

论著·临床研究

39例儿童头颈部横纹肌肉瘤临床特点及治疗转归

张伟令 张谊 黄东生 芮芳 韩涛

(首都医科大学附属北京同仁医院儿科,北京 100176)

[摘要] **目的** 探讨儿童头颈部横纹肌肉瘤的(RMS)临床特点及治疗转归。**方法** 回顾性分析北京同仁医院2004年11月至2010年11月收治的39例原发于头颈部的RMS患儿临床资料及治疗随访结果,其中男23例,女16例,年龄3个月至14岁,中位年龄6.0岁。**结果** 39例患儿临床主要表现为眼球突出及眼睑肿胀(56%,22/39),鼻塞及鼻出血占28%(11/39),面颊包块占15%(6/39)。39例患儿中,原发部位以眼睑及眼眶为主(56%,22/39),其次为鼻咽部及鼻窦(28%,11/39)。37例有明确病理分型,大多数患儿为胚胎型(89%,33/37)。39例患儿中位随访时间为38个月(10~80个月),放弃治疗4例,获随访35例。35例患儿中,行单纯手术4例,单纯化疗1例,手术+化疗12例,手术+放疗2例,手术+化疗+放疗13例(其中8例行¹²⁵I放射性粒子植入术治疗),手术+化疗+放疗+自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)2例,化疗+APBSCT1例。其中7例复发,5例死亡,总生存率86%(30/35),完全缓解率达66%(23/35),部分缓解率达20%(7/35),8例粒子植入术治疗患儿6例达无瘤生存。**结论** RMS患儿临床表现主要为眼球突出及眼睑肿胀;眼部及鼻咽是儿童头颈部RMS多发部位;病理分型以胚胎型为主;包括化疗、手术、¹²⁵I粒子组织间植入及APBSCT等多种综合治疗方法可有效提高RMS患儿缓解率。

[中国当代儿科杂志,2012,14(11):847-851]

[关键词] 头颈横纹肌肉瘤;化疗;放疗;儿童

[中图分类号] R738.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)11-0847-05

Clinical features of 39 children with head and neck rhabdomyosarcoma in a single medical center, and treatment outcomes

ZHANG Wei-Ling, ZHANG Yi, HUANG Dong-Sheng, GUO Fang, HAN Tao. Department of Pediatrics, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100176, China (Huang D-S, Email: hds5180@sina.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and treatment outcomes of head and neck rhabdomyosarcoma (RMS) in children. **Methods** The clinical data and results of follow-up visits for 39 children with head and neck RMS were retrospectively reviewed. The children (23 males and 16 females) with a median age of 6 years old (ranged 3 months to 14 years) were admitted to the Beijing Tongren Hospital between November, 2004 and November, 2010. **Results** The 39 children mainly presented with exophthalmos and eyelid swelling (56%, 22/39), rhinostegnosis and nasal bleeding (28%, 11/39) and cheek mass (15%, 6/39). Common primary sites were the eyelid and orbit (56%, 22/39), followed by the nasopharynx and ethmoid antrum (28%, 11/39). Thirty-seven of the 39 patients showed a definite pathologic type and the embryo type was the most common (89%, 33/37). Follow-up visits were carried out for 35 children, with a median follow-up time of 38 months (10-80 months). Of the 35 children, 4 cases received surgery alone, 1 case received chemotherapy alone, 12 cases received surgery plus chemotherapy, 2 cases received surgery plus radiochemotherapy, 13 cases received surgery, chemotherapy and radiochemotherapy (8 cases received ¹²⁵I particles implants), 2 cases received surgery, chemotherapy, radiochemotherapy and autologous peripheral blood stem cells transplantation (APBSCT), and 1 case received chemotherapy and APBSCT. Seven cases relapsed and 5 cases died of brain metastasis. The total survival rate was 86% (30/35), the complete remission rate was 66% (23/35), and the partial remission rate was 20%. In the 8 cases receiving ¹²⁵I particles implants, 6 survived without tumor. **Conclusions** Exophthalmos and eyelid swelling are the main presentations in children with head and neck RMS. Common primary sites of this disease are the eye and nasopharynx. The most common pathologic type is embryo type. Comprehensive treatment, including chemotherapy, surgery, ¹²⁵I particles implants and APBSCT therapy, can improve outcome.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(11):847-851]

Key words: Head and neck rhabdomyosarcoma; Chemotherapy; Radiochemotherapy; Child

