

· 述评 ·



全文二维码

中国儿童胸部实体肿瘤诊疗现状

莫绪明 笪敏

南京医科大学附属儿童医院心胸外科, 南京 210000

通信作者: 莫绪明, Email: mohsuming15@njmu.edu.cn

【摘要】 儿童胸部实体肿瘤发病率较低。不管是国际还是国内, 每年针对该类肿瘤进行的研究报道数量均相对较少。本文以近年开展的儿童胸部实体肿瘤临床研究为基础, 对常见的胸壁肿瘤、肺与支气管肿瘤及纵隔肿瘤的诊治进展进行述评, 并分析我国儿童胸部实体肿瘤诊疗流程中存在的不足, 提出解决方案和建议, 为小儿胸外科临床医师诊治该类疾病提供参考。

【关键词】 胸部肿瘤/诊断; 胸部肿瘤/治疗; 胸部肿瘤/外科学; 实体肿瘤疗效评价标准; 儿童

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81970265); 省部共建临床医学研究中心培育计划项目 (2019060007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202029-001

Current status of diagnosing and treating thoracic solid tumors in Chinese children

Mo Xuming, Da Min

Department of Cardiothoracic Surgery, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Mo Xuming, Email: mohsuming15@njmu.edu.cn

【Abstract】 The incidence of solid thoracic tumors is low in children. Relatively few international and domestic studies are conducted for this rare type of tumors. This review summarized the latest diagnostic and therapeutic advances of common chest wall tumors, lung and bronchial tumors and mediastinal tumors. The shortcomings of domestic institutions and treatment protocols for solid thoracic tumors in children were discussed and corrective recommendations proposed as a clinical reference for practitioners in this field.

【Key words】 Thoracic Neoplasms/DI; Thoracic Neoplasms/TH; Thoracic Neoplasms/SU; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Child

Fund program: General Project of National Natural Science Foundation of China (81970265); Cultivation Project of Provincial and Ministerial Joint Construction of Clinical Medical Research Center (2019060007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202029-001

儿童胸部实体肿瘤根据其来源主要分为胸壁和胸膜肿瘤、肺及气道肿瘤、纵隔肿瘤等, 其中纵隔肿瘤最常见。由于胸腔容积有限, 与成人相比, 儿童胸部实体肿瘤更易造成心脏、气道、食管受压迫, 引起呼吸、循环等功能障碍, 因此建议尽早干预, 特别是恶性肿瘤, 其诊治原则是早发现、早诊断、早治疗和多学科治疗。影响预后的主要因素包括原发肿瘤病灶部位、大小、肿瘤类型、组织学分级、肿瘤分期、手术切除范围以及患儿年龄等^[1-2]。目前我国儿童胸部实体肿瘤的诊疗倡导以循证医学证据为基础, 参考发达国家临床实践指南, 同时结合我国国情和患儿特点, 努力实现诊疗流程的规范化、科学化和可持续化。本文将针对儿童胸部实体肿瘤诊治进展进行述评, 以推动我国儿童胸部实体肿瘤诊治水平的提高。

一、儿童胸部实体肿瘤诊疗现状

常见的儿童胸部实体肿瘤包括神经源性肿瘤、淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、软组织恶性肿瘤、肺部肿瘤及胸壁来源肿瘤等。其临床表现各异, 部分肿瘤生长部位隐匿, 早期症状体征不明显, 往往在肿瘤压迫到气道、心肺等脏器时才出现症状。儿童胸部实体肿瘤影像学检查包括胸片、CT、MRI 等。近年来免疫组化技术也获得了极大的进步, 治疗方面除常规的手术、化疗、放疗外, 免疫疗法、嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (chimeric

antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)、肿瘤治疗性疫苗、靶向治疗等已逐步显示出良好的势头,或将成为今后的主要治疗手段^[3-4]。

(一) 胸壁肿瘤

胸壁肿瘤起源于软骨/骨结构或软组织,患儿可能无症状或出现多变且通常为非特异性的临床症状,大多数患儿就诊主诉为疼痛及局限性包块^[5-6]。不同于成人的是,儿童胸壁肿瘤约2/3为恶性。最常见的恶性胸壁肿瘤为尤文氏肉瘤,其次为横纹肌肉瘤及恶性淋巴瘤^[7]。手术切除是胸壁肿瘤最主要的治疗方式,良性胸壁肿瘤切除后预后较好,但据文献报道,恶性胸壁肿瘤患儿的5年生存率仅60%~68%^[8]。

