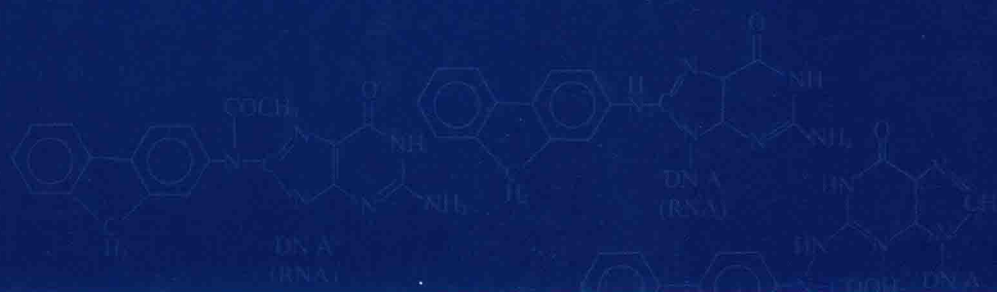


小儿实体肿瘤 分子诊断学

主 编 陈 辉



科学出版社

小儿实体肿瘤分子诊断学

主 编 陈 辉

副主编 黄 山 罗 蕾 许 健 罗光艳

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

陈 辉	陈 洁	冯勤颖	黄 山
黄芑铖	罗 蕾	罗光艳	林贵州
刘 丽	聂 杰	秦韶阳	宋晓钰
田 禾	王欲舟	许 健	张维贞
赵 强			

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书共分三篇,第一篇总论,详细介绍了小儿实体肿瘤的流行病学、病因学、遗传学、分子生物学研究基础与进展。第二篇诊断技术与应用,重点介绍了分子生物学诊断技术在临床的应用,以及小儿实体肿瘤的常规诊断方法。第三篇常见小儿实体肿瘤分子诊断,分别介绍了13类小儿实体肿瘤的病因及发病机制、病理改变特点、临床表现及最新诊治进展,详细阐述了各种基因的定位、致病突变类型、发病分子机制、分子诊断与防治等,为小儿实体肿瘤的早期诊断、疗效观察和预后评估提供相关的分子诊断指标,以促进小儿实体肿瘤遗传基因标志物的临床应用。

本书适合儿科、肿瘤科、检验科临床工作者学习,也可供从事遗传免疫学、细胞生物学及分子生物学等相关学科科研工作人员和高等医药卫生院校师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

小儿实体肿瘤分子诊断学/陈辉主编. —北京:科学出版社, 2017.9

ISBN 978-7-03-054375-2

I. ①小… II. ①陈… III. ①小儿疾病—肿瘤—分子生物学—实验室诊断
IV. ①R730.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 216564 号

责任编辑:程晓红 / 责任校对:张小霞

责任印制:肖 兴 / 封面设计:吴朝洪

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

三河市骏杰印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年9月第1版 开本:787×1092 1/16

2017年9月第1次印刷 印张:20 1/4

字数:465千字

定价:80元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

Preface

早期诊断、早期治疗是提高肿瘤治愈率及降低死亡率的关键措施。对于小儿实体肿瘤的诊断,常规方法包括影像学、内镜、细胞学及病理学等检查手段,存在着费用昂贵、有创伤性和不易普及等缺点。随着现代诊断治疗仪器和技术的发展以及分子水平科研技术在肿瘤研究上的应用,人们对肿瘤发生的认识和诊断治疗的水平都有所提高。然而,小儿恶性实体瘤多为胚胎性肿瘤,具有生长快、病程短、不易发现的特点,但预后相对较好,其病因、病理、生物学特性、治疗原则及预后均与成人肿瘤有很大的不同。因此,编写本书旨在正确了解小儿恶性实体瘤的发病情况和提高诊治水平,为医学科研提供新的思路及方法,为临床提供早期诊断、疗效观察和预后判断的理论依据,其学术价值相对可观。

癌症是严重危害人民生命和健康的常见病、多发病,我国每年癌症发病人数约160万。小儿恶性肿瘤占有所有肿瘤的0.8%~1.0%,但其发病率却呈持续上升趋势,小儿恶性肿瘤已成为小儿主要病死原因之一。小儿恶性肿瘤的发生与遗传物质受环境因素作用发生畸变有关。通过分子生物学方面的研究,人们已经认识到抑制细胞生长的抑癌基因和促进细胞生长的原癌基因调节着正常细胞的生长。由于原癌基因的激活或抑癌基因的失活,均可产生生长失控的肿瘤细胞。这为肿瘤的早期诊断和基因治疗提供了理论根据。通过分子水平的研究,发现基因结构或功能的改变,以及具有一定生物学功能的基因产物的非正常表达均与肿瘤的发生、发展有密切关系,从而为分子诊断技术的临床应用提供了广阔的天地。现阶段有关小儿实体肿瘤的专业书籍多侧重于临床应用,介绍肿瘤基础理论、肿瘤临床及肿瘤样病变。本书的特点是从小儿实体肿瘤各种基因的定位、致病突变类型、发病分子机制、分子诊断与防治等方面系统阐述了“小儿实体肿瘤分子诊断学”,重点在于分子诊断的临床实用性,为小儿实体肿瘤的早期诊断、疗效观察和预后评估提供相关的分子诊断指标,以促进小儿实体肿瘤遗传基因标志物的临床应用。

