

多学科综合治疗 71 例儿童横纹肌肉瘤的效果评估

徐艳丽 施诚仁 谈珍 袁晓军

摘要 目的:评价横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)多学科诊疗草案重庆方案(CQ-RMS-2009)多学科综合治疗(multidisciplinary treatment, MDT)儿童RMS的有效性,探讨RMS预后因素。方法:回顾性分析2006年5月至2016年4月于上海交通大学医学院附属新华医院治疗、年龄<14岁RMS患儿临床资料。比较不同因素对RMS患儿长期生存的影响。结果:71例RMS患儿纳入研究,男女比例1.84:1;中位诊断年龄为47(2~166)个月,中位随访时间52(15~165)个月。5年总体生存率(5-year overall survival, 5y-OS)和5年无事件生存率(5-year event free survival, 5y-EFS)分别为(61.9±5.1)%和(56.1±4.2)%。2006年5月至2009年12月收治的患儿5y-OS为(48.1±12.1)%,2010年1月至2016年4月收治患儿的5-OS为(73.3±7.9)%,差异具有统计学意义($P=0.042$);5y-EFS分别为(35.9±11.7)%和(69.8±8.7)%,差异无统计学意义($P=0.064$)。单因素分析显示,病理类型、术后临床分组、治疗模式、危险度分组是影响RMS患儿总体生存率(overall survival, OS)的重要因素(均 $P<0.05$)。多因素分析显示,术后临床分组及治疗模式是影响患儿预后的独立因素(均 $P<0.05$)。结论:当RMS确诊时,多数患儿处于中晚期,OS偏低,MDT模式可有效改善RMS患儿的预后,降低晚期患儿复发/疾病进展率,对于疾病复发/进展后的局部控制同样有明显效果。

关键词 横纹肌肉瘤 多学科综合治疗 预后 儿童

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.22.809

Therapeutic evaluation of multidisciplinary treatment for 71 cases of rhabdomyosarcoma in children

Yanli Xu, Chengren Shi, Zhen Tan, Xiaojun Yuan

Correspondence to: Xiaojun Yuan; E-mail: yuanxiaojun@xinhumed.com.cn

Department of Pediatric Hematology/Oncology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Abstract Objective: To explore the effectiveness and feasibility of multidisciplinary treatment (MDT) based on the CQ-RMS-2009 protocol and analyze the association of prognostic factors with the long-term survival of children with rhabdomyosarcoma (RMS). **Methods:** Medical records of patients with RMS under 14 years of age at Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, from May 2006 to April 2016 were analyzed. The association of different factors with the long-term survival of children with RMS was compared. **Results:** In total, 71 cases of RMS in children were included. The male to female ratio was 1.84:1, median age at diagnosis was 47 (2-166) months, and median follow-up time was 52 (15-165) months. The 5-year overall survival (5y-OS) and 5-year event free survival (5y-EFS) was 61.9%±5.1% and 56.1%±4.2%. From May 2006 to December 2009 and from January 2009 to April 2016, the 5y-OS was 48.1%±12.1% and 73.3%±7.9%, respectively ($P=0.042$), and the 5y-EFS was 35.9%±11.7% and 69.8%±8.7%, respectively ($P=0.064$). The univariate analysis showed that the pathological subtypes, postoperative clinical group ($P=0.025$), treatment patterns, and risk groups were significantly associated with overall survival (OS) ($P<0.05$). Multivariate analysis revealed that the postoperative clinical group and treatment patterns were independent prognostic factors ($P<0.05$). **Conclusions:** On diagnosis, most of the children with RMS are already in the middle and late stages with low OS. MDT could effectively improve the prognosis and reduce the rate of relapse/progression in children with RMS, and it has remarkable efficacy for local control of disease relapse/progression.

Keywords: rhabdomyosarcoma (RMS), multidisciplinary treatment (MDT), prognosis, children

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是起源于原始间叶组织的恶性肿瘤,是儿童期最常见的软组织肉瘤,约占儿童所有恶性肿瘤的4.5%^[1],发病率居儿童颅外实体肿瘤的第3位^[2]。美国14岁以下儿童/青少年的RMS年发病率为4.5/100万例^[3],50%以上患儿的发病年龄为1~10岁。美国自1972年成立了国际横纹肌肉瘤协作组(Intergroup Rhabdomyosar-

ma Study Group, IRSG),对RMS进行了较为深入的研究。目前,RMS患儿5年总体生存率已达70%以上^[4]。中国近年先后发布了一些区域性或全国性RMS诊断及治疗的建议或共识^[5-6],但与发达国家存在一定的差距。本研究旨在分析71例RMS患儿的诊疗情况,进而评估多学科综合治疗(multidisciplinary treatment, MDT)模式对RMS的临床价值。

