

· 专题 · 儿童神经母细胞瘤 ·

先天性神经母细胞瘤发病机制
与临床特点的研究进展

全文二维码

张梅慧¹ 姜大朋²¹ 上海交通大学医学院, 上海 200025; ² 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心普外科, 上海 200127

通信作者: 姜大朋, Email: jdp509@163.com

【摘要】 神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体肿瘤, 来源于肾上腺髓质或交感神经节。先天性神经母细胞瘤约占神经母细胞瘤患儿总数的 5%, 大多数患儿于出生后 1 个月内确诊。与 1 岁以上神经母细胞瘤患儿相比, 新生儿神经母细胞瘤有其独特的病程。本文就先天性神经母细胞瘤的发病机制、临床表现、治疗方法以及预测患儿长期预后的生物学因素进行综述。

【关键词】 神经母细胞瘤/先天性; 神经母细胞瘤/病因学; 神经母细胞瘤/诊断

基金项目: “国家临床重点专科”项目资助

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202105045-008

Pathogenesis and clinical characteristics of congenital neuroblastoma

Zhang Meihui¹, Jiang Dapeng²¹ Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; ² Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Jiang Dapeng, Email: jdp509@163.com

【Abstract】 As the most common extracranial solid tumor in children, neuroblastoma originates from adrenal medulla or sympathetic ganglion. Congenital neuroblastoma accounts for 5% of all neuroblastomas and most patients are diagnosed within the first month after birth. Neonates have a unique disease course as compared to children aged over 1 year. This review summarized the pathogenesis and clinical presentations of congenital neuroblastoma, as well as biological factors of predicting the long-term prognosis of congenital neuroblastoma.

【Key words】 Neuroblastoma/CN; Neuroblastoma/ET; Neuroblastoma/DI

Fund program: National Key Clinical Specialty Project

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202105045-008

神经母细胞瘤是婴儿期常见的颅外实体肿瘤之一, 来源于肾上腺髓质或交感神经节, 可发生于交感肾上腺轴的任何部位, 包括颈部、腹部、肾上腺以及盆腔等区域^[1-3]。神经母细胞瘤患儿的临床表现因发病部位和严重程度的不同而呈现出高度异质性^[4]。约 65% 的神经母细胞瘤起源于腹部, 这其中有一半以上起源于肾上腺。患儿诊断时中位年龄为 17 ~ 18 个月, 约 40% 的患儿诊断时年龄不到 1 岁^[3]。先天性神经母细胞瘤被定义为出生后 1 个月内确诊的神经母细胞瘤, 其临床表现和生物学特性不同于年长儿神经母细胞瘤。大多数研究表明, 先天性神经母细胞瘤患儿的预后较年龄稍大者好, 1

岁以下婴儿预后良好, 部分肿瘤可自发消退, 而 18 月龄以上儿童需要接受标准化化疗、放疗以及骨髓干细胞移植。本文对先天性神经母细胞瘤的发病机制、临床表现及治疗方法进行综述。

一、流行病学与危险因素

儿童神经母细胞瘤占有儿童肿瘤的 7% ~ 8%, 病死率较高^[5]。男婴患病率高于女婴; 与黑人、亚洲裔、西班牙裔或美国印第安人群体相比, 白人婴儿发病率最高^[2]。约 20% 的先天性神经母细胞瘤于产前通过超声检查被诊断, 约 16% 于出生后 1 个月内被诊断^[6]。一般来说, 12 月龄以下婴儿神经母细胞瘤预后较好, 预计 5 年生存率为 90%。

目前先天性神经母细胞瘤的环境和遗传诱发危险因素是一个热门研究领域。除胎儿先天性畸形会增加先天性神经母细胞瘤的发病风险外,尚未发现其他特定环境危险因素与先天性神经母细胞瘤的发展有关^[7]。研究发现,母体足够的叶酸摄入可以降低 60% 的先天性神经母细胞瘤发病风险^[8]。从遗传学角度来看,只有 1%~2% 的神经母细胞瘤是家族性的,这些病例绝大多数具有潜在的基因异常,可能与散发性染色体异常有关^[9]。

