

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.021

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240708.0918.002\(2024-07-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240708.0918.002(2024-07-08))

# 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

李静羽<sup>1</sup>,高吉照<sup>2△</sup>

(1.徐州医科大学附属徐州儿童医院病理科,江苏徐州 221000;

2.徐州医科大学附属医院儿科,江苏徐州 221000)

**[摘要]** **目的** 探讨同源异型盒 2B(PHOX2B)蛋白和 N-MYC 致癌基因(MYCN 基因)状态与外周神经母细胞性肿瘤(pNT)临床病理特征和预后的关系。**方法** 采用免疫组织化学染色法检测 41 例 pNT 患儿组织中 PHOX2B 蛋白的表达,荧光原位杂交技术检测 MYCN 基因表达状态,并使用连续校正  $\chi^2$  检验和 Kaplan-Meier 法分析两者与临床病理特征及预后的关系。**结果** 免疫组织化学染色显示 PHOX2B 蛋白主要定位于细胞核内,在 pNT 组织中阳性表达率为 82.9%,其表达水平与 pNT 发病年龄、分化程度及预后有关( $P < 0.05$ ),PHOX2B 蛋白表达强度与 MYCN 基因状态无关( $P > 0.05$ )。MYCN 基因扩增患儿生存期短于未扩增患儿( $P < 0.05$ )。**结论** PHOX2B 蛋白对 pNT 具有诊断意义,可以作为 pNT 可靠的诊断标志物;MYCN 基因状态与患儿生存期有关,可以帮助判断 pNT 患儿预后情况。

**[关键词]** 外周神经母细胞性肿瘤;同源异型盒 2B 蛋白;N-MYC 致癌基因;预后

**[中图分类号]** R739.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2024)19-2997-05

## Relationship between PHOX2B protein and MCYN gene with clinicopathological features and prognosis of peripheral neuroblastic tumors

LI Jingyu<sup>1</sup>,GAO Jizhao<sup>2△</sup>

(1. Department of Pathology, Affiliated Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou Medical University,

Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of

Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between the paired like homeobox 2B (PHOX2B) protein and N-MYC oncogene (MYCN gene) status with the clinicopathological features and prognosis of peripheral neuroblastic tumors (pNT). **Methods** The PHOX2B protein expression in pNT tissues of 41 children cases of pNT was detected by immunohistochemical staining, the MYCN gene expression status was detected by fluorescence in situ hybridization technique, and their relationship with clinicopathological features and prognosis was analyzed by continuous correction chi-square test and Kaplan-Meier method. **Results** The immunohistochemical staining showed that PHOX2B protein was mainly localized in the cell nucleus, and the positive expression rate in pNT tissue was 82.9%. Its expression level was related to the onset age, differentiation degree and prognosis of pNT ( $P < 0.05$ ), and the intensity of PHOX2B protein expression was not related to the MYCN gene status ( $P > 0.05$ ). The survival stage in the children patients with MYCN gene amplification was shorter than that in the children patients with no MYCN gene amplification ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** PHOX2B protein has the diagnostic significance for pNT and could be used as a reliable diagnostic marker for pNT; MYCN gene status is related to the survival period in the children patients, which can help to judge the prognosis of pNT children patients.

**[Key words]** peripheral neuroblastic tumors; paired like homeobox 2B protein; N-MYC oncogene; prognosis

外周神经母细胞性肿瘤(peripheral neuroblastic tumors, pNT)是儿童颅外最常见的恶性实体肿瘤<sup>[1]</sup>。常起病隐匿,恶性程度高,进展迅速,较早发生远处转

移,是儿童恶性肿瘤死亡主要原因<sup>[2]</sup>,病理形态学与其他肿瘤有高度的重叠性,对诊断造成困难,故寻找一种可靠的诊断标志物对其鉴别诊断和预后判断有

