

惡性卵巢生殖細胞腫瘤臨床指引

一 病因與臨床表現

卵巢生殖細胞腫瘤源自於 primordial germ cell^[1]，佔所有卵巢腫瘤的 15 - 20%。惡性卵巢生殖細胞腫瘤佔所有卵巢生殖細胞腫瘤的 5%，其臨床表徵，最常見的為腹痛及自行發現的腹部腫瘤，其他可能的症狀尚有腹脹、發燒、陰道出血等。有些卵巢生殖細胞腫瘤的患者表現有女性性徵之早熟 (isosexual precocity) 現象。

惡性卵巢生殖細胞腫瘤的直徑中位數可達 16 公分；除了 dysgerminoma 除外，通常是單側發生 (約有 10 - 15% 的 dysgerminoma 為雙側性^[1])。

惡性卵巢生殖細胞腫瘤病患，有 10 - 15% 同時或不同時伴有同側或對側的 mature cystic teratoma^[1]。

化學治療對於惡性卵巢生殖細胞腫瘤有相當好的效果。以目前的治療，第一、二期惡性卵巢生殖細胞腫瘤的長期緩解率 (long term remission) 達九成以上，而第三、四期的長期緩解率約為 60 - 80%^[5]。



病理分類

根據 WHO classification^[1]，卵巢生殖細胞腫瘤 (含惡性與良性) 分類如下：

Dysgerminoma
Variant: with syncytiotrophoblast cells
Yolk-sac tumor (endodermal sinus tumor)
Variants: polyvesicular vitelline tumor Hepatoid Glandular Variant: "endometrioid"
Embryonal carcinoma
Polyembryoma
Choriocarcinoma
Teratomas
Immature teratoma ^a
Mature
Solid
Cystic (dermoid cyst)
With secondary tumor formation
Fetiform (homunculus)
Monodermal and highly specialized ^b
Struma ovarii
With thyroid tumor
Carcinoid
Insular
Trabecular
Strumal carcinoid
Mucinous carcinoid
Neuroectodermal tumors
Sebaceous tumors
Others
Mixed
Mixed primitive germ cell tumors

- a : Immature teratoma 依其不成熟神經組織 (immature neural tissue) 的含量，分為 grade 1、2、3^[6]。Grade 1 意謂每病理組織玻片內，不成熟成分局限於 1 個低倍視野 (low-power field)；Grade 2 意謂每片當中，不成熟成份之所佔區域少於 4 個低倍視野；Grade 3 意謂每病理組織玻片當中，不成熟成份之所在區域超出 4 個低倍視野。
- b : 其中 Endocrine-type 者，惡性的比率小於 5%^[1]。

三 腫瘤標記

有些惡性生殖細胞腫瘤會製造特定的標記^[1]；這些腫瘤標記的專一性各有不同。

惡性生殖細胞腫瘤患者（尤其是 dysgerminoma），血清裡的 LDH (lactic dehydrogenase) 常常會上升^[1]；然而，LDH 較無專一性 (specificity)。有些惡性生殖細胞腫瘤患者的 CA-125 也會上升，但可惜 CA-125 也缺乏專一性^[1]。

Dysgerminoma 通常不分泌甲型胎兒蛋白 (α -fetal protein; AFP)。少數的 dysgerminoma 會分泌人類絨毛膜性腺刺激素。若在 dysgerminoma 的患者血中測得 AFP 增加，或是 β -hCG > 100 IU/mL，要注意此患者的 dysgerminoma 是否混有其他種不同的 germ cell tumor 成份在裡面^[1]。

種類	AFP	hCG
Dysgerminoma	(-)	(±)
Yolk-sac tumor	(+)	(-)
Immature teratoma	(±)	(-)
Mixed germ cell tumor	(±)	(±)
Choriocarcinoma	(-)	(+)
Embryonal carcinoma	(±)	(+)
Polyembryoma	(±)	(+)

④ 治療前的評估

懷疑是卵巢惡性生殖細胞腫瘤的患者，在開始治療之前，建議檢查包括^[7]血清AFP、hCG、LDH、CA-125、全血球計數檢查 (complete blood count)、全套生化檢查、肺部 X 光、骨盆腔超音波、腹部與骨盆腔電腦斷層掃描等。若有胃腸道的症狀，則宜進行胃腸道的評估檢查。肺功能檢查也可以考慮^[7]。

