

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00315

• 综述 •

儿童肝母细胞瘤的诊疗进展

汤梦婕, 袁晓军*

上海交通大学医学院附属新华医院儿童血液/肿瘤科, 上海 200092

[摘要] 肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是儿童最常见的肝脏恶性肿瘤,其诊疗方式在近30年逐渐改变,从单一的手术切除治疗发展为多学科综合治疗模式。目前,各大研究中心着重关注于患儿的危险度分组及分层治疗,并在不断寻找新的潜在与预后相关的高危因素。本文从病因学、临床诊断、危险度分组标准、治疗原则及预后因素等方面综述HB的研究进展。

[关键词] 肝母细胞瘤;儿童;综合疗法

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)03-0315-05

Diagnosis and treatment of hepatoblastoma in children: recent progress

TANG Meng-jie, YUAN Xiao-jun*

Department of Pediatric Hematology/Oncology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Hepatoblastoma is the most commonly-seen liver tumor in children. The past 30 years has witnessed gradual changes in the diagnosis and treatment of HB: from single operative excision to multimodality therapies. Recently many research groups have focused on the risk groups and stratified treatment, looked for novel potential prognostic risk factors. This paper reviewed the etiology, clinical diagnosis, criterion of risk groups, treatment principle, and prognosis factors of hepatoblastoma in children.

[Key words] hepatoblastoma; child; combined modality therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(3):315-319]

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是儿童最常见的肝脏恶性肿瘤之一,约占儿童肝脏肿瘤的80%^[1]。目前,肝母细胞瘤的发病率已从1.2/百万人上升至1.5/百万人,其90%发生于3岁以内,性别上以男性较多见,偶可见于成人^[2-3]。HB在所有儿童肿瘤中所占的比例较小,仅占1%^[4]。既往肝母细胞瘤的治疗方式为手术肿块切除治疗,随着多学科治疗模式的发展,新辅助化疗联合延期手术治疗极大地提高了HB的长期生存率。本文回顾目前HB的危险度分组标准、治疗近况及 β -catenin作为其预后指标对生存率的影响。

1 HB病因及临床诊断

1.1 病因学研究 HB发病原因尚不明确,目前认为HB的发病因素包括:(1)与Beckwith-Wiedemann综合征的发生有关;(2)与母体在怀孕期间发

生过高血压^[5]、羊水过多、先兆子痫等症状有关;(3)母体在怀孕期间有吸烟史和孕早期肥胖可增加儿童HB的发生概率^[5];(4)胎儿出生时极低体质量(<1 500 g)及早产儿亦可增加HB的发病概率^[6]。

1.2 临床诊断 肝母细胞瘤的诊断包括病理诊断和临床诊断。前者通过B超定位下细针穿刺或手术肿瘤切除取得肿瘤病理组织,HB的最新病理分型分为上皮型和混合型^[7],其中上皮型包括:胎儿型、胚胎型、上皮混合型、小细胞未分化型、粗大小梁型、胆管母细胞型,而混合型分为伴有畸胎瘤成分型和不伴有畸胎瘤成分型。病理类型中,单纯胎儿型患儿预后较好,5年总体生存率可达100%,且该类患儿在完全手术后无需进行化疗^[8],而小细胞未分化型患儿预后较差,是影响HB预后高危因素^[9]。

对于活检或手术风险较大、暂时无法取得病理组织的患儿,则可结合临床表现、血清甲胎蛋白

[收稿日期] 2014-11-30 **[接受日期]** 2015-02-10

[作者简介] 汤梦婕,硕士生. E-mail: shtmj@sina.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-25078343, E-mail: xhjyuan@hotmail.com