1. 尤文氏肉瘤(ewing sarcoma, ES): 尤文氏肉瘤是一种侵袭性骨和软组织恶性肿瘤。ES的最常见原因是染色体易位导致异常融合蛋白表达,这种融合蛋白通常被称为EWS-FLI1,其确诊依赖活检,需进行组织学、免疫组织化学、FET-ETS融合鉴定^[9-10]。及时接受诊治的ES患儿预后良好,局灶性ES患儿的长期存活率为70%~80%,但确诊为转移性或复发性ES的患儿仅20%~30%能够长期存活^[11]。手术能否完整切除肿瘤是影响ES预后的重要因素。术后化疗药物包括长春新碱、放线菌素-D和环磷酰胺等。对于肿瘤不能完整切除的患儿,可考虑术前进行放疗或化疗,待肿瘤缩小后再手术。由于ES是由EWS-FLI1融合蛋白表达引起,因此针对该融合基因的靶向治疗可能很快进入临床应用^[12]。

2. 横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS): RMS被认为起源于向横纹肌方向发育的原始间充质细胞,共有四个亚型:PAX融合阴性RMS(以前称为胚胎RMS)、PAX融合阳性RMS(以前称为肺泡RMS)、梭形细胞/硬化性RMS及多形性RMS,其中儿童RMS主要为前两个亚型,并以PAX融合阴性RMS最为常见,发生率为70%;而多形性RMS仅发生于成人^[13]。各个亚型的临床行为和潜在的分子改变差别很大,因此分子特征被越来越多地应用于RMS的诊断与分类^[14]。由于穿刺活检和不完全切除的预后相似,故仅在预计可完整切除肿瘤时才首选手术治疗。大多数患儿先给予化疗,通常采用长春新碱和放线菌素-D作为一线化疗药物。化疗后根治性手术虽是治疗RMS的主要手段,但许多患儿同时也接受放疗以实现肿瘤的局部控制^[15]。通过联合治疗方案,RMS的总体生存率约80%,但转移性和复发性RMS患儿预后很差(存活率<30%)^[16-17]。

(二) 肺及气管肿瘤

儿童原发性肺肿瘤较少见,继发性肺肿瘤的患病人数远超过原发性肺肿瘤。儿童肺部原发性恶性肿瘤、转移性病变、良性病变的患病人数比例约为1:5:60^[18]。原发性病变起源于气管支气管树和肺实质,按照组织学亚型可分为:良性(炎性肌纤维母细胞瘤、错构瘤)和恶性(支气管腺瘤、支气管癌、胸膜肺母细胞瘤)等^[19-20]。

1. 炎性肌纤维母细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor, IMT): IMT通常被认为是一种良性病变,由梭形细胞增殖和炎性成分组成。IMT可累及全身,肺是最常受累的器官。50%~60%的IMT患儿中可见间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排^[21]。在大多数孤立性肺IMT患儿中,手术完整切除后预后良好。IMT具有侵袭性,但肺部IMT转移仅发生在不到2%的患儿中。转移灶最常见于肺和脑,对于不能完整切除的患儿通常给予长春新碱和甲氨蝶呤等化疗药物^[22]。近年来靶向使用ALK抑制剂克替尼等在IMT的治疗中取得一定效果,给IMT的治疗带来很好的前景^[23-24]。

2. 类癌瘤(pulmonary carcinoids, PC): PC是一种低级别、生长缓慢的神经内分泌肿瘤,来源于胺前体摄取和脱羧细胞。PC通常因大气道中支气管内病变引起阻塞症状。同时,由于类癌属于神经内分泌肿瘤,可分泌5-羟色胺和激肽释放酶,引起以潮红和腹泻为常见症状的类癌综合征^[25]。PC是年龄较大儿童和青少年最常见的原发性肺部恶性肿瘤,约占所有恶性上皮肿瘤的50%,分为典型和非典型两种。非典型类癌通常被认为比典型类癌更具侵袭性,且更容易转移到局部淋巴结和远处器官^[26]。手术是PC的首选治疗方式,淋巴结取样对于判断PC临床分期具有重要意义,在手术切除肿瘤时需进行系统的淋巴结清扫。PC总体5年生存率为89.8%,典型肺类癌为93.2%,非典型肺类癌为70.7%^[27]。生长抑素类似物可作为无法切除PC的一线全身性抗增殖治疗药物,如有转移病灶应考虑局部区域或肽受体放射靶向治疗。晚期不可切除的进展性PC患儿应考虑全身化疗,最常用的化疗方案是依托泊苷和铂类组合^[28]。雷帕霉素(mtor)被确定在肺神经内分泌肿瘤的PI3K信号通路中激活,因此mtor抑制剂依维莫司对PC的治疗

