

## • 论著 •

## 26 例婴儿肝脏肿瘤的临床与病理相关性分析

高会江 董 蓓 江布先 张 虹 姜 忠 郝希伟 鹿洪亭

**【摘要】 目的** 探讨婴儿肝脏肿瘤的临床病理特点及肿瘤标志物水平与组织病理类型之间的关系。**方法** 回顾性分析 2000 年 4 月至 2010 年 4 月本院收治的 26 例肝脏肿瘤患儿的临床病理资料。**结果** 26 例肝脏肿瘤患儿中,23 例行一期手术,术后均经组织病理检查确诊。其中肝脏恶性肿瘤 16 例,以肝母细胞瘤为主(15/16);肝脏良性肿瘤 7 例,以肝血管瘤(3/7)和肝错构瘤为主(3/7)。婴儿肝脏恶性与良性肿瘤比为 2.29:1,发病以恶性肿瘤为主,但肝脏良恶性肿瘤之间年龄分布及临床表现比较无统计学意义( $P>0.05$ )。肝脏恶性肿瘤患儿 AFP 水平明显超出同年龄段正常水平,与良性肿瘤相比,AFP 阳性率差异有显著统计学意义( $P=0.007$ )。结合术后病理结果,患儿术前诊断正确率达 95.65%。23 例手术患儿肿瘤均成功切除,3 例患儿家长放弃治疗。**讨论** 婴儿肝脏良恶性肿瘤的临床表现缺乏特异性,首发症状以腹部肿块多见。多数肝脏肿瘤患儿尽管肿瘤巨大,病变累及肝门,但肿瘤周围多有假性包膜形成,其与肝门的关系往往是推挤压迫,而不是浸润包埋,肿瘤多可成功手术切除。监测不同年龄段患儿 AFP 水平,并与生理性 AFP 水平进行比较,有助于婴儿肝脏肿瘤的早期诊断及良恶性鉴别。

**【关键词】** 肝肿瘤;病理学;婴儿

**Clinicopathological correlative analysis in infants with liver tumor.** GAO Hui-jiang, DONG Qian, JIANG Bu-xian, et al. Department of Pediatric Surgery, The Affiliated Hospital of Medical College, Qing Dao University, Qing Dao 266003, China

**【Abstract】 Objective** To discuss the clinical and pathological characteristics of liver tumor in infants and the relationship between tumor markers' level and histopathology. **Methods** We retrospectively evaluated 26 liver tumor infants who admitted in our hospital between April 2000 to April 2010. **Results** Among 26 infants, 23 underwent an integrity resection of liver tumor and diagnosed by the results of histopathology. Malignant liver tumor was more often than benign tumor and the ratio of them was 2.29:1. The majority of malignant liver tumor was hepatoblastoma (15/16) and most benign tumors were hemangioma(3/7) and hamartoma (3/7). The rate of AFP (+) was higher for malignant liver tumor than that of benign tumor with statistical significant difference ( $P=0.007$ ). Whereas the prevalence of age and clinical symptoms had no statistical difference ( $P>0.05$ ). The three other infants gave up therapy eventually. **Conclusions** The majority clinical symptom of liver tumor is abdominal mass, and most of them have no specific characteristics. We believe that many pediatric liver tumor may have well defined margins and tend to compress, rather than infiltrate or become embedded on the hepatic hilum, although this type of tumor may be enormous. The resected giant liver tumors involving the main hepatic veins and/or the retrohepatic vena cava, although challenging, is feasible and safe. The AFP levels correlate with tumor classification even in patients less than 1 year of age. Despite the baseline AFP levels are elevated within these populations, we conclude that AFP levels can be valuable in differentiating malignant from benign liver tumors and in predicting prognosis.

**【Key words】** Liver Neoplasma; Pathology; Infant

肝脏肿瘤在婴儿并不常见,约占婴儿肿瘤的 5%<sup>[1-3]</sup>。尽管临床少见,但随着感染性疾病死亡率

的下降和先天性畸形治愈率的提高,恶性实体肿瘤已成为我国儿童的主要病死原因。小儿肝脏恶性肿瘤中,1 岁以下约占 36%,3 岁以下占 77%,在 7、8 岁期间有一个小的发病高峰<sup>[4]</sup>。伴随早期诊断技术的开展、外科手术水平的提高及规范化化疗的应用,儿童肝脏肿瘤的治疗效果已取得长足进步。但

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2010.06.007

作者单位:青岛大学医学院附属医院小儿外科(山东省,266003),通讯作者:董蓓,E-mail: dong.qian@qduh. qd. sd. cn,本课题获山东省医药卫生系统杰出学科带头人经费资助

