

儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤诊治的国际研究进展



全文二维码

茅君卿 李林洁 李民驹 蔡嘉斌 贺敏 熊洁妮 管忠海 王金湖

浙江大学医学院附属儿童医院肿瘤外科, 杭州 310052

通信作者: 王金湖, Email: wjh@zju.edu.cn

【摘要】 生殖细胞肿瘤是来源于原始生殖细胞的一组异质性疾病, 发病部位可为性腺, 也可性腺外。根据组织学特征分为畸胎瘤、恶性生殖细胞肿瘤、混合性生殖细胞肿瘤。目前国际上研究儿童生殖细胞肿瘤的主要协作组织有由美国、加拿大和澳大利亚组成的儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG) 和英国的儿童癌症与白血病研究组 (Children's Cancer and Leukaemia Group, CCLG)。本文针对儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤的临床分期, 危险度分组, 化疗方案及难治、复发性患儿治疗的国际研究进展进行综述。

【关键词】 生殖细胞瘤; 恶性肿瘤; 性腺; 解剖学; 组织学; 诊断; 治疗; 儿童

基金项目: 浙江省自然科学基金青年项目 (LQ20H160027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202103017-007

Recent advances of diagnosing and treating malignant extracranial germ cell tumors in children

Mao Junqing, Li Linjie, Li Minju, Cai Jiabin, He Min, Xiong Jieni, Guan Zhonghai, Wang Jinhu

Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Wang Jinhu, Email: wjh@zju.edu.cn

【Abstract】 Germ cell neoplasms are a group of heterogeneous diseases derived from primitive germ cells. Histological types are classified as teratoma, malignant germ cell tumor and mixed germ cell tumor. The major international collaborations for the study of reproductive cell tumors in children are Children's Oncology Group (COG) in the United States, Canada and Australia and Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) in the United Kingdom. This review summarized the latest international research advances in clinical stages, risk groups, chemotherapeutic regimens and managements of refractory and recurrent children with extracranial malignant germ cell tumors.

【Key words】 Germinoma; Neoplasms; Gonads; Anatomy; Histology; Diagnosis; Therapy; Child

Fund program: Youth Program of Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LQ20H160027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202103017-007

原始生殖细胞在胚胎发生过程中从卵黄囊经胚胎中线迁移到生殖嵴, 与生殖嵴的中胚层细胞组成睾丸或卵巢, 该迁移过程由 c-KIT 受体和干细胞因子介导。原始生殖细胞分子缺陷所致异常分化可导致生殖细胞肿瘤 (germ cell tumors, GCTs)。生殖细胞肿瘤是来源于原始生殖细胞的一组异质性疾病, 包括畸胎瘤、恶性生殖细胞肿瘤和混合性生殖细胞肿瘤。儿童颅外生殖细胞肿瘤可发生于性腺 (睾丸、卵巢) 或性腺外 (骶尾部、纵隔、腹膜后)^[1-2]。儿童恶性生殖细胞肿瘤 (malignant germ

cell tumor, MGCT) 在 15 岁以下儿童恶性肿瘤中约占 3.5%, 而 15~19 岁青少年中增至 13.9%^[3]。目前国际上研究儿童生殖细胞肿瘤的主要协作组织有由美国、加拿大和澳大利亚组成的儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG) 和英国的儿童癌症与白血病研究组 (Children's Cancer and Leukaemia Group, CCLG), 其中 COG 是由美国的儿童癌症组 (Children's Cancer Group, CCG) 和儿童肿瘤组 (Pediatric Oncology Group, POG) 于 2000 年组合而成。本文将针对儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤的临

床分期、危险度分组、化疗方案以及难治、复发性患儿治疗的国际研究进展进行综述。

一、肿瘤标志物研究进展

儿童生殖细胞肿瘤可分为畸胎瘤、恶性生殖细胞肿瘤和混合性生殖细胞肿瘤。儿童恶性生殖细胞肿瘤既往常用的肿瘤标志物是甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)和绒毛膜促性腺激素(β-HCG)。近年来研究的新肿瘤标志物是微小核糖核酸(micro RNAs, miRNAs)。

