

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2505121

论著·临床研究

高危神经母细胞瘤患儿诱导治疗反应分析

王钰 张婷 黄灿 廖雪莲 杨静薇 蒋莎义 邵静波

(上海交通大学医学院附属儿童医院/上海市儿童医院血液肿瘤科, 上海 200040)

[摘要] **目的** 研究高危神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 患儿诱导治疗反应与预后的相关性, 分析其影响因素。**方法** 回顾性分析2019年1月—2023年12月期间上海市儿童医院诊治的55例高危NB患儿的资料, 根据国际NB反应标准评估诱导反应, 分为诱导治疗反应良好组 (完全缓解或非常好的部分缓解) 及诱导治疗反应不良组 (部分缓解+疾病进展+混合性反应+无反应), 分析两组患儿的临床生物学特点、治疗情况及影响预后的相关因素。**结果** 55例高危NB患儿中, 男性29例, 女性26例, 中位发病年龄为39个月。随访至2024年12月31日, 3年总生存 (overall survival rate, OS) 率及无事件生存 (event-free survival, EFS) 率分别为 (83.8±5.3)%、(47.0±10.3)%。初诊时神经元特异性烯醇化酶水平、诱导治疗反应、放疗、复发是影响患儿EFS率及OS率的预后因素 ($P<0.05$)。诱导治疗反应良好组及不良组的3年OS率分别为 (83.5±7.4)%、(66.7±13.6)% ($P=0.012$), 3年EFS率分别为 (62.8±10.4)%、(27.8±14.8)% ($P<0.001$)。疾病初诊时存在颅内转移与诱导治疗反应不良相关 ($P=0.033$); 血小板计数 $\geq 400 \times 10^9/L$ 与更好的诱导治疗反应相关 ($P=0.002$)。**结论** 诱导治疗反应显著影响高危NB的预后。疾病初诊时无颅内转移及血小板计数 $\geq 400 \times 10^9/L$ 与诱导治疗反应良好相关。

[中国当代儿科杂志, 2026, 28 (1): 90-98]

[关键词] 神经母细胞瘤; 诱导治疗; 预后; 儿童

Analysis of induction therapy response in children with high-risk neuroblastoma

WANG Yu, ZHANG Ting, HUANG Can, LIAO Xue-Lian, YANG Jing-Wei, JIANG Sha-Yi, SHAO Jing-Bo. Department of Hematology and Oncology, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China (Shao J-B, Email: sjbobo@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the correlation between induction therapy response and prognosis in children with high-risk neuroblastoma, and to analyze factors associated with the induction therapy response. **Methods** Data of 55 children with high-risk neuroblastoma diagnosed and treated at Shanghai Children's Hospital from January 2019 to December 2023 were retrospectively reviewed. Induction response was assessed according to the International Neuroblastoma Response Criteria and patients were categorized into a good-response group (complete response or very good partial response) and a poor-response group (partial response, progressive disease, mixed response, or no response). Clinical and biological characteristics, treatments, and prognostic factors were analyzed. **Results** Among the 55 children, 29 were male and 26 were female; the median age at onset was 39 months. Follow-up was performed until December 31, 2024. The 3-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates were (83.8±5.3)% and (47.0±10.3)%, respectively. Neuron-specific enolase level at initial diagnosis, induction therapy response, radiotherapy, and recurrence were prognostic factors for EFS and OS ($P<0.05$). The 3-year OS was (83.5±7.4)% in the good-response group and (66.7±13.6)% in the poor-response group ($P=0.012$), while the 3-year EFS was (62.8±10.4)% and (27.8±14.8)%, respectively ($P<0.001$). Intracranial metastasis at initial diagnosis was associated with a poor induction response ($P=0.033$). A platelet count $\geq 400 \times 10^9/L$ was associated with a better induction response ($P=0.002$). **Conclusions** Induction therapy response is a significant prognostic factor in high-risk neuroblastoma. Absence of intracranial metastasis and a platelet count $\geq 400 \times 10^9/L$ at initial diagnosis are associated with a favorable induction therapy response.

