

晚期儿童肝母细胞瘤临床治疗评估

周 莉,方拥军,陆 勤,芮耀耀,黄 婕,吴 鹏,孙晓燕,何璐璐*

(南京医科大学附属儿童医院血液科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:分析评价晚期儿童肝母细胞瘤(hepatoblastoma,HB)临床疗效及预后。方法:选择 2011 年 1 月—2015 年 12 月本院收治的晚期 HB 患儿 15 例,通过分析临床资料,研究晚期 HB 的临床疗效及预后。结果:15 例患儿中男 8 例,女 7 例,中位发病年龄 22.2 个月(6.13~39.97 个月),Ⅲ期 6 例、Ⅳ期 9 例,随访至 2016 年 3 月 31 日,中位随访时间 14.37 个月,经综合治疗后停药完全缓解 9 例,其中 3 例系复发再治疗后完全缓解,4 例尚处治疗中,死亡 1 例,失访 1 例。1 年无事件生存率 75%,总生存率 100%,3 年无事件生存率 45%,总生存率 83%。结论:经规范化疗结合手术治疗部分儿童晚期 HB 可以获得良好的生存率。

[关键词] 晚期肝母细胞瘤;化疗;儿童

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)10-1315-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20171020

儿童肝母细胞瘤(hepatoblastoma,HB)近年来发病率逐年升高,经多年来的临床经验总结 I、II 期患儿预后良好,可获得极高的远期生存率,但由于该病发病隐匿,出现临床症状后多数已进展到 III、IV 期,晚期 HB 治疗风险大,5 年总生存率不到 60%^[1],故而成为儿童肿瘤科医生面临的较为棘手的疾病之一。现总结本科 2011—2015 年收治的晚期 HB 患儿 15 例,分析临床特点、治疗方案及远期预后。

1 对象和方法

1.1 对象

2011 年 1 月—2015 年 12 月本科诊治,至少正规化疗 5 个疗程以上的 III、IV 期 HB 15 例,其中男 8 例,女 7 例,中位发病年龄 22.2(6.13~39.97)个月。随访至 2016 年 3 月 31 日,1 例失访,随访率 93.33%,中位随访时间 14.37(5.13~63.60)个月。所有能耐受手术、有手术指征的初诊患儿全部经由病理确诊;部分瘤体巨大、病情危重、穿刺后出血或瘤体破裂风险大、无法手术或活检的患儿可根据影像学和甲胎蛋白(AFP)升高进行临床诊断。所有病例术前分期标准参照国际儿童肿瘤协会(SIOP)的 PRETEXT 分期^[2],术后分期参照美国小儿肿瘤组织(COG)分期^[3],15 例患儿中 III 期 6 例、IV 期 9 例。

1.2 方法

基本诊疗方案参考儿童肝母细胞瘤多学科诊疗

规范(简称武汉方案)^[4],复发难治患儿结合 COG^[5]和德国儿童肿瘤研究组(GPOH)^[6]方案行个体化治疗。

化疗方案选用:①C5V: 顺铂(CODP, 90 mg/m², 第 1 天)+氟尿嘧啶(5-FU, 600 mg/m², 第 2 天)+长春新碱(VCR, 1.5 mg/m², 第 2 天)。②DE: CODP(20 mg/m², 第 1~5 天)+表柔比星(EPI 20 mg/m², 第 1~3 天)。③ICE: 异环磷酰胺(IFO, 1.5 g/m², 第 1~5 天)+卡铂(CAR, 450 mg/m², 第 1 天)+依托泊甙(VP16, 100 mg/m², 第 1~3 天)。④C5VE: CODP(20 mg/m², 第 1~5 天)+EPI(20 mg/m², 第 1~3 天)+5-FU(200 mg/m², 第 1~5 天)+VCR(1.5 mg/m², 第 1 天)。

初发即完整切除肿块的患儿,术后予 C5V 和 DE 交替化疗 4~6 个疗程,AFP 正常 4 个疗程后停药。无法手术取病理而临床诊断的患儿和无法一期根治切除仅予活检取病理的患儿均先行 C5V 和 DE 交替化疗 3~6 个疗程,待瘤体缩小后行肿瘤切除根治术,术后继续同方案化疗,直至 AFP 正常 4 个疗程停药。每疗程化疗前均监测 AFP,如 AFP 进行性升高则考虑为复发或转移,查找病灶再次手术,并更换化疗方案如 ICE、C5VE 等。每 2 个疗程评估 1 次,疗程结束后定期监测血 AFP、胸片、肝脏 B 超或 CT。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件对生存资料进行分析,1 年和 3 年无事件生存(event free survival, EFS)率和生存分析采用 Kaplan-Meier 法。无事件生存期(event free survival, EFs)指自诊断至第一次事故或末次随访日期,事故评估包括:复发、在缓解期间死亡。总生存期(OS)指自诊断至死亡,存活者计至 2016 年 3 月 31 日,失访者计至末次随访时间。