胎儿肝脏产生 AFP, 1 岁以内婴儿血清 AFP 水平升高与生殖细胞肿瘤无关, 但卵黄囊瘤可产生 AFP。大多数恶性生殖细胞肿瘤含有卵黄囊瘤的成分, 伴有 AFP 明显升高。血清 AFP 半衰期为 5 ~ 7 d。绒毛膜癌和一些生殖细胞肿瘤(精原细胞瘤和无性细胞瘤)及胚胎癌产生 β-HCG, 导致血清 β-HCG 水平升高。血清 β-HCG 的半衰期为 1 ~ 2 d。

miRNAs 是一种小的内源性非编码 RNA 分子, 大约由 21 ~ 25 个核苷酸组成。至今为止已经发现了 3 000 多个 miRNAs, 是重要的基因表达调控因子。癌细胞中也存在 miRNAs 异常表达。来自 miR-371-373 和 miR-302/367 簇的 miRNAs 在所有恶性生殖细胞肿瘤中都存在过度表达。miR-371a-3p、miR-372-3p、miR-373-3p 和 miR-367-3p 对儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤的诊断具有较高的敏感性和特异性, 有助于早期发现睾丸混合性恶性生殖细胞肿瘤的复发, 并通过脑脊液和血清标本的检查鉴别颅内恶性生殖细胞肿瘤和非生殖细胞肿瘤。在一项前瞻性多中心研究中, 血清 miR-371a-3p 水平被证明是 16 岁以上青少年和成人睾丸生殖细胞肿瘤敏感性、特异性均较优的生物标志物。

二、临床分期

儿童睾丸、卵巢和颅外性腺外生殖细胞肿瘤的 COG 分期标准见表 1^[4-6]。既往有文献报道青少年卵巢肿瘤可采用成人的国际妇产科学联合会

(Federation of International of Gynecologists and Obstetricians, FIGO) 的卵巢癌分期法^[7]。

三、危险度分组的研究进展

既往成人的国际生殖细胞分类共识(International Germ Cell Classification Consensus, IGCCC)根据肿瘤原发部位、转移程度和肿瘤标志物水平将恶性生殖细胞肿瘤分为三个风险组: 低危组、中危组和高危组^[4,8]。2015 年 COG 和 CCLG 联合组成的恶性生殖细胞国际联盟(Malignant Germ Cell International Alliance, MaGIC)按年龄、分期和病变部位进行危险度分组, 确定了预后较差的 3 个重要因素: 年龄 ≥ 11 岁、进展期病变、卵巢或性腺外原发性肿瘤。根据临床试验提出了一种新的危险度分层, 将原来的中危组(即标准风险组, standard risk, SR)分为两个亚组: SR 1 组为年龄 ≤ 10 岁的 COG II ~ IV 期所有部位肿瘤(睾丸、卵巢和性腺外); SR2 组为年龄 ≥ 11 岁的 COG II ~ III 期卵巢、II 期性腺外和 IGCCC 提出的低危睾丸肿瘤。高危组(预后不良组)包括年龄 ≥ 11 岁的 COG IV 期卵巢肿瘤、COG III ~ IV 期性腺外肿瘤和 IGCCC 的中、高危睾丸肿瘤^[5]。目前 COG 的儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤危险度分组方法见表 2。

四、治疗

(一) 治疗模式

各部位和不同分期的儿童颅外生殖细胞肿瘤治疗模式见表 3。男性睾丸与纵隔生殖细胞瘤和女性卵巢无性生殖细胞瘤对放疗敏感, 但放疗有晚期出现不良反应的风险, 在儿童颅外生殖细胞肿瘤较少应用。对放疗在儿童与青少年颅外生殖细胞肿瘤颅内转移和纵隔进展期恶性生殖细胞瘤中的应用目前已有报道^[9-10]。

(二) 手术治疗

1. 睾丸生殖细胞肿瘤 标准的手术入路是经腹股沟入路(也可以经患侧下腹部腹横纹平行切

表 1 不同部位儿童生殖细胞肿瘤的 COG 分期标准

Table 1 COG staging criteria of pediatric reproductive cell tumors at different sites

