

综述

神经母细胞瘤影像学危险因素的研究进展*

顾瑶^{1,2} 郝跃文^{1,*}

1.西安市儿童医院(陕西 西安 710003)

2.西安交通大学附属红会医院(陕西 西安 710054)

【摘要】神经母细胞瘤(NB)是儿童最常见的颅外实性恶性肿瘤,表现形式多样、恶性行为和预后各异。NB自1988年开始根据国际神经母细胞瘤分期系统(INSS)进行分期,是一种基于肿瘤切除程度的术后分期系统。2009年,国际神经母细胞瘤风险组(INRG)建立了INRG分期系统(INRGSS),该系统依赖于手术或其他治疗前确定的影像学危险因素(IDRFs),可帮助预测手术结果,并可与临床资料结合提供前期风险分层。笔者就IDRFs在NB中的作用及临床应用的研究进展进行综述。

【关键词】神经母细胞瘤;影像学危险因素;CT;MRI

【中图分类号】R445.3

【文献标识码】A

【基金项目】西安市卫生健康委员会科研项目-面上培育项目基于多模态影像组学的神经母细胞瘤预后预测模型的研究(2021ms15)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.02.061

Research Progress of Neuroblastoma Imaging Defined Risk Factors*

GU Yao^{1,2},HAO Yue-wen^{1,*}

1.Department of Radiology,Xi'an Children's Hospital,Xi'an 710003,Shaanxi Province,China

2.Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University,Xi'an 710054,Shaanxi Province,China

ABSTRACT

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid malignant tumor in children,which has various manifestations,malignant behaviors and different prognosis. NB has been staging according to the International Neuroblastoma Staging System (INSS) since 1988. It is a postoperative staging system based on the degree of tumor resection. In 2009,the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) established the INRG staging system (INRGSS),which relies on the imaging risk factors (IDRFs) determined before surgery or other treatments to help predict surgical outcomes and can combined with clinical data to provide early risk stratification. The author summarizes the research progress of the role and clinical application of IDRFs in NB.

Keywords: Neuroblastoma; Imaging Defined Risk Factors; Computerized Tomography; Magnetic Resonance Imaging

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童最常见的颅外实性恶性肿瘤,约占儿童肿瘤总数的10%^[1], 占儿童恶性肿瘤相关死因的15%^[2]。NB起源于交感神经系统的原始神经嵴细胞,可发生在交感神经链存在的任何部位,常见的受累部位包括肾上腺(49%)、腹部(30%)及胸部(19%),较少的部位包括颈部(1%)和骨盆(1%)。NB存在广泛的肿瘤异质性,其预后差别较大,肿瘤可自发地从未分化的恶性肿瘤退变为良性的神经节细胞瘤,也可呈持续渐进性进展^[3], 因此对疾病预后的评估至关重要。2009年,国际神经母细胞瘤风险组(international neuroblastoma risk group, INRG)建立了INRG分期系统(INRG staging system, INRGSS),该系统依赖于手术或其他治疗前确定的影像学危险因素(imaging-defined risk factors, IDRFs),可帮助预测手术结果,并可与临床资料结合提供前期风险分层而受到广泛关注。本文就IDRFs在NB中的作用及临床应用的研究进展进行综述。

1 神经母细胞瘤分期的演变

NB自1988年根据国际神经母细胞瘤分期系统international neuroblastoma staging system, INSS)进行分期。INSS是基于肿瘤切除程度的术后分期系统,与肿瘤大小、淋巴结浸润及手术方式有关,至今仍广泛应用于临床^[4]。然而,这个分类系统只关注手术和病理结果,很难进行临床治疗前的风险评估和比较。因此,2009年 INRG提出了INRGSS,该分期系统在多器官中使用IDRFs,并与INSS结合,以解决临床医生对标准化手术前分期系统的需求。INRGSS依赖于手术前或其他疗法前确定的IDRFs,与肿瘤的位置、大小及周围浸润有关,其中L₁期是指不存在IDRFs的局部肿瘤,L₂期是指存在一个或多个IDRFs的局部肿瘤,MS期是指年龄小于18个月的儿童转移性疾病,转移部位仅限于皮肤、肝脏和/或骨髓,M期则指MS期除外的远处转移性疾病^[5]。

美国儿童肿瘤协作组(children's oncology group, COG)根据预后因素和INSS分期系统将NB患儿分为低、中及高危三组,其中低危组5年生存率>95%,中危组约90%~95%,高危组约40%~50%。对NB患者进行危险度分层,以采取不同的治疗强度。

