doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2005053

论著·临床研究

44 例儿童神经母细胞瘤临床分析

朱呈光　贺湘玲　汤止戈　陈可可　邹润英　田鑫　游亚兰

（湖南省人民医院儿童血液肿瘤科，湖南 长沙　410005）

［摘要］　**目的**　分析儿童神经母细胞瘤（NB）的临床特点及影响生存率的因素，为进一步优化儿童 NB 诊治方案提供依据。**方法**　以 2016 年 4 月至 2020 年 2 月收治的 44 例 NB 患儿为研究对象，回顾性分析患儿的临床资料及随访资料。**结果**　44 例 NB 患儿初次就诊常见临床症状依次为发热（10/44，23%）、发现肿块（9/44，20%）、腹痛（8/44，18%）、咳嗽（7/44，16%）、面色苍白（3/44，7%）、跛行（2/44，5%）及活动异常（2/44，5%）。根据 INSS 分期，Ⅰ期 2 例（4%）、Ⅱ期 5 例（11%）、Ⅲ期 5 例（11%）、Ⅳ期 32 例（73%）。44 例患儿平均随访时间为（15.3 ± 1.5）个月，复发率为 20%，总生存率为 82%，其中无事件生存 29 例（66%），带瘤生存 7 例（16%）。病理类型为 NB、血清神经元特异性烯醇化酶增高可降低 NB 患儿的总生存率（P<0.05）。**结论**　NB 患儿初诊临床症状无明显特异性，多以发热、腹痛、发现肿块最常见；初诊晚期患儿占比高；病理分型为 NB、血清神经元特异性烯醇化酶增高可能与 NB 患儿总生存率降低有关。

［中国当代儿科杂志，2020，22（11）：1193-1197］

［关键词］　神经母细胞瘤；临床分析；儿童

Clinical features of neuroblastoma: an analysis of 44 children

ZHU Cheng-Guang, HE Xiang-Ling, TANG Zhi-Ge, CHEN Ke-Ke, ZOU Run-Ying, TIAN Xin, YOU Ya-Lan. Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China (He X-L, Email: hexiangl@hunnu.edu.cn)

Abstract: Objective　To study the clinical features of neuroblastoma (NB) and the factors influencing survival rate. **Methods**　A total of 44 children with NB who were admitted from April 2016 to February 2020 were enrolled as research subjects. A retrospective analysis was performed on their medical data and follow-up data. **Results**　The common clinical symptoms of these 44 children were fever (10/44, 23%), mass (9/44, 20%), abdominal pain (8/44, 18%), cough (7/44, 16%), pale complexion (3/44, 7%), claudication (2/44, 5%), and abnormal activity (2/44, 5%). According to the INSS stage, 2 children (4%) had stage I NB, 5 children (11%) had stage II NB, 5 children (11%) had stage III NB, and 32 children (73%) had stage IV NB. The mean follow-up time was (15.3±1.5) months, with a recurrence rate of 20% and an overall survival rate of 82%. Among the 44 children, 29 (66%) achieved event-free survival and 7 (16%) had survival with tumor. The univariate analysis showed that a pathological type of NB and an increase in serum neuron-specific enolase (NSE) decreased the overall survival rate of children with NB (P<0.05). **Conclusions**　The clinical symptoms of children with NB are not specific at the first visit. Fever, abdominal pain, and mass are common symptoms, and there is a high proportion of children in the advanced stage. The pathological type of NB and an increase in serum NSE may be associated with a reduction in the overall survival rate of children with NB.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(11): 1193-1197]

Key words: Neuroblastoma; Clinical analysis; Child

［收稿日期］2020-05-09；［接受日期］2020-08-20
［基金项目］儿童实体肿瘤精准诊疗的基础与临床研究 - 湖南省科技厅重点研发项目（2018SK21216）。
［作者简介］朱呈光，男，硕士，主治医师。
［通信作者］贺湘玲，女，主任医师。Email：hexiangl@hunnu.edu.cn。

神经母细胞瘤（neuroblastoma, NB）是目前婴幼儿时期最常见的恶性颅外实体肿瘤，占儿童恶性肿瘤发病率的 6%~10%，其所导致的病死率占儿童恶性肿瘤的 15% [1]。NB 临床特点常表现为起病隐匿、恶性程度高，病情进展迅速、早期即容易发生远处转移等，这使得大部分患儿确诊时已属于高危，我国 NB 高危组患儿占比更高 [2]。国际上高危组患儿的 5 年生存率仅有 50% 左右 [3]。目前国内低、中危组 NB 患儿，长期无瘤生存率可达 90%，但高危组 NB 患儿的 5 年总生存（OS）率不足 30% [4]。本研究对 44 例 NB 患儿临床资料进行回顾性分析，为进一步优化 NB 患儿的诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2016 年 4 月至 2020 年 2 月间我院儿童血液肿瘤科诊治的 44 例 NB 患儿的临床资料，包括诊断年龄、性别、肿瘤原发部位、病理类型、*MYCN* 基因、神经元特异性烯醇化酶（NSE）、乳酸脱氢酶（LDH）、预后、治疗期间出现的不良反应及疾病转归等。

