



全文二维码

神经母细胞瘤 4S 期预后不良相关因素的研究进展

王鹏程 董瑞

国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院肿瘤外科, 上海市出生缺陷重点实验室, 上海 201102

通信作者: 董瑞, Email: rdong@fudan.edu.cn

【摘要】 神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童常见的颅外恶性实体肿瘤, 国际神经母细胞瘤分期系统(International Neuroblastoma Staging System, INSS)将 NB 分为 I ~ IV 期和 IV_s 期, 其中 IV_s (或 4S) 期是 NB 的一个特殊分期, 以高转移率和高自愈率为主要特点。临床上 4S 期 NB 总体预后较好, 患儿 5 年总体生存率为 84%~92%, 5 年无事件生存率约 82%。但仍有少部分 4S 期 NB 患儿预后不佳, 此类患儿往往伴有不利的预后因素, 如 *MYCN* 基因扩增、染色体畸变等, 本文将阐述 4S 期 NB 预后不良相关因素的研究进展。

【关键词】 神经母细胞瘤; 预后; 危险因素; *MYCN*; 染色体缺失

基金项目: 国家自然科学基金(82072782)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202108053-019

Research advances on poor prognostic factors of children with stage 4S neuroblastoma

Wang Pengcheng, Dong Rui

National Children's Medical Center, Department of Oncological Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Birth Defects, Shanghai 201102, China

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

【Abstract】 Neuroblastoma is a common extracranial solid tumor in children. International Neuroblastoma Staging System (INSS) divided neuroblastoma into phase I - IV and IV_s (or 4S). And 4S stage neuroblastoma is a special state characterized by high rates of metastasis and spontaneous regression. Generally stage 4S neuroblastoma has favorable clinical outcomes with 5-year overall survival (OS) of 84% - 92% and 5-year event-free survival (EFS) of 82%. However some individuals have such poor prognostic factors as *MYCN* amplification and chromosome aberration. This review focused upon poor prognostic factors of children with stage 4S neuroblastoma.

【Key words】 Neuroblastoma; Prognosis; Risk Factors; *MYCN*; Chromosome Deletion

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82072782)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202108053-019

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童最常见的颅外恶性实体肿瘤, 可发生于新生儿期, 发病率约 1/10 000, 占儿童恶性肿瘤的 7%~10%, 男性略多于女性。国际神经母细胞瘤分期系统(International Neuroblastoma Staging System, INSS)将 NB 分为 I ~ IV 期和 IV_s 期, 其中 IV_s (或 4S) 期是 NB 的一个特殊分期, 以高转移率和高自愈率为主要特点, 约占 NB 总数的 5%^[1]。4S 期 NB 是指发病年龄小于 12 月龄, 原发肿瘤为 INSS I 期或 II 期, 伴有肝、皮肤和(或)微量骨髓转移(骨髓涂片或活检提示肿瘤细胞占有核细胞比例不超过 10%)^[2] 的 NB。尽管 4S 期 NB 患儿存在转移, 但绝大多数预后良好, 肿瘤可自然消退, 其 5 年总体生存率(overall survival, OS)为 84%~92%, 5 年无事件生存率(event-free survival,

EFS)约 82%^[1-3]。这种自发消退的情况并非 4S 期 NB 所特有, 一些存在骨转移以及低分期的 NB 患儿也有自发消退的现象^[4]。此外, 4S 期 NB 有时也会进展为 4 期或其他高危疾病, 甚至在进展之后仍然获得消退^[5]。国际神经母细胞瘤风险组(International Neuroblastoma Risk Group, INRG)以 5 年 EFS 为标准, 对 35 个潜在预后因素进行统计, 发现 INSS 分期、发病年龄、组织学特征、肿瘤分化程度、*MYCN* 状态、染色体 11q 和 DNA 倍性等是影响 NB 预后的主要因素^[2,5-7]。本文将阐述近年来 4S 期 NB 预后不良相关因素的研究进展。

一、病理分型

国际神经母细胞瘤病理分类(International Neuroblastoma Pathology Classification, INPC)采用 Shimada 原始分类系统, 将

