妇科恶性生殖细胞肿瘤的诊治与研究进展

杨佳欣, 沈铿*, 曹冬焱, 李舒, 向阳

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院妇科肿瘤中心, 北京 100730

* 联系人, E-mail: shenkeng@pumch.cn

收稿日期: 2021-05-26; 接受日期: 2021-07-27; 网络版发表日期: 2021-08-16

摘要 恶性生殖细胞肿瘤是一类来源于原始生殖细胞的罕见恶性肿瘤, 该肿瘤发病年龄轻, 主要呈现2个峰值, 即0~4岁的幼女阶段和青春期至年轻女性阶段. 该肿瘤普遍对化疗敏感. 其治疗目标是, 追求肿瘤治愈的同时, 尽量保留年轻女性的生育功能, 降低化疗毒副反应, 提高生存质量. 近年来, 国内外临床和基础研究主要聚焦于根据危险因素对患者进行分层管理及精细化治疗、监测和降低化疗毒副反应、对晚期和复发耐药患者的治疗及耐药机制研究. 本文就妇科恶性生殖细胞肿瘤的诊治与研究进展进行综述.

关键词 妇科恶性生殖细胞, 肿瘤手术, 化疗, 复发耐药, 基础研究

妇科恶性生殖细胞肿瘤是一类病理发生来源于原始生殖细胞的罕见恶性肿瘤, 临床上发病年龄轻, 平均发病年龄17岁, 而特殊部位的恶性生殖细胞肿瘤常发生于初潮前幼少女. 如何在对恶性生殖细胞肿瘤进行治疗的同时保留生育功能一直是妇科肿瘤医生面临的难题, 应该说女性恶性肿瘤保留生育能力最初概念的提出就始于恶性生殖细胞肿瘤的治疗. 罕见肿瘤很难开展大宗临床试验, 治疗规范的来源更多依据是临床回顾性研究. 北京协和医院妇科肿瘤中心依托于北京协和医院, 国家罕见病诊治中心, 经过多年实践探索, 在女性恶性生殖细胞肿瘤, 尤其是幼少女恶性生殖细胞肿瘤的诊治上建立了一整套协和经验和诊治流程, 并在此基础上进一步开展深入的临床与基础研究, 聚焦于根据危险因素对患者进行精细化分层管理, 监测和降低化疗毒副反应, 对晚期及复发肿瘤患者的治疗, 化疗耐药患者的治疗及耐药机制研究等问题, 积极开

展多学科协作, 不断提高妇科恶性肿瘤治愈率, 改善患者生存质量.

1 恶性生殖细胞肿瘤诊治规范的推广与改进

妇科恶性生殖细胞肿瘤的治疗理念, 是在追求肿瘤治愈的同时尽量保留生育功能, 其主要治疗手段包括手术和化疗. 初始治疗时规范化的手术和化疗是影响妇科恶性生殖细胞肿瘤患者预后的关键因素. 从肿瘤治疗预后出发, 对患者进行风险评估, 从而开展分层精细化治疗和管理, 在追求良好预后的同时, 降低治疗引起的不良反应.

1.1 手术方式及手术范围的探讨

手术是恶性生殖细胞肿瘤诊治中的首要治疗方

引用格式: 杨佳欣, 沈铿, 曹冬焱, 等. 妇科恶性生殖细胞肿瘤的诊治与研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1007-1016

Yang J X, Shen K, Cao D Y, et al. Treatment and research of gynecologic malignant germ cell tumors (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1007-1016, doi: 10.1360/SSV-2021-0166

法。一直以来,人们致力于探讨手术方式和手术范围,力求在不影响肿瘤治疗预后的前提下缩小手术范围,尽量保留生育功能^[1]。手术的主要目的是尽可能彻底切除肿瘤,使化疗发挥最大疗效,而是否行全面分期手术对患者预后的影响不大。本团队^[2]回顾性分析了北京协和医院1980~2003年127例初次接受手术治疗的卵巢恶性生殖细胞肿瘤病例发现,接受全面分期手术及没有接受全面分期手术的患者预后无统计学差异,即手术分期对总体预后没有影响,但手术切净程度影响患者预后。2013年,本团队^[3]开展的全国多中心前瞻性研究进一步证实了这一结论,即手术不强调全面分期,而应追求手术切除干净,没有肿瘤残留。

另一方面,如有足够的手术经验和条件,初次手术时可以直接行全面分期,以进一步明确分期,指导预后,并且可避免不必要的过度治疗。例如,对I期无性细胞瘤和未成熟畸胎瘤患者,应予全面分期手术以明确分期。对于初次治疗时已行手术切除原发灶和大块转移瘤但并未行全面分期手术的患者,无需再次行全面分期手术,可根据初次手术的结果进行化疗,一般不影响预后。初次手术是急诊手术而未接受分期手术,或者初次手术在初级医疗中心而没有条件接收全面分期手术的患者,只要影像学未提示有肿瘤残留,可以根据病理进入下一步治疗,而不强调一定要进一步行分期手术^[2,4-6]。

1.2 恶性生殖细胞肿瘤药物治疗的发展及基于预后的分层管理

恶性生殖细胞肿瘤的药物化疗最早开始于顺铂的应用。1974年,肿瘤内科医生Dr. Lawrence Einhorn最早在男性睾丸生殖细胞肿瘤术后肿瘤残留患者中尝试基于顺铂方案的联合化疗,即顺铂+长春新碱+博

