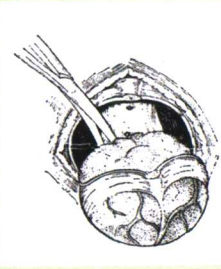
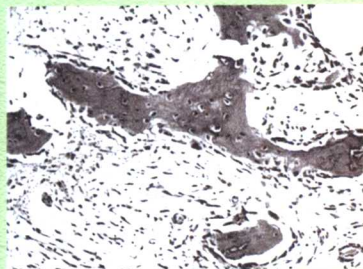


■ 主编 施诚仁

儿童肿瘤外科科学



ER TONG ZHONG LIU WAI KE XUE

■ 科学技术文献出版社

儿童肿瘤外科学

主 编 施诚仁

编写人员 (按姓氏笔画排列)

王 俊	王秋艳	田怀平	刘锦纷
孙 杰	孙莲萍	向明亮	汪 健
李巍松	杜 勇	余世耀	金惠明
周 莹	陈同辛	吴守义	吴国华
吴晔明	吴 皓	吴靖川	吴 燕
张忠德	张 弛	张 健	陆冬青
徐 敏	施诚仁	赵海腾	洪 莉
信明军	徐卯升	徐 敏	梁 辉
陶晔璇	鲍 南	傅宏亮	谢 华
蔡 威	潘伟华		

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

序 言

恶性肿瘤是威胁人类健康和生命的大敌。现在,同样也已成为威胁儿童健康和生命的大敌。随着社会的进步和发展,许多原来威胁儿童生命的传染性和感染性疾病已经得到有效的控制,从而使恶性肿瘤日益成为小儿死亡的最主要的原因之一。在一些发达地区,儿童恶性肿瘤已占到儿童病死原因的第二位或第三位。我国3亿多儿童中,每年有近3万人会患上各种不同类型的恶性肿瘤,其中约2/3是恶性的实体肿瘤。这些患者都需要由广大的小儿外科医务人员以及其他与肿瘤诊断和治疗有关的医务人员通力合作来加以挽救。

早年,由于小儿恶性肿瘤的外科手术后复发率高,预后极差,存活率极低,加之医疗费用高,往往使患者家庭得到“人财两空”的悲惨结果。从而,这种“不治之症”的悲观情绪严重影响了家属和医护人员对战胜小儿恶性肿瘤的信心。然而,近几十年来,由于对恶性肿瘤的基础研究不断深入,肿瘤影像诊断和病理诊断技术的不断提高,化疗和放疗等综合治疗方案的不断发展,加上肿瘤外科手术的不断改进等各方面的努力,目前,小儿恶性肿瘤的预后已经发生了非常明显的变化。经过各方面的努力,国际上小儿恶性肿瘤总的生存率已经可以达到50%以上。有些小儿恶性肿瘤,如肾母细胞瘤、B细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病等,已经可以达到70%~90%以上的长期无病生存率,因此对有些恶性肿瘤,可以认为已从“不治之症”转变为“可治之症”。这一巨大的转变应当使广大的儿科医务工作者迅速改变观念,树立信心,奋力拼搏,为使我国为数众多的恶性肿瘤患儿得到挽救而继续奋斗。

在这条与小儿恶性肿瘤战斗的阵线里,小儿外科医师是站在第一线的战斗员和指挥员。患儿恶性肿瘤早期症状主要依靠临诊的小儿外科医师最先来发现;正

确的确诊手段也依靠小儿外科医师来选择应用;组织与肿瘤治疗有关各方面力量来讨论和决定切合患儿病情的综合治疗方案的也应当是小儿外科医师;在综合治疗方案中选择最佳手术时机和最佳手术方案并付诸实施的更是小儿外科医师的主要职责;手术后的防止复发更是对外科医师新增加的义不容辞的职责。面对小儿恶性肿瘤诊治工作如此复杂繁重的任务,必然对广大的小儿外科医师提出了加紧学习、更新知识、深入研究的新任务。为此,由交通大学医学院附属新华医院和上海儿童医学中心小儿外科施诚仁教授主编的这本《儿童肿瘤外科学》,全面地介绍了当前作为一名小儿肿瘤外科医师所必须掌握的有关知识,并且充分运用其在新华医院小儿外科四十余年来积累的资料和经验,结合国内外小儿肿瘤外科技术的现代最新进展,系统地详细地介绍各种小儿恶性肿瘤基础知识,新的诊断手段和目前行之有效的各种治疗方法和手术知识。这是国内第一次从外科角度为从事小儿肿瘤外科医师编写的专著。它定将为提高我国小儿外科医师对恶性肿瘤的诊疗水平,为提高我国小儿恶性肿瘤的存活率,为挽救千千万万恶性肿瘤患儿的生命做出贡献。

