

· 论著 ·



全文二维码

婴儿型纤维肉瘤的临床特征及预后影响因素分析

李仪¹ 戴菽阳¹ 詹镛¹ 杨然¹ 周恩卿¹ 何世伟¹ 李子丰¹ 董岩然^{1,2} 李凯^{1,2}
姚伟^{1,2} 董瑞^{1,2}

¹ 复旦大学附属儿科医院外科 上海市出生缺陷重点实验室, 上海 201102; ² 复旦大学附属儿科医院厦门医院外科 厦门市小儿综合外科疾病重点实验室, 厦门 361006

通信作者: 董瑞, Email: rdong@fudan.edu.cn

【摘要】 目的 分析婴儿型纤维肉瘤 (infantile fibrosarcoma, IFS) 的临床特征及治疗效果, 并探讨其预后相关因素。 **方法** 本研究为回顾性研究, 以 2010 年 1 月至 2022 年 1 月复旦大学附属儿科医院收治的 23 例术后病理检查证实为 IFS 的患儿为研究对象, 采用 Kaplan-Meier 法计算患儿总体生存率和无事件生存率, 患儿预后相关因素的单因素分析采用 Log-Rank 检验, 多因素分析采用 Cox 回归。

结果 23 例患儿中, 男 15 例, 女 8 例; 发病年龄最小为 1 天, 最大为 46 个月; 发病部位: 头颈部 4 例, 躯干 13 例, 四肢 6 例, 首诊时伴肺转移 1 例; 17 例肿瘤长径 > 5 cm; 11 例 ETS 变异转录因子 6 (ETS variant transcription factor 6, *ETV6*)-神经营养受体酪氨酸激酶 3 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 3, *NTRK3*) 基因融合检测结果为阳性; 16 例首诊接受切除手术, 7 例接受活检手术; 术后按照美国横纹肌肉瘤研究组 (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, IRS) 分期: I 期 9 例, II 期 4 例, III 期 9 例, IV 期 1 例; 5 例接受新辅助化疗, 其中 3 例疗效不明显; 5 例口服拉罗替尼, 均疗效良好。截至随访时间, 23 例中 6 例因随访时间不满 3 年删失, IFS 3 年总体生存率为 (15/17, 88.24%), 3 年无事件生存率为 (11/17, 64.71%); 9 例因随访时间不满 5 年删失, IFS 5 年总体生存率为 (12/14, 85.71%), 5 年无事件生存率为 (9/14, 64.29%)。单因素分析结果表明首次手术方式选择切除手术与 IFS 良好预后相关 ($\chi^2 = 4.938, P = 0.026$); 多因素 Cox 回归分析显示首次手术方式及术后 IRS 分期非 IFS 预后独立影响因素 ($P > 0.05$)。

结论 IFS 总体预后较好; 首诊时接受切除手术对 IFS 生存有利。新辅助化疗在 IFS 中的有效性有待探究; 拉罗替尼是携带 *NTRK* 基因融合、难治性 IFS 患儿的有效治疗手段。

【关键词】 婴儿型纤维肉瘤; 预后; 外科手术; 儿童

基金项目: 唐仲英基金会项目 (ZSBK0070)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202204074-007

Correlation analysis of clinical features and outcomes of infantile fibrosarcoma

Li Yi¹, Dai Shuyang¹, Zhan Yong¹, Yang Ran¹, Zhou Enqing¹, He Shiwei¹, Li Zifeng¹, Dong Kuiran^{1,2}, Li Kai^{1,2}, Yao Wei^{1,2}, Dong Rui^{1,2}

¹ Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Birth Defects, Shanghai 201102, China

² Department of Pediatric Surgery, Xiamen Children's Hospital, Xiamen Key Laboratory of Pediatric General Surgery Diseases, Xiamen 361006, China

