

儿童神经母细胞瘤诊疗规范

(2019 年版)

一、概述

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是婴幼儿最常见的颅外实体肿瘤, 占儿童恶性肿瘤的 8%~10%。NB 是一组临床表现及预后差异很大的疾病, 从肿瘤播散、转移、患儿死亡, 到肿瘤发展成熟为良性的节细胞神经瘤或自发消退等不同临床转归。NB 来源于未分化的交感神经节细胞, 故凡有胚胎性交感神经节细胞的部位, 都可发生肿瘤。肾上腺是最常见的原发部位, 其次是腹部交感神经节、胸部交感神经节、颈部交感神经节和盆腔交感神经节, 约 1% 的病人未能发现原发肿瘤。NB 可转移至淋巴结、骨髓、骨骼、硬脑膜、眼眶、肝脏和皮肤, 少数情况下也会转移至肺部和颅内。

儿童 NB 治疗难度大、单一的治疗预后差, 临床需要包括外科、内科、放疗科、移植科以及影像科、病理科、营养科、心理科、疼痛科等多学科的联合诊疗模式, 才能规范 NB 的诊治。

二、适用范围

经肿瘤组织病理学确诊, 或经影像、骨髓、尿儿茶酚胺代谢产物等检查确诊的儿童 NB。

三、NB 诊断

（一）临床表现

根据原发肿瘤和转移瘤灶的部位及范围，临床表现有所不同。局限性肿瘤患者可无症状，肿瘤晚期的儿童在就诊时一般状况差，通常有全身症状。

1. 一般症状：不规则发热、乏力、消瘦、纳差、贫血、骨痛、头痛、恶心、呕吐、腹泻等；

2. 肿瘤压迫的症状：腹部肿瘤可表现为腹部疼痛或胀满感，腹部肿块，甚至肠梗阻、便秘、排尿困难等；胸部肿瘤可表现咳嗽、喘憋、呼吸困难等；颈部肿瘤可出现 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；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；

3. 肿瘤浸润、转移瘤的症状：NB 常见的转移部位为骨髓、骨骼、肝、皮肤和淋巴结。肿瘤转移至骨和骨髓可表现肢体疼痛、跛行。肿瘤浸润眶周骨可引起特征性的眶周瘀斑（浣熊眼）、眼球突出。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；

4. 儿茶酚胺代谢率增高的症状：包括发作性多汗、兴奋、心悸、面部潮红、苍白、头痛、高血压及心动过速等；

5. 其他原因不能解释的分泌性腹泻：是一种副肿瘤综合征，肿瘤分泌血管活性肠肽（vasoactive intestinal polypeptide, VIP）而表现顽固腹泻；

6. 有些病例合并眼阵挛-肌阵挛综合征：是一种副肿瘤综合征，发生于 1%~3% 的 NB 儿童。表现为快速的舞蹈样眼球运动，累及肢体或躯干的肌阵挛，和（或）共济失调。

（二）实验室检查。

1. 病理组织学检查：肿块切除、切开活检或穿刺活检病理检查。

（1）基本组织学类型：包括神经母细胞瘤（neuroblastoma, NB）、节细胞性神经母细胞瘤（ganglioneuroblastoma, GNB）、神经节细胞瘤（ganglioneuroma, GN）三个基本组织学类型。

（2）Shimada 分类：新修订的神经母细胞瘤病理学国际分类方案中，将神经母细胞瘤分为 4 个组织病理类型，即 NB（雪旺氏基质贫乏型）、GNB 混杂型（雪旺氏基质丰富型）、GN（雪旺氏基质为主型）成熟型、GNB 结节型（包括雪旺氏基质贫乏型和雪旺氏基质丰富型）。前三型代表了神经母细胞瘤的成熟过程，最后一型为多克隆型。

（3）预后分级：

①预后良好组（FH）包括：年龄 < 1.5 岁，弱分化或分化中的 NB，核分裂核碎裂指数（MKI）为低或中；年龄 1.5 ~ 5 岁，分化中的 NB，MKI 低；GNB 混杂型；GN；

②预后不良组（UFH）包括：NB，MKI 高；NB，MKI 为中，年龄 1.5 ~ 5 岁；未分化或分化差型 NB，年龄 1.5 ~ 5 岁；所有 > 5 岁的 NB；GNB 结节型；

