

睾丸混合性生殖细胞瘤综合治疗的长期随访经验

叶剑飞*, 王冰*, 马路林[△], 赵磊, 王国良, 洪 镨

(北京大学第三医院泌尿外科, 北京 100191)

[摘要] **目的:** 睾丸混合性生殖细胞瘤是混有胚胎性癌、绒毛膜癌、卵黄囊瘤、畸胎瘤、精原细胞瘤等两种或以上成分的睾丸肿瘤, 临床较为少见且恶性度较高, 本文将总结其临床特征并优化其治疗方式。 **方法:** 回顾性分析北京大学第三医院自 1994 年 5 月至 2016 年 11 月收治 22 例睾丸混合性生殖细胞瘤患者的临床资料, 使用统计分析并结合相关文献进行讨论。 **结果:** 22 例患者平均年龄为 (30.8 ± 10.4) 岁, 隐睾率为 13.6%。肿瘤最大径平均为 (5.1 ± 2.7) cm。病理结果提示 12 例(54.5%) 包含 2 种不同生殖细胞肿瘤成分, 7 例(31.8%) 包含 3 种不同肿瘤成分, 2 例(9.2%) 包含 4 种不同肿瘤成分, 1 例(4.5%) 包含 5 种不同肿瘤成分。肿瘤成分分析包括卵黄囊瘤(16 例, 72.7%)、成熟畸胎瘤(7 例, 31.8%)、未成熟畸胎瘤(5 例, 22.7%)、胚胎性癌(17 例, 77.3%)、绒毛膜癌(4 例, 18.1%)、精原细胞瘤(6 例, 27.3%)。根据美国癌症学会肿瘤分期, 19 例为 I a 期肿瘤, 2 例为 II a 期肿瘤, 1 例为 III a 期肿瘤。术前与术后 1 年内血清肿瘤标志物人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白和乳酸脱氢酶的平均值分别为 414.50 MIU/mL、242.95 μ g/L、196.95 U/L(术前)和 17.20 MIU/mL、90.20 μ g/L、183.70 U/L(术后), 术前与术后 1 年内组间比较所得 *P* 值分别为 0.079、0.043 和 0.624。14 例患者术后行腹膜后淋巴结清扫术。术后大部分患者长期生存(94.4%)。 **结论:** 睾丸根治性切除术后联合腹膜后淋巴结清扫以及必要的放化疗等综合治疗可能有助于控制肿瘤, 并使大部分患者获得长期生存。

[关键词] 睾丸肿瘤; 病理诊断; 肿瘤标志物; 腹膜后淋巴结清扫

[中图分类号] R737.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2017)04-0648-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2017.04.018

Long-term follow up experience of comprehensive treatment of testicular mixed germ cell tumors

YE Jian-fei*, WANG Bin*, MA Lu-lin[△], ZHAO Lei, WANG Guo-liang, HONG Kai

(Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

ABSTRACT Objective: Testicular mixed germ cell tumor is mixed with embryonal carcinoma, choriocarcinoma, yolk sac tumor, teratoma, seminoma and other two or more components of the testicular tumor, the clinical is relatively rare and high degree of malignancy, this article will summarize its clinical features and optimize its treatment. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 22 patients with testicular tumor mixed germ cell in Peking University Third Hospital from May 1994 to November 2016 was conducted using a combination of statistical analysis and discussion of the relevant literature. **Results:** The mean age of the 22 patients was (30.8 ± 10.4) years and the rate of cryptorchidism was 13.6%. The maximum diameter of the tumor was (5.1 ± 2.7) cm. The pathological results suggested that 12 cases (54.5%) contained two different germ cell tumor components, 7 cases (31.8%) contained 3 different tumor components, 2 cases (9.2%) contained 4 different tumor components, and 1 case (4.5%) contained 5 different tumor components. Tumor constituent analysis included yolk sac tumors(16 cases, 72.7%), mature teratoma (7 cases, 31.8%), immature teratoma (5 cases, 22.7%), embryonal carcinoma (17 cases, 77.3%), choriocarcinoma (4 cases, 18.1%) and seminoma (6 cases, 27.3%). American Joint Committee of Cancer tumor staging indicated 19 cases of stage I a tumor, 2 cases of stage II a tumor and 1 case of stage III a tumor. The mean values of human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and lactate dehydrogenase were 414.50 MIU/mL, 242.95 μ g/L, 196.95 U/L (preoperative) and 17.20 MIU/mL, 90.20 μ g/L, 183.70 U/L (postoperative within a year), and the comparison of the *P* values between the preoperative and the postoperative within a year were 0.079, 0.043 and 0.624. Fourteen patients underwent retroperitoneal lymph nodes dissection. Most patients lived with long-term survival (94.4%) after operation. **Conclusion:** Comprehensive treatment of radical orchiectomy with retroperitoneal lymphadenectomy combined with necessary radiotherapy or chemotherapy might help to control the tumor and achieve long-term survival for most patients with testicular mixed germ cell tumor.

