

# 神经母细胞瘤手术后并发症及预防

胡嘉健 王焕民

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是最常见的儿童期颅外实体瘤<sup>[1]</sup>。多学科协作治疗的观念正逐渐被人们接受,但手术仍在神经母细胞瘤治疗中起到重要作用<sup>[2]</sup>。由于肿瘤自身具有对周围脏器与血管的侵犯倾向,手术切除往往面临技术方面的挑战。有数据统计,NB 术后并发症的发生率约占 20%,主要涉及周围血管及脏器损伤等<sup>[3]</sup>。笔者通过归纳术后并发症的预估及防治进展并结合最新研究成果,综述如下。

## 一、影像学风险因素的应用

术前使用 MRI、CT 等影像学检查可以帮助确定肿瘤的可切除性及与周围组织间的关系,依此对手术风险进行评估,有效预防术后并发症的发生<sup>[4]</sup>。影像学风险因素(image defined risk factor, IDRF)的概念起源于 2005 年欧洲 Cecchetto G 等对于 905 例局部神经母细胞瘤患者进行影像学特点归纳分析得出的手术风险因素(surgical risk factors, SRF)<sup>[5]</sup>。研究者通过纳入肿瘤位置、侵犯重要血管或重要脏器、进入椎管、越过中线等情况进行分层风险评估,以预测术中肿瘤切除的完整度及术后并发症的发生率。Monclair T 等据此制订了继 INSS 之后的治疗前风险分级(international neuroblastoma risk group staging system, INRGSS):局部病灶不伴有 IDRF 的病例归为 L1 期,伴有一项或一项以上 IDRF 归为 L2 期,具有远处转移灶者归为 M 期,M 期中,月龄 < 18 个月,转移局限于皮肤、肝脏、骨髓(< 10%)者归为 MS 期<sup>[6]</sup>。L1 期往往意味着并发症的发生率较低,肿瘤完整切除率较高,如就肾脏丢失的概率而言,L2 期显著高于 L1 期(10% vs 1.4%)<sup>[7]</sup>。Simon T 等分析 366 例局部神经母细胞瘤患者,根据有无 IDRF 进行分组。结果发现 IDRF 阳性组术后周围脏器及血管损伤等并发症的发生率(37/139)显著高于阴性组(33/227)( $P=0.006$ ),这与 Cecchetto G 等的

研究亦相类似(17.4% vs 5%)<sup>[5]</sup>;并且阴性组病例术后无事件生存率(EFS, event-free survival)也较阳性组高(86%±2% vs. 75%±4%,  $P=0.010$ )<sup>[8]</sup>。此外,Günther P 等研究入组 60 例神经母细胞瘤亦发现,出现术后并发症的 7 例中每一例至少存在 1 项 IDRF<sup>[9]</sup>。可见 IDRF 可作为术后风险及预后的预测指标。也有学者将 IDRF 阴性作为腔镜技术治疗腹部神经母细胞瘤的准入指标进行研究,并获得良好效果<sup>[10]</sup>。

## 二、术前辅助化疗的作用

高危神经母细胞瘤的手术选择仍存在争议,而术前辅助性化疗的观念却被普遍接受<sup>[11]</sup>。上世纪九十年代已有学者注意到,由于化疗后纤维包膜的形成及肿瘤自身血供的减少,化疗后手术并发症的发生率明显小于直接手术治疗者<sup>[12]</sup>。Irtan S 等<sup>[13]</sup>分析 39 例神经源性肿瘤患者化疗前后的 IDRFs 发现,经过依托泊苷-卡铂等方案化疗后,远处转移组和非远处转移组的患者中出现 IDRFs 减少的比例分别占 61.5% (16/26) 和 38.5% (5/13),统计学分析还显示经化疗后肿瘤减小的体积也与 IDRFs 减少的数量呈显著相关( $P=0.002$ )。此外,Varan A 等<sup>[14]</sup>研究纳入 23 例神经母细胞瘤患儿,3 例行一期手术,20 例在放疗、化疗后再行手术治疗,周围血管、脏器损伤等术后并发症的发生率分别为 66.7% (2/3) 和 15% (3/20),化疗后肿瘤体积明显减小,有利于完整切除肿瘤。以上研究均在不同程度上说明了术前辅助化疗对于降低手术风险的有效性。也有学者总结 124 例晚期且年龄大于 1 岁的 NB 患儿临床资料,将早期手术和化疗后手术患者分为两组进行对比研究,结果显示并发症的发生率早期手术组(43%, 3/7)大于化疗后手术组(23%, 19/81),但统计学分析显示早期术后并发症的发生率和化疗后手术组并无明显差异<sup>[15]</sup>。Yoneda A 等<sup>[16]</sup>还研究了 15 例 L2 期神经母细胞瘤,发现经环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、顺铂等方案化疗后,4 例(27%)患儿 IDRFs 被完全消除,余有 5 例 IDRFs 减少,但并未发现术后并发症的发生率随 IDRFs 的减少而显著降低,这可能与入组病例数较少有关。因此,目前

