

术前化疗在肾母细胞瘤治疗中的应用及价值



王艳君 综述 李旭良 审核

肾母细胞瘤 (Wilms' tumor) 又称肾胚胎瘤, 或 Wilms 瘤, 是儿童常见的恶性实体肿瘤之一, 约占儿童肿瘤的 6%~7%。随着对该肿瘤治疗方法的不断改进, 其 5 年存活率已从不到 30% 提高到 90% 以上^[1]。成为现代综合治疗效果最佳的肿瘤之一, 其满意的疗效主要归功于Ⅲ至Ⅴ期病例治疗效果的逐步提高。Ⅲ至Ⅴ期肿瘤多巨大或已破溃、转移, 手术常较困难, 且术中并发症的发生率也较高, 术后易复发, 严重影响了治疗效果。其疗效改善的原因与近年来提倡术前化疗密切相关。术前化疗自欧洲国际儿童肿瘤学会 (SIOP) 提出以来, 虽然有过争议, 但已逐渐得到认可, 现综述于下。

一、术前化疗的应用

肾母细胞瘤术前化疗自上世纪 70 年代初应用于临床以来, 虽有人认为术前化疗可因无肯定的病理诊断而导致不必要的用药; 或可能影响临床分期、分型; 或因术前化疗增加了总的化疗时间和剂量等, 而对此提出质疑, 但大多数临床医生仍对此表示认可。①首先, 术前化疗可使肿瘤缩小, 有利于手术。国际肾母细胞瘤研究组 (NWTSG) 对 131 例晚期或手术切除困难者行术前化疗, 发现肿瘤体积缩小达到 23% 以上者占 71%, 患者均获得了完整的手术切除^[2]。SIOP 也对 402 例患者进行术前化疗并观察其体积变化, 结果发现: 经过化疗, 肿瘤平均体积由 353 mL 降到了 126 mL, 术后临床分期为 I 期者达到 60% 左右^[3]。还有人对 11 例肾母细胞瘤合并瘤栓者进行术前化疗, 其中 2 例 (18.1%, 2/11) 瘤栓完全消失, 6 例 (54.5%, 6/11) 明显缩小, 3 例 (27%, 3/11) 无明显效果^[4]。以上研究可以证实, 术前化疗不但可使大多数肿瘤体积缩小, 也对转移瘤有效, 经过术前化疗必将有利于手术。②术前化疗可避免术中肿瘤破溃, 减少术后复发。虽有研究认为, 术中肿瘤破溃的发生与原发瘤体积的大小无明显关系, 但 SIOP 有报告称经过术前化疗者术中破溃率为

5%, 而直接手术者为 20%^[5,6]。英国儿童癌症学组 (UKCCSG, 即现在 CCLG, 儿童肿瘤及白血病研究组) 在类似的研究中也有结果显示: 经过术前化疗者, 术中未出现肿瘤破溃, 而未经化疗者术中破溃率为 14.6%^[7]。这些研究结果说明术前化疗可减少或避免术中肿瘤破溃的发生。其原因可能与肿瘤缩小后包膜增厚、血供相应减少等有关^[6]。肿瘤破溃减少, 术后复发的可能性必然随之减少。③抑制肿瘤分化生长。有研究者曾观察肾母细胞瘤经过术前化疗后的组织学改变, 结果发现术前化疗能使大量肿瘤细胞肿胀、固缩、坏死, DNA 含量指数下降, G_0 和 G_1 期细胞时相比例显著上升, 并且可以诱导肿瘤细胞凋亡, 促进纤维组织增生, 从而使手术时肿瘤细胞的活性降低, 不易播散, 避免了体内潜伏的继发灶在术后迅速生长及远处转移, 达到减少复发、转移并提高疗效的目的^[8]。④降低临床分期, 减轻化疗强度。NWTSG 有研究显示, 直接手术组术后定为临床 I 期的患者占 29%, 而术前化疗组的 I 期患者达 60% 左右, 其原因可能与术前化疗不但可以使浸润生长的肿瘤缩小、局限, 而且可以使远处转移灶如肝、肺转移肿瘤缩小甚至消失等有关。有人认为术前化疗不仅可以抑制其生长和继续转移, 有利于最终切除原发瘤、转移灶, 也因其临床分期的降低而减少了术后化疗、放疗的强度, 同时也减少或避免了因此而造成的毒副作用, 提高了病人的远期生命质量^[9,10]。因此, 术前化疗可降低术后临床分期, 对肿瘤的全程治疗及最终疗效应该是有益的。⑤可明显降低手术并发症的发生率及术后肿瘤的复发率。有研究显示: 未经术前化疗者, 手术并发症的发生率为 20.4%; 而经过术前化疗后, 其并发症仅 1%^[7]。并发症的减少与肿瘤明显缩小有关。⑥改善双侧肾母细胞瘤的治疗效果。肾母细胞瘤恶性程度较高, 连同患肾切除应是必需的, 但双侧患者为了保留必要的肾功能, 不得不行肿瘤剔除或部分肾切除。Sandeep Agarwala 等^[11] 曾对 10 例双侧巨大肿瘤患者 (直径均大于 10 cm) 行术前化疗 (长春新碱 + 放线菌素 D + 阿霉素), 其中 4 例肿瘤缩小, 2 例肺转移灶消失, 除 1 例腔静脉转移者术后死于肾功