(alpha-fetoprotein, AFP)水平及影像学特征进行临床诊断。HB 的临床表现多为无症状性腹部肿块,偶可伴有发热、体质量下降、厌食及阻塞性黄疸等。在实验室检查中,AFP 是目前监测患儿治疗反应和肿瘤复发或转移的重要生物学指标。90%以上的 HB 患儿都存在 AFP 升高,但当 AFP < 100 ng/mL 时提示预后较差^[10]。影像学检查包括超声、CT、PET-CT 等。腹部超声是疑似肝脏肿瘤的主要诊断方法,超声不仅可以观察到肿瘤的形态,同时也可明确肿瘤与周围血管间的关系。而 CT 是评估原始肿瘤大小、有无肺部转移及周围淋巴结状态的最佳方法。PET-CT 是以 CT 为基础联合正电子发射核素 (positron emission tomography, PET) 的一种检查方法,可有效评估肝母细胞瘤的肿瘤生长情况及早期肺部转移灶^[11],但大样本数据仍较少,需进一步研究。

2 危险度分组标准

目前对于肝母细胞瘤治疗的 4 大国际协作组包括:美国儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG)、欧洲国际儿童肝脏肿瘤协作组 (International Childhood Liver Tumors Strategy Group, SIOPEL)、日本儿童肝脏肿瘤协作组 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor, JPLT) 和德国肝脏肿瘤研究组 (German Liver Tumor Study) 等。上述各个协作组根据患儿的病理分型、PRETEXT 分期、血清 AFP 水平等因素进行危险度分组,以期对于不同危险度的患儿进行相应强度的治疗,从而提高长期生存率和降低化疗药物不良反应。

所有协作组的危险度分组标准以 PRETEXT 分期为基础,该分期最初由 SIOPEL 协作组提出,分期标准以将肝脏划分成 4 个部分为基础^[1],在影像学上评价连续未被肿瘤累及的肝段数目以决定分期,适用于所有 HB 患儿,亦被多个国际研究协作组采纳。在我国,根据中国抗癌协会儿童肿瘤组所起草的肝母细胞瘤武汉方案,在治疗初期亦采纳 PRETEXT 分期评估肿瘤大小。在危险度分组标准中,SIOPEL 协作组在 PRETEXT 分期的基础上,结合患者的 AFP 水平进行危险度分组。分组标准如下:标危组即指 PRETEXT I、II 或 III,且血 AFP > 100

ng/mL;高危组即指 PRETEXT IV 期,或 PRETEXT I、II 或 III 期同时伴有 P(门静脉浸润)、V(肝静脉和腔静脉浸润)、E(肝内转移)、H(肿瘤破裂)、M(远处转移)、N(淋巴结转移),和(或)血清 AFP < 100 ng/mL。

与之不同,COG 协作组在 PRETEXT 分期的基础上,结合患儿的病理分型及血清 AFP 水平,将所有患儿分为极低危组(PRETEXT 分期为 I 或 II 期的单纯胎儿型患儿及可手术切除的患儿)、低危组(PRETEXT 分期为 I 或 II 期的其他病理类型患儿及可手术切除的患儿)、中危组(PRETEXT 分期为 II、III 或 IV 期的任何病理类型及手术不能切除的患儿)及高危组(任何有转移病灶的患儿或血清 AFP 水平低于 100 ng/mL 的患儿)。

3 治疗

20 世纪 70 年代,手术切除是治疗 HB 的主要手段,但因起病隐匿,60%以上的患儿在确诊时已经无法完整切除瘤体^[12]。随着新辅助化疗的应用,HB 患儿生存率有了明显提高,由于 90%的 HB 对化疗有效,故在治疗上不建议早期手术治疗,而是术前进行新辅助化疗,以缩小肿瘤,并能在一定程度抑制隐匿性转移灶^[13]。20 世纪 80 年代早期,儿童肿瘤研究组 (Children's Cancer Study Group, CCSG) 数据显示,新辅助化疗极大降低了肿瘤复发率,且肿瘤体积在化疗后亦明显缩小^[14-15]。延期手术联合新辅助化疗可提高患儿生存率^[16],目前推荐在 4~6 个新辅助化疗疗程后行延期手术治疗。

