

## 儿童横纹肌肉瘤分层化学治疗疗效及生存因素分析

李艳华, 杨静薇, 廖雪莲, 蒋莎义

(上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院血液肿瘤科, 上海 200062)

**【摘要】**目的 探讨儿童横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)的分层化学治疗疗效及影响预后的相关因素。方法 回顾单中心治疗的34例RMS患儿临床资料,分析各临床分层治疗组的疗效,并对诸临床因素与生存的相关性进行单因素分析。结果 34例患儿接受手术、化疗,其中30例接受放疗。临床分为低危组、中危组和高危组,对应于相应强度的化疗方案。本分组与国际横纹肌肉瘤研究组(the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRSG)分组标准相比略有差异,即部分IRSG低危组患儿划归至中危治疗组。低危组3例,完全缓解;中危组21例,11例完全缓解,8例部分缓解;高危组10例,3例完全缓解,1例部分缓解,最终4例死亡。各组5年总体生存率(overall survival, OS)分别是100%、78%和35%。手术后存在肉眼残留与无肉眼残留患儿5年OS分别为25%、90%( $P < 0.05$ )。诊断时是否发生远处转移患儿5年OS为35%、82%( $P < 0.05$ )。结论 本研究的低危组有很好预后,适用于低强度化疗方案;将部分IRSG低危组患儿调整至中危组提高化疗强度有较好的长期生存率;高危组需探索新的治疗手段。是否存在远处转移及手术是否完整切除仍是影响预后的主要因素。

**【关键词】**横纹肌肉瘤; 治疗; 儿童; 预后

**【中图分类号】**R730.58 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2020)03-0373-05

## Efficacy of stratified chemotherapy for rhabdomyosarcoma in children and factors related to prognosis of patients

LI Yan-hua, YANG Jing-wei, LIAO Xue-lian, JIANG Sha-yi

(Dept. of Hematology and Oncology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China)

**【Abstract】 Objective** To analyze the efficacy of stratified chemotherapy for rhabdomyosarcoma (RMS) in children and the factors related to prognosis of patients. **Methods** The clinical data of 34 RMS children treated by stratified chemotherapy were reviewed. The correlation between clinical factors and survival was analyzed by univariate regression method. **Results** Thirty four patients were classified into low-risk group ( $n=3$ ), intermediate-risk group ( $n=21$ ) and high-risk group ( $n=10$ ) according the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) with some modification, receiving corresponding intensity chemotherapy regimens. Three cases of low-risk group all had complete remission. Of 21 cases in intermediate-risk group, 11 had complete remission, 8 partial remission. In high-risk group, 3 cases had complete remission and 1 case partial remission. The 5-year overall survival (OS) in low-, intermediate- and high-risk groups was 100%, 78% and 35%, respectively. The 5-year OS was 25% and 90% in patients with or without gross residual tumor after operation, 35% and 82% in patients with or without distant metastasis. **Conclusion** The low-risk group has a good prognosis and can be treated with low intensity chemotherapy. The exploration of new therapeutic strategies are needed for high-risk patients. Gross residual disease and distant metastasis are still related to poor prognosis.

**【Key words】** rhabdomyosarcoma; treatment; children; prognosis

收稿日期: 2019-08-27

作者简介: 李艳华(1986—),女,主治医师,硕士.E-mail: 1140805814@qq.com

通信作者: 蒋莎义.E-mail: jiangshayi@163.com

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是儿童常见的软组织肉瘤之一,起源于具有向横纹肌细胞分化潜能的未分化原始间叶细胞。美国每年新增约350例患儿。自1972年美国成立国际横纹肌肉瘤研究组(the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRSG)以来,对RMS进行了深入研究,综合应用化疗、手术和放疗等治疗方法,使RMS患儿生存率提高至70%左右,但目前我国儿童横纹肌肉瘤发病率尚无详细报道,长期生存率仅50%<sup>[1]</sup>。本研究回顾上海交通大学附属儿童医院血液肿瘤科化疗的34例RMS,分析疗效及影响预后因素,以期更合理的分组和制订化疗方案,提高生存率。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取2011年1月至2018年12月上海市儿童医院明确诊断并于血液肿瘤科接受化疗的34例RMS患儿。34例患儿病历资料完整,包括性别、年龄、确诊时间、病理类型、肿瘤部位、大小、远处转移、分期和治疗方案。男性15例,女性19例,发病年龄5~158个月,平均年龄(55.0±40.6)个月。因发现局部肿物就诊16例,疼痛症状就诊12例,器官功能异常就诊6例。原发于头面部12例、胸腔2例、腹部6例、盆腔11例(膀胱3例、阴道3例、直肠1例、其他4例)、四肢3例。颅内转移2例,肺转移4例,腹腔转移4例。10例患儿伴有轻中度贫血,14例患儿乳酸脱氢酶升高。低危组3例(9%),中危组21例(62%),高危组10例(29%)。

