

卓越医见:子十儿童肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.004040

## 儿童神经母细胞瘤诊疗指南(2026年版)

子十儿童肿瘤专家组

**【摘要】**儿童神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)起源于肾上腺髓质或椎旁交感神经系统,是儿童期最常见的颅外实体瘤。该病进展快、侵袭性强,对于初治、复发及难治病例,根据肿瘤部位及分期,采用多学科协作诊疗模式,联合手术、化疗、放疗、自体造血干细胞移植及靶向治疗等综合治疗手段。但实际临床诊疗中存在风险分层复杂、管理不规范等问题。为推动NB诊疗的规范化,指南制定工作组参照《世界卫生组织指南制定手册》,采用推荐意见分级评估、制订及评价方法和卫生实践指南报告标准,通过循证证据检索、评价及推荐意见分级等步骤,最终形成推荐意见,推动诊疗标准化、同质化。

**【关键词】**神经母细胞瘤;危险度分层;靶向治疗;多学科协作诊疗模式

**【中图分类号】**R730.264

**【文献标志码】**A

### Guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric neuroblastoma (2026 edition)

*The Zhishi Pediatric Oncology Expert Panel*

**【Abstract】**Pediatric neuroblastoma (NB) originates from the adrenal medulla or the paraspinal sympathetic nervous system and is the most prevalent extracranial solid tumor in childhood. It is characterized by rapid progression and high aggressiveness, and for previously untreated, recurrent, and refractory cases, a multidisciplinary diagnosis and treatment modality based on tumor location and staging should be adopted in combination with various comprehensive treatment methods such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, and targeted therapy. In order to promote the standardization of NB diagnosis and treatment, the working group for guideline development applied the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology and the Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare framework and formulated the recommendations through the steps such as evidence retrieval, evaluation, and grading of recommendations, thereby promoting the standardization and homogenization of diagnosis and treatment.

**【Key words】**neuroblastoma; risk stratification; targeted therapy; multidisciplinary collaborative diagnosis and treatment modality

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)起源于肾上腺髓质或椎旁交感神经系统(交感神经嵴源性肿瘤),是儿童期最常见实体性外周神经系统恶性肿瘤,具有显著生物学行为异质性,部分低危亚型可自然消退或向良性节细胞神经瘤转化,但高危亚型进展迅速,是儿童期颅外实体瘤相关死亡首要原

因,也是15岁以下儿童最常见颅外恶性实体瘤<sup>[1]</sup>。先天性NB指产前或出生后28 d内诊断,发病率0.61/10万活产,临床特征、生物学行为与年长儿童不同,治疗及预后与儿童期NB也有差异。

美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)调查显示,神经母细胞瘤发病率10.54/100万(<15岁),年均新增600例<sup>[2]</sup>,占儿童肿瘤8%~10%,60%初诊患者大于1岁,45%初诊即出现远处转移,儿童病例占97%<sup>[3]</sup>。根据国家儿童肿瘤监测中心最新发布的我国《儿童肿瘤监测年报》显示,NB的发病率与年龄相关,诊断时的中位年龄为17.3个月,40%的患者在1岁之前即被诊断<sup>[4]</sup>。NB在流行病学、临床表现、组织学特征、免疫表型、风险分层、治疗疗效及预后等方面均存在高度异质性。目前采用化疗、手术、放疗、免疫、靶向及造血干细胞移植等多模式治疗,生存率因部位、年龄、分期、风险组不同差异显著<sup>[5]</sup>。我国单中心回顾性研究纳入1041例NB,高危NB占比约50%,5年总生存率(overall survival, OS)为48.9%,5年(event-free survival, EFS)无事件生

**作者简介:**杨秋实,Email:yangqiushi2008@163.com,

研究方向:儿童实体瘤及全程管理。

**通信作者:**游 华,Email:youthua307@163.com;

董 瑞,Email:rdong@fudan.edu.cn。

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:81911530169);重庆市留学人员回国创业创新支持计划资助项目(编号:cx2025115);重庆市科卫联合基金资助项目(编号:2025ZDXM005);重庆市科卫联合基金资助项目(编号:2026MSXM022);重庆市教委科学技术研究计划资助项目(编号:KJZDK202300408)。

存率仅 37.7%<sup>[6]</sup>。先天性 NB 异质性非常强,部分患儿表现出强侵袭性的临床表型,对化疗的反应较差,但部分可自然消退。

本指南基于现有临床证据,结合实践经验,围绕当前临床关键问题提出推荐意见,规范诊疗决策,提供清晰路径。

## 1 指南形成过程

### 1.1 专家组成员

指南工作组由编写组和讨论专家组成,涵盖儿童肿瘤、血液、儿外、病理、麻醉等多学科专家共 16 人。全体成员均填写利益声明表,确认与本指南无直接利益冲突。

### 1.2 指南使用者

使用者包括从事 NB 诊疗的医护人员。

### 1.3 临床问题的遴选与确定

指南制订工作组通过文献检索梳理归纳出的 NB 相关临床问题。随后,依据文献检索结果进行归纳,专家组汇总、归类并规范表达重要临床问题,明确最终纳入的临床问题。

### 1.4 证据的检索

本指南纳入 NB 的诊断、治疗相关系统评价和随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究。当 RCT 研究证据不足时,增加非 RCT 研究证据;部分重要临床问题,专家组审慎补充基础研究作间接证据。检索范围:PubMed、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、万方、CBM;截至 2025 年 11 月;语种限中、英文。检索中英文关键词包括:神经母细胞瘤、危险度分层、靶向治疗、多学科协作诊疗模式、儿童、neuroblastoma、risk stratification、targeted therapy、diagnosis、treatment、children 等,并根据检索需求对关键词进行组合。对设计严密、研究质量较高的文献进行总结分析,指南的推荐意见基于最高等级的研究数据,当无高质量研究或研究结论不确定时,结合本指南制订专家组的一致意见。结合证据质量、可行性、适用性、成本、价值观等因素,采用会议法,专家围绕临床问题讨论并达成一致推荐。

### 1.5 证据的评价与分级

本指南依据《临床实践指南制订方法学(2022 版)》<sup>[7]</sup>,结合《中国临床实践指南评价体系》,采用推荐意见分级评估、制订及评价方法(the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, GRADE)<sup>[8]</sup>(表 1)对证据质

