

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.02.019

❖ 临床研究 ❖

儿童颅内原发性非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤治疗效果及预后影响因素分析

杨慧¹, 刘晓丽², 宋丽楠¹, 侯栋梁¹

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院放疗科, 北京 100038; 2. 沧州市妇幼保健院功能科, 河北 沧州 061600)

【摘要】目的: 探讨儿童颅内原发性非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤(NGGCTs)的治疗效果及预后影响因素。**方法:** 统计 85 例接受放疗颅内原发性 NGGCTs 的治疗效果并随访 2 年, 根据预后情况分为预后良好组与预后不良组, 单因素和 Logistic 回归分析比较两组患儿临床资料及治疗效果。**结果:** 放化疗后, 完全缓解、部分缓解、稳定及疾病进展的患者分别占 32.94% (28 例)、48.24% (41 例)、11.76% (10 例) 和 7.06% (6 例)。单因素分析发现, 预后不良组中年龄 ≤ 6 岁、全脑 + 局部放疗比例、治疗前肿瘤转移播散比例、绒毛膜癌、卵黄囊瘤/内胚窦瘤所占比例、接受 4 周期化疗比例均高于预后良好组 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 年龄、放疗范围、治疗前肿瘤转移情况、肿瘤病理学类型及化疗周期数是颅内生殖细胞瘤患儿治疗效果的独立影响因素 ($P < 0.05$)。**结论:** 放化疗是治疗颅内原发性 NGGCTs 的有效方式, 预后不良与年龄、放疗范围、治疗前肿瘤转移情况、肿瘤病理学类型以及化疗周期数相关。

【关键词】 颅内原发性非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤; 儿童; 预后; 影响因素

【中图分类号】 R739.41 **【文献标志码】** A

Analysis of therapeutic effect and prognostic factors of intracranial primary non-germinomatous germ cell tumors in children

YANG Hui¹, LIU Xiao-li², SONG Li-nan¹, HOU Dong-liang¹

(1. Department of Radiotherapy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038; 2. Department of Function, Cangzhou Maternal and Child Health Hospital, Cangzhou 061600, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic effect and prognostic factors of intracranial primary non-germinomatous germ cell tumors in children. **Methods:** 85 cases of children with primary intracranial NGGCTs who received radiotherapy were selected as the research objects. The children were followed up for 2 years, and they were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the prognosis. The clinical data of the two groups were compared, and the differences were analyzed by logistic regression. **Results:** After chemoradiotherapy, 28 patients with complete remission, 41 patients with partial remission, 10 patients with stable disease and 6 patients with disease progression, they were accounted for 32.94%, 48.24%, 11.76% and 7.06%, respectively. Univariate analysis showed that, the age ≤ 6 years old, the proportion of whole brain plus local radiotherapy, the proportion of tumor metastasis and dissemination before treatment, the proportion of choriocarcinoma, yolk sac tumor/endodermal sinus tumor, and the proportion of receiving 4 cycles of chemotherapy in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, range of radiotherapy, tumor metastasis before treatment, pathological type of tumor and number of chemotherapy cycles were independent influencing factors of treatment effect of children with intracranial germinoma ($P < 0.05$). **Conclusion:** Radiotherapy and chemotherapy is an effective way to treat primary intracranial NGGCTs. The poor prognosis of children is related to age, range of radiotherapy, tumor metastasis before treatment, pathological type of tumor and number of chemotherapy cycles.

【Key words】 Primary intracranial non-germinomatous germ cell tumors; Children; Prognosis; Influencing factors

颅内原发性生殖细胞肿瘤是一种罕见肿瘤, 好发于儿童和青年人, 峰值年龄段为 0 ~ 6 岁及 10 ~ 12 岁, 发病部位以松果体区、鞍区最为常见^[1-2], 主要临床症状表现为头痛、恶心呕吐、多饮多尿、嗜睡以及记忆力、视觉、听觉障碍等, 发病机制尚未完全明确, 分析与遗传及环境因素有关^[3-4]。颅内生殖

