胞瘤(adolescent and adult neuroblastoma); 检索截止日期为 2021 年 12 月。文献纳入标准: ①关于青少年和成人 NB 的个

案报道或病例报道; ②年龄 14 岁及以上。排除标准: ①原发颅内 NB 病例; ②无法获得详细临床资料的文献。

共纳入 69 篇文献报道 142 例青少年和成人 NB 患者(表 1), 其中男 62 例, 女 80 例; 平均诊断年龄 26.5 岁。82 例(57.8%)患者肿瘤原发部位在腹部; 67 例(47.2%)患者发生远处转移; 仅有局部病变的患者 5 年生存率为 64.4%, 而发生转移的患者 5 年生存率仅 15.7%; 142 例患者中, 139 例接受了治疗, 3 例放弃治疗, 治疗的 139 例患者中仅 3 例进行了靶向治疗, 其中 2 例使用抗 GD2 免疫治疗, 1 例使用 ALK 突变抑制剂克唑替尼靶向治疗。最终, 接受抗 GD2 免疫治疗的患者存活, 而接受克唑替尼治疗的患者因病情进展死亡。中位随访时间 21.5 个月, 总体生存率为 41.6%。

表 1 142 例青少年和成人 NB 患者临床资料  
Table 1 Clinical data of 142 adolescent and adult patients with NB

变量	分类	人数[例(%)]
性别	男	62(43.6)
	女	80(56.4)
诊断年龄(岁)	15~29	82(57.8)
	30~44	38(26.8)
	45~59	13(9.1)
	≥60	9(6.3)
病理分型	NB	124(89.4)
	GNB	13(9.2)
	GNBn	3(2.1)
	GN	2(1.4)
原发部位	颈部	2(1.4)
	胸部	27(19.1)
	腹部	82(57.8)
	盆腔	22(15.5)
	骨	7(4.9)
	其他	2(1.4)
转移	有	67(47.2)
	无	75(52.8)
MYCN 突变	正常	30(21.2)
	扩增	6(4.2)

注 NB: 神经母细胞瘤; GNB: 节细胞神经母细胞瘤; GNBn: 结节型节细胞神经母细胞瘤; GN: 节细胞神经瘤

## 讨 论

1905 年 H. Küster 报告了首例成人 NB 病例, 此后仅有 400 多例青少年和成人 NB 病例报告。通过 SEER 数据库(Surveillance, Epidemiology and End

Results) 提取 1973—2002 年经病理检查确诊为原发性 NB 病例的流行病学和人群特征数据发现, 儿童 NB 患者的 5 年总体生存率为 85%, 而成人 NB 患者仅 36%<sup>[6-8]</sup>。由于青少年和成人 NB 的罕见性, 对其自然病史知之甚少, 目前临床试验主要集中在儿童 NB 患者中<sup>[9]</sup>。

对于青少年及成人而言, 原发于肾上腺区的 NB 需与 PHEO 相鉴别。NB 通常发生于儿童, 表现为腹部肿块、腹痛、骨痛等症状, 甚至可能出现运动或感觉异常。PHEO 常见于成人, 典型症状包括阵发性高血压、心悸、多汗和头痛等, 还可能伴随胃肠道症状、体重减轻和多尿。病理学上, NB 通常表现为未分化或部分分化的肿瘤, 细胞密集排列, 核浆比高, 并表达神经源性标志物。PHEO 则多见成熟的嗜铬细胞, 细胞排列较松散, 胞浆丰富, 核浆比较低, 并表达嗜铬细胞特异性标志物。分子生物学上, NB 除常见的 *MYCN* 基因扩增外, 还常见 *ALK*、*PHOX2B*、*TH* 等基因异常, 而 PHEO 常见的基因突变为 *VHL*、*RET* 和 *SDH*, 几乎不发生 *ALK* 基因突变。影像学上, NB 常伴有钙化现象, 而 PHEO 则偶尔出现, 且 NB 更易显示包绕、侵袭和浸润等影像学特征, 这在 PHEO 中较为罕见<sup>[10]</sup>。本病例初步诊断为 PHEO, 但通过进一步分析发现患者有广泛的淋巴结和骨转移, 这在 PHEO 中较为罕见, 通常提示疾病进展和恶化。通过二代测序发现 *ALK* 基因突变, 重新多次复核病理, 最终确诊为 NB。鉴别诊断的准确性对于制定合适的治疗方案和预后评估非常重要。

