

·综述·

## 儿童肝母细胞瘤预后相关因素的研究进展

谭 钦 综述 张明满 审校

全文二维码 开放科学码



**【摘要】** 肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是儿童最常见的肝脏原发性恶性肿瘤,虽然高危患者的治疗结局仍不理想,但近年来其整体预后已得到了极大改善,目前已使用化疗、手术切除程度、PRETEXT 分期、病理分型、年龄、种族、基因等指标对 HB 患者的预后进行评估,但仍有较多因素的预后价值尚未明确。近年来国内外学者在研究 HB 预后相关因素方面取得了一些新的研究成果,使得 HB 的远期疗效评估成为可能。本文针对儿童肝母细胞瘤预后相关因素的研究进展进行综述。

**【关键词】** 肝肿瘤/外科学; 预后; 影响因素分析; 儿童

**【中图分类号】** R735.7 R726

**Research progress on prognostic factors of hepatoblastoma in children.** Tan Qin, Zhang Mingman. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China. Corresponding author: Zhang Mingman, Email: zhangmingman-a@163.com.

**【Abstract】** Hepatoblastoma (HB) is the most common primary malignant tumor of the liver in children. Its prognosis has been greatly improved in recent years, but the treatment outcome of high-risk patients is still not ideal. At present, the prognosis of HB has been evaluated using chemotherapy, degree of surgical resection, PRETEXT staging, pathological classification, age, race, gene and other indicators, but the prognostic value of many factors is still unclear. In recent years, domestic and foreign scholars have made some new research results in the study of HB-related prognostic factors, making it possible to evaluate the long-term efficacy of HB. This article will review the research progress on prognostic factors of childhood hepatoblastoma.

**【Key words】** Liver Neoplasms/SU; Prognosis; Root Cause Analysis; Child

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是儿童最常见的肝脏原发性恶性肿瘤,发病率约 1.5/1 000 000,大多在 3 岁以下发病。近年来 HB 发病率逐渐上升,可能与早产儿和低出生体重儿存活率增加以及人们生活水平和健康意识的提高有关<sup>[1]</sup>。广泛开展的多中心研究和多学科协同诊疗在改善 HB 的治疗和预后方面做出了重大贡献,目前 HB 的 5 年总体存活率 (overall survival, OS) 达 80% 以上<sup>[2]</sup>。影响 HB 远期预后的因素众多,但部分因素的预后意义尚未明确,本文通过文献回顾,对 PRETEXT 分期、病理分型、血清甲胎蛋白 (Alpha-fetoprotein, AFP)、血小板 (platelets, PLT) 及 HB 预后的相关性进行探讨。

## 一、肿瘤的分期分型

## (一) 肿瘤分期

美国儿童肿瘤协作组 (American Children's Oncology Group, COG)、国际儿科肿瘤学会肝脏肿瘤小组 (International Society of Pediatric Oncology Liver Oncology Group, SIOPEL) 和日本儿科肝脏肿瘤研究小组 (Japanese Pediatric Liver Tumor Research Group, JPLT) 均推荐使用 PRETEXT 系统来判定 HB 进展程度及远期疗效。同时,这一分期系统也可用于评估肿瘤患者在每个化疗周期后的 POSTTEXT 评分<sup>[3]</sup>。研究显示,PRETEXT 分期是 5 年 OS 的独立影响因素<sup>[4]</sup>。目前 PRETEXT 分期已被证明可用于评估 HB 预后,但新辅助化疗可在一定程度上降低肿瘤分期,提高肿瘤完整切除率,改善患者的远期预后;而在化疗期间仍出现疾病进展的患者,转归往往较差<sup>[5]</sup>。既往儿童癌症组的一项研究表明,Ⅳ期患者 5 年无瘤生存率较低,而 I ~ Ⅲ期患者 DFS 无显著降低<sup>[6]</sup>。究其原因,CD44 作为各种癌症干细胞中重要的表面标记分子,在Ⅲ期和Ⅳ期患

DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.05.015

**基金项目:** 重庆市科学技术局资助项目 (编号: cstc2018jcsx-msyb0182)

**作者单位:** 重庆医科大学附属儿童医院肝胆外科 (重庆市, 400010)

**通信作者:** 张明满, Email: zhangmingman-a@163.com

者中的表达水平明显高于 I 期和 II 期,因此可能是 III - IV 期患者预后较差的原因之一<sup>[7]</sup>。众所周知, $\beta$ -catenin 基因突变和  $\beta$ -catenin/ Wnt 途径在 HB 的发生中起着重要作用,其中  $\beta$ -catenin 基因在 III ~ IV 期患者中的表达水平明显高于 I ~ II 期,与肿瘤的血管侵犯和远处转移密切相关,也是影响 HB 预后的危险因素<sup>[8]</sup>。

