

论著 · 临床研究

14例肝母细胞瘤患儿的临床疗效观察

潘慈, 汤静燕, 陈静, 薛惠良, 董璐, 周敏, 江华, 叶启东, 顾龙君

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液/肿瘤科, 上海 200127)

[摘要] 目的 通过对儿童肝母细胞瘤患儿的临床治疗结果的回顾总结,对ICE化疗方案的有效性和安全性进行评估。方法 自2000年6月至2008年6月,14例初发患儿入选,男7例,女7例,中位年龄:1.33岁(范围0.25~8.25岁)。临床分期:I期6例,II期1例,III期5例,IV期2例。诊断时血甲胎蛋白(AFP)水平显著升高13例,1例AFP正常。采用多科室协作模式进行治疗,其中一期手术8例,3例进行了二期手术。化疗方案采用ICE方案,14例患儿共接受了73个疗程化疗,其中术前化疗25个疗程。结果 14例患儿治疗后有效12例(85.7%),其中完全缓解10例(71.4%),部分缓解2例,2例无效。随访至2008年7月31日,疾病处于长期完全缓解者9例(64.3%),中位随访时间为35个月(范围:16~96个月)。5年总生存率(OS)为:(70.71±12.37)%,5年无事件生存率(EFS)为:(64.29±12.81)%。1例患儿复发,2例失访。结论 ICE化疗方案联合手术治疗能有效并且安全地治疗儿童肝母细胞瘤,IV期患儿的治疗有待于进一步研究。 [中国当代儿科杂志,2009,11(8):659-662]

[关键词] 肝母细胞瘤;治疗;儿童

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)08-0659-04

Clinical observation on the treatment outcome of 14 children with hepatoblastoma in a single medical center

PAN Ci, TANG Jing-Yan, CHEN Jing, XUE Hui-Liang, DONG Lu, ZHOU Min, JIANG Hua, YE Qi-Dong, GU Long-Jun. Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127 China (Email: panscmc@yahoo.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of the ICE regimen (iphosphamide + carboplatin + etoposide) used in treating children with hepatoblastoma in the Shanghai Children's Medical Center. **Methods** From June 2000 to June 2008, 14 children with newly diagnosed hepatoblastoma (7 males and 7 females) were enrolled. Their median age on diagnosis was 1.33 years (range: 0.25-8.25 years). Six patients had stage I disease, 1 had stage II, 5 had stage III, and 2 had stage IV diseases. Thirteen children had markedly increased serum AFP level, and 1 had normal serum AFP level. Multidisciplinary co-operation treatment was performed. Eight patients had primary surgery while 3 patients had pre-operation chemotherapy before surgery. ICE chemotherapy regimen was used. Totally, 73 courses of chemotherapy were administered for the 14 children and 25 out of the 73 courses were performed before operation. **Results** Twelve patients responded to the treatment (85.7%) and 2 failed. Ten patients (71.4%) achieved complete remission after treatment, and two had partial remission. By July 31st, 2008, 9 patients survived without any event, with a median follow-up duration of 35 months (range: 16-96 months). The 5-year overall survival rate was 70.71±12.37%, and the 5-year event-free survival rate was 64.29±12.81%. One patient had disease relapse and two patients were lost to follow-up after they achieved partial remission. **Conclusions** The ICE regimen combined with operation is effective and safe in treating children with hepatoblastoma. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (8):659-662]

Key words: Hepatoblastoma; Treatment; Child

肝母细胞瘤是一种少见的儿童恶性肿瘤,仅占所有儿童恶性肿瘤发病的1%左右^[1,2],但它却是儿童时期最常见的肝脏恶性肿瘤,经手术完全切除肿瘤并联合辅助化疗后预后相对较好,5年生存率可达70%左右^[1~6]。本研究回顾了我院血液/肿瘤科

