

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220409.2326.010.html\(2022-04-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220409.2326.010.html(2022-04-11))

无 MYCN 基因扩增的儿童神经母细胞瘤预后列线图构建*

王园芝¹, 田野², 赵睿婷³, 袁恒杰^{1△}

(1. 天津医科大学总医院药剂科 300052; 2. 天津医科大学总医院神经外科 300052;

3. 天津医科大学总医院空港医院药剂科 300308)

[摘要] **目的** 分析无 MYCN 基因扩增的儿童神经母细胞瘤预后因素,并构建及评价列线图预后模型。**方法** 回顾性分析美国国家癌症研究所 TARGET 数据库获得 1986—2012 年诊断为无 MYCN 基因扩增的儿童神经母细胞瘤 596 例,按照 7:3 随机分为建模组(420 例)和验证组(176 例),应用最小绝对值选择与收缩算子(LASSO)回归、单因素及多因素 COX 比例风险回归分析筛选独立的预后因子,并构建可以预测 3、5 年总体生存率(OS)的列线图模型。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC)计算曲线下面积(AUC)及 C 指数评价模型区分度,通过绘制校准曲线评价模型一致性。**结果** LASSO 回归筛选出年龄、DNA 倍性、国际神经母细胞瘤分期系统(ISSN)3 个预后因子,单因素及多因素 COX 比例风险回归进一步明确 3 个因子均为独立的预后因子,基于这些预后因子构建了预测 3、5 年 OS 的列线图模型。列线图 C 指数在建模组和验证组分别为 0.755 和 0.732,ROC 显示列线图在预测建模组 3、5 年 OS 的 AUC 分别为 0.780 和 0.806,验证组 3、5 年 OS 的 AUC 分别为 0.756 和 0.777。校准曲线显示模型预测 3、5 年 OS 与实际生存率一致性良好。**结论** 年龄、DNA 倍性、ISSN 分期的儿童神经母细胞瘤的独立预后因子,列线图模型区分度及一致性良好,可以准确预测患儿预后。

[关键词] 儿童神经母细胞瘤;MYCN 基因;预后模型;生存分析;TARGET 数据库**[中图法分类号]** R739.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2730-06

Construction of prognostic nomogram for childhood neuroblastoma without MYCN gene amplification*

WANG Yuanzhi¹, TIAN Ye², ZHAO Ruiting³, YUAN Hengjie^{1△}

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin, 300052, China; 3. Department of Pharmacy, Airport Hospital, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300308, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the prognostic factors of childhood neuroblastoma without MYCN gene amplification, and to construct and evaluate the nomogram prognostic model. **Methods** A total of 596 cases of childhood neuroblastoma without MYCN gene amplification obtained from the TARGET database in US National Cancer Institute during 1986—2012 were retrospectively analyzed. They were randomly divided into the modeling group and validation group according to 7:3. The independent prognostic factors were screened by the LASSO regression, univariate and multivariate Cox regression analysis, and the nomogram model for predicting the overall survival rate (OS) of 3 and 5 years was constructed. The area under the curve (AUC) and C-index were calculated by drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate the model discrimination, and the consistency of the model was evaluated by drawing the calibration curve. **Results** The LASSO regression screened the three prognostic factors: age, DNA ploidy and INSS stage system. The univariate and multivariate Cox regression further confirmed that the three factors were the independent prognostic factors. Based on these prognostic factors, a nomogram model for predicting 3-year and 5-year OS was constructed. The C-index of nomogram in the modeling group and validation group were 0.755 and 0.732 respectively. The ROC curve showed that AUC of nomogram in predicting the 3-year and 5-year OS in the modeling group were 0.780 and 0.806 respectively, and which in the validation group were 0.756 and 0.777 respectively. The calibration curve showed that the 3-year and 5-year overall survival rate predicted by the model

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81971173)。 作者简介:王园芝(1995—),在读硕士研究生,主要从事药理学研究。 △ 通信作者, E-mail: yuanhengjie006@sina.com。

was in good agreement with the actual survival rate. **Conclusion** Age, DNA ploidy and stage are the independent prognostic factors of childhood neuroblastoma without MYCN gene amplification. The nomogram model has good discrimination and consistency, and could accurately predict the prognosis of children patients.