#### 1.2 临床诊断、分期和治疗分组

所有患儿均经肿瘤组织病理检查确诊。IRSG临床分组依据为国际儿科肿瘤研究协会根据治疗前影像制订的临床分期系统(TNM)和IRSG术后-病理临床分组系统(IRS)分组<sup>[2]</sup>,见表1。IRS-I:病灶局限,肿瘤完全切除,且病理证实已完全切除;IRS-II:肉眼完全切除,肿瘤已有局部浸润和区域淋巴结转移;IRS-III:不能完全切除,有肉眼残留;IRS-IV:诊断时有远处转移,包括肺、肝、骨、骨髓、脑、远处肌肉和非原发灶引流区域淋巴结。本研究治疗分层在IRSG危险度分组基础上略作调整:鉴于临床发现部分低危组疗效未达预期,将部分IRSG低危组病例划归本研究中危治疗组,包括TNM1期的IRS-III组非眼眶部位和TNM3期的IRS-I/II组两种病例,这两种类型在IRSG分组被称为低危B组,IRS正

在进行的临床研究也将其纳入中危组<sup>[3]</sup>,见表2。

表 1 TNM 分期  
Tab.1 TNM staging

分期	原发部位	肿瘤浸润	大小/cm	淋巴结	远处转移
1	预后良好的位置 <sup>a</sup>	T1 或 T2	≤5 或 >5	N0, N1, Nx	M0
2	预后不良的位置 <sup>b</sup>	T1 或 T2	≤5	N0, Nx	M0
3	预后不良的位置	T1 或 T2	≤5	N1	M0
	预后不良的位置	T1 或 T2	>5	N0, N1, Nx	M0
4	所有部位	T1 或 T2	≤5 或 >5	N0, N1, Nx	M1

a: 预后良好的位置是指眼眶、头颈(除外脑膜旁区域)、胆道、非肾脏、膀胱和前列腺区泌尿生殖道;b: 预后不良的位置是指膀胱和前列腺、肢体、脑膜、背部、腹膜后、盆腔、会阴部及肛周、胃肠道和肝脏;T1: 肿瘤局限于原发解剖部位;T2: 肿瘤超出原发解剖部位,侵犯临近器官或组织;N0: 无区域淋巴结转移,N1: 有区域淋巴结转移,Nx: 不详;M0: 无远处转移

表 2 RMS 危险度分组  
Tab.2 RMS Risk Stratification

危险度	TNM 分期	IRS 临床分组	病理类型
低危	1	I / II / III 眼眶	胚胎型
	2	I / II	胚胎型
中危	1	III 非眼眶	胚胎型
	2	III	胚胎型
	3	I~III	胚胎型
	1~3	I~III	腺泡/多形/硬化型
高危	4	IV	所有

#### 1.3 治疗

治疗流程为组织病理确诊后化疗、手术、放疗和继续化疗。不同危险度分组对应低危、中危和高危化疗方案<sup>[4]</sup>,分别接受6、12和18个疗程化疗,化疗方案中主要组成药物有长春地辛、多柔比星、环磷酰胺、顺铂、异环磷酰胺、依托泊苷酯、放线菌素等。3例患者接受自体干细胞支持下的加强化疗1个疗程。5例仅行肿瘤活检;29例患儿于化疗前或数疗程化疗后行肿瘤切除术,其中17例完全切除无肉眼残留,12例术后存在肉眼残留。30例患儿4~6个疗程化疗后行放射治疗。

#### 1.4 疗效评估及随访

完全缓解(complete response, CR): 体检及影像学未发现肿瘤残留迹象,并维持1个月以上;部分缓解(partial response, PR): 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): 肿瘤最大直径增大>25%,或有新发肿瘤;复发(recurrence): 在获得CR后出现新发病灶,或原部位肿瘤重新出现<sup>[5]</sup>。随访至2019年4月,随访14~96个月,平均(30.5±26.4)个月。