量和推荐意见进行分级,依据《卫生保健临床实践指南报告条目》(RIGHT)规范完成指南的撰写。制订综合证据质量、卫生经济学效益及可及性,结合专家意见修订完善。

本指南适用于各级医疗机构儿童 NB 相关医师、护理及医技人员。目标人群为 0~18 岁疑似或确诊 NB 儿童。

## 2 相关临床问题、推荐意见及推荐说明

### 临床问题 1: 儿童 NB 的主要致病因素?

**推荐意见 1:** 遗传突变、染色体结构异常、基因融合、放射及环境暴露等多因素协同作用为潜在致病因素;MYCN 扩增、ATRX 和 TERT 突变在高危者中发生率>50%,经维持端粒、激活 RAS/MAPK 及抑制 p53 凋亡通路等机制增强肿瘤侵袭性(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 1:** 儿童 NB 的病因仍不明确,参与 NB 发病机制的环境和遗传因素仍待进一步验证。鉴于大多数 NB 发病年龄较小,推测孕前或妊娠期环境暴露(如母体吸烟、有机溶剂接触)增加罹患 NB 风险<sup>[9]</sup>。NB 多为散发,仅 1%~2% 有家族聚集,呈常染色体显性遗传,外显不全,发病年龄早(多<12 个月)。儿童 NB 的发病机制涉及多种分子和细胞遗传学改变,染色体结构异常(如 1p36 缺失、11q23 缺失、17q21 获得等),均与预后不良密切相关<sup>[9]</sup>。基因改变包括 MYCN 扩增,ALK 和 PHOX2B 的种系或体细胞突变,ARTX 和 TERT 位点重排<sup>[10]</sup>。不良预后基因表达失调,尤其 MYCN、ALK、PHOX2B、LIN28B 过表达,在 NB 发生发展中起关键作用<sup>[11]</sup>。

### 临床问题 2: NB 诊断的基本原则是什么?

**推荐意见 2:** NB 的诊断需遵循“临床评估-影像定位-病理确诊-分子分型-风险分层”的标准化流程,具体包括病史、体格检查、影像检查、实验室检测及病理活检,有条件地进行遗传学检查,在此基础上完成风险分层(证据等级:1A)。

**推荐意见说明 2:** NB 的临床表现具有高度异质性,与肿瘤原发部位、浸润范围、转移灶分布及是否合并副肿瘤综合征密切相关。结合临床表现与体征初步判断,同时关注特殊表现,如 Horner 综合征、骨髓浸润相关的贫血及出血。优先通过超声筛查腹部等浅表部位肿瘤,采用 CT/MRI 明确肿瘤大小,与周围组织的侵犯关系,借助<sup>99m</sup>Tc-MIBG 显像确定原发及转移灶,胸部影像排查肺转移。实验室检查包括血常

表 1 GRADE 证据质量分级和推荐强度

分级	描述
证据质量	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	中等把握:观察值有可能接近真实,但也有可能差别很大
低(C)	把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施净获益大于风险,或风险大于净获益,适用于绝大多数目标人群
弱(2)	干预措施的净获益与风险不确定,或不同质量证据显示净获益与风险相当,需结合个体情况

规、生化、尿儿茶酚胺代谢物,骨髓穿刺及活检判断是否存在骨髓转移,组织病理活检是金标准,通过免疫组化明确病理分型,同时完善 MYCN 基因扩增等分子生物学检测,核心是明确肿瘤的原发部位、浸润范围、病理分型及生物学特征,依据 INRGSS 或 INSS 分期标准,为后续治疗方案制定提供依据<sup>[12-13]</sup>。

**临床问题 3:** NB 不同原发部位的特异性表现有哪些?

**推荐意见 3:** 头颈部原发表现为颜面部及颈部肿块、声音嘶哑、突眼、吞咽困难、呼吸梗阻、耳溢。原发肺及气道表现为肺转移时出现咳嗽、呼吸困难。原发腹部表现为腹痛或腹胀。原发泌尿生殖系(膀胱/前列腺)表现为尿急、血尿、排尿困难、膀胱容量减小。原发四肢及躯干表现为局部疼痛、肿胀、功能受限;侵骨者局部压痛或活动受限(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 3:** 局限性肿瘤可无症状,晚期肿瘤儿童就诊时一般状况差,常伴全身症状,其中眼眶转移的典型表现为流熊眼征,是 NB 患者晚期转移的特殊表现。颈部和纵隔肿瘤可出现 Horner 综合征(病灶同侧上睑下垂、瞳孔缩小和无汗症)、一侧上肢疼痛、活动及感觉异常等<sup>[14]</sup>。胸部肿瘤可表现为咳嗽、喘憋、呼吸困难等。肿瘤扩散至皮肤表现为可触及的无痛性皮下结节,可遍及全身<sup>[15]</sup>。腹部肿瘤可表现为腹痛或腹部胀满感,甚至肠梗阻、便秘、排尿困难等。椎旁肿瘤经神经孔侵犯椎管,引起硬膜外脊髓压迫从而出现疼痛、运动或感觉障碍、大便失禁和/或尿潴留。NB 常见转移部位为骨髓、骨、肝、皮肤、淋巴结,骨转移可致肢体痛、跛行、病理性骨折<sup>[16]</sup>。

**临床问题 4:** NB 实验室检查策略?

**推荐意见 4:** NB 实验室检查策略包括儿茶酚胺及其代谢产物香草扁桃酸(vanillyl mandelic acid, VMA)或高香草酸(homovanillic acid, HVA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、血乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血常规、尿常规、凝血功能、肝肾功能(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 4:** 90% 的 NB 伴儿茶酚胺(或代谢物)的产生、分泌和分解代谢的升高或异常有关。VMA 增高最常见的,少数病例 HVA 增高,或两者均增高。尿 VMA 可协助诊断神经母细胞瘤,还可用于检测患儿对治疗的反应,特异性及敏感性均大于 85%。血清 NSE 是神经母细胞瘤的重要标志物之一,敏感性约 70%~80%,可作为跟踪治疗应答及复发监测的一个重要标志物<sup>[17]</sup>。约 50% 晚期患者 SF 升高,早期少见。经治疗达临床完全缓解时 SF 可下降至正常。LDH 明显升高(750~15 000 U/L)为 NB 独立不良预后因素<sup>[18]</sup>。

**临床问题 5:** NB 发现肿块,首选检查是什么?

**推荐意见 5:** 超声、增强 CT 或 MRI 常用于评估原发部位肿瘤的位置、范围、周围组织受累程度。肾上腺 NB 的典型影像学征象为肾上腺上软组织肿块中的钙化灶,椎旁原发的 NB 强烈推荐 MRI 检查(可清晰显示椎管内侵犯)。超声、CT 和 MRI 也有助于评估可能的转移。腹部和肝脏建议 CT 或

MRI 检查,胸部建议 CT 检查(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 5:** NB 首选超声筛查腹部等浅表部位肿瘤<sup>[19]</sup>。怀疑颅骨或脑转移的行头颅 MRI 检查<sup>[20]</sup>。锝放射性核素骨扫描的灵敏性和特异性不高。NB 肿瘤细胞表达去甲肾上腺素转运体,间碘苄胍(meta-iodobenzylguanidine, MIBG)是一种胍乙啶衍生物,结构上类似去甲肾上腺素,是 NB 理想的肿瘤显像剂和治疗剂。<sup>125</sup>I-MIBG 扫描在骨骼评估方面优于锝扫描,检测转移性病灶的敏感性和特异性更高<sup>[21]</sup>。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对神经母细胞瘤的特异性不如 MIBG, PET/CT 检查可对 MIBG 不摄取的神神经母细胞瘤进行综合补充。国内受限于 MIBG 扫描的可及性,一般行 PET/CT 检查<sup>[22]</sup>。目前,<sup>18</sup>F-mFBG、<sup>18</sup>F-DOPA 和 <sup>68</sup>Ga-DOTA 肽等 PET 示踪剂被用于神经母细胞瘤的放射核医学影像检查,显示出对神经母细胞瘤更高的特异性<sup>[23]</sup>。

