

小儿肿瘤学

主编 余亚雄 应大明



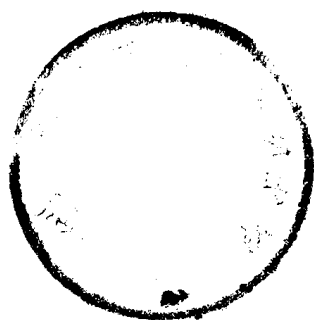
上海科学技术出版社

R13
SYX

小儿肿瘤学

主编 余亚雄 应大明

4-100/51



A0284359

上海科学技术出版社

小儿肿瘤学

主编 余亚雄 应大明

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号)

总发行所上海发行所经销 上海新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 25 插页 4 字数 592,000

1997年2月第1版 1997年2月第1次印刷

印数 1—5,000

ISBN 7-5323-4146-1/R·1096

定价: 40.00元

主 编 余亚雄 应大明

编 者 (以姓氏笔划为序)

王善昌	王耀平	李衷初	过邦辅
孙 红	朱杰明	苏肇伉	余亚雄
应大明	宋家祺	沈玉成	陈才根
陈 竺	陈伟祥	陈赛娟	张国桢
柯 祺	施诚仁	顾龙君	唐 曙
梁书锋	董其刚	董 硕	蔡体栋
蔡 威			

前 言

白血病及其他恶性肿瘤已成为夺取小儿生命的主要原因之一。我国儿童人口居世界之首,肿瘤的发病率很高,但至今尚无一本汇合恶性血液病、实体性肿瘤及瘤样病损的参考书,为此,编者组织了上海第二医科大学及华东医院的有关专家编著本书,期望能在诊治小儿肿瘤中有所奉献。

本书分为两大部分,第一部分为总论,概述小儿肿瘤的基础知识和理论;第二部分为各论,系统地介绍全身各器官的肿瘤。

由于国内在这一领域的工作经验较少,且编者们学术水平有限,错误和不足之处在所难免,尚希读者不吝及时指正。

出版过程中承上海科学技术出版社、上海市儿科医学研究所,以及吴国忍等先生的支助,使本书得以顺利出版,特此致谢。在编写过程中承李敏同志协助,并此表示谢意。

上海第二医科大学附属新华医院 余亚雄 应大明

1994年5月

目 录

第一篇 总 论

第 一 章	小儿恶性肿瘤概论	3
第 二 章	小儿恶性肿瘤的流行病学	13
第 三 章	肿瘤分子生物学	23
第 一 节	肿瘤相关基因	23
第 二 节	造血系统恶性肿瘤的分子生物学	27
第 三 节	实体肿瘤的分子生物学	33
第 四 章	小儿恶性肿瘤的病理学	36
第 五 章	小儿肿瘤影像学诊断	42
第 一 节	检查技术	42
第 二 节	小儿颅脑肿瘤	44
第 三 节	小儿颈部肿瘤	46
第 四 节	小儿胸部肿瘤	47
第 五 节	小儿腹部肿瘤	50
第 六 节	小儿盆腔肿瘤	55
第 七 节	小儿四肢软组织肿瘤	57
第 八 节	小儿骨肿瘤	57
第 六 章	小儿肿瘤的外科诊治	61
第 一 节	外科诊断	61
第 二 节	恶性肿瘤患儿的营养支持外科措施和术前准备	62
第 三 节	小儿实体肿瘤外科治疗的要点与方法	63
第 四 节	肿瘤患儿免疫抑制与外科有关的问题	66
第 七 章	小儿化疗总论	68
第 一 节	化疗原则	68
第 二 节	抗肿瘤药物的特性	69
第 三 节	常用的抗肿瘤药物	70
第 四 节	有关化疗的一些探索	83
第 八 章	放射治疗在小儿肿瘤中的应用	85
第 九 章	骨髓移植在小儿恶性肿瘤中的应用	93
第 十 章	小儿肿瘤的免疫治疗	99
第 一 节	机体抗肿瘤的免疫应答	99
第 二 节	免疫治疗	102

