

儿童纵隔神经母细胞瘤的外科治疗



刘 威

神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体肿瘤,起源于肾上腺髓质或椎旁交感神经系统。新生儿发病率约 1/7 000, 15 岁以内患儿发病率约 10.5/1 000 000^[1]。纵隔神经母细胞瘤多起源于后纵隔椎旁交感神经系统。本中心手术治疗的除血液相关肿瘤以外 316 例纵隔肿瘤中,神经源性肿瘤发病率约占 46%, 1 岁以内者均为神经母细胞瘤。现对本中心多年来采取手术治疗的儿童纵隔神经母细胞瘤的经验进行总结,以供从事儿童胸外科医师参考。

一、临床表现

儿童纵隔神经母细胞瘤缺乏典型的临床症状,多数因肿瘤压迫症状就诊,压迫气道出现气促、咳嗽,压迫肺组织导致肺不张、感染,压迫血管出现循环不稳定;部分神经母细胞瘤可通过椎间孔侵入椎管压迫脊髓,导致肢体感觉、活动功能障碍,大小便失禁;部分可出现发热、高血压和贫血。肿瘤转移患儿可出现骨痛,广泛骨髓转移患儿可出现全白细胞减少症。肿瘤分泌血管活性肠肽可导致顽固性腹泻。起源于星状神经节的神经母细胞瘤可出现 Horner 综合征。因此对临床无明显病因的 Horner 综合征患儿应排除神经母细胞瘤^[2]。

二、诊断

儿童纵隔神经母细胞瘤术前初步诊断主要依赖影像学检查及肿瘤标记物检测。影像学上纵隔神经母细胞瘤多位于后纵隔,部分可合并散在钙化。CT 检查可进一步明确肿瘤与重要血管、气道的关系。对于肿瘤位于其他椎管的患儿建议行 MRI 检查,进一步明确肿瘤与脊髓的关系。24 h 尿儿茶酚胺代谢产物 VMA 或 HVA 升高多提示神经源性肿瘤,具有较高的特异性,但敏感度差。血清 NSE 升高作为诊断神经母细胞瘤的指标,灵敏度高,但缺乏特异性。研究表明 NSE 升高还可见于脑损伤、肺肿瘤、淋巴瘤等。病理检查是临床确诊的关键依据,具体确诊标准(以下两项之一):①肿瘤组织在光镜下获得肯定的病理学诊断(下列检查可有可无:免疫组

织化学染色、电镜检查、血清儿茶酚胺(多巴胺和去甲肾上腺素)或尿中儿茶酚胺代谢产物(VMA 或 HVA)升高);②骨髓抽吸涂片和活检发现特征性神经母细胞(小圆细胞,呈巢状或菊花团状排列;抗 GD2 抗体染色阳性),且伴有血清儿茶酚胺或尿中儿茶酚胺代谢产物升高。

三、手术治疗时机

手术切除是儿童神经母细胞瘤的重要治疗方案,部分患儿通过单纯手术切除就能取得良好的预后^[3]。同时手术活检明确病理分期、MYCN 基因扩增数对神经母细胞瘤的治疗及随访是完全有必要的。另有研究表明部分儿童神经母细胞瘤具有自我消退的可能^[4,5]。因此目前对于儿童神经母细胞瘤手术时机、手术方式的选择尚存在争议。笔者认为目前关于神经母细胞瘤自我消退的研究并不明确,多数患儿特别年龄 > 1 岁的儿童存在病情进一步进展的可能。因此在评估患儿手术安全的前提下,通过手术达到以下目的对临床诊治儿童神经母细胞瘤具有重要意义:①明确诊断;②在安全的前提下尽可能多切除原发肿瘤;③通过淋巴活检明确肿瘤分期;④留取病理组织进行生物学活性研究;⑤解除气道梗阻等压迫症状。

表 1 国际神经母细胞瘤危险因子分期系统(INRGSS)

分期	评估
L1	局灶肿瘤未累及 IDRFs 列表上重要组织结构,局限于 1 个室腔
L2	局限肿瘤伴随 1 个或多个 IDRFs
M	伴远处转移肿瘤(除外 MS)
MS	年龄少于 18 个月,伴随远处转移病灶,但转移灶局限于皮肤、肝脏、和(或)骨髓