作者单位:上海交通大学医学院附属新华医院儿血液肿瘤科(上海市200092)

通信作者:袁晓军 yuanxiaojun@xinhumed.com.cn

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2006 年 5 月至 2016 年 4 月上海交通大学医学院附属新华医院收治的 RMS 患儿,纳入标准:1)诊断时年龄 <14 岁;2)经手术切除或肿块活组织检查,病理确诊为 RMS 的初诊患儿;3)至少完成 1 个化疗疗程。剔除确诊后非疾病进展而放弃治疗的 6 例患儿,71 例随访资料完整的 RMS 患儿纳入本研究。

1.2 方法

1.2.1 诊断方法 所有患儿的手术或活检组织的病理切片均经 2 位病理科医师审核,明确诊断为 RMS。依据 2013 年世界卫生组织制定的 RMS 病理学诊断及分型标准^[7],横纹肌肉瘤分为 4 个亚型:胚胎型横纹肌肉瘤、腺泡型横纹肌肉瘤、多形性横纹肌肉瘤和梭形/硬化型横纹肌肉瘤。儿童多形性横纹肌肉瘤罕见,约占儿童横纹肌肉瘤的 1%,鉴于此亚型罕见,本组病例中无此亚型,即分为胚胎型、腺泡型和梭形细胞/硬化型 3 个亚型。2014 年 9 月之后收治的 RMS 患儿均同步采用免疫荧光标记的原位杂交技术(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)检测 FOXO1 基因易位情况。所有患儿治疗前均需行相关的影像学检查(包括 B 超、放射性核素骨扫描、电子计算机断层扫描、磁共振成像、正电子发射计算机断层显像等)和骨髓穿刺;若肿瘤原发或转移至眼眶、中耳、鼻腔、鼻咽、颞下窝、翼腭、咽旁区等脑脊膜旁区域,进行脑脊液检查。根据 IRSG 制定的分期标准对患儿进行治疗前分期^[8]。根据患儿接受全身治疗前的手术情况进行术后临床分组(包括术后肿瘤的残留状态、淋巴结受累情况等),分为 I ~ IV 组^[9]。按照 IRSG 制定的 RMS 危险度分组标准^[10],将患儿划分为不同的危险度,给予相应的治疗方案。

1.2.2 疗效评估 参考实体肿瘤疗效评定标准对 RMS 患儿进行疗效评定^[11]。完全缓解(*complete remission*, CR)指接受治疗的患儿,经体格检查及 CT 或磁共振检查提示肿瘤完全消失。部分缓解(*partial remission*, PR)指肿瘤最大直径缩小 $\geq 50\%$,无任何新发或疾病进展的证据。疾病稳定(*stable disease*, SD)指肿瘤最大直径缩小 $<50\%$,无任何新发或疾病进展的证据。疾病进展(*progressive disease*, PD)指肿瘤最大直径增大 $\geq 25\%$,或有新发肿瘤;对于 PR 患儿,肿瘤增大 $>50\%$,亦定义为疾病进展。复发指已获得 CR 的患儿出现新发肿瘤病灶或原发部位的肿瘤重新出现。

1.2.3 治疗方案 1)化疗:2006 年 5 月至 2009 年 12 月收治的 RMS 患儿接受以 AVCP/IEV/VCP/DEV 为主(阿霉素 30 mg/m² d1、8,长春新碱 1.5 mg/m² d0、7,环磷酰胺 300 mg/m² d1 ~ 3,顺铂 90 mg/m² d0/异环磷酰

胺 1.5 g/m² d1 ~ 5,依托泊苷 100 mg/m² d1 ~ 5,长春新碱 1.5 mg/m² d0、7/长春新碱 1.5 mg/m² d0、7,环磷酰胺 300 mg/m² d1 ~ 3,顺铂 90 mg/m² d0/更生霉素 12 μ g/kg d1 ~ 5,依托泊苷 100 mg/m² d1 ~ 5,长春新碱 1.5 mg/m² d0、7)的化疗方案,中危组 CR 后 4 个疗程及高危组 CR 后 6 个疗程,总疗程 ≤ 14 个^[12]。2010 年 1 月至 2016 年 4 月收治的患儿采用中国儿童肿瘤协作组(Chinese Children's Cancer Group, CCG)RMS 多学科诊疗草案重庆方案(CQ-RMS-2009)进行治疗。通常在术后 7 d 开始化疗,为 VAC 方案(长春新碱 1.5 mg/m² d1、8、15,放线菌素 D 0.045 μ g/kg d1,环磷酰胺 1.8 g/m² d1),放疗期间停用放线菌素 D,低危 RMS 应用 VAC 和 VA(长春新碱+放线菌素 D)方案,共 12 个疗程;中危及高危组 RMS 应用 VAC 共 14 个疗程。