细胞肿瘤分为生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤 (non-germinomatous germ cell tumors, NGGCTs), 后者包括卵黄囊瘤/内胚窦瘤、绒毛膜癌、胚胎性癌、畸胎瘤 (成熟型和未成熟型) 以及混合生殖细胞肿瘤, 不同组织学类型预后差异较大^[5-7]。本研究以 85 例颅内原发性非生殖细胞瘤性生殖细胞

肿瘤患儿为研究对象,对其治疗效果及临床资料进行回顾性分析,探讨影响患儿预后的相关因素,以期提高该病的治疗效果,改善不良预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月于首都医科大学附属北京世纪坛医院放疗科接受放疗的 85 例颅内原发性非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤患儿为研究对象。入组标准:(1)经手术活检或手术切除,病理为颅内原发性非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤;(2)年龄 ≤ 14 岁;(3)均接受放化疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并肝脏疾病患儿;(2)合并其他恶性肿瘤患儿;(3)原发于中枢神经系统以外的生殖细胞肿瘤患儿。85 例患儿中男性 46 例,女性 39 例;年龄 1~14 岁,平均(6.23 \pm 4.17)岁。 >6 岁占 52 例,治疗前肿瘤未转移播散占 72 例,手术能全部切除 NGGCTs 占 30 例、部分切除占 37 例、无法切除占 18 例;病理类型为卵黄囊瘤占 17 例,绒毛膜癌占 15 例,未成熟畸胎瘤占 9 例,胚胎性癌占 17 例,混合性生殖细胞肿瘤占 27 例;病变部位位于松果体区的患儿 36 例,鞍区 28 例,松果体区并鞍区 10 例,松果体区并胼胝体 5 例,松果体区并双侧脑内 4 例,另有 2 例患者病变部位位于其他部位;化疗周期为 4 周占 29 例,6 周占 56 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属自愿参加试验并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 85 例患儿中 30 例行全部切除手术,37 例行部分切除手术,18 例患儿无法切除,无法切除患儿行手术活检以明确病理,术后采用直线加速器 6 MV X 线对患者进行放疗,每周 5 次,其中 55 例患儿行全脑全脊髓+肿瘤局部放疗,30 例患儿行全脑+肿瘤局部放疗,其中全脑放疗的放疗剂量为 30.6~36 Gy,全脑全脊髓放疗的放疗剂量为 23.4~36.0 Gy,肿瘤局部放疗总剂量 54~57.6 Gy。85 例患儿放疗后均接受化疗,均采用 EP 方案,即 1~3 d 顺铂(德州德药制药有限公司)25 mg/m²,1~5 d 依托泊苷(福建南少林药业有限公司)100 mg/m²,以 21 d 为 1 个疗程,根据患儿病理类型以及化疗的耐受程度,进行 4~6 个疗程的化疗。

1.2.2 疗效评估 放化疗结束后,根据 WHO 实体瘤疗效评价标准进行评效^[7]。完全缓解:经影像学诊断肿瘤完全消失;部分缓解:肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达 50% 及以上;病变稳定:肿瘤两径乘积缩小不超过 50%,增大不超过 25%;疾病进展:肿瘤两径乘积增大超过 25%。

1.2.3 预后及影响因素分析 对 85 例患儿进行为期 2 年的随访(截至 2020 年 1 月),根据患儿预后情况将其分为预后良好组($n=76$)、预后不良组($n=9$),其中预后不良组包括 2 年内疾病复发、死亡患者,统计并比较两组患者年龄、性别、肿瘤病理学类

型、病变部位、放疗范围、治疗前肿瘤转移播散情况、手术方式、化疗周期数。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计分析软件处理。计数资料以百分率[$n(\%)$]表示,比较采用 χ^2 分析或 Fisher's 精确检验,对存在差异的指标进一步进行 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 85 例患儿治疗效果及并发症情况

放化疗后疗效评估结果显示完全缓解、部分缓解、稳定以及疾病进展的患者分别占 32.94% (28 例)、48.24% (41 例)、11.76% (10 例)和 7.06% (6 例)。并发症发生情况:24 例(28.24%)患儿出现不同程度垂体前叶功能低下,主要表现为生长激素、皮质醇、性激素低于正常水平,1 例患儿术后出现中枢神经系统感染,2 例应激性溃疡,5 例患儿出血视力下降。

