

· 论著 ·

Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤综合治疗 15 年经验

李民驹¹ 周银宝² 黄 勇¹ 唐达星¹ 徐 珊¹ 吴德华¹

【摘要】 目的 总结近 15 年来对Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿的多模式综合治疗经验。**方法** 1995 年 5 月至 2010 年 12 月浙江大学医学院附属儿童医院共对 26 例单侧Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿采用多模式的综合治疗。诊断标准:肾门、主动脉旁淋巴结转移;弥漫性腹腔播散或术时散落;腹膜有肿瘤种植;镜检或肉眼有肿瘤残留;局部浸润至重要脏器;肿瘤远处转移。全部病例按年限和治疗方式分为两组:①术前单纯介入治疗组(TACE 组) 11 例,为 1995 年至 2002 年收治病例,采用术前肾动脉化疗栓塞(TACE),1 周后手术切除瘤肾,术后化疗或加放疗的综合治疗;②术前介入治疗加短期全身化疗组(T+S 组) 15 例,为 2003 年至 2010 年收治病例,采用术前 TACE 加 2~3 周静脉化疗,然后手术切除瘤肾,术后化疗或加放疗的综合治疗。TACE 采用吡柔比星 40 mg/m²,长春地辛 3 mg/m²,超液碘油 5~10 mL。术前短期静脉化疗采用长春地辛 3 mg/(m²·周),共 2 次;放线菌素 D 10 μg/(kg·d),共 5 次。术后化疗和放疗按照北京儿童医院肾母细胞瘤治疗方案。TACE 组与 T+S 组分别有 3 例和 9 例接受术后放疗。**结果** 两组患儿术后分期为:TACE 组Ⅲ期 10 例,Ⅳ期 1 例;T+S 组Ⅲ期 11 例,Ⅳ期 4 例。两组各有弥漫间变型 2 例。两组肿瘤完整切除率分别为 63.6% (7/11) 和 80.0% (12/15), $P=0.407$ 。随访至 2010 年 12 月,两组平均随访时间分别为 118 (102~186) 个月和 43.5 (1~92) 个月,无瘤生存率分别为 72.7% 和 100.0%,Kaplan-Meier 生存分析显示两组差异有统计学意义($P=0.040$)。**结论** 本研究表明,术前动脉栓塞化疗加短期静脉化疗,手术切除瘤肾,术后继续化疗和放疗的多模式综合治疗是对Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿的合理治疗方案。

【关键词】 综合治疗;Wilms 瘤;经导管的动脉化疗栓塞;化疗

Multimodality therapy of stage III, IV Wilms tumor in children: a single-center 15-year experience. Li Min-Ju¹, ZHOU Yin-Bao², HUANG Yong¹, et al. Department of Pediatric Surgery¹, Department of Radiology², Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310003, China.

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effect of multimodality therapy in patients with stage III, IV Wilms tumor. **Methods** This was a retrospective study on 26 patients with unilateral stage III, IV Wilms tumor, aged 6 months to 8 years (median, 2.9 years; 12 boys and 14 girls), treated at our hospital between 1995 and 2010. Characteristics of the patients were tumor involvement in periaortic lymph nodes, or tumor invasion into vital structures (positive surgical margins); or tumor penetration through peritoneal surface; or distant metastasis. Presence of necrotic tumors or chemotherapy-induced changes in a lymph node or at the resection margins were regarded as proof of a previous tumor. Patients were divided into 2 groups according to different time of admission and different modalities of preoperative treatment. Eleven patients were treated with preoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using Lipiodol-pirarubicin-vindesine emulsion (TACE group) followed by surgery between May 1995 and December 2002. From January 2003 to December 2010, Fifteen patients underwent TACE combined with short-term systematic chemotherapy using vindesine and actinomycin D for 2 weeks preoperatively (T+S group). Postoperative treatment was worked out according to the NWTS protocol modified by the Beijing Children's Hospital. There were 3 and 9 patients received postoperative radiotherapy in the TACE group and T+S group, respectively. **Results** No major treatment-related complication occurred in all patients. Complete surgical removal of the tumor was achieved in 7 (63.6%) and 12 (80.0%) patients in the TACE and T+S groups, respectively. At a median follow-up of 118 months, 3 of the

11 patients in the TACE group had relapsed, with a relapse-free survival of 72.7%. Among the T + S group with a median follow-up of 43.5 months, none of the 15 patients had relapsed, with a relapse-free survival of 100.0%. Kaplan-Meier survival analysis showed a statistically significant difference between the two groups ($P = 0.040$). **Conclusions** A multimodality approach to therapy is essential for the children with stage III, IV Wilms tumor. Preoperative TACE combined with short-term systematic chemotherapy can facilitate subsequent surgical resection and improve the survival rate dramatically.