由于婴儿肝脏肿瘤临床表现、病理类型的多样性及生理性高水平 AFP 的影响,对肿瘤的早期诊断及良恶性鉴别仍有一定困难<sup>[5]</sup>。本文回顾性分析 26 例婴儿肝脏肿瘤的临床资料,以提高对婴儿肝脏肿瘤的临床病理认识及探讨组织病理类型与婴儿不同年龄段 AFP 水平之间的关系。从而促进婴儿肝脏肿瘤早期、无创性诊断,适时进行手术干预,进而从根本上改善患儿预后,提高无瘤生存率。

## 材料与方法

### 一、临床资料

2000 年 4 月至 2010 年 4 月本院收治诊断为肝脏肿瘤的婴儿 26 例。年龄 15 d 至 11.5 个月,平均年龄 7.81 个月。26 例患儿中,23 例行一期手术完整切除肿瘤,术后经病理检查确诊。其中肝母细胞瘤 15 例,肝血管内皮细胞瘤 3 例,肝脏错构瘤 3 例,肝细胞腺瘤及肝胚胎型肉瘤各 1 例。其余 3 例患儿因肝内多发占位性病变,残余肝脏体积比过低,估计术后发生肝功能衰竭的可能性大,无法一期手术切除,家长放弃进一步治疗。

### 二、研究方法

根据患儿病史资料进行回顾性分析,收集 26 例患儿的临床及病理资料,将经手术后病理确诊的 23 例患儿分为良性组和恶性组,比较两组的病例数、发病年龄、临床表现、AFP 水平、肿瘤位置与肝门及大血管的关系、术后病理诊断、肿瘤完整切除率、术前诊断正确率。应用放射免疫法测定血清 AFP 水平,所得结果与对应年龄段正常参考范围比较,高于正常范围判定为阳性<sup>[6,7]</sup>。

### 三、统计学处理

采用 SPSS17.0 软件处理数据和分析结果。分别进行两样本均数比较、两样本率进行四格表确切概率法分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义, $P < 0.01$  为差异有显著统计学意义。

## 结 果

### 一、病理类型及发病年龄

26 例患儿中,23 例行一期手术,肿瘤完整切除后送病理检查。根据术后病理检查结果确诊,肝脏恶性肿瘤 16 例,其中肝母细胞瘤 15 例,肝胚胎型肉瘤 1 例;肝脏良性肿瘤 7 例,其中肝血管内皮细胞瘤及肝脏错构瘤各 3 例,肝细胞腺瘤 1 例。婴儿肝脏

恶性与良性肿瘤例数比为 2.29:1。肝脏恶性肿瘤组患儿年龄 25 d 至 11.5 个月,平均 8.30 个月,肝脏良性肿瘤组患儿年龄 15 d 至 11.4 个月,平均 6.16 个月,两组比较, $P = 0.25$ ,差异无统计学意义。3 例放弃治疗,诊断不明(图 1)。

### 二、临床表现

首诊原因包括:发现腹部肿块 14 例,腹胀 5 例,急腹症 3 例,黄疸 2 例,发热 1 例,其他原因偶然发现 1 例。从发现症状至入院最短 2 d,最长 11 个月,平均 1.24 个月。体征多以肝大为主,其中肝及脐下者 14 例(53.85%),少数患儿可见脾大及腹壁静脉显露。患儿多以腹部症状就诊(13/16,5/7),临床表现差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 三、血清学检查

肝脏良性肿瘤组患儿 AFP 阳性 1 例(14.29%),恶性肿瘤组患儿 AFP 阳性 14 例(87.50%),两组比较, $P = 0.007$ ,差异有显著统计学意义(图 2)。肝脏恶性肿瘤组患儿 AFP 水平( $7166.01 \pm 11\,714.48$ ) ng/mL,明显高于良性肿瘤组患儿( $664.96 \pm 1\,569.89$ ) ng/mL,两组差异有统计学意义( $P = 0.045$ ,图 3)。术前诊断与术后病理检查结果对比,23 例中,仅 1 例年龄 6 个月的肝脏错构瘤患儿术前 AFP 13 mg/dL,B 超及 CT 检查难以明确肿瘤性质,考虑肝脏恶性肿瘤可能性大;其余 22 例术前诊断均与术后病理检查结果相符,术前诊断准确率达 95.65%。