五 分期與分期手術

術前懷疑為惡性生殖細胞腫瘤者，手術當中除了儘量維持腫瘤的完整性，避免擠壓腫瘤而增加腫瘤擴散的機會外，並需藉冷凍切片 (frozen section diagnosis)^[7] 進一步瞭解腫瘤的組織型態。其 FIGO 分期為依據手術標本組織診斷的病理分期，惟手術範圍是否需達到如同卵巢上皮性卵巢癌做徹底分期，尚無一致的看法^[8]。

各期的定義如下^[7]：

第一期 (Stage I)	癌症只限在卵巢。 (Ovarian cancer is growth limited to the ovaries.)
Stage IA	癌症只限在一側的卵巢；沒有腹水；卵巢的表面完整，且表面處沒有癌症。 (Growth limited to one ovary; no ascites. No tumor on the external surface; capsule intact.)
Stage IB	癌症只限在兩側的卵巢；沒有腹水；卵巢的表面完整，且表面處沒有癌症。 (Growth limited to both ovaries; no ascites. No tumor on the external surfaces; capsules intact.)
Stage IC	不管是 1A 或 1B，一側或兩側卵巢的表面已經有了癌症；或者卵巢腫瘤已經破裂；或者腹水或腹腔沖洗液中檢出癌細胞。 (Tumor either stage IA or IB, but with tumor on the surface of one or both ovaries; or with capsule ruptured; or with ascites present containing malignant cells or with positive peritoneal washings.)
第二期 (Stage II)	單側或兩側卵巢癌，並且有骨盆腔擴散。 (Ovarian cancer is growth involving one or both ovaries with pelvic extension.)
Stage IIA	擴散只限於子宮或輸卵管。 (Extension and/or metastases to the uterus and/or tubes.)
Stage IIB	擴散至骨盆腔內的其他組織。 (Extension to other pelvic tissues.)

<p>Stage IIC</p>	<p>不管是 2A 或 2B，但是卵巢的表面已經有了癌症；或卵巢腫瘤已經破裂；或腹水或腹腔沖洗液檢出癌細胞。 (Tumor either stage IIA or stage IIB, but with tumor on the surface of one or both ovaries; or with capsule(s) ruptured; or with ascites present containing malignant cells or with positive peritoneal washings.)</p>
<p>所用來分期成為第 IC 與 IIC 期的不同判斷條件，對於診斷有影響。為了評估此影響，下列的資訊是有價值的：了解卵巢腫瘤的破裂是由於 (1) 原本就已經自發性破裂或 (2) 是開刀者弄破的，及了解腹膜腔細胞學檢查中的惡性細胞來源是 (1) 腹腔沖洗液或 (2) 腹水。 (Different criteria for allotting cases to stages IC and IIC have an impact on diagnosis. In order to evaluate this impact, it would be of value to know if rupture of the capsule was (1) spontaneous or (2) caused by the surgeon, and if the source of malignant cells detected was (1) peritoneal washings or (2) ascites.)</p>	
<p>第三期 (Stage III)</p>	<p>單側或兩側卵巢癌，有骨盆腔以外的腹膜轉移，或轉移到後腹腔或鼠蹊部的淋巴結。表淺的肝臟轉移視為第三期。癌症雖仍局限在骨盆內，但是組織學的檢查，已證實有小腸或大網膜的轉移。 (Ovarian cancer is tumor involving one or both ovaries with peritoneal implants outside the pelvis and/or positive retroperitoneal or inguinal nodes. Superficial liver metastasis equals stage III. Tumor is limited to the true pelvis but with histologically verified malignant extension to small bowel or omentum.)</p>
<p>Stage IIIA</p>	<p>肉眼看起來癌症只局限在骨盆腔內，而且沒有淋巴的轉移。但是組織學的檢查已證實有腹腔內腹膜的轉移。 (Tumor grossly limited to the true pelvis with negative nodes but with histologically confirmed microscopic seeding of abdominal peritoneal surfaces.)</p>
<p>Stage IIIB</p>	<p>組織學檢查證實腹腔內腹膜表面已經有了癌症，但無超過兩公分者。淋巴沒有轉移。 (Tumor of one or both ovaries with histologically confirmed implants of abdominal peritoneal surfaces, none exceeding 2 centimeters in diameter. Nodes negative.)</p>