[Key words] neuroblastoma; MYCN; nomogram; prognosis; TARGET database

神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体肿瘤, 占所有儿童肿瘤的 8%~10%^[1]。其源于原始神经嵴细胞, 具有显著的临床异质性^[2-3]。一部分患儿未经治疗肿瘤即可自发消散, 而约一半的患儿即使经过高强度的治疗, 长期生存仍然很差, 5 年总体生存率(OS) 仅 50%^[4-5]。因此准确的预后预测在神经母细胞瘤中至关重要。

目前, MYCN 扩增已成为神经母细胞瘤最重要的分子预后标志物^[6], 并用于危险度分层系统中^[7]。不论任何年龄段及分期其均与预后不良密切相关。尽管关于 MYCN 基因扩增的研究日渐成熟, 可实际只有约 18% 的神经母细胞瘤患儿诊断时可以检测出 MYCN 扩增^[8]。即使在预后最差的高危组中也只有 35%~40% 的患儿伴随着 MYCN 扩增^[4, 9-10], 提示绝大多数患儿仅依靠 MYCN 扩增无法区分预后。大部分无 MYCN 基因扩增的神经母细胞瘤具有很强的异质性, 然而针对这类神经母细胞瘤的临床预后研究却很少见^[11]。因此对无 MYCN 基因扩增的神经母细胞瘤进行预后预测可以为更多的患儿提供准确、细致的预后信息。

列线图是一种以图形工具形式对预后因子进行赋分的预测模型, 由于其准确、客观而被广泛用于临床决策^[12-14]。TARGET 数据库是儿童肿瘤的重要数据库, 收录了大量肿瘤的临床及基因组信息, 神经母细胞瘤是其中的重要项目之一^[15]。本研究基于 TARGET 数据库, 通过最小绝对值选择与收缩算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归、单因素及多因素 COX 回归, 分析筛选无 MYCN 基因扩增的神经母细胞瘤患儿的独立预后因子, 构建了预测 3、5 年 OS 的列线图预后模型, 在进行区分度及一致性评估后, 列线图可以准确预测患儿预后, 旨在为临床提供重要参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 TARGET 数据库 (<https://ocg.cancer.gov/>)^[16], 共纳入 1986—2012 年确诊为神经母细胞瘤的 1 119 例患儿。排除 MYCN 基因扩增或未知的病例 326 例, 随访信息缺失 2 例, DNA 倍性未知 65 例, 组织学分类未知 48 例, 肿瘤分级未知 64 例, 有丝分裂核破裂指数 (mitosis-karyorrhexis index, MKI) 未知 17 例, 诊断分类未知 1 例, 最终纳入 596 例, 将整体病例按照 7 : 3 随机分为建模组 (420

例) 和验证组 (176 例)。

1.2 方法

收集患儿临床信息包括年龄、性别、种族、国际神经母细胞瘤分期系统 (INSS) 分期 [分为 1、2、3、4s 期和 4 期]^[8]、DNA 倍性 (二倍体和超二倍体)、组织学分类 (预后良好型和预后不良型)、肿瘤分级 (分化中和差/厂内人未分化)、MKI (低/中和高)^[17]、诊断类别 (节细胞神经母细胞瘤和神经母细胞瘤) 和美国儿童肿瘤协作组 (children's oncology group, COG) 危险度分组 (低危组、中危组和高危组)。研究终点为 OS, 定义为从诊断时到死亡或末次随访的时间间隔。

1.3 统计学处理

应用 LASSO 回归初步筛选潜在的预后因子。LASSO 回归是一种性能良好的变量选择方法, 可以防止过度拟合并将最佳预后因素纳入建模使用。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并使用 Log-rank 法进行组间生存比较, 应用单因素及多因素 COX 比例风险回归模型确定独立的预后因子, 并基于独立预后因子构建预测患儿 3、5 年 OS 的列线图模型。模型分别在两组进行区分度及一致性评估。通过计算 C 指数及绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 评估模型和临床预后因子的区分度, 绘制校准曲线评估模型一致性。使用 R 语言 (4.1.1 版) 及 SPSS26.0 软件进行统计分析, 使用的 R 程序包括 foreign、survival、glmnet、caret、rms、timeROC 等, 正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布计量资料以中位数 (四分位间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

596 例患儿随访时间为 60.6 (0.3, 173.9) 个月, 3、5 年 OS 分别为 82.6%、73.1% [95% 可信区间 (95%CI): 79.5%~85.7%、69.4%~76.8%], 见图 1A。两组患儿一般资料比较见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 [n (%)]

