文章编号:1000-5404(2014)12-1341-03

短篇论著

TACE治疗不可切除型肝母细胞瘤早期不良反应事件的回顾性分析

孔祥如,王 珊,章 均,李长春,欧阳军,赵珍珍,杨 超,邓晓斌,彭 亮 (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科)

[摘要] **目的** 探讨经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)治疗儿童不可切除型肝母细胞瘤早期不良反应事件的变化规律及临床意义。**方法** 观察14例不可切除型肝母细胞瘤患儿行TACE治疗前后血清酶学、血常规指标的变化。**结果** TACE治疗前后外周血中白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)无显著性变化($P>0.05$),不良反应事件较少,等级较低;碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)水平在TACE治疗前后各时间点差异无统计学意义;TACE治疗后3、5 d谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)水平较治疗前显著升高($P<0.05$),ALT、AST不良反应事件增多。TACE治疗后7 d ALT、AST、LDH水平与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** TACE治疗儿童不可切除型肝母细胞瘤仅引发肝功能短暂损伤,在7 d即可实施后续治疗。

[关键词] 肝母细胞瘤;经导管肝动脉化疗栓塞;血清酶学;谷丙转氨酶;谷草转氨酶;乳酸脱氢酶
[中图法分类号] R181.32;R730.53;R735.7 [文献标志码] A

肝母细胞瘤是儿童最常见的肝脏原发恶性肿瘤,但由于发病隐匿,大部分患儿在初诊时已失去手术切除机会[1],因此新辅助和辅助化疗结合手术切除,在国内外治疗肝母细胞瘤已达成共识[2]。因可减轻全身化疗造成的毒副作用和控制肿瘤进展并缩小瘤体,为肿瘤早期切除创造条件,经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)已经应用于那些不能手术切除的中晚期肝癌患者[3]。研究表明在肝细胞性肝癌TACE治疗中,TACE可造成不同程度的肝功能损害,引起血清酶学指标改变[4-5]。近年来,国内外不少学者将TACE应用于儿童不可切除型肝母细胞瘤的治疗中[6-8],但很少有对TACE治疗后不良反应事件进行研究。本研究对我科14例行术前TACE治疗的不可Ⅰ期切除型肝母细胞瘤患儿的血清酶学与血常规等指标进行检测,分析并探讨TACE治疗后早期不良反应事件及临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2009年2月至2013年2月在重庆医科大学附属儿童医院肿瘤病区住院行TACE治疗的肝母细胞瘤患儿14例,其中男性9例,女性5例,年龄在6个月至6岁2个月,中位数年龄1岁2个月。纳入标准为:均通过组织病理学检查确诊为肝母细胞瘤,且肿瘤PRETEXT分期为Ⅲ期及Ⅳ期,已经失去Ⅰ期切除机会。患者签署知情同意书,经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

TACE治疗采用Seldinger术,经皮肤右股动脉穿刺插管至肝总动脉或肝固有动脉,行数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA),根据肿瘤部位和供血动脉,超选入肿瘤直接供血动脉,尽可能避开正常肝组织供血支。先灌注配合应用阿霉素10~15 mg/m^2 + 卡铂100 mg/m^2 + 超液化碘油的混悬乳液化疗,后使用聚氯乙烯微球(PVC)再次栓塞该肿瘤血管。DSA复查示肿瘤染色消失,记录超液化碘油注入量。根据肿瘤直径大小决定超液化碘油用量,造影观察患儿肿瘤大小、部位及供血等情况。术后1 ~7 d内予以水化及碱化,液体总量为60 mL/kg,碳酸氢钠使用量为3 mL/kg,液体张力为1/3~1/2张。密切观察体温变化。

1.3 测量指标及方法

分别于术前,术后3、5、7 d采集静脉血,测定血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)及直接胆红素(DBIL)等指标(美国Dimension RXL全自动生化分析仪),同时化验血常规(美国雅培全自动血液分析仪-Abbott CD-1700),并对血液及非血液不良事件进行分级,不良事件分级采用CTCAE 4.0。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。TACE治疗前后数据分析先行单因素方差分析再行LSD检验。