Stage IIIC	腹部轉移病灶已超過兩公分，或者有後腹腔或鼠蹊淋巴的轉移。 (Abdominal implants greater than 2 centimeters in diameter and/or positive retroperitoneal or inguinal nodes.)
第四期 (Stage IV)	單側或兩側卵巢癌，有遠端轉移。 (Ovarian cancer is growth involving one or both ovaries with distant metastasis.)
	如果有胸膜積水，必須有陽性細胞學檢查才能算是第四期。肝臟實質部的轉移算是第四期。 (If pleural effusion is present, there must be positive cytologic test results to allot a case to stage IV. Parenchymal liver metastasis equals stage IV.)

若要進行完整的分期手術，注意事項包括^[7]：

1. 術前的腸道準備 (bowel preparation) 應同腸道手術之準備。
2. 宜用中央垂直開腹切口 (vertical incision)，以獲取充分的手術視野 (exposure field)。
3. 進入腹腔，即抽取腹水或經由腹腔灌洗 (peritoneal lavage) 取得腹膜腔細胞學檢查的標本 (peritoneal cytologic examination)。標本的採樣來自骨盆腔、左右兩側大腸側窩 (right and left paracolic gutters)、及左右兩側橫膈膜下表面 (the under-surface of the right and left hemidiaphragms)。
4. 盡可能完整地取出腫瘤 (encapsulated mass)，檢體需盡快送病理檢驗，並常規性送冷凍切片 (frozen section)。
5. 若患者不想保留生育能力，則行全子宮及兩側卵巢輸卵管切除手術 (total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy)。仍想要懷孕的患者，在經由冷凍切片證實為惡性生殖細胞腫瘤者，可保留子宮與對側卵巢。
6. 應詳細檢查對側，必要時施行對側卵巢的切片檢查。
7. 考慮儘量切除主要腫瘤側的輸卵管漏斗部骨盆韌帶 (infundibulopelvic ligament)^[9]。
8. 粘黏處需切片送檢。

9. 評估所有的腸道表面，且所有的可疑處都要切片送檢。
10. 若無明顯的卵巢外擴散病灶 (extra-ovarian tumor spread)，則需隨機腹膜取樣 (random peritoneal biopsy)，如子宮直腸陷窩 (cul-de-sac)、骨盆腔側壁、膀胱漿膜 (serosa)、兩側大腸側窩 (para-colic gutters)、橫膈膜下表面 (subdiaphragmatic surfaces)^[10]等。
11. 橫結腸下網膜切除手術 (infra-colic omentectomy)。
12. 淋巴結評估 (lymph node assessment)：
要取主動脈旁淋巴結與骨盆淋巴結送病理檢查。
13. 考慮切除之前腹腔鏡手術的埠管路徑 (trocar tracks)：
若在診斷過程中曾使用腹腔鏡者，考慮切除腹腔鏡埠管路徑^[9]。
14. 完整手術記錄：
需載明手術前之所有病變、所使用的手術方式、手術後殘餘腫瘤 (residual tumor) 的大小與位置。

六 關於較保守的手術

手術的範圍需參酌手術時的發現、腫瘤的種類，以及患者的年齡，以期在儘量清除病變與保留生育能力之間取得合理的平衡^[1]。

由於化學治療有相當好的效果，且有的惡性生殖細胞腫瘤病情進展十分快速，因此手術的程度應該要兼顧儘量清除病灶與避免造成因手術併發症而延誤手術後化學治療的進行^[5]。

由於患者大部分為年輕女性，且惡性生殖細胞腫瘤多為單側性，因此大部分的患者可以保留子宮與對側卵巢^[1,7,11]。但若患者不考慮保留生育能力，則全部切除^[7]。