2.2 预后良好组与预后不良组患儿临床资料比较

两组患儿性别、手术方式、病变部位差异均无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组中年龄 ≤ 6 岁、全脑+局部放疗、治疗前肿瘤转移播散、接受 4 周期化疗患儿所占比例均高于预后良好组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);预后不良组患儿卵黄囊瘤、绒毛膜癌所占比例高于预后良好组,两组间肿瘤病理学类型差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 颅内原发性非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤治疗效果影响因素的 Logistic 分析

Logistic 回归分析显示,年龄、放疗范围、治疗前肿瘤转移播散、肿瘤病理学类型以及化疗周期数是治疗效果的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 不同预后组患儿临床资料比较[$n(\%)$]

资料	预后良好组 ($n=76$)	预后不良组 ($n=9$)	χ^2 /值	P 值
年龄(岁)			4.454	0.035
>6	45(59.21)	7(77.78)		
≤ 6	31(40.79)	2(22.22)		
性别			0.008	0.927
男	41(53.95)	5(55.56)		
女	35(46.05)	4(44.44)		
治疗前肿瘤转移播散			6.602	0.010
是	9(11.84)	4(44.44)		
否	67(88.16)	5(55.56)		
手术方式			2.920	0.087
全部切除	26(34.21)	1(11.11)		
部分切除	33(43.42)	5(55.56)		
无法切除	17(23.68)	3(33.33)		
肿瘤病理学类型			8.822	0.003
卵黄囊瘤	14(18.42)	3(33.33)		
绒毛膜癌	12(15.79)	3(33.33)		
未成熟畸胎瘤	8(10.53)	1(11.11)		
胚胎性癌	16(21.05)	1(11.11)		

续表 1

资料	预后良好组 (n=76)	预后不良组 (n=9)	χ^2 /值	P 值
混合性生殖细胞肿瘤	26(34.21)	1(11.11)		
病变部位			0.010	0.919
松果体区	32(42.11)	4(44.44)		
鞍区	25(32.89)	3(33.33)		
松果体区并鞍区	9(11.84)	1(11.11)		
松果体区并胼胝体	4(5.26)	1(11.11)		
松果体区并双侧脑内	4(5.26)	0(0.00)		
其他	2(2.63)	0(0.00)		
放疗范围			4.338	0.037
全脑+肿瘤局部	24(31.58)	6(67.67)		
全脑全脊髓+肿瘤局部	52(68.42)	3(33.33)		
化疗周期			4.744	0.029
4 周期	23(30.26)	6(67.67)		
6 周期	53(69.74)	3(33.33)		

表 2 颅内原发性非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤治疗效果影响因素的 Logistic 分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	2.668	0.721	6.012	0.003	9.250	3.583~19.780
放疗范围	2.937	0.839	6.810	0.001	11.338	7.118~31.093
治疗前肿瘤转移播散	0.578	0.088	2.981	0.038	1.517	0.523~4.558
肿瘤病理学类型	2.501	0.505	5.803	0.005	8.886	2.169~14.123
化疗周期	1.449	0.330	4.080	0.020	3.390	1.115~7.342

3 讨论

本研究发现 NGGCTs 病变部位为松果体区和鞍区的患儿最多,分别为 36 例(42.35%)和 28 例(32.94%),连欣等^[8]报道,颅内原发性 NGGCTs 常见部位是松果体区、鞍区,与本研究结果一致。治疗后,85 例患者疗效评估为完全缓解、部分缓解、稳定以及疾病进展的患者依次占比 32.94%、48.24%、11.76%、7.06%,即有 92.94% 的患者从治疗中获益,再次证实了放疗对于颅内原发性 NGGCTs 具有较好的治疗效果。张乐嘉等^[7]指出颅内生殖细胞肿瘤患者放疗后 1 年内无复发生存率为 93%,国际儿童肿瘤协会^[9]对接受放疗后的颅内原发性 NGGCTs 患者进行 1~2 年的随访发现,其存活率为 91.89%,均于本研究结果基本一致。

