维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)02－0202－03

畸胎瘤个体化治疗的临床研究

王 珊，李长春，蒲从伦，金先庆，谈必龙，梁绍燕

(重庆医科大学儿科学院肿瘤专科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨治疗畸胎瘤的个体化方法. 方法:自 2001 年 1 月至 2003 年 10 月,收治畸胎瘤 53 例:良性 40 例,恶性 13 例. 良性者治疗原则:针对每个体肿瘤制订手术方案,达到完整切除肿瘤、保存器官及功能的目的。恶性者治疗原则:术前新辅助化疗、择机手术、术后个体化化疗的综合方法. 结果:40 例良性者经手术治疗,除 3 例新生儿白蛋白低下者创口延期愈合外,其余 37 例创口Ⅰ期愈合. 所有 40 例均无大小便失禁、粪污、下肢功能障碍及复发等并发症发生. 13 例恶性者,5 例放弃术后化疗,8 例术后继续个体化化疗:中途失访 2 例,PR3 例,CR3 例。结论:个体化方法治疗畸胎瘤,尤其是针对每一恶性畸胎瘤开展个体化化疗方法对改善患儿生存质量、提高肿瘤治愈率有重要意义。

【关键词】畸胎瘤;治疗;化疗;手术

【中国图书分类法分类号】R730.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－11－28

Clinical research on the treatment of teratoma in individual patient

WANG Shan, et al

(*Department of Pediatric Oncology Surgery, College of Pediatrics, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the strategy of teratoma treatment in individual patient. *Methods*: 53 cases(40 benign and 13 malignant) with teratoma were admitted from January 2001 to October 2003. Benign teratomas were treated with individual operation process in order to resect the whole tumor and to keep the function of the organ. In malignant teratoma chemotherapy was given before operation, then, tumor resection, and individual chemotherapy after operation. *Results*: 40 benign cases treated with operation were all successful without complications except 3 newborn babies with low serum albumin and delayed wound healing. In 13 malignant cases, 5 abdicated chemotherapy and 8 succeeded continuously with individual chemotherapy postoperation. Until now: initial lose to follow－up 5 examples, midway lose to follow－up 2 examples, PR3, CR3. *Conclusion*: It's important that the individual treatment of teratoma, especially individual chemotherapy against malignant teratoma can improve quality of life and increase cure rate in children with tumor.

【Key words】Teratoma; Treatment; Chemotherapy; Operation

畸胎瘤是婴幼儿期较常见的肿瘤,大约占肿瘤疾病的 5%,良性畸胎瘤以手术切除为主,恶性畸胎瘤在手术和化疗的综合治疗下效果较单纯手术明显提高。畸胎瘤发生在不同年龄、不同部位,以骶尾部、腹膜后及卵巢多见。针对不同个体及部位实施手术,尤其是针对相同肿瘤的不同个体实施个性化化疗对进一步提高肿瘤治愈率,改善生存质量有重要临床价值。本文对 53 例畸胎瘤开展了个体化治疗,分析如下。

作者介绍:王 珊(1963－),女,副教授,博士,
主要研究方向:恶性肿瘤治疗

基金项目:重庆市卫生局基金资助课题(基金编号 2002－2004)

1 资料与方法

1.1 一般资料

2001 年 1 月至 2003 年 10 月本科共收治畸胎瘤 53 例:男 12 例,女 41 例。年龄从 3 天至 15 岁,平均 3 岁 7 月。良性 40 例,恶性 13 例。腹膜后畸胎瘤 8 例、骶尾部畸胎瘤 24 例(外生性 18 例,内生性 6 例)、骶尾部内生性卵黄囊瘤 11 例、卵巢畸胎瘤 6 例、右侧卵巢卵黄囊瘤 2 例、颈部畸胎瘤 2 例。骶尾部外生性畸胎瘤多见于新生儿期入院,骶尾部内生性畸胎瘤及卵黄囊瘤婴幼儿期发病多见,卵巢畸胎瘤或卵黄囊瘤少年期(11 岁～15 岁)多见。

