

Application of Radiotherapy in the Treatment of Childhood Cancer

Daoming Zhang^{1,2}, Liping Cheng³, Hui Zeng^{3*}

¹Department of Radiation Oncology, Second Hospital of Jilin University, Changchun Jilin

²Department of Oncology, Wuhan Puai Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

³Department of Radiation, The 3rd Affiliated Hospital of Jiangnan University and People's Hospital of Huangpi District, Wuhan Hubei

Email: *zengh1975@163.com

Received: Jun. 5th, 2018; accepted: Jun. 22nd, 2018; published: Jun. 29th, 2018

Abstract

The principle of treatment of childhood cancers is to try best to kill tumor cells and improve long-term quality of life based on the specific diseases and pathological types using treatments combined by surgery, radiotherapy, chemotherapy and other methods. With the development of radiotherapy technology, it is an important treatment for childhood cancers and its status in clinical work is more and more important. This article briefly summarizes the characteristics of radiotherapy in childhood cancer applications and describes the use of radiotherapy in some of the major childhood malignancies.

Keywords

Children, Cancer, Radiotherapy

放射治疗在儿童恶性肿瘤治疗中的应用

张道明^{1,2}, 程丽萍³, 曾 辉^{3*}

¹吉林大学第二医院放射肿瘤科, 吉林 长春

²华中科技大学同济医学院附属普爱医院肿瘤科, 湖北 武汉

³江汉大学第三附属医院黄陂区人民医院放射肿瘤科, 湖北 武汉

Email: *zengh1975@163.com

收稿日期: 2018年6月5日; 录用日期: 2018年6月22日; 发布日期: 2018年6月29日

*通讯作者。

摘要

儿童恶性肿瘤的治疗原则是根据具体病种和病理类型,通过手术、放疗、化疗以及其他手段联合应用以最大程度杀死肿瘤并改善长期生存质量。放射治疗是儿童恶性肿瘤处理的重要手段,随着放疗技术的发展,其在临床工作中的地位越来越重要。本文简要总结了放疗在儿童肿瘤应用中的特点并介绍放疗在部分主要儿童恶性肿瘤中的应用。

关键词

儿童, 恶性肿瘤, 放疗

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童恶性肿瘤发病率有逐年增长的趋势,已成为儿童疾病相关死因第一位,这可能与环境日渐恶化和食品安全问题相关。Globocan 2012 数据显示全球儿童恶性肿瘤死亡率约为 4.3/10 万,美国为 2.3/10 万,中国为 4.4/10 万。我国肿瘤登记中心数据显示,儿童肿瘤发病率以每年 2.8% 的速度递增。近 30 年来,随着医疗技术的发展以及对于儿童肿瘤特征性认识的加强,手术、放疗和化疗的个体化联合应用使儿童恶性肿瘤的预后得到明显改善。美国 70 年代儿童恶性肿瘤死亡率为 49%,进入 21 世纪降低至 30% [1]。在我国也取得了同样令人鼓舞的结果,0~14 岁儿童恶性肿瘤 5 年生存率提高至 72% [2]。在儿童发病病种方面,上海市疾控中心对 2002~2013 年本地儿童恶性肿瘤进行统计分析得出,白血病是最高发病种,约占总数三分之一(30.9%),其次为中枢神经系统肿瘤(19.8%)和淋巴瘤(9.8%)。此外横纹肌肉瘤、骨肿瘤、Wilms 瘤等也属于儿童恶性肿瘤常见病种[3]。现代放疗技术发展迅速,可以很好的优化靶区剂量,同时保护周围危及器官,联合手术及化疗在儿童肿瘤治疗中有重要的地位。

2. 儿童恶性肿瘤放疗总论

2.1. 儿童恶性肿瘤特点

与成年人恶性肿瘤不同,儿童恶性肿瘤多来源于间胚叶组织,约二分之一伴有先天畸形,早期多以发热、头痛或者发现无痛性的包块就诊[4]。其发病与放射线暴露,药物,病毒感染以及遗传因素有关。基因多态性和甲基化被证实促进儿童恶性肿瘤的发生,肿瘤家族史亦是发病高危因素。汽车尾气,室内外化学品以及香烟、空气污染等化学、物理因素均会增加儿童患病的风险[5]。不同年龄段儿童的恶性肿瘤发病情况存在差异,0~4 岁儿童更易患病,统计显示该年龄段发病患儿是 5~14 岁的 2 倍[6],此外男性儿童发病率高于女性,特别是急性白血病、非霍奇金淋巴瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤等多见于男性[7]。

