

· 专题 · 儿童神经母细胞瘤 ·

INSS 4 期神经母细胞瘤患儿 3 年无事件生存率的相关因素分析



全文二维码

刘涛 盛庆丰 刘江斌 徐伟珏 蒋莎义 杨秀军 吕志宝
上海市儿童医院,上海交通大学附属儿童医院普外科,上海 200040
通信作者:吕志宝,Email:zhibaolyu@163.com

【摘要】 目的 探讨影响 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿 3 年无事件生存率(event-free survival,EFS)的相关因素。**方法** 回顾性分析 2014 年 4 月至 2020 年 4 月经上海市儿童医院确诊和完善评估的 68 例 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿临床资料。收集患儿年龄、性别、神经元烯醇化酶(neuron specific enolase,NSE)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、24 小时尿香草扁桃酸(vanillylmandelic acid,VMA)及肿瘤病理类型等信息。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,采用 Cox 回归模型进行预后相关因素分析。随访时间 1~60 个月,平均随访时间 21 个月。**结果** 68 例 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿中,男 46 例,女 22 例;发病年龄 7~120 个月,中位年龄 35 个月。其中 48 例(70.6%)伴骨髓转移,47 例(69.1%)骨转移,17 例(25.0%)远处淋巴结转移,9 例(13.2%)肝转移,5 例(7.4%)脑转移,4 例(5.9%)眼眶转移,20 例(29.4%)存在胸膜、皮肤等其他部位转移。单因素分析结果显示,患儿 3 年 EFS 与 LDH、NSE、MYCN 基因、骨转移、颅内转移(包括脑转移和眼眶转移)有关($P<0.05$)。Cox 回归分析结果显示,颅内转移($RR=4.179,95\%CI=1.112\sim15.703,P=0.034$)及血清 LDH $>587\text{ U/L}$ ($RR=3.729,95\%CI=1.116\sim12.466,P=0.033$)是 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿独立的预后相关因素。**结论** 颅内转移、血清 LDH $>587\text{ U/L}$ 与 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿 3 年 EFS 相关。

【关键词】 神经母细胞瘤/外科学;抗肿瘤联合化疗方案;肿瘤转移;预后
DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202011036-005

Risk factors related to 3-year EFS in International Neuroblastoma Staging System stage 4 neuroblastoma patients

Liu Tao, Sheng Qingfeng, Liu Jiangbing, Xu Weijue, Jiang Shayi, Yang Xiujun, Lü Zhibao

Department of General Surgery, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Lü Zhibao, Email: zhibaolyu@163.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors related to 3-year event-free survival (EFS) in patients with International Neuroblastoma Staging System (INSS) stage 4 neuroblastoma (NB). **Methods** A retrospective analysis of 68 patients diagnosed and completely evaluated with INSS stage 4 neuroblastoma from April 2014 to April 2020 was performed. Patients' information including age, gender, neuron specific enolase (NSE), lactate dehydrogenase (LDH), vanillylmandelic acid (VMA), pathologic type, and so on were collected. Kaplan-Meier method and Cox regression were used for survival and prognostic factors analysis respectively. Follow-up in all patients ranged from 1 to 60 months (mean 21). **Results** Of the 68 patients (46 male, 22 female) with INSS stage 4 neuroblastoma, the median age of onset was 35 months (7–120 months). There were 48 cases (70.6%) of bone marrow metastases, 47 cases (69.1%) of bone metastases, 17 cases (25.0%) of distant lymph node metastases, 9 cases (13.2%) of liver metastases, 5 cases (7.4%) of brain metastases, 4 cases (5.9%) of orbital metastases, and 20 cases (29.4%) of other metastases. The univariate analysis revealed that 3-year EFS was associated with LDH, NSE, MYCN gene, bone metastasis, and intracranial metastasis (including brain metastases or orbital metastases) ($P<0.05$). The Cox analysis showed that intracranial metastasis ($RR=4.179,95\%CI=1.112\sim15.703,P=0.034$) and LDH $>587\text{ U/L}$ ($RR=3.729,95\%CI=1.116\sim12.466,P=0.033$) were independent prognosis factors. **Conclusion** For patients with INSS stage 4 neuro-

blastoma, intracranial metastasis and LDH > 587 U/L were independent prognosis factors for 3-year EFS.