1.5 安全性评估

临床监测指标包括血常规、肝肾功能、心功能、电解质、听力检查。

1.6 生存及预后因素分析

对各危险组、肿瘤原发部位、原发部位肿瘤直径  $\geq 5$  cm、手术后是否肉眼残留、是否有远处转移、远处转移部位、LDH 是否升高因素进行生存分析。

1.7 统计学处理

Graph Pad Prism 8.0 软件进行数据统计及生存分析,采用 Mantel-Cox 方法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存分析

低危组 3 例均获得完全缓解,4 年 OS 为 100%;高危组 10 例,5 例死亡,1 例复发,1 例部分缓解,仅 3 例获得完全缓解,5 年 OS 为 35%。中危组 21 例,11 例完全缓解,8 例部分缓解,2 例疾病进展死亡,5 年 OS 为 78%。本研究中归为中危组治疗的属 IRSG 低危 B 组 8 例患儿,5 年 OS 为 100%,高于 IRS-VI 的低危 B 组(3 年 OS 83%)<sup>[3]</sup>。将可能与预后相关的临床诸因素进行单因素分析发现,手术后仍存在肉眼残留患者 5 年 OS 为 25%,无肉眼残留患者 5 年 OS 为 90%,发生远处转移患者 5 年 OS 为 35%,无远处转移患者 5 年 OS 为 82%,差异均具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ );肿瘤原发部位、肿瘤大小、LDH 对 OS 无影响( $P > 0.05$ ),见图 1、表 3。

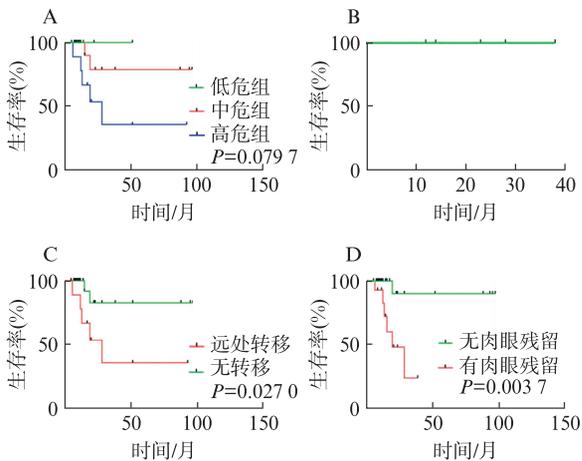


图 1 横纹肌肉瘤患者生存曲线

Fig.1 Overall survival rate of RMS patients in our study

A: 各组 5 年总生存率; B: TNM 1 期的 IRS-III 组非眼眶部位和 TNM 3 期的 IRS I/II 两组病例的 5 年生存率; C: 远处转移对总体生存率的影响; D: 手术后是否存在肉眼残留对总体生存率的影响

表 3 34 例横纹肌肉瘤患者预后相关因素单因素分析  
Tab.3 Univariate analysis of prognostic factors of 34 cases rhabdomyosarcoma

临床病理因素	n	3 年生存率 (%)	5 年生存率 (%)	P
危险组				
低危	3	100	100	
中危	21	78	78	0.079 7
高危	10	50	35	
TNM1 的 IRS III 非眼眶部位和 TNM3 的 IRS I / II	8	100	100	
术后临床分期				
I 期	2	100	100	
II 期	5	100	100	0.154 8
III 期	17	75	75	
IV 期	10	50	35	
肿瘤部位				
预后良好部位 <sup>a</sup>	7	100	100	
预后不良部位 <sup>b</sup>	27	58	58	0.215 9
肿瘤大小/cm				
$\leq 5$	13	88	88	
$> 5$	21	44	44	0.077 9
是否转移				
是	10	35	35	
否	24	82	82	0.027 0
远处转移部位				
颅内	2	0	0	
腹腔	4	66	66	0.046 9
肺	4	0	0	
手术后是否肉眼残留				
是	17 <sup>c</sup>	48	25	
否	17	90	90	0.003 7
性别				
女	19	66	66	
男	15	66	66	0.611 7
LDH				
升高	16	56	56	
正常	17	90	77	0.089 9

a: 预后良好的位置是指眼眶、头颈(除脑膜旁区域)、胆道、非肾脏、膀胱和前列腺区泌尿生殖道;b: 预后不良的位置是指膀胱和前列腺、肢体、脑膜、背部、腹膜后、盆腔、会阴部及肛周、胃肠道和肝脏;c: 12 例术后存在肉眼残留,5 例仅行肿瘤活检术