临床特征	建模组 ($n=420$)	验证组 ($n=176$)
性别		
男	232 (55.2)	97 (55.1)
女	188 (44.8)	79 (44.9)

续表 1 两组患儿一般资料比较[n(%)]

临床特征	建模组(n=420)	验证组(n=176)
年龄		
<1.5 岁	168(40.0)	62(35.2)
≥1.5 岁	252(60.0)	114(64.8)
种族		
西班牙裔或拉丁裔	42(10.0)	21(11.9)
非西班牙裔或拉丁裔	344(81.9)	146(83.0)
未知	34(8.1)	9(5.1)
INSS 分期		
1、2、3、4s 期	170(40.5)	65(36.9)
4 期	250(59.5)	111(63.1)
DNA 倍性		
二倍体	113(26.9)	52(29.5)
超二倍体	307(73.1)	124(70.5)
肿瘤分级		
分化中	41(9.8)	11(6.2)
差/未分化	379(90.2)	165(93.8)
MKI		
低/中	368(87.6)	145(82.4)
高	52(12.4)	31(17.6)
诊断类别		
节细胞神经母细胞瘤	56(13.3)	26(14.8)
神经母细胞瘤	364(86.7)	150(85.2)
组织学分类		
预后良好型	180(42.9)	65(36.9)
预后不良型	240(57.1)	111(63.1)
COG 危险度分组		
低危组	106(25.2)	45(25.6)
中危组	78(18.6)	26(14.8)
高危组	236(56.2)	105(59.7)

2.2 预后因子筛选

LASSO 回归筛选出 3 个潜在的预后因子,分别为年龄、INSS 分期和 DNA 倍性,见图 2。单因素 COX 比例风险回归分析及生存曲线绘制显示三者均与预后相关,差异均有统计学意义($P<0.0001$),见

图 1 B~D。多因素 COX 比例风险回归分析最终确定年龄、INSS 分期、DNA 倍性为儿童无 MYCN 基因扩增神经母细胞瘤的独立预后因子,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

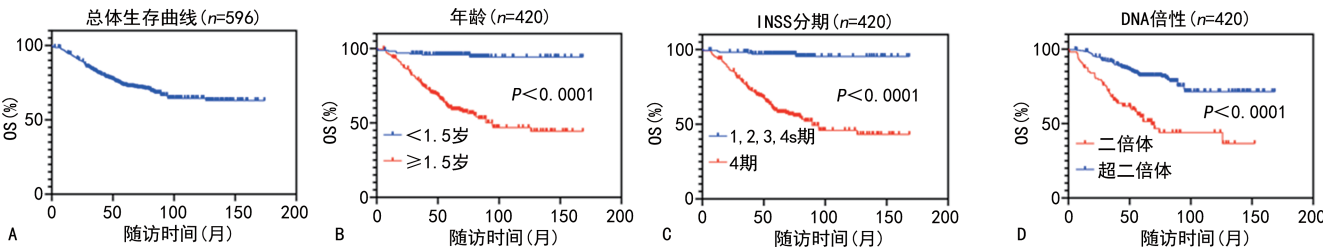
2.3 列线图模型的构建及使用

基于年龄、INSS 分期、DNA 倍性构建了预测无 MYCN 基因扩增神经母细胞瘤患儿 3、5 年 OS 的列线图,见图 3A。列线图通过对每个预后因子进行赋分,最后通过总分数预测预后,年龄小于 1.5 岁和大于或等于 1.5 岁分别为 23、72 分,INSS 分期 1、2、3、4s 期和 4 期分别为 23、100 分,DNA 倍性的二倍体和超二倍体分别为 23、0 分。假如一患儿分期为 INSS 4 期(100 分),DNA 倍性为二倍体(23 分),年龄大于或等于 1.5 岁(72 分),其总分数为 $100+23+72=195$ 分。根据列线图模型,预测该患儿 3、5 年 OS 分别为 66.2%和 45.3%,见图 3B。

2.4 列线图预测模型的验证

列线图模型的区分度评估显示 C 指数在建模组和验证组中分别为 0.755 (95%CI:0.716~0.794)和 0.732 (95%CI:0.672~0.792)。ROC 显示列线图在预测建模组 3、5 年 OS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.780 和 0.806,验证组 3、5 年 OS 的 AUC 分别为 0.756 和 0.777,见图 4A、B。随后分别在建模组和验证组绘制了 3、5 年 OS 的校准曲线,结果显示无论在建模组还是验证组,预测曲线与理想曲线关系紧密,见图 4C、D。

