

· 指南与共识 ·

儿童肾母细胞瘤诊疗专家共识

中华医学会小儿外科学分会泌尿外科学组

通信作者:杨屹, Email: yangy2@sj-hospital.org

DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20190805-00479



开放科学

(资源服务)

标识码(OSID)

Expert Consensus on Pediatric Nephroblastoma

Group of Urological Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association

Corresponding author: Yang Yi, Email: yangy2@sj-hospital.org

DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20190805-00479



扫一扫下载指南原文

儿童肾脏恶性肿瘤约占全部儿童恶性肿瘤的 7%, 其中肾母细胞瘤(nephroblastomas) 又称威尔姆斯瘤(Wilms tumours, WT), 是 15 岁以下儿童最常见的肾脏肿瘤, 约占 90%^[1-2]。20 世纪 70 年代末以北美为代表的肾母细胞瘤国家研究组(National Wilms Tumor Study Group, NWTSG) 后改为儿童肿瘤研究协作组(Children's Oncology Group, COG) 和欧洲的儿童肿瘤国际协会(International Society of Pediatric Oncology, SIOP) 对肾母细胞瘤进行了一系列的临床研究。SIOP 主张在肾切除之前进行化疗, 而 COG 则主张先进行手术治疗, 这两种治疗方案均取得了良好的效果, 总体生存率类似。

过去 50 年中, 在外科手术、化疗、放疗等多学科协作努力下, 发达国家肾母细胞瘤的 5 年总体生存率可以超过 90%, 然而一些特殊类型的患儿, 如病理间变型、肿瘤复发的患儿, 还有双侧肾母细胞瘤和单侧高风险的肾母细胞瘤患儿的无事件生存率(event free survival, EFS) 仍然不高, 而且存在严重的远期并发症^[3-4]。2017 年中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会对儿童肾母细胞瘤的诊断和治疗发表了共识, 在此基础上中华医学会小儿外科学分会泌尿外科学组专家共同参加专题研讨会, 结合各自的临床经验和研究成果, 参考国内外相关文献, 主要就肾母细胞瘤的诊断和治疗, 特别是外科手术相关的一些问题达成以下共识。

一、肾母细胞瘤的诊断

(一) 病史、体征及辅助检查

1. 临床表现 肾母细胞瘤发病的高发年龄为 2~3 岁。大多数为单侧肿瘤, 5%~10% 为双侧肾母细胞瘤。最常见的临床表现为无痛性的腹部包

块。40% 的患儿存在腹痛, 18% 因肉眼血尿就诊, 24% 存在镜下血尿, 25% 存在高血压。10% 有发热、体重下降等非特异症状, 也可因为肺转移引起肺部症状而就诊, 或由于下腔静脉瘤栓造成的精索静脉曲张或者肝转移引起的腹痛就诊, 对于肾脏肿瘤的儿童需要仔细检查合并综合征的体征, 如虹膜缺失、发育迟缓、尿道下裂、偏身肥大等^[1,5]。约 5% 根据临床表现及影像学征象考虑为肾母细胞瘤的患儿最终诊断为其他疾病。

2. 实验室检查 血液检查包括血常规、血型、肾功能、肝功能、乳酸脱氢酶、凝血功能、血源性传染病检测。尿液检查包括尿常规、儿茶酚胺、尿代谢产物(尿高香草酸和苦杏仁酸)、尿蛋白定量。

3. 影像学检查 当怀疑有腹部包块时首选的超声检查可以提供肿物的来源器官、解剖学信息, 同时显示是否存在肾静脉、下腔静脉及右心房瘤栓。因为阿霉素具有累积心脏毒性, 因此所有计划接受第一次阿霉素治疗的患儿治疗前均需行心脏超声检查^[2]。当累积剂量达到 150 mg/m² 时, 需要复查心脏超声; 当累积剂量达到 200 mg/m² 时需要再次复查。术前行腹部增强 CT 或 MRI 及胸部 CT 平扫。间变型肾母细胞瘤需补充头部 MRI、全身骨扫描及骨髓穿刺。怀疑为肾透明细胞肉瘤需行全身骨扫描。怀疑肾横纹肌样瘤需完善头部 MRI 检查。建议行肾脏核素扫描评估肾脏功能。