第十一章	小儿恶性肿瘤治疗中的支持疗法	106
------	----------------	-----

第二篇 各 论

第十二章	急性淋巴细胞白血病	117
第一节	急性淋巴细胞白血病的细胞生物学特点	117
第二节	急性淋巴细胞白血病的临床和血液学表现	123
第三节	急性淋巴细胞白血病的临床治疗	125
第十三章	急性非淋巴细胞白血病	134
第一节	急性非淋巴细胞白血病的遗传学和生物学特点	134
第二节	急性非淋巴细胞白血病的分型诊断和临床表现	136
第三节	急性非淋巴细胞白血病的临床治疗	141
第十四章	骨髓增生异常综合征	149
第十五章	淋巴瘤	157
第一节	霍奇金病	157
第二节	非霍奇金淋巴瘤	159
第十六章	组织细胞增生性疾病	168
第一节	恶性组织细胞增多症	168
第二节	郎格罕斯组织细胞增生症	172
第十七章	获得性免疫缺陷综合征	177
第十八章	皮肤肿瘤	186
第一节	毛发上皮瘤	186
第二节	神经纤维瘤病	186
第三节	基底细胞癌	188
第四节	鳞状细胞癌	189
第五节	皮肤恶性黑素瘤	189
第十九章	血管瘤	191
第一节	毛细血管瘤	193
第二节	毛细血管海绵状血管瘤和海绵状血管瘤	194
第三节	蔓状血管瘤	198
第四节	血管瘤性综合征	199
第二十章	淋巴管瘤	202
第一节	毛细淋巴管瘤	202
第二节	海绵状淋巴管瘤	203
第三节	囊状淋巴管瘤	204
第四节	弥漫性淋巴管瘤	205
第二十一章	小儿纤维组织增生症	207
第一节	婴儿纤维性错构瘤	207
第二节	婴儿指(趾)纤维瘤病	207

第 三 节	婴儿肌纤维瘤病	208
第 四 节	颈纤维瘤病	209
第 五 节	钙化性筋膜纤维瘤	209
第 六 节	幼年性纤维瘤病	210
第二十二章	软组织肉瘤	212
第 一 节	纤维肉瘤	212
第 二 节	恶性纤维组织细胞瘤	213
第 三 节	脂肪肉瘤	214
第 四 节	平滑肌肉瘤	215
第 五 节	婴儿血管外皮细胞瘤	215
第 六 节	恶性血管内皮瘤	216
第 七 节	淋巴管肉瘤	217
第 八 节	滑膜肉瘤	218
第 九 节	恶性间皮瘤	219
第 十 节	恶性神经鞘瘤	219
第十一节	恶性间叶瘤	220
第十二节	腺泡型软组织肉瘤	220
第十三节	上皮样肉瘤	221
第二十三章	横纹肌肉瘤	223
第二十四章	胚芽细胞瘤	232
第 一 节	概论	232
第 二 节	骶尾部畸胎瘤	237
第 三 节	腹膜后畸胎瘤	242
第 四 节	腹内寄生胎	244
第 五 节	颈部畸胎瘤	246
第二十五章	神经母细胞瘤与神经节细胞瘤	248
第二十六章	小儿颅脑肿瘤	251
第 一 节	后颅凹髓母细胞瘤	251
第 二 节	后颅凹星形细胞瘤	253
第 三 节	后颅凹室管膜瘤	254
第 四 节	生殖细胞瘤	255
第 五 节	颅咽管瘤	256
第 六 节	小儿颅脑肿瘤的放疗和化疗	258
第二十七章	视网膜母细胞瘤	274
第二十八章	口腔颌面部肿瘤和瘤样病变	278
第 一 节	口腔颌面部囊肿	278
第 二 节	良性肿瘤和瘤样病变	280
第 三 节	口腔颌面部恶性肿瘤	282
第二十九章	甲状腺与甲状旁腺肿瘤	284

