

· 论著 ·



全文二维码

“临床观察”策略在肾上腺先天性神经母细胞瘤中的应用

丁浙玉¹ 贺敏¹ 徐彬² 章立峰¹ 蔡嘉斌¹ 熊洁妮¹ 王金湖¹

¹ 浙江大学医学院附属儿童医院肿瘤外科 儿童癌症研究中心 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310000; ² 浙江大学医学院附属儿童医院超声科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310000

通信作者: 王金湖, Email: wjh@zju.edu.cn

【摘要】 目的 初步总结肾上腺先天性神经母细胞瘤的临床及预后特征, 评估采取“临床观察”策略的安全性及可行性。 **方法** 本研究为回顾性病例系列研究, 自 2014 年 12 月起, 浙江大学医学院附属儿童医院对于肾上腺先天性神经母细胞瘤采用“临床观察”的治疗策略, 仅对其中存在危险因素患儿采取手术和(或)化疗干预。总结所有患儿的临床特征、治疗过程及预后等相关信息, 分析患儿预后不良的危险因素。 **结果** 83 例中, 72 例在发病初期采取“临床观察”的策略, 其中 50 例逐步消退(消退率 69.4%); 22 例在“临床观察”过程中肿瘤进展, 给予手术和(或)化疗干预; 72 例均无事件生存。另外 11 例于发病初期即采取干预措施, 10 例为肾上腺肿瘤合并肝脏弥漫性转移, 其中 4 例死亡, 3 年总体生存率(overall survival, OS)为 60.0% (6/10)。生存分析结果显示, 肝脏弥漫性转移是此类患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$)。 **结论** 肾上腺先天性神经母细胞瘤整体预后较好, 具有较高的自行消退率, 采用“临床观察”策略有一定安全性。肝脏弥漫性转移是此类患儿预后不良的危险因素, 对存在肝脏弥漫性转移的患儿建议及时积极治疗。

【关键词】 先天性神经母细胞瘤; 肾上腺; 临床观察; 临床方案; 治疗结果; 方案评价

基金项目: 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目(2024C03181)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202412012-011

Application of “clinical observation” strategy for adrenal congenital neuroblastoma

Ding Zheyu¹, He Min¹, Xu Bin², Zhang Lifeng¹, Cai Jiabin¹, Xiong Jieni¹, Wang Jinhui¹

¹ Department of Surgical Oncology, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Pediatric Cancer Research Center, National Clinical Research Center for Children's Health, Hangzhou 310000, China;

² Department of Ultrasonography, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Children's Health, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Wang Jinhui, Email: wjh@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective This study focuses on the clinical and prognostic characteristics of adrenal CNB and evaluates the safety and feasibility of “clinical observation” strategy. **Methods** A “clinical observation”-first strategy was adopted for adrenal CNB since December 2014. Only children with risk factors underwent immediate surgical and/or chemotherapeutic intervention, analyzing and summarizing clinical characteristics, treatment processes, and prognostic outcomes of the pediatric cohort, as well as risk factors for poor prognosis. **Results** Among the 83 patients, 72 initially underwent “clinical observation.” And 50 cases (69.4%) showed gradual regression while 22 experienced tumor progression during observation and subsequently underwent surgery and/or chemotherapy. All 72 children achieved event-free survival (EFS). The remaining 11 children received immediate intervention and 10 of them had adrenal tumors with diffuse liver metastases. Four children died with a 3-year overall survival (OS) rate of 60.0%. Univariate survival analysis identified diffuse liver metastasis as a significant prognostic risk factor ($P < 0.05$). **Conclusions** Adrenal CNB has demonstrated favorable clinical outcomes and a high spontaneous regression rate. The above “clinical observation” strategy is safe. Diffuse liver metastasis is a critical prognostic risk factor and aggressive interventions should be promptly implemented.