③核分裂核碎裂指数(MKI): 低 $<100/5000$; 中 $100\sim 200/5000$; 高 $>200/5000$ 。

2. 肿瘤的生物学标记

(1) 尿儿茶酚胺及其代谢产物(VMA/HVA): 最常见的是VMA增高, 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, 并用以检测对治疗的反应;

(2) 神经元特异性烯醇化酶(NSE): 血清NSE也是神经母细胞瘤的重要标志物之一, 但并不特异;

(3) 其他: 血乳酸脱氢酶(LDH)是一种非特异肿瘤标志物, 对预后判断有判断价值。晚期神经母细胞瘤患儿常有血清铁蛋白(SF)增高, 经治疗达临床缓解时SF可下降至正常。

3. 骨髓检查

(1) 骨髓细胞形态学: 骨髓穿刺可见瘤细胞集结成团, 形似菊花环。但如瘤细胞少而分散, 则不易辨认。检测时建议选择2个不同的位置穿刺, 以最大限度获得骨髓是否受累依据;

(2) 骨髓活检: 一般在髂后上嵴进行, 以进一步明确骨髓是否受累。

4. 影像学检查

(1) 原发肿瘤及转移瘤灶的B超、CT或MR平扫或增强检查, 确定肿瘤的位置、周围组织受累程度, 以及肿瘤转移的情况;

(2) 同位素骨扫描: 检测有无肿瘤转移至骨骼;

(3) ^{123}I -MIBG 扫描: ^{123}I -MIBG 扫描在骨骼评估方面优于锆扫描, 其检测转移性病灶的敏感性和特异性更高(有条件的单位可行 ^{123}I -MIBG 检查)。

5. 脏器功能检查

(1) 血常规检查: 血常规可表现贫血, 少数患儿表现血小板减少。晚期、广泛转移的患者 C 反应蛋白往往升高;

(2) 血生化检查: 肝肾功能、乳酸脱氢酶(LDH)、电解质是必查项目。肿瘤负荷大的患者可出现血尿酸及 LDH 水平增高;

(3) 凝血功能: 包括 PT、APTT、FIB、D-二聚体等, 部分 NB 患儿会出现 FIB 的降低及 D-二聚体升高;

(4) 心电图、心脏彩超: 了解心功能、心率/心律情况;

(5) 听力检查: 铂类化疗药物对儿童听力有一定影响, (建议在有检测条件的单位进行检查)。

6. 遗传学检查

(1) 染色体数量和质量异常, 包括 1p、3p、4p 或 11q 缺失; 1q、2p 或 17q 获得等(此处非必选, 各地可选做 1p 和 11q);

(2) *N-Myc* 基因检查: 目标基因拷贝数等于 2 号染色体拷贝数, 即 ≤ 2 为阴性; 拷贝数为 3~9 为获得; 拷贝数为 2 号染色体的 5 倍或以上, 即 ≥ 10 为扩增。

FISH 方法检测肿瘤组织 *N-Myc* 基因、1p 和 11q 等。有骨髓转移的病人, 也可选择骨髓组织进行上述基因检测;

(3) 肿瘤组织 DNA 倍数：有条件的单位可以检测，建议在 1 岁以下的患儿中开展。

7. MRD 检测及监测

有条件的单位，可做 GD2 的免疫细胞学，应用 PCR 方法检测外周血和（或）骨髓 PHOX2B 等标志物以了解肿瘤负荷情况，也可以应用流式细胞仪进行骨髓 MRD 监测。

(三) 儿童 NB 的诊断标准

具有上述典型的临床表现和影像学表现，确诊神经母细胞瘤需满足以下条件之一：

1. 常规 HE 切片，光镜下观察能够明确诊断 NB 的病例加上或不加上免疫组织化学染色、电镜检查。

2. 骨髓涂片或活检显示特征性神经母细胞，同时发现患儿有尿液（或血清）儿茶酚胺或其代谢物水平同步明显升高（建议仅限于少数病情重，不能承受活检手术者）。

在病人情况容许的条件下，最好做肿瘤组织病理活检，并进行病理分型。单纯骨髓活检诊断是不能进行病理分型。

(四) 鉴别诊断

以腹部肿块为主要症状的，需与其他腹部肿瘤相鉴别，如肾母细胞瘤、生殖细胞肿瘤等。以发热、腹痛、右上腹肿块就诊的，需与肝母细胞瘤、肝脓肿、肝癌鉴别。病变位于胸部、纵膈时，应与淋巴瘤、生殖细胞肿瘤鉴别。以发热、骨痛、全身症状为主诉者，则需与风湿热、急性白血病、骨髓炎相鉴别。骨髓转移必须与以下肿瘤骨髓受累相鉴别，如

