

论著 · 临床研究

儿童横纹肌肉瘤 23 例临床分析

赵敏 冯晨 王建文 刘英 唐锁勤

(中国人民解放军总医院小儿内科,北京 100853)

[摘要] 目的 探讨儿童横纹肌肉瘤的临床特点、治疗和转归。方法 对1998年1月至2008年10月收治的23例横纹肌肉瘤患儿临床资料进行回顾性分析。结果 23例患儿中,男15例,女8例,平均发病年龄5岁(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4例,III期8例,IV期9例。原发于头颈部14例,四肢4例,膀胱2例,肾脏、腹膜后及胆道各1例。所有患儿均经病理活检及免疫组织化学染色确诊。临床表现无特异性,主要为肿瘤组织占位、压迫、浸润后引起。治疗严格依照患儿IRS分期进行。2002年前化疗方案以VDCA、VAC和VadrC为主,2002年后采用美国肿瘤学中心研究组(COG)横纹肌肉瘤化疗方案。其中19例接受手术、化疗和放疗综合治疗的患儿2年生存率为63%,4例接受单纯手术或手术结合单一化疗或放疗的患儿生存期均未超过2年。结论 儿童横纹肌肉瘤临床表现无特异性;联合手术、放疗、化疗是治疗横纹肌肉瘤的有效方法。 [中国当代儿科杂志,2011,13(8):657-660]

[关键词] 横纹肌肉瘤; 治疗; 儿童
[中图分类号] R726 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)08-0657-04

Childhood rhabdomyosarcoma: a retrospective review of 23 cases

ZHAO Min, FENG Chen, WANG Jian-Wen, LIU Ying, TANG Suo-Qin. 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 characteristics, treatment and outcome of childhood rhabdomyosarcoma. **Methods** The clinical data of 23 children with rhabdomyosarcoma from January, 1998 to October, 2008 were retrospectively reviewed. **Results** Of the 23 cases, 15 were male and 8 were female, with a mean age of 5 years old (7 months to 12 years old). Based on the American IRS staging system, 2 cases were in stage I, 4 cases in stage II, 8 cases in stage III, and 9 were in stage IV. The primary sites were found in head and neck (14 cases), extremities (4 cases), bladder (2 cases), kidney (1 case), post-peritoneum (1 case) and bile duct (1 case). All of the children were confirmed with rhabdomyosarcoma by biopsy and immunohistochemistry. The clinical manifestations were related to the tumor tissues-induced space occupying, compression and erosion and were aspecific. The patients in different IRS stages were given different treatment regimens. The chemotherapy regimens VDCA, VAC or VadrC were used before 2002. After 2002, the Children's Oncology Group (COG) protocol was employed. The two-year survival rate was 63% in 19 patients who received a combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy, but none of 4 patients who received a surgery alone or a combination of surgery and chemotherapy or radiotherapy survived more than two years. **Conclusions** The clinical manifestations of childhood rhabdomyosarcoma are not specific. A combination therapy including surgery, chemotherapy and radiation is effective to the improvement of the survival rate in children with rhabdomyosarcoma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (8):657-660]

Key words: Rhabdomyosarcoma; Therapy; Child

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)是来源于横纹肌组织或向横纹肌分化的原始间叶组织的恶性肿瘤。临床少见,文献报道较少,因其临床表现复杂多样,且其生长迅速,局部浸润明显,转移早而广

泛,恶性程度很高,早期易误诊、漏诊。为提高对其诊治水平,现将我院1998年1月至2008年10月收治的23例横纹肌肉瘤患儿临床资料分析如下。

[收稿日期]2010-12-02;[修回日期]2011-03-02
[作者简介]赵敏,女,本科,主治医师。现工作单位:青岛市胶州中心医院儿科,邮编 266300。
[通信作者]唐锁勤,教授。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾分析我院经病理及免疫组化确诊为横纹肌肉瘤的23例患儿的临床资料,包括:性别、年龄、发病至确诊时间、肿瘤部位、伴随症状、转移情况、病理

亚型、分期、治疗、化疗方案及预后。参照美国横纹肌肉瘤研究组(IRS)的分期标准^[1],23例患儿中,I期2例,Ⅱ期4例,Ⅲ期8例,Ⅳ期9例。根据患儿病情分为3组:低危组,I期(Rs非腺泡型),非生殖细胞性肿瘤;中危组,Ⅱ期、I期Rs腺泡型,Ⅱ期Rs非腺泡型;高危组,Ⅲ期(Rs腺泡型),Ⅳ期^[2]。患儿的详细临床资料见表1。

