



## 儿童肝母细胞瘤预后影响因素分析

梁煜, 高鸿翔, 单禹华, 谢晨捷, 徐敏, 顾松

引用本文:

梁煜,高鸿翔,单禹华,谢晨捷,徐敏,顾松. 儿童肝母细胞瘤预后影响因素分析[J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 338-345.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220452>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 肝细胞癌患者经动脉化疗栓塞治疗后长期生存的影响因素分析

Analysis of prognostic factors affecting long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization

中国临床医学. 2022, 29(3): 389-395 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212470>

#### 原发性肝细胞肝癌射频消融术前血清HBeAg水平与术后复发的相关性

Correlationship between preoperative serum HBeAg level and tumor recurrence after radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2016, 23(6): 705-709 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160832>

#### 基于单中心的血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析

Clinical characteristics and prognosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma based on single clinical center

中国临床医学. 2019, 26(1): 1-5 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181275>

#### IgD型多发性骨髓瘤临床特征、新药治疗效果及预后分析

Analysis of clinical characteristics of IgD multiple myeloma and effect of novel agents on prognosis of patients

中国临床医学. 2022, 29(3): 415-420 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220527>

#### 中央型占位对术后N<sub>2</sub>非小细胞肺癌患者预后的影响

Impact of central location on postoperative prognosis of N<sub>2</sub> non-small-cell lung cancer

中国临床医学. 2021, 28(4): 544-549 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210313>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220452

· 论 著 ·

## 儿童肝母细胞瘤预后影响因素分析



梁煜, 高鸿翔, 单禹华, 谢晨捷, 徐敏, 顾松\*

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心普外科, 上海 200127

引用本文 梁煜, 高鸿翔, 单禹华, 等. 儿童肝母细胞瘤预后影响因素分析[J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 338-345.  
LIANG Y, GAO H X, SHAN Y H, et al. Analysis of prognostic factors in children with hepatoblastoma[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(3): 338-345.

**[摘要]** **目的** 探讨儿童肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 的预后影响因素。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2019 年 1 月首诊于上海儿童医学中心普外科的 120 例 HB 患儿的临床资料, 记录患儿年龄、性别、PRETEXT 分期、病理类型、远处转移、血清甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 水平、乳酸脱氢酶与白蛋白比值 (lactate dehydrogenase to albumin ratio, LAR) 水平、治疗方案及治疗后随访结果。根据上海儿童医学中心危险度分层标准, 分为标准危险组 ( $n=39$ ) 和高度危险组 ( $n=81$ ), 并采用不同的化疗方案。采用单因素分析和多因素分析方法分析影响儿童 HB 无事件生存期和总体生存期的危险因素。**结果** 120 例患儿中, 男性 73 例, 女性 47 例; 发病中位年龄为 16 个月, 3 岁以内患儿 103 例, 3 岁以上患儿 17 例; 伴远处转移为 20 例, 不伴远处转移为 100 例; 血清 AFP $\leq 100$  ng/mL 为 2 例, AFP $> 100$  ng/mL 为 118 例; LAR $\leq 31.6$  为 92 例, LAR $> 31.6$  为 28 例。随访中位时间为 29.0 (10.3, 62.8) 个月, 患儿 5 年无事件生存率 (event-free survival, EFS) 和 5 年总体生存率 (overall survival, OS) 分别为 79.8% $\pm$ 4.1% 和 84.9% $\pm$ 3.7%。多因素回归分析表明, 影响 HB 患儿预后独立危险因素包括年龄 (EFS: HR=1.029, 95%CI 1.015~1.042; OS: HR=1.030, 95%CI 1.014~1.046)、AFP $\leq 100$  ng/mL (EFS: HR=18.10, 95%CI 3.20~102.53; OS: HR=19.82, 95%CI 3.26~120.56)、伴远处转移 (EFS: HR=3.13, 95%CI 1.07~9.20; OS: HR=4.36, 95%CI 1.22~15.60) 以及 LAR $> 31.6$  (EFS: HR=5.77, 95%CI 1.89~17.66; OS: HR=7.69, 95%CI 1.91~31.02), 均  $P<0.05$ 。**结论** HB 患儿发病年龄增加、肿瘤远处转移、AFP $\leq 100$  ng/mL、LAR $> 31.6$  是影响 HB 预后独立危险因素, LAR 值可作为一种新的判断儿童 HB 预后的生物标志物。

