

44例儿童青少年恶性生殖细胞肿瘤 综合治疗结果分析

孙晓非^{1,2}, 杨群英^{1,2}, 甄子俊^{1,2}, 夏奕^{1,2}, 王智辉^{1,2}, 凌家瑜^{1,2}

Treatment Outcome of Children and Adolescents with Germ Cell Tumor after Combined Therapy—A Report of 44 Cases

SUN Xiao-Fei^{1,2}, YANG Qun-Ying^{1,2}, ZHEN Zi-Jun^{1,2}, XIA Yi^{1,2}, HUANG Zhi-Hui^{1,2}, LING Jia-Yu^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心内科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

2. Department of Medical Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者:孙晓非

Correspondence to: SUN Xiao-Fei

Tel: 86-20-87343364

Fax: 86-20-87343535

E-mail: gzsunxf@yahoo.com.cn

收稿日期: 2006-06-22

修回日期: 2006-08-23

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: The overall survival rate of children and adolescents with germ cell tumor is more than 75% after adopting combined therapy. However, the prognosis varies with stage, pathologic type, and primary tumor site. This study was to analyze the clinical characteristics and treatment outcome of children and adolescents with germ cell tumor, and to investigate the prognostic factors and therapeutic strategy. **METHODS:** Clinical characteristics, treatment outcome, and prognostic factors of 44 children and adolescents with germ cell tumor, treated in Cancer Center of Sun Yat-sen University from Jan. 1997 to Dec. 2005, were analyzed. Survival rate was calculated by Kaplan-Meier method. **RESULTS:** Of the 44 patients, 25 received adjuvant chemotherapy after operation; 1 received operation alone; 18 received induction chemotherapy. Of the 18 patients, 7 received tumor resection after chemotherapy; 2 patients with primary mediastinal chorioepithelioma with multiple metastases received radiotherapy on residual disease after chemotherapy; 1 patient with postoperative abdominal metastasis and 1 with postoperative lung metastasis achieved complete remission after chemotherapy; 1 patient with mediastinal sinus tumor achieved partial remission after chemotherapy; 6 had poor response to chemotherapy and died of disease progression. Chemotherapy-treated patients received platinum-containing regimens for 2-7 cycles. The median follow-up was 32 months. The overall 3-year survival rate was 84.8%. The 3-year survival rate was 100% for stage I - II patients, 83.3% for stage III patients, 65.6% for stage IV patients, and 66.7% for relapsed patients. For previously untreated patients, the 3-year survival rate was 96.0% for gonadal germ cell tumor patients and 61.0% for extragonadal germ cell tumor patients. **CONCLUSION:** Surgery combined with platinum-containing chemotherapy can improve efficacy and survival of children and adolescents with germ cell tumor. For the patients with stage IV, relapsed, and metastatic tumors, novel therapeutic regimens with increased dose intensity need further investigation. **KEYWORDS:** Germ cell neoplasm; Children; Adolescents; Combined therapy; Survival rate

【摘要】 背景与目的: 目前儿童青少年恶性生殖细胞肿瘤采用综合治疗, 总生存率已达75%以上, 然而, 不同分期、病理类型和发病部位的患者有不同的预后。本文分析儿童青少年恶性生殖细胞肿瘤的临床特点、综合治疗的效果和影响预后的因素, 并探讨其治疗策略。方法: 对1997年1月~2005年12月中山市肿瘤防治中心收治的儿童青少年恶性生殖系统肿瘤患者的临床表现、综合治疗疗效和不良预后因素进行分析; 采用Kaplan-Meier法计算全组生存率。结果: 44例患者中, 25例行术后辅助化疗; 1例单纯手术; 18例行诱导化疗, 其中7例患者化疗后肿瘤缩小

