

「十三五」国家重点出版物出版规划项目

「小儿外科疾病诊疗规范」丛书

小儿肿瘤外科疾病

诊疗规范

中华医学会小儿外科学分会 编著

GUIDELINE



人民卫生

「十三五」国家重点出版物出版规划项目
「小儿外科疾病诊疗规范」丛书

小儿肿瘤外科疾病

诊疗规范

中华医学会小儿外科学分会 编著

GUIDELINE



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

小儿肿瘤外科疾病诊疗规范/中华医学会小儿外科学分会
编著. —北京:人民卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-26223-1

I. ①小… II. ①中… III. ①小儿疾病-肿瘤学-外科学-
诊疗-规范 IV. ①R730.56

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第073530号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

ISBN 978-7-117-26223-1



小儿肿瘤外科疾病诊疗规范

编 著: 中华医学会小儿外科学分会

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司(胜利)

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 10

字 数: 276千字

版 次: 2018年10月第1版 2018年10月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-26223-1

定 价: 59.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

力 協 心 同
攻 夷 腫 瘤

同道張金哲書



明
時
教授
書

编写委员会

总 主 编 王维林 孙 宁

主 编 吴晔明(上海交通大学医学院附属新华医院)

副主编 吕 凡(上海交通大学医学院附属新华医院)

金惠明(上海交通大学医学院附属新华医院)

编 委 (以姓氏笔画为序)

马 杰(上海交通大学医学院附属新华医院)

王 珊(重庆医科大学附属儿童医院)

王忠荣(安徽省立医院)

王焕民(首都医科大学附属北京儿童医院)

刘 潜(赣州医学院第一附属医院)

李 凯(复旦大学附属儿科医院)

李玉华(上海交通大学医学院附属新华医院)

陈肖鸣(温州医科大学附属第一医院)

赵培泉(上海交通大学医学院附属新华医院)

袁晓军(上海交通大学医学院附属新华医院)

栗相东(第四军医大学西京医院)

顾 松(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)

蒋马伟(上海交通大学医学院附属新华医院)

序

儿童是国家的未来和希望,在现代医学大环境下,如何降低出生缺陷,提高小儿外科疾病的诊治水平,进而提高我国人口素质和生活质量,是小儿外科医生们所面临的神圣责任和挑战。

随着我国儿童医疗健康事业的不断发展,小儿外科专业有了很大的发展,但专业人员数量仍然有限,资源分布尚不平衡,特别在农村和基层医院,专业人员尤为短缺。导致治疗水平在城乡之间、发达与不发达地区都存在明显差异。在《国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)贯彻 2011—2020 年中国妇女儿童发展纲要实施方案》中,要求将妇幼卫生知识与技能培训纳入基层卫生人员培训规划,开展以儿童健康管理、儿童常见病防治以及出生缺陷三级防治措施等为主要内容的专项培训。正在开展的医疗卫生体制改革,要求分步实施分级诊疗等措施,可望改善我国目前小儿外科专业分布和诊疗水平的差异。

由人民卫生出版社和中华医学会儿外科学分会共同策划和组织编写的“小儿外科疾病诊疗规范丛书”在此背景下出版了。本套丛书将为小儿外科专业医生和兼职从事小儿外科专业的临床工作者提供一套具有较高参考价值和可执行性的临床诊疗规范,用于规范小儿外科临床诊疗行为,努力减少由于专业机构区域分布不平衡和专业人员差异而造成的医疗水平差异,提高临床服务质量。也可作为卫生主管部门组织培训课程的参考教材和专业人员能力培训考核的参照标准。

本书以丛书形式出版,涉及小儿外科临床各专业领域,均由

各领域的权威专家组织和参与编写。在编写过程中,专家们对各疾病诊断和治疗规范的制定是在系统评价的科学证据支持基础上,结合临床医学实践经验,将规范化医疗与个体化医疗相结合而完成的,并期望在今后的临床应用中不断完善和提高。编写过程中难免存在不足,恳请读者提出宝贵意见。