**临床问题 6:** NB 组织学病理分型有哪些?

**推荐意见 6:** 根据 Shimada 等人新修订的国际神经母细胞瘤病理学委员会分类(the International Neuroblastoma Pathology Committee Classification, INPC)方案,分为 4 型即 NB(基质贫乏)、GNB 混杂(基质丰富)、GN 成熟(基质为主)、GNB 结节(基质贫乏+丰富)。Shimada 分类体现 pNTs 生物学行为与神经母细胞发育一致,具年龄相关预后意义(证据等级:1A)。

**推荐意见说明 6:** NB 是一种蓝色小圆细胞肿瘤(small round blue cell tumors, SRBCTs),与非霍奇金淋巴瘤、尤文肉瘤、横纹肌肉瘤、未分化软组织肉瘤和原始神经外胚层肿瘤类似<sup>[24]</sup>。NB 细胞体积小,大小均匀,细胞核深染密集,胞质稀少,细胞常密集排列,由薄细纤维或束分隔,可发生坏死和钙化,常可见神经突起,有时候可见假菊形细胞团。GN 则有成熟的神经节细胞,神经突起和 Schwann 细胞,有更多的纤维间质。节细胞神经瘤(ganglioneuroma, GN)或(ganglioneuroblastoma, GNB)的患者肿瘤通常位于局部,具有良好的生物学特征,预后较好<sup>[25]</sup>。INPC 根据组织病理类型、年龄、分化程度和有丝分裂/核分裂指数(mitosis karyorrhexis index, MKI),计数 5 000 个瘤细胞中核分裂数,分低(<100)、中(100~200)、高(>200)三级(表 2)<sup>[26-27]</sup>。

表 2 国际神经母细胞瘤病理分类与预后分组

组织病理类型	年龄(岁)	分化程度和 MKI	预后分组
NB	<1.5	未分化或高度 MKI	UFH
NB	<1.5	弱分化且 MKI 低度或中度	FH
NB	1.5~5	未分化或弱分化	UFH
NB	1.5~5	中度或高度 MKI	UFH
NB	1.5~5	分化且 MKI 低度	FH
NB	≥5		UFH
GNB 结节型			UFH
GN 成熟型			FH
GNB 混杂型			FH

注:MKI,有丝分裂/核分裂指数;UFH,预后不良型;FH,预后良好型

**临床问题 7: NB 基因检测如何合理配置?**

**推荐意见 7:** 基因检测在诊断分型、风险评估、靶向治疗选择以及复发监测方面具有重要价值。但实际临床中常出现检测范围选择不合适等问题,需合理设计,最大化基因检测的临床价值,提升患者的个体化治疗水平。MYCN 扩增、染色体倍性、11q 畸变与危险度分层相关,推荐为必做项目(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 7:** MYCN 扩增采用荧光原位杂交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)检测, MYCN 扩增是 NB 的第一个也是被最广泛接受的基因生物标志物<sup>[28]</sup>。MYCN 的扩增已被证明与晚期和不良预后相关,是一个独立的预后因素<sup>[29]</sup>。染色体倍性采用流式细胞术或核型分析检测,染色体倍性是预测 NB 对化疗反应的一个重要指标。在转移性疾病的婴儿中,多倍体肿瘤患者的治疗效果优于二倍体患者。但≥24 个月患者多为二倍体,倍性预后价值有限<sup>[30]</sup>。染色体结构变异在 NB 患儿中经常存在特定的染色体缺失,如 11q、1p、2p、3p、4p、14q 和 17q 等。11q 畸变与不良预后相关,染色体 1p 缺失发生在 30%~50% 的 NB 原发肿瘤中,通常发生在 1 号染色体的远端 1p36 区域,与 MYCN 扩增密切相关,也与不良预后相关。在没有 MYCN 扩增的肿瘤中,1p36 杂合缺失是一个独立不良预后因素。17q 染色体的部分增益是另一种常见的基因改变,并与不良预后相关<sup>[31]</sup>。基因突变包括 ALK、TERT、RAS/MARK 等基因。特异性突变在神经母细胞瘤中很罕见, NB 特异性突变罕见, ALK 最常见<sup>[32]</sup>。

**临床问题 8: NB 骨髓穿刺及活检的必要性?**

**推荐意见 8:** 骨髓穿刺或活检可获得病理结果,评估骨髓有无受累(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 8:** 骨髓穿刺可见瘤细胞集结成团,形似菊花环,但肿瘤细胞少而分散,则不易辨认,需要至少 2 个不同部位的骨髓样本,一般是双侧髂骨。骨髓活检推荐进一步明确骨髓是否受累,包括组织形态学和免疫组织化学、抗神经节苷脂 D2(ganglioside D2, GD2)抗体检测、骨髓微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)检测等。检测 NB 患者骨髓和血液中的 MRD 可评估肿瘤浸润,评估不良预后<sup>[33]</sup>。免疫组织化学检测至少需包括突触素、酪氨酸羟化酶、嗜铬粒蛋白 A、PHOX2B、CD56、PGP9.5 和 S-100<sup>[29]</sup>。骨髓涂片/活检见特征性 NB 细胞(巢状/菊花团,免疫细胞学阳性)伴尿/血儿茶酚胺或代谢物升高即可诊断<sup>[34]</sup>。

**临床问题 9:** 评估 NB 手术可切除性及并发症风险的核心指标?

**推荐意见 9:** 影像学定义的危险因素(image-defined risk factors, IDRFs)是通过影像学检查定义的手术危险因素, IDRFs 高提示肿瘤全切除有风险或困难,并增加手术并发症的风险(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 9:** 影像学检查 NB 诊疗过程中起着至关重要的作用,且贯穿始终,从临床怀疑到明确诊断,疾病分期以实现最佳风险分层,评估对治疗的反应,制定局部治疗计划,随访和监测复发情况(表 3)<sup>[35]</sup>。

**表 3 影像学定义的危险因素**

影像学定义危险因素(IDRFs)	
单侧肿瘤延伸到 2 个体腔,如颈部到胸腔、胸腔到腹腔、腹腔到盆腔	颈部
	肿瘤包绕颈动脉和(或)椎动脉和(或)颈内静脉
	肿瘤延伸至颅底
	肿瘤压迫气管
	颈胸连接处
	肿瘤包绕臂丛神经根
	肿瘤包绕锁骨下血管和(或)椎动脉和/或颈动脉
	肿瘤压迫气管
	胸部
	肿瘤包绕主动脉和(或)主动脉分支
	肿瘤压迫气管和(或)支气管
	下纵隔肿瘤,侵犯 T9 和 T12 肋椎连接处
	胸腹连接处
	肿瘤包绕主动脉和(或)腔静脉
	腹腔和盆腔
	肿瘤侵犯肝门和(或)肝十二指肠韧带
	肿瘤包绕肠系膜上动脉在肠系膜根部的分支
	肿瘤包绕腹腔干和(或)肠系膜上动脉起始部
	肿瘤侵犯一侧或双侧肾蒂
	肿瘤包绕腹主动脉和(或)下腔静脉、髂血管
	盆腔肿瘤越过坐骨切迹
	椎管内肿瘤延伸
	水平位超过 1/3 椎管被侵犯和(或)环脊髓软膜间隙不可见和(或)脊髓信号异常
	邻近器官/组织受累
	包括心包、膈肌、肾脏、肝、十二指肠-胰腺阻塞、肠系膜和其他内脏受侵犯
	需要记录的情况,但不视为 IDRFs
	多灶性原发性肿瘤
	胸腔积液,伴或不伴恶性细胞
	腹腔积液,伴或不伴恶性细胞