儿童恶性肿瘤大部分生长迅速,恶性度较高,多于早期出现血行远处转移。相比成人癌症,儿童恶性肿瘤对于化疗及放疗敏感,治疗效果好于成年人。肿瘤在儿童中体现一定的自限性,临床观察到 6 个月以下有部分肿瘤自然自愈,3 岁以前的患儿对于治疗效果更加明显。但儿童治疗后复发率较高,多数在结束治疗 2 年内出现转移复发,同时治疗相关远期不良反应高于成人,因此治愈后要长期坚持随访,

并注意相关后遗症的预防和支持治疗。对于儿童恶性肿瘤治疗方案的实施，要结合患者肿瘤类型和临床分期，针对不同病理分型，通过手术、放疗、化疗以及其他辅助治疗手段的联合应用制定个体化方案。权衡治疗利弊，避免过度治疗和治疗不足。

2.2. 放射治疗特点

放射治疗在儿童恶性肿瘤的治疗中有特殊意义。肿瘤科医生需要权衡放疗的益处和放疗相关不良反应制定治疗靶区和剂量。大多数儿童肿瘤对于放射治疗敏感，根据放疗敏感性分为：高度敏感、中度敏感和低度敏感。高度敏感肿瘤包括肾母细胞瘤、恶性淋巴瘤、急性白血病等；中度敏感肿瘤包括视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤等；低度敏感肿瘤有骨肉瘤、纤维肉瘤等。儿童肿瘤大多生长速度快，与周围正常组织边界不清，这就需要较常规放疗范围更大的照射体积。为了保护周围正常组织，临床上经常在放疗到达一定剂量后按照肿瘤变化情况及时缩小照射野以降低组织损伤。目前广泛运用了三维适形调强放疗技术使照射靶区内剂量分布更均匀，根据靶区设计进行适形照射从而得到较二维放疗技术更为良好的周围组织保护效果[8]。尖端放疗技术如质子放疗，由于其特殊的物理学性质，在拟定射程末端后剂量强度急剧下降(布拉格峰)，可进一步降低正常组织受量[9]。儿童肿瘤对于放疗的效应和个体差异比成年人明显，正常组织对于放射耐受量和成年人也有很大差异。为了避免放疗损伤，临床工作中运用较低的单次剂量和总剂量。放疗对于儿童肿瘤治疗的价值值得肯定。术前放疗可以缩小肿瘤增高根治切除率，同时消灭肉眼不可见亚临床病灶。对于术后切缘阳性的情况放疗是合适的补救措施。化疗和放疗结合可以相互增强疗效，降低有效放疗剂量。

2.3. 常见放疗相关副反应

对于恶性肿瘤的儿童，正常组织耐受量和肿瘤致死剂量之间差距很小，这一特征导致在接受放疗以后并发症发生率和严重程度均高于成人。研究数据表明接受放射治疗后的儿童长期生存期间三分之二患至少一种慢性并发症，一部分甚至危及生命[10]，提高幸存者远期生存质量是临床工作中的重大挑战。1) 智力影响后期智力损伤是接受全脑放疗儿童存在的最普遍并发症，特别是照射剂量超过 36 Gy 的患者[11]。这与脑部放疗造成的脑组织萎缩、坏死有关。2) 生长迟缓主要是由于照射影响成骨过程，干骺端的照射导致钙的不足，骨干的照射导致骨膜的损伤。这些因素共同导致了骨骼生长发育不良。3) 内分泌功能紊乱生长激素分泌不足是接受全脑放疗最常见的内分泌疾病[12]。有研究证实脑部放疗中，下丘脑辐射损伤敏感性高于垂体[13]，导致生长激素分泌不足现象最常见，这直接影响患者的身高，接受 24 Gy 以上全脑照射的恶性肿瘤幸存者平均身高比同时期未做放疗者低 5~10 cm。4) 甲状腺损伤对于接受颈部照射的患者，最容易出现甲状腺功能减退，多数患者需要终身接受甲状腺素替代治疗。甲减造成的 TSH 过度刺激有促进甲状腺肿瘤发生的风险。5) 心脏损伤接受胸部照射的儿童会导致心脏暴露于照射野内，常见心脏损伤包括：急性心包炎、慢性心包炎，心肌炎和心脏内膜炎等。CCSS 统计显示儿童时期接受脊髓或者胸部放疗的患者，后期心脏相关死亡的发生率比正常人高 1 倍多[14]。6) 放射相关肺损伤放疗所致肺损伤是由于 II 型肺泡细胞和内皮细胞的损伤造成。急性放射性肺炎发生率较低，而慢性肺纤维化和限制性肺病多见。