有一定效果^[29]。

3. 黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinomas, MEC): MEC是儿童最常见的唾液腺型肿瘤,起源于黏膜下层和呼吸道黏膜的黏液腺。MEC很少转移到淋巴结或远处部位,其在组织学上分为高级别和低级别两类,儿童多为低级别 MEC,高级别罕见^[30]。MAML2 基因可作为 MEC 的重要分子诊断标志物,总体阳性率约 80.4%^[31]。完全手术切除是 MEC 的首选治疗方法,可提高长期生存率。对于晚期疾病,特别是高级别 MEC,当无法完全切除时应进行辅助治疗。然而,化疗和放疗的有效性仍然存在争议,近年来表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼在治疗中有效抑制了 MEC 的进展,可能成为 MEC 新的辅助治疗手段,但其具体作用机制仍不完全明确,一种解释可能是 CRTC1-MAML2 上调了 EGFR 配体双调蛋白^[32-33]。

4. 胸膜肺母细胞瘤(pleuropulmonary blastoma, PPB): PPB 多发生于 6 岁以下儿童,包含囊性、囊实性、实性胸膜肺母细胞瘤 3 个亚型。PPB 的发生与位于染色体 14q32.13 上的 DICER1 基因突变相关,预计 65%~70% 的 PPB 儿童在 DICER1 基因中存在杂合突变^[34]。I 型 PPB 患儿手术完整切除后预后良好,5 年无病生存率为 80%~90%^[35]。II 型和 III 型 PPB 都具有侵袭性,手术切除后需辅以化疗和(或)放疗。约 10% 的 I 型 PPB 进展为 II 型或 III 型;30% 的 II 型和 III 型病变发生转移^[36-37]。II 型和 III 型肿瘤患儿的 5 年无病生存率低于 50%^[38]。

(三)纵隔肿瘤

小儿纵隔肿瘤较为常见,其病理类型复杂、恶性程度不一,主要包括神经源性肿瘤、生殖源性肿瘤、淋巴瘤、畸胎瘤、支气管源性囊肿、心脏肿瘤、脂肪瘤等,其中以神经源性肿瘤与畸胎瘤居多,但亦有文献报道以神经源性肿瘤与淋巴源性肿瘤居多。纵隔肿瘤较大的患儿通常会出现呼吸道症状,与成人相比,较大的纵隔肿瘤更容易导致儿童气道受压^[39]。

1. 神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB): NB 是儿童常见的恶性肿瘤之一,起源于原始神经嵴,后纵隔是其好发部位。临床上综合肿瘤分布范围、组织类型、分化程度、分子标志、年龄等因素对 NB 进行危险度分组^[40]。部分 NB 患儿肿瘤可自然消退,这在儿童恶性肿瘤中是比较独特的。非高危 NB 患儿通过手术切除和中等程度的化疗,预后良好,5 年生存率超过 90%。然而 60% 的患儿为高危 NB,此类患儿的预后仍然很差,即使采用多模式治疗和使用针对神经母细胞瘤肿瘤细胞上 GD2 抗原的抗体进行免疫治疗,5 年生存率仍低于 50%^[41]。目前针对 NB 的靶向治疗包括:①靶向基因畸变;②靶向被破坏的信号分子;③基于免疫学的方法;④去甲肾上腺素和生长抑素受体的放射性药物靶向;⑤靶向表观遗传调控因子;⑥靶向 Bcl-2 家族蛋白。此外 ALK 抑制剂克唑替尼、恩沙替尼,MEK 抑制剂曲美替尼,嘌呤类似物氟达拉滨等治疗难治性 NB 患儿已进入临床实验阶段,并取得一定成效^[42-43]。

2. 淋巴瘤:淋巴瘤是继白血病和中枢神经系统肿瘤之后儿童第三常见的恶性肿瘤,是前纵隔最常见的小儿恶性肿瘤,常引起气道压迫症状。常见的病理分型包括霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。组织病理学和免疫表型是淋巴瘤的重要确诊依据,其主要治疗方案为全身化疗辅以受累部位低剂量放疗的综合治疗。目前, NHL 和 HL 患儿的 5 年生存率分别为 75% 和 90% 以上^[44]。对于极少数难治或复发的儿童,可尝试自体造血干细胞移植治疗。近年来,针对 RS 细胞表面 CD30 分子的抗体药物、依维莫司等靶向药物在 HL 的临床试验中取得一定成效;CD20 抗体利妥昔单抗、耦联放射性核素的抗 CD20 抗体在儿童 NHL 的临床应用中也初步显示出较理想的结果,这为难治性淋巴瘤的治疗提供了新的思路^[45-46]。