**[关键词]** 肝母细胞瘤; 预后影响因素; 乳酸脱氢酶与白蛋白比值; 生物标志物

**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** A

### Analysis of prognostic factors in children with hepatoblastoma

LIANG Yu, GAO Hong-xiang, SHAN Yu-hua, XIE Chen-jie, XU Min, GU Song\*

Department of General Surgery, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the prognostic factors of children with hepatoblastoma. **Methods** A retrospective analysis was performed on 120 children with hepatoblastoma who were newly diagnosed in Shanghai Children's Medical Center from January 2011 to January 2019. The age, gender, PRETEXT stage, pathological type, distant metastasis, serum AFP at admission, therapy protocols and follow-up were recorded. According to the Shanghai Children's Medical Center risk stratification, all patients were divided into standard ( $n=39$ ) and high-risk groups ( $n=81$ ) and received different chemotherapy protocols. Univariate and multivariate analysis were used to study the risk factors involving event-free survival and overall survival in children with hepatoblastoma. **Results** Among the 120 cases, 73 cases were male and 47 cases were female; the median age of onset was 16 months, 103 cases were under 3 years old, and 17 cases were over 3 years old. There were 20 cases with distant metastasis and 100 cases without distant metastasis. There

**[收稿日期]** 2022-03-17 **[接受日期]** 2022-04-14

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82072375), 国家临床重点专科建设项目 (2021), 上海申康医院发展中心“促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划”项目 (SHDC2020CR2061B). Supported by the National Natural Science Foundation of China (82072375), National Key Clinical Speciality Project (2021) and Project for Three-Year-Plan for Promoting Clinical Skills and Clinical Innovation Ability of Municipal Hospitals of Shanghai Shen-Kang Hospital Development Center (SHDC2020CR2061B).

**[作者简介]** 梁煜, 硕士生. E-mail: yuliang7210@139.com

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-38626161, E-mail: gusong@shsmu.edu.cn

were 2 cases with serum AFP $\leq$ 100 ng/mL and 118 cases with AFP $>$ 100 ng/mL. There were 92 cases with preoperative LAR (lactate dehydrogenase to albumin ratio)  $\leq$  31.6 and 28 cases with LAR $>$ 31.6. The follow-up time was 29.0 (10.3, 62.8) months, and the 5-year event-free survival (EFS) and 5-year overall survival (OS) rates were 79.8% $\pm$ 4.1% and 84.9% $\pm$ 3.7%, respectively. Multivariate regression analysis showed that independent prognostic factors for children with hepatoblastoma included age (HR=1.029, 95%CI 1.015-1.042 for EFS; HR=1.030, 95%CI 1.014-1.046 for OS), AFP $\leq$ 100 ng/mL at admission (HR=18.10, 95%CI 3.20-102.53 for EFS; HR=19.82, 95%CI 3.26-120.56 for OS), with distant metastasis (HR=3.13, 95%CI 1.07-9.20 for EFS; HR=4.36, 95%CI 1.22-15.60 for OS) and LAR $>$  31.6 (HR=5.77, 95%CI 1.89-17.66 for EFS; HR=7.69, 95%CI 1.91-31.02 for OS), all  $P<$ 0.05. **Conclusion** Age, distant metastasis, AFP $\leq$ 100 ng/mL at admission, and LAR $>$ 31.6 were independent risk factors involving the prognosis of patients with hepatoblastoma, and LAR can be used as a new prognostic biomarker for children with hepatoblastoma.

**[Key Words]** hepatoblastoma; prognostic factors; lactate dehydrogenase to albumin ratio; biomarker

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是一种罕见的恶性肿瘤, 发病率为 (1.5~2.0) /100 万, 发病年龄多为 3 岁以内, 约占 80%<sup>[1]</sup>。HB 起源于胚胎发育过程中肝脏上皮多能祖细胞的异常分化<sup>[2]</sup>, 组织学分类上, 主要分为上皮型和上皮间叶混合型<sup>[3]</sup>。由于手术和辅助化疗手段的不断改进, HB 的 5 年总体生存率 (overall survival, OS) 从 20 世纪 70 年代的 30% 提升至目前约 80%<sup>[2]</sup>。

随着世界范围内临床和基础研究<sup>[4-5]</sup>的深入, 已明确许多与 HB 相关的预后影响因素, 如甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 水平、诊断时年龄、PRETEXT 分期及远处转移等, 并发现越来越多可能影响 HB 患儿预后的危险因素<sup>[6-7]</sup>。乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 在多种肿瘤中升高, 但由于其灵敏度和特异度较低, 不能作为诊断和预后的判断标志物, 而乳酸脱氢酶与白蛋白比值 (lactate dehydrogenase to albumin ratio, LAR) 作为一种新的肿瘤预后标志物逐渐被学者认识。

