

· 临床研究 ·

经导管动脉化疗栓塞术治疗 41 例儿童实体肿瘤的临床研究

吴艳梅¹, 胡显良^{1△}, 王 珊², 张利兵¹, 闫 焯¹, 张英姿¹, 陈联盟³, 谭培兰³

(1. 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; 2. 重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科, 重庆 400014; 3. 成都 363 医院放射科, 成都 610041)

摘要:目的 评价经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗 I 期根治性手术困难的骨肉瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤及特大型混合性血管瘤的可行性及疗效。方法 回顾性分析 2005 年 8 月至 2011 年 8 月成都市妇女儿童中心医院收治的 I 期根治性手术切除困难的 41 例实体肿瘤患儿病历资料, 其中, 骨肉瘤 5 例, 肾母细胞瘤 7 例, 肝母细胞瘤 4 例, 特大型混合性血管瘤 25 例。均采用 TACE 治疗, 比较治疗前、后肿瘤大小变化, 并随访其临床疗效。结果 5 例骨肉瘤、7 例肾母细胞瘤、4 例肝母细胞瘤术前各经 1~3 次 TACE 治疗, 体积缩小率分别为 24.9%~36.5%(平均 25.7%)、18.8%~36.9%(平均 25.3%)、43.3%~54.9%(平均 50.0%)。随访 7~69 个月, 根治性手术成功率 87.5%, 2 例死亡, 14 例获得无瘤生存。25 例特大型混合性血管瘤分别经 1~4 次 TACE 治疗, 体积缩小 44.3%~100%(平均 69.4%), 随访 3~61 个月, 治疗有效率 96%。结论 TACE 是一种安全、有效的治疗手段, 可以作为 I 期根治性手术困难的骨肉瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤术前治疗方法及特大型混合性血管瘤的首选治疗手段。

关键词: 实体肿瘤; 经导管动脉化疗栓塞术; 缩小率; 根治性手术

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)22-2599-04

Clinical analysis of transcatheter arterial chemoembolization for treating pediatric solid tumors in 41 cases

Wu Yanmei¹, Hu Xianliang^{1△}, Wang Shan², Zhang Libing¹, Yan Huan¹, Zhang Yinzi¹, Chen Lianmeng³, Tan Peilan³

(1. Department of Pediatric Surgery, Women's and Children's Central Hospital of Chengdu City Affiliated to Medical University of Chongqing, Chengdu, 610091, China; 2. Department of Surgical Oncology, Children's Hospital Affiliated to Medical University of Chongqing, Chongqing, 400014, China; 3. Department of Radiology, 363 Hospital of Chengdu, Chengdu, 610041, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) in managements of osteosarcoma, wilms' tumor, hepatoblastoma and huge mixed hemangiomas which can hardly be resected radically during stage I. **Methods** We retrospectively analyzed 41 cases of solid tumor which can hardly be resected radically during stage I from Aug 2005 to Aug 2011. All of them underwent TACE, including 5 cases of osteosarcoma, 7 cases of Wilms tumor, 4 cases of hepatoblastoma, 25 cases of huge mixed hemangioma. The shrinkage of solid tumors between pre-operation and post-operation was compared. And the clinical effect was observed. **Results** 5 cases of osteosarcoma, 7 cases of Wilms tumor, 4 cases of hepatoblastoma underwent once to three times of TACE before resection. The reduction in volume was 24.9%—36.5%, 18.8%—36.9%, 43.3%—54.9%; and the mean shrinkage was 25.7%, 25.3%, 50% respectively. The success rate of radical surgery was 87.5%. Their follow-up periods were seven months to sixty-nine months. The result showed the death of two cases and event-free survival of 14 cases. Moreover, 25 cases with huge mixed hemangioma were cured by once to four times of TACE. The reduction of huge mixed hemangioma in volume was 44.3%—100%, and the mean shrinkage was 69.4%. The follow-up periods were three months to sixty-one months. The effective rate reached 96%. **Conclusion** The technology of TACE is a safe and effective modality. It can be used as a preoperative therapeutic method in osteosarcoma, Wilms tumor and hepatoblastoma which can hardly be resected radically during stage I. Also it is considered as a preferred modality in curing huge mixed hemangiomas.

