文章编号:1000-5404(2012)18-1877-04

论著

卵巢恶性生殖细胞瘤患儿62例治疗结果分析

杨 超,王 珊,李长春,章 均,孔祥如,赵珍珍 (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科)

[摘要] **目的** 总结卵巢恶性生殖细胞瘤患儿的临床表现,综合治疗的效果,探讨其治疗策略。**方法** 回顾性分析我院肿瘤外科2001年1月至2009年12月收治的62例卵巢恶性生殖细胞瘤患儿临床表现、治疗过程及随访情况。**结果** 腹痛、腹胀为最常见临床表现。93.5%患儿血清AFP升高。33例患儿直接行手术+辅助化疗,27例患儿采用新辅助化疗+手术+辅助化疗治疗,2例Ⅳ期患儿未行手术。6例患者化疗无效进展死亡。全组3年总生存率为90.3%;Ⅰ/Ⅱ期患者3年生存率为100.0%,Ⅲ期为90.0%,Ⅳ期为71.4%,复发生存率为71.4%。48例青春期患儿中41例有规律月经周期,6例月经紊乱,1例需要激素替代治疗。**结论** 采用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瘤的疗效和生存率,对Ⅳ期、复发转移的恶性生殖细胞瘤患儿应探讨新的方案和增加剂量强度。保守手术后大多数患儿无需激素替代治疗。其远期生育能力尚需继续观察。

[关键词] 儿童;恶性生殖细胞肿瘤;化疗;生存率
[中图法分类号] R181.32;R730.5;R737.31 [文献标志码] A

Outcome of children with malignant ovarian germ cell tumor: a report of 62 cases

Yang Chao, Wang Shan, Li Changchun, Zhang Jun, Kong Xiangru, Zhao Zhenzhen (Department of Pediatric Surgical Oncology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical characteristics and treatment outcome of children with malignant ovarian germ cell tumor, and to investigate the therapeutic strategy. **Methods** Clinical manifestations, treatment outcome and follow-up data of 62 children with malignant ovarian germ cell tumor in our department from Jan. 2001 to Dec. 2009 were analyzed. **Results** Abdominal pain and abdominal distension were the most common clinical manifestations. Elevated alpha fetal protein (AFP) was observed in 93.5% patients. Surgery + adjuvant chemotherapy was applied in 33 patients. Twenty-seven patients received neoadjuvant chemotherapy + surgery + adjuvant chemotherapy, and 2 stage Ⅳ patients received chemotherapy alone. Six patients had poor response to chemotherapy and died of disease progression. The overall 3-year survival rate was 90.3%. 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. Forty-one out of 48 patients in puberty age had regular menstrual cycles, 6 patients had menstrual disorder, and 1 patient required hormone replacement therapy during the follow-up period. **Conclusion** The prognosis of malignant ovarian germ cell tumor is favorable. Surgery combined with platinum-containing chemotherapy can improve the efficacy and survival of the patients. Further investigation on novel and high-dose chemotherapy regimens is needed for the patients with stage Ⅳ, relapsed, and metastatic tumors. Sex hormone replacement therapy is not necessary for most patients received fertility-preserving surgery. The long-term potentia generandi of these patients needs further investigation.

[**Key words**] pediatrics; malignant ovarian germ cell tumor; chemotherapy; survival rate

Corresponding author: Wang Shan, E-mail: wangshan778@163.com

青少年及儿童卵巢病变并不多见,恶性生殖细胞瘤约占所有卵巢肿瘤的5%,占儿童肿瘤的1%[1-2]。卵巢恶性生殖细胞瘤常见于年轻女性,中位发病年龄为16~20岁,大约20%的病例见于青春期前[1,3]。卵巢恶性生殖细胞瘤分为两大类:无性细胞瘤及非无性细胞瘤。国外文献报道以无性细胞瘤多见[4],国内以内胚窦瘤及恶性畸胎瘤多见[5]。生殖细胞肿瘤对化