第一节	甲状腺肿瘤	284
第二节	甲状旁腺肿瘤	287
第三十章	原发性胸壁肿瘤和乳腺肿瘤	290
第一节	胸壁肿瘤	290
第二节	乳腺肿瘤	291
第三十一章	纵隔肿瘤和囊肿	292
第三十二章	原发性心脏肿瘤	299
第三十三章	消化道肿瘤	302
第一节	食管肿瘤	302
第二节	胃肿瘤	303
第三节	胃肠肿瘤	305
第四节	胃肠血管瘤	307
第五节	大肠癌	308
第六节	消化道类癌	310
第七节	消化道类癌综合征	310
第三十四章	胃肠多发性息肉症	312
第一节	家族性腺瘤性息肉症	312
第二节	Gardner 综合征	315
第三节	Turcot 综合征	316
第四节	色素沉着-胃肠道多发性息肉症	316
第五节	幼年性息肉症	318
第三十五章	肝脏肿瘤	320
第三十六章	脾脏肿瘤	326
第一节	脾肿瘤	326
第二节	脾囊肿	326
第三十七章	胰腺肿瘤	328
第三十八章	肾上腺肿瘤	333
第一节	嗜铬细胞瘤	333
第二节	肾上腺皮质瘤	337
第三十九章	肾母细胞瘤	340
第四十章	睾丸肿瘤	353
第四十一章	卵巢肿瘤	360
第四十二章	骨骼系统的肿瘤和瘤样病损	366
第一节	概论	366
第二节	骨瘤与 Gardner 综合征	375
第三节	骨样骨瘤	375
第四节	骨母细胞瘤	376
第五节	骨肉瘤	377
第六节	骨软骨瘤	381

第 七 节	非骨化性纤维瘤.....	382
第 八 节	骨巨细胞瘤.....	382
第 九 节	尤文肉瘤.....	383
第 十 节	骨的神经母细胞瘤.....	384
第十一节	转移性肿瘤.....	385
第十二节	瘤样病损.....	385

第一篇

总论

第一章 小儿恶性肿瘤概论

一、概述

社会的日益进步和医学的发展已经大大改变了我国小儿病死原因的分布情况。过去严重威胁小儿生命的急性传染病已基本控制,严重感染导致的病死率在有效的抗生素治疗下得到了明显改善;而过去认为主要是成人或老年人主要病死原因的恶性肿瘤在整个小儿病死原因中已经逐步上升到主要的位置,成为严重威胁小儿生命的主要疾病之一。这一现象在发达国家中早在 60~70 年代已经出现,如在美国小儿恶性肿瘤的死亡仅次于意外事故造成的死亡,是占第 2 位的病死原因,所占百分比为 10.7%。据上海市区正规的肿瘤登记统计显示,1~4 岁年龄组儿童中恶性肿瘤在病死原因中的排列已从 80 年代的第 6 位上升到目前的第 3 位;而 5~14 岁年龄组则早已升到了第 2 位。其他城市和农村的统计也呈现相似的变化。因此,我们儿科医学工作人员应当关注这一趋势,认真研究提高对小儿恶性肿瘤的诊治水平,挽救恶性肿瘤患儿的生命,降低患儿的病死率,提高长期无病生存率。

尽管小儿恶性肿瘤总的病例数在全部恶性肿瘤中所占的比例不高,仅占全部肿瘤数的 1%,但是其绝对的年发病数并不低。以美国近 2.5 亿人口的国家为例,全国每年有 6 550 例新的小儿恶性肿瘤病例,人群发病率白人儿童为 12.95/10 万人口,黑人儿童为 10.41/10 万人口。上海地区的统计(1980~1989 年)年发病率男女分别为 12.0/10 万人口和 10.2/10 万人口。如以 10/10 万人口的发病率来推算,我国 12 亿人口中有 3 亿儿童,每年新发生的小儿恶性肿瘤病例数可达到 3 万例,其中约 1/3 为白血病,2/3 为实体瘤。在目前的国内诊治水平条件下,绝大多数患儿的生命将受到严重威胁,因此出现极高的病死率。

