

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.02.003

血液肿瘤专题 · 论著

儿童内胚窦瘤临床治疗研究

张桢 唐锁勤 冯晨

(解放军总医院小儿内科, 北京 100853)

〔摘要〕 **目的** 探讨儿童内胚窦瘤的治疗与转归。**方法** 回顾性分析 2000 年 4 月至 2013 年 7 月收治的 12 例内胚窦瘤患儿的临床资料。其中男 7 例, 女 5 例; 11 例年龄在 1~3.3 岁之间, 1 例 11 岁。Ⅰ期 2 例, Ⅱ期 4 例, Ⅲ期 2 例, Ⅳ期 4 例。1 例采用单纯手术, 1 例采用手术联合 VAC (长春新碱 + 放线菌素 D + 环磷酰胺) 方案化疗, 10 例采用手术联合以 PEB (顺铂 + 依托泊苷 + 博来霉素) 方案为主的化疗。**结果** 成功随访 11 例, 目前存活 10 例, 生存期为 4.5~66 个月。10 例接受了 PEB 方案化疗的患儿, 8 例达到完全缓解, 1 例达到部分缓解, 1 例失访。PEB 方案治疗并发症主要包括骨髓抑制及胃肠道反应, 未发现远期并发症。**结论** 手术联合 PEB 化疗方案是有效、安全的治疗儿童内胚窦瘤的方法, 但需积累更多病例进一步证实。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 111-114]

〔关键词〕 内胚窦瘤; 化疗; 儿童

Treatment of endodermal sinus tumor in children

ZHANG Yan, TANG Suo-Qin, FENG Chen. Department of Pediatrics, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Tang S-Q, Email: suoqin@yahoo.com)

Abstract: Objective To study the treatment and outcome of childhood endodermal sinus tumor. **Methods** The clinical data of twelve children with endodermal sinus tumor between April 2000 and July 2013 were reviewed. The basic demographics, stages of the lesion and the treatment outcome were analyzed. Of the twelve patients, seven were boys and five were girls. The age of the disease onset was between 1 and 3.3 years, except one in 11 years. Two patients were in Brodeur Stage I, four in Stage II, two in Stage III, and four in Stage IV. One patient underwent surgery alone, one underwent surgery plus a combination therapy with vincristine, actinomycin and cyclophosphamide (VAC), and the other ten were treated by surgery with the use of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) before or after the operation. **Results** Eleven patients were successfully followed up and ten were alive. The length of survival was 4.5 to 66 months in the 10 patients. In the 10 patients treated with PEB before or after surgery, 8 achieved complete remission, one achieved partial remission and one was not followed up. The major complications associated with the PEB regimen included myelosuppression and gastrointestinal upset symptoms and no late toxicity was observed. **Conclusions** Preoperative or postoperative administration of PEB may be an effective and safe management modality for childhood endodermal sinus tumor. Nevertheless, further validation is warranted in prospective studies involving a larger sample size.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(2): 111-114]

Key words: Endodermal sinus tumor; Chemotherapy; Child

恶性生殖细胞瘤 (malignant germ-cell tumors) 在儿童较少见, 占 15 岁以下儿童恶性肿瘤的 2.9%^[1], 主要发生于生殖腺及中线附近的生殖腺外组织。其中较常见的是内胚窦瘤 (endodermal sinus tumor), 又称卵黄囊瘤 (yolk sac tumor), 约占

所有生殖细胞瘤的 27.3%, 仅次于畸胎瘤^[2]。此瘤恶性程度高, 进展迅速, 容易复发及转移, 生存率较低。现将 2000 年 4 月至 2013 年 7 月我科收治的 12 例内胚窦瘤患儿的临床资料进行回顾性分析, 总结报告如下。

[收稿日期] 2013-08-13; [接受日期] 2013-11-29

[作者简介] 张桢, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 唐锁勤, 男, 主任医师, 教授。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2000年4月至2013年7月我院收治12例内胚窦瘤患儿，均经病理及免疫组织化学染色确诊。发病年龄：11例在1~3.3岁之间，1例11岁。原发部位：5例为睾丸，1例为卵巢，5例为骶尾部，1例为膈肌。根据 Brodeur 分期系统：I期2例，II期4例，III期2例，IV期4例。除1例III期患儿为复发，其余均为初治。IV期远处转移部位：肺2例、肺和肝1例、椎体1例，其中2例伴远处淋巴结转移。