重要临床意义。本研究通过免疫组织化学染色法检测 pNT 组织中同源异型盒 2B (paired like homeobox 2B, PHOX2B) 蛋白的表达情况, 荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测 pNT 组织 N-MYC 致癌基因 (MYCN 基因) 表达状态, 旨在探讨他们对 pNT 的发病年龄、组织分化及预后的意义, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月至 2021 年 6 月徐州医科大学附属徐州儿童医院诊断的 41 例 pNT 患儿作为研究组, 27 例非 pNT 的小圆蓝细胞性肿瘤患儿作为对照组。纳入标准: (1) 诊断符合《外周神经母细胞性肿瘤病理诊断共识》<sup>[3]</sup>; (2) 留有手术标本; (3) 规范治疗和有完整随访资料。排除标准: (1) 合并有其他恶性肿瘤者; (2) 无随访资料或失访的患者。研究组男 19 例、女 22 例; 年龄 10 d 至 6.0 岁, 中位年龄 1.0 岁。对照组男 16 例、女 11 例, 年龄 1.2~8.0 岁, 中位年龄 3.1 岁。本研究已经过徐州医科大学附属徐州儿童医院伦理委员会审核批准 (审批号: 2024-06-03-k03)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组织化学染色法

组织标本采用 10% 甲醛溶液固定, 随后进行石蜡包埋、切片、烤片、脱蜡、水化, 柠檬酸钠抗原修复液修复 3 min; 3% 过氧化氢孵育 30 min 以阻断内源性过氧化酶活性, 随后用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 冲洗 5 min; 滴加 PHOX2B 兔单克隆抗体 (美国 Abcam 公司, 1:1 000), 并在 4 °C 湿盒中孵育过夜。第二天, 切片室温平衡 30 min, 滴加酶标山羊抗小鼠/兔 IgG 复合物 (上海基因科技股份有限公司), 二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 显色 3~5 min; 苏木素复染, 盐酸乙醇分化、返蓝、脱水、透明化, 最后进行封片处理。

#### 1.2.2 荧光原位杂交方法

选用 Vysis N-MYC/CEP2 双色探针套盒 (广州安必平医药科技股份有限公司)。石蜡切片 65 °C 恒温烤片过夜, 二甲苯脱蜡两次, 每次 15 min; 在预处理溶液中, 100 °C 煮片 25 min, 胃蛋白酶溶液中消化 15 min, 并用 2×生理盐水-柠檬酸盐 (saline sodium citrate, SSC) 缓冲液洗两次, 每次 5 min, 梯度乙醇脱水后, 自然干燥。10 μL 探针混合液滴于经过上述处理的组织标本上, 盖上盖玻片, 树胶封片。将标本放入杂交仪中, 85 °C 变性 5 min 后, 37 °C 杂交过夜。次日取出标本, 去掉树胶, 在 37 °C 洗脱液 I (2×SSC) 中洗 10 min, 在 37 °C 洗脱液 II (0.1% NP-40/2×SSC) 中洗 5 min, 70% 乙醇漂洗, 自然干燥。4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 对比染色, 荧光显微镜下观察。