行手术切除,2例原发纵隔绒癌伴多发转移患者化疗后行残留病灶放疗,1例术后腹腔转移和1例术后肺转移患者化疗后获得完全缓解,1例原发纵隔内胚窦瘤化疗后部分缓解,未做进一步治疗,6例患者化疗无效进展死亡。化疗的患者均采用含铂类化疗方案治疗2~7个疗程。中位随访时间32个月,全组3年总生存率为84.8%;I+II期患者3年生存率为100%,III期为83.3%,IV期为65.6%,复发患者为66.7%;初治生殖腺内(睾丸和卵巢)肿瘤患者3年生存率为96.0%,生殖器以外肿瘤患者为61.0%。结论:手术联合含铂类药物化疗能明显改善儿童青少年生殖细胞肿瘤的疗效和生存率,但对IV期、复发转移和生殖器以外的生殖细胞瘤患者应探讨新的方案和增加剂量强度。

关键词:生殖细胞瘤;儿童;青少年;综合疗法;生存率

中图分类号:R737 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2006)12-1529-04

生殖细胞肿瘤占儿童恶性肿瘤的3%。肿瘤组织类型复杂,发生部位多,不同年龄发病的肿瘤具有明显的异质性。生殖细胞瘤治疗方法主要是综合治疗,1970年以前单纯手术和放疗,患者5年生存率仅15%~20%^[1-3],加入CTX、VCR和ACT-D(VAC)化疗后患者生存率获得改善^[4,5],加入含铂类药物患者生存率进一步提高,已获得75%以上的5年生存率^[6-8]。近年来对生殖细胞肿瘤的研究主要是按不同的危险因素进行分层治疗,早期患者在保证疗效基础上减少治疗强度以降低毒性,高危患者则采用高强度的治疗策略。本文总结分析近年来中山大学肿瘤防治中心收治的生殖细胞肿瘤的综合治疗疗效,并探讨其最佳的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 病例资料

1997年1月~2005年12月在中山大学肿瘤防治中心住院治疗的44例恶性生殖细胞瘤患者入组,其中男性14例,女性30例,中位年龄13岁(4个月至18岁);≤14岁者27例,>14岁者17例。病理分型:内胚窦瘤17例,绒癌2例,恶性畸胎瘤14例,无性细胞瘤7例,睾丸母细胞瘤1例,胚胎瘤3例。原发部位:生殖器官(睾丸或卵巢)31例;生殖器以外13例,其中纵隔6例,腹腔2例,骶尾部4例,阴阜1例。初治38例,临床分期(TNM分期系统):I期12例,II期9例,III期6例,IV期11例;复发6例。肿瘤标记物AFP或β-HCG升高患者占75%。

1.2 化疗方案

所有化疗患者均采用含铂方案(PEB、CBP、VIP等)化疗2~7个疗程。1例高危绒癌患者采用PEB

方案联合EMA-CO方案化疗。具体方案如下:(1)PEB方案:Cisplatin(DDP)20 mg/m²,d₁₋₅,Etoposide(VP16)80~100 mg/m²,d₁₋₅,Bleomycin(BLM)10 mg/m²,d₁,d₅;每3周重复。(2)CBP方案:Carboplatin 300 mg/m²,d₁,VP16 80~100 mg/m²,d₁₋₅,BLM 10 mg/m²,d₁,d₅;每3周重复。(3)VBP方案:Vincristin(VCR)1.4 mg/m²,d₁,BLM 10 mg/m²,d₁,d₅,Carboplatin 300 mg/m²,d₁;每3周重复。(4)VIP方案:Ifosfamide(IFO)1.2 g/m²,d₁₋₅,VP16 80 mg/m²,d₁₋₄,DDP 20 mg/m²,d₁₋₄;每3周重复。(5)EMA-CO方案:VP16 100 mg/m²,d₁,d₂,Methotrexate(MTX)1 g/m²,d₁(CF解救),Actinomycin(Act-D)0.5 mg, d₁₋₂,Cyclophosphamide(CTX)600 mg,d₈,VCR 1 mg/m²,d₈(≤2 mg);每2周重复。

