

14 例儿童肝母细胞瘤综合治疗的疗效观察

魏艇,杨体泉,罗意革,董淳强

(广西医科大学第一附属医院小儿外科,广西 南宁 530021)

[摘 要] 目的 肝母细胞瘤是儿童时期最为常见的原发性肝脏恶性肿瘤。新辅助化疗 + 手术 + 术后化疗已成为肝母细胞瘤治疗的基本原则。该文旨在总结肝母细胞瘤综合治疗的疗效,进而探讨合理治疗的策略。方法 回顾性分析 14 例儿童肝母细胞瘤患者的临床资料,并追踪随访其治疗后的生存状况。结果 12 例肝母细胞瘤患儿接受全程治疗,中位随访时间为 18 个月(1.5~74 月)。9 例无瘤存活,1 例死亡,1 例肿瘤转移,1 例未发现肿瘤残留但术后甲胎蛋白持续不降。结论 手术及规范化疗能有效提高儿童肝母细胞瘤患者的生存率。

[中国当代儿科杂志,2009,11(6):456-459]

[关键词] 肝母细胞瘤;化疗;手术;甲胎蛋白;儿童
[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)06-0456-04

Treatment and outcome of 14 children with hepatoblastoma

WEI Ting, YANG Ti-Quan, LUO Yi-Ge, DONG Chun-Qiang. Department of Pediatric Surgery, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China (Wei T, Email: weitingabc123@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To assess the outcome of childhood hepatoblastoma after a combination therapy of resection and chemotherapy. **Methods** The clinical data of 14 children with hepatoblastoma was retrospectively reviewed. Their long-term survival was followed-up. **Results** Twelve cases received surgery and planned chemotherapy. The follow-up duration averaged 18 months (range 1.5-74 months). Nine survived free of events, 1 died, 1 survived with multiple lung metastases, and 1 with increased alpha-fetoprotein (AFP) content but without residual tumor. **Conclusions** Surgery assisted with chemotherapy can improve the outcome of hepatoblastoma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (6):456-459]

Key words: Hepatoblastoma; Chemotherapy; Surgery; Alpha-fetoprotein; Child

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma) 是儿童时期最为常见的原发性肝脏恶性肿瘤^[1,2]。上世纪 80 年代以前,肝母细胞瘤的治疗以单纯手术切除为主,没有辅以强力有效的化疗,肝母细胞瘤患儿的 5 年生存率仅为 20%~30%^[3]。上世纪 80 年代以后,由于强力有效的化疗药物尤其是以铂类药物为主的化疗方案的实施,使肝母细胞瘤患儿的预后得到极大改善,5 年生存率达 75% 甚至更高^[4,5]。本文介绍自 2000 年 1 月至 2007 年 12 月本院 14 例儿童肝母细胞瘤综合治疗的方案及初步随访结果,治疗效果令人满意。本院所采用的治疗方案是综合欧洲国际小儿肝肿瘤研究组和美国儿童肿瘤研究组的治疗方案并结合本地区情况而制定,具有一定的实用价值,为肝母细胞瘤的治疗提供一定的理论依据和临床实践参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本院自 2000 年 1 月至 2007 年 12 月共收治 14 例儿童肝母细胞瘤,其中男性 11 例,女性 3 例,男女比例为 3.7:1。最小年龄 5 个月,最大年龄 8 岁,中位年龄 53 个月。以腹部包块就诊 6 例,腹痛 6 例,腹胀 3 例,呕吐 1 例,乏力、纳差 1 例。查体发现全部患儿的右侧或中上腹部可扪及巨大包块,且 12 例包块左缘超过腹正中线,下界过脐水平线。1 例患儿入院时呈急性痛苦面容,贫血貌,腹胀,腹部压痛,移动性浊音阳性。1 例患儿面部及双下肢水肿。

1.2 辅助检查

本组患儿入院时均行腹部 B 超和 CT 检查,结

[收稿日期]2008-10-22;[修回日期]2008-11-21
[作者简介]魏艇,女,博士,讲师。主攻方向:小儿肝母细胞瘤。

果均显示为肝脏巨大肿块,肿块大多数为单发性,体积最大者为18.2 cm×15.0 cm×13.1 cm。胸部X片均无肺部转移病灶,但1例患儿胸部CT发现左肺下叶结节影,怀疑为转移灶。血清甲胎蛋白(AFP)(+)且浓度>100 ng/mL者11例,AFP(-)者3例。14例患儿HBsAg均为阴性。