2)手术:根据治疗前的影像学评估肿瘤可完整切除者,先行手术,再行化疗及局部放疗;若完整切除困难者,则仅行肿块活检,明确诊断后先行新辅助化疗,再行放疗或择期手术。手术治疗总的原则是完整切除原发病灶和周边 1 ~ 2 cm 未受侵犯的边缘正常组织,尽可能地保留器官、肢体功能,不影响美观。

3)放疗:适用于原发肿瘤部位术后残留病灶(镜下残留或肉眼残留)、转移部位和受累的区域淋巴结,放射剂量取决于残留病灶数量。术后镜下残留(II 期)、区域淋巴结未侵犯的患儿放疗剂量为 40 Gy,已有淋巴结受累的剂量为 45 Gy;有肉眼残留(III 期)者剂量为 40 ~ 50 Gy,放疗过程中每周给予静脉注射长春新碱进行化疗。

1.2.4 随访 统计终点为末次随访时间、复发、死亡或失访。总生存期(*overall survival*, OS)为确诊之日至末次随访日期(2020 年 1 月),或任何原因所致死亡的时间。无事件生存期(*event free survival*, EFS)为确诊之日至事件发生的时间,该事件指疾病进展、复发、失访、放弃治疗及死亡。失访指完成化疗后 1 年内无任何形式的随访记录,失访患儿生存期计算至末次随访日,以末次随访疗效作为疾病最终状态。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,定性资料以率(%)表示。采用对数秩检验(Log-rank 检验)单因素分析其预后危险因素,多因素分析采用 Cox 回归模型,定性资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

纳入的 71 例 RMS 患儿中,男性 46 例,女性 25 例,男女比例为 1.84:1。诊断年龄 <1 岁 5 例(7.0%),1 ~ 4 岁 32 例(45.1%),5 ~ 9 岁 28 例(39.4%), ≥ 10 岁 6 例

(8.5%)。中位诊断年龄为47(2~166)个月,中位随访时间为52(15~165)个月。

肿瘤原发部位:四肢/躯干20例(28.2%),头颈部(非脑膜旁)13例(18.3%),脑膜旁12例(16.9%),眼眶部1例(1.4%),盆腔11例(15.5%),膀胱/前列腺9例(12.7%),泌尿生殖道(非膀胱/前列腺)3例(4.2%)(会阴1例、输尿管1例、子宫/阴道壁1例),胆道2例(2.8%)。首发症状多见于局部非外伤性肿块,其次是因肿块增大造成的功能障碍:无痛性肿物32例(45.1%),腹痛、腹胀12例(16.9%),鼻塞伴涕中带血6例(8.5%),局部疼痛7例(9.8%),排尿或排便困难9例(12.7%),头痛、头晕或视力下降3例(4.2%),发热、黄疸2例(2.8%)。

根据IRSG制定的RMS治疗前分期标准,71例患儿分为1期7例(9.9%),2期15例(21.1%),3期23例(32.4%),4期26例(36.6%)。术后临床分组:I组3例(4.2%),II组10例(14.1%),III组32例(45.1%),IV组26例(36.6%)。RMS危险度分组:低危组2例(2.8%),中危组44例(62.0%),高危组25例(35.2%)。

初诊时24例(33.8%,24/71)出现远处转移,其中肺转移6例(25.0%,6/24),淋巴结转移4例(16.7%,4/24),骨骼转移3例(12.5%,3/24)。71例患儿中,病理组织学类型为胚胎型横纹肌肉瘤46例(64.8%),腺泡型横纹肌肉瘤20例(28.2%),梭形/硬化型横纹肌肉瘤5例(7.0%)。2014年9月后收治的26例RMS患儿(胚胎型15例,腺泡型9例,梭形/硬化型2例),经FISH技术检测FOXO1基因易位,发现6例(22.2%,6/27)为FOXO1基因易位阳性,且均为腺泡型RMS。该6例中有5例诊断时已存在远处转移,截至末次随访;4例死亡,1例化疗/放疗及手术后仍未达CR,家属放弃治疗。另外1例原发部位为上唇部,虽无远处转移,但经4个疗程评估,肿块无明显缩小,并根据体外药敏实验结果调整治疗方案,治疗中行2次手术及放疗,治疗难度较大。