2 结果

2.1 TACE治疗后早期血液毒性的分析

14例肝母细胞瘤患儿TACE治疗前后血常规变化如表1

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目
[通信作者] 王 珊,电话:(023)63632054,E-mail: wanshan778@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140228.1312.003.html(2014-02-28)

所示,白细胞(WBC)较TACE治疗前略有升高,血红蛋白(Hb)水平则略有下降,而血小板(PLT)呈先降后升的趋势。ANOVA分析显示TACE治疗前后各时间点白细胞($F_{WBC}=1.36$,$P_{WBC}=0.25$)、血红蛋白($F_{Hb}=0.70$,$P_{Hb}=0.56$)、血小板水平($F_{PLT}=2.581$,$P_{PLT}=0.063$)差异无统计学意义,提示TACE治疗局部给予化疗药物其全身血液毒性较小。

表1 肝母细胞瘤患儿TACE治疗前后血常规的变化

指标	治疗前	治疗后3d	治疗后5d	治疗后7d
WBC($\times10^9$/L)	7.81±2.78	9.87±3.22	9.72±3.68	10.22±4.07
PLT($\times10^9$/L)	377.43±141.05	295.50±85.70	343.36±116.97	412.22±113.32
Hb(g/L)	101.79±13.06	96.36±11.77	95.21±12.47	97.43±13.91

CTCAE 4.0不良事件风险评分显示,TACE治疗前后各时间点14例患儿WBC及PLT等级均为Grade 0,无不良事件发生。TACE治疗后Hb不良评分右移,表现为中风险等级(Grade 1~2)例数在TACE治疗后3 d、5 d升高,但TACE治疗后7 d恢复。14例患儿均并未出现不良评分Grade 4(表2)。

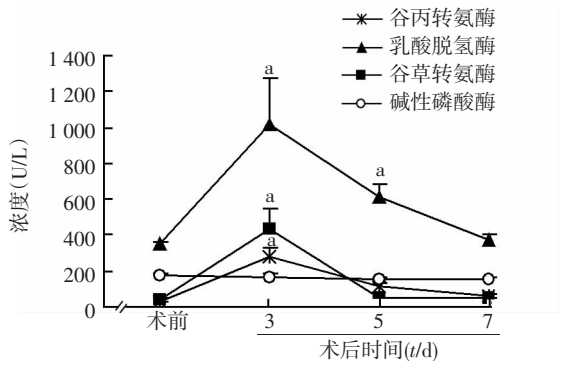
表2 肝母细胞瘤患儿TACE治疗前后白细胞、血小板与血红蛋白不良事件风险评分结果

指标	Grade0	Grade1	Gade2	Grade3	Grade4
WBC					
治疗前	14	0	0	0	0
治疗后3 d	14	0	0	0	0
治疗后5 d	14	0	0	0	0
治疗后7 d	14	0	0	0	0
PLT					
治疗前	14	0	0	0	0
治疗后3 d	14	0	0	0	0
治疗后5 d	14	0	0	0	0
治疗后7 d	14	0	0	0	0
Hb					
治疗前	5	3	5	1	0
治疗后3 d	1	5	8	0	0
治疗后5 d	3	4	6	1	0
治疗后7 d	4	3	6	1	0

2.2 TACE治疗后早期非血液毒性的分析

2.2.1 14例肝母细胞瘤患儿TACE治疗前ALT与AST均在正常范围,TACE治疗后早期有不同程度的升高,随后迅速降低(图1)。ALT水平TACE治疗前后差异有统计学意义($F=18.49$,$P<0.05$),TACE治疗后3、5 d ALT水平显著高于TACE治疗前($P<0.05$),TACE治疗后7 d ALT水平与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。AST水平TACE治疗前后差异有统计学意义($F=10.80$, $P<0.05$),TACE治疗后3 d显著性升高($P<0.05$),TACE治疗后5、7 d AST水平与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。