COG 危险度分组在建模组和验证组的 C 指数分别为 0.709 (95%CI:0.675~0.743)和 0.702 (95%CI:0.652~0.753)。ROC 曲线显示 COG 危险度分组在预测建模组 3、5 年 OS 的 AUC 分别为 0.716 和 0.762,验证组 3、5 年 OS 的 AUC 分别为 0.719 和 0.763,见图 5A、B。组织学分类在建模组和验证组的 C 指数分别为 0.674 (95%CI:0.634~0.714)和 0.666 (95%CI:0.610~0.721)。ROC 曲线显示组织学分类在预测建模组 3、5 年 OS 的 AUC 分别为 0.662 和 0.727,验证组 3、5 年 OS 的 AUC 也为 0.674 和 0.725,见图 5C、D。



A:596 例患儿整体生存曲线;B:不同年龄建模组患儿生存曲线;C:不同 INSS 分期建模组患儿生存曲线;D:不同 DNA 倍性建模组患儿生存曲线。

图 1 无 MYCN 基因扩增的神经母细胞瘤患儿生存曲线

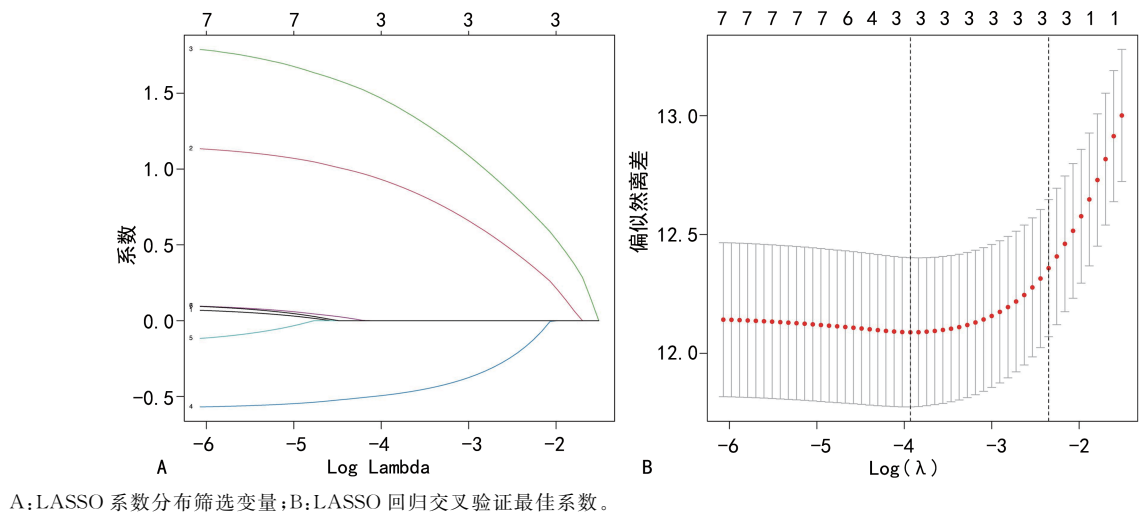


图 2 LASSO 回归筛选预后因子

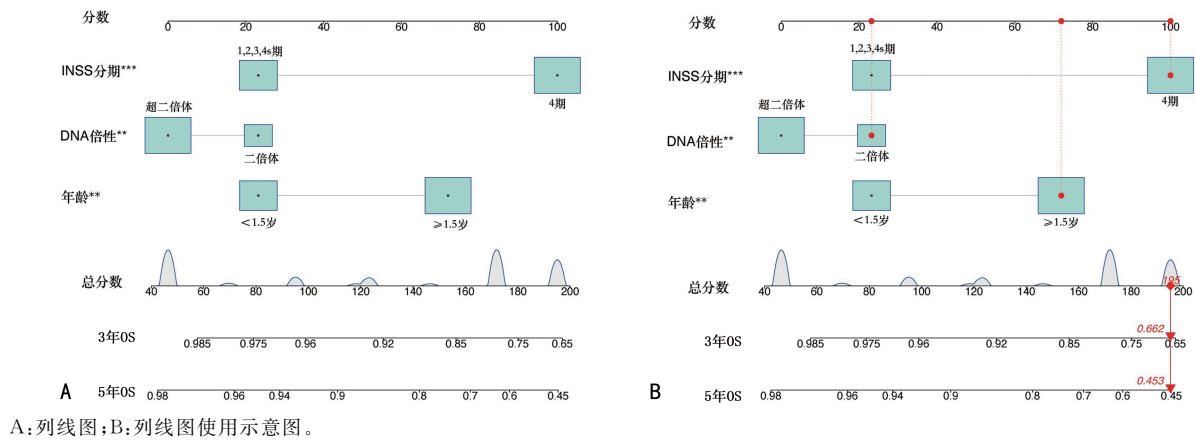


图 3 无 MYCN 基因扩增神经母细胞瘤预后列线图

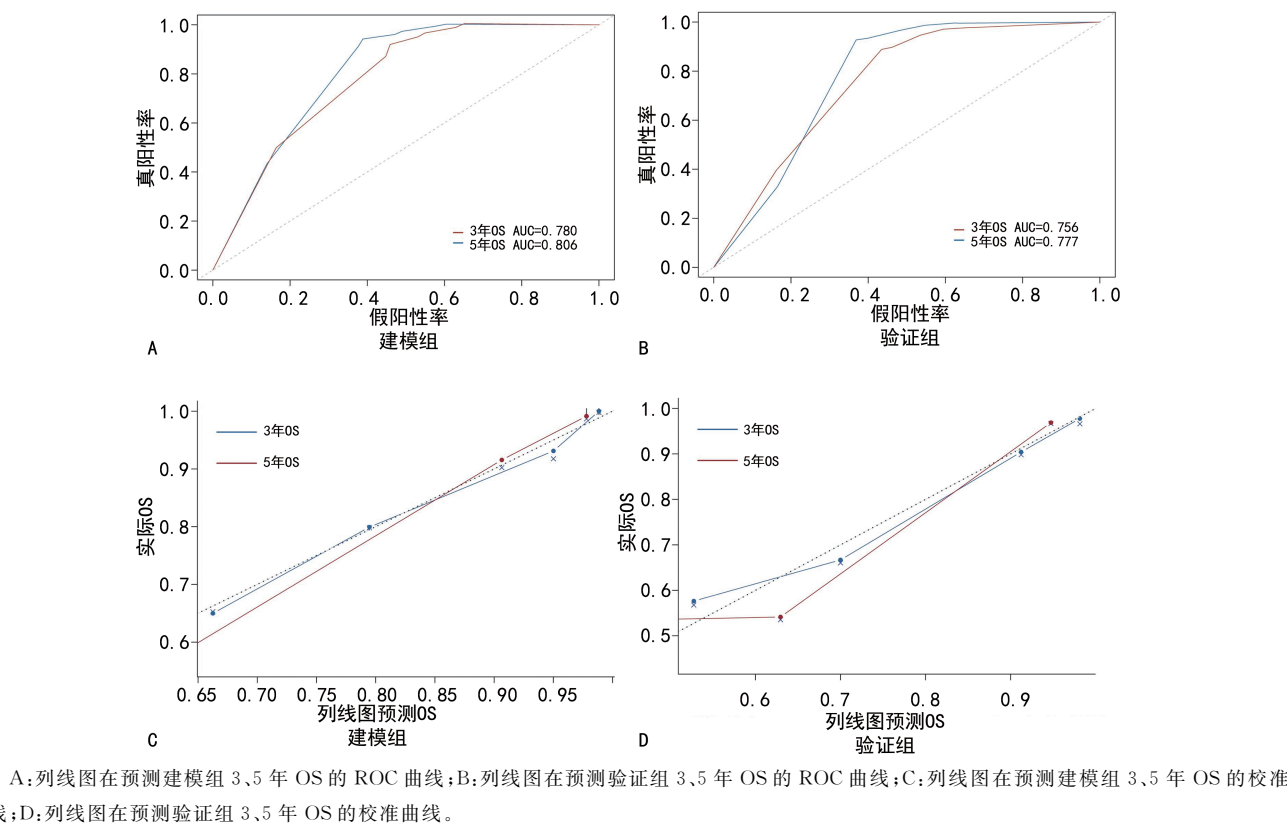
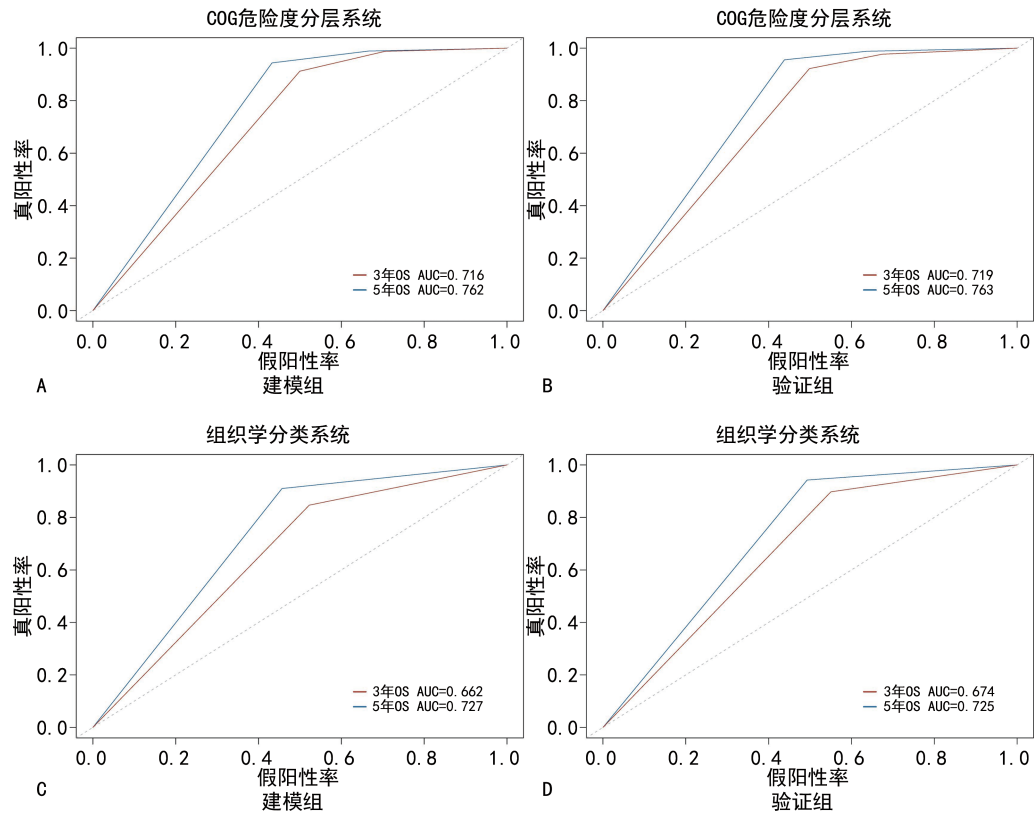