NB 主要发生在儿童群体中。超过 95% 的 NB 发生在 10 岁之前, 而 10~20 岁人群 NB 发病率为 1/100 000, 20 岁以上 NB 发病率仅 0.3/1 000 000<sup>[5, 11-12]</sup>。青少年和成人 NB 的生存率明显低于儿童 NB。核医学技术在 NB 评估中扮演着重要角色。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 是通过注射放射性标记的葡萄糖分子, 评估肿瘤的活动性和代谢活性; MIBG 显像则利用放射性碘标记的化合物, 检测 NB 细胞中儿茶酚胺转运体的表达情况<sup>[13]</sup>; <sup>68</sup>Ga-DOTATATE 是利用正电子发射剂量测定技术, 检测 NB 相关生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 的表达情况。<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 是一种放射性核素疗法, 可用于治疗 NB; 质子和重离子治疗则利用质子或重离子的特殊性质, 将放射线精确引导到肿瘤组织中, 最大限度地减少其对周围正常组织的伤害<sup>[14]</sup>。具体治疗方案和应用因患者个体差异和疾病阶段有所不同。核医学在青少年和成人 NB 的治疗和应用方面仍在

不断发展和研究中。

针对 *ALK* 的抑制剂在儿童 NB 治疗中取得了一定的成功, 但成人 NB 患者往往出现耐药性, 导致治疗效果不佳。劳拉替尼是第三代 *ALK* 抑制剂, 能够抑制对现有 *ALK* 抑制剂产生抗药性的 *ALK* 突变体。劳拉替尼在 *ALK* 驱动的 NB 临床前模型中表现出强大的抗肿瘤活性, 特别是对难治性 *ALK* 变异体 (*F1174L* 和 *F1245C*) 具有显著作用<sup>[15]</sup>。劳拉替尼的抗肿瘤剂量仅为克唑替尼的 1/30~1/10, 研究显示 *ALK R1275Q* 突变对克唑替尼耐药但对劳拉替尼敏感。一期临床研究显示, 劳拉替尼在复发或难治性 *ALK* 突变的 NB 患者中是安全可耐受的。常见的不良事件包括高三酰甘油血症、高胆固醇血症和体重增加<sup>[16]</sup>。神经行为不良事件主要发生在成人患者中, 可以通过调整剂量减轻症状。本例患者存在 *ALK R1275Q* 突变, 治疗初期就开始使用劳拉替尼, 效果良好, 不良反应主要表现为体重增加, 治疗 1 年后出现劳拉替尼耐药。由于肿瘤耐药的发生导致治疗效果不佳, 因此提出了多靶点治疗策略, 其中包括对其他潜在靶点的探索, 如 PI3K/AKT 信号通路。同时, 有必要开展青少年和成人 NB 的临床研究, 评估新药物和治疗策略的疗效与安全性, 以期开辟青少年和成人 NB 治疗的新途径。

GD2 是一种在 NB 细胞中高度表达的抗原, 靶向 GD2 的单克隆抗体已显示出对复发或难治性高危患者的显著疗效, 使患者的 5 年生存率达 50%~60%。目前已有嵌合抗体和人源抗体用于 GD2 单抗治疗, 2015 年美国食品药品监督管理局将抗 GD2 免疫治疗纳入了高危 NB 的标准治疗方案<sup>[17]</sup>。对于儿童高危 NB, 抗 GD2 免疫治疗目前被认为是标准的治疗方法之一, 而在成人 NB 治疗中鲜有报道。抗 GD2 抗体治疗可能是一种对于难治性疾病的有效选择。但是因长期生存率较低, 成人 NB 的治疗仍面临挑战。本例患者在初始抗 GD2 治疗后疗效明显, 但仍然复发, 因此寻找新的治疗手段非常关键。与单克隆抗体药物相比, 抗癌疫苗是一种新兴的治疗方法, 通过刺激机体产生特异性免疫反应来对抗癌细胞。抗癌疫苗产生的多克隆抗体具有相互合作的优点, 并且能够持续诱导抗体产生。一项二期临床研究显示, GD2/GD3 疫苗联合  $\beta$ -葡聚糖治疗能够诱导高危 NB 患者产生持久有效的抗体反应, 且安全性良好<sup>[18]</sup>。然而, 还需要更严谨的临床随机对照研究来验证 GD2 疫苗治疗高危 NB 的有效性。