近 20 余年来,随着诊断手段的改进,手术治疗的进展,放射治疗以及化学治疗的突飞猛进,加上对化疗并发症的防治手段的进步,小儿恶性肿瘤的预后已经有了明显的改善,不少小儿恶性肿瘤,如小儿急性淋巴细胞白血病、霍奇金病、肾母细胞瘤等已经可以被视为“可以救治的恶性肿瘤”。在美国总的小儿恶性肿瘤的 5 年无病生存率已经从 60 年代的 28% 提高到 80 年代的 65.2%(表 1-1)。小儿恶性肿瘤的病死率已从过去的 80/100 万儿童人口降低到 40/100 万儿童人口,即减少了 50% 左右。

这种非常明显的变化,在我们国内也正在出现,尤其是在小儿急性淋巴细胞白血病的疗效方面,在不少单位已有了长足的进步,5 年无病生存率已从 70 年代的 0% 提高到 70% 以上。北京市儿童医院近年来已积累到 300 余名 5 年无病生存的急性淋巴细胞白血病患儿,绝大多数已能正常上学或参加工作。其他恶性实体瘤的长期无病生存病例数也已不少。从这些进展中可以认为:过去普遍存在的认为小儿恶性肿瘤是无法医治的观念,应当得到纠正。广大儿科医务人员、患儿和患儿家长均应当在思想上建立起战胜小儿恶性肿瘤的信心,共同努力来拯救每一个患儿,使小儿恶性肿瘤的 5 年无病生存率逐步提高。

表 1-1 美国小儿肿瘤生存率的变化(5年无病生存率%)

	1960~1963年	1970~1973年	1974~1976年	1977~1979年	1980~1985年
全部	28	45	55	61.2	65.2
急性淋巴细胞白血病	4	34	53	68.6	70.7
急性非淋巴细胞白血病	3	5	16.1	24.5	23.2
肾母细胞瘤	33	70	74.1	80.1	80.9
脑和神经系统肿瘤	35	45	54.5	55.5	57.0
神经母细胞瘤	25	40	48.4	49.7	55.4
骨瘤	20	30	51.9	47.3	50.8
霍奇金病	52	90	80.4	84.5	89.3
恶性淋巴瘤	18	26	42.3	49.6	64.2
横纹肌肉瘤及胚胎性 肉瘤	(25)	—	53	56	71
视网膜母细胞瘤	93	85	89	92	94

NCI. Ca-A Cancer J. Clin. 1990(40):25

从国外的经验中可以看到,小儿肿瘤疗效的迅速提高,是与医疗组织管理工作的改进有着密切的关联。小儿肿瘤的诊治工作应当从过去由各个科室单独去进行手术治疗、放射治疗或化学治疗中改变过来,逐步形成多学科共同协作,组成“小儿肿瘤”专业组织,应用恰当的针对个体情况的综合治疗方案来进行治疗。在国外,不少过去只从事白血病化疗的小儿血液病科已逐步转变为小儿血液/肿瘤科,将相雷同的强烈的化疗手段充分运用到对化疗敏感的小儿实体肿瘤。在化疗、放疗、手术、病理以及分子生物各方面专家的集体关怀下,对每一个病例作出合适的综合治疗方案,对提高存活率起到了非常重要的作用。这一经验值得我们国内有条件的医疗单位加以借鉴。上海新华医院的初步经验显示,在组织起各科密切协作后,不少小儿恶性肿瘤,如小儿脑瘤、神经母细胞瘤、淋巴瘤、肾母细胞瘤的病死率均有明显的下降,疗效有明显提高(表 1-2)。