對於看似 stage IA grade 1 immature teratoma 或 stage IA dysgerminoma 的患者，更要在儘量不損及日後生育能力的前提之下，做徹底的分期手術，因為若確認為 stage IA grade 1 immature teratoma 或 stage IA dysgerminoma，則可以不必接受手術後的化學治療^[1,7]。

對側卵巢若外觀正常，則除了 dysgerminoma 或含有 dysgerminoma 成份的 mixed germ cell tumor 以外，不宜做不必要的切片，以免造成卵巢提早衰竭或黏粘，損及日後的生育能力^[12]。但若手術當中的冷凍切片診斷 (frozen section diagnosis) 為 dysgerminoma 或含有 dysgerminoma 成份的 mixed germ cell tumor，則可考慮做對側卵巢的切片檢查，因為這些患者當中有 10 - 15% 的人會有雙側卵巢病灶^[1]。

患者的核型 (karyotype) 若為 45,X/46,XY 鑲嵌型 (mosaic) 或是 46,XY，而且腹腔內的性腺 (gonad) 呈現發育不良 (dysgenesis)，則雙側的性腺應及早切除^[1-3]。發

育不良的性腺 (dysgenetic gonad) 呈萎縮狀、纖維化 (fibrotic)，缺乏典型的生殖細胞 (germ cell)、支持細胞 (supporting cell) 以及製造荷爾蒙的細胞^[3]。若患者的核型為 46,XY，罹患雄性素反應不良症候群 (androgen insensitivity syndrome)，而腹腔內性腺 (即睪丸) 的組織型態正常，則可以考慮等到青春期之後再摘除性腺^[3]。

對於雙側卵巢都有病灶，但仍極力想保留生育能力的患者，或許可以考慮保留一側 adnexa，再於手術之後進行化學治療^[1]。雖然化學治療對於惡性生殖細胞腫瘤非常有效，但目前仍無充分的資料確認保留有病灶的卵巢之安全性。

⑦ 首次減積手術 (primary cytoreductive surgery)

由於化學治療對於卵巢惡性生殖細胞腫瘤非常有效，因而即使腫瘤病灶已廣泛地散佈，仍可行生育保留手術 (fertility-sparing procedures)，保留其正常的子宮與正常的對側卵巢^[1]。

手術的範圍應該要兼顧盡量清除病變^[13,14]與不造成手術併發症，不可因手術併發症而延誤手術後化學治療的進行^[5]。

八 關於分期手術不完全的患者

對於沒有接受完整的分期手術，但臨床上看來像是 stage IA grade 1 immature teratoma 或 stage IA dysgerminoma 的患者，則宜考慮進一步徹底的分期手術^[1,7]，因為若確認為 stage IA grade 1 immature teratoma 或 stage IA dysgerminoma，則可以不必接受手術後的化學治療^[7]。

若現有的病理、臨床資料已顯示此患者需要接受化學治療，則通常不需要單單為了進一步分期而再次手術^[1,7]。

九 手術之後不用化學治療的狀況

Stage IA grade 1 的 immature teratoma、以及 stage IA 的 dysgerminoma，在充分的分期手術之後，可以不施行化學治療而單純追蹤^[1,7,15-17]。

在充分的分期手術之後，stage IA，grade 2、3 的 immature teratoma，根據小兒科 the Pediatric Oncology Group 與 the Children's Cancer Group 的研究^[16,17]，以及兩個小型臨床研究^[18,19] 的推論，考慮不施行化學治療而僅單純追蹤。然而此推論是否能在成年人安全運用，仍待進一步驗證。如果選擇追蹤，則一定要密切追蹤；若一旦發現有復發，則立刻治療。

⊕ 第一線化學治療

除了經完整分期手術之後的 stage IA dysgerminoma 與 stage IA grade I immature teratoma，其他的患者都直接接受化學治療^[7]。

目前對於卵巢惡性生殖細胞腫瘤的化學治療，以 BEP 配方 (bleomycin、etoposide、cisplatin) 為主^[20-22]。雖然 BEP 配方並未和其他配方 (如 VAC、PVB) 在前瞻性 (prospective) 的研究當中做過正面比較，然而其高療效與尚可接受的毒性，已使 BEP 成為當今對於卵巢惡性生殖細胞腫瘤的首選化學治療配方。