收治的14例肝母细胞瘤患儿临床诊治情况及疗效,在此进行了小结,报道如下。

[收稿日期]2008-12-15;[修回日期]2009-02-04
[基金项目]上海市重点学科建设项目资助(编号:T0204)。
[作者简介]潘慈,女,硕士,副主任医师。主攻方向:儿童血液与肿瘤性疾病的诊治。

1 对象和方法

1.1 对象

自 2000 年 6 月至 2008 年 6 月,我院血液/肿瘤科共收治了 14 例初发肝母细胞瘤患儿(本组资料已经剔除未接受化疗即放弃者),男 7 例,女 7 例,男/女比例为 1:1,中位年龄:1.33 岁(0.25 ~ 8.25 岁)。血清甲胎蛋白(AFP)水平显著升高者 13 例,1 例血 AFP 正常。14 例患儿临床资料见表 1。

1.2 诊断方法

所有病例在化疗前都通过肿瘤活检术/或肿瘤切除术而取得病理学诊断,病理类型见表 1。

1.3 疾病分期

分期标准为:Ⅰ期:手术完全切除肿瘤,切缘无肿瘤残留;Ⅱ期:手术完全切除肿瘤,切缘见显微镜下残留肿瘤;Ⅲ期:手术未完全切除肿瘤/或无法切除肿瘤,有大体肿瘤残留/或伴有局部淋巴结肿瘤转移;Ⅳ期:肿瘤完全切除/或不完全切除,伴有远处转

移^[2,3]。14 例患儿临床分期为:Ⅰ期 6 例,Ⅱ期 1 例,Ⅲ期 5 例,Ⅳ期 2 例。

1.4 治疗方法

采用多科室协作治疗模式,对能完全手术切除肿瘤者先施行一期手术,完全切除肿瘤后再进行化疗;对肿瘤巨大无法进行一期手术根治者,先进行肿瘤活检术,取得病理诊断即进行化疗,待肿瘤缩小后再进行二次根治手术完全切除肿瘤,二次手术后至少再进行化疗 4 个疗程后(需血清 AFP 水平完全正常后再进行 2 个疗程化疗)。14 例患儿中一期手术者 8 例(其中例 1 患儿为肿瘤破溃行急诊手术者),术前化疗后进行二期手术者 3 例。化疗方案采用 ICE 方案(异环磷酰胺:每日 1.5 g/m²,第 1 ~ 5 天,同时应用美斯纳解救:每次 300 mg/m²,每 3 小时一次,每日共 4 次;卡铂:每日 450 mg/m²,第 1 天;足叶乙甙:每日 100 mg/m²,第 1 ~ 3 天)。14 例患儿共接受了 73 个疗程化疗,其中术前化疗了 25 个疗程(见表 1)。

表 1 14 例肝母细胞瘤患儿的临床资料

编号	性别	年龄 (岁)	原发部位	大小(mm)	转移部位	分期	病理类型	血 AFP (ng/mL)	术前 化疗	化疗疗程		治疗结果
										前	后	
1	女	3.42	肝左叶	直径 74	腹腔内种植可能	Ⅲ	上皮型	504.84	否	0	5	复发
2	男	0.42	肝左叶	直径 100	无	Ⅰ	胎儿型	679.6	否	0	6	CR
3	男	8.25	肝右叶	110 × 100	无	Ⅰ	胎儿型	7.98	否	0	6	CR
4	女	1.0	肝右叶	80 × 60	无	Ⅰ	肝母细胞瘤	>35 350	否	0	5	CR
5	女	2.67	肝左叶	105 × 100	无	Ⅰ	肝母细胞瘤	8 963.73	否	0	4	CR
6	男	1.67	肝左叶 + 右前叶	160 × 100	腹水找到肿瘤细胞	Ⅲ	肝母细胞瘤	35 350	是	6	5	CR
7	男	1.83	巨大占位	150 × 130	胸膜,肺门淋巴结	Ⅳ	肝母细胞瘤	>35 350	是	3	0	肝移植术后失访
8	男	0.25	肝右叶	95 × 85	手术切缘	Ⅱ	混合型	>35 350	否	0	5	CR
9	男	0.58	肝左叶	110 × 120	无	Ⅲ	上皮型,胎儿型	>35 350	是	3	4	CR
10	女	1.08	肝右叶	84 × 75	无	Ⅰ	上皮型,胎儿型	>35 350	否	0	4	CR
11	女	1.42	肝右叶	125 × 80	无	Ⅲ	上皮型,胎儿型	>35 350	是	3	0	准备行根治手术时失访
12	男	0.83	肝左叶	88 × 75	无	Ⅰ	上皮型,胎儿型	>35 350	否	0	4	CR
13	女	1.25	肝右叶	95 × 86	无	Ⅲ	上皮型,胎儿型	>35 350	是	3	0	准备行根治手术时失访
14	女	3.25	巨大占位	166 × 140	肺多发转移灶	Ⅳ	上皮型,胎儿型	>35 350	是	7	0	疾病进展