3. 常见肿瘤的放射治疗

3.1. 急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病是最常见的儿童血液癌症，约占白血病的 3/4。大部分患者并发髓外白血病，特别是中枢神经系统白血病，造成预后不佳。化疗是主要的治疗方法，放疗在白血病治疗中运用价值主要

体现在骨髓移植术前的全身照射，髓外复发的处理以及中枢神经系统白血病的预防和治疗。骨髓移植前需要将机体免疫反应进行最大程度的降低，这将导致术后的严重移植反应，骨髓移植前全身放疗联合化疗可以改善这一情况，同时进一步杀灭恶性肿瘤细胞[13]。放射布野多采用前后两照射野，分割放疗的生存率优于单次放疗，且能够降低并发症发生率。在剂量和时间关系方面尚无统一标准，总剂量多为1200~1600 cGy，1日2次或者1日3次。美国MSK肿瘤医院推荐方案为：单次剂量120 cGy，1日3次，总剂量达1320 cGy [15]。中枢神经系统白血病多发生于白血病治疗后完全缓解期，进行包括放疗的预防治疗措施可以将发生率由60%降低至10%，提高患者远期生存率。为避免由于脊髓照射造成的生长障碍、骨髓抑制等副作用，目前主要运用的预防治疗方法是全颅照射联合鞘内注射甲氨蝶呤(MTX)。全颅放疗要包括头颅蛛网膜下腔同时注意眼球的保护。一般认为总剂量达到24 Gy才能起到治疗作用，但CCSG发现对于标危患者来说接受总剂量18 Gy和24 Gy治疗的疗效相当。我国实行方案有放疗前1周或者1天进行MTX鞘内注射，剂量为单次8~12 mg/m²。2岁以下患者给予放疗剂量20 Gy，2岁以上18~24 Gy/14~15 F。放疗期间每周鞘内注射MTX2次，总共给予4~6次[16]。不能实施鞘内注射的患者可以接受全颅+全脊髓照射，脊髓放疗剂量18~20 Gy为宜。螺旋断层放疗技术可以使患者一次性完成中枢神经照射治疗，避免了传统技术因射野衔接等原因造成的剂量不均和冷点热点的出现，同时能够更好的保护正常组织，目前在临床实践中体现出明显的优势[17]。在低危人群中，可以接受MTX、阿糖胞苷和强的松三联鞘内注射治疗而避免接受放疗，但对于高危人群放疗是必不可少的。对于髓外白血病浸润的局部病变，可以给予24~30 Gy照射控制进展，期间根据肿瘤体积变化缩野。

3.2. 霍奇金淋巴瘤

儿童霍奇金淋巴瘤被认为是一种可治愈癌症，在19世纪初期，放疗已被证实对于霍奇金淋巴瘤治疗有效。化疗联合放疗目前作为该疾病的标准治疗方案，已使霍奇金淋巴瘤治愈率提高至90%以上[18]。儿童霍奇金淋巴瘤的生物学行为和转归情况和成年人相似，治疗原则可参考常规方法。但考虑儿童对于放射治疗的远期损伤，照射剂量需要严格限制。根据WHO病理分型标准将霍奇金淋巴瘤分经典型(cHL)和结节性淋巴细胞为主型(NLPHL)，其中经典型最常见。对于cHL的治疗，CCG5942研究中得出在获得化疗后完全缓解的经典型霍奇金淋巴瘤患者中，不接受放疗组的10年无进展生存率为83%，而放疗组提高至91%，这肯定了放疗在cHL治疗的应用价值[19]。根据评估包块大小、淋巴结受累、结外病变等危险因素可将患者进行低、中、高危分层诊断。有研究表明对于病理完全缓解的低危患者放疗获益不大，可免受放疗，而中高危患者不管是否达到完全缓解，化疗后的巩固放疗是有必要的[20]。受累野放疗是目前标准的治疗射野，患者并不能通过扩大照射野以及预防照射获益，随着精确治疗的发展，要求射野进一步缩小以降低相关并发症发生率。关于放疗剂量的选择，既往多给予25 Gy，GPOH-HD 95研究发现将剂量降低至20 Gy也能得到同样疗效，对于较大的残留病灶，GTV受量要追加至35 Gy。NLPHL较少见，预后优于cHL。Hall [21]等单独运用放疗治疗NLPHL儿童，5年无事件生存率达87%，10年总生存率达100%。对于早中期NLPHL的治疗目前倾向于单一治疗手段，放疗剂量推荐20~25 Gy。