二、发病机制研究

(一) 转录因子异常表达

与其他肿瘤相比,神经母细胞瘤因其异质性和临床表现的多样性,存在自我消退并向良性转化的可能,也可能以高侵袭性形式转移而产生耐药性^[2]。先天性神经母细胞瘤的多样性表现与胎儿神经嵴发育过程有关,在胎儿发育过程中,暴露于各种不同信号的神经嵴细胞表现出多能分化潜能,可分化成 3 种不同的细胞:黑素细胞、成软骨细胞和成骨细胞、神经元和神经胶质细胞^[10]。因此,神经嵴细胞在周围神经系统发育中起着关键作用,它们分化为神经母细胞,并形成交感神经和副交感神经节,或成为肾上腺髓质的嗜铬细胞,在应激反应中释放儿茶酚胺。

胎儿神经嵴成熟过程中的异常信号与先天性神经母细胞瘤的形成有关,且很可能受到多种表现遗传因素的影响^[2]。完成上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是神经嵴发育的关键,这是一个细胞失去细胞间黏附成为间充质干细胞并迁移到适当位置的过程^[2]。控制这个过程的异常转录因子表达将可能导致神经嵴细胞的异常分化,并以高度增殖状态分布于全身各处,抵抗细胞凋亡。sox10、FoxD3、c-MYC 和 MYCN 等转录因子参与了异常 EMT 的过程^[3,10-11]。

(二) 癌基因异常表达

除了 EMT 过程中异常表达的转录因子外,MYC 癌基因家族(c-MYC, MYCN, MYCL)和 ALK 基因等神经母细胞瘤相关癌基因也已被发现。与前文所述家族性神经母细胞瘤相似,绝大多数先天性神经母细胞瘤患儿具有潜在的基因异常,如各种因素导致的癌基因异常表达^[9]。

过度激活 MYC 转录因子会导致分化抑制、肿瘤发生、血管再生以及细胞粘附减少^[12]。除上述作用外,MYCN 转录因子还能在神经嵴细胞分化过程中刺激细胞凋亡并促进 EMT^[2]。有研究表明,MYCN

癌基因通过调节 miRNA 而发挥作用,miR-29b 的存在可以抑制细胞的增殖、侵袭和迁移能力,而在先天性神经母细胞瘤组织中,miR-29b 表达水平受 MYCN 癌基因的调控而下降^[13]。正是因为 MYCN 具有这一重要特性,不同 MYCN/c-MYC 转录形成的神经母细胞瘤 mRNA 表达谱可以预测肿瘤预后。MYCN/c-MYC 拷贝的扩增与 20% 的病例中发现高度侵袭性神经母细胞瘤亚型有关。同时,MYCN 单拷贝神经母细胞瘤(4S 期非扩增)常在全身传播,但继发于大量细胞凋亡的肿瘤自发消退预示着预后良好。但神经母细胞瘤亚型中出现消退现象的具体作用机制目前尚不清楚。

家族性和散发性神经母细胞瘤与 ALK 癌基因突变有关。ALK 是一种酪氨酸激酶受体,可调节干细胞增殖和下游 MYCN 的表达。ALK 基因的表达在成年期并不常见,但该基因在早期神经系统发育过程中经常被上调。3 种不同氨基酸位点(F1174、F1245 和 R1275)的功能突变占家族性神经母细胞瘤 ALK 突变的 85%^[14]。此外,体细胞 ALK 突变与散发性神经母细胞瘤有关,并与家族性神经母细胞瘤具有相同的突变位点。但是 ALK 信号与 MYCN 的共扩增有关,这将导致肿瘤总体预后较差^[14]。根据 Trigg 等^[14]的观点,ALK 过度表达也发生在 NB 复发期间,其在正常组织中的限制性分布和在神经母细胞瘤中的过度表达使其成为药物治疗中理想的肿瘤抗原。