1.3 疾病分组

根据国际小儿肝肿瘤研究组(SIOPEL)制定的危险分层系统将肝母细胞瘤分为高危险组(HR)和标准危险组(SR)^[6]。高危险组应具备以下标准之一:①血清AFP<100 ng/mL;②治疗前疾病程度分期系统(PRETEXT)4期;③肿瘤直接侵犯邻近器官或膈,或腹腔内结节;④肿瘤破裂或腹腔内出血;⑤远处转移;⑥腹腔内和(或)腹腔外淋巴结转移;⑦门静脉主干受累;⑧肝静脉三支和(或)下腔静脉受累。本组患儿高危险组8例,标准危险组6例。

1.4 病理分型

本组病例全部经病理检查证实,其中胎儿型7例,粗梁型3例,小细胞未分化型1例,混合型3例。

1.5 治疗方法

一期手术完整切除肿瘤病例术后给予PLADO方案6个疗程化疗:顺铂每日80 mg/m²,d1(或卡铂每日400 mg/m²,d1)+阿霉素每日30 mg/m²,d2~d3治疗。术后肿瘤残留者则给予ITEC方案4~6个疗程化疗(即异环磷酰胺每日300 mg/m²,d1~d2+卡铂每日400 mg/m²,d3+阿霉素每日30 mg/m²,d4~d5+VP-16每日100 mg/m²,d1~d5)。每次化疗间隔3~4周,化疗之前要求中性粒细胞>1×10⁹/L,血小板>100×10⁹/L。对于肿瘤巨大,估计一期手术不能完整切除,手术风险较高的患儿,行开放手术或腹腔镜下肿瘤活检证实为肝母细胞瘤后,给予肝动脉栓塞化疗(TACE)或新辅助化疗(顺铂+阿霉素),待肿瘤缩小后再行延期根治性手术,术后继续化疗6个疗程(顺铂+阿霉素)。TACE步骤为:氯胺酮基础麻醉下股动脉插管超选至肝左(或右)动脉,注入顺铂20 mg/m²和阿霉素0.4 mg/kg,注药后予碘化油肝动脉栓塞。

1.6 毒性监测

在每次全身化疗或TACE术进行之前,进行全面而详细的询问病情和体格检查,进行血常规、肝肾功能、电解质测定,在治疗期间和疗程结束后监测白细胞和血小板的下降情况。对怀疑有心肌损害的患儿进行超声心动图和心肌酶学检测。由于患儿的经济条件制约及年龄小无法配合等因素,肾小球滤过

率、超声心动图、听力测试未作为本院的常规检查。毒性程度的判定是根据美国国家肿瘤协会2006年出版的CTCAEv 3.0标准。

1.7 随访要求

治疗结束后半年内每2月,半年后每3月,1年后每6月,2年后每年随访一次直至第5年。随访要求复查肝脏B超、肝功能、胸片、血清AFP。

2 结果

随访时间起点为疾病诊断之日,截止时间为2008年9月30日或患儿死亡日期。随访时间最短为1.5个月,最长为74个月,中位随访时间为18个月。本组一期手术9例,延期手术3例,均完整切除肝脏肿瘤,未手术2例,术前TACE3例,新辅助化疗1例,TACE+新辅助化疗1例,术后化疗11例,其中1例为ITEC方案,1例为PLADO+ITEC方案,其余皆为PLADO方案。本组11例存活,3例死亡,其中2例死亡患儿(例5和例7)未能完成全程规范治疗,故不能纳入疗效讨论范围之内。其余12例患儿中9例完成全程规范治疗,至今仍健康存活,存活超过6年者1例,超过3年者5例;1例患儿在接受TACE和新辅助化疗的过程中肿瘤进一步扩散,导致肝功能衰竭而死亡;1例患儿一期手术后AFP持续不降,PET/CT检查示结肠肝曲转移病灶,再次手术探查病理证实为纤维组织,目前仍在接受化疗之中;1例患儿一期手术完整切除肿瘤,但术后出现肺部多发转移病灶,在接受6次化疗之后放弃治疗,至随访截止日仍带瘤存活(表1)。

9例健康存活的患儿中8例治疗前血清AFP(+)且>100 ng/mL,手术后1月内AFP均降至正常范围;1例患儿治疗前AFP阴性,已随访19个月,目前无肿瘤复发迹象。2例未完成全程规范治疗的患儿其AFP均为阴性,分别于明确诊断后6月和9月死亡。

