

· 临床研究 ·

13 例小儿横纹肌肉瘤疗效分析

徐莹,唐锁勤,王建文,刘英,刘立真

(解放军总医院小儿内科,北京 100853)

[摘要] 目的 分析小儿横纹肌肉瘤疗效,特别是大剂量化疗的效果。方法 对该院 1998 年 1 月至 2005 年 10 月收治的 13 例横纹肌肉瘤患儿临床资料进行分析。男 8 例,女 5 例;年龄 7 个月至 12 岁;依据美国横纹肌肉瘤研究组(IRS)的分期标准 I 期 2 例、II 期 2 例、III 期 3 例、IV 期 6 例。所有患儿均经病理活检确诊,其中胚胎型 12 例,腺泡型 1 例。1 例手术,1 例手术加放疗,1 例手术加化疗,10 例手术加放疗及化疗。2002 年前的病例化疗以 VDCA、VAC 和 VadrC 为主;2002 年后采取了美国 COG 治疗横纹肌肉瘤的化疗方案,III 期采取 CDV + IE 方案治疗,IV 期采用 CT + VAC 或 CT + VAC + VCT 方案治疗。结果 10 例接受手术加放疗及化疗联合治疗的患儿 2 年生存率为 60%,另外 3 例没有接受联合治疗的患儿全部死亡。2002 年后患儿生存率(60%, 3/5)高于 2002 年前生存率(37.5%, 3/8)。患儿 2 年生存率 2002 年前为 37.5% (3/8),2002 年后为 60% (3/5),平均为 46.2% (6/13)。结论 儿童横纹肌肉瘤病理类型以胚胎型为主,恶性程度高。晚期病例采取手术联合放、化疗,特别是大剂量化疗可取得较好疗效。

[中国当代儿科杂志,2008,10(2):163-166]

[关键词] 横纹肌肉瘤;治疗;儿童

[中图分类号] R730.262 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)02-0163-04

Response to therapy of 13 children with rhabdomyosarcoma

XU Ying, TANG Suo-Qin, WANG Jian-Wen, LIU Ying, LIU Li-Zhen. Department of Pediatrics, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Tang S-Q, Email: suoqin@yahoo.com)

Abstract: Objective To study the clinical response to comprehensive therapy in children with rhabdomyosarcoma. **Methods** Clinical data of 13 children (8 males and 5 females) with rhabdomyosarcoma from January 1998 through October 2005 were retrospectively studied. Their ages ranged from 7 months to 12 years. The 13 cases of rhabdomyosarcoma consisted of 2 cases in stage I, 2 cases in stage II, 3 cases in stage III, and 6 cases in stage IV. Rhabdomyosarcoma was confirmed by biopsy, 12 cases (92.3%) presenting as embryonal type and 1 as alveolar type in histology. One patient underwent surgery treatment alone, one patient received surgery plus local radiation treatment, one patient received surgery plus chemotherapy and 10 patients were administered with a combination of surgery, local radiation treatment and chemotherapy. The chemotherapy protocol before 2002 was VDCA, VAC or VadrC. After 2002, the COG protocol was employed, with CDV + IE for stage III, and CT + VAC or CT + VAC + VCT for stage IV patients. **Results** The 2-year overall survival was 60% in the 10 patients who received a combination of surgery, local radiation treatment and chemotherapy, but the three patients died without receiving combination therapy. The 2-year overall survival in the 13 patients was 46.2%. The 2-year overall survival of the patients after 2002 (60%, 3/5) was higher than that before 2002 (37.5%, 3/8). **Conclusions** Embryonal rhabdomyosarcoma dominates the histology type in children, which is highly malignant. A combination therapy of surgery, local radiation and chemotherapy can result in a satisfactory therapeutic effect in children with rhabdomyosarcoma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (2):163-166]

Key words: Rhabdomyosarcoma; Treatment; Child

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma,RMS)是一种间质性肿瘤,占儿童肿瘤的15%~20%,同时也是最常见的软组织肿瘤^[1]。发病部位多见于头颈部、四肢及腹部,病理类型以胚胎型为主。因其生长迅速,局部浸润明显,转移早而广泛,恶性程度很高,给早期诊断和有效治疗带来很大难度。本文总结1998年1月至2005年10月在我院治疗的横纹肌肉瘤患儿13例,报告如下。

[收稿日期]2007-11-01;[修回日期]2007-11-28
[作者简介]徐莹,女,硕士,医师。主攻方向:血液肿瘤疾病。
[通讯作者]唐锁勤,男,教授,解放军总医院小儿内科,邮编:100853。

