

我国儿童胚胎性恶性实体肿瘤的研究和治疗进展

董岩然

儿童实体肿瘤与成人肿瘤相比有明显区别。从组织学上看,有相当一部分为胚胎性组织来源的肿瘤,常见有神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)、肾母细胞瘤(Wilms 瘤)、肝母细胞瘤(hepatocastoma, HB)以及畸胎瘤(teratoma)等。因此一般认为儿童肿瘤的发生与胚胎发育异常密切相关,属胚胎发育性实体瘤范畴。由于其对化疗、放疗和诱导分化治疗的敏感性较好,因此部分儿童肿瘤的治疗效果远高于成人肿瘤。儿童胚胎性恶性实体肿瘤的诊治有其自身特点,近 20 年来我国在儿童胚胎性肿瘤的研究和治疗上取得了长足的发展并有一定的中国特色,现阐述如下。

一、儿童胚胎性实体肿瘤的流行病学调查

长期以来,对于儿童恶性实体肿瘤的发病情况,大多引用国外数据,其中美国对儿童恶性实体肿瘤的登记、随访制度较为完善。美国 SEER(Surveillance epidemiology and end results)统计 2001—2009 年间美国 15 岁以下儿童恶性肿瘤患者 120 137 人,其中神经母细胞瘤约占 8.21%,且发病率长期以来较为稳定^[1]。

复旦大学附属儿科医院对上海市肿瘤登记信息系统和儿童肿瘤进行了专项调查,统计 2002—2010 年上海全市儿童恶性实体肿瘤发病情况及性别、年龄别和瘤别分布特征。结果显示:①2002—2010 年上海全市共诊断 15 岁以下儿童恶性实体肿瘤 868 例,分别占全部恶性肿瘤和全部儿童恶性肿瘤新发病例数的 0.2% 和 65.8%,年均发病率为 79.0/100 万,标化发病率为 80.2/100 万;②男性儿童恶性实体肿瘤标化发病率为 86.3/100 万,女性为 73.8/100 万;0~4 岁组发病率为 93.4/100 万,5~9 岁为 65.2/100 万,10~14 岁组为 79.3/100 万。③其中最高的胚胎性恶性肿瘤的发病率为生殖细胞恶性肿瘤(7.8/100 万)和神经母细胞瘤(7.7/100 万),分别占第 3 位和第 4 位;④与 2002—2006 年相比,2007—2010 年总的儿童恶性实体肿瘤发病率无明显改变,但男性儿童发病率显著增加,标化发病率分别为 94.3/100 万和 79.5/100 万,标化发病率比 1.2(95% CI:1.0~1.4),女性儿童发病率无明显变化,两个时期不同亚型肿瘤别发病率比较差异均无统计学意义^[2]。

该结果提示我国部分地区的儿童胚胎性恶性实体肿瘤的发病情况与国外差别不大,可能提示这部分肿瘤的发病与胚胎发育相关,与环境、人种关系尚不明确。故围产期的监测对于此类肿瘤的防治有一定意义。

二、儿童胚胎性恶性实体肿瘤的病因学研究

与成人癌症发病中较为认可的“二次突变”理论不同,儿童胚胎性肿瘤的发生常被认为与胚胎发育调节基因发生变化有关,进而导致胚胎多能细胞的分化潜能发生障碍,形成肿瘤。国外对 MYCN 等众多基因通路以及肿瘤干细胞有着广泛的研究。国内学者对肿瘤各类信号通路、蛋白组学和肿瘤干细胞等也进行了大量研究,并在胚胎发育基因和环境污染物的影响方面有了自己的研究特色^[3]。

(一)胚胎发育基因的研究

通过病理观察发现,胚胎中期(15~18 周)的肾上腺组织中常可见到神经母细胞结节,组织结构与神经母细胞瘤相似;胚胎晚期(20 周以后)的肾上腺组织中神经母细胞结节减少,组织分化成熟,提示肾上腺在胚胎发育时期有一个组织学上类似于原位神经母细胞瘤的阶段,以后随着胚胎发育和分化成熟而演变为肾上腺髓质组织。在肾母细胞瘤上也发现了胚胎的残迹。肾源性剩余与 14 周龄的胚胎肾组织结构相似,在 14 周龄的胚胎肾、肾母细胞瘤和 NRs 中有相同强度的端粒酶表达。提示上述两种肿瘤与胚胎发育异常密切相关^[4]。

