

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经导管动脉化疗栓塞在中晚期肝胚胎细胞瘤术前的临床应用

陈昆山, 张靖, 申刚, 周少毅, 李海波, 牛传强, 谭小云, 姜华

【摘要】 目的 探讨 TACE 在中晚期肝胚胎细胞瘤切除术前治疗的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析确诊的不能一期手术切除的肝胚胎细胞瘤患儿 20 例的临床资料,经导管对肿瘤供血动脉行顺铂和吡柔比星碘化油乳化液灌注并作聚乙烯醇泡沫颗粒或微球栓塞,术后 4 周复查胸腹部 CT 及 AFP。如肿瘤仍无法切除继续 TACE,直至肿瘤缩小至适合切除,观察患儿的临床疗效、PRETEXT 分期变化、并发症、手术中情况及肿瘤坏死面积,并对远期效果随访。**结果** 本组患儿共行 TACE 治疗 49 次,肿瘤体积缩小达 56.2%~91.6%, 平均 68%($t=8.418, P<0.001$),AFP 降低达 91.4%~99.9%, 平均 99.2%($t=2.531, P=0.02$), PRETEXT 分期下降,TACE 后未出现严重并发症和不良反应,20 例患儿均重新获得手术机会,术中肿瘤易于切除,切除肿瘤标本显示肿瘤坏死面积达 63.7%~91.9%,平均 82.9%。远期随访,肿瘤切除术后死于肺转移 2 例、复发 1 例,17 例患儿无瘤存活时间平均 21.9 个月,随访时间 6~48 个月。**结论** TACE 能显著使肝胚胎细胞瘤瘤体缩小并 AFP 下降,使中晚期肝胚胎细胞瘤患儿重新获得手术切除机会,是一种安全、有效的治疗方法。

【关键词】 经导管动脉化疗栓塞术;肝胚胎细胞瘤;临床应用;新辅助化疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-03-0220-05

Clinical application of preoperative transcatheter arterial chemoembolization in treating advanced hepatoblastomas CHEN Kun-shan, ZHANG Jing, SHEN Gang, ZHOU Shao-yi, LI Hai-bo, NIU Chuan-qiang, TAN Xiao-yun, JIANG Hua. Department of Interventional Therapy and Vascular Anomalies, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong Province 510623, China

Corresponding author: ZHANG Jing, E-mail: fejr@foxmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating sick children with advanced hepatoblastoma. **Methods** The clinical data of 20 sick children with confirmed hepatoblastoma that could not be surgically removed by one-stage operation were retrospectively analyzed. Transcatheter tumor-feeding artery chemoembolization using cisplatin and pirarubicin lipiodol emulsion together with polyvinyl alcohol foam particles or microspheres was performed in all patients. Thoracic and abdominal CT scans as well as alpha fetal protein (AFP) level were reexamined at 4 weeks after the treatment. TACE was continued, if the cancer was still unable to be removed, until the tumor was reduced to a suitable size for resection. The clinical effect, the changes of PRETEXT staging, the complications, the events occurring in operation and the tumor necrosis area were evaluated. The long-term response was followed up. **Results** A total of 49 times of TACE were performed in the 20 sick children. After TACE, the tumor size was reduced by 56.2%~91.6%, with a mean of 68% ($t=8.418, P<0.001$); the serum AFP levels showed a reduction of 91.4%~99.9%, with a mean of 99.2% ($t=2.531, P=0.02$). PRETEXT staging was decreased. No severe complications or adverse reactions occurred. The 20 sick children regained the surgical opportunity. During the operation, the tumor was easy to be removed, and the necrosis area of the resected tumor specimen was up to 63.7%~91.9% (mean 82.9%). Long-term follow-up showed that after tumor resection, 2

patients died of lung metastasis and one patient died of recurrence. In 17 sick children the mean tumor-free survival time was 21.9 months. The follow-up period varied from 6 to 48 months. Conclusion TACE can effectively shrink the size of hepatoblastoma and decrease AFP level, enable sick children with mid-late stage hepatoblastoma to regain the opportunity of surgical resection, therefore, TACE is a safe and effective therapy. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 220-224)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; hepatoblastoma; clinical application; neoadjuvant chemotherapy