4. 细针穿刺活检 可以用于验证影像学诊断, 但是并发症发生率为 1.6%, 包括肿瘤出血、破裂和针道复发^[2,7]。不建议常规细针穿刺活检, 当严重怀疑肾脏肿瘤为非肾母细胞瘤时, 可行细针穿刺活检或 Tru-cut 活检。应严格把握细针穿刺适应证,

主要适用于:①临床表现特殊,年龄 >6 岁、尿路感染或败血症、腰大肌炎症;年龄 <2 岁的肺转移患儿怀疑为肾脏横纹肌样瘤、肝外或肺外的转移;②影像学检查为非典型的肾母细胞瘤改变;③血清学检查发现高钙血症(怀疑为肾脏横纹肌样瘤)、乳酸脱氢酶升高(怀疑为神经母细胞瘤或恶性血液病变)。细针穿刺禁忌证:年龄 <6 个月婴儿及完全囊性肿瘤,建议直接手术^[1-2,6]。

(二)分期系统及分期(表1)

根据术前是否化疗而参照不同的分期系统。术前化疗的肾母细胞瘤参照 SIOP 分期系统分期,直接手术的肾母细胞瘤参照 COG 分期系统分期。需要注意的是术前细针穿刺活检 SIOP 归为Ⅱ期,而 COG 归为Ⅲ期;淋巴结转移及肿瘤术前或术中破溃,目前 SIOP 和 COG 均归为Ⅲ期^[1-2,8]。

(三)病理学检查

1. 大体表现 观察肿瘤是单发或者多发;肿瘤是否完整切除、是否破裂;肿瘤的质量、位置、颜色;肾脏和肿瘤的大小,长 $\times$ 宽 $\times$ 厚;肾门处血管和输尿管的清晰度,仔细观察肾静脉内有无瘤栓,是否完整切除瘤栓;仔细查找肾周和肾门淋巴结,分别标记。切面:选取包含肿瘤与肾脏、肾盂及肾窦交界处的最大剖面全部取材;观察肿瘤数量和肿瘤的长、宽、厚;包膜是否完整;颜色、质地、出血坏死区域的大小;多结节病灶需分别取材;非完整切除的标本需标注肿瘤边缘^[9-10]。

2. 病理分型 典型的肾母细胞瘤包含有三种组织类型成分:胚芽、上皮和间质。组织学分型是根据肿瘤最大切面组织切片中上述三种成分的比例进行分型。分为胚芽为主型、上皮为主型、间质为主型、

混合型。如果有坏死组织,则需将其去除之后再行计算^[10]。术前化疗可能会对最初的组织成分产生影响。如果肿瘤细胞完全坏死,没有可供诊断的肿瘤细胞为完全坏死型,提示肿瘤对化疗敏感,预后良好。

间变型肾母细胞瘤约占 5%~8%,间变的特征包括:细胞核大深染,出现不典型或多倍体的核分裂象^[1,12]。依赖于间变细胞的多少,将肾母细胞瘤分为预后良好和预后不良两种病理类型,并且分为局灶间变型和弥漫间变型^[10]。

3. 病理风险评估 根据术前是否化疗,参照不同的风险评估系统。表 2 所示术前是否化疗肾母细胞瘤的风险评估。

二、肾母细胞瘤的治疗

(一)治疗原则

目前主张手术治疗和化疗联合应用。如果可以完整切除肿瘤一般建议先手术;对于手术切除困难者,可以先化疗再手术;如果术前怀疑非肾母细胞瘤,建议先取活检,病理学检查确诊后再化疗。

(二)外科手术原则

1. 术前化疗 术前化疗可以使肿瘤体积缩小、降低肿瘤分期、减少并发症、降低术后治疗强度以及减少需要放疗的患儿。但是由于术前化疗再手术会使肿瘤重要的原始数据丢失,而且可能造成误诊(1%)。并且术前无论是否常规化疗,术后最终预后和生存率相似,目前建议在肿瘤可以完整切除的情况下可以直接手术。如果存在以下情况需要术前化疗:孤立肾的肾母细胞瘤、同时发生的双侧肾母细胞瘤、肝静脉水平以上的下腔静脉瘤栓、肿瘤侵及周围器官(如脾、胰腺或结肠,但不包括肾上腺),需要切