本组患儿至随访结束日止共接受全身化疗62个疗程。恶心呕吐、食欲减退等胃肠道反应最为常见;骨髓抑制发生率为39%,表现为白细胞、血小板和血红蛋白不同程度的降低;感染部位最常见于肺部,临床表现为咳嗽、咳痰、发热,胸部X片显示肺部斑片状阴影;心肌毒性表现为心悸、胸闷,心肌酶谱异常增高;全身化疗62个疗程中无败血症发生,无化疗相关毒性死亡事件。化疗相关毒副作用发生情况见表2。

表 1 14 例肝母细胞瘤患儿的临床资料、治疗经过及随访结果

编号	性别	年龄(月)	术前治疗	手术	术后治疗	病理类型	PRETEXT 分期	疾病分组	治疗前 AFP	治疗后 AFP	随访时间(月)	随访结果
1	女	5	TACE 2 次	肝右三叶及尾状叶切除术	CDDP + ADM 6 次	胎儿型	Ⅳ	高危危险组	(+)	(-)	74 m	存活
2	男	96		肝尾叶肿瘤切除术	CDDP + ADM 2 次	胎儿型	Ⅱ	标准危险组	(+)	(-)	54 m	存活
3	男	24		肝左外叶切除术	CDDP + ADM 6 次	粗梁型	Ⅰ	标准危险组	(+)	(-)	48 m	存活
4	男	18		左半肝切除术	CDDP + ADM 4 次	混合型	Ⅱ	高危危险组	(+)	(-)	54 m	存活
5	女	48	TACE			粗梁型	Ⅲ	高危危险组	(-)		6 m	死亡
6	男	36		肝肿瘤切除术	CDDP + ADM 6 次	胎儿型	Ⅰ	标准危险组	(+)	(-)	37 m	存活
7	男	82		肝右三叶切除术		混合型	Ⅲ	高危危险组	(-)		9 m	死亡
8	男	72	TACE CDDP + ADM			小细胞未分化型	Ⅳ	高危危险组	(+)	(+)	1.5 m	死亡
9	男	60	CDDP	不规则右半肝切除术	卡铂 + ADM 6 次	胎儿型	Ⅱ	标准危险组	(+)	(-)	16 m	存活
10	女	48		肝右三叶切除术	CDDP(或卡铂) + ADM 6 次	粗梁型	Ⅲ	高危危险组	(-)	(-)	19 m	存活
11	男	18		胆囊切除、Ⅳ + Ⅴ + Ⅵ 扩大肝段切除术	卡铂 + ADM 6 次	胎儿型	Ⅲ	标准危险组	(+)	(-)	17 m	存活
12	男	27	TACE	右半肝切除术	CDDP + ADM 6 次	混合型	Ⅲ	标准危险组	(+)	(-)	40 m	存活
13	男	58		肝右三叶切除术	ITEC 6 次	胎儿型	Ⅲ	高危危险组	(+)	(+)	12 m	治疗中
14	男	60		肝右三叶及尾状叶切除术	CDDP + ADM 2 次 ITEC 4 次	胎儿型	Ⅲ	高危危险组	(+)	(+)	11 m	放弃治疗

注:PRETEXT:治疗前疾病程度分期系统;TACE:肝动脉栓塞化疗;CDDP:顺铂;ADM:阿霉素;ITEC:异环磷酰胺 + 卡铂 + 阿霉素 + 足叶乙甙

表 2 化疗相关毒副作用发生情况

化疗相关毒性	发生疗程	发生率(%)
骨髓抑制 1~2 级	13	(21)
骨髓抑制 3~4 级	11	(18)
口腔溃疡 2 级	5	(8)
恶心呕吐	38	(61)
心肌毒性	2	(3)
感染 2~3 级	10	(16)
发热	16	(26)

3 讨论

肝母细胞瘤好发于婴幼儿,3 岁以下者占 85%~90%。而本组病例中 3 岁以下患儿 4 例,3 岁以上患儿 9 例,其年龄组的分布与一般流行病学调查不太一致,究其原因可能是肝母细胞瘤的发病较为隐匿,大多数患儿无任何不适症状,不能及时就诊。肿瘤的完整切除被认为是肝母细胞瘤患儿得以治愈最为重要的预后因素之一。但大约 50%~60% 的肝母细胞瘤患儿在初诊时因肿瘤巨大、广泛浸润而无法一期手术完整切除^[7],还有大约 20% 的肝母细胞瘤患儿发生远处转移^[8]。在上个世纪 80 年代以前,肝母细胞瘤 5 年生存率大约在 30% 左右。上世纪 80 年代以后,由于化疗药物及化疗方案的不断改进尤其是以铂类为主的化疗方案的实施,使得肝母细胞瘤的预后得到极大的改善,5 年生存率达到 75% 左右甚至更高。欧洲国际小儿肝肿瘤研究组(SIOPEL)推荐术前新辅助化疗 + 延期手术 + 术后化疗^[4,8],要求所有的肝母细胞瘤患儿行活