1.2 治疗方案

中、低危组 NB 患儿一般采用手术切除联合化疗的治疗方式，高危组 NB 患儿采用包括诱导期（联合化疗及手术切除）、巩固期（自体造血干细胞移植及放疗）、维持期（维甲酸、化疗等）三个阶段多学科联合治疗（MDT）方式。化疗方案根据 2015 年《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识》[2]，中、低危组患儿的化疗方案为 CADO（环磷酰胺 750 mg/m^2，第 1~2 天 + 长春新碱 1.5 mg/m^2，第 1、15 天 + 吡柔比星 25 mg/m^2，第 1~2 天）及 CBVP（卡铂 200 mg/m^2，第 1~3 天 + 依托泊苷 150 mg/m^2，第 1~3 天）。高危组患儿化疗方案为 CAV（环磷酰胺 1.5 g/m^2，第 1~2 天 + 长春新碱 1.5 mg/m^2，第 1 天 + 吡柔比星 25 mg/m^2，第 1~2 天）、CVP（卡铂 50 mg/m^2，第 1~4 天 + 依托泊苷 200 mg/m^2，第 1~3 天）、CTV（环磷酰胺 400 mg/m^2，第 1~5 天 + 拓扑替康 1.2 mg/m^2，第 1~5 天 + 长春新碱 1.5 mg/m^2，第 1 天）等交替化疗 8 个疗程，每 21 d 为 1 个疗程，之后再行自体造血干细胞移植和精准放疗；部分难治复发患儿加用三氧化二砷（0.16 mg/kg，第 1~10 天），使用 TIV（替莫唑胺 100 mg/m^2，第 1~5 天 + 伊立替康 50 mg/m^2，第 1~5 天 + 长春新碱 1.5 mg/m^2，第 1 天）、CIV（环磷酰胺 240 mg/m^2，第 1~5 天 + 伊立替康 50 mg/m^2，第 1~5 天 + 长春新碱 1.5 mg/m^2，第 1 天）、ICE（异环磷酰胺 1.5 g/m^2，第 1~5 天 + 卡铂 500 mg/m^2，第 1 天 + 依托泊苷 100 mg/m^2，第 1~5 天）；维持期予以 13- 顺式维甲酸（160 mg/m^2，14 d/ 月，共 6 个月）分化诱导或联合化疗。

1.3 危险度分层及临床分期诊断

所有病例均经活检或手术切除病理组织学确诊。根据诊断时肿瘤原发部位、血清 NSE 结果、影像学结果、手术探查及病理组织学检查、是否存在远处转移做出分期诊断及危险度分层诊断，分期参照国际神经母细胞瘤分期系统（INSS）[5]，危险度分层参照美国儿童肿瘤学会（COG）标准 [6]。基本组织病理学类型包括 NB、节细胞性神经母细胞瘤（GNB）、神经节细胞瘤（GN）3 个基本组织学类型。

1.4 随访

随访截至 2020 年 2 月 28 日或者患儿死亡。随访方式为门诊、住院部、微信或 QQ、电话随访。随访内容包括患儿生存情况、相关实验室检查结果，必要时完善影像学检查。

1.5 统计学分析

总生存（overall survival, OS）期按确诊至死亡的时间或末次随访时间计算。采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。计数资料以例数和百分率（%）表示，正态分布计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，非正态分布计量资料以中位数（四分位数间距）[$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。Kaplan-Meier 法计算生存率，生存率的比较采用 log-rank 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

44 例患儿，其中男 25 例（57%），女 19 例（43%），男 : 女为 1.3:1；中位诊断年龄 29.5 个月（范围 10 个月至 7 岁），年龄 >5 岁患儿 6 例（14%），年龄 18 个月至 5 岁患儿 34 例（77%），