表 1 肾母细胞瘤分期系统

分期	COG 的肾母细胞瘤分期系统	SIOP 的肾母细胞瘤分期系统
I 期	肿瘤局限于肾脏且完整切除,切除前肿瘤没有破裂、活检。没有穿透肾包膜或累及肾窦血管	肿瘤局限于肾脏,若超出肾外肿瘤周围有假包膜包裹且完整切除;肿瘤可能突入到肾盂或输尿管,但没有侵袭肾盂或输尿管管壁;没有累及肾窦血管,可能累及肾内血管;如果肾窦和肾周脂肪的肿瘤组织已坏死则仍属于 I 期。允许行经皮细针穿刺活检
II 期	肿瘤侵入肾包膜外但完整切除,切缘外无肿瘤残存,肿瘤穿透肾包膜或侵袭肾窦血管	肿瘤超出肾外或穿透肾脏包膜和/或纤维假包膜,进入肾周脂肪但完整切除;肿瘤侵入肾窦和/或侵入肾实质外的血管和淋巴管,但以一个整体完整切除;肿瘤浸润邻近器官或腔静脉,但完全切除。允许行经皮细针穿刺活检
III 期	术后存在肉眼或镜下可见的肿瘤残存,包括不能手术切除的肿瘤、切缘外阳性、术中肿瘤溢出、区域淋巴结转移、腹膜细胞学阳性、横断肿瘤瘤栓。肿瘤切除前破裂或活检	未完整切除肿瘤,切缘外阳性(术后肉眼或镜下可见肿瘤残存);累及任何腹部淋巴结;术前或术中肿瘤破裂;肿瘤穿透腹膜表面;腹膜表面肿瘤种植;肿瘤瘤栓非整块取出,横断切除或分数块切除;术前化疗或手术前,肿瘤进行过手术活检(楔形或开放式活检)
IV 期	血源性转移或腹部范围外的淋巴结转移(如肺、肝、骨、脑)	血源性转移(肺、肝、骨、脑等)或腹部范围外的淋巴结转移
V 期	诊断时存在双侧肾母细胞瘤	诊断时存在双侧肾母细胞瘤,需要对双侧肿瘤分别进行分期

注:COG,儿童肿瘤研究协作组;SIOP,儿童肿瘤国际协会

除其他器官才能切除肾肿瘤、不能手术的肾母细胞瘤、广泛的肺转移导致的肺部损害。对于术前考虑肿瘤破裂且生命体征平稳的病例也建议术前化疗。

表 2 肾母细胞瘤组织学风险评估

风险程度	术前化疗	术后化疗
低风险	囊性部分分化性肾母细胞瘤 完全坏死型肾母细胞瘤	囊性部分分化性肾母细胞瘤 -
中等风险	肾母细胞瘤-上皮型 肾母细胞瘤-间质型 肾母细胞瘤-混合型 肾母细胞瘤-退化型 肾母细胞瘤-局灶间变型	非间变的肾母细胞瘤 肾母细胞瘤-局灶间变型 - - -
高风险	肾母细胞瘤-胚芽型 肾母细胞瘤-弥漫间变型	肾母细胞瘤-弥漫间变型 -

2. 术前化疗方案 对于 I ~ III 期患儿术前给予 4~6 周的长春新碱 (1.5 mg/m^2 , 最大剂量 2 mg , 1 次/周) + 更生霉素 ($45 \mu\text{g/kg}$, 最大剂量 2 mg , 第一周和第三周给药) 化疗。<12 个月或 <12 kg 的患儿可酌情减量给药^[2]。详见表 3。

表 3 低龄(<12 个月)肾母细胞瘤患儿化疗剂量

体重(kg)	长春新碱	更生霉素
<5 (按 66% 公斤体重计算剂量)	0.033 mg/kg	-
5~12	0.05 mg/kg	30 $\mu\text{g/kg}$
≥12	1.5 mg/m ²	45 $\mu\text{g/kg}$