1.2 手术原则

1.2.1 腹膜后畸胎瘤 8 例腹膜后畸胎瘤中 6 例接受了治疗,6 例患儿均因腹胀、腹块入院,查体腹胀如鼓、季肋区饱满、肿块从季肋区经腹入盆,扪及最长径约 15cm,质偏硬、界

维普资讯 http://www.cqvip.com

清、无活动及压痛。B超、CT及静脉肾盂造影显示肿块位于腹膜后呈囊实性，将肾推压于肿块下后方，将脾脏或肝脏向上方推移，将肠曲向对侧前方推移并压迫肾输尿管，腹主动脉向对侧移位、肾动脉受压拉长变形。手术要点：取脐上2～3cm从腋前线至腹中线的经腹横切口，进入腹膜后，尽量放尽囊液以减小肿瘤体积而利于操作，紧贴瘤壁锐性为主分离肿瘤与周围的纤维性粘连，注意将紧贴于瘤体下后方的肾脏完整分离，仔细解剖被拉长变细绕行于瘤体下部与腹主动脉相连的肾动脉，保护肾血管蒂，位于肿瘤内侧的下腔静脉在肿瘤的分离中应小心避免牵拉撕裂。完整切除肿瘤、保存邻近脏器及血管。

1.2.2 骶尾部良性畸胎瘤 外生性囊实性畸胎瘤出生后即可发现骶尾部包块，内生性常常因下腹疼痛、便秘等入院，肛查可扪及骶前包块。磁共振检查有助于鉴别脊膜膨出、脊髓栓系。术前准确估计肿瘤上界水平对选择手术路径非常重要，婴幼儿由于骨顺应性好、肿瘤上界位于第4骶椎水平的肿瘤也可选择经尾后路倒V形切口路径进入。手术要点：切除尾骨、注意骶前肿瘤上极的骶中动脉的结扎，避免损伤紧贴肿瘤前方的直肠后壁及两侧的肛提肌。紧贴肿瘤分离，避免阴部神经损伤。完整切除肿瘤及尾骨，创腔关闭缝合、消灭死腔。修复肛提肌保存大便功能。

1.2.3 卵巢畸胎瘤 常因发现腹块入院，B超及CT检查对诊断有意义。手术原则：若为良性，尤其是双侧，解剖分离保存未受累的卵巢组织及输卵管；若为恶性，则完全切除加腹膜后淋巴结清扫及大网膜切除。

1.2.4 骶尾部内生性卵黄囊瘤 患儿常因肛周搔痒、解不出大便入院，肛查可扪及骶前包块，CT检查可明确病变范围，甲胎蛋白常持续性升高，B超引导下穿刺活检或手术活检确诊。治疗要点：由疾病分期及有无转移制定出术前的新辅助化疗方案，予3～4个化疗疗程，再行手术切除，术后继续辅助化疗1～2年。手术要点：经过手术前化疗，肿瘤最大径通常缩小至5cm内，经尾后路倒V切口一般能完全暴露并切除瘤体，注意瘤体周边坏死卫星病灶的切除，切缘在肉眼所见距肿瘤1～0.5cm的正常组织上，创面用平阳霉素冲洗。切除尾骨，保存肛门内外括约肌。

1.3 个体化化疗方法

每次化疗前均进行肝肾功、心电图、胸片、外周血像检查，评估患儿机体功能状况。检查甲胎蛋白，手术野B超或CT，了解治疗效果及肿瘤有无复发迹象。采用免疫组化法检查外周血中单个核细胞P-糖蛋白以了解机体对化疗药物的耐受性。结合肿瘤的病理类型及某种抗癌药物的作用靶点、效应值、及其主要毒副作用，再重新评定并修订出最适于患儿该阶段状况的化疗方案(包括药物、剂量、方式和时间的修改)进行本疗程治疗。化疗间期，配合免疫调节治疗。