Corresponding author: Dong Rui, Email: rdong@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and therapeutic outcomes of infantile fibrosarcoma (IFS) and explore the related prognostic factors at a single center. **Methods** Between January 2010 and January 2022, the relevant clinical data were collected from 23 IFS children. Kaplan-Meier analysis was performed for calculating the values of overall survival (OS) and event-free survival (EFS). Univariate analysis was performed with Log-rank test and multivariate analysis by Cox regression. **Results** With a male-to-female ratio of 1.86:1, the age was from birth to 46 months. Tumor locations included head & neck ($n = 4$), trunk ($n = 13$) and extremities ($n = 6$). Lung metastasis ($n = 1$) was detected at an initial diagnosis. Seventeen chil-

dren had tumors with a diameter > 5 cm and 11 cases tested positive for ETS variant transcription factor 6 (*ETV6*)-neurotrophic receptor tyrosine kinase 3 (*NTRK3*) gene fusion. Primary resection ($n=16$) and biopsy ($n=7$) were performed. According to the staging scheme of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), the clinical stages were I ($n=9$), II ($n=4$), III ($n=9$) and IV ($n=1$). Among 5 cases on neoadjuvant chemotherapy, efficacy was indefinite ($n=3$). Five cases taking oral larotrectinib showed a promising efficacy. At the end of follow-up, 6 of 23 cases had been followed for less than 3 years, and 9 less for 5 years. The 3-year OS was (15/17, 88.24%) and the 5-year OS was (12/14, 85.71%); the 3-year EFS (11/17, 64.71%) and the 5-year EFS rate was (9/14, 64.29%). Univariate analysis revealed that primary resection at an initial diagnosis was associated with a favorable prognosis for IFS ($\chi^2=4.938, P=0.026$). Multivariate Cox regression analysis revealed that neither the initial surgical method nor the postoperative IRS stage were independent prognostic factors for IFS ($P>0.05$). **Conclusions** The overall prognosis of IFS is favorable. Primary resection at an initial diagnosis is beneficial for the survival of IFS children. The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for IFS requires further investigations. Larotrectinib represents a potential effective therapy for refractory IFS children with *NTRK* gene fusion.

[Key words] Infantile Fibrosarcoma; Prognosis; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: Cyrus Tang Foundation (ZSBK0070)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202204074-007

婴儿型纤维肉瘤 (infantile fibrosarcoma, IFS) 作为纤维肉瘤的一类独特亚型,属非横纹肌肉瘤类软组织肉瘤 (non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas, NRSTs),好发于婴幼儿,是儿童罕见的实体肿瘤,1 岁以内发病率约 5/1 000 000^[1-2]。IFS 常表现为局部单发无痛性肿块,生长迅速,与周围血管、神经包绕紧密,四肢和躯干是最常见的发病部位^[1]。目前病理学诊断是确诊 IFS 的金标准^[3-5]。由于 IFS 发病率低,国际上尚无统一的诊疗指南。本研究收集复旦大学附属儿科医院收治的 23 例 IFS 患儿临床资料,旨在探索 IFS 预后相关因素,为其规范化诊疗提供参考依据。

资料与方法

一、临床资料

本研究为回顾性研究,以 2010 年 1 月至 2022 年 1 月复旦大学附属儿科医院收治的 23 例术后病理检查证实为 IFS 的患儿为研究对象,收集患儿发病年龄、性别、肿瘤长径、肿瘤部位、肿瘤在局部是否展现侵袭性、首诊是否有远处转移、首次手术方式(切除手术或活检手术)、手术切除程度(完全切除或部分切除,完全切除包括肉眼完全切除但肿瘤切缘阳性的情况)、临床分期、肿瘤免疫组化染色结果、肿瘤荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测结果[ETS 变异转录因子 6 (*ETS* variant transcription factor 6, *ETV6*) 断裂重排及神经营养受体酪氨酸激酶 3 (neurotrophic receptor tyrosine

kinase 3, *NTRK3*) 断裂重排,两者同时存在判定为 *ETV6-NTRK3* 基因融合阳性]、生存时间(从明确诊断开始到末次随访或死亡的时间)、无事件生存时间(从明确诊断到发生特定事件的时间,特定事件包括疾病进展、复发或患儿死亡)、治疗过程(化疗、靶向治疗)及治疗效果等情况。病例纳入标准:发病后于本院首次就诊并接受手术、术后病理结果确诊为 IFS;病理诊断由本院 2 名及以上病理主任医师复核并确认。排除标准:①首次接受治疗地点为外院;②临床资料不完整。患儿家长入院时均被详细告知并获得知情同意书,并经复旦大学附属儿科医院伦理委员会批准[复儿伦审(2020)419 号]。