**临床问题 10: NB 分期系统意义?**

**推荐意见 10:** 国际神经母细胞瘤危险度分期系统(International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS)是术前分期系统,神经母细胞瘤国际委员会临床分期(International Neuroblastoma Staging System, INSS)系统是基于 NB 临床特性的异质性,将 NB 患者分层治疗是必要的(证据等级:1A)。

**推荐意见说明 10:** INRGSS 此分期纳入了治疗前 IDRFs 而非手术切除时的发现,疾病的程度取决于在诊断时(治疗前或术前)是否有 IDRFs 和/或转移性肿瘤(表 4)<sup>[36-37]</sup>。

1988 年国际神经母细胞瘤委员会提出术后 INSS 分期, 1993 年修订后广泛应用(表 5)<sup>[38]</sup>。

**临床问题 11: NB 危险分层决定因素?**

**推荐意见 11:** 神经母细胞瘤国际委员会危险度分组依据新 INRG 分类系统,结合诊断时的年龄、INRG 肿瘤分期、

组织学分类、肿瘤的分化程度、DNA 倍性以及 MYCN 扩增和染色体 11q 畸变等风险因素,将 NB 患者分为极低危、低危、中危和高危组(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 11:**通过基于风险因素的治疗分组,能将每个 NB 患者准确地归入相应的治疗组,实现分层治疗,避免出现治疗不足或过度治疗(表 6)<sup>[39]</sup>。

**临床问题 12:**NB 风险分层决定因素?

**推荐意见 12:**COG 组织的临床研究及治疗推荐通常参照 COG 的危险度分组(证据等级:1A)。

**推荐意见说明 12:**2021 COG 危险度分组(第 2 版)基于根据诊断时的年龄、INSS 分期、病理分型、DNA 倍性、节段性染色体畸变(segmental chromosomal aberration, SCA)、有无

症状,以及 MYCN 扩增情况等风险因素,NB 分为低、中、高危。最新 2024 年 NCCN 神经母细胞瘤风险分层参照 2021 COG 分级分组<sup>[40]</sup>(表 7)。

**临床问题 13:**低中危 NB 治疗方案选择策略?

**推荐意见 13:**NB 治疗需要多模式治疗,核心原则为风险分层导向的个体化精准化治疗手段,包括手术、化疗、放疗、自体造血干细胞移植、免疫治疗、靶向治疗、放射核素治疗等,根据不同分期、风险分组、疾病所处阶段等选择不同的多模式联合治疗方案(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 13:**病灶局限且生物学行为良好的低危患者仅需手术治疗。出现脊髓压迫、呼吸障碍、泌尿道及消化道梗阻、严重凝血异常,或手术未能完全切除且存在肿瘤

表 4 国际神经母细胞瘤危险度分期系统

分期	定义
L1 期	局限性肿瘤,没有涉及重要结构 IDRFs,只局限于一个体腔内
L2 期	局限性肿瘤,局限性肿瘤伴≥1 个 IDRFs
M 期	远处转移(除外 MS)
MS 期	MS 期<18 个月,转移限于皮肤、肝和/或骨髓(骨髓瘤细胞<10%;MIBG 骨/骨髓阴性;原发瘤可为 L1/L2)

表 5 神经母细胞瘤国际委员会临床分期

分期	肿瘤情况描述
1	局部肿瘤肉眼完全切除,伴或不伴镜下残留,同侧淋巴结镜下阴性(与原发肿瘤融合粘连且一并切除的淋巴结可能阳性)
2A	局部肿瘤肉眼未完全切除,同侧非粘连性淋巴结镜下阴性
2B	局部肿瘤肉眼完全或不完全切除,同侧非粘连性淋巴结镜下阳性,对侧淋巴结镜下阴性
3	不可切除单侧肿瘤越中线无同侧淋巴结受累;或单侧肿瘤伴对侧淋巴结受累;或中线/双轴浸润
4	任何原发肿瘤伴有远处转移至淋巴结、骨髓、肝、皮肤或其他器官(除 4S 期)
4S	<1 岁,原发肿瘤 1、2A 或 2B 期,转移限于皮肤、肝、骨髓;骨髓瘤细胞≤10%,MIBG 阳性

注:中线为脊柱,越过中线是指肿瘤侵犯过脊柱对侧缘。若存在多发原发病变,按照受累范围最广的病变进行分期

表 6 神经母细胞瘤国际委员会危险度分层

INRG 分期	诊断年龄(月)	组织学类型	肿瘤分化程度	MYCN	11q 缺失	DNA 倍性	危险度分组
L1/L2	-	GN 成熟型	-	-	-	-	极低危
		GNB 混杂型					
L1	-	除 GN 或 GNB 混杂型以外任何类型	-	不扩增	-	-	极低危
	-	除 GN 或 GNB 混杂型以外任何类型	-	扩增	-	-	高危
L2	<18	除 GN 或 GNB 混杂型以外任何类型	-	不扩增	无	-	低危
	<18	除 GN 或 GNB 混杂型以外任何类型	-	不扩增	有	-	中危
	≥18	GNB 结节型、NB	分化型	不扩增	无	-	低危
	≥18	GNB 结节型、NB	分化型	不扩增	有	-	中危
	≥18	GNB 结节型、NB	分化差或未分化型	不扩增	-	-	中危
	≥18	GNB 结节型、NB	-	扩增	-	-	高危
M	<18	-	-	不扩增	-	超二倍体	低危
	<18	-	-	不扩增	-	二倍体	中危
	<18	-	-	扩增	-	-	高危
	≥18	-	-	-	-	-	高危
MS	<18	-	-	不扩增	无	-	极低危
	<18	-	-	不扩增	有	-	高危
	<18	-	-	扩增	-	-	高危

注:GN,神经节细胞瘤;GNB,节细胞性神经母细胞瘤;NB,神经母细胞瘤;-,-,任何

表 7 神经母细胞瘤风险分层

临床分期	MYCN 扩增	年龄	其他特征(倍性/国际神经母细胞瘤病理学分类/组织学/切除范围/临床症状)	风险分层
L1	未扩增	任意	任何	低危
	扩增	任意	完全切除	低危
	扩增	任意	未完全切除	高危
L2	未扩增	<18个月	任何	中危
	未扩增	18个月~5岁	良好组织学类型(FH)	中危
	未扩增	18个月~5岁	不良组织学类型(UH)	高危
	未扩增	≥5岁	分化型	中危
	未扩增	≥5岁	分化差或未分化型	高危
	扩增	任意	任何	高危
	未扩增	<12个月	任何	中危
M	扩增	<12个月	任何	高危
	未扩增	12~18个月	UH, DNA 指数(DI)=1 或染色体节段畸变(SCA+)	高危
	扩增	12~18个月	FH, DI=1 和 SCA-	中危
	未扩增	12~18个月	任何	高危
MS	任何	≥18个月	任何	高危
	未知	<12个月	有症状	中危
	未扩增	<12个月	UH, DI=1 或 SCA+	中危
	未扩增	<12个月	无症状, FH, DI>1 和 SCA-	低危
	未扩增	<12个月	任何	高危
	未扩增	12~18个月	UH, DI=1 或 SCA+	高危
	扩增	12~18个月	FH, DI>1 和 SCA-	中危
未扩增	12~18个月	任何	高危	

