

影像学危险因子分期法在儿童腹部局限性NB手术指导及风险评估中的运用

杜宝峰,陈吉,黄磊,姜斌,孙斌,李涛,易军,汤永辉,杨振华*

南京医科大学附属儿童医院普外科,江苏 南京 210008

[摘要] 目的:本研究旨在将影像学危险因子分期法运用于儿童腹部神经母细胞瘤(NB),探讨其对NB手术指导及风险评估的意义。方法:回顾性分析2012年8月—2017年12月本院未经诱导化疗并行手术的62例NB患儿临床资料,通过影像学危险因子分期法对L1期19例,L2期共43例患儿进行评估,探讨影像学危险因子分期法在指导NB手术方案选择、手术风险评估中的作用。结果:62例患儿,根据国际神经母细胞瘤分期系统(INSS),L2期占各INSS分期的比例为I期46.67%(7/15),II期72.41%(21/29),III期83.33%(15/18)。L1期NB在术中大多做到了完整切除($P < 0.05$),而L2期NB术中肿瘤的完整切除率较L1明显降低($P < 0.05$)。L1期及L2期NB平均手术时间分别为:109.05 ± 16.26 min及180.12 ± 58.62 min,L1期NB平均手术时间较L2期NB明显缩短($P < 0.05$)。术中L2期NB行输血的例数明显升高($P < 0.05$)。术中L2期NB发生血管损伤及周围脏器损伤的概率较L1期明显升高($P < 0.05$)。L1期NB发生术中并发症的平均频次为0.26 ± 0.562次/例(5/19),L2期为(1.02 ± 0.89)次/例(44/43),L2期发生术中并发症平均频次较L1期高($P < 0.05$)。结论:影像学危险因子分期法在NB术前手术方式的选择及术中并发症的预防具有重要的指导意义,是一种更为简单、客观的儿童NB分期方法。

[关键词] 神经母细胞瘤;影像学;分期;手术;并发症

[中图分类号] R726

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1787-00

doi:10.7655/NYDXBNS20181234

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是小儿最常见的恶性实体瘤之一^[1-2],其预后与肿瘤分期、年龄、病理分型、基因等诸多因素影响^[3-5]。目前国际公用的NB分期为INSS分期,但该分期法需根据术中肿瘤的切除程度来判断,同时不同术者对于是否存在淋巴结转移的判断也不一致,所以该分期方法受主观因素影响较大。因此精准的临床分期在NB治疗中显得尤为重要。影像学危险因子分期法(image-defined risk factors, IDRFs)最早于2009年提出^[6],并于2011年得到了进一步完善^[7]。该分期法基于影像学危险因子对NB进行分期,具有客观性强、易于回顾等优势。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2012年8月—2017年12月收住南京医科大学附属儿童医院,经多学科讨论无需术前诱导化疗,并行手术的62例腹部NB患儿的临床资料。其中,男38例,女24例。发病年龄为6~82个

月,平均发病年龄为23.21个月。患儿的临床症状表现为发热、腹痛、便秘、腹部包块等。所有患儿均为初发患儿,经多科室联合讨论可在不行诱导化疗的情况下行手术治疗。

1.2 方法

回顾性分析所有患儿临床资料:包括手术记录,腹部B超、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫及增强+重建、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、骨髓穿刺、骨扫描、血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等检查。所有影像学资料均由3名副主任或主任医师阅片。所有手术均由同一诊疗组完成。

影像学危险因子分期法是一种基于影像学对NB手术风险进行评判的分期方法,根据2011年修改的影像学危险因子分期法指南,影像学危险因子分期法将NB分为L1, L2, M, MS共4期,对于局限性NB共分为L1, L2期。对于伴有远处转移的NB列入M期,对于仅伴有皮肤、肝脏或骨髓转移的<18个月的患儿列入MS期。影像学危险因子分期法根据NB与各部位重要血管及重要脏器的关系,共列出二十余种影像学危险因子,只要局限性NB满足任何一

[基金项目] 南京医科大学面上项目(2014NJMU155)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhenhuay0403@hotmail.com

