

论著·临床研究

WT-2009 方案治疗儿童肾母细胞瘤疗效及安全性分析

郭霞 林超 高举 周晨燕 李强 朱易萍

(四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨 WT-2009 方案治疗儿童肾母细胞瘤的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2009 年 7 月至 2013 年 12 月确诊的 34 例肾母细胞瘤患儿的临床资料, 其中 2 例确诊后死亡, 6 例放弃治疗, 余 26 例按照儿童肾母细胞瘤化疗方案 (WT-2009) 进行治疗。采用 Kaplan-Meier 方法分析患儿预期 2 年累积总生存率及 2 年无事件生存率。**结果** 病理分型以预后良好型 (包括上皮细胞型、胚芽型和混合型) 为主 (88%, 30/34); 首发症状以腹部包块为主 (56%, 19/34)。26 例经 WT-2009 方案进行治疗的患儿中, CR 24 例 (92%), PR 1 例 (4%), PD 1 例 (4%); 治疗过程中仅 1 例发生严重肺部感染。预期 2 年累积生存率为 100%, 2 年无事件生存率为 89.7%。**结论** 肾母细胞瘤病理类型以预后良好型多见, 化疗反应敏感; 患儿对 WT-2009 方案化疗耐受性好, 无化疗相关死亡, 安全性高。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 262-265]

[关键词] 肾母细胞瘤; 化疗方案; 疗效; 儿童

Efficacy and safety of the WT-2009 chemotherapy protocol in treatment of Wilms' tumor in children

GUO Xia, LIN Chao, GAO Ju, ZHOU Chen-Yan, LI Qiang, ZHU Yi-Ping. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Zhu Y-P, Email: zhuyiping918@qq.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of the WT-2009 chemotherapy protocol for Wilms' tumor (WT) in children. **Methods** The clinical data of 34 children with newly-diagnosed WT between July 2009 and December 2013 were retrospectively analyzed. Among the 34 children, 2 died before treatment, 6 children did not accept therapy and 26 accepted the chemotherapy based on the WT-2009 chemotherapy protocol. Kaplan-Meier method was used to estimate the 2-year survival rate. **Results** The pathological analysis revealed the favorable histology WT was common (88%, 30/34). The most common first manifestation was abdominal masses (56%, 19/34). Among the 26 patients who accepted the chemotherapy based on the WT-2009 protocol, complete remission was achieved in 24 cases (92%), partial remission was achieved in 1 case (4%), and disease relapse was found in 1 case (4%). Severe pulmonary infection occurred in 1 case in the course of treatment. The 2-year overall survival rate and event-free survival rate were 100% and 89.7% respectively. **Conclusions** Favorable histology is most common pathological type in children with WT. The chemotherapy based on the WT-2009 protocol for WT can produce a favorable prognosis and a high tolerance.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(3): 262-265]

Key words: Wilms' tumor; Chemotherapy protocol; Efficacy; Child

肾母细胞瘤又称威尔姆斯瘤 (Wilms' tumor, WT), 是婴幼儿最常见的恶性实体瘤之一, 15 岁以下儿童发病率约为 0.051/10000~0.095/10000, 发病年龄高峰为 3 岁左右^[1]。近年来, WT 的诊治技术进展快, 使得患儿长期生存率明显提高, 美国国家肾母细胞瘤研究组 (National Wilms' Tumor

Study Group, NWTSG) 最近研究报告显示 WT 患儿 4 年总体生存率达 94.5%, 4 年无瘤生存率为 88%^[2]; 欧洲 1978~1997 年 WT 的 5 年生存率为 87%^[3]; 而我国 WT 的诊治水平仍落后于国际水平, 5 年无瘤生存率约 70%~80%^[4-6]。为了解我国西部地区 WT 的临床特点和预后, 本研究对我院近 5