总之, 青少年和成人 NB 的治疗面临着诊断延

迟、预后不佳、治疗选择有限和个体化需求等多方面的挑战。针对该疾病的治疗策略仍处于不断探索和发展的阶段。通过分子分析和基因组学研究寻找成人 NB 的新靶点,以开发更有效的治疗方法,制定个体化方案,可改善治疗效果,提高生存率。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 袁晓军负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅和指导,张鑫实施和撰写文章;张鑫,金倩涯进行病例数据收集及分析

## 参 考 文 献

- [1] Johnsen JJ, Dyberg C, Wickström M. Neuroblastoma-a neural crest derived embryonal malignancy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12:9. DOI:10.3389/fnmol.2019.00009.
- [2] Liu S, Yin WM, Lin YB, et al. Metastasis pattern and prognosis in children with neuroblastoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1):130. DOI:10.1186/s12957-023-03011-y.
- [3] Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, et al. Revised neuroblastoma risk classification system; a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(29):3229-3241. DOI:10.1200/JCO.21.00278.
- [4] Mlakar V, Jurkovic Mlakar S, Lopez G, et al. 11q deletion in neuroblastoma; a review of biological and clinical implications[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):114. DOI:10.1186/s12943-017-0686-8.
- [5] Esiashvili N, Goodman M, Ward K, et al. Neuroblastoma in adults; incidence and survival analysis based on SEER data[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49(1):41-46. DOI:10.1002/pbc.20859.
- [6] Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized[J]. *J Exp Med*, 1910, 12(4):556-561. DOI:10.1084/jem.12.4.556.
- [7] Jin QY, Du SB, Yuan XJ. Exploring the prognosis of neuroblastoma in adolescents and adults; a case series and literature review[J]. *Neoplasma*, 2022, 69(2):464-473. DOI:10.4149/neo\_2021\_210325N399.
- [8] Suzuki M, Kushner BH, Kramer K, et al. Treatment and outcome of adult-onset neuroblastoma[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(5):1249-1258. DOI:10.1002/ijc.31399.
- [9] Moreno L, Barone G, DuBois SG, et al. Accelerating drug development for neuroblastoma; summary of the second neuroblastoma drug development strategy forum from innovative therapies for children with cancer and International society of paediatric oncology europe neuroblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 136:52-68. DOI:10.1016/j.ejca.2020.05.010.
- [10] Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16078. DOI:10.1038/nrdp.2016.78.
- [11] Podda MG, Luksch R, Polastri D, et al. Neuroblastoma in patients over 12 years old; a 20-year experience at the istituto nazionale tumori of milan[J]. *Tumori*, 2010, 96(5):684-689. DOI:10.1177/030089161009600507.
- [12] Rogowitz E, Babiker HM, Kanaan M, et al. Neuroblastoma of the elderly, an oncologist's nightmare; case presentation, literature review and SEER database analysis[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2014, 3:20. DOI:10.1186/2162-3619-3-20.
- [13] Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(8):1237-1243. DOI:10.2967/jnumed.108.060467.
- [14] Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, et al. Sequential ALK inhibitors can select for lorlatinib-resistant compound ALK mutations in ALK-positive lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(6):714-729. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-1256.
- [15] Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16):1370-1379. DOI:10.1200/JCO.18.02236.
- [16] Goldsmith KC, Park JR, Kayser K, et al. Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma; phase 1 trial results[J]. *Nat Med*, 2023, 29(5):1092-1102. DOI:10.1038/s41591-023-02297-5.
- [17] Voeller J, Sondel PM. Advances in anti-GD2 immunotherapy for treatment of high-risk neuroblastoma[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(3):163-169. DOI:10.1097/MPH.0000000000001369.
- [18] Cheung IY, Cheung NKV, Modak S, et al. Survival impact of anti-GD2 antibody response in a phase II ganglioside vaccine trial among patients with high-risk neuroblastoma with prior disease progression[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3):215-226. DOI:10.1200/JCO.20.01892.

(收稿日期:2023-06-15)

**本文引用格式:**张鑫,金倩涯,袁晓军. 青少年和成人神经母细胞瘤诊疗策略和挑战:病例报告并文献复习[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(7):625-629. DOI:10.3760/ema.j.cn101785-202306028-005.

**Citing this article as:** Zhang X, Jin QY, Yuan XJ. Challenges and strategies in the diagnosis and treatment of neuroblastoma in adolescents and adults; one case report with a literature review[J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(7):625-629. DOI:10.3760/ema.j.cn101785-202306028-005.