

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.015

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.015>

儿童外周神经母细胞性肿瘤临床病理因素与预后的相关性

方园, 王一真, 黎绍梅

(安徽省儿童医院病理科, 合肥 230051)

[摘要] 目的: 探讨儿童外周神经母细胞性肿瘤临床病理因素与预后的相关性。方法: 收集119例外周神经母细胞性肿瘤患儿的年龄、性别、发病部位、临床分期、病理类型、核碎裂指数(mitosis karyorrhexis index, MKI)、Ki-67指数、治疗方式以及预后情况, 通过绘制Kaplan-Meier生存曲线、进行Log-rank χ^2 检验以及Cox回归模型分析, 探讨影响患儿预后的相关因素。结果: 119例患儿中男72例、女47例, 年龄平均28.07个月, 生存时间平均48.74个月。单因素分析显示年龄、部位、临床分期、Ki-67指数及治疗方式与预后有一定相关性, 多因素分析显示临床分期与治疗方式是预后的独立影响因素($P<0.05$)。结论: 外周神经母细胞性肿瘤儿童常见且病死率高, 尽早诊断、明确分期, 并综合检查结果制订合适的治疗方式, 对于改善患儿预后具有一定的临床意义。

[关键词] 儿童; 外周神经母细胞性肿瘤; 临床病理因素; 预后

Correlation between clinicopathological factors and prognosis in children's peripheral neuroblastic tumors

FANG Yuan, WANG Yizhen, LI Shaomei

(Department of Pathology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China)

Abstract **Objective:** To investigate the correlation between clinicopathological factors and prognosis in children's peripheral neuroblastic tumors. **Methods:** The age, sex, location, clinical stage, pathological type, mitosis karyorrhexis index (MKI), Ki-67 index, treatment and prognosis of peripheral neuroblastic tumors in 119 cases were collected. Then Kaplan-Meier survival curves were drawn, with the Log-rank χ^2 test and Cox regression model were used to explore the factors that may influence the prognosis of patients. **Results:** There were 72 boys and 47 girls with an average age of 28.07 months and an average survival time of 48.74 months. Univariate analysis showed that age, location, clinical stage, Ki-67 index and treatment were associated with prognosis. While multivariate analysis showed that clinical stage and treatment were independent prognostic factors ($P<0.05$). **Conclusion:** Peripheral neuroblastic tumors, which are common in pediatric patients, usually have a high mortality rate. Early diagnosis and clear staging, combining with appropriate treatments result from comprehensive examinations, may have a certain clinical significance for improving the prognosis of pediatric patients.

Keywords children; peripheral neuroblastic tumor; clinicopathological factor; prognosis

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-08

通信作者 (Corresponding author): 方园, Email: 522656049@qq.com

外周神经母细胞性肿瘤(peripheral neuroblastic tumor, pNT)是儿童最常见的颅外实体肿瘤,它是一种起源于原始神经嵴的胚胎性肿瘤,发生于肾上腺髓质及沿脊柱旁交感神经链分布的区域。临床主要表现为肾上腺、腹膜后、纵隔以及少数其他部位的肿块。病理组织学上分为神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)、节细胞神经母细胞瘤(ganglioneuroblastoma, GNB)以及节细胞神经瘤(ganglioneuroma, GN)。其中NB与GNB为恶性,GN为良性,然而NB具有明显的生物学行为异质性,一些病例可不经治疗自行消退,但大部分进展迅速,预后差。根据INSS国际分期系统^[1],分为I, II, III, IV和IVs期。虽然发病年龄、分期以及MYCN扩增被认为是评价神经母细胞性肿瘤预后的三大最有力因素,但具体的病理分型、核碎裂指数(mitosis karyorrhexis index, MKI)、Ki-67指数以及治疗方式等与神经母细胞性肿瘤预后的相关性研究较少或存在一定的争议,因此我们收集了119例外周神经母细胞性肿瘤的临床、病理、治疗以及预后资料,通过绘制Kaplan-Meier生存曲线、进行Log-rank χ^2 检验以及Cox回归模型分析,探讨影响患儿预后的相关因素。