种危险因素,即被分入L2期。由于M期及MS期均以化疗为主,本研究纳入的62例均为局限性L1及L2期NB患儿。

1.3 统计学方法

数据采用Spss19.0统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料进行卡方检验或Fisher检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共62例NB患儿,原发部位位于腹腔。根据影像学资料,均行影像学危险因素分期。其中对于腹部NB,满足影像学危险因素阳性即L2期的条件为:肿瘤于肠系膜根部包绕肠系膜上动脉起始部或其主要分支;肿瘤对腹腔干起始部、腹主动脉、髂动脉形成包裹,并且包裹范围大于血管周长的50%;肿瘤对于下腔静脉、髂静脉形成压迫,并且在影像学中静脉的管腔在某一层面不可见;肿瘤侵犯一侧或双侧肾蒂(图1);肿瘤侵犯肝门或肝十二指肠韧带;盆腔肿瘤穿过坐骨切迹;肿瘤侵犯膈肌、肾脏、胰十二指肠,肠系膜^[9](图2)。



图1 患儿腹部CT增强冠状位

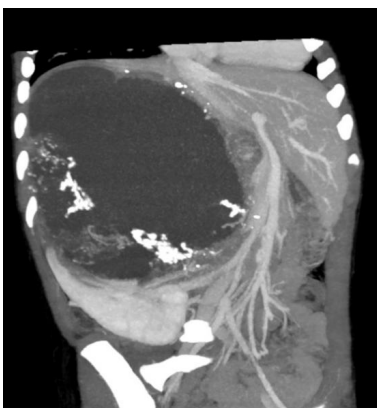


图2 患儿腹部CT增强矢状位

根据INSS分期法,62例局限性NB患儿I期15例,II期29例,III期18例。其中L1期19例,L2期43例,L2期占各INSS分期的比例为I期46.67%(7/15),II期72.41%(21/29),III期83.33%(15/18)。统计结果显示L2期NB以INSS II期及III期NB为主,且L2期NB在INSS I~III期NB中的比例逐渐升高。

所有62例均为初发病例,入院后完善检查,经肿瘤组、放射科、血液肿瘤科等多科室联合讨论后可在未诱导化疗的情况下行手术治疗。所有患儿均完善术前检查,术前血红蛋白均调整至 >110 g/L,均由肿瘤组统一完成。经统计,L1期NB的完整切除率为84.21%(16/19),而L2期NB的完整切除率为58.14%(25/43),L2期NB的完整切除率较L1期明显降低。手术时间为切皮开始至关腹完成整个过程;术中血气分析提示:血红蛋白 <80 g/L或红细胞压积 $<25\%$ 时为输血指征。L2期NB手术时间(180.1 ± 58.6) min明显较L1期(109.1 ± 16.3) min延长($P < 0.05$),同时L2期NB术中输血例数(20例)与L1期(2例)相比,比例明显升高($P < 0.05$)。

回顾性分析发现这些患儿术中出现了血管损伤,乳糜腹及周围脏器损伤等并发症,术中L2期NB发生血管损伤及周围脏器损伤的概率较L1期明显升高($P < 0.05$),发生乳糜腹的比例也升高,但结果无统计学意义。L1期NB发生术中并发症的平均频次为(0.26 ± 0.56)次/例(5/19),L2期为(1.02 ± 0.89)次/例(44/43),L2期发生术中并发症平均频次较L1期高($P < 0.05$)。

3 讨论

NB是儿童最易好发的中枢神经系统外实体瘤,该肿瘤恶性程度高,治疗需结合患儿的临床特点,多学科综合治疗^[9]。在诸多决定NB治疗方案的因素中以患儿的INSS分期尤为重要,不同的分期结果决定着患儿不同的化疗方案。但该分期法也存在其不足,首先该分期法需根据术中肿瘤的切除程度,周围淋巴结清扫等情况分析,所以对于同一NB患儿,不同的术者可能导致该患儿纳入INSS I到III期不等;其次该分期法需建立在NB患儿术后的基础上,无法在术前即对NB患儿的临床治疗及手术风险提供指导。因此,建立一种客观、准确的,能够在术前对NB患儿进行分期,指导NB临床治疗的分期方法显得尤为重要。影像学危险因素分期法是一种通过患儿影像学资料进行分析,筛选出NB对机体重要脏器、血管等存在的压迫、浸润因素,对NB进

行术前风险评估并指导治疗方式选择的分期方法。目前国际上已有少量临床机构将该分期法运用到NB的临床治疗中,并取得较好的临床效果^[10-11]。但目前国内尚无相关的文献报告。