年龄 <18 个月患儿 4 例（9%）。首发症状有发热（10/44，23%）、发现肿块（9/44，20%）、腹痛（8/44，18%）、咳嗽（7/44，16%）、面色苍白（3/44，7%）、跛行（2/44，5%）及活动异常（2/44，5%），其他 3 例同时存在 2 种或 2 种以上首发症状。44 例 NB 患儿原发部位为腹部（包括腹膜后）36 例（82%），纵隔为 6 例（14%），盆腔及眼眶各 1 例（2%）。

44 例 NB 患儿中，NB 31 例（70%），其中未分化型 19 例，低分化型 10 例，分化型 2 例；GNB 13 例（30%），其中中间混合型 5 例，结节型 8 例。44 例 NB 患儿中，Ⅰ期 2 例（5%），Ⅱ期 5 例（11%），Ⅲ期 5 例（11%），Ⅳ期 32 例（73%）。44 例 NB 患儿中，低危 5 例（11%），中危 6 例（14%），高危 33 例（75%）。

2.2 实验室诊断资料

44 例患儿中，血清 NSE 正常（≤ 16.3 ng/L）者 18 例（41%），血清 NSE 增高（>16.3 ng/L）者 26 例（59%）。25 例行 24 h 尿 3- 甲氧基 -4 羟基 – 苦杏仁酸（VMA）检测，尿 VMA 阳性 13 例（30%）。23 例行 *MYCN* 基因检查，*MYCN* 基因扩增 9 例（39%），且均为高危组，其中 3 例死亡；14 例（61%）无 *MYCN* 基因扩增，无死亡病例。44 例 NB 患儿的 LDH 均存在不同程度升高，中位数为 554.56（范围 7.30~2 268.62）U/L。

2.3 治疗

Ⅰ、Ⅱ期患儿共 7 例，均予手术联合化疗治疗。Ⅲ、Ⅳ期患儿共 37 例，其中 10 例行一期手术切除，27 例术前予以新辅助化疗（4~5 个疗程）后予以二期肿瘤切除手术。手术距首诊时间为 0~7 个月，平均（1.8 ± 0.28）个月。1 例高危组患儿于本院行自体造血干细胞移植治疗，16 例高危组患儿行放射治疗，放疗辐射剂量范围为 14.4~21.6 Gy，每日剂量为 1.8~2 Gy，总次数 8~12 次，其他高危组患儿因规范疗程暂未开始放射治疗。

2.4 复发

截至随访日期，共复发 9 例（20%），均为Ⅲ、Ⅳ期患儿。4 例于化疗结束后 6 个月至 1 年内复发，均为腹膜后原发灶再次出现新发肿块，再次予以化疗，其中 3 例在化疗中出现骨髓、肺及纵隔转移，家长放弃治疗，出院后 1 个月死亡；另外 1 例目前仍在化疗，肿块较前有所缩小。3 例于化疗结束后 6 个月内复发，均为腹膜后原发灶复发，家长未予规范治疗，自行中药治疗，于出院后 2 个月死亡。2 例于化疗结束后 6 个月内原发灶（1 例腹膜后，1 例纵隔）复发，复发后至北京儿童医院再次予以化疗，化疗中病情进展，家长放弃，于外院出院后 1 个月死亡。

2.5 生存分析

44 例 NB 患儿，平均随访时间为（15.3 ± 1.5）个月，死亡 8 例（18%），存活 36 例（82%）。36 例存活患儿中，无事件生存 29 例（66%），带瘤生存（经过全身有效的抗肿瘤治疗后，癌性症状消失，瘤体进一步缩小、局限，癌细胞暂未再扩散，病情稳定）7 例（16%）。通过 Kaplan-Meier 法计算，总生存率为 82%（图 1）。

分别用年龄分层（<18 个月，18 个月至 5 岁，>5 岁）、病理类型、临床分期、危险分层、血清 NSE、LDH 行 Kaplan-Meier 生存曲线分析并行 log-rank 检验，结果显示，病理类型为 NB、血清 NSE 增高可降低 NB 患儿的 OS 率（*P*<0.05），见表 1。

