

· 论著 ·

37例青少年横纹肌肉瘤的临床观察

福建省肿瘤医院(福建医科大学附属肿瘤医院)肿瘤内科 (福建 福州 350014)

陈秀容 蔡勇君 杨瑜 吴晖 何鸿鸣 陈道光 陈英 林剑扬 陈宁斌
郑艳彬 邹思平 王杰松 王畅

【摘要】 目的 探讨青少年横纹肌肉瘤的临床疗效及预后。方法 对我院2010年1月至2017年12月收治的37例青少年横纹肌肉瘤患者的临床资料进行分析,包括性别、年龄、肿瘤原发部位、病理类型、分期、治疗方法、疗效及生存期。有2例单纯手术,2例行单纯放疗,13例仅行全身化疗,20例行手术联合放化疗。化疗方案均含有长春新碱、放线菌素D、表阿霉素、环磷酰胺等药物。单纯全身化疗的患者,行12周期VAD方案化疗。手术联合放化疗的患者,术后行6周期的VAC方案化疗,配合局部放疗,放疗结束后再行4周期的VDC方案化疗。按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价近期客观疗效,随访。结果 男22例,女15例,年龄13至30岁,中位年龄22岁。根据美国横纹肌肉瘤研究组(IRS)的分期标准,Ⅰ期7例、Ⅱ期4例、Ⅲ期6例、Ⅳ期20例。所有患者均经病理组织活检及免疫组化确诊,胚胎型20例,腺泡型13例,多形型4例。有2例单纯手术,2例行单纯放疗,13例仅行全身化疗,20例行手术联合放化疗。随访至2018年3月30日,存活9例,死亡28例。**结论** 青少年横纹肌肉瘤常见病理类型为胚胎型,治疗以手术、放疗、化疗为主,但其恶性度高,死亡率高,需要多学科综合协作有望提高生存率,其预后与肿瘤分期及病理类型可能有关。

【关键词】 横纹肌肉瘤; 化疗; 青少年

【中图分类号】 R738.6

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2018.06.016

Clinical Observation of Rhabdomyosarcoma in 37 Adolescents

CHEN Xiu-rong, CAI Yong-jun, YANG Yu, et al., Department of Oncology, Fujian Cancer Hospital (Affiliated Cancer Hospital of Fujian Medical University), Fuzhou 350014, Fujian Province, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and prognosis of juvenile rhabdomyosarcoma. **Methods** The clinical data of 37 patients with rhabdomyosarcoma admitted to our hospital from January 2010 to December 2017 were analyzed.

Results There were 22 males and 15 females, ranging in age from 13 to 30 years, with a median age of 22 years. According to the staging criteria of the American rhabdomyosarcoma research group (IRS), there were 7 cases in stage I, 4 cases in stage II, 6 cases in stage III, and 20 cases in stage IV. All patients were confirmed by histopathological biopsy and immunohistochemistry. There were 20 cases of embryonal type, 13 cases of acinar type and 4 cases of pleomorphic type. There were 2 cases of simple operation, 2 cases of radiotherapy alone, 13 cases of systemic chemotherapy only, and 20 cases of surgery combined with radiotherapy and chemotherapy. Follow up to March 30, 2018, 9 cases survived and 28 died. **Conclusion** The common pathological type of juvenile rhabdomyosarcoma is embryonal type. It is mainly treated with surgery, radiotherapy and chemotherapy, but its malignant degree is high and the mortality is high. It is expected to improve the survival rate by multidisciplinary comprehensive cooperation. The prognosis is likely to be related to the tumor staging and pathological types.

[Key words] Rhabdomyosarcoma; Chemotherapy; Adolescents

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是起源于横纹肌细胞或向横纹肌细胞分化的间叶细胞的一种恶性肿瘤,是青少年常见的软组织肉瘤之一。国外研究资料统计显示,横纹肌肉瘤占所有青少年恶性肿瘤的5%~8%,男女比例为1.4~1.7:1,临床表现无特异性,初诊时就已经为临床Ⅲ~Ⅳ期^[1]。20世纪70年代以前,治疗方法以手术切除为主,复发及转移率达65%~80%;近年来由于手术方法的改进、化疗和放射

治疗等综合治疗的应用,青少年横纹肌肉瘤患者的生存率得到了一定程度的提高,但其总体预后仍然较差。本文复习了我院37例青少年横纹肌肉瘤患者的临床资料,总结该病的临床特点、治疗方法,为今后改善青少年横纹肌肉瘤的疗效及预后提供一定的参考。

1 资料与方法

作者简介: 陈秀容,女,主治医师,硕士研究生,主要从事恶性淋巴瘤及头颈部恶性肿瘤的化疗、免疫治疗的临床研究
通讯作者: 杨瑜

1.1 临床资料 回顾性分析2010年1月至2017年12月共37例初次就诊我院的青少年横纹肌肉瘤患者的临床资料，包括性别、年龄、肿瘤原发部位、病理类型、分期、治疗方法、疗效及生存期。

