



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.009
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.009
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(7):857-861.

· 专题研究 ·

手术联合腹腔热灌注化疗治疗儿童肝细胞癌破裂出血 1 例 报告并文献复习

彭沙勇, 彭创, 钟振东, 刘鑫宇, 易为民, 谭朝霞

(湖南师范大学附属第一医院 / 湖南省人民医院 肝胆外科, 湖南 长沙 410005)

摘 要

目的: 探讨腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 治疗儿童肝细胞癌自发破裂出血的安全性及可行性。

方法: 回顾性分析 1 例手术切除后联合腹腔热灌注化疗治疗儿童肝细胞癌破裂出血患者的临床与随访资料, 并复习相关文献。

结果: 患儿, 男, 10 岁, 因肝内肿块破裂于外院行急诊介入栓塞止血治疗, 6 d 后于湖南省人民医院肝胆外科接受胆囊切除 + 左半肝切除 + HIPEC (5% 葡萄糖溶液 3 000 mL + 吡柔比星 10 mg, 41 °C 循环灌注 40 min), 手术顺利, 围手术期未出现并发症。术后病理结果证实为肝细胞肝癌 III 级及 R₀ 切缘。患儿随后转儿童血液肿瘤科, 以 FOLFOX4 方案化疗。术后 11 个月复查示, 甲胎蛋白 9.56 ng/mL, HBV-DNA < 100 IU/mL, 上腹部 MRI 未见肿瘤复发。

结论: 手术联合 HIPEC 治疗儿童肝细胞癌破裂出血是安全可行, 近期效果满意。

关键词

癌, 肝细胞; 破裂, 自发性; 肝切除术; 化学疗法, 肿瘤, 局部灌注; 儿童

中图分类号: R735.7

Surgical resection combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for spontaneous rupture/hemorrhage of hepatocellular carcinoma in children: a report of one case and literature review

PENG Shayong, PENG Chuang, ZHONG Zhendong, LIU Xinyu, YI Weimin, TAN Zhaoxia

(Department of Hepatobiliary Surgery, Hunan Provincial People's Hospital, The first affiliated hospital of hunan normal university, Changsha 410005, China)

Abstract

Objective: To investigate the safety and feasibility of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in treatment of spontaneous rupture/hemorrhage of hepatocellular carcinoma in children.

Methods: The clinical and follow-up data of one pediatric patient with spontaneous rupture/hemorrhage of hepatocellular carcinoma were retrospectively analyzed and the relevant literature was reviewed.

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目 (2017M620347); 湖南省科技厅科技计划资助项目项目 (2015SK2050); 湖南省教育厅科学研究资助项目 (17C0963)。

收稿日期: 2018-02-06; **修订日期:** 2018-06-20。

作者简介: 彭沙勇, 湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院住院医师, 主要从事肝胆胰肿瘤的基础及临床方面的研究。

通信作者: 彭创, Email: pengchuang@163.com

Results: The 10-year old female patient underwent emergency interventional embolization therapy for hemostasis due to rupture of intrahepatic tumor in other hospital, and received cholecystectomy and hemihepatectomy combined with HIPEC (10 mg pirarubicin diluted in 3 000 mL 5% glucose, circulated for 40 min at 41 °C) 6 days later in the Department of Hepatobiliary Surgery of Hunan Provincial People's Hospital. The operation was uneventfully performed and no complications occurred during the perioperative period. The postoperative pathology confirmed a grade III hepatocellular carcinoma with R₀ resection margin. Subsequently, the patient was transferred to the Department of Pediatric Hematological Oncology and received chemotherapy using a FOLFOX4 regimen. Follow-up examinations at 11 months after operation showed that the AFP was 9.56 ng/mL, the HBV-DNA was under 100 IU/mL, and no tumor recurrence occurred as evidenced by upper abdominal MRI.

Conclusion: Surgical resection combined with HIPEC is safe and feasible for the treatment of spontaneous rupture/hemorrhage of hepatocellular carcinoma in children, with satisfactory short-term results.