3. 单侧肾母细胞瘤手术原则 ①推荐经腹或胸腹切口, 不推荐经腰部切口, 因为不能完全显露肾脏; 切口要足够大, 避免挤压肿瘤而破裂, 尽可能切除所有病变; ②对于可切除的肿物不推荐行术前或术中活检, 因为会使肿瘤分期升高; ③在安全前提下, 推荐首先处理肾蒂, 减少手术操作挤压肿瘤血源性转移的机会, 如果操作困难, 也可以先游离肿物, 最后切断肾蒂; ④手术要切除整个肾脏和输尿管, 但避免过于广泛和毁损性手术, 若肿瘤与邻近器官相连, 如果可以通过切除少许邻近器官而达到完整切除肿瘤的目的则可进行, 反之仅进行活检, 明确诊断后先化疗再手术, 尽可能低位结扎输尿管; ⑤如果最初的影像学检查提示对侧肾脏正常, 术中不推荐探查对侧肾脏; 肾静脉内的短瘤栓可以同肾静脉一同切除, 肝静脉水平以下的腔静脉瘤栓通过腔静脉切口取栓, 术中暂时阻断下腔静脉远近端和对侧肾静脉, 切开血管壁切除瘤栓; 肝静脉水平以上的瘤栓需要体外循环; 广泛浸润腔静脉壁的瘤栓需要评估风险和收益, 推荐选择放疗; ⑥如果可以保证肿瘤和肾上腺之间切缘安全, 可以保留肾上腺, 若二者之间界限不清不必强行保留肾上腺; ⑦术中仔细探查肾门、

腹主动脉旁及对侧肾门周围淋巴结, 即使不怀疑淋巴结有问题, 术中也必须行淋巴结活检, 淋巴结活检数量应 ≥ 7 枚, 但不需要行根治性淋巴结清除; ⑧即使是 IV 期(例如肺转移), 也应考虑切除局部的肾肿瘤; ⑨需要用钛夹标记怀疑有肿瘤残余的瘤床边缘和残留的肿瘤; ⑩手术探查时应由远及近, 避免将肿瘤细胞带至其他部位造成肿瘤播散, 术中如果肿瘤破溃, 需用纱布覆盖包裹, 避免肿瘤种植转移; 肿瘤切除后更换手套, 瘤床用大量蒸馏水冲洗浸泡, 消灭可能脱落的肿瘤细胞。

4. 腹腔镜辅助肾母细胞瘤切除术 虽然目前一些研究表明, 在有经验的治疗中心和高选择性病例中, 腹腔镜或机器人辅助下经腹肾母细胞瘤切除术可以获得与传统开放手术相同的治疗效果, 但仍然推荐选择开放手术^[11]。

腹腔镜辅助肾母细胞瘤切除术仍然要遵循肿瘤手术的原则^[2], 包括: ①淋巴结活检数量应 ≥ 7 枚; ②肿瘤位于中心, 周边有外观正常的肾组织; ③取出标本时切口要足够大, 完整取出肿瘤, 减少肿瘤破裂和扩散的风险; ④如果需要行保留肾单位手术, 可能还需行开放手术; 手术最好在有经验的治疗团队治疗。腹腔镜辅助肾母细胞瘤切除术禁忌证: ①肿瘤浸润到肾外结构或者超过同侧脊柱边缘; ②肾静脉或腔静脉有瘤栓; ③肿瘤对化疗没有反应, 有破裂的风险。

5. 保留肾单位的手术 除孤立肾、双侧肾母细胞瘤、马蹄肾以及患有 Denys-Drash 或 Frasier 综合征的患儿需常规行保留肾单位手术外, 建议对高选择性单侧肾母细胞瘤病例行保留肾单位的手术, 需要在保留肾功能和肿瘤复发风险之间权衡。不常规推荐该术式, 如果选择该术式, 需符合下述所有标准^[2], 并需术前与患儿家长充分沟通。①肿瘤位于肾脏一极或者肾脏中部的边缘, 没有侵袭周围器官; ②诊断时肿瘤的体积 < 300 ml, 肿瘤体积小, 的情况下, 淋巴结阳性的概率仅为 2%; ③术前肿瘤没有破裂, 没有做过活检; ④术前影像学检查没有提示肾盂内肿瘤; ⑤肾静脉或腔静脉内没有瘤栓; ⑥没有多发的肿瘤病灶; ⑦手术可以保证切缘阴性; ⑧残余肾脏有一定的功能, 在保证切缘健康的情况下至少保留了 66% 的肾脏组织, 这样可以对抗残肾术后高滤过。