注:INPC,国际神经母细胞瘤病理学分类;FH,良好组织学类型;UH,不良组织学类型;DI,DNA指数;SCA,染色体节段畸变(包括1p、11q、17q、3p、4p、1q和2p等)。对于有危急症状(如严重凝血障碍、即将发生的器官衰竭)的婴儿,应在活检前立即按中危方案治疗,症状缓解后进行活检并根据结果修订危险度分组

进展者需要进行化疗<sup>[41]</sup>。化疗药物包括卡铂、环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷等,一般4个疗程。低危组INRG L1期肿瘤的治疗方法为手术切除。但对于年龄小于6个月,患有肾上腺肿瘤且最大直径≤3.1 cm(实性)或≤5 cm(囊性,且囊性成分≥25%)的婴儿,可采取观察随访(也无需进行核素显像),如过程中疾病进展,再采用干预措施<sup>[42]</sup>。对于无症状且肿瘤具有良好生物学特征的INRG MS期患者,观察随访同样是首选方案。

中危组的治疗涉及中等强度化疗与手术切除的联合方案,对于在初始疗程化疗后未达到目标肿瘤缩小标准的患者,应进行多学科团队讨论。对于部分患者而言,手术切除可能适用以达到目标治疗终点。若无法安全实施以达到满意肿瘤减容的手术,可给予额外化疗,并每2个疗程后重新评估<sup>[43]</sup>。对于初诊未行肿瘤切除的患者,通常先行2~4个疗程的术前化疗。手术时机可选择在化疗前(对于可立即切除者)或化疗中(通常在约4个疗程后)进行,术后根据残留病灶、病理及分子生物学特征等因素,酌情追加2~4个疗程化疗。术前术后化疗总计一般为6~8个疗程,力求达到完全缓解,且总数通常不超过8个疗程,必要时行二次手术,化疗药物包括卡铂、环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷等<sup>[42]</sup>。维

持治疗13-顺式维甲酸(13-cis Retinoic Acid, 13-cis-RA) 160 mg/m<sup>2</sup>,每月14 d,持续6个月。中危组患者接受中等强度化疗(通常4~8个疗程)联合原发肿瘤切除术后,预计生存率超过90%。低危或中危组患者一般预后良好,而且许多患者年龄小于1岁,放疗仅用于生命或功能受到威胁的情况,偶尔需要用于化疗后仍无法切除的原发病灶或化疗无法控制的局部复发病例<sup>[44]</sup>。

临床问题 14: 高危NB选择治疗方案策略?

**推荐意见 14:** 高危NB患者总体预后不佳,通过使用骨髓治疗、维持治疗等现有治疗模式下,高危组的5年生存率增加至50%左右。高危NB的治疗分为3个阶段:诱导治疗(强化疗和手术)、巩固治疗(造血干细胞移植和放射治疗)以及维持治疗(GD2单克隆抗体免疫治疗和13-顺式维A酸)(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 14:** 诱导治疗的目标是在短期内最大限度地降低肿瘤负荷,减少肿瘤耐药和临床进展的风险,实现最佳缓解状态。明确高危NB诊断后,接受诱导化疗,每2个疗程进行疗效评估,诱导化疗6~8个疗程。国内外各研究机构的诱导化疗方案有所不同,可参考选择<sup>[45]</sup>。《国家卫生健康委员会神经母细胞瘤诊疗规范(2019版)》采用长春新碱+环

磷酰胺+阿霉素与顺铂+依托泊苷交替方案进行诱导化疗,共7个疗程<sup>[41]</sup>。《中国抗癌协会 CCG-NB-2021 专家共识》及美国儿童肿瘤协作组 (COG) 推荐采用环磷酰胺+托泊替康、顺铂+依托泊苷、环磷酰胺+阿霉素+长春新碱交替方案,共6个疗程<sup>[44]</sup>。国际儿童肿瘤协会欧洲神经母细胞瘤协作组 (International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group, SIOPEN) 采用快速 COJEC 方案进行8个疗程的诱导化疗,方案包括长春新碱+卡铂+依托泊苷、长春新碱+顺铂、长春新碱+依托泊苷+环磷酰胺交替。若转移灶对8个疗程的快速 COJEC 方案反应不充分,可追加2个疗程的托泊替康+长春新碱+阿霉素<sup>[46]</sup>。德国儿童血液肿瘤协作组 (Germany Pediatric Oncology and Hematology Group, GPOH) 采用顺铂+依托泊苷+长春地辛+长春新碱+达卡巴嗪+异环磷酰胺+阿霉素交替方案,共6个疗程<sup>[47]</sup>。高危神经母细胞瘤患者的预估5年无事件生存率为51%。这一疗效的改善得益于日趋强化的多模式联合治疗策略。初始诱导治疗的目标在于减轻肿瘤负荷,并在后续治疗阶段前达到最佳缓解状态,这一目标通过多药联合化疗及原发肿瘤手术切除得以实现。

#### 临床问题 15: NB 手术治疗原则?

**推荐意见 15:** 手术完全切除原发瘤灶及区域内转移淋巴结是核心治疗目标。若手术风险过高或无法安全实施,可行部分切除,残留病灶通过放疗和(或)化疗进行后续治疗。若初诊患者病情危重、生命体征不稳定,先通过骨髓穿刺、肿瘤组织穿刺活检(或皮肤、淋巴结活检)及生化检测等手段尽快明确诊断。若穿刺活检所获组织不足以完成分子遗传学分析,可考虑在化疗后病情稳定时,对原发灶或转移灶行切除活检(证据等级:1C)。

**推荐意见说明 15:** 对于病初无全身转移且无影像学危险因素 (image-defined risk factors, IDRFs) 的高危 NB 病例,可考虑早期手术切除原发瘤灶<sup>[48]</sup>。病初未行手术切除的高危患者,可在化疗3~4个疗程后,待原发瘤灶缩小、肿瘤标志物下降、骨髓转移灶转阴且局限,再行手术切除原发瘤灶<sup>[49]</sup>。在保证安全的前提下尽量整体切除原发灶及区域内转移淋巴结,如果手术并发症不可接受,则可行部分切除,残留部分通过放化疗继续治疗。通过化疗使转移瘤灶局限后,可行手术切除转移灶,如肝或肺孤立病灶。持续存在的颈部转移灶可行颈部淋巴结清扫术<sup>[50]</sup>。对于较大的肾上腺肿块或非肾上腺起源的肿块,手术仍然是初始治疗的主要选择,低危患儿术后是否需常规化疗目前仍存在争议。亦有研究报道 MYCN 扩增阴性的低危组婴儿在术后进展发生肺转移,提示了疾病存在复杂的生物学行为<sup>[29]</sup>。

