

JEB方案治疗22例儿童卵黄囊瘤的临床疗效分析

何珂俊 袁晓军 张 勤 盛 琦

摘要 目的:探讨JEB化疗方案对儿童卵黄囊瘤的临床疗效。**方法:**2007年3月至2011年12月上海交通大学医学院附属新华医院收治的22例行JEB方案化疗的卵黄囊瘤患儿,分析年龄、性别、原发部位、Brodeur分期、肿瘤大小等因素对预后的影响。**结果:**在22例卵黄囊瘤患儿中,初发病例18例,复发4例;男性8例,女性14例,中位发病年龄为21.5(6~132)个月。4年总体生存(OS)率为(79.9±17.8)%,无事件生存(EFS)率(69.3±20.8)%。复发患儿再次缓解率达100%。**结论:**以JEB方案结合手术切除肿瘤能明显改善卵黄囊瘤患儿的预后,尤其对复发患儿有一定疗效。

关键词 卵黄囊瘤 化疗 疗效 儿童

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.15.012

Efficacy of Protocol JEB in 22 Children with Yolk Sac Tumors

Kejun HE, Xiaojun YUAN, Qin ZHANG, Qi SHENG

Correspondence to: Xiaojun YUAN; E-mail: xhxjyuan@hotmail.com

Department of Children Hematology and Department of Oncology, The Affiliated Xinhua Hospital of Shanghai Communication University Medical School, Shanghai 200092, China

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of protocol JEB in 22 children with yolk sac tumors. **Methods:** From March 2007 to December 2011, 22 child patients with yolk sac tumor were enrolled in the protocol JEB group. Prognosis related with the age, sex, Brodeur stage, tumor size, and primary patient site was analyzed. **Results:** Among 22 patients with yolk sac tumor, 18 were newly diagnosed and 4 relapsed after primary treatment. The group was composed of 8 males and 14 females. The median age was 21.5 (6 to 132) months. The four-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates were 79.9±17.8% and 69.3±20.8%, respectively. Children who relapsed had a 100% response rate to the protocol. **Conclusion:** The combination of protocol JEB and surgical resection can improve survival and have a certain effect on relapsed patients.

Keywords Yolk sac tumor; Chemotherapy; Efficacy; Children

卵黄囊瘤又称内胚窦瘤(yolk sac tumor, YST)是来源于胚胎期卵黄囊的恶性肿瘤,是儿童及青少年期最常见的一种生殖细胞肿瘤(germ cell tumor, GCT),约占所有GCT的23%^[1-2],发病部位常见于性腺(睾丸、卵巢)及性腺外组织(如骶尾部、纵隔、腹膜后、阴道等)。卵黄囊瘤预后相对较差、进展较快,易发生血液转移和淋巴转移。近年随着手术技巧的提高及JEB化疗方案的应用,其预后得到了一定程度的改善。现将本院采用手术联合JEB方案化疗的22例卵黄囊瘤患儿的临床疗效总结如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

22例患儿均为2007年3月至2011年12月于新华医院儿童血液/肿瘤科收治的病例,其中初发患儿18例,外院诊治后复发有4例。男性8例,女性14例,男女比例1:1.75。诊断时中位年龄为21.5(6~132)个月。按照发病部位分类,起源于卵巢6例,睾丸4例,腹腔和骶尾部共12例。临床主要表现为腹部膨

隆或肿块14例(63.6%),其次为排便习惯改变(4例),3例为阴囊或睾丸肿大,1例女性患儿以阴道流血为首发症状。所有病例起病时血清AFP均显著升高(131.50 μg/mL至>100 000 μg/mL),7例患儿β-HCG增高。

1.2 临床分期与诊断

根据Brodeur分期系统(表1),本组病例I期2例,II期2例,III期8例,IV期10例。根据术前影像学资料和手术切除标本的评估,4例为大于10 cm的巨大肿块,且均为女性患儿,肿块证实起源于卵巢;14例肿块大小5~10 cm,4例肿瘤小于5 cm。在22例卵黄囊瘤病例中,诊断时已经发生骨髓转移1例,骨骼累及7例,肺部转移9例,腹腔或盆腔广泛累及或腹水播散11例。按照病理类型分类,单纯卵黄囊瘤成分18例,含有卵黄囊瘤成分的未成熟畸胎瘤2例,含有卵黄囊瘤和其他恶性成分的混合型生殖细胞肿瘤2例。