NB分为预后良好型(favorable histology, FH)和预后不良型(unfavorable histology, UH)。两种类型NB患儿3年EFS分别约85%、41%^[8]。尽管UH型在4S期NB中占比不足10%,但其仍然是不可忽视的NB预后不良相关因素之一。Asuka、Bruno等^[9-11]针对4S期NB的研究发现,在排除其他混杂因素后,UH型NB的OS和EFS低于FH型。UH型中Schwannian基质减少或缺失,可导致NGF/NTRK1、NRG1/ERBB2或NRG1/ERBB3等信号通路失活,抑制抗增殖和诱导分化因子的分泌,进而阻碍肿瘤细胞的分化和成熟,这可能是UH型NB预后较差的原因之一^[12]。

二、遗传因素

(一)MYCN基因扩增

MYCN基因是MYC家族的一员,后者是一类促癌基因,包括*c-MYC*、*MYCN*和*MYCL*三组同源基因。人体MYCN基因位于2号染色体短臂(2P24.3),表达蛋白MYCN长度为60~63 kDa,半衰期约30 min,参与胚胎发育过程的基本调控。MYCN与细胞增殖、细胞凋亡和肿瘤发生密切相关。研究发现,MYCN通过多种途径促进肿瘤的发生发展^[13]: ①MYCN可通过下调整合素 $\alpha 1$ 和 $\beta 1$ 促进细胞外基质分离,并能够促进黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的转录,后者是整合素信号转导的关键调节因子,从而协助肿瘤细胞顺利迁移; ②MYCN可以阻断单核细胞趋化蛋白-1/CC趋化因子配体2(MCP-1/CCL2)的表达,进而抑制NKT细胞的趋化作用,干扰免疫监视; ③MYCN还可以通过PI3K/mTOR途径促进血管生成素分泌,抑制内皮生长抑制剂的释放,进而促进血管形成。在细胞周期方面,MYCN扩增的NB细胞未能在G1期停滞,这可能与MYCN上调细胞周期蛋白D2、CDK4和SKP2,或下调肿瘤蛋白53诱导型核蛋白1(*TP53INP1*)有关。抑制MYCN可以显著降低细胞G1期向S期转变的效率,导致S期细胞减少以及G1期细胞堆积^[13-14]。除此以外,MYCN扩增导致MYCN蛋白堆积,产生大量MYCN-MAX异二聚体,后者可能具有阻止细胞分化、促进细胞增殖、增加肿瘤恶性程度的作用^[8]。

20%~30%的NB存在MYCN扩增^[14-16]。4S期NB MYCN扩增的比例相对不高,在一组由儿童癌症研究组(Children's Cancer Group Study)、法国小儿肿瘤协会(French Society of Pediatric Oncology)以及INRG纳入研究的4S期NB患儿中,发生MYCN扩增的比例低于8%^[2,17]。MYCN基因扩增是4S期NB预后不良的明确相关因素之一^[9,18]。一项涵盖1971—2020年间37项研究的系统性评价文章显示,伴有MYCN扩增的4S期NB患儿死亡率接近56%,印证了MYCN扩增的高危风险^[3]。近年来,MYCN基因扩增的异质性也逐渐引起了人们的注意,需要进一步探索MYCN基因与作用靶点及其他蛋白质之间的复杂关系,以寻求针对其异质性的个体化治疗^[14-15]。