【Key words】 Congenital Neuroblastoma; Adrenal Glands; Clinical Observation; Clinical Protocols;

Treatment Outcome; Program Evaluation

Fund program: “Pioneer” and “Leading Goose” R&D Program of Zhejiang Province(2024C03181)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202412012-011

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)起源于肾上腺髓质和(或)交感神经链的原始神经嵴细胞,是儿童最常见的颅外实体肿瘤,也是导致儿童死亡最多见的颅外恶性实体肿瘤,发病率约占儿童恶性肿瘤的7%。NB的生物学行为特征在临床表现出显著的个体差异,部分患儿表现为早期转移及快速恶性进展,部分患儿无需加以干预,仅通过“临床观察”可获得自行消退或成熟分化^[1-2]。先天性神经母细胞瘤(congenital neuroblastoma, CNB)被定义为胎儿期诊断或新生儿期诊断的NB,此年龄段NB自行消退的比例较高,但也有部分患儿出现快速进展^[3]。目前关于中国人群CNB的相关研究较少,中国人群CNB的临床特征以及自行消退率数据尚缺乏。本研究聚焦肾上腺CNB的临床及预后特征,初步评估采取“临床观察”策略的安全性及可行性,为国内患儿的临床治疗决策提供参考。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性病例系列研究,选择2014年12月至2020年12月在浙江大学医学院附属儿童医院初诊、以肾上腺为原发病灶的CNB患儿为研究对象。临床诊断需符合病理诊断或影像学诊断之一。

(一)病理诊断

病理诊断符合以下两项之一:①肿瘤活检组织病理检查具备典型的NB组织学形态,且免疫组化Phox2b表达阳性。②骨髓抽吸涂片或活检发现特征性神经母细胞(小圆细胞,呈巢状或菊花团状排列;抗GD2抗体染色阳性);免疫组化Phox2b表达阳性。

(二)影像学诊断

肾上腺区占位,且符合以下至少一项典型的NB影像学特征:①超声检查:实性或囊实性肿块,囊壁不规则,内见典型星点状或斑片状钙化;②CT检查:CT平扫可见肿瘤密度不均匀,稍低或等于周围软组织的密度,其内可见典型星点状或斑片状钙化;增强CT可见肿瘤呈中度不均匀强化;③MRI检查:T1WI成像上以低信号为主的混杂软组织影,

T2WI成像上以高信号为主的混合软组织影。

(三)排除标准

①初诊后未在本院进行后续随诊;②电话失访。

本研究经浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会审批通过(2025-IRB-0266-P-01),患儿家属均知情同意。

二、治疗方案

参考国际神经母细胞瘤危险度分组(International Neuroblastoma Risk Group, INRG)标准,对于其中符合极低危组的病例(MS期伴有肝脏弥漫性转移的病例除外)采用“临床观察”优先的策略;若在密切观察随访过程中出现肿瘤进展,则及时予以手术和(或)化疗等方案综合治疗;对于合并肝脏弥漫性转移的MS期病例及其他非极低危组病例不进行临床观察,建议积极临床干预。

本研究中“肿瘤进展”是指肿瘤病灶体积明显增大(体积增大>50%)和(或)出现新发病灶(如皮肤、肝脏、后腹膜、颈部、骨髓等)。超声是肿瘤体积监测的基本手段,对超声发现的肿瘤体积增大或出现新发病灶的患儿进一步行MR、CT等检查,并结合神经元特异性烯醇化酶及骨髓评估指标综合判断。对于观察过程中病灶体积增大的进展病例行手术切除,术后综合病理、骨髓、MYCN是否扩增、PET-CT/MR等结果进行危险度分组评估,并根据分组结果进一步行综合治疗;对于随访过程中出现新发病灶的进展病例采取手术联合化疗的综合治疗措施。

本研究采用超声作为“临床观察”中肿瘤监测的基本手段,复查时间节点按照“先紧后松”的原则,即早期高频率复查,如果肿瘤表现为稳定消退,则逐步延长复查的时间间隔,大致时间节点如下:①胎儿分娩后初诊时完成超声评估,之后每周复查1次,连续2次;②如肿瘤无进展,改为每2周复查1次,连续2次;③如仍无进展,改为每个月复查1次,连续3~4次;④如无进展表现则改每2个月1次超声复查至1岁;⑤之后改每3~6个月1次超声复查,至肿瘤完全消退或钙化。

三、统计学处理

采用SPSS 21.0进行统计学分析。采用Kap-

lan-Meier 分析法计算 3 年总生存率(overall survival, OS),单因素分析采用 Log-Rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

共收治肾上腺原发 CNB 患儿 83 例,其中 72 例在发病初期采用“临床观察”方案,随访显示 50 例病灶逐步消退(消退率 69.4%);消退时间最短 17 个月,最长 97 个月,平均 57 个月。其余 22 例在观察过程中出现病情进展,均接受手术和(或)化疗,术后病理结果显示:19 例确诊为 NB,3 例为非 NB(含肾上腺皮质肿瘤、血肿、囊肿各 1 例),临床诊断与病理诊断符合率为 86.4%。19 例 NB 患儿中,14 例行单纯手术治疗,5 例行手术联合化疗,随访至今均存活(表 1);3 例非 NB 患儿行单纯手术切除,术后随访至今均存活。