1.3 治疗

22例患儿均给予手术切除和JEB方案化疗。16例患儿先行手术切除,组织病理确诊再进行术后化疗,6例患儿因肿块巨大或伴有远处转移,而施行肿块活检或予以术前化疗2~4个疗程再行手术切除,12例肿瘤原发灶得以完整切除,10例无法完整切除或术后影像学检查发现肿瘤残留,术后继续给予JEB方案化疗。1例患儿因广泛肺部转移,化疗结束后行肺部放疗。JEB方案具体药物和剂量为:依托泊苷120 mg/m²,静脉滴注,d1~3;卡铂600 mg/m²,静脉滴注,d2;博莱霉素15 mg/m²,静脉滴注,d3。总疗程6~8个周期,每个周期之间间隔21~28d,待外周血象恢复,肝肾功能正常时进行下一轮化疗。

表1 卵黄囊瘤的Brodeur分期

Table1 Brodeur staging of yolk sac tumors

分期	病变范围
I期	局部病灶,切缘阴性,无区域淋巴结转移
II期	有显微镜下残余病灶,肿瘤侵犯包膜或镜下有淋巴结转移
III期	肉眼可见残余肿瘤,肉眼可见的淋巴结转移(直径大于2cm)或在腹水或胸水中发现肿瘤细胞
IV期	病灶远处转移到肺、肝、骨骼、脑、远处淋巴结或其他部位

1.4 随访

随访日期截至2012年4月30日,中位随访时间为24(4~61)个月。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0统计软件,生存率估计采用Kaplan-Meier生存分析法。不同组间生存情况比较用双侧Log-rank检验。统计终点为无瘤生存、复发、死亡、失访。

2 结果

2.1 总体生存情况

22例病例中,有5例在随访过程中死亡(表2),均为III~IV期患儿,其中4例为女性。从明确诊断到死亡时间为2~19个月,分析死亡原因,2例为原发疾病进展,2例为化疗后的严重感染,1例为放弃治疗后死亡。早期死亡原因以化疗后骨髓抑制伴发的严重感染为主,且均为1岁以内婴儿,而后期死亡原因主要为疾病进展。值得注意的是,在22例患儿中,手术完整切除的12例患儿仅1例在随访过程中死亡,而肿瘤未能完整切除的10例患儿中,死亡4例,比例明显高于肿瘤完整切除的患儿。4例患儿在随访过程中出现肺功能异常,本组中未发现患儿因化疗出现听力受损。截至随访日期仍生存17例患儿中8例为完全缓解,7例为部分缓解,2例疾病稳定。4年总体生存(OS)率为(79.9±17.8)%,无事件生存(EFS)率(69.3±20.8)%。

2.2 不同因素对生存率的影响

对22例患儿资料进行统计分析,研究年龄(≤2岁和>2岁)、肿瘤是否完整切除、手术切除方式(I期或II期)以及肿瘤原发部位、大小和分期对生存率的影响。由于病例数较少,未发现以上因素对患儿的预后存在显著统计学差异(表3)。

表2 5例卵黄囊瘤患儿死亡情况分析

Table 2 Analysis of 5 dead child patients with yolk sac tumors

性别	年龄/月	随访时间/月	分期	完整切除肿瘤	死亡原因
女	6	6	III	是	化疗后肺部感染
男	10	2	III	否	化疗后骨髓抑制合并全身感染
女	12	18	III	否	放弃治疗
女	25	19	IV	否	疾病进展
女	132	5	IV	否	疾病进展

表3 各因素对卵黄囊瘤患儿生存率的影响

Table 3 Factors related to survival in child patients with yolk sac tumors

项目	4年EFS/%	P	4年OS/%	P
性别				
男	87.5	0.676	87.5	0.298
女	78.6		64.3	
发病年龄/岁				
≤2	75.0	0.944	83.3	0.956
>2	70.0		80.0	
分期				
I期+II期	100	0.351	100	0.459
III+IV期	68.4		78.9	
原发部位				
性腺(睾丸、卵巢)	70.0	0.863	80.0	0.937
性腺外(腹腔或骶尾部)	75.0		83.3	
完整切除肿瘤				
是	83.3	0.249	91.7	0.185
否	60.0		70.0	
手术方式				
一期手术	75.0	0.766	87.5	0.291
二期手术	66.7		66.7	
肿瘤大小/cm				
≤5	100	0.229	100	0.636
5~10	71.4		78.6	
>10	50.0		75.0	

3 讨论

卵黄囊瘤好发于婴儿期和青春发育期前后,发病部位婴儿期多在性腺外(骶尾部最常见),而青春期则多发于性腺。儿童期女孩发病率高,青春期则男性占明显优势^[1]。本组研究提示3例婴儿期患者中有2例发生于性腺外,2例青春期患儿皆发生于性腺(卵巢),同时儿童期女孩发病率高(12/20,占60%),与上述结论相符。McKenney等^[3]研究表明,在7个月时,儿童卵黄囊瘤发病率明显升高,7个月至3岁为发病高峰,本组病例中有15例的年龄在此区间内,与此结论相符。此外,Marina等^[4]发现,当发病年