(二)DNA指数/染色体倍性

肿瘤细胞的DNA含量也与NB预后之间存在关联。在定量细胞学上,细胞核的DNA含量并不是直接测量出来的,

也不是一个绝对的数量。细胞DNA图像自动扫描分析技术(DNA Image Cytometry, DNA-ICM)通过测定染色细胞核的积分光密度(integrated optical density, IOD)判断细胞核含量。由于DNA含量是由二维结构测定的,不能完全反映染色质的倍数,为了避免由此造成的误差,在测量肿瘤细胞的DNA含量时,通常使用DNA指数(DNA index, DI)进行评估。DI是被测细胞G0/G1期IOD与正常细胞(通常为淋巴细胞)G0/G1期IOD比值的均值,正常二倍体细胞的DI等于1,DI>1或DI<1都称为异倍体,DI>1的细胞也称作超二倍体细胞。研究发现18月龄以下的NB患儿中,DI>1者肿瘤分期较低,且预后较好^[19]。这可能是由于有丝分裂缺陷导致全染色体扩增引起,而非节段性染色体畸变所致。但在发病年龄较大的患儿中,高DI往往由节段性染色体畸变引起,与预后的关联不如前者密切。早期研究发现,二倍体NB较超二倍体发生MYCN扩增的比例更高,且常常在确诊时伴随更高的乳酸脱氢酶水平和更低的化疗敏感度。即便是在预后相对较好的4S期NB患儿中,二倍体组的预后情况也比非二倍体组更差^[20]。上述结论在Katzenstein等^[7]的研究中也得到证实,Katzenstein通过回顾性分析110例4S期NB患儿的预后情况发现,二倍体较超二倍体4S期NB患儿预后差(3年OS分别为68%、90%)。

(三)染色体畸变

染色体畸变是指染色体在数量和结构上的异常改变,包括染色体数目改变和染色体结构异常。NB患儿常见的染色体畸变包括11q和1p36缺失、17q获得^[19]。

11q缺失:以往研究发现,20%~45%的NB存在11q杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH),11q23是缺失最频繁的区域。11q异常的比例与分期相关(1期8%,2期10%,3期21%,4期52%,4S期11%)^[21]。Spitz等^[22]的早期研究回顾性分析85例4S期NB患儿预后情况,发现伴有11q缺失的4S期NB患儿预后较差,生存率更低。近期研究显示,11q缺失还会大幅增加4S期NB的复发风险^[23]。Coronado等^[24]通过比较不同分期NB的免疫情况,发现11q缺失的NB表现出多种免疫抑制特征,包括静息期CD4⁺T细胞、M2巨噬细胞的增加以及白介素10、转化生长因子 $\beta 1$ 高表达等,这提示11q缺失可能具有促进肿瘤免疫逃逸的作用。此外,微卫星标记技术对11q等位基因进行分析后发现,约17%的NB存在不平衡11qLOH(unbalanced 11qLOH, unb11qLOH),即在11q LOH的基础上检测到一定的11p物质,约占11qLOH的50%;miRNA表达谱也发现,11q缺失NB实际上由两种临床亚型组成,且EFS和OS的差异有统计学意义;相比于单纯11qLOH, unb11qLOH的3年EFS下降更低(约74% vs. 50%),可能与NB的不良预后更为相关^[25-26]。

1p36缺失:1p36缺失是肿瘤常见的染色体异常,25%~35%的NB存在1p36缺失^[16,27]。1p36LOH的NB患儿的3年EFS和OS分别为47%、64%,而没有1p36LOH的患儿分别为77%、85%^[26]。在Denah等^[28]的回顾性研究中,伴有1p染色体异常的4S期NB,5年EFS和OS均不到50%,远比

1p 正常的 4S 期 NB 预后差(5 年 EFS 和 OS 均接近 90%)。CHD5、CAMTA1、KIF1B、CASZ1 和 miR-34a 可能是 1p36 相关的抑癌基因,其中 CHD5(1p36.31)是主要的候选抑癌基因,其活化与转录抑制存在相关性^[27]。Henrich 等^[29]认为,1p36 缺失是由于多种基因剂量不足,导致敏感性肿瘤抑制因子共缺失造成,而非传统的“二次打击”所引起。1p36.3 缺失的 NB 患儿均具有不利预后的组织学特征,并与 MYCN 扩增高度相关^[16]。70% 的 MYCN 扩增 NB 存在 1p36 缺失,Spieker 的缺失作图研究揭示了 MYCN 单拷贝 NB 中 1p36.2→36.3 的较短缺失,以及 MYCN 扩增 NB 从 1p35 延伸到至少 1p36.1 的较大缺失。这个发现预测了两个可能的肿瘤抑制区域:与非 MYCN 扩增 NB 相关的远端肿瘤抑制区域,以及与 MYCN 扩增相关的近端抑制区域。而 CHD5 可能是 1p36 重要的远端抑癌基因^[30]。