【Key words】 Neuroblastoma/SU; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Neoplasm Metastasis; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202011036-005

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是婴幼儿及儿童最常见的颅外实体肿瘤,来源于神经嵴,可发生于肾上腺髓质及沿颈部至盆腔的交感神经节链上^[1-2]。临床上超过 50% 的 NB 患儿初诊时已发生远处转移^[3-4]。目前基于风险分层的患儿管理方案尚不统一,既有应用较为广泛的儿童肿瘤协作组(the Children's Oncology Group, COG)方案,也有近年提出的国际神经母细胞瘤风险评估组(International Neuroblastoma Risk Group classification system, INRG)方案等^[5]。有无远处转移是临床分期的主要指标,具有重要的预后评估意义。美国临床肿瘤学会报道,在 6508 例神经母细胞瘤患儿中,有 3496 (54%) 例存在明确的远处转移,其中骨髓转移和骨转移最常见,其次为淋巴结转移、肝转移、皮肤转移、肺转移、颅内转移等^[4]。临床上关于不同转移部位对患儿预后的影响研究相对较少,特别是 INSS 4 期患儿。本研究旨在探讨影响 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿 3 年无事件生存率(event-free survival, EFS)的相关因素。

材料与方法

一、研究方法

回顾性分析 2014 年 4 月至 2020 年 4 月经上海市儿童医院确诊为神经母细胞瘤的患儿(包括初诊初治病例及全国各地转诊病例)临床资料。神经母细胞瘤诊断依据为病理或临床诊断标准,符合两者之一即可确定。①病理诊断:肿瘤组织于光镜下获得肯定的病理学诊断依据^[5]。②临床诊断:骨髓涂片或活检显示特征性神经母细胞,同时患儿有尿液(或血清)儿茶酚胺或其代谢物水平同步明显升高^[5]。病例纳入标准:①按照本院神经母细胞瘤诊治方案完善影像学检查,骨扫描或 PET-CT、骨髓穿刺检查诊断为 INSS 4 期;②按照本院神经母细胞瘤诊治方案进行治疗,未在外院行化疗或手术者。共 68 例患儿符合纳入标准。

参考 INRG 方案及本院神经母细胞瘤治疗方案,收集与患儿预后相关的实验室、影像学及病理学检查资料^[6]。①首诊时实验室检查结果:包括 24

小时尿香草扁桃酸(vanillylmandelic acid, VMA)、血清神经元烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH); ②首诊时影像学检查结果,包括头颅、胸部、腹部、盆腔 CT 或 MRI 检查结果,单侧髂后骨髓涂片及全身骨扫描或 PET-CT 检查结果。按照 INSS 标准进行分期,将 4s 期以外的存在远处转移的 NB 定义为 4 期。本研究纳入 68 例患儿中不包括 4s 期病例。4s 期 NB 定义为年龄 < 12 个月,原发病灶为 I、II 期 NB,仅伴有肝转移、皮肤转移,或骨髓涂片分类显示肿瘤细胞浸润低于 10%。本研究中活检或手术切除肿瘤所取组织学标本由上海市儿童医院病理科进行分析,且进行 INPC 形态学分类^[6]。

二、分组与治疗方案

治疗方案由本院多学科诊疗模式(multi disciplinary team, MDT)根据本院 NB 治疗方案研究确定。

(一) INSS 4 期患儿危险度分组情况

本院 2017 年 12 月前 NB 治疗方案(NB-2009)中 INSS 4 期患儿危险度分组:①无 MYCN 资料患儿:≤18 月龄者为中危组; >18 月龄者为超高危组。②有 MYCN 资料患儿:年龄 12~18 个月、MYCN 未扩增者,年龄 ≤12 个月、MYCN 扩增者为中危组;年龄 12~18 个月、MYCN 扩增者为高危组;年龄 >18 个月者为超高危组。2017 年 12 月后 NB 治疗方案(NB-2016)中 INSS 4 期患儿危险度分组:≤18 月龄且 MYCN 未扩增者为中危组;≤18 月龄且 MYCN 扩增者为高危组;年龄 >18 个月者为超高危组。

