

【疾病名】横纹肌肉瘤

【英文名】rhabdomyosarcoma

【缩写】

【别名】rhabdosarcoma

【ICD 号】D17.7

【概述】

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)是发生自胚胎间叶组织的恶性肿瘤。横纹肌肉瘤占儿童实体肿瘤的15%，软组织肉瘤的50%。临床表现的多样性、病理改变的多重性以及发病部位的不同，使横纹肌肉瘤成为小儿肿瘤中最复杂的一种。在过去的几十年里，针对肿瘤的不同发生部位及其扩展的范围采用化疗、放疗与手术相结合的措施，患者的生存率有了显著地提高。

最早对横纹肌肉瘤的描述是在1854年，Webner报道了1个21岁舌部横纹肌肉瘤的病人。1946年Stout详细报道了一组成人4肢及躯干恶性肿瘤的患者。1952年和1954年Pack分别报道了一些婴儿及儿童横纹肌肉瘤的病例。1958年Horn和Enterline将横纹肌肉瘤分成以下4种亚型：胚胎型、腺泡型、葡萄簇型和多形型。早期的根治性手术方法包括截肢、骨盆及眼眶肿瘤切除术。根据肿瘤发生部位不同，生存率不等。1950年Stobbe报道对头颈部肿瘤加以放疗可提高疗效。1965年Edland介绍的大剂量放疗成为治疗不能完整切除的肿瘤的标准方法。化疗药的应用包括长春新碱、放线菌素D和环磷酰胺(长春新碱方案)，效果各有差异。1961年Pinkel和Pinkren提倡术后预防性化疗及放疗，标志着综合治疗的开端，由此导致1972年横纹肌肉瘤治疗协作组织(Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, IRS)成立。现在大部分关于横纹肌肉瘤的治疗措施都以此和国际儿科肿瘤协会(SIOP)的研究成果为基础。

【流行病学】

少发生于成人。男性较女性多见。美国每年报道大约250个儿童横纹肌肉瘤的新病例。其发病率白人儿童为每年4.3/100万，黑人为每年3.3/100万。胚胎型横纹肌肉瘤，多发于8岁前儿童(平均年龄为6岁)，腺泡型横纹肌肉瘤，见于青春期男性(平均年龄为12岁)，多型性横纹肌肉瘤最常见于成人，也可见于儿童。目前没有其他相关内容描述。

【病因】

本症系由各种不同分化程度的横纹肌母细胞级组成的软组织恶性肿瘤，肿瘤发病原因不详，但不排除遗传因素。横纹肌肉瘤的分子遗传研究发现，只有腺泡型横纹肌肉瘤在细胞和分子遗传学上存在特征性改变。染色体异常涉及第13号与第1号或第2号相互易位。分子遗传学涉及第13号染色体FKHR基因(推测为一转录因子)与第1号或第2号染色体上PAX7或PAX3基因融合。

【发病机制】

目前认为软组织肉瘤在一个肿瘤中可以存在不同的组织起源，提示肿瘤的异质性及不同分化途径。因此肉瘤被认为是起源于一群多潜能、未分化的原始细胞。软组织肉瘤广泛的形态范围，提示了起源于间叶组织肿瘤的复杂性，认识以上特点对于诊断和治疗均有裨益。

1. 分期 IRS的横纹肌肉瘤分级主要是根据临床，尤其是术前和术中的情况，而肿瘤生物学特征并没能予以反映，因此称其为外科病理分期也不为过。但IRS的临床分级仍被广泛认可(表1)。

表1 IRS横纹肌肉瘤临床分级

分级	手术后肿瘤残留情况
I	无(大体或显微镜下)
Ia	原发部位显微镜下残留,淋巴结阴性
IIb	原发部位无残留,淋巴结阳性
IIc	原发部位显微镜下残留,淋巴结阳性
III	肿瘤有大体残留
IV	肿瘤有远处转移

IRS中,20%的患者属于I级,21%属于II级,45%属于III级,14%属于IV级。比较IRSII,III级的病人数量有增加,这主要是因为手术完全切除率下降所致。有些肿瘤如位于盆腔部位其手术目的就不是完整切除。