1 对象与方法

1.1 对象

收集安徽省儿童医院2013至2018年间经病理确诊为NB和GNB的病例共119例,包括患儿的年龄、性别、发病部位、临床分期、病理类型、MKI、Ki-67指数、治疗方式以及预后情况。本研究获得安徽省儿童医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

通过查阅病历档案获得患儿年龄、性别、发病部位、临床分期、治疗信息。

通过查阅病理报告档案和复查病理切片确定病理类型、MKI以及Ki-67指数。所有切片经HE常规染色,于显微镜下观察,并分为NB和GNB两种病理类型。通过计数5 000个神经母细胞中有丝分裂和核分裂的比例,计算每例MKI^[2], <2%为低MKI, 2%~4%为中MKI, >4%为高MKI。运用SP法进行Ki-67免疫组织化学染色,抗体购自福州迈新有限公司。

电话随访患儿的预后情况。最后随访日期为2019年3月。

1.3 统计学处理

整理数据进行统计学分析,绘制Kaplan-Meier生存曲线、进行Log-rank χ^2 检验以及Cox回归模型分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床与病理基本资料

119例患儿中,男72例、女47例,平均年龄28.07个月;发生于纵隔26例、肾上腺55例、腹膜后23例、其他部位15例;临床I+II+IVs期37例,III+IV期72例;病理类型NB 87例、GNB 32例;低MKI 81例、中MKI 31例、高MKI 6例;平均Ki-67指数37.25%,其中41例 $\leq 25\%$, 36例26%~50%, 32例>50%;治疗上只行手术切除26例,先手术切除后化疗35例,先化疗后手术切除39例,只行化疗8例以及3例未行治疗;随访结果生存76例,死亡34例,失访9例,平均生存时间48.74个月(表1)。

2.2 临床病理相关单因素与预后的关系

Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示(表2):年龄 ≤ 18 个月的平均生存时间66.842个月,显著高于>18个月的35.369个月;发生于纵隔的平均生存时间66.132个月,高于肾上腺、腹膜后和其他部位的平均生存时间;临床I+II+IVs期的平均生存时间69.84个月显著高于III+IV期的36.629个月(图1);Ki-67指数 $\leq 25\%$ 和26%~50%的平均生存时间约55个月,高于>50%的平均生存时间;手术和先手术后化疗的平均生存时间高于先化疗后手术、化疗、未治疗的平均生存时间(图2);以上差异均具有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 Cox回归模型多因素分析

选择Cox回归模型继续研究年龄、部位、临床分期、Ki-67指数、治疗方式对患儿生存时间的影响,结果显示临床分期是生存状态的独立影响因素,I+II+IVs期的患儿死亡的可能性只有III+IV期患儿的3.7%;治疗方式是生存状态的独立影响因素,先化疗后手术的患儿死亡的可能性只有未治疗患儿的6.2%;差异均有统计学意义($P<0.05$,表3)。

表1 临床与病理基本资料

Table 1 Clinical and pathological data of 119 patients

指标	n	%	均值
性别			
男	72	60.5	—
女	47	39.5	—
年龄/月			28.07
≤18	49	41.2	
>18	70	58.8	
部位			
纵隔	26	21.8	—
肾上腺	55	46.2	—
腹膜后	23	19.3	—
其他	15	12.6	—
临床分期			
I	14	11.76	—
II	12	10.08	—
III	18	15.13	—
IV	54	45.38	—
IVs	11	9.24	—
NA	10	8.40	—
病理类型			
NB	87	73.11	—
GNB	32	26.89	—
MKI			
低	81	68.07	—
中	31	26.05	—
高	6	5.04	—
NA	1	0.84	—
Ki-67指数/%			37.25
≤25	41	34.45	
26~50	36	30.25	
>50	32	26.89	
NA	10	8.40	
治疗方式			
手术	26	21.85	—
先手术后化疗	35	29.41	—
先化疗后手术	39	32.77	—
化疗	8	6.72	—
未治疗	3	2.52	—
NA	8	6.72	—