如果保留肾单位手术后切缘为阳性(在切除的边缘发现肾源性残余不认为是切缘阳性), 则需术后放疗预防局部复发; 如果淋巴结为阳性, 术后需加放

疗,而不必再次完整切除肾脏;如果病理学检查结果为预后不良型(如弥漫间变型),则需再次手术完整切除肾脏,然后放疗;如果切除标本中有肾母细胞瘤病组织成分,提示残肾有发生异时性肾母细胞瘤的可能,需要密切随访。

6. 自体肾移植 适合于孤立肾,巨大或复杂的肾脏肿瘤,以及需行保肾手术,但常规手术无法完成的罕见病例。

7. 肾动脉栓塞 术前经导管行肾动脉化疗药灌注及栓塞联合全身化疗可以辅助治疗一些不可切除的、转移的或弥漫间变型肾母细胞瘤的病例^[12]。

8. 双侧肾母细胞瘤的治疗 双侧肾母细胞瘤约占肾母细胞瘤患儿的 5%~13%^[1-2,12]。诊断为双侧肾母细胞瘤的患儿都需要检查是否存在遗传综合征。总体原则是先化疗,尽可能降低肿瘤体积,行保留肾单位手术,术后根据最高组织类型和肿瘤局部分期调整辅助化疗方案。术前行 6~12 周新辅助化疗(AV 或 AVD 方案),4~8 周后评估化疗反应。如果化疗后肿瘤体积减少<50%或肿瘤仍然不能完整切除,建议行病理学活检。化疗疗程不建议超过 12 周,如果化疗没有反应也不建议继续延长化疗或改变化疗方案,许多患儿化疗无反应是由于肿瘤为与 WT1 基因突变有关的基质型,出现化疗诱导的分化(横纹肌样瘤的分化),或者为预后不好的组织类型,建议手术。如果化疗后重新评估需要手术切除双侧肾脏,则建议取活检确定组织类型,如果活检结果显示对第一次化疗反应不足或存在间变,则选择应用更强烈的治疗。根据肿瘤的大小、位置和对化疗的反应决定双侧同时还是依次手术。大多数病例适合行保留肾单位的肿瘤切除术。①若肿瘤体积小,可双侧同时手术,或先做肿瘤负荷小的一侧;②如果一侧切除肿瘤后保留的肾脏有足够功能,肿瘤侵犯部分小于整个肾脏体积的 1/3,另一侧肾脏被肿瘤广泛侵袭,可以做一侧肿瘤切除,另一侧患肾行根治切除;③若肿瘤体积大,通常先行困难侧,以便在第二次手术前了解还残留多少肾功能;一般二次手术间隔不超过 2 个术后化疗疗程;④特殊情况

下可以进行自体肾移植,但是存在肉眼难以区分的肿瘤和正常肾组织,可能需要进行冰冻病理学检查;⑤一些罕见病例可能需要行双侧肾脏切除术,要尽可能保留肾上腺;在肾切除的同时留置血液透析管或腹膜透析管,无瘤生存 2 年后可以考虑肾移植,同样 Denys-Drash 综合征合并肾母细胞瘤需要双侧肾切除的患儿异体肾移植也推迟到完成初始治疗的 1~2 年之后。

(三)术后化疗、放疗

术后常规化疗方案取决于临床分期以及病理分型。以下情况可以不化疗:①术前遵循 SIOP 化疗方案,术后病理学诊断为完全坏死型;②年龄<2 岁、I 期、预后良好型、肿瘤重量<550 g 的患儿,并且不存在 1p/16q 杂合缺失;③新生儿期肾母细胞瘤。如果肾肿瘤病理和怀疑淋巴结转移的病理学检查结果不一致,要按风险最高的病理学检查结果进行治疗。临床分期Ⅲ期以及术前未化疗存在间变的和术前化疗的Ⅱ期弥漫间变的患儿需要进行局部放疗。肿瘤泄露累及整个腹腔则需要行全腹部放疗^[1-2]。术后化疗方案见表 4、表 5。