贵州省人民医院副院长、主任医师 陈辉

2017年6月

目 录

Contents

第一篇 总 论

第 1 章 小儿实体肿瘤流行病学	(3)
第一节 小儿实体肿瘤的概述和特点	(3)
第二节 小儿实体肿瘤流行病学概述	(9)
第三节 儿童常见恶性肿瘤的流行病学现状	(14)
第四节 分子流行病学	(16)
第 2 章 小儿实体肿瘤病因学	(20)
第一节 小儿实体肿瘤病因学概述	(20)
第二节 环境因素与小儿肿瘤	(21)
第三节 遗传因素与小儿肿瘤	(42)
第四节 免疫因素与小儿肿瘤	(44)
第 3 章 小儿实体肿瘤遗传学	(50)
第一节 小儿实体肿瘤的遗传学特点	(50)
第二节 遗传因素与小儿实体肿瘤的发生	(50)
第三节 小儿实体肿瘤遗传易感性	(53)
第四节 小儿实体肿瘤表观遗传学	(55)
第 4 章 小儿实体肿瘤分子生物学	(60)
第一节 小儿肿瘤基因基础	(60)
第二节 癌基因、原癌基因及其产物	(61)
第三节 抑癌基因及其产物	(63)
第四节 小儿恶性肿瘤基因表达与调控	(65)
第五节 小儿恶性肿瘤的细胞凋亡及其基因调控	(68)

第二篇 诊断技术与应用

第 5 章 常见分子生物学诊断技术	(75)
第一节 流式细胞分析技术	(75)
第二节 聚合酶链反应技术	(76)
第三节 杂交技术	(85)

第四节	芯片技术	(88)
第五节	基因测序技术	(95)
第六节	基因组学	(98)
第七节	蛋白质组学	(109)
第八节	质谱技术	(116)
第九节	代谢组学技术	(122)
第十节	激酶组学技术	(124)
第十一节	免疫组学技术	(128)
第十二节	生物信息学技术	(131)
第十三节	其他分子生物学技术发展及应用新进展	(135)
第6章	小儿实体肿瘤常规诊断方法	(139)
第一节	小儿实体肿瘤影像学诊断	(139)
第二节	小儿实体肿瘤病理学诊断	(145)
第三节	小儿实体肿瘤血清学诊断	(148)

第三篇 常见小儿实体肿瘤分子诊断

第7章	甲状腺肿瘤	(165)
第一节	疾病概述	(165)
第二节	常规诊断	(167)
第三节	分子诊断	(170)
第8章	骨肉瘤	(180)
第一节	疾病概述	(180)
第二节	常规诊断	(183)
第三节	分子诊断	(185)
第9章	神经母细胞瘤	(189)
第一节	疾病概述	(189)
第二节	常规诊断	(191)
第三节	分子诊断	(194)
第10章	肾母细胞瘤	(198)
第一节	疾病概述	(198)
第二节	常规诊断	(200)
第三节	分子诊断	(202)
第11章	肝母细胞瘤	(207)
第一节	疾病概述	(207)
第二节	常规诊断	(211)
第三节	分子诊断	(212)
第12章	胰腺肿瘤	(216)
第一节	疾病概述	(216)

第二节	常规诊断.....	(222)
第三节	分子诊断.....	(236)
第 13 章	横纹肌肉瘤	(241)
第一节	疾病概述.....	(241)
第二节	常规诊断.....	(244)
第三节	分子诊断.....	(246)
第 14 章	畸胎瘤	(251)
第一节	疾病概述.....	(251)
第二节	常规诊断.....	(255)
第三节	分子诊断.....	(257)
第 15 章	淋巴管瘤	(261)
第一节	疾病概述.....	(261)
第二节	常规诊断.....	(263)
第三节	分子诊断.....	(264)
第 16 章	卵巢肿瘤	(266)
第一节	疾病概述.....	(266)
第二节	常规诊断.....	(272)
第三节	分子诊断.....	(275)
第 17 章	睾丸肿瘤	(279)
第一节	疾病概述.....	(279)
第二节	常规诊断.....	(285)
第三节	分子诊断.....	(286)
第 18 章	脑肿瘤	(291)
第一节	疾病概述.....	(291)
第二节	常规诊断.....	(298)
第三节	分子诊断.....	(300)
第 19 章	软组织肿瘤	(305)
第一节	疾病概述.....	(305)
第二节	常规诊断.....	(310)
第三节	分子诊断.....	(311)

第一篇

总 论

第一节 小儿实体肿瘤的概述和特点

一、小儿实体肿瘤的概述

随着科学的发展和社会的进步,近 20 年来,妇幼保健工作在世界范围内得到普遍加强,儿童预防接种得到普及;同时,抗生素在临床的及时、正确的应用,使过去严重威胁儿童生命健康的感染性疾病的发病率和病死率明显下降。另一方面,环境的污染、人口的急剧增长导致人类生存环境的不断恶化,使得小儿恶性肿瘤的发病率逐年上升,成为继意外事故之后,致儿童死亡的第二位原因。小儿肿瘤学是肿瘤学的一个重要组成部分。小儿肿瘤在发生、发展、病理、临床和预后等方面有其特点,与成年人肿瘤有很大差异。在肿瘤的遗传学研究、肿瘤的胚胎发育过程、肿瘤的分化和逆转等研究领域,小儿肿瘤更有特殊的学术地位;小儿肿瘤的治疗,由于小儿生长发育因素和生存后的长期生存质量,更要顾及对患儿的骨骼生长、智力发育及其心理健康等的影响。