能衰竭外,其余均接受肿瘤剥除术或部分肾切除术并存活。NWTSG^[12]的类似研究也显示术前化疗可使部分肾切除术成为可能。因此,我们认为,术前化疗可缩小肿瘤体积,使肿瘤剥除术或部分肾切除术成为可能,此方法应是提高双侧肾母细胞瘤总体疗效不可缺少的手段。⑦根据术前化疗效果还可评估该肿瘤对化疗药物的敏感性,从而指导术后化疗药物的选择及判断患者的预后^[3,13,14]。

二、术前化疗的适应证

目前,关于肾母细胞瘤是否需行术前化疗虽无太多异议,但其适应证问题尚有争议,SIOP 与 NWTSG 有不同的标准。SIOP 认为除年龄 6 个月以下的单侧肾母细胞瘤外,均应进行术前化疗,而 NWTSG 认为术前化疗仅适用于双侧患者、孤立肾患者、有肝静脉水平以上的腔静脉转移或手术切除困难者,且在此之前需行穿刺活检明确诊断^[15]。目前这些争论主要集中在以下三点:

1. 化疗前到底要不要明确病理诊断? NWTSG 在 90 年代经临床对比研究后发现,若对肿瘤巨大者或双侧肾母细胞瘤、广泛血管内转移者等晚期病例直接手术,其手术并发症较术前化疗者高。因此提出,除该类患者外的其他患者,都应以直接手术为主^[16]。有人将其观点总结如下:在化疗之前仅凭影像学检查如彩超、CT 等有一定的误诊率,尤其是当术后病理检查提示为良性肿瘤时,无疑就增加了该类患者潜在的化疗毒性,而直接手术可确诊肾母细胞瘤并选择适当的化疗方案;直接手术避免了术前化疗对分期、分型的影响,尤其是可能有局部淋巴结浸润者;直接手术避免了对其他恶性肿瘤的无效化疗^[13]。UKCCSG 虽是术前化疗的支持者,但也主张化疗前有必要行穿刺活检明确诊断及分型,这样既可以减少误诊,避免对部分良性肿瘤不必要的化疗,也可以对那些高度恶性肿瘤如弥漫间变型肾母细胞瘤、透明细胞肉瘤、肾横纹肌肉瘤等,实行更为有效的化疗方案。而 SIOP 则强调不作穿刺活检,以避免由此引起的肿瘤种植、转移及穿刺破裂、出血等,在其一项研究中显示,术前化疗患者中,病理检查证实为良性肿瘤者仅占 1.5% 左右,如包括其他恶性肿瘤在内其误诊率也只有 5% 左右。因此如果仅因为极低的误诊率,否定及时必要的术前化疗,而对患儿进行创伤性诊断是不明智的^[17]。该组织在对肿瘤复发因素的最新研究结果中发现:虽然综合变量分析显示肿瘤体积及间变型均是其影响因素,最终结论显示穿刺活检并非肿瘤复发的必然因素,但在其