(三) 其他基因以及染色体异常

除了导致神经母细胞瘤发病的癌基因外,在家族性和散发性神经母细胞瘤中还发现了 PHOX2B 基因的异常表达。PHOX2B 是自主神经元发育的中心调节器,该基因的突变会导致交感神经元成熟受抑制。此外,PHOX2B 基因不同区域的突变也与其他神经嵴相关疾病有关,如先天性巨结肠和先天性中枢性肺换气不足综合征^[15]。

在过去 10 年中,全基因组相关研究已经发现常见和罕见的基因变异都有可能增加神经母细胞瘤的发生风险^[16]。Caren 等^[17]发现,整条染色体重复或缺失的肿瘤预后较好,而染色体臂 1p、11q、14q 的部分缺失、染色体臂 17q 的增加以及 MYCN 扩增均与 NB 预后不良有关^[18]。总的来说,参与神经母细胞瘤发生的基因在引起基因组不稳定、有丝分裂失调和染色体分离异常等方面具有共同性,遗传因素在先天性神经母细胞瘤中起重要作用。但目前并未在神经母细胞瘤中发现特异性基因组变异。

三、先天性神经母细胞瘤患儿胎儿期临床表现、诊断及预后

(一) 胎儿期临床表现

先天性神经母细胞瘤最常于妊娠第33~36周经超声检查发现^[6]。大多数为产前检查偶然发现,并无母亲或胎儿窘迫迹象。怀有先天性神经母细胞瘤胎儿的孕妇常出现出汗、呕吐、潮红、头痛和情绪紧张等症状,这多是由于患病胎儿儿茶酚胺激增,同时孕妇患高血压的风险增加。据报道在胎盘性神经母细胞瘤转移病例中有母亲出现先兆子痫的现象^[6]。此外,在转移性肿瘤中胎儿还可能发生水肿,水肿压迫胎儿关键血管结构,导致高输出量型心力衰竭,导致不良预后。

(二) 影像学诊断

超声技术的普及使得越来越多的先天性神经母细胞瘤在产前即被检出。约75%的神经母细胞瘤发生于肾上腺,其中一半以上位于右侧肾上腺^[7]。根据超声影像,肾上腺神经母细胞瘤可分为3种形态:①长度2~4 cm、并有持续产前扩张倾向的实体肿块;②低回声囊性肿块;③混合低回声和回声的囊性肿块^[6]。约50%的先天性肾上腺神经母细胞瘤本质上是囊性的,因而需要与肾上腺出血相鉴别,肾上腺出血是新生儿肾上腺肿块最常见的原因,发病率约1.9/1 000^[6]。肾上腺出血好发于右肾上腺,胎儿超声检查发现肾上腺肿块后需行磁共振成像检查,以区分神经母细胞瘤与膈下隔离肺、先天性肾上腺增生、脾囊肿或肾上腺出血^[19]。此外,MRI检查能区分不常见部位先天性神经母细胞瘤,包括后纵隔(<20%)、骨盆(<5%)和颈部(<5%)^[20]。

(三) 预后

新生儿和儿童神经母细胞瘤使用国际神经母细胞瘤分期系统(International Neuroblastoma Staging System, INSS)分期。虽然胎儿先天性神经母细胞瘤的预后在出生后一系列检查之前无法确定,但约90%的围产期神经母细胞瘤预后良好,因为大多数肿瘤是1期或2期。值得注意的是,囊性神经母细胞瘤是一种围产期的独特变异,被认为是由发育过程中肿瘤坏死或出血引起的原位母细胞瘤^[7]。这种特殊的病变不是肿瘤细胞的浸润,而是由完整的囊壁内神经母细胞局灶性巢组成。与非囊性先天性神经母细胞瘤相比,囊性神经母细胞瘤具有如下特征:超声检出率高,转移发生率低,肿瘤标记水平低,肿瘤与周边组织边界清晰可见,无MYCN扩