根据影像学危险因子分期法,M期及MS的患儿均存在远处转移,临床治疗以化疗为主,所以未纳入本次研究中。本研究纳入的62例腹部NB患儿肿瘤均较局限,无远处脏器的转移,经多科室讨论后可在未诱导化疗的情况下行手术治疗。本组患儿,男性发病率稍高,符合该病的流行病学特点。所有患儿的发病年龄为6~82个月,平均发病年龄为23.21个月。回顾性分析所有患儿的临床资料,根据INSS分期法,I期15例,II期29例,III期18例;根据影像学危险因子分期法,L1期19例,L2期43例。经统计分析,L2期NB在INSS I~III期中所占的比例逐渐升高,且L2期NB术中肿瘤的完整切除率明显低于L1期NB,认为NB的影像学危险因子分期越高,肿瘤与周围组织粘连或浸润越严重,术中肿瘤切除的难度越大,且发生淋巴结转移的可能越大,所以L2期NB各INSS分期中所占比例逐渐升高。通常我们需术后才能对NB进行INSS分期,而影像学危险因子分期法在术前即能对肿瘤的完整切除性进行预判,其相较于INSS分期法具有明显的优势。经统计,L1期NB患儿术中手术时间较L2期能明显缩短,认为L2期NB相较L1期NB存在肿瘤侵犯临近脏器、压迫重要血管,术者需仔细分离肿瘤与周围的重要脏器及血管,有时需占用大量时间进行临近脏器的切除、血管周围瘤体的剥离,手术时间会明显延长。同时L1期术后输血的次数较L2期NB明显降低,这与肿瘤对周围血管包绕,侵袭临近组织有关。查阅患者的手术资料发现,L2期NB通常与临近组织粘连严重,分离过程中渗血明显,包绕的重要血管有损伤的可能,从而导致大量失血。通过统计术后并发症我们发现,L2期NB患儿术中重要血管损伤、周围脏器损伤的发生率较L1明显升高,如前面所述,L2期NB对周围组织粘连、重要血管的包绕较L1期更为严重,我们术中发现很多L2期的NB对重要血管已形成完全包裹,术中对于被包裹的血管需做到血管的充分裸露,有些被包裹的血管管壁脆性增加,分离过程中极易引起出血,甚至部分血管稍微分离即引起管壁破损。L2期NB术中出现周围脏器损伤的比例较L1升高明显,本文认为,L2期NB术中出现肿瘤与周围脏器粘连的比例明显升高,且部分脏器受肿瘤压迫后解剖结构易发生改

变,术中发现,较多的L2期NB与周围脏器形成了浸润,术中无法做到肿瘤与脏器的完整分离,部分病例甚至需切除部分临近脏器,同时部分重要脏器受压迫后解剖结构发生移位,术中极易对这些脏器造成误伤。术后L2期乳糜腹的比例也明显升高,但结果无明显意义,可能与乳糜腹的发生率较低及样本量较少有关,根据我们统计,L2期NB绝大部分伴有腹部淋巴结转移,术中行淋巴结清扫时形成乳糜腹的比例会明显升高,后期将进一步增加样本量加以证实。由于L2期NB对周围组织的压迫及侵袭性更大,经统计发现,L2期NB并发症的发生率较L1期明显升高。

通过上述结果认为影像学危险因子分期法类似INSS分期法,是一种评判肿瘤对周围组织、重要脏器、血管压迫及侵犯程度的良好的分期系统,两种分期系统均能对肿瘤的分组起到良好的指导作用。不同于INSS分期法的是,影像学危险因子分期法能于术前即对患者的手术方案选择、术中并发症的防范、临床治疗方案选择提供较强的指导意义,且该分期法具有客观性强、易于回顾等优势。可通过术前对患者各影像学结果进行综合分析,评判肿瘤与周围重要血管、脏器的关系,进行准确的影像学危险因子分期,从而选择恰当的手术方式并加强术中并发症的防范。体会还包括对于高危组但处于L1期的NB,由于手术风险较低,可尝试在不行化疗的情况下尽早行手术治疗,从而避免手术时机的延误,而对于一些低危而处于L2期的NB,由于肿瘤与周围组织粘连较重,为尽量达到肿瘤的完整切除和降低手术并发症的发生率,可尝试先行诱导化疗,待患儿分期由L2期降至L1期或影像学危险因子数减少后再行手术治疗。