IDRFs 具体包括:

1. 单侧病变,延伸到两个间室:颈部—胸腔;胸腔—腹腔;腹腔—盆腔。
2. 累及临近器官/组织:包括心包、横膈、肾脏、肝脏、胰十二指肠肠和肠系膜。
3. 肿瘤包绕重要血管,椎动脉,颈动脉、颈内静脉、锁骨下血管;主动脉、腔静脉,胸腔内大血管,肿

瘤在肠系膜根部包绕肠系膜上动脉分支、髂血管。

4. 肿瘤压迫气管、主支气管。
5. 肿瘤包绕臂丛神经根。
6. 侵犯到 T9 和 T12 之间肋椎连接处(因此处易损伤 Adamkiewicz 动脉)。
7. 肿瘤侵犯肝门和(或)肝十二指肠韧带。
8. 肿瘤侵犯一侧或双侧肾蒂。
9. 盆腔肿瘤越过坐骨切迹。
10. 肿瘤延伸到颅底。

11. 椎管内延伸:轴向平面超过 1/3 的椎管被肿瘤侵入,或环脊髓软脑膜间隙消失,或脊髓 MRI 信号异常。

四、术前评估

以往,儿童神经母细胞瘤多根据儿童肿瘤协会风险分组选择治疗方案。儿童肿瘤协会依据国际神经母细胞瘤分期系统(INSS)分期、患儿年龄、国际神经母细胞瘤病理分期(INPC)、染色体倍性、MYCN 基因的扩增,将神经母细胞瘤患儿分为低风险组、中风险组和高风险组。INSS 是一个术后分期系统,根据手术切除范围进行分期,临床往往因为手术方式的选择、手术医师的经验等不同而存在差异。近年来,国际上开始使用 INRGSS 决定神经母细胞瘤的治疗方案(表 1)。INRGSS 是一个术前分期系统。该系统依据在任何治疗和手术之前评估患儿是否存在基于影像定义的危险因子(IDRFs)和(或)诊断时是否存在转移病灶,将患儿简单分为 L1、L2、M、MS 期。IDRFs 通过影像评估的手术风险因子,其可潜在反应肿瘤切除的风险、难度和手术并发症的风险^[6]。临床中 INRGSS 具有预测患儿预后的价值,同时可作为理想治疗方案的选择依据。

五、手术选择

儿童纵隔神经母细胞瘤多局限于后纵隔,基地部与椎旁神经组织、软组织粘连,突入胸腔部分多数有纵隔胸膜包裹,与胸腔内肺、血管存在一定间隙,少部分肿瘤可突破纵隔胸膜与肺组织粘连,或包绕重要血管、气管、食管,甚至出现压迫症状。根据 INRGSS 多属于 L1 或 L2 期。临床中怀疑纵隔神经母细胞瘤患儿,INRGSS 评估 L1 期,首选手术切除肿瘤,术后根据病理类型、生物学活性、年龄等影响预后的因素,决定定期随访或进一步化疗。对 L2 期患儿,在评估 IDRFs 在安全的前提下选择完整或大部分切除。外科评估手术风险大的患儿一般化疗后再评估手术。部分肿瘤突然胸腔部分较少,而深入纵隔的基底部较多,可压迫气道导致气道移位、狭

窄,包裹重要血管,手术切除困难,风险大,部分切除后未必能解除气道梗阻,部分存在肿瘤切除后部分软化,导致气道梗阻加重,一般建议先行化疗,根据治疗反应再进一步选择手术方案。对远处转移患儿,原发病灶的切除有利于提高患儿存活率^[7,8]。对于 4S 期患儿目前尚无标准的治疗方案,有研究表明原发病灶的切除并不能改善患儿预后^[9]。值得注意的是儿童纵隔神经母细胞瘤的手术应在安全的前提下尽可能切除大部分肿瘤,肿瘤的生物活性是影响患儿预后的重要因素,对于生物学活性为预后良好型的患儿,肿瘤部分残留并不是有害因素。研究表明如果病理检查证实肿瘤生物学活性为预后良好型,通过单纯手术,即使术中部分残留的患儿仍可获得理想预后^[3]。