新辅助化疗经典方案均以顺铂为基础,能明显提高 HB 患儿生存率。美国研究组报道顺铂、长春新碱联合 5-氟尿嘧啶 (C5V 方案) 化疗可以使低危组患儿无病生存率达到 90%^[17]。而对于高危患儿,多柔比星在化疗中起到了极大的作用^[18]。目前 COG 对中危组患儿在 C5V 方案的基础上加用多柔比星 (C5VD 方案),对高危组采用 C5VD 方案的同时在治疗前窗口期加入伊立替康,因有报道后者在难治性或复发 HB 中有一定的治疗效果^[19]。SIOPEL 以顺铂联合多柔比星方案 (PLADO 方案) 为基础,在实验初期就提高了患儿的 5 年生存率和无病生存率 (分别为 75% 和 66%),且对于早期转移及晚期患儿生存率亦有明显提高 (5 年无病生存率

57%)。目前 SIOPEL 对于标危患儿予以单一顺铂进行治疗^[20],而对于高危患儿仍予以顺铂联合多柔比星治疗,同时提高了顺铂术前的治疗周期,以提高高危组患儿的化疗反应^[18]。

对于初期及新辅助化疗后肿瘤仍难以切除的患儿,肝脏移植是最主要的选择方式。目前,COG、SIOPEL 已将肝脏移植列入肝母细胞瘤治疗指南中^[21]。参照指南,多灶性肝母细胞瘤并累及全肝叶(PRETEXT IV期)患儿,或肿瘤累及门静脉建议予以肝脏移植。目前对晚期肝母细胞瘤患儿肝脏移植和传统手术肿瘤切除治疗的对照研究仍缺乏。而对于有肺部转移的肝母细胞瘤患儿,是否进行肝脏移植仍存在争议。通过新辅助化疗可使肺部结节缩小或消失,但其复发率远高于预期值。因此,对于具有肺部转移的肝母细胞瘤,是否需要肝脏移植仍有待深入研究。

随着分子生物学的深入研究,靶向治疗已被越来越多的人所关注。已有几种酪氨酸激酶靶向药物,例如索拉非尼(sorafenib),被证实可以抑制儿童肝脏细胞瘤的生长^[22]。

4 预后因素

研究显示,影响 HB 的预后因素包括:肿瘤大小^[1](有无侵犯血管等)、肿瘤切除情况^[23-24]、病理类型^[25]、AFP 水平^[26-27]及有无远处转移^[28]等。除上述预后因素外,有研究者提出将 β -catenin 作为肝母细胞瘤的预后指标。Wnt/ β -catenin 通路已被发现超过 30 年^[29], β -catenin 在细胞-细胞黏附和经典 Wnt 通路中有着显著的作用,是经典 Wnt 通路的中央传感器,它可以进入细胞核调控靶基因的表达^[30]。在儿童中可见于髓母细胞瘤,其中 β -catenin 阳性的患儿预后较好^[31]。约 50%~90% 的散发 HB 患者中存在 β -catenin 突变,而细胞核内 β -catenin 易位在肝细胞恶变中发挥了重要作用,通过调控靶基因的表达从而影响肿瘤细胞增殖^[32]。目前仅有个别国家的研究结果显示肝母细胞瘤 β -catenin 核表达的 HB 患儿预后较其他患儿差^[33-34]。已有动物实验开始尝试单用 β -catenin 抑制剂(塞来昔布、依托度酸等)或联用顺铂治疗 HB,结果显示 β -catenin 抑制剂可以调控细胞核内的 β -catenin 表达并抑制 HB 细胞的生长,有望改善 HB 的预后^[35]。在手