17q 获得:Denah 等^[28]的研究显示染色体 17q 异常也与 4S 期 NB 的不良预后存在相关性。染色体 17q 获得发生于 50%~70% 的 NB 中^[13,27]。17q 获得是最常见的染色体畸变,这种变异被普遍认为与 NB 的发生有关^[16]。17q21→25 是变异最频繁的区域,BIRC5、SECTMI 和 TBCD 是几个可能的候选基因,约 27% 的 NB 患儿可检测到 BIRC5 扩增,BIRC5 高表达能够抑制细胞凋亡,已证实与不良预后和低生存率有关,而抑制 BIRC5 可以促进凋亡发生并抑制肿瘤生长,是 NB 的潜在治疗靶点^[27]。也有研究显示,11q 缺失的 NB 亚群中,预后良好与预后不良组发生 17q 获得的比例相当,即 17q 获得并未造成明显的 EFS 和 OS 差异^[25]。17q 获得的 NB 较 17q 正常的 NB 具有更接近细胞核中心的 17 号染色体,而细胞核中心的转录速度高于周围,因此前者 17q 表达水平往往更高。另外,经过 MYCN 转染后,SHEP 和 GIMEN 两个细胞系较转染前都出现了 17 号染色体不平衡获得,且后者的 17q 更靠近细胞核中心,这意味着 MYCN 过表达可能会促进 NB 发生 17q 获得^[31]。除此以外,染色体 17q 的获得还常伴随 1p 缺失、发病年龄晚等其他预后因素,这些结果表明 17q 获得可能并非独立的预后因素^[25]。

三、临床特征

(一)发病年龄

发病年龄是 INRG 重要的预后因素。一般而言,发病年龄早的 NB 患儿预后较好^[2]。Denah 等^[28]在其回顾性研究中定义了区别于传统 4S 期的“4S 期模式 NB”(或具有 4S 期特征的 NB),即原发肿瘤为 INSS I 期或 II 期,有肝、皮肤和(或)骨髓转移;该定义在原 4S 期 NB 的基础上取消了发病年龄及骨髓侵犯程度的限制;12 月龄以下及 12~18 月龄的 4S 期模式 NB,5 年 EFS 分别为 79% 和 55%。Tomoko 等^[17]的研究也采用了与 Denah 类似的定义,其研究发现 12 月龄以下、12~18 月龄以及 18 月龄以上的 4S 期模式 NB,5 年 EFS 分别为 89.4%、100% 和 53.1%,该结果提示 12 月龄以下、18 月龄以上的患儿较 12~18 月龄患儿可能预后较差;4S 期模式 NB 在不同年龄段的发病率随发病年龄的增加而逐渐降低,这可能是 NB 早期筛查得以普及的结果,但也可能与

4S 期 NB 自发消退、或进一步恶化成 4 期 NB 有关。事实上,INRG 于 2008 年提出的国际神经母细胞瘤危险度分级系统(International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS)已将低危组的发病年龄上限调整至 18 月龄。此外,Parodi 等^[32]在分析进展性 4S 期 NB 时发现,4S 期向 4 期进展的风险与发病年龄增加存在相关性。

(二)转移部位

1. 骨髓转移:4S 期 NB 的转移可能与神经嵴干细胞(neural crest stem cells,NCSCs)的发育性迁徙有关。在胚胎发育过程中,NCSCs 可通过背外侧途径迁移到皮肤,也会通过腹膜途径迁移到主动脉-性腺-中肾上皮细胞,随后 NCSCs 进入血液,通过肝脏进入骨髓;这恰好与 4S 期 NB 的转移部位一致。60%~65% 的 4S 期 NB 患儿确诊时已出现骨髓转移,复发的 4S 期 NB 患儿中也有 15%~20% 伴有骨髓受累^[33-34]。4S 期 NB 骨髓浸润程度(tumor cell infiltration,TCI)的研究显示,4S 期 NB 患儿的 TCI 程度与 OS 呈负相关,且 TCI 程度与 MYCN 扩增无明显相关,这提示 4S 期 NB 的 TCI 程度可能与预后不良相关,并且可能是独立的预后因素^[35]。

