

手术在神经母细胞瘤治疗中的作用

曾 秒^{1,2}, 章 均^{1,2*}

¹重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科, 儿童少年健康与疾病国家临床研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

²重庆市卫生健康委儿童器官发育与疾病重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘 要

神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体恶性肿瘤, 占有儿童肿瘤的8%~10%。高危患者的预后仍然很差, 目前高危患儿的长期生存率 < 50%。高危神经母细胞瘤的最佳局部控制是通过手术切除和原发肿瘤的外部放射治疗相结合实现的。关于神经母细胞瘤患儿的手术切除范围、手术时机对预后的影响仍然存在争议, 本综述通过评价已发表的回顾性和前瞻性研究, 尝试回答这些争议, 以阐明手术切除在高风险神经母细胞瘤患者治疗中的作用及其对总体预后的影响。

关键词

神经母细胞瘤, 手术, 手术切除范围, 手术时机, 预后

The Role of Surgery in the Treatment of Neuroblastoma

Miao Zeng^{1,2}, Jun Zhang^{1,2*}

¹Department of Surgical Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

²Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Children's Vital Organ Development and Diseases, Chongqing

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

Abstract

Neuroblastoma is the most common extracranial solid malignant tumor in children, accounting for

*通讯作者。

文章引用: 曾秒, 章均. 手术在神经母细胞瘤治疗中的作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1013-1020.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641333

8%~10% of all childhood tumors. The prognosis for high-risk patients remains poor, with the current long-term survival rate for high-risk children being less than 50%. The best local control for high-risk neuroblastoma is achieved through a combination of surgical resection and external radiotherapy to the primary tumor. There is still controversy regarding the impact of the extent of surgical resection and the timing of surgery on prognosis. This review attempts to address these controversies by evaluating published retrospective and prospective studies, in order to clarify the role of surgical resection in the treatment of high-risk neuroblastoma patients and its impact on overall prognosis.

Keywords

Neuroblastoma, Surgery, Scope of Surgical Resection, Timing of Surgery, Prognosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体恶性肿瘤, 占有儿童肿瘤的 8%~10% [1]。有研究统计 1~3 期神经母细胞瘤患者的 10 年总存活率约为 91%, 而 18 个月以上的 4 期患者的 10 年总存活率为 50% [2]-[4]。目前主要的治疗方法为包括化疗、原发肿瘤手术切除、自体造血干细胞抢救, 放疗和抗神经节苷脂 (GD2) 抗体免疫治疗等的综合治疗 [5]-[7]。手术作为神经母细胞瘤的有效治疗方法, 显著提高了患者的生存质量, 延长了其生存时间 [8]。大多数证据肯定手术在高风险神经母细胞瘤局部控制的积极作用, 但关于手术切除的时机和范围的建议并不一致。其时机、切除程度等对神经母细胞瘤预后的影响仍然值得进一步探索。

2. 手术在神经母细胞瘤治疗中的积极作用

一系列研究表明, 手术能够有效提高低、中、高风险神经母细胞瘤患者的生存率 [9] [10]。

李启兰 [11] 等研究发现手术显著提高了患者的长期生存率。该研究比较了单纯接受手术与同时接受联合治疗的患者在不同阶段的特殊疾病长期生存 (DSS) 时间的差异, 发现无论肿瘤分期如何, 不进行化疗或放疗的纯手术治疗比联合治疗的结果更令人满意。此外, 该研究发现无论联合化疗还是放疗, 手术都能持续提高早期组织病理学级别神经母细胞瘤患者的长期生存率, 提示其在早期神经母细胞瘤的临床治疗中具有有益作用 [11]。

对于 1 期和 2 期病例, 单纯手术是一种有效且安全的治疗方法, 当满足特定条件时, 限制情况下可使用化疗药物 [12]。同样, 有研究显示无症状低危 2a 期和 2b 期 NBL 患者单独手术后可获得极好的生存率 [13]。

对于中低风险神经母细胞瘤病例, 手术主要是为了完全切除肿瘤组织, 这样可以降低转移和复发的可能性 [13]。高危神经母细胞瘤存在血管或重要器官肿瘤浸润, 手术尽可能切除肿瘤, 以维持患者的更好生活质量 [8]。