来霉素(cisplatin, vinblastine, and bleomycin, PVB)联合方案化疗,取得了令人振奋的结果,在47例应用的病人中有33例(超过70%)获得了临床缓解,自此改变了生殖细胞肿瘤的治疗方式。20世纪70~80年代,以此方案开展的临床试验奠定了顺铂联合长春新碱及博来霉素方案治疗恶性生殖细胞肿瘤的基石。随后Dr. Stephen Williams开始把依托泊苷代替长春新碱用于联合方案(即PEB(cisplatin, etoposide and bleomycin)方案),也取得了很好的疗效。而且在药物副反应方面,PEB方案更加可控,从此,PEB方案化疗成为恶性生殖细胞肿瘤的一线联合化疗方案。目前国际上对于恶性生殖细胞肿瘤的研究也主要基于PEB/PVB联合化疗方案。

近年来,国际上在恶性生殖细胞肿瘤治疗方面的进展主要在于提出从肿瘤治疗预后出发,对患者进行风险评估进而实施分层管理,分为低、中、高风险组,针对不同风险病人有针对性地开展治疗和研究。对于低危病例研究更多注重如何减低化疗副反应,而不影响疾病的总预后;而对高危病人,考虑如何加入新的药物,或能否加大药物剂量以改善患者预后。女性恶性生殖细胞肿瘤目前尚无单独的危险因素分层体系,而是主要依托于现有的男性恶性生殖细胞肿瘤的分层管理。本文汇总了主要的相关临床试验(表1)。

国际生殖细胞肿瘤统一分类(International Germ Cell Cancer Consensus Classification, IGCCCC),以全世界收集到的5000多例恶性生殖细胞肿瘤治疗的临床资料为基础,于1997年由国际生殖细胞肿瘤组讨论后对全部病例统一分层^[13]。针对低风险组,追求良好预后的同时减少药物的毒副反应,在化疗疗程方面,能否将PEB疗程数由4个减为3个;在药物选择方面,由于博来霉素导致的肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)最难

表1 妇科恶性生殖细胞肿瘤分层管理的临床研究

Table 1 Clinical research on risk stratification of gynecologic malignant germ cell tumors

研究	病例数	分期	肿瘤组织学类型	复发例数(复发率)
Bonazzi等人 ^[7] (1994年)	22	I, II	未成熟畸胎瘤G1-2	2(9%)
Mitchell等人 ^[8] (1999年)	9	I	未成熟畸胎瘤G2, 不明分级及混合生殖细胞, 卵黄囊瘤	1(11%)
Cushing等人 ^[9] (1999年)	44	I (临床分期)	未成熟畸胎瘤G1, 2, 3及混合生殖细胞, 卵黄囊瘤	1(2.3%)
Patterson等人 ^[10] (2008年)	36	I	未成熟畸胎瘤G1, 2, 3, 无性, 胚胎瘤及混合生殖细胞, 卵黄囊瘤	11(30%)
Mangili等人 ^[11] (2010年)	19	I	未成熟畸胎瘤G1, 2, 3	4(21%)
Derquin等人 ^[12] (2020年)	38	I	未成熟畸胎瘤, 卵黄囊瘤, 无性及混合生殖细胞	13(37%)

处理, 是否不使用博来霉素, 另外, 是否可以用卡铂替代顺铂^[14]; 在每疗程用药时间方面, 是否可将5天缩短为3天. 最终的研究结果证明, 改变方案不能获得和原方案同样的治疗效果, 也没有减少化疗毒副反应, 因此自20世纪90年代以后没有出现能够改变化疗方案的临床试验, PEB方案化疗3程一直是治疗低风险恶性生殖细胞肿瘤的一线标准方案^[13,15]. 另外, 一些研究在探索针对低风险组患者, 是否可以仅手术治疗, 术后密切观察, 也称之为主动监测(active surveillance), 目前仅开展了小样本的研究^[15,16]. 对于中高风险组的高危患者, 临床研究的目的是通过加大药物剂量和增加新的药物来改善预后. 但目前研究的化疗方案在增加药物或剂量的同时增加了治疗风险, 但并不改善预后. 一些研究者尝试大剂量化疗后自身骨髓移植来提高预后, 也没有达到满意效果. 至今, PEB方案仍是中高危风险组患者的标准化疗方案. 而近年来高危风险组患者预后效果的不断提高, 主要与病例积累、治疗经验增加、手术技术提高、药物及支持治疗手段提高有关.

1.3 精细化管理和降低化疗引起的毒副反应

自顺铂+依托泊苷+博来霉素联合化疗方案问世以来, 恶性生殖细胞肿瘤的预后有了明显改善. 其中, 无性细胞瘤的5年生存率几乎达到100%, 非无性细胞瘤的恶性生殖细胞肿瘤的5年生存率也超过了80%. 虽然肿瘤得到了控制, 但是与博来霉素相关的PF却困扰着患者的余生, 甚至危及生命. 初始治疗或复发后挽救性治疗中, PF会使博来霉素的应用受到限制甚至终身停用, 使本来可以治愈的患者失去治疗机会. 据报道, 多达10%接受该药治疗的患者可能发生危及生命的PF. PF是一种进行性破坏性肺病, 其特征是细胞外基质蛋白的异常沉积和肺组织结构的破坏. 几乎没有任何药物能够逆转晚期纤维化进程. 目前临床上多以肺功能测定(pulmonary function test, PFT)作为肺纤维化的检测手段, 必要时辅以肺高分辨率计算机断层扫描(high-resolution computed tomography, HRCT). 但是有研究表明, 包括一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusion capacity, DLCO)在内的肺功能指标对于博来霉素肺毒性既不具敏感性也不具特异性, 已有很多人对这些指标变化的临床意义提出质疑. 并且患恶性生殖细胞肿瘤以青春期前的儿童比较常见, 她们不能配合完成PFT. 临床上一概也不会将HRCT用作博

来霉素诱导性肺损伤的筛查工具. 因此, 临床上十分需要简便易行的用于PF早期检测的分子生物标记物, 早期发现和及时治疗可能是阻断PF不可逆发展的良好策略^[17].