分期	睾丸生殖细胞肿瘤	卵巢生殖细胞肿瘤	性腺外生殖细胞肿瘤
I 期	完整切除; 经腹股沟或经阴囊高位结扎精索的睾丸切除, 淋巴结阴性	肿瘤局限于卵巢, 腹腔冲洗液肿瘤细胞阴性; 临床、影像学或组织学检查无卵巢外病变(伴有腹膜神经胶质瘤不影响肿瘤分期); 肿瘤标志物在半衰期后恢复正常	完整切除, 切缘阴性, 骶尾部畸胎瘤行尾骨切除
II 期	经阴囊活检; 阴囊或精索有镜下肿瘤残留; 或血清肿瘤标志物不能恢复正常	镜下残留或阳性淋巴结直径 < 2 cm; 腹腔冲洗液肿瘤细胞阴性; 肿瘤标志物阳性或阴性	镜下残留, 淋巴结阴性
III 期	腹膜后淋巴结受侵, 但无内脏或腹腔外受侵	肉眼可见肿瘤残留; 肿瘤阳性的淋巴结直径 > 2 cm; 临近脏器受侵(网膜, 肠管, 膀胱); 腹腔冲洗液肿瘤细胞阳性	淋巴结受侵, 肉眼可见残留病变, 或仅行活检
IV 期	远处转移, 包括肝脏	远处转移	远处转移

注 COG: 北美儿童肿瘤协作组

表 2 恶性生殖细胞国际联盟提出的儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤危险度分组

Table 2 Risk groups of pediatric extra-cranial malignant reproductive cell tumors according to the scheme of Malignant Germ Cell International Alliance

肿瘤部位	COG 分期	年龄 (岁)
低危组		
睾丸肿瘤	I 期	任何年龄
卵巢肿瘤	I 期	任何年龄
性腺外肿瘤	I 期	任何年龄
标准危险组 1		
睾丸肿瘤	II ~ IV 期	<11
卵巢肿瘤	II ~ IV 期	<11
性腺外肿瘤	II ~ IV 期	<11
标准危险组 2		
睾丸肿瘤(IGCCCG 低危组,AFP≤1 000 ng/mL,无转移)	II ~ IV 期	≥11
卵巢肿瘤	II ~ III 期	≥11
性腺外肿瘤	II 期	≥11
高危组		
睾丸肿瘤[IGCCCG 的中危(AFP >1 000 ng/mL, ≤10 000 ng/mL,无转移)或 高危(AFP >10 000 ng/mL 或有转移)]	II ~ IV 期	≥11
卵巢肿瘤	IV 期	≥11
性腺外肿瘤	III ~ IV 期	≥11

注 COG:北美儿童肿瘤协作组;IGCCCG:国际生殖细胞肿瘤协作组

表 3 儿童颅外生殖细胞肿瘤的治疗模式选择

Table 3 Selecting therapeutic modes of pediatric extra-cranial reproductive cell tumors

组织学与分期	治疗选择
成熟畸胎瘤	
非骶尾部	手术与观察
骶尾部	手术与观察
未成熟畸胎瘤	
I 期	手术与观察
II ~ III 期	手术与观察或化疗
性腺恶性生殖细胞肿瘤	
睾丸恶性生殖细胞肿瘤	
青春前期睾丸恶性生殖细胞肿瘤	
I 期	手术与观察
II ~ IV 期	手术与化疗
青春后期睾丸恶性生殖细胞肿瘤	参考睾丸癌的治疗
卵巢恶性生殖细胞肿瘤	
无性细胞瘤	
I 期	手术与观察
II ~ IV 期	手术与化疗
青春前期卵黄囊瘤和混合性恶性生殖细胞瘤	
I 期	手术与观察
II ~ IV 期	手术与化疗
青春后期卵黄囊瘤和混合性恶性生殖细胞瘤	手术与化疗
卵黄囊瘤和混合性生殖细胞瘤不能初期切除者	活检,然后化疗和手术
颅外、性腺外恶性生殖细胞肿瘤	
青春期的颅外、性腺外恶性生殖细胞肿瘤	
I、II 期	手术与化疗
III、IV 期	手术与化疗,或活检后化疗和手术
青春期的颅外、性腺外恶性生殖细胞肿瘤	手术与化疗,或活检后化疗和手术