仍需要大样本量的临床研究来对术前辅助性化疗的作用加以证实。

### 三、手术方法对并发症的影响

1. 微创手术的应用:有研究报道神经母细胞瘤术后并发症的发生率可达到 20%,且神经母细胞瘤的手术暂无固定术式,但创口小、术后恢复快等优势使微创手术正日渐受到国内外研究者和临床医生的重视<sup>[17-18]</sup>。一项欧洲多中心临床研究收集 68 例微创肾上腺手术病例(其中含 36 例神经母细胞瘤,3 例神经节瘤,2 例节细胞性神经母细胞瘤),平均体积( $18.1 \pm 27.6$ )  $\text{cm}^3$ ,平均直径( $2.8 \pm 1.22$ )  $\text{cm}$ ,仅在术中出现 5 例失血过多需要输血,1 例膈肌损伤,余无中转开腹及围术期并发症和死亡的发生<sup>[19]</sup>。此外,在 Tanaka Y 的研究中 IDRF 阴性神经母细胞瘤患者术后亦无并发症发生<sup>[20]</sup>。以上研究体现了腔镜技术治疗局部较小体积神经母细胞瘤的安全性及可行性。甚至,随着 3D 打印技术及术中<sup>123</sup>I-MIBG 放射引导技术在临床研究及腔镜手术中的应用,肿瘤完整切除更容易,手术并发症的发生率更低(0/3)<sup>[21-22]</sup>。

2. 术中辅助技术的应用:术中<sup>123</sup>I-MIBG 放射引导技术除适用于微创手术外,传统手术亦可从中受益。Hotta R 等对 6 例不同部位的神经母细胞瘤患者(含颈部 2A 期 1 例,肾上腺 4 期 5 例)利用 MIBG (<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine) 作术中放射性示踪剂显示肿瘤范围,并行探头引导下手术,将术中所见与术后病理检查结果进行相关分析,发现此种示踪方法敏感性为 81.8%,特异性达到 93.3%,并且未发现术后并发症的发生,这与之前的研究结果(有约 30% 的高危神经母细胞瘤患儿会在术后发生至少 1 种并发症<sup>[23]</sup>)形成对比,说明了此种术中放射引导方法的有效性<sup>[24]</sup>。

3. 胸腹联合切口手术治疗上腹部肿瘤:胸腹联合切口能够为腹膜后上部肿瘤提供极佳的手术视野,现已应用于右叶肝肿瘤切除、上腹部肉瘤的切除等<sup>[25]</sup>。但考虑到其可能带来的术后疼痛和下肺不张、肺炎等并发症,这一做法在儿童中并不流行。Qureshi 等对 51 例经 CT 增强显示病灶位于上腹膜后的神经母细胞瘤患者行胸腹联合切口入式手术(入选标准:巨大病灶围绕腔静脉或主动脉;在中线、椎体旁或在肾门以上;包裹腹腔或肠系膜上动脉等),完整切除率达到 86.3%(44/51)。统计并发症发现出现 2 例伤口感染,12 例乳糜漏,均经保守治疗好转;4 例肠梗阻经手术治疗后好转;余既未

发生大血管损伤及围术期死亡,也未出现肺部并发症(下肺叶肺不张、肺炎),疼痛经硬膜外镇痛法亦得到有效控制<sup>[26]</sup>。这体现了胸腹联合切口入式手术的耐受性,这类手术方式也应当给予我们启发。