表1 23例横纹肌肉瘤患儿的临床资料

序号	性别	年龄(岁)	发病至确诊时间(月)	肿瘤原发部位	伴随症状	远处转移	病理分型	分期	治疗	化疗方案	生存期(月)	预后
1	男	7/12	1	右肾中上部	血尿	(-)	胚胎型	ⅡB	S+R+C	VAC+VadrC	20	左胸壁复发死亡
2	女	1	1	左鼻腔	鼻塞	(-)	胚胎型	Ⅲ	S+R+C	CDV+IE	51	化疗结束随访中
3	男	1	1	右大腿	局部肿物	胸椎	胚胎型	Ⅳ	S+R+C	CT+VAC	13	局部复发死亡
4	男	1	4	左臀部	局部肿物	腹股沟淋巴结	多形型	Ⅳ	S		7	放弃治疗死亡
5	男	2	1	膀胱	排尿困难	(-)	胚胎型	Ⅲ	S+R+C	CDV+IE	38	化疗结束随访中
6	男	2	2	左中耳乳突	左耳疼痛	(-)	胚胎型	Ⅲ	S+R+C	CDV+IE	50	化疗结束随访中
7	女	2	7	左颈部	局部肿物	(-)	胚胎型	ⅡB	S+R+C	CDV+IE	26	化疗结束随访中
8	男	3	7	左鼻腔	声音改变	(-)	胚胎型	Ⅲ	S+R+C	VDCA+VAC	18	局部2次复发死亡
9	男	3	0.5	咽	吞咽困难	(-)	胚胎型	Ⅲ	S+R+C	CDV+IE	54	化疗结束随访中
10	女	3	2	右耳乳突	右耳新生物	(-)	胚胎型	Ⅲ	S+R+C	CDV+IE	29	化疗结束随访中
11	女	5	1	右眼眶	突眼,睑下垂	颅骨	胚胎型	Ⅳ	S+R		6	放弃治疗死亡
12	女	5	1	面部	局部肿物	肺	胚胎型	Ⅳ	S+R+C	CT+VAC	8	放弃治疗死亡
13	男	5	1	右颈部	局部肿物	(-)	胚胎型	ⅡA	S+R+C	CDV+IE	59	化疗结束随访中
14	男	5	2	右鼻腔	头痛	骨髓	胚胎型	Ⅳ	S+R+C	CT+VAC+VCT	47	化疗结束随访中
15	男	6	2	胆总管	发热,黄疸	(-)	胚胎型	ⅡB	S+R+C	VAC+VadrC	82	失访
16	男	6	1	右小腿	局部肿物	(-)	胚胎型	ⅠB	S+C	VAC+VadrC	24	骶骨复发死亡
17	男	7	1	膀胱	尿痛	肺	胚胎型	Ⅳ	S+R+C	CT+VAC	19	局部复发死亡
18	女	8	1.5	右耳道	听力下降	肺	胚胎型	Ⅳ	S+R+C	VDCA	8	死于化疗并发症
19	男	9	2	右颞部	局部肿物	颅骨	胚胎型	Ⅳ	S		6	放弃治疗死亡
20	女	9	1	左耳周	局部肿物	(-)	胚胎型	Ⅲ	S+R+C	CDV+IE	25	化疗结束随访中
21	男	9	4	右颞骨	面瘫	(-)	胚胎型	Ⅲ	S+R+C	CDV+IE	32	化疗结束随访中
22	女	11	2	左前臂	局部肿物	(-)	腺泡型	ⅠA	S+R+C	VAC+VadrC	96	化疗结束随访中
23	男	12	2	腹膜后	局部肿物	骨髓	胚胎型	Ⅳ	S+R+C	CT+VAC	20	局部复发死亡

注:(-)为无远处转移;“治疗”中S为手术,C为化疗,R为放疗。“化疗方案”中VAC为长春新碱+放射线菌D+环磷酰胺,VadrC为长春新碱+阿霉素+环磷酰胺,CDV为长春新碱+阿霉素+环磷酰胺,IE为异环磷酰胺+依托泊甙,CT为环磷酰胺+托泊替康,VDCA为长春新碱+顺铂+环磷酰胺+阿霉素,VCT为长春新碱+环磷酰胺+托泊替康。

1.2 治疗方法

所有患儿均接受手术治疗,其中手术与放、化疗综合治疗19例。2002年前的患儿(8例)接受的化疗方案以VDCA(长春新碱+顺铂+环磷酰胺+阿霉素)、VAC(长春新碱+放射线菌D+环磷酰胺)和VadrC(长春新碱+阿霉素+环磷酰胺)为主。2002年后的患儿(15例)接受的治疗方案是美国肿瘤学中心研究组(COG)治疗横纹肌肉瘤的化疗方案,中危组采取CDV(长春新碱+阿霉素+环磷酰胺)+IE(异环磷酰胺+依托泊甙)方案治疗,第一次放疗或手术在第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。该疗程持续39周。高危组采用CT(环磷酰胺+托泊替康)+VAC(长春新碱+放线菌素D+环磷酰胺)或CT+VAC+VCT(长春新碱+环磷酰胺+托泊替康),如果在第3周患儿

