

· 述评 ·

# 关于神经母细胞瘤外科治疗的几点思考



全文二维码

王焕民

国家儿童医学中心(北京),首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科,北京 100045

Email:wanghuanmin@bch.com.cn

**【摘要】** 神经母细胞瘤手术复杂危险,极具挑战。尽管外科手术的水平和高低难以被科学定量评估,且这种艰苦手术对于患儿生存获益的贡献还有不同的意见,但就神经母细胞瘤治疗而言,外科手术仍然是必须的,而且要努力做到更好。临床应努力创新各种技术方法,拓展微创手术,提高神经母细胞瘤的外科治疗效果。

**【关键词】** 神经母细胞瘤/外科学; 外科手术; 无血手术; 血管骨骼化; 器官保存

**基金项目:** 中国工程院咨询研究课题(2019-XY-34)

DOI:10.3760/ama.j.cn.101785-202202032-001

## Reflections on surgical treatment of neuroblastoma

Wang Huanmin

Department of Surgical Oncology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Email:wanghuanmin@bch.com.cn

**【Abstract】** Neuroblastoma surgery is rather complex, lethal and challenging. There are practical difficulties in scientifically evaluating its surgical performance. And clinicians cast doubts about its contribution to ultimate patient survival. Surgical techniques should be constantly improved to boost the surgical efficacy for neuroblastoma through developing a variety of new technologies and refining the application of mini-invasive surgery.

**【Key words】** Neuroblastoma/SU; Surgical Procedures, Operative; Bloodless Surgery; Vascular Skeletalization; Organ Preservation

**Fund program:** Chinese Academy of Engineering Consulting Project (2019-XY-34)

DOI:10.3760/ama.j.cn.101785-202202032-001

神经母细胞瘤是儿童时期颅外最常见的实体肿瘤。来源于胚胎时期的原始交感神经,可以发生于颈部、纵隔、肾上腺、腹膜后以及骶前任何部位。解剖上,由于交感神经伴行于人体中线主动脉和腔静脉两侧,所以大部分神经母细胞瘤存在中线区大血管包埋,也易于经椎间孔进入椎管而压迫脊髓,这使神经母细胞瘤的手术变得十分困难,可能涉及头颈外科、胸外科、腹部外科、血管外科、神经外科等多个专业,复杂而危险<sup>[1]</sup>。而这样一种高难度手术对于患儿生存获益的贡献究竟如何,如何手术更加合理、安全等诸多问题,是临床医生面临的重大课题。

### 一、神经母细胞瘤切除手术对于患儿生存获益的贡献与评价

神经母细胞瘤具有高度恶性,大多数患儿在就诊时已局部扩展,甚至出现远处转移。由于肿瘤起源于交感神经,很容易侵犯并包埋伴行的中线大血管;而来源于肾上腺的神经母细胞瘤因易发生腹膜后淋巴结转移并融合,也容易侵犯并包埋中线区主要大血管,对手术构成极大的威胁,使得神经母细胞瘤一度成为外科手术的禁区。在过去几十年间,有英国的 Keily 医生提出可以从受侵犯的动脉表面剔除肿瘤组织和动脉外膜,保留动脉中膜,这为神经母细胞瘤的手术切除打开了思路。劈开包埋血管的肿瘤,逐一剔除血管周围肿瘤组织,将血管分支游离出来,这种方法被国内学者形象地称为“血管骨骼化”<sup>[2-3]</sup>。另外,近年国内小儿外科界将无血手术的理念和技术应用于神经母细胞瘤手术,也极大促进了神经母细胞瘤手术的开展和普及<sup>[4]</sup>。目前,神经母细胞瘤手术已较为安全,切除效果也较为满意。然而,神经母细胞瘤手术毕竟难度大,

风险高,手术时间长,不论对手术医生还是对患儿都是一种极大的挑战<sup>[5]</sup>。特别是多数神经母细胞瘤患儿就诊时已经出现远处转移,这种情况下无论把原发病灶切除到多么干净,如果转移灶不能控制,手术就有可能徒劳的;而一味追求彻底切除,也可能导致更多严重并发症反而影响患儿生存。因此,人们不可避免地产生了对于外科手术价值的怀疑,外科手术对于进展期神经母细胞瘤患儿的生存获益究竟如何,国际上出现了截然不同的观点,甚至同一个组织的不同报告也提出了不同的结论<sup>[6-7]</sup>。