#### 1.2.3 结果判读

PHOX2B 蛋白阳性结果判定标准:  $\geq 5\%$  细胞存

在核染色, PHOX2B 蛋白染色主要定位于细胞核, 染色强度分级: 无着色为 0 分, 浅黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。按阳性细胞比例进行评分: 核染色占比  $< 5\%$  为 1 分,  $5\% \sim 50\%$  为 2 分,  $> 50\% \sim 75\%$  为 3 分,  $> 75\% \sim 100\%$  为 4 分。采用半定量计数法进行评分, 以染色强度评分和阳性细胞比例评分乘积作为表达强度最终评分结果, 评分  $\leq 4$  分为低表达,  $> 4$  分为高表达。阳性率即检出阳性标本的百分比。MYCN 基因阳性结果判定: 每张切片计数 200 个以上的肿瘤细胞核, MYCN (红色荧光细胞数)/染色体计数探针 2 (chromosome enumeration probe 2, CEP2, 绿色荧光细胞数)  $> 4$  判定为扩增, 1~4 为获得,  $< 1$  为正常, 获得与正常均视为 MYCN 基因未扩增。患儿预后以儿童肿瘤研究协作组 (children oncology group, COG) 根据肉眼所见、组织类型、年龄和有丝分裂-核碎裂 (mitotic-karyorrhectic index, MKI) 指数综合评判, 将结果分为预后良好和预后不良。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析, 计数资料用例数或百分比表示, 组间比较采用连续校正  $\chi^2$  检验, 若数据不满足条件采用 Fisher 确切概率法。Kaplan-Meier 法计算 MYCN 基因状态表达的生存率, 并用 Log-Rank 检验进行生存曲线的差异性分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 pNT 患儿临床特点

研究组  $< 18$  个月 25 例, 18 个月至 5 岁 14 例,  $> 5$  岁 2 例。肿瘤位于纵隔 15 例, 腹膜后 14 例, 肾上腺 8 例, 头颈部 2 例, 椎体旁 1 例, 背部 1 例。主要临床表现: 因发现包块就诊 22 例, 其中腹部肿块 13 例; 腹痛 6 例, 呼吸困难 3 例, 咳嗽 3 例, 发热 1 例, 贫血 1 例, 产前检查发现包块 3 例, 体检发现 2 例。研究组随访时间以患儿第一次诊断 pNT 为起始, 至 2023 年 6 月 30 日为止, 随访时间最长 72 个月, 最短为发病后 8 个月死亡, 2 例失访, 中位随访时间 19 个月, 无病存活 8 例, 死亡 21 例。

### 2.2 巨检

研究组 32 例完整切除肿瘤, 大小 2.0 cm  $\times$  1.0 cm  $\times$  1.5 cm 至 7.0 cm  $\times$  3.0 cm  $\times$  2.0 cm, 包膜部分不完整, 切面多为灰白实性, 质软, 8 例伴有出血。其余 9 例为穿刺活检标本。

### 2.3 镜检

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 未分化型表现为小圆形肿瘤细胞, 细胞质稀少, 染色质细腻, 核仁不明显, 核分裂象较活跃, 核碎裂易见, 分化型表现为可形成假菊形团结构, 分化型的神经节细胞为细胞体积和细胞核同时增大, 细胞的直径  $\geq 2$  倍细胞核的直径, 细胞质淡染丰富。随着肿瘤的分化, 肿瘤内间质从无或少的神经纤维分化为间质内大量的神经纤维网, 节细胞性神经母细胞瘤混杂型 (ganglioneuro-

blastoma intermixed,GNBi)在丰富的神经纤维背景中散在分布体积大的神经节细胞和神经母细胞。节细胞性神经瘤(ganglioneuroma,GN)主要表现为施万氏细胞和成熟的神经节细胞。研究组的组织学分类:神经母细胞瘤未分化型 1 例、差分化型 30 例、分化型 2 例,GNBi 7 例,GN 1 例。

2.4 PHOX2B 蛋白在 pNT 中的表达结果

PHOX2B 蛋白在 pNT 中的阳性表达率 82.9% (34/41),其中高表达率 70.7%(29/41),其中未分化型和差分化型 NB 中全部高表达,低表达率 12.2% (5/41);对照组 27 例全部为阴性表达,见图 1。PHOX2B 蛋白主要定位于细胞核内,并且其表达强度与 pNT 患者发病年龄、分化程度及预后有关( $\chi^2 =$