1. 发病概况 小儿肿瘤发病率明显低于成年人。在流行病学研究中,小儿肿瘤仅占肿瘤总发病人群的 0.8%~1.0%。不同的国家、地区、种族有一定的差异:根据美国的儿童肿瘤统计资料表明,其在白种人儿童中的发病率约为 13/10 万,而在黑种人儿童中发病率约为 10/10 万;美国每年的儿童恶性肿瘤发生率达到 6500 多例;中国儿童恶性肿瘤发生率为(9~12)/10 万,意味着每年约有 3 万多例恶性肿瘤发生。诸多报道显示,儿童恶性肿瘤的发病率略有上升,其中尤以胚胎性肿瘤、肝细胞肝癌、白血病、恶性淋巴瘤的上升速度更为明显。根据上海市 1988~1992 年肿瘤统计资料,总的恶性肿瘤年发病率分别为男性 288.7/10 万,女性 221.7/10 万。14 岁以下患恶性肿瘤的年发病率男性儿童是 11.2/10 万,女性儿童是 9.6/10 万。总的小儿年发病率为 9.9/10 万。

另外,小儿肿瘤的发病随着年代的变迁、环境的变化,以及诊断水平和统计工作方法的改进等因素,各种肿瘤的发病情况也有可能发生变化。许多国家的儿童肿瘤登记中心发现,在 20 世纪 70~80 年代儿童肿瘤的发病率平均每年约增加 1%。美国比较了 1973~1974 年和 1987~1988 年的由 SEER 方案得到的小儿肿瘤发病率统计,发现总的发病率提高了 4.1%。其中小儿中枢神经系统肿瘤增加了 30.5%,非霍奇金淋巴瘤增加了 19.5%,肾肿瘤增加了 4.7%,骨肿瘤增加了 2.9%;而软组织肿瘤却减少了 14.0%。

2. 构成特点 小儿肿瘤构成,在不同年龄有较大区别。据美国 1975~1995 年统计资料,年龄小于 15 岁的小儿肿瘤以白血病发病率最高(约占总数的 31.5%),其次是中枢神经系统肿瘤(约占 20.2%),之后依次是淋巴瘤(10.7%)、神经母细胞瘤(7.8%)、软组织肉瘤

(7.0%)、肾肿瘤(6.3%)、骨肉瘤(4.5%)、生殖细胞肿瘤(3.5%)、视网膜母细胞瘤(3.1%)、肝肿瘤(1.3%)和其他(约4.0%)。不同年龄组儿童肿瘤类型也有较大差异;例如新生儿期,发病率最高的是神经母细胞瘤(约占新生儿肿瘤的54%),其次为白血病(13%)、肾肿瘤(13%)、各种组织肉瘤(11%)和中枢神经系统肿瘤(仅占3%)。小于1岁婴儿,神经母细胞瘤仍占首位(但比例降至27%),其次是中枢神经系统肿瘤(15%)、白血病(14%)、视网膜母细胞瘤(13%)、肾肿瘤(11%)、恶性畸胎瘤(6%)和肉瘤(5%)。15~19岁儿童肿瘤与其他年龄在构成比差别较大,与成年人肿瘤也有本质的不同。国内外统计资料显示,男性儿童肿瘤发病率稍高于女性儿童。美国1975~1995年资料,男性儿童肿瘤发病率几乎都高于150/100万人,而女性儿童发病率在130~150/100万人;中国内一些地方资料也显示同样的结果。

20世纪60年代以来,由于早期诊断率明显提高,以及新技术、新疗法的应用,小儿肿瘤的生存率有了明显的提高。

二、小儿实体肿瘤的特点

1. 基本特点 小儿实体肿瘤在发生、发展、病理、临床和预后等方面有其特点,与成年人有很大的差异,小儿实体肿瘤的发生多与胚胎期细胞变异有关,如畸胎瘤、神经母细胞瘤;小儿肿瘤细胞源于间叶组织,以肉瘤多见,如横纹肌肉瘤;小儿实体肿瘤的治疗方法、药物选择及预后等与成年人也有差异。

儿童肿瘤有其自身特点:①良性肿瘤所占比例较高,良性肿瘤与恶性肿瘤之比约为2.1:1,良性肿瘤最常见者为血管瘤和淋巴管瘤;而成年人以恶性肿瘤更为常见,相对常见的良性肿瘤多为软组织肿瘤,尤以脂肪瘤多见。②儿童恶性肿瘤多为原发性肉瘤和胚胎性肿瘤(约占92%),属于非上皮性肿瘤,多源于胚胎残留组织和中胚层,常侵犯造血系统、中枢神经系统、交感神经系统、骨和软组织等;而成年人则以上皮源性肿瘤为主(87%),常侵犯肺、乳腺、胃肠道、肝和头颈部等。这两大类肿瘤的比率在患儿年龄15~19岁年龄组时,会出现交叉(各占50%左右)现象。③发生在儿童,尤其是婴儿期的肿瘤,不论是良性或恶性,均有自行消退的可能性。如毛细血管瘤大部分可自行消退;婴儿期的神经母细胞瘤部分也可自行消退。④环境因素不是儿童肿瘤发病的主要病因,主要致病因素与遗传有关。大多数儿童肿瘤发病早,常伴发多种先天性畸形和常呈双侧或多发性发病;染色体异常较为常见,且多集中分布在若干条染色体上,如第11—15对染色体,主要表现为缺失、重复、移位、倒位、极端重排列、单体断裂等。⑤儿童肿瘤少见成年人肿瘤的典型征象,由于其恶性肿瘤生长速度很快,即使肿瘤已生长得较大,也很少见明显的消瘦、贫血、恶病质。