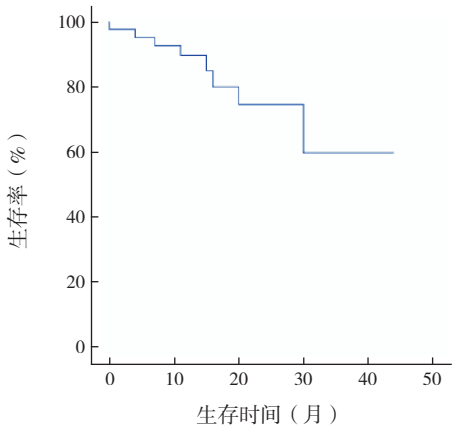

图 1　44 例 NB 患儿生存曲线

表 1　NB 患儿 OS 率的单因素分析　（%）

因素	例数	OS 率 (95%*CI*)	χ^2 值	*P* 值
年龄				
<18 个月	4	75(30~95)		
18 个月至 5 岁	34	80(63~90)	0.551	0.759
>5 岁	6	100(61~100)		
病理类型				
NB	31	74(57~86)	4.005	0.045
GNB	13	100(77~100)		
危险分层				
低危	5	100(57~100)		
中危	6	100(61~100)	3.991	0.136
高危	33	76(59~87)		
临床分期				
Ⅰ期	2	100(34~100)		
Ⅱ期	4	100(51~100)	4.177	0.243
Ⅲ期	6	100(61~100)		
Ⅳ期	32	76(58~87)		
LDH(U/L)				
>500	19	84(62~94)	3.14	0.076
≤ 500	25	80(61~91)		
血清 NSE				
增高	32	75(58~87)	4.230	0.040
正常	12	100(76~100)		

注：[NB] 神经母细胞瘤；[GNB] 节细胞性神经母细胞瘤；[NSE] 神经元特异性烯醇化酶；[LDH] 乳酸脱氢酶。

3　讨论

NB 发病率高，仅次于急性淋巴细胞性白血病及神经系统肿瘤。根据 COG 统计，每年新发 NB 患儿超过 65/1 000 000[7]，而国内发病率约为 3/1 000 000~55/1 000 000[8]，起病隐匿，绝大多数诊断时已是高危，本研究中高危组 NB 患儿占 75%，这与 COG 2013 年统计的高危组患儿占比 40% 有明显差距 [9]，分析考虑可能与本研究样本量较少、肿瘤早期筛查不足有关。同时，本研究显示，发热、腹痛、咳嗽及面色苍白等是 NB 患儿初诊的主要首发症状，其中通过体检发现的病例只有 1 例，这与 Suita 等 [10] 学者报道 48% 的患儿体检时发现肿瘤不相符，分析考虑可能是由于我国儿童肿瘤早期筛查机制尚不完善、人口基数大及部分地区经济及医疗水平欠发达等原因导致。所以，早发现、早诊断、早治疗是降低高危组 NB 患儿比例，提高 NB 整体治愈率的有效办法。

据统计，NB 男女比例为 1.2∶1[11]，本研究中男女比例为 1.3∶1，与文献报道基本相符，其差异性可能与男女人口比例及国情等因素有一定关系。NB 多发生于双侧肾上腺、后纵隔、交感神经节等区域，肖慧等 [12] 于 2017 年单中心研究报道肿瘤原发部位为腹部高达 82.4%，这与孙青等 [13] 对 42 例 NB 患儿的研究中，30 例患儿肿瘤原发于腹部（71.4%）数据相接近。本研究中 NB 原发于腹部者 36 例，占 82%，与上述文献报道均相似。5 岁以下是 NB 高发年龄，约有 90%[14]，本研究 5 岁以下患儿 38 例（86%），同样接近文献报道。可见 NB 主要为婴幼儿起病，无明显男女性别差异，主要以腹部（特别是肾上腺）为最常见肿瘤原发部位。

广泛存在于神经组织和神经内分泌组织中的血清 NSE，被证实对 NB 的早期诊断及判断预后具有较高的临床价值 [15]，本研究中所有患儿均检测了血清 NSE，其中 NSE 增高（>16.3 ng/L）者 26 例，血清 NSE 增高者 OS 率短，说明血清 NSE 水平与 NB 预后可能有关。单因素分析中得出病理类型与 NB 预后可能有关，但危险度分层、临床分期、发病年龄及 LDH 差异均无统计学意义，这与大多数文献报道有差异，考虑主要是总样本量及中低危样本量较少，随访时间较短等原因导致 [12,15-16]。国内外众多研究表明，*MYCN* 是 NB 预后重要的影响因素 [16]。苏雁等 [17] 报道了单中心 116 例 NB 患儿，10 例 *MYCN* 基因扩增，其中 7 例死亡，无 *MYCN* 基因扩增组 3 年 OS 率为 94.5%，明显高于 *MYCN* 基因扩增组 3 年 OS 率（26.7%），差异有统计学意义。本研究中有 23 例行 *MYCN* 基因检测，9 例 *MYCN* 基因扩增，全部为高危组，其中 3 例死亡；未扩增组无死亡病例，但因样本量较少，无法从统计学上明确 *MYCN* 是否与预后有关。