3. 手术切除范围

由于神经母细胞瘤常存在多个影像学危险因素 (IDRFs), 手术的目的通常不是为了无边缘完全切除

(CR) [9]。然而, 对于原发肿瘤切除的程度, 目前存在相互矛盾的报道。有许多回顾性研究评估了不同手术切除范围的生存率[14]-[21]。在比较分析手术切除范围相关的结果时, 各研究对切除范围的定义不一致。大体完全切除 GTR (Gross Total Resection) 在一些研究中定义为切除范围 \geq 可见肿瘤的 95%, 而在另一些文献中定义为切除范围 \geq 肿瘤的 90% [9]。此外, 切除百分比常基于手术记录, 可能不包括术后影像学确认, 手术切除的具体程度难以量化, 对切除范围的认定偏向于主观。以上均可能导致各研究的结果存在差异性。

Zwaving [15]等回顾了 172 项研究, 发现只有 4 项回顾性报告专门比较了接受 CR 的患者的生存率, CR 定义为宏观镜下全部切除所有可见肿瘤和附近异常淋巴结, GTR 为 95% 可见肿瘤。4 项研究中只有 1 项显示 CR 比 GTR 有显著的生存获益, 但这些研究都没有根据病理报告检查边缘。

针对高危局限性肿瘤患者的回顾性多中心研究得出结论, 切除($>95\%$)改善了患者的局部控制和总生存期(OS), 建议在这些局部区域疾病的高风险患者中应尝试广泛的手术切除[22]。

在 Holms [23]的研究中共纳入 1531 例 4 期神经母细胞瘤患者, 完全宏观切除(CME)组 5 年无事件生存期(EFS)和总生存期(OS)显著高于不完全宏观切除(IME)组, CME 术后局部进展(CILP)累积发生率明显低于 IME。不同手术时间点的完全宏观切除率无明显差异。严重的手术并发症和肾切除术都没有对 EFS 或 OS 产生明显的不良影响。但有研究发现, 保留双侧肾脏的患者生存率更高, 该方案不建议在手术中切除肾脏以保留肾功能, 仅仅当肾门被肿瘤包裹时, 切除肾以促进肿瘤切除[24]。这与日本儿童癌症组织(JCCG), 神经母细胞瘤委员会(JNBSG)的建议相同, JNBSG 对中、低危神经母细胞瘤患者的前瞻性研究, 建议最大限度地切除活肿瘤组织, 同时尽量减少并发症, 努力保留肾脏以供未来治疗, 并尽量缩短化疗间隔[25]。

Uehara 等人[26]回顾性分析了接受局部延迟治疗的国际神经母细胞瘤分期(INSS) 4 期神经母细胞瘤患者, 得出结论: 对于 INSS 4 期神经母细胞瘤患者, 全切除或次全切除加局部照射可能是一种安全有效的局部延迟治疗方法。

在以上研究的基础上, 我们可以考虑原发肿瘤切除 $> 90\%$ 可能与改善 OS 有关。然而另一些与手术切除程度相关的研究得出了不同的结论。

有研究表明, 在最初无法切除的局限性 NB 患儿中, 手术切除是唯一与更好的生存率相关的显著因素, 但肿瘤切除程度对 EFS 和 OS 无影响, 不完全切除可能避免严重并发症的出现[8]。

Simon [27]及其同事前瞻性地报道了参加德国高危神经母细胞瘤临床试验的患者。在这项研究得出结论, 切除的范围对无事件生存期(EFS)、局部无进展生存期和总体生存率没有影响, 该研究仅限于伴有转移性的高风险神经母细胞瘤患者, 但他们认为这些发现并不意味着手术应该完全避免, 因为早期 CR (宏观镜下全部切除所有可见肿瘤和附近异常淋巴结)的生存优势可能由于患者数量少而未被发现。此外, 他们认为, 他们的研究结果并不能证明积极的手术可能会增加接受高强度多模式治疗的患者的并发症, 尝试不完全切除以避免这些患者的并发症可能是有益的。

COG 的研究[28]报告了一个略有不同的结论, 该试验前瞻性地评估了手术切除的程度($<90\%$ 和 $>90\%$)对预后的影响, 发现原发性肿瘤手术切除 $> 90\%$ 与较长的 EFS 和局部进展的减少有关, 但对 OS 没有显著影响。CR 在局部区域(INSS 分期 3 期)高危患者中有较大的优势。在伴有转移患者亚群中, 切除 $> 90\%$ 的患者并没有改善生存, 这表明转移灶的控制可能是比局部控制更重要的预后因素。此外, 手术 CR 的可行性可能与化疗效果、副作用或原发肿瘤的缩小有关。该研究的病例临床治疗方法具有一致性, 包括干细胞移植(SCT)和免疫治疗, 这使该研究的可信度更高。此外, 该研究发现外科医生对切除范围的评估与术后中央影像学检查之间的一致性很低, 仅为 63%, 这提示切除范围的评估需要更统一、客观的标准。

