

· 指南与共识 ·

卵巢恶性生殖细胞肿瘤临床诊治中国专家共识*

中华医学会妇科肿瘤学分会, 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组**

DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2024.08.001

卵巢恶性生殖细胞肿瘤(malignant ovarian germ cell tumor, MOGCT)仅占所有卵巢恶性肿瘤的1%~5%,多发生于幼童和40岁以下年轻女性^[1-2]。MOGCT主要组织病理类型包括未成熟畸胎瘤(im-mature teratoma, IT),卵黄囊瘤(Yolk Sac Tumor, YST),无性细胞瘤(dysgerminoma, DG),胚胎癌(embryonal carcinoma, EC),非妊娠相关性绒癌(non-ges-tational choriocarcinoma)和混合性生殖细胞肿瘤(mixed GCTs)。

MOGCT起病通常为早期,多累及一侧附件,较少双侧肿瘤,大多数MOGCT对化疗极其敏感,因而年轻女性患者通常可以尝试保留生育功能。70年代后期,以顺铂为基础的联合化疗使恶性生殖细胞肿瘤的治愈率大幅提升,MOGCT的5年生存率可高达95%^[1],这些年轻的肿瘤患者得以长期存活。随后,研究者们逐渐认识到化疗的副反应及其对远期生存的影响,美国的监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库资料显示,在长期存活的年轻肿瘤患者中,睾丸肿瘤幸存者40年累积死亡率可高达23.3%,显著高于同年龄人群,其中12%是非肿瘤相关因素直接导致的死亡(SEER Cancer Statics Review: <https://seer.cancer.gov/csr/>)。因此,在保证肿瘤治疗效果的前提下,对患者进行危险分层,减少化疗药物及疗程从而降低毒副反应和远期影响,为这些年轻的肿瘤患者提供长期的医疗服务和全生命周期支持,是当代MOGCT诊治工作的重点。

MOGCT患者年龄跨度大,全程管理过程中不可避免地涉及到儿科、妇科、肿瘤科、生殖医学等不同领域,由于时间和空间变化的原因,使得不同领域的专家沟通相对困难,且不同领域专家对本病治疗理

念存在差异,加之本病发病率相对低,目前我国尚无针对MOGCT诊疗的指南或共识。因此,中华医学会妇科肿瘤学分会及中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组组织专家讨论并制定《卵巢恶性生殖细胞肿瘤临床诊治中国专家共识(2024年版)》,旨在进一步规范和指导MOGCT的临床诊治与长期管理,改善患者预后,提高长期生活质量。

1 定义及流行病学

MOGCT是除上皮性肿瘤外第二常见的卵巢恶性肿瘤,世界范围内年发病率为3.7/1000000^[2],通常发病年龄较年轻。WHO对年轻成人(Adolescents and young adults, AYA)的定义是小于等于39岁。MOGCT在所有AYA卵巢恶性肿瘤中高达80%^[3]。

2 诊断及病理学特征

MOGCT的临床表现缺乏特异性,可表现为腹痛、腹胀,闭经和(或)第二性征不发育等。除了部分无性细胞瘤,大多数MOGCT为I期局限于一侧卵巢,如肿瘤破裂,易发生盆腹腔内种植转移,且进展迅速。术前影像学检查包括盆腔超声、腹盆腔CT、胸片,如条件允许可考虑PET/CT检查及血清学肿瘤标志物,包括AFP、 β -hCG、NSE、LDH、CA125、CA199。血清AFP和 β -hCG分别是卵黄囊瘤和绒癌特异性的肿瘤标志物,对诊断及治疗效果评估和随访均有重要参考意义。

病理诊断方面,目前认为具有原始生殖细胞或胚外成分是MOGCT的重要标志。另外,一些与生殖细胞有关的恶性肿瘤性疾病,如鳞癌、腺癌以及原始神经外胚层肿瘤等,极为罕见,不在本共识中讨论。以下按照2020年WHO女性生殖道肿瘤分类对不同病理类型MOGCT进行阐述^[4]。

2.1 无性细胞瘤 是最常见的MOGCT,和精原细

* 基金资助:国家重点研发计划(No:2022YFC2704400);
中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(No:2022-I2M-C&T-B-023);
中央高水平医院临床科研业务费(No:2022-pumch-B-083)

** 通信作者 杨佳欣 Email: yangjiaxin@pumch.cn; 向 阳 Email: xiangy@pumch.cn; 孔北华 Email: kongbeihua@sdu.edu.cn

胞同源,发生率占卵巢恶性肿瘤的 1%^[5]。约 20% 的患者肿瘤为双侧性。大多数患者可能有 LDH 的升高,且与肿瘤大小正相关。肿瘤多为实性,表面常呈结节状或脑回状。镜下:肿瘤由典型的圆形或多边形细胞构成,呈片状或巢状排列,肿瘤细胞团之间有较薄的纤维间质分隔。约 5% 的无性细胞瘤镜下可偶见有滋养细胞的分化,但除血中 β -HCG 增高者外,一般对预后并无影响。免疫组化染色方面 SALL4、OCT3/4、CD117、D2-40 阳性,EMA、GPC3 阴性。分子特征方面无性细胞瘤可能有等臂染色体 12p 异常改变,25% ~ 50% 的肿瘤存在 c-KIT 突变^[6]。