Key words Carcinoma, Hepatocellular; Rupture, Spontaneous; Hepatectomy; Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion; Child

CLC number: R735.7

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC), 是全球病死率第2位, 我国病死率第3位的恶性肿瘤^[1-2], HCC在儿童中较为少见, 约占儿童肿瘤的0.3%, 发病与病毒性肝炎密切相关^[3]。而HCC并破裂出血常因起病快、恶性程度高、易种植转移, 病死率高达25%~75%^[4], 预后不佳。腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, HIPEC) 目前技术成熟, 广泛应用于胃癌、结直肠癌、妇科肿瘤、肝胆胰腺癌等腹腔内肿瘤, 国内未见HIPEC在儿童肝癌破裂出血治疗中的应用报道, 2017年5月湖南省人民医院收治1例肝癌破裂出血的少儿患者, 经手术切除联合HIPEC治疗, 效果满意, 本文结合相关文献报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患儿 男, 10岁, 因突发上腹部剧痛半小时于2017年5月24日至当地医院就诊, CT提示左肝内肿块破裂, 行急诊介入栓塞止血。磁共振提示左肝外侧段占位性病变, 腹腔大量积液及积血, 考虑良性血管瘤破裂出血介入治疗后改变, 介入术后6 d收入我院。患者自幼乙型肝炎病史, 无糖尿病、高血压病及血吸虫感染史, 无饮酒史入院。体检: 体温36.5 °C, 血压123/77 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 体质量45 kg, 贫血貌,

皮肤巩膜未见黄染, 全身浅表淋巴结未触及肿大; 腹部平坦, 无腹壁静脉曲张, 腹肌软, 无明显压痛, 全腹未扪及包块, 肝区轻度叩击痛, 肝浊音界在右锁骨中线第4肋间、右肩胛线第9肋水平, 移动性浊音阴性, 双下肢无水肿, 余未见异常。

1.2 术前检查

1.2.1 实验室检查 血常规: 血红蛋白 80 g/L, 红细胞压积 24.9%; 肝功能: 总蛋白 59.6 g/L, 总胆红素 15.3 μmol/L, 直接胆红素 6.9 μmol/L; 乙肝检查: 乙型肝炎病毒表面抗原 12 345.18 IU/mL, 乙型肝炎病毒 e 抗体阳性, HBV-DNA 452 IU/mL; 肿瘤标志物: 甲胎蛋白 (AFP) 37 760 ng/mL。

1.2.2 影像学检查 B超于左肝内可探及低回声团, 边界清楚, 形态规则, 内回声分布欠均匀, 其大小约 67 mm × 52 mm, 左肝外叶与胃之间可见液暗区, 考虑肝母细胞瘤并瘤体破裂, 腹腔积血。平扫CT示肿块位于左肝外叶, 大小约 5.4 cm × 5.3 cm, 肿块呈外生性生长, 肿块及肝包膜不完整, 肝胃间隙低密度积液, 考虑小网膜囊积液, 积血可能; 增强CT在动脉期见左肝一类圆形高低密度不均强化灶, 病灶边缘模糊, 部分突出肝外, 夹杂片状高密度灶, 内更低密度灶无强化, 肿块由肝左动脉供血, 血管完整未见充盈缺损 (图1)。静脉期见强化灶转变为更低密度灶, 肝静脉完整, 无受侵犯表现; 门脉期见肝内强化减低, 门脉左右主干完整。诊断: 左肝占位病变, 性质待定, 考虑肝母细胞瘤? 并瘤体破裂、肝胃间隙积液。

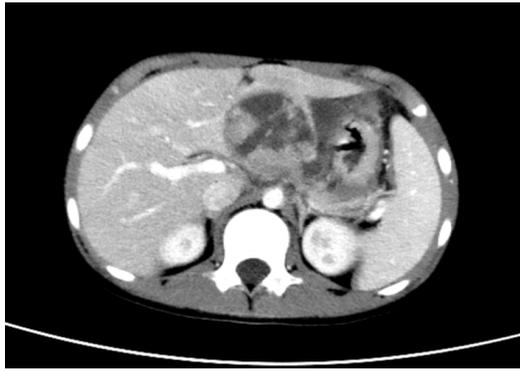


图1 患儿术前CT图像

Figure 1 Preoperative CT image of the patient

1.3 手术治疗及术后诊断

术前签署手术知情同意书,完善术前检查,于2017年5月31日在全麻下行胆囊切除+左半肝切除+热灌注化疗术。术中探查腹腔,见瘤体破裂出血,腹腔内暗黑色血液约500 mL,临时阻断入肝血流,清除积血、生理盐水冲洗、清洁腹腔;肿块约鸡蛋大小,主要位于左肝外叶,横跨肝桥后侵犯左肝内叶,与左肝Glisson蒂关系密切,向右下方突出压迫肝门前方,质地韧,局部破溃,边界清楚。手术按计划进行,采用Pringle法以