## (二)病理分型

组织学类型亦是影响 HB 预后的重要因素之一,2019 年版 HB 病理诊断专家共识将 HB 分为完全上皮型和混合性上皮间叶型两大类<sup>[9]</sup>。其中上皮型较混合型预后好,又以胎儿型预后最好。Irene 等<sup>[10]</sup>研究显示高分化胎儿型预后明显好于其他类型,其中分化良好的低有丝分裂型被认为具有较低的不良风险,仅通过手术即可达到临床完全缓解,但低有丝分裂型仅出现在不到 7% 的患者中。混合型一般分期较晚,肿瘤进展快,加上对化疗不敏感,因此预后结局较差<sup>[11]</sup>。而小细胞未分化型生物侵袭性较强且治疗结局非常差,远期存活率较低<sup>[12]</sup>。同时,巨小梁型也可能提示预后不良<sup>[12]</sup>。HB 的其它组织学亚型国内外相关报道较少,其预后意义尚未统一,但早期明确肿瘤的组织学类型对于评估预后仍十分重要。

## 二、血清生物学指标

### (一)甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)

AFP 是 HB 处于活跃期的重要敏感生物学指标,常用于评估疗效和预后。尽管 5%~10% 的患者会出现 AFP 正常甚至低于正常的情况,但大多数患者初诊时 AFP 明显升高<sup>[13]</sup>。Kyung 等<sup>[14]</sup>报道了 AFP 变化特征对预后的影响,结果表明初诊时 AFP、术前 AFP、术后 4 周 AFP 均与 5 年总生存率(overall survival, OS)和 5 年无病生存率(disease-free survival, DFS)显著相关,而疗程结束时的 AFP 与第一个化疗周期后的 AFP 变化不能很好地预测预后。相反,上海儿童医学中心通过连续监测 HB 患者术后 AFP 发现,术后 3 个化疗周期内 AFP 恢复正常的患者预后好,生存质量也较高,即可通过术后化疗期间 AFP 的下降对患者远期生存结局进行评估,出现差异的原因可能是差异化的化疗方案以及个体肿瘤发病情况的差异性,导致不同医疗中心的患者化疗药物敏感度不同<sup>[15]</sup>。同时,AFP 可较影像学检查更早发现肿瘤复发,即通过连续监测 AFP 的变化,既能筛选出对化疗不敏感的患者,也可对总体疗效进行评估<sup>[16]</sup>。由于 AFP 受到化疗、手术切除、组织

学类型及肿瘤细胞活跃度(复发及转移)等多项因素的影响,故仅利用某一时间点的 AFP 对 HB 最终治疗结局进行评估往往具有局限性,这也可能是导致差异的另一原因。AFP 水平在化疗和手术后的下降仅代表着治疗方案在某一阶段有效,而这种阶段性有效可能并不能决定肿瘤的复发和转移以及患者的远期生存结局。

### (二)血小板(platelet, PLT)

HB 在诊断时常伴有 PLT 计数升高,Irene 等<sup>[10]</sup>认为,PLT 升高与 5 年 DFS 及 OS 显著相关,预示患者生存结局较好,但并未发现与远期预后之间的显著相关性。相反,PLT 水平较低( $\leq 500\ 000/\text{mL}$ )则可能提示预后较差<sup>[17]</sup>。目前大多数研究认为,HB 诊断时伴有 PLT 计数升高的患者远期生存结局较好<sup>[10]</sup>。但由于血清中 PLT 的水平受到其它各项因素的影响,在利用 PLT 评估疾病远期治疗结局时,若未排除其它不相关因素所致的 PLT 升高,则研究结果可能会存在偏倚,准确性较低。

### (三)血清其它标志物

目前,癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)在恶性肿瘤的诊疗及预后评估中发挥着重要作用,其血清水平升高可能与生存结局相关,可通过联合检测进行预后评估<sup>[18]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞比例(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)和血小板淋巴细胞比例(platelet-lymphocyte ratio, PLR)这两项炎症反应指标已被证明是多种肿瘤的预后相关因素,NLR 和 PLR 水平较高的患者往往组织学类型差,可用于评估 HB 患者的远期疗效<sup>[19,20]</sup>。作为与肿瘤显著相关的生物标志物,LDH 与肿瘤的生长维持、增殖进展和转移复发直接相关,LDH 升高的患者病死率较高,预后差<sup>[21]</sup>。而血清 ALT 及 AST 则是反映肿瘤晚期及术后肝脏功能紊乱的常用指标,其水平的升高也可能提示预后不良,治疗结局差<sup>[22]</sup>。