二、临床分期及治疗方案

治疗前通过 B 超、CT 或 MRI 评估原发病灶,同时通过以上检查及骨扫描完善头、胸、腹、骨可能出现转移病灶的评估。依据评估结果选择首次手术方式,术后采用美国横纹肌肉瘤研究组 (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, IRS) 分期系统将患儿分为 I 期、II 期、III 期及 IV 期,参考《儿童横纹肌肉瘤临床研究方案》进行化疗^[6-7]。由于 IFS 患儿发病年龄小,实际治疗情况因个体而异。根据《儿童及青少年非横纹肌肉瘤类软组织肉瘤诊疗规范》进行总体疗效评价,分为四类:完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病进展 (progressive disease, PD) 及疾病稳定 (stable disease, SD)^[3]。

三、随访内容

术后每个月随访 1 次专科查体及原发部位 B

超,每3个月随访一次原发部位及胸部等易转移部位的CT或MRI。通过门诊及电话等方式对患儿进行随访。对于门诊复查困难的患儿以电话形式询问其生存情况。

四、统计学处理

应用SPSS 26.0进行数据处理。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,计数资料采用频数、构成比表示。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并计算总体生存率和无事件生存率。单因素分析采用Log-Rank检验,将 $P < 0.15$ 的变量纳入多因素分析,采用Cox风险比例回归模型进行多因素分析,判断各预后因素是否与总体生存及无事件生存相关。无特殊说明情况下以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本情况

23例中男15例(15/23,65.22%),女8例(8/23,34.78%)。发病年龄最小为1d,最大为46个月。主要临床症状:局部包块17例(17/23,73.91%),呕吐、腹部膨隆、便血、双下肢肿胀等6例(6/23,26.09%)。IFS发生于四肢6例(6/23,26.09%),头颈部4例(4/23,17.39%),躯干(包括腹腔、盆腔及肠道)13例(13/23,56.52%)。肿瘤长径 ≤ 5 cm 6例(6/23,26.09%), > 5 cm 17例(17/23,73.91%)。20例(20/23,86.96%)经影像学或术中证实肿瘤包膜不完整,展现局部侵袭性,浸润周围组织或器官。23例均无区域淋巴结累及;首诊时仅1例(1/23,4.35%)出现肺转移。

肿瘤免疫组化:23例均表达Vimentin,11例(11/23,47.80%)表达 α -SMA,3例(3/23,13.04%)表达CD34,3例(3/23,13.04%)表达Desmin,5例(5/20,25.00%)表达S-100;Ki-67阳性指数为 (26.74 ± 13.37) 。FISH检测结果:11例(11/23,47.83%)同时存在ETV6断裂重排及NTRK3断裂重排,判定为ETV6-NTRK3基因融合阳性;3例(3/23,13.04%)仅存在NTRK3断裂重排;9例(9/23,39.13%)不存在两种断裂重排。

二、临床分期、治疗情况及随访结局

16例(16/23,69.57%)首诊接受切除手术,其中完整切除13例(13/23,56.52%)、部分切除3例(3/23,13.04%);7例(7/23,30.43%)接受活检手术。

术后依据IRS分期,I期9例(9/23,39.13%),II期4例(4/23,17.39%),III期9例(9/23,39.13%),IV期1例(1/23,4.35%)。5例IFS活检术后接受新辅助化疗,2例因化疗过程中出现原发肿瘤增大而被判定为PD,1例肿瘤变化不明显;5例口服拉罗替尼靶向治疗,4例存在ETV6-NTRK3基因融合,肿瘤病灶均见明显缩小。见表1。

三、生存情况及预后相关因素

23例IFS随访时间 (61.87 ± 43.56) 个月,其中6例随访时间不满3年,9例随访时间不满5年;15例(15/23,65.22%)肿瘤完全消失,被判定为CR。2例在发病后1个月内死亡(2/23,8.70%),3年总体生存率为88.24%(15/17),5年总体生存率为85.71%(12/14),见图1A;7例(7/23,30.43%)在诊断后1~19个月发生进展或复发,3年无事件生存率为64.71%(11/17),5年无事件生存率为64.29%(9/14),见图2A。