尿液是一种很好的生物标记物来源, 特别是在疾病的早期阶段, 可体现体内系统性变化的积累过程. 同时, 尿液可以通过非侵入性手段收集, 便于取材. 已有研究发现, 博来霉素诱导的大鼠PF模型中, 尿蛋白能够早期检测和监测疾病进展和治疗效果. 因此, 本团队^[18]试图寻找在卵巢恶性生殖细胞肿瘤患者应用博来霉素的过程中, 是否存在可以用于检测PF的特定尿蛋白, 以期将其作为博来霉素诱导性PF的早期筛查工具, 和在PF治疗过程中治疗效果的评估指标.

2 妇科恶性生殖细胞肿瘤疑难重症的治疗流程的探索

尽管近年来妇科恶性生殖细胞肿瘤总体上已获得良好治疗效果, 但仍有10%~20%的患者在初始治疗后复发或未控, 其主要原因是初治时即已是晚期高危患者, 或未得到规范的初始治疗. 由于妇科恶性生殖细胞肿瘤组织学类型罕见, 且近年来通过手术、化疗的改进, 总体预后良好, 复发和未控的病例数更少, 因此难以开展大规模的前瞻性研究. 目前针对这部分疑难重症患者的治疗, 主要来源于单中心回顾性病例分析研究, 缺乏高证据级别的循证医学证据.

2.1 先期化疗在晚期卵巢卵黄囊瘤中的探索, 挽救危重转诊患者

北京协和医院妇科肿瘤中心作为全国危重症疾病转诊中心, 对高危转诊病例不放弃, 率先探索了先期化疗在急危重恶性生殖细胞肿瘤中的治疗意义. 先期化疗在极高危的卵巢卵黄囊瘤中, 极大地改善了围手术期病人的一般情况, 减少了手术期并发症, 并且肿瘤治疗预后与直接手术相同. 根据本团队的经验, 对于生命体征不平稳、低蛋白血症、合并大量胸水腹水、肿瘤巨大、血清肿瘤标记物AFP(α -fetoprotein)大于10000的患者, 可以先接受一个疗程先期化疗, 再进行肿瘤细胞减灭手术, 术后继续化疗, 以达到肿瘤治疗的目的. 该治疗方案可以使IV期卵巢内胚窦瘤治愈率80%以上^[19].

2.2 对于初次治疗失败的复发及未控的恶性生殖细胞肿瘤患者进行挽救性手术及挽救性化疗

初始治疗时满意的手术切除和正规、足量、及时的化疗对恶性生殖细胞肿瘤的预后至关重要。北京协和医院妇科肿瘤中心一项对复发恶性生殖细胞肿瘤病例的回顾性分析发现, 41例复发和未控病例中, 39例是初始治疗失败病例, 其中未化疗或化疗不当病例达33例^[5]。另有少数病例, 尽管经过了规范的初始治疗, 仍会复发。针对以上病例, 需要进行挽救性手术及挽救性化疗, 即尽可能切除干净肿瘤, 及早、规范地开始术后化疗。

挽救性手术, 即再次肿瘤细胞减灭术, 在复发和未控恶性生殖细胞肿瘤的治疗中起到十分重要的作用, 尤其是对于年轻患者, 积极的手术, 最大限度降低瘤负荷, 能为其后的化疗奠定基础。Munkarah等人^[20]的研究回顾性地分析了20例疾病复发或未控的恶性生殖细胞肿瘤患者病例, 发现接受满意的肿瘤细胞减灭术后再行化疗的患者, 5年生存率为60%, 而手术不满意患者5年生存率仅为25%。另一项来自中国的研究纳入了34例复发耐药的卵巢恶性生殖细胞肿瘤患者, 分析结果显示, 接受满意的再次肿瘤细胞减灭术患者5年生存率达61%, 而接受不满意的肿瘤细胞减灭术患者5年生存率只有14%^[21]。我中心的研究数据亦显示, 在41例复发和未控的患者中, 与手术不满意患者的5年生存率相比, 接受满意肿瘤细胞减灭术患者的5年生存率大幅提高(85% vs. 22%)。而手术时是否保留生育功能对患者复发后生存率和无进展生存率的影响均无统计学意义, 提示在肿瘤切除干净的前提下, 年轻且有生育要求的复发和未控患者仍可考虑进行保留生育功能的挽救性手术。

对初次治疗失败的卵巢恶性生殖细胞肿瘤患者的化疗方案的选择, 一般分为一线方案敏感和一线方案耐药两类, 取决于复发发生于一线治疗四周之内或以上。对于一线方案敏感型, 尤其是初始治疗未使用PEB/PVB方案的患者, 一般首选PEB/PVB方案进行化疗。2021年, 美国国立综合癌症网络(The National Comprehensive Cancer Network, NCCN)卵巢癌临床实践指南提出, 对一线化疗后AFP和或 β HCG水平持续升高并有残留病灶的患者, 推荐采用TIP(紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂)方案^[22]或干细胞移植支持下的大剂量化疗