丛书总主编 王维林 孙 宁

2017 年 1 月

前言

受中华医学会小儿外科学分会孙宁、王维林两位主委的委托,负责编写《小儿肿瘤外科疾病诊疗规范》,旨在将与儿童外科密切相关的儿童实体肿瘤中常见肿瘤的临床表现和目前采用的治疗方法以尽可能简洁的呈现给读者,便于临床医生能在工作中作为工具书参考应用。

本书有别于教材和专著,淡于疾病机制的描述,重点于临床诊断和处理原则。本书参考了金先庆、施诚仁教授主编的《儿童实体肿瘤诊疗指南》,并将近年来国际上的新进展结合进本手册。本书特别邀请了上海交通大学医学院附属新华医院放射科李玉华主任、儿童肿瘤内科袁晓军主任及放疗科蒋马伟主任分别撰写了儿童常见肿瘤的影像学表现、常见儿童肿瘤化疗方案及儿童恶性实体瘤的放疗原则三个章节,希望能对年轻医师在实际临床工作中有帮助。

我国小儿外科泰斗张金哲院士曾送给小儿肿瘤学组一副题字“同心协力、攻克肿瘤”,与大家共勉。

本书出版之际,恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教,欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com,或扫描封底二维码,关注“人卫儿科”,对我们的工作予以批评指正,以期再版修订时进一步完善,更好地为大家服务。

吴晔明

2018年8月

目 录

第一章 小儿肿瘤总论	1
第二章 血管瘤	8
第三章 淋巴管瘤	15
第四章 儿童淋巴瘤	24
第一节 霍奇金淋巴瘤	24
第二节 非霍奇金淋巴瘤	31
第五章 脑肿瘤	47
第一节 髓母细胞瘤	47
第二节 儿童小脑星形细胞瘤	51
第三节 室管膜瘤	55
第四节 颅咽管瘤	60
第六章 神经母细胞瘤	68
第七章 肝母细胞瘤	79
第八章 肝脏非恶性肿瘤	91
第九章 肾母细胞瘤	100
第十章 颅外生殖细胞肿瘤	106
第一节 生殖细胞肿瘤	106
第二节 睾丸肿瘤	111
第三节 卵巢肿瘤	113
第四节 性腺外生殖细胞瘤	116
第十一章 横纹肌肉瘤	122
第十二章 尤因肉瘤家族性肿瘤	143
第十三章 甲状腺肿瘤	152
第十四章 甲状旁腺瘤	164
第十五章 儿童肺部肿瘤	168
第十六章 胃肠道肿瘤	173

第一节	胃肠道间质瘤·····	173
第二节	胃畸胎瘤·····	176
第三节	胃癌·····	178
第四节	小肠血管瘤·····	179
第五节	小肠平滑肌瘤·····	180
第六节	小肠其他良性肿瘤·····	182
第七节	小肠恶性肿瘤·····	183
第八节	大肠血管瘤·····	185
第九节	大肠癌·····	186
第十节	直肠和结肠息肉·····	188
第十一节	肠息肉病·····	190
第十七章	胰腺肿瘤·····	192
第一节	胰腺实性假乳头状瘤·····	194
第二节	胰母细胞瘤·····	197
第三节	胰腺导管腺癌·····	199
第四节	胰岛素瘤·····	202
第五节	胃泌素瘤·····	203
第六节	舒血管肠肽瘤(VIP 肿瘤)·····	207
第十八章	肾上腺肿瘤·····	211
第一节	嗜铬细胞瘤·····	211
第二节	肾上腺皮质癌·····	213
第十九章	视网膜母细胞瘤·····	219
第二十章	骨肉瘤·····	231
第一节	普通型骨肉瘤·····	231
第二节	毛细血管扩张型骨肉瘤·····	239
第三节	小细胞型骨肉瘤·····	241
第四节	低度恶性中央型骨肉瘤·····	241
第五节	皮质旁骨肉瘤·····	242
第六节	骨膜骨肉瘤·····	244
第七节	表面高度恶性骨肉瘤·····	245
第二十一章	小儿肿瘤典型影像学表现·····	249
第二十二章	儿童肿瘤急症·····	266