口,切开腹外斜肌腱膜,暴露腹股沟管),高位控制精索血管,然后将睾丸提至手术视野。如果肿瘤标志物水平升高,则行根治性睾丸切除术,在腹股沟内环处高位结扎切除精索和有肿瘤的睾丸。如果术前肿瘤标志物正常,考虑为畸胎瘤,可以行肿瘤剝除术或术中切取肿块活检立即冰冻切片分析,以排除恶性肿瘤。如果发现是恶性肿瘤或非畸胎瘤,则行根治性睾丸切除术。既往将初次手术经阴囊入路切除睾丸定为Ⅱ期,认为局部复发的风险增加。最新研究表明,如果 AFP 水平恢复正常,经阴囊手术入路并在腹股沟高位切除精索的患儿可判定为Ⅰ期。目前 COG 方案建议对 CT 扫描发现的腹膜后淋巴结大于 2 cm 者进行淋巴结切取,如果存在肿瘤,定为Ⅲ期。对儿童睾丸生殖细胞肿瘤不需要行完全的腹膜后淋巴结清扫术。

2. 卵巢生殖细胞肿瘤 儿童卵巢肿块大多为良性囊肿。但如果肿瘤巨大,为混合性或实性,或伴有 AFP、HCG 水平升高,则应怀疑为恶性生殖细胞肿瘤。手术时应完整切除受累的卵巢和肿瘤,不应中断包膜,因为这将影响组织病理学分期。双侧卵巢受累时,新辅助化疗和延迟手术切除可能保留生育能力。在可行的情况下应切除肿瘤,保留未受累的生殖器官。当前 COG 儿童卵巢生殖细胞肿瘤的外科指南建议是:①收集腹水或在进入腹膜腔后进行细胞学检查;②检查腹膜表面,活检或切除任何异常区域;③触诊腹膜后淋巴结,取样任何硬结或肿大的淋巴结;④检查、触诊大网膜,去除粘连或异常区域;⑤对侧卵巢触诊检查,有异常部位予活检;⑥完整切除包含肿瘤的卵巢,如未受累则保留输卵管。

3. 骶尾部生殖细胞肿瘤 骶尾部 GCTs 的手术治疗需要完全切除肿瘤,包括尾骨切除,这是降低复发风险的必要步骤。肿瘤的血管丰富,有发生大出血的危险。手术前腹腔镜下骶中动脉结扎和间歇性远端主动脉阻断技术可减少出血。肿瘤的骶后部分切除可采用骶尾部倒 V 形切口。对于盆腔内或腹腔内肿瘤扩展的患儿,除了骶尾部切口外可能还需行开腹手术。如果行剖腹手术且有腹膜后淋巴结肿大的证据,则建议进行淋巴结取样、腹膜冲洗或收集腹水行肿瘤细胞检查。新生儿骶尾骨肿瘤大多为良性畸胎瘤,行包括尾骨在内的全部手术切除是必要的。由于卵黄囊肿瘤复发的概率可达 14%,因此需要持续检测 AFP 和超声成像检查随访。

4. 纵隔生殖细胞肿瘤 纵隔原发肿瘤的手术方法包括开胸术或胸骨切开术。尽管具有挑战性,但必须做到完全切除肿瘤。大多数纵隔 GCTs 在最初诊断时,肿瘤是不能切除的。试图切除与其他重要结构密切相关的肿瘤存在很大的风险,如果肿块压迫气管或血管,麻醉后可能导致心肺骤停。对于较大的肿瘤,应考虑进行初次活检(开放活检或经皮穿刺活检)以确定肿瘤性质。在这种情况下,术前化疗可显著降低肿瘤负荷。由于 GCTs 内部可能有多种组成成分,部分成分对化疗不敏感,故化疗后仍可能存在较大的肿块,但大部分患儿可在初次化疗后成功切除肿瘤。手术方式包括胸骨正中切开术或胸骨外侧切开术,应根据术前影像学检查结果有策略地规划。