3.3. 非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤在儿童肿瘤中位于第3位，7~11岁是高发年龄段。不同的病理类型预后差异较大，细胞分化好的弥散型预后较好，而淋巴瘤母细胞型预后较差。所有类型的非霍奇金淋巴瘤需要接受大剂量化疗，随着化疗疗效的增加，放疗的应用有所减少。有研究证实对于I期和II期患者放疗没有明显获益，但对于化疗后仍有病灶残留和肿瘤压迫出现症状等情况，可以进行局部放疗处理。放疗能够对气道压迫、上腔静脉综合征等症状起到快速的缓解作用，一般给予单次剂量2~2.5 Gy，总剂量6~7.5 Gy。中枢神经

系统的预防治疗是有必要的, Mandell [22]等通过鞘内注射 MTX 的预防方法而不进行全颅放疗, 结果 58 例患者中只有 1 例出现中枢神经系统转移复发。这提示放疗并不是非霍奇金淋巴瘤预防治疗中的必要手段。但对于已经确诊合并中枢神经系统淋巴瘤的患者, 需要进行放疗来控制肿瘤和改善生存质量。非霍奇金淋巴瘤患者经过化疗后进行骨髓移植可以改善预后, 移植前的全身放疗处理同样适用。

3.4. 神经母细胞瘤

神经母细胞瘤来源于交感神经节或者肾上腺的髓质, 占儿童实体肿瘤发生率第 1 位。此类肿瘤生物学行为个体差异极大, 1 岁以内的患者都有治愈的可能, 对于进展期患者需要综合治疗手段。我国神经母细胞瘤的发病有逐年上升的趋势, 并且大部分确诊时为 III 期或 IV 期, 具有高度的侵袭性预后差。国际上根据 INSS 临床分期、DNA 倍体、MYCN 基因、发病年龄和肿瘤细胞分化程度, 将神经母细胞瘤分为极低危、低危、中危和高危四组[23]。极低危和低危患者特别是 n-myc 无扩增以及淋巴结阴性的患者可以进行单纯手术治疗, 中危患者可以在术前给予新辅助化疗, 对于大于 1 岁的患儿可以进行放射治疗。POG 研究得出接受手术联合放化疗的患者无瘤生存率为 58%, 明显高于手术联合单纯化疗的患者(31%)。高危组的治疗相对复杂且疗效不佳, 一般推荐术后积极进行大剂量化疗和骨髓移植, 失败模式多为原发病灶复发。临床上也有应用甲基碘苯胍胺放射性核素进行内放疗的治疗方法, 有研究证实该疗法联合化疗安全性高, 可以使难治性肿瘤缓解率达 25% [24], 可以作为高危组神经母细胞瘤一种可选择的治疗方案。放射治疗除了常规适应症应用以外, 对于软组织和骨相关疼痛症状有良好的缓解作用。局限期的照射野根据 CT 和 MRI 的肿瘤区域限定, 如果出现淋巴结转移以及周围浸润则需要扩大照射范围, 但是否需要照射下一站淋巴结区域存在争议。在放疗剂量方面, 推荐年龄小于 18 个月的患儿给予局部照射 15 Gy, 缩野后加量 5~10 Gy。18 个月以上的患儿局部野给予 15~20 Gy, 缩野后加量 5~10 Gy。对于出现肝脏肿大的患儿, 在肝脏照射过程要注意肾脏的保护, 总剂量 4.5~6 Gy 为宜。对于出现全身转移的患者, 自体或同种骨髓抑制作为挽救治疗手段, 抑制前要进行全身照射, 剂量为 7.5~12 Gy [15]。目前 I^{131} 放射性同位素在神经母细胞瘤的治疗已有一定规模的临床研究, 发现神经母细胞瘤对 I^{131} 有较敏感的应答[25]。