6.515、25.109、10.909, $P=0.009、<0.001、0.035$ )与 MYCN 基因状态无关( $P=1.000$ ),见表 1。

2.5 MYCN 基因状态与生存期的关系

研究组 MYCN 基因扩增率为 9.7%(4/41),基因获得率 39.1%(16/41),基因正常率 51.2%(21/41),见图 1。4 例 MYCN 基因扩增患儿均死亡,4 例患儿 PHOX2B 蛋白均为高表达,存活时间最长 23 个月,最短 8 个月,平均生存期为(15.5±6.4)个月,其余 37 例 MYCN 基因未扩增患儿平均生存期为(23.0±13.6)个月,37 例患儿中 PHOX2B 蛋白高表达 19 例,根据 Kaplan-Meier 法分析患儿生存期并绘制生存曲线,见图 2,MYCN 基因扩增患儿生存期短于基因未扩增患儿。

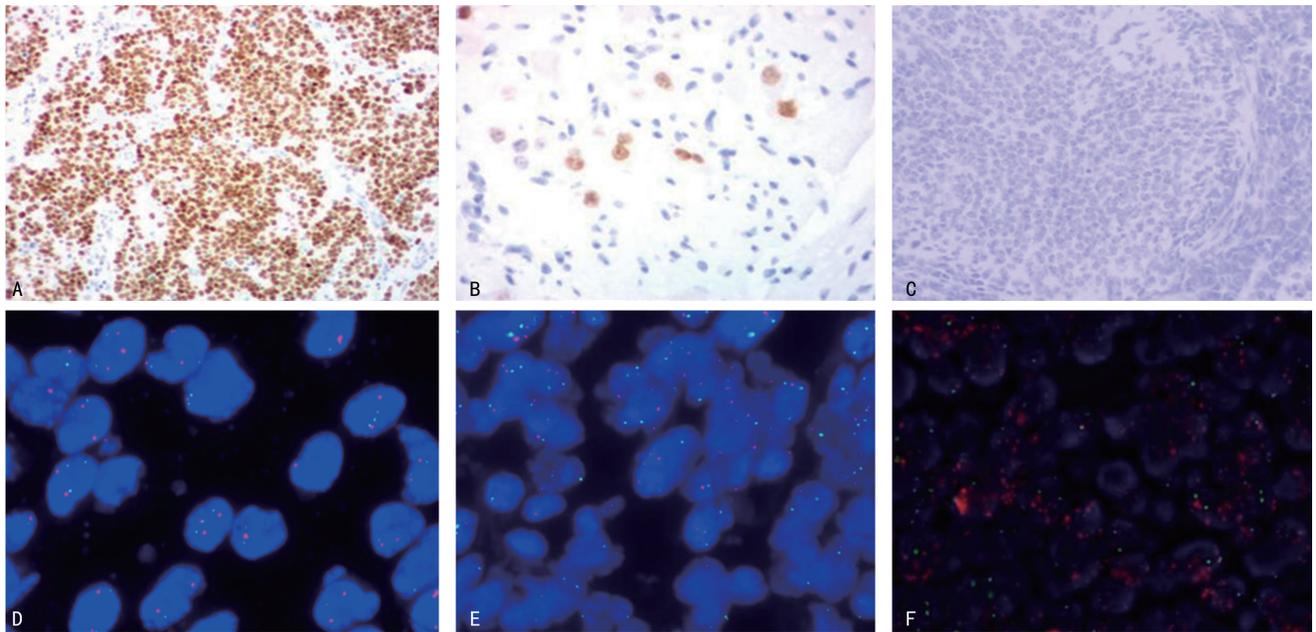


图 1 免疫组织化学、免疫荧光染色分别检测 PHOX2B 蛋白及 MYCN 基因的表达  
A:NB 未分化型 PHOX2B 蛋白表达(免疫组织化学,100×);B:GNBi 中 PHOX2B 蛋白表达(免疫组织化学,200×);C:髓母细胞瘤中 PHOX2B 蛋白表达为阴性(免疫组织化学,100×);D:MYCN 基因获得(免疫荧光,1 000×);E:MYCN 基因正常(免疫荧光,1 000×);F:MYCN 基因扩增(免疫荧光,1 000×)。