淋巴瘤、小细胞骨肉瘤、尤文肉瘤家族肿瘤、横纹肌肉瘤。

（五）临床治疗反应评估时间点及方法

治疗中肿瘤病灶的监测和评估

1. 每2疗程复查受累部位的影像学（B超、增强CT或MRI）；
2. 有骨髓侵犯者，每2疗程复查骨髓常规、MRD；
3. 每2疗程复查血NSE、LDH、尿VMA/HVA；
4. 每3月复查头颅MRI；
5. 骨骼侵犯者间隔6个月后复查骨扫描；
6. 停化疗前行¹²³I-MIBG扫描。

四、临床危险度分层

（一）神经母细胞瘤国际委员会临床分期（见附表1）
（International Neuroblastoma Staging System, INSS）

（二）影像学定义的危险因素（Image-Defined Risk Factors, IDRFs）

1. 单侧肿瘤延伸到两个体腔：颈部到胸腔，胸腔到腹腔，腹腔到盆腔；

2. 颈部：肿瘤包绕颈动脉、和（或）椎动脉、和（或）颈内静脉；肿瘤蔓延到颅底；肿瘤压迫气管；

3. 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；

4. 胸部：肿瘤包绕主动脉和（或）主支；肿瘤压迫气管和（或）主支气管；低位后纵膈肿瘤，侵犯T9和T12肋椎

连接处；明显的胸膜浸润，有或无肿瘤细胞；

5. 胸腹连接处：肿瘤包绕主动脉和（或）腔静脉；

6. 腹部和盆腔：肿瘤浸润肝门和（或）肝十二指肠韧带；肿瘤在肠系膜根部包绕肠系膜上动脉；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；肿瘤包绕髂血管；盆腔肿瘤越过坐骨切迹；腹水，有或无肿瘤细胞；

7. 哑铃状肿瘤伴有脊髓压迫症状，椎管内肿瘤扩展导致超过三分之一的椎管被侵犯，软脑膜间隙被闭塞，或脊髓 MRI 信号异常；

8. 临近器官/组织受累：包括心包、膈肌、肾脏、肝、十二指肠、胰腺阻塞、肠系膜和其他内脏侵犯。

（三）神经母细胞瘤国际委员会危险度分期系统（International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS）（见附表 2）

（四）神经母细胞瘤国际委员会危险度分组（见附表 3）

五、治疗

目前国际上儿童 NB 的治疗原则相似，该规范的治疗原则和细则重点参考欧洲 NB 方案、COG 方案和 CCCG-NB 方案，提供的以下治疗方案各医院根据各自情况选择应用。部分病人可结合所在医院实际情况适当改良。在一些特殊治疗，例如自体干细胞移植和维甲酸维持等治疗时，建议重点参考 CCCG 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识（中华小儿外科杂志

2015 年 1 月第 36 卷第 1 期) 的相关细则。

(一) 手术治疗

术前需矫正贫血及代谢紊乱，约 5% 患儿并发高血压，亦需控制。如果存在 IDRFs 中的一项或多项应推迟手术，通过化疗降低手术并发症的危险性后再手术治疗。整体切除原发瘤灶及区域内转移淋巴结是最好的治疗方法，如果手术并发症不可以接受，则行部分切除，残留部分通过放化疗继续治疗。通过化疗使转移瘤灶局限，可行手术切除转移瘤灶，比如肝或肺孤立病灶，颈部转移灶可行广泛淋巴结清扫术。

(二) 放射治疗

NB 对放疗敏感，所有高危组患儿均需在强化疗结束后接受原发肿瘤部位、持续存在的转移灶的放疗。紧急放射治疗仅在具有威胁生命和器官的症状并且对化疗没有反应的情况下进行。如出现脊髓压迫症状者对化疗无效或者手术无法改善症状的情况下，也可以进行紧急放疗。晚期患者或骨骼已经受到癌细胞破坏的 NB 儿童，局部放疗暂时控制肿瘤可减轻疼痛。中危组患儿年龄大于 18 个月，L2 期伴有预后不良病理类型者原发灶需要局部放疗。