“15+5”模式间歇阻断入肝血流,小口钳夹法断肝^[5],手术顺利,术中失血约100 mL。再次冲洗腹腔,确切止血。左右上腹、左右下腹各放置1根热灌注化疗灌注管备热灌注化疗用。常规关腹后,以5%葡萄糖溶液3 000 mL+10 mg吡柔比星,41 ℃循环灌注40 min,全程患儿生命体征平稳,因大网膜对灌注液中葡萄糖的吸收导致血糖持续升高,以皮下胰岛素控制血糖,术后残留灌注液亦可致血糖升高,继续胰岛素控制直至术后10 h血糖恢复正常。

切除左肝标本大小约18.0 cm × 10.0 cm × 4.0 cm,肝脏切面见一6.5 cm × 4.7 cm × 4.0 cm大小切面白、灰黄结节状肿物,边界清楚,实性,质软,有坏死,大部分突出于肝表面(图2A)。病理结果:块状型粗梁状肝细胞肝癌III级,未见脉管内癌栓及卫星结节,伴大片肿瘤性坏死,肝切缘净(R₀);肿物旁肝组织炎细胞浸润(图2B)。免疫组化结果:hepatocyte(+),CD34(+),CK8/18(+),vimentin(-),p53(-),Ki-67(+,40%),glypican-3(-),CK(pan)(部分弱+),catenin-Beta(胞膜+);特殊染色:VG(+)

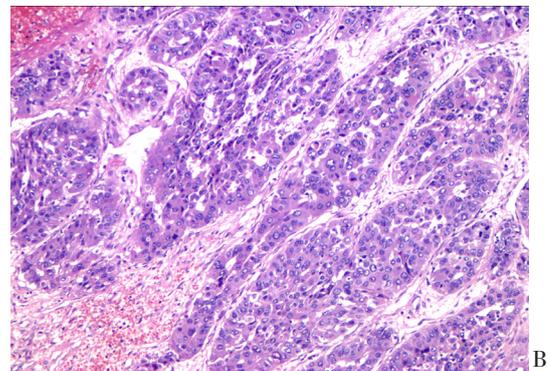
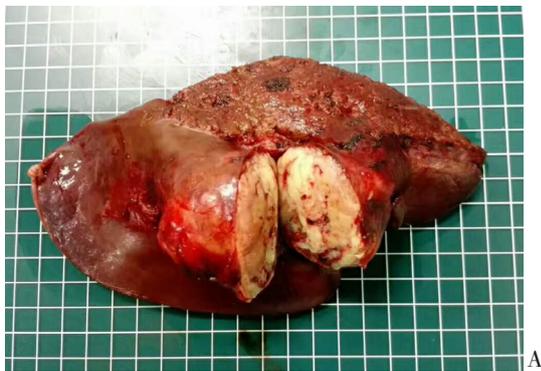


图2 术后病理资料 A: 大体标本; B: 组织病理学(HE × 100)

Figure 2 Postoperative pathological data A: Gross specimen; B: Histopathological finding (HE × 100)

术后患儿恢复顺利,无相关并发症发生。根据HBV-DNA 4.52 IU/mL,与家属签署治疗抗病毒治疗同意书后,肝病内科根据慢性乙型肝炎防治指南^[6]:术后1 d开始予以拉米夫定100 mg口服抗病毒治疗,出院前复查HBV-DNA 146 IU/mL。术后第6天白细胞即恢复正常,术后12 d复查AFP 3 727 ng/mL。术后第15天,在儿童血液肿瘤科行第1次FOLFOX4方案化疗(体表面积1.11 m²,奥沙利铂90 mg/m²,实予100 mg,第1天;亚叶酸钙

200 mg/m²,实予200 mg,第1、2天;氟尿嘧啶400 mg/m²,实予400 mg,第1天、1 h;氟尿嘧啶600 mg/m²,实予600 mg,第1天、22 h),化疗过程顺利,化疗后第3天出院。术后采用门诊和电话进行随访,术后1个月行DSA,术后3、6个月行MRI增强检查,未发现肿瘤复发;术后11个月复查:AFP 9.56 ng/mL,HBV-DNA < 100 IU/mL,上腹部MRI未见肿瘤复发(图3)。