术切缘的评估中,化疗后的肝母细胞瘤除了显示特征性的坏死和纤维化,还存在 β -catenin 的表达改变,以此可以评价肿瘤切除情况。

5 小结及展望

儿童 HB 是儿童最常见的肝脏肿瘤,但在儿童肿瘤中所占比例较少。因此,我国成立了儿童肝母细胞瘤协作组以期达到整体规范化治疗,也期待更多的临床治疗中心参与治疗。实体肿瘤的治疗不仅需要多中心共同参与,同时亦需要多学科医师共同参与诊治。由于少数患儿在疾病初期肿瘤体积较大,同时一般情况较差,因此需要内科临床医师和影像科医师结合患儿年龄、临床症状、影像学检查结果及 AFP 水平共同进行临床诊断,而在确诊后需要内科、外科、影像科、病理科医师共同参与确定患儿危险度分组。在治疗后期亦需要影像科、外科医师评价是否可行手术切除等。因此多中心、多学科联合参与诊治肿瘤亦成为儿童肿瘤治疗的新趋势。

6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] von Schweinitz D. Management of liver tumors in childhood[J]. Semin Pediatr Surg,2006,15:17-24.
- [2] Cienfuegos J A, Labiano T, Pedano N, Zozaya G N, Martí-Cruchaga P, Panizo A, et al. Adult hepatoblastoma[J]. Rev Esp Enferm Dig,2013,105:229-231.
- [3] Al-Jiffry B O. Adult hepatoblastoma: A case report and literature review[J]. Int J Surg Case Rep,2013,4:204-207.
- [4] McLaughlin C C, Baptiste M S, Schymura M J, Nasca P C, Zdeb M S. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma[J]. Am J Epidemiol, 2006, 163:818-828.
- [5] Musselman J R, Georgieff M K, Ross J A, Tomlinson G E, Feusner J, Krailo M, et al. Maternal pregnancy events and exposures and risk of hepatoblastoma: a Children's Oncology Group (COG) study[J]. Cancer Epidemiol,2013,37:318-320.
- [6] de Fine Licht S, Schmidt L S, Rod N H, Schmiegelow K, Lähtenmäki P M, Kogner P, et al. Hepatoblastoma in the Nordic countries[J]. Int J Cancer,2012,131:E555-E561.

- [7] Tanaka Y, Inoue T, Horie H. International pediatric liver cancer pathological classification; current trend [J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18: 946-954.
- [8] Malogolowkin M H, Katzenstein H M, Meyers R L, Krailo M D, Rowland J M, Haas J, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology; a report from the Children's Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3301-3306.
- [9] Meyers R L, Rowland J R, Krailo M, Chen Z, Katzenstein H M, Malogolowkin M H. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma; a report from the Children's Oncology Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53: 1016-1022.
- [10] von Schweinitz D. Hepatoblastoma; recent developments in research and treatment [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2012, 21: 21-30.
- [11] Franzius C. FDG-PET/CT in pediatric solid tumors [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 54: 401-410.
- [12] Katzenstein H M, London W B, Douglass E C, Reynolds M, Plaschkes J, Finegold M J, et al. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma; a pediatric oncology group phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 3438-3444.
- [13] Brown J, Perilongo G, Shafford E, Keeling J, Pritchard J, Brock P, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma—results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1 [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36: 1418-1425.
- [14] Douglass E C, Green A A, Wrenn E, Champion J, Shipp M, Pratt C B. Effective cisplatin (DDP) based chemotherapy in the treatment of hepatoblastoma [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1985, 13: 187-190.
- [15] Quinn J J, Altman A J, Robinson H T, Cooke R W, Hight D W, Foster J H. Adriamycin and cisplatin for hepatoblastoma [J]. *Cancer*, 1985, 56: 1926-1929.
- [16] Zhang Y, Zhang W L, Huang D S, Hong L, Wang Y Z, Zhu X, et al. Clinical efficacy and prognosis factors for advanced hepatoblastoma in children: a 6-year retrospective study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14: 4583-4589.
- [17] Malogolowkin M H, Katzenstein H M, Krailo M, Meyers R L. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 1717-1723.
- [18] Zsiros J, Brugieres L, Brock P, Roebuck D, Maibach R, Zimmermann A, et al; International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 834-842.
- [19] Bomgaars L R, Bernstein M, Krailo M, Kadota R, Das S, Chen Z, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors; a Children's Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4622-4627.
- [20] Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1662-1670.
- [21] Gupta A A, Gerstle J T, Ng V, Wong A, Fecteau A, Malogolowkin M H, et al. Critical review of controversial issues in the management of advanced pediatric liver tumors [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56: 1013-1018.
- [22] Schmid I, Häberle B, Albert M H, Corbacioglu S, Fröhlich B, Graf N, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58: 539-544.
- [23] Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, Mildenerger H, Bürger D, Harms D, et al; German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. 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.
- [24] Towu E, Kiely E, Pierro A, Spitz L. Outcome and complications after resection of hepatoblastoma [J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39: 199-202.
- [25] Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, Capra M, Brock P, Dall'Igna P, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: the SIOPEL experience [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 1543-1549.
- [26] Tiao G M, Bobey N, Allen S, Nieves N, Alonso M, Bucuvalas J, et al. The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation [J]. *J Pediatr*, 2005, 146: 204-211.
- [27] Fukuzawa H, Urushihara N, Fukumoto K, Mitsunaga M, Watanabe K, Aoba T, et al. Can we predict the prognosis of resectable hepatoblastoma from serum alpha-fetoprotein response during preoperative chemotherapy? [J]. *Pediatr Surg Int*, 2012, 28: 887-891.