施行 BEP 配方前，考慮安排肺功能檢查^[7]。

歐美的 BEP 配方^[1,7]，每 21 天施行一次，共施行三至四次，每次治療 5 天，其劑量為 cisplatin 每天 20 mg/m²、etoposide 每天 100 mg/m²、bleomycin 每週 30 units。

但在台灣，因為以前按照歐美配方施行五天的時候，曾經發生多起嚴重化療毒性案例。因此，台灣婦癌專家群建議，BEP 配方調整如下：

Cisplatin	100 mg/m ² day 1
Etoposide	100 mg/m ² days 1 - 3
Bleomycin	15 mg/m ² days 1 - 3 (每天總量不超過 25 mg)

BEP 配方於手術之後施行三至四次^[7]。FIGO 2000 年的臨床指引則建議，對於 non-dysgerminoma germ cell tumor 在手術之後仍有大量殘存病灶的患者，在達到血中腫瘤指數正常之後，考慮再施以兩次化學治療^[10]。然而，此配方的副作用需被慎重考慮，尤其是 bleomycin 的毒性；bleomycin 的使用，建議不應超過四次。

在只施打三次的狀況下，若缺少 bleomycin (即 EP 配方)，則其療效明顯變差，整體存活率由 95% 降至 86% ($P = 0.01$)^[23]。施打四次的狀況下，BEP 與 EP 相比，完全反應率 (complete response rate) 為 95% 比 87% ($P = 0.0075$)，然而在追蹤 (median follow-up) 7.3 年之後，兩組的病情惡化 (progression) 率 ($P = 0.136$) 與存活率 ($P = 0.262$) 並無重大差異^[24]。

BEP 配方裡的 cisplatin 若以 carboplatin 來取代 (即 CEB 配方)，其療效可能較差。根據一項大規模的睪丸 good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer 研究^[25]，BEP 與 CEB 相比，完全反應率 (complete response rate) 為 94.4% 比 87.3% ($P = 0.009$)，一年復發率為 9% 比 23% ($p < 0.001$)，三年存活率為 97% 比 90% ($P = 0.003$)。然而，對於需接受化學治療，但無法承受較大藥物毒性之 dysgerminoma 患者，仍可考慮 carboplatin 與 etoposide^[7,26]。

十一 第一線化學治療之長短期副作用

Cisplatin 可能造成腎毒性傷害，建議要在化學治療當中與之後充分補充水份 (hydration)，並避免同時給予腎毒性藥物如 aminoglycoside 等^[1]。

使用 bleomycin 時，需注意患者呼吸系統方面的臨床表徵，並謹慎評估其累積劑量^[1]。Bleomycin 可引起肺纖維化 (pulmonary fibrosis)^[27]。而一氧化碳擴散量 (carbon monoxide diffusing capacity) 等肺功能檢查，無法有效評估 bleomycin 是否已造成肺部傷害^[28]。Bleomycin 最常見的肺部毒性早期症狀為咳嗽與呼吸困難 (dyspnea)。終身累積劑量大於 240 mg 的患者當中，常有輕度 (10% 到 15%) 的肺功能退化^[1]；終身累積劑量 450 mg 以下的患者當中，約有 5% 出現雙側肺部基底浸潤 (bibasilar pulmonary infiltrates)；而 450 mg 以上者，則竄升至 10%^[1,29]。然而，亦有不到 100 mg 即發生嚴重肺部毒性的案例發生^[1]。除了終身累積劑量，其他的危險因子還有：肺氣腫 (emphysema)、年紀超過 70 歲、單次劑量超過 25 mg/m²、肺部曾經接受放射治療^[1]。此外，曾經接受 bleomycin 治療的患者，日後如果接受其他手術，要小心發生手術後呼吸衰竭 (postoperative respiratory failure)^[30]，這可能是 bleomycin 使肺部變得較容易發生氧毒性 (oxygen toxicity) 之緣故。曾經接受 bleomycin 治療的患者，手術中的 FiO₂ 不宜超過 0.24，也要避免輸液過量 (fluid overload)。目前對於 bleomycin 造成的肺部毒性，仍無有效治療。或許類固醇可以改善一些症狀^[1]。所幸，大部分症狀較輕的患者，在及時停用 bleomycin 之後，多能漸漸獲得改善。