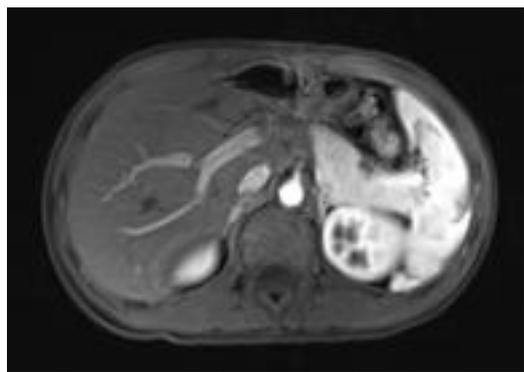


图3 术后11个月复查MRI图像

Figure 3 MRI image of the patient at 11 months after operation

2 讨论

儿童肝脏肿瘤种类较多，是继肾母细胞瘤和神经母细胞瘤之后第3种常见的儿童腹部肿瘤，占有儿童肿瘤的0.3%~2%，根据肿瘤性质分为良性和恶性，恶性肝肿瘤主要为肝母细胞瘤和HCC，发病率是良性肝脏肿瘤的2倍，占整个肝脏肿瘤的60%~70%^[7]，占有恶性肿瘤的1%^[3]。儿童原发性HCC与乙肝病毒感染、肝硬化密切相关，好发于大龄儿童，预后多不良，1、3年生存率仅34%、4%，诊断时的肝内外高转移率是导致预后差的重要因素^[8]。肝癌并破裂出血是HCC最严重并发症之一，发生率约占HCC的2.3%~26%^[9]，常因病情进展快，失血性休克导致病死率高达25%~75%^[2]。本例患儿，肝癌自发破裂出血病情凶险，于当地医院行急诊下血管介入栓塞止血后转入我院接受手术治疗，既往有乙肝病史，来自于单用乙型肝炎疫苗阻断母婴传播失败并且未被诊断，DNA拷贝数高及影像学检查并没有发现转移是其特点。

HCC主要与肝母细胞瘤鉴别，肝母细胞瘤是儿童期最常见的肝脏恶性肿瘤，可能与早产、低出生体重、出生后氧疗等因素有关，常无乙肝病毒感染、肝硬化背景，在发病率上HCC仅次于肝母细胞瘤，90%的HB发生于5岁以下儿童，又以6月龄至3岁儿童发病率最高，大龄儿童少见^[10]，绝对发病率为1.2/100万~1.5/100万^[11]。AFP升高、腹部包块为肝母细胞瘤的主要临床特征^[12]，肿瘤完整切除是肝母细胞瘤患儿获得长期无病生存的必要条件，单独手术切除的治疗效果不佳，5年生存率仅为20%~30%^[13]，术后联合化疗既能提高手术切除

的完整率也降低了术后的复发风险，从而大大改善了肝母细胞瘤患儿的预后。

目前肝切除术仍是治疗HCC的首选方式，国内张诤丰等^[8]报道的45例HCC儿童接受单独手术治疗1、3、5年生存率分别为34%、4%、4%，单独手术治疗在儿童HCC中的结果并不理想。手术结合化疗能够明显延长生存期，改善预后，根据大型III期临床研究（EACH研究）后期随访的数据，常选用含奥沙利铂的FOLFOX4方案，因其在整体反应率、疾病控制率、无进展生存期、总生存期、耐受性和安全性均较好，获得广泛采用^[14]。Hayesjordan等^[15]报道了50例儿童及青少年因间皮瘤及其他癌接受腹腔减瘤术联合HIPEC的临床效果，作为第一个为儿童进行HIPEC的中心，该研究采用42℃灌注温度以及顺铂100 mg/m²行腹腔热灌注化疗，证明了HIPEC在儿童中应用是安全的及有效的。Spiliotis等^[16]报道腹膜转移的平均发病时间为初始手术后13.5个月，平均生存期为30个月，4例肝细胞癌破裂并腹膜转移患者接受减瘤术联合腹腔热灌注化疗的临床效果，可明显延长生存期。

本例因出现瘤体破裂6 d之久，癌细胞很可能随出血种植至腹腔，进行腹腔热灌注化疗可能使患儿获益。国外有报道^[15-16]100余例未成年人手术联合HIPEC的报告，结果表明其安全有效，但国内未检索出儿童HCC手术联合HIPEC的相关报道。经参考儿童肝细胞肿瘤的化疗研究，对本病例采用5%葡萄糖溶液3 000 mL+吡柔比星10 mg/m²，41℃循环灌注40 min，整个灌注过程顺利，术后恢复良好，未发生并发症。