本研究对 2011 年 1 月至 2019 年 1 月首诊于上海儿童医学中心普外科的 HB 患儿进行回顾性分析, 归纳患儿的临床特征、治疗及预后情况, 探讨影响 HB 预后的危险因素, 发现 LAR 是影响 HB 患儿预后的独立危险因素, 可作为评估患儿预后的重要生物标志物, 从而为术前判断 HB 患儿预后提供一定的参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2011 年 1 月至 2019

年 1 月在上海儿童医学中心普外科接受诊治的 120 例 HB 患儿的临床资料。根据上海儿童医学中心危险度分层标准, 分为标准危险组 ( $n=39$ ) 和高度危险组 ( $n=81$ ), 并采用不同的化疗方案。

纳入标准: (1) 就诊于我院门诊 HB 患儿 (年龄 $<$ 18 岁); (2) 经影像学及病理学检查确诊; (3) 有胸、腹部增强 CT, 腹部彩超, 腹部 MRI 检查随访记录。排除标准: (1) 非我院首诊患儿; (2) 临床资料和随访检查缺失患儿。从数据库中收集患儿有关的人口学特征、手术、门诊随访及电话随访等资料。本研究遵循赫尔辛基宣言, 已通过上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心伦理委员会批准 (SCMCIRB-K2017004)。

1.2 观察指标及定义 完善血清 LDH、白蛋白、铁蛋白、AFP、血常规等血生化检查。完全缓解: 体格检查和 CT 或 MRI 显示肿瘤完全消失, 且 AFP 正常 4 周以上。复发: 经病理活检证实; 清晰的影像显示肿瘤复发, AFP 在 4 周内增加 3 倍。部分缓解: 肿瘤缩小 $\geq$ 50%, 无新发进展的证据。疾病稳定: 肿瘤缩小 $<$ 50%, 无任何肿瘤扩大或新的病变。疾病进展: 肿瘤增大 $\geq$ 25% 或有新发肿瘤或 AFP 升高<sup>[8]</sup>。无事件生存期 (event-free survival, EFS): 患儿确诊入组后未发生肿瘤进展、复发、远处转移及疾病相关死亡的时间。总体生存期 (overall survival, OS): 从患儿确诊入组至发生疾病相关死亡的时间。早期死亡率: 为出院前院内死亡; 晚期死亡: 出院后随访期间死亡<sup>[9]</sup>。血清 AFP、LDH、白蛋白 (albumin,

ALB)测定值为入院首次外周血化验结果。

1.3 诊断及治疗 我院首诊HB患儿诊治流程见图1。诊断依据:HB通过综合实验室检查(AFP水平)、影像学检查(腹部增强CT检查)和病理学(免疫组织化学检测、组织学分型等)。所有确诊患儿均经过HB活检或手术切除。危险度分层方案:参考国际儿童肝肿瘤协作组(International Childhood Liver Tumor Strategy Group, SIOPEL)制定的PRETEXT分期和北美儿童肿瘤协作组COG Evans分期,结合我院情况及临床应用实际,制定上海儿童医学中心危险度分层标准SCMC-2011<sup>[10]</sup>,即标准危险组为肿瘤局限于肝脏(PRETEXT I期或II期)且肿瘤可切除,AFP>100 ng/mL。高度危险组为肿瘤转移或PRETEXT III或IV期,门静脉受累(P+)、下腔静脉或肝静脉受累(V+)、肝外腹内疾病(E+)或AFP≤100 ng/mL。

治疗策略:若肿瘤可I期切除则采用直接切

除,术后依据病理类型决定是否继续化疗,单纯胎儿型可不予化疗。若肿瘤不可I期切除则采用新辅助化疗方式,必要时行肝移植治疗。化疗方案:标准危险组,手术完整切除肿瘤后予以C5V方案化疗(顺铂+5-氟尿嘧啶+长春新碱)长程化疗,每2个化疗周期评估原发灶及转移灶(血清AFP及胸腹部CT)。高度危险组,活检手术后予以C5VD方案化疗(顺铂+5-氟尿嘧啶+长春新碱+阿霉素)4个疗程,其中每2个疗程予以评估,若可切除则行手术切除,术后予以ICE方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)继续化疗;若C5VD方案4程化疗后仍不可切除则建议行肝移植手术,术后继续予以ICE方案,当疾病进展或对C5VD没有反应时,患者将放弃方案,则接受个体化治疗计划。各治疗方案均以原发灶或转移灶完全消失且血清AFP恢复至正常水平为止。