[收稿日期] 2025-05-26; [接受日期] 2025-12-11

[基金项目] 上海市科学委员会项目 (24Y12800604)。

[作者简介] 王钰, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 邵静波, 女, 主任医师。Email: sjbobo@sina.com。

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(1): 90-98]

Key words: Neuroblastoma; Induction therapy; Prognosis; Child

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 占所有儿童肿瘤的8%~10%，占儿童肿瘤相关死亡的15%。高危NB约占新发病例的40%，预后差，5年无病生存率低于50%。高危NB目前标准的治疗方案包括诱导治疗、巩固治疗、维持治疗，诱导治疗的目标是在巩固治疗与维持治疗之前最大限度地减少肿瘤负荷。研究表明，对诱导治疗反应良好的患儿与更好的无事件生存 (event-free survival, EFS) 率相关^[1]。本研究回顾性总结上海市儿童医院诊治的55例高危NB患儿的临床资料，分析诱导治疗反应与患儿总体预后的相关性以及与诱导治疗反应相关的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2019年1月—2023年12月期间上海市儿童医院诊治的55例高危NB患儿的临床资料、治疗情况及转归。

1.2 诊断标准、分期及危险度分组

满足下列一项即可诊断NB^[2]：(1) 肿瘤组织病理证实为NB；(2) 骨髓活检或穿刺发现特征性NB细胞，为小圆细胞，呈巢状或菊花团状排列或抗双唾液酸神经节苷脂 (disialoganglioside, GD2) 抗体染色阳性，并且伴有尿香草扁桃酸/香草基杏仁酸 (urinary vanillin/vanillic amygdala, VMA) 升高，血神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 升高。

分期标准参照国际NB分期系统 (将NB分为1~4期及4S期) 或国际NB风险组分期系统 (将NB分为L1、L2、M及Ms)^[3]。2019—2022年就诊的患儿满足下列条件之一为高危患儿：(1) 年龄<1岁，*N-myc*基因扩增的3期；(2) 年龄≥1岁，*N-myc*基因未扩增，但国际NB病理分类为预后不良型的3期；(3) 年龄≥1岁，*N-myc*基因扩增的3期；(4) 年龄<1岁，*N-myc*基因扩增的4期；(5) 年龄≥1.5岁的所有4期；(6) *N-myc*基因扩增的4S期。2022—2023年就诊的患儿满足下列条件之一可诊断为高危患儿：(1) 伴有*N-myc*基因扩增的L2期；(2) 年龄<18个月，*N-myc*基因扩增的M期；(3) 年龄≥18个月的M期；(4) 年龄<18个月，*N-myc*基因扩增的MS期^[3]。

1.3 治疗方案

治疗方案包含诱导化疗 (化疗和手术)、巩固治疗 [如放疗和自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)]、维持治疗 (免疫治疗和口服维甲酸治疗)。其中化疗方案包括上海儿童医学中心 (Shanghai Children's Medical Center, SCMC) -NB-2016 协作组方案、SCMC-NB-2022 协作组方案^[4]、中国儿童肿瘤协作组 (Chinese Children's Cancer Group, CCG) -NB-2021 方案^[5]。

1.4 疗效评估

根据国际NB治疗反应标准进行疗效评判^[2]：完全缓解、非常好的部分缓解 (partial response, PR)、PR、混合性反应、无反应、疾病进展。

1.5 随访方式

采用住院评估、门诊就诊、线上咨询、电话联系等方式进行随访。EFS定义为确诊至事件发生或随访终点，事件为肿瘤进展、复发、放弃治疗、失访及任何原因所致的死亡。总生存期 (overall survival, OS) 定义为诊断至随访终点或任何原因所致的死亡。末次随访时间截至2024年12月31日。

1.6 统计学分析

采用SPSS 27.0统计学软件进行统计学分析，正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用两样本 *t* 检验；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，两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数和百分率 (%) 或构成比表示，组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier生存分析法计算生存率，生存率比较采用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

2019年1月—2023年12月期间上海市儿童医院诊治的55例高危NB患儿，男性29例 (53%)，女性26例 (47%)，男女比1.1:1，中位发病年龄为39 (范围：8~204) 个月。发病时主要临床症状：发热17例 (31%)，腹痛17例 (31%)，发现腹部肿块7例 (13%)，眼部肿胀4例 (7%)，肢体疼痛4例 (7%)，血常规异常3例 (5%)，呕吐3例

(5%)，纳差乏力3例(5%)，肢体运动障碍2例(4%)，以及胸痛、发现眼眶肿物、颞部肿块、肘关节内侧肿块、纵隔占位等。55例患儿中，11例同时存在2种或2种以上首发症状。肿瘤原发部位：后腹膜或肾上腺肿瘤46例(84%)，纵隔肿瘤8例(14%)，盆腔肿瘤1例(2%)。

55例患儿初诊时，53例(96%)存在转移，其中6例为单部位转移，47例为多部位转移。53例患儿具体转移部位如下：伴有骨髓转移42例(79%)，伴有骨转移41例(77%)，同时伴有骨髓及骨转移37例(70%)，伴有淋巴结转移21例(40%)，伴有颅内转移18例(34%)，伴有肝脏转移6例(11%)，伴有眼眶转移6例(11%)，伴有肺转移2例(4%)。

