

小儿恶性实体瘤的综合治疗

杨体泉

我国每年癌症发病人数约 160 万,其中小儿恶性肿瘤占 0.8%~1%,以小儿恶性实体瘤为主,神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤以及生殖细胞肿瘤等最为常见。目前,综合治疗是治疗小儿恶性实体瘤的基本手段,它以手术切除为主,辅以化疗、放疗、介入治疗、造血干细胞移植等其他疗法。辅助治疗能在术前为手术创造条件,术后消灭残存肿瘤细胞及引起复发的其他因素,最终达到治愈肿瘤的目的。

一、手术治疗

手术切除是治疗小儿恶性实体瘤的关键措施。根治性切除手术不仅能清除原发灶及区域淋巴结,而且能提高机体免疫力,杀伤体内残留肿瘤细胞。

1、手术方式:根据肿瘤的临床分期及不同病理组织学类型分为一期手术、延期手术及二次或多次手术。一期手术适用于临床 I、II 期,组织分型为预后好的病例,诊断明确后即手术切除,术后根据术中所确定的临床分期及组织病理分型等判断是否予以化疗、放疗或其他疗法。延期手术一般指临床分期为 III、IV 期,根据 B 超或 CT 等影像学资料判断肿瘤不能完全切除者可采用延期手术的方法,先行化疗、放疗或介入治疗使肿瘤缩小到能完全切除,术后再辅以化疗或放疗。二次或多次手术指第 1 次手术或第 2 次手术仍然未能全部切除肿瘤,可再次使用化疗、放疗等方法使肿瘤缩小,然后再次手术直至完全将肿瘤切除。

小儿恶性实体瘤生长快,转移早,就诊时多为中、晚期肿瘤。据国外文献报道,III、IV 期肿瘤占小儿恶性实体瘤的 50%~70%,国内复旦大学儿科医院报道的一组 770 例小儿恶性实体瘤中,III、IV 期患者占 51.7%。延期、2 次或多次手术,不再强求一次能完全切除肿瘤,从而减少了术中勉强切除可能造成的危险。日本学者报道,延期或二次或多次手术治疗 III、IV 期神经母细胞瘤,2 年和 5 年生存率分

别为 71.5%和 58.8%。我院自 20 世纪 90 年代后期以来采用延期或二次手术治疗神经母细胞瘤,手术完整切除率由过去的 25.8%上升至 71.4%。

2、手术技巧:能否完整切除肿瘤除了与手术者的临床经验及对肿瘤及其周围组织局部解剖的认识和操作技能有关外,还应注意以下 3 点。①手术操作轻巧,切口充分大,以避免术中挤压肿瘤使其破溃。有学者报道肾母细胞瘤术中肿瘤破溃的复发率是完整切除未破溃的 2 倍以上。②术中应尽量保护重要组织与器官,已有器官受累者应尽量予以切除,并将疑有受累的淋巴结清扫。不能切除者术中应放置银夹为术后放疗定位,以达到二次或多次手术切除。③肿瘤切除清理冲洗腹腔时手术组人员应更换手套,保护创面,消除肿瘤切面,防止肿瘤播散。

二、化疗

1、个体化化疗:国内外研究表明恶性肿瘤具有全身性和异质性的生物学特性。其临床意义在于发现肿瘤原发病灶时,事实上原发病灶以外已有微小病灶,即便是早期诊断也应视为全身组织器官可能已有肿瘤细胞侵犯。如美国国家肾母细胞瘤研究协作组(National Wilms Tumor Study,NWTS)研究发现,对于肾母细胞瘤 I 期患儿,术后不进行化疗的患儿复发率较术后化疗患儿有所上升。化疗已成为治疗小儿恶性实体瘤、防止肿瘤复发必不可少的基本手段。同时恶性肿瘤具有的异质性即同一恶性肿瘤的不同病例或同一病例的不同发展阶段其临床生物学行为可以不完全相同,甚至完全不相同。因此,对小儿恶性实体瘤患儿实施个体化的化疗符合肿瘤的生物学特性。抗癌药物敏感试验是肿瘤患儿个体化治疗的基础。肿瘤标本来源于手术切除的标本或活组织标本,分离纯化肿瘤细胞、体外培养,然后采用四甲基氮唑蓝比色法(MTT 法)或 ATP 生物荧光法等药物敏感试验可获得敏感化疗药物谱。结合药物敏感试验结果、文献推荐及医师经验选择合适的化疗药物。