图 4 列线图在建模组和验证组 ROC 曲线和校准曲线

表 2 单因素及多因素 COX 回归分析 (n=420)

预后因子	n	单因素 COX		多因素 COX	
		危害比 95%CI	P	危害比 95%CI	P
年龄					
<1.5 岁	168	参考水平		参考水平	
≥1.5 岁	252	10.86 5.28~22.30	<0.001	3.22 1.43~7.26	0.005
INSS 分期					
1,2,3,4s 期	170	参考水平		参考水平	
4 期	250	15.24 6.69~34.73	<0.001	6.33 2.52~15.93	<0.001
DNA 倍性					
二倍体	113	参考水平		参考水平	
超二倍体	307	0.30 0.20~0.43	<0.001	0.57 0.39~0.84	0.004



A:COG 危险度分层在预测建模组 3、5 年 OS 的 ROC 曲线;B:COG 危险度分层在预测验证组 3、5 年 OS 的 ROC 曲线;C:组织学分类在预测建模组 3、5 年 OS 的 ROC 曲线;B:组织学分类在预测验证组 3、5 年 OS 的 ROC 曲线。

图 5 COG 危险度分层和组织学分类在建模组和验证组的 ROC 曲线

3 讨 论

神经母细胞瘤是儿童常见的颅外实体肿瘤,随着风险分类和治疗分层的演进,预后也不断提升^[18]。在大多数预后多元回归分析中 MYCN 扩增均与预后不良相关^[18-19]。无 MYCN 基因扩增的患儿所占比例较高且预后异质性较高,更加需要准确的预后预测^[11]。本研究基于 TARGET 数据库,通过 LASSO 回归、单因素及多因素 COX 比例风险回归分析明确年龄、DNA 倍性、INSS 分期为独立的预后因子。基于这些预后因子构建的列线图模型,经过区分度及一致性验证后相较 COG 危险度分组及组织学分类可以更准确地预测患儿 3、5 年 OS,为临床提供了重要参考依据。