2.2 卵黄囊瘤 是第二常见的 MOGCT,由内胚层样分化的胚外组织(卵黄囊/尿囊)或不成熟的胚体内胚层组织(肠、肝)、间充质等成分构成,以前也称内胚窦瘤。临床上通常伴有血清 AFP 的升高,肿瘤多为单侧,体积较大,切面质软、灰黄色,常有出血坏死,微囊结构呈蜂窝状。镜下:结构多样,可表现为微小囊状结构,囊被覆扁平或立方上皮;内胚窦样结构,特征性的标志是 Schiller-Duval 小体;实性结构,幼稚胚胎性实性上皮团索状;腺泡或腺管样结构;多囊状卵黄囊样结构;间质疏松黏液样结构;乳头状结构;大囊状结构;肝样结构,似肝癌;原始内胚层,似肠型上皮分化。这些结构混合存在,常以 2~3 种结构为主要成分,但也有少数病例仅有单一的镜下结构。免疫组化方面,SALL4、AFP、GPC-3 通常阳性,如有原始消化系统结构成分,CDX2、HepPar-1、TTF1 也可阳性。分子特征方面,70% 的卵黄囊瘤存在 12 号染色体异常,通常为 12p 等臂染色体^[7]。

2.3 未成熟畸胎瘤 畸胎瘤中如具有胚胎性组织成分,则称为未成熟畸胎瘤^[8]。胚胎组织成分主要包括原始或胚胎性神经外胚层,或分裂活跃的神神经胶质成分。未成熟畸胎瘤的发病率在卵巢畸胎瘤中占 3%,多为单侧,约 10% 对侧卵巢同时或后续发生成熟性囊性畸胎瘤^[9]。血清学方面没有特异的肿瘤标志物,一些未成熟畸胎瘤可能存在不成熟的肝样成分从而合并轻度的 AFP 升高,病理诊断时需注意是否合并卵黄囊瘤成分。肿瘤通常以实性为主,部分区域可呈多房囊性表现,可伴有出血、坏死,有成熟成分时可见毛发、油脂、牙齿、骨及软骨等。镜下肿瘤组织中存在胚胎性的神经外胚层成分,包括幼稚的神经管上皮和菊形团、富于细胞且核分裂活跃的神经胶质、胶质母或神经母细胞成分。免疫组化方面,SALL4、SOX2、GPC3 阳性,如果有不成熟的

肝样组织,AFP 染色也可能阳性。

根据原始神经上皮成分的含量对未成熟畸胎瘤进行分级,1 级为未成熟神经上皮组织病灶 1 个/任意低倍视野(4×10);2 级为 2~3 个未成熟神经上皮组织病灶/任意低倍视野;3 级为未成熟神经上皮组织 >3 个/任意低倍视野。按照二分类法,1 级又称为低级别,2 级和 3 级又称为高级别。未成熟畸胎瘤的级别对预后及治疗有重要指导意义。

2.4 胚胎癌 由类似胚胎干细胞的肿瘤细胞组成,来源于原始多能胚胎性组织,既能向胚体又能向胚外结构分化。通常有血清学 AFP 和 β -hCG 的升高。大体上胚胎癌多表现为囊实性包块内伴出血坏死。镜下:瘤细胞呈巢状或实性片状排列,可见腺样裂隙或乳头状结构。细胞呈明显多形性,胞质嗜双染,核大、位于中央,染色质呈泡状,含有一个或多个核仁,核分裂象常见。但是,单纯的胚胎癌非常罕见,多为混合性生殖细胞肿瘤的一种组分,当出现其他生殖细胞肿瘤成分时,则属于混合性生殖细胞肿瘤。

2.5 非妊娠性绒癌 该肿瘤极为罕见,与妊娠无关,由源自生殖细胞的细胞滋养细胞和合体滋养细胞增生而形成。近一半的患者可表现为性早熟,血清学检查 β -hCG 通常升高。肿瘤通常较大、实性,出血坏死通常较明显。镜下:可见单核的细胞滋养细胞和(或)多核的合体滋养细胞,后者免疫组化呈现特异的 HCG 染色阳性。短串联重复序列(short tandem repeat, STR)检测可用于鉴别是否为妊娠相关的绒癌。

2.6 混合性生殖细胞肿瘤 出现两种或以上恶性生殖细胞肿瘤成分时称为混合性生殖细胞肿瘤。各组分比例没有明确规定,但如果未成熟畸胎瘤合并的卵黄囊瘤或胚胎癌成分超过 3mm,则认为是混合生殖细胞肿瘤。

问题 1:什么情况需考虑 MOGCT?

推荐意见:儿童和 AYA 患者,存在卵巢来源囊实性肿瘤时需警惕 MOGCT(证据等级:Ⅲ,专家共识度:B)。

问题 2:应进行何种检查辅助诊断 MOGCT?

推荐意见:建议完善血清学肿瘤标志物检查,包括 AFP、LDH、 β -hCG、NSE、CA125、CA199、SCC。特异性肿瘤标志物升高对术前诊断有明确的提示意义,如 AFP、 β -hCG、LDH 升高,提示 MOGCT 可能,其中 LDH 明显升高提示无性细胞瘤可能,AFP 明显升高提示存在卵黄囊瘤成分, β -hCG 升高存在有胚胎癌和绒癌成分(证据等级:Ⅱ,专家共识度:B)。

影像学方面建议进行全身的评估,推荐完善胸腹盆增强 CT,如有条件可进行 PET/CT,尤其对于肿瘤负荷较大的患者,全身影像学评估对手术时机和范围等决策有重要的意义。对于 β -hCG 升高的患者,如存在肺转移需注意评估颅脑转移,建议完善头颅核磁(证据等级:Ⅱ,专家共识度:A)。

问题 3:不同病理类型的 MOGCT 免疫组化方面有何特点?