1.3 疗效及毒副反应评价

按WHO疗效评价标准进行疗效评价,分别为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、无变化(no change,NC)和进展(progressive disease,PD)。不良反应按WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准进行评价^[9]。

1.4 随访

随访至2006年3月。生存期为患者开始治疗至死亡或最后随访的时间。失访患者生存期计算至末次随访日。

1.5 统计学分析方法

采用SPSS 10.0统计软件对生存资料进行分析。用Kaplan-Meier法计算全组生存率,log-rank法进行生存比较。

2 结果

2.1 疗效

1例睾丸未成熟畸胎瘤患者接受根治性切除术,未做化疗,至今仍生存已达3.5年。25例生殖细胞瘤患者(I/II期20例,III期4例,局部复发1例)术后行辅助化疗,持续CR,至今生存未有复发。18例不能手术的晚期患者和转移患者行诱导化疗,其中7例患者化疗后肿瘤缩小行手术切除获得CR;1例卵巢内胚窦瘤术后腹腔广泛转移患者化疗后获得CR生存至今;1例睾丸内胚窦瘤术后肺转移患者化疗后获得完全缓解生存至今;1例纵隔绒癌肺转移患者化疗后纵隔残留病灶行放疗,至今已生存2.5年;1例纵隔绒癌脑和肺广泛转移的患者化疗后纵隔残留,行纵隔和全脑放疗,生存1年后失访;1例纵隔内胚窦瘤4程VIP化疗后PR,未做

进一步治疗,随访至今已生存 3.5 年;6 例患者化疗后无效进展死亡,其中 1 例为卵巢内胚窦瘤盆腔和肝脏广泛转移,1 例为卵巢无性细胞瘤双肺广泛转移,1 例为阴阜内胚窦瘤术后转移双肺转移,另 3 例为纵隔恶性生殖细胞瘤肺或脑或心包转移。

2.2 毒副作用

PEB、CBP 和 VBP 方案的毒副作用患者均可耐受;大约 80% 的患者出现 2~3 级血液系统不良反应;无明显的肝肾功能损害。VIP 方案和 EMA-CO 方案剂量强度增大,主要为 3~4 级血液毒性(86%),患者均可耐受;无因不良反应而死亡的病例。

2.3 生存率

中位随访时间 32 个月(3~110 个月),4 例患者失访,其中 3 例是生存 2 年后失访,1 例是治疗结束后 CR 生存 1 年失访;失访患者生存计算至末次随访日,随访率 90.9%。全组 3 年总生存率为 84.8%;I 期/II 期患者 3 年生存率为 100%,III 期为 83.3%,IV 期为 65.6%,复发患者为 66.7%;初治生殖器官内(睾丸和卵巢)肿瘤患者 3 年生存率为 96.0%,生殖器官以外肿瘤患者为 61.0%(见图 1~3)。

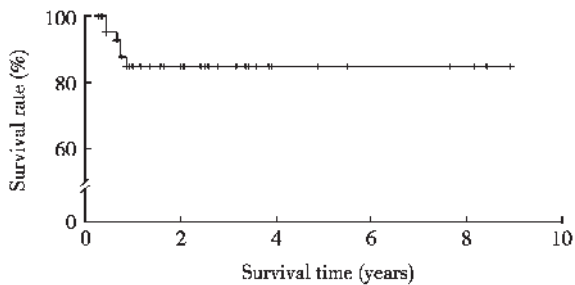


图 1 儿童青少年生殖细胞瘤综合治疗后全组总生存曲线
Figure 1 Overall survival curve of children and adolescents with germ cell tumor after combined therapy

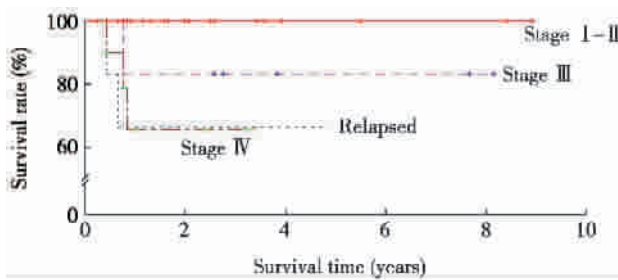


图 2 不同分组儿童青少年生殖细胞瘤生存曲线
Figure 2 Survival curves of children and adolescents with germ cell tumor in different groups