[收稿日期]2012-02-26;[修回日期]2012-06-26

[基金项目]北京科委首都临床特色项目资助(D101100050010052)。

[作者简介]张伟令,女,硕士,副主任医师。

[通信作者]黄东生,主任医师。

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是儿童最常见的软组织肉瘤,约占小儿恶性实体瘤的4%~8%,居第七位,仅次于白血病、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、神经母细胞瘤、肾母细胞瘤及骨肉瘤^[1]。头颈部是RMS最常见的原发部位,因此部位隐匿,很多病例发现较晚,手术完整切除困难,故复发和转移较多,病死率高^[2]。但随着近年化疗、手术、放疗综合治疗的开展,患儿预后有了很大改善。本研究回顾总结了本院收治的39例首发于头颈部的RMS患儿的临床诊治情况及疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院儿科自2004年11月至2010年11月收治经病理确诊原发部位均为头颈部RMS病例39例,其中2例原发于鼻腔及鼻窦的患儿无具体病理分型。男23例,女16例,男:女比例为1.43:1,平均年龄 6.8 ± 0.6 岁,中位年龄6岁。见表1。

表1 39例头颈部RMS患儿的临床资料 (例)

原发部位	例数	性别		病理分型				临床分期		
		男	女	胚胎型	腺泡型	多形性	混合型	II	III	IV
鼻腔及鼻窦*	11	9	2	9	0	0	0	5	3	3
眼睑及眶周	22	13	9	20	1	0	1	7	11	4
耳部	3	0	3	3	0	0	0	0	2	1
面颊	3	1	2	1	1	1	0	0	2	1
合计	39	23	16	33	2	1	1	12	18	9

注: *表示2例首发鼻腔及鼻窦患儿于院外手术,病理未分型,仅报告小圆细胞恶性肿瘤,符合RMS。

1.2 诊断标准

所有患儿均在化疗前得到病理学诊断。根据国际RMS协作组的手术分期标准^[2]及美国RMS研究组(IRS)的临床分期标准^[3]将RMS分为I、II、III、IV期。本研究39例病例中,II期12例,III期18例,IV期9例。见表1。

1.3 治疗方法

1.3.1 放化疗 采用多科室协作治疗模式,对能完全手术切除肿瘤患儿先施行一期手术,完全切除肿瘤后再进行化疗6个疗程;对于肿瘤侵犯部位大,手术无法完整切除患儿,先进行肿瘤活检术,取得病理诊断后即进行化疗,待肿瘤缩小后再进行第二次手术,尽量完整切除肿瘤,第二次手术后再进行6个疗程化疗。本研究常规化疗根据美国IRS诊疗标准采用3种治疗方案交替治疗:3种方案分别为AVCP(阿霉素+长春新碱+环磷酰胺+顺铂)、IEV(异环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱)和DEV(放射菌素D+依托泊苷+长春新碱),II期患儿手术后共化疗6个周期加局部外放疗。如原发部位难于切除患儿、复发患儿及化疗后未达到缓解患儿可行局部放疗或粒子植入及自体外周血造血干细胞移植治疗(autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT),化疗总疗程2年。局部放疗为一般原发部位照射总剂量40~50 Gy。

1.3.2 APBSCT 本研究中3例III例头颈部RMS(鼻咽部1例,眶周1例,鼻咽及眶周1例)患儿进行APBSCT,采用IEV动员方案+重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)动员并采集外周血造血干细胞;采集后应用CEM方案^[4]进行预处理;造血功能重建标准为有核细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, PLT $\geq 20 \times 10^9/L$, Hb $\geq 80 g/L$ 。

1.3.3 ¹²⁵I粒子组织间植入术 本研究中8例患儿采用¹²⁵I粒子组织间植入术治疗(表2),依据病变区CT图象作为靶区参考;所有粒子植入患儿均采用了单独¹²⁵I放射性粒子组织间植入治疗,活度0.7~0.9 mCi 周缘匹配剂量120~160 Gy,手术均在我院全麻下进行。术后进行CT验证。

1.4 急性毒性反应观察

(1)化疗副反应评分标准依照WHO化疗毒副作用分级标准进行评价;(2)放疗副反应的标准依据急性放射反应评分标准(RTOG/EORTC)及后期放射损伤评分标准(RTOG/EORTC1987)进行评价;(3)移植后副反应按Bearman等^[5]标准对心脏、膀胱、肾脏、肝脏、中枢神经系统、口腔及胃肠道的急性毒性反应进行评分,肺脏观察至移植后30 d。+60 d可进行各脏器评估,此后每3个月复查一次。