推荐意见:建议进行免疫组化染色辅助诊断,包括 SALL4、OCT3/4、D2-40、CD117、SOX2、CD30、PLAP、Glypican3、AFP、HCG 等。具体免疫组化特点见表 1。除绒癌以外几乎所有 MOGCT 免疫组化中 SALL4 均为阳性或部分阳性,因此 SALL4 是与卵巢其他恶性肿瘤鉴别的重要标志物之一(证据等级:Ⅱ,专家共识度:B)。

表 1 不同病理类型 MOGCT 常用免疫组化标志物及特点

	无性细胞瘤	卵黄囊瘤	未成熟畸胎瘤	胚胎瘤	非妊娠性绒癌
SALL4	+	+	+	+	-
CD117	+++	±	-	-	-
CD30	-	-	-	+	-
OCT4	+	-	±	+	-
PLAP	+	-	-	-	-
SOX2	-	-	+	+	-
D2-40	±	±	-	±	-
Glypican3	-	+	±	-	±
AFP	-	+	-	-	-
HCG	-	-	-	-	+

3 分期和危险分层

目前 MOGCT 没有独立的分期标准,按照国际妇产科协会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)卵巢上皮性癌的分期标准进行分期^[3]。影响预后的主要因素包括年龄、病理类型、期别、手术切净程度等。欧洲非卵巢上皮性肿瘤

指南提出>45 岁是 MOGCT 的危险因素^[3],恶性生殖细胞国际联盟(Malignant Germ Cell International Consortium, MaGIC)对儿童青少年生殖细胞肿瘤更加细化分析,认为起病年龄 ≥ 11 岁是预后不佳的危险因素^[10]。病理方面,无性细胞瘤的预后最好,混合生殖细胞肿瘤的预后较差,未成熟畸胎瘤如出现体层恶变预后极差^[10]。不同病理类型的 MOGCT 肿瘤复发和进展的风险不同,以无性细胞瘤作为参考基线,未成熟畸胎瘤的复发进展相对危险度(HR)为 3.15,卵黄囊瘤 HR 为 5.56,混合生殖细胞肿瘤 HR 为 10,原始神经外胚层肿瘤 HR 为 26^[11]。

由于 MOGCT 具有较高的异质性,预后也不尽相同,因而根据肿瘤危险度进行分层治疗的策略,减少低危患者的过度化疗,充分治疗高危患者降低复发风险,对保护年轻女性患者的器官功能、改善肿瘤预后,都有重要意义。MOGCT 的预后分层主要借鉴于国际生殖细胞癌协作组对睾丸生殖细胞肿瘤预后分层(International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG),在此基础上美国的 Memorial Sloan Kettering 癌症中心(MSKCC)提出了女性的危险分层(modified IGCCCG, mIGCCCG)^[12],将需要化疗的女性生殖系统生殖细胞肿瘤分为三类(表 2),MSKCC 的数据低中高危险型的 3 年 PFS 分别为 88%、78%、31%,3 年 OS 分别为 91%、80%、50%^[13]。后续其他组织的验证性回顾分析也显示该分层可较好地分患者预后,因而 mIGCCCG 也得到了大部分医疗组织认可和使用,NCCN 指南目前的推荐意见也按该分层,建议对低危患者进行 3 程术后辅助化疗,中高危 4 程化疗^[14]。

表 2 改良国际生殖细胞癌协作组(mIGCCCG)妇科恶性生殖细胞肿瘤风险模型

	低危	中危	高危
无性细胞瘤	除肺、淋巴结或腹膜转移外,无其他部位转移	肺、淋巴结和腹膜以外的转移	无 ^a
其他组织类型	除肺、淋巴结或腹膜转移外,无其他部位转移,且:AFP<1000ng/L, HCG<5000mIU/mL, LDH<1.5×正常上限	除肺、淋巴结或腹膜转移外,无其他部位转移,且 ≥ 1 项下列条件:AFP 1000~10000ng/mL, HCG 5000~50000mIU/mL, LDH(1.5~10)×正常上限	肺、淋巴结和腹膜以外的转移,或 AFP>10000ng/mL, HCG>50000mIU/mL, LDH>10×正常上限

AFP:甲胎蛋白;HCG:人绒毛膜促性腺激素;LDH:乳酸脱氢酶;a:mIGCCCG 认为无性细胞瘤危险度不高,无高危患者

问题 4:如何对 MOGCT 进行危险分层和预后评估?

推荐意见:建议参考 mIGCCCG 标准进行患者的危险分层,并采取相应的辅助治疗策略(证据等级:Ⅱ,专家共识度:B)。

4 治疗策略

MOGCT 治疗的总体原则是,手术切除所有病灶,尽可能保留生育功能,及时标准的术后化疗。治

疗前,应向患者和(或)监护人充分知情,告知治疗方式、预期效果、治疗导致的短期和长期毒性,以及总体预后情况。

4.1 早期 MOGCT 的治疗 约 60%~70%的 MOGCT 诊断时为 I 期病变,肿瘤局限于一侧卵巢,通常预后较好^[9]。对于儿童及 AYA 患者,局限于一侧卵巢的生殖细胞肿瘤,应进行保留生育功能的手术,影像学