83 例中,11 例发病初期即接受干预治疗。其中 1 例因肿瘤长径已越过中线且包绕腹主动脉,直接行手术联合化疗,随访至今无事件生存;另外 10 例为肾上腺占位合并肝脏弥漫性转移,其中 5 例接受新辅助化疗联合手术治疗,1 例仅接受化疗未行手术,该 6 例患儿随访至今均无事件生存。本组共 4

例患儿死亡,其中 1 例就诊时腹胀严重,化疗第 1 天即因腹腔间隔综合征引发多器官功能衰竭死亡;其余 3 例家长拒绝接受治疗,随访过程中死亡。83 例中,经手术或病理确诊为神经母细胞瘤共 30 例,其中合并肝脏弥漫性转移 10 例(33.3%),无肝脏弥漫性转移 20 例(66.7%)。生存分析结果显示,合并肝脏弥漫性转移患儿的 3 年 OS 为 60.0%,与无转移患儿相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

讨 论

NB 因其特殊的异质性,部分快速出现恶性演进,部分存在自行消退现象^[4-6]。国外有较多研究报道对小婴儿(尤其是 CNB)采用“临床观察”策略,结果发现部分肿瘤可以自行消退^[7-9]。国内相关研究较少,缺乏基于中国人群的研究数据。本研究 83 例中,72 例优先采用“临床观察”策略,50 例出现自行消退;22 例在“临床观察”中出现进展,采取积极干预措施后随访至今 72 例无事件生存,表明对不存在高危因素的 CNB 人群采用“临床观察”策略是安全的,且这一策略让近 70% 的患儿避免了不必要的手术和其他过度治疗。

表 1 19 例进展的神经母细胞瘤患儿临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 19 children with advanced NB

编号	性别	入院年龄	病情发展	干预措施
1	男	6 个月 7 天	产检发现,随访 6 月余出现肝转移	手术 + 化疗
2	男	3 个月 5 天	产检发现,随访 3 月余出现肝转移	手术 + 化疗
3	女	22 天	产检发现,随访肿瘤增大	手术
4	女	8 个月 29 天	因新生儿期腹胀就诊发现,随访 8 月余肿瘤增大	手术
5	女	24 天	产检发现,肿瘤增大包绕血管	手术 + 化疗
6	男	14 天	新生儿期发现,肿瘤增大	手术
7	男	3 个月	随访 3 个月肿瘤无缩小,肾脏受压严重	手术
8	男	19 天	产检发现,肿瘤增大	手术
9	男	8 天	产检发现,肿瘤增大	手术
10	女	2 个月 14 天	随访 2 月余肿瘤增大伴淋巴结转移	手术 + 化疗
11	男	2 个月 29 天	新生儿期发现,肿瘤增大	手术
12	男	2 个月 12 天	产检发现,随访 2 月余肿瘤增大	手术
13	男	1 个月 3 天	产检发现,肿瘤增大	手术
14	男	25 天	产检发现,肿瘤增大	手术
15	男	1 个月 10 天	产检发现 随访 1 月余肿瘤无缩小	手术
16	女	2 个月 20 天	产检发现,随访 2 月余肿瘤无缩小	手术
17	男	1 个月 3 天	新生儿期发现,随访 1 月余肿瘤增大	手术
18	女	3 个月 10 天	产检发现,随访 3 月余肿瘤增大	手术 + 化疗
19	男	3 个月	新生儿期发现,随访肿瘤增大	手术

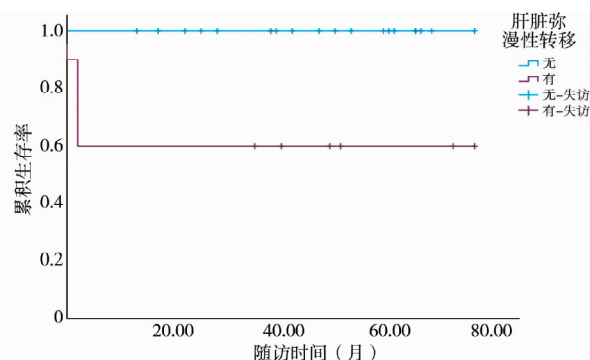


图1 肝脏弥漫性转移 NB 患儿 OS 的 Kaplan-Meier 曲线
Fig.1 Kaplan-Meier curve of OS for children with diffuse liver metastasis of NB