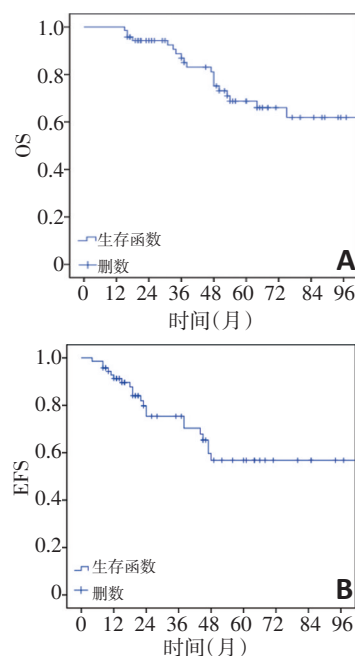
2.2 生存评估

患儿5年总体生存率(5-year overall survival, 5y-OS)和5年无事件生存率(5-year event free survival, 5y-EFS)分别为(61.9±5.1)%和(56.1±4.2%)(图1)。其中2006年5月至2009年12月收治的RMS患儿(18例)5y-OS为(48.1±12.1)%,2010年1月至2016年4月收治的患儿(53例)5y-OS为(73.3±7.9)%,差异具有统计学意义($P=0.042$);2006年5月至2009年12月与2010年1月至2016年4月收治的患儿5y-EFS分别为(35.9±11.7)%和(69.8±8.7)%,差异无统计学意义($P=0.064$)。

71例RMS患儿按照危险度分组比较:低危组、中危组及高危组5y-OS分别为100%、(67.4±8.7)%和(45.2±

13.5)%,差异具有统计学意义($P=0.035$,图2)。

71例RMS患儿按照术后临床分组比较:I~IV组的5y-OS分别为100%、(88.9±10.5)%、(77.2±8.4)%和(41.8±11.6)%,差异具有统计学意义($P=0.025$,图3)。



A: 5y-OS; B: 5y-EFS

图1 71例RMS患儿5年总体生存曲线

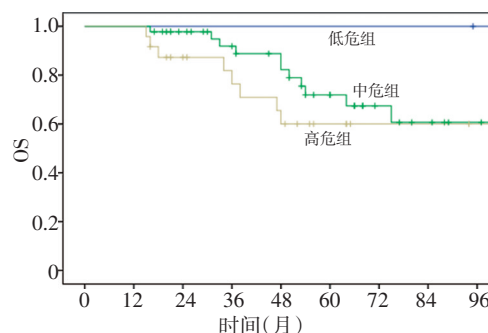


图2 不同危险度分组RMS患儿OS生存曲线

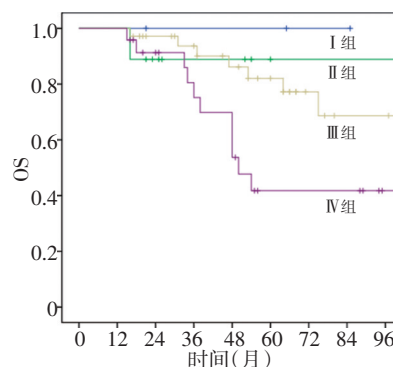


图3 不同术后临床分组的RMS患儿OS生存曲线

71例RMS患儿中,有29例(40.8%)出现复发/疾病进展,中位复发/疾病进展时间为确诊后17(5~55)个月。复发/疾病进展后3y-OS为(30.1±10.7)%。2006年5月至2009年12月出现复发/疾病进展患儿

11例(15.5%),占同期患儿总数的61.1%(11/18)。其中8例(44.4%,8/18)为术后临床分组Ⅳ组的患儿,平均复发/疾病进展时间为确诊后21(10~50)个月;2例复发/疾病进展后行自体干细胞移植,1例行个体化方案治疗(CTX+TOPO),2例再次给予局部放疗或病灶手术切除术,3例出现转移后放弃治疗;8例患儿死亡。2010年1月至2016年4月出现复发/疾病进展患儿18例(25.3%),占同期患儿总数的11.9%(18/53)。此18例均为术后临床分组Ⅳ组的患儿。平均复发/疾病进展时间为确诊后31(10~48)个月,其中8例复发/疾病进展后死亡。