本研究 Logistic 回归分析显示年龄、放疗范围、治疗前肿瘤转移播散、肿瘤病理学类型以及化疗周期数是颅内原发性 NGGCTs 患儿放疗效果的独立影响因素($P < 0.05$)。分析原因可能:(1)年龄方面,本研究发现 6 岁以上患儿占仅 60%,可能与 6 岁以上患儿配合度及耐受性较好有关; (2)放疗范围方面,全脑全脊髓+肿瘤局部放疗效果更优; (3)肿瘤病理学类型方面,相较于其他几种类型,卵黄囊瘤和绒毛膜癌患儿预后较差。董晓书等^[10]发现,肿瘤病

理学类型与患儿总体生存期及无进展生存期相关。有研究^[11-12]指出放疗联合有利于降低放疗剂量、所见放疗照射体积在保证治疗效果的同时降低对患者垂体内分泌功能的影响。Fu 等^[12]也指出虽然放疗、放化疗联合均可有效治疗颅内生殖细胞瘤,但放化疗联合患者具有更高的总生存率及 3 年无病生存率。本研究中全部患儿均采用放化疗结合治疗,且进一步比较发现,化疗 6 周期的患儿预后优于化疗 4 周期者。本研究存在不足之处,由于样本量原因长期随访相对困难,本研究仅进行为期 2 年的随访,放疗用于治疗颅内生殖细胞瘤的长期疗效及预后相关影响因素仍需进一步探讨。

综上所述,放化疗是治疗原发性颅内 NGGCTs 的有效方式,预后不良与年龄、放疗范围、治疗前肿瘤转移情况、肿瘤病理学类型及化疗周期数相关。

参考文献

- [1] Lian X, Hou X, Yan J, et al. Treatment outcomes of intracranial germinoma: a retrospective analysis of 170 patients from a single institution [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(3): 709-715.
- [2] 周珍贵, 严红玲, 陈保国, 等. 原发性颅内生殖细胞肿瘤 125 例临床诊治分析 [J]. *临床外科杂志*, 2017, 25(9): 658-660.
- [3] 张巍, 赵伟伟, 高丽, 等. 颅内生殖细胞瘤放疗的研究进展 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(4): 248-252.
- [4] Breen WG, Blanchard MJ, Rao AN, et al. Optimal radiotherapy target volumes in intracranial nongerminomatous germ cell tumors: Long-term institutional experience with chemotherapy, surgery, and dose-and field-adapted radiotherapy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(11): 1-9.
- [5] 张传仓, 李燕, 关建中. 儿童颅内生殖细胞瘤 1 例诊治分析并文献复习 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2016, 21(6): 315-317.
- [6] 赵亚鹏, 张玉琪, 段虹宇, 等. 颅内生殖细胞肿瘤的个体化治疗 [J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(3): 260-264.
- [7] 张乐嘉, 赵雪臻, 肖娟, 等. 多学科协作对儿童原发颅内生殖细胞瘤 52 例的临床诊治及随访 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2018, 23(4): 178-183.
- [8] 连欣, 张福泉. 原发性颅内生殖细胞肿瘤的诊断和治疗 [J]. *协和医院杂志*, 2014, 5(2): 197-201.
- [9] Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors—Lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(12): 1661-1672.
- [10] 董晓书, 杨建, 韩一芑, 等. 儿童颅内原发性非生殖细胞瘤性恶性生殖细胞瘤的治疗及预后 [J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(8): 776-781.
- [11] 黄立敏, 雷竹, 曹雪, 等. 低剂量诊断性放疗联合化疗在诊治颅内生殖细胞瘤中的价值 [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(4): 270-275.
- [12] Fu H, Guo X, Li R, et al. Radiotherapy and chemotherapy plus radiation in the treatment of patients with pure intracranial germinoma: A meta-analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 43(9): 32-38.

(收稿日期: 2020-09-25)

修回日期: 2020-11-01