### 三、其它因素

患者年龄较小被认为是导致预后不良的重要因素<sup>[4]</sup>。而 SIOPEL 的一项研究对此提出了质疑,该研究认为小于 1 岁的患者预后较好,大于 6 岁的患者预后较差<sup>[23]</sup>。吴琳琳等<sup>[24]</sup>对 54 例 HB 患者的预后相关因素进行了统计分析,结果也显示年龄小于 4.5 岁的患者 5 年 OS 更高,预后较好。原因可能是年龄较小的患者在初诊时肿瘤体积小,无远处转移,PRETEXT 分期低,新辅助化疗后易做到手术完

整切除,术后复发率低,预后往往较好。在种族方面,Feng 等<sup>[4]</sup>研究表明非洲裔美国人的 5 年 OS 较其它种族患者低,其原因可能是肿瘤的生物学变异或非洲裔美国人接受手术治疗的机会少。而在基因表达上,*INI* 基因作为一种抑癌基因,由于基因突变导致的表达水平降低已被发现与许多肿瘤的发展相关,张谊等<sup>[25]</sup>利用免疫荧光 PCR 法对 HB 中 *INI* 基因的 mRNA 进行了定量检测,结果提示 *INI* 基因表达量低的患者预后不良。Giorgio 等<sup>[26]</sup>也提出,对于 *INI* 基因表达低下的小细胞未分化型患者,治疗结局往往较差。

目前,化疗、手术及放疗等多学科综合治疗已成为 HB 的主要治疗方式。手术全切则是治疗 HB 的主要手段,同时也决定了术后辅助化疗的周期数。相比传统标准肝叶切除,精准肝切除不仅能够完整去除病灶,而且可以减轻手术打击和减少术后并发症<sup>[27]</sup>。而新辅助化疗在缩小肿瘤体积、减少微小转移灶、降低分期和提高切除率等方面也至关重要。若新辅助化疗后肿瘤体积缩小程度大于 50%,提示肿瘤细胞对化疗敏感,预后良好。而新辅助化疗后仍无法达到手术全切除指征的患者,高强度化疗联合干细胞抢救以及早期肝移植可作为替代治疗方案。虽然目前尚无研究证实前者的有效性,但多项研究已表明,约有 20% 的患者在新辅助化疗后可能无法确保手术全切,在肝移植后其 5 年 OS 可达 90%;而那些肝移植后肿瘤再次复发的患者,预后则较差<sup>[4]</sup>。

#### 四、总结

近年来,随着新化疗方案的优化、手术方式的改进以及肝移植技术的成熟,HB 预后已得到了极大改善。化疗、手术切除、PRETEXT 分期、病理分型等因素已被证明可以预测预后,而血清 AFP、PLT 及其它因素与 HB 生存结局之间的相关性暂未达成统一,预后意义尚不明确。建议充分利用与生存结果显著相关的上述各项因素,同时参考血清 AFP、PLT 及其它生物学指标。这对于早期判定疾病进展程度、制定相关治疗方案、评估治疗及预后结局都至关重要。

#### 参考文献

- 1 Kehm RD, Osypuk TL, Poynter JN, et al. Do pregnancy characteristics contribute to rising childhood cancer incidence rates in the United States? [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(3): 10. 1002/pbc. 26888. DOI: 10. 1002/pbc. 26888.
- 2 Hung GY, Lin LY, Yu TY, et al. Hepatoblastoma incidence in Taiwan: A population-based study [J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(6): 541-547. DOI: 10. 1016/j. jcma. 2017. 11. 012.
- 3 Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) [J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(4): 536-554. DOI: 10. 1007/s00247-018-4078-z.
- 4 Feng J, Polychronidis G, Heger U, et al. Incidence trends and survival prediction of hepatoblastoma in children: a population-based study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 62. DOI: 10. 1186/s40880-019-0411-7.
- 5 Feng J, He Y, Wei L, et al. Assessment of Survival of Pediatric Patients With Hepatoblastoma Who Received Chemotherapy Following Liver Transplant or Liver Resection [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(10): e1912676. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2019. 12676.
- 6 Van Tornhout JM, Buckley JD, Quinn JJ, et al. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(3): 1190-1197. DOI: 10. 1200/JCO. 1997. 15. 3. 1190.
- 7 Cai HY, Yu B, Feng ZC, et al. Clinical significance of CD44 expression in children with hepatoblastoma [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 13203-13207. DOI: 10. 4238/2015. October. 26. 16.
- 8 Kiruthiga KG, Ramakrishna B, Saha S, et al. Histological and immunohistochemical study of hepatoblastoma: correlation with tumour behaviour and survival [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(2): 326-337. DOI: 10. 21037/jgo. 2018. 01. 08.
- 9 中华医学会病理学分会儿科病理学组, 福棠儿童医学发展研究中心病理专业委员会. 肝母细胞瘤病理诊断专家共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3): 176-181. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2019. 03. 002. Group of Pediatric Pathology, Branch of Pathology, Chinese Medical Association; Pathology Specialist Committee of Futang Research Center of Pediatric Development; Chinese expert group consensus on pathological diagnosis of hepatoblastoma [J]. *Chin J Pathol*, 2019, 48(3): 176-181. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2019. 03. 002.
- 10 Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JJ, et al. Hepatoblastoma The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation [J]. *Children (Basel)*, 2018, 6(1): 1. DOI: 10. 3390/children6010001.
- 11 Kremer N, Walther AE, Tiao GM. Management of hepatoblastoma: an update [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(3): 362-369. DOI: 10. 1097/MOP. 0000000000000081.