### 四、术后并发症的防治研究

结合最新文献报道,就神经母细胞瘤的三项主要术后并发症血管损伤、肾脏受损、乳糜漏及其防治进展综述如下。

1. 血管损伤:神经母细胞瘤自身具有包绕血管倾向,而且在疾病自身及治疗影响下,血管脆性亦增加。来自 St. Jude 的 Davidoff AM 等认为约 10% 的病例会在术中发生重要血管结构的损伤,预防血管损伤的重要步骤是将这些血管从主动脉或腔静脉的发出部位起将其辨识出来,但即便如此精细操作,大量失血甚至需要输血的情况仍然时有发生<sup>[27]</sup>。针对术中血管损伤的问题,Warmann SW 等跟踪调查了 18 例术前影像学检查提示瘤体包绕重要血管的神经母细胞瘤患者。他们发现在全切或次全切的过程中,共 5 例需要术中血管重建,部分经局部一期缝合和血管吻合可保持灌注,但术后血管栓塞及肾动脉狭窄的情况仍有出现。其中 1 例由于术前放疗导致血管脆性较大,多处血管吻合后由于肾动脉狭窄最终行肾脏切除术<sup>[28]</sup>。除基本的血管缝合吻合技术外,人工血管在神经母细胞瘤手术中的应用也初见端倪,Paran TS 等报道了 5 例术中血管破裂患者,均采用聚四氟乙烯材质的人工血管或补片对主动脉进行吻合或修补,其中 1 例使用了涤纶材料对肾动脉进行修补,灌注效果较为满意<sup>[29]</sup>。

2. 肾脏受损:神经母细胞瘤对于肾脏的影响不可忽视,多达 45% 的腹部神经母细胞瘤有侵犯肾蒂现象<sup>[30]</sup>。甚至有时由于过度侵犯肾脏,其与肾母细胞瘤(Wilms' 瘤)的术前鉴别诊断也成为难题<sup>[31]</sup>。为在术中达到全切(gross total resection, GTR)目的,瘤侧肾脏同时切除或部分切除的情况并不鲜见。尽管采取精细操作,文献报道仍有约 7%(27/380)的患者需要在术中行肾脏全切或部分切除,同时研究发现,诊断时高血压和术前高血压与术中肾脏切除的概率有显著关系,而且有 MYCN 扩增的患者肾脏切除的概率亦较无扩增者高(12% vs 5%)<sup>[32]</sup>。面对术中可能出现的切肾风险,术前结合各项检查进行充分评估显得更加重要。随着 IDRF 的评估方式逐渐被人们接受,可以预见致力于神经母细胞瘤术中肾脏切除风险评估的研究将会愈来愈多地出现。

除术中肾脏丢失以外,术后肾血管损伤导致肾

灌注不良及肾功能不全同样值得关注。术中无意结扎、血管游离导致的动静脉受损等都可能造成“肾脏丢失(kidney loss)”<sup>[28]</sup>。因此除了术前精准评估手术风险以外,术者的经验及术中的精细度同样影响术后肾脏所受影响的程度。目前,中心静脉压(central venous pressure, CVP)的术中监测,甘露醇、电解质、速尿等药物的应用及利多卡因在肾脏血管局部的使用都已被证实有利于保护肾脏避免术中损伤<sup>[33]</sup>。但由于该并发症往往起病隐匿,术后住院期间难以确诊,容易错过最佳的治疗时机。

3. 乳糜漏:神经母细胞瘤术后乳糜漏是较为常见的并发症。Yin L 等总结 80% (4/5) 的患者可经保守治疗(严格无脂或低脂饮食、完全肠外营养、胸部或腹部引流)好转,1 例(1/5)因保守治疗无效及一般状况不良而行乳糜瘘修复术<sup>[34]</sup>。此外,有学者为预防乳糜漏的发生采取持续高脂饮食的方法,使术中可见乳糜管显影为乳白色,以造成“乳糜淋巴管造影”效应,继而术中预防性结扎可疑淋巴管。经过对比发现:未结扎组中 15.6% 的患者发生了乳糜漏,而结扎组中则无乳糜漏发生,发生乳糜漏患者亦可经保守治疗(饮食调整或肠道完全旷置、完全肠外营养和长期腹腔引流)得到有效治疗,其中两例患者行开腹手术和乳糜瘘结扎术<sup>[35]</sup>。Qureshi SS 等回顾性分析了 32 例腹部神经母细胞瘤术后乳糜漏,均接受保守治疗并控制良好,仅 1 例由于伤口裂开及引流移位接受开腹手术治疗。研究还发现淋巴结切除数目是乳糜漏唯一的相关危险因素,分析认为是由于这一操作往往意味着更多的淋巴通道受损所致<sup>[36]</sup>。可见保守治疗仍然在神经母细胞瘤术后乳糜漏的初步治疗中起主导作用,其主要目的在于减少淋巴系统中的淋巴流动,促使乳糜管愈合,临床上往往辅以腹腔引流以减轻由于乳糜所带来的腹胀症状,但必要时仍需行手术治疗。