第一节	肿瘤致呼吸道受压与呼吸困难·····	266
第二节	肿瘤继发肠梗阻·····	267
第三节	实体瘤破裂出血·····	268
第四节	卵巢肿瘤蒂部扭转·····	270
第五节	血管瘤伴血小板减少综合征·····	272
第二十三章	儿童肿瘤化疗及常用化疗药物·····	275
第一节	化疗方案的设计·····	275
第二节	常见儿童恶性实体瘤的化疗原则·····	284
第三节	化疗的常见并发症及防治·····	288
第二十四章	儿童肿瘤的放射治疗原则及方案·····	297

第一章 小儿肿瘤总论

【概述】 儿童外科主要涉及四大类疾病:肿瘤、畸形、炎症和创伤。其中,恶性肿瘤是危及儿童生命的主要原因之一,仅次于创伤,位列儿童死亡原因的第二位。儿童恶性肿瘤每年的总体新发病率约在万分之1~1.5,不同种族、不同地区、不同年龄、不同性别小儿肿瘤的发病率有一定差别,好发的肿瘤也不尽相同。在所有恶性肿瘤中,白血病是儿童最常见的恶性肿瘤,约占30%,其他依次为脑肿瘤(25%)、淋巴瘤、神经母细胞瘤、软组织肉瘤、肾母细胞瘤、骨肉瘤、视网膜母细胞瘤和肝脏肿瘤等。

随着对儿童肿瘤认识的提高及对肿瘤基础和临床研究的进一步深入,尤其是对肿瘤分子遗传学研究的进步,提高了人们对儿童常见恶性肿瘤发病机制和发病过程的认识,使患儿有机会得到更为规范和有效的治疗。儿童恶性肿瘤的治愈率已由20世纪60年代的30%,80年代中期的65%,90年代中期的75%发展到近年来的总体治愈率达80%以上的水平。但仍有一些晚期恶性肿瘤的疗效不理想,且进展较慢,如Ⅳ期神经母细胞瘤。

儿童肿瘤的临床发病特点:①发病率低,病死率高,是排列第二位的儿童死亡病因;②早期诊断率低,确诊时呈肿瘤晚期病例比例高;③部分肿瘤可自行消退,如儿童神经母细胞瘤和血管瘤临床上可见到肿瘤自行消退现象;④一些肿瘤具有肿瘤和畸形的二重性,如畸胎瘤、血管瘤;⑤一些儿童恶性肿瘤常可产生特异的血清肿瘤标志物,是临床诊断和鉴别诊断的重要依据,也是预后评估的重要指标。

【病因】 儿童肿瘤与成人肿瘤相比有一定的特殊性,成人常见好发肿瘤在儿童并不多见,在儿童恶性实体肿瘤中,以胚胎性肿瘤和肉瘤为主,但对儿童肿瘤的发生原因认识仍不足。目

前比较一致的观点认为儿童肿瘤是一种遗传学疾病,肿瘤的发生与各种遗传因素和躯体内外环境的影响有关。

1. 胚胎发育障碍 一些儿童肿瘤与胚胎发育异常有关,在新生儿期即可被发现,甚至在出生时即已存在,随着产前检查的普及,一些肿瘤在胎儿期即可被发现,如畸胎瘤、神经母细胞瘤等。正常胚胎细胞发育受到细胞遗传学特性的严格调控,当各种遗传因素和躯体内外环境发生改变时,可导致肿瘤的形成。一些肿瘤常伴有其他的先天性畸形,如肾母细胞瘤合并单侧肢体肥大、虹膜缺如及尿道口裂。