胚胎发育的相关基因调控在该类肿瘤的发生发展中起重要作用。胚胎干细胞因子 Oct-4 和 Sox2 在 NB 组织中的表达明显高于瘤旁组织, Sox2 能促进 NB 的 I 型细胞 BE(2)-C 细胞的增殖、克隆形成和体外成瘤能力, 但抑制其向低度恶性细胞分化, 维持干细胞干性状态^[5]。另有研究提示神经母细胞瘤中 III ~ IV 期肿瘤的 Wnt1 蛋白表达较 I ~ II 期肿瘤高; 同时 III ~ IV 期肿瘤的 β -catenin 较 I ~ II 期肿瘤表达高^[6]。而在肾母细胞瘤细胞株 SK-NP-1 中, Wnt/ β -catenin 通路相关基因 sFRP1、CTNNB1 均有表达, 通路的下游靶基因 CCND1、MYC 基因也有表达。由于 Wnt 信号通路是调控胚胎发育的关键途径之一, Wnt 分泌性糖蛋白家族是调控许多发育过程, 包括细胞命运的特化、细胞增殖、细胞极性及细胞迁移的一组分子信号。其中 Wnt 基因、 β -catenin 是核心分子^[7]。因此, Wnt 经典信号通路的相关基因异常表达, 可能是胚胎性剩余结构产生的可能机制之一。

(二) 环境污染物在肿瘤发生发展中的作用

近年来, 随着人类生产活动的飞速发展, 环境污染已成为全球关注的重要议题。在环境污染物中, 激素样物质占重要比例, 这些物质进入机体后, 干扰生物和人体正常内分泌物质的合成、释放、运输、结合、代谢等过程, 激活或抑制内分泌系统的功能, 从而破坏机体稳定性和调控作用, 以模拟雌激素作用者居多, 称为环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disruptors, EED)。

肖现民等研究发现环境内分泌干扰物双酚 A (BPA) 和玉米赤霉烯酮 (ZEA) 可促进神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞的体外增殖, 该促增殖作用与雌二醇 (E2) 相似^[8]。双酚 A (BPA)、邻苯二甲酸酯 (DEHP) 对 SK-N-SH 细胞转移和侵袭特性有促进作用。蛋白组学研究结果显示, 在各种干预物质作用下 PI3K/Akt 信号通路活性发生明显变化。动物实验也表明双酚 A 对神经母细胞瘤体内生长有明显的促进作用。由于 EED 广泛存在于自然界, 多达 300 余种, 主要来源于杀虫剂、塑料、洗涤剂、燃烧产物及工农业产物。运用反相高效液相色谱分析法测定儿童血清中 EED 的含量, 发现正常儿童血清中均可检测到一定含量的二氯二苯二氯乙烯, 部分正常儿童血清中可检测到不同浓度的 4-壬基酚和邻苯二甲酸酯 (DEHP), 提示当前正常儿童较普遍的受到 EED 污染。EED 与儿童肿瘤发生的关系, 值得探讨。

三、儿童胚胎性恶性实体肿瘤的治疗策略研究

(一) 肿瘤多学科团队综合诊治模式

随着大量循证医学证据的问世, 在肿瘤的治疗中, 以外科手术为主的传统治疗正逐渐被手术配合综合治疗所取代, MDT (multidisciplinary team, 多学科团队) 的工作模式也应运而生。MDT 是由临床多个学科, 针对一个临床疾病, 通过多学科的讨论会诊, 制定最合理治疗方案的临床治疗模式。肿瘤的 MDT 工作模式可提高诊断准确率, 优化治疗方案, 提高生存率和改善患者生存质量。目前国际上 MDT 工作模式已经成为大型医院和肿瘤专科医院治疗的固定模式。国内上海新华医院吴晔民教授团队已经尝试开展 MDT 门诊 (联合会诊), 即多学科专家对 1 例初诊病人进行临床会诊, 统一收集信息包括接待、登记、诊断、治疗、并发症、预后评估、随访, 统一诊断标准、治疗原则和疗效评估等。同时, 多学科协作组应定期或不定期举行联合讨论, 综合分析影像学、病理学、细胞学、实验室分子生物及基因工程提供的相应材料, 对诊断治疗原则及预后作出判断, 结合各种检查资料得出相对综合而正确的临床诊疗方案^[9]。