这些关于手术切除程度对预后影响的独立作用的研究, 结果存在差异, 可能在于没有考虑其他预后因素, 如 MYCN 基因是否扩增和转移部位[17]-[19]。并且这些研究大多没有进行多变量分析, 以排除其他已知的预后因素(如 MYCN)对结果的影响。

进一步的前瞻性研究正在计划中[9], 目前针对高危神经母细胞瘤的国际儿科肿瘤欧洲神经母细胞瘤学会(SIOPEN)和 COG 试验旨在研究诱导反应和切除程度对局部失败率、并发症发生率和生存率的影响。

4. 手术切除时机

对于 1 期和 2 期病例, 单独手术是一种有效和安全的治疗方法, 化疗的使用可能受到特定的限制, 通常建议早期手术治疗[12]。

对于高危患者, 手术通常在化疗 4~6 个周期后或诱导结束时进行。在诱导化疗期间或之后进行手术的理由包括缩小肿瘤大小, 增加肿瘤可切除性, 减少器官、神经或血管浸润[9]。

目前, 普遍接受高危神经母细胞瘤患者在手术切除前应接受新辅助化疗。儿童癌症组(CCG)回顾性研究显示, 初始化疗后原发肿瘤的可切除性提高[20]。在这项研究中, 诱导化疗后的患者手术记录 CR 或残余肿瘤 < 5% 的比例高于在诊断时接受手术的患者。有研究显示, 与非 MYCN 扩增肿瘤相比, 诱导化疗后 MYCN 扩增肿瘤的 CME 发生率较高可能是由于其原发肿瘤体积的平均减少幅度更大[29]和 IDRF 损失更多[30]。

高风险神经母细胞瘤患者很少进行前期切除, 大多数接受近期临床试验治疗的患者在新辅助化疗后计划进行切除。因此, 前期切除对无事件或 OS 的影响尚未得到很好的研究[9]。神经母细胞瘤术前化疗的周期数存在许多差异。COG 方案提倡在 4 到 6 个周期化疗后进行手术, SIOPEN 方案通常建议在化疗后对局部和转移部位评估后手术[23]。大多数神经母细胞瘤肿瘤对化疗敏感, 因而进行手术的主要时机在诱导化疗期间或者更晚, 通过减少肿瘤大小或体积、器官或血管损害来提高切除可能性[9]。然而, 仍有许多其他因素需要被考虑。

初始诱导化疗后残留肿瘤的体积范围与生存之间并不存在相关性[17][27][28][31]。关于相对于诱导化疗的手术时机, 缺乏指导临床实践的数据, 有限的证据表明延迟手术可以实现更大的原发肿块缩小和更大的切除范围[9]。有证据证明神经母细胞瘤的完整切除与 IDRFs 有关, IDRFs 阴性时, 肿瘤完全切除率明显增加[32], 对于该部分患者, 或许可以选择早期手术, 以更好的全身状态迎接后续的综合治疗; 对于 IDRFs 阳性的患者, 延迟手术有利于更大程度的 IDRFs 减少及更少的并发症[22][33]。同样是 L2 期患者, 化疗后达到 L1 期的患者较仍为 L2 期的患者完全切除率更高[34]。但 IDRFs 个数及具体部位也是影响预后及切除程度的重要指标, ≥ 4 个 IDRFs 或肿瘤存在椎管内延伸时, 患儿预后不良且难以达到完整的切除[35]。手术时机的选择与 IDRFs 息息相关, 但 IDRFs 的评估也存在许多困难。

Ryan [9]等的研究认为诱导化疗后神经母细胞瘤可切除性的术前评估仍然存在困难, 因为横断面成像并不总是能预测残留 IDRFs 的影响, 例如大动脉和静脉的包膜是否与血管壁的侵犯有关。由于高剂量化疗加上干细胞拯救和免疫治疗是许多中心的标准治疗方案, 因此, 该研究认为手术的最佳时机可能需要在治疗过程中更早而不是更晚, 以确保患者的临床状况尽可能有利, 然后再进行更强化的全身治疗, 包括自体 SCT 和免疫治疗的大剂量化疗。