3.5. 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤是儿童最常见的眼眶内恶性肿瘤, 起源于神经上皮细胞, 严重威胁患儿的视力甚至生命[26]。该肿瘤的发生可能和 RB 基因的失活和其他多种基因的损伤有关。对于视网膜母细胞瘤的治疗在改善生存提高预后的前提下尽可能保留视力, 这关系到远期生存的生活质量。病灶较局限时, 可选择局部治疗的方法, 目前常用手段有: 经瞳孔热疗法, 光凝疗法, 冷冻疗法, 选择性动脉灌注化疗以及放射性核素法[27]。眼球摘除术作为一种根治手段适用于局部治疗后仍无法保存视力的患者。外照射放疗适用于局部治疗不彻底、多个肿瘤、肿瘤侵及玻璃体、肿瘤进展期等情况, 当肿瘤出现颅内浸润或转移时需要进行全颅放疗。视网膜母细胞瘤容易出现视网膜下腔播散转移且玻璃体种植多见。临床中多用扩大的照射野治疗, 要包含整个视网膜。传统放疗技术采用前野和侧野的二野照射法, 并加用铅板以保护晶状体, 近年来调强放疗、质子放疗等新型放疗技术的运用越来越广泛, 可沿着眼球高度适形照射, 更好的保护周围组织。局部放疗剂量为 35~50 Gy, 有研究表明单次照射剂量超过 2.5 Gy 时视网膜变性的发生率显著增高, 故单次剂量 1.8~2 Gy 更为合适, 当和其他局部治疗方法联合运用时可适当降低放疗总剂量。

3.6. 胶质瘤

儿童胶质瘤好发于大脑半球, 多见于幕下, 典型表现为颅内压增高和肿瘤压迫所致的神经症状。根据 WHO 胶质瘤分级, 儿童中 I 级和 II 级多见, III 级和 IV 级相对少见。对于低级别胶质瘤, 首选手术治疗, 如果手术达到完全切除, 无需进行放疗治疗。手术切除不完全者可以进行局部放疗, 对于 3 岁以内

的儿童可以暂时进行观察,待3岁以后进行放疗。化疗用于手术未完全切除,小于3岁,存在复发高危因素的患者,主要化疗药物有替莫唑胺、洛莫司汀、丙卡巴肼等。高级别胶质瘤患者在术后均需要进行放疗和化疗,化疗尚无标准方案,多采用洛莫司汀+长春新碱+泼尼松的联合方案或者口服单药替莫唑胺。放疗靶区 GTV 要包括整个瘤床或者残留病灶,CTV 在 GTV 基础上需外扩 1.5~2 cm,是否完全包绕病灶周围水肿区目前存在争议。关于照射分割方法,一项近期研究比较了常规放疗(6周疗程)与超分割放射疗法(6周疗程,一天两次,每次 117 cGy,总剂量 7020 cGy)两者预后情况,经随访常规组中位时间总生存(OS)为 8.5 个月,超分割组为 8.0 个月。与常规放疗相比,未发现接受超分割放射治疗的患者的 OS 或无事件生存期(EFS)有明显优势,因此目前仍推荐常规分割方法[28]。照射剂量 50~54 Gy,缩野后 GTV 加量至 60 Gy。近年有研究者将质子放疗技术运用于脑胶质瘤治疗中,Hug 等[29]对 27 名低级别胶质瘤患儿进行质子放疗,随访 39 个月后局控率达 78%,生存率达 85%,体现出了质子放疗的优势。儿童高级别胶质瘤预后不佳,5 年生存率不足 19%,预后的改善依赖于疾病的早期发现和及时治疗。