对于肿瘤侵入椎管者,术前常规 MRI 可明确肿瘤与脊髓的关系。神经功能的恢复与出现脊髓压迫症状的时间、神经症状的严重程度相关,研究表明有临床症状的脊髓压迫患儿多出现后遗症,其中严重后遗症可达 50%,这提示儿童神经母细胞瘤合并脊髓压迫症状应早期干预^[10]。儿童纵隔神经母细胞瘤合并椎管内肿物,我们主张早期手术干预,其中对于无临床症状的患儿,我们多采取手术切除纵隔肿物,根据病理、基因及分子生物学活性分析选择进一步治疗方案;而对于有临床症状的患儿,我们多主张手术切除纵隔肿物,同期联合神经外科医师行椎板切开减压术、肿物部分切除。

六、预后

原发肿瘤的位置并不是一个独立的预后因素,多发儿童神经母细胞瘤少见,通常见于婴儿,预后普遍较好。原发肾上腺肿瘤比非肾上腺原发肿瘤预后差,胸腔外肿瘤比胸腔内肿瘤预后差,同时肾上腺原发肿瘤、胸腔外原发肿物发生 4 期神经母细胞瘤的几率高。诊断时年龄是影响神经母细胞瘤预后的重要因素,1 岁以内婴儿 5 年存活率明显高于 1 岁以上患儿^[11]。研究表明 18 个月以内患儿无论肿瘤进展程度与局限性肿瘤,不管年龄大小,多数仍可获得长期无病生存^[12]。胎儿期和新生儿神经母细胞瘤的预后与年龄稍大的婴儿神经母细胞瘤的预后相似^[13]。另外,肿瘤生物学活性方面 MYCN 基因扩增、染色体改变、ALK 突变等与神经母细胞瘤预后密切相关^[14,15]。

参考文献

- disparities in risk and survival in children with neuroblastoma: a Children's Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1):76-82.
- 2 Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, et al. Pediatric horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142(4):651-659.
 - 3 Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15):1842-1848.
 - 4 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.
 - 5 Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(14):1047-1053.
 - 6 Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2):298-303.
 - 7 Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma [J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(11):1574-1578.
 - 8 Simon T, Haberle B, Hero B, et al. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6):752-758.
 - 9 Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(3):477-486.
 - 10 De Bernardi B, Quaglietta L, Haupt R, et al. Neuroblastoma with symptomatic epidural compression in the infant: the AIEOP experience [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(8):1369-1375.
 - 11 Castleberry RP, Shuster JJ, Altshuler G, et al. Infants with neuroblastoma and regional lymph node metastases have a favorable outlook after limited postoperative chemotherapy: a Pediatric Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(8):1299-1304.
 - 12 Gustafson WC, Matthay KK. Progress towards personalized therapeutics: biologic-and risk-directed therapy for neuroblastoma [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(10):1411-1423.
 - 13 Isaacs HJ. Fetal and neonatal neuroblastoma: retrospective review of 271 cases [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2007, 26(4):177-184.
 - 14 Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(25):1954-1961.
 - 15 Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(9):1471-1482.

(收稿日期: 2016-01-12)

新书介绍

由广东省妇幼保健院胎儿医学科、小儿外科主任俞钢主编的《临床胎儿学》一书即将出版,该书的撰写是一个全新的尝试,作者融合了小儿外科、产科、新生儿科、心血管专业及神经外科等临床思路,汇集了大量的临床一手资料和参考了国内外最新有关胎儿医学的新进展,历时二年多才完成第一本由国人自己编写的胎儿医学专著。本书的编辑重点围绕临床胎儿疾病的诊断和治疗思维,以解决临床常见的问题作为出发点。本书的读者对象主要是胎儿医学专科、小儿外科、产科、产前诊断、超声影像、小儿内科等有志关心临床胎儿医学的医生和妇幼保健领域的相关医务人员,可作为上述人员的常用工具书和参考书,也可作为院校胎儿医学的教科书。同时也适合众多的因胎儿患病而急需找到答案的准父母们。由于时间仓促,跨学科和专业较多,难免出现错误和遗漏,也请学者多多批评和海涵。有意购书者可与杂志社联系或电话:020-39151821。