1.4 随访方法 AFP、胸腹平片、腹部超声;术

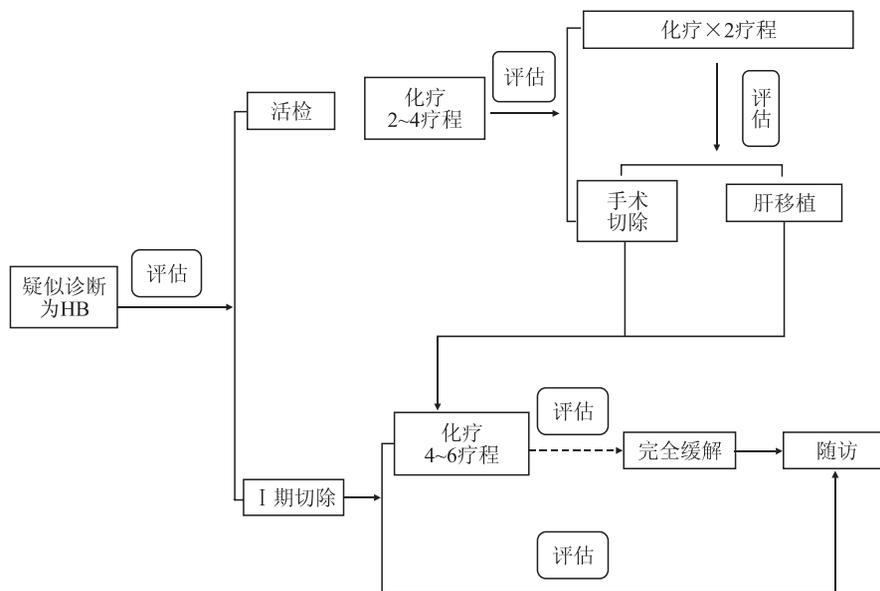


图1 我院首诊HB患儿诊治流程图

后第1年,1月/次;术后2~3年,6月/次;术后4~5年,12月/次。胸部增强CT:肺转移瘤患儿术后随访需要行胸部增强CT检查,术后第1年,3月/次;术后第2年,4月/次;术后第3~4年,6月/次。听力、心脏彩超及心电图检查:应用铂类患儿进行听力、心脏彩超及心电图检查至停药后2年。

1.5 统计学处理 采用X-Tile(3.6.1版;www.tissu earray.org)、SPSS 25.0、Graphpad Prism 8.0进行统计分析。采用Shapiro-Wilk检验数据的正态性。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney  $U$ 检验。分类变量以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,频数小于5时,采

用 Fisher 确切概率法。通过受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 确定 LAR 预测 OS 的最佳截断值。多变量分析采用 Cox 比例风险回归模型分析影响 HB 患儿 EFS 和 OS 的影响因素。采用双侧检验, 检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

1.6 LAR 最佳截断值 根据患儿 LAR 值和 EFS 和 OS 信息, 通过 X-tile 软件, 由计算机程序运用 ROC 分析: LAR 值预测患儿终点指标 EFS 和 OS 最佳截断值 (LAR=31.6)。根据截断值“LAR=31.6”, 可将 120 例患儿被分为 2 组: 低 LAR 组和高 LAR 组, 并将 LAR 作为影响因素纳入 Cox 回归模型分析, 见图 2。

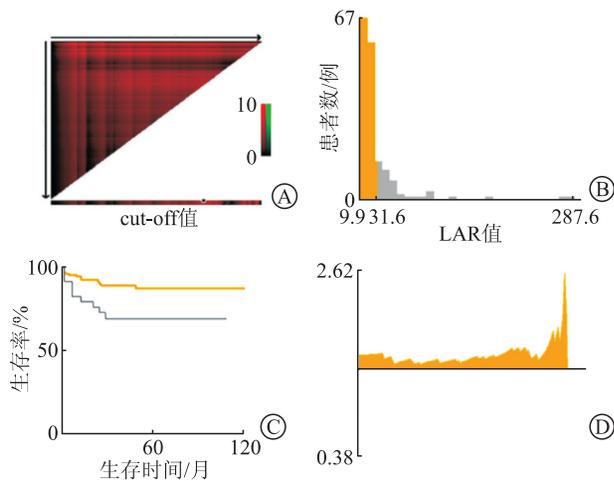


图 2 X-tile 软件确定 LAR 最佳截断值

## 2 结果

2.1 一般资料分析 我院首诊患儿纳入与排除标准流程见图 3。结果 (表 1) 显示: 最终纳入 120 例患儿, 男性 73 例, 女性 47 例, 中位确诊年龄为 16 (7.0, 30.0) 个月。标准危险组 39 例 (32.5%), 高度危险组 81 例 (67.5%)。肿瘤一期手术切除后联合化学治疗 42 例, 化学治疗联合二期手术切除治疗 78 例。影像学提示肝静脉受累 10 例, 入院 AFP 水平  $\leq 100$  ng/mL 患儿 2 例。120 例患儿病理组织学分型有 3 种: 未具体分型 63 例 (52.5%); 上皮型 23 (19.2%) 例; 上皮间叶混合型 32 例 (28.3%)。