### 四、手术治疗

术中见肝脏良性肿瘤均与周围正常组织有明显界限,边界清楚。其中 1 例肝血管内皮细胞瘤及 2 例肝脏错构瘤患儿肿瘤巨大,经逐步解剖处理第一肝门、第二肝门及肝短静脉后,亦将肿瘤完整切除。许多肝母细胞瘤患儿尽管影像学上肿瘤巨大,病变累及肝门部(11/15),但边界清楚,其与肝门的关系往往是推挤和压迫,而不是浸润包埋,肿瘤周围可见正常肝脏组织受压而形成的假性包膜(图 4)。本组无手术死亡病例,术后无严重并发症发生,23 例均成功切除肿瘤。

## 讨 论

婴儿期肝脏肿瘤病理类型复杂,多为胚胎性肿瘤,发病年龄较小,部分患儿于胎儿期即发现肝脏占位。随着医疗及护理技术的提高,未足月低体重儿的成活率大大提高,同时也增加了儿童肝脏肿瘤的

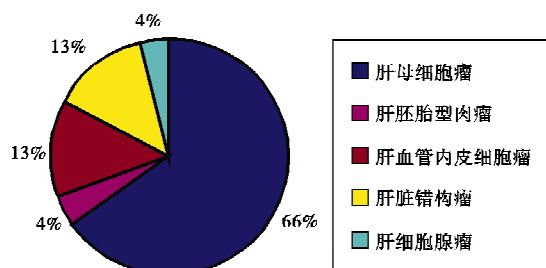


图1 26例婴儿肝脏肿瘤发病构成示意图

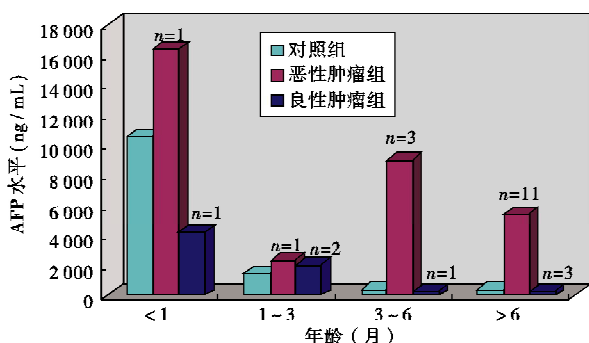
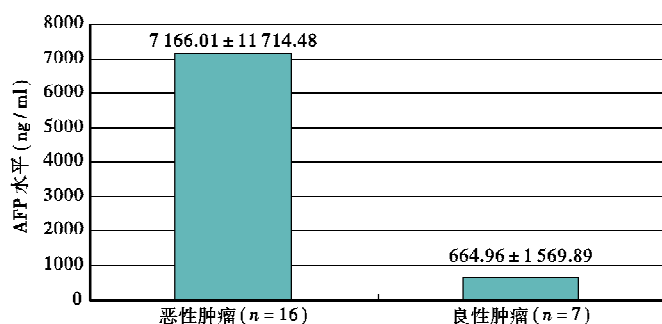


图2 婴儿肝脏肿瘤不同年龄段 AFP 水平示意图, 与对应年龄段正常 AFP 比较, 除 1 例肝母细胞瘤、1 例肝胚胎型肉瘤及 1 例肝血管内皮细胞瘤患儿外, 其余患儿 AFP 水平平均高于对应年龄段正常水平

图3 婴儿肝脏肿瘤 AFP 水平示意图。高 AFP 水平与婴儿肝脏肿瘤的良恶性相关, 肝脏恶性肿瘤组患儿平均 AFP 水平与良性肿瘤组相比, 有显著统计学意义 ( $P=0.45$ )

发病率<sup>[8-10]</sup>。Kenney LB 等<sup>[11]</sup>研究显示, 10 年期间婴儿肝脏肿瘤所占肿瘤的比例从 2% 增长到 4%。手术切除辅助化疗仍是我国小儿恶性实体肿瘤的主要治疗方法。随着术前化疗、血管阻断控制出血等技术的应用, 肿瘤完整切除率已近 70.0%, 其中肝脏恶性肿瘤的完整切除率达 75.0%<sup>[12]</sup>。通过早期诊断技术的开展、外科手术的发展及规范化化疗的应用, 儿童肝脏肿瘤的治疗效果已取得长足进步<sup>[13]</sup>。但由于婴儿期肝脏肿瘤病理类型复杂、临床表现多样及生理性高 AFP 水平的影响, 使诊断难度加大, 影响了患儿预后, 因此临床应提高认识。