3. 生殖细胞肿瘤(germ cell tumor, GCT): GCT 是一组异质性肿瘤,很少出现在性腺以外的部位。15 岁以下儿童原发性纵隔 GCT 约占所有 GCT 的 5%,多位于前纵隔。组织学亚型包括成熟畸胎瘤(占 60%)、混合 GCT(占 20%)和胚胎瘤(占 20%,包括精原细胞瘤/生殖细胞瘤、未成熟畸胎瘤、卵黄囊瘤和绒毛膜癌)^[47]。原发纵隔 GCT 患儿的预后比其他部位 GCT 患儿更差^[48-49]。手术仍是 GCT 的主要治疗方式,成熟型囊实性畸胎瘤可一期行手术治疗。肿瘤标志物升高且似乎无法切除的病灶考虑为恶性肿瘤,应进行活检,化疗后再行手术治疗。化疗方案以顺铂为基础,考虑年龄、部位、组织学、分期、手术切除的完整性以及肿瘤标志物 α -胎蛋白、人绒毛膜促性腺激素等指标后制定^[50-51]。在过去几十年中,儿童 GCT 的存活率已经

提高到约 80%^[52]。靶向疗法已被用于治疗其他难治性 GCT,目前,酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂帕博西尼的应用取得了一些成果。

二、中国儿童胸部实体肿瘤诊疗过程中存在的问题

(一) 诊疗机构技术水平不均衡

儿童不是缩小版的成人,儿童肿瘤在疾病谱、发病机理、生长部位上,与成人肿瘤有很大区别,而且低龄儿童往往不能正确表达疾病导致的不适症状。一些医师缺乏儿童恶性肿瘤的相关知识,尤其有些基层医疗服务机构没有儿科专科医师,导致肿瘤早期发现困难,确诊时往往已经进展到中晚期。

(二) 诊疗流程尚未完善

国际上,肿瘤多学科协作诊疗(multiple disciplinary team,MDT)模式已经广泛应用,儿童胸部实体肿瘤MDT由多学科管理中心组织心胸外科、肿瘤内科、麻醉科、放疗科、病理科和影像科等相关专家定期对肿瘤患儿进行联合讨论,制定科学、规范、个体化、连续性的诊疗方案,并对患儿的治疗及预后进行随访跟踪和疗效评价。而我国大部分地区仍采用传统诊治模式,由家长带着患儿在各个科室甚至多家医院奔走,这样很难得出连续性、一致性的治疗方案,有时甚至得出互相冲突的治疗计划,使儿童肿瘤的治疗质量和效率大打折扣,有时甚至延误最佳治疗时机。因此,亟待推出一套标准化的儿童胸部实体肿瘤诊疗规范。

(三) 儿科胸部实体肿瘤治疗缺少可用药物

目前儿童胸部实体肿瘤的主要治疗方式仍是手术和化疗,但适用于儿童的靶向药物、免疫药物种类很少。儿童在生理、病理、药物代谢等方面有其特殊性,用药过程中较成人有更大的风险。对于儿童人群的临床试验,伦理考量更为严格,同时较成人而言,儿科用药市场小、利润低,导致医药企业对儿童肿瘤用药临床研发的优先级不高;加之儿童胸部实体肿瘤类型很多,研发成本极高,最终导致复发、难治性的儿童肿瘤往往无药可用。