2. 遗传倾向和易感致癌因素 现已知道,儿童肿瘤具有一定的遗传倾向,一些肿瘤患儿有显著的家族史,如呈常染色体显性遗传的视网膜母细胞瘤、肾上腺皮质癌、肾母细胞瘤等也都有有一定的遗传倾向。已知的一些具体机制有:①细胞周期调控失活或失调;②影响细胞功能的重要信号传导通路的某些跨膜蛋白受体的异常;③细胞程序性死亡(凋亡)受阻;④染色体结构异常;⑤原癌基因激活或抑癌基因失活;⑥异常的血管生成;⑦某些物理化学因素及生物因素。此外,慢性炎症、免疫缺陷等都可能成为肿瘤的病因。

【病理学特点】 儿童肿瘤病理学的特点是肿瘤分类、分级分期、临床诊断和治疗的基础,对判断预后有重要意义。

1. 胚胎性肿瘤 是儿童实体肿瘤中最常见的一类肿瘤,以未成熟胚胎细胞为主要组织学特点,多见于骶尾部、腹膜后及纵隔,常见的胚胎性肿瘤有:神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、视网膜母细胞瘤、肝母细胞瘤、唾液腺母细胞瘤和胸膜肺胚细胞瘤。胚芽细胞瘤是一组以胚芽细胞(germ cell)来源的儿童胚胎性肿瘤,主要包括无性细胞瘤、内胚窦瘤(卵黄囊瘤)及畸胎瘤,包括成熟型和未成熟型畸胎瘤。恶性胚胎性腺瘤、多发性胚胎瘤和性腺胚细胞瘤等也属胚芽细胞瘤。

2. 小圆细胞瘤 是以一组细胞结构近似、较难鉴别的以小圆细胞为主的儿童肿瘤,此类肿瘤包括神经母细胞瘤、尤因瘤、小泡型横纹肌肉瘤、Burkitt 淋巴瘤、小圆细胞型骨肉瘤、胚芽型肾母细胞瘤、小细胞型恶性周围神经鞘瘤、滑膜肉瘤及其他不易分类

的小圆细胞瘤。小圆细胞组织学特点是细胞核与细胞质比例高。通过检测特异性生化标志物可鉴别不同的小圆细胞肿瘤。

3. **异质性** 来源于相同胚胎细胞的肿瘤可因细胞分化程度不同、细胞成分不同而表现为恶性度不同,甚至性质不同的肿瘤。如来源于神经嵴的肿瘤可分为神经母细胞瘤、神经节母细胞瘤和神经节细胞瘤。

4. **多个原发性肿瘤** 少数肿瘤患儿可同时出现多个原发性肿瘤病灶。如双侧原发性肾母细胞瘤(约占肾母细胞瘤的7%)。神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤也可发生多个肿瘤病灶。

【常见儿童肿瘤标志物】

1. **甲胎蛋白(AFP)** 是肝母细胞瘤、肝癌及恶性畸胎瘤的重要标志物;需注意新生儿血清 AFP $>10\ 000\text{IU}$,于3个月内迅速下降,6个月内逐渐降至正常值(8IU)。