交通大学医学院的前身是上海第二医科大学,它附属的新华医院和上海儿童医学中心的小儿外科是国内少数几个技术最强、历史最长的小儿外科中心之一。由于多年来施诚仁教授全面领导小儿外科医教研工作做出了一系列突出成就,从而已被上海市批准成立小儿外科中心。施诚仁教授本人更在十余年前就敏锐地关注到小儿恶性肿瘤诊治工作的重要性。积极开展多学科协作,重视小儿恶性肿瘤的综合治疗,长期坚持不渝地定期举行小儿外科恶性肿瘤病例讨论会,努力提高疗效。他还领导了有关小儿恶性肿瘤的一些基础课题的研究:如对许多有关的小儿肿瘤的标记物进行了深入研究;对多种中药(如汉防己、藏红花等)治疗恶性儿童肿瘤的机制进行了研究。在提高肿瘤的外科手术水平方面,他还进行了有关应用三维立体成像外科手术的模拟研究,均取得显著成果。在临床上,他在新生儿实体肿瘤、儿童胃肠间质瘤等方面都有较深入的研究心得。由于在小儿外科和小儿肿瘤外科临床和研究方面做出的成绩,目前他担任全国小儿外科的副主任委员,中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会的主任委员等学术界的领导职务。同时还

担任国际小儿肿瘤学会-亚洲分会(SIOP-ASIA)的理事。他必将组织国内诊治小儿恶性肿瘤各路大军共同奋斗,为不断提高国内小儿恶性肿瘤综合治疗的质量,不断提高小儿肿瘤外科的治疗水平而做出更大的贡献。

我希望本书的出版能为我国小儿肿瘤外科的发展起到积极的推进作用。我也希望其他与从事小儿恶性肿瘤相关工作的医师能通过本书更多地了解外科手术治疗在肿瘤综合治疗中的重要作用,充分发挥其主力军的作用。为降低恶性肿瘤患儿的病死率,提高患儿的长期无病生存率而共同奋斗。

中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会

第一、第二届主任委员

上海交通大学医学院附属新华医院

应大明教授

前 言

我国小儿外科发展已足有半个世纪,儿童肿瘤外科作为其新兴亚专业也有近 20 年的历史。儿童肿瘤已成为当今危害儿童健康和生命的主要疾病之一。上海新华医院小儿外科曾作过一项统计,2002 年实体肿瘤患儿占收住院总数的 8.67%,2005 年上半年已增加到近 12%。虽然在近 20 年中,加强了与国际的多项交流,外科手术结合化疗与放疗对儿童实体肿瘤外科诊治水平不断提高,但仍与国际上先进国家存在相当大的差距。

摆在我们面前的也并非是一条康庄大道,仍有许多难题有待我们去不断学习、探索 and 解决,如儿童肿瘤外科诊治的普及和提高,规范登记统计与诊治原则等。确为任重而道远。

我在接受撰写本书任务时对照近年国外儿童肿瘤外科专著后就构思一种想法,是否可以起点高一些。书稿完成后,回头看看,这一愿望基本实现了。参加撰写的有我的老师,也有我的同辈人,还有一些年轻学者,他们大多是从国外研修归来,献身专业,事业有成者。这支队伍为本书的撰写添砖加瓦,使编纂工作进展十分顺利,在此我表示深切的谢意。

本书是一本专著,分成四大部分:总论,部分儿童肿瘤基础和进展问题及主要内容在各论中叙述。最后附文是对儿童常见实体肿瘤目前国际推荐的化疗方案作为参考。书中错误、不足之处和遗漏内容也在所难免,尚祈广大读者匡正是幸。