表2 8例¹²⁵I放射性粒子组织间植入RMS患儿的临床资料

序号	性别	首发部位	年龄(岁)	临床分期	病理	植入前化疗周期	是否行APBSCT	植入时状态
1	男	右眼眶	13	Ⅲ	腺泡型	6	否	缓解
2	女	右眼眶深部	3	Ⅱ	胚胎型	9	否	复发
3	女	左眼眶	9.7	Ⅲ	胚胎型	6	否	复发
4	男	鼻腔	2	Ⅲ~Ⅳ	胚胎型	25	是	复发
5	男	右眼眶尖	5	Ⅲ	胚胎型	院外化疗	否	缓解
6	女	左眼	5	Ⅱ	胚胎型	6	否	缓解
7	女	左上眼睑	7	Ⅱ	胚胎型	2	否	缓解
8	男	鼻翼	2	Ⅱ	胚胎型	6	否	缓解

1.5 疗效分析及随访

根据综合疗效判断将患儿预后分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、进展期(DP)及死亡。自首次入院时间始为随访起始时间,随访至2011年9月,以中位随访时间表示,直至随访至复发、死亡或放弃。

1.6 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件包进行统计学分析,Kaplan Meier法计算生存率,计数资料采用卡方检验,计量资料采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首发症状

39例头颈RMS患儿临床表现主要为眼球突出及眼睑肿胀,占56%(22/39),鼻塞及鼻出血占28%(11/39),面颊包块占15%(6/39)。

2.2 原发部位及病理分型特点

39例头颈部RMS原发于鼻咽部、筛窦占28%(11/39),眼睑及眼眶占56%(22/39),耳部及面颊占15%(6/39),经统计学分析头颈部RMS原发部

位以眼眶及眼睑居多,与原发于其他头颈部比较,差异有统计学意义($P=0.035$)。39例患儿除2例因仅有形态学报告而无具体病理分型外,余37例均有明确病理分型,其中胚胎型为89%(33/37),腺泡型为5%(2/37),多形型为3%(1/37),混合型为3%(1/37)。

2.3 APBSCT效果

3例患儿均经规律化疗及手术治疗,于病情缓解期经IEV方案化疗+rhGCSF动员后,单核细胞总数(MNC)和CD34⁺细胞计数均符合移植标准(表3)。患儿移植后造血重建时间平均为 13.3 ± 0.6 d,平均出层流室时间为 20.6 ± 1.6 d。3例患儿分别于术后随访26、30、35个月,2例获得CR,1例鼻咽部患儿于术后6个月复发,复发1年后死亡,其总生存时间达到47个月,无病生存率达2/3。统计学分析CD34⁺计数与化疗疗程、骨髓抑制程度呈负相关($r=3.652, P=0.045$)。3例患儿中1例首发于眼眶部位RMS移植造血重建期间出现Ⅲ级不良反应,表现为消化道出血、感染性休克,经抗感染、对症治疗后好转;余2例患儿仅出现Ⅰ级不良反应,主要以发热、上呼吸道感染、口腔溃疡为主。3例患儿均无明显生长发育障碍及脏器功能损伤。

表3 3例RMS患儿移植时CD34⁺细胞、MNC计数与化疗周期及生存率的关系

原发部位	临床分期	年龄(岁)	CD34 ⁺ 计数($\times 10^6$ /kg)	MNC计数($\times 10^8$ /kg)	化疗周期(月)	缓解(例)	死亡(例)
鼻咽部	Ⅲ	3	4.64	5.22	6	0	1
眼眶周	Ⅲ	14	9.93	4.23	5	1	0
鼻咽及眶周	Ⅲ	10	2.99	6.34	11	1	0

2.4 ¹²⁵I放射性粒子植入术效果

8例患儿经¹²⁵I放射性粒子植入术后经植入部位加强CT验证除病例4外病灶均有缩小,余7例患儿中,2例复发患儿病情达到PR,5例达到CR,有效率达到88%(7/8),随访至2011年10月,平均随访

时间为 45 ± 17 个月,中位随访时间为43个月,病情达到CR 5例,PR 2例,死亡1例,总生存率为88%(7/8),说明¹²⁵I放射性粒子植入术对于RMS的局部治疗有效。经¹²⁵I放射性粒子植入术治疗患儿副作用表现为局部色素沉着(8/8);角膜混浊及眼球