另外, 多个化疗周期可能导致肿瘤广泛的纤维化, 因此可能会干扰切除的可行性并增加并发症的风险[9], 但该观点仍然存在争议。尽管对于纤维化是否影响手术可切除性尚无普遍共识, 但 COG 的研究认为, 手术应在肿瘤大小最大缩小且显著纤维化发生之前进行。这一观点主要得到 Medary 等人[36]对 24 例不可切除的儿童实体瘤(横横肌肉瘤、肝母细胞瘤和神经母细胞瘤)的研究的支持, 该研究表明, 在最初的两个化疗周期中, 肿瘤消退最快, 在随后的周期中, 肿瘤体积几乎没有变化。肿瘤化疗效果和纤维化程

度之间的关系可能需要进一步研究。

在目前的 SIOPEX 高危神经母细胞瘤试验中, 转移病灶的反应决定了患者是否进行清髓治疗和手术切除[37]。

除了转移性反应外, 另一个经常影响手术时机的问题是: 是否需要进行肾切除术? 有研究发现, 保留双侧肾脏的患者生存率更高, 建议仅仅当肾门被肿瘤包裹时, 切除肾以促进肿瘤切除[24]。同样, JNBSG 建议最大限度地切除活肿瘤组织, 尽量减少并发症的同时, 努力保留肾脏以供未来治疗[25]。有研究认为可以考虑将手术推迟到自体干细胞移植后进行, 以避免与单肾相关的潜在并发症和清髓调节的肾脏毒性[9]。

对于最佳手术时机, 目前并没有全面的共识, 手术时机通常由个体临床试验方案指导。COG 试验试图将手术提前[9]; 而 Hashii [38]等人假设全身性疾病控制(称为时间强化策略)对于降低高危患者的复发率很重要。他们推迟原发性手术, 直到全身化疗结束, 而不中断局部治疗。11 名患者中有 7 名患者完全缓解, 因此他们认为, 这种治疗策略似乎是可行的。该方法避免了手术中断全身化疗, 而全身化疗可能促进耐药性的获得、克隆进化和宿主免疫抑制[23]。但该实验对象的较少, 需要更大样本的研究进一步证实。

考虑到影响手术时机的多重因素, 以随机手术时机为目标的试验似乎难以实行, 这可能是手术时机相关前瞻性研究较少的原因。

5. 讨论

手术切除原发肿瘤对中低危患者预后的积极作用是肯定的, 建议早期手术切除, 也有一定证据证明手术使高危神经母细胞瘤患者生存获益; 然而, 多种因素导致很难将手术作为一个单独的自变量来考虑, 在关于手术切除范围和手术时机的研究中, 因为影响预后的因素众多, 导致不同研究结果可能存在一定的偏倚。

首先, 大多数研究对切除程度的定义不同, COG 研究显示, 外科医生对切除程度的评估与影像学复查之间的一致性只有 63% [28], 提示切除程度的评估主观因素较大, 不具备统一标准。即使影像学评估似乎是客观的, 但在术后早期, 很难判断占位性病变是真正的残留肿瘤, 还是仅仅是术后水肿的正常组织。对于术后影像学评价的时机, 目前尚无共识[39]。PCT/CT 显像是目前常见的肿瘤影像学检查, 与增强 MRI、增强 CT 共同作用, 或许能够为肿瘤是否残存提供更多的证据, 超声造影在肿瘤消融术后评估中有重要作用, 可以考虑能否作为辅助检查手段为实体肿瘤的切除残存提供依据。此外, 大多研究的患者期治疗方法并不统一, 且不包括其他已知预后因素(如 MYCN 基因扩增)的多变量分析。有可能存在肿瘤分子生物学特异性使其对新辅助化疗的反应较强, 容易切除 90% 以上的肿瘤[24]。此外, 大多数研究不包括接受免疫治疗的患者, 免疫治疗改善了预后, 并被认为可以改善转移性病灶的控制[9]。切除范围的定义与评估、其他可能影响预后的治疗方法以及肿瘤本身的生物学特异性都可能导致各研究结果的差异。