对各因素进行单一变量分析时发现,穿刺活检、肿瘤体积及间变型均是其影响因素^[18]。虽然此争论仍在继续,但穿刺活检具有创伤性,且存在扩散的可能是不争的事实,而儿童肾脏肿瘤多为肾母细胞瘤,且不需化疗者不多,因此大多数仍在未行活检前用药。

2. 术前化疗后可能影响临床分期。关于术前化疗对临床分期的影响,有研究发现术前化疗后肿瘤 II 期的患者复发率较高,并认为可能与部分淋巴结受累的患者术前化疗病理检查阴性而未行术后放疗有关^[19]。但术前化疗使临床分期多表现为下降,按理应是好转,或至少代表肿瘤的生长和扩散得到了控制,如果术后治疗时多予以注意及随访等应可防止。

3. 肿瘤大小是否可作为判断术前化疗与否的重要依据? 对于此问题,目前尚有争议。虽然肿瘤越大,术中切除越困难,越容易导致肿瘤破溃,SIOP 有研究显示术前化疗可减少术中并发症如肿瘤破溃等,只是后期随访时发现其存活率与直接手术者并无差别。因此,大多数学者认为,确定是否术前化疗应以能否保证完整切除肿瘤来评估判定,而不应根据肿瘤大小来确定,如果肿瘤完整切除确实困难,那么先行术前化疗是明智的选择。

总之,术前化疗适应于已有远处转移、双侧患者或肿瘤破溃浸润生长而切除困难者,已无争议。肿瘤大小并非判断其是否需要术前化疗的唯一依据,我们应根据对手术难度的评估来综合考虑,如果能够保证完整切除肿瘤和患肾,则不应给予术前化疗。此外,对于化疗前是否行穿刺明确诊断的问题仍存在争议,但目前大多采用通过影像学及肿瘤标志物筛查等来尽量除外良性肿瘤或其他恶性肿瘤等,而直接给予术前化疗。

三、术前化疗药物的选择及应用

上世纪 50 年代放线菌素 D 及长春新碱首次被报道应用于肾母细胞瘤的治疗,20 世纪 70 年代表柔比星开始应用于肾母细胞瘤治疗,其后逐渐被证实为肾母细胞瘤化疗的基本药物^[20]。长春新碱是细胞周期特异性药物,能够抑制细胞分裂,使其停止于 M 期。放线菌素 D 又称更生霉素,是周期非特异性药物,它可以阻碍 RNA 多聚酶的功能,抑制 RNA 的合成,特别是 mRNA 的合成,从而达到抗肿瘤目的。表柔比星即表阿霉素,属于抗生素类抗肿瘤药,通过干扰转录过程,阻止 mRNA 的形成,从而抑制 DNA 和 RNA 的合成。此外,表柔比星对拓扑异构酶 II 也有抑制作用,它是一种细胞周期非特异性药

物,抗肿瘤谱广。目前大多主张术前化疗采用长春新碱+放线菌素 D 二药联用,必要时加用阿霉素三药联用。

术前化疗的用药途径包括经导管动脉栓塞、瘤内注射和静脉给药,但大多数采用静脉给药。经动脉栓塞疗法是治疗肝脏肿瘤的常用方法,Goldstein^[21]等于 1976 年最早将其应用于肾母细胞瘤的治疗,目前研究发现该方法在肾母细胞瘤的治疗中已取得了一定效果。有人认为此方法主要适用于以下患者:中晚期患者;一般情况较差,对全身化疗不能耐受者;肿瘤巨大,术中可能破溃或无法完整切除者;肿瘤组织与重要脏器、血管粘连或有浸润,不能一期切除者。不过,在其研究中发现:对晚期肾母细胞瘤单独应用动脉栓塞疗法与联合短期(2 周)静脉化疗相比,后者可提高肿瘤完整切除率及 2 年无瘤生存率^[22]。提示全身用药仍有一定的优势。瘤内注射疗法较静脉用药应该副作用更小,更有利于肿瘤切除,且对免疫系统的抑制作用较小,但该方法并未得到推广应用,经静脉全身用药简单方便,至今仍是主要的术前化疗方法^[23, 24]。