胀痛(2/6), 视力模糊加重(1/6), 视力丧失(1/6); 鼻腔黏膜破溃出血(1/2)。除眼部出现角膜混浊及视力丧失患儿恢复不良外, 余副作用均自行好转。

2.5 生存函数分析

39例患儿随访至2011年10月, 中位随访时间38个月(10~80个月), 放弃治疗4例, 获随访35例。35例患儿中行单纯手术4例, 单纯化疗1例, 手术+化疗12例, 手术+放疗(术后行40~50 Gy放疗)2例, 手术+化疗+放疗13例, 手术+化疗+放疗+移植2例, 化疗+移植1例。其中7例患儿复发, 5例因脑转移死亡, 总生存率86% (30/35), CR达到66% (23/35), PR达到20% (7/35)。经生存函数统计学分析, 平均生存时间是59个月(图1), 95%可信区间是49~70个月, ≥1年生存率94%, ≥3年生存率为86%, 5年生存率为64%。

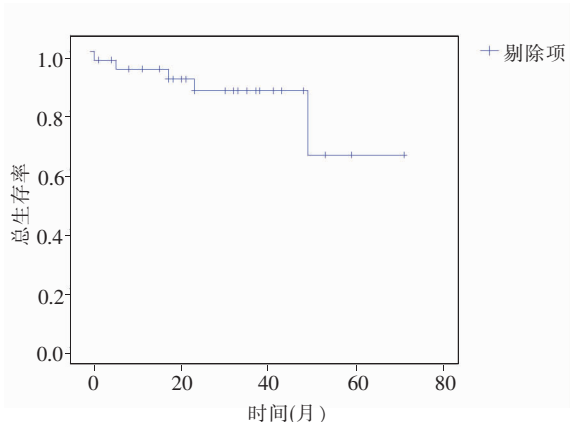


图1 生存曲线

3 讨论

RMS是一种高度恶性的软组织肉瘤, 有早期侵犯局部组织的趋势, 晚期通过血源性和淋巴管发生远处转移。其发病率约占儿童恶性实体肿瘤的6% [6]。文献报道RMS多见于男孩, 男女比例为1.4~1.7:1 [7], 本研究中39例患儿的男女比例为1.43:1, 虽然本研究仅涉及头颈部的RMS, 但性别比例仍与文献报道基本一致。儿童RMS可起源于任何部位, 已有研究表明, 头颈部为儿童RMS最常见的原发部位, 占有所有RMS的45% [7], 而头颈RMS中原发于眼眶的占25%~35% [8]。本研究中患儿多发部位为眼眶、眼睑, 占56% (22/39), 远远高于文献报道 [9], 考虑与我院眼科为优势学科, 就诊眼科病人多有关。儿童头颈RMS缺乏特征性临床表现, 常因原发部位肿瘤压迫及侵犯周围器官、组织的程度而表现不同。本研究中患儿多因不明原因的眼

球突出及眼睑肿胀、鼻塞及鼻出血、面颊包块就诊, 故对于患儿出现上述症状应引起高度重视。

目前国外对于RMS综合治疗的开展, 其5年生存率已提高到70%以上 [10], 但目前国内治疗效果与国外相比有一定差距, 大约在14.7%~50% [11]。本研究中3年生存率达到了86%, 5年生存率达到64%, 已基本接近国外水平。此类患儿治疗中手术完整切除是关键的因素, 但辅助放化疗的作用亦不容忽视。其中, 术前化疗能有效缩小肿瘤体积并清除潜在可能转移病灶, 从而为手术根治提供了良好的基础, 术后的化疗更是在预防肿瘤复发上起了重要作用。本研究采用的化疗方案(AVCP、IEV和DEV)与国外文献报道疗效相当, 同时所有患儿未发生严重的治疗相关感染或脏器功能损害事件, 无第二肿瘤发生, 也没有治疗相关死亡发生。

影响RMS预后的主要因素除了适合个体的化疗方案, 肿瘤的临床分期及病理类型亦是重要的。按照世界卫生组织(WHO)制定的RMS病理组织学分型标准, 分为胚胎型、腺泡型和多形型, 其中预后相对较好的为胚胎型 [12]。所幸的是儿童头颈RMS多为胚胎型。本研究中原发于头颈部的患儿病理为胚胎型有89% (33/37), 与文献报道基本一致, 也是导致本研究中患儿3年及5年生存率提高的因素之一。本研究中27例患儿都在III~IV期, 虽然经过综合治疗大部分患儿目前存活, 但分期差、预后差、复发率高已是不争的事实, 如何早期发现, 如何提高晚期RMS患儿生存率已成为目前国外RMS研究协作组的研究重点。