没有提示淋巴结肿大可不行分期手术,术后根据病理和危险分层情况进行相应的辅助治疗。40 岁以上患者,如无生育要求,可按卵巢上皮性癌行肿瘤细胞减灭术,术后辅助化疗。

4.1.1 早期 MOGCT 的手术治疗 以往的 MOGCT 分期手术是按照卵巢上皮性癌的手术分期标准进行的。目前越来越多的观点认为,早期 MOGCT 不需要进行大网膜切除和淋巴结清扫。意大利的 MITO-9 研究^[15]和大样本的数据库研究^[16]表明,未进行大网膜切除和淋巴结清扫的不完全分期患者,复发率略高,但总生存没有差别。横断面研究也显示,临床上治疗年轻的 MOGCT 患者时,更倾向于不再进行全面的手术分期,儿童肿瘤协作组的 MOGCT 患者 97% 未进行淋巴结清扫,59% 未进行对侧卵巢活检,36% 未进行大网膜切除,这些患者的 6 年总生存率为 93%~98%;而切下的淋巴结或大网膜的病理标本检查中,大体检查淋巴结或大网膜如无明显肿大或可疑病灶,在镜下病理检查亦未发现肿瘤病灶^[17]。因而,目前临床上对于年轻的 MOGCT 患者的初治手术治疗,如术中检查确定无卵巢外转移,可以不进行大网膜切除和淋巴结清扫,对侧卵巢如外观正常亦可不进行活检^[9]。手术入路建议传统的开腹方式,完整切除患侧附件,严格避免手术中破裂导致的腹腔种植。目前缺乏微创手术对 MOGCT 预后影响的相关研究,由于微创手术肿瘤破裂腹腔内种植播散的可能性较高,如术前高度可疑为 MOGCT,通常不建议腹腔镜入路手术。如进行腹腔镜手术,应由有经验的妇科肿瘤医生实施,注意无瘤原则,完整切除患侧附件,并置于标本袋取出^[9]。

对于术前未怀疑 MOGCT 并已行病灶剔除手术或附件切除术的患者,术后病理诊断为 MOGCT 后是否进行二次手术有争议。对于病灶剔除或可能存在残留病灶的患者,二次手术有助于清除所有病灶,但由于大部分 MOGCT 对化疗反应良好,因此总体生存并无明显差异^[12],故二次手术的意义仍有待探究。目前 NCCN 指南建议,对于病灶剔除后病理证实为 MOGCT 的患者,需按照病理类型和是否有残留病灶及转移进行综合决策,对于无性细胞瘤和 I 级的未成熟畸胎瘤,完善影像学 and 肿瘤标志物检测均为阴性者,可考虑随诊;如为其他病理类型,术后影像学 and 肿瘤标志物均为阴性,可以不进行全面分期而直接化疗;而对于影像学可疑肿瘤残留或肿瘤标志物阳性的患者,建议全面分期后进行规范的化疗^[14]。对于含有卵黄囊瘤或胚胎癌等高危病理类型的患者,应尽快进行二次手术以便完成全面的手术病理分期。但临床实践中,由于二次手术可能难以及时进

行,可考虑先行一程化疗后再进行二次手术。

问题 5:临床高度可疑 MOGCT 患者,影像学评估后考虑为局限于卵巢的病变,建议何种手术治疗?

推荐意见:临床早期的 MOGCT 手术治疗建议进行开腹保留生育功能的手术治疗,腹腔镜手术的安全性尚无明确证据。手术范围包括肿瘤侧附件的完整切除、腹水细胞学、腹膜多点活检、可疑病灶切除,不必要进行大网膜切除、盆腹腔淋巴结清扫和对侧外观正常卵巢活检,大网膜活检的意义尚不明确。对于 40 岁以上无生育要求和非育龄期的女性,充分知情后,可按照卵巢上皮性癌进行分期手术,包括切除全子宫双附件、大网膜,淋巴结清扫以及腹膜多点活检(证据等级:II,专家共识度:B)。

问题 6:患者已进行卵巢病灶剔除或一侧附件切除手术,术后病理诊断为 MOGCT,是否需要再次手术分期?

推荐意见:首先进行影像学检查和肿瘤标志物检测。影像学建议完善胸腹盆增强 CT,有条件可行 PET/CT,肿瘤标志物至少包含 AFP、LDH 和 HCG 定量测定。根据病理类型采取的策略不同(图 1)。主要分为两种情况:(1)无性细胞瘤和 I 级未成熟畸胎瘤,影像学如无肿瘤病灶残留且肿瘤标志物阴性,可随诊观察;如任一或均阳性建议再分期手术,决定后续治疗;(2)除无性细胞瘤和 I 级未成熟畸胎瘤之外的 MOGCT 病理类型,如影像学 and 肿瘤标志物均(-),对于 2/3 级未成熟畸胎瘤,可考虑充分知情积极随诊,成人患者也可考虑直接辅助化疗,其他含有高危病理类型如卵黄囊瘤、胚胎癌、绒癌等成分时,可直接行辅助化疗,或再分期后辅助化疗;如影像学 and 肿瘤标志物任一或均阳性,建议尽快行再分期手术,如手术不能马上进行,或已发生转移不能切净,可考虑先行新辅助化疗,再进行二次手术,术后继续辅助化疗(证据等级:II,专家共识度:B)。