(四)Ⅳ期肾母细胞瘤的治疗

1. 肺结节处理 术前化疗:①直径 1~2 mm 的肺结节不定义为肺转移,推荐术前应用长春新碱及更生霉素化疗 4 周,肾肿瘤切除手术前再次行肺部 CT 检查评估;②直径 3~5 mm 的肺结节为肺转移病灶,推荐术前应用长春新碱、更生霉素、阿霉素化疗 6 周后再次评估;完全反应者继续同样的化疗无需肺放疗;有残余肺部病变者,无论是否可能,都推荐切除肺转移病灶;如果不能完全切除,则切掉有代表性的可切除的结节,以指导术后治疗;如果切除病灶的病理学检查结果为坏死的或无活性的肿瘤组织,则和治疗局部肿瘤方案一致;如果病理学检查结果为有活性的或恶性的转移组织或无法取活检,则根据局部肿瘤分期、病理分型和完全或不完全切除肺转移结节,按四期进行治疗;③直径≥5 mm 的肺结节为肺转移病灶,术前应用 AVD 方案化疗,肾肿瘤切除手术前行再次评估。对于有残余病变者,在

表 4 术前常规化疗的Ⅰ~Ⅲ期肾母细胞瘤术后化疗方案

分期	低风险(仅完全坏死型)	中等风险(术前常规化疗后肿瘤体积)		高风险	
		≤500 ml	>500 ml	胚芽型	弥漫间变型
I 期	无	AV1	AV1	AVD	AVD
II 期	AV2	AV2	AVD	HR-1	HR-1+腰部 RT
III 期	AV2	AV2+RT	AVD+RT	HR-1+RT	HR-1+RT

注:A,更生霉素;V,长春新碱;D,阿霉素;AV1,更生霉素+长春新碱×4周;AV2,长春新碱+更生霉素×27周;AVD,更生霉素+长春新碱+阿霉素×27周;HR-1,VP16+卡铂+环磷酰胺+阿霉素×34周;RT,放疗

表 5 术前未接受化疗的 I~III 期肾母细胞瘤术后化疗方案

分期	组织学类型	年龄	肿瘤重量	1p/16q 杂合缺失	化疗	放疗
I 期	FH	<2 岁	<550 g	-	-	-
		<2 岁	<550 g	+	EE4A	-
		<2 岁	≥550 g	-	EE4A	-
		<2 岁	≥550 g	+	DD4A	-
		≥2 岁	全部 ^a	-	EE4A	-
		≥2 岁	全部 ^a	+	DD4A	-
II 期	FA/DA	全部 ^a	全部 ^a	全部 ^a	DD4A	局部
	FH	全部 ^a	全部 ^a	-	EE4A	-
		全部 ^a	全部 ^a	+	DD4A	-
	FA	全部 ^a	全部 ^a	全部 ^a	DD4A	局部
III 期	DA	全部 ^a	全部 ^a	全部 ^a	I	局部
	FH	全部 ^a	全部 ^a	-	DD4A	局部
		全部 ^a	全部 ^a	+	M	局部
	FA	全部 ^a	全部 ^a	全部 ^a	DD4A	局部
	DA	全部 ^a	全部 ^a	全部 ^a	I	局部

注:^a,此组织学类型不需按照年龄\肿瘤重量\还有 1p/16q 杂合缺失分成亚组;FH,预后良好型;FA,局灶间变型;DA,弥漫间变型;EE4A,EE4A 方案(长春新碱+更生霉素)×18 周;DD4A,DD4A 方案(长春新碱+更生霉素+多柔比星)×24 周;I,I 方案(根治性肾切除术后,长春新碱+多柔比星+环磷酰胺+依托泊苷)×24 周;M,M 方案(长春新碱+更生霉素+多柔比星+环磷酰胺+依托泊苷+放疗)