增^[7,21]。此外,大多数囊性神经母细胞瘤为1期或4S期,并伴有自我消退现象^[6-7]。一般来说,先天性神经母细胞瘤MYCN基因拷贝正常,异常的拷贝数对局部肿瘤的预后没有实质性影响^[6,21]。

四、新生儿期先天性神经母细胞瘤的临床表现及诊断方法

(一) 临床表现

先天性神经母细胞瘤患儿的临床表现具有较大的个体差异性,症状严重程度取决于肿瘤来源部位、是否转移以及是否出现综合征。原发性肿瘤部位按发生率从高到低的顺序依次为肾上腺、椎旁腹膜后、后纵隔、颈部和骨盆^[1,20]。在某些先天性神经母细胞瘤病例中,如果产前没有检测到肿块,那么新生儿可能没有症状,肿瘤可能会自发消退。

由于肾上腺是先天性神经母细胞瘤最好发部位,故约65%的新生儿出现腹膜后单侧肿块^[6]。肿瘤压迫肾动脉可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致高血压,高血压和心动过速也可由神经母细胞瘤中儿茶酚胺释放引起^[1]。如果神经母细胞瘤的起源部位是颈部,则可以触到颈部外侧肿块,这些肿块可能压迫气道,进而导致喘鸣和呼吸困难^[23-24]。某些颈部神经母细胞瘤患儿肿瘤快速增长,可能合并先天性霍纳综合征,其特征是瞳孔缩小、上睑下垂、眼球内陷和虹膜异色^[1,9]。患单侧先天性霍纳综合征的新生儿应进一步检查,以评估颈部、胸部和腹部继发性神经母细胞瘤,同时应检测尿液中儿茶酚胺代谢物^[9]。

胸部神经母细胞瘤相对罕见,患儿可能出现呼吸窘迫、喘鸣和霍纳综合征。由于神经母细胞瘤产生于椎旁交感神经节,可通过神经孔进入椎管,形成哑铃状的椎旁肿瘤,若肿瘤压迫脊髓可导致新生儿双腿永久性瘫痪以及肠和膀胱功能障碍^[1,9]。

新生儿4S期NB转移常导致肝肿大。患儿呼吸受阻,需要长期插管,除了面色苍白、呼吸急促和嗜睡外,由于肿瘤转移到皮肤,这些婴儿的另一个特征是“蓝莓松饼”状皮下结节^[24-25]。

(二) 诊断

先天性神经母细胞瘤疑似患儿应在出生时进行血细胞计数、电解质检测和肝肾功能检测。此外应检测儿茶酚胺代谢物、香草苦杏仁酸和高香草酸(苯乙烯甘露烯酸和全聚苯乙烯酸),因为90%以上的神经母细胞瘤患儿上述代谢物水平升高。其他用于肿瘤预测和治疗评估的非特异性生化指标包括基线血清乳酸脱氢酶、神经元特性烯醇化酶和铁

蛋白水平。乳酸脱氢酶水平超过 1 500 U/L (25 mkat/L)、神经元特异性烯醇化酶含量超过 100 ng/mL、铁素含量超过 142 ng/mL (142 μ g/L) 以及尿苯基甘露聚糖酸与高香草酸含量的比值低于 1 的患儿更有可能出现不良预后^[20]。对于有神经母细胞瘤家族史的新生儿, 不管产前检查是否存在异常, 都应测定其尿中儿茶酚胺含量, 并进行 *ALK* 和 *PHOX2B* 突变的基因筛查^[1]。