(high dose chemotherapy, HDCT)^[23]。对于已接受多种化疗方案后仍有肿瘤残留或复发的患者, 可考虑采用TIP、VAC(长春新碱+放线菌素+环磷酰胺)、VeIP(长春花碱+异环磷酰胺+顺铂)、VIP(依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂)、顺铂+依托泊苷、多西他赛+卡铂、紫杉醇+卡铂、紫杉醇+吉西他滨、紫杉醇+异环磷酰胺、多西他赛、紫杉醇、放疗或仅给予支持治疗^[24,25]。如复发患者既往没有接受过博来霉素的化疗, 总体预后较好; 对于既往接收过博来霉素化疗的病例, 因博来霉素有终身剂量限制, 会影响预后。复发及未控恶性生殖细胞肿瘤患者总体5年生存率可接近50%^[5,26,27]。

3 一些特殊妇科恶性生殖细胞肿瘤的诊治经验

在妇科恶性生殖细胞肿瘤的诊治中, 一些特殊部位、特殊时期发生的肿瘤以及某些病理类型肿瘤发展的特殊现象更加罕见, 其诊疗具有一定的特殊性, 认识和掌握这些特殊病例的特点, 有助于提高对妇科恶性生殖细胞肿瘤的诊疗能力, 提高患者预后, 改善总体生活质量。

3.1 幼儿阴道内胚窦瘤的诊治

幼儿阴道内胚窦瘤是十分罕见的肿瘤。幼儿的生理结构使得阴道检查困难, 从而难以获得及时的病理确诊, 导致幼儿阴道内胚窦瘤的治疗非常困难。北京协和医院妇科肿瘤中心是目前全世界单中心治疗幼儿阴道内胚窦瘤病例数最多的中心^[28,29], 我们提出对这类肿瘤100%治愈和保留生殖器官完整的治疗目标, 并总结出该类肿瘤的治疗流程; 力图通过更保守的手术联合化疗, 保留幼儿的生理生育功能。经过十余年的长期随访, 很多小患者已经进入青春期, 月经来潮, 身体发育正常。阴道卵黄囊瘤的治疗流程见图1。

3.2 妊娠期恶性生殖细胞肿瘤的管理

卵巢恶性肿瘤合并妊娠者以恶性生殖细胞肿瘤较为多见, 病理类型多为卵黄囊瘤或无性细胞瘤。由于妊娠后常规体检或B超检查可以及早发现肿瘤, 肿瘤多为早期, 预后较好。近年文献有一些有关卵巢卵黄囊瘤合并妊娠的病例报道, 多在妊娠10~20周发现肿瘤, 均立即手术切除肿瘤, 继续妊娠。术后化疗时间不尽

图 1 幼儿阴道卵黄囊瘤的治疗流程

Figure 1 Flow chart showing treatment of primary vaginal endodermal sinus tumor in children

相同,有立即在妊娠期进行化疗2~5个疗程后至近足月行剖宫产,也有在妊娠期不予化疗,等待12~17周至近足月行剖宫产后再次化疗.研究发现,以上治疗策略均预后良好.如妊娠晚期发现肿瘤,即使肿瘤已达III期,只要积极规范化疗,也可获得较好的母婴结局^[30,31].

3.3 未成熟畸胎瘤术后发生畸胎瘤病的诊治

近年来,本团队对卵巢未成熟畸胎瘤进行长期追踪,并将其病理形态特点与临床疾病过程密切结合,进行细致研究.由于该类肿瘤对化疗欠敏感,手术是主要治疗手段.手术治疗技术的不断提高,例如对肝、膈肌等部位转移灶的切除及多次复发后手术的开展,显著延长了这类患者的生存期.另一方面,我中心发现了卵巢未成熟畸胎瘤具有随着时间推移,未成熟部分逐渐向成熟化转化的特性^[32].未成熟畸胎瘤在手术中应避免破裂,以减少腹膜成熟性畸胎瘤的发生.对于未成熟畸胎瘤化疗后肿瘤标记物正常,而影像学提示有肿瘤生长的病例,应警惕腹膜胶质瘤和成熟性畸胎瘤病的发生^[33,34].

3.4 性发育异常与生殖细胞肿瘤

含Y染色体及相关基因片段与性发育异常患者性腺肿瘤的发生,是近年临床诊治与研究的热点.性腺母细胞瘤位点(gonadoblastoma locus, Y chromosome, GBY)基因是位于人Y染色体上唯一的癌基因.Y编码睾丸特异蛋白(testis-specific protein Y-encoded, TSPY)基因是GBY的主要基因,TSPY在男性生殖干细胞的增殖和分化中发挥正常的生理作用,而其在发育不良的生殖细胞中出现高表达,阻断了细胞的正常周期调节而使细胞具肿瘤原性,从而导致发育不全的性腺有较高的发生性腺母细胞瘤的风险^[35].而性腺母细胞瘤可能为错构畸形,有较高的发展为恶性生殖细胞肿瘤的风险,

