

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.02.025

术前应用经导管动脉化疗栓塞治疗儿童肝母细胞瘤的疗效分析

吴艳梅¹, 王 珊¹, 胡显良², 张利兵², 张英姿², 陈联盟³, 谭培兰³

(1. 重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科, 重庆 400014; 2. 重庆医科大学附属成都市妇女儿童中心医院儿外科, 成都 610091; 3. 成都市 363 医院放射科, 成都 610041)

【摘要】目的:分析肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)的临床特点,探讨经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)在 HB 中的治疗价值。**方法:**回顾性分析我院 2005 年 8 月至 2012 年 1 月收治的 5 例 HB 患儿病历资料,根治性手术前均进行 2~3 次 TACE 治疗,比较治疗前后甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)及肿瘤大小变化情况,观察其根治性手术成功率及随访临床疗效。**结果:**经 2~3 次 TACE 治疗后 1 周复查,4 例患儿血清 AFP 下降 63.2%~99.7%,平均 82.9%,肿瘤缩小 28.7%~76.3%,平均 61.4%;1 例患儿 AFP 升高 69.8%,肿瘤增大 84.5%。4 例完成根治性手术,随访 6~87 月(平均 35.6 月),无瘤存活至今。1 例手术前 CT 检查发现远处转移,放弃治疗后 1 月死亡。**结论:**对于 I 期根治性切除困难的 HB,采取术前 TACE 治疗,不良反应轻,使大部分患儿获得根治性手术切除,术后无瘤生存率高,可将其作为 I 期根治性切除困难的 HB 术前治疗主要手段。TACE 术后 AFP 及肿瘤大小变化可间接反映 HB 的远期预后。

【关键词】肝母细胞瘤;经导管动脉化疗栓塞;根治性手术;甲胎蛋白;肿瘤大小

【中图分类号】R739.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-09-27

作者介绍:吴艳梅, Email: wym0601@163.com,

研究方向:儿童实体肿瘤的介入治疗。

通信作者:王 珊, Email: wangshan778@163.com。

产的宣教工作至关重要。其次为子宫内膜息肉,约占 19.7%(69/350)。杨志玲和彭红梅^[5]报道子宫内膜息肉的 B 超与病理诊断的符合率为 80.98%。曹云桂和孙莹璞的研究^[6]则显示子宫内膜异常者中内膜息肉较多,其次为异常增生、炎症和黏连。针对各种内膜因素导致的不同程度阴道异常流血,Goldstein^[7]认为 TVS 在监测内膜形态和厚度以及在治疗评价中发挥着重要的作用。

综上所述,TVS 在筛查不孕不育患者子宫内膜病变中,不失为一种最佳的、无创而可靠的辅助检查手段。重视 TVS 下子宫内膜的声像图(厚度与回声),能有效提高临床诊断率。

参 考 文 献

- (3):133-134.
- [2] 常 才.经阴道超声诊断学[M].北京:科学出版社,1999,153-155.
- [3] Grigoris GF, Tsolakidis D, Mikos T, et al. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology[J]. Fertil Steril, 2010, 94(7): 2720-2725.
- [4] Farguhar C, Ekeroma A, Furness S, et al. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal bleeding[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003, 82(6): 493-504.
- [5] 杨志玲, 彭红梅. 163 例子宫内膜息肉检查的临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(10): 1283-1284.
- [6] 曹云桂, 孙莹璞. 超声监测联合宫腔镜诊治子宫内膜异常的价值[J]. 生殖与避孕, 2005, 25(7): 438-440.
- [7] Goldstein SR. Abnormal uterine bleeding: the role of ultrasound[J]. Radiol Clin North Am, 2006, 44(6): 901-910.