诊断时年龄在神经母细胞瘤中的预后价值已被

广泛验证。多项研究表明年龄是决定预后的首要因素,年龄小于 18 个月的患儿即使伴随骨髓转移依然预后良好,婴儿尤其是新生儿的局部肿瘤经常会自发消退^[1]。而且,年龄无论有无 MYCN 基因扩增还是在 INSS 4 期患儿中均具有显著的预后预测价值^[11,19]。有研究表明年龄是无 MYCN 基因扩增 3 期患儿最重要的预后因子,年龄大于或等于 18 个月患儿与小于 18 个月患儿 5 年无事件生存率分别为 77% 和 89%^[17]。本研究结果与既往研究结果一致,年龄是无 MYCN 基因扩增的神经母细胞瘤患儿的重要预后因子,年龄小于 18 个月患儿预后显著优于大于或等于 18 个月患儿,差异有统计学意义 (P<0.000 1),提示无 MYCN 基因扩增神经母细胞瘤的异质性。肿

瘤细胞倍体(DNA 指数)也是神经母细胞瘤强有力的预后标志物,特别是对于幼小的转移性患儿。超二倍体与神经母细胞瘤良好的疾病特征相关,其更常见于低分期组和无 MYCN 基因扩增肿瘤中,近二倍体肿瘤则更具攻击性^[20]。本研究结果也显示 DNA 倍性是无 MYCN 基因扩增的神经母细胞瘤的独立预后因子,二倍体组和超二倍体组预后比较,差异有统计学意义($P < 0.0001$)。

INSS 是一种外科病理分期系统,其根据肿瘤范围、手术切除及转移分为 5 种不同的分期。有研究表明 1、2、3、4s 期患儿预后在各期之间并无显著差异^[17],因此本研究将患儿分为 4 期组和非 4 期组。与既往研究结果一致,INSS 分期 4 期患儿预后显著差于其他期患儿,差异有统计学意义($P < 0.0001$)^[21]。手术切除范围是 INSS 分期重要的因子,由于不同机构的手术方法不同,局限性神经母细胞瘤的 INSS 分期差异很大。基于影像学定义的危险因子的国际神经母细胞瘤危险度研究组分期系统(international neuroblastoma risk group staging system,INRGSS),不受局部淋巴结受累及手术的影响,已经在逐步在替代 INSS^[8]。虽然 TARGET 数据库并未记录 INRGSS 分期信息,但根据分期定义 INSS 分期 4 期相当于 INRGSS M 期,INSS 1、2、3、4s 期可以映射到 INRGSS L1、L2、MS 期^[8,19]。因此本研究将患儿分为 INSS 4 期组和非 4 期组,即使随着分期的演进,也可以根据映射继续使用。

本研究也有不足之处,基于国外公共数据库,时间跨度长,治疗方案的不断演进可能会一定程度影响模型的有效性。此外,本研究纳入的人种复杂,在特定人种中的使用仍需进一步验证。最后,受限于回顾性研究,一些基因组相关的预后因子包括 TERT 重排、ATRX 突变等并未纳入研究。

综上所述,年龄、INSS 分期、DNA 倍性是无 MYCN 基因扩增的神经母细胞瘤独立的预后因子,基于这些预后因子构建的列线图预后模型显示出良好区分度及一致性,为临床工作提供重要的参考信息。