[收稿日期] 2014-08-08; [接受日期] 2014-10-08

[作者简介] 郭霞, 女, 博士, 副教授。

[通信作者] 朱易萍, 女, 教授。

年收治的34例WT患儿病历资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2009年7月至2013年12月期间我院收治的34例WT患儿为研究对象,其中男17例,女17例。所有患儿均于四川大学华西医院病理科经病理活检确诊,并根据WHO-2004进行病理分型^[7]:分为肾母细胞瘤预后良好型(包括上皮细胞型、胚芽型和混合型)、预后不良型(主要包括局灶间变型、弥漫间变型)、横纹肌样瘤和透明细胞肉瘤样型。

1.2 临床分期标准及分期检查

所有患儿分期采用NWTSG分期标准^[8]。治疗前为明确分期行常规分期检查,检查项目包括:全身体格检查,骨髓涂片,胸、腹、盆腔影像学检查(以增强CT检查为主),病理类型为透明细胞肉瘤或横纹肌样瘤时行头颅CT或头颅MRI和全身骨扫描。

1.3 治疗方案及分组

WT的治疗应基于明确诊断和分期基础上,采用手术、化疗和放疗等多学科协作的综合治疗。其中,化疗占有重要的地位,化疗方案的改进对WT疗效的改善起到重要的作用。因此,中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会在借鉴NWTSG方案^[9]的基础上,结合上海儿童医学中心的诊治经验,制定了适合我国国情的WT-2009方案^[10]。

34例患儿中,2例确诊后死亡,6例放弃治疗,余26例患儿根据病理分型和分期进行临床危险度分组。采用WT-2009方案对不同分组患儿进行治疗,A~D组化疗强度逐步增加,E组为初诊手术困难患儿,只能行术前化疗。分组标准见表1。

表1 WT患儿分组标准

组别	例数	标准
A组	14	I期FH或间变型;II期FH
B组	10	III~IV期FH;II~IV期局灶性间变型
C组	0	II~IV期弥漫间变型;I~IV期肾透明细胞肉瘤
D组	1	I~IV期肾横纹肌样瘤
E组	1	无手术条件的III~V期,包括所有病理类型的术前治疗,术后按各适应症选择相应治疗方案

注: FH为预后良好型。

1.4 疗效判定标准

参考实体瘤疗效评定标准^[11],分为完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR),稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。

1.5 随访

26例经WT-2009方案治疗的患儿,随访截至2014年6月1日。进入第2个疗程后再放弃治疗者列为失访。进入治疗后病情进展或进展后放弃治疗及失访者均列为事件。生存期为患者开始治疗至死亡或最后随访的时间,失访患者生存期计算至末次随访日。

1.6 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行统计学分析,不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距) $[P_{50}(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验;采用Kaplan-Meier方法分析WT患儿预期2年累积生存率和2年无事件生存率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病年龄

34例患儿中,中位发病年龄为1.90岁(0.25~9.08岁),其中,男性患儿中位发病年龄为2.08岁(0.42~9.08岁),女性患儿中位发病年龄为1.83岁(0.25~4.25岁),男女患儿发病年龄差异无统计学意义($Z=-1.138, P=0.255$)。

2.2 临床表现

34例患儿常见首发症状依次为:腹部包块19例(56%),肉眼血尿7例(21%),呕吐、腹胀、腹泻等消化道症状4例(12%),无症状常规体检发现4例(12%)。

2.3 病理分型

34例患儿中,病理分型为预后良好型(包括上皮细胞型、胚芽型和混合型)30例(88%),不良组织类型(局灶间变型)1例(3%),肾透明细胞肉瘤2例(6%),肾横纹肌样瘤1例(3%)。

2.4 临床分期及疗效

26例经WT-2009方案治疗的患儿中,临床分期为I期9例(35%),II期10例(38%),III期3例(12%),IV期4例(15%)。CR 24例(92%);