1.2 诊断及分期 所有患者均经病理组织活检及免疫组化确诊。依据患者症状、体征、CT、MRI等检查结果，记录肿瘤的位置、大小及是否出现远处转移等，采用美国横纹肌肉瘤协作组(Intergroup Rhabdomyosarcoma Study group, IRS)分期法：I期：肿瘤局限，完全切除，区域淋巴结未累及。II期：肿瘤局限，肉眼观完全切除，有或无镜下残留。III期：未完全切除或仅行活检，原发灶或区域淋巴结有镜下残留。IV期：诊断时已有远处转移。

1.3 治疗方法 有2例单纯手术，2例行单纯放疗，13例仅行全身化疗，20例行手术联合放化疗。化疗方案均含有长春新碱、放线菌素D、表阿霉素、环磷酰胺等药物。单纯全身化疗的患者，行12周期VAD方案化疗。手术联合放化疗的患者，术后行6周期的VAC方案化疗，配合局部放疗，放疗结束后再行4周期的VDC方案化疗。VAD方案：长春新碱 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (最大不超过 2mg)，第1、8天；表阿霉素 $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，第1、2天；放线菌素D $45\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大不超过 $2500\mu\text{g}$)，第1天。VAC方案：长春新碱 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (最大不超过 2mg)，第1、8天；表阿霉素 $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，第1、2天；环磷酰胺 $2000\text{mg}/\text{m}^2$ ，第1天。VDC方案：长春新碱 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (最大不超过 2mg)，第1、8天；放线菌素D $45\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大不超过 $2500\mu\text{g}$)，第1天；环磷酰胺 $2000\text{mg}/\text{m}^2$ ，第1天。放疗用于原发肿瘤部位术后残留病灶、转移部位和受累的区域淋巴结。一般情况下，术后镜下残留(II期)，区域淋巴结未受侵者放疗剂量 4000cGy ，已有淋巴结受累者剂量为 4500cGy ，有肉眼残留者(III期) 剂量为 $4000\sim5000\text{cGy}$ ，放疗期间配合长春新碱每周1次化疗。

1.4 疗效及不良反应 按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价近期客观疗效，分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。化疗毒副反应参照NCI.CTCAE(化疗毒性反应分级标准)进行分级。急慢性放射损伤评价标准采用RTOG System的标准。

1.5 随访 首次入院时间为随访起始时间，到2018年3月30日为止，通过返院复查及电话沟通，对所有患者进行随访。主要研究终点为总生存率(overall survival, OS)，OS是指从患者诊断横纹肌

肉瘤到死亡或最后一次随访时间。次要研究终点为放化疗不良反应。

1.6 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件包进行统计学分析，用Kaplan Meier法计算生存率，计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结 果

在该组37例患者中，男性22例，女性15例，男女比例为 $1.47:1$ ；年龄13至30岁，中位年龄22岁。按照美国横纹肌肉瘤协作组(IRS)分期法，I期7例、II期4例、III期6例、IV期20例；原发头颈部者20例，原发腹盆部者10例，原发四肢者7例。所有患者均经病理组织活检及免疫组化确诊，其中胚胎型20例，腺泡型13例，多形型4例。经上述治疗后的患者，达到CR 3例，PR 10例，SD 7例，PD 17例，疾病控制率54.0%。化疗毒副反应主要为血液学毒性(中性粒细胞下降、血小板下降)，I~II°者占45.9%(17/37)，III~IV°者占54.0%(20/37)。亦有少数患者出现I~II°的肝功损害及胃肠道反应，经对症治疗后均可耐受化疗。放疗毒副反应主要为照射部位的局部皮肤轻度损伤，经对症治疗后均可按计划完成治疗。通过返院复查及电话沟通，对所有患者进行随访，到2018年3月30日为止，存活9例，死亡28例，中位生存时间是14.0个月，本组病例中1年生存率56.8%，2年生存率为27.0%，5年生存率将更低。

3 讨 论

文献报道青少年横纹肌肉瘤多见于男孩，男女比例为 $1.4\sim1.7:1$ ^[2]。本研究中男女比例为 $1.47:1$ ，与文献报道基本一致。发病部位多见于头颈部、四肢及腹盆部，病理类型以胚胎型为主。横纹肌肉瘤起源于横纹肌母细胞，病程进展迅速，死亡率高。据报道，西方发达国家经过近30年的努力，大大改善了此病的预后，总的5年生存率可达70%^[3]。国内统计资料显示，横纹肌肉瘤的5年总生存率为14.7%~50%。本组病例中1年生存率56.8%，2年生存率为27.0%，5年生存率将更低，可能与本组患者中，III~IV期的患者占多数有关。影响青少年横纹肌肉瘤预后的重要因素是临床分期、肿瘤病理类型，其中预后相对较好的为分期早、胚胎型。在本文中，分期早的患