患儿乙肝病毒感染处于免疫耐受期^[6]，根据慢性乙型肝炎防治指南^[6]给与拉米夫定抗病毒治疗，监测其耐受性，必要时在知情同意情况下联合干扰素抗病毒，丁韬等^[17]报道肝细胞癌根治术后予以拉米夫定抗病毒治疗能够有效减轻患者血清HBV-DNA水平，有助于延长乙型肝炎相关性HCC患者无瘤生存时间。术后化疗参考FORFOX4方案化疗^[14]，具体用药依据患儿体表面积计算，化疗6个周期；术后3、6个月行MRI增强检查，未发现肿瘤复发，迄今术后已近1年，未见肿瘤复发。本例是手术联合HIPEC在儿童肝癌破裂出血中一次成功尝试，可为临床诊治提供借鉴。

参考文献

- [1] Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, et al. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(6):765-779. doi: 10.1586/17474124.2015.1028363.
- [2] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(6):1264-1273. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
- [3] Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children[J]. *Hepatology*, 2003, 38(3):560-566. doi: 10.1053/jhep.2003.50375.
- [4] Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(3):532-542. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828846de.
- [5] 彭创, 厉鸥, 易为民, 等. 解剖性肝右三叶切除术治疗肝脏巨大神经内分泌肿瘤[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(6):629-631. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.06.019.
- Peng C, Li O, Yi WM, et al. Anatomical right three lobe hepatic resection for the treatment of hepatic giant neuroendocrine tumor[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2017, 16(6):629-631. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.06.019.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1):13-24. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.01.007.
- Society of Hepatology of Chinese Medical Association, Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2011, 19(1):13-24. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.01.007.
- [7] 谭艳, 肖恩华. CT在儿童肝脏疾病诊治中的应用[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(15):1485-1488. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2009.15.001.
- Tan Y, Xiao EH. Application of computed tomography for diagnosis and treatment of liver diseases in children[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2009, 17(15):1485-1488. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2009.15.001.
- [8] 张诤丰, 魏涛, 刘畅, 等. 儿童肝细胞肝癌的临床特点及预后分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(12):2549-2551. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2012.12.36.
- Zhang XF, Wei T, Liu C, et al. Clinical characteristic and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2012, 20(12):2549-2551. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2012.12.36.
- [9] Hsueh KC, Fan HL, Chen TW, et al. Management of spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma and hemoperitoneum manifested as acute abdomen in the emergency room[J]. *World J Surg*, 2012, 36(11):2670-2676. doi: 10.1007/s00268-012-1734-6.
- [10] Chen JC, Lin JN, Lai HS, et al. Comparison of childhood hepatic malignancies in a hepatitis B hyper-endemic area[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(34):5289-5294.
- [11] Allan BJ, Parikh PP, Diaz S, et al. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population[J]. *HPB*, 2013, 15(10):741-746. doi: 10.1111/hpb.12112.
- [12] 张诤, 黄东生. 儿童肝母细胞瘤的诊断及临床分型标准[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2015, 20(4):170-172. doi:10.3969/j.issn.1673-5323.2015.04.002.
- Zhang Y, Huang DS. Criteria for diagnosis and clinical classification of hepatoblastoma in children[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2015, 20(4):170-172. doi:10.3969/j.issn.1673-5323.2015.04.002.
- [13] Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1[J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(11):1418-1425.
- [14] Qin S, Bai Y, Lim H Y, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28):3501-8. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5643.
- [15] Hayes-Jordan A, Green H, Lin H, et al. Cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for children, adolescents, and young adults: the first 50 cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5):1726-1732. doi: 10.1245/s10434-014-4289-y.
- [16] Spiliotis J, Nikolaou G, Kopanakis N, et al. Hepatocellular Carcinoma Peritoneal Metastasis: Role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)[J]. *Gulf J Oncolog*, 2017, 1(24):20-23.
- [17] 丁韬, 魏润, 何旭东. 肝癌根治术后拉米夫定抗病毒治疗对乙型肝炎相关性肝细胞癌患者无瘤生存时间的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(8):1497-1501. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.017.
- Ding T, Wei J, He XD. Lamivudine antiviral treatment after radical surgery prolongs disease-free survival of patients with hepatitis B virus-related liver cancer[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2017, 33(8):1497-1501. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.017.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 彭沙勇, 彭创, 钟振东, 等. 手术联合腹腔热灌注化疗治疗儿童肝细胞癌破裂出血1例报告并文献复习[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):857-861. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.009

Cite this article as: Peng SY, Peng C, Zhong ZD, et al. Surgical resection combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for spontaneous rupture/hemorrhage of hepatocellular carcinoma in children: a report of one case and literature review[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(7):857-861. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.009