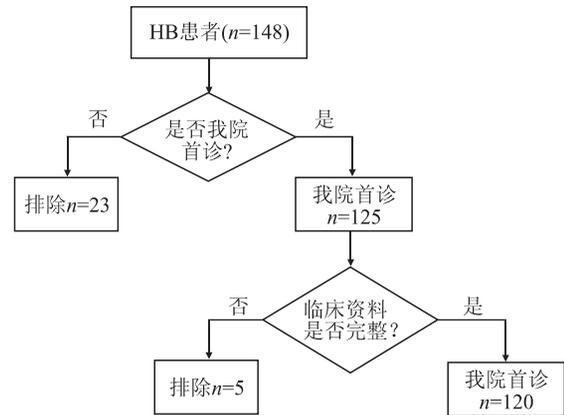


图 3 我院首诊患儿纳入与排除标准流程图

表 1 120 例患儿基本临床特征资料

指标	n (%) / M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )
年龄/月	16.0 (7.0, 30.0)
性别	
男	73 (60.8)
女	47 (39.2)
随访时间/月	29.0 (10.3, 62.8)
危险度分组	
标准危险组	39 (32.5)
高度危险组	81 (67.5)
治疗前外周血标志物	
LDH/(U·L <sup>-1</sup> )	935.0 (710.3, 1 401.5)
白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	42.6 (39.9, 45.8)
血小板/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	506.0 (326.0, 677.3)
治疗前 LAR	
低 ( $\leq 31.6$ )	92 (76.7)
高 (>31.6)	28 (23.3)
铁蛋白	
$\leq$ ULN	74 (61.7)
>ULN	46 (38.3)
一期手术切除	
是	42 (35.0)
否	78 (65.0)
远处转移	
否	100 (83.3)
是	20 (16.7)
PRETEXT 分期	
I ~ II	58 (48.3)
III ~ IV	62 (51.7)
肝静脉受累	
否	110 (91.7)
是	10 (8.3)
病理类型	
未具体分型	63 (52.5)
上皮型	23 (19.2)
上皮间叶混合型	34 (28.3)
AFP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	
>100	118 (98.3)
$\leq 100$	2 (1.7)

LAR: 乳酸脱氢酶与白蛋白比值; AFP: 甲胎蛋白; ULN: 参考值上限。

2.2 随访结果 结果(图4)显示:总体死亡15例,其中早期死亡4例,晚期死亡11例。随访中位时间为29(6,120)个月。120例HB患儿,其

中标准危险组39例,高度危险组81例。经临床个体化治疗达到疾病稳定状态患儿15例,完全缓解患儿83例,失访患儿4例。

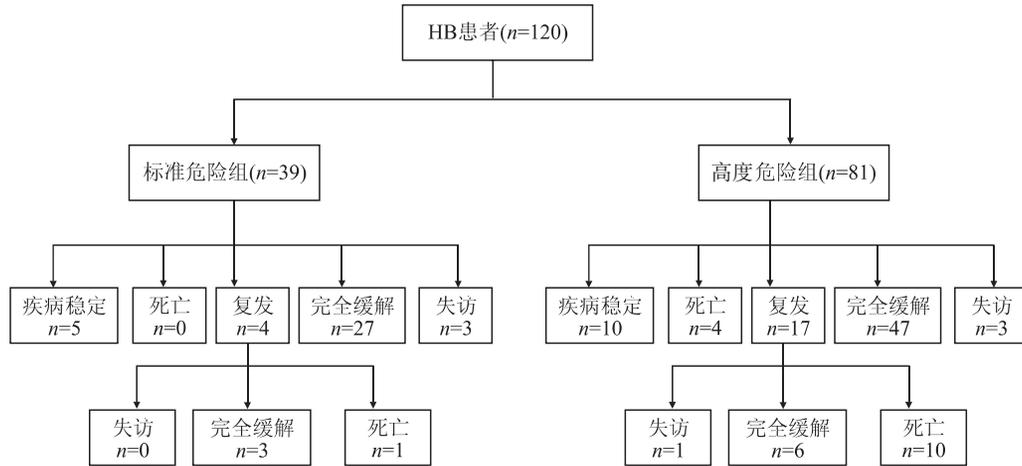


图4 120例HB患儿随访结果

2.3 单因素回归分析 结果(表2)表明:确诊年龄增加( $P<0.001$ )、高LAR值( $P=0.007$ )、危险度分层-高危( $P=0.005$ )、发生远处转移( $P=0.006$ )以及AFP $\leq 100$  ng/mL( $P=0.001$ )是预测HB患儿接受治疗后EFS的危险因素。确诊