5. 腹膜后生殖细胞肿瘤 大部分腹膜后 GCTs 为成熟或不成熟畸胎瘤。恶性生殖细胞肿瘤约占 15%。腹膜后 GCTs 有特征性影像学表现,包括钙化、脂肪密度、囊性区域等。如果影像学特征不明显且肿瘤标志物阴性,可行穿刺活检。腹膜后 GCTs 的治疗取决于就诊时的临床分期。对预计局部可切除病变应积极手术治疗;局部进展期不能切除的肿瘤可先行术前化疗,然后手术切除。但良性肿瘤对化疗无应答,只能手术切除。腹膜后畸胎瘤的治疗原则是完全切除肿瘤,但肿瘤体积巨大,与肾脏及腹膜后主要血管及其分支关系密切,手术中的困难是广泛的血管剥离和与相邻组织结构的分离,可能导致术中大量失血和肿瘤切除不完全。腹膜后肿瘤手术经腹部横切口进行,术中将结肠和脾脏向中线反折,暴露腹膜后,分离肿瘤周围,避免肿瘤包膜破裂。小心剥离肿瘤包裹的血管,防止切除邻近器官。一般来说,对于完全切除的成熟或未成熟畸胎瘤患儿不需要辅助治疗,但对未完全切除的未成熟畸胎瘤患儿可提供化疗,定期进行 AFP 评估和腹部超声检查。

(三) 儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤的化疗进展

在过去几十年里,以铂为基础的化疗取代早期的长春新碱、放线菌素和环磷酰胺(vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide, VAC)治疗方案后,儿童恶性生殖细胞肿瘤的治疗效果得到了明显改善^[7,11]。

COG 的前身儿童肿瘤组(POG)和儿童癌症组(CCG)对应用于成人患者的博来霉素、依托泊苷、顺铂(bleomycin, etoposide and cisplatin, BEP)方案进行了修改。成人 BEP 方案中的博来霉素为每个疗

程中每周一次,每次 30 mg/m²,共 3 次。为了避免化疗方案对儿童发育中肺的过度毒性作用,博来霉素在儿童患者的使用频率由每周一次降为每 3 周一次,即每个疗程使用一次,每次 15 mg/m²。这种减少博来霉素剂量的改良方案称为 PEB,以与成人 BEP 方案区别。POG 和 CCG 研究对儿童与青少年Ⅱ期睾丸和Ⅰ、Ⅱ期卵巢恶性生殖细胞肿瘤用 PEB 方案,6 年无病存活率达 95%,总存活率达 95.7%^[4]。

POG 和 CCG 协作组曾对儿童与少年高危组恶性生殖细胞肿瘤患儿采取标准剂量顺铂的儿童 PEB 方案(每个疗程顺铂总量 100 mg/m²)与大剂量顺铂的 HDPEB(每个疗程顺铂总量 200 mg/m²)的随机对照研究。4 个疗程后评估,对有残留肿块者行手术切除。切除标本中有恶性病变者接受额外两个周期的治疗。结果显示大剂量顺铂组与标准剂量顺铂组相比无瘤生存率提高,两组 6 年无病存活率分别为 89.6% 和 80.5%。但由于大剂量顺铂组的毒性致死比例较高,两组总存活率分别为 91.7% 和 86.0%,大剂量顺铂相关的显著毒性限制了其使用^[12]。

COG(AGCT01P1)曾研究环磷酰胺与顺铂、依托泊苷、博来霉素联合应用(cytosan,cisplatin,etoposide and bleomycin,C-PEb)对儿童高危恶性生殖细胞肿瘤的疗效。结果表明 C-PEb 方案可行,有良好的耐受性,但病例数较少,无法确定是否能改善高危 GCT 儿童的无事件存活率和总存活率^[13]。此外,COG 还对儿童中危额外恶性生殖细胞肿瘤(Ⅱ~Ⅳ期睾丸肿瘤、Ⅱ~Ⅲ期卵巢肿瘤、Ⅰ~Ⅱ期性腺外肿瘤或Ⅰ期性腺肿瘤复发)进行减少和压缩顺铂用量的研究,PEb 用药由 4 个疗程缩短为 3 个疗程,并将每个疗程 5 d 的用药时间缩短为 3 d。结果显示,4 年无瘤生存率下降,故本研究不支持减少和压缩顺铂用量^[14]。为了降低顺铂的长期毒副反

应,英国儿童肿瘤协作组设计了由卡铂替换顺铂即卡铂、依托泊苷联合博来霉素(JEb)的化疗方案。JEb 与 PEB 方案的无病存活率相似,但儿童对 JEb 方案的耐受性好,耳毒性和肾毒性较少^[15-17]。BEP、PEb 和 JEb 三种方案的用药比较见表 4。