目前,国内对肾母细胞瘤术前化疗采用的静脉给药方案虽有差异,但大多采用如下方案:长春新碱 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,每周 1 次,连用 4~5 周;放线菌素 D $15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每天 1 次,连用 5 次后术前不再给药。

关于术前化疗的具体用药时间,目前尚无定论。众所周知,术前化疗的主要目的是为手术创造条件,故应根据手术时机进行选择。SIOP 认为,增加术前化疗的疗程对手术切除率及远期生存率并无益处,且使肿瘤对化疗产生耐药性,最终可能失去手术根治的机会。有人观察了术前化疗过程中肿瘤组织的变化及临床表现的改变,结果发现在术前化疗第 2 周时肿瘤坏死较明显,且包膜开始增厚,手术完整切除的机会增大。但同时也认为此时患儿对化疗药物的全身反应正处于高峰期,骨髓抑制较严重,对手术的耐受力较差;而在术前化疗第 3 周以后则可避免上述问题,最后的结论是,术前化疗后手术时机的选择应根据具体情况,如果影像学检查显示肿瘤缩小,包膜增厚,毗邻脏器受累情况已有改善,同时患儿全身情况较好,生命体征平稳,就可考虑手术^[25, 26]。这些研究结果提示术前化疗时间至少应满 3 周,但最多不应超过 5 周,这也许就是目前多数学者认为术前化疗应控制在 4~5 周左右的原因。

四、展望

在小儿肾母细胞瘤的治疗中,合理的术前化疗可使大多数原发瘤缩小及转移瘤缩小或消失,可使部分原本不能手术的患儿得到手术机会,并减少手术中出血、肿瘤破溃等并发症的发生,从而提高了瘤肾的根治性切除率。此方法更是提高Ⅲ至Ⅴ期患者治愈率的重要手段。但有关术前化疗的用药选择、给药途径、用药时间、药物毒副作用的防护,特别是如何进一步提高双侧患者的治疗效果,能否找到一种无创伤性的术前病理诊断方法等,尚需更多的临床研究探索。

参考文献

- 1 Nakamura L, Ritchey M. Current management of wilms' tumor[J]. Curr Urol Rep, 2010, 11(1): 58-65.
- 2 Ritchey ML, Pringle KC, Breslow NE, et al. Management and outcome of inoperable Wilms tumor. A report of National Wilms Tumor Study-3 [J]. Ann Surg, 1994, 220(5): 683-690.
- 3 Reinhard H, Semler O, Burger D, et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor[J]. Klin Padiatr, 2004, 216(3): 132-140.
- 4 Cristofani LM, Duarte RJ, Almeida MT, et al. Intracaval and intracardiac extension of Wilms' tumor. The influence of preoperative chemotherapy on surgical morbidity [J]. Int Braz J Urol, 2007, 33(5): 683-689.
- 5 Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al. Intraoperative spillage of favorable histology wilms tumor cells: influence of irradiation and chemotherapy regimens on abdominal recurrence. A report from the National Wilms Tumor Study Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(1): 201-206.
- 6 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 [J]. Urol Clin North Am, 2000, 27(3): 443-454.
- 7 Powis M, Messahel B, Hobson R, et al. Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms' tumour: findings from the 1991-2001 United Kingdom Children's Cancer Study Group UKW3 Trial[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(11): 2181-2186.
- 8 李民驹. Ⅲ、Ⅳ期肾母细胞瘤综合治疗 15 年经验[J]. 临床小儿外科杂志, 2011, 10(4): 243-246.
- 9 itchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, 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[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(15): 2554-2562.