从肿瘤学的一般原理上,肿瘤完全切除、切缘阴性的 R0 切除是外科手术的目标。即使无法达到 R0 切除,实施肿瘤部分切除的所谓减积手术也可为后续的综合治疗创造条件,从而对患儿的治疗与生存有所贡献。当然,手术医生的经验、技术甚至设备条件等会影响到外科手术的效果,但这些因素的定量分析可能始终是一个难题。另外,恶性肿瘤的治疗应为多学科综合治疗模式,进展期神经母细胞瘤更是如此。作为主要的全身治疗手段,化疗在神经母细胞瘤治疗中的作用毋庸置疑。然而,近年来化疗的进步十分有限,即使被寄以厚望的 GD2 抗体治疗也仅仅提高大约 15% 的患儿生存率<sup>[8]</sup>。这种全身治疗的缺位也在一定程度上影响和掩盖了手术治疗对于患儿生存获益的贡献,也就是说,手术切除的作用可能会被低估。当然,随着化疗方案的优化,干细胞移植、免疫治疗等技术的进步,临床对于转移病灶和微小残留病灶的控制与清除能力将显著提升;在此前提下,如果手术能把肿瘤病灶尽可能清除干净,则患儿的生存率将会显著提高。

## 二、如何进行神经母细胞瘤切除手术的定量评估

外科手术对于神经母细胞瘤患儿生存获益的作用确切来说,需要量化研究才能得到科学的结论。不仅如此,对于手术本身也需要进行科学的定量评估。由于神经母细胞瘤的特殊解剖学特点,其主要血管的包埋与侵犯普遍严重。严格来讲,很难做到 100% 的完全切除,只能追求肉眼完全切除(gross total resection, GTR)。因此一般认为,90% 的肿瘤组织被切除就可以实现对于患儿生存的良好贡献了,这种情况相当于非常好的部分缓解(very good partial regression, VGPR),是小儿肿瘤学界的共识,兼具科学合理性和实际可行性。然而,如何认定 90% 的肿瘤切除,其定量评估是困难的。一般认为,有经验(experienced)的外科医生将肉眼可见的或可以触及的肿瘤组织全部切除,即为完全切除;完成骨骼化手术即为 VGPR。显然,这样的评估方法存在无法回避的主观性,同一手术在不同医生看来,很可能出现不同的评估结论。

当前开发客观的手术评估方法势在必行,包括 CT 和 MR 在内的影像学评估具有客观可见的优势,但手术区域的创伤性组织反应如渗出和水肿等,可能与肿瘤组织残留难以区别。即使利用 PET-CT 的功能优势,手术区域的无菌性炎症反应也可能与肿瘤组织的代谢增高相混淆<sup>[9]</sup>。对神经母细胞瘤具有特异性的 MIBG 扫描可能是较为理想的选择,MIBG 检查不仅有定性显示功能,还可以做出定量评估(Curie 评分),但核素药物的制备限制等影响了该方法的现实可及性,且伴随其在临床的逐步开展不排除可能存在其他缺陷。其次,神经母细胞瘤目前尚缺乏兼具敏感性和特异性的肿瘤标志物,其定量和定性指标也是如此。近年有研究人员认识到神经母细胞瘤解剖上的复杂性,开发出了基于影像学定义的危险因素评估(image-defined risk factor, IDRF),制定了基于 IDRF 的临床分期系统(International Neuroblastoma Risk Group, INRG)<sup>[10]</sup>。这种基于影像学危险因素的评估方法具有客观性,但仍然难以做出定量分析,只能简单区分无危险因素的 L1 期肿瘤和有危险因素的 L2 期肿瘤。而对于危险因素的进一步定量划分,还需要进一步研究。

## 三、提高外科手术技术仍然是神经母细胞瘤治疗的重点

对于绝大多数恶性肿瘤,手术切除是整个治疗过程的标志性事件。手术切除完全是肿瘤达到 CR(完全缓解)的重要保障。就神经母细胞瘤而言,90% 肿瘤切除的目标是目前阶段不得已而为之,目的是鼓励外科医生尽可能地切除肿瘤,手术切除越彻底越好,并发症越少越好<sup>[6]</sup>。

神经母细胞瘤的主要特征是中线主要血管的侵犯和包埋,肿瘤切除手术的最大风险是血管损伤和出血,因此,其手术的核心是中线大血管的解剖和保护。对此,无血手术(bloodless surgery)的理念需要深入贯彻<sup>[11]</sup>;而术前化疗可以使得无法切除(unresectable)的肿瘤变得可以切除(resectable),危险的手术变得相对安全;手术过程中按区域分块切除、确切止血、良好显露、精准解剖等,是避免大出血的基本要略。其次,神经母细胞瘤局部侵犯较严重,需要仔细评估受累的重要脏器,在生存获益和手术风险之间谨慎权衡,保存器官、保存功能始终是一个重要和优先的考量项。由于神经母细胞瘤局部解剖的复杂性和危险性,三维重建影像学检查,术中超声、ICG 荧光显像、甚至肿瘤消融技术等有望成为外科手术的重要方法<sup>[12-13]</sup>。另外,手