[通信作者] 王 珊,E-mail: wangshan778@163.com

疗敏感,治愈率较高,早期病例治愈率可接近100%,晚期病例也接近75%[6]。治疗方法主要包括手术及化疗。近年来主张保留生育功能手术结合化疗以提高患者生存质量[7]。本研究回顾性分析我院收治的62例卵巢恶性生殖细胞瘤的临床表现及综合治疗效果,并探讨其最佳的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科2001年1月至2009年12月收治的住院卵巢肿瘤患儿共158例,选择出院诊断为卵巢恶性生殖细胞瘤患儿62例,均通过手术或超声引导肿瘤穿刺证实。病理类型按1973年世界卫生组织(WHO)的卵巢肿瘤组织学分类。肿瘤病理分型包括内胚窦瘤54例,恶性畸胎瘤6例,无性细胞瘤1例,胚胎性癌1例。统计资料包括患儿年龄、主要症状、体征、辅助检查、临床分期(COG分期系统)、治疗过程、手术方式及随访情况。该研究得到重庆医科大学伦理委员会批准。

1.2 化疗方案

化疗患儿均采用改良PVB化疗6~12个疗程。具体方案:Vincristine 1.5 mg/m^2,第1,7天;BLM 10 mg/m^2,第1,7天;Carboplatin 100 mg/m^2,第1~5天;每3周重复。

1.3 手术方式

患儿均采用保留生育功能手术,手术方式有患侧附件切除术+对侧卵巢活检、患侧附件切除术+大网膜切除术、患侧附件切除术+盆腔淋巴结清扫术。

1.4 疗效及毒副反应评价

按WHO疗效评价标准进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)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。

1.5 随访

随访至2011年12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。随访资料包括生存状态、化疗毒副反应及内分泌功能。

1.6 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,组间比较采用χ^2检验,Kaplan-Meier法计算全组生存率。

2 结果

2.1 临床表现

62例卵巢恶性生殖细胞瘤患儿年龄4个月至15岁,平均年龄7.8岁,中位年龄8.5岁。发病时间从2 h到3年,平均9个月。肿瘤部位左侧33例,右侧29例。最常见的临床为腹痛(51例,82.3%),其次为腹胀(36例,58.1%),腹水6例(9.7%),其他症状主要有恶心呕吐、便秘、排尿困难及发热,2例(3.2%)患儿表现为卵巢扭转。2例(3.2%)晚期患儿出现恶病质。少数患者出现性早熟、月经失调等。甲胎蛋白升高者58例(93.5%),HCG升高者2例(3.2%)。肿瘤直径3.3~18.0 cm,平均10.6 cm。初治55例,临床分期(COG分期系统):Ⅰ期12例,Ⅱ期16例,Ⅲ期20例,Ⅳ期7例;复发7例。

2.2 疗效

33例患儿(Ⅰ/Ⅱ期28例,Ⅲ期4例,局部复发1例)直接行手术切除肿瘤,术后行辅助化疗,32例患儿持续完全缓解,至今生存未有复发,1例(Ⅲ期)患儿后期病情进展死亡。其余患者行新辅助化疗4~6个疗程,其中15例患儿化疗后肿瘤缩小行手术切除获得完全缓解;2例Ⅲ期患儿行化疗后肿瘤缩小,家属不愿手术选择继续化疗;2例内胚窦瘤肺转移患者化疗后肺转移灶消失,行手术切除原发灶获得完全缓解生存至今;1例内胚窦瘤术前肺转移患儿化疗后肺转移病灶未消失,行卵巢肿瘤切除后再行肺部肿瘤切除术,获得完全缓解生存至今;1例恶性畸胎瘤腹腔广泛转移的患儿化疗后肝肾隐窝处残留,未做进一步治疗;1例内胚窦瘤伴多发转移患儿化疗后部分缓解,未行手术;1例盆腔多处复发患儿化疗后行手术切除复发病灶继续化疗获部分缓解;6例患儿化疗无效进展死亡(其中2例为内胚窦瘤盆腔和肝脏广泛转移,2例为内胚窦瘤双肺广泛转移,1例为内胚窦腹腔广泛转移,另1例为恶性畸胎瘤腹腔广泛转移)。