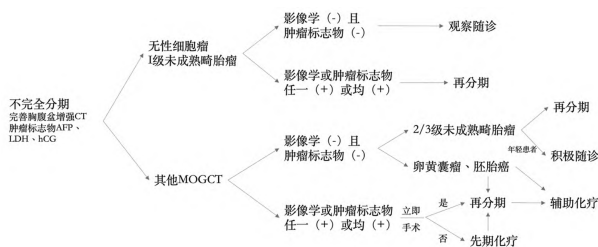


图 1 不完全分期术后的处理策略

4.1.2 早期 MOGCT 的术后辅助治疗 对于完成分期手术为 I 期并且低危的患者,包括 I 期的无性细胞瘤、I 级的未成熟畸胎瘤,术后可以不进行辅助治疗,采取定期随诊复查策略^[9]。在儿童未成熟畸胎瘤患

者对化疗相对不敏感,权衡利弊建议对于 I 期未成熟畸胎瘤的儿童患者,不进行术后化疗,而是积极随诊(active surveillance)^[18]。成人早期未成熟畸胎瘤是否化疗的一项随机对照研究 COG-AGCT1531

(NCT03067181)正在进行中,不化疗患者积极随诊的方式见表 3。北京协和医院对于未成熟畸胎瘤积极随诊患者预后研究表明, I 期 2/3 级畸胎瘤积极随诊的复发率与接受化疗的患者相仿^[19]。

表 3 积极随诊的时间间隔和检查内容

随访	就诊间隔	盆腔超声	血清肿瘤指标	胸片	胸腹盆 CT
1 年	每月	每 2 个月	前半年每 2 周之后每 1 个月	每 2 个月	术后第 1、3、12 个月
2 年	每 2 个月	每 4 个月	每 2 个月	每 4 个月	
3 年	每 3 个月	每 6 个月	每 3 个月	每 6 个月	
4 年	每 4 个月		每 4 个月	每 8 个月	
5~10 年	每 6 个月		每 6 个月	每年	

对于其他除上述情况外的早期 MOGCT 患者,建议术后进行辅助化疗。恶性生殖细胞肿瘤的药物治疗主要是含铂方案的多药联合化疗^[3]。1974 年肿瘤内科医生 Lawrence Einhorn 在治疗男性晚期睾丸生殖细胞肿瘤中使用含顺铂方案的联合化疗,即顺铂+长春新碱+博来霉素(PVB)方案,超过 70%的患者获得了临床缓解,自此恶性生殖细胞肿瘤治愈成为可能^[20]。20 世纪 80 年代,Stephen Williams 医生使用依托泊苷替代长春新碱,即 BEP 方案,也取得了很好的疗效。药物副反应方面 BEP 方案更低更可控^[21]。自此,BEP 方案成为恶性生殖细胞肿瘤的一线联合化疗方案,40 年来除了剂量上的调整,这一方案至今仍未被其他药物取代。目前的标准剂量及用法为,静脉输注顺铂 20mg/m² 第 1~5 天,依托泊苷 100mg/m² 第 1~5 天,静脉注射或肌肉注射博来霉素 30U 第 2、9、16 天,每 21 天为一个周期。其中博来霉素的使用需要重点关注,对于儿童,博来霉素可按照 15U/m² 进行计算,每次用量不超过 30U,使用期间需监测肺功能,主要应监测肺总量(TLC),记录博来霉素的累积剂量,<300mg 时发生博来霉素相关肺炎的风险<5%,而超过 400mg 时发生肺损伤的风险>20%,故通常认为不应该超过 400mg(现在使用单位 IU)^[22]。化疗过程中出现肺功能下降超过 20%或肺炎等并发症,应及时停药并与呼吸科医师共同诊治。

化疗疗程方面,根据 mIGCCCG 分层,除了无性细胞瘤可以进行不含博来霉素的 PE 方案化疗,其他类型的生殖细胞肿瘤都推荐进行 BEP 方案化疗。对中低危患者进行 3 程的 BEP 方案化疗,对高危的患者进行 4 程 BEP 方案化疗。标准化疗结束后需进行影像学 and 肿瘤标志物的评估,如果均阴性,则进行长期随访,如肿瘤标志物仍不正常/影像学仍有病灶,则考虑为肿瘤未控,改为二线 TIP 方案化疗或大剂量化疗及骨髓干细胞移植,详见后文难治性或复发性 MOGCT 的治疗部分。

问题 7:全面分期术后,什么情况可以不进行辅助化疗?

推荐意见:对于 I 期的无性细胞瘤和 I 期 1 级的未成熟畸胎瘤,目前普遍认可的意见是观察随诊(证据等级:Ⅱ,专家共识度:A)。对于 I 期不论何种级别的未成熟畸胎瘤的青少年患者,在充分知情同意下可进行密切监测、积极随诊(证据等级:Ⅱ,专家共识度:B)。

4.2 晚期/难治性及复发性 MOGCT 的治疗

4.2.1 晚期 MOGCT 的治疗 晚期的年轻患者,如果有一侧卵巢外观正常,仍可考虑实施保留生育功能的手术^[3]。手术的目标是满意的肿瘤细胞减灭,但是术后尽快开始化疗同样重要^[9]。新辅助化疗后实施中间型肿瘤细胞减灭术适用于肿瘤生长迅速、肿瘤负荷大,合并胸水、腹水、低蛋白血症等情况,或者呼吸循环不稳定、无法耐受麻醉的极高危及急重症且对化疗敏感的 MOGCT 患者,直接进行肿瘤细胞减灭手术可能会造成严重的并发症。可先进行 BEP 方案(或者顺铂/依托泊苷两药联合)的新辅助化疗,积极纠正患者一般情况后尽快进行肿瘤细胞减灭术。临床研究结果表明,新辅助化疗加中间型肿瘤细胞减灭术与直接进行肿瘤细胞减灭术相比,患者的肿瘤生存方面无明显差异,而副损伤显著减少,尤其是严重的Ⅳ、Ⅴ级并发症^[23]。但是,对于化疗相对不敏感的未成熟畸胎瘤,则应尽量直接进行减灭手术治疗。因此,晚期 MOGCT 患者的治疗决策还需根据患者状况、肿瘤类型和负荷情况进行个体化的评估和制定。