化疗疗程:美国 COG 的 PEB 化疗方案为每个疗程 21 d,共 3~6 个疗程。英国的 JEb 化疗方案为每个疗程 21~28 d,完全缓解(肿瘤标志物正常,无残留肿瘤)后继续化疗 2 个疗程^[17]。

每个化疗周期应进行体格检查和肿瘤标志物测定,化疗 4 个疗程后进行评估,血清肿瘤标志物正常且所有影像学异常均已消除者为完全缓解,不需进一步化疗。影像学检查阴性但肿瘤标志物持续升高者为部分应答。如肿瘤原发部位或局部区域有残留的影像异常和(或)标志物下降,则为部分应答,需接受手术。手术后的治疗取决于组织学检查结果。如果切除标本无恶性病变(只有成熟或不成熟的畸胎瘤),则为病理学完全缓解,不需要进一步治疗。在切除标本中有恶性残留病变则为病理学部分缓解,接受额外两个周期化疗。化疗 4 个周期后肿瘤标志物持续性升高者为无应答。肿瘤增大 25% 以上、新病灶或肿瘤标志物增加者为疾病进展。

每个疗程前和结束后应测定血尿素氮和肌酐监测肾毒性。治疗前和治疗 4 个周期后应检查肾小球滤过率或肌酐清除率。如果出现异常,应定期复查。治疗前和 4 个周期后应监测肺功能或脉搏血氧测定和听力图(或脑干诱发反应)。

顺铂的最常见毒性是耳毒性、肾毒性和神经毒性。顺铂耳毒性是由于耳蜗毛细胞受损,最初往往导致高频听力丧失,随着时间的推移,顺铂的耳毒性逐渐加重,有时甚至在治疗结束后 2 年才诊断出听力损失。多达 50% 的患儿在用博来霉素后出现肺毒性作用,但大多数是可逆的。

表 4 成人 BEP、儿童 PEB 及儿童 JEb 化疗方案的对比

Table 4 Comparisons of adult BEP, pediatric PEB and pediatric JEb chemotherapeutic regimens				
方案	顺铂	卡铂	依托泊苷	博来霉素
成人 BEP 方案 (每个疗程 21 天)	20 mg/m ² , 第 1~5 天		100 mg/m ² ,第 1~5 天	30 mg/m ² ,第 1、8、15 天 (单次最大剂量 30 mg)
儿童 PEB 方案 (每个疗程 21 天)	20 mg/m ² , 第 1~5 天		100 mg/m ² ,第 1~5 天	15 mg/m ² ,第 1 天(单次 最大剂量 30 mg)
儿童 JEb 方案 (每个疗程 21~28 天)	600 mg/m ² (或:曲线下面积[AUC] 7.9 mg·mL ⁻¹ ·min ⁻¹),第 2 天		120 mg/m ² ,第 1~3 天	15 mg/m ² ,第 3 天(单次 最大剂量 30 mg)

注 6 月龄以下儿童剂量为计算值的 50%;6 月龄至 1 岁儿童剂量为计算值的 75%;12 月龄以下剂量按体重计算;博来霉素每次 0.5 mg/kg,依托泊苷每次 3 mg/kg,顺铂每次 0.7 mg/kg;BEP:博来霉素、依托泊苷、顺铂;PEb:顺铂、依托泊苷、博来要素;JEb:卡铂、依托泊苷联合博来霉素

过去对青少年常使用儿童的治疗方案。最近, MaGIC 对青少年男性额外转移生殖细胞肿瘤的治疗进行了研究。肿瘤原发部位为睾丸、腹膜后或纵隔,有淋巴结转移或远处转移者(按 COG 分期为Ⅲ或Ⅳ期)采用以铂为基础的化疗;按年龄分为儿童(0~11岁)、青少年(11~18岁)和青壮年(18~30岁)三组,选择11岁作为儿童和青少年之间的界限,18岁作为青少年和青壮年之间的界限;IGCCC 风险分层将患儿分为低风险组、中风险组、高风险组;结果表明,青少年男性转移性 GCTs 的预后比儿童差,建议对青少年患儿采用青壮年和成人的化疗方案,即 BEP 方案(每个疗程中博莱霉素每周1次,共3次),而不是用儿童的 PEB 方案(每个疗程只用一次博莱霉素)。