肿瘤标志物：11例血清甲胎蛋白（AFP）术前均有不同程度的增高，数值为91.05~24200.00 μg/L，平均9890 ± 5997 μg/L；7例血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）不同程度升高，数值为20.18~77.09 μg/L，平均35 ± 15 μg/L。

患儿性别、发病年龄、发病至确诊时间、原发部位、首发症状、分期、治疗方法及转归等情况见表1。

况见表1。

1.2 治疗方法

采用手术与化疗相结合的治疗方法。2002年前采用VAC等化疗方案，2002年后采用PEB方案（参照POG 9049/CCG 8882）^[3]，难治性及复发患儿考虑加用TIC方案（参照COG AGCT0521）^[4]。12例患儿均经手术切除或化疗后行手术切除治疗，除1例仅采用单纯手术外，余11例均在肿块切除后半年内开始化疗，其中1例采用VAC方案，10例采用以PEB方案为主的化疗。具体治疗方法和化疗方案见表1~2。

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（CR）、部分缓解（PR）、病变稳定（SD）和进展（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^[5]。

1.4 随访

采取来院或电话随访方式，定期监测患儿的血清AFP及影像学表现。

表1 12例内胚窦瘤患儿的临床资料

序号	性别	发病年龄 (岁)	原发部位	首发症状	分期	肿瘤标志物	治疗方法	总体评估	生存期 (月)	治疗转归
1	男	1.7	右侧睾丸	睾丸包块	I期	AFP、NSE升高	手术	完全缓解	6	治疗结束随访中
2	女	11	右侧卵巢	盆腔包块	I期	AFP、NSE升高	手术+5疗程PEB	完全缓解	36	治疗结束随访中
3	男	3	右侧睾丸	睾丸包块	II期	AFP升高	手术+4疗程PEB	完全缓解	61	治疗结束随访中
4	男	2	右侧睾丸	睾丸增大	II期	无升高	手术+5疗程PEB	完全缓解	27	治疗结束随访中
5	女	2	骶尾部	骶尾部包块，伴排便困难	II期	AFP升高	手术+6疗程PEB+2疗程环磷酰胺+顺铂	完全缓解	66	治疗结束随访中
6	男	1	右侧睾丸	睾丸肿大	II期	AFP、NSE升高	手术+5疗程PEB	完全缓解	27	治疗结束随访中
7	男	1.5	左侧睾丸	睾丸肿大	III期	AFP升高	手术+6疗程PEB	33个月 后失访	33	失访
8	女	3.3	骶尾部	复发，排尿困难	III期	AFP升高	手术+化疗1周+52次放疗后复发+4疗程VAC	死亡	25	完成治疗约半年后死亡
9	男	1.7	骶尾部	骶尾部包块	IV期	AFP、NSE升高	手术+2疗程TIC+6疗程PEB	完全缓解	29	治疗结束随访中
10	女	3	骶尾部	骶尾部包块	IV期	AFP、NSE升高	手术+6疗程PEB	完全缓解	27	治疗结束随访中
11	女	1	骶尾部	骶尾部疼痛	IV期	AFP、NSE升高	3疗程PEB+手术+3疗程PEB+2疗程TIC	完全缓解	23	治疗结束随访中
12	男	1.6	右侧膈肌	精神不好	IV期	AFP、NSE升高	治疗中，目前为止4疗程PEB	部分缓解	4.5	目前治疗中

注：PEB方案（顺铂+依托泊苷+博来霉素）；VAC方案（长春新碱+放线菌素D+环磷酰胺）；TIC方案（紫杉醇+异环磷酰胺+卡铂）。

表2 化疗方案

化疗方案	剂量	给药时间
PEB 方案		
顺铂	20 mg/m ²	d1~5
依托泊苷	100 mg/m ²	d1~5
博来霉素	15 u/m ²	d1
VAC 方案		
长春新碱	2 mg/m ²	d1
放线菌素 D	0.015 mg/kg	d1~5
环磷酰胺	40~60 mg/kg (总量)	d1~5
TIC 方案		
紫杉醇	135 mg/m ²	d1
异环磷酰胺	1.8 g/m ²	d1~5
卡铂	500 mg/m ²	d1