Key words: solid tumor; transcatheter arterial chemoembolization(TACE); shrinkage rate; radical surgery

近年来,随着肿瘤血管介入治疗方法和技术不断改进,治疗范围不断延伸,国内外已越来越多地报道应用经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗 I 期根治性手术切除困难的儿童恶性实体肿瘤及特大型混合性血管瘤^[1-2]。成都市妇女儿童中心医院应用术前 TACE 治疗 16 例恶性实体肿瘤,以及单独应用该方法治疗 25 例特大型混合性血管瘤患儿取得了满意的疗效,现对其临床资料进行回顾性分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 8 月至 2011 年 8 月在成都市妇女儿童中心医院行介入治疗的 41 例儿童实体肿瘤患者,其中,男

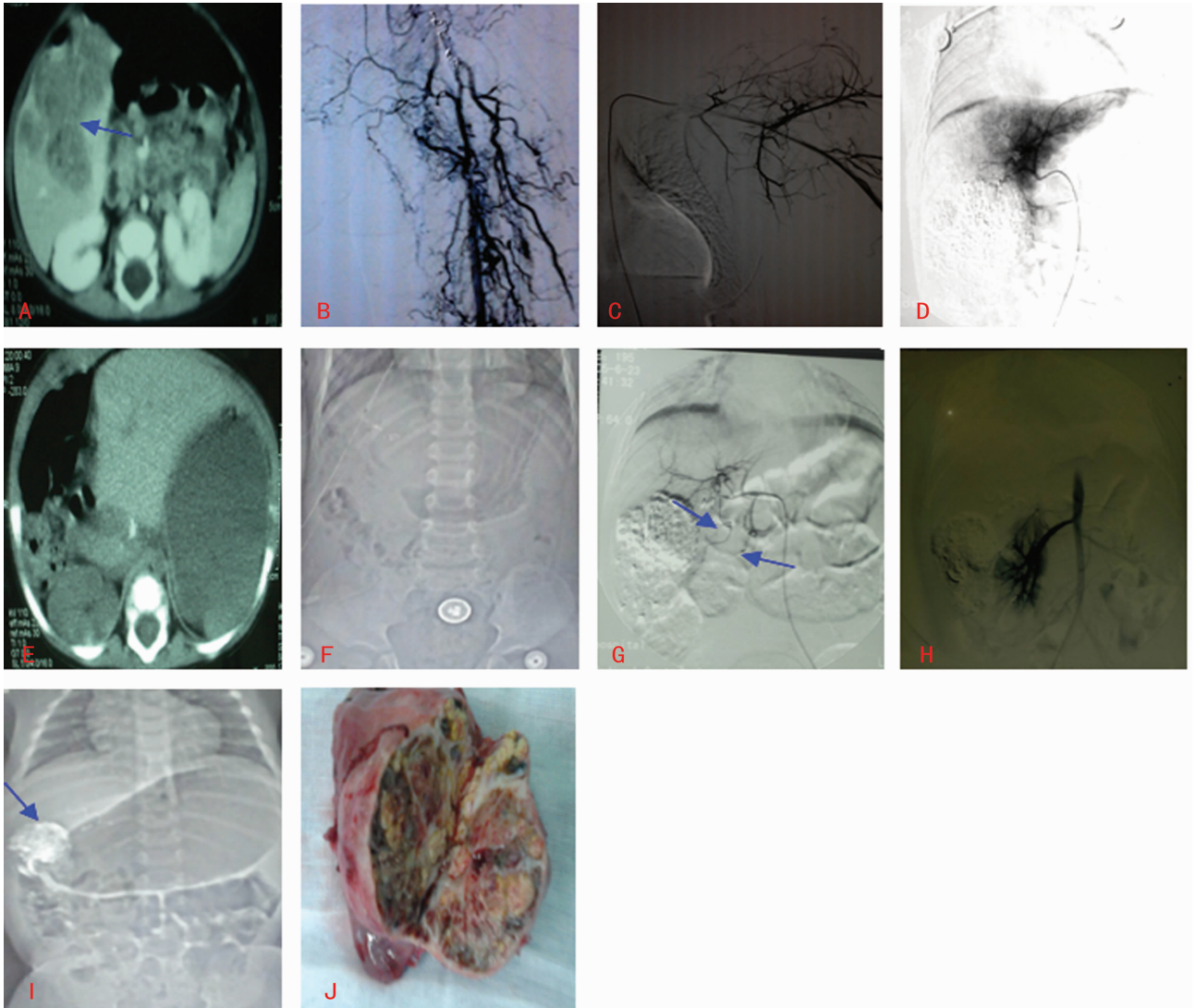
24 例,女 17 例,年龄 4 个月 11 天至 17 岁 2 个月,平均 5 岁 11 个月。依据临床表现、彩超、实验室肿瘤标志物及数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)影像学表现,对其作出临床诊断。其中骨肉瘤 5 例(左胫骨 2 例,右股骨 2 例,左股骨 1 例),肾母细胞瘤 7 例(左肾 5 例,右肾 2 例),肝母细胞瘤 4 例(肝右叶 1 例,肝左、右两叶 3 例),特大型混合性血管瘤 25 例(四肢 16 例,臀部 4 例,肝脏 1 例,面部 4 例),所有病例因肿瘤体积巨大(最大径大于 10 cm),且浸润周围重要的血管或脏器, I 期根治性手术切除困难,而行 TACE 治疗。TACE 术后,15 例恶性实体肿瘤患儿行手术治疗,术后肿瘤标本病理学诊断与手术前临床诊断一致。