(责任编辑:冉明会)

Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of pediatric hepatoblastoma before resection

Wu Yanmei¹, Wang Shan¹, Hu Xianliang², Zhang Libing², Zhang Yingzi², Chen Lianmeng³, Tan Peilan³

(1. Department of Surgical Oncology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University;

2. Department of Pediatric Surgery, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chongqing Medical

University; 3. Department of Radiology, 363 Hospital of Chengdu)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical characteristics of hepatoblastoma (HB) and to explore the therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of HB. **Methods:** Clinical records of 5 hospitalized children diagnosed with HB from August 2005 to January 2012 were analyzed respectively. The 5 patients underwent 2–3 times TACE therapy before radical resection. Levels of alpha fetal protein (AFP) and tumor size between pre-TACE and post-TACE were compared. Success rate of radical resection was observed and therapeutic effect was followed up. **Results:** One week after the last TACE, 63.2%–99.7% (82.9% in average) decrease of AFP and 28.7%–76.3% (61.4% in average) shrinkage of tumor size were observed in four cases; 69.8% increase of AFP and 84.5% increase of tumor size were observed in one case. Four patients completed the radical resection and were followed up for 6–87 months (35.6 in average) without any tumor till now. However, distant metastasis of 1 case was displayed by CT before resection and the subsequent treatment was given up; the patients' life was ended one month later. **Conclusions:** With the advantages of slighter adverse reaction, more successful radical resection and higher event free survival rate, TACE can be used as a primary pre-operative modality for HB which could hardly be resected radically during stage I. Moreover, fluctuations of AFP and tumor size after TACE could reflect the prognosis of HB indirectly.

[Key words] hepatoblastoma; transcatheter arterial chemoembolization; radical surgery; alpha fetal protein; tumor size

由于近年来化疗、外科手术等治疗手段的进步,局灶性肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 的预后得到了显著改善^[1-2]。一直以来,肝移植或根治性切除肿瘤被认为是 HB 治愈的标准^[2]。但由于供体匮乏、费用昂贵、术后需长期服用免疫抑制剂等因素,仅极少数患儿接受肝移植^[3]。我院自 2005 年 8 月以来,对于 I 期根治性切除 HB 风险较大者,采取术前经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗,尽可能缩小肿瘤体积、降低肿瘤标志物水平,再予以根治性切除肿瘤,取得了满意的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 本组 5 例患者,其中男 3 例、女 2 例,年龄 7 月 11 天至 2 岁 3 月,平均 12.8 月。依据临床表现、彩超、CT、甲胎蛋白 (alpha fetal protein, AFP) 及数字剪影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 检查结果,对其作出临床诊断。其中肝右叶 2 例,肝左、右两叶 3 例,肿瘤最大径均 > 10 cm,浸润周围重要的血管或脏器,短期内生长迅速,质地坚硬,表面不光滑。依据国际儿童肿瘤协会肝脏组的 Pretext 分期法^[4], II 期 2 例, III 期 2 例, IV 期 1 例。按照美国儿童肿瘤

研究组治疗方案,对于 I 期根治性手术切除肿瘤困难的患儿,而行术前 TACE 治疗^[5]。

1.1.2 实验室检查 5 例患儿均有中-重度贫血;谷丙转氨酶 (cereal third transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (glutamic-oxalacetic transaminase, AST)、白蛋白 (albumin, ALB) 在正常范围内,而乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 均高于正常数倍至数十倍;乙肝表面抗原 (HbsAg) 阴性;AFP 处于 1 100~1 464 346 ng/ml 之间,显著高于正常水平。

1.1.3 影像学检查 5 例患儿行腹部 B 超及 X 线平片提示肝脏巨大肿块 (图 1A~1C), CT 检查提示肿块最大体积约 13 cm × 9.5 cm × 12 cm, 肿块大多呈结节或斑块状 (图 2A~2B)。DSA 检查显示动脉期肝动脉增粗、扭曲,发出数个粗大分支 (图 3A); 毛细血管期见肿瘤呈团块状,染色明显 (图 3B); 静脉期可见肿瘤染色变浅,引流静脉通畅,未见瘤栓 (图 3C)。TACE 治疗后随访腹部 X 线平片、CT, 比较肿瘤大小、边界、质地变化情况 (图 1A~1C, 图 2A~2B)。按照 CT 扫描时测量的肿瘤横断面最大径线及高度,利用公式: 体积 (V) = 高度 (L) × 横径 (D)² × 1/2, 计算肿瘤体积^[6]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 术前采取 TACE 治疗,具体方法为:在全麻+气管插管下,采用 Seldinger 技术经股动脉穿刺插管后行腹主动脉、腹腔动脉、肝固有动脉、肝左、右动脉 DSA 检查,再超选择进入肿瘤靶血管,按照顺铂 40 mg/m² (体表面积) + 长春新碱 1.5 mg/m² + 阿霉素 20 mg/m² 与碘油 (0.25 ml/kg)