2.2 实验室指标分析

初诊时NSE \geq 370 ng/mL者30例(55%)，乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高倍数 \geq 2倍者36例(65%)，VMA升高(>12.0 mg/24 h)者31例(56%)，铁蛋白升高(>336.2 ng/mL)者18例(33%)，肿块病理*N-myc*基因扩增者18例(33%)。病理类型分别为NB 46例(84%)和节细

胞NB 9例(16%)。

2.3 治疗情况

化疗情况：12例患儿行SCMC-NB-2022方案，33例患儿行SCMC-NB-2016方案，10例患儿因院外初始治疗选择CCCG-2021-NB方案。诱导化疗总疗程为6~12个疗程，平均为8.6个疗程。平均化疗4.1个疗程后行手术切除。行肿瘤完整切除术的患儿50例(91%)，行大部分肿瘤切除术的患儿5例(9%)。11例(20%)患儿行二次手术治疗。31例(56%)患儿行化疗联合ASCT治疗，44例(80%)接受放疗，20例(36%)行免疫治疗。

2.4 生存及预后情况

55例患儿中位随访时间33个月(范围：6~65个月)，中位无事件生存时间为41个月(范围：6~65个月)。全组55例患儿3年OS率及EFS率分别为(83.8 \pm 5.3)%、(47.0 \pm 10.3)% (图1)。经Log-Rank检验分析显示，NSE、肿块病理*N-myc*基因扩增、诱导治疗反应、放疗、复发情况与高危NB的OS率相关($P<0.05$)。LDH、NSE、诱导治疗反应、放疗情况等方面与高危NB的EFS率相关($P<0.05$) (表1)。

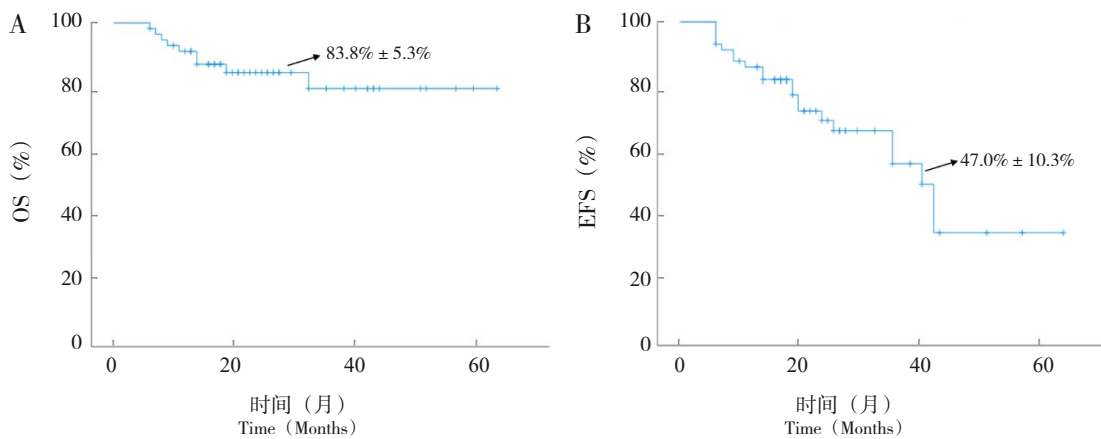


图1 55例高危神经母细胞瘤患儿3年生存情况 A: 3年OS率; B: 3年EFS率。

表1 55例高危NB患儿生存预后分析

因素	例数	3年OS率			3年EFS率		
		OS率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值	EFS率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别							
男	29	77.0 \pm 8.3	1.332	0.248	52.7 \pm 14.6	0.660	0.416
女	26	81.4 \pm 10.9			56.7 \pm 12.2		
年龄							
\geq 18个月	50	60.0 \pm 21.9	4.219	0.04	56.2 \pm 9.7	5.485	0.019
<18个月	5	81.0 \pm 7.2			60.0 \pm 21.9		

表 1 (续)