可行性、安全性和无远期并发症的前提下手术切除转移病灶。

术后化疗:①若肺部 CT 检查提示无结节,术后依照局部肿瘤分期和病理学检查结果进行治疗;术后 2 年内每 8~12 周复查肺部 CT;②对于持续存在和增大的肺结节,尽可能再次手术切除残余病灶;如果切除病灶的病理学检查结果为坏死的或无活性的肿瘤组织,手术完整切除,无需肺部放疗,按照治疗局部肿瘤分期和病理学检查结果进行治疗;如果转移灶内存在有活性的肿瘤组织,推荐放疗;③如果无法取活检,则按照局部肿瘤的病理学检查结果进行治疗;针对预后良好型的肾母细胞瘤和孤立的肺转移结节,建议行 DD4A 方案治疗 6 周,如果肺结节完全反应的患儿继续相同的化疗方案,无需放疗;肺结节完全无反应或者存在 1p/16q 杂合缺失的患儿,接受肺部放疗和 4 个疗程的 M 方案。

2. 肝脏 存在肝转移不是 IV 期肾母细胞瘤预后不良的独立因素^[1]。如果为孤立性转移病灶,在化疗之后可以做楔形切除,在有可能进一步化疗前不建议做广泛毁坏性切除。

3. 其他部位转移病灶的处理 术前 AVD 方案化疗肾肿瘤切除手术前再次评估,在非破坏性手术或丧失重要器官功能的情况下完全切除转移病灶。不建议在术前化疗后转移病灶仍然进展的情况做手术。

(五)复发性肾母细胞瘤

根据第一次化疗方案和组织病理学类型将复发性肾母细胞瘤分为:标准风险(非间变型),仅用 AV 方案治疗后复发,生存率 70%~80%;高风险(非间

变型),用 3 种或更多种药物治疗后复发,生存率 40%~50%;极高风险型(间变或胚芽型),生存率仅 10%。术后第一年内复发预后不好。对于第一次复发病例,无论是转移还是局部病灶,大部分均可切除。对于复发肾母细胞瘤的处理原则:首选二线化疗药物,但是晚期发现(>术后 2 年)的孤立肺结节或中枢神经系统的转移建议首选手术治疗;不建议对化疗下仍然进展的转移病变行手术治疗,但是如果是单一转移灶可以考虑手术切除;如果放疗区域出现复发,手术是最有效的治疗方法;对侧肾母细胞瘤复发(异时性肾母细胞瘤),建议有经验的手术小组于肿瘤化疗缩小后手术。

三、随访

对于完成肾母细胞瘤治疗的患儿,术后第一年至第二年,每 3 个月复诊 1 次;术后第三年每 4 个月复诊 1 次;术后第四年每半年复诊 1 次;术后第五年每年复诊 1 次。复诊内容包括肾脏及肝胆脾 B 型超声和胸部 X 线正侧位片。术后第五年后复诊不做硬性要求。

近 1/4 存活的患儿会因为治疗方式产生的并发症影响远期的健康状况,包括肾功能不全、不育、心脏毒性、限制性肺疾病和产生继发性恶性肿瘤。肾功能不全的危险因素主要包括放疗、双侧肾母细胞瘤以及合并其他疾病的综合征(如 Denys-Drash 和 Frasier 综合征)。1%的单侧肾母细胞瘤和 10%的双侧病变在 20 年的随访过程中发生终末期肾衰竭。腹部接受放疗的女性患儿成年后在妊娠期合并高血压、早产、胎位不正的发生率更高,而且与放疗剂量

相关。接受含有环磷酰胺化疗方案化疗的患儿,无论男女生育能力都会受到影响。充血性心力衰竭和阿霉素的累积剂量、肺部放疗和左侧腹部放疗相关。肺部放疗的远期副作用包括肺炎、限制性肺疾病、脊柱侧弯、肺活量降低和继发性肿瘤。肺部放疗可能增加 40 岁以下浸润性乳腺癌的发病率^[1,12]。因此,对于肾母细胞瘤患儿建议长期随访,关注远期并发症的发生及处理。

随着时间进展,肾母细胞瘤的治疗模式也在发生演变。从 19 世纪的仅仅手术治疗,发展到 20 世纪初引入放疗,再到 20 世纪 60 年代引入化疗,肾母细胞瘤患儿的总体生存率已从 30% 上升至 90%,治疗目标从提高生存率转变为降低患儿的远期不良反应。开展肿瘤生物学检测,筛选高危患儿,建立规范的全国多中心临床研究,希望能优化我国对肾母细胞瘤患儿的有效治疗。