肝胚细胞瘤(hepatoblastoma)是婴幼儿最常见的肝脏原发性恶性肿瘤,其发病率仅次于神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、恶性淋巴瘤及恶性生殖细胞瘤,居儿童恶性实体肿瘤发病率的第5位^[1],肝胚细胞瘤治疗的关键是肿瘤的根治性切除,患儿确诊时多数已处于中晚期,肿瘤巨大或累及两肝叶,或侵及肝门,单纯手术无法达到根治的目的。经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是可用于肝胚细胞瘤手术切除前的辅助治疗方法,具有微创、高效及安全的优点。本文对我院20例肝胚细胞瘤患儿进行术前动脉化疗栓塞,疗效显著,报道如下。

1 材料与方法

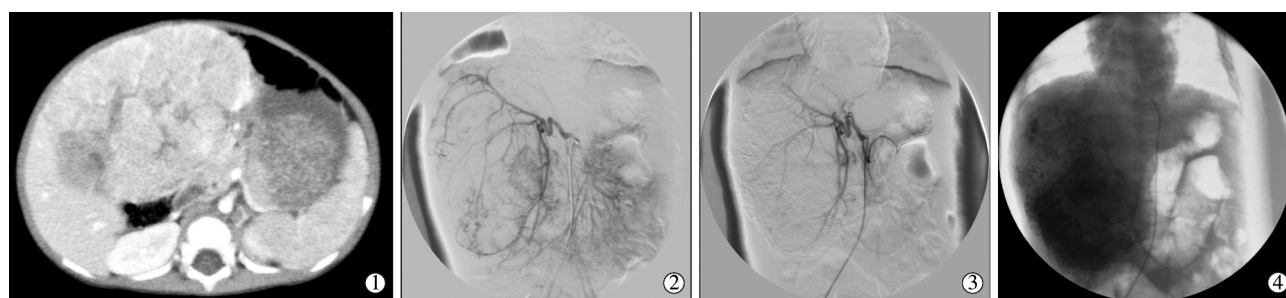
1.1 一般资料

回顾性分析2010年1月—2013年12月我科收治的20例肝胚细胞瘤患儿,男:女为12:8;年龄2个月10d~2岁10个月。均以腹胀、腹部包块就诊,1例伴有反复低热,17例伴轻至中度贫血,行超声、腹部CT扫描等检查提示肝脏占位性病变,肿瘤巨大,或累及两肝叶,或侵犯肝门,难以一期手术切除,胸部CT扫描肺部未见转移病灶。TACE前均行

影像引导下(超声,X线,CT)经皮肝穿刺活检术,经病理检查确诊为肝胚细胞瘤。实验室检查AFP值异常升高。按国际儿童肿瘤协会PRETEXT分期系统^[2],本组病例Ⅱ期7例,Ⅲ期12例,Ⅳ期1例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 静吸复合全麻及心电监测的基础上,行右股动脉Seldinger穿刺,成功后置入4F小儿血管鞘,全身肝素化(75 U/kg,体重 ≥ 10 kg为100 U/kg),使用4F Cobra导管(Terumo公司)行腹腔干、肝动脉造影,明确供应肿瘤的动脉来源、走行及分布,并注意有无合并动静脉瘘等情况;再用2.7 F Prograte微导管(Terumo公司)行肿瘤供血动脉超选择性插管,对肿瘤供血动脉采用碘化油乳化液及聚乙烯醇泡沫颗粒或栓塞微球进行化疗栓塞(图1)。常见的肿瘤供血动脉除肝动脉外,需注意肠系膜上动脉、右肾动脉、膈动脉,甚至胸廓内动脉是否参与肿瘤血供。每例患儿化疗药物及栓塞剂的选择要根据患儿的体表面积及肿瘤大小决定。TACE后4周,复查胸腹部CT扫描及AFP评估肿瘤变化,当肿瘤体积缩小达到手术标准即行外科切除。20例患儿中12例介入治疗2次,7例3次,1例4次。



①TACE前,增强CT显示肝右叶巨大肿物(直径10 cm);②造影显示肿瘤主要由肝右动脉供血,肿瘤血管明显增多、增粗及紊乱,肿瘤染色;③成功化疗栓塞后,肿瘤血管及染色消失;④腹部摄片显示化疗药物碘化油乳液在肿瘤区域均匀沉积并勾勒出肿瘤轮廓

图1 肝胚细胞瘤患儿,女,1岁,TACE前后影像所见

1.2.2 药物选择与配制 本研究选择的化疗药物为顺铂(CDDP)和吡柔比星(THP),按患儿体表面积计算药量,顺铂60 mg/m²,吡柔比星30 mg/m²,将化疗药物加入对比剂及4~10 ml碘化油混合成乳化液