[基金项目] 国家自然科学基金(8140016);南京市青年人才工程基金(QRX11012)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: mengnmg@126.com

2 结果

2.1 临床特点

15例晚期HB患儿中5例发病年龄6~12个月,9例1~3岁,1例大于3岁。所有患儿发病初期血清AFP全部>1 210 ng/mL。结合术前PRETEXT和术后COG分期,Ⅲ期6例、Ⅳ期9例,其中7例转移部位均为肺。6例为手术穿刺活检取病理,病理明确后化疗4~6个疗程再行根治性手术治疗;8例患儿因病初瘤体巨大、肿瘤负荷极高、转移浸润范围大或病情危重不允许手术取病理,根据原发肿块部位、CT典型的影像学改变及AFP升高临床诊断肝母细胞瘤,给予标准方案化疗4~6个疗程后再行手术根治治疗;1例患儿病初术前分期Ⅲ期,行肿瘤切除根治术,术后发现肺部出现转移灶。15例患儿中2例Ⅳ期无病理,1例化疗6个疗程肿块缩小不明显,放弃治疗后失访,1例在化疗治疗中尚未手术;其余13例患儿中,单纯胎儿型1例,胚胎型1例,胚胎和胎儿混合型8例,上皮间叶混合型3例。

2.2 预后和远期生存

6例Ⅲ期患儿1年和3年EFS率分别为60%和30%(图1),其中无复发长期生存3例,最长无事件生存56.53个月。3例复发病例分别于治疗后7.9、11.7、12.6个月复发,复发病例全部坚持继续治疗并存活。

9例Ⅳ期HB患儿1年和3年无事件生存率为86%和57%(图1)。其中无复发生存3例,最长无事件生存时间已达47.6个月;治疗中复发2例,另3例患儿尚在治疗过程中,失访1例,为化疗6个疗程原发病灶手术仍困难,放弃治疗后失访。

本组病例中Ⅲ期患儿1年和3年EFS均低于Ⅳ期患儿,考虑与病例数量偏少、存在个体特殊性相关。

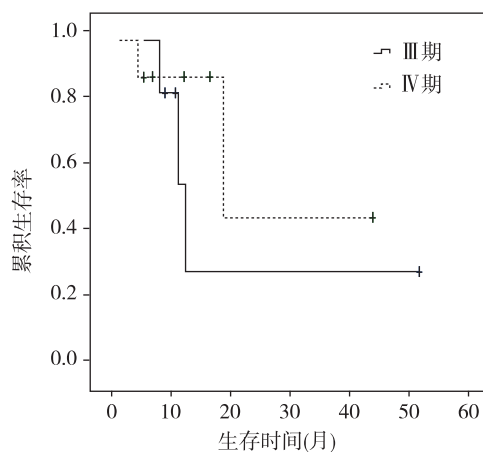


图1 Ⅲ、Ⅳ期无事件生存曲线

全部15例患儿1年和3年无事件生存率为75%和45%,总生存率分别为100%和83%。

3 讨论

HB是儿童最常见的肝脏原发性恶性实体肿瘤,临床上比较罕见,发病率仅为5/10万~15/10万^[8],约占儿童肝脏原发恶性肿瘤的80%^[8]。20世纪80年代以前HB的3年生存率仅为25%~30%,随着以手术、化疗为主要治疗手段的经验累积,甚而介入治疗、干细胞移植技术的发展,HB患儿的预后得到极大改善,5年生存率达到75%甚至更高^[9]。I、II期HB患儿已获得可喜的治愈率,而Ⅲ、Ⅳ期患儿预后仍差,尤其Ⅳ期患儿5年生存率低于20%^[1,10-11]。

血清AFP与HB的增长呈正相关性,在HB的诊治中,AFP可作为协助诊断、评估疗效及监测复发重要的观察指标。但病理类型为小细胞未分化型HB者AFP可以不高,该病理类型预后极差。绝大多数HB患者初发时AFP升高,但治疗前AFP水平与肝母细胞瘤的预后无相关性,术后血清AFP数值在短期内降至正常提示预后良好^[12]。本组15例病患无小细胞未分化型HB,发病初期血清AFP全部大于1 210 ng/mL,复发的5例患儿均系先监测到AFP上升,0~3个月后影像学亦发现复发或转移灶。

截至随访末期,15例复发5例,其中1例Ⅲ期病例由于监护人不能及时带患儿就诊,化疗疗程间隔延至6~8周,考虑化疗强度不足引起,二次手术根治治疗后及时化疗,已持续缓解38个月。1例Ⅲ期患儿肿瘤穿刺术后6d肿瘤破溃大出血,急诊手术止血及肿瘤切除,此后虽然规则治疗,但反复复发3次,目前病程已38个月,仍在化疗巩固治疗中,考虑肿瘤破溃出血系不良预后因素。1例Ⅳ期患儿术后化疗中AFP降而复升,肝内复发二次手术无法根治切除,总生存时间30.6个月。另2例复发患儿,1例Ⅲ期原发病灶复发,1例Ⅳ期肺部转移灶复发,二次手术完整切除后均获得完全缓解,考虑手术完整切除病灶对于HB患儿至关重要。HB预后主要与分期、手术能否完整切除相关,其他危险因素包括尾状叶受累、肝内多发肿瘤结节、肿瘤破裂、邻近组织受累及肝内血管受累^[3]。我们认为即使是复发患儿经规律综合治疗后仍具有较高的临床缓解率。