晚期 MOGCT 患者,除无性细胞瘤,基本都属于中、高危组,术后应进行 3~4 个疗程的 BEP 方案化疗。而对于危险程度高、复发可能大的患者,尤其是 2 程化疗后肿瘤标志物还未降至正常的,属于难治性 MOGCT,可考虑停用博来霉素或减量的基础上增加疗程数,或改为挽救方案化疗,推荐 TIP 方案(静脉输注紫杉醇 250mg/m² 第 1 天,异环磷酰胺

1500mg/m²第2~5天,联合美司钠解救,顺铂 25 mg/m²第2~5天,每21天为一周期),或VIP方案(依托泊苷/异环磷酰胺/顺铂)^[3,9],临床上通常在血清肿瘤标志物降至正常后再进行2程化疗巩固。

问题8:晚期MOGCT患者首选的治疗方式是什么?

推荐意见:对于能耐受手术并可切净的患者,应尽快直接进行肿瘤细胞减灭术,术后尽快进行辅助化疗(证据等级:II,专家共识度:A)。

问题9:晚期MOGCT患者什么情况可以进行新辅助化疗+中间型肿瘤细胞减灭术?

推荐意见:MOGCT通常不建议新辅助化疗,但对于初治的晚期卵黄囊瘤或胚胎癌患者,肿瘤生长迅速肿瘤负荷大,发生胸水、腹水、低蛋白血症情况,或者呼吸循环不稳定无法耐受麻醉,无法耐受直接进行肿瘤细胞减灭术,手术打击可能会造成严重的并发症,可以考虑新辅助化疗。疗程数应根据患者的一般情况进行再评估,有条件进行肿瘤细胞减灭术时应尽早行手术。新辅助化疗药物可以选择依托泊苷联合顺铂两药联合化疗以减少肺部毒性,术后再接受标准的BEP联合化疗(证据等级:II,专家共识度:B)。

4.2.2 MOGCT复发后的治疗 MOGCT的患者经过规范治疗是有望治愈的。对于复发性MOGCT的治疗仍然要以治愈为目标,包括手术、常规剂量化疗和大剂量化疗(HDCT)联合骨髓干细胞移植。具有手术条件的患者应当进行减瘤手术并努力切净。化疗方面通常采用美国印第安纳大学关于复发性睾丸癌挽救治疗经验^[24]。其中常规剂量化疗方案推荐使用TIP方案,其他方案可以考虑使用VIP方案(静脉输注依托泊苷 100mg/m²第1~5天,异环磷酰胺 1200mg/m²第1~5天,联合美司钠解救,顺铂 20 mg/m² IV第1~5天,每21天为一周期)或VeIP方案(静脉注射长春春碱 0.11mg/kg第1~2天,静脉输注异环磷酰胺 1200mg/m²第1~5天,联合美司钠解救,顺铂 20mg/m² IV第1~5天,每21天为一周期)。对于常规剂量化疗效果不佳的患者,可以考虑HDCT后骨髓干细胞移植。目前睾丸生殖细胞肿瘤HDCT方案有多种,包括卡铂/依托泊苷(在外周干细胞输注2个周期前的第5、4天和3天静脉输注卡铂 700 mg/m²,依托泊苷 750mg/m²)或TI-CE(第1天24h内静脉输注紫杉醇 200mg/m²,第2~4天异环磷酰胺 2000mg/m²,联合美司钠解救,每14天一程,进行2程,随后第1~3天静脉输注卡铂 AUC 7~8,依托泊苷 400mg/m²,每14~21天进行一次外周干细胞输注,共3个周期)。目前关于复发性睾丸癌二线治疗的III期随机对照研究TIGER(NCT02375204)显示,比较常规剂量化疗方案TIP与HDCT(TI-CE方案)后骨髓干细胞移植,HDCT的缓解率较常规剂

量化疗方案更高(5年总生存 53% vs 41%, $P < 0.001$)^[25]。但由于骨髓移植需要机构具有相应的条件,加之复发难治性MOGCT更为罕见,美国报道的女性复发性生殖细胞瘤复发患者进行HDCT及骨髓干细胞移植仅数十例^[26],我国这方面治疗开展的也极其有限。

问题10:复发难治性MOGCT患者应如何治疗?