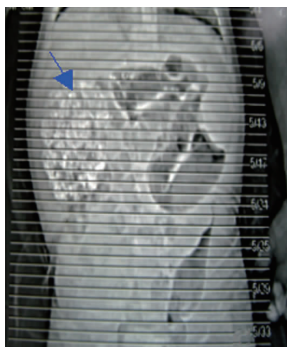
充分乳化成匀后灌注化疗,再间接门静脉、下腔静脉造影显示门静脉及下腔静脉内无瘤栓后,使用医用弹簧圈永久栓塞肿瘤主干血管。按照化疗原则,TACE 术前后应用辅助药物水化、碱化、止吐及利尿等对症治疗。1 周后,5 例患儿行彩超及 CT 检查,完善术前评估,1 例放弃治疗,4 例行根治性手术治疗,2 例行右半肝切除术,1 例行左半肝切除术,1 例行肝右叶前段+左叶切除术。手术后予以静脉辅助化疗,化疗方案采用顺铂 $80 \text{ mg/m}^2(\text{d1})$ +阿霉素 $20 \text{ mg/m}^2(\text{d1} \sim \text{d4})$,每 4 周 1 疗程,连用 6 疗程。



A. 介入术前肿瘤超过腹中线,下界达盆腔,腹腔其他脏器被推至左侧



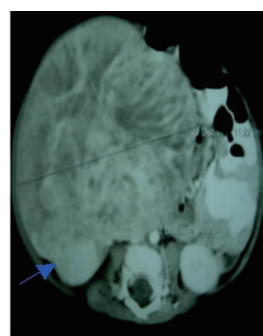
B. 第 1 次栓塞肝右肝动脉后,箭头示肿瘤组织碘油沉积



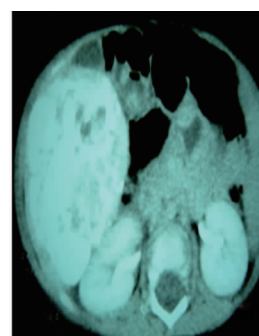
C. 第 2 次栓塞肝左动脉至肝右动脉侧支循环后,箭头示肿瘤组织碘油沉积,体积明显缩小

图 1 X 线平片示腹部肿瘤体积变化

Fig.1 Changes in abdominal tumor volume demonstrated by X-ray plane film



A. 介入术前肿瘤巨大,超过腹正中线,增强后不均匀强化,包裹下腔静脉,箭头示肿瘤与周围组织界限不清楚

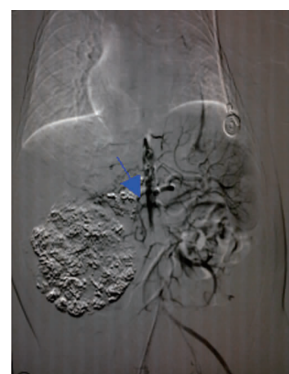


B. 经 2 次介入治疗后,肿瘤组织碘油沉积,体积明显缩小,边界较清楚

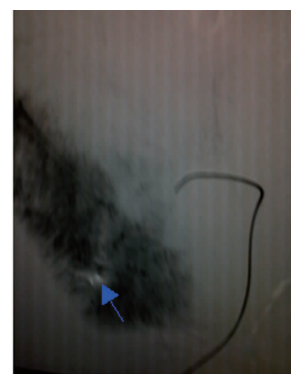
图 2 CT 示腹部肿瘤体积变化

Fig.2 Changes in tumor volume demonstrated by CT scan

1.2.2 随访 4 例患儿完成治疗方案(TACE+Ⅱ期根治性手术+6 次辅助化疗)后,第 0~2 年每 3 月门诊随访,复查血常规、肝功能、AFP、X 线胸片和腹部 B 超;第 3~10 年,每 6 月门诊随访,复查上述指标。