注：原发瘤灶放疗剂量：20~25Gy，采用分次照射，单次剂量因患儿年龄而异，最高不超过 180cGy。转移灶放疗剂量：不超过 20Gy。

(三) 系统化疗

1. 初次化疗前准备

(1) 病史需包括：过去健康状况、家族中肿瘤性疾病史及有关接触有害理化因素的生活社会环境；

(2) 专科体检：如原发肿瘤、转移灶的体征；皮肤、黏膜、骨骼、肝、脾、淋巴结大小；神经系统体征；心率、呼吸、血压、身长、体重、体表面积；

(3) 实验室检查：肿瘤病理（如果病理诊断病例）、血常规+CRP（输血前）、骨髓检查、肿瘤组织（或骨髓）FISH检测、尿 VMA/HVA、NSE；血液生化检查、输血前相关传染病筛查、凝血功能、心电图、心脏彩超、听力；

(4) 影像学检查：原发瘤灶、转移瘤灶影像学（B超、增强 CT 或 MRI）；骨扫描；头颅 MRI； ^{123}I -MIBG（酌情）；PET-CT（酌情）；

(5) 其他：对患儿进行营养状态及体能状态评估，积极改善机体状况，酌情输红细胞、血小板及其他支持治疗。化疗前行 PICC 置管或植入输液港。积极清除感染灶和潜伏感染灶，如龋齿等。病情解释及心理疏导。疼痛评估及干预等。

2. 化疗方案

(1) 低、中危组治疗：CBVP 和 CAD0，每 21 天 1 疗程，具体药物见以下：

①CBVP 方案：卡铂 $200\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [年龄 ≤ 12 月， $6.6\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]，静脉滴注，第 1~3 天；依托泊苷 $150\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [年龄 ≤ 12 月， $5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]，静脉滴注，第 1~

3 天;

②CAD0 方案: 长春新碱 $1.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$ [年龄 ≤ 12 月, $0.05 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$], 静脉推注, 第 1 天、第 15 天; 阿霉素 $25 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [年龄 ≤ 12 月, $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 静脉滴注 6 小时, 第 1~2 天; 环磷酰胺 $750 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [年龄 ≤ 12 月, $30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 静脉滴注 1 小时, 第 1~2 天; 美司钠 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注 CTX 0、4、8 小时, 第 1~2 天;

注: 上述方案实施期间需要进行水化、碱化。

③未行肿瘤切除的患者, 术前化疗 2~3 疗程, 可行手术切除, 术后根据残留病灶情况酌情给予 2~3 疗程化疗。已经于病初行肿瘤完全切除患者, 低危组给予 2~4 疗程化疗, 中危组给予 4~6 疗程化疗。

注: 中低危组的小婴儿 (年龄 ≤ 6 个月) 化疗剂量酌情减为总剂量的 50%~75%。

(2) 高危组化疗方案: CAV 和 CVP 方案, 每 21 天 1 疗程, 具体药物见下:

①CAV 方案: 长春新碱 $1.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{天})$ (Max $2 \text{ mg}/\text{天}$), 静脉滴注半小时, 第 1 天; 阿霉素 $25 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{天})$, 静脉滴注 12 小时, 第 1~2 天; 环磷酰胺 $1.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{天})$, 静脉滴注 6 小时, 第 1~2 天; 美司钠 $400 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{天})$, 静脉滴注 CTX 0、3、6、9 小时, 第 1~2 天;

注: 上述方案实施期间需要进行水化、碱化

②CVP 方案: 顺铂 $50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{天})$, 静脉滴注, 第 1~

4 天；依托泊苷 $200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{天})$ ，静脉滴注，第 1~3 天；

注：上述方案实施期间需要进行水化、镁化。顺铂前给予甘露醇静脉滴注。

注：高危组体重小于 12 公斤患儿，化疗剂量减为总剂量的 66%~75%。

③ 高危组化疗顺序如下：CAV-CAV-CVP-CAV-CVP-CAV-CVP。病初未行手术切除患者，可于化疗 3~4 疗程后，肿瘤标记物下降，骨髓转阴，转移灶局限的情况下，行手术切除瘤灶；有条件医院可酌情应用含拓扑替康的化疗方案。总疗程 8~10 个。