2.3 毒副作用

改良PVB方案的化疗期间毒副作用患儿均可耐受;约31%的患儿出现2~3级血液系统不良反应,经过对症处理后无明显严重感染及严重出血倾向。化疗期间无明显的肝肾功能损害。无因不良反应而死亡的病例。随访中1例出现肾功能异常,1例出现肺纤维化,无听力损害。

2.4 生存率

中位随访时间35(12~110)个月,3例患者失访,其中1例是治疗结束后完全缓解生存6个月失访,2例为生存1年后失访,失访患者生存时间以开始治疗到末次随访日,随访率95.2%。全组3年总生存率为90.3%;Ⅰ/Ⅱ期患者3年生存率为100.0%,Ⅲ期为90.0%,Ⅳ期71.4%,复发患者为71.4%(图1、2)。随访患儿均进行内分泌功能监测。48例青春期患儿均有女性第二性征发育,41例有规律月经周期,6例月经紊乱,1例需要激素替代治疗。随访患儿均尚未成年,未进行生育能力随访。

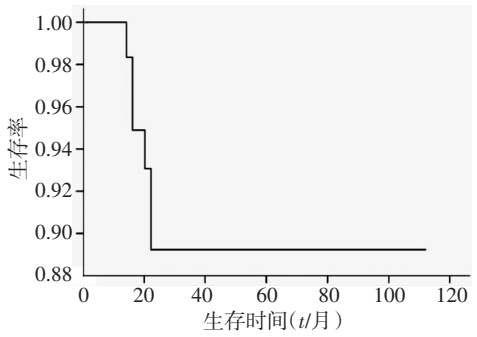


图1 62例卵巢恶性生殖细胞瘤患儿综合治疗后总生存曲线分析

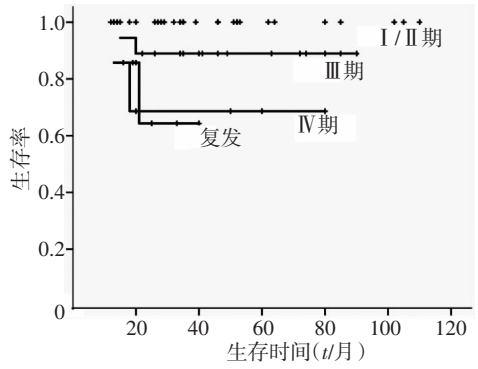


图2 不同分期卵巢恶性生殖细胞瘤患儿生存曲线分析

3 讨论

卵巢恶性生殖细胞肿瘤在儿童发病率不高,多无特异性症状。国外文献报道约92%的患儿首发症状为腹痛,47.5%的患儿表现为腹胀,其余症状包括发热、卵巢扭转、月经异常、泌尿道症状等[4,8]。我们发现该病最常见症状为腹痛及腹胀,分别占82.3%及58.1%,这些症状易与其他消化道疾病混淆,易被忽视,故接诊医师需提高对该病的认识及警惕,并结合辅助检查以提高该病诊断率。AFP对诊断生殖细胞恶性肿瘤特别是内胚窦瘤及恶性畸胎瘤意义较大,本研究组曾统计137例卵巢生殖细胞瘤患儿肿瘤标志物表达情况,发现51例内胚窦瘤患儿AFP均明显升高,未成熟畸胎瘤患儿也有不同程度升高[9]。但需警惕:我院恶性生殖细胞瘤病理构成以内胚窦瘤为主,对于其他类型的生殖细胞瘤如无性细胞瘤或胚胎性癌患儿,仅部分患儿AFP升高,此时需再结合其他肿瘤标志物如HCG检查,以提高诊断率[8]。