【Key words】 Multimodality Therapy; Wilms Tumor; Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE); Chemotherapy

肾母细胞瘤是小儿最常见的恶性实体肿瘤,早期病例的预后在近年来有了很大的改善。但是对Ⅲ、Ⅳ期患儿的治疗仍有待改进,初期手术往往可导致术中肿瘤破溃,增加复发和转移的可能,因此临床上常采用术前治疗的方法^[1-3]。经导管动脉化疗栓塞疗法(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)在儿童肝恶性肿瘤的治疗中已被广泛应用^[4]。但有关肾母细胞瘤术前 TACE 的报道尚少^[5-12]。本文拟总结浙江大学医学院附属儿童医院 1995 年至 2010 年间对Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿应用术前 TACE 与化疗、手术、术后化疗与放疗等多模式综合治疗的经验。

材料与方法

1995 年 5 月至 2010 年 12 月作者对 26 例单侧Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿采用多模式的综合治疗。患儿均经穿刺活检和手术标本病理检查明确诊断。病例诊断标准:肾门、主动脉旁淋巴结转移;弥漫性腹腔播散或术时散落;腹膜有肿瘤种植;镜检或肉眼有肿瘤残留;局部浸润至重要脏器;肿瘤有远处转移。按治疗年限和治疗方式分为两组:①术前单纯介入治疗组(TACE 组)11 例。为 1995 年至 2002 年Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿,采用单纯肾动脉化疗栓塞(TACE,介入治疗)术前治疗,1 周后手术切除瘤肾,术后化疗或加放疗的综合疗法治疗;②术前介入治疗加短期全身化疗组(T + S 组)15 例。为 2003 年至 2010 年收治患儿,采用 TACE 加短期静脉化疗的术前治疗,2~3 周后手术切除瘤肾,术后化疗或加放疗的综合疗法治疗。

肾动脉化疗栓塞用药为吡柔比星 40 mg/m²,长春地辛 3 mg/m²,超液碘油 5~10 mL。术前短期静脉化疗为介入治疗后 1 周用长春地辛 3 mg/(m²·周),共 2 次;放线菌素 D 10 μg/(kg·d),共 5 次。术后化疗和放疗按照北京儿童医院肾母细胞瘤治疗方案^[13]。术后化疗采用吡柔比星、长春地辛、放线

菌素 D,对Ⅳ期与弥漫间变型病例加用顺铂。TACE 组与 T + S 组分别有 3 例和 9 例接受术后放疗。

结 果

两组患儿的术后分期为:TACE 组Ⅲ期 10 例,Ⅳ期 1 例;T + S 组Ⅲ期 11 例,Ⅳ期 4 例。两组各有弥漫间变型病例 2 例。

两组患儿在术前治疗期间(TACE 后)仅有轻度发热(38℃以下)和Ⅰ、Ⅱ度白细胞下降(白细胞均在 $2.0 \times 10^9/L$ 以上),无肝功能和心电图异常。

术前治疗后超声检查提示肿瘤血流明显减少(图 1)。CT 复查可见碘油在瘤肾沉积,肿瘤明显缩小。尤其是 T + S 组患儿,因为术前治疗时间较长,肿瘤坏死较彻底,肿瘤缩小更明显,术前患儿全身情况明显好转,对手术耐受性提高,术中出血少,易完整切除(图 2)。有肺转移的患儿肺转移灶消失。

两组患儿均经手术切除瘤肾。肿瘤完整切除率(病理检查无镜下残留)分别为 63.6%(7/11)和 80.0%(12/15), $P = 0.407$ 。

随访至 2010 年 12 月,两组平均随访时间分别为 118(102~186)个月和 43.5(1~92)个月,无瘤生存率分别为 72.7%和 100.0%,Kaplan-Meier 生存分析显示两组差异有统计学意义($P = 0.040$,图 3)。