2. **儿茶酚胺代谢产物香草扁桃酸(VMA)或高香草酸(HVA)** 是神经母细胞瘤的生物学标志物,VMA可从收集的24小时尿液中检测。

3. **$\beta\text{-HCG}$** 是绒毛膜癌的重要标志物,在含有绒毛膜癌成分的恶性畸胎瘤患儿中升高。

4. **神经元特异性烯醇酶(NSE)和 S-100 蛋白** 对神经细胞来源的肿瘤有一定鉴别诊断及预后评估价值。

5. **MYCN 基因** MYCN 基因高表达常提示肿瘤预后较差。

6. **$\beta\text{-酪氨酸激酶受体}(\text{TRK-}\beta)$** 高表达往往提示神经母细胞瘤处于增殖状态,分化潜能低,预后不良。

【临床表现】

1. **无痛性肿块** 是最常见的局部症状,多为偶然发现。

2. **肿瘤压迫症状** 可成为最早临床表现。颅内肿瘤多位于中线附近,压迫症状表现为颅内压升高、步态不稳、头颅增大、颅缝扩大以及喷射性呕吐等。胸腔肿瘤如压迫呼吸道可引起呼吸困难,腹腔肿瘤如压迫胆管、肠管可引起黄疸或诱发肠梗阻,骶尾部肿瘤压迫、浸润直肠和膀胱颈部可引起排便排尿困难。肿瘤浸润椎管内可引起相应节段的脊髓压迫症状。

3. **全身症状** 肿瘤早期多无全身症状,中晚期可出现发

热、乏力、贫血及消瘦等全身症状。肿瘤转移至胸腔及腹腔者可出现胸腔积液或腹水,转移至颅内可出现烦躁、头痛等症状,肿瘤组织浸润或坏死可出现感染或出血等症状。

【诊断】 儿童肿瘤的诊断主要依靠患儿的临床症状、影像学检查(B超、CT、MRI)及实验室肿瘤标志物检查。部分患儿的肿瘤可在产前体检超声中检出,并可通过MRI检查进一步确认。因儿童肿瘤的特殊性,需警惕和重视因肿瘤压迫浸润引起的相关临床症状,如胸颈部肿瘤引起的Horner综合征、盆腔肿瘤引起的大小便困难、肿瘤椎管内浸润压迫出现下肢无力甚至截瘫等。

骨髓穿刺骨髓细胞学检查对肿瘤转移有诊断意义。

多数肿瘤的确诊仍需通过病理学诊断,对于一些评估无法一期切除或手术风险极大的患儿可通过细针穿刺获取肿瘤组织,目前超声引导下肿瘤穿刺和内镜超声引导下穿刺几乎可完成大多数的肿瘤活检。开放手术肿瘤活检是传统的获取肿瘤病理标本的方法,对于一些特殊部位或无法进行穿刺病理检查时其仍是有效的方法,但需考虑到有增加肿瘤分期的风险。

【肿瘤分期一般原则】 儿童恶性实体肿瘤大多位于后腹膜、盆腔、纵隔及颈部。根据肿瘤是否局限、包膜是否浸润、术中是否有肿瘤残余,局部淋巴结是否转移及有无远处转移进行分期。具体如下:

1. I期 肿瘤局限在原发器官或原发部位,包膜完整,可完整切除,肿瘤未破裂,局部淋巴结阴性。
2. II期 肿瘤突破包膜或手术活检打开肿瘤包膜,但仍可完整切除肿瘤。瘤旁局部淋巴结阳性。
3. III期 手术切除后局部有残留肿瘤存在,多数不能完整切除,局部淋巴结转移,但仅局限于腹腔或胸腔,出现肿瘤细胞栓子。
4. IV期 通过血液循环、淋巴系统或其他方式出现远处转移(肺、肝、骨或脑组织等)。

【分子诊断技术】

近二十年来,肿瘤分子诊断技术发展迅速,对肿瘤诊断、治

疗和预后评估产生了重要影响。肿瘤分子诊断技术作为常规组织病理学和免疫组织化学诊断的辅助手段,用于鉴别肿瘤病理组织的基因或染色体结构异常,部分病例需用分子诊断技术来明确诊断。

常用的分子遗传学方法包括核型分析、荧光原位杂交方法(FISH)和反转录聚合酶链反应(RT-PCR)等。虽然这些技术已在一些医疗中心和研究机构开展,但在临床仍未普及。