A. 箭头示动脉期肝动脉增粗、扭曲,碘油沉积在肿瘤组织



B. 箭头示肿瘤动脉内栓塞的弹簧圈



C. 静脉期引流的静脉较粗,未见瘤栓

图 3 数字剪影血管显影示肿瘤血管

Fig.3 Blood vessel of tumor demonstrated by DSA

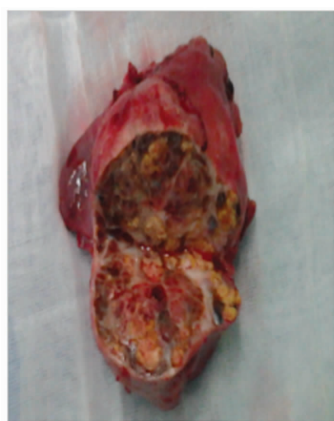
表 1 5 例 HB 患儿 TACE 治疗情况及随访结果

Tab.1 Treatment and follow-up of 5 cases of HBs

例数	月龄	次数	TACE 前/手术前		AFP 下降率 (%)	体积缩小率 (%)	随访时间(月)	预后
			AFP (ng/ml)	肿瘤体积 (cm ³)				
1	7	3	1 100/404.45	169/40	63.2	76.3	87	存活
2	8	3	604 975/66 285	395/281.6	89	28.7	48	存活
3	27	3	377 996/77 007	936/237.1	79.6	74.7	30	存活
4	16	3	1 464 346/2 486 115	467.2/1 329.1	69.8	-184.5	6	死亡
5	6	2	712 080/2 405	600/204.8	99.7	65.9	7	存活

2 结 果

本组病例经 TACE 治疗后出现不同程度的不良反应,包括发热(38.0℃~39.0℃,以首次 TACE 术后发热为主)、腹泻、呕吐、轻度骨髓造血系统抑制、心脏毒性、肝脏酶学指标(ALT、AST、LDH)中 1 项或几项异常升高,经积极辅助治疗后缓解,均在介入治疗后第 4 天出院。本组病例无造影剂(碘帕醇)过敏,穿刺点血肿,肝区疼痛等并发症。首次 TACE 术后 1 月,5 例患儿第 2 次 DSA 检查时发现 3 例有新生的侧支血管参与肿瘤供血,另 2 例有首次未能栓塞的血管足够增粗,能通过超选择插管,再次行 TACE 治疗。第 2 次 TACE 治疗 1 个月后 5 例行第 3 次 DSA 检查,1 例无肿瘤染色,3 例发现肿瘤明显缩小,但仍有侧支血管参与供血,1 例有新生肿瘤区域,后 4 例再次行 TACE 治疗。根治性手术前,1 例患儿行两次 TACE 治疗,4 例行 3 次 TACE 治疗。与 TACE 治疗前相比,1 例患儿 AFP 升高 69.8%,肿瘤增大 184.5%,手术前评估发现肺多处转移灶,家长放弃治疗 1 个月后死亡;4 例患儿 AFP 下降率 63.2%~99.7%,肿瘤缩小率 28.7%~76.3%,完成肿瘤根治性切除术。术中证实肿瘤明显缩小,包膜增厚,与邻近组织分界清楚,易分离,大面积干酪样坏死(图 4)。术后病检提示 2 例为混合性上皮和间叶型;1 例为胎儿型;1 例为胚胎型。4 例患儿随访 6~87 个月,平均 35.6 个月,未见复发和远处转移病灶(表 1)。