50%~60%的性腺母细胞瘤与恶性生殖细胞肿瘤相关,主要进展为无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、内胚窦瘤、胚胎瘤及绒毛膜癌.46,XY单纯性腺发育不全是由Sywer于1955年首次描述的一种性腺发育异常,故又名Sywer综合征.该类性发育异常患者性腺肿瘤的发生率高于其他性腺发育异常患者,大约在15%~35%之间^[36,37].因此一旦诊断,应尽早手术切除性腺,以避免肿瘤的发生.另外,如果在Turner综合征患者中检测出Y染色体成分,提示性腺肿瘤发生风险升高,建议手术切除双侧性腺.我院2017年报道了292例含Y染色体的性发育异常病例,所有患者均经手术切除双侧性腺,总体肿瘤发生率为15.4%,其中46,XY单纯性腺发育不全患者肿瘤发生率最高(23.3%);发生的肿瘤类型包括性腺母细胞瘤、无性/精原细胞瘤、支持间质细胞肿瘤、卵黄囊瘤及原发性绒毛膜癌^[38].另报道2例Turner综合征含有Y染色体物质的患者发生恶性生殖细胞肿瘤^[39].

性发育异常合并恶性生殖细胞肿瘤尤其是卵黄囊瘤、胚胎瘤等组织类型,常常比不伴性发育异常患者的同类型肿瘤预后更差.在儿童肿瘤临床试验AGCT0132中,伴有性腺发育异常的生殖细胞肿瘤完成初始治疗后,9例中4例肿瘤复发,3年无瘤生存期及3年总生存期均低于染色体核型正常患者^[40].

4 女性恶性生殖细胞肿瘤开展的相关基础研究

女性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,近年来随着手术、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.目前国际国内针对女性恶性生殖细胞肿瘤的临床研究不

多, 原因主要在于该类肿瘤组织学类型罕见, 病例数少, 难以开展随机前瞻性的临床研究; 肿瘤总体治疗效果良好, 难以再提高预后; 目前的药物治疗模式难以改变, 新药研发困难, 研究能获得的支持有限。因此, 目前这一领域的研究进入瓶颈, 近来女性恶性生殖细胞肿瘤开展的相关基础研究主要聚焦于以下几个方面。

4.1 恶性生殖细胞肿瘤相关肿瘤分子分型及基因组学相关研究

随着二代测序技术的迅猛发展, 人们对大部分癌种的肿瘤基因图谱有了全面认识。然而目前关于卵黄囊瘤的肿瘤测序数据却少之又少, 且尚无针对卵巢卵黄囊瘤基因组学特征的研究报道。以往人们对卵黄囊瘤分子特征的了解主要参考GCT研究, 而既往文献报道的GCT基因组学特征的研究主要针对睾丸生殖细胞肿瘤。不同于体细胞来源的肿瘤, GCT基因突变率低, 这体现了其原始生殖细胞的来源。与生殖细胞类似, GCT细胞在面临DNA损伤时往往直接诱导细胞凋亡而不是对其进行DNA损伤修复。现有文献报道的睾丸GCT显著突变基因包括*KIT*, *KRAS*和*NRAS*, 其中*KIT*突变常发生于精原细胞瘤^[41]。Taylor-Weiner等人^[42]发现, *KRAS*突变的精原细胞肿瘤周围组织, 包括原位癌或癌前病变中, 并不存在*KRAS*突变, 这提示*KRAS*突变可能在生殖细胞恶性转化过程中发挥关键作用, *KRAS*突变的肿瘤细胞恶性程度更高。

另一方面, 克隆演化产生肿瘤异质性, 正常细胞恶性转化过程中涉及多次基因、染色体、表观遗传学等改变, 由此形成的基因型和表型多样性是肿瘤异质性存在的基础。肿瘤演化分析有助于了解肿瘤演化的规律, 分析与复发转移相关的关键基因改变, 同时可能寻找到新的分子标志物对初治患者进行危险分层。卵巢卵黄囊瘤演化过程复杂, 存在线性和分支型两种演化模式。其中, 线性演化指祖先克隆在线性进化的同时, 呈次序形成多个亚克隆; 分支型演化指肿瘤克隆独立形成, 在进化过程中有的扩增有的消失, 呈树枝型生长, 这使得肿瘤的异质性大大增加。

北京协和医院妇科肿瘤中心率先探索卵巢卵黄囊瘤基因组学特征, 首次描绘了其基因图谱。卵巢卵黄囊瘤肿瘤突变负荷平均为1.34 mut/Mb, 位于中等水平。提出预测的卵巢卵黄囊瘤驱动基因包括已知的*KRAS*

和*KIT*, 以及新发现的*ZNF708*, *FRG1*和*NPAS1*。同时研究共鉴定出18个拷贝数显著扩增区域和15个拷贝数显著缺失区域, 与拷贝数变异相关的驱动基因主要包括*ARID1A*和*PARK2*缺失以及*ZNF217*, *CDKN1B*和*KRAS*扩增。微卫星不稳定性状态、染色体7q22.1拷贝数变异以及COSMIC数据库中Signature1可作为预测原发性肿瘤化疗敏感性的基因标志物^[43]。

4.2 恶性生殖细胞肿瘤高危患者耐药机制的研究

恶性生殖细胞肿瘤虽然总体化疗敏感, 但仍有10%~20%的患者复发, 一旦复发, 临床处理十分棘手。复发肿瘤往往出现化疗耐药, 治疗手段有限, 即使经过手术和大剂量化疗, 仍有50%的患者最终因疾病进展而死亡^[41]。因此, 了解生殖细胞肿瘤化疗耐药的分子机制, 寻找耐药相关靶点, 有助于为复发患者寻求新的精准治疗方案, 改善预后。