(四) 儿童胸部实体肿瘤多中心专项研究缺乏

近年来,我国儿童胸部实体肿瘤的整体治疗水平已有了明显提升,多项治疗技术已达到国际先进水平。但是,与国际一流的儿童胸部实体肿瘤中心相比,我国在病因研究、系统诊疗、规范治疗和多学科合作等方面还存在差距。儿童胸部实体肿瘤的发病原因和发病机制至今尚未被完全阐明。细胞遗传学的相关研究表明,儿童胸部实体肿瘤细胞的染色体多发生突变,但是其突变模式以及部位多不固定。针对儿童胸部实体肿瘤预后不佳的问题,国际上有研究者开始关注其基因分子水平的变化,尝试通过基因测序、化疗药物筛选等个体化诊疗手段来提高高危患儿治疗效果,但上述研究在国内尚属起步阶段。在诊疗过程中,我国主要的儿童胸部实体肿瘤诊疗中心虽然在一线化疗药物的选择上趋于一致,但其用法、用量以及所使用的疗程都存在较大的差异,缺乏多中心专项研究数据,没有形成统一的标准。这种单中心的经验化临床治疗干扰了化疗效果的整体评价。虽然还有一些治疗方法正处于研究阶段,比如基因治疗、免疫治疗、干细胞治疗和光动力治疗等,但国内上述辅助治疗方法以单中心临床试验为主,主要针对的是常规治疗效果不理想、已有复发或转移以及肿瘤部位特殊、难以手术切除的患儿。这种治疗上的特殊性及其辅助方法的多样化严重影响了不同辅助治疗效果的评价。

(五) 社会认知度不足

越来越多的人知道白血病是儿童血液系统癌症,但对儿童实体肿瘤有认知的人却不多。虽然很多儿童胸部实体肿瘤是遗传因素导致的,但儿童身体相较成人更敏感。父母长期接触油漆、有机溶剂等致癌物,没有给儿童进行相应的防护措施也是常见的病因。儿童早期症状多无特异性,如低热、厌食、消瘦、贫血等,很难与肿瘤联系在一起。确诊后部分家长闻“瘤”色变,不知道目前大部分儿童胸部实体肿瘤的预后较好,而在绝望之余选择放弃治疗,错过肿瘤治疗的最佳时间窗。

(六) 儿童胸部实体肿瘤筛查缺乏

约 70% 的儿童恶性肿瘤在 3 岁以前发病。然而,目前学龄前儿童常规体检并没有覆盖儿童胸部实体肿瘤筛查。我国目前儿童胸部肿瘤筛查缺失明显,主要体现在以下 3 个方面:①即使是儿童专科医院,不同年龄段的儿童健康评估标准也各不相同;②一些影像学检查含有辐射,加之儿童检查配合度不高等因素,没有推出专业的儿童体检套餐;③很多家长没有主动给儿童体检的意识。

(七) 社会保障机制欠完善

儿童胸部实体肿瘤,尤其是中晚期、复发性肿瘤的治疗是一个长期持续的过程,医疗费用较高。虽然中国儿童医疗保险覆盖面很广,但由于报销比例、报销范围、异地治疗、一些高价药物无法纳入医保等因素的影响,家庭需要承担的费用仍比较高。很多家庭因经济原因,治疗不能坚持到最后。

三、中国儿童胸部实体肿瘤诊治问题的解决方案与建议

(一) 建立全国儿童胸部实体肿瘤登记信息系统,开展多中心专项临床研究

目前一些发达国家均建立了完善的肿瘤登记系统,其中美国国立癌症研究所(the surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库是北美最具代表性和权威性的大型肿瘤登记注册数据库,收集了大量肿瘤包括儿童胸部实体肿瘤治疗的循证医学数据。但我国儿童肿瘤患者的信息登记工作仍未得到有效开展,尚无完善的全国儿童肿瘤登记信息系统。这种现状导致了包括胸部实体肿瘤在内的儿童肿瘤患者治疗数据缺失。因此建议在完善的肿瘤登记系统基础上开展专项儿童胸部肿瘤治疗多中心研究,探寻适合我国儿童胸部实体肿瘤诊断与治疗的新途径,同时积极开展创新技术和方法的临床转化研究。在此过程中,不能生搬硬套国外的经验和其他病种治疗经验,应针对儿童胸部实体肿瘤的特点,认真组织讨论研究方案,确定新技术准入标准。准入的新技术应在确保安全的前提下,提高治疗的有效性,同时不增加患儿的治疗成本。在循证的基础上,以点带面推进儿童胸部实体肿瘤治疗临床路径或共识在全国医疗机构开展,并制订适合我国国情和患儿特点的临床诊疗指南,使儿童胸部实体肿瘤治疗更加规范化、合理化和制度化。