(四)难治或复发性恶性生殖细胞肿瘤的挽救性化疗

成人的难治或复发性 GCTs 挽救化疗方案包括二线的常规剂量化疗(conventional dose chemotherapy, CDCT)或大剂量化疗(high-dose chemotherapy, HDCT)、自体干细胞移植(autologous stem-cell transplantation, ASCT)^[18]。常规剂量的二线挽救性化疗方案有 VIP(依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂), VeIP(长春花碱、异环磷酰胺、顺铂), TIP(紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂)等,其中 TIP 是最常用的方案^[19-21]。

奥沙利铂是一种以铂为基础的化疗药物,与顺铂相比,具有不同的抗肿瘤活性谱。因此,奥沙利铂被用于对含顺铂治疗耐药的成人患者^[22]。有文献报道吉西他滨、奥沙利铂和紫杉醇(gemcitabine, oxaliplatin and paclitaxel, GOP)对顺铂耐药患儿有较好的疗效^[23]。

由于卡铂已被证明对儿童恶性生殖细胞肿瘤有效,且毒性反应比顺铂小,COG 的 AGCT0521 研究对 TIP 方案进行了修改,以卡铂替代顺铂。对儿童复发性或化疗耐药的额外恶性生殖细胞肿瘤患儿用紫杉醇、异环磷酰胺和卡铂(Taxol, ifosfamide and carboplatin, TIC)治疗^[24]。该研究结果表明, TIC 方案应考虑作为儿童复发性恶性生殖细胞肿瘤的一种抢救治疗选择,尤其是对年龄较小和已有化疗耳毒性的儿童患者。意大利有研究报道,对于复发/难治性生殖细胞肿瘤儿童可采用二线常规剂量化疗后手术切除残余肿瘤^[25]。

(五)放疗在儿童恶性生殖细胞肿瘤中的应用

对儿童颅内恶性生殖细胞肿瘤和额外生殖细胞肿瘤的脑转移,放射治疗结合化疗和手术是一种积

极的治疗方法。儿童原发性进展期恶性纵隔生殖细胞瘤采用化疗后手术、然后放射治疗巩固的综合治疗方法,有助于改善预后,确保长期生存。化疗、纵隔肿瘤手术后有残留者应行放射治疗。如果诊断时病变长径 > 10 cm 者化疗后达到完全缓解,也应行辅助放射治疗。化疗后反应不完全的患儿如果不能进行手术切除,则行放疗。为减少放疗的远期并发症,最近 COG 研究组进行了减少放疗剂量的相关研究。

综上所述,儿童生殖细胞肿瘤的治疗已取得重大进展。国际合作将发展标准化的分期、风险分层、治疗方法及新的临床和生物学见解,探索对于预后良好的患儿减轻治疗、对高危患儿强化治疗等新方法。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 茅君卿和李民驹负责研究的设计、实施和起草文章;李林洁、蔡嘉斌、贺敏、熊洁妮、管忠海进行病例数据收集及分析;王金湖负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood[J]. Hum Pathol, 1983, 14(6): 493-511. DOI: 10. 1016/s0046-8177(83)80004-5.
- [2] Shaikh F, Murray MJ, Amatruda JF, et al. Paediatric extracranial germ-cell tumours[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(4): e149-e162. DOI: 10. 1016/S1470-2045(15)00545-8.
- [3] Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006[J]. Cancer, 2010, 116(20): 4882-4891. DOI: 10. 1002/cncr. 25454.
- [4] Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study-Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(17): 3563-3569. DOI: 10. 1200/JCO. 2004. 01. 006.
- [5] Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(2): 195-201. DOI: 10. 1200/JCO. 2014. 58. 3369.
- [6] Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C, et al. Pediatric and adolescent extracranial germ cell tumors: the road to collaboration[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(27): 3018-3028. DOI: 10. 1200/JCO. 2014. 60. 5337.
- [7] Oltmann SC, Garcia NM, Barber R, et al. Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices? [J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(6): 1096-1102. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2010. 02. 069.
- [8] Frazier AL, Rumcheva P, Olson T, et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(4): 746-