表 1-2 几种小儿恶性肿瘤综合治疗后的疗效变化(5年无病生存率变化%)

病 名	国外疗效	原来国内院内疗效	强化疗、放疗、手术后疗效
白 血 病	50~70	20	74.1
神经母细胞瘤	30	0~20	62.2
Ⅲ期~Ⅳ期			
脑 瘤	≥50	10	72.7
肾 母	40~60	33	55.0
淋 巴 瘤	≥50	11	20.2

不少国家对小儿恶性肿瘤诊治研究工作进展较迅速的另一条经验是在一个地区内、一个国家内或几个国家间成立专题协作组,如美国的小儿肿瘤研究组(Children's Cancer Study Group, CCG),德国的 BFM 肿瘤组(柏林、法兰克福和慕尼黑肿瘤协作组),以及欧洲小儿肿瘤协作组等,集中力量探索一个又一个治疗方案的效应,起到了事半功倍和快速得到经验的效果。在国际范围内,已经组织起一个小儿国际肿瘤协会(Société International

de l'Oncologie Pédiatrique, SIOP), 加强了国际间的协作, 迅速推进了小儿恶性肿瘤在全球范围内的诊疗和防治工作。他们还提出一些有关组织小儿恶性肿瘤诊治工作的组织路线, 可供借鉴(图 1-1)。

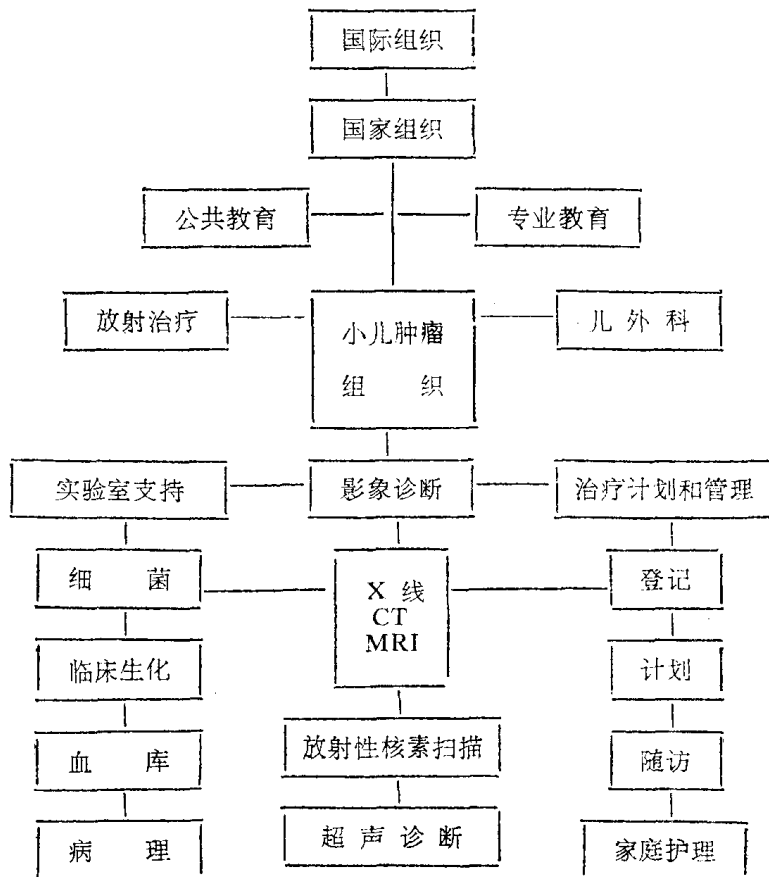


图 1-1 小儿肿瘤诊治计划的设想

二、小儿恶性肿瘤的类型

由于小儿恶性肿瘤是发生在处于生长发育期的儿童, 因此其原发部位、病理和类型与成人的恶性肿瘤完全不同, 从上海市的统计可见, 成人的主要恶性肿瘤为胃、肺、肝、肠道、乳房和白血病等(表 1-3); 而小儿则是白血病在所有的小儿恶性肿瘤中占到主要位置, 约占 30%~50%, 这一比例虽在各个国家和种族间存在一些差异, 但其总的分布趋势却是一致的(表 1-4)。