(二) 推广儿童胸部实体肿瘤三级预防理念,提高生存率,改善生活质量

由看护人原因以及与接诊医师认知水平不足导致的诊断延迟,致使很多胸部实体肿瘤患儿确诊时已进展至中晚期,严重影响了患儿的存活率。因此儿童胸部实体肿瘤也应引入三级预防理念,进行病因预防,做到早发现、早诊断、早治疗。遗传因素和环境因素是儿童胸部实体肿瘤的重要影响因素,一级预防尤为重要,建议政府相关部门制定政策,鼓励相关诊疗机构加大宣传力度。充分利用包括新媒体、自媒体、健康教育宣传栏、宣传手册等在内的多种宣传渠道发布科普信息,结合儿童健康日等相关主题日,开展形式多样的健康宣传活动,提高家长对儿童肿瘤预防的知晓度、接受度、警惕度,同时让广大家长对儿童胸部实体肿瘤的发生及治疗效果有足够的了解,提高诊治信心。此外,积极培养青年医师、复合型人才,为全国儿童胸部实体肿瘤事业补充新鲜血液,注入新的活力,不断推动儿童胸部实体肿瘤学科的持续进步。同时,通过医联体和分级诊疗体系,增加上下级医疗机构的联动,使优质医疗资源下沉,同时加强医学继续教育工作,使更多的医生尤其是基层医生提高对儿童胸部实体肿瘤的认知度及警惕度,进而让更多的患儿能够被早诊断、早治疗。

(三) 积极倡导 MDT, 改善患儿就医体验

应在全国范围内遴选一定数量的高等级医院作为开展儿童胸部实体肿瘤多学科诊疗的试点。通过开展肿瘤多学科诊疗试点工作,发挥试点医院的带动示范作用,逐步在全国推广多学科诊疗模式。结合各个医院工作实际,制定切实可行的 MDT 工作制度和相应的 MDT 标准化操作流程,以保证肿瘤 MDT 效率和质量。同时发挥各学科优势,促进各专业协同协调发展,提升疾病综合诊疗水平,做到为每一位患儿制定科学、规范、个体化、连续性的诊疗方案。

(四) 开展儿童胸部实体肿瘤基础研究,推动科研带动临床研究

随着儿童胸部实体肿瘤诊疗技术的提高,可借助基因组学等方法对儿童胸部实体肿瘤发病机制进行深入研究,今后我国在儿童胸部实体肿瘤治疗上必将呈现精细化和个体化治疗的特点。同时,增加儿童肿瘤药物的政策倾斜,推动儿童靶向药物、免疫治疗等各种新辅助治疗临床试验的进行,为难治性、复发性等儿童胸部实体肿瘤患儿提供新的治疗思路。

(五) 加大社会保障力度,减轻家庭救治负担

由民政、医保、物价等部门协作,完善儿童胸部实体肿瘤医保报销范畴,提高医保报销比例,规范商业保险的理赔程序,积极争取红十字会、慈善组织的支持,吸引更多的社会资金投入儿童胸部实体肿瘤的救治,扩大补偿渠道,进一步提高保障水平,让每一位患儿应治尽治,不因经济问题而放弃治疗。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为笄敏,论文调查设计及论文分析撰写为莫绪明