④ 自体外周血造血干细胞移植（有条件儿童或肿瘤专科医院可以选择）：

注：高危组 NB 患者可接受自体外周血造血干细胞移植，其本质是巩固化疗，以进一步清除残留病灶，提高生存率。准备行移植的患者，可于肿瘤切除术后，肿瘤标记物阴性，外周血 MRD 阴性，转移灶控制良好，完成第 5 疗程的 CVP 化疗后行自体外周血干细胞采集术。并于完成 7 疗程的强化疗后行自体外周血造血干细胞移植。

⑤ 13-顺式维甲酸维持治疗：

13-顺式维甲酸是一种强分化诱导剂，具有控制细胞分化、增殖和凋亡的能力，它可以诱导神经母细胞瘤分化，达到治疗肿瘤作用。剂量 $160 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [年龄 $\leq 12 \text{ kg}$ ，5.33

mg/ (kg · d)]，每天 2 次口服，连续服用 14 天，停 14 天，28 天为一个周期，共 6~9 个疗程，最好与食物同时服用。

六、并发症及辅助治疗

（一）急性肿瘤溶解综合征

对化疗敏感的肿瘤在初始治疗时，大量肿瘤细胞溶解坏死，引起高尿酸血症、高磷血症、低钙血症、低镁血症及尿酸结晶堵塞肾小管，严重时导致急性肾功能衰竭。需积极预防和处理。

1. 肿瘤溶解综合征预防：①可给予别嘌呤醇口服，直到确认肿瘤负荷明显下降；②水化：2000~3000 ml/m²持续静脉均匀滴注，慎用含钾液；③不主张常规碱化血液及尿液，以避免碱性条件下肾小管钙盐沉积，在高尿酸、高钾时适当应用；④不主张常规静脉补充钙剂，仅在低钙并有临床症状时补钙，以避免增加肾小管钙盐沉积；⑤对高肿瘤负荷者，必要时考虑应用尿酸氧化酶。

2. 肿瘤溶解综合征治疗：除了预防性措施外，当发生溶解综合征时，应根据临床实际情况处理：①继续预防性治疗；②高钾血症：a. 静脉注射葡萄糖酸钙，仅能对抗高钾引起的心脏毒性，而且作用时间短暂仅数分钟。对于有明显心脏毒性的患儿应静脉缓慢推注葡萄糖酸钙；b. 静脉注射碳酸氢钠，对于酸中毒患儿效果较好，只能作为应急使用，且不宜用于血容量过多的患儿；c. 静脉给予葡萄糖和胰岛素；d. 透析：通过上述方法治疗血钾仍进行性升高或预期不能通过上

述办法纠正的高血钾应考虑透析治疗。③低钙、高磷血症：因钙盐可增加肾小管钙盐沉积，临床无症状时不应常规使用静脉钙剂。可以口服碳酸钙可以阻止磷酸盐吸收，降低血磷提高游离钙。一旦发生低钙性手足抽搐应给予 10%葡萄糖酸钙静脉推注。④肾功能不全：轻度肾功能不全可通过水化、利尿等处理、随着肿瘤负荷减轻、肾脏浸润缓解而逐步好转。不应因肾功能不全而限制输液量，严重肾功能不全伴少尿、无尿、水肿时应考虑及时做透析治疗。

（二）肿瘤破裂出血

伴有巨大瘤灶的 NB 患者，容易出现肿瘤破裂出血。以腹腔、胸腔肿瘤多见。肿瘤破裂出血往往急剧、凶险，需要立刻抢救，同时或病情稳定后应积极考虑针对 NB 原发病的治疗。破裂出血量较小患儿，可以内科保守治疗：保持安静，监测生命体征，对症输注红细胞、止血药，根据凝血、血小板情况对症输注血小板、凝血因子、血浆。同时根据患儿情况，酌情给予化疗，缩小肿瘤，减轻出血。对于严重的、出血量大、危及生命的肿瘤破裂出血患儿，积极维持生命体征的同时，需要外科手术止血。必要时可给予重组活化凝血因子VII治疗。阻塞肿瘤相关供血动脉的介入治疗，在部分患儿可减少出血部位血流量。

（三）心脏毒性

主要指蒽环类药物的心脏毒性，包括急性心肌损伤和慢

性心功能损害。前者为短暂而可逆的心肌局部缺血，可表现为心慌、气短、胸闷、心前区不适等；后者为不可逆的充血性心力衰竭，与药物累积剂量相关。一旦心功能检测提示心脏射血分数 $<55\%$ 或轴缩短分数 $<28\%$ ，若能证明左心功能异常和细菌感染有关，可以继续使用蒽环类药物，否则应该暂停，直到射血分数 $\geq 55\%$ 或轴缩短分数 $\geq 28\%$ 。根据蒽环类药物使用剂量或心肌损伤程度选择右丙亚胺(Zinecard)，左旋肉碱、能量合剂、磷酸肌酸钠等药物。