23例IFS患儿总体生存率及无事件生存率的单因素分析结果见表2。首次手术方式与患儿总体生存率相关($P = 0.026$),但与无事件生存率不相关($P > 0.05$),见图1;术后IRS分期组间总体生存率及无事件生存率生存曲线明显不同(图1C,图2B),但差异无统计学意义($P > 0.05$),见图1。将单因素分析中满足 $P < 0.15$ 的因素纳入Cox回归模型分析,包括首次手术方式、术后IRS分期,结果显示两者总体生存率及无事件生存率不是IFS预后的独立影响因素($P > 0.05$)。

讨 论

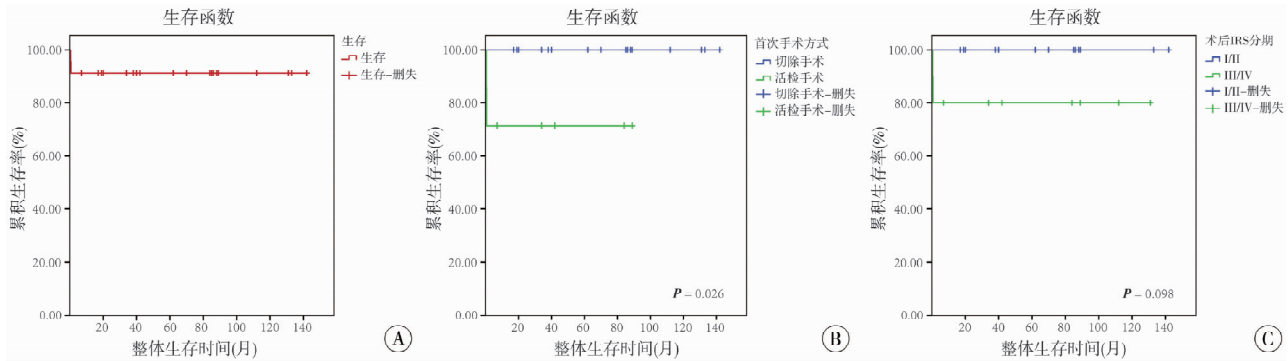
纤维肉瘤是起源于纤维母细胞的恶性肿瘤,以肿瘤细胞增殖再生成纤维细胞为特征,属罕见肿瘤。大多数研究将发生在2岁以内的纤维肉瘤定义为IFS,3月龄以内称先天性纤维肉瘤(congenital fibrosarcoma,CFS),但目前没有定论,也有部分研究认为3~5岁以内的纤维肉瘤也应纳入IFS的范围^[1,8-9]。本研究将5岁以内纤维肉瘤定义为IFS并归纳总结其临床特征,同时分析讨论了IFS预后相关因素。

既往研究表明,IFS以男性多见(约占64.00%),常以单发、局限性包块起病,生长迅速,好发部位以四肢(66.00%)及躯干(25.00%)为主^[1]。本研究基本符合上述特点。但是肿瘤原发部位以躯干为主(13/23,56.52%),四肢其次(6/23,26.09%)。

表 1 23 例不同分期 IFS 患儿治疗情况及随访结局

IRS 分期及治疗方案	例数 (n)	结局
I 期	9	
完整切除手术	7	首次治疗 CR (n=6); 肺转移复发 (n=1; 目前 PR, 口服拉罗替尼治疗中)
完整切除手术 + 辅助化疗	2	首次治疗 CR (n=1); 原位复发 (n=1; 二次手术 + 辅助化疗后 CR)
II 期	4	
完整切除手术	3	首次治疗 PR (n=2); 原位复发 (n=1; 靶向治疗后 CR)
完整切除手术 + 辅助化疗	1	首次治疗 CR (n=1)
III 期	9	
部分切除术 + 辅助化疗	1	首次治疗 PR (n=1; 停止治疗后原位 PD, 行二次手术治疗 + 辅助化疗获 CR)
部分切除术 + 靶向治疗 + 二次手术 + 靶向治疗	1	目前 PR (n=1; 停药后原位 PD, 行二次手术治疗, 目前口服拉罗替尼中)
部分切除术 (未进一步治疗)	1	首次治疗 CR (n=1; 随访过程中实现)
活检 + 新辅助化疗	2	目前 PD (n=1; 自行停止治疗, 局部有新病灶产生); 死亡 (n=1)
活检 + 新辅助化疗 + 二次手术	1	首次治疗 CR (n=1)
活检 + 新辅助化疗 + 二次手术 + 辅助化疗	1	首次治疗 CR (n=1; 新辅助化疗过程中 PD)
活检 + 靶向治疗	1	目前 PR (n=1; 口服拉罗替尼治疗中)
活检 (未进一步治疗)	1	死亡 (n=1)
IV 期	1	
活检 + 新辅助化疗 + 二次手术 + 靶向治疗	1	目前 CR (n=1; 口服拉罗替尼治疗中)