临床上, 复发性卵巢恶性生殖细胞肿瘤多含有卵黄囊瘤成分, 但关于卵黄囊瘤化疗耐药的研究极少。既往关于恶性生殖细胞肿瘤化疗耐药机制的研究多集中于顺铂耐药, 并常常以睾丸生殖细胞肿瘤为研究对象。目前已经提出的生殖细胞肿瘤发生和化疗敏感性的机制包括: DNA修复缺陷、胚胎干细胞样细胞周期特性或高凋亡倾向等^[44,45]。既往在睾丸生殖细胞肿瘤中的研究发现, 该肿瘤基因组点突变率低, 但几乎所有肿瘤组织中均检测到12号染色体短臂的获得^[46]。Taylor-Weiner等人^[42]通过研究指出, 功能完整的野生型*TP53*基因及其介导的凋亡信号通路、等位基因杂合性缺失和高线粒体激发状态, 可能是睾丸生殖细胞肿瘤化疗敏感性的基础。Bagrodia等人^[41]通过对180例顺铂敏感及顺铂耐药患者的肿瘤组织测序研究发现, *TP53*基因突变仅见于顺铂耐药肿瘤中, 在原发性纵隔非精原细胞瘤中尤为常见(72%), 包括*MDM2*扩增在内的*TP53*通路改变更常见于预后不良患者。该研究另在33例患者中发现了*RAS/ERK*通路突变, 包括22例患者的23个*KRAS*热点突变和4个*NRAS*突变。上文提到, *KRAS*是生殖细胞肿瘤显著突变的基因。Van Nieuwenhuysen等人^[47]对24例卵巢恶性生殖细胞肿瘤进行全外显子测序, 其中2例出现*KRAS*突变, 并且这两例患者均出现化疗耐药, 生存期仅为22和27个月。Bagrodia等人^[41]在11例化疗耐药的纵隔非精原细胞瘤中检测出8例*KRAS*突变。Feldman等人^[48]在46例化疗耐药的睾丸生

殖细胞肿瘤组织中检测出3例*KRAS*突变, 而24例化疗敏感组织中无一例出现该突变. 近期Necchi等人^[49]分析了107例复发性睾丸生殖细胞肿瘤的基因组学特征, 发现*KRAS*扩增是最频繁发生的基因改变, 其在精原细胞和非精原细胞肿瘤组织中发生率分别为47.8%(11/23)和51.3%(43/84); 而RAS-RAF通路是最频繁发生改变的信号通路. 在卵巢卵黄囊瘤研究中同样提示, *KRAS*信号通路的改变可能参与卵黄囊瘤化疗耐药形成, 但具体机制尚需进一步探讨. 另一方面, *OVOL2* (Ovo like zinc finger 2)编码的蛋白在胚胎发育和肿瘤转移中起着关键作用. *OVOL2*作为一种进化保守的转录因子, 在胚胎发育过程中调节血管生成、颅神经管和心脏的形成. *OVOL2*还参与调控上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程, 维持细胞上皮表型. EMT指上皮细胞脱黏附形成伪足转变成具有活动能力的间质细胞, 是肿瘤进展转移的重要机制. 既往研究表明, 在上皮源性肿瘤, 如结直肠癌、乳

腺癌和肺腺癌中, *OVOL2*通过抑制EMT来抑制肿瘤侵袭能力, 且*OVOL2*蛋白表达水平与患者预后相关^[50-52]. 其在生殖细胞肿瘤进展转移及耐药中的作用有待进一步探索. 此外, DNA损伤修复能力增强、肿瘤细胞分化潜能缺失、DNA甲基化以及microRNAs等均参与了生殖细胞肿瘤化疗耐药的发生. 但这些研究多局限于细胞或动物实验, 用于检测的肿瘤组织往往混杂多种组织学亚型, 而且每项研究样本量小, 很难得出一致结论. 未来, 测序技术、多组学技术等的发展, 有利于研究者们深入探究, 研发新药及治疗手段, 进一步改善难治患者的预后.

总之, 女性恶性生殖细胞肿瘤治疗中充满了挑战, 涉及妇科肿瘤手术、儿科医生内科支持、病理科医生的组织病理辨别、放射科介入科的相关影像学检查及遗传学心理社会学等. 多学科多兵种作战, 以期完成对女性恶性生殖细胞肿瘤的治愈, 减少副反应, 保留生理生育功能, 是我们不懈努力的目标.