1 资料和方法

1.1 临床资料

我院 1998 年 1 月至 2005 年 10 月共收治横纹肌肉瘤患儿 13 例,均经活检病理检查确诊,分析汇总其一般资料,分期参照美国 RMS 研究组 (IRS) 的标准^[2],包括性别、年龄、发病部位、病理分型、临床分期、治疗方法、化疗方案、生存期和转归等。

1.2 治疗方法

所有患儿均接受手术治疗,I、II 期术后给予化疗和/或放疗,III、IV 期用手术、局部放疗、全身化疗,2002 年前的病例化疗以 VDCA、VAC 和 VadrC

为主,2002 年后采取了美国 COG 治疗横纹肌肉瘤的化疗方案,Ⅲ期采取 CDV + IE 方案治疗,Ⅳ期采用 CT + VAC 或 CT + VAC + VCT 方案治疗。

中危组方案 (CDV + IE 方案)^[3]:长春新碱 (V) 1.5 mg/m² (最大 2 mg);阿霉素 (D) 每日 37.5 mg/m²,静滴 6 h,d 1,2;环磷酰胺 (C) 每日 600 mg/m²,静滴 d 1,2;依托泊甙 (E) 每日 100 mg/m²,d 1~5;异环磷酰胺 (I) 每日 1 800 mg/m²,d 1~5。第一次放疗或手术可以在第 12 周进行。如果先手术后放疗,则放疗在第 21 周进行;若先放疗后手术,则手术在第 21 周进行。如果该疗程伴随放疗,则第 18 周和第 24 周吡柔比星省略不用,第 36 周用 VDC 方案;反之第 36 周用 IE 方案治疗 (表 1)。

表 1 中危组方案

诱导 治疗	时间(周)										巩固 治疗	时间(周)				维持 治疗	时间(周)							
	0	1	2	3	6	7	8	9	12	12		15	18	21	21		24	27	30	33	36	39		
	V	V	V	E	V	V	V	E	评		V	E	V	评		E	V	E	V	E	V	E	E	
	D			I	D			I	估		D	I	D	估		I	D	I	D	I	D or I	I		
	C				C						C		C				C		C		C			

高危组方案 (CT + VAC 和 CT + VAC + VCT 方案):环磷酰胺 (C) 每日 250 mg/m²,d1~5;拓扑替康 (T) 每日 0.75 mg/m²,d1~5。若在第 3 周 RMS 仍在进展,则进行 VAC 方案 [VAC:长春新碱 1.5 mg/m² (最大 2 mg) 或长春地辛 2.25 mg/m²,d 1,d 8,d 15;放线菌素 D 1.5 mg/m² (最大 2.5 mg),d 1;环磷酰胺每日 2.2 g/m²,静滴 d 1]。如果在第 3 周处于 NR,PR,CR,则继续 CT 方案治疗。如果在第 6 周,患儿对治疗反应良好 PR 或 CR,则在第 6 周开始采用 VCT [VCT:长春新碱 1.5 mg/m² (最大 2 mg) 或长春地辛 2.25 mg/m²,d 1,d 8,d 15;环磷酰胺每

日 250 mg/m²,静滴 d 1~5;拓扑替康每日 0.75 mg/m²,d 1~5 (在长春新碱和环磷酰胺之后)] 和 VAC 两方案交替使用治疗 (表 2)。

在化疗过程中注意感染、出血及化疗药物的副作用。放疗多为手术区及区域淋巴结的术后放疗,剂量多为 30~60 Gy。

表 2 高危组方案

CT 方案	时间 (周)						
	0	1	2	3	4	5	6
C				C			评
T				T			估

表 3 13 例横纹肌肉瘤患儿概况

例数	性别	年龄 (岁)	肿瘤原发部位	病理分型	临床分期	治疗方法	化疗方案	生存期	转归
1	男	7 个月	右肾	胚胎型	Ⅱ B	S + R + C	VAC + VadrC	20	左胸壁复发死亡
2	女	1	左鼻腔	胚胎型	Ⅲ	S + R + C	CDV + IE	27	化疗结束随访中
3	男	3	左鼻腔	胚胎型	Ⅲ	S + R + C	VDCA + VAC	18	局部 2 次复发死亡
4	男	3	咽	胚胎型	Ⅲ	S + R + C	CDV + IE	30	化疗结束随访中
5	女	5	面部	胚胎型	Ⅳ	S + R + C	CT + VAC	8	放弃治疗死亡
6	女	5	右眼眶	胚胎型	Ⅳ	S + R		6	放弃治疗死亡
7	男	5	右鼻腔	胚胎型	Ⅳ	S + R + C	CT + VAC + VCT	23	化疗结束随访中
8	男	6	胆总管	胚胎型	Ⅱ B	S + R + C	VAC + VadrC	82	失访
9	男	6	右小腿	胚胎型	I B	S + C	VAC + VadrC	24	骺骨复发死亡
10	女	8	右耳道	胚胎型	Ⅳ	S + R + C	VDCA	8	死于化疗并发症
11	男	9	右颞部	胚胎型	Ⅳ	S		6	放弃治疗死亡
12	女	11	左前臂	腺泡型	I A	S + R + C	VAC + VadrC	72	化疗结束随访中
13	男	12	腹膜后	胚胎型	Ⅳ	S + R + C	CT + VAC	20	局部复发死亡