讨 论

晚期肾母细胞瘤预后较差,有些病例被视为“不可手术的肾母细胞瘤”^[1-3]。从 1971 年起,欧洲 International Society of Pediatric Oncology (SIOP)协作组应用术前化疗提高了晚期肾母细胞瘤的手术切除率和治愈率^[14-15]。近年来美国 NWTSG 和英国 UKCCSG 协作组也对“不可手术的肾母细胞瘤”进行术前化疗^[16-17]。但有部分病例在术前静脉途径的全身化疗后不能好转。Ritchey 等报道 NWTSG 协作组对 131 例影像学判断为不可手术的肾母细

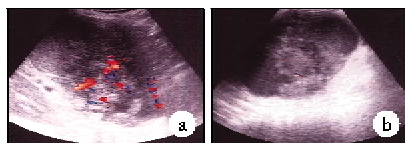


图 1 TACE 前后肿瘤的血流改变。a, TACE 前肿瘤血流丰富; b, TACE 后肿瘤血流明显减少

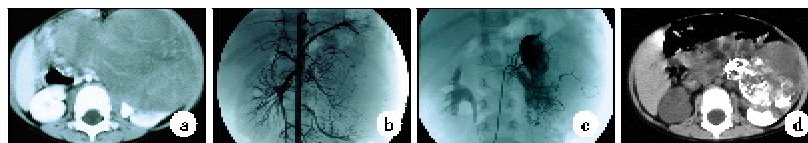


图 2 1 例Ⅲ期肾母细胞瘤的术前 TACE 加短期静脉化疗。a, 入院时 CT 提示左肾巨大肿瘤; b, 腹主动脉造影见左肾肿瘤丰富的迂曲血管; c, 化疗栓塞剂注入左肾肾动脉; d, TACE 和短期静脉化疗后 2 周, 肿瘤明显缩小, 可完整切除

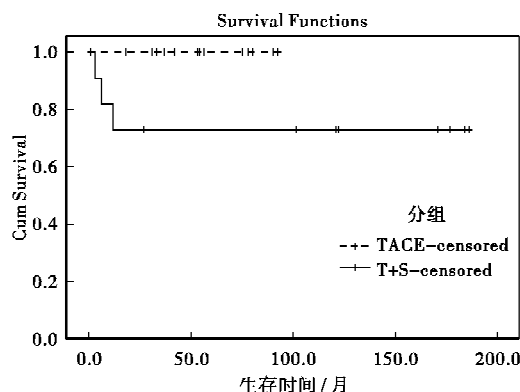


图 3 两组生存率比较

瘤患儿行术前化疗, 其中 13 例对化疗无反应, 且疾病继续进展, 8 例在手术前死亡^[1]。Ora 等报道 1 090 例术前化疗患儿中有 57 例(5%) 肿瘤继续增大, 这些病例无论分期和组织学类型如何, 生存率均很低^[18]。

术前经导管动脉化疗栓塞疗法(TACE)对于不可切除性肝肿瘤的疗效已被肯定^[4]。晚期肾母细胞瘤采用术前 TACE 疗法的机理在于其血供来自患侧肾动脉, TACE 可将化疗药物与栓塞剂的混合乳剂直接注入肿瘤的供血动脉并滞留在肿瘤内, 提高局部药物浓度, 延长药物对肿瘤的作用时间, 并引起肿瘤缺血, 从而加速肿瘤坏死, 同时可减少药物的全身毒副反应^[11-12]。本研究表明, Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿经术前 TACE 后毒副反应少, 肿瘤缩小明显, 术中出血和肿瘤破裂的机会减少, 术后生存率较高。

术前单纯 TACE 的效果还不十分理想, 本研究中 TACE 组 11 例中有 3 例术后因肿瘤肺转移而死亡。其原因可能是由于术前治疗时间过短或术前用药总剂量不够, 肿瘤坏死不充分和对潜在肿瘤微小转移治疗不足。第 1 例是一名 6 岁女童, 因Ⅲ期变型肾母细胞瘤入院, 在 TACE 后 1 周手术, 术中肿瘤破溃, 术后 6 个月发生肺转移。第 2、3 例分别为 2 岁与 3 岁女童, 均因Ⅲ期胚芽型肾母细胞瘤入院, TACE 后 1 周手术, 分别在术后 3 个月和 1 年发生肺转移。