(二) 本院 NB 化疗方案

根据危险度分组,2014—2015 年中危组采取 OPAC、OPEC 方案交替,高危组采取 A、B 方案,2016 年以后新增的超高危组采取 TOPO 方案,具体化疗方案见表 1。中危组化疗前或化疗中(约 4 个疗程左右)择期手术,术后化疗至部分缓解(very good partial response, VGPR)后 4 个疗程,总疗程不超过 12 个(NB-2016:不超过 8 个疗程),必要时行二次手术,化疗结束后予 13-顺式-维甲酸(13-cis-RA)共 6 个月。

高危组化疗前或化疗中(约 4 个疗程左右)择

期手术,术后化疗至 VGPR 后 4 个疗程,总疗程不超过 12 个(NB-2016:不超过 10 个疗程),常规化疗结束后予自身造血干细胞治疗 1 次,停化疗后行 13-cis-RA 共 6 个月。

超高危组于化疗过程中(约 4 个疗程左右)择期手术,术后化疗至 VGPR 后 4 个疗程(NB-2016:6 个疗程),总疗程不超过 12 个(NB-2016:不超过 10 个疗程),常规化疗结束后行自身造血干细胞支持下强化疗,停化疗后 13-cis-RA 共 6 个月。

高危及超高危组复发者预后极差,个体化治疗可考虑细胞免疫治疗。高危组、极高危组年龄 > 2 岁者(NB-2016:年龄 > 18 个月)在治疗结束时予瘤

四、随访方案

采用电话随访、门诊复查的方式进行随访。无事件生存率为诊断至发生事件时间或末次随访时间。事件包括疾病进展、复发、转移或任何原因所致的死亡。失访定义为治疗结束后超过 6 个月未随访,末次随访时间截至 2021 年 7 月 15 日。

五、统计学处理

采用 SPSS 20.0 进行统计学分析,计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法,计量资料比较采用 t 检验;采用 Kaplan-Meier 生存分析法计算生存率,组间生存率的比较采用 Long Rank 检验,对有差异的预后指标进行 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 NB 化疗方案(NB-2009)

Table 1 Chemotherapy regimens of NB (NB-2009)

方案及药物	剂量(mg/m ²)	给药时间	给药方式
OPAC 方案			
长春新碱(VCR)	1.50	D1	静推
环磷酰胺(CTX)	1200.00	D1	静滴
顺铂(CDDP)*	90.00	D2	静滴
阿霉素(ADR)	30.00	D4	静滴
OPEC 方案			
长春新碱(VCR)	1.50	D1	静推
环磷酰胺(CTX)	1 200.00	D1	静滴
顺铂(CDDP)*	90.00	D2	静滴
依托泊苷(VP-16)	160.00	D4	静滴
A 方案			
长春新碱(VCR)	1.50	D1、D8	静推
环磷酰胺(CTX)	1 000.00	D1、D2	静滴
顺铂(CDDP)	25.00	D1 ~ D5	静滴
依托泊苷(VP-16)	100.00	D1 ~ D5	静滴
B 方案			
异环磷酰胺(IFOS)	1 500.00	D1 ~ D5	静滴
吡喃阿霉素(THP)	30.00	D1	静滴
卡铂(CBP)	550.00	D2	静滴
CTX + TOPO 方案			
环磷酰胺(CTX)	400.00	D1 ~ D5	静滴
托泊替康(TOPO)	1.20	D1 ~ D5	静滴
CDDP + VP-16 方案			
顺铂(CDDP)	50.00	D1 ~ D4	静滴
依托泊苷(VP-16)	200.00	D1 ~ D3	静滴
CTX + DOXO + VCR + MESNA 方案			
环磷酰胺(CTX)	1 800.00	D1 ~ D2	静滴
去甲氧柔红霉素(DOXO)	25.00	D1 ~ D3	静滴
长春新碱(VCR)	0.67	D1 ~ D3	静推
美司钠(MESNA)	420.00	D1 ~ D2	静滴