3.7. Wilms 瘤

Wilms 瘤也称肾母细胞瘤,来源于后肾的胚基,可生长在肾脏任何位置,是儿童最常见的恶性肿瘤之一。根据肿瘤组织形态分为预后良好型(FH)和预后不良型(UH),两种类型预后差异明显。放射治疗较早应用于 Wilms 瘤的治疗中,生存率由上世纪 30 年代的 30%提升至 21 世纪的 80% [30]。早期局限期患者首选手术治疗,当肿瘤巨大手术难度大时,可以行术前放疗,待肿瘤缩小至可手术切除时进行手术,照射剂量 15~20 Gy。FH 组的术后的患者,对于 1 岁以内的儿童原则上不行放疗,避免后期放疗反应。I、II 期术后也不需要放疗,但 III 期患者多出现腹膜转移和肝脏受侵,需要进行全腹照射,剂量 10.8 Gy/6 F。对于手术切除不完全者推荐残留病灶照射剂量 10.8 Gy/6 F。UH 组患者术后均需要全腹照射,剂量 10.8 Gy/6 F,缩野后局部加量 10.8 Gy/6 F。根据 NWTS-4 (美国国家肾母细胞瘤研究者)的推荐,局部照射的剂量和儿童的年龄呈正比。12 个月以下给予 12~18 Gy,41 个月以上患儿达到 38 Gy。SIOP2017 研究发现对 III 期患者进行浸润淋巴结区域的照射并没有明显获益[31]。NWTS-4 的研究表明术后患者的预后与放疗介入的时机有明显相关性[32]。推荐最好在术后 10 天内给予放疗,最晚不能超过 14 天。对于出现肺转移的 IV 期患者,可以从全肺放疗中获益,在腹部放疗基础上增加全肺 12 Gy 的照射,局部转移病灶加量至 16~18 Gy。

3.8. 横纹肌肉瘤

横纹肌肉瘤来源于胚胎间叶细胞,发病率占儿童实体肿瘤的 6%,可以生长于机体任何部位,其中以头颈部最多见[33]。近 30 年该病预后明显改善,5 年生存率达 70%以上[34]。儿童横纹肌肉瘤的治疗原则和其他实体肿瘤相似,主要是手术和化疗控制局部原发病灶,化疗消灭微小病灶预防血行转移。横纹肌肉瘤对于放疗治疗敏感,可运用于各种期别的治疗中。包括原发灶照射,转移淋巴结区域照射和术后照射。照射野选择大野照射,原发病灶以及受侵淋巴结剂量最好达 66 Gy,镜下亚临床病灶剂量 45~50 Gy,进展期出现肺部转移者,需行全肺照射 18 Gy,腹部转移者行全腹照射 18 Gy,腹膜后转移者局部剂量达 30.8 Gy。当出现中枢神经系统侵犯时要进行全颅+脊髓照射。儿童往往不能耐受大剂量的长周期放疗方案,近年来近距离治疗手段得以运用和被人接受。粒子植入治疗在成人实体肿瘤中的应用取得了良好的效果,但由于针对儿童剂量和数目的不确定性,在儿童肿瘤应用局限。随着物理学和剂量学的发展和完善,近距离治疗有望成为儿童实体肿瘤治疗新的可选择手段。

4. 儿童放疗的问题和挑战

随着对于儿童恶性肿瘤生物学行为研究的深入和放疗技术方法的改进,越来越多的患者将通过放射

治疗获益。但在临床工作中,还面临很多实际问题和技术困难。需要探索不同类型的肿瘤最佳照射剂量以及联合化疗方案。在放疗技术方面,正常组织的保护至关重要,关系到患者远期生存时间和生存质量。质子治疗、重离子治疗等高新放射技术的发展为患者提供了更加安全可靠的治疗手段,可进一步降低危及器官受量,从而避免和降低相关并发症。由于儿童心智发育尚未成熟,接受治疗的依从性明显低于成年人。患者的配合程度直接关系到放疗过程中摆位的精确性,从而影响治疗效果。对于无法配合治疗的患者,临床中常运用镇静药物和麻醉品,这需要考虑到此类药物选择和用量。多次使用的安全性和远期副作用是需要衡量和探讨的,同时做好家长沟通工作非常关键。结合我国目前的医疗现状,儿童肿瘤发病情况缺乏大宗数据分析,多数资料来源区域局限。因此大数据的流行病学统计是必要的,这是病因和预后相关研究的基础,以便充分了解我国儿童恶性肿瘤发病特征,有助于预防措施的采取和疾病早期的发现。此外,我国放射治疗人力和设备资源相对不足,放疗学科发展弱于手术和化疗的发展,这导致很大一部分患者错过了放射治疗最佳介入时间,从而影响了全程治疗效果。