2.3 安全性分析

34 例患儿均出现过 3 级以上的化疗后骨髓抑制,无化疗相关的严重脏器功能损害、电解质紊乱及治疗相关性死亡。治疗结束后监测听力均正常(阈值为 500~2 000 Hz)。1 例患者出现手术相关性肾萎缩,1 例患者发生放射性失明。

### 3 讨 论

RMS 是神经母细胞瘤和肾母细胞瘤之后发病居第三的颅外儿童恶性实体肿瘤,约占所有儿童肿瘤的 4.5%,其可发生在身体任何部位,临床表现多样化<sup>[6]</sup>。2013 年 WHO 进一步将 RMS 分为 4 个病理亚型:胚胎型(embryonal rhabdomyosarcoma, ERMS)、腺泡型(alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS)、多形型和硬化型,以胚胎型和腺泡型多见。已证实多数腺泡型患者存在 PAX/FOXO1 融合基因,预后差<sup>[6]</sup>。本研究有详细亚型报告的 32 例中,胚胎型 25 例,腺泡型 5 例,硬化型 2 例。各病理类型 5 年生存率无明显差异,可能与样本量少有关。

国际国内多采用 IRSG 的分组标准,该系统基于肿瘤部位、大小、肿瘤切除情况、转移与否和病理类型,分为低危、中危和高危组,报道各组患者比例约为 28%、60%和 12%<sup>[2]</sup>。IRSG 自 1972 年起先后进行多次临床研究(Intergroup Rhabdomyosarcoma Studys I~VI, IRS- I~IRS- VI),临床分组和化疗方案逐步调整,使 RMS 长期生存率明显提高。IRS- VI 的低危组、中危组、高危组长期 OS 分别为 98%、72%、32%<sup>[7]</sup>。目前国际上的临床治疗研究聚焦于:低危险组,降低治疗强度和时;中危险组,加用新的药物,以减少单一药物高累积量引起的晚期并发症;对于治疗结果有待改善的高危组,通过在治疗中添加分子靶向药物改善长期生存率<sup>[8-9]</sup>。

本组低危 3 例,约占患儿总数 9%,均获得完全缓解,4 年 OS 为 100%,此类病例所占比例小、生存率高,适用于低强度方案。纳入中危组治疗的 IRSG 低危 B 组病例患儿总数 24%(8/34),5 年 OS 为 100%,高于 IRS- VI 在低危组治疗的此部分患者 3 年 OS(83%),且无化疗相关不可逆损害,提示此组患者加强化疗,可提高长期生存率。IRSG 正在进行的临床研究也已将此类患儿划归中危组治疗,疗效尚待评估<sup>[10]</sup>。虽然包涵了此类预后很好的 8 例患儿,本研究中危组并没有更高的生存率,说明中危组某些类型还应该加强治疗。例如 IRS- VI 中危组方案中 I/II 组腺泡型患儿的 5 年 EFS 为 66%,而存在区域淋巴结转移的 III 组患儿的 5 年无事件生存率(event-free survival, EFS)仅为 45%,这说明腺泡型横纹肌肉瘤,特别是伴区域性淋巴结转移的患儿,可能需要更强的化疗,本方案中存在区域淋巴结转移的 2 例腺泡型患儿均复发。IRSG 正在进行的临床

实验也已将这类患儿纳入高危组<sup>[8,11-12]</sup>。因此,治疗分层调整可能会使原来归入中危组的患儿进一步提高生存率。关于高危组治疗,据美国儿童肿瘤组(Children Oncology Group, COG)报道的临床研究 IRS- I~VI 方案均未获得满意的长期生存率,尤其是腺泡型高危组横纹肌肉瘤 5 年 OS 仅为 11%<sup>[2]</sup>。日本 JRS- I 方案高危组 3 年 OS 可达 40%<sup>[7]</sup>。本研究高危组 10 例,5 年 OS 为 35%,与 IRS- VI 高危组生存率相仿。

转移部位与预后可能相关,颅内转移 2 人,疾病进展迅速,均死亡;肺转移 4 例,2 例复发,1 例进展。但 4 例腹腔转移患儿 3 例行转移灶切除,获得长期生存。因病例数少,尚无法得出有统计意义的结果。远处转移和手术后残留患儿预后差,与文献相似<sup>[13]</sup>。