2. 肝脏转移:4 期 NB 鲜有肝脏转移的报道,但 4S 期 NB 肝脏转移十分常见。一项有关 4S 期 NB 肝转移的研究显示,约 85.8% 的 4S 期 NB 患儿存在肝脏受累,表现为肝脏散在数十至数百个独立结节,结节的生长和消退可同时进行,从发生到消退可历经数月^[33]。肝脏受累的 4S 期 NB 虽能自发消退,但持续性肝肿大容易引发严重呼吸衰竭、循环衰竭和肾功能不全而致患儿死亡^[36]。一项纳入 31 例 4S 期 NB 患儿的回顾性队列研究显示,6 例在确诊后 1 周内,由于早期肝转移器官受压迫而发生严重呼吸衰竭,其中 4 例年龄小于 4 周,且一半接受了化疗,但均在确诊后 3 周内陆续死于多器官衰竭^[5]。因此,严重肝转移也是 4S 期 NB 不良预后的相关预后因素。

3. 原发部位:肾上腺是 NB 最常见的原发部位(40%),其次是腹腔(25%)、盆腔(15%)、纵隔(15%)和颈部(5%)的交感神经节,原发部位和预后有一定相关性。INRG 的最新报告显示:侵及肾上腺的 NB,往往伴随较低的 OS 和 EFS,且独立于其他预后相关因素^[10]。相比之下,原发于纵膈的 NB 其 OS 和 EFS 更高。此外,SEER(surveillance, epidemiology and end results)数据库的一项研究显示,双侧和单侧肾上腺受累的 NB 患儿其 OS 大致相同,但前者发生远处转移的概率高于后者^[37]。Stefano 等^[38]在研究 4S 期 NB 原发肿瘤切除手术的价值时,发现非肾上腺起源的 4S 期 NB 其 5 年 OS 优于肾上腺起源的 4S 期 NB,验证了肾上腺来源的 4S 期 NB 与不良预后之间存在相关性。

四、总结

4S 期 NB 的不良预后与 MYCN 基因拷贝数、DNA 指数/染色体倍性、染色体畸变等具有相关性,但其与发病年龄的相关性尚存在争议,主要是 4S 期 NB 的年龄分层一直存在分歧;另外,UH 病理类型、原发部位、骨髓和肝转移程度亦与不

良预后具有一定相关性。总之,4S 期 NB 不同预后相关因素的价值与相关性,是今后进一步研究的方向,需要深入探索、分析,并用于指导临床诊断和治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为王鹏程, 论文调查设计为董瑞, 数据收集与分析为王鹏程, 论文结果撰写为王鹏程, 论文讨论分析为董瑞