参考文献

- 1 Nasioudis D, Mastroyannis S A, Latif N A, et al. Trends in the surgical management of malignant ovarian germcell tumors. *Gynecol Oncol*, 2020, 157: 89–93
- 2 Jin Y, Pan L Y, Huang H F, et al. Comprehensive staging surgery in treatment of malignant ovarian germ cell tumor (in Chinese). *Chin J Obstet Gynecol*, 2005, 40: 826–830 [金滢, 潘凌亚, 黄惠芳, 等. 全面分期手术对卵巢恶性生殖细胞肿瘤初治患者预后的影响. *中华妇产科杂志*, 2005, 40: 826–830]
- 3 Liu Q, Ding X L, Yang J X, et al. Multicenter randomized controlled clinical study for the operative treatment of malignant ovarian germ cell tumors (in Chinese). *Chin J Obstet Gynecol*, 2013, 48: 188–192 [刘倩, 丁西来, 杨佳欣, 等. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤手术治疗方式及疗效的多中心临床研究. *中华妇产科杂志*, 2013, 48: 188–192]
- 4 Zong X, Yang J X, Zhang Y, et al. Treatment and prognosis of ovarian yolk sac tumor (in Chinese). *J Reprod Med*, 2020, 29: 565–570 [宗璇, 杨佳欣, 张颖, 等. 卵巢卵黄囊瘤的治疗及预后. *生殖医学杂志*, 2020, 29: 565–570]
- 5 Wang J H, Yang J X, Yuan Z, et al. Preserve fertility in recurrent and uncontrolled malignant ovarian germ cell tumors (in Chinese). *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2018, 56: 35–40 [王瑾晖, 杨佳欣, 袁振, 等. 复发和未控卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能的治疗. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56: 35–40]
- 6 Zhao Q, Yang J, Cao D, et al. Tailored therapy and long-term surveillance of malignant germ cell tumors in the female genital system: 10-year experience. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27: e26
- 7 Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol*, 1994, 84: 598–604
- 8 Mitchell P L, Al-Nasiri N, A'Hern R, et al. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors. *Cancer*, 1999, 85: 2232–2244
- 9 Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: A report of the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181: 353–358
- 10 Patterson D M, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18: 43–50
- 11 Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre

- Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol*, 2010, 119: 48–52
- 12 Derquin F, Floquet A, Hardy-Bessard A C, et al. Need for risk-adapted therapy for malignant ovarian germ cell tumors: A large multicenter analysis of germ cell tumors' patients from French TMRG network. *Gynecol Oncol*, 2020, 158: 666–672
- 13 Shaikh F, Cullen J W, Olson T A, 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 Clin Oncol*, 2017, 35: 1203–1210
- 14 Shah R, Xia C, Krailo M, et al. Is carboplatin-based chemotherapy as effective as cisplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced-stage dysgerminoma in children, adolescents and young adults? *Gynecol Oncol*, 2018, 150: 253–260
- 15 Billmire D F, Cullen J W, Rescorla F J, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 465–470
- 16 Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30: 664–669
- 17 Zhao Q, Cao D, Yu M, et al. Safety and efficacy of bleomycin/pingyangmycin-containing chemotherapy regimens for malignant germ cell tumor patients in the female genital system. *Oncotarget*, 2017, 8: 15952–15960
- 18 Wu J, Li X, Zhao M, et al. Early detection of urinary proteome biomarkers for effective early treatment of pulmonary fibrosis in a rat model. *Prot Clin Appl*, 2017, 11: 1700103
- 19 Lu Y, Yang J, Cao D, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian yolk sac tumor. *Gynecol Oncol*, 2014, 134: 78–83
- 20 Munkarah A, Gershenson D M, Levenback C, et al. Salvage surgery for chemorefractory ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*, 1994, 55: 217–223
- 21 Li J, Yang W, Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patients. *Gynecol Oncol*, 2007, 105: 769–775
- 22 Kondagunta G V, 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 Clin Oncol*, 2005, 23: 6549–6555
- 23 Einhorn L H, Williams S D, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med*, 2007, 357: 340–348
- 24 Loehrer Sr P J, Gonin R, Nichols C R, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2500–2504
- 25 Hinton S, Catalano P, Einhorn L H, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 1859–1863
- 26 Yang J X, Wang H B, Shen K, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with relapse or failed in primary therapy (in Chinese). *Chin J Obstet Gynecol*, 2009, 44: 273–276 [杨佳欣, 王含必, 沈铿, 等. 复发及未控卵巢恶性生殖细胞肿瘤的治疗. 中华妇产科杂志, 2009, 44: 273–276]
- 27 Wang J, Zhuo X, Yang J, et al. Outcomes and prognostic factors of patients with recurrent and persistent malignant ovarian germ cell tumors. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301: 1021–1026
- 28 Wang T, Cao D Y, Yu M, et al. Clinical characteristics of 21 cases with primary vaginal endodermal sinus tumor in children (in Chinese). *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2018, 56: 41–45 [王涛, 曹冬焱, 俞梅, 等. 幼年原发性阴道内胚窦瘤21例临床分析. 山东大学学报(医学版), 2018, 56: 41–45]
- 29 Tao T, Yang J, Cao D, et al. Conservative treatment and long-term follow up of endodermal sinus tumor of the vagina. *Gynecol Oncol*, 2012, 125: 358–361
- 30 Zong X, Yang J X, Zhang Y, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of pregnancy complicated by malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer Manag Res*, 2020, Volume 12: 1347–1354
- 31 Cao D Y, Shen K, Yang J X, et al. Treatment and prognosis of malignant ovarian neoplasms complicating pregnancy (in Chinese). *Acta Acad Med Sin*, 2010, 32: 493–496 [曹冬焱, 沈铿, 杨佳欣, 等. 卵巢恶性肿瘤合并妊娠的治疗及预后. 中国医学科学院学报, 2010, 32: 493–496]
- 32 Lian L J, Tang M Y, Liu T H. Reversal of malignant degree of ovarian immature teratoma (in Chinese). *Chin J Obstet Gynecol*, 1979, 14: 267–271 [连利娟, 唐敏一, 刘彤华. 卵巢未成熟型畸胎瘤恶性程度的逆转. 中华妇产科杂志, 1979, 14: 267–271]
- 33 Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Diagnosis and management of growing teratoma syndrome after ovarian immature teratoma: A single center