注：化疗在肿块切除后半月内开始，每3~4周1疗程。

2 结果

12例患儿中，成功随访11例，1例Ⅲ期患儿于治疗33个月后失访。失访者不纳入分析范围。

2.1 疗效及生存率

根据WHO实体瘤疗效评价标准，随访成功的11例患儿中，9例达到CR，1例达到PR，1例死亡。具体如下：分期为Ⅰ期的2例患儿中，1例仅进行手术，1例术后行5疗程PEB方案化疗，均达CR；分期为Ⅱ期的4例患儿中，术后均进行4~6疗程PEB方案化疗，其中1例因考虑AFP下降速度较慢，再予2疗程环磷酰胺+顺铂方案化疗，均达CR；Ⅲ期1例，为复发患儿，7个月后行B超和CT检查发现盆腔肿瘤复发，接受52次放疗（具体不详）后肿瘤无明显缩小，并出现左下肢疼痛，后于我科予4疗程VAC方案化疗，半年后进展死亡，生存期为25个月（生存期为患儿开始治疗至死亡的时间）；分期为Ⅳ期的4例患儿中，2例术后各予6疗程PEB方案、2疗程TIC+6疗程PEB方案化疗，1例因肿块较大难以切除且伴远处转移，予3疗程PEB方案化疗后进行手术切除术，后进行3疗程PEB方案+2疗程TIC方案化疗，此3例均达CR，另1例因肿瘤较大无法切除且伴远处转移，已进行4疗程PEB方案化疗，对化疗较敏感，原发部位肿瘤体积已缩小50%以上，远处转移部位肿瘤已不明显，达到PR，欲择期进行手术切除术。截至2013年8月1日，共存活10例，生存期为4.5~66个月，中位生存期为26个月，其中随访超过5年的2例，超过2年的5例，血清AFP监测无异常。

12例患儿治疗转归见表1。

2.2 治疗相关毒副作用

患儿均可耐受其使用的PEB、VAC或TIC化疗方案的毒副作用。9例出现2~3级血液系统不良反应，2例出现1~2级胃肠道反应，2例出现心肌酶和（或）肝酶增高，经对症治疗均能恢复，无明显的肝肾功能及听力损害。未发现第二肿瘤及重要脏器功能障碍。

3 讨论

McKenney等^[6]研究发现，7个月至3岁为内胚窦瘤发病高峰，本研究中11例患儿发病年龄在此区间，与此结论相符。

性腺外内胚窦瘤多隐匿而不易发现，早期多无明显症状，病程短，进展快，发展到一定时期，则根据肿瘤发生的部位出现不同的症状，没有特异性的临床表现和体征，易发生早期血行转移^[7]。本研究中共6例此类患儿，5例原发部位为骶尾部，只有2例是无意间发现骶尾部外观异常而就诊的，另3例已分别出现骶尾部疼痛、排便困难、排尿困难，就诊时1例为Ⅲ期，3例为Ⅳ期，伴远处转移，均属晚期；另1例原发部位为右侧膈肌，仅表现为精神状态差，就诊时已属Ⅳ期，肿瘤较大难以切除伴广泛远处转移。因此应全面检查，高度关注性腺外内胚窦瘤的可能。

AFP是一种癌胚蛋白，目前已作为内胚窦瘤的标志物应用于临床，对该病的诊断与鉴别诊断、疗效观察、复发或转移监测有重要意义。但须注意，2岁以内的婴幼儿血清AFP可有生理性升高，需要结合此年龄段的正常值来判断^[8]。本研究中12例患儿除1例外，发病初期血清AFP均显著升高，经综合治疗后降至正常；1例患儿复发后AFP复升，再次接受化疗后AFP一直未降至正常，半年后进展死亡。11例随访成功的患儿，9例已完成治疗处于CR，血清AFP水平监测长期正常；1例目前处于治疗中已达PR，经过4疗程PEB方案化疗后AFP水平已降至正常。

NSE是烯醇化酶的一种同工酶，特异地存在于神经元、神经内分泌细胞和少突胶质细胞内，当有某些癌细胞浸润时，其血中浓度会增高，因此在临床中被用来作为某些肿瘤的标记物。本研

究中12例患儿中的7例血清NSE升高。

对于内胚窦瘤和含有内胚窦瘤成分的混合型恶性生殖细胞瘤,单纯手术切除效果不佳。Kurman等^[9]于1976年曾报道单纯手术治疗卵黄囊瘤的3年生存率仅为15%左右。近年来对于儿童内胚窦瘤,多采用手术联合化疗的治疗方法。目前,恶性生殖细胞瘤的手术切除和化疗的顺序大致遵循这样一个模式:对于较小的、非转移性并经影像学证明无转移的肿瘤先进行手术治疗;而对于大块、侵袭性或转移性的肿瘤则建议术前化疗,以防手术切除不彻底^[1]。自从顺铂应用到化疗方案中后,原发肿瘤切除的完整程度也在很大程度上影响着预后^[1]。本研究中随访成功的11例患儿,9例治疗结束处于随访中,均接受了先手术后化疗的治疗方法,均达到CR;1例为Ⅳ期,因肿瘤较大无法切除,且伴有远处转移,已进行4疗程PEB方案化疗,对化疗较敏感,原发部位肿瘤体积已缩小50%以上,达到PR,欲择期进行手术切除术;1例为Ⅰ期,手术后拒绝化疗,目前随访6个月,随访时间较短,需进一步观察。