（四）神经毒性

长春新碱引起的神经毒性以周围神经病变多见，主要表现为四肢麻木、感觉异常、全身乏力、腱反射迟钝或消失，也可见喉神经麻痹、膝神经麻痹、肠麻痹、暂时性尿储留，严重者可出现大小便失禁。自主神经病变如腹痛、便秘可能先于感觉异常或深部腱反射消失出现。严重程度与剂量相关。出现上述神经毒性，根据症状轻重，考虑长春新碱减量，甚至停用。

（五）肝脏毒性

每个疗程前一般需要检查肝功能以确定是否可以按时化疗。单纯ALT和（或）AST升高不超过正常高限的10倍者化疗可不作任何调整；ALT和（或）AST达正常高限10倍或以上时可延缓化疗，一周后仍有异常者可以在严密观察下化疗。

（六）肾脏毒性

每疗程化疗前需检查肾功能，应用顺铂、卡铂前需要计

算肾小球滤过率 GFR，若明显降低，铂类药物需适当减量。

（七）听力毒性

铂类药物可引起听力损伤，故每次用药前应常规检测听力。若出现听力下降，需首先除外感染、耵聍堵塞等导致的听力下降，及时对症治疗。若确认无其他原因所致听力受损，铂类药物应适当减量，甚至暂时停用。待听力恢复，再考虑使用。

（八）中性粒细胞缺乏伴发热

粒细胞缺乏合并感染，来势凶猛，进展迅速，因此及时对感染进行恰当处理至关重要。在取送各种培养后，须立即给予初始经验性治疗，待病原体明确后，再进行针对性治疗。丙种球蛋白可能对病毒感染具有防治作用，对细菌感染具有调理作用。粒细胞缺乏期间或粒细胞缺乏伴发热期间可应用丙球 200~300 mg/（kg·d）共 1~2 天。目前尚不主张常规预防性使用免疫球蛋白，但对反复感染者可以酌情使用。对水痘、麻疹等传染病接触者建议使用。

（九）复方磺胺甲恶唑（SMZco）预防卡氏肺囊虫感染

建议长期服用 SMZco 预防卡氏肺囊虫感染，
25 mg/（kg·天），分两次，最大剂量每次 0.5g，Bid，每周 3 天，直至化疗结束后 3 个月。

（十）血液副作用

1. 贫血：一般可以通过输注红细胞缓解贫血，血色素 60 g/L 以下必须输注。

2. 血小板减少：血小板计数小于 $20 \times 10^9/L$ 时应输注血小板，伴有明显出血症状或感染表现时输注指征可适当放宽。

3. 中性粒细胞缺乏：化疗后出现粒细胞缺乏者可以化疗后 24 小时开始给予粒细胞集落刺激因子注射。

注：以上化疗药物毒性分级标准详见附表 4。

七、随访

（一）体格检查和肿瘤标记物检查：第1年每3月1次，第2～3年每4～6月1次，第4～5年每6～12月1次。

（二）原发肿瘤部位及转移瘤灶部位的影像学检查：第1年每3月1次，第2～3年每4～6月1次，第4～5年每6～12月1次。

（三）存在骨髓、骨骼转移者：复查骨髓常规、骨髓 MRD 第1～3年每3月1次，第4～5年每4～6月1次。

（四）存在骨骼转移者：复查骨扫描第1～3年每6月1次直至正常；如果 MIBG 阳性，则停药1年后复查。

（五）脏器功能/远期毒性：血 GFR 评估到停药2年和5年除外肾损害；应用铂类者进行听力检查到停药2年、5年和10年；心电图检查和心脏超声检查：停药后2年、5年和10年。

八、转诊条件

（一）适用对象

1. 存在以下可疑神经母细胞瘤表现的初诊患儿。腹部或胸部或颈部发现肿块、腹痛或便秘、单侧眼球突出，眶周瘀

青，Horner 综合征、局限性背痛、不明原因发热、贫血、广泛的淋巴结肿大、无法解释的肢体疼痛、消瘦、易激惹、多汗、心悸、膀胱功能障碍、无压痛皮下结节，眼阵挛肌阵挛、顽固性腹泻、不能解释的高血压、小婴儿长期咳嗽等。