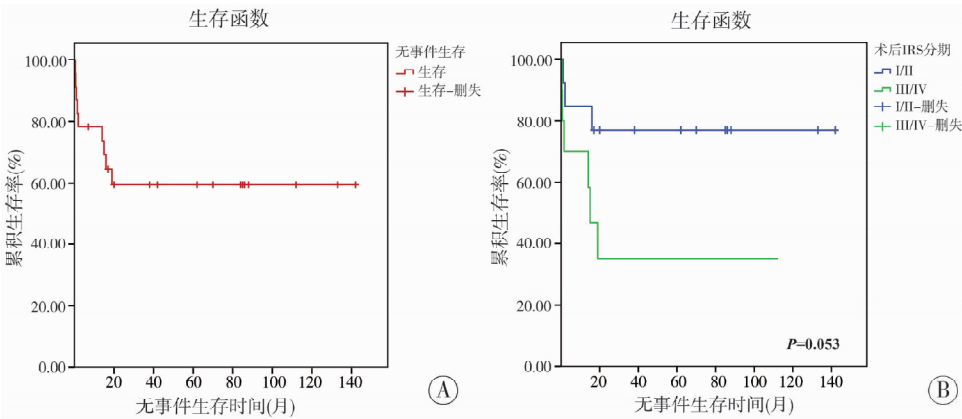
注 IFS: 婴儿型纤维肉瘤; IRS: 美国横纹肌肉瘤研究组; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; PD: 疾病进展; SD: 疾病稳定



注 IFS: 婴儿型纤维肉瘤; OS: 总体生存率; IRS: 美国横纹肌肉瘤研究组 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study; A: OS 生存曲线; B: OS 与首次手术方式的关系 ($P=0.026$); C: OS 与术后 IRS 分期的关系 ($P=0.098$)

图 1 IFS 患儿总体生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier and univariate analyses of infantile fibrosarcoma (IFS) survival curves



注 IFS: 婴儿型纤维肉瘤; EFS: 无事件生存率; IRS: 美国横纹肌肉瘤研究组 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study; A: EFS 生存曲线; B: EFS 与术后 IRS 分期的关系 ($P=0.053$)

图 2 IFS 患儿无事件生存曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier and univariate analyses of infantile fibrosarcoma (IFS) event-free survival curves

表 2 23 例 IFS 患儿总体生存率及无事件生存率的单因素分析

Table 2 Univariate analyses of overall survival (OS) and event-free survival (EFS)

因素	例数(n)	OS(%)	χ^2 值	P 值	EFS(%)	χ^2 值	P 值
性别			1.105	0.293		0.045	0.832
男	15	86.67			60.00		
女	8	100.00			62.50		
发病年龄			0.572	0.450		1.079	0.299
≤3 个月	18	88.89			55.56		
>3 个月	5	100.00			80.00		
原发肿瘤长径			0.728	0.394		0.058	0.810
≤5 cm	6	100.00			66.67		
>5 cm	17	88.23			58.82		
原发肿瘤部位			1.602	0.449		0.679	0.712
头颈部	4	100.00			75.00		
躯干(包括:盆腹腔、肠道)	13	84.61			53.84		
四肢	6	100.00			66.67		
肿瘤表现局部侵袭性			0.308	0.579		0.927	0.336
是	20	90.00			65.00		
否	3	100.00			33.33		
首次手术方式			4.938	0.026		2.356	0.125
切除手术	16	100.00			68.75		
活检手术	7	71.42			42.86		
手术切除程度			—	—		1.961	0.161
完全	13	100.00			76.92		
部分	3	100.00			33.33		
ETV6-NTRK 基因融合			0.001	0.975		0.045	0.832
阳性	11	90.90			63.64		
阴性	12	91.67			58.33		
术后 IRS 分期			2.742	0.098		3.739	0.053
I/II	13	100.00			76.92		
III/IV	10	80.00			40.00		
化学治疗			0.083	0.773		1.400	0.237
是	9	88.89			44.44		
否	14	92.86			71.42		
靶向治疗			0.572	0.450		1.237	0.266
是	5	100.00			40.00		
否	18	88.89			66.67		