- experience. *Gynecol Oncol*, 2020, 157: 94–100
- 34 Frazer J L, Hook C E, Addley H C, et al. Recurrent ovarian immature teratoma in a 12-year-old girl: Implications for management. *Gynecol Oncol*, 2019, 154: 259–265
 - 35 Roth L M, Cheng L. Gonadoblastoma: origin and outcome. *Hum Pathol*, 2020, 100: 47–53
 - 36 Capito C, Leclair M D, Arnaud A, et al. 46,XY pure gonadal dysgenesis: clinical presentations and management of the tumor risk. *J Pediatr Urol*, 2011, 7: 72–75
 - 37 Liu A X, Shi H Y, Cai Z J, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod*, 2014, 29: 1413–1419
 - 38 Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. *Clin Endocrinol*, 2017, 86: 621–627
 - 39 Huang H, Tian Q J. Clinical feature analysis of Turner syndrome patients with gonadal germ cell malignant tumors (in Chinese). *J Reprod Med*, 2016, 25: 957–961 [黄禾, 田秦杰. Turner综合征合并性腺生殖细胞恶性肿瘤临床特征分析——附2例病例分析. 生殖医学杂志, 2016, 25: 957–961]
 - 40 Dicken B J, Billmire D F, Krailo M, et al. Gonadal dysgenesis is associated with worse outcomes in patients with ovarian nondysgerminomatous tumors: A report of the Children's Oncology Group AGCT 0132 study. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 65: e26913
 - 41 Bagrodia A, Lee B H, Lee W, et al. Genetic determinants of cisplatin resistance in patients with advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 4000–4007
 - 42 Taylor-Weiner A, Zack T, O'Donnell E, et al. Genomic evolution and chemoresistance in germ-cell tumours. *Nature*, 2016, 540: 114–118
 - 43 Zong X, Yang J X, Zhang Y. Genomic landscape, clonal evolution and chemoresistance of ovarian yolk sac tumors: Data from Chinese national center of rare diseases. Society of Gynecologic Oncology 2020 Annual Meeting on Women's Cancer. Available from: URL: <https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2020/03/SGO-2020-Annual-Meeting-Oral-Abstracts.pdf>
 - 44 Gutekunst M, Mueller T, Weilbacher A, et al. Cisplatin hypersensitivity of testicular germ cell tumors is determined by high constitutive noxa levels mediated by Oct-4. *Cancer Res*, 2013, 73: 1460–1469
 - 45 Jacobsen C, Honecker F. Cisplatin resistance in germ cell tumours: models and mechanisms. *Andrology*, 2015, 3: 111–121
 - 46 Litchfield K, Summersgill B, Yost S, et al. Whole-exome sequencing reveals the mutational spectrum of testicular germ cell tumours. *Nat Commun*, 2015, 6: 5973
 - 47 Van Nieuwenhuysen E, Busschaert P, Neven P, et al. The genetic landscape of 87 ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*, 2018, 151: 61–68
 - 48 Feldman D R, Iyer G, Van Alstine L, et al. Presence of Somatic Mutations within *PIK3CA*, *AKT*, *RAS*, and *FGFR3* but not *BRAF* in cisplatin-resistant germ cell tumors. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 3712–3720
 - 49 Necchi A, Bratslavsky G, Corona R J, et al. Genomic characterization of testicular germ cell tumors relapsing after chemotherapy. *Eur Urol Focus*, 2020, 6: 122–130
 - 50 Wu R S, Hong J J, Wu J F, et al. OVOL2 antagonizes TGF- β signaling to regulate epithelial to mesenchymal transition during mammary tumor metastasis. *Oncotarget*, 2017, 8: 39401–39416
 - 51 Ye G D, Sun G B, Jiao P, et al. OVOL2, an inhibitor of Wnt Signaling, reduces invasive activities of human and mouse cancer cells and is down-regulated in human colorectal tumors. *Gastroenterology*, 2016, 150: 659–671.e16
 - 52 Wang Z H, Li Z, Hu M, et al. Ovov2 gene inhibits the Epithelial-to-Mesenchymal Transition in lung adenocarcinoma by transcriptionally repressing Twist1. *Gene*, 2017, 600: 1–8

Treatment and research of gynecologic malignant germ cell tumors

YANG JiaXin, SHEN Keng, CAO DongYan, LI Shu & XIANG Yang

Department of Gynecological Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Malignant germ cell tumors (MGCT) are rare malignant tumors derived from primordial germ cells. Incidence data show two distinct peaks in MGCT incidence, one in young children aged 0–4 and another extending from the onset of puberty through young adulthood. Generally, MGCT are sensitive to chemotherapy. The goal of treatment is to preserve the fertility function of young women as much as possible while pursuing tumor cure, monitor and reduce therapy-related toxicity, and improve the quality of life. In recent years, clinical and basic research has mainly focused on risk stratifying in MGCT patients, monitoring and reducing side effects of chemotherapy, managing patients with advanced and relapsed diseases, and exploring treatment and mechanisms of drug resistance. This article reviews the diagnosis, treatment and research progress of gynecologic malignant germ cell tumors.

gynecologic malignant germ cell, tumors surgery, chemotherapy, relapse and drug resistance, basic research

doi: [10.1360/SSV-2021-0166](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2021-0166)