(二) 规范化个体化综合治疗

在过去 60 年间, 儿童实体瘤的总体生存率从约 30% 提高至目前的 80% 以上。多模式综合规范化治疗一直是治疗的关键, 化疗可以有效治疗儿童恶性肿瘤。近年来主张对中晚期肿瘤应用新辅助化疗, 即术前化疗。有时也可行术前放疗。新辅助化疗的优点是使肿瘤缩小, 有利于原发肿瘤的根治性切除, 保留器官功能和减少手术并发症, 并尽早消除隐匿的微小转移灶, 减少复发和转移。新辅助化疗也有一定的缺点, 例如模糊病理分期、潜在的毒性反应等。故原发性恶性实体瘤行初期手术或延期手术切除的决定应基于多方面考虑, 包括手术切除的难易程度、肿瘤的组织学和分期, 以及可能的肿瘤化疗敏感性等。

规范化治疗使得患儿的生存率得到明显提高, 神经母细胞瘤总体 2 年生存率为 73.4%, 总体 5 年生存率为 47.8%^[10]。肾母细胞瘤总体生存率 78.2%, 其中预后良好组织类型 (FH) 组生存率为 86.9%, 预后不良组织类型 (UH) 组总体生存率为 65.2%^[11]。肝母细胞瘤总体 2 年和 5 年生存率分别为 81.4% 和 72.0%^[12]。这些数据显示了肿瘤的诊疗取得了长足的进步。

(三) 辅助治疗进展

儿童胚胎性肿瘤的辅助治疗包括放疗、干细胞移植、介入治疗、诱导分化治疗等。目前由于国内各地的执行情况差别较大,系统总结疗效的数据不多。

1. 造血干细胞移植:国外研究显示,对高危组神经母细胞瘤采用外周血自体或异体造血干细胞移植结合维甲酸治疗,可提高高危组患儿的生存率。我国的多家单位,也进行了类似的尝试。研究显示,Ⅳ期神经母细胞瘤患者在手术切除和局部放疗的基础上采用大剂量化疗、造血干细胞移植、13-顺式维甲酸等治疗,4 年无病生存率达到 29.2%,取得一定的疗效^[13]。如果诱导治疗使患者能达到完全缓解,经过干细胞移植等治疗,长期生存的机会可达到 50% 左右。不过,由于移植预处理方案中某些药物在国内获取尚有一定困难,目前这一治疗方法在国内的推广和疗效均与国际上有较大差距。

2. 介入治疗:李民驹等报道介入治疗可缩小局部病灶,减少肿瘤负荷,降低肿瘤分期,消灭亚临床转移灶,为根治手术创造条件。常用的肿瘤介入治疗包括经导管的动脉化疗栓塞(TACE)和经导管的动脉灌注化疗(TAIC 或 IAC)。应用肿瘤的部位有盆腔、卵巢、阴道、膀胱、骶尾部、腹腔、大网膜、肠系膜根部、臀部、上臂等。肿瘤病理类型有横纹肌肉瘤、内胚窦瘤、胰母细胞瘤、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、皮肤纤维肉瘤等。灌注药物为 DDP、THP、长春地辛等。其中肝母细胞瘤和肾母细胞瘤的疗效明显,肿瘤坏区域在 71% 以上。介入治疗与静脉用药全身化疗的交替应用和多种药物联合应用可更好地发挥治疗作用,减少药物不良反应,既有利于控制原发病灶,又可以有效地治疗微小的或明显的转移病灶,提高治愈率^[14]。