注 IFS:婴儿型纤维肉瘤; IRS:美国横纹肌肉瘤研究组; OS:总体生存率; EFS:无事件生存率; ETV6:ETS 变异转录因子 6; NTRK3:神经营养受体酪氨酸激酶 3; — 代表无相关数据

病理学检查结果是诊断 IFS 的金标准,IFS 拥有与成人型纤维肉瘤相似的组织学形态表现,无特异免疫组化标记,仅见瘤细胞弥漫强阳性表达 Vimentin^[4-5]。本研究中 Ki-67 阳性指数为(26.74 ± 13.37)%,整体表达水平偏低。既往研究表明,IFS 患儿 Ki-67 阳性指数低于成人型纤维肉瘤,有学者认为这可能是 IFS 预后较后者好的原因^[10]。1998 年 Knezevich 等^[11]

首次报道,约 85% 的 IFS 患儿携带由 t(12;15)(p13;q25)带来的 ETV6-NTRK3 基因融合,这一研究成果使 FISH 法检测这一基因融合成为 IFS 新的辅助诊断方式。本研究仅 11 例(11/23,47.83%)检测结果阳性,提示该方式诊断 IFS 灵敏度不足。此外,该基因融合也存在于先天性中胚层肾瘤等其他肿瘤,提示其诊断 IFS 特异度不足^[12]。可见,IFS

病理学诊断目前仍缺乏高特异度及灵敏度的标志。

欧洲儿童协作组报道 56 例欧洲 2 岁以下 IFS 患儿 5 年总体生存率为 89.00%, 5 年无事件生存率为 81.00%^[8]; 德国软组织协作组回顾了 89 例多中心纤维肉瘤病例, 2 岁以下 IFS 5 年总体生存率和无事件生存率分别为 98.00% 和 81.00%^[13]。而本研究中 IFS 患儿 5 年总体生存率和无事件生存率分别为 85.71% 和 64.29%, 均较上述文献报道偏低, 这可能与病例数较少有关, 但也一定程度上提示国内外 IFS 治疗水平存在差异。由于本研究中 I 期和 II 期总体生存率均为 100%, 因此我们尝试将患儿分为 IRS I/II 期组及 III/IV 期组, 两组间生存曲线虽明显不同, 但差异无统计学意义。单因素分析揭示首次手术方式与 IFS 预后相关, 提示了将切除手术作为 IFS 首次手术方式的优势。术后 IRS 分期($P = 0.053$)可能是无事件生存率的潜在相关因素, 由此可见, 手术切除肿瘤治疗仍是 IFS 的重要治疗方式。

IFS 肿瘤生物学特性增加了根治性切除手术难度, 致残、大损伤等风险不可忽视, 而对于不能根治性切除的患儿, 既往多采用新辅助化疗缩小肿瘤。然而, 新辅助化疗在 IFS 中的使用仍存有争议, 一些研究认为化学治疗在 NRSTs 类肿瘤中产生的疗效并不佳^[14-15]。本研究中 5 例接受新辅助化疗的患儿中 3 例对化疗方案反应不佳, 也提示了新辅助化疗对 IFS 患儿的有效性有待考量。同时, IFS 患儿发病年龄多 < 2 岁, 化疗中的毒副作用、长期化疗的安全性也是需要考虑的重点。