图 1 免疫组织化学、免疫荧光染色分别检测 PHOX2B 蛋白及 MYCN 基因的表达

表 1 PHOX2B 蛋白表达强度与 pNT 患儿临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	阴性(n=7)	低表达(n=5)	高表达(n=29)	$\chi^2$	P
年龄					6.515	0.009
≤18 个月	25	5(71.4)	1(20.00)	19(65.51)		
>18 个月	16	2(28.6)	4(80.00)	10(34.49)		
分化程度					25.109	<0.001
未分化和差分化	31	5(71.4)	0	26(89.66)		
分化型、GNBi 及 GN	10	2(28.6)	5(100)	3(10.34)		
MYCN 基因状态					1.578	1.000
扩增	4	0	0	4(13.79)		
未扩增	37	7(100)	5(100)	25(86.21)		
预后					10.909	0.035
良好	26	2(28.6)	5(100)	19(65.52)		
不良	15	5(71.4)	0	10(34.48)		

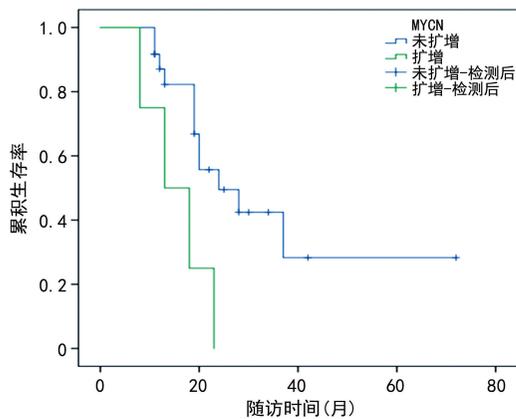


图2 pNT 患儿的 MYCN 基因状态与患儿生存关系的 Kaplan-Meier 图

### 3 讨 论

儿童颅外实体肿瘤最常见是 pNT, 主要发生在 18 个月左右的婴幼儿时期<sup>[3]</sup>, 男女发病率无明显差异, 肿瘤多沿交感神经链分布, 最常见于肾上腺髓质, 其次为腹部、胸部、头部和颈部。临床表现多样, 部分表现为肿瘤播散、转移, 不治疗则会导致死亡; 部分可发展成成熟为良性的节细胞性神经瘤, 甚至自发消退<sup>[4]</sup>。研究组主要发病部位为纵隔和腹膜后。

国际神经母细胞瘤病理分类将 pNT 分为 NB、GNBi、节细胞性神经母细胞瘤结节型(ganglioneuroblastoma nodular, GNBn) 与 GN 4 种类型<sup>[5-6]</sup>。NB 又分为未分化型、差分化型、分化型。病理的分类体现了肿瘤细胞从原始到成熟神经节细胞的分化过程。其中 NB 属于小圆蓝细胞性肿瘤, 表现为未分化小圆细胞形态, 即小圆形或卵圆形细胞, 核质比增高或呈裸核样, 核深染。与其他小圆蓝细胞性肿瘤光镜下形态存在重叠性, 鉴别诊断困难, 常需要生物学和分子遗传学标志物联合诊断。临床常用神经源性标志物如神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、嗜铬蛋白 A(chromogranin A, CgA) 在其他小圆细胞肿瘤中也有表达<sup>[7-9]</sup>。此外, pNT 的诊断在具有非典型病史或非典型发生部位、有限的标本或压碎的标本、未分化或差分化型形态学患者中具有挑战性。所以寻找一种具有高特异性的标志物可帮助诊断。PHOX2B 蛋白作为一种自主神经系统发育的转录因子, 表达于神经嵴起源的自主神经节、肾上腺髓质及颈动脉体, 影响神经细胞的分化与干细胞的维持<sup>[10-11]</sup>。PHOX2B 蛋白作为转录因子, 与性别决定盒子(the sex-determining region box10, SOX10) 相互协调对神经嵴细胞的分化起引导作用<sup>[12-13]</sup>。