肿瘤包膜增厚,肿瘤细胞干酪样坏死

图 4 完整切除的肿瘤组织

Fig.4 Tumor tissue resected completely

3 讨 论

HB 属恶性胚胎性肿瘤,其生物学特性决定了肿瘤生长速度快,加之婴幼儿缺乏自我表达能力,因此肿瘤的生长呈隐匿性,就诊时大多处于中晚期^[5-6]。依据国内相关报道,通过临床表现、影像学资料和 AFP,对本组患儿临床诊断为 HB,诊断准确率≥80%^[7]。本组所有病例的肿瘤最大径>10 cm,浸润周围重要的血管或脏器,I 期根治性切除困难。目前,对于 I 期根治性切除困难的 HB,运用术前新辅助化疗及 TACE 治疗均可以使肿瘤细胞坏死或钙化,提高根治性手术肿瘤切除率。但采用新辅助化疗,需要周期较长,全身不良反应严重且这些不良反应可能延误患儿手术时机,甚至死亡。TACE 技术最早应用于成人肝癌治疗,但随着该技术的不断发展,以及儿童 HB 本身所具有的特点(主要血供来自肝动脉),故在儿童 HB 中逐渐应用,并被广泛认可。本组病例行 I 期根治性切除困难,故术前采用 TACE 治疗,短期内使肿瘤血供减少,体积缩小,不良反应轻,能提高肿瘤根治性切除率,改善 HB 患儿的预后。

采用术前 TACE 治疗术,经皮股动脉穿刺超选择插管至肿瘤靶血管行 DSA 检查,以碘油作为造影剂和化疗药物释放的载体,将碘油与药物充分混匀乳化成直径约 10 μm 的微粒,能提高肿瘤富血管区域的局部药物浓度,延长药物作用时间,减少全身副反应。同时,予以弹簧圈栓塞肿瘤靶血管减少肿瘤血供,加快肿瘤缺血坏死,对肿瘤具有双重杀灭作用^[8]。本组 4 例患儿,经 2、3 次 TACE 治疗后,肿瘤体积缩小 28.7%~76.3%,血清 AFP 降低 63.2%~99.7%,使肿瘤临床分期降低^[8],均完成根治性切除手术,成功率达 80%,高于 60%~70%^[4]。术后病检提示 2 例为混合性上皮和间叶型;1 例为胎儿型;1 例为胚胎型。Venkatramani 等^[9]报道,TACE 能够使肿

瘤组织学改变,坏死肿瘤组织所占的百分率越高,预后越好。TACE 治疗后,大多数肿瘤细胞因缺血缺氧短期内坏死明显,但恶性肿瘤血管内皮细胞生长速度快,能不断产生侧支血管使肿瘤复发和转移。Guan 等^[8]也提出 TACE 术中可应用血管内皮细胞生长抑制剂有助于减少肿瘤复发,动脉内注入 P53 基因产物,协助肿瘤凋亡,提高患儿生存率。但目前缺乏 TACE 标准治疗方案,有待于进一步探索疗效更确切的化疗药物,制定更准确的药物剂量。故本组患儿治疗方案参考静脉化疗药物选择,按单位体表面积用药量下限给药,TACE 的治疗次数或根治性手术条件,常常根据治疗后肿瘤变化情况及术后不良反应决定。TACE 治疗后,均出现发热、轻-中度贫血、腹泻、呕吐、肝脏酶学指标升高,经辅助治疗后短期内缓解,对手术时机无影响。且肝脏血供来源于门静脉和肝动脉两系统,正常肝组织约 75% 的血供来源于门静脉,而肝脏恶性肿瘤 90%~95% 的血供来源于肝动脉,故永久栓塞肝动脉及其侧支常不仅不会引起正常肝细胞严重损害及肝组织广泛坏死^[9],反而对恶性肿瘤细胞有双重杀灭作用。