2.3 放疗和化疗相关并发症

患儿化疗后常见不良反应为骨髓抑制、电解质紊乱、药物相关不良反应。根据NCI-CTC 2.0评估标准^[1],应用VAC方案患儿中15例(15/53,28.3%)骨髓抑制达到4级,存在粒细胞缺乏患儿给予粒细胞集落刺激因子对症治疗,血常规均恢复正常,无患儿因化疗后骨髓抑制导致延迟治疗或死亡。3例患儿治疗

过程中发生严重呕吐导致低钠血症,引起惊厥。3例患儿出现药物相关性不良反应,其中1例患儿应用伊立替康后1周出现延迟性腹泻,1例患儿应用长春新碱后出现周围型神经炎(手指僵硬),1例患儿化疗后出现严重肝功能损害,保肝治疗后肝功能恢复正常。71例患儿中仅3例放疗部位发育受影响,1例出现放疗后听力受损。

2.4 影响RMS预后的相关危险因素

将71例患儿的发病年龄、性别、原发部位、病理类型、治疗前分期、术后临床分组、危险度分组、肿瘤大小、治疗模式进行单因素分析(表1)。结果显示,病理类型、术后临床分组、危险度分组、治疗模式是影响患儿OS的重要因素(均 $P<0.05$)。采用Cox回归模型对上述影响因素进行多因素分析(表2)。结果显示,术后临床分组及治疗模式($P=0.032$)是影响患儿预后的独立因素(均 $P<0.05$);术后临床分组级别高、未进行MDT规范治疗的患儿预后较差。

表1 71例RMS患儿临床特征及生存分析

临床因素	例数(%)	5y-OS(%)	P
发病年龄(岁)			0.738
<1	5(7.0)	60.0±11.9	
1~4	32(45.1)	67.4±9.8	
5~9	28(39.4)	61.4±12.6	
≥10	6(8.5)	55.8±15.2	
性别			0.279
男	46(64.8)	68.3±8.1	
女	25(35.2)	62.0±11.9	
原发部位			0.921
眼眶	1(1.4)	100	
头颈部(非脑膜旁)	13(18.3)	74.0±13.2	
脑膜旁	12(16.9)	68.6±18.6	
泌尿生殖道(非膀胱/前列腺)	3(4.2)	100	
膀胱/前列腺	9(12.7)	53.6±21.1	
盆腔	11(15.5)	49.1±18.9	
四肢/躯干	20(28.2)	60.3±12.8	
胆道	2(2.8)	100	
病理类型			0.030
胚胎型	46(64.8)	76.0±7.6	
腺泡型	20(28.2)	37.4±12.6	
梭形/硬化型	5(7.0)	50.0±35.5	
治疗前分期			0.020
1期	7(9.9)	100	
2期	15(21.1)	83.3±15.2	
3期	23(32.4)	63.2±12.6	
4期	26(36.6)	41.8±11.6	

表 1 71 例 RMS 患儿临床特征及生存分析 (续表 1)

临床因素	例数 (%)	5y-OS (%)	P
术后临床分组			0.025
I 组	3 (4.2)	100	
II 组	10 (14.1)	88.9±10.5	
III 组	32 (45.1)	77.2±8.4	
IV 组	26 (36.6)	41.8±11.6	
危险度			0.032
低危组	2 (2.8)	100	
中危组	44 (62.0)	67.4±8.7	
高危组	25 (35.2)	45.2±13.5	
肿瘤大小 (cm)			0.027
≤5	42 (59.2)	74.3±8.0	
>5	29 (40.8)	56.0±11.8	
治疗模式			0.048
2010 年 1 月至 2016 年 4 月			
I ~ II 期	13 (16.9)	100	
III ~ IV 期	40 (56.4)	66.9±9.4	
2006 年 5 月至 2009 年 12 月			
I ~ II 期	5 (7.0)	80.0±17.9	
III ~ IV 期	13 (19.7)	34.3±13.8	