- [28] Wanaguru D, Shun A, Price N, Karpelowsky J. Outcomes of pulmonary metastases in hepatoblastoma—is the prognosis always poor? [J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48:2474-2478.
- [29] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease[J]. *Cell*, 2006, 127:469-480.
- [30] Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species[J]. *EMBO J*, 1989, 8:1711-1717.
- [31] Fattet S, Haberler C, Legoix P, Varlet P, Lellouch-Tubiana A, Lair S, et al. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas; correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics[J]. *J Pathol*, 2009, 218:86-94.
- [32] Han Z G. Mutational landscape of nepatoblastona goes beyond the Wnt- β -catenin pathway [J]. *Hepatology*, 2014, 60:1476-1478.
- [33] Barwad A, Gupta N, Gupta K, Rajwanshi A, Marwaha R K, Rao K L, et al. Hepatoblastoma—an attempt of histological subtyping on fine-needle aspiration material[J]. *Diagn Cytopathol*, 2013, 41:95-101.
- [34] Park W S, Oh R R, Park J Y, Kim P J, Shin M S, Lee J H, et al. Nuclear localization of beta-catenin is an important prognostic factor in hepatoblastoma [J]. *J Pathol*, 2001, 193:483-490.
- [35] Ellerkamp V, Lieber J, Nagel C, Wenz J, Warmann S W, Fuchs J, et al. Pharmacological inhibition of beta-catenin in hepatoblastoma cells[J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29:141-149.

[本文编辑] 魏学丽

· 消 息 ·

我校长征医院临床药理实验室通过 CNAS 认证

我校长征医院临床药理实验室于 2014 年 10 月一次性通过中国合格评定国家认可委员会认证机构的现场考核验收,日前正式获得中国合格评定国家认可委员会实验室认证(CNAS 认证)。

CNAS 认证机构是由国家认证认可监督管理委员会批准设立并授权的国家认可机构,统一负责对认证机构、实验室和检查机构等相关机构的认可工作。顺利通过 CNAS 认证,表明长征医院临床药理实验室具备了按相应认可准则(CNAS-CL01《检测和校准实验室能力认可准则》及 CNAS-CL10:2012《检测和校准实验室能力认可准则在化学检测领域的应用说明》)开展检测服务的技术能力,出具的各项检测结果能被国家范围内、签署互认协议方国家和地区认可机构广泛承认,有机会参与国际间合格评定机构认可的双边、多边合作交流,可在许可范围内使用 CNAS 国家实验室认可标志和 ILAC 国际互认联合标志等。此项认证对提高长征医院临床药理研究的知名度具有重要意义。