我很感谢儿童肿瘤专家、前辈应大明教授为本书作序,他不仅支持鼓励我们儿童肿瘤外科的诸多工作,并经常临场指导。当然,我更不忘我的恩师已故余亚

雄教授在儿童实体肿瘤外科发展中的点拨指航与教诲。

在此,感谢科技文献出版社为本书出版提供了最大支持和诚挚的帮助。感谢黄河清、贺蓉二位同志为本书付出的辛勤劳动。

施诚仁

上海交通大学附属新华医院上海儿童医学中心

目 录

第一部分 总 论

第一章 儿童肿瘤的流行病学	(3)
第一节 儿童恶性肿瘤的流行病学特征	(3)
第二节 儿童恶性肿瘤的流行病学研究方法	(19)
第二章 儿童实体肿瘤生物学标志与筛查	(27)
第三章 小儿外科肿瘤的影像学诊断	(38)
第一节 软组织肿瘤	(39)
第二节 胃肠道肿瘤	(47)
第三节 肝脏病变	(51)
第四节 肾脏肿瘤	(58)
第五节 肾上腺肿瘤	(64)
第六节 脾脏肿瘤	(67)
第七节 胰腺肿瘤	(68)
第八节 后腹膜肿瘤	(70)
第九节 腹腔肿瘤	(73)
第十节 盆腔肿瘤	(76)
第十一节 肺部肿瘤	(80)
第十二节 纵隔肿瘤	(81)
第四章 实体肿瘤病理学的一般原则	(93)
第五章 儿童实体肿瘤外科处理原则	(108)
第一节 儿童癌肿外科活检诊断技术	(108)
第二节 儿童肿瘤外科手术麻醉	(110)
第三节 恶性肿瘤患儿的营养支持外科措施和术前准备	(113)
第四节 小儿实体肿瘤外科治疗的要点与方法	(114)
第五节 肿瘤患儿免疫抑制与外科有关问题	(118)

第六章 肿瘤外科合并症与重建外科手术	(120)
第一节 儿童肿瘤外科合并症	(120)
第二节 重建外科手术	(131)
第七章 儿童实体瘤化疗	(135)
第一节 化疗原则及类型	(135)
第二节 常见儿童恶性实体瘤的化疗	(137)
第八章 儿童实体肿瘤放射治疗	(144)
第九章 儿童实体肿瘤免疫治疗	(165)
第一节 主动免疫和肿瘤疫苗	(165)
第二节 细胞因子免疫疗法	(168)
第三节 细胞过继或被动免疫	(172)
第四节 单克隆抗体	(174)
第十章 造血干细胞移植在儿科的临床应用	(184)
第十一章 核医学在小儿实体肿瘤中的应用	(195)
第一节 血清学检测	(195)
第二节 放射性核素显像	(196)
第三节 肿瘤放射性核素治疗	(204)
第四节 儿童实体肿瘤核医学的临床应用	(206)
第十二章 儿科实体肿瘤外科与营养支持	(213)

第二部分 儿童肿瘤的基础与进展

第十三章 儿童肿瘤及其遗传性肿瘤易感综合征的遗传咨询	(225)
第一节 肿瘤基因概论	(225)
第二节 儿童期肿瘤的遗传咨询	(226)
第三节 遗传性肿瘤易感性综合征	(229)
第十四章 肿瘤与细胞周期	(233)
第十五章 肿瘤生物学和环境致癌因素	(242)
第一节 肿瘤生物学	(242)
第二节 环境致癌因素	(249)
第十六章 实体恶性肿瘤新生血管学说	(255)
第十七章 儿童肿瘤与免疫	(262)
第十八章 肿瘤细胞多药耐药及其逆转药物	(276)
第一节 多药耐药现象的发现和检测意义	(276)

第二节 多药耐药的发生机制·····	(277)
第三节 多药耐药的逆转·····	(285)
第十九章 肿瘤溶解综合征·····	(293)
第二十章 中药治疗肿瘤的研究与在儿童实体肿瘤中的探索·····	(297)
第二十一章 基因芯片技术在儿童实体肿瘤的进展·····	(305)