**临床问题 16:** 高危组 NB 自体造血干细胞移植如何选择?

**推荐意见 16:** 自体造血干细胞移植相比常规化疗可改善高危 NB 的无事件生存率 (event-free survival, EFS)。双次(串联)移植相比单次移植能够显著改善高危 NB 患者的 EFS 及免疫治疗后的总生存期 (overall survival, OS)。高危组 NB

患者的巩固治疗包括骨髓性化疗联合自体造血干细胞移植,旨在进一步清除微小残留病灶(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 16:** 多项大型随机对照研究显示,与传统化疗(3年EFS约为22%~31%)相比,自体造血干细胞移植可将3年EFS提高至34%~47%。目前亦有在巩固期放疗前,采用GD2单克隆抗体免疫治疗联合化疗进行桥接治疗的策略<sup>[51]</sup>。准备移植的患者,需完成手术及6~7个疗程的诱导期化疗后行自体造血干细胞移植。单次移植预处理方案可选择白消安+美法仑,或选择卡铂+依托泊苷+美法仑。串联自体造血干细胞移植可进一步加强巩固治疗,清除体内微小残留病灶,降低肿瘤负荷。美国 COG 的一项随机临床研究显示,在诱导治疗后采用串联自体干细胞移植对比单次移植,可改善高危 NB 患者的无事件生存率,移植后患者继续给予 GD2 单克隆抗体免疫治疗,串联移植较单次移植,3年 EFS 和 OS 均有改善<sup>[52]</sup>。串联移植的第一次预处理方案可选择塞替哌+环磷酰胺,第二次预处理方案为减量的卡铂+依托泊苷+美法仑<sup>[53]</sup>。

#### 临床问题 17: NB 放疗适应证?

**推荐意见 17:** 神经母细胞瘤对放疗敏感。低危与中危组患者较少使用放疗;而所有高危组患者均需在化疗结束后接受原发部位的放疗。对于中危组患者,若术后或化疗后出现疾病持续进展或存在残留病灶,仍需考虑放疗。NB 转移灶可能导致严重并发症,如中枢或眼眶转移影响视力(甚至失明)、脊髓压迫致截瘫、骨转移引起剧痛等。姑息放疗可有效缓解此类症状。但对于新诊断且未接受化疗的患者,通常优先进行全身治疗(证据等级:1C)。

**推荐意见说明 17:** 与传统外照射相比,术中放疗可在手术时直接照射高危区域,同时减少对周围正常组织的辐射剂量<sup>[54]</sup>。所有高危 NB 患者均需在造血干细胞移植后,对持续存在的原发瘤灶或转移灶进行放疗,以提高局部控制率。原发瘤灶的推荐放疗剂量为 21.6 Gy;对持续存在的转移灶,局部可推量至 30~36 Gy<sup>[55]</sup>。

#### 临床问题 18: 高危 NB 维持治疗的选择策略?

**推荐意见 18:** 推荐采用 GD2 单克隆抗体免疫治疗联合粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 及 13-顺式维 A 酸 (13-cis-RA) 进行维持治疗。高危 NB 巩固阶段后的维持治疗包括抗 GD2 单克隆抗体免疫治疗和 13-顺式维 A 酸口服治疗,用于进一步清除体内微小残留病灶。Hu3F8 是一种人源化 GD2 单克隆抗体,适用于治疗年龄 ≥1 岁、对既往治疗达部分缓解、轻微缓解或疾病稳定的复发性或难治性(累及骨或骨髓)高危 NB 患者。Hu3F8 联合 GM-CSF 治疗高危 NB 可带来明确的生存获益(证据等级:1B)。

**推荐意见说明 18:** GD2 在 NB 细胞表面高度特异性表达(接近 100%),GD2 单克隆抗体是针对 GD2 的免疫靶向药物。根据属源不同,抗 GD2 抗体分为鼠源、嵌合型和人源。目前国际上已获批上市用于临床治疗的 GD2 单克隆抗体分别是 Ch14.18、Ch14.18/CHO 和 Hu3F8<sup>[56]</sup>。其中,Ch14.18/CHO 于

2021 年在中国获批进入临床应用,适用于治疗大于等于 12 月龄、既往接受过诱导化疗且至少获得部分缓解、后续行清髓性治疗和干细胞移植治疗的高危 NB 患者,也适用于治疗伴有或不伴有残留病灶的复发或难治性 NB 患者<sup>[44]</sup>。13-顺式维 A 酸(亦称异维 A 酸)是一种强效分化诱导剂,通过调控细胞分化、增殖与凋亡,诱导神经母细胞瘤分化,发挥抗肿瘤作用。13-顺式维 A 酸用于高危 NB 的维持治疗,每天 2 次口服,每月服用 2 周,口服 6 个月。13-顺式维 A 酸是维生素 A 的衍生物,服用期间会出现维生素 A 过多综合征样反应,应用过程中注意避免同时服用其他含有维生素 A 的药物或营养补充剂<sup>[57]</sup>。在治疗复发性 NB 患者之前,应采取适当措施使活动性进展疾病保持稳定。SIOPEN 研究显示<sup>[58]</sup>,对于清髓性化疗及干细胞移植后的初治高危 NB,采用 Ch14.18/CHO 进行维持治疗,对比未接受免疫治疗者,可带来生存获益。国内推荐 Ch14.18/CHO 联合 13-顺式维 A 酸 ± GM-CSF 用于初治高危 NB 的维持治疗,共 5 个疗程,每疗程 35 d。Hu3F8 联合伊立替康+替莫唑胺,Ch14.18/CHO 单药或联合伊立替康+替莫唑胺治疗复发/难治性高危 NB,均显示了较好客观缓解率<sup>[59]</sup>。ALK 基因改变(突变/扩增)是高危 NB 预后不良的独立预测因子,常与 MYCN 扩增共存。存在 ALK 改变的高危 NB 患者 5 年总生存率(OS)为 28%,而无 ALK 改变者为 51%,这一差异在转移性病例中尤为明显。美国费城儿童医院的一项 I 期临床试验显示,应用第三代 ALK 抑制剂联合化疗(托泊替康+环磷酰胺)治疗 ALK 驱动的难治/复发高危 NB 具有一定疗效:25% 的患者达到最佳疗效(完全缓解+部分缓解),62% 的患者获得临床有效(完全缓解+部分缓解+轻微缓解)<sup>[60]</sup>。

**临床问题 19:** 嵌合抗原受体 T 细胞治疗在 NB 治疗中的应用?

**推荐意见 19:** 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)能特异性识别、结合并杀伤具有特异性表面标志的肿瘤细胞,是治疗难治/复发 NB 的研究热点(证据等级:2C)。

**推荐意见说明 19:** 目前针对 NB 的 GD2、L1-CAM、GPC2、B7-H3 等靶点的 CAR-T 治疗,均有开展的临床前/临床研究。尤其是 GD2-CART 治疗难治/复发 NB 患者的 I/II 期临床试验结果显示了一定有效性,且安全性可控,但目前仍缺乏大规模的研究数据支撑其广泛临床应用<sup>[61]</sup>。