2. 组织类型与年龄特点 小儿恶性肿瘤的发病率与年龄、性别及组织类型密切相关,但很难看出规律。地区和种族也有差异。肾母细胞瘤的发病率亚洲国家(中国、日本、印度、新加坡)比美国低50%,比北欧高30%。可能与基因区不同及环境不同有关。美国白种人比黑种人的癌的发生率高25%。黑种人儿童很少患急性白血病,尤因肉瘤(Ewing tumor)、睾丸瘤、黑色素瘤也少见。

3. 病理学特点 胚胎性肿瘤是一组以未成熟胚胎细胞为主要组织学特点的肿瘤,可发生在器官,但常见于结缔组织、骶尾部、腹膜后及纵隔,例如,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。胚芽细胞瘤是一组以胚芽细胞为主要组织学特点的儿童肿瘤。主要包括无性细胞瘤和内胚窦瘤(卵黄囊瘤)。畸胎瘤是一种胚芽细胞瘤,包括成熟型

及未成熟型、恶性胚胎性腺瘤、多发性胚胎瘤、性腺胚细胞瘤等。

“小圆细胞瘤”是一组细胞结构相似的、以小圆细胞为主的小儿肿瘤,较难鉴别诊断,约占儿童肿瘤的20%。此类肿瘤包括神经母细胞瘤等。其组织学特点是细胞核与细胞质比例高。检测特异性生化标志物,已经成为“小圆细胞瘤”临床鉴别诊断的重要依据之一。

异质性是儿童肿瘤的显著病理特点,来源于残留胚胎细胞,分化低的恶性程度高,分化高的恶性程度低。来源于同一原始组织但细胞成分不同,可表现为不同性质的肿瘤。例如,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。

多个原发性肿瘤同时发生是儿童肿瘤的又一特点。由于原始胚胎细胞衍化转移异常,具有潜在发生肿瘤的细胞团分离,而出现多个原发性肿瘤病灶,如7%肾母细胞瘤为双侧肿瘤,12%出现多个原发肿瘤病灶。神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤也可发生多个肿瘤病灶。

4. 肿瘤分级 根据肿瘤细胞分化程度的高低决定,未成熟细胞分化程度低,成熟细胞分化程度高。通常分为三级:1级,分化良好,低度恶性;2级,分化中等,中等恶性;3级,分化差,高度恶性。

5. 分期与预后(staging and prognosis)

(1)成年人按病理的分级或分型:按肿瘤扩散的分期,基本上也用于小儿。但是因为多数小儿就诊时太晚,几乎全部都有转移或潜在转移,因此分期、分级已经失去估计预后的意义。目前,小儿肿瘤的分期、分级已根据各个肿瘤在不同治疗方案下分别有各自的划分标准,如肾母细胞瘤、神经母细胞瘤。而病理分级只在回顾性科研中作为确定预后的参考。

(2)小儿肿瘤治愈标准:过去,Collins以患儿年龄加9个月无瘤为治愈。由于化疗的使用可以延长肿瘤潜伏期并推迟复发,使Collins保险期失去实际意义。目前,一般按不同肿瘤性质分别以无瘤期2~5年为治愈。具体期限根据临床统计制定。

Pinkel提出小儿肿瘤治愈条件:①停止一切治疗;②临床检验无瘤;③无复发危险;④身心健康。实际上复发情况很复杂。

(3)小儿恶性肿瘤预后因素:目前,肿瘤治疗的目标似乎分为三等,一般是争取长期无瘤生存,如达不到则求带瘤长期生存。但是治病目的是提高生命质量,包括身体健康、心态正常、社会认可。目前社会谈癌色变,小时患癌,以后教育、工作、结婚都受歧视。因此,为获得良好的预后,尚待努力争取。长期无瘤的因素也是因不同肿瘤而异。肾母细胞瘤则以组织病理分为预后好、坏两类,但事实上肾母细胞瘤治疗是否有效已成为预后的唯一条件。神经母细胞瘤常以年龄及治疗时的分期为依据。肿瘤大小、患儿年龄与病史长短等因素都已成为过去条件。

三、小儿实体肿瘤基础及临床研究进展

小儿实体肿瘤包含位于中枢神经系统的神经肿瘤与位于中枢神经系统外的非神经肿瘤。小儿非神经肿瘤包括骨与软组织肉瘤(STS)、成神经细胞瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤与系统性生殖细胞肿瘤等。现对部分实体肿瘤的基础和临床做一综述。

(一)肉瘤

最常见的小儿肉瘤包括骨肉瘤、尤文肉瘤与STS。

1. 骨肉瘤 骨肉瘤是儿童及青少年中最常见的恶性骨肿瘤。骨肉瘤细胞起源于含有类骨质成分的间充质干细胞。约每100万人中有4.5例患者,其中超过50%的患者是年龄<25岁的青少年。骨肉瘤多发生于黑种人,且男性易发。尽管多数骨肉瘤患者的病因未知,但是骨