推荐意见:复发性卵巢恶性生殖细胞肿瘤治疗非常棘手,但有一定的治愈机会,建议在充分减瘤基础上进行化疗,对于初治不规范导致的复发,尤其是未经BEP方案化疗的患者,可以考虑标准BEP化疗方案;如曾经规范BEP化疗的患者,可考虑二线TIP方案的化疗。对于复发难治性MOGCT,可考虑HDCT加骨髓干细胞移植(证据等级:II,专家共识度:B)。

5 MOGCT治疗中的女性生育力保护问题

随着对MOGCT保育治疗认识的不断深入和推广,年轻患者的保育治疗得到了长足的发展。关于MOGCT的回顾性队列研究显示,保育患者50%~92.7%月经可以正常来潮,治愈后成功妊娠率为23.2%~45.3%^[27-29],仍有提升的空间。虽然近年来研究者在减少化疗副损伤等方面做出了诸多努力,对于女性肿瘤患者生育力保护,临床上主要有三种方式,分别为冷冻卵子/受精卵、冷冻卵巢组织和化疗过程中使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)类药物^[30]。

目前尚无针对MOGCT卵巢功能保护的指南推荐意见,对于不同年龄段的患者,可采取的方式略有不同^[31]。冷冻卵子和冻胚都需要时间周期获取卵子,另外在我国冻胚需要法律认可的婚姻下才可进行,因此不适用于MOGCT患者,尤其是需要尽快进行化疗的患者。冷冻卵巢尤其适于青春期前又需要尽快化疗的患者,优点是肿瘤手术过程中就可以进行,肿瘤治愈5年后进行自体冷冻卵巢再移植,研究报道超过95%的患者卵巢功能可恢复,功能持续7年以上,已有超过130余例患者成功妊娠^[30]。因此美国肿瘤医师协会将卵巢冷冻作为年轻肿瘤患者生育力保护的主要推荐治疗^[31]。但是对于卵巢肿瘤的患者,需要特别注意冷冻的卵巢应除外肿瘤受累的问题,以避免再移植时导致肿瘤复发和播散。临床上尚无确切的证据证明卵巢癌患者冷冻卵巢和再移植的安全性,在我国由于保存问题等多方面因素,目前这种保育方式暂时难以在临床上广泛开展。

对于青春期后的年轻女性,化疗期间可以使用GnRH-a抑制卵巢的功能,从而降低化疗对卵巢细胞的杀伤,但是该治疗的效果仍存在争议^[31]。目前主要在乳腺癌领域有高级别的证据表明GnRH-a可有效地降低化疗对患者卵巢功能的影响,降低卵巢早

衰的发生率^[32]。治疗方式从第一个周期化疗前 1~2 周至最后一个周期化疗后 4 周,每 28 天注射一次 GnRH-a,化疗结束后 1 年评估卵巢功能,乳腺癌中使用和不使用 GnRH-a 组卵巢早衰发生率分别为 10.3% 和 44.5%^[32]。虽然 MOGCT 中尚无确切数据支持,但短期 GnRH-a 治疗的副反应可控,且治疗过程中患者闭经,可以减少化疗过程中血小板降低导致的月经量大及过度失血,因此可以向患者充分知情告知利弊后推荐使用。

虽然 MOGCT 的保育治疗已取得长足的进展,有关生殖功能和生育潜力的证据仍较匮乏,尤其是对于这些青少年肿瘤幸存者的远期婚姻、家庭、社会等实际问题研究不足。由于短期内的复发风险是最高的,妊娠建议推迟至治疗结束后 2 年^[9]。肿瘤医生应充分知情,告知保育后可能的月经、生育相关情况,开展长期随访,必要时请辅助生殖医师协助诊治和共同管理,尽量提供关于生育相关的支持。

问题 11: MOGCT 患者化疗时如何进行卵巢功能的保护?

推荐意见: MOGCT 任何期别的患者都可以进行保留生育功能的治疗,治疗前应向患者和家属充分知情。对于需要进行化疗的患者,建议根据患者的年龄进行卵巢功能保护的处理。对于青春期前的女孩,有条件的机构可以考虑卵巢组织冻存和再移植。对于青春期后的年轻女性,如不考虑卵巢组织冻存,可以充分知情后在化疗过程中进行 GnRH-a 抑制卵巢功能的治疗(证据等级: I, 专家共识度: A)。

总 结

恶性生殖细胞肿瘤曾经是恶性程度高、死亡率高的癌症之一,70 年代开始随着手术、化疗等治疗手段的研究改进,该肿瘤的治疗已经取得了很好的效果,且多数患者在肿瘤治愈的同时可以保留生育功能。近年来,国际国内针对女性恶性生殖细胞肿瘤的临床研究主要集中在分层诊疗,减少化疗毒副反应,改善近期和远期的生活质量。

MOGCT 具有其特殊性,容易发生腹腔内播散种植,因此 MOGCT 的治疗仍充满了挑战,需要多学科团队的协作,包括妇科肿瘤手术、儿科医生、肿瘤内科、病理科、放射科、生殖医学团队,以及心理社会学团体的综合管理和长期支持。通过多学科的协同努力,我们希望能够实现 MOGCT 的治愈,同时尽量减少治疗导致的副损伤,为患者提供全生命周期的服务。

学术指导:

郎景和 中国医学科学院北京协和医院

马 丁 华中科技大学同济医学院附属同济医院

执笔专家:

杨 洁 中国医学科学院北京协和医院

杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院

王瑾晖 中国医学科学院北京协和医院

向 阳 中国医学科学院北京协和医院

孔北华 山东大学齐鲁医院

参与编写及讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):