近年, 除 *ETV6-NTRK3* 基因融合外, IFS 患儿中也被证实存在神经营养受体酪氨酸激酶 1 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 3, *NTRK1*)、*NTRK3* 等相关的其余基因融合, 这使针对 *NTRK* 基因融合的靶向药物成为治疗 IFS 的新手段^[12, 16-17]。拉罗替尼是具有高度选择性的原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, TRK) 抑制剂, 当其被用于治疗存在 *NTRK* 基因融合的实体肿瘤时, 93.00% 的肿瘤较前明显缩小或生长明显被抑制, 且缩小或抑制效用持续时间长^[18-20]。一项多中心、开放性的 I/II 期临床研究报道了使用拉罗替尼治疗 8 例晚期和进展性、携带 *ETV6-NTRK3* 基因融合的 IFS 患儿效果良好^[18]。本研究中 4 例 *ETV6-NTRK3* 基因融合阳性的患儿口服拉罗替尼治疗, 包括 IRS III 期 2 例, IV 期 1 例, 右眼球后占位 II 期术后复发 1 例; 另有 1 例检测阴性患儿因手术切除肿瘤后不久出现双肺多发转移, 于外院行核纤层蛋白 A/C (LaminA/C,

LMNA)-*NTRK1* 基因融合检测阳性后也接受靶向治疗。以上 5 例 IFS 在服用拉罗替尼后病情均得到改善, 局部病灶得到缓解, 远处的转移得到控制, 且在口服药物期间未见明显不良反应, 无明显耐药发生。这提示拉罗替尼是携带 *NTRK* 融合基因的 IFS 患儿治疗的福音, 可以有效减低甚至是避免手术治疗带来的损害, 尤其是对肿瘤巨大难以切除、化疗反应不佳、或存在远处转移的患儿。但拉罗替尼价格昂贵, 也是不可避免、忽视的问题。

总之, IFS 临床特征较为鲜明, 但病理学诊断仍缺乏高特异度及灵敏度的标志。患儿总体预后尚可, 首次手术选择切除性手术与更好的预后相关。新辅助化疗对治疗 IFS 的有效性仍有待探究。而拉罗替尼, 或许是携带 *NTRK* 融合基因、难治性 IFS 患儿治疗的新手段。本研究为单中心研究, 并且由于 IFS 肿瘤本身的罕见性, 导致样本量较小, 样本的代表性不如以人群为基础的相关研究结果, 有待于多中心的联合进行更详尽的观察研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为李仪、周恩卿、何世伟、李子丰; 论文调查设计为李仪、董瑞、姚伟、李凯、董浩然; 数据收集与分析李仪、戴菽阳、詹镛、杨然; 论文结果撰写为李仪, 论文讨论分析为李仪、董瑞

参 考 文 献

- [1] 李仪, 董瑞. 婴儿型纤维肉瘤的治疗进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(11): 1051-1055. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20190730-00464.
Li Y, Dong R. Recent therapeutic advances of infantile fibrosarcoma[J]. Chin J Pediatr Surg, 2020, 41(11): 1051-1055. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20190730-00464.
- [2] Atalay İB, Togrul G. Unusual localization and aggressive progression of large infantile fibrosarcoma[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2019, 53(6): 507-511. DOI: 10.1016/j.aott.2019.08.008.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发儿童血液病、恶性肿瘤相关 10 个病种诊疗规范(2019 年版)的通知[EB/OL]. (2019-09-05) [2020-02-16]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2aa6e501603703ee4.shtml>.
National Health Commission of People's Republic of China; Notice of General Office of National Health Commission on Promulgating the Diagnosis and Therapeutic Standards for 10 Diseases Related to Pediatric Hematological Diseases and Malignant Tumors (2019 Edition)[EB/OL]. (2019-09-05) [2020-02-16]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2aa6e501603703ee4.shtml>.
- [4] 邹继珍, 何偲, 白云, 等. 婴儿型纤维肉瘤的临床病理分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017, 22(1): 18-23. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2017.01.005.
Zou JZ, He C, Bai Y, et al. Clinicopathological analyses of infantile fibrosarcoma[J]. J China Pediatr Blood Cancer, 2017, 22