先天性肾上腺占位的常见病理类型包括 NB、肾上腺血肿、肾上腺皮质肿瘤、隔离肺以及畸胎瘤^[10]。本组 22 例予“临床诊断”的 NB 患儿因在“临床观察”过程中出现病情进展而接受手术,其中术后病理符合 NB 者 19 例(诊断符合率 86.4%),3 例非 NB 的病理与上述文献报道一致。在常见先天性肾上腺占位类型中,皮质肿瘤多数伴有性早熟等表现,病灶不会自行消退;而隔离肺、畸胎瘤以及肾上腺囊肿除具有自身的影像学特征外,同样不具备自行消退现象,以上几种疾病通过动态随访观察可以明确结论,只有肾上腺血肿通常会自行吸收。综上,我们推测在 50 例“临床观察”自行消退的“临床诊断 NB”患儿中,病理诊断符合率更高,提示现代影像学对肾上腺 CNB 有很高的病理诊断符合率,无需在疾病早期进行穿刺或其他有创检查。

超声是临床诊断肾上腺 CNB 的重要手段^[11-12]。本队列的“临床观察”者中,我们采用超声作为监测肿瘤进展的基本手段。对于肿瘤的大小及体积变化,超声具有很高的灵敏度和可靠性,但需要注意的是,除了对占位本身进行监测外,需要同步对容易出现转移的部位(如肝脏、后腹膜、左侧锁骨上窝以及可疑的皮肤结节)进行检查,以提高对新发病灶的发现率。监测的频率推荐“先紧后松”的策略,这样可以最大程度减轻患儿及家庭负担。CT 有明确的电离辐射,MR 虽没有辐射,但对于小婴儿的镇静要求很高,不推荐作为常规监测手段,但对于其中鉴别诊断困难或者超声监测出现可疑进展者应考虑采用,以提供更多的影像学信息,辅助临床决策。

相关研究表明,小于 4 周的 4S 期肝转移 NB 患儿存在肝脏转移病灶进展导致死亡的风险^[13-14]。结合本中心既往临床诊治经验,我们对存在肝脏弥漫性转移的 MS 期(或 4S 期)病例不再进行“临床观

察”,而是积极临床干预。本队列中共 10 例患儿就诊时即存在肝脏弥漫性转移,其中 6 例接受了系统的治疗并最终存活,另 4 例未能接受及时治疗的患儿均死亡。本队列中接受干预的患儿共 30 例,针对有无肝脏弥漫性转移进行生存分析发现差异有统计学意义($P < 0.05$),提示肝脏弥漫性转移是一项值得注意的 CNB 预后危险因素。由此可见,并非所有 MS 期(或 4S 期)NB 患儿都适用于“临床观察”策略,对于存在肝脏弥漫性转移的患儿仍建议积极临床干预,以免延误治疗导致不良临床结局。

综上所述,肾上腺 CNB 有较高的自行消退率,采用“临床观察”策略有一定安全性;肝脏弥漫性转移是一项需要关注的 CNB 预后危险因素,对存在肝脏弥漫性转移的患儿则不建议采取“临床观察”策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 丁浙玉、贺敏、徐彬负责研究的实施、结果撰写和讨论分析;丁浙玉、蔡嘉斌、熊洁妮负责文献检索、数据收集及统计分析;王金湖、章立峰负责研究设计,并对文章的知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Cozzi DA, Mele E, Ceccanti S, et al. Long-term follow-up of the “wait and see” approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma[J]. World J Surg, 2013, 37(2): 459-465. DOI: 10.1007/s00268-012-1837-0.
- [2] Fawzy M, El Zomor H, El Menawi S, et al. Watch and see strategy in selected neuroblastoma case scenarios: success and limitations[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2019, 41(6): e384-e387. DOI: 10.1097/mp.0000000000001421.
- [3] 张梅慧, 姜大朋. 先天性神经母细胞瘤发病机制与临床特点的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(2): 141-145. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202105045-008.
Zhang MH, Jiang DP. Research advances on pathogenesis and clinical characteristics of congenital neuroblastoma[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(2): 141-145. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202105045-008.
- [4] Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al. Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: results of the Wait and See pilot study[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(2): 359-363. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.10.062.
- [5] Yoneda A, Oue T, Imura K, et al. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a “wait and see” pilot study[J]. Med Pediatr Oncol, 2001, 36(1): 160-162. DOI: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<160::AID-MPO1039>3.0.CO;2-G.
- [6] Papadakis V, Segura V, Conte M, et al. Suprarenal masses in very young infants: is it safe to watch and wait? Report of a SIOPEN observational study results[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(16): 4007. DOI: 10.3390/cancers14164007.
- [7] Fox NS, Streltsoff J, Chasen ST. Spontaneous resolution of an adrenal mass seen on ultrasound at 17 weeks gestation[J]. J Pedi-