表 2 影响 RMS 患儿预后的多因素分析

临床因素	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95%CI
发病年龄	-0.503	0.415	1.468	0.226	0.605	0.268 ~ 1.346
性别	1.145	0.724	2.502	0.114	3.143	0.760 ~ 12.995
原发部位	-0.029	0.109	0.069	0.792	0.972	0.784 ~ 1.204
病理类型	-0.035	0.564	0.004	0.95	0.965	0.320 ~ 2.913
治疗前分期	-0.252	0.515	0.239	0.625	0.777	0.283 ~ 2.133
术后临床分组	1.291	0.527	6.016	0.014	3.638	1.296 ~ 10.211
危险度	0.607	0.687	0.779	0.377	1.834	0.477 ~ 7.051
肿瘤大小	1.278	0.756	2.855	0.091	3.588	0.815 ~ 15.795
治疗模式	-4.260	1.982	4.617	0.032	0.014	0.000 ~ 0.688

3 讨论

RMS 可发生于人体各部位,包括骨骼肌部位以及没有骨骼肌的部位(如膀胱、阴道等),最常见发病部位为头颈部和泌尿生殖道,其次为四肢、躯干、腹膜后等,少见部位为胆管、肺、大网膜等^[13-14]。本组病例中发病部位以头颈部最多,其中(非脑膜旁)13 例(18.3%),脑膜旁 12 例(16.9%),眼眶 1 例(1.4%),其次是四肢/躯干 20 例(28.2%)。Fischer 等^[15]研究显示,儿童 RMS 以胚胎型最常见,其次为腺泡型,男性发病率较女性高。本研究病理类型以胚胎型最多见,男性发病率较高,与国外报道^[16-17]相似。初诊时有 24 例(33.8%)出现远处转移,其中以肺转移最多(6 例),与 Rudzinski 等^[17]报道的最常见的转移部位相同。

有研究^[18]证实,RMS 的某些细胞遗传学及分子生物学标志可影响患儿的长期生存率,其中 FOXO1

基因染色体易位被公认是影响 RMS 预后的分子生物学因素之一,在 RMS 诊断及分型、个体化治疗及治疗后评估方面有重要价值。60% ~ 70%腺泡型患儿存在 *t*(2;13)(q35;q14)染色体易位形成 PAX3/FOXO1 融合基因,该类患儿 5y-OS 仅为 22%,约 10%的腺泡型患儿存在 *t*(1;13)(q36;q14)染色体易位形成 PAX7/FOXO1 融合基因,此类融合基因阳性患儿 5y-OS 约为 75%。其余腺泡型无上述 2 种融合基因的患儿的发病部位、转移发生率、生存率、基因表达信号等与胚胎型 RMS 患儿无显著性差异^[19]。可见,PAX/FOXO1 融合基因检测在 RMS 危险度分组及预后评估方面起重要作用。最新美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)研究^[20]结果提示,对 PAX3/PAX7-FOXO1 融合基因阳性患儿,应提高治疗强度。相反,融合基因阴性患儿应减轻治疗强度。目前,中国尚无大样本数据分析该融合基因的治疗效果及预后。因检测方法有限,本组病例只能检测到是否存在 FOXO1 易位,未能统计具体融合基因。本研究结果显示,6 例 FOXO1 阳性患儿治疗效果及生存情况均较差。随着检测方法的进步,未来该项检测在 RMS 的诊断及危险度分型、指导个体化治疗和预后评估方面有重要的指导意义,且一些肿瘤的靶向药物已经在实验室检查中发现,尽管尚未转化为临床,此类患儿有望找到较好的治疗方法^[21]。

国内对于 RMS 的临床特征及治疗效果的认识主要来自国际大型临床数据研究,尤其是 IRSG、欧洲儿

童软组织肉瘤研究组(European Pediatric Soft Tissue Sarcoma, EpSSG)、国际儿童肿瘤协会(International Society of Pediatric Oncology, SIOP)等。近年随着手术技术的改进、化疗方案的优化、局部放疗的介入等综合治疗方法的应用,国际上儿童RMS的长期生存率已达70%以上^[10,22],而发展中国家RMS患儿的生存率明显低于发达国家^[23-24]。中国儿童RMS的诊治缺乏大样本、多中心、随机对照的临床研究及长期随访资料。国内报道的RMS患儿长期生存率低于国际上报道,5y-OS不足65%^[25-27]。本研究病例按照与年代相关的治疗模式不同划分,2006年5月至2009年12月收治的18例患儿未经MDT治疗,其5y-OS为 $(48.1\pm 12.1)\%$;2010年1月至2016年4月收治的患儿经过小儿血液/肿瘤科、小儿肿瘤外科、肿瘤放疗科、病理科、医学影像科、核医学科多学科规范治疗,其5y-OS达 $(73.3\pm 7.9)\%$ 。2006年5月至2009年12月出现复发/疾病进展者为11例(15.5%),占同期收治患儿总数的61.1%(11/18);2010年1月至2016年4月出现复发/疾病进展者为18例(25.3%),占同期收治患儿总数的11.9%(18/53)。该结果显示,接受MDT治疗的患儿5y-OS高于未接受MDT治疗的患儿,前者的复发/疾病进展率较后者明显下降。但是,由于本研究随访时间相对较短,且为单中心资料,还需要进一步延长随访时间,扩大样本进行深入研究。