年龄增加( $P<0.001$ )、高LAR值( $P=0.009$ )、危险度分层-高危( $P=0.008$ )、发生远处转移( $P=0.005$ )以及AFP $\leq 100$  ng/mL( $P=0.001$ )是预测HB患儿接受治疗后OS的危险因素。

表2 影响HB的OS和EFS的单因素分析

指标	EFS		OS	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
年龄/月	1.023 (1.012~1.033)	<0.001	1.023 (1.011~1.035)	<0.001
性别		0.160		0.117
女	—		—	
男	2.07 (0.75~5.69)		2.75 (0.78~9.76)	
治疗前LAR		0.007		0.009
低( $\leq 31.6$ )	—		—	
高( $> 31.6$ )	3.34 (1.39~8.03)		3.84 (1.39~10.60)	
血清铁蛋白		0.167		0.274
$\leq$ ULN	—		—	
$>$ ULN	1.86 (0.77~4.49)		1.76 (0.64~4.86)	
I期手术切除		0.740		0.577
是	—		—	
否	1.18 (0.45~3.06)		1.39 (0.44~4.36)	
PRETEXT分期		0.337		0.080
I~II	—		—	
III~IV	1.55 (0.63~3.80)		2.78 (0.88~8.73)	
病理类型		0.416		0.640
未具体分型	—		—	
上皮型	0.66 (0.19~2.31)		0.93 (0.25~3.45)	
上皮间叶混合型	0.49 (0.16~1.49)		0.54 (0.15~1.98)	
危险度分组		0.005		0.008
标准危险组	—		—	
高度危险组	4.22 (1.53~11.62)		5.61 (1.58~19.90)	

续表 2

指标	EFS		OS	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
远处转移		0.006		0.005
否	—		—	
是	3.67 (1.45~9.31)		4.49 (1.57~12.86)	
肝静脉受累		0.243		0.447
否	—		—	
是	2.08 (0.61~7.10)		1.78 (0.40~7.90)	
AFP/(ng·mL <sup>-1</sup> )		0.001		0.001
>100	—		—	
≤100	15.75 (3.27~75.87)		15.75 (3.27~75.87)	

OS: 总体生存期; EFS: 无事件生存期; HR: 危险度; CI: 置信区间; LAR: 乳酸脱氢酶与白蛋白比值; AFP: 甲胎蛋白; ULN: 参考值上限。

2.4 多因素回归分析 结果(表 3)显示: 确诊年龄增加 ( $P<0.001$ )、高 LAR 值 ( $P=0.002$ )、发生远处转移 ( $P=0.038$ ) 以及 AFP≤100 ng/mL ( $P=0.001$ ) 是预测 HB 患儿接受治疗后 EFS 的独立

危险因素。确诊年龄增加 ( $P<0.001$ )、高 LAR 值 ( $P=0.004$ )、发生远处转移 ( $P=0.024$ ) 以及治疗时 AFP≤100 ng/mL ( $P=0.001$ ) 是预测 HB 患儿接受治疗后 OS 的危险因素。

表 3 HB 的 OS 和 EFS 危险因素的多元线性回归分析

指标	EFS		OS	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄/月	1.029 (1.015~1.042)	<0.001	1.030 (1.014~1.046)	<0.001
LAR		0.002		0.004
低 (≤31.6)	—		—	
高 (>31.6)	5.77 (1.89~17.66)		7.69 (1.91~31.02)	
远处转移		0.038		0.024
否	—		—	
是	3.13 (1.07~9.20)		4.36 (1.22~15.60)	
AFP/(ng·mL <sup>-1</sup> )		0.001		0.001
>100	—		—	
≤100	18.10 (3.20~102.53)		19.82 (3.26~120.56)	

OS: 总体生存期; EFS: 无事件生存期; HR: 危险度; CI: 置信区间; LAR: 乳酸脱氢酶与白蛋白比值; AFP: 甲胎蛋白。

### 3 讨论

HB 是儿童最常见的肝脏原发性恶性肿瘤<sup>[11]</sup>。目前在临床上, HB 的治疗策略主要是一期手术+术后化疗及新辅助化疗。尽管随着近些年手术方式的改进及化疗方案的优化, HB 的总体 5 年总体生存率已提升至 80% 左右, 但仍有约 20% 的患儿出现复发或死亡, 对患儿家庭造成极大的经济和心理创伤<sup>[11]</sup>。因此, 进一步提高 HB 患儿的治愈率也是儿科医生共同努力的方向。通过单中心回顾性研究分析影响 HB 患儿预后的危险因素, 为实现患儿个体化治疗以改善预后提供帮助。