为此, 我们从 2003 年起采用术前 TACE 联合 2 周静脉途径全身化疗的方法, 进一步提高了肿瘤的

坏死程度和完整切除率, 从而提高了患儿的生存率, 但术前治疗时间仍短于 SIOP 协作组的 4~6 周术前化疗方案^[15]。通过术前动脉与静脉综合治疗, 然后手术切除、术后化疗与放疗等多模式综合治疗, 近 8 年来治疗的 15 例Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿至今均无瘤生存。

综上所述, 我们认为术前动脉栓塞化疗加短期静脉化疗, 手术切除瘤肾, 术后继续化疗和放疗的多模式综合治疗是对Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤患儿的合理治疗方案。

参考文献

- 1 Ritchey ML, Pringle KC, Breslow NE, Takashima J, Mokness J. Management and outcome of inoperable Wilms' tumor. A report of National Wilms Tumor Study-3. *Ann Surg* 1994;220:683-690.
- 2 Oue T, Kubota A, Okuyama H, Kawahara H, Inoue M, Yagi K, et al. Megatherapy with hematopoietic stem cell rescue as a preoperative treatment in unresectable pediatric malignancies. *J Pediatr Surg* 2003;38:130-133.
- 3 Grundy RG, Hutton C, Middleton H, Imeson J, Pritchard J, Kelsey A, et al. Outcome of patients with stage III or inoperable WT treated on the second United Kingdom WT protocol (UKWT2); a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:311-319.
- 4 Ohtsuka Y, Matsunaga T, Yoshida H, Kouichi K, Okada T, Ohnuma N. Optimal strategy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for hepatoblastoma. *Surg Today* 2004;34:127-133.
- 5 Harrison MR, de Lorimier AA, Boswell WO. Preoperative angiographic embolization for large hemorrhagic Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 1978;13:757-758.
- 6 Danis RK, Wolverson MK, Graviss ER, O'Connor DM, Joyce PF, Cradock TV. Preoperative embolization of Wilms' tumors. *Am J Dis Child* 1979;133(5):503-506.
- 7 Gapchenko AS, Kononenko NG, Iugrinov OG, Galakhin KA, Siniuta BF, Shevchenko NV. Chemoembolization of blood vessels in the complex treatment of children with nephroblastoma. *Klin Khir* 1992;(5):18-21.
- 8 Zupancic B, Bradic I, Batinica S, Radanovic B, Simunic S, Zupancic V, et al. Our 10-year experience with embolized

- Wilms' tumor. *Eur J Pediatr Surg.* 1995;5(2):88-91.
- 9 Chitnis M, Chowdhary SK, Lazarus C. Preoperative angioembolisation for life-threatening haemorrhage from Wilms' tumour; a case report. *Pediatr Surg Int.* 2004;20:290-291.
 - 10 Smith NP, Jesudason EC, McDowell HP, Rowlands P, Ashworth M, Losty PD. Emergent embolisation to control severe haematuria in Wilms' tumour. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(4):313-315.
 - 11 李民驹, 黄勇, 唐达星, 等. 中晚期肾母细胞瘤的综合治疗[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(10):791-795.
 - 12 林隆, 汤宏峰, 李民驹. 肾母细胞瘤介入治疗后的病理学研究[J]. 临床与实验病理学杂志, 2007, 23(3):313-316.
 - 13 Bai JW. Wilms' tumor. In: Zhang JZ, eds. *Modern pediatric oncologic surgery.* Beijing: Beijing Science Publishing House, 2003:245-254.
 - 14 Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology.* Urol Clin North Am 2000;27:443-454.
 - 15 Reinhard H, Semler O, Burger D, Bode U, Flentje M, Gobel U, et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms' Tumor. *Klin Padiatr* 2004;216:132-140.
 - 16 Ritchey ML. The role of preoperative chemotherapy for Wilms' tumor; the NWTSG perspective. *National Wilms' Tumor Study Group. Semin Urol Oncol* 1999;17:21-27.
 - 17 Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, Hutton C, Stevens S, Machin D, et al. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour; results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer.* 2006;42:2554-2562.
 - 18 Ora I, van Tinteren H, Bergeron C, de Kraker J. Progression of localised Wilms' tumour during preoperative chemotherapy is an independent prognostic factor; a report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study. *Eur J Cancer.* 2007;43:131-136.