在保留生育能力手術 (fertility-sparing surgery) 之後又接受化學治療者，2 - 17% 的患者無法再有正常的月經週期^[31,32]。想懷孕者當中，3/4 可順利懷孕^[32]。流產、早產、先天性異常的機會並未增加^[1]。

Etoposide 與日後發生 acute myelogenous leukemia (AML) 有關，且這些 AML

往往有一些染色體方面的特色（諸如 11q23 處的 translocation 等）^[33-35]。開始使用含 etoposide 的化學治療之後，在 5.7 年時的 AML 平均累計風險 (mean cumulative risk) 為 4.7%，與一般人的相對風險 (relative risk) 高達 336 (95% CI 92-861)；etoposide 累積劑量超過 2000 mg/m² 的患者當中，有 6% 後來不幸發生 AML；累積劑量少於 2000 mg/m² 的患者，其 AML 發生的機率並未增加^[34]。

十二 化學治療完成之後的二次探勘手術

卵巢惡性生殖細胞腫瘤若在首次手術時已經完全切除，則二次探勘手術並無助益^[36]。對於不含 immature teratoma 成份，而於首次手術時無法完全切除者，二次探勘手術所帶來的助益微小而有爭議^[36]。

對於含 immature teratoma 成份，而於首次手術時無法完全切除者，二次探勘手術的結果對於後續處置的決策有所助益^[36]。

對於判斷殘存腫瘤裡面有否存活的癌組織 (viable cancer tissue)，PET 的 sensitivity 80%、specificity 100%、positive predictive value 100%、negative predictive value 95% (Proc ASCO 2003)。

十三 治療後的追蹤

治療完成後，前兩年建議每 2 - 4 個月追蹤一次；三到五年每 3 - 6 個月追蹤一次，其後每 6 - 12 個月追蹤一次。每次返診時要詢問病史、理學檢查、超音波 (若患者仍保有另側卵巢)、血中腫瘤標記檢查 (若治療前的某項血中腫瘤標記有上升者)^[10]。此外，可依臨床判斷而安排影像檢查 (如 CT、chest X-ray 等)，尤其是對於治療前血中腫瘤標記正常而無法用血中腫瘤標記來追蹤的患者^[10]。

十四 若有腫瘤持續存在或變大時

在化學治療中或治療後，若其腫瘤持續存在或變大，但是腫瘤標記已達正常，則可進行再次減積手術，當組織病理檢查確認仍有存活的惡性腫瘤組織以後，才施行進一步的化學治療^[1,7]。除此以外，也可以考慮繼續密集追蹤^[7]。因為有時巨大 (bulky) dysgerminoma 在化學治療之後，會形成像腫瘤的纖維化組織 (desmoplastic fibrosis)^[1]。含有不成熟畸胎瘤成份的卵巢惡性生殖細胞腫瘤在化學治療之後，可能會形成逐漸變大的良性的畸胎瘤，所謂“chemotherapeutic retroconversion”或“growing teratoma syndrome”^[37]。這些 desmoplastic fibrosis 與 mature teratoma 不需要化學治療，但是持續存在的 mature teratoma 有惡性化的可能^[38,39]，因而建議切除。

在追蹤期間，於保留下來的卵巢常可見到功能性囊腫 (functional cyst)，可以口服避孕藥與定期追蹤，來與疾病復發做鑑別診斷^[1]，勿貿然施行手術治療。

十五 第一線化學治療失敗時

由於案例與文獻資料太少，因而卵巢惡性生殖細胞腫瘤的第二線化學治療，往往需借用睪丸癌方面的經驗。如同睪丸癌，卵巢惡性生殖細胞腫瘤的「鉑抗藥性」(platinum-resistant) 定義為在含鉑類藥物的化學治療當中或化學治療結束後 6 週之內即發生復發，而其「鉑敏感性」(platinum-sensitive) 則是定義為在含鉑類藥物的化學治療結束後 6 週之上才發生復發^[1,40-42]。