分子遗传学分析对一些肿瘤的预后评估有一定指导意义。如检测神经母细胞瘤的 *MYCN* 基因是否扩增可了解肿瘤的侵袭性。Ewing 肉瘤或原始神经外胚层瘤的 *EWS-FLI1* 的 1 型变异融合基因和腺泡型横纹肌肉瘤的 *PAX7-FKHR* 融合基因是两个被认为相对预后较好的类型。互补 DNA 微阵列分析技术可能会发现许多与预后更有相关性的基因。

一些可以准确高效分析或描述肿瘤组织谱的新技术也在不断涌现,如 RNA 微阵列分析基因表达和蛋白质组学分析蛋白表达可鉴别某些特定肿瘤,并能提供诊断或预后信息的特异“指纹”。蛋白质组学分析也能用于肿瘤的早期检测、危险度分级和复发监测。

基因芯片分析能通过分析肿瘤细胞 RNA 的整个互补性来检测肿瘤细胞对各种刺激物的效应,如应激、低氧合治疗等。今后,基因芯片法有望被常规用于儿童恶性肿瘤分析。

【治疗原则】

儿童肿瘤治疗的基本原则是在规范化前提下体现个体化特点的综合性治疗。

1. 手术治疗

(1)术前准备:经术前充分准备及良好围术期护理,大多数患儿对手术具有良好的耐受性。对新生儿、低体重儿、严重营养不良的肿瘤患儿应制订周密的方案维持呼吸、循环、代谢、体温以及出凝血机制稳定后方可手术。

(2)手术原则:通常Ⅰ期及Ⅱ期肿瘤患者可采取一期完整肿瘤切除;Ⅲ期和Ⅳ期肿瘤通常先采取2~4个疗程的新辅助化疗,待肿瘤体积减小、骨髓转移转阴性、血管生长抑制,肿瘤与正

常组织边界明显后,再行延期肿瘤切除术。

(3)手术特点:小儿组织娇嫩,器官功能不健全,因此手术应适当简化,避免过度损伤,术中应注意止血及正常组织的保护。肿瘤切除后应对损害的组织器官功能进行评估及有效的重建,以保证术后组织器官正常的生理功能及良好的生长发育。

2. 化疗 术前化疗的主要目的是缩小肿瘤体积,减少肿瘤血供,控制远处转移灶,为中晚期肿瘤的原发病灶切除提供机会。术后化疗的主要作用是消除残留肿瘤组织、血液中肿瘤细胞、预防复发巩固疗效。

(1)小儿常用化疗药物可分为四类:①烷化剂类:如环磷酰胺、异环磷酰胺;②抗生素类:如放线菌素 D、阿霉素及柔红霉素等;③植物类:如长春新碱类药物、高三尖杉酯碱等;④抗代谢类:如甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷等。

(2)儿童肿瘤化疗基本原则:规范化原则下的个体化治疗,选择敏感药物,联合用药以增强疗效,减低副作用。总体来讲,儿童肿瘤对化疗较为敏感,但敏感程度不尽相同。如神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、恶性淋巴瘤、恶性生殖细胞瘤等含胚胎细胞成分多的肿瘤对化疗敏感;软组织肉瘤、尤因肉瘤、骨肉瘤、肝脏肿瘤较敏感;甲状腺癌、黑色素瘤等不敏感。

3. 放疗 儿童肿瘤对放疗较为敏感,在实施放疗时应对拟实施放疗肿瘤进行敏感性评估。

4. 生物治疗及免疫治疗 主要采用某些细胞因子、生物活性物质等作为肿瘤治疗的辅助治疗手段,逐步完善后有望取得突破,为肿瘤治疗展示光明未来。

【预后】

近 20 年来,儿童肿瘤治疗取得了显著进展,总体 5 年无病生存率除极个别病种小于 50% 外,平均值已达 70% 左右,最高可达 95%。

【小结】

恶性肿瘤是儿童排位第二的死亡原因。儿童恶性实体肿瘤以胚胎性肿瘤和肉瘤为主,其发病率低,早期诊断率低,病死率高,一些肿瘤具有肿瘤和畸形的二重性,一些可产生特异的血清