注:前 = 二次手术前;后 = 二次手术后;CR = 完全缓解

1.5 疗效判断

完全缓解(CR):治疗后肿瘤完全消失,影像学无肿瘤残留证据,血清 AFP 正常超过 4 周以上;部分缓解(PR):肿瘤缩小超过 50%,无新发病灶,血清 AFP 明显下降;有效:完全缓解 + 部分缓解;疾病稳定状态(SD):肿瘤缩小 < 50%,原发肿瘤体积无增大且无新发病灶;无效(NR):肿瘤缩小 < 25%,无新发病灶;疾病进展(PD):治疗中出现肿瘤体积增大超过 25% 或出现新发肿瘤病灶,或连续 2 周血清

AFP 水平升高超过正常值 20%^[3~5]。

1.6 统计学方法

运用 SPSS 11.0 统计软件对患儿的临床数据进行统计分析,患儿的生存率分析采用 Kaplan-Meier 法。统计终点为复发、死亡和无复发生存。

2 结果

14 例患儿治疗后有效 12 例(85.7%),其中 CR

10 例(71.4%),PR 2 例。随访至 2008 年 7 月 31 日,疾病处于长期 CR 者 9 例(64.3%,剔除 2 例治疗有效但失访的病例后,长期 CR 率为 75.0%),5 年总生存率(OS):(70.71 ± 12.37)%,5 年无事件生存率(EFS):(64.29 ± 12.81)%(见图 1);中位随访时间为 35 个月(范围:16 ~ 96 个月)。