肉瘤的易发性与3种基因突变有关: *RBI*、*TP53* 与 *RECQ4*。其中, *RBI* 突变与视网膜母神经瘤相关, *TP53* 突变与 Li-Fraumeni 综合征相关, *RE-CQ4* 突变与 Rothmund-Thomson 综合征相关。骨肉瘤的典型症状为患者感觉原发肿瘤病灶疼痛。发病部位多数位于股骨远端的长骨、胫骨近端、肱骨近端。约 20% 的患者在诊断为骨肉瘤时会发生骨转移或肺转移。对患者进行身体检查时软组织肿块可能特别明显。原发肿瘤的活检通常由整形外科医师完成。小儿骨肉瘤没有标准的分期系统, 通常划分为局部性与转移性两种类型。综合治疗包括 10 周的新佐剂化疗, 然后进行局部手术加以控制, 接着是 20 周的佐剂化疗。通常情况下放疗对骨肉瘤无效, 只有在肿瘤无法手术的情况下医师才推荐使用剂量为 60~68 Gy 的放疗。在儿童或青年人中, 60%~70% 的患者能够无疾病生存或者治愈。转移性骨肉瘤患者中, 25%~40% 的患者预后较差。肺转移的患者总存活率较高。

2. 尤因肉瘤 尤因肉瘤是儿童及青少年中第二大骨肿瘤。尤因肉瘤细胞起源仍然未知, 有科学家认为其起源于神经外胚层细胞, 而神经外胚层细胞起始于神经元或上皮细胞。尤因肉瘤中最常见的基因易位是(11;22)的平衡易位, 该平衡易位在分子水平涉及 22q12 上尤因肉瘤断裂点区域 1(*EWSR1*) 与 11q24 上弗罗德白血病病毒整合 1(*FLI1*) 基因的融合。85% 的尤因肉瘤患者中发现有这种基因融合。然而, 近来科学家已经发现了这两种基因间多种可变的融合。尤因肉瘤的发病率为每 100 万人中有 3 例患者, 并且尤因肉瘤主要发生在青少年中。尤因肉瘤最大的患病群体是白种人与男性。最初, 患者感觉原发病灶疼痛。骨盆、股骨与肋骨是最易发的部位。然而, 有 25% 的患者发病于软组织, 而不是骨组织。与骨肉瘤类似, 尤因肉瘤可以转移到肺和其他骨组织。不同的是, 该病也可以发生于骨髓中。在诊断时, 25% 的患者会发生转移。尤因肉瘤没有标准的分期系统, 通常划分为局部性与转移性两种类型。综合治疗包括化疗、放疗与手术。使用手术与放疗对尤因肉瘤进行局部控制, 两者比较并无优劣之分。在美国, 医师通常选择手术治疗。局部尤因肉瘤患者的存活率在 60%~70%, 原发病灶较小的患者预后较好。转移性尤因肉瘤患者的存活率仅为 20%~30%。相对于肺转移的患者, 骨转移的患者预后较差。

3. 骨与软组织肉瘤 骨与软组织肉瘤(STS)是儿童与年轻人中最常见的颅外实体肿瘤, 占小儿肿瘤的 7%。STS 是由一系列恶性结缔组织组成, 主要包括横纹肌肉瘤(RMS)与非横纹肌肉瘤软组织肉瘤(NRSTS)。RMS 几乎占 STS 的 50%, 每年每 100 万人中有 4 例或 5 例患者。RMS 来源于未成熟的骨骼肌, 最大的两个亚组是胚胎横纹肌肉瘤(ERMS)与肺泡横纹肌肉瘤(ARMS)。这两组是根据它们的组织学与生物学特征来划分。ERMS 与 11 号染色体上等位基因的缺失有关, 在年龄较小的儿童患者中更易发现此种缺失, 而这往往预示着较好的预后。ARMS 有两组普通的基因易位: $t(2;13)$ 与 $t(1;13)$, 并且 ARMS 在儿童及青少年中均衡分布。RMS 与遗传因素相关: 多发性 1 型神经纤维瘤、鲁宾斯坦-泰比综合征、贝-维综合征、Costello 综合征、努南综合征、痣样基底细胞综合征与 Li-Fraumeni 综合征。RMS 具有很强的异质性特征, 在诸如口腔与膀胱等非骨骼肌组织上发生。RMS 中 40% 位于头颈部, 20% 位于泌尿生殖系统, 20% 位于四肢, 20% 位于其他部位。最常见的转移部位是肺, 紧接着是骨组织, 在骨髓中极为罕见。RMS 的预后由多种因素决定: 起始部位、分期与类别、病理学与年龄。国际横纹肌肉瘤研究组(IRS)制定了一套分类系统用于评估肿瘤的范围。在美国, IRS 分类分级法与修改的 TNM 分期系统及组织学联合使用, 将患者按照其危险等级划分为低级、中级与高级。RMS 的治疗包括化疗、放疗与手术。医师通常会建议患者进行肿瘤的全切除。

然而,大部分肿瘤患者无法进行全切除,因为许多肿瘤部位在进行全切除手术之后将产生严重的功能缺失与容貌缺陷。对于病灶在四肢上的肿瘤患者或年龄 >10 岁的睾丸旁肿瘤患者,应进行局部淋巴结活检,因为这种活检可能对患者有利。所有Ⅱ~Ⅳ类RMS患者和Ⅰ类ARMS患者可以采用放疗进行治疗。对低危险级的患者可以采用低剂量化疗,对于中高危险级的患者则采用加强剂量的化疗。低危险级的患者无疾病存活率高达90%,中危险级的患者无疾病存活率达70%,而高危险级的患者,即使经过强化治疗,其无疾病存活率也仅达到20%。NRSTS包括纤维肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、血管肉瘤、恶性血管外皮细胞瘤、滑膜肉瘤、软骨肉瘤与恶性外周神经鞘瘤。由于患这类肿瘤的患者相当稀少,因此它们统一被划分到婴儿及年轻人中最高发病率的NRSTS一类。在成年STS患者中,NRSTS具有相似的组织学,然而其临床表现却并非完全相同,并且许多NRSTS患者具有特异的细胞遗传异常。 <5 cm的肿瘤只需行全切除手术并且不需进行其他治疗就可表现出最好的预后效果,此类患者的存活率高达85%左右。然而,肿瘤 >5 cm的患者或不能进行手术的患者,其存活率仅为50%,已经发生转移的NRSTS患者存活率仅为10%。一些NRSTS患者也尝试用化疗和放疗进行治疗,但由于NRSTS对放疗、化疗不敏感,因此放疗、化疗的治疗效果仍不得而知。