处于无反应(NR)、部分缓解(PR)或完全缓解(CR),则继续采用CT方案治疗,若第3周患儿病情仍在进展,则进行VAC方案;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和VAC两方案交替治疗。放疗多为手术区及区域淋巴结的术后放疗,放疗总量为40~50Gy,每周5d,共4~5周完成。

1.3 统计学分析

数据采用SPSS 16.0软件统计,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

23例患儿中,男15例,女8例,男:女为1.9:1;发病年龄7个月至12岁,发病平均年龄5岁;确诊时间1~7月,平均2.1月。原发于头颈部14例,

臀部及四肢4例,膀胱2例,肾脏1例,腹膜后1例,胆道1例。病理分型显示:胚胎型21例(91%),腺泡型及多形型各1例。免疫组织化学染色阳性率:波形蛋白(vimentin)染色82%,结蛋白(desmin)染色75%,肌红蛋白(myosin)染色63%。临床表现缺乏特异性,其症状及体征因肿瘤原发部位、肿瘤大小、肿瘤压迫及侵犯周围组织、器官程度不同而各异,主要为肿瘤组织占位、压迫、浸润后引起。

19例手术、化疗和放疗综合治疗的患儿2年生存率为63%,单纯手术或手术结合单一化疗或放疗的患儿生存期均未超过2年,仅1例ⅠB期患儿存活24月。2002年前患儿2年生存率为38%,2002年后为67%,较2002年前增加,但差异无统计学意义($\chi^2=1.806, P=0.221$),见表2。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期患儿2年生存率为86%,Ⅳ期患儿2年生存率为11%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=12.407, P=0.001$)。见表3。

表2 化疗方案与2年生存率关系 [例(%)]

化疗方案	例数	2年生存率
2002年前方案	8	3(38)
2002年后方案	15	10(67)

表3 分期与2年生存率关系 [例(%)]

分期	例数	2年生存率
Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期	14	12(86)
Ⅳ期	9	1(11) ^a

a: 与Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期组比较, $P<0.05$

3 讨论

横纹肌肉瘤是儿童软组织恶性肿瘤中最常见的一种,恶性程度极高,占15岁以下儿童恶性肿瘤的4%~8%^[3]。该瘤可发生于人体各部位,无横纹肌的部位也可发生,以头颈部和泌尿生殖器官最易发生,其次为四肢、躯干、腹膜后,少见部位有胆道、肺、肾、大网膜等^[4]。横纹肌肉瘤在组织学上可分为4个亚型:胚胎型、腺泡型、葡萄状型、多形型。其中胚胎型是最常见的类型,占65%~80%,主要见于3~12岁儿童,好发于头颈部和泌尿生殖道;葡萄状型为胚胎型的变异型,半数发生在2岁以下;腺泡型多见于青年,好发部位为四肢和头颈部;多形型罕见于儿童,易发生于成年人,好发于四肢,其次为躯干^[5]。本组病例中亦是胚胎型所占最多,占91%。

横纹肌肉瘤具有局部浸润性,多早期就易扩散,

经血液或淋巴道转移,除区域淋巴结转移外,经血流可侵犯骨、骨髓和肺,较少见的有肝、脑及乳腺转移,且横纹肌肉瘤临床表现无特异性,所以多数患儿就诊时肿瘤已经有邻近组织甚至远处广泛转移。本研究中Ⅲ期、Ⅳ期患儿占74%,符合此特点。CT、MRI可以评价肿瘤的范围、大小,有助于明确病灶范围及周围浸润程度,对评价肿瘤的残余及复发具有意义,可作为定位诊断和选择术式的重要依据^[6]。横纹肌肉瘤的确诊主要依靠病理检查,组织学表现多为小圆细胞瘤,其诊断基于识别横纹肌母细胞,尤其带横纹者,对于一些瘤细胞分化差或未分化,不易与其他肿瘤鉴别的病例,可行免疫组化检查,有助于确定组织来源和明确诊断^[7]。目前临床上常用肌动蛋白(HHF-35)、desmin、myolobin及vemintin等免疫组化标记,其中以vemintin、HHF-35、desmin敏感性较高,而myolobin特异性较高,目前认为,myolobin为诊断横纹肌肉瘤的代表性抗体^[8],本研究病例中vimentin染色阳性率最高,为82%,符合此特点。