总而言之,儿童恶性肿瘤放射治疗不能一味追求高剂量放疗,需要运用不同治疗手段的联合,在达到治疗肿瘤目的的同时,尽量降低对患者生长发育和生存质量的影响。我国在儿童放疗工作中已取得显著成效,但依然存在诸多问题,有待进一步完善和探索。

参考文献

- [1] Kram Árová, E. and Stiller, C.A. (2005) International Classification Childhood Cancer. *Cancer*, **103**, 1457-1467. <https://doi.org/10.1002/cncr.20910>
- [2] 董爽,于世英. 肿瘤化疗所致恶心呕吐现状调查[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(6): 687-691.
- [3] 萍萍,吴春晓,顾凯,等. 上海市儿童恶性肿瘤发病情况和时间趋势分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(1): 106-110.
- [4] Tsuchida, M., Ohara, A., Manabe, A., et al. (2010) Long-Term Results of Tokyo Children's Cancer Study Group Trials for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, 1984-1999. *Leukemia*, **24**, 383-396. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.260>
- [5] 张萍,李霞,王启瑶. 儿童恶性肿瘤发病高危因素研究进展[J]. 重庆医学, 2017(30): 4288-4292.
- [6] Linabery, A.M. and Ross, J.A. (2008) Childhood and Adolescent Cancer Survival in the US by Race and Ethnicity for the Diagnostic Period 1975-1999. *Cancer*, **113**, 2575-2596. <https://doi.org/10.1002/cncr.23866>
- [7] Ljungman, G., Jakobson, A., Behrendtz, M., et al. (2011) Incidence and Survival Analyses in Children with Solid Tumors Diagnosed in Sweden between 1983 and 2007. *Acta Paediatrica*, **100**, 750-757. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02122.x>
- [8] 智勇,高黎,徐国镇,等. 初治鼻咽癌调强放疗的初步结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(4): 237-243.
- [9] Llen, A.M., Pawlicki, T., Dong, L., et al. (2012) An Evidence Based Review of Proton Beam Therapy: The Report of ASTRO's Emerging Technology Committee. *Radiotherapy & Oncology*, **103**, 8-11. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.02.001>
- [10] Oeffinger, K.C., Eshelman, D.A., Tomlinson, G.E., et al. (2000) Grading of Late Effects in Young Adult Survivors of Childhood Cancer Followed in an Ambulatory Adult Setting. *Cancer*, **88**, 1687-1695. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000401\)88:7%3C1687::AID-CNCR24%3E3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000401)88:7%3C1687::AID-CNCR24%3E3.0.CO;2-M)
- [11] Mulhern, R.K. and Palmer, S.L. (2003) Neurocognitive Late Effects in Pediatric Cancer. *Current Problems in Cancer*, **27**, 177-197. [https://doi.org/10.1016/S0147-0272\(03\)00026-6](https://doi.org/10.1016/S0147-0272(03)00026-6)
- [12] Gurney, J.G., Kadan-Lottick, N.S., Packer, R.J., et al. (2003) Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, **97**, 663-673. <https://doi.org/10.1002/cncr.11095>
- [13] Follin, C. and Erfurth, E.M. (2016) Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Current Treatment Options in Oncology*, **17**, 50. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0426-0>
- [14] Hull, M.C., Morris, C.G., Pepine, C.J., et al. (2003) Valvular Dysfunction and Carotid-Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated with Radiation Therapy. *JAMA*, **290**, 2831-2837. <https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2831>