因素	例数	3年OS率			3年EFS率		
		OS率(%)	χ^2 值	P值	EFS率(%)	χ^2 值	P值
肿瘤原发部位							
肾上腺/腹膜后	46	83.8 ± 5.6	0.062	0.803	59.8 ± 10.3	0.720	0.396
其他部位	9	64.3 ± 21.0			31.7 ± 18.0		
瘤灶最大直径							
≥10 cm	27	68.1 ± 12.0	1.413	0.235	50.8 ± 12.7	0.712	0.399
<10 cm	28	89.1 ± 5.9			54.5 ± 13.9		
INSS 4期							
是	50	79.2 ± 7.3	0.362	0.547	52.8 ± 9.5	0.039	0.844
否	5	75.0 ± 21.7			80.0 ± 17.9		
病理类型							
NB	46	74.7 ± 8.3	1.796	0.180	49.2 ± 10.2	3.204	0.073
GNB	9	100 ± 0			83.3 ± 15.2		
手术切除							
肉眼下完整切除	50	79.4 ± 7.2	0.579	0.447	53.5 ± 9.5	0.006	0.940
肉眼下残留	5	75.0 ± 21.7			80.0 ± 17.9		
骨髓转移							
是	43	78.6 ± 8.0	0.148	0.700	48.9 ± 10.3	0.480	0.488
否	12	81.8 ± 11.6			41.3 ± 29.7		
骨转移							
是	42	80.1 ± 8.3	1.005	0.316	52.8 ± 10.7	0.813	0.367
否	13	83.3 ± 10.8			29.4 ± 22.4		
骨髓合并骨转移							
是	37	77.1 ± 9.4	0.029	0.865	45.8 ± 11.6	0.043	0.836
否	18	81.4 ± 9.7			53.6 ± 18.2		
中枢转移							
是	18	83.3 ± 8.8	0.075	0.785	18.1 ± 15.4	3.524	0.060
否	37	84.7 ± 6.4			60.0 ± 11.9		
NSE							
≥370 ng/mL	30	70.7 ± 8.9	4.935	0.026	37.9 ± 11.4	8.824	0.003
<370 ng/mL	25	87.5 ± 11.7			57.5 ± 18.9		
LDH 升高							
≥2倍	36	75.9 ± 7.6	2.249	0.134	47.0 ± 9.9	5.978	0.014
<2倍	19	80.0 ± 17.9			60.6 ± 25.4		
24 h 尿 VMA							
升高	31	82.9 ± 10.0	2.475	0.116	52.5 ± 12.2	0.245	0.621
正常	24	73.9 ± 9.2			56.3 ± 14.7		
铁蛋白							
升高	18	81.5 ± 9.8	0.022	0.882	28.6 ± 13.1	2.178	0.140
正常	37	75.4 ± 10.5			63.0 ± 13.2		
血小板计数							
≥400 × 10 ⁹ /L	20	94.7 ± 5.1	2.831	0.092	0 ± 0	2.172	0.141
<400 × 10 ⁹ /L	35	71.3 ± 9.2			46.7 ± 10.1		
肿块病理 <i>N-myc</i> 基因扩增							
是	18	69.4 ± 11.6	3.919	0.048	0 ± 0	2.189	0.139
否	37	84.7 ± 7.6			60.8 ± 9.9		

表 1 (续)

因素	例数	3年OS率			3年EFS率		
		OS率(%)	χ^2 值	P值	EFS率(%)	χ^2 值	P值
诱导治疗反应							
良好	43	83.5 ± 7.4	6.239	0.012	62.8 ± 10.4	18.710	<0.001
不良	12	66.7 ± 13.6					
ASCT							
是	31	88.2 ± 6.5	2.884	0.089	56.4 ± 13.4	2.417	0.120
否	24	67.0 ± 12.7					
放疗							
是	44	88.0 ± 7.1	24.476	<0.001	59.7 ± 10.7	11.470	<0.001
否	11	40.9 ± 16.3					
免疫治疗							
是	20	95.0 ± 4.9	2.701	0.100	47.1 ± 21.3	0.115	0.735
否	35	70.7 ± 9.4					
复发							
是	18	55.1 ± 14.5	5.779	0.016	14.9 ± 9.3	28.706	<0.001
否	37	94.5 ± 3.8					
治疗情况							
化疗+手术	5	20.0 ± 17.9			20.0 ± 17.9		
化疗+手术+放疗	13	83.3 ± 15.2			39.8 ± 20.9		
化疗+手术+ASCT	2	50.0 ± 35.4			50.0 ± 35.4		
化疗+手术+免疫治疗	2	50.0 ± 35.4	54.816	<0.001	0 ± 0	46.517	<0.001
化疗+手术+放疗+ASCT	15	83.9 ± 10.4			44.8 ± 16.8		
化疗+手术+放疗+ASCT+免疫治疗	12	100 ± 0			66.7 ± 27.2		
个体化治疗	6	100 ± 0			0 ± 0		

注：[INSS] 国际神经母细胞瘤分期系统；[NSE] 神经元特异性烯醇化酶；[LDH] 乳酸脱氢酶；[VMA] 尿香草扁桃酸/香草基杏仁酸；[NB] 神经母细胞瘤；[GNB] 节细胞神经母细胞瘤；[ASCT] 自体造血干细胞移植。个体化治疗指在治疗过程中并未完全按照文中所述化疗方案进行治疗，而是评估患儿治疗反应调整治疗方案。例如，增加化疗疗程或升级化疗方案或加入新型靶向治疗药物等。