### 五、结语与展望

综上所述,手术作为神经母细胞瘤治疗过程中的重要环节,其所带来的术后并发症仍不可忽视。但可以预见,伴随 IDRF 等评估方法的推广及术前辅助化疗等多学科协作观念不断被接受,患者术前准备将会愈来愈充分。同时辅以微创、放射等新技术新方法,以及术中精细的操作和术后积极的观察与处理,神经母细胞瘤术后并发症将会得到更加恰当的预防和治疗,患儿总体预后亦将得到改善。

## 参考文献

- Kim S, Dai HC. Pediatric Solid Malignancies: Neuroblastoma and Wilms' Tumor[J]. Surgical Clinics of North America, 2006, 86(2):469-487.
- 杨合英, 王艳娜, 高建, 等. 小儿神经母细胞瘤的临床分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(2):100-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.02.006. Yang HY, Wang YN, Gao J, et al. Clinical analysis of neuroblastoma in children[J]. Chinese Journal of Pediatric Surgery, 2014, 35(2):100-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.02.006.
- Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, et al. Can image-defined risk factors predict surgical complications in localized neuroblastoma? [J]. European Journal of Pediatric Surgery, 2015, 26(1):117-122. DOI: 10.1055/s-0035-1566100.
- Haddad M, Triglia JM, Helardot P, et al. Localized cervical neuroblastoma: prevention of surgical complications[J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2003, 67(12):1361-1367.
- Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group [J]. J Clin Oncol, 2005, 23:8483-8489. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.4661.
- 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, 27:298-303. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
- Monclair T, Mosseri V, Cecchetto G, et al. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2015, 62(9):1536-1542. DOI:10.1002/pbc.25460.
- Simon T, Hero B, Benzbohm G, et al. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2008, 50(5):965-969. DOI: 10.1002/pbc.21343.
- Günther P, Hollandcunz S, Schupp CJ, et al. Significance of image-defined risk factors for surgical complications in patients with abdominal neuroblastoma [J]. Eur J Pediatr Surg, 2011, 21(5):314-317. DOI: 10.1055/s-0031-1280824.
- Shirota C, Tainaka T, Uchida H, et al. Laparoscopic resection of neuroblastomas in low- to high-risk patients without image-defined risk factors is safe and feasible [J]. BMC Pe-