Rudzinski等^[17]研究结果显示存在远处转移患儿的5y-OS约40%,对远处转移部位行手术或放疗进行局部控制可以明显提高患儿生存率^[28-29]。本研究中,术后临床分组为Ⅳ组的患儿共26例(36.6%),其5y-OS为 $(41.8\pm 11.6)\%$ 。2006年5月至2009年12月共8例(44.4%,8/18)为Ⅳ期患儿,均出现复发/疾病进展,其中仅2例出现复发/疾病进展后行局部放疗或病灶手术切除术;截至末次随访,8例患儿均死亡。2010年1月至2016年4月共18例(33.9%,18/53)患儿临床分期为Ⅳ期,截至末次随访,共8例出现复发/疾病进展,其中4例死亡。本院2010年之后收治的患儿中存在远处转移者,均会进一步行手术或放疗进行局部控制,这也是本组患儿诊断时有远处转移者生存率与国外研究结果相近^[28-29]的原因。该结果表明,MDT不仅降低晚期患儿的复发/疾病进展率,对于疾病复发/进展后的局部控制也有明显效果。

目前,欧美等发达国家RMS的治疗效果已经达到“瓶颈”,总体生存率难再提高^[30]。中国儿童RMS的总体预后与国际先进水平尚有一定差距,本组病例中,初诊时临床分组为Ⅳ组患儿26例(36.6%),29例(40.8%)患儿出现复发/疾病进展,其3y-OS为 $(30.1\pm 10.7)\%$ 。RMS恶性程度高、复发/进展率高、就

诊时出现远处转移比例高,导致中国RMS患儿生存率较低。如何早期发现并提高晚期RMS患儿生存率,已经成为国内外RMS研究协作组的研究重点。中国儿童RMS瘤治疗与国际上存在差距的主要原因:RMS发病率低,临床医师对RMS认识不足,易造成漏诊或延误治疗;患儿在专科医院就诊时已进入肿瘤晚期;目前,国内多数医院无独立的儿童肿瘤病区,且各学科之间缺少协作,MDT团队极少。因此,需要发展中国儿童肿瘤专科医院诊治RMS的水平,及时、准确、多学科协作规范治疗,强化患儿管理,进行多中心临床研究,开展多种分子遗传学异常的检查,通过MDT治疗策略的应用进一步提高中国儿童RMS的整体治疗水平。

参考文献

- [1] Dasgupta R, Fuchs J, Rodeberg D. Rhabdomyosarcoma[J]. Semin Pediatr Surg, 2016, 25(5):276-283.
- [2] Shern JF, Yohe ME, Khan J. Pediatric rhabdomyosarcoma[J]. Crit Rev Oncog, 2015, 20(3-4):227-243.
- [3] Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, et al. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States,1975-2005 [J]. Cancer, 2009, 115(18):4218-4226.
- [4] Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality[J]. Cancer, 2014, 120(16):2497-2506.
- [5] 汤静燕,潘慈,徐敏,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.
- [6] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会,中华医学会儿科学分会血液学组,中华医学会儿科外科学分会肿瘤组:中国儿童及青少年横纹肌肉瘤诊疗建议(CCCG-RMS-2016)[J].中华儿科杂志,2017,55(10):724-728.
- [7] Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition[J]. Pathology, 2014, 46(2):95-104.
- [8] Lawrence W, Anderson JR, Gehan EA, et al. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group[J]. Cancer, 1997, 80(6):1165-1170.
- [9] Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II[J]. Cancer, 1993,71(5):1904-1922.
- [10] Sangkhathat S. Current management of pediatric soft tissue sarcomas[J]. World J Clin Pediatr, 2015, 4(4):94-105.
- [11] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [12] Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The third intergroup rhabdomyosarcoma study[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(3):610-630.
- [13] Panda SP, Chinnaswamy G, Vora T, et al. Diagnosis and management of rhabdomyosarcoma in children and adolescents: ICMR consensus document[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(5):393-402.
- [14] Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, et al. Rhabdomyosarcoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):1.
- [15] Fischer TD, Gaitonde SG, Bandera BC, et al. Pediatric-protocol of