参 考 文 献

- [1] Wang Z, Sun H, Li K, et al. Prognostic factor analysis of stage 4S neuroblastoma in infant patients: A single center study[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(12): 2585-2588. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.031.
- [2] Cohn SL, Pearson AD, 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.
- [3] Raitio A, Rice MJ, Mullassery D, et al. Stage 4S neuroblastoma: what are the outcomes? a systematic review of published studies [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2021, 31(5): 385-389. DOI: 10.1055/s-0040-1716836.
- [4] Matthay KK. Stage 4S neuroblastoma: what makes it special? [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(6): 2003-2006. DOI: 10.1200/jco.1998.16.6.2003.
- [5] Tas ML, Nagtegaal M, Kraal K, 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.
- [6] 蔡元霞, 武志祥, 王奕, 等. CDC5L 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 Pediatr*, 2019, 18(6): 472-479. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.06.008.
- [7] Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(6): 2007-2017. DOI: 10.1200/jco.1998.16.6.2007.
- [8] Nakazawa A. Biological categories of neuroblastoma based on the international neuroblastoma pathology classification for treatment stratification [J]. *Pathol Int*, 2021, 71(4): 232-244. DOI: 10.1111/pin.13085.
- [9] Hachitanda Y, Hata J. Stage IVS neuroblastoma: a clinical, histological, and biological analysis of 45 cases [J]. *Hum Pathol*, 1996, 27(11): 1135-1138. DOI: 10.1016/s0046-8177(96)90304-4.
- [10] De Bernardi B, Di Cataldo A, Garaventa A, et al. Stage 4s neuroblastoma: features, management and outcome of 268 cases from the Italian Neuroblastoma Registry [J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1): 8. DOI: 10.1186/s13052-018-0599-1.
- [11] Kawano A, Hazard FK, Chiu B, et al. Stage 4S Neuroblastoma: Molecular, Histologic, and Immunohistochemical Characteristics and Presence of 2 Distinct Patterns of MYCN Protein Overexpression—A Report From the Children’s Oncology Group [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45(8): 1075-1081. DOI: 10.1097/pas.00000000001647.
- [12] Pajtlér KW, Mahlow E, Odersky A, et al. Neuroblastoma in dialog with its stroma; NTRK1 is a regulator of cellular cross-talk with Schwann cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11180-11192. DOI: 10.18632/oncotarget.2611.
- [13] Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(10): a014415. DOI: 10.1101/cshperspect.a014415.
- [14] Ruiz-Pérez MV, Henley AB, Arsenian-Henriksson M. The MYCN Protein in Health and Disease [J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(4): 113. DOI: 10.3390/genes8040113.
- [15] Berbegall AP, Bogen D, Pötschger U, et al. Heterogeneous MYCN amplification in neuroblastoma: a SIOP Europe Neuroblastoma Study [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(11): 1502-1512. DOI: 10.1038/s41416-018-0098-6.
- [16] Yong MH, Hwang WS, Knight LA, et al. Comparing histopathological classification with MYCN, 1p36 and 17q status detected by fluorescence in situ hybridization from 14 untreated primary neuroblastomas in Singapore [J]. *Singapore Med J*, 2009, 50(11): 1090-1094.
- [17] Ichihara T, Hiyama E, Tajiri T, et al. Is the prognosis of stage 4s neuroblastoma in patients 12 months of age and older really excellent? [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(11): 1707-1712. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.010.
- [18] Twist CJ, Naranjo A, Schmidt ML, et al. Defining Risk Factors for Chemotherapeutic Intervention in Infants With Stage 4S Neuroblastoma: A Report From Children’s Oncology Group Study AN-BL0531 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2): 115-124. DOI: 10.1200/jco.18.00419.
- [19] Swift CC, Eklund MJ, Kravka JM, et al. Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma [J]. *Radiographics*, 2018, 38(2): 566-580. DOI: 10.1148/rg.2018170132.
- [20] Bowman LC, Castleberry RP, Cantor A, et al. Genetic staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: a Pediatric Oncology Group study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(5): 373-380. DOI: 10.1093/jnci/89.5.373.
- [21] Mlakar V, Jurkovic Mlakar S, Lopez G, et al. 11q deletion in neuroblastoma: a review of biological and clinical implications [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 114. DOI: 10.1186/s12943-017-0686-8.
- [22] Spitz R, Hero B, Ernestus K, et al. Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1): 52-58.
- [23] Juan Ribelles A, Barberá S, Yáñez Y, et al. Clinical features of neuroblastoma with 11q deletion: an increase in relapse probabilities in localized and 4S stages [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13806. DOI: 10.1038/s41598-019-50327-5.
- [24] Coronado E, Yáñez Y, Vidal E, et al. Intratumoral immunosuppression profiles in 11q-deleted neuroblastomas provide new potential therapeutic targets [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(2): 364-380. DOI: 10.1002/1878-0261.12868.
- [25] Buckley PG, Alcock L, Bryan K, et al. Chromosomal and microRNA expression patterns reveal biologically distinct subgroups of 11q-neuroblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(11): 2971-2978. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-09-3215.
- [26] Komotar RJ, Otten ML, Starke RM, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma—a critical review [J]. *Clin Med Oncol*, 2008, 2: 419-420. DOI: 10.4137/cmo.s391.
- [27] Costa RA, Seuánez HN. Investigation of major genetic alterations in neuroblastoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(3): 287-295.