大部分的復發發生在治療後的 24 個月以內^[43]。BEP 配方無效時，可考慮 VIP (vinblastine、ifosfamide、cisplatin) 配方^[10,42]，或是 TIP (paclitaxel、ifosfamide、cisplatin) 配方^[7,44]，或是高劑量 (high-dose) 化學治療^[7]。

對於經過多重化學治療無效，眼見治癒無望者，可考慮緩解性的化學治療配方，如 cisplatin / etoposide、etoposide / ifosfamide/cisplatin、VeIP (vinblastine、ifosfamide、platinum)、VAC (vincristine、dactinomycin、cyclophosphamide)、paclitaxel、docetaxel、放射治療，以及支持性照護 (supportive care) 等^[7]。

十六 放射治療的角色

放射治療對於 dysgerminoma 的治療效果相當地好^[45,46]。然而，此種治療已走入歷史。當今 dysgerminoma 化學治療的效果非常好，甚至優於放射治療^[1]。放射治療會使年輕病患喪失生育能力^[47]。日後若不幸復發而需要進一步化學治療時，先前所施行的放射治療會減少病患對於化學治療的耐受性。此外，年輕時接受放射治療，可能增加患者在二、三十年以後，得到其他種癌症的機會^[48]。

但若 dysgerminoma 患者年老且不適合化學治療（諸如腎功能不佳等），或是 germ cell tumor 經過多種化學治療後仍復發或仍有殘存癌病變而治癒希望渺茫時，則放射治療不失為一理想的選擇^[1]。

十七 由囊性畸胎瘤 (dermoid cyst) 惡性轉變的腫瘤

囊性畸胎瘤發生惡性轉變的機率不高，通常不到 2%^[49-51]。其中，鱗狀上皮細胞癌最為常見，其預後與期別明顯相關，進展過程則類似其他原發部位 (primary site) 的鱗狀上皮細胞癌，擴散途徑包括直接擴張 (direct extension)、淋巴擴散 (尤其 para-aortic lymph nodes)、腹腔內散佈 (peritoneal dissemination)^[1]；治療策略雖尚無共識^[52]，但一般包含諸如手術與同時合併放射線及鉑類化學治療 (concurrent chemoradiation) 之處置，對於此一腫瘤不失為合理之治療方式^[1,52]。

由囊性畸胎瘤其他成份惡性轉變的腫瘤，還包括基底細胞癌 (basal cell carcinoma)、黑色素瘤 (malignant melanoma)、腺癌 (adenocarcinoma)、惡性肉瘤 (sarcoma)、神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor) 等。而內分泌型 (endocrine-type) 的畸胎瘤 (如 struma ovarii、carcinoid tumor) 當中，惡性的機率少於 5%^[1]。

十八 參考文獻

- [1] Hoskins WJ, Young RC, Markman M, Perez CA, Barakat R, Randall M. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [2] Hart WR, Burkons DM. Germ cell neoplasms arising in gonadoblastomas. *Cancer* 1979; 43:669-678.
- [3] Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with malignant potential. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:305-311.
- [4] Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol*. 1981 Oct; 58(4):497-504.
- [5] Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G. *Gynecologic Cancer Controversies in Management*. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone, 2004.
- [6] Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976;37:2359-2372.
- [7] NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Ovarian Cancer - version 1. 2007.
- [8] Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, Davis M, Giller R, Lauer S, Olson T; Children's Oncology Group (COG). Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004; 39:424-9; discussion 424-429.
- [9] Standards, Options and Recommendations. Clinical practice guidelines for cancer care from the French National Federation of Cancer (FNCLCC). *Ovarian cancer*. *Bri J Cancer* 2001; 84(Suppl 2):18-23.
- [10] FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:209-262.
- [11] Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995; 86:367-372.
- [12] Kanazawa K, Suzuki T, Sakumoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:244-248.
- [13] Slayton RE, Hreshchyshyn MM, Silverberg SC, Shingleton HM, Park RC, DiSalia PJ, Blessing JA. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors: response to vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide (preliminary report). *Cancer* 1978; 42:390-398.
- [14] Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine,

and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989; 111:22-27.