尽管关于手术切除是否改变高风险转移性疾病患者预后仍存在争议, 但手术仍然是原发性肿瘤治疗的关键组成部分, 对局部控制很重要, 且对于低危神经母细胞瘤患者, 单独手术就能获得较好的生存率。实现 100% 至 90% 的切除可能有优势, 然而, 不完全切除以避免手术并发症, 可能提高术后综合治疗的效果[9]。

目前高危神经母细胞瘤常在化疗后达到更少的 IDRFs 后进行切除, 以获得更大的切除范围及切除的可能性, 但化疗的一系列副作用、肿瘤的进一步进展可能使患者失去手术时机。对于化疗耐药或化疗后肿瘤缩小效果不佳的患儿, 是否应更早的进行手术切除(即使是部分切除), 以达到更好的局部控制, 以更好的状态接受进一步的包含转移灶的全身治疗或许值得进一步探索。此外, 对于转移部位病灶的切除时

机并未有统一的标准及研究, 不同的切除时机是否影响患儿的预后及远处转移复发, 这仍然是值得考虑的问题。

手术仍然是当前高危神经母细胞瘤患儿综合治疗的一个重要组成部分。对于 L1 期神经母细胞瘤患儿, 建议行早期手术切除, 对于 L2 期及 M 期存在影像学危险因素的患儿, 建议在术前化疗减少 IDRFs 后切除, 以达到更大程度的切除及更少的并发症, 但术后化疗的次数增加可能伴随着更重的纤维化及粘连, 增加手术风险, 这仍是需要考虑的因素。手术对神经母细胞瘤患儿预后的作用仍然需要更多的研究, 回顾性研究的局限在于影响因素的混杂性难以排除, 更多的前瞻性研究可能为临床决策提供新的方向, 以指导更好的手术切除程度及时机。

参考文献

- [1] Qiu, B. and Matthay, K.K. (2022) Advancing Therapy for Neuroblastoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 515-533. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00643-z>
- [2] Matthay, K.K., Maris, J.M., Schleiermacher, G., Nakagawara, A., Mackall, C.L., Diller, L., *et al.* (2016) Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16078. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.78>
- [3] Wienke, J., Dierselhuis, M.P., Tytgat, G.A.M., Künkele, A., Nierkens, S. and Molenaar, J.J. (2021) The Immune Landscape of Neuroblastoma: Challenges and Opportunities for Novel Therapeutic Strategies in Pediatric Oncology. *European Journal of Cancer*, **144**, 123-150. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.014>
- [4] Zhou, X., Wang, X., Li, N., Guo, Y., Yang, X. and Lei, Y. (2023) Therapy Resistance in Neuroblastoma: Mechanisms and Reversal Strategies. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1114295. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1114295>
- [5] Irwin, M.S. and Park, J.R. (2015) Neuroblastoma: Paradigm for Precision Medicine. *Pediatric Clinics of North America*, **62**, 225-256. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.015>
- [6] Park, J.R., Eggert, A. and Caron, H. (2008) Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Pediatric Clinics of North America*, **55**, 97-120. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.10.014>
- [7] Yu, A.L., Gilman, A.L., Ozkaynak, M.F., London, W.B., Kreissman, S.G., Chen, H.X., *et al.* (2010) Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *New England Journal of Medicine*, **363**, 1324-1334. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911123>
- [8] Ahmed, G., Fawzy, M., Elmenawi, S., Elzomor, H., Yosif, Y., Elkinaai, N., *et al.* (2018) Role of Surgery in Localized Initially Unresectable Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Urology*, **14**, 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.03.008>
- [9] Ryan, A.L., Akinkuotu, A., Pierro, A., Morgenstern, D.A. and Irwin, M.S. (2020) The Role of Surgery in High-Risk Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **42**, 1-7. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001607>
- [10] Tolbert, V.P. and Matthay, K.K. (2018) Neuroblastoma: Clinical and Biological Approach to Risk Stratification and Treatment. *Cell and Tissue Research*, **372**, 195-209. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2821-2>
- [11] Li, Q., Wang, J., Cheng, Y., Hu, A., Li, D., Wang, X., *et al.* (2023) Long-Term Survival of Neuroblastoma Patients Receiving Surgery, Chemotherapy, and Radiotherapy: A Propensity Score Matching Study. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 754. <https://doi.org/10.3390/jcm12030754>
- [12] Bansal, D., Totadri, S., Chinnaswamy, G., Agarwala, S., Vora, T., Arora, B., *et al.* (2017) Management of Neuroblastoma: ICMR Consensus Document. *The Indian Journal of Pediatrics*, **84**, 446-455. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2298-0>
- [13] Strother, D.R., London, W.B., Schmidt, M.L., *et al.* (2012) Outcome after Surgery Alone or with Restricted Use of Chemotherapy for Patients with Low-Risk Neuroblastoma: Results of Children's Oncology Group Study P9641. *Yearbook of Oncology*, **2012**, 217-218. <https://doi.org/10.1016/j.yonc.2012.07.022>
- [14] Yang, X., Chen, J., Wang, N., Liu, Z., Li, F., Zhou, J., *et al.* (2019) Impact of Extent of Resection on Survival in High-Risk Neuroblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Surgery*, **54**, 1487-1494. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.046>
- [15] Zwaveling, S., Tytgat, G.A.M., van der Zee, D.C., Wijnen, M.H.W.A. and Heij, H.A. (2012) Is Complete Surgical Resection of Stage 4 Neuroblastoma a Prerequisite for Optimal Survival or May >95 % Tumour Resection Suffice? *Pediatric Surgery International*, **28**, 953-959. <https://doi.org/10.1007/s00383-012-3109-3>
- [16] Mullassery, D., Farrelly, P. and Losty, P.D. (2014) Does Aggressive Surgical Resection Improve Survival in Advanced