综上所述,RMS 的治疗仍然需要采取手术、化疗和放疗的综合手段。对于化疗而言,无论采用传统的上海儿童医学中心 Rs-99 方案还是 IRSG 现行 RMS 方案,精确分层是确定方案强度的基础。低、中危标准可能需要调整,如本研究 TNM1 期的 IRS- III 组非眼眶部位和 TNM3 期的 IRS I/II 两组病例,更强的化疗改善了生存率。高危组预后仍不理想,需探索新的治疗手段。远处转移及手术切除不完全仍是不良预后的主要因素。

### 【参考文献】

- [1] 张谊,张伟令,黄东生,等.横纹肌肉瘤 42 例综合治疗及疗效评估[J].实用儿科临床杂志,2012,27(15): 1160-1163.
- [2] HOSOI H. Current status of treatment for pediatric rhabdomyosarcoma in the USA and Japan[J]. *Pediatr Int*, 2016,58(2): 81-87.
- [3] WALTERHOUSE D O, PAPPAS A S, MEZA J L, et al. Reduction of cyclophosphamide dose for patients with subset 2 low-risk rhabdomyosarcoma is associated with an increased risk of recurrence: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group[J]. *Cancer*, 2017, 123(12): 2368-2375.
- [4] 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.
- [5] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会.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.
- [6] JO V Y, FLETCHER C D. WHO classification of soft tissue tumours; an update based on the 2013 (4th) edition[J]. Pathology, 2014,46(2):95-104.
- [7] BORINSTEIN S C, STEPPAN D, HAYASHI M, et al. Consensus and controversies regarding the treatment of rhabdomyosarcoma [J]. Pediatr Blood Cancer, 2018,65(2).doi: 10.1002/pbc.26809.
- [8] RODEBERG D A, GARCIA-HENRIQUEZ N, LYDEN E R, et al. Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma; a report from the Children's Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 2011,29(10):1304-1311.
- [9] GEOERGER B, KIERAN M W, GRUPP S, et al. Phase II trial of temsirolimus in children with high-grade glioma, neuroblastoma and rhabdomyosarcoma [J]. Eur J Cancer, 2012,48(2):253-262.
- [10] HAWKINS D S, ANDERSON J R, MASCARENHAS L, et al. Vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide (VAC) versus VAC/V plus irinotecan (VI) for intermediate-risk rhabdomyosarcoma (IRRMS): a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee [J]. J Clin Oncol, 2014,32(15\_suppl):10004.
- [12] HAWKINS D S, SPUNTS L, SKAPEKS X, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013,60(6):1001-1008.
- [13] 倪燕,赵强,闫杰,等.儿童横纹肌肉瘤复发及预后的影响因素分析[J].中国肿瘤临床,2018(18):950-954.

---

(上接第372页)

- [15] 郭良云,周仪华,洪正东,等.超声弹性成像应变率比值法在睾丸结节鉴别诊断中的应用价值[J].重庆医学,2017,46(15):2108-2110.
- [16] 凯娇·木哈西,马富成.超声弹性成像与常规超声对甲状腺结节诊断价值的Meta分析[J].中国医学影像学杂志,2015,23(1):45-49,55.
- [17] 杨忱.RTE在评估无精子症睾丸生精功能中的应用价值分析[J].中外医疗,2016,35(6):175-177.
- [18] 黄崑,姜镛,王学梅,等.实时剪切波弹性成像技术在急性睾丸炎预后评价中的临床应用[J].中国全科医学,2015,18(12):1471-1473.
- [19] 李刚,张凡,史秋生,等.超声影像评价矮小症男童睾丸的初步临床研究[J].海南医学,2019,30(6):766-769.
- [20] 武学海,杨慧林,马英兰,等.无精子症患者睾丸体积与睾丸抽吸取精术穿刺结果的相关性分析[J].临床和实验医学杂志,2019,18(19):2109-2111.
- [21] 朱文标,黄政城,卢善明.无精症患者睾丸穿刺活检的临床病理类型及意义[J].海南医学,2018,29(20):2847-2849.
- [22] 李芑,宋世威.无精子症患者血清抑制素B测定的临床意义[J].中国性科学,2016,25(10):105-106.
- [23] ALFURAIH A M, O'CONNOR P, HENSOR E, et al. The effect of unit, depth, and probe load on the reliability of muscle shear wave elastography: variables affecting reliability of SWE [J]. J Clin Ultrasound, 2018,46(2):108-115.