注:S 为手术,R 为放疗,C 为化疗

2 结果

13例患儿中男8例,女5例,年龄7个月至12岁,平均年龄5.7岁;原发部位:头颈部61.5%(8/13),腹腔23.1%(3/13),四肢15.4%(2/13);临床分期I期2例,II期2例,III期3例,IV期6例;病理类型以胚胎型为主,占92.3%(12/13),腺泡型1例,占7.7%(1/13)。

13例患儿经过治疗后,7例于术后2年内死亡,1例于术后3年内死亡,5例仍在随访当中。

4例I~II期患儿均给予手术和化疗,3例接受放疗,结果2例发生转移复发,提示对I,II期间病例应有足够重视,要给与充分治疗,防止复发。

2例IV期患儿采取仅手术或手术加放疗治疗,因效果不佳及经济因素放弃治疗死亡;4例IV期患儿采取手术、放疗联合大剂量化疗,2例处于随访。提示晚期病例应采取综合治疗,大剂量化疗较常规剂量化疗效果明显,尤其是术前和术后化疗在减少肿瘤复发和提高手术成功率中发挥着重要作用。

患儿2年生存率2002年前为37.5%(3/8),2002年后为60%(3/5),平均为46.2%(6/13),(表3)。

3 讨论

横纹肌肉瘤是儿童软组织肿瘤中常见的一种恶性肿瘤,约占儿童软组织肿瘤的50%以上,占15岁以下儿童恶性肿瘤的4%~8%。男女比例在美国约为1.3~1.4:1,本组病例男8例,女5例,男女比例为1.6:1。发病部位多见于头颈部、四肢及腹部,病理类型以胚胎型为主。本组病例12例为胚胎型,1例为腺泡型。8例发生于头颈部,2例发生于四肢,3例发生于腹部。

横纹肌肉瘤因其发生部位不同,临床表现各异。肿瘤呈浸润生长,生长迅速,转移较早,有早期局部扩散的倾向,多经淋巴及血行转移,大部分患儿就诊时肿瘤已经有邻近组织甚至远处广泛转移,达到临床分期III-IV期,本组13例中9例达III-IV期,占69.2%。部分患儿可以在体检时触及包块,B超、CT及静脉造影均能显示肿瘤的位置及与邻近组织的关系,但由于缺乏生化检查的肿瘤标记物,所以确诊依靠病理活检,影像学及核素扫描等为分期提供帮助。本组13例均经病理活检确诊为横纹肌肉瘤。RMS在光学显微镜下表现为分化不良的小圆细胞,在形态上很难与恶性淋巴瘤、神经母细胞瘤、尤文氏瘤、

周围原始神经外胚层瘤等小细胞瘤相鉴别。运用RT-PCR技术联合检测AchR- γ 和PAX3/PAX7-FKHR融合基因mRNA的表达,能协助对RMS的诊断、鉴别诊断和分型^[3]。

横纹肌肉瘤的治疗最早采用单纯肿块切除术,局部复发率很高。随着研究的深入,认识到该病所谓的包膜外仍有许多树根样浸润生长的卫星灶,将此包膜切除并非安全界限,对于已有转移的病例更是无法达到治疗的目的,辅以局部放疗亦不能达到有效控制,尤其对于手术无法完全切除和已有多处转移的患儿。而采用手术、放疗和化疗的综合治疗则使复发率减少,生存率提高。RMS虽恶性程度高,但对早期化疗很敏感,术前化疗可以消除亚临床转移并使原发瘤体积减小,肿瘤细胞活性减低,减少手术中肿瘤细胞扩散的机会,提高手术成功率,减少复发。同时强化化疗为保存器官及其功能的手术提供了可行性,化疗的作用越来越重要。

本组病例中4例I-II期患儿均给与手术和化疗,3例接受放疗,结果2例发生转移复发,提示对I-II期间病例应有足够重视,要给予充分治疗,防止复发。在对无转移RMS患儿的研究中发现,超过90%都可在初次治疗后获得CR,但在这些患儿中,高达1/3出现复发。在这些复发病例中,非腺泡型的、原发部位不是脑膜旁的、局部复发的或治疗后才复发的病例仍可有较好的预后^[4]。

