

· 临床经验 ·

儿童恶性生殖细胞瘤的综合治疗：7例报告

张伟令 张谊 黄东生 洪亮 王一卓 刘爱萍 李静 周燕

(首都医科大学附属北京同仁医院儿科,北京 100176)

[中图分类号] R737 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2011)02-0163-02

恶性生殖细胞瘤(malignant germinoma)主要发生于生殖腺及中线附近的生殖腺外组织,占儿童恶性肿瘤的3%^[1]。按国际组织学分类,以未成熟畸胎瘤、卵黄囊瘤(内胚窦瘤)常见。1970年以前采用单纯手术和放疗,患者5年生存率仅15%~20%^[2]。后来予以VAC方案即长春新碱(VCR)、放线菌素D(actinomycin D)和环磷酰胺(CTX)化疗后患者生存率获得改善^[3],加入含铂类药物治疗后患者生存率进一步提高,已获得75%以上的5年生存率^[4]。本研究通过分析总结我科7例儿童恶性生殖细胞瘤的临床特点和综合治疗效果,探讨其最佳的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象为经病理切片与免疫组化确诊为恶性生殖细胞瘤且诊治后获完整随访资料的7例患儿,其中女6例,男1例,年龄1.3~7.8岁(中位数5.7岁);其中未成熟畸胎瘤3例,卵黄囊瘤(内胚窦瘤)

3例,恶性混合型生殖细胞瘤1例。原发部位为卵巢2例,邸尾部及盆腔4例,鼻咽、鞍区1例。

根据 Brodeur 外科病理分期系统^[2],临床分期为II期(完整切除,镜下残留/包膜受累/淋巴结阳性)3例,III期(未完全切除,受累淋巴结>2 cm/胸腹水肿瘤细胞阳性)1例,IV期(远处转移)3例。1例肝转移,1例大网膜、膀胱转移,1例眶壁转移。

7例患儿术前均进行血清肿瘤标记物甲胎蛋白(AFP)定量测定(正常值<20 ng/mL),6例升高,数值为687~5552 ng/mL,见表1。

1.2 治疗方法

7例患儿均经手术切除,2例患儿拒绝化疗回家观察,5例患儿行术后化疗治疗。化疗采用:1)PEB方案:顺铂20 mg/m²,d1~d5;足叶乙甙80~100 mg/m²,d1~d5;博莱霉素(BLM)10 mg/m²,d1,d5。2)VBP方案:VCR 1 mg/m²,d1;BLM 10 mg/m²,d1,d5;顺铂20 mg/m²,d1~d5。两方案每3周重复交替治疗,共化疗6个周期。其中1例停化疗6月后复发,二次手术后又进行了6个周期化疗。

表1 患儿临床资料

编号	性别	年龄(岁)	原发部位	首发症状	分期	病理类型	血 AFP(ng/mL)
1	女	7.5	右侧卵巢	右下腹疼痛、腹部包块	II	未成熟畸胎瘤	1210
2	女	5	鼻咽、鞍区	鼻塞、流涕	IV(左侧眶壁转移)	卵黄囊瘤	1210
3	女	1.3	邸尾部	邸尾部肿物	III(手术残留)	卵黄囊瘤	1000
4	女	2.8	邸尾部、盆腔	排尿困难	IV(肝转移)	未成熟畸胎瘤	3.9
5	女	7.8	右侧卵巢	发热、腹痛	IV(大网膜肿块、 直肠前壁肿块、膀胱转移)	混合型恶性生殖细胞瘤	5552
6	男	1.8	邸尾部	排尿、便困难	II	卵黄囊瘤	687
7	女	11	邸尾部、盆腔	排尿困难	II	未成熟畸胎瘤	1210

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、部分缓解、无变化和进展。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]。

[收稿日期]2010-07-26;[修回日期]2010-10-08
[作者简介]张伟令,女,硕士,副主任医师。

2 结果

2.1 临床表现

2例原发于右侧卵巢患儿首发症状分别为右下腹痛、腹部包块及发热、腹痛;1例原发鼻咽、鞍区患儿首发症状表现为鼻塞、流涕,视力下降;4例骶尾部/盆腔畸胎瘤表现为骶尾部包块及排尿困难。