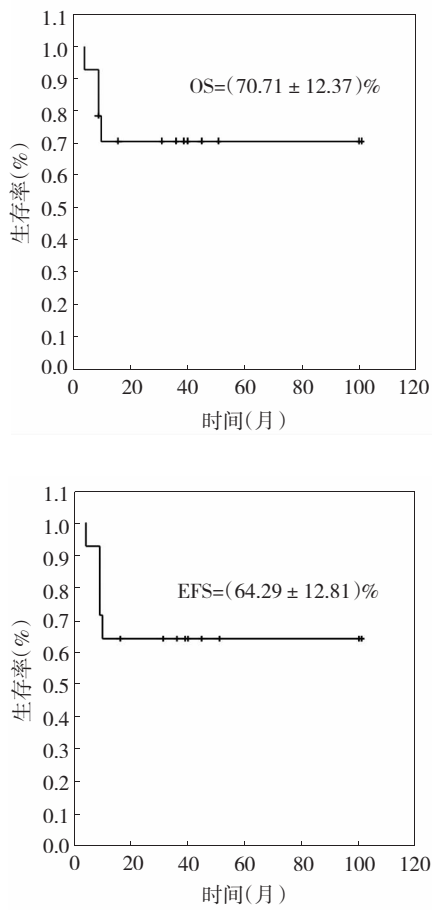


图1 14 例肝母细胞瘤患儿的生存曲线图

1 例患儿复发(例 1),疾病复发距诊断时间为 8 个月。2 例患儿(例 11 与例 13)分别于化疗 3 个疗程后失访,失访时为 PR 状态。

2 例Ⅳ期患儿(例 7 与例 14)经治疗无效(14.3%),其中例 7 患儿在接受了肝脏及肿瘤切除后异体肝移植术后未进一步化疗,于肝移植术后 4 个月死于肝功能衰竭;而例 14 患儿化疗后虽然肿瘤及肺转移灶曾有缩小,但血清 AFP 水平一直 >35 350 ng/mL,且无法进行二次根治手术,于化疗 7 个疗程后因疾病进展结束治疗。

所有患儿治疗后未发生严重的治疗相关的感染或脏器功能损害事件,未发生第二肿瘤,也没有治疗相关的死亡发生。

3 讨论

在肝母细胞瘤患儿的治疗中需引入多科室多模式的方式,因为手术虽然在此类患儿的治疗中起着关键的作用,但辅助化疗的作用亦不容忽视。其中,术前化疗能有效缩小肿瘤体积并清除潜在的可能转移病灶,从而为手术根治提供了良好的基础,而术后化疗更是在预防肿瘤的复发上起了重要的作用^[6]。经典的化疗方案是以顺铂为基础的化疗方案,如:顺铂 + 阿霉素(PLADO)的联合运用^[1,4],但因其对心脏、肾脏及耳的近期和远期毒副作用较重,故一些国外肝母细胞瘤研究协作组选择了如:以卡铂替代顺铂、以吡喃阿霉素替代阿霉素等的化疗方案,结果证实是同样有效的^[5]。本组病例采用的是 ICE 化疗方案,14 例患儿治疗后的有效率为 85.7%,长期 CR 率为 75.0%,5 年 OS 为:(70.71 ± 12.37)%,5 年 EFS 为:(64.29 ± 12.81)%,与文献报道的疗效相当;同时所有患儿未发生严重的治疗相关的感染或脏器功能损害事件,无第二肿瘤发生,也没有治疗相关的死亡发生,提示 ICE 方案安全有效。

对肝母细胞瘤患儿来说,其最重要的预后因素是能否进行手术完全切除肿瘤,因为肿瘤不能被切除者预后不良^[2,6,7]。对接受术前化疗的患儿来说,肿瘤对化疗是否敏感是一个重要的预后因素,经化疗后肿瘤缩小明显从而能被完全切除者预示着预后良好,否则则预后差^[2]。本组资料中复发的 1 例患儿(例 1)为手术时已发生肿瘤破溃者,属于手术无法清除肿瘤者,故预后差;而 2 例术前化疗无效者亦预后不良,均与文献报道的结论一致。

而另一重要的预后因素是疾病分期:文献报道提示Ⅰ期和Ⅱ期患儿预后良好,5 年 OS 可超过 90%;Ⅲ期患儿的预后相对较差,4 年 OS 约为 70%;而Ⅳ期患儿预后极差,3 年 OS 仅 10% ~ 30%^[1,2]。本组资料中,所有 7 例Ⅰ期和Ⅱ期患儿都获得了 CR,并且在随访终点都处于无事件生存状态,而 2 例Ⅳ期患儿却均为治疗失败者,再次证实了疾病分期与预后的密切相关性,而如何提高Ⅳ期患儿的生存率已成为目前国外肝母细胞瘤研究协作组的研究重点。

此外,肝母细胞瘤患儿诊断时血清 AFP 水平也与预后密切相关,水平低下者(低于 100 μg/L)预后差^[1,8]。本组资料中血清 AFP 低水平者仅 1 例(例 3)为长期无事件生存者,但因本组病例数太少,故本研究无法对血清 AFP 水平与患儿预后的关系作出判断。

肝母细胞瘤患儿的其他的预后因素还包括病理类型等,病理类型为单纯胎儿型者预后良好,而小细胞未分化型等组织学类型预后不良^[1,9,10]。同样,本研究因病例数太少而无法在此得出结论。