- 10 Bhatnagar S. Management of Wilms'tumor; NWTS vs SIOP [J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2009. 14(1): 6-14.
- 11 Agarwala S, Mittal D, Bhatnagar V, et al. Management and outcomes in massive bilateral Wilms'tumors[J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2014. 19(4): 208-212.
- 12 Hamilton TE, Ritchey ML, Haase GM, et al. The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group [J]. Ann Surg, 2011, 253(5): 1004-1010.
- 13 Gleason JM, Lorenzo AJ, Bowlin PR, Koyle MA. Innovations in the management of Wilms'tumor [J]. Ther Adv Urol, 2014, 6(4): 165-176.
- 14 Sonn G, Shortliffe LM. Management of Wilms tumor: current standard of care[J]. Nat Clin Pract Urol, 2008. 5(10): 551-560.
- 15 Hamilton TE, Ritchey ML, Haase GM, et al. The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group [J]. Ann Surg, 2011, 253(5): 1004-1010.
- 16 Ritchey ML, Pringle KC, Breslow NE, et al. Management and outcome of inoperable Wilms tumor. A report of National Wilms Tumor Study-3 [J]. Ann Surg, 1994, 220(5): 683-690.
- 17 Tournade MF, Com-Nougue C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms'tumor in children older than 6 months; results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms'Tumor Trial and Study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(2): 488-500.
- 18 Irtan S, Jitlal M, Bate J, et al. Risk factors for local recurrence in Wilms tumour and the potential influence of biopsy-The United Kingdom experience [J]. Eur J Cancer, 2015. 51(2): 225-232.
- 19 Tournade MF, Com-Nougue C, Voute PA, et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms'Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms'tumor[J]. J Clin Oncol, 1993. 11(6): 1014-1023.
- 20 Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al. Intraoperative spillage of favorable histology wilms tumor cells: influence of irradiation and chemotherapy regimens on abdominal recurrence. A report from the National Wilms Tumor Study Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76(1): 201-206.
- 21 Gangopadhyay AN, Rajeev R, Sharma SP, et al. Anterior intratumoural chemotherapy: a newer modality of treatment in advanced solid tumours in children [J]. Asian J Surg, 2008, 31(4): 225-229.
- 22 Li MJ, Zhou YB, Huang Y, et al. A retrospective study of the preoperative treatment of advanced Wilms tumor in children with chemotherapy versus transcatheter arterial chemoembolization alone or combined with short-term systemic chemotherapy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22(3): 279-286.
- 23 Rahi R, Vijyendra K, Sharma SP, et al. A comparative study of intratumoral chemotherapy in advanced childhood common solid tumors [J]. Indian J Urol, 2007, 23(4): 358-365.
- 24 Kumar V, Ramaswami N, Pandey A, et al. Clinico-immunological response to intratumoral versus intravenous neoadjuvant chemotherapy in advanced pediatric solid malignancies[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2013, 34(2): 80-84.
- 25 易斌,王果. 双侧肾母细胞瘤的诊治进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2014,13(5):452-455.
- 26 王焕民. 肾母细胞瘤少见类型的诊断和治疗[J]. 临床小儿外科杂志, 2013,12(2):156-158.

(上接第 323 页)

心、呕吐的发生率^[6]。右美托咪定能让小儿收到一定的镇痛效果,但单纯应用此药时患儿不能耐受手术疼痛。本研究结果显示,右美托咪定能够保证患儿呼吸和血流动力学的稳定,这与白洁^[7]等人的研究结果一致。术中右美托咪定组心率下降较明显,丙泊酚组 SpO₂ 下降较术前及右美托咪定组明显,比较而言,右美托咪定复合舒芬太尼麻醉,安全性更好。

参 考 文 献

- 1 邓小明,曾因明,主译. 米勒麻醉学[M]. 第 1 版,北京:北京大学出版社,2011:762-767.
- 2 Aksu R, Kumandas S, Akin A, et al. The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on elec-

- troencephalography in pediatric patients with febrile convulsion[J]. Paediatr Anaesth, 2011, 21(4): 373-378.
- 3 宋伟峰,林青. 盐酸右美托咪定应用于小儿肠镜检查的效果与安全性[J]. 当代医学, 2013, 19(15): 129-130.
- 4 Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role [J]. J Anaesthesia, 1999, 54(2): 146-165.
- 5 Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine [J]. Drugs, 2000, 59: 263-268.
- 6 Yuen VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children [J]. Pediatr Anesth, 2010, 20(3): 256-264.
- 7 白洁,张瑞冬. 右美托咪啉在小儿全麻诱导中对循环、呼吸的影响[J]. 医学临床研究, 2010, 27(7): 1208-1210.