第三部分 各 论

第二十二章 新生儿肿瘤·····	(315)
第二十三章 血管瘤与血管畸形·····	(322)
第二十四章 淋巴管瘤与淋巴液积聚症·····	(332)
第一节 淋巴管瘤·····	(332)
第二节 淋巴液积聚症·····	(338)
第三节 淋巴水肿·····	(339)
第二十五章 颈部肿瘤·····	(341)
第一节 甲状腺肿瘤·····	(341)
第二节 甲状旁腺肿瘤·····	(347)
第三节 耳鼻喉肿瘤·····	(349)
第二十六章 儿童胸部与纵隔肿瘤·····	(359)
第一节 胸壁肿瘤·····	(359)
第二节 纵隔肿瘤·····	(362)
第二十七章 神经系肿瘤·····	(366)
第一节 脑肿瘤·····	(366)
第二节 儿童脊髓肿瘤·····	(380)
第三节 周围神经系统肿瘤·····	(384)
第二十八章 儿童骨肿瘤·····	(394)
第一节 儿童骨肿瘤概况·····	(394)
第二节 儿童骨良性肿瘤·····	(395)
第三节 儿童骨恶性肿瘤·····	(416)
第二十九章 肾母细胞瘤及其他肾脏肿瘤·····	(421)
第一节 肾母细胞瘤·····	(421)
第二节 其他肾脏肿瘤·····	(428)
第三十章 肾上腺肿瘤·····	(431)
第一节 嗜铬细胞瘤·····	(431)

第二节 儿童肾上腺皮质肿瘤·····	(434)
第三十一章 神经母细胞瘤·····	(449)
第三十二章 儿童肝脏肿瘤·····	(463)
第一节 概况·····	(463)
第二节 肝母细胞瘤·····	(471)
第三节 肝细胞癌和其他肝恶性肿瘤·····	(475)
第三十三章 胰腺肿瘤·····	(479)
第三十四章 恶性生殖细胞肿瘤·····	(487)
第一节 睾丸肿瘤·····	(487)
第二节 卵巢肿瘤·····	(493)
第三十五章 软组织肿瘤·····	(497)
第一节 儿童横纹肌肉瘤·····	(497)
第二节 儿童横纹肌肉瘤的外科处理·····	(515)
第三节 非横纹肌肉瘤的软组织肿瘤·····	(521)
第四节 儿童胃肠道基质肿瘤·····	(533)
第三十六章 畸胎瘤和胚芽细胞瘤·····	(538)
第三十七章 淋巴瘤和外科处理·····	(559)
第一节 淋巴瘤·····	(559)
第二节 外科处理·····	(567)
第三十八章 罕见儿童实体肿瘤·····	(573)

第四部分 附 文

第三十九章 儿童恶性实体肿瘤化疗药物国际推荐方案·····	(587)
-------------------------------	-------

第一部分

总论

第一章 儿童肿瘤的流行病学

第一节 儿童恶性肿瘤的流行病学特征

肿瘤的流行病学主要研究肿瘤在人群中的分布,并探索影响肿瘤分布的要素,其目的在于识别肿瘤发生相关的各种因素,以便采取措施预防肿瘤的发生。恶性肿瘤的综合防治已列入我国预防保健的重要领域。常见恶性肿瘤的发病、死亡及危险因素监测方法的研究,有计划、有步骤地开展肿瘤登记和监测,动态了解恶性肿瘤的发病、死亡的变化趋势,探索恶性肿瘤危险因素,对制定肿瘤控制计划和评价防治效果,探讨肿瘤流行规律和发生相关因素有重要的意义。

一、儿童恶性肿瘤的发病特点

(一)概述

儿童恶性肿瘤的发生率和成人恶性肿瘤的发病率相比很低,儿童及少年病例只占全世界癌症负荷中极小一部分,但随着社会的进步、医疗条件的不断改进,急性传染病、严重感染性疾病引起的儿童病死率大大减少,儿童恶性肿瘤成为严重威胁儿童生命的主要致死性疾病。儿童处于生长发育时期,其先天性因素和个体成长中的特点决定儿童恶性肿瘤有其独特的流行病学特征。