[△] Corresponding author's e-mail, malulin@medmail.com.cn

* These authors contributed equally to this work

网络出版时间:2017-6-9 10:33:23 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20170609.1033.006.html>

KEY WORDS Testicular tumor; Pathologic diagnosis; Tumor markers; Retroperitoneal lymph node dissection

睾丸肿瘤在临床上较少见,仅占男性肿瘤的1.0%~1.5%^[1]。睾丸肿瘤中混有胚胎性癌、绒毛膜癌、卵黄囊瘤、畸胎瘤、精原细胞瘤等两种或以上的成分时即为睾丸混合性生殖细胞瘤(testicular mixed germ cell tumors, TMGCT),是临床上较为少见的肿瘤。因为TMGCT发病隐匿,以致约1/4患者从出现症状到手术切除,已延误半年左右时间治疗^[1]。国内外的报道多以个案为主^[2-3],根治性睾丸切除术已经成为此病的基础治疗方法^[4],但术后淋巴结清扫的时机以及放化疗的辅助等综合治疗的介入与否等问题仍然存在争议。本文回顾性分析北京大学第三医院20余年收治的22例睾丸混合性生殖细胞瘤的临床资料并结合国内外文献来介绍TMGCT的诊治经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集北京大学第三医院1994年5月至2016年11月病理确诊为睾丸肿瘤的患者133例,找到病理确诊为TMGCT的患者22例(占16%),其中19例为汉族男性,1例回族,1例蒙古族,1例满族。13例已婚,9例未婚。有不同程度睾丸坠胀、疼痛感的15例,其他7例无明显症状;3例合并腹股沟管斜疝,4例合并有高血压,其他患者无合并症。所有患者均无药物过敏史及家族史。

所有患者均化验血常规、尿常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能、血型、术前免疫八项及肿瘤标志物[如人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)等];检查包括胸片、心电图、阴囊超声和腹盆腔CT,必要时行肺CT或头颅CT等。

1.2 手术方法

1.2.1 睾丸根治性切除术 麻醉满意后,患者取平卧位,常规消毒铺单。取腹股沟斜切口,依层次切开皮肤、皮下组织、腹外斜肌腱膜,保护好髂腹股沟神经和髂腹下神经,显露腹股沟管,切开提睾肌,游离精索,近端结扎。锐性分离远端精索和输精管,避免伤及鞘膜和肿瘤,在无挤压的情况下将阴囊内容物拉出切口外。于腹股沟内环处分离患侧输精管后断扎,近心端双重结扎,断面电烧,用大血管钳分次将患侧精索血管断扎。蒸馏水及盐水冲洗伤口,查无

明显出血后,清点纱布器械无误后依层次关闭切口。

1.2.2 腹腔镜腹膜后淋巴结清扫术(retroperitoneal lymph node dissection, RPLND) 取侧卧位,适当倾斜与手术床呈60°左右。取3个穿刺点,分别为脐旁2 cm置入11 mm穿刺器、髂前上棘上方3~5 cm置入13 mm穿刺器和腋中线肋缘下3~5 cm置入5 mm穿刺器。沿Toldt线打开后腹膜,向下越过髂血管分叉,向上左侧切断脾结肠韧带,右侧切断肝结肠韧带,将结肠游离至腹中线。沿肾下极水平找到输尿管并游离上至肾门,下至跨越髂血管,找到生殖腺静脉并将内环口以下的精索残端切除,游离肾动静脉,清除肾静脉下方淋巴结组织,沿肾静脉向内侧游离腔静脉和主动脉,并将两者中间及腹主动脉前方的淋巴结组织切除。再从下腔静脉分离至脊柱之间的淋巴结,最后将髂总动脉向下至髂外动脉的髂总旁淋巴结组织清除。右侧淋巴结清扫范围:上界为肾蒂水平,外侧为输尿管,内侧为主动脉左侧缘,下界为输尿管跨越髂血管处。左侧淋巴结清扫范围:内侧界为主动脉和腔静脉间的淋巴结,而上界、下界和外侧界与右侧相同。留置腹腔引流管一根。