- Stage 3 and 4 Neuroblastoma? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Hematology and Oncology*, **31**, 703-716. <https://doi.org/10.3109/08880018.2014.947009>
- [17] Du, L., Liu, L., Zhang, C., Cai, W., Wu, Y., Wang, J., *et al.* (2014) Role of Surgery in the Treatment of Patients with High-Risk Neuroblastoma Who Have a Poor Response to Induction Chemotherapy. *Journal of Pediatric Surgery*, **49**, 528-533. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.11.061>
- [18] Englum, B.R., Rialon, K.L., Speicher, P.J., Gulack, B., Driscoll, T.A., Kreissman, S.G., *et al.* (2015) Value of Surgical Resection in Children with High-Risk Neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, **62**, 1529-1535. <https://doi.org/10.1002/pbc.25504>
- [19] Vollmer, K., Gfroerer, S., Theilen, T., Bochennek, K., Klingebiel, T., Rolle, U., *et al.* (2018) Radical Surgery Improves Survival in Patients with Stage 4 Neuroblastoma. *World Journal of Surgery*, **42**, 1877-1884. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4340-9>
- [20] Adkins, E.S., Sawin, R., Gerbing, R.B., London, W.B., Matthay, K.K. and Haase, G.M. (2004) Efficacy of Complete Resection for High-Risk Neuroblastoma: A Children's Cancer Group Study. *Journal of Pediatric Surgery*, **39**, 931-936. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.02.041>
- [21] La Quaglia, M.P., Kushner, B.H., Su, W., Heller, G., Kramer, K., Abramson, S., *et al.* (2004) The Impact of Gross Total Resection on Local Control and Survival in High-Risk Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*, **39**, 412-417. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.028>
- [22] Fischer, J., Pohl, A., Volland, R., Hero, B., Dübbers, M., Cernaianu, G., *et al.* (2017) Complete Surgical Resection Improves Outcome in INRG High-Risk Patients with Localized Neuroblastoma Older than 18 Months. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 520. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3493-0>
- [23] Holmes, K., Pötschger, U., Pearson, A.D.J., Sarnacki, S., Cecchetto, G., Gomez-Chacon, J., *et al.* (2020) Influence of Surgical Excision on the Survival of Patients with Stage 4 High-Risk Neuroblastoma: A Report from the HR-NBL1/SI-OPEN Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2902-2915. <https://doi.org/10.1200/jco.19.03117>
- [24] Tsuchida, Y., Yokoyama, J., Kaneko, M., Uchino, J., Iwafuchi, M., Makino, S., *et al.* (1992) Therapeutic Significance of Surgery in Advanced Neuroblastoma: A Report from the Study Group of Japan. *Journal of Pediatric Surgery*, **27**, 616-622. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(92\)90461-f](https://doi.org/10.1016/0022-3468(92)90461-f)
- [25] Iehara, T., Yoneda, A., Yokota, I., Takahashi, H., Teramukai, S., Kamijyo, T., *et al.* (2019) Results of a Prospective Clinical Trial JN-L-10 Using Image-Defined Risk Factors to Inform Surgical Decisions for Children with Low-Risk Neuroblastoma Disease: A Report from the Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee. *Pediatric Blood & Cancer*, **66**, e27914. <https://doi.org/10.1002/pbc.27914>
- [26] Uehara, S., Yoneda, A., Oue, T., Nakahata, K., Zenitani, M., Miyamura, T., *et al.* (2017) Role of Surgery in Delayed Local Treatment for INSS 4 Neuroblastoma. *Pediatrics International*, **59**, 986-990. <https://doi.org/10.1111/ped.13349>
- [27] Simon, T., Häberle, B., Hero, B., von Schweinitz, D. and Berthold, F. (2013) Role of Surgery in the Treatment of Patients with Stage 4 Neuroblastoma Age 18 Months or Older at Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 752-758. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.9339>
- [28] von Allmen, D., Davidoff, A.M., London, W.B., Van Ryn, C., Haas-Kogan, D.A., Kreissman, S.G., *et al.* (2017) Impact of Extent of Resection on Local Control and Survival in Patients from the COG A3973 Study with High-Risk Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 208-216. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.2642>
- [29] Yanishevski, D., McCarville, M.B., Doubrovin, M., Spiegl, H.R., Zhao, X., Lu, Z., *et al.* (2020) Impact of MYCN Status on Response of High-Risk Neuroblastoma to Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Pediatric Surgery*, **55**, 130-134. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.09.067>
- [30] Irtan, S., Brisse, H.J., Minard-Colin, V., Schleiermacher, G., Galmiche-Rolland, L., Le Cossec, C., *et al.* (2015) Image-defined Risk Factor Assessment of Neurogenic Tumors after Neoadjuvant Chemotherapy Is Useful for Predicting Intraoperative Risk Factors and the Completeness of Resection. *Pediatric Blood & Cancer*, **62**, 1543-1549. <https://doi.org/10.1002/pbc.25511>
- [31] Bagatell, R., McHugh, K., Naranjo, A., Van Ryn, C., Kirby, C., Brock, P., *et al.* (2016) Assessment of Primary Site Response in Children with High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 740-746. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.2042>
- [32] Pohl, A., Erichsen, M., Stehr, M., Hubertus, J., Bergmann, F., Kammer, B., *et al.* (2016) Image-Defined Risk Factors Correlate with Surgical Radicality and Local Recurrence in Patients with Neuroblastoma. *Klinische Pädiatrie*, **228**, 118-123. <https://doi.org/10.1055/s-0041-111175>
- [33] Cecchetto, G., Mosseri, V., De Bernardi, B., Helardot, P., Monclair, T., Costa, E., *et al.* (2005) Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 8483-8489. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.4661>