Weinberg AG 及 Hart Jsaacs Jr 等<sup>[14-15]</sup>报道婴儿肝脏肿瘤以肝血管瘤为主, 其次为肝脏错构瘤及

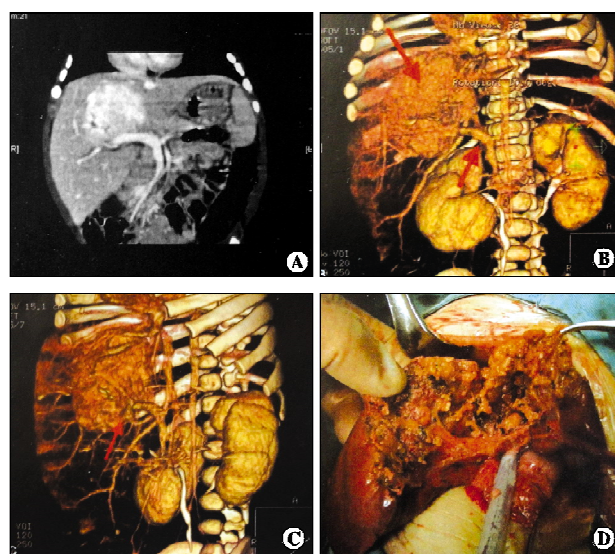


图4 累及第一肝门部的肝母细胞瘤, 成功手术切除。A, 位于肝中叶肝门部肿瘤, CT 显示门静脉主干被肿瘤累及; B, CT 三维成像清晰显示门静脉及位于肝 IV 段、V 段及 VIII 段的瘤体, 前后正位像示门静脉主干似被瘤体完全包裹; C, CT 三维成像动态旋转后, 发现门静脉主干在瘤体后方发出分支并走行离开肿瘤, 手术可保留门静脉主干; D, 术中见肿瘤周围假性包膜包绕, 推挤门静脉, 将肝中叶肝门部肿瘤完整切除, 保留肝脏左、右叶, 门静脉主干也得以保留

肝母细胞瘤。本组病例疾病构成比例与既往报道有较大差异, 考虑可能与种族差异有关, 有待大样本病例研究。Stocker JT<sup>[16]</sup>报道肝脏错构瘤约 20% 发生于新生儿期。肝母细胞瘤生后 1~2 年内发病居多, 3 岁以内发病占 85%~90%<sup>[12]</sup>。本组良恶性肿瘤发病年龄相比无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

肝脏肿瘤患儿常以腹部异常症状起病, 大部分患儿就诊时已发展至中晚期, 且多伴并发症。考虑可能与临床症状不典型, 无主诉能力, 未引起家长注意等有关。因此儿科医生在体查时应注意腹部体征及全身情况, 发现不明原因的肝脾肿大、贫血、消瘦等, 应及时行相关辅助检查。许多肝母细胞瘤患儿影像学上表现为肿瘤巨大及肝门部受累, 但边界清楚, 周围见因肝脏正常组织受压而形成的假性包膜, 其与肝门的关系往往是推挤和压迫, 这类肿瘤可手术切除。

AFP 首次产生于胎儿卵黄囊, 以后在胚胎干细胞和胃肠道中产生。新生儿期 AFP 显著升高, 但在生后数周内逐渐下降, 足月婴儿 5~6 个月时达成人水平 ( $<20 \text{ ng/mL}$ )<sup>[6]</sup>。AFP 作为肝脏恶性肿瘤的血清学标记物, 在早期诊断、术后随访等方面有重要价值, 对诊断原发性肝脏恶性肿瘤具有特异性<sup>[17]</sup>。由于 AFP 生理性增高及水平波动的影响, 既往反对

应用 AFP 作为新生儿及婴儿的肿瘤标志物<sup>[18]</sup>。本组结果显示 AFP 水平与婴儿肝脏肿瘤的良恶性关系密切( $P < 0.01$ ),且随着肿瘤的完整切除,升高的 AFP 值多下降至正常水平。因此超过年龄段正常范围的高水平 AFP 可以作为判断婴儿肝脏良恶性肿瘤的重要指标。对血清 AFP 超过正常范围,影像学检查未见异常的婴儿,应定期复查 AFP 及 B 超,以防漏诊。AFP 正常而影像学检查提示肝脏占位,诊断不确切的病例,亦应定期复查 AFP,以进一步明确诊断。本组 1 例 AFP 正常,B 超及 CT 检查提示肝脏占位,但性质不明,复查 AFP 持续增高,CT 见肝脏肿瘤进行性增大,经手术完整切除后病理检查确诊为肝母细胞瘤。对于诊断不明的肝脏肿瘤,CT 三维成像技术和相关检查的综合判断认为可以一期切除时,可不进行手术前化疗,术后根据病理检查结果确定下一步治疗措施<sup>[19-21]</sup>。化疗仅适于诊断明确而无法行一期手术或术后残存微小癌灶的病人<sup>[3,13,19]</sup>。如果诊断不明便贸然使用化疗甚至栓塞化疗,结果可能适得其反。