检明确诊断后皆接受术前的新辅助化疗,其理由是术前化疗可使原发肿瘤缩小,为完整切除肿瘤创造条件,同时能有效地杀灭循环血液中肿瘤微小转移灶,减少肿瘤细胞的播散和远处转移。SIOPEL 的化疗药物以顺铂 + 阿霉素为主。而美国儿童肿瘤研究组 CCG 和 POG 的治疗方案与 SIOPEL 有所不同^[9],其推荐方案为肿瘤若能一期完整切除,则先行一期手术切除,术后辅以化疗,若肿瘤不能完整切除,则先行活检明确诊断后给予术前化疗 + 延期手术 + 术后化疗。CCG 和 POG 推荐顺铂 + 长春新碱 + 5-氟尿嘧啶为主要化疗药物。由于本组患儿多来自于经济条件不太宽裕的家庭,大多数患儿家长没有对术前化疗的经济支付或思想承受能力,即便是对于体积巨大、浸润广泛的肿瘤也不愿进行术前化疗,强烈要求一期根治性手术。结合本地区的经济水平和医疗现状,本院所采用的治疗方案是综合欧洲国际小儿肝肿瘤研究组和美国儿童肿瘤研究组的治疗方案。9 例患儿接受了一期根治性肿瘤切除手术,均完整切除肿瘤,手术过程顺利,没有严重术中和术后并发症发生。5 例患儿由于就诊时肿瘤巨大、浸润广泛,估计一期根治性手术切除困难,则行开放性或腹腔镜下肿瘤活检术明确病理诊断后给予 TACE 或全身化疗,3 例患儿肿瘤体积缩小后行延期手术完整切除,1 例患儿接受 1 次 TACE 术后未再就诊,1 例患儿在 TACE 及全身化疗期间肿瘤进一步扩散,因肝功能衰竭而死亡。本组 12 例肝母细胞瘤患儿

接受全程规范治疗,随访至今其治疗效果令人满意,但本组样本例数较少,随访时间尚短,其治疗的远期效果还有待于进一步观察。

肝动脉栓塞化疗(TACE),即在供应肝脏肿瘤的肝动脉内注入化疗药物和栓塞剂,高浓度的化疗药物在肝脏肿瘤局部发挥高效的肿瘤杀灭作用,栓塞剂导致供应肿瘤的动脉血管发生狭窄、闭塞,肿瘤发生缺血坏死。化疗药物的局部使用降低了全身化疗毒副反应的发生率,使肿瘤内部化疗药物的浓度可以达到全身化疗无法达到的水平。正常肝脏组织75%的血供来自门静脉,只有25%的血供来自肝动脉,而肝脏恶性肿瘤95%的血供来自肝动脉,因此肝动脉栓塞可以大幅度降低恶性肿瘤的血供,使其肿瘤细胞发生缺血凋亡,而不影响正常肝组织的血液供应。国内外多个研究中心对于体积巨大、浸润广泛、一期手术无法完整切除的肝母细胞瘤给予TACE术治疗,尽管不同中心的化疗药物及其剂量有一定差异,但研究结果显示TACE术能有效缩小肿瘤体积、使肿瘤边界更加清楚、肿瘤血管化程度降低,一致认为TACE术是一种有效、安全的辅助治疗方法^[10-12]。更有个案报道经TACE术后肿瘤完全治愈的病例^[13]。本组有2例患儿经TACE术后肝脏CT复查显示肿瘤体积明显缩小,由14.0 cm×11.0 cm×9.5 cm和18.2 cm×15.0 cm×13.1 cm分别缩小至9.1 cm×5.5 cm×5.5 cm和13.2 cm×12.7 cm×7.3 cm。术中发现肿瘤质地较未行TACE术病例致密,肿瘤的血管化程度降低,肿瘤边界清楚,使得手术变得较为容易,减少了术中出血量,缩短了手术时间。有研究认为介入治疗对肝功能的干扰较全身化疗大,某些需作广泛肝切除的患儿应用时应慎重考虑^[14]。