2 IDRFs

2.1 IDRFs的定义及内容 IDRFs是指肿瘤对重要器官或解剖结构的影响及其与相邻血管、主要气道及神经系统间的关系^[5],由于手术危险因素与影像学表现有关,因此决定使用“影像学危险因素(IDRFs)”一词。IDRFs分期在多器官中列出20余个危险因子,其主要目的是预测手术结果并结合临床数据提供风险分层,详见表1。其中肿瘤对血管的压迫需满足:肿瘤与邻近血管间未见正常组织层;肿瘤侵犯动脉时,要求肿瘤包绕超过动脉血管周长的50%;肿瘤侵犯静脉时,要求静脉扁平,无可见管腔;肿瘤侵犯肾蒂。肿瘤对器官的浸润需满足:气管受压,使其短轴直径缩小;肿瘤与浸润结构之间边界不明确。上述描述均为IDRFs阳性。

2.2 IDRFs的应用 因X线对病变的敏感性和特异性较低。超声评估肿块与血管束的关系及腹膜后病变较差,且检查者间重复性低,难以对比病变范围,所以X线和超声难以评估NB所有的IDRFs。CT扫描速度快、可多平面重建,MRI无电离辐射、组织对比度和空间分辨率高,故IDRFs的评估目前主要依赖CT、MRI、骨髓穿刺及活检和间碘苄基扫描^[6]。

Pohl等^[7]研究发现IDRFs阴性的NB患儿肿瘤可完全切除,而IDRFs阳性患儿肿瘤切除较为复杂,部分病例可存在肿瘤残留。Fischer等^[8]研究发现IDRFs阳性的高危患儿,肿瘤完全切除可提高存活率。Mullassery等^[9]研究发现,3期NB的肿瘤全切和次全切5年

【第一作者】顾瑶,女,住院医师,主要研究方向:儿童影像。E-mail: 1536807758@qq.com

【通讯作者】郝跃文,男,副主任医师,主要研究方向:儿童影像。E-mail: 1982_edifier@163.com

表1 影像学危险因素评估表

部位	描述
多个机体腔隙	同侧肿瘤延伸到两个腔隙(如: 颈和胸, 胸和腹, 腹和盆腔)
颈部	肿瘤包绕颈动脉, 椎动脉, 或颈内静脉 肿瘤延伸到颅底 肿瘤压迫气管
颈胸区域	肿瘤包绕臂丛神经根 肿瘤包绕锁骨下血管、椎动脉或颈动脉 肿瘤压迫气管
胸部	肿瘤包绕胸主动脉或其分支 肿瘤压迫气管或主支气管 低位后纵隔肿瘤浸润T9至T12肋椎交界处
胸腹区域	肿瘤包绕主动脉或腔静脉
腹部和盆腔	肿瘤侵犯肝门或肝十二指肠韧带 肿瘤在肠系膜根部包绕肠系膜上动脉或其分支 肿瘤包绕腹腔干起始部或肠系膜上动脉起始部 肿瘤侵犯一侧或双侧肾蒂 肿瘤包绕腹主动脉或下腔静脉 肿瘤包绕髂血管 盆腔肿瘤越过坐骨切迹
肿瘤椎管内延伸	轴面超过1/3的椎管被肿瘤侵入 环脊髓软脑膜间隙消失 脊髓信号异常
肿瘤侵犯周围脏器或组织	心包、膈肌、肾脏、肝脏、胰-十二指肠及肠系膜

注: 多个原发病灶、胸水/腹水伴或不伴肿瘤细胞应当记录, 但不作为IDRFs。

后总体生存率优势比为2.4。国际儿科肿瘤学会欧洲神经母细胞瘤小组确定了手术切除的危险因素, 包括肿瘤包绕腹腔干、肿瘤包绕肠系膜上动脉及肾脏受损。这些危险因素与较低的肿瘤完全切除率和较高的手术并发症风险相关^[10]。综上所述手术的目标是进行肿瘤完全切除, 并尽量减少并发症, 对于难以实现手术目标的病例治疗方案建议化疗后再完全切除肿瘤。因此术前评估NB患儿是否存在IDRFs一定程度上可指导治疗方案。

Pohl等^[7]发现大多数IDRFs阳性的患者存在手术并发症, 最常见的并发症包括肾脏切除、严重的术中出血及淋巴管瘘。该研究组还发现肿瘤局部复发与IDRFs阳性相关, 可能与以下两个因素有关, 第一、患儿手术或治疗前影像中存在IDRFs, 且肿瘤处于局部扩展阶段(尚未达到转移阶段), 该情况下局部复发可能与肿瘤扩展生长有关; 第二、患儿所含IDRFs数量越多, 肿瘤完全切除的可能性越小, 将来导致肿瘤局部复发的可能性越大。