3 讨论

儿童青少年恶性生殖细胞肿瘤恶性程度高,进

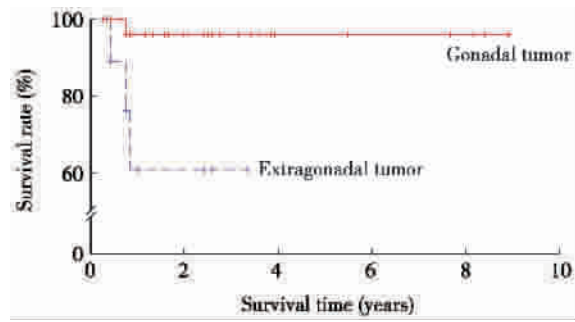


图 3 初治生殖器官内和生殖器官外生殖细胞瘤患者生存曲线
Figure 3 Survival curves of previously untreated children and adolescents with gonadal or extragonadal germ cell tumor

展快,但采用现代标准综合治疗,手术联合化疗,5 年总生存率为 75%~90%^[6-8]。不同病理类型、不同原发部位和不同分期生殖系统肿瘤的疗效和生存率不同,需要采用不同的治疗策略。目前最常用的标准化疗方案是 PEB 方案。然而,用 PEB 方案化疗后长期随访发现生存的患儿存在不同程度的肾损害(40%)和高频听力下降(11%)^[7],这主要由于顺铂的毒性所致。为了减少化疗所致的毒性,美国 POG/GOG 进行两项临床研究,结果显示:未成熟畸胎瘤和 I 期睾丸生殖细胞瘤单纯手术切除 5 年生存率可达 80%,仅 20% 左右患者复发,复发后再化疗仍可获得缓解而长期生存^[10,11]。而 II 期睾丸生殖细胞瘤和 I/II 期卵巢生殖细胞瘤又应如何治疗? 一项由美国 POG/CCG 牵头的多中心的临床研究对 74 例 II 期睾丸和 I/II 期卵巢生殖细胞瘤患者手术后采用 PEB 方案化疗 4 个疗程,6 年总无事件生存(event-free survival, EFS)95%^[6]。本研究中 1 例睾丸未成熟畸胎瘤患者单纯手术切除无化疗,生存至今已超过 3 年。20 例 I/II 期生殖细胞瘤患者手术切除原发肿瘤后行 4~6 个疗程的辅助化疗,近年的患者大部分仅化疗 4 个疗程,3 年生存率达 100%。这些研究结果提示对早期儿童青少年生殖细胞瘤患者应该尽可能减少治疗所带来毒副作用:对未成熟畸胎瘤和 I 期睾丸生殖细胞瘤可采用单纯手术切除,密切观察监测血清 AFP 的水平;对 II 期睾丸和 I/II 期卵巢生殖细胞瘤手术后可采用 PEB 方案辅助化疗 3~4 个疗程,尽可能避免过分治疗。

本研究中 III 期的患者采用化疗联合手术治疗获得很好的疗效,大部分患者术前 PEB 方案化疗 3~4 个疗程,AFP 下降正常或接近正常;肿瘤缩小后手术切除,术后再化疗 3~4 疗程,3 年总生存率