注 年龄 < 12 个月或体重 < 12 kg 者,化疗药物剂量按照原剂量的 75%; * NB-2016 中危组治疗方案中将顺铂(CDDP)更改为卡铂(CBP) 550 mg/m², D2, 静脉输入

结 果

一、基本情况

68 例 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿中,男 46 例,女 22 例,年龄 7~120 个月,中位年龄 35 个月。肿瘤原发于颈部 1 例、胸部 11 例、腹部或盆腔 54 例,2 例原发部位不明确。所有患儿经病理学检查明确诊断,按 INPC 形态学分型,7 例为节细胞神经母细胞瘤(ganglioneuroblastoma,GNB)混合型;19 例为 NB 分化型;17 例为 NB 未分化或分化差型;25 例为 NB 化疗后改变,无法进一步分型。在 43 例 INPC 形态学明确的患儿中,8 例(18.6%)经临床诊断于病理分型前已接受化疗。61 例首诊时行 24 h 尿 VMA 检查患儿中,26 例(38.2%)升高。65 例首诊时行血清 LDH 检查患儿中,37 例(54.4%)LDH > 587 U/L^[6]。65 例首诊时行血清 NSE 检测患儿中,27 例(39.7%)NSE > 370 ng/mL(本院实验室参考上限值为 370 ng/mL)。55 例经荧光原位杂交(FISH)法检测 MYCN 基因,其中 15 例 MYCN 基因扩增阳性(FISH 方法扩增 5 倍,即 1 个细胞内 ≥ 10 个 MYCN 拷贝)。48 例(70.6%)骨髓转移,47 例(69.1%)骨转移,17 例(25%)远处淋巴结转移,9 例(13.2%)肝转移,5 例(7.4%)脑转移,4 例(5.9%)眼眶转移,胸膜、皮肤等其他部位转移 20 例(29.4%)。颅内转移包括脑转移或眼眶转移^[8]。22 例为单部位转移,23 例为 2 个部位转移,12 例为 3 个部位转移,5 例为 4 个部位转移,4 例为 5 个部位转移,1 例为 6 个部位转移,1 例为 7 个部位转移。极高危组 55 例(80.9%),中危组 10 例(14.7%),高危组 3 例(5.4%)。平均随访时间 21 个月(范围为 1~60 个月),6 例失访。

二、INSS 4 期 NB 患儿 3 年 EFS 相关因素分析

将年龄、血清 LDH、血清 NSE、24 小时尿 VMA、MYCN 基因扩增、INPC 形态学分类、转移部位等纳入单因素分析,结果显示血清 LDH > 587 U/L、血清 NSE > 370 ng/mL、MYCN 基因扩增、骨转移及颅内转移与患儿 3 年 EFS 相关,详见表 2。将年龄、血清 LDH、血清 NSE、INPC 形态学分类、MYCN 基因扩增、骨转移、颅内转移纳入 Cox 回归分析,结果显示颅内转移($RR = 4.179, 95\% CI = 1.112 \sim 15.703, P = 0.034$)及血清 LDH > 587 U/L($RR = 3.729, 95\% CI = 1.116 \sim 12.466, P = 0.033$)是 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿 3 年 EFS 的独立预后影响因素,详见表 3。

讨 论

随着神经母细胞瘤潜在可操作靶点的增加[如抑制间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)相关 RAS-MAPK 和 PI3K-AKT 通路、MYCN 基因依赖的转录调节、激活凋亡通路等],新药物的开发[如二唾液酸神经节苷脂(disialoganglioside, GD2)抗体、ALK 抑制剂克唑替尼(Crizotinib)等],新预后指标的发现以及人们对神经母细胞瘤分子机制的逐步理解,患儿的预后逐渐改善,但也给试验人员和临床医生带来重大挑战^[9-13]。Fletcher 等^[9]提议通过临床试验研究,早期识别治疗失败风险极高的患儿,从而将新药物测试对象从复发或难治性患儿转至新诊断患儿。在新诊断患儿中,早期识别复发或难治性患儿成为关键之一,但目前尚缺乏在新诊断或诊断不久后即可预测晚期神经母细胞瘤高复发风险的独立临床或生物学标志物。