2.5 诱导治疗反应

诱导治疗结束时完全缓解9例，非常好的PR 34例，PR 4例，疾病进展5例，混合性反应2例，无反应1例。诱导治疗反应良好组43例，反应不良组12例，两组患儿的3年OS率分别为(83.5 ± 7.4)%、(66.7 ± 13.6)% (P=0.012)，3年EFS率

分别为(62.8 ± 10.4)%、(27.8 ± 14.8)% (P < 0.001) (图2)。疾病初诊时无颅内转移及血小板 $\geq 400 \times 10^9/L$ 与患儿诱导治疗反应良好相关 (P < 0.05)，接受ASCT、放疗和免疫治疗有助于长期维持缓解(表2)。

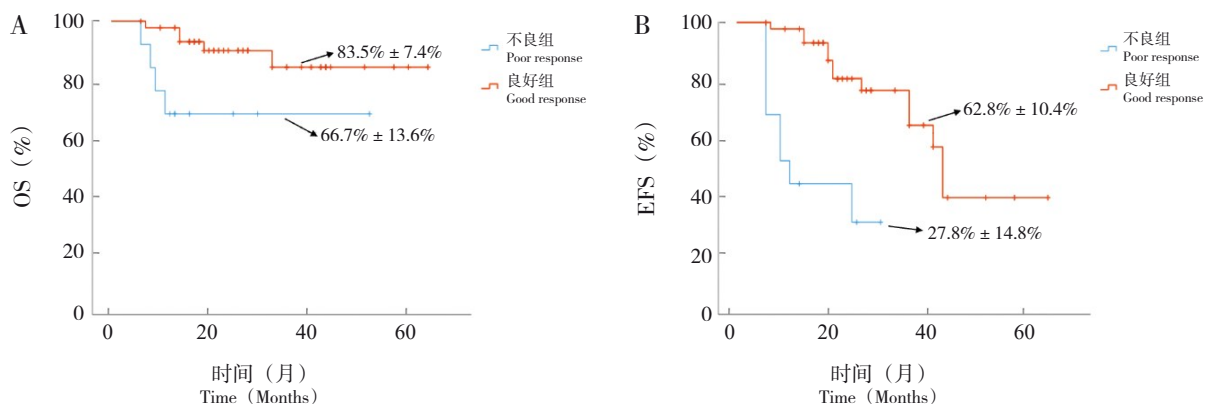


图2 诱导治疗反应良好与不良高危神经母细胞瘤患儿3年生存情况 A: 3年OS率; B: 3年EFS率。

表 2 高危 NB 患儿诱导治疗反应影响因素分析 [n (%)]

因素	例数	诱导治疗反应良好	诱导治疗反应不良	χ^2 值	P 值
年龄					
≥18 个月	50	41(82)	9(18)	2.561	0.110
<18 个月	5	2(40)	3(60)		
肿瘤原发部位					
肾上腺/腹膜后	46	37(80)	9(20)	0.224	0.636
其他部位	9	6(67)	3(33)		
瘤灶最大直径					
≥10 cm	27	22(82)	5(18)	0.339	0.561
<10 cm	28	21(75)	7(25)		
骨髓转移					
有	43	34(79)	9(21)	0.000	1.000
无	12	9(75)	3(25)		
骨转移					
有	42	32(76)	10(24)	0.067	0.796
无	13	11(85)	2(15)		
中枢转移					
有	18	11(61)	7(39)	4.571	0.033
无	37	32(87)	5(13)		
骨髓合并骨转移					
有	37	28(76)	9(24)	0.088	0.766
无	18	15(83)	3(17)		
NSE					
≥370 ng/mL	30	21(70)	9(30)	1.642	0.200
<370 ng/mL	25	22(88)	3(12)		
LDH 升高					
≥2 倍	36	27(75)	9(25)	0.196	0.658
<2 倍	19	16(84)	3(16)		
24 h 尿 VMA					
升高	31	24(77)	7(23)	0.024	0.876
正常	24	19(79)	5(21)		
铁蛋白					
升高	18	14(78)	4(22)	0.000	1.000
正常	37	29(78)	8(22)		
血小板计数					
≥400 × 10 ⁹ /L	20	20(100)	0(0)	0.002*	
<400 × 10 ⁹ /L	35	23(66)	12(34)		
肿瘤病理亚型					
NB	46	36(78)	10(22)	0.000	1.000
GNB	9	7(78)	2(22)		
肿块病理 N-myc 基因					
阳性	18	13(72)	5(28)	0.557	0.455
阴性	37	30(81)	7(19)		
INSS 分期					
4 期	50	40(80)	10(20)	0.216	0.642
其他	5	3(60)	2(40)		