依据CTCAE 4.0对ALT及AST不良分级显示,14例肝母细胞瘤患儿TACE治疗后3 d,其Grade分级较治疗前明显增加,以ALT更为明显,但均未超过Grade 3。AST治疗后7 d已恢复至治疗前分级水平(表3)。



a:$P<0.05$,与术前比较

图1 肝母细胞瘤患儿TACE治疗前后谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶、碱性磷酸的变化

表3 肝母细胞瘤患儿TACE治疗前后谷丙转氨酶、谷草转氨酶不良事件风险评分结果

指标	Grade0	Grade1	Gade2	Grade3	Grade4
ALT					
治疗前	14	0	0	0	0
治疗后3 d	0	4	4	6	0
治疗后5 d	2	6	6	0	0
治疗后7 d	7	6	1	0	0
AST					
治疗前	9	5	0	0	0
治疗后3 d	1	3	3	6	1
治疗后5 d	8	6	0	0	0
治疗后7 d	9	5	0	0	0

2.2.2 TACE治疗前后LDH变化趋势同ALT与AST变化相似。TACE治疗前后差异有统计学意义($F=4.85$,$P<0.05$),治疗后3 d LDH水平显著升高($P<0.05$),治疗后5、7 d与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.3 TACE治疗前后ALP水平各时间点差异无统计学意义($F=0.08$, $P>0.05$)。

2.2.4 14例肝母细胞瘤患儿TBIL水平($F=0.62$,$P>0.05$),DBIL水平TACE治疗前后各时间点差异无统计学意义($F=1.97$, $P>0.05$,图2)。

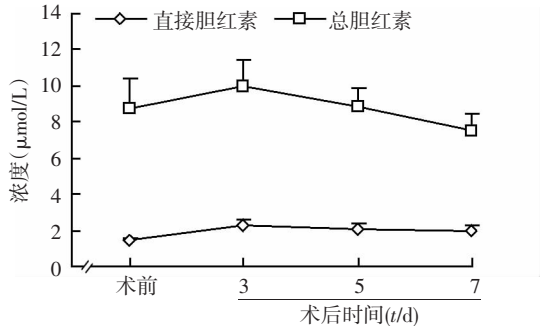


图2 肝母细胞瘤患儿TACE治疗前后总胆红素与直接胆红素的变化

2.2.5 14例肝母细胞瘤患儿TACE治疗前后血清白蛋白变化情况 如图3所示,白蛋白水平TACE治疗前、后3、5 d及

7 d 差异无统计学意义($F=0.49$,$P=0.69$,$P>0.05$)。

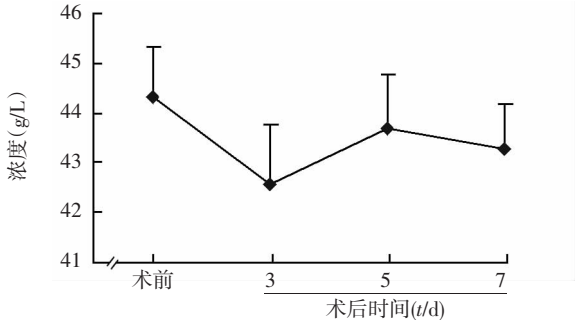


图 3 肝母细胞瘤患儿 TACE 治疗前后血清白蛋白的变化

3 讨论

TACE 治疗作为不可切除型肝细胞性肝癌的靶向给药技术,可以延长大部分中晚期肝癌患者的生存期,因此不少学者对儿童肝脏不可切除的中晚期肝母细胞瘤做了 TACE 治疗的探索性研究[6-8]。TACE 治疗通过栓塞阻断动脉流入,从而限制了药物的洗脱,增加局部化疗药物的浓度及停留时间,并可降低全身副作用[9]。此外,TACE 治疗后必然会因肿瘤的缺氧,肿瘤迅速破坏溶解,释放来自肿瘤细胞死亡及细胞毒药物治疗后的毒性物质。虽然上述机制是公认的 TACE 治疗后的病理生理过程,但目前较少文献报道儿童不可切除型肝母细胞瘤 TACE 治疗后近期全身毒性反应。因此,我们分析了 TACE 治疗后其全身毒性反应与恢复时间,为下一步治疗选择合适的时间窗。