I级患儿中42%发生于除膀胱-前列腺外的泌尿生殖系,31%发生于肢体。II级中39%的患儿为除脑膜外的头颈部肿瘤。III级中46%为头颈部肿瘤。IV级中31%为肢体肿瘤,14%为脑膜周围肿瘤,41%为其他类型。

Lawrence和Gehan等人通过对IRSII的资料进行分析,认定肿瘤部位、大小、侵袭范围及局部淋巴结有无转移对无远处转移的患儿的生存有重要意义。

他们对临床分级加以改进，将其分成4期(表2)，现在已被IRS IV采用。这种分期主要根据肿瘤的生物特征而非手术切除程度，能够更好地预测预后情况(表3)。总的来说，肿瘤原发部位和远处转移是决定预后的最有价值的指标。

表2 Lawrence 横纹肌肉瘤临床分期

分期	预后	肿瘤大小	淋巴结	远处转移
1	良好	a 或 b	N ₀ 或 N ₁	M ₀
2	不良	A	N ₀	M ₀
3	不良	B	N ₀	M ₀
3	不良	a 或 b	N ₁	M ₀
4	良或不良	a 或 b	N ₀ 或 N ₁	M ₁

表3 根据 Lawrence 临床分期的生存率

参 数	4 年生存率(%)
大小	
≤5cm	81
>5cm	64
淋巴结	
N ₀	73
N ₁	63
原发部位	
预后良好	
眼眶	91
浅表头颈部	88
睾丸、阴道和子宫	94
预后不良	
头颈部(脑膜周围)	65
膀胱-前列腺	67
肢体	68
其他	57

2. 病理改变

(1) 肉眼：除胚胎性横纹肌肉瘤呈黏液样、生长在腔内者呈息肉样外，其他型均呈蕈样、分叶或结节状。边界清楚，无真正包膜，切面较松软，灰白或灰红色鱼肉样，可伴出血和坏死。

(2) 镜下：

①胚胎型：也称儿童型。由早期幼稚发育的横纹肌母细胞及原始间叶细胞组成。细胞呈梭形、星形、卵圆或椭圆形，排列稀疏，有丰富的黏液基质，核分裂较多。可见纵行的肌原纤维或横纹。此型约占横纹肌肉瘤的 2/3。

②腺泡型：青年人多见。主要由未分化的小圆形、卵圆形的肌母细胞组成。瘤细胞排列成腺泡状、管状或裂隙状，形态似胚胎性肌管。

(3)多形型：也称成人型。主要由较大的带状、网球拍状的多形细胞、巨核细胞和多核瘤巨细胞构成。细胞核不规则，染色深，核分裂较多。

诊断困难者，可行免疫组化检查。肌红蛋白、结蛋白和波形蛋白的阳性率分别为 72.2%，55.5%和 88%。而肌球蛋白可达 100%。

【临床表现】

横纹肌肉瘤可发生于任何器官或部位，多是由患儿父母最先发现无症状包块。如有扩散转移，病人可有发热、厌食、体重下降、疼痛和衰弱等情况。不同部位的肿瘤尚可有部位特征性的症状和体征。该肿瘤好发于 2 个年龄段：2~4 岁和 12~16 岁。IRS 最近研究表明，平均年龄为 5 岁(0~20 岁)，66%的病人确诊时不到 10 岁，6%的病人小于 1 岁，男女比例 3:2。发病最常见的部位是头颈部(35%)，泌尿生殖系统(26%)，四肢(19%)。

不同部位的横纹肌肉瘤各有其临床特点：

1. 头颈部 头颈部肿瘤根据发生的部位可分为眼眶、脑膜周围和非脑膜周围三种。眼眶内横纹肌肉瘤可导致眼球凸出、球结膜水肿或眼睑和结膜肿块。晚期可能失明、眼肌麻痹，或者两者都有。脑膜周围肿瘤经常侵蚀颅骨，引起脑神经瘫痪和脑膜刺激症状。鼻咽部肿瘤可引起声音改变、气道梗阻、窒息和鼻出血。鼻旁窦肿瘤有疼痛、鼻腔分泌物增多、鼻出血症状。中耳及乳突部位肿瘤可呈息肉样从耳凸出，可有中耳炎、面神经瘫痪表现。根据原发部位不同，5%~20%的病例有颈部淋巴结转移。眼眶肿瘤预后最好，而脑膜周围肿瘤预后最差。头颈部横纹肌肉瘤的组织类型大多数为胚胎型。鼻咽癌和鼻咽部横纹肌肉瘤发病情况很相似，但鼻咽癌好发大龄儿童，颈部淋巴结转移率较高，预后较差。