参考文献

- [1] AHMED A A, ZHANG L, REDDIVALLA N, et al. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(3):165-185.
- [2] MATTHAY K K, MARIS J M, SCHLEIER-MACHER G, et al. Neuroblastoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16078.
- [3] NEWMAN E A, ABDESSALAM S, ALDRINK J H, et al. Update on neuroblastoma[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(3):383-389.
- [4] MORENO L, GUO D, IRWIN M S, et al. A nomogram of clinical and biologic factors to predict survival in children newly diagnosed with high-risk neuroblastoma: An International Neuroblastoma Risk Group project [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(3):e28794.
- [5] MORGENSTERN D, BAGATELL R, COHN S L, et al. The challenge of defining "ultra-high-risk" neuroblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(4):e27556.
- [6] BRAOUDAKI M, HATZIAGAPIOU K, ZARAVINOS A, et al. MYCN in neuroblastoma: "old wine into new wineskins"[J]. *Diseases*, 2021, 9(4):78.
- [7] LEE J W, SON M H, CHO H W, et al. Clinical significance of MYCN amplification in patients with high-risk neuroblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(10):e27257.
- [8] IRWIN M S, NARANJO A, ZHANG F F, et al. Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(29):3229-3241.
- [9] PARK J R, KREISSMAN S G, LONDON W B, 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):746-755.
- [10] KREISSMAN S G, SEEGER R C, MATTHAY K K, et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2013, 14(10):999-1008.
- [11] WANG H, WANG X, XU L, et al. Age related gene DST represents an Independent prognostic factor for MYCN non-amplified neuroblastoma [J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1):272.
- [12] DENG J, ZHANG D, ZHANG W, et al. Construction and validation of new nomograms to predict risk and prognostic factors of breast cancer bone metastasis in Asian females: a Population-Based retrospective study[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:8881-8902.
- [13] BOTTICELLI A, SALATI M, DI PIETRO F R, et al. A nomogram to predict survival in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):99.
- [14] HUANG L, BALAVARCA Y, VAN DER GEEST L, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the prognosis of (下转第 2740 页)

- therapy[J]. *J Card Surg*, 2019, 34(11):1321-1327.
- [13] MALESZEWSKI J J, ANAVEKAR N S. Neoplastic pericardial disease [J]. *Cardiol Clin*, 2017, 35(4):589-600.
- [14] PHATAK P, KHANAGAVI J, ARONOW W S, et al. Pericardial synovial sarcoma: challenges in diagnosis and management [J]. *F1000Res*, 2014, 3:15.
- [15] FLETCHER C D, BRIDGE J A, HOGEND OORN P C, et al. World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours [M]. Lyon: IARC Press, 2013:213-215.
- [16] OTSUKA H, KOHASHI K, YOSHIMOTO M, et al. Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(3):417-425.
- [17] KIMURA T, SAKAI M, TABU K, et al. Human synovial sarcoma pro-to-oncogene Syt is essential for early embryonic development through the regulation of cell migration [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(6):645-656.
- [18] MIETTINEN M, LIMON J, NIEZABITOWSKI A, et al. Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(5):610-617.
- [19] ELBASHIER S H, NAZARINA A R, LOOI L M. Cytokeratin immunoreactivity in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumour [J]. *Malays J Pathol*, 2013, 35(2):139-145.
- [20] COLI A, CHIARIELLO G A, NOVELLO M, et al. Treatment of cardiac synovial sarcoma: experience of two cases [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2018, 13(1):84.
- [21] KHAN H, CHAUBEY S, EDLIN J, et al. Primary cardiac synovial sarcoma. A rare tumor with poor prognosis [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2014, 22(7):835-838.
- [22] LEE K, KANG M C, LEE H W, et al. Pulmonary metastasectomy in adult patients with synovial sarcoma: a single-center experience [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 49(6):451-455.
- [23] GOWDAMARAJAN A, MICHLER R E. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 15(2):121-125.

(收稿日期:2021-10-25 修回日期:2022-02-23)

(上接第 2735 页)

- patients who underwent chemotherapy and resection of pancreatic adenocarcinoma: a large international population-based cohort study [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1):66.
- [15] PUGH T J, MOROZOVA O, ATTIYEH E F, et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(3):279-284.
- [16] LI X, MENG Y. A prognostic nomogram for neuroblastoma in children [J]. *PeerJ*, 2019, 7:e7316.
- [17] SOKOL E, DESAI A V, APPLEBAUM M, et al. Age, diagnostic category, tumor grade, and Mitosis-Karyorrhexis index are independently prognostic in neuroblastoma: an INRG project [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17):1906-1918.
- [18] LIANG W H, FEDERICO S M, LONDON W B, et al. Tailoring therapy for children with neuroblastoma on the basis of risk group classification: past, present, and future [J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2020, 4:895-905.
- [19] COHN S L, PEARSON A D, LONDON W B, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: an INRG task force report [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2):289-297.
- [20] MEANY H J. Non-high-risk neuroblastoma: classification and achievements in therapy [J]. *Children (Basel)*, 2019, 6(1):5.
- [21] MOROZ V, MACHIN D, HERO B, et al. The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8):e28359.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-02-19)