卵巢恶性生殖细胞肿瘤对化疗药敏感,采用目前综合治疗手段,5年总生存率可达75%~97%[4,10-11]。本研究中Ⅰ/Ⅱ期患儿均直接进行手术,手术后结合辅助化疗6~8个疗程,均获长期存活,其余患儿(除1例局部复发及2例Ⅳ期患儿)均采用术前新辅助化疗+手术+术后辅助化疗治疗模式,获得很好疗效。患者术前PVB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6~8疗程,3年生存率Ⅲ期为90.0%,Ⅳ期及复发患者均为71.4%。全部患儿3年总生存率为90.3%,略高于国内报道[5]。我们建议根据临床分期进行相应治疗,对于Ⅰ/Ⅱ期患儿采取手术+辅助化疗,对于Ⅲ/Ⅳ患儿采取术前新辅助化疗+手术+术后辅助化疗的治疗策略。

PEB方案是目前最常用的标准化疗。然而,该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%),这主要是由于顺铂的副作用导致[5,11]。卡铂是第2代铂类制剂,其作用更强,副反应更少,故我们采用了副作用较少的改良PVB方案,化疗效果确切,3年总生存率达到90.3%,在化疗过程中,仅31%的患者出现2~3级骨髓抑制,经过对症处理后均能耐受,化疗期间无并发严重感染。经过长期随访,仅1例患儿出现肾功能异常,1例出现肺纤维化。我们认为PVB方案的化疗效果确切且副作用较少,可作为卵巢生殖细胞恶性肿瘤的推荐化疗方案。

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。杨佳欣等[12]强调对于复发患者,积极争取再次肿瘤细胞减灭术,减轻肿瘤负荷,为术后的化疗奠定基础。在血清AFP水平降至正常范围后,继续2个疗程的巩固化疗。孙晓非等[5]认为对于化疗耐药或抵抗的患儿可采用更高剂量化疗以获得更高的缓解率。英国儿童肿瘤研究组采用JEB方案,5年EFS为87%[10],POG采用高剂量PEB方案6年EFS达(89.6±3.6)%,优于标准剂量的PEB方案[(80.5±4.8)%][11]。我们对于复发的患儿仍采用了标准剂量PVB化疗,本组7例复发患儿中有4例是局部复发,通过直接手术或化疗缩小肿瘤再次手术切除,术后继续化疗均生存;另3例复发患儿是转移性复发,1例化疗后完全缓解生存,2例化疗无效死亡,3年生存率为71.4%,低于国外报道,提示复发病例应采用更强的化疗方案。但目前对高危和难治复发的生殖细胞瘤化疗方案仍在探讨中,仍需更多临床实验观察其疗效及毒副作用。

手术仍是治疗儿童及青少年卵巢肿瘤的主要手段之一,保留生育功能及内分泌功能对其一生起着重要的作用。国内一些单位主张扩大范围的根治手术[13],但由于卵巢恶性生殖细胞瘤对化疗高度敏感,且基本都为单侧病变,因此,采用保守手术保留生育功能治疗已逐渐形成了共识。许多研究均证实保留生育功能手术不影响患儿预后,而且保留了卵巢功能,提高患者生存质量[14-15]。Gershenson等[16]报道了71例接受保守手术的恶性卵巢生殖细胞瘤患者中62例(87.3%)有正常月经周期,24例(33.8%)已经生育。本研究亦采取保留生育功能的手术方式,对患儿均保留对侧卵巢。全组患儿3年总生存率90.3%,与国外报道类似,随访中48例青春期患儿中41例有规律月经周期,

6例月经紊乱,1例需要激素替代治疗。虽然未能进行生育能力随访,我们仍认为保留手术有重要意义,不仅不影响患儿预后,且保留了生育功能,提高了生存质量。

本研究显示,对儿童卵巢恶性生殖细胞瘤使用含铂类的化疗方案可获得很好的疗效,对晚期及复发难治患儿应采取更强的化疗方案。保留生育功能手术不影响患儿预后生存,可提高患儿生存质量,推荐对卵巢恶性生殖细胞瘤患儿采取保留生育功能手术+辅助化疗的治疗方式。

参考文献:

[1] Sah S P, Uprety D, Rani S. Germ cell tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 121 cases from Nepal[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2004, 30(4): 303-308.