2、术前化疗:小儿恶性实体瘤就诊时大多已为

作者单位:广西医科大学第一附属医院小儿外科(南宁, 530021)E-mail:tyang@263.net

中、晚期,不能一期手术。术前化疗可使肿瘤缩小,表面包膜增厚,减少肿瘤周围的扩张血管和肿瘤脆性,能提高手术完整切除率,并避免肿瘤周围器官的不必要损伤。对于肾母细胞瘤的术前化疗尚存在一定的争议。NWTs 强调术前化疗影响了肿瘤的真正病理类型及临床分期,从而影响术后化疗方案的确定,主张先行手术切除或穿刺活检以明确诊断,并确定组织学类型和临床分期,使化疗个体化。但大多学者认为肾母细胞瘤的术前化疗切实可行,并已广泛应用于临床。Rithey ML 等报道 83 例术前化疗的肾母细胞瘤的患儿发现间变型肿瘤化疗后组织学成分有改变但可识别,而预后好型肾母细胞瘤经化疗后并未诱导出间变型。黄澄如等也报道北京儿童医院未发现术前化疗对组织学分型构成影响,认为术前化疗可降低临床分期但对预后无不良影响,化疗前 B 超、CT 等影像学检查有助确定临床分期,术后化疗应按照术前临床分期进行,术前化疗利大于弊。对于双侧肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、肝母细胞瘤术前化疗能够提高手术切除率并改善预后的临床价值,目前已形成广泛共识。

三、放疗

放疗在小儿恶性实体瘤中的应用,主要取决于肿瘤对放疗的敏感性和对放疗损害的估计。小儿恶性实体瘤大多对放疗敏感,放疗一直是小儿恶性实体瘤治疗的重要手段。但由于儿童正处于生长发育的特殊阶段,放疗对于儿童生长发育尤其是骨骼生长、性腺及智力发育有一定的损害。使得放疗在小儿恶性实体瘤治疗中的应用受到一定的限制和争议。但放疗具有敏感、有效、疗程短、作用局部、对全身毒副作用小的优点。因此放疗在小儿恶性实体瘤的应用应趋于谨慎的原则。

放疗与手术治疗相结合的理论基础是两种治疗方法的机制具有互补性。放疗后的肿瘤复发往往不在肿瘤周围而在原发灶的中心,因为原发灶中心有大量的未被放射线杀死的乏氧肿瘤细胞,相反,由于手术切除的范围受到限制,明显的肿瘤能被切除,但肿瘤切缘往往有肿瘤细胞残留,易引起术后复发。因此两种技术的结合是必然。放疗对化疗药物产生血脑屏障的颅内肿瘤有较强的针对性,而化疗药物可改善肿瘤细胞对放疗的敏感性,特别是可以成为肿瘤乏氧细胞的增敏剂。联合放、化疗可以提高患儿的生存质量和生存时间。