超声是疑似神经母细胞瘤新生儿的首选影像学检查方法。约 50% 的先天性神经母细胞瘤患儿病变区存在非特异性钙化, 可通过胸部或腹部 X 线造影显示, 不宜对婴儿进行活检, 因为活检具有伤害性, 且存在技术挑战性; 此外, 6 月龄以下婴儿肿瘤自发消退的可能性很高^[27]。因此, 建议在新生儿出生后 9 周内进行 MRI 检查, 以评估原发性肿瘤的特征以及监测有无腹部、脊柱和骨盆转移^[1]。腹部成像尤其重要, 因为肝脏是神经母细胞瘤最常见转移部位。胸部 CT 对肺转移的评估非常必要, 如果检测到肿块 > 1 cm 或尿中儿茶酚胺升高, 则建议行¹²³I-间碘苯甲胍 (metaiodoenzylguanidine, MIBG) 闪烁扫描, 以进一步评估有无转移^[1,23]。MIBG 是一种容易被神经母细胞吸收的儿茶酚胺前体, 在给药后 24 ~ 96 h 内吸收最快^[20]。然而, 在围产期神经母细胞瘤中, 只有 70% 的先天性神经母细胞瘤 MIBG 是显影的, 这有可能导致假阴性结果^[6]。

五、先天性神经母细胞瘤的治疗及预后

(一) 治疗

根据北美儿童肿瘤学组 (children's oncology group, COG) 风险评估分期系统, 结合 INSS 分期、*MYCN* 基因扩增情况、病理学特性、DNA 倍性先天性神经母细胞瘤可分为低风险组、中风险组、高风险组。不同风险组的治疗方法及其预后有所不同。

1. 低风险组: 治疗方案通常在出生后进行影像学检查、实验室检测和临床表现评估后制定。在一项针对 83 例 6 月龄以下患有小肾上腺肿块婴儿开展的前瞻性研究中, 约 81% 的患儿无需手术, 这提示神经母细胞瘤预后良好^[22]。根据 COG 的相关研究, 当实体性肾上腺肿瘤直径小于 3.1 cm 或囊性肿瘤直径小于 5 cm 时, 无需活检即可观察到围产期 1 期神经母细胞瘤, 避免了新生儿和 6 月龄以下婴儿的手术并发症^[26]。化疗通常用于引起脊髓压迫的神经母细胞瘤患儿, 化疗药物包括低剂量卡铂、环磷酰胺、阿霉素或依托泊苷^[26]。但关于 12 月龄以下 2B 期或 3 期 *MYCN* 非扩增肿瘤患儿的最佳治疗

方案以及辅助化疗的必要性仍存在争议。

2. 中风险组: 通常手术前进行化疗, 化疗周期取决于肿瘤的严重程度和疗效。COG 推荐使用卡铂、环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷交替, 3 ~ 6 个疗程的化疗^[26-27]。预后良好的肿瘤常行 3 个疗程的化疗, 预后不良则行 6 个疗程。然而欧洲的一项研究表明, 无症状的 3 期或 4 期神经母细胞瘤患儿仅进行手术就可以获得良好的预后^[26]。婴儿组需要进行更多的研究以确定风险最小而获益最大的治疗方案。放射治疗也可以用于中等风险的神经母细胞瘤, 但仅在病情不断恶化的情况下使用^[26-27]。

3. 高风险组: 8% ~ 10% 的婴儿患 4S 期肿瘤, 并伴有 *MYCN* 扩增和较差的预后^[26]。尽管目前有治疗方法, 但患儿 2 ~ 5 年存活率仅 30%。治疗过程分为 4 个阶段: ①诱导 (化疗和手术切除); ②初步巩固 (灭髓治疗及造血干细胞移植); ③再次巩固 (对原发性肿瘤和转移部位的放射治疗); ④维持治疗 (根除疾病)^[26-27]。值得注意的是, 对于 12 月龄以下婴儿, 没有 *MYCN* 扩增的 4S 期肿瘤预后良好, 但 2 月龄以下婴儿 4S 期肿瘤预后通常不良, 这与肝功能障碍等并发症引的 *MYCN* 过度扩增无关^[28]。