[2] Tewari K, Cappuccini F, Disaia P J, *et al*. Malignant germ cell tumors of the ovary[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(1): 128-133.

[3] Terenziani M, Massimino M, Casanova M, *et al*. Childhood malignant ovarian germ cell tumors: a monoinstitutional experience[J]. Gynecol Oncol, 2001, 81(3): 436-440.

[4] Cicin I, Eralp Y, Saip P, *et al*. Malignant ovarian germ cell tumors: a single-institution experience[J]. Am J Clin Oncol, 2009, 32(2): 191-196.

[5] 孙晓非, 杨群英, 甄子俊, 等. 44例儿童青少年恶性生殖细胞肿瘤综合治疗结果分析[J]. 癌症, 2006, 25(12): 1529-1532.

[6] Gershenson D M. Management of ovarian germ cell tumors[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(20): 2938-2943.

[7] Yoo S C, Kim W Y, Yoon J H, *et al*. Young girls with malignant ovarian germ cell tumors can undergo normal menarche and menstruation after fertility-preserving surgery and adjuvant chemotherapy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(1): 126-130.

[8] Biswajit D, Patil C N, Sagar T G. Clinical presentation and outcome of pediatric ovarian germ cell tumor: a study of 40 patients[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010, 32(2): e54-e56.

[9] Yang C, Wang S, Li C C, *et al*. Ovarian germ cell tumors in children: a 20-year retrospective study in a single institution[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2011, 32(3): 289-292.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 杨佳欣, 王含必, 沈铿, 等. 复发及未控卵巢恶性生殖细胞肿瘤的治疗[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(4): 273-276.

[13] 姜桦, 曹斌融. 儿童及青少年卵巢恶性肿瘤: 附74例临床分析[J]. 上海医学, 2003, 26(11): 836-839.

[14] Tangir J, Zelterman D, Ma W, *et al*. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary[J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(2): 251-257.

[15] Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, *et al*. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(3): 424-429.

[16] Gershenson D M, Miller A M, Champion V L, *et al*. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19): 2792-2797.

(**收稿**:2012-03-05;**修回**:2012-04-03)

(编辑 王 红)

(上接1865页)

一旦骤然撤药可能出现低血压、低血糖等肾上腺危象。肾上腺危象主要表现为肾上腺皮质激素缺乏所致的症状,如脱水、血压下降、体位性低血压、虚脱、厌食、呕吐、精神不振、嗜睡乃至昏迷。治疗原则为补充肾上腺皮质激素,纠正水电解质紊乱和酸碱平衡,并给予抗休克、抗感染等对症支持治疗。本例患者术前停用激素半年,可能存在继发性肾上腺皮质功能减退,虽然手术前后已行激素保护治疗,但停药后出现恶心呕吐、血压下降、脱水、昏迷、体温低、血象极高、无明显感染灶、对升压药不敏感时,应想到糖皮质激素低下、肾上腺危象可能。在排除严重感染后,应补液、抗休克治疗,查血浆皮质醇浓度、加用激素诊断性治疗,而无需剖腹探查。抢救时曾有医师想到停用激素的病史,但该并发症在临床上仅有少量报道,我们对此缺乏足够认识,直到患者回家自行服用激素,症状缓解才想到,应引起同道高度重视。

参考文献:

[1] 杨义生, 罗邦尧. 肾上腺危象[J]. 国外医学:内分泌学分册, 2005, 25(3): 214-215.

[2] 谢培凤, 商学征, 周晖, 等. 继发性肾上腺皮质功能减退并危象1例[J]. 疑难病杂志, 2009, 8(3): 178.

[3] Ahi S, Esmaeilzadeh M, Kayvanpour E, *et al*. A bulking agent may lead to adrenal insufficiency crisis: a case report[J]. Acta Med Iran, 2011, 49(10): 688-689.

[4] D'Silva C, Watson D, Ngaage D. A strategy for management of intraoperative Addisonian crisis during coronary artery bypass grafting[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012, 14(4): 481-482.

(**收稿**:2012-07-06;**修回**:2012-08-08)

(编辑 龙 亮)