(二)儿童恶性肿瘤病种分布特征

儿童肿瘤在原发部位、病理类型上与成人截然不同,儿童恶性肿瘤主要是白血病,一般要占有所有儿童恶性肿瘤的 1/3,其他恶性肿瘤为实体瘤,以中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、神经母细胞瘤,以及许多其他母细胞瘤为主。美国 SEER 计划(Surveillance Epidemiology and End Results)提供的 1990—1997 年小于 15 岁儿童恶性肿瘤的发生率中,白血病占 28.2%,中枢神经系统恶性肿瘤占 22.1%,神经母细胞瘤为 7.9%,肾母细胞瘤 6%(见图 1-1)。

由于缺乏全国性儿童恶性肿瘤的登记统计资料,我国儿童肿瘤的全面发病情况尚难作出明确的统计和分析,往往是从较大的儿童医院或中心提供的历年住院患儿中儿童恶性肿瘤的临床或病理分析来加以了解,很难进行有关流行病学的分析,仅能反映国内儿童肿瘤的分布概况。如北京儿童医院 1955—1995 年经病理科检查证实儿童恶性肿瘤病例为 2 705 例,恶性淋巴瘤和网织内皮系统肿瘤 920 例(其中非霍奇金淋巴瘤 356 例,霍奇金淋巴瘤 165 例),肾恶性

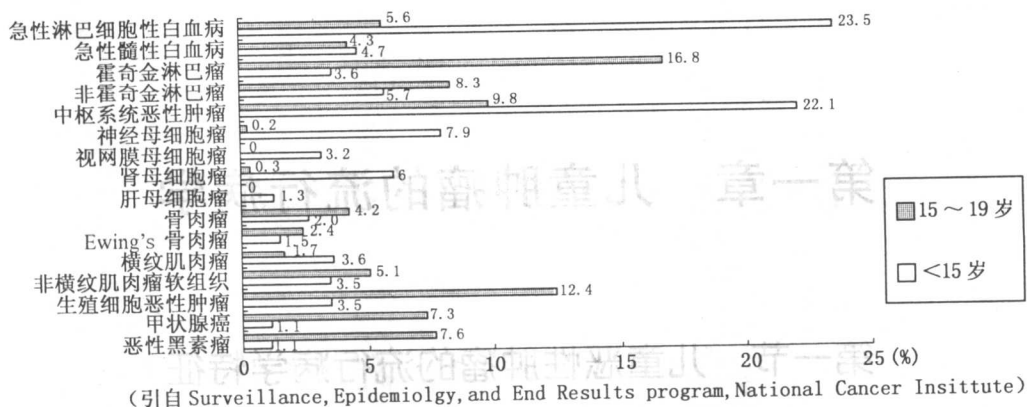
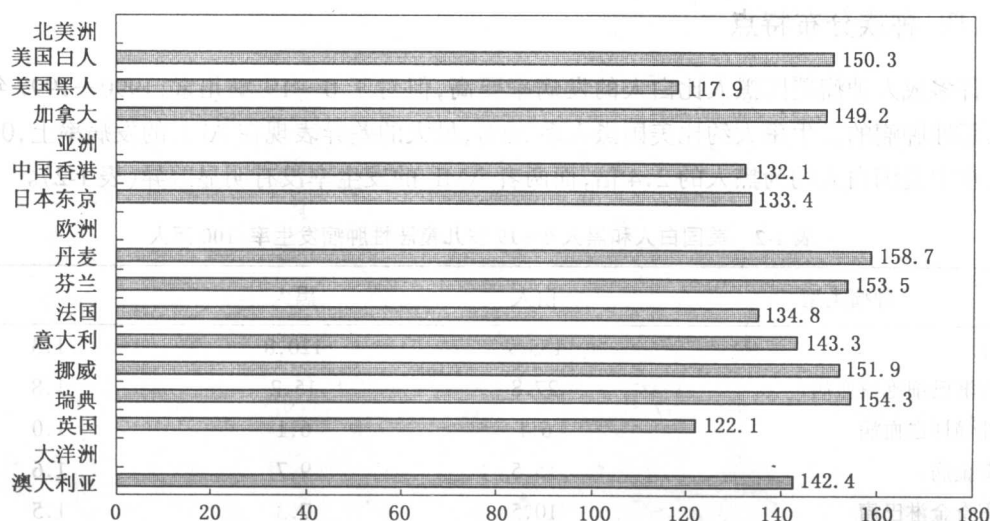