者，预后好($P=0.043$)，但病理类型与预后无明显相关($P=0.483$)，可能与病例数偏少有关，需要进一步扩大样本统计分析。此外，本文中，患者的性别、肿瘤的原发部位与预后亦无确切相关($P=0.411$ 性别、 $P=0.073$ 原发部位)。

横纹肌肉瘤的主要表现是原发部位的肿胀。本组病例37例中有35例都有原发部位的肿胀，由于肿瘤恶性程度高，其生长迅速，局部浸润明显，早期就发生广泛转移，给早期诊断和有效治疗带来了极大的难度。手术治疗的原则是在对患者的生活质量和重要脏器功能影响不大的前提下，尽可能行肿瘤病灶的广泛切除术。对于无法行广泛切除术的部位，又不在四肢无法行截肢手术的肿瘤，术后配合放疗可以有效降低局部复发的风险。单纯的外科手术切除或局部放射治疗往往又难以达到长期生存的目的，只有配合全身化疗才可能进一步降低复发率、提高生存率。横纹肌肉瘤虽恶性度高，但对化疗相对敏感，术前新辅助化疗可以消除亚临床转移灶并使原发病灶体积缩小，肿瘤细胞活性降低，减少手术中肿瘤细胞扩散的机会，提高手术成功率，减少局部复发及远处播散^[4]，同时术前新辅助化疗也为保留器官及其功能的手术方式提供了可行性，全身化疗的作用也越来越重要。因此，对横纹肌肉瘤患者而言，临床医师要根据患者的年龄、肿瘤部位、分期、病理类型等多方面的资料，通过多学科协作来制订综合治疗方案。近年来，临幊上常用的化疗药物有表阿霉素、环磷酰胺/异环磷酰胺、长春新碱、放线菌素D、顺铂等，但总体有效率都不是很高。此外，国内有应用粒子内放射治疗横纹肌肉瘤的报道^[5]，国外也要一些有类似的报道，尤其对青少年患者，粒子内放射治疗可以在进一步有效的控制肿瘤的同时，降低对正常组织的伤害，而不会影响其生长发育，理论上是十分有前景的治疗方式，但其临床实际应用价值有待于进一步的探讨。生物免疫治疗在协助杀伤肿瘤细胞的基础上，还可以调节肿瘤患者的免疫耐受状态^[6-7]。国内外均有文献报道生物免疫治疗可以提高恶性肿瘤患者对放化疗的耐受力，但对其用于直接杀死肿瘤细胞的疗效方面，尚缺乏大宗的统计学数据。染色体的异常和相关分子通路的改变被认为是横纹肌肉瘤发病的主要原因^[1]，这与横纹肌肉瘤

治疗方案的选择和预后判断有直接的意义。因此，人类基因组测序和高通量测序技术的迅猛发展，为横纹肌肉瘤的分子生物学机制和潜在的分子靶向治疗提供了一定的线索。目前靶向药物治疗是横纹肌肉瘤治疗的一个研究热点，但由于横纹肌肉瘤的具体发病机制尚未完全清晰，可进行相关临床试验的靶向药物很少，值得更深入的探索与研究。

总之，在21世纪精准治疗时代下，青少年横纹肌肉瘤精准治疗的主要目标是，遵循循证医学证据，应用国内外诊治指南，重视基因检测的意义，结合我们的临床经验，以及患者的实际经济能力，制订合理的综合治疗方案，尽可能地降低药物的毒副反应，以达到治疗效果的最大化和毒副作用的最小化，实现个体化的精准治疗。

参考文献

- [1] Belyea B,Kephart JC,Blum J,et al.Embryonic signaling pathways and rhabdomyosarcoma; contributions to cancer development and opportunities for therapeutic targeting[J].Sarcoma,2012,2012:406239.
- [2] Chantada GL,Qaddoumi I,Canturk S,et al.Strategies to manage retinoblastoma in developing countries[J].Pediatr Blood Cancer,2011,56(3):341-348.
- [3] Rodeberg D,Paidas C.Childhood rhabdomyosarcoma[J].Swmin Pediatr Surg,2006,15(1):57-62.
- [4] Wu HY.The surgical management of paediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma[J].Arab J Urol,2013,11:40-46.
- [5] 黄东生,张谊.125 I.放射性粒子植入术治疗儿童头颈部横纹肌肉瘤研究进展[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2016,21:57-59,72.
- [6] Shi M,Zhang B,TaJlg Z R,et al.Autologous cytokineinduced killer cell therapy in clinical trial phase I is safe in patients with primary hepatocellular carcinoma[J].World J Gastroenterol,2004,10(8):1146-1151.
- [7] Leemhuis T,Wells S,Scheffold C,et al.A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkinlymphoma[J].Biol Blood Marrow Transplant,2005,11(3):181-187.

【收稿日期】 2018-09-02