PR 1 例 (4%)，后行二次手术完全切除；PD 1 例 (4%)，二次手术后放弃治疗。治疗中仅 1 例发生严重肺部感染，无化疗相关死亡。

2.5 随访及预后

26 例经治疗的患儿中，1 例复发后失访，1 例化疗 4 个疗程后失访，中位随访时间 19 个月。预期 2 年累积生存率为 100%，2 年无事件生存率为 89.7% (图 1)。

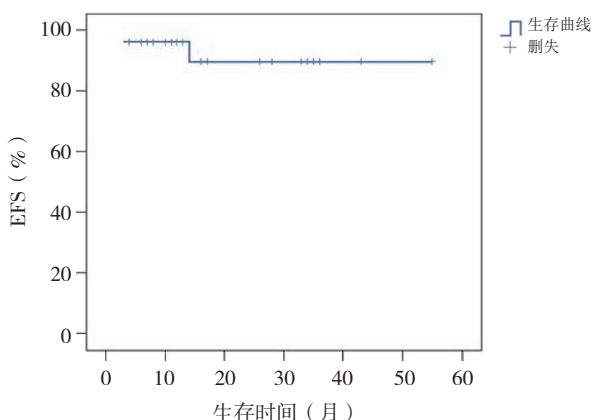


图 1 26 例患儿预期无事件生存率

3 讨论

WT 是一种混合性胚胎瘤，来源于胚胎性肾组织，确切病因尚不清楚，可能与 11 号染色体上 (位于 11p13) 的 WT-1 基因丢失或突变有关^[12]。多发生于 5 岁以内的幼儿，男女发病率无明显差异，左右肾发生率大致相同，多发生于一侧肾脏^[13]。本组患儿中位发病年龄 1.90 岁，男女比例 1:1，与文献报道相似^[13]。

本组临床资料显示，WT 患儿常常以腹部包块和肉眼血尿起病，其中，腹部包块是 WT 患儿最常见的临床症状，早期不伴有其它症状，常在婴儿更衣或洗浴时被偶然发现。肿瘤迅速增大时，可有腹部不适、烦躁不安、气促等表现，甚至出现类似急腹症表现，还可出现血尿、腹痛、发热、高血压、贫血等症状。肿瘤可以突破包膜侵犯周围结构，也可转移至腹膜后淋巴结、肺、肝和脑等。WT 在临床表现、影像学及病理学方面都有其独特的表现，诊断上并不困难，但是，临床上应注意腹膜后其他肿瘤相鉴别，特别是神经母细胞瘤，后者亦是儿童最常见的腹膜后肿瘤之一，恶

性程度较高，发病部位隐匿，最常见的发生部位为肾上腺，发现时多已有邻近侵犯和远处转移，肿瘤侵犯肾脏时，与 WT 有时难以鉴别，影像学检查显示瘤内坏死囊变少见，钙化发生率高，且多为斑块状粗大钙化，儿茶酚胺代谢产物 (VMA 和 HVA) 的测定有助于疾病的鉴别。

美国 NWTSG 和国际儿童肿瘤协会均认为，体现患者和病情个体化的多学科协作综合治疗模式是 WT 的诊治原则。其总体生存率从单纯依赖手术时的 25% 逐渐上升到近年的 90% 左右^[14]。由于 WT 对化疗敏感，因此，联合化疗在 WT 治疗中起着重要的作用，合理应用必要的术前化疗和坚持术后规律化疗，可显著提高 WT 存活率。WT 对化疗药物如长春新碱 (VCR)、放线菌素 (ACTD)、多柔比星 (AMD) 等高度敏感。单药有效率均在 60% 左右，常作为一线药物。实践证明二、三联化疗方案明显优于单药化疗，对中晚期 (尤其分化不良型) WT 病例，采用手术、放疗、三联化疗是提高疗效关键^[15]。本组 26 例患儿采用 WT-2009 方案治疗，预期 2 年累积生存率为 100%，2 年无事件生存率为 89.7%，近期疗效好，但远期疗效目前还有待进一步随访。