有无远处转移是初诊肿瘤患儿临床评估的重点,是主要临床分期依据,与患儿预后密切相关。但不同转移部位对神经母细胞瘤患儿预后的影响尚无定论。本研究结果显示,骨髓为最常见转移部位,随后依次为骨、远处淋巴结,与文献报告相符^[14-16]。Morgenstern 等^[17]回顾性分析 2 250 例 INSS 4 期患儿临床资料,将涉及的转移部位分为八类:骨髓、骨、远处淋巴结、肝脏、皮肤、肺、中枢神经系统和其他,并发现存在骨髓转移、骨转移、肺转移、中枢神经系统转移、其他部位转移的患儿 5 年 EFS 较低。Saarinen 等^[18]对高危组 NB 患儿进行预后因素分析,认为骨转移是独立的预后影响因素,但该研究仅分析了骨及骨髓两个转移部位。Moreno 等^[19]对 1 820 例高危组患儿(超过 18 月龄的 INSS 4 期患儿)进行回顾性研究发现,骨髓转移、LDH、MYCN 可作为筛选超高危组的指标,与患儿不良预后有关。苏雁等^[14]发现骨髓转移是 MYCN 未扩增高危组神经母细胞瘤预后不良的相关因素。纳入研究对象的不同以及不同医疗机构治疗方案的差异可能导致研究结果不尽相同。我们的研究仅发现骨转移、颅内转移患儿预后较差,骨髓转移对患儿预后的影响不明显,造成这一差异的原因可能是伴骨转移 NB 多见于 18 月龄以上患儿,且大部分同时伴骨髓转移,骨髓转移与骨转移关系密切^[14]。我们的研究结果显示,颅内转移是 4 期 NB 患儿独立预

表 2 INSS 4 期神经母细胞瘤患儿预后相关因素分析

Table 2 Prognostic analysis of patients with stage 4 NB

项目	3 年 EFS	P 值	项目	3 年 EFS	P 值
年龄			转移部位		
小于 18 月龄	56%	0.679	无骨髓转移	44%	0.343
大于 18 月龄	26%		有骨髓转移	38%	
LDH(U/L)			无骨转移	62%	0.049
≤587	68%	0.002	有骨转移	16%	
>587	13%		无远处淋巴结转移	37%	0.247
NSE(ng/mL)			有远处淋巴结转移	49%	
≤370	45%	0.038	无肝转移	36%	0.579
>370	14%		有肝转移	23%	
24 小时尿 VMA			无颅内转移	39%	0.033
升高	17%	0.453	有颅内转移	15%	
未升高	41%		无其他部位转移	61%	0.296
原发部位			有其他部位转移	46%	
颈/胸	40%	0.750	转移部位数目		
腹/盆	60%		单部位转移	45%	0.230
MYCN 基因			多部位转移	53%	
未扩增	51%	0.017	≤2 个部位	44%	0.137
扩增	0%		>2 个部位	23%	
INPC 形态学分类			≤3 个部位	69%	0.104
GNB 混合型	38%	0.207	>3 个部位	44%	
NB 分化型	76%		≤4 个部位	66%	0.599
NB 未分化或分化差型	21%		>4 个部位	53%	
随访期间预后分组			≤5 个部位	66%	0.225
中危组	68%	0.042	>5 个部位	0%	
高危组	37%				
极高危组	26%				