肾母细胞瘤及神经母细胞瘤对化疗敏感,化疗效果一般较好,且放疗可能会对脊柱及性腺造成损

伤,故放疗应慎用。其应用范围主要是对化疗不敏感的Ⅲ、Ⅳ期患儿及含有不良组织结构类型Ⅱ-Ⅳ期者。对有骨转移者,局部放射治疗可消灭转移瘤并可减轻骨转移性疼痛。

放疗还是横纹肌肉瘤以及某些未分化软组织肉瘤的重要治疗方法,尤其对于颅内和盆腔未能完整切除的横纹肌肉瘤,放疗有重要治疗作用。

四、介入治疗

介入栓塞治疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是将化疗药与栓塞剂(碘化油)混合后由肿瘤的主要滋养血管注入,碘油的长期滞留有效的阻断了肿瘤的血供,由于碘油的运载作用及化疗药物长时间局限在肿瘤并缓慢释放,能更好的杀灭肿瘤细胞,而骨髓抑制、肝肾功能和心肌受损等全身毒副作用较小。自 1953 年 Seldinger 开创了经皮动脉穿刺术以后,使介入栓塞治疗在临床上得到了迅速发展和广泛应用。目前 TACE 在小儿恶性实体瘤的应用主要有以下方面:

1、肝母细胞瘤:TACE 是成人肝细胞肝癌的主要治疗手段。由于小儿肝固有动脉较小,穿刺有一定困难。TACE 在肝母细胞瘤中的应用曾受到一定程度的限制,北京儿童医院在上世纪 80 年代末曾行剖腹探查直视下行肝动脉插管介入治疗肝母细胞瘤。随着导管技术的飞跃发展和进步,TACE 在肝母细胞瘤得到广泛应用,较多学者认为 TACE 由于药物剂量小、毒副作用少、疗效好等优点,应用于不可切除型肝母细胞瘤术前治疗切实可行。

2、腹膜后肿瘤:包括肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、恶性畸胎瘤及横纹肌肉瘤等均有应用,但由于这些肿瘤均缺乏明确的血管供应,所以在开始灌注之前先将导管固定于腹腔动脉与肾动脉之间,经注入造影剂证明瘤区已深染,而后再注入化疗药物。我院通过 TACE 与全身化疗对照治疗肾母细胞瘤,发现 TACE 能够更有效的抑制肿瘤生长,促使肿瘤细胞坏死,提高肿瘤的完整切除率。

3、TACE:应用于小儿颌面部横纹肌肉瘤及四肢肉瘤等也有报道。

五、自体造血干细胞移植

自体造血干细胞移植是指通过将骨髓造血干细胞移植给患儿或者将从外周血的造血干细胞,经体外培养扩增后再移植给患儿,用于杀灭体内的肿瘤细胞的同时重建受者的免疫功能。自体造血干细胞移植分为自体骨髓造血干细胞移植和自体外周血造血干细胞移植两种。自体外周血造血干细胞移植相

对骨髓造血干细胞移植有诸多优点,采集到的干细胞体积小,易于保存;干细胞的量比较充足,利于造血重建;采集物受肿瘤细胞污染的几率较小,提高了移植成功率。自体造血干细胞移植最早应用于儿童各种急、慢性白血病,现已广泛应用于各种小儿恶性实体瘤。如淋巴瘤、横纹肌肉瘤和神经母细胞瘤。晚期神经母细胞瘤已成为自体造血干细胞移植治疗小儿恶性实体瘤的首选病种。1995 年美国费城儿童医院回顾分析 207 例 IV 期神经母细胞瘤患儿资料,认为行造血干细胞移植患儿的肿瘤复发的相对危险度为不移植坚持常规化疗的 50.8%,4 年无瘤生存率前者为 40%,后者为 19%。而对于横纹肌肉瘤疗效目前尚不明确。移植前骨髓内有肿瘤细胞污染是移植的绝对禁忌证。