血清 AFP 的变化也能一定程度上反映 TACE 治疗效果,有利于综合评估患儿预后及制定后期治疗方案。血清 AFP 是人体在胚胎时期血液中含有的一种特殊蛋白质,主要由胎儿肝脏和卵黄囊产生,临床上将它作为 HB 重要的肿瘤学标志物^[1,10]。患儿初诊时 AFP<100 ng/ml 或>1 000 000 ng/ml,常提示预后不良^[11],且 AFP 值与肿瘤消长相平行,当肿瘤完整切除后,AFP 会显著下降,甚至短期内达正常水平,相反,当 AFP 值不下降或降后又上升,常提示肿瘤残留或复发,预后较差^[12]。本组 5 例患儿初诊时 AFP 水平位于 1 100~1 464 346 ng/ml 之间,比较 TACE 前与手术前,4 例患儿 AFP 下降 $\geq 63.2\%$,积极进行根治性手术及辅助化疗,平均随访 43 月,健康无瘤存活。而 1 例患儿经 3 次 TACE 治疗后,AFP 升高 69.8%,肿瘤体积相应增大 84.5%,此例患儿出现远处转移。对于 HB 远处转移的患儿,积极应用铂类药物加强化疗,5 年无瘤生存率达到 48%^[13]。化疗过程中出现的远处转移,大多数因为肿瘤组织所属病理类型或产生多药耐药基因对化疗药物不敏感,此例患儿未能进一步接受加强化疗方案,放弃治疗后 1

月死亡。本组病例将 TACE 作为术前治疗手段,不良反应轻,4 例完成根治性手术,无瘤存活率达 80%。通过观察 TACE 治疗后患儿 AFP 及肿瘤体积的变化,预后判断与实际相符。故可以将 TACE 作为 I 期根治性切除困难的 HB 术前主要治疗手段。但本组病例数较少,随访时间不长,远期疗效仍有待于进一步观察。

参 考 文 献

- [1] 王甘露,李晓平,廖彩仙,等.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.
- [2] Venkatramani R, Furman WL, Fuchs J, et al. Current and future management strategies for relapsed or progressive hepatoblastoma[J]. Paediatric Drugs, 2012, 14(4):221-232.
- [3] Meyers RL, Tiao GM, Dunn SP, et al. Liver transplantation in the management of unresectable hepatoblastoma in children[J]. Front Biosci (Elite ed), 2012, 4:1293-1302.
- [4] 张靖,何小兵,邹炎,等.经导管动脉化疗栓塞联合手术治疗儿童肝母细胞瘤[J].中华小儿外科杂志,2008,29(11):651-653.
- [5] 曾承,胡显良,张利兵,等.介入放射学在肝母细胞瘤诊治中的应用[J].中华小儿外科杂志,2010,31(4):306-308.
- [6] Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma[J]. Cancer, 2002, 94(4):1111-1120.
- [7] 张金哲.现代小儿肿瘤外科学[M].2 版.北京:科学出版社,2009:401-411.
- [8] Guan YS, He Q, Wang MQ, et al. Transcatheter arterial chemoembolization: history for more than 30 years[J]. Gastroenterol, 2012, 2012:480-650.
- [9] Venkatramani R, Wang L, Malvar J, et al. Tumor necrosis predicts survival following neo-adjuvant chemotherapy for hepatoblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(3):493-498.
- [10] 谢勇,龙光辉,刘晓平,等.肝母细胞瘤的综合治疗及影响预后的因素评价[J].实用儿科临床杂志,2008,23(11):833-835.
- [11] Sayar D, Yanyiy I, Goshen Y, et al. Treatment of alpha-feto-protein secreting hepatoblastoma by response of serum alphafetoprotein levels: a new concept[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2001, 18(8):509-518.
- [12] Fukuzawa H, Urushihara N, Fukumoto K, et al. Can we predict the prognosis of resectable hepatoblastoma from serum alpha-fetoprotein response during preoperative chemotherapy? [J]. Pediatric Surg Int, 2012, 28(9):887-891.
- [13] Roebuck DJ, Perilongo G. Hepatoblastoma: an oncological review[J]. Pediatr Radiol, 2006, 36(3):183-186.

(责任编辑:关蕴良)