表 1-3 1992年上海市成人恶性肿瘤发病情况(男女合并)

发病部位	发病例数	百分率(%)	发病率(1/10 万)	标化率(1/10 万)
胃	3294	17.44	45.4	29.5
肺	3743	19.81	51.5	33.2
肝	1809	9.58	24.9	17.2
肠	1194	6.32	16.4	10.9
乳	1273	15.86	35.8	25.7
白血病	325	1.72	4.9	4.2

表 1-4 小儿各种肿瘤在小儿恶性肿瘤中所占的比例(%)

病 种	美国白人	美国黑人	日本	上海
白血病	30.9	23.2	51.2	37.5
脑瘤	18.9	20.5	8.4	21.4
淋巴瘤	12.7	9.4	7.0	8.0
神经母细胞瘤	6.7	7.1	7.2	3.2
软组织肉瘤	6.2	7.4	1.7	4.1
肾母细胞瘤	5.9	9.6	5.3	6.4
骨肉瘤	4.9	4.6	1.6	4.1
视网膜母细胞瘤	2.5	4.1	4.9	1.4
性腺肿瘤	1.8	2.3	2.4	4.1
肝肿瘤	1.2	0.9	1.5	4.1
其他	9.1	11.8	8.9	4.1

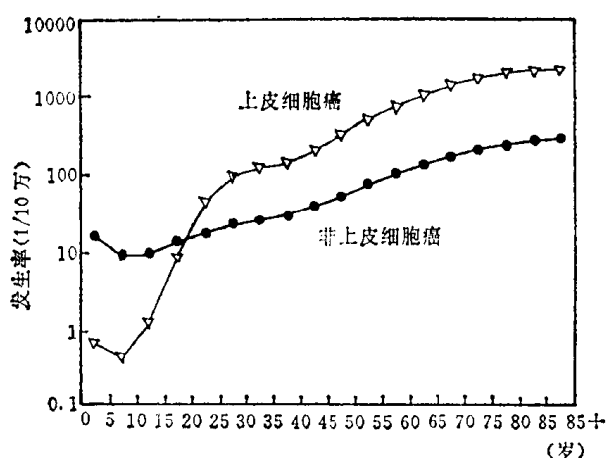


图 1-2 上皮细胞癌与非上皮细胞癌的年龄分布
Miller RW. Lancet. 1983(2):1250

小儿恶性肿瘤侵袭的主要组织是：造血、淋巴系统，中枢和周围神经系统和肌肉、骨骼等，这与成人恶性肿瘤主要侵袭的脏器有明显差异。病理上，小儿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症为主(约占 87%)。这两类肿瘤的比率在患儿年龄达到 15~19 岁年龄组时，会出现交叉(各占 50% 左右)现象(图 1-2)。由于病理病变的差异，成人与小儿肿瘤对药物的敏感性也有很大的差异，往往影响了预后，其主要差异如表 1-5。

表 1-5 小儿与成人肿瘤的主要差异

特 点	小 儿 肿 瘤	成 人 肿 瘤
原发部位	侵袭组织、造血系统、淋巴、中枢神经系统、周围神经系统、肌肉、骨骼	侵袭脏器，乳房、肺、结肠、前列腺、子宫
病 理	原发肉瘤(非上皮性)	87%为癌症(上皮性)
诊断时病期	80%已扩散	局部或区域性
筛查试验	神经母细胞瘤测尿儿茶酚胺，其他无效或不实用	乳房摄影 大便隐血 自我检查 阴道涂片 结、直肠镜检查
早期发现	大多偶然发现	随教育和筛查而得到改善
治疗效应	对化疗非常敏感	对化疗不太敏感
预后	>60% 5 年生存率(所有病例) >60% 全愈	<50% 5 年生存率(所有病例)
预防	无， 用防晒油可能减少日光引发的癌症	80%可预防(由吸烟引起的)