-
- [34] 陈吉, 姜斌, 易军, 等. 影像学危险因子分期法在胸腹部局限性神经母细胞瘤手术风险评估中的运用[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(8): 678-682.
- [35] Zhang, A., Pan, C., Xu, M., Wang, X., Ye, Q., Gao, Y., *et al.* (2019) Association of Image-Defined Risk Factors, Tumor Resectability, and Prognosis in Children with Localized Neuroblastoma. *World Journal of Pediatrics*, **15**, 572-579. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00274-y>
- [36] Medary, I., Aronson, D., Cheung, N.V., Ghavimi, F., Gerald, W. and La Quaglia, M.P. (1996) Kinetics of Primary Tumor Regression with Chemotherapy: Implications for the Timing of Surgery. *Annals of Surgical Oncology*, **3**, 521-525. <https://doi.org/10.1007/bf02306083>
- [37] Children's Oncology Group (2018) A Phase 3 Study of ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) or Crizotinib Added to Intensive Therapy for Children with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma (NBL).
- [38] Hashii, Y., Kusafuka, T., Ohta, H., Yoneda, A., Osugi, Y., Kobayashi, Y., *et al.* (2008) A Case Series of Children with High-Risk Metastatic Neuroblastoma Treated with a Novel Treatment Strategy Consisting of Postponed Primary Surgery Until the End of Systemic Chemotherapy Including High-Dose Chemotherapy. *Pediatric Hematology and Oncology*, **25**, 439-450. <https://doi.org/10.1080/08880010802104601>
- [39] Yoneda, A. (2023) Role of Surgery in Neuroblastoma. *Pediatric Surgery International*, **39**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1007/s00383-023-05459-1>