四、儿童胚胎性恶性实体肿瘤诊治新进展

(一) 包绕大血管的腹膜后肿瘤的血管骨骼化手术

儿童恶性实体肿瘤常见于腹膜后,并常侵犯、包绕重要血管,包括腹主动脉、下腔静脉、腹腔干、肠系膜上动脉、双侧肾动静脉等。使得成人肿瘤治疗的根治性切除在儿童不可能实现。故国际上提出了肉眼完整切除的概念,即将肿瘤和可见的转移病灶切除,术前、术后辅以化疗和放疗即可达到满意的治疗效果。在国内则进一步提出了血管骨骼化概念,即对于腹膜后肿瘤手术完整剥离腹膜后血管,分块切除肿瘤,从而达到肉眼完整切除^[15]。复旦大学附属儿科医院的数据显示采用血管骨骼化技术后,腹膜后神经母细胞瘤的肉眼完整切除率(gross total resection, GTR)达 81.3%,并发症的发生率 15.9%。K-M 统计分析,达到 GTR 的患儿 5 年生存率达 40.2%,而未达到 GTR 的患儿存活时间 < 3 年。

(二) 复发性肿瘤再手术的治疗进展

儿童胚胎性恶性肿瘤的复发,往往预示着预后不良,过去常导致家属放弃进一步治疗,复发患儿的生存率极低。一般认为肿瘤破溃与不规范治疗是肿瘤复发的重要因素。对复发肿瘤采取积极的手术切除具有重要意义,结合综合治疗有助于提高复发肿瘤的治愈率。肾母细胞瘤复发肿瘤行再次手术后 1 年总体生存率为 67.7%,2 年总体生存率为 57.1%,2 年无瘤生存率 42.9%,生存时间较非手术病例明显延长($P < 0.05$)^[16]。

(三) 新生儿肾上腺神经母细胞瘤的治疗最新进展

国际上近年来通过多中心研究证实,对于低危组的新生儿神经母细胞瘤可以仅行手术,无需化疗。复旦大学附属儿科医院病例资料提示,新生儿期神经母细胞瘤 2 年总体生存率(OS)为 92.9%,其中局限性神经母细胞瘤患儿的生存率为 100%。单纯手术组的生存率(7/8, 87.5%),手术 + 化疗组生存率(5/6, 83.3%)($P = 0.065$)。新生儿腹膜后占位大多能通过影像学及实验室检查明确诊断。肾上腺血肿可自行消退,预后良好。故新生儿期神经母细胞瘤可采用包括降低治疗强度,局限性病例可不化疗,效果满意,也有一部分可自然消退,不需手术^[17]。

(四) 腹腔镜技术诊治小儿腹部实体肿瘤

微创手术在临床得到广泛应用,但因存在肿瘤播散和淋巴结清扫困难的顾虑,在肿瘤治疗领域尚有待深入研究。目前对于小型肿块和肿瘤活检的作用已经较为肯定。腹腔镜手术对小儿腹部恶性肿瘤的诊断、分期、可切除性的判断和肿瘤复发与转移的评估有着重要作用。姚伟等^[18]报道自 2005 年 6 月至 2013 年 6 月收治的局限性肾上腺神经母细胞瘤 43 例(年龄 5 d 至 158 个月,平均 32.44 个月),随机采用腹腔镜或开腹手术。其中Ⅰ期 27 例,Ⅱ期 10 例,Ⅳs 期 6 例。其中开腹手术 28 例,腹腔镜手术 15 例,其中 2 例

(12.5%) 中转开腹手术。开腹与腹腔镜手术的肿瘤大小、手术时间和出血量差异无统计学意义。开腹与腹腔镜手术的 5 年总体生存率分别为 88.5% 和 100%, 两者差异无统计学意义 ($P=0.348$)。提出对于局限性肾上腺神经母细胞瘤进行腹腔镜手术是安全、可行的方法。无论在手术时间和手术效果, 还是在生存率和远期预后方面, 腹腔镜手术与开腹手术相比, 均取得了满意的疗效。对于肿瘤直径 $<6\text{ cm}$ 、无重要血管包绕的肾上腺神经母细胞瘤可首选腹腔镜手术。

(五) 三维影像技术应用于肿瘤治疗

将影像学检查数据如 CT 和 MRI, 利用计算机技术合成三维可视图像或三维打印技术成实体标本, 精准制定合理手术方案或进行术前规划, 是当前新的疾病治疗模式, 让复杂、危险的手术得以安全开展。目前我国已经将此技术成功应用于肝母细胞瘤、神经母细胞瘤、胰母细胞瘤的手术中, 对肿瘤及周围重要结构进行三维重建, 进行可视化解剖, 使得手术可全方位、立体、直观地观察肿瘤形态、血管走向与变异、肿瘤压迫或侵犯的影响等, 使得肿瘤的可切除性评估更准确, 术中操作更精细, 对提高肿瘤切除率、减少并发症有积极意义^[19]。