图 1-1 美国 SEER (1990—1997 年) 儿童恶性肿瘤发生率

肿瘤 472 例(其中肾母细胞瘤 420 例,透明细胞肉瘤 30 例),生殖和非生殖细胞瘤 343 例(其中内胚窦瘤 207 例,不成熟和恶性畸胎瘤 107 例),神经母细胞瘤及节神经性神经母细胞瘤 325 例,软组织肉瘤 314 例(其中横纹肌肉瘤 176 例,纤维肉瘤 76 例),肝母细胞瘤 108 例,中枢神经系统恶性肿瘤 51 例,甲状腺癌 19 例,恶性骨肿瘤 16 例,肾上腺皮质癌 16 例,胰母细胞瘤 15 例,胸膜肺母细胞瘤 13 例,鳞癌、肺癌等其他癌 43 例。上海报道儿童实体肿瘤协作组 20 家医院 1997 年 1 月—1998 年 12 月治疗的 426 例儿童恶性肿瘤中,310 例在 6 岁之内发病,其中 50.7% 例在 3 岁之前发病,男女比例 1.96:1。胚胎性恶性肿瘤占 61.0%,面上皮性癌肿仅占 3.8%。其中神经母细胞瘤 91 例,肾母细胞瘤 76 例,恶性淋巴瘤 72 例,恶性生殖细胞肿瘤 47 例,肝恶性肿瘤 34 例,横纹肌肉瘤 34 例,骨和软组织肉瘤 23 例,其他 49 例。由此可见儿童恶性肿瘤侵袭的主要是造血系统、淋巴系统、中枢和周围神经系统、肌肉和骨骼等。病理上儿童恶性肿瘤多为原发性肉瘤和胚胎性肿瘤(约占 92%),属于非上皮性恶性肿瘤,而成人则以腺癌和上皮性癌为主(约占 87%),这两类肿瘤的比率在 15~19 岁儿童出现交叉现象(各占 50%),由于病理变化的差异,成人与儿童肿瘤对药物敏感性也存在差异,儿童总的预后好于成人。

(三) 地区分布特点

儿童恶性肿瘤的发生率有一定的地区差异,自 1988 年国际肿瘤研究组织(International Agency for Research Cancer, IARC)提供的世界各国儿童肿瘤发病率资料可以发现不同国家和地区存在有差异。图 1-2 比较了北美洲、欧洲、亚洲等地区的 1980—1990 年 0~14 岁儿童恶性肿瘤的发生率,之间的差异可能与不同地区的肿瘤登记是否完全有关。去除这个差异,恶性肿瘤的发生率在西欧、北美、日本和澳大利亚的发生率基本一致。不同国家儿童恶性肿瘤的发生率之间存在的差异可能与以下因素有关,如诊断肿瘤的能力,肿瘤疾病的登记和上报等管理水平,人口数量等。目前我国仅有个别城市有系统地进行着有关肿瘤的流行病学调查登记。据北京肿瘤登记处的资料,北京城区 0~14 岁儿童恶性肿瘤的发病率,男性 8.5/10 万人,女性 6.9/10 万人,合计为 7.7/10 万人。上海市市区从 1963 年开始就建立了上海市肿瘤登记处,登记对象覆盖了上海市区全部人口。根据上海市卫生局规



(引自 Pakin DM, Kramarova E, Draper GJ, et al. International incidence of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications, 1999)

图 1-2 世界上一些国家 14 岁以下儿童恶性肿瘤发病率(1/100 万人)