WT 对放疗十分敏感，属综合治疗一部分。术前放疗适用于曾用化疗而效果不明显的巨大 WT。术后放疗目前用于预后良好型 III、IV 期和预后不良型 II ~ IV 期，从 NWTSG-3、4 的回顾性研究表明术后 10 d 内放疗对改善预后有重要意义^[16]。因此，NWTSG-5 提出放射治疗在 WT 治疗中的应用，是今后治疗的新方向。但是，由于放疗对患儿生长发育，特别是对放疗野内脊柱、软组织 and 性腺器官发育有严重的远期影响，使远期生活质量下降，所以它的应用有严格指征，年龄在 6 个月以内的患儿各种情况下均不适于放疗。本组患儿中，均未进行放疗，一方面与我中心无放疗科有关，另一方面与成人放疗中心对儿童放疗持慎重态度有关，因此，还有待进一步加强学科间的联系。

影响 WT 预后的主要因素为病理分型、临床分期以及是否合理综合治疗。在诊断时进行临床分期可评估疾病的扩展状态，指导选择相应的治疗方案。本组患儿虽然未采用放疗，但近期也获得良好疗效，其原因考虑有两点：(1) 本组病例以预后良好型 I 期和 II 期为主，而研究显示 I 期

和Ⅱ期预后良好型患儿应用放疗对预后没有影响,可不放放疗^[17]; (2) 与本中心根据病理分型、影像学检查等严格分期、分组和规范性化疗有关。同时, WT-2009 方案在借鉴 NWTSG 的经验基础上, 结合我国实际情况制订、调整了更生霉素剂量和用法, 仅 1 例发生了严重肺部感染, 无化疗相关死亡, 化疗毒副反应小, 耐受性好。

综上, WT 是目前预后较好的恶性肿瘤, 国外近年来在治疗上确实有了巨大进步, 我国与欧美发达国家的差距还比较大, 还需要进一步加强多学科间的协作, 以期早期诊断、早期治疗, 从而进一步提高患儿生活质量及预后。

[参 考 文 献]

- [1] 成明光. 肾母细胞瘤的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(15): 1140-1141.
- [2] Fukuzawa M. Treatment strategy for children with Wilms tumor[J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 2005, 106(7): 422-426.
- [3] Pastore G, Znaor A, Spreafico F, et al. Malignant renal tumors incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System Project[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(13): 2103-2114.
- [4] 孙俊杰, 莫家骢, 刘文旭, 等. 59 例肾母细胞瘤生存分析[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(12): 816-818.
- [5] 汤静燕, 潘慈, 徐敏, 等. 单中心儿童肾肿瘤 SCMC WT-99 方案临床报告[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(11): 918-922.
- [6] 曹嫣娜, 王平, 张广超. 36 例儿童肾母细胞瘤综合治疗的临床探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(7): 366-368.
- [7] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon France: IARC Press, 2004: 48-52.
- [8] Beckwith JB. National Wilms tumor study: an update for pathologists[J]. Pediatr Dev Pathol, 1998, 1(1): 79-84.
- [9] Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(15): 2352-2358.
- [10] Cai JY, Pan C, Lu Q, et al. Childhood renal tumor: a report from a Chinese Children's Cancer Group[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 894341.
- [11] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [12] 张昊, 冯晨, 唐锁勤. 儿童肾母细胞瘤病 11 号环状染色体 1 例报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 993-994.
- [13] Varan A. Wilms' tumor in children: an overview[J]. Nephron Clin Pract, 2008, 108(2): C83-C90.
- [14] Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor[J]. Oncologist, 2005, 10(10): 815-826.
- [15] Tournade MF, Com-Nougue C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperation therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(2): 488-500.
- [16] Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al. Influence of radiation therapy delay on abdominal tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor treated on NWTSG-3 and NWTSG-4: a report from the National Wilms' Tumor Study Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(2): 495-499.
- [17] Jereb B, Burgers M, Tournade M, et al. Radiotherapy in the SIOP[J]. Med Pediatr Oncol, 1994, 22(4): 221-227.

(本文编辑: 万静)