三、诊断

小儿肿瘤的诊断像任何其他疾病一样,病史、临床症状和体征构成最原始的资料,全面讯问病史和体格检查是十分必要和极其重要的。各种肿瘤随其部位、大小、性质等可有非常不同的临床表现,将在肿瘤各论中逐一描述。为诊断肿瘤的来源、位置、扩展范围、病理性质和决定治疗方案,往往需要应用一些特殊检查和辅助诊断方法。应当面对各个具体肿瘤患儿,根据诊断和治疗的需要,选择应用必需的检查方法。但要避免使患儿遭受过多无意义,甚至带有危险性的检查。

(一) 临床早期症状 对于广大最早接触患儿的门诊和病房儿科医生,应当对小儿恶性肿瘤提高警惕,争取早期发现这一类危害患儿生命的恶性疾病,减少误诊,及早治疗以争取较好的治疗效果。我们可以似对成年人的癌症一样列出 10 个常见的小儿恶性肿瘤的病情或症状。

(1) 不明原因的发热、低热,持续不退的发热。

(2) 淋巴结肿大以非感染性的肿大为主。

(3) 皮下组织或其他部位的肿块。

(4) 骨骼疼痛,见于骨肉瘤、白血病、神经母细胞瘤等骨浸润肿瘤。

(5) 关节疼痛,不应只考虑风湿性关节炎或类风湿,应当知道有 15%~20% 的关节疼痛发生于白血病患儿。

(6) 贫血、白细胞减少、血小板减少,常见于白血病或侵及骨髓的肿瘤,必要时作骨髓象的检查。

(7) 反复、持续的晨起头痛,应是脑瘤的主要早期症状,过去鉴别诊断较困难,现在依靠电子计算机断层扫描(computerized tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,大大方便了诊断。

(8) 呕吐、神经瘫痪等症状。

(9) 腹部肿块,大部分慢性白血病有巨脾,神经母细胞瘤和肾母细胞瘤可以无症状地出现一个大的腹部肿块。因此,要提倡家长养成经常抚摸检查孩子肚腹的习惯,观察有否不正常的肿块,以利于及早发现异常。

(10) 眼部变化主要指视网膜母细胞瘤时可出现的猫眼反射,即眼底有黄或白色的反射光。早期可有视野的改变,细心的家长可发现患儿看物时要改变头部位置,而粗心的医生可能会忽视。眼底检查应当及早进行。

(二) 影象诊断 近年来依靠技术进步,影象诊断的手段日益增多,尤其是 CT、MRI、超声等技术已经大大发展。但小儿肿瘤仍常需要依靠 X 线平片或造影检查来明确诊断,不可偏废。根据不同的肿瘤部位进行合适的影象检查方法选择可参照表 1-6。

1. X 线检查 平片检查时其拍摄部位、广度、投影角度等要根据肿瘤位置而定。更精确的定位、定性检查可依靠各种 X 线造影检查。

(1) 胃肠道造影 钡餐或钡剂灌肠。除少数情况是为了直接了解消化道本身肿瘤的情况(如胃肿瘤、结肠多发性息肉等)外,更多的情况是为了了解肿瘤与消化道的关系,从移位、受压、变形中观察到肿瘤的部位。

(2) 静脉造影 静脉尿路造影对诊断小儿腹腔肿瘤,尤其是肾母细胞瘤、神经母细胞瘤等肿瘤时占有极其重要的地位。近年来在技术上的改进有:①高浓度(76%泛影酸葡甲胺)