该组13例患儿中,3例未采用联合治疗,1例IB期患儿死于复发,2例IV期患儿因无法控制肿瘤发展和经济因素放弃治疗死亡;10例采取联合治疗,2年生存率达60%。该组病例中2002年后采取了美国COG治疗横纹肌肉瘤的化疗方案,III期采取CDV+IE方案治疗,IV期采用CT+VAC或CT+VAC+VCT方案治疗,其治疗效果好于以前方案:该组共9例III期和IV期患儿,2002年前4例,均因复发或放弃治疗而死亡;2002年后5例,其中3例处于化疗后随访中,2例放弃治疗死亡,缓解率达60%(3/5)。提示晚期病例应采取综合治疗,大剂量化疗较常规剂量化疗效果明显,尤其是术前和术后化疗在减少肿瘤复发和提高手术成功率中发挥着重要作用。有报道^[5]大剂量化疗联合放疗和手术治疗RMS,其生存率由1970年的25%上升至1991年的70%。国外有报道^[6]用大剂量化疗方案VACIE治疗高危组横纹肌肉瘤等小细胞恶性肿瘤取得良好疗效,其5年生存率及5年无瘤生存率达到(45.8 $\pm$ 11.2)%,并且化疗方案中强调了术前或放疗前进行化疗的重要性。CPT-11是通过抑制拓扑异构酶

I而起作用的新的抗肿瘤药,目前用于难治性或复发 RMS 的治疗的研究^[7]。目前国外许多造血干细胞移植中心提出用不同种类的造血干细胞移植(包括自体骨髓移植、外周造血干细胞移植及同种异体移植)再加上大剂量化疗来治疗早期复发或转移横纹肌肉瘤,更能提高生存率^[8,9]。RMS 预后与肿瘤分期,肿瘤大小及类型,年龄,术前是否化疗等有关。

[参 考 文 献]

[1]

Magné N, Haie-Meder C. Brachytherapy for genital-tract rhabdomyosarcomas in girls; technical aspects, reports, and perspectives[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(8):725-729.

[2]

Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas [J]. *Pediatr Perinat Epidemiol*, 1994, 8(1):107-119.

[3]

常彬,李锋. 横纹肌肉瘤分子遗传学研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2003, 19(1):82-83.

[4]

Mazzoleni S, Bisogno G, Garaventa A, Cecchetto G, Ferrari A, Sotti G, et al. Outcomes and prognostic factors after recurrence in children and adolescents with nonmetastatic rhabdomyosarcoma [J]. *Cancer*, 2005, 104(1): 183-190.

[5]

Franca CM, Caran EM, Alves MT, Barreto AD, Lopes NN. Rhabdomyosarcoma of the oral tissues--two new cases and literature review [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006, 11(2): E136-140.

[6]

Navid F, Santana VM, Billups CA, Merchant TE, Furman WL, Spunt SL, et al. Concomitant administration of vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for high-risk sarcomas; the St. Jude Children's Research Hospital experience[J]. *Cancer*, 2006, 106(8):1846-1856.

[7]

Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, Arcamone G, Prete A, Surico G, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma [J]. *Cancer*, 2006, 106(3):703-707.

[8]

Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C, Hermann J, Burdach ST, Bender-Gotze C, et al. Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German/Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19(3):227-231.

[9]

黄东生,唐锁勤,刘立真,王建文,刘英,王杰燕,等. 自体外周造血干细胞移植在小儿恶性晚期实体瘤的临床应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(1):11-14.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

“儿科医学发展论坛”征文通知

由《儿科药学杂志》主办的“儿科医学发展论坛”将于2008年6月21~22日在重庆召开,本次会议的主题为“合理用药与儿科临床实践”。会议期间将同时召开《儿科药学杂志》第三届编委会议。会务组将邀请国内外儿科医学、儿科药学专家针对当前儿科药物治疗的基础与临床研究的规范化问题、研究热点及进展、儿童临床药物治疗、儿童合理用药及相关问题、儿科学各领域的发展趋势等进行专题报告。

1. 征文要求:本次会议征集儿科医学、儿科药学领域临床及基础研究论文(包括小儿外科学)。论文要求500~800字摘要,内容包括目的、方法、结果、结论四部分,一律采用Word文档,小四号宋体。来稿时注明作者详细地址、联系电话、电子邮箱。
2. 截稿日期:2008年4月20日。稿件直接以电子邮件方式发送至《儿科药学杂志》编辑部(E-mail: ekyx2003@163.com),请注明“儿科医学发展论坛征稿”。
3. 会议日期:2008年6月21~22日(2008年6月20日报到)。
4. 会务安排:会务费400元/人,食宿由会务组统一安排,费用自理。会议地点在重庆市区,具体见第二轮通知。
5. 会务组联系方式:《儿科药学杂志》编辑部曾敏莉、余佳芮,电话:023-63626877, E-mail: ekyx2003@163.com。

《儿科药学杂志》编辑部
2008年1月