2. 病理诊断的神经母细胞瘤。

3. 临床诊断的神经母细胞瘤。

（二）转诊标准

1. I 级转诊：症状及影像学怀疑神经母细胞瘤，如具有以下条件之一，则建议由县级医院转至上级医院：

（1）医院不具备进行肿物活检、骨穿、肿瘤标记物检测、影像学检查条件；

（2）医院不具备病理诊断条件者；

（3）医院无儿童肿瘤治疗经验者。

2. II 级转诊：符合以下条件之一者建议转诊至具有儿童肿瘤专科的省或有条件的地市级医院：

（1）经就诊医院完成活检、肿瘤标记物、骨穿、影像学等检查，仍无法明确诊断者（如当地多家医院病理会诊不一致或当地病理科无法确定诊断）；

（2）当地医院不具备进行骨扫描、遗传学检查等进一步检查条件，无法进行正确分期分组者；

（3）当地医院无法完成肿瘤切除复杂手术者；

（4）需要进行造血干细胞移植，但当地医院无该项治

疗技术者；

（5）出现肿瘤或治疗相关严重并发症，而当地医院无相关治疗经验者。

3. 如具有以下条件之一，则建议由省、地市级医院转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院：

（1）已在省市级医院明确诊断、分期、分组，及制定出治疗方案患者，但是，因无儿童患者手术或化疗条件，不能实施后续治疗，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院继续完成后续治疗、评估、随访。

（2）已在省市级医院完成复杂肿瘤切除手术、放疗、造血干细胞移植、严重并发症得到控制，但是，因无儿童患者化疗条件，不能实施后续治疗，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院继续完成后续治疗、评估、随访。

（三）不纳入转诊标准

1. 已明确诊断，且符合转诊标准，但已参加神经母细胞瘤相关临床研究者；

2. 患儿符合转诊标准，但已因肿瘤进展、复发、肿瘤和（或）治疗相关并发症等原因出现生命体征不稳定，长途转运存在生命危险者；

3. 就诊的医院不具备影像检查、病理诊断、遗传学检查、手术、化疗或放疗等技术条件，但同级其它医院可进行者。

4. 经转诊待接收医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊

疗者。

- 附：表 1. 神经母细胞瘤国际委员会临床分期 (INSS)；
表 2. 神经母细胞瘤国际委员会危险度分期系统
表 3. 神经母细胞瘤国际委员会危险度分组；
表 4. 化疗药物（血液、胃肠肝、肾肺心、脑、神经、
听力）毒性反应分级标准。
5. 儿童神经母细胞瘤诊疗规范（2019 年版）编写
审定专家组

附表 1

神经母细胞瘤国际委员会临床分期 (INSS)

分期	定义
1	局部肿瘤完全切除，有或无微小残留灶，镜下同侧淋巴结阴性（即与原发性肿瘤相连或切除的淋巴结可能是阳性的）。
2A	局部肿瘤完全切除；镜下肿瘤同侧非粘连淋巴结阳性。
2B	局部肿瘤完全或不完整切除，肿瘤的同侧非粘连淋巴结阳性，对侧肿大淋巴结镜下阴性。
3	不能切除的单侧肿瘤超过中线，伴/不伴有局部淋巴结侵犯；或局限性单侧肿瘤伴对侧区域淋巴结受累；或中线肿瘤伴对侧延长浸润（不可切除）或淋巴结受累。
4	转移到远处淋巴结、骨、骨髓、肝脏、皮肤或其他器官（除 4S 期）。
4S	I 期或 II 期的局限性肿瘤，有肝、皮肤和（或）骨髓等远处转移，年龄 < 12 月。骨髓涂片或活检，肿瘤细胞应该 < 10%，MIBG 扫描骨髓应该是阴性。若骨髓更广泛受累，则为 4 期。

附表 2

神经母细胞瘤国际委员会危险度分期系统 (INRGSS)

分期	定义
L1	局限性肿瘤，没有涉及重要结构的 IDRFs，只局限于 1 个体腔内。
L2	局限性肿瘤，有一个或多个 IDRFs
M	有远处转移病灶（除 Ms 外）
Ms	年龄小于 18 个月，转移病灶限于皮肤、肝脏、和（或骨髓），原发肿瘤 INSS 分期为 1、2、或 3 期。