- 12 Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma; a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 122-131. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30598-8.
- 13 Czauderna P, Haeblerle B, Hiyama E, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52: 92-101. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.023.
- 14 Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Prognostic implications of serum alpha-fetoprotein response during treatment of hepatoblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(4): 554-560. DOI: 10.1002/pbc.23069.
- 15 Wang TY, Han YL, Gao YJ, et al. Retrospective Analysis of Childhood Hepatoblastoma in a Single Centre in China[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(7): 471-478. DOI: 10.1016/j.clon.2019.03.044.
- 16 王大斌, 张可仞, 贾慧敏, 等. 影响肝母细胞瘤儿童术后生存的因素分析[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(8): 612-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.08.017.  
Wang DB, Zhang KQ, Jia HM, et al. Analysis of factors affecting postoperative survival of children with hepatoblastoma[J]. *Int J Pediatr*, 2019, 46(8): 612-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.08.017.
- 17 Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma; the SIOPEL experience[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10): 1543-1549. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.011.
- 18 葛丽丽, 宋银森, 张现伟. 肝母细胞瘤甲胎蛋白、病理学标志物的表达变化与预后的关系[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(1): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2019.01.006.  
Ge LL, Song YS, Zhang XW. The relationship between the expression of alpha-fetoprotein and pathological markers and prognosis in hepatoblastoma[J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2019, 37(1): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2019.01.006.
- 19 Peng HX, Yang L, He BS, et al. Combination of preoperative NLR, PLR and CEA could increase the diagnostic efficacy for I-III stage CRC[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31(5): e22075. DOI: 10.1002/jcla.22075.
- 20 Peng H, Luo X. Prognostic significance of elevated pretreatment systemic inflammatory markers for patients with prostate cancer; a meta-analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 70. DOI: 10.1186/s12935-019-0785-2.
- 21 Wang TY, Han YL, Gao YJ, et al. Retrospective Analysis of Childhood Hepatoblastoma in a Single Centre in China[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(7): 471-478. DOI: 10.1016/j.clon.2019.03.044.
- 22 姚东亚, 罗源, 盛光耀. 儿童肝母细胞瘤 36 例预后分析[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(2): 121-124. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2017.02.011.  
Yao DY, Luo Y, Sheng GY. Prognostic analysis of hepatoblastoma in children[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2017, 35(2): 121-124. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2017.02.011.
- 23 Dall'Igna P, Brugieres L, Christin AS, et al. Hepatoblastoma in children aged less than six months at diagnosis; A report from the SIOPEL group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(1): 10.1002/pbc.26791. DOI: 10.1002/pbc.26791.
- 24 吴琳琳, 嵇孝颖, 刘洁, 等. 行根治性切除术的儿童肝母细胞瘤 54 例预后因素分析[J]. *精准医学杂志*, 2020, 35(2): 138-141. DOI: 10.13362/j.jpmed.202002011.  
Wu LL, Luo XY, Liu J, et al. Analysis of prognostic factors in 54 children with hepatoblastoma undergoing radical resection[J]. *J Precis Med*, 2020, 35(2): 138-141. DOI: 10.13362/j.jpmed.202002011.
- 25 张谊, 黄东生, 张伟令, 等. IN1 基因表达与儿童肝母细胞瘤临床特点及预后的相关性研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(15): 1156-1159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.15.008.  
Zhang Y, Huang DS, Zhang WL, et al. Study on the relationship between IN1 gene expression and clinical characteristics and prognosis of hepatoblastoma in children[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34(15): 1156-1159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.15.008.
- 26 Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: lessons learned and future challenges[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(5): 818-821. DOI: 10.1002/pbc.24217.
- 27 杨维, 任清华, 秦红, 等. 儿童肝母细胞瘤精准肝切除手术效果评价[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(5): 392-397. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.004.  
Yang W, Ren QH, Qin H, et al. Evaluation of the effect of precision hepatectomy in children with hepatoblastoma[J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19(5): 392-397. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.004.

(收稿日期: 2020-10-04)

**本文引用格式:** 谭钦, 张明满. 儿童肝母细胞瘤预后相关因素的研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(5): 474-477. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.05.015.

**Citing this article as:** Tan Q, Zhang MM. Research progress on prognostic factors of hepatoblastoma in children[J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(5): 474-477. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.05.015.