龄>12岁时预后较差,本组病例中虽未纳入年龄>12岁的患儿,但2例青春期患儿预后较差(1例死亡,1例放弃治疗)。

卵黄囊瘤目前普遍采用 Brodeur 分期,发现其是影响卵黄囊瘤2年无事件生存率的独立预后因素^[5],病期越晚,生存率越低。本组研究中提示 I + II 期患儿 OS 率(100%)和 EFS 率(100%)分别大于 III + IV 期患儿的 OS 率(78.9%)和 EFS 率(68.4%),虽然两组无显著统计学差异,分析可能由于本组例数较少,且多为 III 或 IV 期,未达到统计学水平,但仍提示疾病分期越晚,生存率降低。值得注意的是即使 Brodeur 分期为 I 期的患儿,如果仅行手术切除肿瘤,仍有 10% ~ 25% 的病例发生复发;混有卵黄囊瘤成分的畸胎瘤若不能完全外科切除(如骶尾部肿瘤未进行尾骨切除),多可复发^[3],但复发后再化疗仍可达到完全缓解而长期生存^[6-7]。在本组 4 例外院治疗后复发的病例中,3 例为出生后 6 个月内的骶尾部畸胎瘤或卵黄囊瘤, Brodeur 分期均为 I 期。在手术范围方面,骶尾部的生殖细胞肿瘤推荐切除肿瘤以及整块尾骨,因有报道相对于不完整切除肿瘤有明显的预后差异^[8]。本组患儿采用的手术方式对预后无显著影响,亦可能由于本组病例大多为 III 期或 IV 期卵黄囊瘤患儿,在诊断时肿瘤体积已经较大或存在远处转移,给一期手术带来困难,但本研究结果同时提示在此情况下可以通过病理活检或生化辅助检查明确诊断后先行化疗,待原发病灶缩小后争取在二期手术将肿瘤完整切除,将有利于患儿的长期无瘤生存。

在化疗方面,目前较为常用的是 PEB 方案(顺铂+依托泊苷+博莱霉素),然而 Cushing 等^[9]长期随访发现使用 PEB 方案化疗后的生存患儿有 40% 存在不同程度的肾功能损害,11% 的患儿出现高频听力下降,主要与顺铂的肾脏毒性(损害肾近曲小管,损伤考蒂器)有关。Mann 等^[10]报道采用卡铂代替顺铂(即 JEB 方案),可降低化疗的不良反应,其 5 年的无事件生存率(event-free survival, EFS)为 87%,疗效与使用高剂量顺铂的 PEB 方案相似,但仍需注意博莱霉素对肺功能的影响以及卡铂对骨髓的抑制作用。本组研究中患儿 EFS 率(69.3±20.8)%,随访中仅 4 例出现肺功能异常,停止化疗后均明显好转。Mann 等^[11]对 137 例儿童颅外生殖细胞肿瘤(其中 107 例患儿罹患卵黄囊瘤)使用 JEB 方案化疗的研究中,发现有 14 例复发;使用 VAC 方案的 5 例患儿,有 3 例生存;使用含铂方案者 2 例均生存(其中 1 例为 JEB/VAC 交替方案);1 例姑息治疗及 3 例非 VAC 不含铂类药物治疗的患儿,均以死亡告终;3 例放疗患儿 1 例生存。因此对复发的患者采取含铂药物的继续化疗或使用 VAC 方案

能改善复发患儿的预后。对于复发的卵黄囊瘤而言, JEB 化疗方案疗效较高^[11]。本研究有 4 例患儿因外院治疗复发而采取 JEB 方案,均再次获得完全缓解,提示 JEB 化疗方案对复发患儿有一定疗效。

参考文献

- 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.
- Chen YS, Kuo JY, Chin TW, et al. Prepubertal testicular germ cell tumors: 25-year experience in Taipei Veterans General Hospital[J]. *J Chin Med Assoc*, 2008, 71(7): 357-361.
- McKenney JK, Wilson DB, Heerema-McKenney A, et al. 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.
- Marina N, London WB, Frazier AL, et al. Prognostic Factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16): 2544-2548.
- 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]. *中国肿瘤临床杂志*, 2005, 32(16): 948-950.
- Marina NM, 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.
- 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.
- Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, et al. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: A prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(7): 1943-1950.
- 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.
- Mann JR, 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*, 1999, 17(7): 2137-2143.
- Mann JR, Gray ES, Thornton GC, et al. Mature and Immature Extracranial Teratomas in children: The UK Children's Cancer Study Group Experience[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3590-3597.

(2012-04-02 收稿)

(2012-07-26 修回)

(本文编辑: 郑莉)