年龄是儿童 HB 公认的危险因素<sup>[12]</sup>。目前研

究<sup>[13]</sup>表明, 3 岁以下确诊儿童的预后明显好于 3 岁以上的儿童。随着年龄的增加, 其他危险因素对预后的影响逐渐降低, 当年龄大于 10 岁时, 其他危险因素的作用变得极其微弱<sup>[14]</sup>。本研究中, 随着确诊年龄的增加, 患儿 EFS 或 OS 也分别随之降低 ( $P<0.001$ )。约 90% 的 HB 患儿在确诊时 AFP 升高, 血清水平 <100 ng/mL 是一个重要的危险因素。治疗前 AFP≤100 ng/mL 的患儿 5 年 EFS 仅为 35%<sup>[15]</sup>, 而本研究中 2 例患儿 AFP≤100 ng/mL 均在确诊入组后 6 个月内死亡。HB 的远处转移最常见的远处转移部位是肺<sup>[16]</sup>。有文献<sup>[16]</sup>报道尽管诊断时有肺转移的患儿 2 年的 OS 与无远处转移的患儿接近, 但全化疗疗程中出现肺转移患儿 5 年

EFS 和 OS 则较无转移患儿明显降低。在本研究中远处转移均为肺转移,无肺转移患儿的 5 年 EFS 及 OS 分别为  $84.5\% \pm 4.0\%$  和  $89.3\% \pm 3.5\%$ , 而伴肺转移患儿 5 年 EFS 及 OS 分别为  $51.7\% \pm 15.0\%$  和  $57.4\% \pm 15.6\%$ 。

LDH 是一种由 LDH-A 和 LDH-B 2 个主要亚基组成的四聚体酶,可以组装成 5 种不同的同工酶 (LDH1、LDH2、LDH3、LDH4 和 LDH5) [17]。有报道 [18] 显示,肿瘤患儿 LDH 水平与肿瘤负荷有一定的相关性,同时 LDH 可改变血液和部分实体肿瘤中的肿瘤微环境,允许肿瘤细胞抑制和逃离免疫系统 [19]。有研究表明,LDH 与肝脏肿瘤预后有关 [6, 20-21], 在转移性结直肠癌中,高 LDH 水平则患者预后更差,并对于此类患者推荐应用更加强效的化疗联合靶向治疗方案 [22]。然而,由于灵敏度和特异度较低,LDH 病不能作为评估预后的参考指标。血清白蛋白 (albumin, ALB) 是肝脏产生的重要蛋白质之一,可反映肝脏储备功能和全身营养状态 [23-24]。既往文献 [23-25] 表明,血清 ALB 降低与肝癌和结直肠不良预后有关。而 LAR 作为一种新的预后影响因素逐渐被学者认识。Aday 等 [22] 研究表明,在接受根治性切除的结直肠癌患儿中,高 LAR 是 OS 的独立危险因素。同样地, Feng 等 [7] 也报道,治疗前 LAR 是食管鳞状细胞癌患儿能否行一期手术治疗有效且独立的判断指标。此外, Nobuhiro 等 [26] 研究也显示升高的 LAR 与胃癌患者的不良预后相关。本研究通过单因素和多因素回归分析首次表明,治疗前  $LAR > 31.6$  是影响 HB 的 EFS 和 OS 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。

本研究通过回顾性分析单中心 120 例 HB 患儿,按照危险度分组将所有患儿分为高度危险组与标准危险组,针对不同分组采用相应的手术及化疗策略。然而目前可作为危险度分组依据的 HB 预后影响因素中,PRETEXT 分期及肝脏门静脉、肝静脉、下腔静脉浸润、远处转移等都高度依赖影像学诊断,而在实际日常诊疗由于低辐射剂量 X 线摄片导致的影像清晰度的降低及患儿检查时配合度较差等客观因素的存在,影像学结果对于辅助判断 HB 患儿危险度有一定的局限性。本研究结果表明,

LAR 是判断 HB 患儿预后的独立危险因素,因此可以协助临床医生更加准确地判断 HB 患儿危险度分层,为临床治疗方案的选择提供适当的参考依据,有望提高 HB 患儿生存率和生存质量,具有一定的临床应用价值。

本研究存在一定的局限性:(1) 受限于回顾性和非随机性的试验设计以及研究周期较长,导致统计分析效力下降,另外存在部分患儿失访的情况;(2) 病例资料来自单中心,不具有普遍代表意义;(3) 研究整体所涉样本相对较少,部分组别患儿数量较少,也一定程度上对统计分析结果产生影响。后续需要开展多中心前瞻性研究以验证本研究结果。