2. 泌尿生殖系 泌尿生殖系肿瘤可表现为尿路梗阻、血尿或两者兼有，而盆腔肿物可引起腹痛或肠梗阻。阴道、宫颈、子宫肿瘤可有阴道分泌物。睾丸

旁肿瘤通常是单侧的、无痛性阴囊内肿块，偶伴腹膜后肿块，多继发于淋巴扩散，占 27%。

3. 四肢和躯干 肢体和躯干部肿瘤表现为肿块，一些患者则先出现淋巴结转移的症状(占 12%)。胸部肿瘤可压迫呼吸。脊柱旁肿瘤可有脊髓压迫和神经症状。

4. 其他部位 腹膜后横纹肌肉瘤可非常大，导致腹痛、消化道或尿路梗阻症状。消化道和胆道肿瘤少见，但如发生，则表现为消化道或胆道梗阻。心脏肿瘤一般有充血性心力衰竭或心律不齐。另一个少见的发病部位是气管和肺。

【并发症】

头颈部的横纹肌肉瘤可有失明，眼肌麻痹，脑神经瘫痪和脑膜刺激症状，气道梗阻、窒息和鼻出血，中耳炎等；泌尿生殖系的横纹肌肉瘤可有尿路梗阻、血尿，肠梗阻等；四肢和躯干的横纹肌肉瘤可有脊髓压迫和神经症状，其他部位的横纹肌肉瘤可有心力衰竭或心律不齐等；除了原发病，横纹肌肉瘤可转移到肺、骨、骨髓、淋巴结、脑、肝和乳腺等，可出现相应的症状。

【实验室检查】

做血常规，肝、肾功能，尿液分析，骨髓穿刺等化验检查。头颈部病变要做脑脊液化验。儿童横纹肌肉瘤尚无特异性血浆或尿标记物。

免疫组织化学可利用针对骨骼肌以及生肌蛋白的抗体来显示肿瘤中横纹肌成分。antidesmin、多特异性肌动蛋白(multispecific actin)、肌红蛋白 D(myoglobin D, MyoD) 都是最敏感的标记物。vimentin、肌红蛋白、dystrophin、cytokeratin、肌酸激酶(creatine kinase)M 和 B、S100 和神经特异性烯醇化酶用来做进一步的鉴别诊断之用。肌红蛋白 D 的表达在生肌前体转换为肌肉细胞中有重要意义，而在横纹肌肉瘤中这一过程是受到抑制的。

通过反转录聚合酶链反应(PCR)和荧光原位杂交技术，横纹肌肉瘤的诊断可达到分子遗传学水平，并对治疗有指导意义。在腺泡型横纹肌肉瘤中发现 2、13q35-q14 基因位点中断，而在胚胎型横纹肌肉瘤中发现 11 号染色体上有肿瘤生长抑制基因。

脱氧核糖核酸(DNA)含量(或称倍体)也具有一定的诊断价值。Shapiro 研究表明胚胎型均为高倍体，腺泡型主要为近四倍体。37 个无法手术切除的横纹肌

肉瘤，8个二倍体的患儿全部死亡，而12个高倍体肿瘤中的10人存活($P < 0.0001$)，但结果缺乏进一步证明。

因为上述生物学、免疫学和细胞学诊断方法在预后判断以及治疗上的重要指导作用，外科医生必须获得足够多的肿瘤送检，以确保诊断的正确。

【其他辅助检查】

1. X线检查 根据不同病变部位摄X线片以了解有无骨质破坏。头颈部应摄颅底片，上额窦片，眼眶断层摄片可显示肿瘤大小及骨质有无破坏。静脉肾盂造影可发现不规则充盈缺损，以及肿瘤压迫造成的肾盂积水及输尿管扩张现象，肢体及躯干部X线片可了解肿瘤内有无钙化，骨质有无破坏。胸部X线片应视为各型横纹肌肉瘤的常规检查。