(二)神经母细胞瘤

神经母细胞瘤是第二大颅外实体肿瘤,大部分发病于婴幼儿。每年每100万人中有4~5例罹患此病。神经母细胞瘤是一种自主神经系统胚胎瘤,发生于交感神经系统。多数成神经细胞瘤病例呈散发性,一小部分病例具有家族遗传性。这一小部分病例与间变性淋巴瘤激酶基因上酪氨酸激酶的突变及PHOX2B基因上功能突变的缺失有关。患者的临床表现取决于肿瘤部位和(或)转移扩散程度。大部分原发病灶位于患者腹部。约50%的患者会发生肿瘤转移。转移部位包括骨组织、淋巴结、肝与骨髓。相对于局部性成神经细胞瘤儿童患者,罹患转移性神经母细胞瘤的儿童患者肿瘤负担更大,并且临床表现更差。

疾病分期根据肿瘤手术标本的大小按照国际神经母细胞瘤分期系统进行实施。患者的疾病分期必须考虑其危险状况的等级。现行的危险分级制度将要被修订,因为国际神经母细胞瘤危险组织已经制定出新的分类系统,这些系统以后将会在全球进行推广应用,而美国已经开始使用该系统。目前,低危险级患者仅需要手术治疗,且其存活率达到98%以上。中危险级患者需要手术与中度化疗,其存活率达到90%~95%。高危险级患者即使经过强化治疗,其存活率也仅达到40%~50%。通常,高危险级患者须经过三阶段治疗:诱导性治疗、巩固性治疗与维持性治疗。①诱导性治疗包括手术与化疗;②巩固性治疗包括根治性化疗与干细胞拯救,以及原发病灶的放疗;③维持性治疗包括异维甲酸与免疫治疗(抗GD2单抗)。免疫治疗用于清除微小病灶。二唾液酸神经节苷酯GD2表达于成神经细胞瘤细胞上。抗GD2抗体包括3F8与ch14.18两种药物,它们在临床试验中均表现出可提高患者的总存活率。儿童肿瘤组织完成了一项关于ch14.18的Ⅲ期临床试验,结果显示,联合使用抗体与白细胞介素-2(IL-2)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的患者,相对于对照组患者总存活率的46%,其总存活率提高到66%。

(三)肾母细胞瘤

肾母细胞瘤又称wilms瘤,是最常见的儿童恶性肾肿瘤,占儿童肿瘤的6%。在北美,每年每100万 <15 岁的儿童中有8例罹患此病。Wilms瘤易发生于黑种人与女性中。Wilms瘤包括胚芽细胞、间质细胞与上皮细胞。包含有间变性细胞的肿瘤往往更有侵略性,并且预后

较差。很小比例的 Wilms 瘤患者往往与一些综合征相关,这些综合征包括 WAGR 综合征(Wilms 瘤、虹膜缺失、生殖器畸形与智力迟钝)、Denys-Drash 综合征与贝-维综合征。一些特异的遗传改变与 Wilms 瘤的肿瘤发生相关。肿瘤抑制基因 *WT1* 是 Wilms 瘤发育过程中第一个被鉴定出来的基因。在一些具有侵略性的 Wilms 瘤中,染色体 16q 与 1p 的杂合性发生了缺失。临床上婴幼儿通常表现为无疼痛腹部肿块、高血压和(或)血尿。疾病分期在北美与欧洲不同,北美主要取决于组织学、遗传学与最初的手术切除标本活检,欧洲则需要在最初的化疗 4~6 周后才能确定分期结果。Wilms 瘤的治疗手段包括手术、放疗与化疗。双侧 Wilms 瘤患者(V 期)将采取新辅助疗法化疗,进而减小肿瘤大小并保护尽可能多的正常肿瘤组织。肿瘤组织形态较好的患者预后较好,即使对于转移性 Wilms 瘤患者,预后效果也是如此。2010 年,儿童肿瘤组织研究发现,肿瘤组织形态较好的儿童患者与 I、II、III 期的儿童患者 4 年存活率 >90%,IV 期与 V 期的儿童患者 4 年存活率 >79%。I 期与 II 期的患者仅需要进行化疗,而 III 期与 IV 期的患者则需要加强型的化疗与放疗。局部型间变性的 Wilms 瘤患者预后效果优于弥散型间变性 Wilms 瘤患者。然而,即使是弥散型间变性 Wilms 瘤患者,I、II、III 期患者的存活率也超过 70%。而处于 IV 期的患者,不论是局部还是弥散型间变性 Wilms 瘤,存活率均 <30%。