2 结 果

6例腹膜后畸胎瘤术后4～5天胃肠功能恢复好，肾功能无异常，术后8～10天拆线，痊愈出院。病理报告均为良性畸胎瘤，其中4例为未成熟畸胎瘤，大量原始神经管存在，可见其它胚层组织及胚肝组织等。甲胎蛋白术后逐渐降低，其中1例术前5720μg/L，术后检查为530μg/L，术后1月为95μg/L，术后半年为28μg/L。术后随访腹部B超腹膜后无异常占位性瘤变，双肾无异常。本组仍在随访中。

骶尾部良性畸胎瘤24例，除3例新生儿伴肝功能中度损害、严重低蛋白血症，术后创口感染，经创面处理，补充白蛋白、血浆及保肝治疗后痊愈。其他术后10～14天拆线，随访最短者5月，最长者2年零1月，效果满意，无直肠瘘、大小便失禁、粪污及切口瘢痕增生，无创口感觉异常及双下肢功能障碍，无复发。

卵巢畸胎瘤，6例卵巢良性畸胎瘤手术中尽量保存了患侧正常的卵巢组织及输卵管，术后随访最长者约2年半，甲胎蛋白正常，B超提示子宫及右侧卵巢声像图无异常，女性激素无异常，第二性征发育正常。另外2例右侧卵巢卵黄囊瘤患儿，经右侧卵巢切除，1例术后继续化疗达PR，另1例术前腹腔广泛转移者术后拒绝化疗，20天后以大量腹水再次入院，最终放弃治疗，失访。

骶尾部内生性卵黄囊瘤11例，其中3例经术前确诊后接受了术前新辅助化疗，予环磷酰胺类、表阿霉素类、长春新碱类、铂类等依据个体化治疗方法行2～3个化疗疗程，肿块最大径分别从16cm、7cm、6cm缩小至4.9cm、5cm、4cm，甲胎蛋白从化疗前3000μg/L以上显著降低至500μg/L以下或正常。随后进行手术中切除的肿块送病检，2例在大片坏死组织中找到少许恶性畸胎瘤组织、1例全为坏死组织。11例中4例放弃术后化疗，失访。7例术后继续化疗。其中2例化疗1～2次后失访，另5例术后继续化疗，随访约2年，PR2例，CR 3例。接受化疗的患儿智力、发育、性格良好，与同龄儿无异。

3 讨 论

畸胎瘤起源于潜在多功能的原始胚细胞，亦称之为胚细胞性肿瘤，1962年Willis从概念上和组织病理学上给畸胎瘤下了这样的定义：畸胎瘤是一种由多种与发生部位无关的组织所构成的真性肿瘤。接病理组织学分类将畸胎瘤分为：良性畸胎瘤、含未

维普资讯 http://www.cqvip.com

成熟(胚胎性)组织的混合性畸胎瘤、恶性畸胎瘤。良性及混合性畸胎瘤有恶性倾向,恶性率随年龄呈上升趋势。发生部位与胎生学体腔的中线前轴或中线旁区紧密相连,故多见于躯体中线及其两旁,好发于骶尾部、纵隔、腹膜后以及卵巢、睾丸等部位。以新生儿、婴儿多见,女性多于男性[1]。

据统计发生于后腹膜的畸胎瘤占全部畸胎瘤的10%。本组6例中术后病理证实4例为未成熟畸胎瘤,并含胚层组织及胚肝组织,估计与术前甲胎蛋白显著高于正常而术后逐渐下降至正常有关。畸胎瘤具有产生甲胎蛋白的生物学特性,作为恶性畸胎瘤的生物学标记,对于诊断、疗效观察和预后判断有一定的价值。畸胎瘤术后2~5年随访甲胎蛋白及局部B超对于预后评估非常重要[2]。