本研究通过免疫组织化学染色法检测 pNT 中 PHOX2B 蛋白表达, 阳性表达率为 82.9%, 在 NB 所有分型中均表达, 在其他小圆蓝细胞肿瘤中不表达, 表明 PHOX2B 蛋白可以作为 NB 诊断的一种可靠指

标。同时 PHOX2B 蛋白表达强度与 pNT 肿瘤细胞的分化程度有关, 在未分化和差分化 pNT 肿瘤组织中 PHOX2B 蛋白表现为高表达, 而在分化型和 GNBi 型中为低表达, pNT 分型为肿瘤细胞由原始逐渐成熟的过程, PHOX2B 蛋白表达程度也证实了它在 pNT 肿瘤分化中起着重要的作用。本研究结果还发现, PHOX2B 蛋白的表达与年龄有关, 年龄 ≤ 18 个月患者的高表达率为 65.51%, 明显高于年龄 > 18 个月患者的 34.49%。本研究中, 有 9 例空芯针穿刺标本, 组织标本取材有限, 需要一种特异性高的标志物帮助诊断。进行 PHOX2B 蛋白染色发现, 4 例染色阳性, 提示为 NB, 3 例染色阴性, 其他免疫指标证实为淋巴瘤。进一步提示 PHOX2B 蛋白阳性在小标本或穿刺标本中应用的价值, 对 pNT 特别是 NB 具有诊断价值。

《外周神经母细胞性肿瘤病理诊断共识》<sup>[3]</sup> 中明确提出 MYCN 基因扩增为高危因素之一<sup>[14-15]</sup>。MYCN 基因作为癌基因 MYC 家族的一员, 位于染色体 2p24.3。1985 年 SEEGER 等<sup>[16]</sup> 首次报道 MYCN 基因扩增与预后不良有关。后续报道证实 MYCN 基因扩增是 pNT 预后的独立影响因素之一, 在 pNT 中扩增发生率约 20%<sup>[17-18]</sup>。研究组 41 例 pNT 患儿中 4 例 MYCN 基因表现扩增, 扩增率为 9.7%, 低于平均水平, 考虑原因为样本量少, 并且部分患儿的穿刺样本肿瘤细胞量少, 影响检测结果。PINTO 等<sup>[19]</sup> 研究发现在 NB 中 MYCN 基因未扩增组的患者预后要优于扩增组。本研究组的 MYCN 基因扩增组患儿平均生存期为 (15.5 ± 6.4) 个月, 未扩增组患儿平均生存期为 (23.0 ± 13.6) 个月, 扩增组生存期明显短于未扩增组, 也进一步证实 MYCN 基因扩增在 pNT 危险度分层和预后预测中的意义。另外本次研究亦将 PHOX2B 蛋白表达强度与 MYCN 基因状态进行比较, 发现 4 例 MYCN 扩增患儿 PHOX2B 蛋白均为高表达, 37 例未扩增患儿中 PHOX2B 蛋白高表达为 19 例, 但是 MYCN 基因状态与 PHOX2B 蛋白表达强度间无明显关系。

未分化型 NB 需要与其他小圆蓝细胞肿瘤疾病鉴别, 如: 胚胎性横纹肌肉瘤、淋巴瘤、原始神经外胚层肿瘤/尤因肉瘤、髓母细胞瘤等, 以上肿瘤均需要特异的免疫学标志物或分子遗传学检测进行鉴别诊断。本次研究与非 pNT 小圆蓝细胞肿瘤患儿的对比中, 41 例 pNT 患儿的 PHOX2B 蛋白细胞核阳性表达率高达 82.9%, 差分化和未分化型中全部高表达, 而 27 例对照组中肿瘤细胞中 PHOX2B 蛋白表达均为阴性。因此作者认为, PHOX2B 蛋白是 pNT 诊断及鉴别诊断的一种可靠标志物。