综上所述, 我国对小儿胚胎性恶性实体肿瘤的研究虽然起步较晚, 但近年来改变了以往单纯追求手术根治的观点, 而采用术前联合化疗, 延期手术治疗及术后放疗、化疗等综合措施, 小儿胚胎性肿瘤的疗效也得到一定提高。但与国外相比仍然存在一定的差距, 如就诊疗模式而言, 国外已经形成外科、肿瘤、放射、病理、放疗等多学科团队联合门诊和多科讨论的模式; 就诊治手段上而言国外已经发展了多科联合手术、器官移植、MIBG 和免疫治疗、精确放疗等多种手段, 端粒酶等新的预后基因探索, ALK 等靶向治疗也取得了一定的进展。因此, 我们还需要为提高我国肿瘤患儿的生存质量而努力奋斗。

参 考 文 献

- 1 Siegel DA, King J, Tai E, et al. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001–2009[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(4):e945–e955. DOI: 10.1542/peds.2013–3926.
- 2 鲍萍萍, 李凯, 吴春晓, 等. 2002–2010 年上海市户籍儿童恶性实体肿瘤发病特征和变化趋势分析[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 51(4):288–294. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578–1310.2013.04.010.
Bao PP, Li K, Wu CX, et al. Recent incidences and trends of childhood malignant solid tumors in Shanghai, 2002–2010[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2013, 52(4):288–294. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578–1310.2013.04.010.
- 3 王奕, 吴晓明. 近五年中国大陆神经母细胞瘤基础研究述评[J]. *中华小儿外科杂志*, 2017, 38(4):241–246. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2017.02.001.
Wang Y, Wu YM. Basic research review of neuroblastoma in Chinese mainland during past five years[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2017, 38(4):241–246. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2017.02.001.
- 4 Li K, Xiao X, Gao J, et al. Pelvic Wilms tumor in a child with an absent right kidney and spinal malformations[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(10):e11–e14. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.025.
- 5 Yang S, Zheng J, Ma Y, et al. Oct4 and Sox2 are overexpressed in human neuroblastoma and inhibited by chemotherapy[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(1):186–192. DOI:10.3892/or.2012.1765.
- 6 Zhang L, Li K, Lv Z, et al. The effect on cell growth by Wnt1 RNAi in human neuroblastoma SH-SY5Y cell line[J]. *Pediatr Surg Int*, 2009, 25(12):1065–1071. DOI: 10.1007/s00383–009–2481–0.
- 7 陆良生, 李凯, 肖现民. β -catenin 特异性 siRNA 转染肾母细胞瘤细胞 SK-NEP-1 对细胞增殖的影响[J]. *中华小儿外科杂志*, 2012, 33(2):139–143. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2012.02.015.
Lu LS, Li K, Xiao XM. Gene silencing by β -catenin siRNA inhibits the proliferation of human nephroblastoma cell line SK-NEP-1[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2012, 33(2):139–143. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2012.02.015.
- 8 Zheng J, Li H, Zhu H, et al. Genistein inhibits estradiol-and environmental endocrine disruptor-induced growth effects on neuroblastoma cells in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5):1583–1586. DOI:10.3892/ol.2013.1236.
- 9 吴晓明. 儿童恶性实体肿瘤需要多学科合作的规范化治疗[J]. *临床小儿外科杂志*, 2013, 12(2):83–84. DOI:10.3969/j.issn.1671–6353.2013.02.002.
Wu YM. Children with malignant solid tumors require multidisciplinary collaboration for standardized treatment[J]. *J Clin Ped*