1.2 影像学检查 41 例患儿均在每次介入术前对肿瘤行彩超、X 线、CT 或 MRI 检查,结果显示肿块体积最大为 $18\text{ cm} \times 12\text{ cm} \times 5.7\text{ cm}$,最小为 $10.4\text{ cm} \times 8\text{ cm} \times 7.5\text{ cm}$,大多呈结节或斑块状,内回声增强。依据 CT 或 MRI 测量肿瘤的长(L)、宽(W)及高(H),按公式 $V=L \times W \times H \times \pi/6^{[3]}$ 计算肿瘤体积(图 1A)。DSA 检查显示动脉期肿瘤供血动脉增粗、扭曲,发出数个粗大分支(图 1B、C);毛细血管期见肿瘤血管染色丰富,大小、范围、分布与之相对应(图 1D);静脉期可见粗大的静脉引流通畅,未见瘤栓。介入治疗后对肿瘤随访 X 线平片或 CT 片(图 1E、F)。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 采用 Seldinger 技术经皮行股动脉穿刺插管至肿瘤供血动脉主干行 DSA 检查,再超选择进入分支肿瘤供血动脉后,骨肉瘤患儿应用顺铂(Cisplatin, DDP) $40\text{ mg}/\text{m}^2$ + 阿霉素(Adriamycin, ADR) $20\text{ mg}/\text{m}^2$ + 甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX) $20\text{ mg}/\text{m}^2$ + 超微化碘油(按 $0.25\text{ mL}/\text{kg}$)混悬

液灌注化疗,并于肿瘤主干血管置入弹簧圈栓塞;肾母细胞瘤患儿应用放线菌素 D(Actinomycin D, ACTD) $15\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ + 超微化碘油充分混合后灌注化疗,再予以弹簧圈永久栓塞肿瘤供血动脉;肝母细胞瘤患儿应用 DDP $40\text{ mg}/\text{m}^2$ + 长春新碱(Vincristine, VCR) $1.5\text{ mg}/\text{m}^2$ + ADR $20\text{ mg}/\text{m}^2$ + 超微化碘油充分混合后灌注化疗,再间接门静脉造影显示门静脉内无瘤栓形成后,使用弹簧圈永久栓塞以肝动脉为主的肿瘤供血血管;特大型混合性血管瘤采用平阳霉素(Pingyangmycin, PYM) $4\sim 8\text{ mg}/\text{次}$ + 超微化碘油混悬液灌注化疗,再予以弹簧圈或明胶海绵栓塞肿瘤主干血管。按照化疗原则,在介入术前、术后分别应用辅助药物水化、碱化、利尿、止吐等防治化疗药物不良反应。介入治疗 3 周后再次行 DSA 检查,如发现新生肿瘤血管或较大的肿瘤染色区域,则可再次行介入治疗(图 1G、H)。对于恶性实体肿瘤而言,如无新生肿瘤血管及肿瘤染色区域缩小,与周围组织分界清楚,患儿身体状况耐受,则予以根治性手术。



A:介入术前 CT 扫描显示肝母细胞瘤呈分叶状,占据大半肝右叶。B:左侧股骨骨肉瘤,动脉期见肿瘤组织血供丰富,动脉迂曲、扩张,并发出数个分支。C:左上臂血管瘤,动脉期见肱动脉分支增多呈网状。D:第 1 次肝右动脉分支碘油栓塞后,造影显示毛细血管期肿瘤染色明显。E:手术后 6 个月,腹部 CT 扫描未见复发灶。F:手术后 4 年复查未见肿瘤复发,正常肝组织几乎占据了整个肝脏。G:第 2 次介入术中动脉期见增粗迂曲的肝右动脉,胃十二指肠动脉(右箭头示)及胃右动脉(左箭头示)参与供血。H:第 3 次介入术中动脉期肿瘤染色较前缩小。I:介入术后碘油沉积在肿瘤组织富血供区。J:切除的肿瘤组织包膜增厚,边界清楚,呈于酪样坏死。