综上所述,HB 患儿年龄增加、远处转移、 $AFP \leq 100 \text{ ng/mL}$ 、治疗前  $LAR > 31.6$  可作为判断 HB 患儿不良预后的独立危险因素,具有良好的临床参考价值。

**利益冲突:** 所有作者声明不存在利益冲突。

**致谢:** 本研究所涉患儿化疗方案的制定离不开上海儿童医学中心血液肿瘤科汤静燕主任,潘慈主任和高怡瑾主任的参与,在此一并致谢。

#### 参考文献

- [1] SHARMA D, SUBBARAO G, SAXENA R. Hepatoblastoma [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34(2): 192-200.
- [2] VON SCHWEINITZ D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2012, 21(1): 21-30.
- [3] CZAUDERNA P, LOPEZ-TERRADA D, HIYAMA E, et al. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(1): 19-28.
- [4] ROEBUCK D J, ARONSON D, CLAPUYT P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group [J]. *Pediatr Radiol*, 2007, 37(2): 123-132; quiz 249-150.
- [5] KINOSHITA Y, TAJIRI T, SOUZAKI R, et al. Diagnostic value of lectin reactive alpha-fetoprotein for neoinfantile hepatic tumors and malignant germ cell tumors: preliminary study [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30(6): 447-450.

- [6] FORKASIEWICZ A, DOROCIAK M, STACH K, et al. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 35.
- [7] FENG J F, WANG L, YANG X, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7243-7251.
- [8] 倪 鑫. 儿童肝母细胞瘤诊疗规范(2019年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2431-2434. NI X. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatoblastoma (2019) [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(11): 2431-2434.
- [9] JIANG Y, SUN J, XIA Y, et al. Preoperative assessment for event-free survival with hepatoblastoma in pediatric patients by developing a CT-based radiomics model [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 644994.
- [10] WANG T Y, HAN Y L, GAO Y J, et al. Retrospective analysis of childhood hepatoblastoma in a single centre in China [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(7): 471-478.
- [11] RANGANATHAN S, LOPEZ-TERRADA D, ALAGGIO R. Hepatoblastoma and pediatric hepatocellular carcinoma: an update [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2020, 23(2): 79-95.
- [12] 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.
- [13] FENG T C, ZAI H Y, JIANG W, et al. Survival and analysis of prognostic factors for hepatoblastoma: based on SEER database [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20): 555.
- [14] RAMMOHAN A, RELA M, KUMAR G V, et al. Outcomes for high-risk hepatoblastoma in a resource-challenged setting [J]. *BJS Open*, 2020, 4(4): 630-636.
- [15] HAEBERLE B, RANGASWAMI A, KRAILO M, et al. The importance of age as prognostic factor for the outcome of patients with hepatoblastoma: analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) database [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8): e28350.
- [16] HU H M, ZHANG W L, WANG Y Z, et al. Treatment outcomes for hepatoblastoma children with pulmonary metastasis and extrapulmonary involvement: experience of 36 cases at a single institution [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(10): 6402-6411.
- [17] URBANSKA K, ORZECZOWSKI A. Unappreciated role of LDHA and LDHB to control apoptosis and autophagy in tumor cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2085.
- [18] DING J, KARP J E, EMADI A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(4): 353-363.
- [19] VAN WILPE S, KOORNSTRA R, DEN BROK M, et al. Lactate dehydrogenase: a marker of diminished antitumor immunity [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1731942.
- [20] FENG Y, XIONG Y, QIAO T, et al. Lactate dehydrogenase A: a key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 6124-6136.
- [21] LI G, WANG Z, XU J, et al. The prognostic value of lactate dehydrogenase levels in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 249.
- [22] ADAY U, BOYUK A, AKKOC H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2020, 99(3): 161-170.
- [23] HARDT J, PILZ L, MAGDEBURG J, et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for increased high-grade morbidity after elective rectal cancer resection [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(10): 1439-1446.
- [24] DAUJAT-CHAVANIEU M, KOT M. Albumin is a secret factor involved in multidirectional interactions among the serotonergic, immune and endocrine systems that supervises the mechanism of CYP1A and CYP3A regulation in the liver [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 215: 107616.
- [25] CHINA L, FREEMANTLE N, FORREST E, et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 808-817.
- [26] NAKAZAWA N, SOHDA M, YAMAGUCHI A, et al. An elevated serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio is a useful poor prognostic predictor of nivolumab in patients with gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(8): 3925-3931.