751. DOI:10. 1002/pbc. 21304.
- [9] Göbel U, Schneider DT, Teske C, et al. Brain metastases in children and adolescents with extracranial germ cell tumor-data of the MAHO/MAKEI-registry [J]. *Klin Padiatr*, 2010, 222 (3): 140 – 144. DOI:10. 1055/s-0030-1249661.
- [10] Huang J, Tan Y, Zhen Z, et al. Role of post-chemotherapy radiation in the management of children and adolescents with primary advanced malignant mediastinal germ cell tumors [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183219. DOI:10. 1371/journal. pone. 0183219.
- [11] Ablin AR, Krailo MD, Ramsay NK, et al. Results of treatment of malignant germ cell tumors in 93 children; a report from the Children's Cancer Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9 (10): 1782–1792. DOI:10. 1200/JCO. 1991. 9. 10. 1782.
- [12] 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. DOI: 10. 1200/JCO. 2004. 08. 015.
- [13] Malogolowkin MH, Krailo M, Marina N, et al. Pilot study of cisplatin, etoposide, bleomycin, and escalating dose cyclophosphamide therapy for children with high risk germ cell tumors; a report of the Children's Oncology Group (COG) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(10): 1602–1605. DOI:10. 1002/pbc. 24601.
- [14] Shaikh F, Cullen JW, Olson TA, et al. Reduced and compressed cisplatin-based chemotherapy in children and adolescents with intermediate-risk extracranial malignant germ cell tumors; a report from the children's oncology group [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (11): 1203–1210. DOI:10. 1200/JCO. 2016. 67. 6544.
- [15] 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*, 2000, 18 (22): 3809–3818. DOI:10. 1200/JCO. 2000. 18. 22. 3809.
- [16] Depani S, Stoneham S, Krailo M, et al. Results from the UK Children's Cancer and Leukaemia Group study of extracranial germ cell tumours in children and adolescents (GCIII) [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 118: 49 – 57. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2019. 05. 001.
- [17] Frazier AL, Stoneham S, Rodriguez-Galindo C, et al. Comparison of carboplatin versus cisplatin in the treatment of paediatric extracranial malignant germ cell tumours; a report of the malignant germ cell international consortium [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 98: 30 –37. DOI:10. 1016/j. ejca. 2018. 03. 004.
- [18] Rashdan S, Einhorn LH. Salvage therapy for patients with germ cell tumor [J]. *J Oncol Pract*, 2016, 12 (5): 437–443. DOI: 10. 1200/JOP. 2016. 011411.
- [19] Sr LPJ, Einhorn LH, Williams SD. VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1986, 4 (4): 528 – 536. DOI: 10. 1200/JCO. 1986. 4. 4. 528.
- [20] Sr LPJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16 (7): 2500 – 2504. DOI: 10. 1200/JCO. 1998. 16. 7. 2500.
- [21] Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (27): 6549 – 6555. DOI: 10. 1200/JCO. 2005. 19. 638.
- [22] Perego P, Robert J. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77 (1): 5 – 18. DOI: 10. 1007/s00280-015-2901-x.
- [23] Seidel C, Oechsle K, Lorch A, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care-registry data from an outcomes research project of the german testicular cancer study group [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(4): 167. e21–e28. DOI:10. 1016/j. urolonc. 2015. 11. 007.
- [24] Pashankar F, Frazier AL, Krailo M, et al. Treatment of refractory germ cell tumors in children with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin; a report from the children's oncology group agct0521 study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(8): e27111. DOI: 10. 1002/pbc. 27111.
- [25] De Pasquale MD, D'Angelo P, Angelo P, et al. Salvage treatment for children with relapsed/refractory germ cell tumors; the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) experience [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (3): e28125. DOI: 10. 1002/pbc. 28125.

(收稿日期:2021-03-09)

本文引用格式: 茅君卿, 李林洁, 李民驹, 等. 儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤诊治的国际研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21 (12): 1134 – 1140. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785 - 202103017 - 007.

Citing this article as: Mao JQ, Li LJ, Li MJ, et al. Recent advances of diagnosing and treating malignant extracranial germ cell tumors in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21 (12): 1134 – 1140. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785 - 202103017 - 007.