- Sur, 2013, 12(2):83–84. DOI:10.3969/j.issn.1671–6353.2013.02.002.
- 10 Li K, Dong K, Gao J, et al. Neuroblastoma management in Chinese children[J]. J Invest Surg, 2012, 25(2):86–92. DOI: 10.3109/08941939.2011.605203.
- 11 Yao W, Li K, Xiao X, et al. Outcomes of Wilms'tumor in eastern China: 10 years of experience at a single center[J]. J Invest Surg, 2012, 25(3):181–185. DOI: 10.3109/08941939.2011.615893.
- 12 柳龚堡, 刘百慧, 李凯, 等. C5V 作为首选化疗方案治疗肝母细胞瘤效果观察[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(2):119–123. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578–1310.2015.02.011.
- Liu GB, Liu BH, LI K, et al. Outcome of hepatoblastoma: experience with 63 patients received chemotherapy with the regimen C5V[J]. Chin J Pediatr, 2015, 53(2):119–123. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578–1310.2015.02.011.
- 13 唐锁勤, 黄东生, 王建文, 等. 大剂量化疗造血干细胞移植治疗 IV 期神经母细胞瘤的长期疗效研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(2):93–96. DOI:10.3969/j.issn.1008–8830.2006.02.003.
- Tang SQ, Huang DS, Wang JW. Long-term effect of high dose chemotherapy combined with stem cell transplantation on stage IV neuroblastoma in children [J]. Chine J Conte Pedia, 2006, 8(2):93–96. DOI:10.3969/j.issn.1008–8830.2006.02.003.
- 14 李民驹. 小儿恶性肿瘤介入治疗进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(23):1779–1781. DOI:10.3969/j.issn.1003–515X.2012.23.002.
- Li MJ. Advances in Transcatheter Interventions for Pediatric Malignancies [J]. J Appli Clini Pedia, 2012, 27(23):1779–1781. DOI:10.3969/j.issn.1003–515X.2012.23.002.
- 15 袁妙贤, 刘州禄, 陈迪祥. 腹部神经母细胞瘤切除的标准化方法[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(4):303–305. DOI:10.3969/j.issn.1003–515X.2012.04.029.
- Yuan MX, Liu ZL, Chen DX. Standard Procedure for Excision of Abdominal Neuroblastoma [J]. J Apple Clin Pedia, 2012, 27(4):303–305. DOI:10.3969/j.issn.1003–515X.2012.04.029.
- 16 柳龚堡, 姚伟, 何炜婧, 等. 肾母细胞瘤复发和转移后的再手术治疗[J]. 中华小儿外科杂志, 2009, 30(10):692–695. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2009.10.009.
- Liu GB, Yao W, He WJ, et al. The re-operation of recurrent Wilms'tumour [J]. Chin J Pediatr Surg, 2009, 30(10):692–695. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2009.10.009.
- 17 周耀东, 李凯, 郑珊, 等. 新生儿神经母细胞瘤: 发病特点、治疗刍议以及临床转归[J]. 中华小儿外科杂志, 2011, 32(9):641–644. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2011.09.001.
- Zhou YD, Li K, Zheng S, et al. Neonatal neuroblastoma: the controversy of treatment, clinical features and outcome [J]. Chin J Pediatr Surg, 2011, 32(9):641–644. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2011.09.001.
- 18 姚伟, 董岩然, 李凯, 等. 局限性肾上腺神经母细胞瘤腹腔镜手术疗效评估[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(6):444–447. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2014.06.011.
- Yao W, Dong KR, Li K, et al. Evaluations of laparoscopic adrenalectomy for local adrenal neuroblastoma[J]. Chin J Pediatr Surg, 2014, 35(6):444–447. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2014.06.011.
- 19 董蓓, 周显军. 计算机辅助手术系统在小儿精准肝胆胰外科手术中的意义[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(11):801–803. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2016.11.001.
- Dong Q, Zhou XJ. The significance of computer-aided surgical system in pediatric precision hepatobiliary and pancreatic surgery [J]. Chin J Pediatr Surg, 2016, 37(11):801–803. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253–3006.2016.11.001.

(收稿日期:2017–09–15)

本文引用格式:董岩然. 我国儿童胚胎性恶性实体肿瘤的研究和治疗进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(5):417–421. DOI:10.3969/j.issn.1671–6353.2017.05.001.

Citing this article as: Dong KR. Diagnosis and treatment of embryonic malignant tumors in children in China [J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(5):417–421. DOI:10.3969/j.issn.1671–6353.2017.05.001.