横纹肌肉瘤的治疗应基于明确诊断和确切分期的基础上,本组病例均进行了病理及免疫组化明确诊断,不论手术活检或穿刺活检取病理标本均对诊断至关重要,故临床上应尽早获取病理标本以明确诊断。治疗应采用手术、化疗和选择性放疗的综合性治疗,如单纯局部切除肿瘤易复发,而采用手术、放疗和化疗的综合性治疗则使复发率减少,生存率提高。横纹肌肉瘤虽恶性程度高,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,尤其是对于手术无法完全切除和已有多处转移的患儿。除腺泡型外,Ⅰ期横纹肌肉瘤可不行放疗,Ⅱ~Ⅳ期则需放疗。根据分期严格的手术、化疗与放疗综合治疗是使患儿长期生存的关键。本研究23例患儿中,19例采用联合治疗,患儿2年生存率为63%,4例未采用联合治疗生存期均未超过2年。另1例ⅠB期患儿采用手术+化疗治疗后因骶骨复发死亡,1例ⅡB期患儿采用手术+放疗+化疗治疗后因左胸壁复发死亡,故应给予早期病例充分治疗,防止复发。

本研究中的病例2002年后采取了美国COG治疗横纹肌肉瘤的化疗方案,患儿2年生存率由2002年前的38%增加到2002年后的67%,但差异无统计学意义,可能与例数较少有关。有报道常规综合治疗后,大剂量化疗结合自体外周血干细胞移植及移植后免疫治疗能够有效降低横纹肌肉瘤患儿复发

率,可提高无病生存率及总生存率^[9]。目前,外周血造血干细胞由于具有收集方便、肿瘤污染少、排斥反应低和造血功能恢复快、免疫重建早、感染出血并发症低的特点,已成为实体肿瘤的重要治疗方法^[10]。现大多数采用自体外周血干细胞移植,造血干细胞移植可以克服放、化疗等预处理对造血系统的毒性作用,提高化疗的剂量,增加对肿瘤细胞的杀伤。

横纹肌肉瘤预后与肿瘤原发部位、病理分型及病变范围(分期)有关。眼眶及泌尿生殖系横纹肌肉瘤预后好,葡萄状型预后较好,胚胎型预后中等,腺泡型及多形型预后差。分期对横纹肌肉瘤的预后也至关重要,I期病变长期存活率可达80%~90%,II期病变只有显微镜下肿瘤残存而无局部扩散者,3年存活率可达70%,诊断时肿瘤已有局部或远处转移者,其长期存活率下降至30%^[11]。本研究中IV期患儿2年生存率仅为11%,只有1例骨髓转移者存活2年以上,与I、II、III期患儿2年生存率86%相比差异具有统计学意义,提示对于IV期患儿,即使联合治疗亦不能提高2年生存率。所以,提高对横纹肌肉瘤的认识,早期诊断、早期治疗及联合治疗是提高横纹肌肉瘤生存率的关键。

[参 考 文 献]

[1] Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, Andrassy RJ, Donaldson

SS, Qualman SJ. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): major lessons from the IRS- I through IRS-IV studies as background for the current IRS- V treatment protocols[J]. *Sarcoma*, 2001, 5(1):9-15.

[2] 汤静燕,潘慈,徐敏,薛惠良,陈静,赵慧君,等. 儿童横纹肌肉瘤“上海儿童医学中心 Rs-99 方案”临床报告[J]. *中国实用儿科杂志*,2003,18(4):208-211.

[3] Wiener ES. Head and neck rhabdomyosarcoma[J]. *Semin Pediatr Sure*, 1994, 3(3):203-206.

[4] Maurer HM, Gehen EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study- II [J]. *Cancer*, 1993, 71(5):1904-1922.

[5] 符仁义,刘玉峰. 儿童血液与肿瘤疾病[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2005:396-397.

[6] Spunt SL, Anderson JR, Teot LA, Breneman JC, Meyer WH, Pappo AS. Routine brain imaging is unwarranted in asymptomatic patients with rhabdomyosarcoma arising outside of the head and neck region that is metadtatic at diagnosis: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group[J]. *Cancer*, 2001, 92(1):121-125.

[7] Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcomas in adults and children; an update[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(10):1454-1465.

[8] 文载律. 前列腺横纹肌肉瘤6例病理分析[J]. *人民军医*, 2010,53(3):210-211.

[9] 张谊,黄东生,张伟令,王一卓,朱霞,洪亮,等. 大剂量化疗结合外周血干细胞移植治疗横纹肌肉瘤疗效分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*,2010,15(3):115-117.

[10] 唐锁勤,黄东生,王建文,冯晨,杨光. 大剂量化疗造血干细胞移植治疗IV期神经母细胞瘤的长期疗效研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(2):93-96.

[11] 胡亚美,江载芳. 实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:2242-2244.

(本文编辑:邓芳明)