IDRFs, 影像学定义的危险因素。

附表 3

神经母细胞瘤国际委员会危险度分组

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， GNB 混杂型	—	—	—	—	极低危
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
	<12	—	—	不扩增	—	二倍体	中危
	12 ~ 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

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；“—”表示任何。

附表 4

化疗药物（血液、胃肠肝、肾肺心、脑、神经、听力）
毒性反应分级标准

项目	0度	I 度	II 度	III 度	IV 度
血液学					
血红蛋白 (g/L)	≥ 110	95~109	80~94	65~79	< 65
白细胞 (10 ⁹ /L)	≥ 4.0	3~3.9	2~2.9	1~1.9	< 1.0
粒细胞 (10 ⁹ /L)	≥ 2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	< 0.5
血小板 (10 ⁹ /L)	≥ 100	75~99	50~74	25~49	< 25
出血					
	无	轻微	中度	重度	威胁生命
胃肠道（包括肝脏）					
恶心、呕吐	无	轻微恶心；无需治疗	呕吐需补液治疗	不能进食，需鼻饲或肠外营养	危及生命，需紧急治疗
腹泻	无	短暂（2天）；与基线相比，大便次数增加每天<4次	能耐受（>2天）；与基线相比，大便次数增加4~6次	与基线相比，大便次数增加≥7次；需治疗	血性腹泻；危及生命，需紧急治疗
便秘	无	轻度	中度	腹胀	肠麻痹
胆红素	≤ 1.25 × N*	(1.26~2.5) × N*	(2.6~5) × N*	(5~10) × N*	> 10 × N*
血清转氨酶	≤ 1.25 × N*	(1.26~2.5) × N*	(2.6~5) × N*	(5~10) × N*	> 10 × N*
口腔黏膜炎					
	无	无症状或轻微；无需治疗	中度疼痛或溃疡、不影响经口进食；需调整饮食	溃疡、重度疼痛；影响经口进食	危及生命，需紧急救治
泌尿系统					
BUN (mmol/L)	≤ 7.14	7.50~14.28	14.64~21.42	> 21.42	症状性尿毒症
肌酐 (μmol/L)	无异常	(1~1.5) × N*	(1.5~3.0) × N*或基线值	(3~6) × N*或>3倍基线值	> 6 × N*
蛋白尿	无	尿蛋白+，24小时尿蛋白≥N*~1.0g	尿液中蛋白质/肌酐比值0.5~1.9	尿液中蛋白质/肌酐比值>1.9	-

血尿	无	无症状；仅为临床或诊断所见；无需治疗	有症状，需导尿管或膀胱清洗	大量血尿，需治疗	危及生命，需紧急救治
肺毒性（并登记胸片所见）					
呼吸困难	无	中度活动时呼吸短促	少量活动时呼吸短促	休息时呼吸短促	危及生命，需紧急治疗
心脏					
心律、心率	正常	窦性心动过速，（依据年龄）	单灶性早搏	多灶性早搏	严重心律不齐
功能	正常	无症状，有异常体征	短暂心动功能不全无需治疗	有症状的心功能不全、需治疗	充血性心衰
皮肤					
	无异常	红斑、色素沉着	水泡、瘙痒、干性脱皮	湿性脱皮、溃疡	剥脱性皮炎坏死
神经系统					
神志	清醒	短暂嗜睡	嗜睡时间 < 50 %	≥ 50 % 时间嗜睡	昏迷
周围神经	正常	感觉异常/或腱反射减退	严重感觉异常或轻度无力	不能耐受的感觉异常或显著运动障碍	瘫痪
听力损伤					
	无	26 ≤ PTA ≤ 40dBHL; 或8kHz听阈位于26~40 dB HL	41 ≤ PTA ≤ 55 dB HL; 或8kHz听阈位于41~55 dB HL	56 ≤ PTA ≤ 70 dB HL; 或8kHz听阈位于56~70 dB HL	71 ≤ PTA ≤ 90 dB HL; 或8kHz听阈位于71~90 dB HL

注：以 CTCAE5.0 版为参考标准；N*=正常值上限；PTA:（0.5~4 kHz）；平均听阈（dB HL）

附 5

儿童神经母细胞瘤诊疗规范（2019 年版）

编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：倪鑫

成员：马晓莉、王焕民、王珊、孙晓非、张福泉、吴晔明、
苏雁、何乐健、汤静燕、赵强、倪鑫、翟晓文