达 83.3%。国外研究报道^[7,8]IV期生殖细胞瘤 PEB/JEB 方案化疗联合手术也可获得 75% 以上的生存率。本研究中,三分之二的IV期患者为生殖器以外的生殖细胞瘤伴广泛转移,手术难以切除,采用各种含铂方案,其生存率与国外研究结果相比较稍差,仅 65.6%。本研究中初治的生殖器内生殖细胞瘤疗效优于生殖器以外的生殖细胞瘤,与国外报道结果^[7,8]相似。生殖器以外尤其是纵隔的生殖细胞瘤常伴肺转移和胸膜侵犯,单用 PEB 方案疗效欠佳,需要强烈化疗。本研究中有 5 例晚期广泛转移的患者,接受 VIP 或 EMA-CO 等强烈方案化疗 6~10 个疗程,均获得 CR 和 GPR (good PR),除 1 例失访外,所有患者均生存。提示对高危患者应采用比 PEB 强烈的方案。局部复发的患者通过积极化疗和再次手术仍可获得较好的疗效和生存率,而转移性复发应需要更强烈的治疗。本研究中 6 例复发患者中有 3 例是局部复发,通过化疗缩小肿瘤再次进行手术切除,均生存;另 3 例复发患者是转移性复发,1 例化疗后 CR 生存,2 例化疗无效死亡。化疗耐药或敏感性差的患者预后较差,本研究 6 例患者对化疗不敏感,最后进展死亡。美国 POG/CCG 采用高剂量的顺铂 (200 mg/m²) 的 PEB 方案治疗高危的生殖细胞瘤 (生殖器内 III/IV 期和生殖器以外各期),6 年 EFS 达 (89.6±3.6)%, 优于标准剂量的 PEB 方案 (80.5±4.8)%;但毒性明显增加,尤其是耳毒性达 64%,限制了其临床应用^[7]。英国儿童肿瘤研究组采用 JEB 方案,用卡铂取代顺铂治疗 16 岁以下生殖细胞瘤患者,5 年 EFS 为 87%,疗效与高剂量的顺铂的 PEB 方案相似;除可耐受的血液系统的毒副作用外,对肾、耳和肺无明显的毒副作用^[8]。但卡铂剂量较大,治疗中应密切观察血液毒性,及时处理。目前对高危和难治复发的生殖细胞瘤的化疗方案仍在探讨中,如 IFO+VP16+DDP (VIP), paclitaxel+ifosfamide+cisplatin (TIP) 和 Gemcitabine+oxaliplatin 等方案。

本研究显示,对儿童恶性生殖细胞瘤含铂类的化疗方案可获得很好的疗效,对早期低危的儿童恶性生殖细胞瘤患者,应尽可能减少治疗强度,减少远期毒副作用;而对高危患者 (大于或等于 15 岁的睾丸 IV 期、生殖器以外 III/IV 期患者),应采用比 PEB 方案更强的方案化疗,以提高患者生存率。

[参 考 文 献]

- [1] Kurman R J, Norris H J. Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases [J]. *Cancer*, 1976, 38(6):2404-2419.
- [2] Chretien P B, Milam J D, Foote F W, et al. Embryonal adenocarcinomas (a type of malignant teratoma) of the sacrococcygeal region. Clinical and pathologic aspects of 21 cases [J]. *Cancer*, 1970, 26(3):522-535.
- [3] Billmire D F, Grosfeld J L. Teratomas in childhood: analysis of 142 cases [J]. *J Pediatr Surg*, 1986, 21(6):548-551.
- [4] Slayton R E, Hreshchshyn M M, Silverberg S C, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors: response to vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide (preliminary report) [J]. *Cancer*, 1978, 42(2):390-398.
- [5] Cangir A, Smith J, van Eys J. Improved prognosis in children with ovarian cancers following modified VAC (vincristine sulfate, dactinomycin, and cyclophosphamide) chemotherapy [J]. *Cancer*, 1978, 42(3):1234-1238.
- [6] Rogers P C, Olson T A, Cullen J W, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(17):3563-3569.
- [7] Cushing B, Giller R, Cullen J W, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13):2691-2700.
- [8] Mann J R, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(22):3809-3818.
- [9] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学 [M]. 天津:天津科学技术出版社, 1996:750-751.
- [10] Marina N M, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group intergroup study [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(7):2137-2143.
- [11] Schlatter M, Rescorla F, Giller R, et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group [J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(3):319-324.

[编辑及校对:甘可建]