(碘油浓度40%~60%)进行化疗栓塞。

1.2.3 观察指标 ①对比TACE前后肿瘤缩小和血清AFP下降的程度,PRETEXT分期变化。按WHO实体肿瘤评价标准,以肿瘤的最大径及其最大垂直

径的乘积代表肿瘤体积;②TACE 术后观察患儿并发症、化疗药物不良反应和随访情况;③术中情况:肿瘤与周围组织的关系、包膜边界与完整性、血管形态及术中出血量,手术切除肿瘤标本的坏死面积。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析,使用配对 *t* 检验,取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

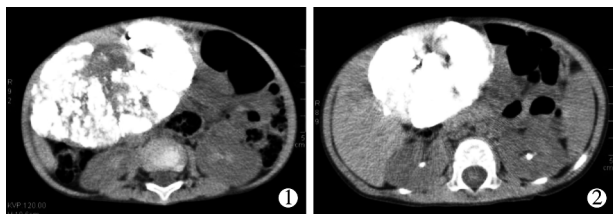
2 结果

2.1 疗效分析

TACE 后 4 周,患儿均复查胸腹部 CT 扫描,肿瘤体积明显缩小达 56.2%~91.6%,平均 68%,肿瘤体积 TACE 前后差异有统计学意义($t=8.418$, $P < 0.001$)。AFP 水平术后明显降低 91.4%~99.9%,平均下降 99.2%,差异亦有统计学意义($t=2.531$, $P=0.02$) (见表 1,图 2)。TACE 治疗后部分患儿 PRETEXT 分期降级,Ⅱ期 7 例中,5 例降至Ⅰ期,2 例无变化;Ⅲ期 12 例中,10 例降至Ⅱ期,2 例无变化;Ⅳ期 1 例降至Ⅱ期,本组分期无变化病例肿瘤均较前缩小。末次 TACE 后(34±5) d,所有患儿均接受外科肿瘤切除手术,术式包括肝叶切除、联合肝段切除及不规则切除术,肿瘤均能完整切除,未见肉眼残留,术中肿瘤包膜明显增厚,但边界清晰易于分离,术中出血 30~400 ml,无手术死亡及术后肝功能衰竭患儿,手术标本显示肿瘤明显坏死,坏死面积 63.7%~91.9%,平均坏死面积达 82.9%,术后病理提示瘤细胞大片坏死,镜下手术切缘未见肿瘤细胞(图 3)。

表 1 介入术后瘤体大小及 AFP 变化情况

指标	术前	术后	P 值
肿瘤大小V(cm ³)	115.7±1.7	34.6±0.9	<0.001
AFP/(ng/ml)	157 782.7±4.8	2 222.5±3.9	0.02

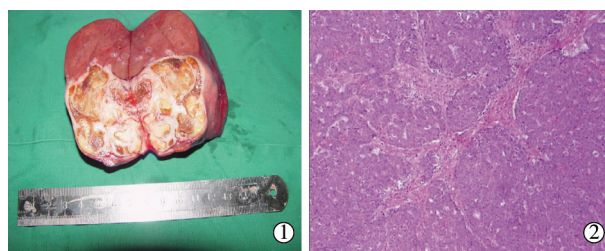


①第 1 次 TACE 1 个月复查 CT 显示化疗药物碘化油乳液沉积在肿瘤区域,少部分区域沉积欠佳;②第 2 次 TACE 1 个月复查 CT 显示化疗药物碘化油乳液在肿瘤区域沉积良好,肿瘤直径缩小至 6 cm,正常肝组织增生

图 2 TACE 术后复查所见

2.2 不良反应

本组患儿术后均出现发热,体温范围 37.8~



①肿瘤切除后病理结果显示肿瘤大面积的坏死;②病理提示瘤细胞大片坏死,小灶钙盐沉积,脉管内未见瘤栓,手术切缘未见肿瘤细胞

图 3 肝胚细胞瘤切除病理所见

40℃,4~16 d 后好转;一过性肝功能损伤,术后丙氨酸转氨酶(ALT)最高值(89±54) U/L,经护肝治疗后 2 周内可恢复正常水平;16 例患儿出现恶心、呕吐,伴食欲减退,均短期缓解;无黄疸、肝脏破裂及感染,无穿刺点血肿、股动脉损伤、肺栓塞等并发症;无骨髓抑制病例;未见心脏肾脏毒性反应。肿瘤切除无因药物毒性或并发症延迟。