表2 临床病理单因素与预后的相关性

Table 2 Correlation between each clinicopathological factor and prognosis

指标	平均生存时间/月	中位生存时间/月	Log-rank χ^2	P
性别			0.421	0.516
男	50.185	—		
女	40.144	—		
年龄/月			18.725	<0.001
≤18	66.842	—		
>18	35.369	25		
部位				
纵隔	66.132	—		
肾上腺	40.34	35	8.506	0.037
腹膜后	39.893	39		
其他	43.58	—		
临床分期			20.207	<0.001
I+II+IVs期	69.84	—		
III+IV期	36.629	34		
病理类型			2.344	0.126
NB	46.534	—		
GNB	45.262	—		
MKI			0.914	0.633
低	47.498	—		
中	44.712	—		
高	49.6	—		
Ki-67指数/%			18.558	<0.001
≤25	55.075	—		
26~50	55.92	—		
>50	31.879	25		
治疗方式			49.689	<0.001
手术	66.577	—		
先手术后化疗	51.387	—		
先化疗后手术	38.487	34		
化疗	8.65	11		
未治疗	18.333	7		

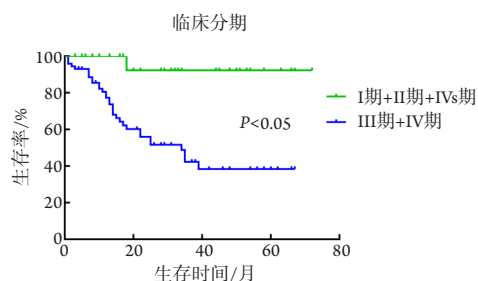


图1 不同临床分期患儿生存曲线

Figure 1 Survival curves of patients with different INSS stages

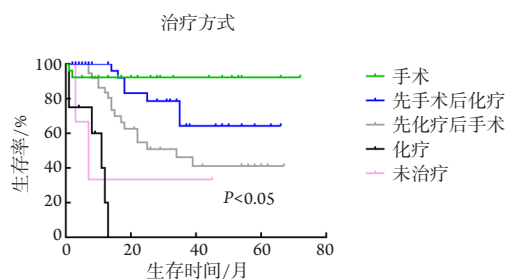


图2 不同治疗方式患儿生存曲线

Figure 2 Survival curves of patients with different treatments

表3 Cox回归模型多因素分析

Table 3 Multi-factor analysis of Cox's regression model

指标	B	P	HR	HR的 95%CI
年龄/月				
≤18	-1.311	0.080	0.270	0.062~1.171
>18	0		1	
部位				
纵隔	-1.974	0.078	0.139	0.015~1.251
肾上腺	-0.991	0.176	0.371	0.088~1.559
腹膜后	-0.938	0.226	0.391	0.086~1.789
其他	0		1	
临床分期				
I期+II期+IVs期	-3.293	0.009	0.037	0.003~0.436
III期+IV期	0		1	
Ki-67指数/%				
≤25	-1.185	0.136	0.306	0.064~1.454
26~50	-0.439	0.501	0.645	0.179~2.317
>50	0		1	
治疗方式				
手术	-1.518	0.292	0.219	0.013~3.698
先手术后化疗	-2.647	0.058	0.071	0.005~1.096
先化疗后手术	-2.778	0.033	0.062	0.005~0.799
化疗	-0.628	0.655	0.534	0.034~8.380
未治疗	0		1	

3 讨论

在儿童, 外周神经母细胞性肿瘤(pNT)常见, 其中NB占儿童恶性肿瘤的8%~10%, 及儿童因肿瘤死亡总数的10%^[3], 作为一组极具临床异质性特

征的肿瘤, 值得人们关注与研究。研究^[4-5]表明: 年龄是决定预后的重要因素, 18个月以下的患儿即使存在转移(如骨髓受累<10%), 也有较好的预后, 而发生于婴儿尤其是新生儿的局部肿瘤经常可以自发性消退。相比之下, 发生于年龄较大患