- DOI:10.1007/s11033-018-4161-4.
- [28] Taggart DR, London WB, Schmidt ML, et al. Prognostic value of the stage 4S metastatic pattern and tumor biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (33): 4358-4364. DOI: 10.1200/jco.2011.35.9570.
- [29] Henrich KO, Schwab M, Westermann F. 1p36 tumor suppression-a matter of dosage? [J]. *Cancer Res*, 2012, 72 (23): 6079-6088. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-12-2230.
- [30] García-López J, Wallace K, Otero JH, et al. Large 1p36 deletions affecting *Arid1a* locus facilitate myc-driven oncogenesis in neuroblastoma[J]. *Cell Rep*, 2020, 30 (2): 454-464. e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.12.048.
- [31] Kuzyk A, Booth S, Righolt C, et al. MYCN overexpression is associated with unbalanced copy number gain, altered nuclear location, and overexpression of chromosome arm 17q genes in neuroblastoma tumors and cell lines[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54 (10): 616-628. DOI: 10.1002/gcc.22273.
- [32] Parodi S, Sorrentino S, Cataldo AD, et al. Metastatic progression in infants diagnosed with stage 4S neuroblastoma. A study of the Italian Neuroblastoma Registry [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (5): e28904. DOI: 10.1002/pbc.28904.
- [33] van Noesel MM. Neuroblastoma stage 4S: a multifocal stem-cell disease of the developing neural crest[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (3): 229-230. DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70012-8.
- [34] Schumacher-Kuckelkorn R, Volland R, Gradehandt A, et al. Lack of immunocytological GD2 expression on neuroblastoma cells in bone marrow at diagnosis, during treatment, and at recurrence[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64 (1): 46-56. DOI: 10.1002/pbc.26184.
- [35] Sorrentino S, Rosanda C, Parodi S, et al. Cyto-morphologic evaluation of bone marrow in infants with disseminated neuroblastoma [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34 (2): 154-158. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31821d80be.
- [36] French AE, Irwin MS, Navarro OM, et al. Long-term hepatic outcomes in survivors of stage 4S and 4 neuroblastoma in infancy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58 (2): 283-288. DOI: 10.1002/pbc.23077.
- [37] Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, et al. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34 (3): 165-185. DOI: 10.1080/08880018.2017.1330375.
- [38] Avanzini S, Buffoni I, Gigliotti AR, et al. Resection of primary tumor in stage 4S neuroblastoma: a second study by the Italian Neuroblastoma Group [J]. *Pediatr Surg Int*, 2021, 37 (1): 37-47. DOI: 10.1007/s00383-020-04766-1.

(收稿日期:2021-08-22)

本文引用格式: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.

Citing this article as: 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.

综述的撰写要求

综述一定是亲自阅读了某一专题在一段时期内相当数量文献之后,经过分析,鉴别,评价,选取有关的文献信息,进行归纳整理,再做出综合性阐述的文章。

1. 综述可以述而不评,但绝不是文献材料的堆砌。

2. 综述是综合评述某一专题、某一领域的历史背景、前人工作、争论焦点、研究现状与发展前景等,而写成的严谨系统的评论性、资料性科技论文。不是手册或者讲座。

3. 综述论文通过对已发表材料进行归纳、综合和评价,以及对当前研究进展的考察,来澄清问题,阐明趋势,具有一定的指导性,先进性。

3. 综述可围绕以下方面展开写:对问题进行定义,总结以前的研究,使读者了解目前研究的成就与现状,辨明文献观点中的各种关系、矛盾、差距以及不一致之处,建议解决问题的后续步骤。论文组织是按逻辑关系而不是按研究进程。

4. 综述要求字数6000字左右,参考文献30条左右,外文文献不少于三分之一,5年内文献约占三分之二以上。