AST、ALT、ALP 水平升高,低蛋白血症和高胆红素血症是常见的非血液学不良反应。本研究发现,TACE 治疗后 3 d ALT、AST 和 LDH 均显著升高。其原因可能是:介入栓塞后肿瘤因缺氧及化疗药物双重作用溶解坏死,导致细胞内 ALT、AST、LDH 的释放入血,引起血液内各酶学指标值相应增加。我们认为 TACE 治疗成功的标志恰恰就是转氨酶、LDH 等酶学指标的升高。TACE 治疗后 5 d 上述酶学指标迅速下降,治疗后 7 d 基本恢复至术前水平,提示 TACE 治疗所引发的非血液毒性作用消失。TACE 治疗后短期内非血液毒性急剧增加,但恢复较快。TACE 治疗引发的非血液毒性作用的迅速消失可能与 TACE 治疗后 7 d 内行水化及碱化治疗有关,因为水化与碱化治疗可促进 TACE 治疗阻断肿瘤血供后肿瘤溶解坏死释放的毒性物质的快速排泄。对于 TACE 治疗后各酶学指标恢复到或接近术前水平即术后 7 d 可能为 TACE 治疗后较为合适的全身静脉化疗等治疗的切入时间点。

对于肝癌患者 TACE 治疗导致术后梗阻性黄疸的报道较少,我们研究表明 TACE 治疗肝母细胞瘤对患儿胆红素的影响较小,且 TACE 治疗对 ALP 影响较小。文献[10]报道,肝癌患者 TACE 治疗后白蛋白减少,但我们研究发现,TACE 治疗后白蛋白水平无显著性变化,提示儿童肝母细胞瘤患儿在术前肝功正常的情况下较少发生低蛋白血症。其原因可能是:肝细胞性肝癌患者常伴有肝硬化和不同程度的肝功能代偿期,而儿童肝母细胞瘤患儿常不伴有肝硬化,肝功能正常[11]。

总之,本研究发现,TACE 治疗儿童不可切除型肝母细胞瘤引发的血液毒性反应较小,极少增加梗阻性黄疸的发生机会;虽然可引发肝功能短暂损伤,但 7 d 内即恢复,提示 TACE 治疗作为术前辅助手段,最早在治疗后 7 d 即可实施后续治疗。

参考文献:

[1] Trobaugh-Lotrario A D, Katzenstein H M. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies [J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(5): 809-812.

[2] Otte J B. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children [J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(4): 360-371.

[3] Cheng A L, Amarapurkar D, Chao Y, *et al*. Re-evaluating transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Consensus recommendations and review by an International Expert Panel [J]. Liver Int, 2014, 34(2): 174-183.

[4] Caturell E, Siena D A, Fusilli S, *et al*. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue-long-term prospective study[J]. Radiology, 2000, 215(1): 123-128.

[5] 张成佳, 何仕诚, 滕皋军, 等. TACE 治疗原发性肝癌对肝功能影响的相关因素分析[J]. 东南大学学报: 医学版, 2013, 32(1): 18-22.

[6] 胡显良, 吴艳梅, 张英姿, 等. 介入放射学在肝母细胞瘤诊治中的作用评价[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(4): 47-49.

[7] 曾承, 胡显良, 张英姿, 等. 介入放射学在肝母细胞瘤诊治中的应用[J]. 中华小儿外科杂志, 2010, 31(4): 306-308.

[8] 张靖, 何小兵, 邹炎, 等. 经导管动脉化疗栓塞联合手术治疗儿童肝母细胞瘤[J]. 中华小儿外科杂志, 2008, 29(11): 651-653.

[9] Lencioni R. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Oncol, 2012, 39(4): 503-509.

[10] Garwood E R, Fidelman N, Hoch S E, *et al*. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction [J]. Liver Transpl, 2013, 19(2): 164-173.

[11] Honeyman J N, La-Quaglia M P. Malignant liver tumors[J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(3): 245-254.

(**收稿**:2013-10-29;**修回**:2014-01-20)

(编辑 黄 超)