图 1 介入治疗前、后影像学表现

表 1 各组实体肿瘤 TACE 前与手术前平均体积比较

类型	n	平均年龄(月)	次数	体积(cm ³)(前/后)	缩小率(%)	根治手术[n(%)]	随访时间(月)	无瘤生存率(%)
骨肉瘤	5	163	1	644.3/502.4	22	5(100)	22~38	100
肾母细胞瘤	7	26.8	1	482.9/418.7	13.3	6(85.7)	7~67	85.7
肝母细胞瘤	4	14.5	3	422.3/216.4	48.8	3(75)	19~69	75
特大型混合性血管瘤	25	74.3	1.68	395.2/136.5	65.5	0(0)	3~61	64

1.3.2 血管瘤疗效评价方法 痊愈:栓塞治疗后,血管性肿块全部消退,局部仅有少许色素沉着及毛细血管扩张,1年内无复发;有效:栓塞治疗后,血管性肿块明显缩小(超过50%),大出血症状改善,1年内无复发;无效:栓塞术后,血管性肿块无明显缩小,临床症状无改善^[4]。

2 结 果

5例骨肉瘤患儿及7例肾母细胞瘤患儿各经1次TACE治疗,而4例肝母细胞瘤患儿分别经3次TACE治疗后,肿瘤体积缩小显著、血供减少、与周围组织间隙增大。比较TACE前与手术前各组肿瘤平均体积变化(表1)。5例骨肉瘤、7例肾母细胞瘤、4例肝母细胞瘤,体积缩小率分别为24.9%~36.5%(平均25.7%)、18.8%~36.9%(平均25.3%)、43.3%~54.9%(平均50.0%)。1例肝母细胞瘤患儿术前评估发现肺转移,放弃手术等治疗后6个月死亡;1例未完整切除的肾母细胞瘤,术后2个月出现肝、肺多处转移,放弃化疗后1年死亡。16例恶性实体肿瘤患儿有14例完成肿瘤根治性手术,手术成功率87.5%。本组恶性实体肿瘤随访7~69个月(平均39个月),骨肉瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤手术后结合辅助化疗,无瘤生存率分别为100%、86%、75%。25例特大型混合性血管瘤患儿,其中10例各经1次TACE治疗、14例各经2次TACE治疗、1例经4次TACE治疗后,治愈16例,有效8例,无效1例,有效率96%。所有患者均获得随访,随访时间3~61个月,平均随访37个月。术后出现发热、心肝肾功能损害、骨髓抑制、恶心、呕吐、轻度疼痛等不良反应(表2)。

表 2 TACE 术后不良反应

不良反应	发生百分比(%)	发生次数/总次数*
发热	54.5	36/66
心、肝、肾功能异常	39.4	26/66
恶心、呕吐	15.2	10/66
骨髓抑制	18.2	12/66
疼痛	18.2	12/66
肿瘤溶解综合征	3.0	2/66

* 总次数:表示41例儿童实体肿瘤患儿共经66次TACE治疗,5例骨肉瘤经5次TACE治疗、7例肾母细胞瘤经7次TACE治疗、4例肝母细胞瘤共经12次TACE治疗;25例特大型难治性血管瘤共经42次TACE治疗。

3 讨 论

尽管肿瘤外科手术技术及化疗水平不断提高,但是儿童恶性实体肿瘤的预后仍不容乐观。究其原因,大多数儿童恶性实体肿瘤先天起病,来源于胚胎残余组织和中胚层^[5],起病较隐匿,发现并就诊时处于中晚期,Ⅰ期行根治性手术困难。而根治性切除肿瘤通常被作为治愈的指标,肿瘤的体积是决定手术成功的关键因素^[6]。故术前使用新辅助化疗或其他治疗措施,使肿瘤体积缩小至能够行根治性手术。部分儿童实体肿瘤,如