2.3 远期随访

自首次 TACE 开始随访,所有患儿均获随访,随访时间 6~48 个月,平均 26 个月,无瘤存活 17 例,随访血清 AFP 结果均无异常,影像学检查无异常发现,17 例患儿无瘤存活平均时间 21.9 个月。死亡 3 例,2 例外科手术后 12 个月、15 个月死于肺转移,PRETEXT 分期分别为Ⅳ期及Ⅲ期;1 例外科手术后 17 个月死于复发,PRETEXT 分期为Ⅲ期。

3 讨论

肝胚细胞瘤约占儿童肝脏原发性恶性肿瘤的 79%^[3]。据资料统计,18 个月以内的婴幼儿的发病率是 11.2/100 万,且资料显示,本病男孩多发,男女发病比例为 1.2~3.6:1。肝胚细胞瘤的发病机制不明,临床资料显示,可能与染色体异常、低出生体重儿及母体妊娠期受外界不良环境的影响等因素有关^[4-6]。

肝胚细胞瘤的治疗方法有多种,其首选和最有效的治疗方法是肿瘤的完整切除^[7-10]。但由于本病起病隐匿,难以做到早期诊断及治疗,而且肿瘤发展迅速,常累及两肝叶、肝门和肝后静脉,约半数患儿首诊时已失去外科手术机会。即使少部分患儿能获得一期手术机会,但由于瘤体较大且有假包膜,患儿体重小,各器官系统发育尚不完善,对出血耐受性低,对手术打击的抵抗力较差,这些因素使手术的风险大、难度高。

Hermann 等^[11]对术前难以切除的婴幼儿肝胚细

胞瘤患儿采取全身化疗,疗效确切,特别是顺铂和阿霉素的新辅助化疗方案出现后使肝胚细胞瘤患儿手术切除率提高到 60%~70%,生存率提高到 75%~80%,复发下降至 3%~4%^[12-14]。由于化疗药物经外周静脉到达肝脏肿瘤时已经大量与血浆蛋白结合,药效显著下降,而且全身化疗药量较大,不良反应明显,患儿难以承受,甚至会缩短患儿的生存期。小儿肝胚细胞瘤和成人肝癌一样,肿瘤 90%~95%以上的血液由肝动脉供应,正常肝组织 75%的血液由门静脉供应,因此肝动脉及其侧支的栓塞使肿瘤细胞大量死亡,但不会造成正常肝组织的坏死;肝胚细胞瘤患儿无合并肝硬化,在 80%~85%甚至 90%的肝脏切除后不发生肝功能衰竭,术后 1~3 个月可再生代偿,肝脏代偿能力强,为 TACE 应用于肝胚细胞瘤的术前治疗提供了基础。Zhang 等^[15]、Tan 等^[16]研究表明 TACE 对于肝胚细胞瘤的术前应用确切疗效,值得临床推广应用。本文研究结果显示,20 例患儿经导管动脉化疗栓塞后,肿瘤生长受到抑制,瘤体明显缩小,AFP 显著下降,PRETEXT 分期降级,有利于肿瘤切除。术中发现瘤体表面血管萎缩,被栓塞的肝动脉易于分离,术中出血量少,视野清晰,瘤体包膜厚而完整,不易破裂,减少了远处转移的机会。国际儿童肝脏肿瘤研究协会(SIOPEL)提出,即使能一期切除的肿瘤也建议延迟手术,而先予术前化疗或栓塞治疗,使瘤体缩至更小后更易于切除,并有助于改善预后,我们观点与其一致^[17-18]。

TACE 与全身化疗比较,TACE 经肝动脉途径给药,因肝脏首关消除和首关提取作用,与等量、等速经静脉途径给药者比较,其外周血浆最大药物浓度(C_{max})和血浆药物浓度-时间曲线下面积(AUC)显著下降,因此 TACE 能提高化疗药物的疗效和减少不良反应。化疗药物碘化油乳液经肝动脉注入后,首先进入肿瘤的富血供区域并沉积,碘油作为化疗药物的载体能持续缓慢释放化疗药物,延长了药物对肿瘤细胞的作用时间。另外肿瘤供血动脉栓塞剂的使用进一步加重肿瘤区域的缺血,使肿瘤坏死更明显,栓塞剂减少血流对肿瘤区域化疗药物的冲刷,使药物能较长时间停留在肿瘤区域,维持药物的局部高浓度,本组病例外科术后病理结果显示肿瘤均为大面积的坏死^[19]。TACE 后,患儿出现不同程度的发热、一过性肝功能损伤、恶心、呕吐及食欲减退等不良反应,与化疗药物反应及肿瘤的坏死有关,经对症治疗后均好转,并不造成手术的延误。本