陈琛君等^[6]研究发现患儿所含IDRFs数量多少与NB能否完全切除关系不大。但也存在不同观点, Zhang等^[11]研究发现患儿所含IDRFs的数量与NB完全切除的可能性呈显著负相关; 每个IDRF的重要性不完全相同, 其中椎管内肿瘤延伸、气管压迫及局部包绕主动脉是肿瘤不完全切除的预测因素; ≥ 4 个IDRFs和椎管内肿瘤延伸是预后不良的重要指标。Phelps等^[12]研究发现, IDRFs与NB的肿瘤生物学行为和组织学相关, 即IDRFs数量增加与肿瘤体积更大、肿瘤分化程度更低、N-MYC扩增、分期更高及危险分层更高显著相关。

陈吉等^[13]研究发现IDRFs分期为L₁期患儿术中肿瘤完全切除的比例较L₂期患儿明显增多; 与L₂期患儿相比, L₁期患儿手术平均时间明显缩短, 术中输血例数明显减少, 术后并发症的发生率明显减少; 还发现经诱导化疗后原L₂期变L₁期的患儿, 较化疗后仍为L₂期的患儿术中肿瘤完全切除的比例明显增加, 术后并发症的发生率明显减少, 提示IDRFs分期法对NB患儿术前治疗方式的选择、评估手术风险及防范术中并发症的发生具有一定价值。

目前IDRFs对生存率的影响仍存有争议, 欧洲LNESG1研究发现, L₁期患儿5年总生存率约98%, L₂期约89%; L₁期患儿5年无事件生存率约92%, L₂期约79%, 提示IDRFs阳性患儿的总生存率和无事件生存率均较IDRFs阴性患儿低^[14]。而Simon等^[15]研究发现IDRFs对总生存率和无事件生存率没有影响。上述结论存在矛盾的原因可能与每个IDRF的重要程度不同有关, 研究没有统计具体存在的IDRFs, 未来还需进一步研究证实。

3 小 结

综上所述, INRGSS是NB术前分期的“金标准”, 可重复使用。IDRFs的存在, 使得影像学在疾病诊断、分期和治疗计划中起到决定性的作用。但目前关于IDRFs对NB术中切除程度及术后生存率等研究仍有限, 国内外学者部分研究结果存有分歧, 仍需进一步探索。

参考文献

- [1] 周俊豪, 苗静, 黄素华, 等. 儿童神经母细胞瘤伴骨转移的MSCT诊断[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(11): 1766-1768.
- [2] 刘莲花, 帅永忠, 赖华, 等. 小儿纵隔神经母细胞瘤的MSCT诊断价值[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(2): 271-273.
- [3] LANZA C, GALEAZZI V, CARBONI N, et al. Neuroblastoma image-defined risk factors in adrenal neuroblastoma: Role of radiologist[J]. Gland Surg, 2019, 8(Suppl 3): 168-177.
- [4] NOUR-ELDIN N E, ABDELMONEM O, TAWFIK A M, et al. Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: Pictorial review[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(7): 893-906.
- [5] KOZANA A, FRAGKIADOUAKI V, STIAKAKI E, et al. MRI findings related to Image Defined Risk Factors (IDRFs) in children with neuroblastic tumours: Analysis for structured reporting[J]. Paediatric Radiology, 2018, 2(4): 55-67.
- [6] 陈琛君, 董勇, 朱浩波, 等. 儿童外周神经母细胞性肿瘤INRGSS分期的临床价值[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(11): 988-992.
- [7] POHL A, ERICHSEN M, STEHR M, et al. Image-defined risk factors correlate with surgical radicality and local recurrence in patients with neuroblastoma[J]. Klin Padiatr, 2016, 228(3): 118-123.
- [8] FISCHER J, POHL A, VOLLAND R, et al. Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 520.
- [9] MULLASSERY D, FARRELLY P, LOSTY P D. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2014, 31(8): 703-716.
- [10] CECCHETTO G, MOSSERI V, BERNARDI B D, 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(33): 8483-8489.
- [11] ZHANG A, PAN C, XU M, et al. Association of image-defined risk factors, tumor resectability, and prognosis in children with localized neuroblastoma[J]. World J Pediatr, 2019, 15(6): 572-579.
- [12] PHELPS H M, NDOLLO J M, ARENDONK K V, et al. Association between image-defined risk factors and neuroblastoma outcomes[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(6): 1184-1191.
- [13] 陈吉, 姜斌, 易军, 等. 影像学危险因素分期法在胸腹部局限性神经母细胞瘤手术风险评估中的运用[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(8): 678-682.
- [14] 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]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(9): 1536-1542.
- [15] SIMON T, HERO B, BENZ-BOHM G, et al. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(5): 965-969.

(收稿日期: 2021-08-25)

(校对编辑: 姚丽娜)