曹冬焱 中国医学科学院北京协和医院

陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院

陈丽宏 陕西省人民医院

程文俊 江苏省人民医院

狄 文 上海交通大学医学院附属仁济医院

郭瑞霞 郑州大学第一附属医院

哈春芳 宁夏医科大学总医院

江 炜 四川大学华西第二医院

康 山 河北医科大学第四医院

孔北华 山东大学齐鲁医院

梁志清 陆军军医大学西南医院

刘爱军 中国人民解放军第七医学中心病理科

刘从容 北京大学第三医院病理科

刘继红 中山大学附属肿瘤医院

刘开江 上海交通大学医学院附属仁济医院

鹿 欣 复旦大学附属妇产科医院

卢朝辉 中国医学科学院北京协和医院

李清丽 四川大学华西第二医院

孟元光 中国人民解放军总医院

苗劲蔚 首都医科大学附属北京妇产医院

彭 澎 中国医学科学院北京协和医院

曲范苑 天津市中心妇产科医院/南开大学附属妇产医院

生秀杰 广州医科大学附属第三医院

宋 坤 山东大学齐鲁医院

孙莉颖 浙江大学医学院附属儿童医院

汪 辉 华中科技大学同济医学院附属同济医院

王丹波 辽宁省肿瘤医院

王建六 北京大学人民医院

王瑾晖 中国医学科学院北京协和医院

王世宣 华中科技大学同济医学院附属同济医院

王 薇 上海市第一妇婴保健院

王新宇 浙江大学医学院附属妇产科医院

向 阳 中国医学科学院北京协和医院

徐丛剑 复旦大学附属妇产科医院

颜笑健 温州医科大学附属第一医院

杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院

杨 洁 中国医学科学院北京协和医院

杨淑丽 首都医科大学附属北京妇产医院
尹如铁 四川大学华西第二医院
张国楠 电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院
赵霞 四川大学华西第二医院
郑虹 北京大学肿瘤医院
臧荣余 复旦大学附属中山医院

参 考 文 献

- [1] Scott AR, Stoltzfus KC, Tchelebi LT, et al. Trends in cancer incidence in US adolescents and young adults, 1973-2015[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(12): e2027738
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34
- [3] Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv1-iv18
- [4] Moch H. Female genital tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 4. WHO Classification of Tumours, 2020.4
- [5] Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999[J]. Gynecol Oncol, 2005, 97(2): 519-523
- [6] Cheng L, Roth LM, Zhang S, et al. KIT gene mutation and amplification in dysgerminoma of the ovary[J]. Cancer, 2011, 117(10): 2096-2103
- [7] Idrees MT, Ulbright TM, Epstein JI. Fluorescent in situ hybridization analysis for 12p alterations in sarcomatoid yolk sac tumors[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(11): 1566-1573
- [8] Euscher ED. Germ cell tumors of the female genital tract[J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12(2): 621-649
- [9] Veneris JT, Mahajan P, Frazier AL. Contemporary management of ovarian germ cell tumors and remaining controversies[J]. Gynecol Oncol, 2020, 158(2): 467-475
- [10] 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
- [11] Newton C, Murali K, Ahmad A, et al. A multicentre retrospective cohort study of ovarian germ cell tumours: evidence for chemotherapy de-escalation and alignment of paediatric and adult practice[J]. Eur J Cancer, 2019, 113: 19-27
- [12] Meisel JL, Woo KM, Sudarsan N, et al. Development of a risk stratification system to guide treatment for female germ cell tumors[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(3): 566-572
- [13] Liu YL, Manning-Geist BL, Knezevic A, et al. Predicting outcomes in female germ cell tumors using a modified International Germ Cell Cancer Collaborative Group classification system to guide management[J]. Gynecol Oncol, 2023, 170: 93-101
- [14] Network. N.C.C. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 2. 2024). 2024 [cited 2024 May 13]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
- [15] Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study [J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 333-338
- [16] Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary[J]. Bri J Cancer, 2011, 105(4): 493-497
- [17] 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; discussion 424-429
- [18] Moraru L, Mitranovici MI, Chiorean DM, et al. Immature teratoma: diagnosis and management-a review of the literature[J]. Diagn (Basel), 2023, 13(9): 1516
- [19] Zhang X, Yang J, Wang J, et al. Early stage ovarian immature teratoma, surveillance or chemotherapy after surgery? A propensity score matched analysis[J]. Gynecol Oncol Rep, 2022, 40: 100976
- [20] Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer[J]. Ann Intern Med, 1977, 87(3): 293-298
- [21] Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide[J]. N Engl J Med, 1987, 316(23): 1435-1440
- [22] Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis[J]. Chest, 2001, 120(2): 617-624
- [23] Zhang X, Yang J, Xiang Y, et al. Advanced ovarian yolk sac tumor: upfront surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking? [J]. Int J Gynecol Cancer, 2023 [Epub ahead of print]
- [24] Rashdan S, Einhorn LH. Salvage therapy for patients with germ cell tumor[J]. J Oncol Pract, 2016, 12(5): 437-443
- [25] Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(16): 2178-2184
- [26] Reddy Ammakkanavar N, Matei D, Abonour R, et al. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(2): 226-227
- [27] Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Fertility-sparing surgery for treatment of non-epithelial ovarian cancer: Oncological and reproductive outcomes in a prospective nationwide population-based cohort study[J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(2): 287-293
- [28] Thomakos N, Malakasis A, Machairiotis N, et al. Fertility sparing management in non-epithelial ovarian cancer. Which patients, what procedure and what outcome? [J]. J Cancer, 2018, 9(24): 4659-4664
- [29] Piatek S, Szymusik I, Sobiczewski P, et al. Obstetric results after fertility-sparing management of non-epithelial ovarian cancer[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(16): 4170
- [30] Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women[J]. N Engl J Med, 2017, 377(17): 1657-1665
- [31] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19): 1994-2001
- [32] Zong X, Yu Y, Yang H, et al. Effects of gonadotropin-releasing hormone analogs on ovarian function against chemotherapy-induced gonadotoxic effects in premenopausal women with breast cancer in china: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(2): 252-258

(收稿日期 2024-07-18)