(四)肝母细胞瘤

原发性肝肿瘤在儿童中很罕见,仅占儿童肿瘤的 1%。肝母细胞瘤是最常见的肝肿瘤,多发生在 4 岁以下的儿童中。此病在婴幼儿中发病率最高。随着年龄增长,发病率迅速降低。肝母细胞瘤易发生于未成年人与女性中。肝母细胞瘤是一种胚胎肿瘤,分为五种组织类型。其中,纯胚胎型预后最好,小细胞未分化型预后最差。肝母细胞瘤与多种遗传学综合征和家族性遗传缺陷相关。这些综合征包括贝-维综合征、Li-Fraumeni 综合征、偏身肥大、家族性腺瘤息肉。肝母细胞瘤的发病机制涉及 11~15 基因的印记变化及后天的染色体改变。婴儿及儿童在临床上通常表现为无疼痛的腹部肿块。大于 90% 的肝母细胞瘤患者血清中甲胎蛋白(AFP)升高。AFP 呈阴性的肿瘤更具侵略性,且患者预后更差。当用 AFP 进行评估时,儿童的年龄必须考虑在内,因为 1 岁的婴幼儿通常 AFP 偏高。与 Wilms 瘤类似,肝母细胞瘤的分期在北美与欧洲也不相同。北美,分期依据诊断时手术切除的范围;欧洲,仅利用疾病的预处理范围判定患者为标准级或高危险级。北美,多数研究机构遵从儿童肿瘤组织的规程,依据手术标本及肿瘤的生物学特性进行危险性评级,分为低危险级、中危险级和高危险级。肝母细胞瘤的治疗手段包括手术与化疗。完全手术切除对患者的存活率至关重要,全手术切除的儿童患者不需要进行其他方式的治疗。纯胚胎型肝母细胞瘤患者也仅需要手术治疗。对于无法手术的患者,将进行 4 个周期的顺铂化疗。随后,患者将进行部分肝切除手术或肝移植手术。之后,再进行 2 个周期的化疗。肺转移的儿童患者也需要对转移病灶进行手术切除。在欧洲与北美的临床试验中,I 期与 II 期低危险级的患者预后存活率 >90%,中危险级的患者预后存活率为 70% 左右,发生肿瘤转移的高危险级患者预后存活率 <30%。

(五)系统性生殖细胞肿瘤

系统性生殖细胞肿瘤起源于配子发生的原始细胞,并且在人体的多部位组织中发生,包括胚胎瘤、卵黄囊瘤、绒毛膜癌与畸胎瘤。恶性生殖细胞肿瘤通常发病于中枢神经系统,占小儿及青少年癌症的 2%~4%。<20 岁的年轻人中每年每 100 万人中有 8 例罹患此病。在 <14 岁的儿童及青少年中,女性的发病率较高;在 >14 岁的儿童及青少年中,男性的发病率较

高。隐睾症及其他综合征,例如睾丸发育异常、先天性睾丸发育不全、XY 完全型性腺发育不全等,皆会增加睾丸生殖细胞瘤的危险性。在青春期及青春期后的青少年期及成年期,等臂染色体 P12 在大部分生殖细胞肿瘤中都能检测到,而在青春期前的儿童时期,P12 却很罕见,揭示这两组患者具有清晰的细胞遗传学差异。患者的临床症状与肿瘤部位相关。例如,睾丸瘤或卵巢癌通常表现为疼痛、便秘、尿潴留。在婴幼儿及儿童中,生殖细胞肿瘤最常见的发生部位是骶尾骨与卵巢,其次是睾丸。生殖细胞瘤通常转移到肺、肝及与其邻近的淋巴结;骨转移非常罕见。在大部分恶性生殖细胞肿瘤患者中,AFP 与 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)均升高。同时,乳酸脱氢酶(LDH)也升高。因此,在手术之前进行诊断时,须检测 LDH、AFP 与 β -HCG。AFP 在肝肿瘤婴儿患者中也会升高,因此在诊断肿瘤时必须考虑到这一点。由于成年人生殖细胞肿瘤分期系统与小儿生殖细胞肿瘤分期系统并无确切的关联性。因此,成年人生殖细胞肿瘤分期系统无法应用于小儿生殖细胞肿瘤。北美,儿童肿瘤组织制定的分期系统被广泛应用。所有的生殖细胞肿瘤需要进行手术治疗,并且首次手术时通常尽可能采用全切除术。如果肿瘤是畸胎瘤,则无须进行其他治疗。如果恶性肿瘤无法完全切除,则需要进行化疗与第2次手术治疗。根据儿童肿瘤组织的研究,化疗取决于肿瘤的危险等级及肿瘤部位。包括I期睾丸生殖细胞瘤与卵巢癌在内的低危险级患者,如果血清肿瘤标志(AFP、 β -HCG)未下降,则需进行化疗。中危险级生殖细胞肿瘤包括II~IV期睾丸瘤、II~III期卵巢癌、I~II期性腺外恶性肿瘤。高危险级生殖细胞肿瘤包括IV期卵巢癌与III~IV期性腺外恶性肿瘤。中高危险级肿瘤患者需要进行铂类药物的化疗。临床试验中,Horton 等对中危险级的患者采取减少化疗周期的方案,而对高危险级患者则采取加强型化疗的方案。恶性生殖细胞瘤的治疗手段中并不包括放疗,因为绝大多数生殖细胞肿瘤对化疗,特别是对铂类敏感。睾丸生殖细胞瘤、卵巢癌与骶尾骨生殖细胞瘤预后较好,I~III期患者的存活率 $>85\%$,IV期患者的存活率 $>80\%$ 。纵隔生殖细胞瘤非常罕见,临床数据有限,通常这些肿瘤患者的预后较差。在一份儿童肿瘤组织的研究中,纵隔生殖细胞瘤患者的总存活率为71%。