总之,肝母细胞瘤是一种可被治愈的儿童时期的恶性肿瘤,早诊断、早治疗、多科室联合治疗是取得良好疗效的关键^[11]。因单个医疗中心的病例数有限,故尚需多医疗中心的联合研究,以进一步提高疗效和减轻远期毒副作用。

[参 考 文 献]

[1] Roebuck DJ, Perilongo G. Hepatoblastoma: an oncological review [J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36(3):183-186.
[2] Warmann SW, Fuchs J. Drug resistance in hepatoblastoma[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2007, 8(2):93-97.
[3] Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Krailo M, Chen Z, Quinn JJ, Reynolds M, et al. Redefining the role of doxorubicin for the treatment of children with hepatoblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14):2379-2383.
[4] Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, Chen Z, Bowman L, Reynolds M, et al. Intensified platinum therapy is an ineffec-

tive strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18):2879-2884.
[5] Blouin P, Brugières L, Tabone MD, Leverger G, Rubie H, Branche-reau S, et al. Carboplatin-epirubicin regimen for the treatment of hepatoblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42(2):149-154.
[6] Suita S, Tajiri T, Takamatsu H, Mizote H, Nagasaki A, Inomata Y, et al. Improved survival outcome for hepatoblastoma based on an optimal chemotherapeutic regimen-a report from the study group for pediatric solid malignant tumors in the Kyushu area[J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(2):195-198.
[7] 陈嘉拔,杨体泉,陈超,罗意草,唐咸明,董淳强. 儿童肝细胞瘤与肝母细胞瘤的临床特点及预后[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(15):1147-1148.
[8] 王甘露,李晓平,廖彩仙. 肝母细胞瘤的诊断与治疗[J]. *临床和实验医学杂志*, 2006, 5(6):707-708.
[9] 曾勇,林金容,练雄珍. 小儿最常见的肝脏恶性肿瘤 - 肝母细胞瘤的研究现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2008,16(3):490-492.
[10] 许业传,童钟,钱叶本,李方跃,余宏铸,熊奇如,等. 小儿肝母细胞瘤的诊断和外科治疗[J], 2007, 27(2):150-151.
[11] 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):404-407.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

国家级继续教育项目《全国小儿免疫性疾病研讨班》通知

国家级继续教育项目《全国小儿免疫性疾病研讨班》(编号:2009-06-01-096(国))定于 2009 年 9 月 19 日至 9 月 25 在广东省广州市五羊城酒店召开,主题是"儿科临床免疫相关性疾病的诊治"。内容涉及多个交叉学科,主要包括小儿过敏性变态反应性疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、感染与免疫四个方面。代表于 2009 年 9 月 20 日将先参加 2009 广州儿科论坛,届时将邀请美国堪萨斯儿童医院 Charles Roberts 副院长、美国霍普金斯大学儿童医学中心医师培训项目主任 Carmen Cuffari 等 7 名美国专家、中华儿科学会主委桂永浩教授、香港大学医学院副院长、儿科及青少年医学系主任刘宇隆教授等 8 名国内知名专家就当前国内外的一些儿科临床的前沿、热点问题做专题学术报告。《中华儿科杂志》总编杨锡强教授、十三届中华儿科学会主委何晓琥教授、澳大利亚变态反应性疾病、免疫性疾病专家等国内外 17 名知名专家为本研讨班授课,研讨班将对疑难病例进行讨论及实习,还将邀请儿科核心期刊编辑部主任就论文书写进行讲座。与会代表可获得国家级继续教育 I 类学分。本研讨班紧密结合临床,兼顾科研。注册费 880 元/人,讲义费 60 元/人,住宿费 150 元/人/天,交通及伙食费自理。项目负责人:广州市儿童医院过敏免疫风湿科曾华松主任。项目联系人:吴娟医师,电话:13828480359,电子邮件:wujuan221372@126.com,欢迎广大儿科同仁积极参与。