表 3 INSS 4 期 NB 患儿 Cox 回归分析结果

Table 3 Cox regression analysis of patients with stage 4 NB

变量	回归系数(b)	标准误(SE)	Wald χ^2 值	自由度(df)	P 值	相对危险度(RR)	RR 的 95% 可信区间
年龄	-0.772	0.644	1.436	1	0.231	0.462	0.131 ~ 1.633
LDH(U/L)	1.316	0.616	4.569	1	0.033	3.729	1.116 ~ 12.466
NSE(ng/mL)	0.006	0.523	<0.001	1	0.990	1.006	0.361 ~ 2.803
骨转移	0.861	0.563	2.335	1	0.127	2.365	0.784 ~ 7.133
颅内转移	1.430	0.675	4.482	1	0.034	4.179	1.112 ~ 15.703
MYCN 基因扩增	-0.489	0.546	0.804	1	0.370	0.613	0.210 ~ 1.787
INPC 形态学分类							
NB 分化型	-0.811	0.520	2.435	1	0.119	0.444	0.161 ~ 1.231
NB 未分化或分化差型	-0.641	0.801	0.639	1	0.424	0.527	0.110 ~ 2.534

后影响因素,与早先研究结果一致^[21]。目前除这些部位的转移与患儿不良预后有关以外,Morgenstern 等^[22]的研究显示,仅有远处淋巴结转移是患儿预后良好的指标,其原因可能与肿瘤生物学因素有关,

如更高的分化程度、更低的 MKI 指数等。

关于不同转移部位对 NB 患儿预后的影响,除上述定性研究外,近年来亦有相关定量研究结果的文献报道,如汤梦婕等^[16]研究了单部位转移或多部

位转移对患儿预后的影响,并发现单部位转移患儿与多部位转移患儿的 5 年总体生存率(overall survival, OS)、5 年 EFS 均无明显差异,这与我们的研究结果一致。我们进一步分析了转移部位数目对患儿预后的影响,亦未发现转移部位数目与患儿预后相关。但 Morgenstern 等^[17]研究发现单部位转移患儿的 5 年 EFS 明显高于多部位转移者,且在年龄小于 18 个月或年龄大于 18 个月的亚组分析中均有相同结论,但患儿 5 年 EFS 不随转移部位数目的增多而降低,即有 2~3 个部位转移的患儿与有 4~6 个部位转移的患儿相比,5 年 EFS 无明显差异。以上研究均未涉及单部位转移肿瘤负荷对患儿预后的影响。目前 INRG 选择 123I-MIBG 作为全身骨扫描的首选扫描技术,其结果解读中引入了半定量评分方法学,目前常用的有改良 Curie score(每个分区无受累部位计 0 分,有 1 个受累部位计 1 分,2 个或以上部位计 2 分,超过 50% 受累计 3 分,评分之和最高为 30 分)和 SIOPEX score(每个分区无累及部位计 0 分,有 1 个受累部位计 1 分,2 个散在受累部位计 2 分,3 个散在累及部位计 3 分,超过 3 个散在累及部位或 1 个弥漫性部位且范围小于受累骨骼的 50% 计 4 分,弥漫性累及且范围在 50%~95% 之间计 5 分,整个骨骼受累计 6 分,评分之和最高为 72 分)^[23-24]。Yanik 等^[25]在一项纳入 280 例 INSS 4 期神经母细胞瘤病例的研究中发现,改良 Curie score 能有效评估患儿预后。Decarolis 等^[26]比较了两种评分系统对 1 岁以上 INSS 4 期 NB 患儿的预后评估价值,发现初诊时 Curie score ≤ 2 分、SIOPEX score ≤ 4 分的患儿预后较好,即骨转移的肿瘤负荷对患儿预后的评估有一定指导意义。

Morgenstern 等^[22]发现肝转移与年龄有密切关系,有无肝转移对其 5 年 EFS 无影响,与我们的研究结果一致。而在大于 18 月龄患儿中,肝转移对其 5 年 EFS 影响明显($HR = 2.12$)。但当患儿应用造血干细胞移植治疗后,即使有不同转移部位,其 5 年生存率也没有明显差异,说明治疗方案的差异对预后有较大影响。我们并未发现 INPC 形态学分类对患儿预后评估的指导意义,原因之一可能是受化疗影响,本研究中 25 例(36.8%)患儿病理结果提示为 NB 化疗后改变,不能进一步进行亚型分析;另有 8 例在化疗后明确病理亚型,但化疗可能会使肿瘤在组织病理学上逐渐成熟^[27]。此外,本研究为单中心回顾性研究,且病例数较少,后续还需多中心、大样本的研究以提高结果的可信度。