2. 超声波探测显示肿瘤部位，大小及范围，CT能对各部位肿瘤精确定位，尤适于腹腔，盆腔，颅内及头颅部肿瘤。

3. CT表现无特征性，横纹肌肉瘤表现结节状有分隔软组织肿块或呈膨胀性团块不均密度阴影，大部分病变密度低于肌肉，部分病例肿瘤病变有较高密度，厚度不均的环形密度影。

4. MRI表现为 T_1 加权像中等信号和 T_2 加权像中等度增高的信号，信号程度不均，形态学上病灶可以边界清或不清，但与其他软组织肿瘤较难区别。

【诊断】

依据病史、临床表现、干版照像、核素扫描及动脉造影应想到此病。最后诊断靠病理证实。

【鉴别诊断】

横纹肌肉瘤应与某些分化不良的圆形或梭形细胞肉瘤鉴别，包括神经母细胞瘤，神经上皮瘤，Ewing氏肉瘤，分化不良的血管肉瘤、滑膜肉瘤、恶性黑色素瘤，颗粒细胞肉瘤及恶性淋巴瘤等。

【治疗】

以手术切除为主，切除范围包括肿瘤所在处的全部肌肉。对胚胎型横纹肌肉瘤，除切除外还需合并化疗及放疗以缓解症状；多形性横纹肌肉瘤对化疗及放疗治疗无效。

【预后】

横纹肌肉瘤预后与肿瘤部位，分期，分型，治疗及有无复发转移有关。眼眶及泌尿生殖系肿瘤预后较好，而发生在头颈部，脑脊膜旁，膀胱后，会阴，四肢预后较差。腺泡型预后最差，而胚胎型及多形型相似。“ICR”通过 343 例横纹肌肉瘤 5 年生存率分析，葡萄簇状横纹肌肉瘤为 95%，胚胎型为 66%，腺泡型为 54%。

Mauter 报道 20 岁以下患者 5 年生存率 I 期 80%，II 期 72%，III 期 52%，IV 期 20%。20 世纪 80 年代报道，2 年生存率 50.62%，5 年生存率 32.73%，可能与成人病例较多有关。影响疗效。单纯手术 69 例，5 年生存率 26.27%。手术加放疗则提高至 41.37%。

骨组织结构在横纹肌肉瘤中并不构成有效肿瘤生长屏障，常可见肿瘤破坏眼眶，鼻窦，颅底，脑组织神经等。而且 20% 病例在诊断时已发生转移而影响预后，且常伴淋巴结转移。Lawrence 报道腺泡型四肢病例，60% 行区域淋巴结活检，有 35% 出现淋巴结转移，有无淋巴结转移的 3 年生存率为 80% 及 30%~40%。Ghavimi 也报道四肢肿瘤五年生存率为 49%。80 例检查了淋巴结，有 40% 呈现转移。远处转移可发生肺、肝、骨髓、腺泡型横纹肌肉瘤转移率最高，其次为胚胎型，多形型。而葡萄簇状肉瘤则病程较长，局部浸润生长，远处较少发生转移，预后较好。

横纹肌肉瘤恶性程度高，易早期出现淋巴及血道转移。儿童在诊断 1 年内易发生肺转移，成人则淋巴转移比儿童多见。上海医科大学肿瘤医院统计淋巴及肺转移率相近，113 例中发生远处转移为 52 例，占 42.02%。淋巴转移率 20.35%。因此横纹肌肉瘤应归属为高度恶性肉瘤。

【预防】

横纹肌肉瘤由于其高度恶性，行广泛切除仍有较高的复发率，需要间室外彻底切除，则很少复发。对于室内病变，间室外彻底切除可以实现，于边缘或广泛切除后行放射治疗，可以明显减低复发率。对于 II A 或 II B 病变，术前放疗，继之行广泛切除是合理的变通治疗，胜过彻底关节离断术。但囊内一块块切除或囊外边缘切除，继之放疗则不能减少复发。