- [15] O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13:283-289.
- [16] Cushing B, Giller R, Ablin A, Cohen L, Cullen J, Hawkins E, Heifetz SA, Krailo M, Lauer SJ, Marina N, Rao PV, Rescorla F, Vinocur CD, Weetman RM, Castleberry RP. 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.
- [17] Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, Weetman R, Cullen J, Rogers P, Vinocur C, Stolar C, Rescorla F, Hawkins E, Heifetz S, Rao PV, Krailo M, Castleberry RP. 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 Clin Oncol* 1999; 17:2137-2143.
- [18] Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15:620-624.
- [19] Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, Lucchini V, Cantu MG, Mangioni C. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84:598-604.
- [20] Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL, Silva EG, Wharton JT. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990; 8:715-720.
- [21] Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:701-706.
- [22] Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, Davis MM, London WB, Lauer SJ, Giller RH, Cushing B; Pediatric Oncology Group 9048; Children's Cancer Group 8891. 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 Clin Oncol* 2004; 22:3563-3569.
- [23] Loehrer PJ Sr, Johnson D, Elson P, Einhorn LH, Trump D. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:470-476.
- [24] de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, Rea LA, Collette L, Sylvester R. Importance of bleomycin in combination chemotherapy

- for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1837-1843.
- [25] Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Dearnaley DP, Cook PA, Sylvester RJ, Stenning SP. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:1844-1852.
- [26] Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, Lentz SS, Aghajanian C, Armstrong DK. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004; 95:496-499.
- [27] Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, Gray E, McKeever P, Hale J, Bailey S, Oakhill A. 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 Clin Oncol* 2000; 18:3809-3818.
- [28] McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, Perez D, Forgeson GV, Dady PJ. Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. New Zealand Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol* 1990; 8:779-783.
- [29] Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin--a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31:903-914.
- [30] Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E, Schweizer O, Howland WS. Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1978; 1:1664-1667.
- [31] Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, Binidagger S, Locatelli A, Bratina G, Mangioni C. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19:1015-1020.
- [32] Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6:270-275.
- [33] Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:36-40.
- [34] Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and

bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 1991; 338:359-363.

- [35] Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC, Head DR, Behm FG, Mahmoud MH, Sandlund JT, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325:1682-1687.
- [36] Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG 3rd, Liao SY. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol.* 1994; 52:287-291.
- [37] Geisler JP, Goulet R, Foster RS, Sutton GP. Growing teratoma syndrome after chemotherapy for germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1994 Oct; 84(4 Pt 2):719-721.
- [38] Chen RJ, Huang PT, Lin MC, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Advanced stage squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:84-86.
- [39] Ronnett BM, Seidman JD. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:650-657.
- [40] Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988; 109:540-546.
- [41] Motzer RJ, Geller NL, Tan CC, Herr H, Morse M, Fair W, Sheinfeld J, Sogani P, Russo P, Bosl GJ. Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1979-1989). *Cancer* 1991; 67:1305-1310.
- [42] Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993;71(4 Suppl):1581-1590.
- [43] Messing MJ, Gershenson DM, Morris M, Burke TW, Kavanagh JJ, Wharton JT. Primary treatment failure in patients with malignant ovarian germ cell neoplasms. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2:295-300.
- [44] Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, Bosl GJ, Motzer RJ. 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.
- [45] Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1981; 58:497-504.
- [46] Bjorkholm E, Lundell M, Gyftodimos A, Silfversward C. Dysgerminoma. The Radiumhemmet series 1927-1984. *Cancer* 1990; 65:38-44.

- [47] Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:927-943.
- [48] Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988; 116:3-55.
- [49] Comerci JT Jr, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 84:22-28.
- [50] Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Thawaramara T, Jesadapatarakul S. Squamous cell carcinoma arising from dermoid cyst: Case reports and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:558-563.
- [51] Rim SY, Kim SM, Choi HS. Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:140-144.
- [52] Dos Santos L, Mok E, Iasonos A, Park K, Soslow RA, Aghajanian C, Alektiar K, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: A case series and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007 Jan 19; [Epub ahead of print].