• 病例报告 •

婴儿会阴部软纤维瘤合并副阴囊 1 例

程鑫¹ 孙杰² 张宁³

婴儿软纤维瘤少见, 副阴囊则更为罕见, 作者近期收治 1 例会阴部软纤维瘤合并副阴囊的患儿, 现报告如下。

患儿男性, 6 个月, G2 P2, 足月顺产, 因出生后发现会阴部皮肤外观异常合并软组织肿块来院就诊。入院时体检: 肿块外观呈圆形, 约 4 cm × 3 cm × 2 cm 大小, 位于会阴部偏右侧, 质软, 基底部可活动 (图 1)。正常阴囊后下方皮肤色素沉着并形成褶皱, 外观及触感与正常阴囊皮肤组织无明显差别。阴茎、阴囊和肛门外观形态正常, 双侧睾丸位置正常。辅助检查: 超声检查提示肿块为脂肪与纤维组织团块, 边界清晰。磁共振检查提示肿块位于会阴软组织内, 与膀胱、尿道、直肠、肛管及脊柱无粘连, 在 T1 和 T2 加权像有信号。入院诊断为会阴部肿块、副阴囊, 经完善术前准备后择期手术, 切除会阴部肿块及会阴部褶皱的皮肤组织, 会阴部皮肤皮下见阴囊肉膜样组织 (图 2)。术后将两块标本分开送病理学检查, 提示会阴部皮肤组织鳞状上皮由成熟脂肪细胞组成, 可见平滑肌; 会阴部包块由纤维组织分隔, 纤维组织胶原化, 病理诊断为会阴部软纤维瘤 (图 3)。

讨论 软纤维瘤来源于原始的间叶组织, 一般为单一或多样性, 质软, 为圆形或小叶形的良性肿瘤, 治疗以手术切除为主, 常发生于成人颈部、手臂、乳房下或腹股沟, 很少发生



图 1 患儿会阴部外观



图 2 切下的会阴部软纤维瘤

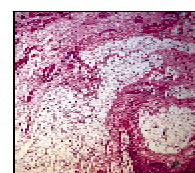


图 3 显微镜下见肿块由纤维组织和成熟脂肪细胞构成 (HE 染色, ×50)

在儿童, 特别是会阴部^[1]。先天阴囊异常包括阴囊转位、阴囊分裂、阴囊异位、环状阴囊及副阴囊等。其中副阴囊是指异位多余的阴囊, 在先天阴囊异常中其发病率最低, 大多出现在会阴或腹股沟处。其发生机理与泌尿生殖器和肛门直肠畸形有关, 多见于泄殖腔外翻, 最可能的解释是胚胎时期异常阴囊隆突, 随后不规则迁移, 会阴部副阴囊中线可能是阴囊隆突胚胎时的基础或畸形结构^[2-3]。本例副阴囊无睾丸, 其他各系统发育正常。治疗方式是切除会阴部多余的阴囊样组织。

参考文献

- 1 陈辉, 杨志英, 李玉芳. 巨大腹膜后软纤维瘤自阴道后壁膨出 1 例[J]. 中华实用医学, 2000, 2(11):5.
- 2 吴素琴, 裴的善. 女阴部巨大软纤维瘤 3 例[J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2001, 8(2):112.
- 3 李胡屯, 郭志华. 会阴部带蒂巨大软纤维瘤 1 例[J]. 罕见疾病杂志, 2001, 8(2):60-61.

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2011.04.031

作者单位: 1, 四川省雅安职业技术学院附属医院外科 (四川省雅安市, 625000), E-mail: chezyq@163.com; 2, 上海儿童医学中心小儿外科 (上海市, 200127); 3, 成都博奥独立医学实验室有限公司病理科 (四川省成都市), 通讯作者: 孙杰, E-mail: ppdrsun@gmail.com