总之, 低风险组患儿年龄小于 6 个月, 且实体性肾上腺肿瘤直径小于 3.1 cm 或囊性肿瘤直径小于 5 cm 时, 无需化疗或手术, 仅予观察即可。当引起脊髓压迫时, 则需化疗。12 月龄以下 2B 期或 3 期 *MYCN* 非扩增肿瘤患儿的最佳治疗方案尚有待进一步研究。对于中风险组患儿, 建议化疗后手术; 对于高风险组患儿, 化疗、手术切除、灭髓治疗、造血干细胞移植及放射治疗都是必要的。

(二) 预后

新生儿神经母细胞瘤占神经母细胞瘤总病例数的 5% 以下, 诊断年龄小于 12 个月的患儿存活率较高, 约占神经母细胞瘤存活人数的 90%, 许多先天性神经母细胞瘤患儿能够自愈, 无 *MYCN* 扩增、无 1 号染色体片段丢失以及非三倍体患儿通常会自愈^[26]。一些生物标志物有利于判断肿瘤预后, 如 *MYCN* 基因拷贝数大于 10 与预后不良高度相关。此外肿瘤分化程度低以及乳酸脱氢酶、铁蛋白和神经元特异烯醇化酶含量升高也提示不良预后^[20]。

六、总结

先天性神经母细胞瘤在胎儿和新生儿中表现出独特的生理和生物学特性, 肿瘤通常会自愈。神经母细胞瘤可发生于全身各处, 并导致不同程度的临床症状。了解新生儿先天性神经母细胞瘤的病

理学特征有助于神经母细胞瘤的鉴别诊断。此外,了解围产期神经母细胞瘤的特征可以为患病胎儿或新生儿家庭提供更专业的咨询。

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、数据收集与分析、论文结果撰写为张梅慧, 论文调查设计、论文讨论分析为姜大朋