表 2 (续)

因素	例数	诱导治疗反应良好	诱导治疗反应不良	χ^2 值	P 值
骨髓转阴时间					
≥3 个疗程	25	18(72)	7(28)	1.875	0.408
<3 个疗程	18	16(89)	2(11)		
初诊骨髓阴性	12	9(75)	3(25)		
手术方式				2.561	0.110
完整切除	50	41(82)	9(18)		
部分切除	5	2(40)	3(60)		
手术次数				0.240	0.624
>1 次	11	8(73)	3(27)		
1 次	44	35(80)	9(20)		
手术时机				0.618	0.432
≥4 疗程	36	27(75)	9(25)		
<4 疗程	19	16(84)	3(16)		
化疗方案				3.409	0.199
SCMC-NB-2022	12	7(58)	5(42)		
SCMC-NB-2016	33	27(82)	6(18)		
CCCG-NB-2021	10	9(90)	1(10)		
后续治疗					
ASCT				4.616	0.032
是	31	28(90)	3(10)		
否	24	15(63)	9(37)		
放疗				8.634	0.003
是	44	38(86)	6(14)		
否	11	5(46)	6(54)		
免疫治疗				0.344	0.558
是	20	17(85)	3(15)		
否	35	26(74)	9(26)		

注：[INSS] 国际神经母细胞瘤分期系统；[NSE] 神经元特异性烯醇化酶；[LDH] 乳酸脱氢酶；[VMA] 尿香草扁桃酸/香草基杏仁酸；[NB] 神经母细胞瘤；[GNB] 节细胞神经母细胞瘤；[SCMC-NB-2022] 上海儿童医学中心神经母细胞瘤 2022 协作组方案；[SCMC-NB-2016] 上海儿童医学中心神经母细胞瘤 2016 协作组方案；[CCCG-NB-2021 方案] 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCCG-NB-2021 方案；[ASCT] 自体造血干细胞移植。*示采用 Fisher 确切概率法。

2.6 复发病例

55 例患儿中 18 例复发，中位复发时间 19 个月（范围：6~43 个月），骨髓复发 9 例，骨复发 6 例，原发部位复发 4 例，肺部、颈部复发各 2 例，鼻咽部复发 1 例，鼻窦复发 1 例。复发后放弃治疗 3 例，15 例行挽救性化疗（其中 2 例联合免疫治疗，1 例行手术切除及免疫治疗，1 例联合嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法治疗）。截至 2024 年 12 月 31 日，18 例复发患儿中 12 例生存，6 例死亡。复发患儿 3 年 OS 率为 $(55.1 \pm 14.5) \%$ ，3 年 EFS 率为 $(51.9 \pm 12.0) \%$ 。诱导反应良好组 11 例复发（11/18），不良组 7 例复发（7/18），两组复发患儿的 3 年 OS 率分别为 $(72.7 \pm 13.4) \%$ 、 $(64.3 \pm 21.0) \%$ ，EFS 率分别为 $(22.7 \pm 13.6) \%$ 、 $(0.0 \pm 0.0) \%$ 。

3 讨论

NB 是儿童最常见的颅外实体瘤，高危患儿 5 年 OS 率不足 50%^[6]。本研究显示高危 NB 患儿 3 年 OS 率及 EFS 率分别为 $(83.8 \pm 5.3) \%$ 、 $(47.0 \pm 10.3) \%$ ，较原先报道有一定改善^[4]，这可能与高危 NB 整体治疗策略的优化以及国内 GD2 免疫治疗的推广应用密切相关。

NSE 表达与 NB 肿瘤负荷具有密切相关性，NB 转移时 NSE 水平更高^[7]。本研究证实，初诊时的 NSE 水平显著影响高危 NB 的预后。*N-myc* 基因扩增和表达上调是高危 NB 进展的主要标志，与疾病的晚期、肿瘤的快速进展和预后不良有关，已被纳入指导风险分层。本研究提示肿块 *N-myc* 扩增对

患儿OS影响有统计学意义。韩国一项研究表明,伴*N-myc*扩增的肿瘤患儿化疗后肿瘤体积的减少和血清NSE水平的降低幅度更大,这意味着*N-myc*扩增的患儿可能对化疗的反应更好^[8]。本研究还发现,初诊时LDH升高倍数对NB的EFS率有预测作用。目前NSE及LDH水平尚未作为NB患儿危险度分级指标,但其检验方便易行,结果回报速度优于*N-myc*、肿瘤基因等NB特异性检查,对临床具有一定的参考指导价值。