通常晚期HB瘤体巨大,病变范围涉及多叶肝脏或远处转移,无法保留肝门区重要结构或不能保留足够的正常肝脏组织,故不具备首次完整切除原发及转移灶的条件,因此系统性(下转第1329页)

- 817 patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: characteristics, predictive factors and outcome[J]. Clin Pract, 2012, 2(3): 56
- [5] Zhang HT, Chen LH, Xu RX. Distal transsylvian-traninsular approach for the putaminal hypertensive hemorrhages: surgical experience and technical note [J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(6): 2073-2076
- [6] Wang X, Liang H, Xu M, et al. Comparison between transsylvian-transinsular and transcortical-transtemporal approach for evacuation of intracerebral hematoma [J]. Acta Cir Bras, 2013, 28(2): 112-118
- [7] Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H, et al. Decompressive craniectomy with hematoma evacuation for large hemispheric hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Acta Neurochir Suppl, 2013, 118: 277-279
- [8] Moussa WM, Khedr W. Decompressive craniectomy and expansive duraplasty with evacuation of hypertensive intracerebral hematoma, a randomized controlled trial [J]. Neurosurg Rev, 2017, 40(1): 115-127
- [9] Chen HC, Chuang CC, Tzaan WC, et al. Application of neuroendoscopy in the treatment of obstructive hydrocephalus secondary to hypertensive intraventricular hemorrhage [J]. Neurol India, 2011, 59 (6): 861-866
- [10] Zheng W, Zhang C, Hou D, et al. Comparison on different strategies for treatments of hypertensive hemorrhage in the basal ganglia region with a volume of 25 to 35 mL [J]. Acta Cir Bras, 2012, 27 (10): 727-731
- [11] Dash'ian VG, Korshikova AN, Godkov IM, et al. Endoscopic surgery of hemorrhagic stroke [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2014, 114(3 Pt 2): 7-13
- [12] 熊 涛, 王苟思义, 陈晓宇, 等. 神经导航结合管状脑牵开器切除侧脑室脑膜瘤的显微手术疗效分析[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(4): 332-336
- [收稿日期] 2016-08-24

(上接第 1316 页)

手术前后辅助化疗是必须的治疗方法。通过手术前的有效化疗可最大可能缩小瘤体,提高完整切除肿瘤的概率,减少术中出血及术后并发症的发生,部分化疗敏感者转移灶甚至可能完全消失。

本组病例随访时间不长,3 年 OS 达到 83%,尚需进一步随访并统计分析,但仍然提示晚期 HB 经过规范治疗可以有效延长生存期,即使是复发或伴有远处组织器官转移者仍具有再次缓解的可能。现阶段国内外晚期 HB 疗效尚存相当差距,我们仍须优化并规范合理的综合治疗以进一步提高远期生存率。

[参考文献]

- [1] 陆正华,杨静薇,邵 静,等. 小儿肝母细胞瘤 24 例的临床特点及预后因素分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2015, 20(2): 79-82
- [2] Meyers RL, Tiao G, De Ville De Goyet J, et al. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation[J]. Curr Opin Pediatr, 2014, 26(1): 29-36
- [3] Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Childrens Oncology Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 53(6): 1016-1022
- [4] 汤梦婕,袁晓军,谈 珍,等. 多学科综合治疗 47 例儿童肝母细胞瘤的疗效评估[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(15): 1175-1179
- [5] Von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment [J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(1): 21-30
- [6] Haerberle B, Schweinitz Dv. Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies [J]. Front Biosci (Elite Ed), 2012, 4: 493-498
- [7] Lieber J, Armeanu-Ebinger S, Fuchs J. The role of BH3-mimetic drugs in the treatment of pediatric hepatoblastoma[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(2): 4190-4208
- [8] Khaderi S, Guiteau J, Cotton RT, et al. Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population[J]. World J Transplant, 2014, 4 (4):294-298
- [9] Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, et al. Efficacy of pre-operative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children [J]. Jpn J Radiol, 2014, 32(9): 529-536
- [10] 柳龚堡,刘百慧,李 凯,等. C5 V 作为首选化疗方案治疗肝母细胞瘤效果观察[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(2): 119-123
- [11] 张 谊,张伟令,陈丽萍,等. 儿童Ⅳ期肝母细胞瘤 52 例的临床特点及预后[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(23): 1809-1811
- [12] 杨 维,王焕民,秦 红,等. 血清甲胎蛋白水平与儿童肝母细胞瘤临床特征的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(4):287-289
- [收稿日期] 2016-05-23