### 3 局限性及展望

本指南严格按照循证医学的方法学原则制订,围绕儿童 NB 诊断和治疗等相关临床问题,提出了 19 条推荐意见,旨在推动我国儿童 NB 诊疗的规范化发展。然而,本指南部分相关推荐意见的强度有限,仍缺乏大规模的前瞻性、多中心随机对照试验研究的支持。随着指南的推广、临床实践的积累以及医学证据的不断演进,本指南将持续完善与更新,以

更好地指导我国儿童 NB 诊疗决策。

**牵头专家:** 游 华 重庆医科大学附属儿童医院

**执笔专家:** 杨秋实 中国人民解放军总医院京西医疗区

**参与本指南制订专家名单(按姓名排序)**

董 瑞 复旦大学附属儿科医院

孔祥如 重庆医科大学附属儿童医院

李 府 山东大学附属儿童医院

毛彦娜 河南省儿童医院

史红鱼 山西省儿童医院,山西省妇幼保健院

沈亚莉 重庆医科大学附属儿童医院

唐翠萍 四川省肿瘤医院·研究所,四川省肿瘤临床医学研究中心,四川省癌症防治中心,电子科技大学附属肿瘤医院

唐燕来 中山大学附属第一医院

王颖洁 大连医科大学附属第二医院

杨大志 重庆医科大学附属儿童医院

游 华 重庆医科大学附属儿童医院

杨秋实 中国人民解放军总医院京西医疗区

张 峰 重庆医科大学附属儿童医院

周建文 河南省儿童医院

章 均 重庆医科大学附属儿童医院

张旭晗 中国科学技术大学附属第一医院

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Bagatell R, Park JR, Acharya S, et al. Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(6):413-433.
  - [2] Garton EM, Cira MK, Loehrer PJ, et al. Global oncology research and training at US National Cancer Institute-designated cancer centres: results of the 2021 Global Oncology Survey[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(10):407-414.
  - [3] Kaye EC, Smith J, Zhou YW, et al. Factors influencing parents' choice of palliative treatment goals for children with relapsed or refractory neuroblastoma: A multi-site longitudinal survey study[J]. Cancer, 2024, 130(7):1101-1111.
  - [4] Kamihara J, Diller LR, Foulkes WD, et al. Neuroblastoma predisposition and surveillance: an update from the 2023 AACR childhood cancer predisposition workshop[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(15):3137-3143.
  - [5] Panagopoulou P, Georgakis MK, Baka M, et al. Persisting inequalities in survival patterns of childhood neuroblastoma in Southern and Eastern Europe and the effect of socio-economic development compared with those of the US[J]. Eur J Cancer, 2018, 96:44-53.
  - [6] 董焱然. 抗 GD2 单抗那西妥单抗治疗神经母细胞瘤临床应用专家共识(2024 年版)[J]. 世界临床药物, 2024, 45(11):1105-1115.
- Dong KR. Expert consensus on the clinical application of anti-GD2 monoclonal antibody naxitumab in the treatment of neuroblastoma (2024 Edition)[J]. World Clinical Drug, 2024, 45(11):1105-1115

- [7] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导思想原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703.  
Chen YL, Yang KH, Wang XQ, et al. Guidelines for the development/revision of clinical diagnosis and treatment guidelines in China(2022 Edition)[J]. Chin Med J, 2022, 102(10): 697-703.
- [8] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. Bmj, 2008, 336(7650): 924-926.
- [9] Croteau N, Nuchtern J, LaQuaglia MP. Management of neuroblastoma in pediatric patients[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2021, 30(2): 291-304.
- [10] Czapiewski P, Kunc M, Haybaeck J. Genetic and molecular alterations in olfactory neuroblastoma: implications for pathogenesis, prognosis and treatment[J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 52584-52596.
- [11] Olsen TK, Otte J, Mei SL, et al. Joint single-cell genetic and transcriptomic analysis reveal pre-malignant SCP-like subclones in human neuroblastoma[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 180.
- [12] 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.
- [13] Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment[J]. Pediatr Clin N Am, 2008, 55(1): 97-120.
- [14] 沈晨凌, 陈佳瑞, 王颖, 等. 原发于颈部的儿童神经母细胞瘤临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2025, 39(4): 344-350.  
Shen CL, Chen JR, Wang Y, et al. Clinical analysis of primary neuroblastoma in children originating from the neck[J]. Clinical otolaryngology head and neck surgery, 2025, 39(4): 344-350.
- [15] Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment[J]. Cell Tissue Res, 2018, 372(2): 195-209.
- [16] Han W. Refractory diarrhea: A paraneoplastic syndrome of neuroblastoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(25): 7929.
- [17] Zhang H, He XX, Miao QL, et al. Analysis of the relationship between MYCN gene and serum NSE and urinary VMA levels and neuroblastoma pathological features and prognosis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024, 70(4): 134-139.
- [18] Li JM, Qi ZL, 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, 49(1): 102.
- [19] 张明, 霍亚玲, 王丽阳. 儿童神经母细胞瘤骨转移的超声图像特征[J]. 中国超声医学杂志, 2025, 41(10): 1194-1197.  
Zhang M, Huo YL, Wang LY. Ultrasound imaging features of bone metastasis in children with neuroblastoma [J]. Chinese Journal of Ultrasound Medicine, 2025, 41(10): 1194-1197.
- [20] Delval A, Touitou T, Gondry-Jouet C, et al. A non-inferiority study of MRI versus CT for staging and image-defined risk factor assessment in the preoperative work-up of abdominopelvic neuroblastoma[J]. Eur J Radiol, 2024, 177: 111580.
- [21] Olecki E, Grant CN. MIBG in neuroblastoma diagnosis and treatment[J]. Semin Pediatr Surg, 2019, 28(6): 150859.
- [22] Wang PP, Li T, Liu ZK, et al. 18f mibg pet/ct outperforming [123i] mibg spect/ct in the evaluation of neuroblastoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imag, 2023, 50(10): 3097-3106.
- [23] Ko KY, Yen RF, Ko CL, et al. Prognostic value of interim 18F-DOPA and 18F-FDG PET/CT findings in stage 3-4 pediatric neuroblastoma[J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(1): 21-25.
- [24] 陈干, 黄慧, 樊金星, 等. 先天性神经母细胞瘤临床病理学特征分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12): 1953-1955.  
Chen G, Huang H, Fan JX, et al. Clinical and pathological characteristics analysis of congenital neuroblastoma[J]. Journal of Practical Cancer, 2021, 36(12): 1953-1955
- [25] Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The international neuroblastoma pathology classification (the shimada system) [J]. Cancer, 1999, 86(2): 364-372.
- [26] 李静羽, 高吉照. PHOX2B 蛋白、MYCN 基因与外周神经母细胞性肿瘤临床病理特征及预后的关系[J]. 重庆医学, 2024, 53(19): 2997-3001.  
Li JY, Gao JZ. The relationship between PHOX2B protein, MYCN gene and clinical pathological characteristics and prognosis of peripheral neuroblastoma[J]. Chongqing Medical Journal, 2024, 53(19): 2997-3001.
- [27] Chen X, Wang HR, Xia YW, et al. The relationship between contrast-enhanced computed tomography radiomics features and mitosis karyorrhexis index in neuroblastoma[J]. Discov Oncol, 2024, 15(1): 201.
- [28] Esposito MR, Aveic S, Seydel A, et al. Neuroblastoma treatment in the post-genomic era[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 14.
- [29] Bhardwaj N, Das G, Srinivasan R. Neuroblastoma-derived v-myc avian myelocytomatosis viral related oncogene or MYCN gene[J]. J Clin Pathol, 2023, 76(8): 518-523.
- [30] Kaneko Y, Knudson AG. Mechanism and relevance of ploidy in neuroblastoma[J]. Genes Chromosom Cancer, 2000, 29(2): 89-95.
- [31] Lopez G, Konkrite KL, Doepner M, et al. Somatic structural variation targets neurodevelopmental genes and identifies SHANK2 as a tumor suppressor in neuroblastoma[J]. Genome Res, 2020, 30(9): 1228-1242.
- [32] Zhang Y, Chen MY, Huang DS, et al. Correlation between ARID1B gene mutation (p.A460, p.V215G) and prognosis of high-risk refractory neuroblastoma[J]. Cell Biol Int, 2023, 47(7): 1222-1228.
- [33] Fetahu IS, Esser-Skala W, Dnyansagar R, et al. Single-cell transcriptomics and epigenomics unravel the role of monocytes in neuroblastoma bone marrow metastasis[J]. Nat Commun, 2023, 14: 3620.
- [34] 赵晓飞, 毛晓燕. MYCN 基因与 PHOX2B 基因联合检测对高危神经母细胞瘤患儿危险度及预后的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(10): 1721-1724.  
Zhao XF, Mao XY. The value of combined detection of MYCN gene and PHOX2B gene in evaluating the risk and prognosis of high-risk neuroblastoma in children[J]. Journal of Practical Cancer, 2023, 38(10): 1721-1724.
- [35] Avanzini S, Dall' Igna P, Bjornland K, et al. Beyond image defined risk factors (IDRFs): a Delphi survey highlighting definition of the surgical complexity index (SCI) in neuroblastoma[J]. Pediatr Surg Int, 2023, 39(1): 191.
- [36] Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: an INRG task force report [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2): 298-303.
- [37] Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The international neuro-