参 考 文 献

- [1] Fisher JPH, Tweddle DA. Neonatal neuroblastoma[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(4): 207-215. DOI: 10.1016/j.siny.2012.05.002.
- [2] Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy[J]. Annu Rev Med, 2015, 6(6): 49-63. DOI: 10.1146/annurev-med-011514-023121.
- [3] Johnsen JJ, Dyberg C, Wickstrom M. Neuroblastoma-a neural crest derived embryonal malignancy[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12(9): 9-12. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00009.
- [4] Gely L, Lugo-Vicente H, Correa-Rivas M, et al. Neonatal sacrococcygeal neuroblastoma mimicking a teratoma[J]. Case Rep Pediatr, 2017, 36(24): 84-87. DOI: 10.1155/2017/3624847.
- [5] Haupt R, Garaventa A, Gambini C, et al. Improved survival of children with neuroblastoma between 1979 and 2005: a report of the Italian Neuroblastoma Registry[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(14): 2331-2338. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.8351.
- [6] Nuchtern JG. Perinatal neuroblastoma[J]. Semin Pediatr Surg, 2006, 15(1): 10-16. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2005.11.003.
- [7] Isaacs H Jr. Fetal and neonatal neuroblastoma: retrospective review of 271 cases[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2007, 26(4): 177-184. DOI: 10.1080/15513810701696890.
- [8] French AE, Grant R, Weitzman S, et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 74(3): 288-294. DOI: 10.1016/S0009-9236(03)00200-5.
- [9] Davidoff AM. Neonatal neuroblastoma[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(1): 101-115. DOI: 10.1016/j.clp.2020.11.006.
- [10] Simões-Costa M, Bronner ME. Establishing neural crest identity: a gene regulatory recipe[J]. Development, 2015, 142(2): 242-257. DOI: 10.1242/dev.105445.
- [11] Mundell NA, Labosky PA. Neural crest stem cell multipotency requires Foxd3 to maintain neural potential and repress mesenchymal fates[J]. Development, 2011, 138(4): 641-652. DOI: 10.1242/dev.054718.
- [12] Westermann F, Muth D, Benner A, et al. Distinct transcriptional MYCN/c-MYC activities are associated with spontaneous regression or malignant progression in neuroblastomas[J]. Genome Biol, 2008, 9(10): 472-480. DOI: 10.1186/gb-2008-9-10-r150.
- [13] 唐湘莲, 刘登辉, 黎明, 等. miR-29b 对神经母细胞瘤增殖、侵袭和转移的影响研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(8): 711-716. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.010. Tang XL, Liu DH, Li M, et al. Effect of mir-29b upon the proliferation, invasion and migration of neuroblastoma cells[J]. J Clin Pediatr, 2020, 19(8): 711-716. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.010.
- [14] Trigg RM, Turner SD. ALK in neuroblastoma: biological and therapeutic implications[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(4): 113-117. DOI: 10.3390/cancers10040113.
- [15] Pei D, Luther W, Wang W, et al. Distinct neuroblastoma-associated alterations of PHOX2B impair sympathetic neuronal differentiation in zebrafish models[J]. PLoS Genet, 2013, 9(6): 33-35. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003533.
- [16] Tonini GP, Capasso M. Genetic predisposition and chromosome instability in neuroblastoma[J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(1): 275-285. DOI: 10.1007/s10555-020-09843-4.
- [17] Carén H, Kryh H, Nethander M, et al. High-risk neuroblastoma tumors with 11q-deletion display a poor prognostic, chromosome instability phenotype with later onset[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(9): 4323-4328. DOI: 10.1073/pnas.0910684107.
- [18] Westermann F, Schwab M. Genetic parameters of neuroblastomas[J]. Cancer Lett, 2002, 184(2): 127-147. DOI: 10.1016/S0304-3835(02)00199-4.
- [19] Psarris A, Sindos M, Dimopoulou A, et al. Prenatal diagnosis of adrenal neuroblastoma-differential diagnosis of suprarenal masses in the third trimester of pregnancy[J]. Ultrasound Int Open, 2019, 5(3): E93-E95. DOI: 10.1055/a-1070-8651.
- [20] Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies[J]. J Nucl Med, 2004, 45(7): 1172-1188.
- [21] Hwang SM, Yoo SY, Kim JH, et al. Congenital adrenal neuroblastoma with and without cystic change: differentiating features with an emphasis on the value of ultrasound[J]. AJR Am J Roentgenol, 2016, 207(5): 1105-1111. DOI: 10.2214/AJR.16.452.
- [22] Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study[J]. Ann Surg, 2012, 256(4): 573-580. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31826ebbbd.
- [23] Singh H, Mohan C, Mohindroo NK, et al. Cervical neuroblastoma[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 59(3): 288-290. DOI: 10.1007/s12070-007-0083-5.
- [24] Tai CF, Lee KS, Chen IH. Primary cervical neuroblastoma in infants[J]. Formos Med Assoc, 1997, 96(7): 561-564.
- [25] Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, et al. Neuroblastoma study group of the French Society of Paediatric Oncology. treatment of stage 4s neuroblastoma-report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP)[J]. Br J Cancer, 2003, 89(3): 470-476. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601154.
- [26] Whittle SB, Smith V, Doherty E, et al. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(4): 369-386. DOI: 10.1080/14737140.2017.1285230.
- [27] Swift CC, Eklund MJ, Kravaka JM, et al. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma[J]. Radiographics, 2018, 38(2): 566-580. DOI: 10.1148/rg.2018170132.
- [28] Gupta R, Mala TA, Mathur P, et al. Stage 4S Bilateral adrenal neuroblastoma in a newborn[J]. APSP J Case Rep, 2014, 5(1): 9.

(收稿日期: 2021-05-24)

本文引用格式: 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.

Citing this article as: Zhang MH, Jiang DP. Pathogenesis and clinical characteristics of congenital neuroblastoma[J]. J Clin Pediatr, 2022, 21(2): 141-145. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202105045-008.