对于化疗方案的选择,我科2002年以前使用VAC等化疗方案,但对于卵巢和性腺外组织的原发肿瘤效果不甚理想。1992年Marina等^[10]报道用VAC方案治疗进展的卵巢和性腺外恶性生殖细胞瘤的复发和进展率分别为47.37%和88.90%。本研究中2002年以前的1例患儿复发后使用4疗程VAC方案化疗,半年后进展死亡,病例数少,无法综合评判治疗效果,但可看出VAC方案对其晚期复发病例效果欠佳。自含有铂类药物的化疗方案广泛应用后,包括内胚窦瘤在内的恶性生殖细胞瘤的疗效和生存率明显改善。Cushing等^[11]报道应用PEB方案治疗150例恶性生殖细胞瘤患儿,6年无事件生存率达到 $(80.5 \pm 4.8)\%$,总生存率达到 $(86.0 \pm 4.1)\%$ 。国内李璋琳等^[12]报道,应用顺铂或卡铂治疗儿童卵黄囊瘤,2年无事件生存率可达到73.68%。近年来我科采用PEB方案化疗,对于难治性及复发患儿考虑加用TIC方案化疗。本研究中12例患儿,9例接受了4~6疗程PEB方案化疗,其中8例在化疗前或化疗后均接受了手术治疗,目前均达到CR,1例处于化疗中还未手术,达到PR,随访超过5年的2例,超过2年的5例,其中包括2例Ⅳ期患儿。另有1例Ⅲ期患儿,已结束6疗程PEB方案化疗,长期处于CR,

于33个月后失访。由此可见,采用PEB方案化疗取得了较满意的疗效。但Cushing等^[11]远期随访发现,顺铂会导致不同程度的肾损害(40%)和高频听力下降(11%)。本研究中应用PEB的患儿未出现明显的肾功能和听力损害,可能与病例少,随访时间短有关,有待进一步随访观察。

综上所述,血清AFP及影像学联合监测、合理应用手术联合化疗方案治疗是改善儿童内胚窦瘤预后的关键。手术联合PEB方案治疗儿童内胚窦瘤疗效较好,无严重并发症,但仍需积累更多病例进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups[J]. Ann Oncol, 2000, 11(3): 263-271.
- [2] Schneider DT, Calaminus G, Koch S, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols[J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 42(2): 169-175.
- [3] Rescorla F, Billmire D, Stolar C, et al. The effect of cisplatin dose and surgical resection in children with malignant germ cell tumors at the sacrococcygeal region: a pediatric intergroup trial (POG 9049/CCG 8882)[J]. J Pediatr Surg, 2001, 36(1): 12-17.
- [4] Children's Oncology Group. AGCT052: Treatment of recurrent or resistant pediatric malignant germ cell tumors with paclitaxel, ifosfamide and carboplatin[S]. Cure Search, 2008.
- [5] 张伟令,张谊,黄东生,等.儿童恶性生殖细胞瘤的综合治疗:7例报告[J].中国当代儿科杂志,2011,13(2): 163-164.
- [6] McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations[J]. Adv Anat Pathol, 2007, 14(2): 69-92.
- [7] 高阳旭,张宏武,刘宝富,等.小儿性腺外内胚窦瘤3例诊断与治疗分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2012,10(5): 231-234.
- [8] Blohm ME, Vesterling-Horner D, Calaminus G, et al. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age[J]. Pediatr Hematol Oncol, 1998, 15(2): 135-142.
- [9] Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases[J]. Cancer, 1976, 38(6): 2404-2419.
- [10] Marina N, Fontanesi J, Kun L, et al. Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988[J]. Cancer, 1992, 70(10): 2568-2575.
- [11] Cushing B, Giller R, Cullen JW, 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.
- [12] 李璋琳,赵强,阎杰,等.30例儿童卵黄囊瘤临床预后因素分析[J].中国肿瘤临床,2005,32(16): 948-950.

(本文编辑:邓芳明)