组结果优于以往 Fuchs 等^[20]、Shi 等^[21]学者的实践证明 TACE 后难治性肝胚细胞瘤完整切除率及生存率,可能与本组 PRETEXT 分期稍低有关。远期随访,2 例患儿死于肺转移,1 例复发,17 例患儿无瘤存活平均时间 21.9 个月,日本学者报道采取全身化疗与 TACE 联合的治疗方案^[22],能使肺转移病灶消失,因此全身化疗联合 TACE 的价值值得我们进一步探讨。

婴幼儿由于体重轻、血管细小,介入手术风险大,对介入器械与手术者的要求更高,使 TACE 应用于肝胚细胞瘤受到一定限制,但 TACE 应用于无法一期手术切除的中晚期肝胚细胞瘤患儿,能显著使瘤体缩小及 AFP 下降,PRETEXT 分期降级,使患儿重新获得二期手术切除机会,改善预后,是一种安全、有效及实用的治疗方法,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 李家平, 杨建勇, 陈伟, 等. 术前经动脉化疗栓塞在肝胚细胞瘤治疗中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10: 597-601.
- [2] Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary liver of childhood developed by the SIOPEL group[J]. *Pediatr Radiol*, 2007, 37: 123-132.
- [3] 李龙, 陈勇, 李彦豪, 等. 经导管动脉化疗栓塞术治疗肝胚细胞瘤[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 48-49.
- [4] 李长春, 金先庆. 儿童肝胚细胞瘤诊治进展[J]. 重庆医学, 2007, 36: 1481-1482.
- [5] Ablin A, Plaschkes J. A perspective on the hepatoblastoma symposium[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59: 775.
- [6] Haberle B, Bode U, Von Schweinitz D. Differentiated treatment protocols for high- and standard-risk hepatoblastoma: an interim report of the German Liver Tumor Study HB99[J]. *Klin Padiatr*, 2003, 215: 159-165.
- [7] Schnater JM, Kohler SE, Lamers WH, et al. Where do we stand with hepatoblastoma? A review[J]. *Cancer*, 2003, 98: 668-678.
- [8] Ismail H, Broniszczak D, Kalicinski P, et al. Changing treatment and outcome of children with hepatoblastoma: analysis of a single center experience over the last 20 years[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47: 1331-1339.
- [9] Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: lessons learned and future challenges[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59: 818-821.
- [10] Von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2012, 21: 21-30.
- [11] Hermann RE, Lonsdale D. Chemotherapy, radiotherapy, and hepatic lobectomy for hepatoblastoma in an infant: report of a survival[J]. *Surgery*, 1970, 68: 383-388.
- [12] Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of

- childhood developed by the SIOPEL group[J]. *Pediatr Radiol*, 2007, 37: 123-132.
- [13] Tiao GM, Bobey N, Allen S, et al. The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation[J]. *J Pediatr*, 2005, 146: 204-211.
- [14] 钊金法, 王金湖, 熊启星, 等. 不可切除型肝胚细胞瘤的术前介入治疗临床研究[J]. *中华小儿外科杂志*, 2006, 27: 341-344.
- [15] Zhang J, Xu F, Chen K, et al. An effective approach for treating unresectable hepatoblastoma in infants and children: pre-operative transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6: 850-854.
- [16] Tan X, Zhang J, Wen Z, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization of hepatoblastoma in infants[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 1029-1035.
- [17] Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era: recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL) [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 1031-1036.
- [18] Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: the SIOPEL experience[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 1543-1549.
- [19] 刘方, 张俊义, 邢纪中. 小儿肝恶性肿瘤肝动脉介入治疗[J]. *临床儿科杂志*, 2000, 18: 328-329.
- [20] Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2002, 12: 255-261.
- [21] Shi M, Zhang X, Wang P, et al. TIP30 regulates apoptosis-related genes in its apoptotic signal transduction pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 221-227.
- [22] Ohtsuka Y, Matsunaga T, Yoshida H, et al. Optimal strategy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for hepatoblastoma[J]. *Surg Today*, 2004, 34: 127-133.

(收稿日期:2015-06-26)

(本文编辑:俞瑞纲)