AFP是胎儿发育早期由肝脏和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白,在胎儿血清中AFP浓度较高,出生后AFP水平迅速下降。90%的肝母细胞瘤患儿其血清AFP浓度明显增高,故AFP被认为是肝母细胞瘤的肿瘤标志物。肿瘤被完整切除后AFP水平多在术后1月左右降至正常,若AFP水平持续不降或一度下降后再次升高,则认为肿瘤残留或者复发转移。AFP的定期复查被认为是长期随访的一个重要指标。AFP的表达与肿瘤细胞分化呈正相关,肿瘤组织中AFP表达较弱或呈阴性,则肿瘤的预后不良。多个研究表明血清AFP<100 ng/mL是肿瘤预后不良的指标之一^[15,16]。故在2007年出版的PRETEXT分期系统中将AFP<100 ng/mL作为高危组标准之一。本组14例患儿中,3例患儿治疗前血清AFP呈阴性,其中2例患儿未接受全程正规治疗,分别于明

确诊后6个月和9个月死亡。1例患儿接受一期手术和术后化疗,现已随访19个月,目前无肿瘤复发迹象,但还需定期随访,来了解其远期的生存情况。

总之,完整手术切除肿瘤是治愈肝母细胞瘤的最重要的手段,以顺铂为主的化疗方案大大提高了肝母细胞瘤的手术切除率和远期生存率。血清AFP是肝母细胞瘤治疗和随访过程中最重要的监测指标。

[参 考 文 献]

[1] 高红,杨屹,漆衡,张可仞,王维林.巢式PCR法检测肝母细胞瘤中p15和p16基因启动子异常甲基化[J].中国当代儿科杂志,2005,7(5):404-410.

[2] 卢泳雪,何逾祥,黄志民,麦智广.儿童原发性肝癌的临床特点—附18例报告[J].中国当代儿科杂志,2004,6(2):152-153.

[3] Perilono G, Shafford EA. Liver tumors[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(6): 953-958.

[4] Tiao GM, Bobey N, Allen S, Nieves N, Alonso M, Bucuvalas J, et al. The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation [J]. J Pediatr, 2005, 146(2): 204-211.

[5] Towu E, Kiely E, Pierrro A, Spitz L. Outcome and complication after resection of hepatoblastoma[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(2): 199-202.

[6] Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumors of childhood developed by the SIOPEL group[J]. Pediatr Radiol, 2007, 37(2):123-132.

[7] Czauderna P, Otte JB, Roebuck DJ, von Schweinitz D, Plaschkes J. Surgical treatment of hepatoblastoma in children[J]. Pediatr Radiol, 2006, 36(3):187-191.

[8] Perilongo G, Shafford E, Maibach R, Aronson D, Brugieres L, Brock P, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of the International Society of Pediatric Oncology-SIOPEL 2[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(3): 411-421.

[9] Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, Marleta R, John JQ, Milton JF, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: a report from the children's cancer group and the pediatric oncology group[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(14):2665-2675.

[10] Jiang XW, Li JH, Hu XL, Chen ZX. Combined treatment of hepatoblastoma with transcatheter arterial chemoembolization and surgery[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2006, 23(1):1-9.

[11] Malogolowkin MH, Stanly P, Steele DA, Jorge AO. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(6):1279-1284.

[12] 唐咸明,杨体泉,董淳强,罗意革,陈嘉波,谭志忠,等.肝动脉栓塞化疗及延期手术治疗小儿切除困难的肝母细胞瘤[J].中华小儿外科杂志,2006,27(1):48-49.

[13] 胡显良,张利宾,徐志诚.肝母细胞瘤的介入治疗[J].中华小儿外科杂志,2006,27(11):605-607.

[14] 李穗生,类成勇,李作青,刘钧澄,莫家骢,苏诚,等.术前化疗治疗肝母细胞瘤的应用价值[J].中华小儿外科杂志,2008,29(8):460-462.

[15] De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, Keeling J, Brock P, Maibach R, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience[J]. Eur J Cancer, 2008, 44(4):545-550.

[16] D'Antiga L, Vallortigara F, Cillo U, Talenti E, Rugge M, Zancan L, et al. Features predicting unresectability in hepatoblastoma[J]. Cancer, 2007, 110(5):1050-1058.

(本文编辑:吉耕中)