儿的肿瘤更具侵袭性和难治性。与文献[4-5]报道基本一致,本文中 ≤ 18 个月以下患儿预后较好,年龄 ≤ 18 个月的平均生存时间66.842个月,明显高于 >18 个月的35.369个月。但在后续的多因素分析中,未能提示年龄是患儿生存状态的独立影响因素。该因素是否与遗传易感性相关以及如何对预后产生影响,值得进一步研究。

肾上腺是最常见的原发部位(40%),其次是腹膜后(25%)、纵隔(15%)、颈部(5%)和盆腔(5%)交感神经节^[6-7]。原发部位是预后的重要影响因素,在一份来自国际神经母细胞瘤风险组的报告^[8]中,肿瘤位于肾上腺的总体生存率与无事生存率均低于位于胸部纵隔者。国内相关研究^[9]也发现:发生于纵隔的肿瘤预后好于其他部位。本文中位于纵隔者26例(21.8%),平均生存时间66.132个月,显著高于肾上腺、腹膜后和其他部位的平均生存时间,但未能提示其可作为独立影响因素。分析肿瘤位于纵隔预后好的原因,某种程度上可能是由于纵隔部位的肿瘤常常会导致Horner综合征(单侧上睑下垂、面部无汗等)或者严重的呼吸道症状,从而促使患儿及时就诊,及早发现和处理。

据报道^[10-11],临床分期中I, II, IVs期患儿的总体生存率可达80%~90%,但III, IV期5年生存率仅为35%~50%,仍然面临高复发率和病死率的困境。对于分期的独立预后价值, Cohn等^[12]在INRG数据库分析中证实了这一点,该分析报告了INSS分期中I, II, III, IVs期的无事生存率和总体生存率分别为83%和91%,明显高于IV期的35%和42%。此外,单纯IVs期的患者,即原发灶局限且仅转移至肝、皮肤和骨髓的婴儿(<1 岁)在大多数情况下预后非常好^[13]。本研究结果显示:I+II+IVs期的平均生存时间显著高于III+IV期,且临床分期是生存状态的独立影响因素。因此,通常在初步诊断时进行全面的身体检查,包括影像、骨髓穿刺及其他转移灶的活检等,以明确患儿分期和评估预后。同时,本研究中IV期患儿54例,占45.38%,如此大量的患儿发现迟、就诊晚,致疾病进展迅速,多数死于肿瘤终末期恶液质等。提示开展肿瘤筛查的重要性,如能在肿瘤I, II期及时发现、诊断,并进行早期治疗干预,相信对提高患儿生存率和改善预后会有一定的帮助。

Ki-67是目前最常用的细胞增殖标志物,表达在所有活动的细胞周期(G_1 , S, G_2 和M期),而在 G_0 期不表达^[14]。Ki-67指数主要用于判断肿瘤细胞的增殖活性,是某些恶性肿瘤预后的重要参考指标之一。对于其在神经母细胞性肿瘤预后中的预测作

用,学者们通过结合生存情况进行了一些研究,但结果不尽相同。Krams等^[15]和Rudolph等^[16]均发现低Ki-67指数者预后好,而高Ki-67指数则对应预后不良,认为Ki-67具有判断神经母细胞性肿瘤预后的意义,并且是一项独立预后指标。而另一项研究^[17]显示:在多个影响因素(包括Ki-67指数)中,只有INSS分期和组织学亚型是影响总体生存率的最重要因素。本研究中Ki-67指数 $\leq 25\%$ 和 $26\% \sim 50\%$ 的平均生存时间高于 $>50\%$ 的平均生存时间,但未能提示其独立预后因素的作用。基于Ki-67与神经母细胞性肿瘤预后的关系尚无明确结论与共识,未来仍需大数据多中心的研究进一步验证。