参 考 文 献

- [1] Pusiol T, Pisciolli I, Scialpi M, et al. Giant benign solitary fibrous tumour of the pleura (>15 cm): role of radiological pathological correlations in management. Report of 3 cases and review of the literature[J]. *Pathologica*, 2013, 105(3): 77-82.
- [2] Guo N, Yu C, Liu Y, et al. Analysis of 50 cases of operated giant thoracic tumors[J]. *J BUON*, 2015, 20(5): 1360-1367.
- [3] 叶木杰, 柳龚堡, 董岩然. CAR-T 细胞免疫靶向治疗在儿童恶性肿瘤中的应用进展[J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(4): 370-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.017.
Ye MJ, Liu GB, Dong KR. Advances of CAR-T cell immunotherapeutic targeting for malignant tumors of children[J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2019, 40(4): 370-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.017.
- [4] 肖卉. 神经母细胞瘤肿瘤微环境和免疫治疗的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(7): 435-439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.07.001.
Xiao Hui. Tumor microenvironment and immunotherapy of neuroblastoma[J]. *International Journal of Pediatrics*, 2021, 48(7): 435-439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.07.001.
- [5] La Quaglia MP. Chest wall tumors in childhood and adolescence[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2008, 17(3): 173-180. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2008.03.007.
- [6] Cipriano A, Burfeind W, Jr. Management of primary soft tissue tumors of the chest wall[J]. *Thorac Surg Clin*, 2017, 27(2): 139-147. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.007.
- [7] Van Den Berg H, Van Rijn RR, Merks JH. Management of tumors of the chest wall in childhood; a review[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30(3): 214-221. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318162bd54.
- [8] Ito T, Suzuki H, Yoshino I. Mini review: surgical management of primary chest wall tumors[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 64(12): 707-714. DOI: 10.1007/s11748-016-0719-z.
- [9] Grunewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 5. DOI: 10.1038/s41572-018-0003-x.
- [10] Gargallo P, Juan A, Yanez Y, et al. Precision medicine in Ewing sarcoma: a translational point of view[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(9): 1440-1454. DOI: 10.1007/s12094-020-02298-7.
- [11] Yu H, Ge Y, Guo L, et al. Potential approaches to the treatment of Ewing's sarcoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 5523-5539. DOI: 10.18632/oncotarget.12566.
- [12] Flores G, Grohar PJ. One oncogene, several vulnerabilities; EWS/FLI targeted therapies for Ewing sarcoma[J]. *J Bone Oncol*, 2021, 31: 100404. DOI: 10.1016/j.jbo.2021.100404.
- [13] Yohe ME, Heske CM, Stewart E, et al. Insights into pediatric rhabdomyosarcoma research: Challenges and goals[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(10): e27869. DOI: 10.1002/pbc.27869.
- [14] Leiner J, Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update[J]. *Virchows Arch*, 2020, 476(1): 97-108. DOI: 10.1007/s00428-019-02676-9.
- [15] Mandeville HC. Radiotherapy in the management of childhood rhabdomyosarcoma[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(7): 462-470. DOI: 10.1016/j.clon.2019.03.047.
- [16] Rogers TN, Dasgupta R. Management of rhabdomyosarcoma in pediatric patients[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2021, 30(2): 339-353. DOI: 10.1016/j.soc.2020.11.003.
- [17] Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, et al. Rhabdomyosarcoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 1. DOI: 10.1038/s41572-018-0051-2.
- [18] Lichtenberger JP 3rd, Biko DM, Carter BW, et al. Primary lung tumors in children: radiologic-pathologic correlation from the Radiologic Pathology Archives[J]. *Radiographics*, 2018, 38(7): 2151-2172. DOI: 10.1148/rg.2018180192.
- [19] Weldon CB, Shamberger RC. Pediatric pulmonary tumors: primary and metastatic[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2008, 17(1): 17-29. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2007.10.004.
- [20] Zapala MA, Ho-Fung VM, Lee EY. Thoracic neoplasms in children: contemporary perspectives and imaging assessment[J]. *Radiol Clin North Am*, 2017, 55(4): 657-676. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.02.008.
- [21] Mahajan P, Casanova M, Ferrari A, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: molecular landscape, targeted therapeutics, and remaining challenges[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(4): 100768. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2021.100768.
- [22] Casanova M, Brennan B, Alaggio R, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: the experience of the European pediatric soft tissue sarcoma study group (EpSSG)[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127: 123-129. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.12.021.
- [23] Butrynski JE, D'adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1727-1733. DOI: 10.1056/NEJMoa1007056.
- [24] Mosse YP, Voss SD, Lim MS, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: A Children's Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(28): 3215-3221. DOI: 10.1200/jco.2017.73.4830.
- [25] Borczuk AC. Pulmonary neuroendocrine tumors[J]. *Surg Pathol Clin*, 2020, 13(1): 35-55. DOI: 10.1016/j.path.2019.10.002.
- [26] Rojas Y, Shi YX, Zhang W, et al. Primary malignant pulmonary tumors in children: a review of the national cancer data base[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(6): 1004-1008. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.032.
- [27] Petursdottir A, Sigurdardottir J, Fridriksson BM, et al. Pulmonary carcinoid tumours: incidence, histology and surgical outcome: a population-based study[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68(5): 523-529. DOI: 10.1007/s11748-019-01261-w.
- [28] Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European neuroendocrine tumor society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1604-1620. DOI: 10.1093/an-