高危NB患儿尽管进行了大剂量化疗联合ASCT、放化疗以及免疫治疗等多模式治疗,但持久缓解率仍然很低,10%~15%的患儿在诱导治疗期间出现疾病进展。研究表明,对诱导治疗反应良好的患儿与更高的EFS率相关^[9]。美国肿瘤研究组的一项研究纳入了1242例高危患儿,结果显示,诱导治疗反应优于PR的患儿5年EFS率及OS率达到55%及60%,而差于PR的患儿5年EFS率及OS率达到17%及35% ($P<0.001$),提示诱导治疗结束时达到良好反应与更高的EFS率和OS率相关^[10]。本研究显示,诱导治疗反应良好组及不良组的3年OS率分别为 $(83.5 \pm 7.4)\%$ 、 $(66.7 \pm 13.6)\%$ ($P=0.012$),3年EFS率分别为 $(62.8 \pm 10.4)\%$ 、 $(27.8 \pm 14.8)\%$ ($P<0.001$),可见诱导治疗反应显著影响患儿长期预后,与美国肿瘤研究组的报道一致^[10]。本研究发现,存在颅内转移是诱导治疗反应不良的预后因素 ($P=0.033$)。血脑屏障可能限制了药物和其他物质进入中枢神经系统,尽管传统化疗药物(如环磷酰胺、长春新碱等)能够通过血脑屏障进入中枢神经系统,但药物浓度往往过低,无法发挥足够的抗肿瘤作用^[11]。ASCT中的预处理化疗药物塞替派是一种高脂溶性的、可穿透血脑屏障的强效烷化剂,常与环磷酰胺、白消安及马法兰联合用于高危NB的巩固治疗。一项回顾性研究显示,TBM方案(即塞替派+白消安+马法兰)用于高危NB患儿ASCT预处理中可获得较为理想的疗效,且具有较好的安全性^[12]。本研究提示中枢神经系统转移导致诱导治疗反应不良,但对3年OS率无显著影响 ($P=0.785$),考虑巩固治疗与维持治疗的加强可能弥补了这一劣势,导致了总体预后的改善。如何突破血脑屏障,将药物更高效地递送到中枢神经系统,仍然是未来的研究方向。此外,研究报道血小板可募集各种免疫细胞进行免疫调节,如活化的血小板通过依赖于可溶性CD40配体以及共刺激因子B7的表达

增加,促进树突状细胞的募集、激活和成熟,还通过CD40/CD40L轴激活B细胞,导致其增殖、分化、记忆B细胞生成以及促进B细胞的抗体分泌^[13],可能与促进药物的发挥相关。本研究发现,血小板计数 $\geq 400 \times 10^9/L$ 与更好的诱导治疗反应相关 ($P=0.002$),可能与上述原因相关,但仍需更长时间随访及更多样本量证实。

近年来,ASCT和放疗作为高危NB的巩固治疗已成为国际共识,一项具有里程碑意义的研究奠定了ASCT作为高危NB有效巩固治疗的地位,显示其能显著改善3年EFS率^[14]。低至中等剂量的放疗被认为是高危NB患儿的重要辅助治疗,特别是用于巩固残留和复发肿瘤的局部区域控制或治疗耐药性转移性肿瘤^[15]。本研究中,44例(80%)患儿接受放疗,其3年OS率显著优于未放疗组(88.0% vs 40.9%, $P<0.001$),提示了放疗在高危NB患儿治疗中的重要地位。而ASCT、免疫治疗的单因素分析暂未显示统计学意义,考虑可能与治疗缺失及样本量小相关。基于GD2抗体的免疫治疗是高危NB的一线维持治疗,接受抗GD2抗体联合白细胞介素-2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和异维甲酸与单纯接受异维甲酸比较,2年EFS率由46%提升至66%;2年OS率由75%提升至86%^[16]。2024年美国国立综合癌症网络指南也建议对标准诱导治疗反应不良的患儿后续进行桥接免疫治疗^[17]。此外,St Jude儿童研究医院更是将免疫治疗前置至诱导治疗阶段,显示在诱导周期中增加达妥昔单抗治疗耐受性良好,所有患儿均对治疗有反应,诱导治疗结束时客观缓解率为96%^[18]。可见,联合免疫治疗作为高危NB治疗的重要组成部分,未来有可能改变高危NB治疗范式。本研究也提示完整完成化疗、手术、ASCT、放疗及免疫治疗的患儿OS率及EFS率更高 ($P<0.001$),提示规范性治疗是治疗效益最大化的重要保障。

综上所述,肿块病理*N-myc*扩增状态、初诊时NSE水平、LDH升高倍数与预后不良有关,高危NB诱导反应的改善与更长的生存期有关,有无颅内转移及血小板计数是其影响因素。本研究为单中心回顾性分析,样本量有限,且仅进行了单因素分析,未来需要通过更大样本的多因素分析来验证独立预后因素。如何早日达到诱导治疗良好缓解反应,是当前临床的重要方向。随着目前高强度化疗、ASCT、放疗,以及免疫治疗的配合应