- diagnostics, 2017, 17 (1): 71. DOI: 10.1186/s12887-017-0826-8.
- 11 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. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9339.
  - 12 Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich H P W, et al. Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: Resection before or after chemotherapy? [J]. J Pediatr Surg, 1991, 26(9): 1113-1118.
  - 13 Irtan S, Brisse HJ, Minardcolin V, et al. Image-defined risk factor assessment of neurogenic tumors after neoadjuvant chemotherapy is useful for predicting intra-operative risk factors and the completeness of resection[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62 (9): 1543 - 1549. DOI: 10.1002/pbc.25511.
  - 14 Varan A, Kesik V, Senocak ME, et al. The efficacy of delayed surgery in children with high-risk neuroblastoma[J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(2): 268-271. DOI: 10.4103/0973-1482.151852.
  - 15 McGregor LM, Rao BN, Daviodoff AM, et al. The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease[J]. Cancer, 2005, 104 (12): 2837 - 2846. DOI: 10.1002/cncr.21566.
  - 16 Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, et al. Can neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image-defined risk factors at the time of diagnosis? [J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32 (3): 209 - 214. DOI: 10.1007/s00383-016-3858-5.
  - 17 姚伟, 董岩然, 李凯, 等. 局限性肾上腺神经母细胞瘤腹腔镜手术疗效评估[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35 (6): 444 - 447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.06.011.  
Yao W, Dong KR, Li K, et al. Evaluations of laparoscopic adrenalectomy for local adrenal neuroblastoma [J]. Chin J Pediatr Surg, 2014, 35(6): 444-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.06.011.
  - 18 Heloury Y, Muthucumaru M, Panabokke G, et al. Minimally invasive adrenalectomy in children[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(2): 415-421. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.08.003.
  - 19 Fascetti-Leon F, Scotton G, Pio L, et al. Minimally invasive resection of adrenal masses in infants and children: results of a European multi-center survey[J]. Surgical Endoscopy, 2017; 1-8. DOI: 10.1007/s00464-017-5506-0.
  - 20 Tanaka Y, Kawashima H, Mori M, et al. Contraindications and image-defined risk factors in laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma[J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32 (9): 845-850. DOI: 10.1007/s00383-016-3932-z.
  - 21 Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, et al. Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on pre-operative CT images[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(12): 2112-2115. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.037.
  - 22 Hishiki T, Saito T, Terui K, et al. Radioguided localization of neuroblastomas in laparoscopic surgery using 123I - radiolabeled metaiodobenzylguanidine [J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62 (7): 1297 - 1299. DOI: 10.1002/pbc.25488.
  - 23 Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39: 931 - 936.
  - 24 Hotta R, Fujimura T, Shimojima N, et al. Application of nuclear medicine to achieve less invasive surgery for malignant solid tumors in children[J]. Pediatr Int, 2014, 56 (6): 896-901. DOI: 10.1111/ped.12368.
  - 25 Xia F, Poon RT, Fan ST, et al. Thoracoabdominal approach for right-sided hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. J Am Coll Surg, 2003, 196(3): 418-427. DOI: 10.1016/S1072-7515(02)01763-5.
  - 26 Qureshi SS, Patil VP. Feasibility and safety of thoracoabdominal approach in children for resection of upper abdominal neuroblastoma[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(4): 694-699. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.001.
  - 27 Davidoff AM, Fernandez-Pineda I. Complications in the surgical management of children with malignant solid tumors[J]. Semin Pediatr Surg, 2016, 25(6): 395-403. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2016.10.003.
  - 28 Warmann SW, Seitz G, Schaefer JF, et al. Vascular encasement as element of risk stratification in abdominal neuroblastoma[J]. Surg Oncol, 2011, 20 (4): 231 - 235. DOI: 10.1016/j.suronc.2010.01.003.
  - 29 Paran TS, Corbally MT, Grossrom E, et al. Experience with aortic grafting during excision of large abdominal neuroblastomas in children[J]. J Pediatr Surg, 2008, 43 (2): 335-340. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.045.
  - 30 Brisse HJ, Mccarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project [J]. Radiology, 2011, 261(1): 243-257. DOI: 10.1148/radiol.11101352.
  - 31 Faizan M, Sultana N, Anwar S, et al. Intrarenal neuroblastoma: a diagnostic challenge [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2015, 25 suppl 1: S41 - S42. DOI: 10.29271/jcpsp.2015.25.s41.

JCPSP. S41S42.

32 Lim II, Goldman DA, Farber BA, et al. Image-defined risk factors for nephrectomy in patients undergoing neuroblastoma resection[J]. J Pediatr Surg, 2016, 51(6):975-980. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.069.

33 Fusaro F, Cecchetto G, Boglino C, et al. Measures to prevent renal impairment after resection of retroperitoneal neuroblastoma. [J]. Pediatr Surg Int, 2002, 18(5-6):388-391. DOI: 10.1007/s00383-002-0768-5.

34 Yin L, Pan C, Tang JY, et al. What is the result: chylous leakage following extensive radical surgery of neuroblastoma [J]. World J Pediatr, 2012, 8(2):151-155. DOI: 10.1007/s12519-011-0296-2.

35 Chui CH. Mesenteric lymphatic ligation in the prevention of chylous fistulae in abdominal neuroblastoma surgery [J]. Pediatr Surg Int, 2014, 30(10):1009-1012. DOI: 10.

1007/s00383-014-3581-z.

36 Qureshi SS, Rent EG, Bhagat M, et al. Chyle leak following surgery for abdominal neuroblastoma [J]. J Pediatr Surg, 2015, 51(9):1557-1560. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.11.002.

( 收稿日期:2017-09-07)

**本文引用格式:**胡嘉健,王焕民. 神经母细胞瘤手术后并发症及预防[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(5):422-425. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.05.002.

**Citing this article as:** Hu JJ, Wang HM. Progress in post-operative complications of neuroblastoma [J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(5): 422-425. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.05.002.