- nonc/mdv041.
- [29] Melosky B. Advanced typical and atypical carcinoid tumours of the lung: management recommendations[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(Suppl 1): S86-S93. DOI: 10.3747/co.25.3808.
 - [30] Kalhor N, Moran CA. Pulmonary mucoepidermoid carcinoma: diagnosis and treatment[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(3): 249-255. DOI: 10.1080/17476348.2018.1428563.
 - [31] 张欣, 柏乾明, 姚茜岚, 等. 原发性肺黏液表皮样癌 MAML2 基因重排、融合形式及临床病理学特征[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(8): 891-898. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112151-20210421-00308.
Zhang X, Bai QM, Yao QL, et al. MAML2 gene rearrangement, fusion patterns and clinicopathological characteristics in primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2021, 50(8): 891-898. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112151-20210421-00308.
 - [32] Li S, Zhang Z, Tang H, et al. Pathological complete response to gefitinib in a 10-year-old boy with EGFR-negative pulmonary mucoepidermoid carcinoma: a case report and literature review[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(3): 346-51. DOI: 10.1111/crj.12343.
 - [33] Xi JJ, Jiang W, Lu SH, et al. Primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: an analysis of 21 cases[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 232. DOI: 10.1186/1477-7819-10-232.
 - [34] Dehner LP, Messinger YH, Schultz KA, et al. Pleuropulmonary Blastoma: Evolution of an Entity as an Entry into a Familial Tumor Predisposition Syndrome[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2015, 18(6): 504-511. DOI: 10.2350/15-10-1732-0a.1.
 - [35] Mlika M, Anjum F, El Mezni F. Pleuropulmonary Blastoma[M]. *StatPearls*. Treasure Island (FL). 2021.
 - [36] Dishop MK, Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(7): 1079-1103. DOI: 10.5858/2008-132-1079-PAMLT1.
 - [37] Mon RA, Johnson KN, Ladino-Torres M, et al. Diagnostic accuracy of imaging studies in congenital lung malformations[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(4): F372-F377. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314979.
 - [38] Saez BJ, Pattillo SJ, Vuletin SJ. Pleuro-pulmonary blastoma presenting as a chest wall deformity: a case report[J]. *Rev Chil Pediatr*, 2018, 89(2): 231-235. DOI: 10.4067/s0370-41062018000200231.
 - [39] Da M, Peng W, Mo X, et al. Comparison of efficacy between video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy in children with mediastinal tumors: 6-year experience[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(22): 653. DOI: 10.21037/atm.2019.10.81.
 - [40] Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: an INRG task force report[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2): 289-97. DOI: 10.1200/jco.2008.16.6785.
 - [41] Whittle SB, Smith V, Doherty E, et al. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(4): 369-386. DOI: 10.1080/14737140.2017.1285230.
 - [42] Zafar A, Wang W, Liu G, et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 961-1021. DOI: 10.1002/med.21750.
 - [43] 左彤彤, 周卫萍. 神经母细胞瘤的分子生物学特性和靶向药物临床研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(8): 426-431. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.08.245.
Zuo TT, Zhou WP. Research advances in molecular biology and targeted therapies of neuroblastoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2021, 48(8): 426-431. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.08.245.
 - [44] Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(6): 1021-1042. DOI: 10.1111/bjh.15764.
 - [45] Mauz-Korholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2975-2985. DOI: 10.1200/jco.2014.59.4853.
 - [46] Mauz-Korholz C, Stroter N, Baumann J, et al. Pharmacotherapeutic management of pediatric lymphoma[J]. *Paediatr Drugs*, 2018, 20(1): 43-57. DOI: 10.1007/s40272-017-0265-x.
 - [47] Mosbech CH, Rechnitzer C, Brok JS, et al. Recent advances in understanding the etiology and pathogenesis of pediatric germ cell tumors[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(4): 263-270. DOI: 10.1097/mp.000000000000125.
 - [48] Kim J, Lee NH, Lee SH, et al. Prognostic factors in children with extracranial germ cell tumors treated with cisplatin-based chemotherapy[J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(10): 386-391. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.10.386.
 - [49] Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2012, 21(1): 51-60. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2011.10.005.
 - [50] Shaikh F, Murray MJ, Amatruda JF, et al. Paediatric extracranial germ-cell tumours[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): e149-e162. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00545-8.
 - [51] Weil BR, Billmire DF. Management of germ cell tumors in pediatric patients[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2021, 30(2): 325-338. DOI: 10.1016/j.soc.2020.11.011.
 - [52] Simonelli M, Rosti G, Banna GL, et al. Intensified chemotherapy with stem-cell rescue in germ-cell tumors[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(4): 815-822. DOI: 10.1093/annonc/mdr403.

(收稿日期: 2022-02-13)

本文引用格式: 莫绪明, 笪敏. 中国儿童胸部实体肿瘤诊疗现状[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(3): 201-207. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202029-001.

Citing this article as: Mo XM, Da M. Current status of diagnosing and treating thoracic solid tumors in Chinese children[J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21(3): 201-207. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202029-001.