术并发症也是手术决策的重要考量因素,常见并发症包括大血管破裂出血、肾脏等器官损伤、术后淋巴漏、乳糜腹、感染或腹泻等,如何提高手术技术、预防并发症及并发症发生后的治疗是临床需要重点研究的内容。

#### 四、微创外科技术的应用与推进

神经母细胞瘤的微创手术是一个需要长期深入研究的方向。微创手术只是一种手术方式,需要遵循肿瘤学原则。建议对于局限性肿瘤可以采用微创手术,比如较小的肾上腺神经母细胞瘤、纵隔神经母细胞瘤等,或在探查和活检时选择微创手术,但也不能因为选择微创手术而降低了肿瘤的治疗效果<sup>[14]</sup>。当然,微创手术的优势还是显而易见的,代表了未来发展趋势;尤其是随着机器人手术技术的发展,可能适宜微创手术的情况越来越多;需要广大外科同道努力学习,勇于实践,把神经母细胞瘤的微创手术做得创伤更小、效果更好。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (Version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [2] 黎明,李勇,肖雅玲,等.血管骨骼化解剖在小儿腹膜后肿瘤切除术中的应用[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(8): 773-777. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.08.013.
- [3] Li M, Li Y, Xiao YL, et al. Application of vascular skeletal anatomy for resecting retroperitoneal tumor in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(8): 773-777. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.08.013.
- [4] Kiely E. A technique for excision of abdominal and pelvic neuroblastomas [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2007, 89(4): 342-348. DOI:10.1308/003588407X179071.
- [5] Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma [J]. *J Pediatr Surg*, 1994, 29(2): 128-133. DOI:10.1016/0022-3468(94)90307-7.
- [6] 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.
- [7] Von Allmen D, Davidoff AM, London WB, et al. Impact of extent of resection on local control and survival in patients from the COG A3973 Study With High-Risk Neuroblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2): 208-216. DOI:10.1200/JCO.2016.67.2642.
- [8] Matthysens LE, Nuchtern JG, Van De Ven CP, et al. A novel standard for systematic reporting of neuroblastoma surgery: the international neuroblastoma surgical report form (INSRF): a joint initiative by the pediatric oncological cooperative groups SIOPEN, COG, and GPOH [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(3): e575-e585. DOI:10.1097/SLA.0000000000003947.
- [9] Satt S, Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(10): 889-904. DOI:10.1080/14737140.2017.1364995.
- [10] 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. DOI:10.1200/JCO.2008.16.6785.
- [11] Park JR, Bagatell R, Cohn SL, et al. Revisions to the international neuroblastoma response criteria: a consensus statement from the national cancer institute clinical trials planning meeting [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2580-2587. DOI:10.1200/JCO.2016.72.0177.
- [12] 王焕民.贯彻无血手术原则,进一步提高小儿恶性肿瘤手术水平[J]. *中华小儿外科杂志*, 2018, 39(5): 321-323. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.05.001.
- [13] Wang HM. Carrying out principle of bloodless surgery for further improving resection of pediatric malignant tumors [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2018, 39(5): 321-323. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.05.001.
- [14] Abdelhafeez A, Talbot L, Murphy AJ, et al. Indocyanine green-guided pediatric tumor resection: approach, utility, and challenges [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 689612. DOI:10.3389/fped.2021.689612.
- [15] 吴颖,范卫君.肿瘤消融治疗的发展历史、现状及展望[J]. *中国研究型医院*, 2021, 8(1): 22-26. DOI:10.19450/j.cnki.jcrh.2021.01.004.
- [16] Wu Y, Fan WJ. Developmental history, current status and future perspectives of tumor ablation therapy [J]. *Journal of Chinese Research Hospitals*, 2021, 8(1): 22-26. DOI:10.19450/j.cnki.jcrh.2021.01.004.
- [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.
- [18] 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.

(收稿日期:2022-02-14)

**本文引用格式:**王焕民.关于神经母细胞瘤外科治疗的几点思考[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(2): 101-103. DOI:10.3760/ama.j.cn.101785-202202032-001.

**Citing this article as:** Wang HM. Reflections on surgical treatment of neuroblastoma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21(2): 101-103. DOI:10.3760/ama.j.cn.101785-202202032-001.