执笔人:杨屹、刘鑫(中国医科大学附属盛京医院)

参与本共识讨论的专家(按单位及姓名首字母拼音排序):安徽省儿童医院(潮敏);重庆医科大学附属儿童医院(何大维);复旦大学附属儿科医院(王翔);福建省立医院(徐迪);广西医科大学第一附属医院(陈超);广州市妇女儿童医疗中心(贾炜);华中科技大学同济医学院附属协和医院(童强松);河北省儿童医院(史丽萍);河北医科大学第二医院(薛文勇);杭州美中宜和妇儿医院(徐珊);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周学锋);湖南省儿童医院(赵天望);江西省儿童医院(吴文波);昆明市儿童医院(严兵);南京市儿童医院(郭云飞);宁夏医科大学总医院(周雪鸿);青岛大学附属医院(张虹);首都儿科研究所附属儿童医院(白东升);上海市儿童医院(陈方);上海交通大学医学院附属新华医院(耿红全);深圳市儿童医院(李守林);四川大学华西医院(马学);首都医科大学附属北京儿童医院(宋宏程);上海儿童医学中心(孙杰);首都医科大学附属北京儿童医院(孙宁);四川省人民医院(唐耘熳);山东省立医院(吴荣德);苏州大学附属儿童医院(严向明);首都医科大学附属北京儿童医院(张维平);山西省儿童医院 山西省妇幼保健院(张旭辉);天津市儿童医院(关勇);乌鲁木齐市第一医院(李学雄);西安交通大学第二附属医院(吴宣林);西安市儿童医院(张敬梯);遵义医科大学附属医院(马洪);郑州大学第一附属医院(文建国);中国医科大学附属盛京医院(杨屹);郑州大学附属儿童医院(杨艳芳);中山大学附属第一医院(周李)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Wilms tumor and other childhood kidney tumors treatment (PDQ®): health professional version [EB/OL]. (2002) [2020-02-18]. <https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq>.
- [2] Vujanić GM, Gessler M, Ooms AHAG, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol [J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(11): 693-701. DOI: 10.1038/s41585-018-0100-3.
- [3] Gratas EJ, Dome JS, Jennings LJ, et al. Association of chromosome 1q gain with inferior survival in favorable-histology wilms tumor; a report from the children's oncology group [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(26): 3189-3194. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1140.
- [4] Wong KF, Reulen RC, Winter DL, et al. Risk of adverse health and social outcomes up to 50 years after wilms tumor; the British childhood cancer survivor study [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15): 1772-1779. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.4344.
- [5] Scott RH, Stiller CA, Walker L, et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour [J]. J Med Genet, 2006, 43(9): 705-715. DOI: 10.1136/jmg.2006.041723.
- [6] Prasad M, Vora T, Agarwala S, et al. Management of wilms tumor; ICMR consensus document [J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(6): 437-445. DOI: 10.1007/s12098-017-2305-5.
- [7] Vujanić GM, Kelsey A, Mitchell C, et al. The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: Results of the UKCCSG Wilms tumor study 3 [J]. Med Pediatr Oncol, 2003, 40(1): 18-22. DOI: 10.1002/mpo.10216.
- [8] Lopes RI, Lorenzo A. Recent advances in the management of Wilms' tumor [J]. F1000Res, 2017, 6: 670. DOI: 10.12688/f1000research.10760.1.
- [9] Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ, et al. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 47(3): 260-267. DOI: 10.1002/pbc.20891.
- [10] 杨文萍, 武海燕, 张文, 等. 儿童肾母细胞瘤病理诊断共识 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(3): 149-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.002.
Yang WP, Wu HY, Zhang W, et al. Pathological diagnosis of renal blastoma in children [J]. Chin J Pathol, 2017, 46(3): 149-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.002.
- [11] Galazka P, Czyzewski K, Marjanska A, et al. Minimally invasive surgery in pediatric oncology: proposal of guidelines [J]. Anticancer Res, 2019, 39(11): 5853-5859. DOI: 10.21873/anticancer.13789.
- [12] Marry M, van den Heuvel-Eibrink. WILMS TUMOR [M]. Brisbane: Codon Publications, 2016: 95-112. DOI: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.wt.2016>.

(收稿日期: 2019-08-05)