- [15] Kahn, J.M., Keegan, T.H., Tao, L., *et al.* (2016) Racial Disparities in the Survival of American Children, Adolescents, and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia, Acute Myelogenous Leukemia, and Hodgkin Lymphoma. *Cancer*, **122**, 2723-2730. <https://doi.org/10.1002/cncr.30089>
- [16] 王国民. 儿童肿瘤放射治疗学[M]. 第2版. 上海: 上海科学出版社, 2007: 138.
- [17] Sterzing, F., Hauswald, H., Uhl, M., *et al.* (2010) Spinal Cord Sparing Reirradiation with Helical Tomotherapy. *Cancer*, **116**, 3961-3968. <https://doi.org/10.1002/cncr.25187>
- [18] Sandlund, J.T. and Hudson, M.M. (2010) Hematology Treatment Strategies for Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **7**, 243-244. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.48>
- [19] Wolden, S.L., Chen, L., Kelly, K.M., *et al.* (2012) Long-Term Results of CCG5942: A Randomized Comparison of Chemotherapy with and without Radiotherapy for Children with Hodgkin's Lymphoma—A Report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3174-3180. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.1819>
- [20] Dörffel, W., Rühl, U., Lüders, H., *et al.* (2013) Treatment of Children and Adolescents with Hodgkin Lymphoma without Radiotherapy for Patients in Complete Remission after Chemotherapy: Final Results of the Multinational Trial GPOH-HD95. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1562-1568. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3266>
- [21] Mauz-Körholz, C., Gorde-Grosjean, S., Hasenclever, D., *et al.* (2007) Resection Alone in 58 Children with Limited Stage, Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma—Experience from the European Network Group on Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Cancer*, **110**, 179-185. <https://doi.org/10.1002/cncr.22762>
- [22] Mandell, L.R., Wollner, N. and Fuks, Z. (1987) Is Cranial Radiation Necessary for CNS Prophylaxis in Pediatric NHL. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **13**, 359-363. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90009-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90009-5)
- [23] Cohn, S.L., Pearson, A.D., London, W.B., *et al.* (2009) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *Clinical Oncology*, **27**, 289-297. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6785>
- [24] DuBois, S.G., Chesler, L., Groshen, S., *et al.* (2012) Phase I Study of Vincristine, Irinotecan, and ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Therapy Trial. *Clinical Cancer Research*, **18**, 2679-2686. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3201>
- [25] Wilson, J.S., Gains, J.E., Moroz, V., Wheatley, K. and Gaze, M.N. (2014) Systematic Review of (¹³¹I)-Meta Iodobenzylguanidine Molecular Radiotherapy for Neuroblastoma. *European Journal of Cancer*, **50**, 801-815. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.016>
- [26] Abramson, D.H. (2005) Retinoblastoma in the 20th Century: Past Success and Future Challenges the Weisenfeld Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **46**, 2684-2691. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1462>
- [27] 陆焯, 童剑萍. 视网膜母细胞瘤的发生机制及诊断和治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(6): 1007-1014.
- [28] Hu, X., Fang, Y., Hui, X., Jv, Y. and You, C. (2016) Radiotherapy for Diffuse Brainstem Glioma in Children and Young Adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **27**, CD010439. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010439.pub2>
- [29] Hug, E.B., Muentner, M.W., Archambeau, J.O., *et al.* (2002) Conformal Proton Radiation Therapy for Pediatric Low-Grade Astrocytomas. *Strahlentherapie und Onkologie*, **178**, 10-17. <https://doi.org/10.1007/s00066-002-0874-2>
- [30] Metzger, M.L. and Dame, J.S. (2005) Current Therapy for Wilms' Tumor. *Oncologist*, **10**, 815-826. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-10-815>
- [31] Pritchard-Jones, K., *et al.* (2015) Omission of Doxorubicin from the Treatment of Stage II-III, Intermediate-Risk Wilms' Tumour (SIOP WT 2001): An Open-Label, Non-Inferiority, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **386**, 1156-1164. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62395-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62395-3)
- [32] Kalapurakal, J.A., Li, S.M., Breslow, N.E., *et al.* (2003) Influence of Radiation Therapy Delay on Abdominal Tumor Recurrence in Patients with Favorable Histology Wilms' Tumor Treated on NWTS-3 and NWTS-4: A Report from the National Wilms' Tumor Study Group. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics*, **57**, 495-499. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00598-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00598-4)
- [33] Ries, L.A.G., Smith, M.A., Gurney, J.G., *et al.* (1999) Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents. United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 99-4649, Bethesda, 112-122.
- [34] Dasgupta, R., Fuchs, J. and Rodeberg, D. (2016) Rhabdomyosarcoma. *Seminars in Pediatric Surgery*, **25**, 276-283. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.09.011>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2164-9049，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：wjcr@hanspub.org