- multimodal therapy is associated with improved survival in AYAs and adults with rhabdomyosarcoma[J]. Surgery, 2018, 163(2):324-329.
- [16] Hendricks M, Parkes J, Pillay K, et al. Outcomes of children with rhabdomyosarcoma treated with intensive chemotherapy, surgery, and radiotherapy through a period of protocol revision at a South African center, 1990-2010[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(3):10.
- [17] Rudzinski ER, Anderson JR, Chi YY, et al. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(12):10.
- [18] Hibbitts E, Chi YY, Hawkins DS, et al. Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: A report from the Children's Oncology Group[J]. Cancer Med, 2019, 8(14):6437-6448.
- [19] Kazanowska B, Reich A, Stegmaier S, et al. Pax3-fkhr and pax7-fkhr fusion genes impact outcome of alveolar rhabdomyosarcoma in children[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2007, 26(1):17-31.
- [20] Gallego S, Zanetti I, Orbach D, et al. Fusion status in patients with lymph node-positive (N1) alveolar rhabdomyosarcoma is a powerful predictor of prognosis: Experience of the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG)[J]. Cancer, 2018, 124(15): 3201-3209.
- [21] Yohe ME, Heske CM, Stewart E, et al. Insights into pediatric rhabdomyosarcoma research: challenges and goals[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(10):e27869.
- [22] Borinstein SC, Steppan D, Hayashi M, et al. Consensus and controversies regarding the treatment of rhabdomyosarcoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(2):10.
- [23] Antillon F, Castellanos M, Valverde P, et al. Treating pediatric soft tissue sarcomas in a country with limited resources: the experience of the Unidad Nacional de Oncología Pediátrica in Guatemala[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(6):760-764.
- [24] Bansal D, Das A, Trehan A, et al. Pediatric rhabdomyosarcoma in india: a single-center experience[J]. Indian Pediatr, 2017, 54(9):735-738.
- [25] 李艳华,杨静薇,廖雪莲,等. 儿童横纹肌肉瘤分层化疗效及生存因素分析[J]. 同济大学学报(医学版),2020,41(3):373-377.
- [26] 苗真,王娴静,孙静,等. 儿童横纹肌肉瘤 17 例病例分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2017,22(3):159-163.
- [27] 徐娜,段超,金眉,等. 单中心多学科联合诊治儿童横纹肌肉瘤的临床及预后分析[J]. 中华儿科杂志,2019,57(10):767-773.
- [28] Doyen J, Jazmati D, Geismar D, et al. Outcome and patterns of relapse in childhood parameningeal rhabdomyosarcoma treated with proton beam therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(5):1043-1054.
- [29] Mohan AC, Venkatramani R, Okcu MF, et al. Local therapy to distant metastatic sites in stage IV rhabdomyosarcoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(2):10.
- [30] Mohan AC, Venkatramani R, Okcu MF, et al. Local therapy to distant metastatic sites in stage IV rhabdomyosarcoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(2):10.

(2020-07-03 收稿)

(编辑:邢颖 校对:张艳辉)

作者简介

徐艳丽 专业方向为儿童实体肿瘤诊疗。

E-mail:18231193065@163.com



• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅《中国肿瘤临床》

《中国肿瘤临床》为中国科协主管、中国抗癌协会主办、国内外公开发行的肿瘤学专业学术期刊。秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,快速报道国内外肿瘤学领域优秀科研成果和临床诊疗经验,促进国内外肿瘤学领域学术交流,为肿瘤医学事业发展而服务。主要栏目:基础研究、临床研究与应用、特约综述、国家自然科学基金研究进展综述等。为中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊、被 Chemical Abstracts(CA)、Biological Abstracts(BA)、《中国科学引文索引》等收录。

《中国肿瘤临床》为半月刊,全年出版 24 期,每月 15 日和 30 日出版,国内外公开发行。国内定价 35 元/册,国内刊号:CN12-1099/R,国际刊号:ISSN 1000-8179,邮发代号:6-18,国外代号:SM6690。全国各地邮局订购,也可向编辑部直接邮购。

编辑部地址:天津市河西区体院北环湖西路肿瘤医院 C 楼 3 层 邮编:300060

电话/传真:022-23527053 网址:http://www.cjco.cn

邮箱:cjco@cjco.cn

——本刊编辑部