定,上海市所有区以上医疗结构均需为每一个诊断为肿瘤的患者填写统一的肿瘤病例报告。经汇总、编码、核对、剔除重复报告,进行发病率统计和分析。统计方法应用世界标准人口计算出标化发病率,可作为代表我国部分城市和地区儿童肿瘤流行病学方面的研究依据。1988—1992 年 4 年间上海市区 14 岁儿童恶性肿瘤总发病率为 98.8/100 万人,其中男性为 111.6/100 万人,女性为 95.9/100 万人(表 1-1)。

表 1-1 1988—1992 年上海市区小于 15 岁儿童恶性肿瘤年发病率(/100 万人)

组别	0~4 岁	5~9 岁	10~14 岁	总计
男性	133	114	104	111.6
女性	115	83	87	95.9
总计	248	197	191	98.8

由于感染因素而导致的某些恶性肿瘤发生率存在明显的地区差异,例如和 EB 病毒感染相关的伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)一般人群中的发生率很低,但在非洲伯基特淋巴瘤约占当地儿童恶性肿瘤发生率的 1/3。又如卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)在非洲中央地区的发生率约占当地肿瘤登记病例的 15%~35%;和乙型肝炎病毒感染相关的肝细胞性肝癌主要发生于成人,但乙型肝炎疫苗注射的普及大大降低了年长儿童的肝细胞性肝癌发生率。

在巴西,儿童肾上腺皮质瘤的年发病率是美国儿童的 10 倍,且相当比例的肾上腺皮质瘤儿童存在 p53 的突变,提示不同地区儿童的恶性肿瘤发生率存在基因易感人群聚集密度不同的差异。

(四)种族分布特点

许多成人肿瘤美国黑人比白人的发病率要高,但对于0~19岁儿童,1990—1997年美国白人恶性肿瘤的发生率大约比美国黑人多30%,最大的差异表现在ALL的发病率上,0~4岁组儿童中美国白人约为黑人的2.4倍,而两者AML的发生率没有明显差异(表1-2)。

表 1-2 美国白人和黑人 0~19 岁儿童恶性肿瘤发生率/100 万人

肿瘤类型	白人	黑人	
总计	155.9	120.8	1.3
急性淋巴细胞白血病	27.8	15.2	1.8
急性髓样白血病	6.1	6.1	1.0
霍奇金病	15.5	9.7	1.6
非霍奇金淋巴瘤	10.5	7.3	1.5
中枢神经系统恶性肿瘤	27.6	22.7	1.2
神经母细胞瘤	8.0	6.7	1.2
视网膜母细胞瘤	2.7	3.1	0.9
肾母细胞瘤	6.2	7.1	0.9
肝母细胞瘤	1.0	0.9	1.2
骨肉瘤	4.4	5.6	0.8
Ewing's 肉瘤	3.6	0.4	9.0
横纹肌肉瘤	4.5	5.0	0.9
非横纹肌性软组织肉瘤	6.1	7.6	0.8
生殖细胞肿瘤	9.3	6.1	1.5
甲状腺癌	5.3	2.2	2.4
恶性黑色素瘤	5.3	0.2	35.2

(五)年代分布特点

由于肿瘤发病与外界环境条件有一定关联,随着年代、环境的变化以及诊断水平和统计工作方法的改进等因素,各种肿瘤的发生情况可能会发生变化。美国 SEER 提供的数据显示 0~14 岁恶性肿瘤发生率在 1995—1997 年为 140.2/100 万人比 1975—1979 年的 125.7/100 万人增加了 11.5%,由此推算出的年变化率(estimated annual percentage, EAPC)为 0.7%,在这一时期增长最多的是 ALL 和中枢神经系统恶性肿瘤。此外,肝母细胞瘤、骨肉瘤、生殖细胞肿瘤发病率的增加和霍奇金病发病率的降低也有显著统计学意义。

15~19 岁儿童恶性肿瘤发生率在 1975—1979 年为 182.3/100 万人,1995—1997 年为 203.8/100 万人,估计年变化率(EAPC)为 0.7%。其中 NHL 的发病率是主要的增长因素,由 1975—1979 年的 10.9/100 万人增加为 1995—1997 年的 18.1/100 万人。此外,骨肉瘤和生殖细胞肿瘤发生率也有显著增加。