总之,影像学危险因子分期法是一种简单方便,客观性强,易于回顾的分期方法,其能有效地为NB提供手术风险的评估及治疗方案的指导,后期将进一步扩大样本量及进一步量化该分期方法,从而使该分期法更好地运用到NB的临床工作中。

[参考文献]

- [1] Aitken JF, Youlden DR, Moore AS, et al. Assessing the feasibility and validity of the toronto childhood cancer stage guidelines: a population-based registry study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(3): 173-179
- [2] 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

(下转第1799页)

目前,对于CDG仍缺乏有效治疗措施,除CDG-Ib患者口服D-甘露糖效果良好外^[10],其余多数CDG患者尚无特殊有效的治疗方法。随着不同亚型的CDG被检测出,临床上发明一种有效的治疗方案,尤其是针对最普遍的CDG-Ia型,将是糖生物学家和临床医师面临的艰巨挑战。因CDG可累及多系统脏器,因此需要多学科联合管理治疗以提高患者的生活质量,CDG-Ia的治疗是一个综合而细致的过程,需要注意个体化的饮食和药物干预,同时还需要避免使用有影响的药物^[4],需要特别指出的是CDG-Ia患儿应慎用对乙酰氨基酚和其他经由肝脏代谢的药物,同时还需要定期监测患儿发育及各脏器功能,了解疾病进展及严重程度,以便及时实施适当的治疗方案^[9,11]。

[参考文献]

- [1] Monin ML, Mignot C, De LP, et al. 29 French adult patients with PMM2-congenital disorder of glycosylation: outcome of the classical pediatric phenotype and depiction of a late-onset phenotype [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2014, 9(1):207-210
- [2] Jaeken J, Carchon H. What's new in congenital disorders of glycosylation? [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2000, 4(4):163-167
- [3] Haeuptle M A, Hennet T. Congenital disorders of glycosylation: an update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides [J]. *Human Mutation*,

2009, 30(12):1628-1641

- [4] 王海军,陆相朋,卢婷婷,等. 婴儿先天性糖基化异常Ia型1例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(3):195-198
- [5] 任长红,方方,黄昱,等. PMM2基因突变所致先天性糖基化障碍二例临床特点及基因分析[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(12):938-942
- [6] 阳豫,唐家龄. 先天性糖基化异常的产前诊断[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2004, 23(2):126-127
- [7] Tayebi N, Andrews DQ, Park JK, et al. A deletion-insertion mutation in the phosphomannomutase 2 gene in an African American patient with congenital disorders of glycosylation-Ia [J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2002, 108(3):241-246
- [8] Grünewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(9):827-834
- [9] 方俊敏. 先天性糖蛋白糖基化缺陷导致的疾病[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(12):953-955
- [10] Niehues R, Hasilik M, Alton G, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(7):1414-1420
- [11] Grünewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(9):827-834

[收稿日期] 2018-05-03

(上接第1789页)

- [3] 陈吉,黄磊,易军. 神经母细胞瘤分子治疗研究进展[J]. *中华小儿外科杂志*, 2018, 39(5):397-400
- [4] Tao J, Zhuo ZJ, Su M, et al. XPA gene polymorphisms and risk of neuroblastoma in Chinese children: a two-center case-control study [J]. *J Cancer*, 2018, 9(15):2751-2756
- [5] Hua Z, Zhan Y, Zhang S, et al. P53/PUMA are potential targets that mediate the protection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/TrkB from etoposide-induced cell death in neuroblastoma (NB) [J]. *Apoptosis*, 2018, 23(7-8):408-419
- [6] Ognibene M, Pagnan G, Marimpietri D, et al. CHL1 gene acts as a tumor suppressor in human neuroblastoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(40):25903-25921
- [7] 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

- [8] 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
- [9] 安霞,袁晓军,蒋马伟,等. 多学科综合治疗儿童神经母细胞瘤的临床疗效评估[J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(1):8-12
- [10] Avanzini S, Pio L, Erminio G, et al. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2017, 64(11):e26605
- [11] 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

[收稿日期] 2018-03-30