- atr Hematol Oncol, 2008, 30 (5) : 405 - 406. DOI: 10. 1097/MPH. 0b013e31816920c3.
- [8] Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (9) : 1504 - 1510. DOI: 10. 1200/jco. 2007. 12. 3349.
- [9] Nagasawa M, Kawamoto H, Tsuji Y, et al. Transient increase of serum granulysin in a stage IVs neuroblastoma patient during spontaneous regression: case report [J]. Int J Hematol, 2005, 82 (5) : 456 - 457. DOI: 10. 1532/ijh97. 05091.
- [10] Nadler EP, Barksdale EM. Adrenal masses in the newborn [J]. Semin Pediatr Surg, 2000, 9 (3) : 156 - 164. DOI: 10. 1053/spsu. 2000. 7560.
- [11] Flynt KA, Dillman JR, Davenport MS, et al. Pediatric adrenocortical neoplasms: Can imaging reliably discriminate adenomas from carcinomas? [J]. Pediatr Radiol, 2015, 45 (8) : 1160 - 1168. DOI: 10. 1007/s00247-015-3308-x.
- [12] Sargar KM, Khanna G, Hulett Bowling R. Imaging of nonmalignant adrenal lesions in children [J]. Radiographics, 2017, 37 (6) : 1648 - 1664. DOI: 10. 1148/rg. 2017170043.
- [13] Tas ML, Nagtegaal M, Kraal KCJM, et al. Neuroblastoma stage 4S: tumor regression rate and risk factors of progressive disease [J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67 (4) : e28061. DOI: 10. 1002/pbc. 28061.
- [14] 王鹏程, 董瑞. 神经母细胞瘤 4S 期预后不良相关因素的研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21 (4) : 394 - 398. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202108053-019.
- Wang PC, Dong R. Research advances on poor prognostic factors of children with stage 4S neuroblastoma [J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21 (4) : 394 - 398. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202108053-019.
- (收稿日期: 2024-12-03)
- 本文引用格式:** 丁浙玉, 贺敏, 徐彬, 等. “临床观察”策略在肾上腺先天性神经母细胞瘤中的应用 [J]. 临床小儿外科杂志, 2025, 24 (12) : 1153 - 1157. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202412012-011.
- Citing this article as:** Ding ZY, He M, Xu B, et al. Application of “clinical observation” strategy for adrenal congenital neuroblastoma [J]. J Clin Ped Sur, 2025, 24 (12) : 1153 - 1157. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202412012-011.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

关于论著文章的中、英文摘要书写要求

摘要(文摘)是科技论文的重要组成部分,它是解决读者精力有限,而科技信息激增的矛盾的有效手段。

根据 GB6447-86 的定义,文献是以提供文献内容梗概为目的,不加评论和解释,简明确切地记述文献重要内容和短文。摘要应具自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。它的详简程度取决于文献的内容。通常中文文摘以不超过 500 字为宜,外文文摘应与中文摘要内容及数据相一致。应以第三人称的语气书写。

摘要的内容应包括四个要素,即目的、方法、结果、结论。①目的:指研究的前提和起缘,即为什么要作此项研究。②方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。③结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新、切实可行的成果。④结论:指对结果进行综合分析,逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值,如有特殊的例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。英文摘要的内容与中文摘要的内容要求大体相致。

此外,中、英文摘要下均应写出关键词(key words)2~5 个。关键词应是精选的能代表文章主要内容的词,采用便于读者选读、检索和编制的二次文献的规范化的主题词。请尽可能根据《医学索引》(Index Medicus)中的医学主题词表(MeSH)中的词条标注。

中文摘要具体书写的格式:[摘要] 目的……。方法……。结果……。结论……。

[关键词] (2~5 个)。

英文摘要具体书写格式:[Abstract] Objective……。Methods……。Results……。Conclusions……。

[Key Words]

英文摘要 要求作到语法正确,用词准确。必要时,作者在投稿前请英文书写水平高的人员帮助修改。敬请广大读者、作者周知,并遵照此要求投稿。

本刊编辑部