特大型混合性血管瘤,即毛细血管瘤和海绵状血管瘤混合体,直径大于10cm,具有肿瘤和畸形的双重特性^[5],病理上是多个充满血液的腔隙,由纤维结缔组织分隔,腔隙上衬以血管内皮细胞,应用手术切除或瘤体注射治疗,疗效欠佳。Matsui等^[7]报道应用TACE治疗成人肝细胞肝癌、儿童肝母细胞瘤,并取得了显著效果,其5年生存率高于手术、消融等治疗手段。胡显良等^[6]报道运用TACE治疗+辅助化疗治愈1例儿童肝母细胞瘤,并认为可以将TACE作为儿童肝脏恶性肿瘤的首选治疗手段。

对于儿童恶性实体肿瘤,新辅助化疗及TACE均可缩小肿瘤体积、减少肿瘤血供、使包膜增厚,与周围组织分开,从而增加根治性手术机会。新辅助化疗通过静脉给药,化疗不良反应大,疗效不肯定,疗程长,多次给药后易产生多药耐药现象,部分患儿难以耐受其不良反应,甚至死亡。而TACE术中采用Seldinger技术经皮股动脉穿刺插管后行DSA检查,可以明确肿瘤组织的范围,其供应血管分布,便于临床诊断和制定化疗栓塞方案(图1I)。且通过靶血管内给药并栓塞,能显著增加局部肿瘤组织药物浓度,延长药物作用时间,减少全身不良反应,使肿瘤坏死缩小(图1J),提高手术完整切除率。本组16例恶性实体肿瘤(骨肉瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤)运用TACE治疗后,体积缩小率分别为24.9%~36.5%(平均25.7%)、18.8%~36.9%(平均25.3%)、43.3%~54.9%(平均50%),根治性手术成功率87.5%,无瘤生存率分别为100%、86%、75%,较国外相关报道疗效更显著^[8-10]。2例发现远处转移的恶性实体肿瘤患者死亡,可能与肿瘤分化程度低、对TACE或化疗药物敏感度低及未行根治性手术切除有关。应用TACE治疗特大型混合性血管瘤治愈16例、有效8例、无效1例,有效率96%,与国内相关文献报道的TACE结合手术切除或瘤体注射治疗效果相近^[11]。

TACE对超选择插管要求高,栓塞治疗前务求将导管头置于靶血管内,以避免误栓引起正常组织或器官缺血坏死。根据血管粗细选择单一或者联合的栓塞剂,对于动脉直径大于或等于3mm,则取弹簧圈;对于动脉直径小于3mm,则取明胶海绵或聚乙烯醇颗粒;与超微化碘油化疗药物混悬剂共同栓塞肿瘤主干血管,通过碘油作为载体,化疗药物达到缓释作用^[12]。目前,尚无TACE治疗的标准方案,本组病例的化疗药物选择参照静脉化疗方案,但Müller等^[13-15]提倡使用敏感性高、肿瘤细胞摄取率高、直接以原形杀伤肿瘤细胞的化疗药物。

41例患儿栓塞次数不等,对于恶性实体肿瘤而言,主要依据患儿TACE术后肿瘤大小、血供、相应肿瘤标志物变化情况以及患儿身体状况而定,为根治性手术做准备;而对于特大型混合性血管瘤患儿,经TACE治疗次数主要取决于治疗前、后病灶大小变化、是否与邻近皮支动脉沟通、有无动静脉瘘及瘘口大小。但由于儿童的生理特点不同于成人,组织器官处于生长发育期,且TACE治疗时的放射性暴露、血管内皮刺激及造影剂的应用远期不良反应尚不明确,故本组病例TACE治疗

不超过 4 次。部分恶性实体瘤病例栓塞术后,出现不同程度发热、疼痛、心肝肾功能损害、骨髓抑制、恶心、呕吐等不良反应,主要与化疗药物毒性作用、局部组织缺血、炎症介质释放有关,其程度与栓塞程度成正相关,通过 TACE 前后积极辅助治疗,短期内能够缓解。

对于 I 期根治性手术治疗困难的骨肉瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤,运用 TACE 治疗使肿瘤体积缩小、边界清晰、血供减少、包膜增厚,尽可能将不可切除的肿瘤缩小为可完整切除的肿瘤,可提高根治性手术成功率。而且,单独运用 TACE 可以使特大型混合性血管瘤明显缩小甚至消失。TACE 作为介入治疗手段之一,具有微创、高效、低不良反应和可重复进行的优势,在儿童实体肿瘤治疗领域中值得推广应用。

参考文献:

- [1] Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(6):1279-1284.
- [2] 李民驹. 儿童肿瘤的介入治疗[J]. *实用肿瘤杂志*, 2004, 19(3):189-191.
- [3] Tomayko MM, Reynolds CP. Determination of subcutaneous tumor size in athymic(nude) mice[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1989, 24(3):148-154.
- [4] 余亚雄, 应大明. 小儿肿瘤学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1997:197-203.
- [5] 施诚仁, 金先庆, 李仲智. 小儿外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:113-114.
- [6] Xianliang H, Jianhong L, Xuewu J, et al. Cure of hepatoblastoma with transcatheter arterial chemoembolization[J]. *J Pediatric Hematol Oncol*, 2004, 26(1):60-63.
- [7] Matsui O, Miyayama S, Sanada J, et al. Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches: superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4):407-409.

- [8] Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era[J]. *Sarcoma*, 2012 (2012) 704872, doi: 10. 1155/2012/704872.
- [9] Pritchard-Jones K, Moroz V, Vujanic G, et al. Treatment and outcome of Wilms' tumour patients: an analysis of all cases registered in the UKW3 trial[J]. *Annals Oncol*, 2012, 23(9):2457-2463.
- [10] Haeberle B, Schweinitz D. Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies[J]. *Frontiers in Bioscience (Elite edition)*, 2012, 4:493-498.
- [11] 梁宇闯, 李卓永, 林坚, 等. 介入栓塞治疗四肢肌间血管瘤的远期疗效[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2007, 4(5):337-339.
- [12] 程祝忠, 李迎春, 许国辉, 等. 动脉介入栓塞剂在儿童头颈部血管瘤栓塞治疗的表现及介入治疗中的意义[J]. *中华妇幼临床医学杂志:电子版*, 2008, 4(5):48-51.
- [13] Müller H, Guadagni S. Regional chemotherapy for carcinoma of the lung[J]. *Surg Oncol Clin North America*, 2008, 17(4):895-917.
- [14] Hilger RA, Harstrick A, Eberhardt W, et al. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998, 42(2):99-104.
- [15] Krueger T, Kuemmerle A, Kosinski M, et al. Cytostatic lung perfusion results in heterogeneous spatial regional blood flow and drug distribution: Evaluation of different cytostatic lung perfusion techniques in a porcine model[J]. *J Thoracic Cardiovascular Surg*, 2006, 132(2):304-311.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

(上接第 2598 页)

- [3] *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4):700-709.
- [4] 晏冬, 王喜艳, 徐新建, 等. 局部进展期胰腺癌患者预后相关因素分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2010, 33(4):412-414.
- [5] 孙丽红. 饮食因素与胰腺癌的相关性[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(4):410-415.
- [6] 戴月娣, 张德祥, 袁苏徐, 等. 胰腺癌治疗方式评价及预后分析[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(3):211-215.
- [7] 孙诚谊, 陈自力. 重视胰腺癌的综合治疗[J]. *中华消化外科杂志*, 2009, 8(4):244-246.
- [8] 袁晓庆, 肖明兵, 江枫, 等. 钙囊素对胰腺癌预后判断的价值[J]. *江苏医药*, 2012, 38(9):1052-1054.
- [9] 杨琼, 江志敏, 郭双双, 等. 吉西他滨固定剂量率输注一线治疗晚期胰腺癌随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(1):57-60.
- [10] 丁强, 胡先贵. 影响中晚期胰腺癌预后的多因素分析[J].

现代中西医结合杂志, 2010, 19(12):1450-1451.

- [11] Ansari D, Nilsson J, Andersson R, et al. Artificial neural networks predict survival from pancreatic cancer after radical surgery[J]. *Am J Surg*, 2013, 205(1):1-7.
- [12] Dobson CC, Mongillo DL, Brien DC, et al. Chronic prenatal ethanol exposure increases adiposity and disrupts pancreatic morphology in adult guinea pig offspring[J]. *Nutr Diabetes*, 2012, 2(5):57.
- [13] Kalwat MA, Yoder SM, Wang Z, et al. A p21-activated kinase (PAK1) signaling cascade coordinately regulates F-actin remodeling and insulin granule exocytosis in pancreatic beta cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 31(2):157-178.
- [14] Tannapfel A. New S3 guidelines on exocrine pancreatic cancer[J]. *Pathologe*, 2012, 33(2):266-268.

(收稿日期:2013-02-01 修回日期:2013-04-22)