目前应用APBSCT治疗恶性肿瘤已得到了广泛的应用与认可, 由于其取材方便、排斥反应少、骨髓造血功能恢复快等特点, 与异体移植相比更加安全有效 [13]。本研究中3例III期患儿因手术无法达到完全切除目的, 因此于病情缓解期采用了APBSCT治疗并取得良好疗效, 其中2例经移植后病情达到CR并且于术后停止放化疗仍达到长期无病生存, 虽1例患儿经移植后6个月复发, 但继续放化疗治疗仍然敏感, 虽患儿转归为死亡, 但生存时间达到47个月。目前由于外放疗对小儿的副作用, 局部放疗治疗儿童恶性实体瘤已经作为一种较为常用的治疗手段, 近年来, 应用放射性粒子植入病灶部位达到小剂量持续治疗肿瘤的目的已经越来越受到关注及接受 [14]。由于本研究中RMS原发部位解剖结构复杂、肿瘤生长隐蔽, 尤其是对于原发于面颊部、鼻咽部的患儿, 往往手术无法达到完全切除的目的或切除后严重影响患儿的外貌, 因此如何进行局部治疗

成为研究热点之一。本研究采用CT定位手术或加鼻窦内窥镜对8例患儿进行¹²⁵I放射粒子植入术进行局部放疗治疗RMS进行了一些探索并取得了一定效果。虽然2例患儿在进行¹²⁵I粒子植入后出现诸如角膜混浊、局部黏膜损伤等副作用,但经过对症治疗除1例视力丧失无法恢复外均可自行好转,因此,具有一定的应用价值。经过随访行粒子植入患儿经CT验证其治疗的有效率达到88%(7/8),因此,放射性¹²⁵I粒子植入可作为一种有效的局部放疗方法。

综上所述,由于大部分头颈部RMS病理分型较为理想,通过化疗、放疗、手术、APBSCT等综合治疗方法可有效提高患儿的临床缓解率,但由于其原发部位特殊的解剖结构仍具有较高的复发率,因此,应尽量做到早期诊断、综合治疗、密切随访以期达到提高临床缓解率、降低复发率及死亡率的目的。

[参 考 文 献]

[1] 施诚仁,徐光炜,郝希山. 小儿肿瘤[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:358
[2] 赵敏,冯晨,王建文,刘英,唐锁勤. 儿童横纹肌肉瘤23例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(8):657-660.
[3] Trahair T, Andrews L, Cohn RJ. Recognition of Li Fraumeni syndrome at diagnosis of a locally advanced extremity rhabdomyosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(3): 345-348.

[4] 黄东生,唐锁勤,王建文,刘英,刘立真,杨光,等. CEM方案处理结合自体外周血干细胞移植治疗晚期神经母细胞瘤5例观察[J]. 中国实用儿科杂志,2004,19(4):532-534.
[5] Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(10): 1562-1568.
[6] 张谊,黄东生,张伟令,王一卓,朱霞,洪亮,等. 大剂量化疗结合自体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.
[7] 诸福棠,胡亚美,江载芳. 实用儿科学(第七版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:2241-2244.
[8] 汤静燕,李志光,陈静. 儿童肿瘤诊断治疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2011:367
[9] 张梅,赵文川. 头颈部横纹肌肉瘤的治疗[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2007,14(11):647-649.
[10] Rodeberg D, Paidas C. Childhood rhabdomyosarcoma[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2006, 15(1): 57-62.
[11] 李璋林,闫杰,张广超. 儿童横纹肌肉瘤术前治疗的探讨(附34例病例分析)[J]. 中国肿瘤临床,2002,29(6):407-409.
[12] 王捍平,严文波,吴燕,沈涤华,奚政君,施诚仁,等. 55例儿童横纹肌肉瘤的临床和病理特征[J]. 上海交通大学学报(医学版),2006,26(11):1222-1224.
[13] 主鸿鹄,徐开林,黄一虹,潘秀英,鹿群先,何徐彭,等. MA或MOED方案联合造血生长因子动员自体外周血干细胞效果观察[J]. 白血病·淋巴瘤,2002,11(6):349-352.
[14] 黄子林,李传行,张福君,焦德超,吴沛宏,张涛,等. CT导向下放射性¹²⁵I粒子植入治疗头颈部复发和转移恶性肿瘤的近期疗效[J]. 中华医学杂志,2009,89(5):321-324.

(本文编辑:王庆红)