综上所述, PHOX2B 蛋白对 pNT 的诊断具有较

好的诊断价值;PHOX2B 蛋白表达强度与 pNT 患儿发病年龄、组织分化程度及预后有关;MYCN 基因扩增患儿生存期较未扩增患儿生存期短,可以帮助判断 pNT 患儿预后情况。

## 参考文献

- [1] CHUNG C, BOTERBERG T, LUCAS J, et al. Neuroblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (Suppl. 2): e28473.
- [2] ZEINELDIN M, PATEL A G, DYER M A. Neuroblastoma: when differentiation goes away [J]. *Neuron*, 2022, 110(18): 2916-2928.
- [3] 宋建明, 陈卫坚, 张文, 等. 外周神经母细胞性肿瘤病理诊断共识[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46 (7): 459-464.
- [4] KAWANO A, HAZARD F K, CHIU B, et al. Stage 4S neuroblastoma: molecular, histologic, and immunohistochemical characteristics and presence of 2 distinct patterns of MYCN protein overexpression—a report from the Children’s Oncology Group[J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45(8): 1075-1081.
- [5] SWIFT C C, EKLUND M J, KRAVEKA J M, et al. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma[J]. *Radiographics*, 2018, 38(2): 566-580.
- [6] SAKAI Y, HIYAMA M, KAGIMOTO S, et al. Enteric peripheral neuroblastoma in a calf [J]. *J Vet Med Sci*, 2019, 81(6): 824-827.
- [7] CAMPAGNA G, ROSENFELD E, FOSTER J, et al. Evolving biopsy techniques for the diagnosis of neuroblastoma in children[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(11): 2235-2239.
- [8] FIANI B, QUADRI S A, CATHEL A, et al. Eesthesioneuroblastoma: a comprehensive review of diagnosis, management, and current treatment options[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126 (1): 194-211.
- [9] GILL B S, NAVGEETWINDELS M L, CORDIER F, et al. PHOX2B: a diagnostic cornerstone in neurocristopathies and neuroblastomas [J]. *J Clin Pathol*, 2024, 77(6): 378-382.
- [10] CARDANI S, DI LASCIO S, BELPERIO D, et al. Desogestrel down-regulates PHOX2B and its target genes in progesterone responsive neuroblastoma cells [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370 (2): 671-679.
- [11] WINDELS M L, CORDIER F, VAN DORPE J, et al. PHOX2B: a diagnostic cornerstone in neurocristopathies and neuroblastomas [J]. *J Clin Pathol*, 2024, 77(6): 378-382.
- [12] 张冬梅, 魏建国, 方三高, 等. TFE3 和 SOX10 在颗粒细胞瘤中的表达及其临床意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2019, 26(1): 35-38.
- [13] BACHETTI T, CECCHERINI I. Causative and common PHOX2B variants define a broad Phenotypic spectrum [J]. *Clin Genet*, 2020, 97(1): 103-113.
- [14] 岳志霞, 邢天禹, 高超, 等. 11q23 缺失在无 MYCN 基因扩增的骨髓转移神经母细胞瘤中预后不良[J]. *癌症*, 2020, 39(3): 129-138.
- [15] OTTE J, DYBERG C, PEPICH A, et al. MYCN function in neuroblastoma development [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 624079.
- [16] SEEGER R C, BRODEUR G M, SATHER H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas [J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(18): 1111-1116.
- [17] 牛会林, 徐涛, 王凤华, 等. MYCN 基因扩增对小兒神经母细胞瘤患者预后判断的意义[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(2): 111-117.
- [18] EPP S, CHUAH S M, HALASZ M. Epigenetic dysregulation in MYCN-amplified neuroblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 17085.
- [19] PINTO N R, APPLEBAUM M A, VOLCHENBOUM S L, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 3008-3017.

(收稿日期: 2024-02-25 修回日期: 2024-07-02)

(编辑: 姚雪)