尾骨Henson结是多能细胞集中的地区,因而,骶尾部好发畸胎瘤,约占全部畸胎瘤的40%左右,骶尾部畸胎瘤的预后与肿瘤的组织类型和发病年龄有关,年龄越大,恶变的机率越高。一般60%~70%为良性,预后好。10%~15%含有胚胎样组织或未成熟的基质成分,如在婴儿期发现并连同尾骨一并手术切除,预后仍较好。本组接受手术治疗的骶尾部良性畸胎瘤24例,近期疗效均满意。骶尾部畸胎瘤中另有10%~15%为恶性,单纯手术切除,几乎无长期存活病例,必须综合应用化疗。近年Marina报道恶性畸胎瘤经手术配合强化化疗后5年生存率可以达到60%~90%[3],本组接受了综合治疗的恶性畸胎瘤8例,2例中途失访,其他6例目前PR3例,CR3例。

恶性肿瘤是一种全身性、异质性疾病,抗癌治疗的过程中,存在着宿主(即患儿)、肿瘤特性(生物学特性及病理类型)和抗癌治疗(外界干预)三个方面。因此,需要针对某肿瘤个体的肿瘤特性、同时结合宿主的机能状况,恰当地施予综合治疗。我们在前期研究中应用RT-PCR方法及免疫组织化学方法检测多药耐药基因mdrl(multidrug resistance gene 1, mdrl)及其产物P-gp(P-glycoprotein, P-gp)的表达并结合MTT药敏实验提示了mdrl基因过度表达是儿童实体恶性肿瘤多药耐药的主要原因,了解到相同病理类型的不同个体,对化疗药物的反应性可有明显不同[4],肿瘤细胞又存在原发性及继发性耐药性,不恰当用药,继发性耐药性发生率明显增高[5]。为了解手术后长期化疗患者体内耐药性的动态变化,我们前期实验显示了肿瘤病人外周血单个核细胞与肿瘤细胞的P-糖蛋白含量有显著相关性,通过对肿瘤病人外周血单个核细胞P-gp含量测定间接反映患者肿瘤细胞对抗癌药物的耐受情况[6],为及时调整抗癌药物进行个体化化疗提供了理论依据,解决了长时期化疗的病人用药盲目性的难点,避免了化疗疗程中诱发耐药性而影响肿瘤治愈率。

在以上前期实验基础上,从2001年初对收治的恶性畸胎瘤开展了个体化化疗:首先予新辅助化疗,达到术前缩小瘤体、闭塞瘤体滋养血管、消灭全身微小瘤灶、形成瘤体与周围正常组织的假包膜,提高手术成功率,择机手术完整切除瘤体,保存周围脏器功能;同时,予术后辅助个体化化疗。在考虑肿瘤特性、宿主机能状况、外周血单个核细胞P-gp含量测定了解患者肿瘤细胞对抗癌药物的耐受情况及抗癌药的作用靶点及靶效应的时效、时相性及毒副作用的原则下,调整每一疗程的化疗方案,实现个体化化疗,间期进行宿主机能状况的生物调节治疗,对进一步改善患者生存质量、提高肿瘤治愈率有重要理论及临床价值。

参 考 文 献

[1] 沈镇宙,主编.肿瘤外科手术学[M].南京:江苏科学技术出版社,2001:269-271.

[2] 佘亚雄,主编.小儿外科学[M].北京:人民卫生出版社,1995:47-50.

[3] 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):2568-2572.

[4] 王 珊,金先庆,杨纯正,等.儿童实体恶性肿瘤多药耐药基因的表达[J].中华小儿外科杂志,1997;18(5):259-262.

[5] 王 珊,金先庆,杨纯正,等.mdr1基因转染K562细胞株的高效及安全性实验[J],重庆医科大学学报,2003;28(3):164-167.

[6] 张喜平,金先庆,王 珊,等.恶性肿瘤外周血细胞P-糖蛋白表达与肿瘤多药耐药相关性研究[J].重庆医学,2000;29(5):411-414.