用, 仍有望改善高危 NB 患儿预后。

作者贡献声明: 王钰负责研究设计、统计分析、作图、文章撰写; 邵静波负责研究指导、论文修改; 蒋莎义、杨静薇、廖雪莲、黄灿、张婷负责病例资料收集、整理。

利益冲突声明: 所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] DuBois SG, Macy ME, Henderson TO. High-risk and relapsed neuroblastoma: toward more cures and better outcomes[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022, 42: 1-13. PMID: 35522915. DOI: 10.1200/EDBK_349783.
- [2] Newman EA, Abdessalam S, Aldrink JH, et al. Update on neuroblastoma[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(3): 383-389. PMID: 30305231. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.004.
- [3] Sainero-Alcolado L, Sjöberg Bexelius T, Santopolo G, et al. Defining neuroblastoma: from origin to precision medicine[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(12): 2174-2192. PMID: 39101440. PMID: PMC11630532. DOI: 10.1093/neuonc/noae152.
- [4] Li H, Zhao J, Yang J, et al. Bone marrow relapse in stage 4 neuroblastoma of children in Shanghai[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(1): 145-154. PMID: 38323287. PMID: PMC10839317. DOI: 10.62347/ZMWQ3581.
- [5] 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学组. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCG-NB-2021 方案[J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(7): 588-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20211227-00638.
- [6] Qiu B, Matthay KK. Advancing therapy for neuroblastoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(8): 515-533. PMID: 35614230. DOI: 10.1038/s41571-022-00643-z.
- [7] Li J, Qi Z, Chen M, et al. Clinical value of combined serum CA125, NSE and 24-hour urine VMA for the prediction of recurrence in children with neuroblastoma[J]. *Ital J Pediatr*. 2023 Aug 24; 49(1): 102. PMID: 37620978. PMID: PMC10463607. DOI: 10.1186/s13052-023-01508-6.
- [8] Laura B, Radu B, Patricia C, et al. Association of image-defined risk factors with clinical, biological features and outcome in neuroblastoma[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(11): 1707. PMID: 36360435. PMID: PMC9688519. DOI: 10.3390/children9111707.
- [9] Feng L, Yang X, Wang C, et al. Predicting event-free survival after induction of remission in high-risk pediatric neuroblastoma: combining ¹²³I-MIBG SPECT-CT radiomics and clinical factors[J]. *Pediatr Radiol*, 2024, 54(5): 805-819. PMID: 38492045. DOI: 10.1007/s00247-024-05901-z.
- [10] Pinto N, Naranjo A, Hibbitts E, et al. Predictors of differential response to induction therapy in high-risk neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group (COG) [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 112: 66-79. PMID: 30947024. PMID: PMC6491235. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.02.003.
- [11] Ahmed S, Alam W, Aschner M, et al. Marine cyanobacterial peptides in neuroblastoma: search for better therapeutic options [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(9): 2515. PMID: 37173981. PMID: PMC10177606. DOI: 10.3390/cancers15092515.
- [12] 李雪国, 姚彤, 陈芬, 等. TBM 预处理方案自体造血干细胞移植治疗高危神经母细胞瘤患儿疗效分析[J]. *河北医药*, 2024, 46(18): 2835-2838. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.18.027.
- [13] Cognasse F, Duchez AC, Audoux E, et al. Platelets as key factors in inflammation: focus on CD40L/CD40[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 825892. PMID: 35185916. PMID: PMC8850464. DOI: 10.3389/fimmu.2022.825892.
- [14] Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(16): 1165-1173. PMID: 10519894. DOI: 10.1056/NEJM199910143411601.
- [15] Li Q, Wang J, Cheng Y, et al. Long-term survival of neuroblastoma patients receiving surgery, chemotherapy, and radiotherapy: a propensity score matching study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 754. PMID: 36769402. PMID: PMC9918249. DOI: 10.3390/jcm12030754.
- [16] Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1617-1629. PMID: 30442501. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
- [17] Bagatell R, Park JR, Acharya S, et al. Neuroblastoma, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(6): 413-433. PMID: 39151455. DOI: 10.6004/jncn.2024.0040.
- [18] Cupit-Link M, Federico SM. Treatment of high-risk neuroblastoma with dinutuximab and chemotherapy administered in all cycles of induction[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(18): 4609. PMID: 37760578. PMID: PMC10527563. DOI: 10.3390/cancers15184609.

(本文编辑: 张辉)

©《中国当代儿科杂志》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议
© Editorial Office of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license