- blastoma risk group (INRG) classification system; an INRG task force report[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2):289-297.
- [38] 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.
- [39] Qi C, Zhao ZW, Qi YW, et al. Identification and verification of international neuroblastoma staging system (INSS) stage-related genes as potential biomarkers for neuroblastoma prognostic models[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13:1502380.
- [40] Lai HA, Sharp SE, Bhatia A, et al. Imaging of pediatric neuroblastoma: a COG diagnostic imaging committee/SPR oncology committee white paper[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70(S4):e29974.
- [41] 国家卫生健康委员会. 儿童神经母细胞瘤诊疗规范(2019年版). [2024-09-01]. [http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2a\\_a6e501603703e](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2a_a6e501603703e)
- National Health Commission. Guidelines for diagnosis and treatment of childhood neuroblastoma (2019 Edition) [2024-09-01]. [http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2a\\_a6e501603703e](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2a_a6e501603703e).
- [42] Qiu B, Matthay KK. Advancing therapy for neuroblastoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(8):515-533.
- [43] Simon T, Hero B, Schulte J, et al. 2017 GPOH guidelines for diagnosis and treatment of patients with neuroblastic tumors[J]. *Klin Padiatr*, 2017, 229(3):147-167.
- [44] 中国抗癌协会小儿肿瘤专委会. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCCC-NB-2021 方案[J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(7):588-598.
- Chinese Anti Cancer Association. Pediatric tumor special committee expert consensus on diagnosis and treatment of childhood neuroblastoma CCCC-NB-2021 protocol[J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2022, 43(7):588-598.
- [45] 王李慧, 陈凯, 张娜等. 单中心儿童高危神经母细胞瘤自体造血干细胞移植的疗效分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(5):476-482.
- Wang LH, Chen K, Zhang N, et al. Analysis of the therapeutic effect of autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma in single center children [J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2023, 25(05):476-482
- [46] Bellini A, Pötschger U, Bernard V, et al. Frequency and prognostic impact of *ALK* amplifications and mutations in the European neuroblastoma study group (SIOPEN) high-risk neuroblastoma trial (HR-NBL1)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(30):3377-3390.
- [47] Matthysens LE, Nuchtern JG, Van De Ven CP, et al. A novel standard for systematic reporting of neuroblastoma surgery: the international neuroblastoma surgical report form (INSRF): a joint initiative by the pediatric oncological cooperative groups SIOPEN, COG, and GPOH [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(3):575-585.
- [48] 秦岚. 局限性神经母细胞瘤影像学危险因素与手术结果及预后关系的研究[D]. 重庆医科大学, 2024. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2024.001746.
- Qin L. Study on the relationship between imaging risk factors, surgical results, and prognosis of localized neuroblastoma[D]. Chongqing Medical University, 2024. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku. 2024.001746.
- [49] Martos M, Cano P, Molino JA, et al. Minimally invasive surgery for pediatric dumbbell neuroblastoma: systematic literature review and report of a single-stage neurosurgical and thoracoscopic approach[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(5):950-957.
- [50] Zhang R, Fang YF, Wu DM, et al. Comparison of the efficacy of minimally invasive and open surgery on children with neuroblastoma: a meta-analysis[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*, 2021, 31(7):829-838.
- [51] Kushner BH, Cheung IY, Modak S, et al. Humanized 3F8 anti-G<sub>D2</sub> Monoclonal antibody dosing with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with resistant neuroblastoma: a phase 1 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):1729.
- [52] Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(7):1007-1013.
- [53] Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. Effect of tandem autologous stem cell transplant vs single transplant on event-free survival in patients with high-risk neuroblastoma: a randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2019, 322(8):746.
- [54] Arumugam S, Manning-Cork NJ, Gains JE, et al. The evidence for external beam radiotherapy in high-risk neuroblastoma of childhood: a systematic review[J]. *Clin Oncol*, 2019, 31(3):182-190.
- [55] Liu KX, Shaaban SG, Chen JJ, et al. Patterns of recurrence after radiotherapy for high-risk neuroblastoma: Implications for radiation dose and field[J]. *Radiother Oncol*, 2024, 198:110384.
- [56] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14):1324-1334.
- [57] Geurten C, Errington J, Barnett S, et al. Spontaneous fractures during 13-Cis retinoic acid therapy for neuroblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70(9):e30430.
- [58] 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.
- [59] Goldsmith KC, Park JR, Kayser K, et al. Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma: phase 1 trial results[J]. *Nat Med*, 2023, 29(5):1092-1102.
- [60] Mora J. Autologous stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma: historical and critical review[J]. *Cancers*, 2022, 14(11):2572.
- [61] Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T cells and T-Cell therapies for cancer: a translational science review[J]. *JAMA*, 2024, 332(22):1924-1935.
- (收稿:2025-12-05;修回:2026-01-07;录用:2026-01-09)  
(责任编辑:周一青)
- 本文引用格式:  
子儿童肿瘤专家组. 儿童神经母细胞瘤诊疗指南(2026年版)[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(2):168-177.