目前高危 NB 的治疗主要采用 MDT 模式，使得目前高危 NB 生存率可达 50% [18]。我院采用 MDT 模式诊治 NB，是由血液肿瘤科在影像科的协助下确定肿瘤的分期，配合外科确定最佳的手术时机，本研究中有Ⅰ、Ⅱ期共 7 例予以直接手术切除，Ⅲ、Ⅳ期共 37 例，其中 10 例行一期手术切除，另 27 例术前予以新辅助化疗（4~5 个疗程）后予以二期肿瘤切除手术。在取到肿瘤组织后由病理科明确肿瘤病理分型，并制定规范的化疗方案、实施精准放疗及造血干细胞移植。由于 MDT 模式的开展，本研究中 44 例 NB 患儿 OS 率为 82%，高危组共 33 例，无事件生存为 18 例，考虑随访时间及样本数量等干扰因素，实际 OS 率可能有下

降趋势。高效 MDT 是系统和规范诊治儿童 NB 的重要因素。

随着我们对 NB 生物学的理解不断扩大，近年来，诊断手段不断增多，治疗方案不断在发展，预后标志物也不断完善，我们对这种疾病的异质性和生物学复杂性的认识不断加深。但由于高危组患儿的预后仍然很差，并且我国 NB 患儿 OS 率远低于欧美国家文献报道[19]。针对高危组 NB 患儿，尽快将靶向治疗、免疫疗法、核医学治疗整合到现有的治疗方案中，有助于延长患儿的生存时间，提高生存质量，从而提高生存率。

［参　考　文　献］

[1] Schulte JH, Schulte S, Heukamp LC, et al. Targeted therapy for neuroblastoma: ALK inhibitors[J]. Klin Padiatr, 2013, 225(6): 303-308.

[2] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会 , 中华医学会小儿外科学分会肿瘤外科学组 . 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 [J]. 中华小儿外科杂志 , 2015, 36(1): 3-7.

[3] Kandula S, Prabhu RS, Nanda R, et al. Outcomes after radiation therapy to metastatic sites in patients with stage 4 neuroblastoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015, 37(3): 175-180.

[4] Liang J, Tong P, Zhao W, et al. The *REST* gene signature predicts drug sensitivity in neuroblastoma cell lines and is significantly associated with neuroblastoma tumor stage[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(7): 11220-11233.

[5] Castel V, García-Miguel P, Cañete A, et al. Prospective evaluation of the International Neuroblastoma Staging System (INSS) and the International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) in a multicentre setting[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(4): 606-611.

[6] Kretschmar CS, Kletzel M, Murray K, et al. Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: a pediatric oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(20): 4119-4126.

[7] Howlader N, Noone AM, Yu M, et al. Use of imputed population-based cancer registry data as a method of accounting for missing information: application to estrogen receptor status for breast cancer[J]. Am J Epidemiol, 2012, 176(4): 347-356.

[8] 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.

[9] Park JR, Bagatell R, London WB, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(6): 985-993.

[10] Suita S, Tajiri T, Sera Y, et al. The characteristics of mediastinal neuroblastoma[J]. Eur J Pediatr Surg, 2000, 10(6): 353-359.

[11] Meany HJ, London WB, Ambros PF, et al. Significance of clinical and biologic features in stage 3 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(11): 1932-1939.

[12] 肖慧 , 郭霞 , 万智 , 等 . 儿童神经母细胞性肿瘤的临床特征及预后分析的单中心研究 [J]. 国际输血及血液学杂志 , 2017, 40(5): 378-386.

[13] 孙青 , 华瑛 , 谢瑶 , 等 . 儿童神经母细胞瘤综合治疗疗效分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志 , 2015, 20(5): 251-255.

[14] 汤静燕 , 李志光 . 儿童肿瘤诊断治疗学 [M]. 北京 : 人民军医出版社 , 2011: 353.

[15] 李忠元 , 赵强 , 王景福 , 等 . 100 例神经母细胞瘤临床预后分析 [J]. 中国肿瘤临床 , 2011, 38(3): 155-158.

[16] Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, et al. *MYCN* gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening[J]. Br J Cancer, 2006, 94(10): 1510-1515.

[17] 苏雁 , 岳志霞 , 金眉 , 等 . 单中心 116 例婴幼儿神经母细胞瘤临床特征及预后分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志 , 2019, 24(1): 19-26.

[18] Smith V, Foster J. High-risk neuroblastoma treatment review[J]. Children (Basel), 2018, 5(9): 114.

[19] Gains J, Mandeville H, Cork N, et al. Ten challenges in the management of neuroblastoma[J]. Future Oncol, 2012, 8(7): 839-858.

（本文编辑：王颖）