- (1):18-23. DOI:10.3969/j.issn.1673-5323.2017.01.005.
- [5] 齐广伟,郑佳,马阳阳,等.具有少见组织学特征的婴儿型/先天性纤维肉瘤临床病理学特征[J].中华病理学杂志,2019,48(9):700-704. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.09.007.
- Qi GW,Zheng J, Ma YY, et al. Clinicopathological analysis of infantile/congenital fibrosarcomas with rare histological features[J]. Chin J Pathol, 2019, 48(9):700-704. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.09.007.
- [6] Harel M, Ferrer FA, Shapiro LH, et al. Future directions in risk stratification and therapy for advanced pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma[J]. Urol Oncol, 2016, 34(2):103-115. DOI:10.1016/j.urolonc.2015.09.013.
- [7] 汤静燕,潘慈,徐敏,等.儿童横纹肌肉瘤 RS-99 治疗方案远期临床随访报告[J].中华医学杂志,2009,89(2):121-123. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.02.014.
- Tang JY, Pan C, Xu M, et al. Long-term clinical follow-up report on the diagnostic and therapeutic protocol RS-99 for pediatric rhabdomyosarcoma[J]. Natl Med J China, 2009, 89(2):121-123. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.02.014.
- [8] Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et al. Infantile fibrosarcoma; management based on the European experience[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2):318-323. DOI:10.1200/JCO.2009.21.9972.
- [9] 唐京京,潘慈,高怡瑾,等.术后残留或复发纤维肉瘤患儿 26 例临床分析[J].中华儿科杂志,2020,58(8):668-673. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20200217-00095.
- Tang JJ, Pan C, Gao YJ, et al. Clinical analysis of postoperative residual or recurrent fibrosarcoma; a report of 26 cases[J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(8):668-673. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20200217-00095.
- [10] Kihara S, Nehlsen-Cannarella N, Kirsch WM, et al. A comparative study of apoptosis and cell proliferation in infantile and adult fibrosarcomas[J]. Am J Clin Pathol, 1996, 106(4):493-497. DOI:10.1093/ajcp/106.4.493.
- [11] Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, et al. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma[J]. Nat Genet, 1998, 18(2):184-187. DOI:10.1038/ng0298-184.
- [12] Albert CM, Davis JL, Federman N, et al. TRK fusion cancers in children; a clinical review and recommendations for screening[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(6):513-524. DOI:10.1200/jco.18.00573.
- [13] Sparber-Sauer M, Vokuhl C, Seitz G, et al. The impact of local control in the treatment of children with advanced infantile and adult-type fibrosarcoma; experience of the cooperative weichteil-sarkom studiengruppe (CWS)[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(9):1740-1747. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2019.10.051.
- [14] Pappo AS, Devidas M, Jenkins J, et al. Phase II trial of neoadjuvant vincristine, ifosfamide, and doxorubicin with granulocyte colony-stimulating factor support in children and adolescents with advanced-stage nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas; a Pediatric Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18):4031-4038. DOI:10.1200/JCO.2005.03.209.
- [15] Ferrari A. Role of chemotherapy in pediatric nonrhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(6):929-938. DOI:10.1586/14737140.8.6.929.
- [16] Church AJ, Calicchio ML, Nardi V, et al. Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy[J]. Mod Pathol, 2018, 31(3):463-473. DOI:10.1038/modpathol.2017.127.
- [17] Wong V, Pavlick D, Brennan T, et al. Evaluation of a congenital infantile fibrosarcoma by comprehensive genomic profiling reveals an LMNA-NTRK1 gene fusion responsive to crizotinib[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(1):djv307. DOI:10.1093/jnci/djv307.
- [18] Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase I results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5):705-714. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30119-0.
- [19] Nagasubramanian R, Wei JL, Gordon P, et al. Infantile fibrosarcoma with NTRK3-ETV6 fusion successfully treated with the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(8):1468-1470. DOI:10.1002/pbc.26026.
- [20] DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas[J]. Cancer, 2018, 124(21):4241-4247. DOI:10.1002/enr.31701.

(收稿日期:2022-04-24)

本文引用格式:李仪,戴菽阳,詹镛,等.婴儿型纤维肉瘤的临床特征及预后影响因素分析[J].临床小儿外科杂志,2024,23(7):641-647. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202204074-007.

Citing this article as: Li Y, Dai SY, Zhan Y, et al. Correlation analysis of clinical features and outcomes of infantile fibrosarcoma[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(7):641-647. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202204074-007.