综上,INSS 4 期 NB 患儿中,骨髓转移最常见,其次为骨转移、远处淋巴结转移等。颅内转移及血清 LDH > 587 U/L 是 INSS 4 期 NB 患儿 3 年 EFS 的独立预后影响因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为刘涛,论文调查设计为刘涛、盛庆丰、吕志宝,数据收集与分析刘涛,论文结果撰写为刘涛,论文讨论分析为刘江斌、徐伟珏、蒋莎义、杨秀军

参 考 文 献

- [1] Maris JM. Recent advances in neuroblastoma[J]. N Engl J Med, 2010, 362(23): 2202-2211. DOI: 10.1056/NEJMra0804577.
- [2] Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 83-103. DOI: 10.3322/caac.21219.
- [3] Berthold F, Spix C, Kaatsch P, et al. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979-2015[J]. Pediatr Drugs, 2017, 19(6): 577-593. DOI: 10.1007/s40272-017-0251-3.
- [4] Park JR, Bagatell R, Cohn SL, et al. Revisions to the international neuroblastoma response criteria: A consensus statement from the national cancer institute clinical trials planning meeting[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(22): 2580-2587. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.0177.
- [5] Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(8): 1466-1477. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
- [6] Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: An INRG task force report[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2): 289-297. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
- [7] Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the international neuroblastoma pathology committee[J]. Cancer, 1999, 86(2): 349-363.
- [8] 朱霞, 黄东生, 张伟令, 等. 儿童晚期神经母细胞瘤合并颅内转移 14 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(15): 1142-1145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.15.008.
Zhu X, Huang DS, Zhang WL, et al. Advanced neuroblastoma with intracranial metastasis in 14 children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2013, 28(15): 1142-1145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.15.008.
- [9] Fletcher JI, Ziegler DS, Trahair TN, et al. Too many targets, not enough patients: Rethinking neuroblastoma clinical trials[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(6): 389-400. DOI: 10.1038/s41568-018-0003-x.
- [10] 陈吉, 黄磊, 易军. 神经母细胞瘤分子治疗研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(5): 397-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.05.016.
Chen J, Huang L, Yi J. Research progress in the molecular therapy of neuroblastoma[J]. Chin J Pediatr Surg, 2018, 39(5): 397-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.05.016.
- [11] 姚伟, 李凯, 郑珊. 神经母细胞瘤靶向治疗的应用现状和展望[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(10): 792-796. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.10.017.