六、问题与展望

目前国内对于小儿恶性实体瘤的诊治与国际上尚有较大差距,如何缩小这种差距,是摆在我们每一位小儿外科工作者面前的艰巨任务与挑战,分析其

原因主要在于以下两个方面。①经济原因:大多数患儿家庭无法承受昂贵的医疗费用,使得先进的医疗设备如生物止血剂、定位诊断仪以及新一代疗效显著、副作用小的化疗药物无法投入临床应用,更有边远山区的患儿的诊治目前仍处于诊断后放弃的治疗阶段。经济“瓶颈”有待于政府更合理的医疗保障政策出台。②缺乏统一有效的管理机构:由于我国人口众多,相对于小儿恶性实体瘤的患儿也较多,对总发病率、各种类型恶性实体瘤的流行病学调查、组织病理类型、生存率等均缺乏确切统计数据。在治疗上也无适合国情、规范的治疗方案,疗效评定也无统一标准,迫切需要一个类似于美国肾母细胞瘤协作组的机构进行统一领导,具体管理,并在医疗机构内加强多学科的协作,制定和不断修改诊疗方案,评定疗效,总结经验,使我国小儿恶性实体瘤患儿的生存率和治愈率不断地得到提高,缩小与国际间的差距。

·病例报告·

女婴腹股沟斜疝并附件嵌顿坏死 1 例

李 轶 陈明国

女性腹股沟斜疝临床上不多见,并发附件坏死则更为少见。本院近期收治婴幼儿腹股沟斜疝并附件嵌顿坏死 1 例,现报告如下。

患儿,女,3 个月,因“右腹股沟区可复性包块 2 个月,增大不能还纳 12 h”于 2007 年 11 月入院。体查:发育正常,营养良好,精神反应欠佳,无呕吐,无肛门停止排气排便等,腹软不胀,右侧腹股沟区扪及一 4 cm × 3 cm 大小质硬包块,突出皮面,界限清楚,按压不能还纳,表面皮肤呈黑紫色,右侧大阴唇水肿。因哭吵剧烈未行腹部 B 超检查。诊断为右腹股沟嵌顿性斜疝,疝内容物可能为小肠。予急诊手术,作右腹股沟区斜切口,逐层切开皮肤,打开疝囊,见疝内容物为一椭圆形肿块,大小约 4 cm × 3 cm,表面呈黑紫色,为缺血坏死组织样,被输卵管样组织包裹,不能确定其来源,术中请妇产科会诊,与对侧输卵管及卵巢相对比,考虑疝内容物为右侧卵巢、输卵管全部。已坏死,疝囊位于腹壁下动脉外侧、子宫圆韧带旁,遂行右侧坏死卵巢、输卵管全部切除及疝囊高位结


扎术。术后病检提示(右侧疝内容物)为坏死卵巢组织,证实术中诊断。痊愈出院,随访半年,患儿生长发育良好,无复发。

讨论 嵌顿疝通常是由于移动度大的脏器或组织进入某一孔道所致,因此疝内容物以小肠为最多见,大网膜次之,此外如盲肠、阑尾、乙状结肠、横结肠、膀胱等均可进入疝囊,但较为少见。该患儿入院时无消化系统症状,排除了肠疝、膀胱疝等,由于未行腹部 B 超检查,给手术造成了一定困难。女性腹股沟内有子宫圆韧带通过,所以,遇腹股沟肿物或疝应想到输卵管、卵巢的可能。输卵管、卵巢为盆腔内脏器,形成腹股沟斜疝很少见,形成嵌顿疝则更罕见。该患儿输卵管与卵巢同时疝出,术中发现输卵管伞为诊断提供了依据。腹股沟嵌顿性斜疝大部分可以早期手法复位还纳,部分患儿由于家长对疾病的认识不够,而延误诊治,以至造成嵌顿物坏死,应引起临床医生的重视。

参 考 文 献

- 1 李正,王慧贞,吉士俊.实用小儿外科学[M].第 1 版.北京:人民卫生出版社,2001:523.

小儿恶性实体瘤的综合治疗

作者: [杨体泉](#)
作者单位: [广西医科大学第一附属医院小儿外科, 南宁, 530021](#)
刊名: [临床小儿外科杂志](#) 
英文刊名: [JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY](#)
年, 卷(期): 2008, 7(1)
被引用次数: 0次

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200801019.aspx

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: 555f43f1-fef0-4c77-b12c-9ed30126a668

下载时间: 2011年4月28日