2.2 转归

2例患儿拒绝化疗,术后3月复发死亡。余5例患儿手术治疗后均接受术后化疗,治疗后原发部位肿瘤消退,首发症状好转。随访中位时间22.5月(15~36月),生存率为71%(5/7),其中1例(1/7)骶尾部未成熟畸胎瘤肝转移患儿,停化疗6个月后复发,二次手术后经规律化疗6个疗程,目前带瘤生存,余4例患儿(4/7)目前完全缓解。

6例患儿术后2周血清AFP均有所下降但未下降至正常,5例化疗1或2疗程后AFP降至正常,其中复发病例AFP又升至1000 ng/mL,经手术及化疗后降至正常。

2.3 毒副作用

患儿均可耐受PEB和VBP方案的毒副作用。约80%的患儿出现2~3级血液系统不良反应,无明显的肝肾功能及听力损害。

3 讨论

资料表明恶性生殖细胞肿瘤多见于女童^[1],本研究中7例患儿中6例为女童,与文献报道一致。该病好发部位多为性腺(包括睾丸、卵巢)以及性腺外组织(常见为骶尾部、纵隔、腹膜后、椎管内等)。从本研究看,性腺肿瘤有2例,骶尾部肿瘤有4例,因此,应高度关注骶尾部包块及性腺包块是否存在患生殖细胞瘤的可能。本研究中发现鼻咽部卵黄囊瘤(内胚窦瘤)1例,起病隐匿、临床表现不典型,因此,对于鼻咽肿物应警惕本病发生。

文献报道血清AFP测定对于含有卵黄囊成分恶性生殖细胞瘤具有诊断意义,并有助于判断肿瘤是否完全切除,以及早期发现肿瘤复发或转移^[5]。本组7例患儿除1例未成熟畸胎瘤外,血清AFP均显著增高。5例经综合治疗后降至正常,其中1例复发病例AFP复升,病情稳定后降至正常。不难看出AFP与恶性生殖细胞瘤的复发、转移密切相关。因此,血清AFP作为预警恶性生殖细胞瘤重要指标之一对该病的诊断、疗效观察及预后判断具有一定临床应用价值。

传统治疗恶性生殖细胞肿瘤手段为手术治疗,研究表明化疗逐渐成为必要辅助治疗手段^[6]。自BEP(或PVB)成为标准化疗方案后,恶性生殖细胞瘤的生存率明显改善,Muramaki等^[7]报道61例非精原细胞生殖细胞瘤的5年生存率为83.6%,Hinton等^[8]报道286例生殖细胞瘤经7.3年随访无进展生存率为58%,总体生存率为67%。本研究5例患儿均采用BEP/VBP化疗方案辅助治疗取得良好疗效,其中4例达到完全缓解,1例复发后经二次手术及辅助化疗仍取得满意疗效,至今带瘤生存,其中2例临床分期为IV期。本研究虽然随访时间较短,仍为治疗晚期患儿提供了一定的治疗经验。有国外文献报道,远期发现顺铂会导致不同程度的肾损害(40%)和高频听力下降(11%)^[4]。本组化疗毒副反应主要为粒细胞减少、胃肠道症状(如恶心、呕吐等)及脱发等,患者均可耐受且经对症治疗后均可恢复,未出现肾及听力损害,可能与病例少,随访时间短有关,有待进一步观察。

总之,及时完整切除肿瘤结合辅助化疗的综合治疗,可提高儿童恶性生殖细胞瘤疗效,改善患儿生存率。因单个医疗中心的病例数有限,故尚需多医疗中心的联合研究,以进一步提高疗效和减轻远期毒副作用。

[参 考 文 献]

- [1] 施诚仁. 小儿肿瘤[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007: 364-375.
- [2] Billmire DF, Grosfeld JL. Teratomas in childhood: analysis of 142 cases[J]. J Pediatr Surg, 1986, 21(6): 548-551.
- [3] 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.
- [4] Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, 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.
- [5] 蒋志涛,李朝铸,姜大朋,于有,郭俊斌,崔清波,等. 小儿骶尾部内胚窦瘤的治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(3): 231-232.
- [6] 于靖蓉,吴令英. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤的诊疗研究现状[J]. 癌症进展杂志, 2008, 6(3): 284-292.
- [7] Muramaki M, Hara I, Miyate H, Yamada Y, Kawabata G, Kamidono S. Advances in the management of non-seminomatous germ cell tumors during the cisplatin era: A single-institution experience[J]. Int J Urol, 2004, 11(9): 768-773.
- [8] Hinton S, Catalano PJ, Einbom LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial[J]. Cancer, 2003, 97(8): 1869-1875.

(本文编辑: 邓芳明)