- Yao W, Li K, Zheng S. Applications and prospects of targeted therapy for neuroblastoma [J]. Chin J Pediatr Surg, 2018, 39 (10): 792-796. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2018. 10. 017.
- [12] 王婧,李凯. 神经母细胞瘤新药研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(6): 558-562. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2019. 06. 017.
- Wang J, Li K. Recent advances in new drugs for neuroblastoma [J]. Chin J Pediatr Surg, 2019, 40(6): 558-562. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2019. 06. 017.
- [13] 蔡元霞,武志祥,王奕,等. Cdc51 表达对神经母细胞瘤临床及预后评估的意义[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(6): 472-479. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 06. 008.
- Cai YX, Wu ZX, Wang Y, et al. Expression of CDC5L in neuroblastoma and its clinical and prognostic significance [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(6): 472-479. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 06. 008.
- [14] 苏雁,马晓莉,王焕民,等. 单中心 458 例高危神经母细胞瘤患儿临床特征及预后分析[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(10): 796-801. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20200525-00540.
- Su Y, Ma XL, Wang H, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of 458 children with high-risk neuroblastoma in a single center [J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(10): 796-801. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20200525-00540.
- [15] Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, et al. Nuclear medicine imaging in neuroblastoma: Current status and new developments [J]. J Pers Med, 2021, 11(4): 270. DOI: 10. 3390/jpm11040270.
- [16] 汤梦婕,袁晓军,安霞,等. 转移性神经母细胞瘤伴骨和骨髓转移的治疗疗效及预后分析[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2019, 2(3): 18-24. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2096-5400. 2019. 03. 004.
- Tang MJ, Yuan XJ, An X, et al. Outcome and prognostic factors of children with bone marrow or bone metastatic neuroblastoma [J]. Chin J Metastatic Cancer, 2019, 2(3): 18-24. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2096-5400. 2019. 03. 004.
- [17] Morgenstern DA, London WB, Stephens D, et al. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: a study from the International Neuroblastoma Risk Group database [J]. Eur J Cancer, 2016, 65: 1-10. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2016. 06. 005.
- [18] Saarinen-Pihkala UM, Jahnukainen K, Wikstrom S, et al. Ultra-high-risk group within the high-risk neuroblastoma category [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(6): e254-e259. DOI: 10. 1097/MPH. 0b013e318287326b.
- [19] Moreno L, Guo D, Irwin MS, et al. A nomogram of clinical and biologic factors to predict survival in children newly diagnosed with high-risk neuroblastoma: an international neuroblastoma risk group project [J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(3): e28794. DOI: 10. 1002/pbc. 28794.
- [20] 郝腾,李斯慧,李兴军,等. 伴骨转移神经母细胞瘤患儿的临床特征、治疗效果及预后[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(3): 182-186. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 03. 005.
- Hao T, Li SH, Li XJ, et al. Clinical features, treatment and prognosis of neuroblastoma with bone metastasis in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(3): 182-186. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 03. 005.
- [21] 张婷,李艳华,李珊珊,等. 单中心儿童神经母细胞瘤 4 期患者临床疗效及预后分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(3): 153-158. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5323. 2020. 03. 007.
- Zhang T, Li YH, Li SS, et al. Clinical efficacy and prognosis in children with stage iv neuroblastoma: A single-center study [J]. J China Pediatr Blood cancer, 2020, 25(3): 153-158. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5323. 2020. 03. 007.
- [22] Morgenstern DA, London WB, Stephens D, et al. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the international neuroblastoma risk group database [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(12): 1228-1235. DOI: 10. 1200/JCO. 2013. 53. 6342.
- [23] 张广超,王景福. 国际神经母细胞瘤危险度分级 (inrg) 协作组最新共识[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(15): 1003-1007. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 2012. 15. 001.
- Zhang GC, Wang JF. Latest consensus of International Neuroblastoma Risk Group [J]. Chin J Clin Oncol, 2012, 39(15): 1003-1007. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 2012. 15. 001.
- [24] Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R, et al. Criteria for evaluation of disease extent by 123I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: A report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force [J]. Br J Cancer, 2010, 102(9): 1319-1326. DOI: 10. 1038/sj. bjc. 6605621.
- [25] Yanik GA, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: A report from the Children's oncology group [J]. J Nucl Med, 2013, 54(4): 541-548. DOI: 10. 2967/jnumed. 112. 112334.
- [26] Decarolis B, Schneider C, Hero B, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: Results of the cologne interscore comparison study [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7): 944-951. DOI: 10. 1200/JCO. 2012. 45. 8794.
- [27] Marachelian A, Shimada H, Sano H, et al. The significance of serial histopathology in a residual mass for outcome of intermediate risk stage 3 neuroblastoma [J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 58(5): 675-681. DOI: 10. 1002/pbc. 23250.

(收稿日期: 2020-09-02)

本文引用格式: 刘涛, 盛庆丰, 刘江斌, 等. INSS 4 期神经母细胞瘤患儿 3 年无事件生存率的相关因素分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(2): 121-127. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202011036-005.

Citing this article as: Liu T, Sheng QF, Liu JB, et al. Risk factors related to 3-year EFS in International Neuroblastoma Staging System stage 4 neuroblastoma patients [J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(2): 121-127. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202011036-005.