神经母细胞性肿瘤的治疗方式多样,目前主要还是手术、化学药物治疗(以下简称“化疗”)和放射治疗。根据风险分层的不同,可选择不同的治疗方式:如低风险患儿仅手术切除就足够了^[18];中风险组应先行手术切除然后行12~24周的化疗^[19];对于高风险组通常先行活检术,后进行诱导化疗(顺铂、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和依托泊苷),在化疗4周后行手术切除残留病灶,最后维持疗法完成治疗过程^[20]。本研究中手术和先手术后化疗的平均生存时间高于先化疗后手术、化疗、未治疗的平均生存时间。多因素分析显示治疗方式是生存状态的独立影响因素,先化疗后手术的患儿死亡的可能性仅仅只有未治疗患儿的6.2%。该结果与临床分期有着密不可分的关系,因为仅手术和先手术后化疗的患儿一般处于I, II或IVs期,而先活检、诱导化疗再手术清除病灶者多处于III, IV期,并且少数未治疗的患儿也是处于肿瘤终末期或家长放弃治疗后死亡。故研究治疗方式对预后的影响应结合临床分期综合分析。

年龄、部位、临床分期、Ki-67指数与治疗方式对神经母细胞性肿瘤预后有一定影响,其中临床分期与治疗方式是预后的独立影响因素。尽早诊断、明确分期,并综合检查结果制订合适的治疗方式,对于改善患儿预后具有一定的临床意义。

参考文献

1. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment[J]. *Prog Clin Biol Res*, 1994, 385: 363-369.
2. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with

- peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group[J]. *Cancer*, 2001, 92(9): 2451-2461.
3. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23): 2202-2211.
 4. 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.
 5. Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9): 1504-1510.
 6. Alexander F. Neuroblastoma[J]. *Urol Clin North Am*, 2000, 27(3): 383-392.
 7. Schulte JH, Eggert A. Neuroblastoma[J]. *Crit Rev Oncog*, 2015, 20(3/4): 245-270.
 8. Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, et al. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(28): 3169-3176.
 9. 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.
SUN Qing, HUA Ying, XIE Yao, et al. Analysis of therapeutic response on childhood neuroblastoma with multidisciplinary therapy[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2015, 20(5): 251-255.
 10. Ladenstein R, Philip T, Lasset C, et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3): 953-965.
 11. Henderson TO, Bhatia S, Pinto N, et al. Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with neuroblastoma: a Children's Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1): 76-82.
 12. 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.
 13. Evans AE, Chatten J, D'Angio GJ, et al. A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the children's hospital of philadelphia[J]. *Cancer*, 1980, 45(5): 833-839.
 14. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67[J]. *J Immunol*, 1984, 133(4): 1710-1715.
 15. Krams M, Hero B, Berthold F, et al. Proliferation marker Ki-S5 discriminates between favorable and adverse prognosis in advanced stages of neuroblastoma with and without MYCN amplification[J]. *Cancer*, 2002, 94(3): 854-861.
 16. Rudolph P, Lappe T, Hero B, et al. Prognostic significance of the proliferative activity in neuroblastoma[J]. *Am J Pathol*, 1997, 150(1): 133-145.
 17. Burgues O, Navarro S, Noguera R, et al. Prognostic value of the International Neuroblastoma Pathology Classification in Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor) and comparison with other prognostic factors: a study of 182 cases from the Spanish Neuroblastoma Registry[J]. *Virchows Arch*, 2006, 449(4): 410-420.
 18. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis and treatment[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2008, 55(1): 97-120.
 19. Modak S, Cheung NK. Neuroblastoma: therapeutic strategies for a clinical enigma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(4): 307-317.
 20. Kushner BH, Cohn SL, Matthay KK, et al. Risk status and surgical intervention[M]//Cheung I, Cohn SL. *Neuroblastoma*. Heidelberg: Springer Press, 2005: 155.

本文引用: 方园, 王一真, 黎绍梅. 儿童外周神经母细胞性肿瘤临床病理因素与预后的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(12): 2727-2732. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.015

Cite this article as: FANG Yuan, WANG Yizhen, LI Shaomei. Correlation between clinicopathological factors and prognosis in children's peripheral neuroblastic tumors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(12): 2727-2732. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.015