总之,小儿肿瘤的诊断与治疗等取得了一定的进步,但仍有一些小儿肿瘤的病理类型与临床分期需要进一步深入研究。小儿肿瘤应做到早诊断与早治疗,以利于患者病情的控制与预后存活率的提高。另外,在采用手术、放疗与化疗等传统治疗手段的基础上,联合免疫治疗等新型治疗方法,可以进一步提高患者生活质量,有效延长患者的生存期。

第二节 小儿实体肿瘤流行病学概述

肿瘤的流行病学是研究恶性肿瘤的分布和发生频率的一门科学。应用最多的两个频率参数是发病率和死亡率,这些在全球五大洲和某些地区出现的分布情况,以及通过研究对象(年龄、性别等)和癌症类型的主要特性来了解它们的分布情况,同时又不忽视在一段时间内这些参数的动态变化。小儿肿瘤在许多方面有区别于成年人癌症的特殊性:15年的整体发病率很低,不同国家之间仅有轻微变化(为 $1.0/10^3 \sim 2.5/10^3$)。世界人口年龄分布标准化的发病率为 $75/10^3 \sim 140/10^3$ 。此外,这些肿瘤组织学差异很大,在这些组织学类型中癌症是很罕见的。

许多儿童肿瘤的组织学类型与胎儿不同发育时期的组织相类似,因此被指定为胚胎性的。儿童肿瘤往往有短的潜伏期,但是比成年人的典型肿瘤对化疗的敏感性更强。关于儿童肿瘤的前瞻性流行病学研究要求在相同的治疗策略下实施。

儿童肿瘤的分类应该依据肿瘤的组织学而不是原发部位。在发达国家儿童肿瘤的发病率仅是成年人的 2%，而在发展中国家这个数据是 3%。基因倾向性在病因学中可能占有很大作用。在发展中国家，儿童肿瘤发病率和死亡率的可靠数据是从仅有的少数几个区域中得到的。对特殊类型肿瘤的分析表明发病率和死亡率存在明显的地域差异，这种情况是数据中的发育缺陷不能解释的。儿童肿瘤与成年人肿瘤存在着明显的区别，因此在同一地区不同的民族生活之间或在相同的民族不同的环境之间比较，可能存在着显著差异。

在对小儿肿瘤的研究中，其相关的频率参数，如儿童的年龄（0~14 岁）、年龄分段和肿瘤分类都是国际肿瘤研究机构（IARC）公布定义的。

一、临床流行病学

（一）常见肿瘤发病率

根据美国 1990 年国家肿瘤发病、转归、监督研究所（SEER）报道，美国 104 万人、新登记肿瘤患者中 15 岁以下仅占 0.6%，说明小儿肿瘤发病率很低。但其死亡率却很高，20 世纪中期，肿瘤与创伤、畸形共称为小儿三大杀手，占小儿肿瘤总死亡率的 2/3。虽然到 2000 年肿瘤死亡率已大幅度下降，特别是霍奇金病与肾母细胞瘤，但长期无瘤生存率也不过 60%~80%。此外，急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）、非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）、横纹肌肉瘤病死率也有较大幅度下降，而脑瘤、急性粒细胞白血病（acute myeloblastic leukemia, AML）及散发性神经母细胞瘤 1 岁以上患儿仍最难治，丝毫未改变人们“谈癌色变”。因此，小儿肿瘤仍是当前急需攻克的医疗难题之一。另外，小儿实体瘤中，还有大量的良性瘤与非瘤或瘤样肿物混在一起，加重家长的忧虑。

（二）小儿肿瘤的分类

由于儿童肿瘤组织类型的多样性，用于成年人的国际疾病分类肿瘤学专辑不能用于儿童。被 WHO 认可的 Birch 和 Marsden 分类是最常用的分类方法。它基于肿瘤的组织学和肿瘤的原发部位将儿童肿瘤分为 12 个类型：①白血病；②淋巴瘤和其他网状内皮瘤；③中枢神经系统、各种颅内和脊髓内肿瘤（包括非恶性肿瘤，统计许多癌症范畴中）；④交感神经系统肿瘤；⑤视网膜母细胞瘤；⑥肾肿瘤；⑦肝肿瘤；⑧恶性骨肿瘤；⑨软组织肉瘤；⑩生殖细胞滋养层的和其他生殖腺肿瘤；⑪癌和其他恶性上皮肿瘤；⑫非特异性和其他恶性肿瘤

12 个类型中每一类都可再细分为更多的类型。这个分类在 1996 年被修订和改进，结合了最近的流行病学和病理学研究进展。这个工作是 IARC 和国际小儿肿瘤学协会（SIOP）协作完成的。这种修订仅适用于亚型。在这些修订中，肾肿瘤亚型现在包括 3 类：①肾母细胞瘤，透明细胞肉瘤和杆状瘤；②肾癌；③非特异性恶性肾肿瘤。

属于第二类型的组织细胞类，已经完全从这个分类中排除。颅内非恶性肿瘤和脊髓内生殖细胞肿瘤已经不再是第三类了，而是分到了第十类。

应用 ICD 已经建立了相应的表格，但是还不完善，特别是对于神经系统的肿瘤，例如，神经母细胞瘤有时会根据受累的器官、结缔组织和软组织肉瘤及神经系统归类。

（三）发病率登记

目的是编制所有新发癌症病例的档案。一份高质量的登记表，必须有一个基本的流行病学框架，连续和全面记录了某一特定区域人群中新发癌症病例。这些登记表被称作以地区人群为基础的登记表。由于儿童肿瘤非常罕见，因此基于编制登记表的人群数要足够大，这对于