综上所述,婴儿肝脏肿瘤临床少见,发病以恶性肿瘤为主。大多数可手术成功切除。AFP 可作为诊断及鉴别婴儿肝脏良恶性肿瘤的有效指标。对发现肝脏占位伴 AFP 增高的患儿,应进一步进行相关检查,以早期诊治,改善患儿预后,提高无瘤生存率。

### 参考文献

- 1 Stiller CA, Pritchard J, Steliarova Fouchere E. Liver cancer in European children: incidence and survival, 1978 - 1997. Report from the automated childhood cancer information system project [J]. Eur J Cancer, 2006, 42: 2115-2123.
- 2 Samuel M, Spitz L. Infantile hepatic hemangioendothelioma: the role of surgery [J]. J Pediatr Surg 1995, 30: 1425-9.
- 3 DeMaoribus CA, Lally KP, Sim K, et al. Mesenchymal hamartoma of the liver A 35-year review [J]. Arch Surg, 1990, 125: 598-600.
- 4 董蓓. 小儿肝脏肿瘤//董蓓. 小儿肿瘤外科学[M]. 第 1 版, 北京: 人民卫生出版社, 2009, 508-552.
- 5 Giorgio Perilongo, Elizabeth Shafford, Jack Plaschkes. SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma [J]. Lancet, 2000, 10(1): 94-100.
- 6 Badera D, Riskina A, Vaf sia O, et al. Alpha-fetoprotein in the early neonatal period—a large study and review of the literature [J]. Clin Chim Acta, 2004, 349: 15-23.
- 7 Wu JT, Book L. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in normal infants [J]. Pediatr Res, 1981, 15: 50-52.
- 8 张法标, 王义, 丛文铭, 等. 儿童期及青春期肝细胞癌临床病理特点及影响术后生存率的多因素分析 [J]. 中华小儿外科杂志, 2006, 27(1): 1-5.
- 9 Oue T, Kubota A, Okuyama H, et al. Hepatoblastoma in children of extremely low birth weight: a report from a single perinatal center [J]. J Pediatr Surg 2003, 38: 134-137.
- 10 Kapfer SA, Petruzzi MJ, Caty MG. Hepatoblastoma in low birth weight Infants: an institutional review [J]. Pediatr Surg Int, 2004, 20: 753-756.
- 11 Kenney LB, Miller BA, Ries LA, et al. Incidence of cancer in infants in the U. S 1980 - 1990 [J]. Cancer, 1998, 82: 1396-1400.
- 12 董蓓. 小儿肝脏肿瘤 [M]//董蓓. 小儿肝胆外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 225-274.
- 13 Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. Final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2 [J]. Eur J Cancer, 2004, 40: 411-421.
- 14 Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors in childhood [M]. In: Finegold M, editor. Pathology of neoplasia in children and adolescents. Philadelphia (Pa): WB Saunders, 1986, 333-365.
- 15 Hart Isaacs Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors [J]. J Pediatr Surg, 2007, 42: 1797-1803.
- 16 Stocker JT, Ishak KG. Mesenchymal hamartoma of the liver; report of 30 cases and review of the literature [J]. Pediatr Pathol, 1983, 1: 245-267.
- 17 McLaughlin C, Bap tiste M, Schymural M, et al. Maternal and infant birth Characteristics and hepatoblastoma [J]. Am J Epidemiol, 2006, 163(9): 818-828.
- 18 Tsuchida Y, Endo Y, Saito S, et al. Evaluation of alpha-fetoprotein in early infancy [J]. J Pediatr Surg, 1978, 13: 155-162.
- 19 董蓓, 江布先, 张虹, 等. 螺旋 CT 三维成像在小儿巨大及复杂部位肝脏肿瘤诊治中的临床意义 [J]. 中华小儿外科杂志, 2005, 27(1): 6.
- 20 Qian Dong, Wenjian Xu, Buxian Jiang, et al. Clinical applications of computerized tomography 3-D reconstruction imaging for diagnosis and surgery in children with large liver tumors or tumors at the hepatic hilum [J]. Pediatr Surg Int, 2007, 23(11): 1045-1050.
- 21 赵静, 董蓓, 江布先, 等. CT 三维重建及肝脏体积测定在小儿肝脏肿瘤手术中的应用 [J]. 临床小儿外科杂志, 2009, 8(4): 13-16.