1.3 复查和随访

所有患者术后前3个月为每个月复查1次,如无复发,复查间隔改为每3个月1次,检查项目包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、肿瘤标志物、阴囊超声、胸片、腹盆腔CT等评估治疗效果。采用电话及门诊或住院复查相结合的方式随访,其中4例患者失访,随访终点为2017年3月。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件,正态分布计量资料用均数±标准差(最小值-最大值)表示;非正态分布计量资料均采用中位数(最小值-最大值)表示,组间比较用Kruskal-Wallis秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

22例患者平均年龄为(30.8±10.4)岁,平均体重指数为(23.5±3.2) kg/m²,平均住院天数为(10.9±6.1) d,全部病例中左侧发病9例,右侧发病10例,隐睾3例,左右侧之比为0.9:1,隐睾率为13.6%。肿瘤最大径平均为(5.1±2.7) cm,见表1。

22例患者中14例术后行RPLND,其中睾丸根治性切除术平均手术时间为(66.8±15.6) min,术

中平均出血量为(10.5 ± 4.3) mL,术后病理回报肿瘤最大径平均为(5.1 ± 2.7) cm,其中12例(54.5%)包含2种不同生殖细胞肿瘤成分,7例(31.8%)包含3种不同肿瘤成分,2例(9.2%)包含4种不同肿瘤成分,1例(4.5%)包含5种不同肿瘤成分。肿瘤成分包括卵黄囊瘤(16例,72.7%)、成熟畸胎瘤(7例,31.8%)、未成熟畸胎瘤(5例,22.7%)、胚胎性癌(17例,77.3%)、绒毛膜癌(4例,18.1%)、精原细胞瘤(6例,27.3%)。根据美国癌症学会肿瘤分期,2例为Ⅱa期肿瘤,1例为Ⅲa期肿瘤,其他19例均为Ⅰa期肿瘤。22例患者中有3例行顺铂、博来霉素、依托泊甙方案化疗,1例术后联合放疗,1例因术后肝转移、腹腔转移行放疗,其他患者未行放疗。所有随访到的18例患者中除1例因远处转移死亡之外,其他未见复发、转移等,资料中至今最长已生存7年余(总生存率为94.4%)。

表 1 一般临床资料

Table 1 General clinical data

Items	Values
Age/years	30.8 ± 10.4 (18 - 65)
Hospital days/d	10.9 ± 6.1 (3 - 27)
Body Mass Index/ (kg/m ²)	23.5 ± 3.2 (17.7 - 29.8)
The maximum diameter of tumor/cm	5.1 ± 2.7(2.0 - 13.5)
Operative time/min	66.8 ± 15.6 (33 - 90)
Estimated blood loss/mL	10.5 ± 4.3 (5 - 20)
Location (left/right)	9/10
Cryptorchid (yes/no)	3/19

术后一年内 AFP 数值较术前的数值明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后一年内 HCG 和 LDH 的数值较术前的数值有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 术前与术后一年内肿瘤标志物比较

Table 2 Comparison of tumor makers preoperative and postoperative within a year

Items	Preoperative values	Postoperative values within a year	P
HCG/(MIU/mL)	414.50 (0.09 - 4 691.00)	17.20 (0.22 - 353.86)	0.079
AFP/(μg/L)	242.95 (1.29 - 911.20)	90.20 (1.20 - 1 210.00)	0.043
LDH/(U/L)	196.95 (127.00 - 262.00)	183.70 (109.00 - 572.00)	0.624

HCG, human chorionic gonadotropin; AFP, alpha-fetoprotein; LDH, lactic dehydrogenase.

睾丸根治术后根据是否联合 RPLND 术来进行

分组比较。联合 RPLND 组对比于未联合 RPLND 组的患者,两组行睾丸根治性切除术前的肿瘤标志物 HCG、AFP、LDH 值差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组术后一年内肿瘤标志物 HCG、AFP、LDH 值的对比差异亦无统计学意义($P > 0.05$),但联合 RPLND 组术后一年内肿瘤标志物数值比未联合 RPLND 组的数值下降的较多(表 3)。

表 3 是否行 RPLND 后患者肿瘤标志物对比

Table 3 Comparison of tumor markers with or without RPLND

Items	RPLND	Non-RPLND	P
Preoperative values			
HCG/(MIU/mL)	499.24 (0.09 - 4 691.00)	266.38 (0.31 - 870.09)	0.613
AFP/(μg/L)	331.28 (2.20 - 911.20)	88.36 (1.29 - 252.20)	0.057
LDH/(U/L)	187.90 (127.00 - 362.00)	212.75 (129.00 - 356.00)	0.420
Postoperative values within a year			
HCG/(MIU/mL)	26.31 (0.32 - 353.86)	1.47 (0.22 - 4.78)	0.470
AFP/(μg/L)	125.21 (1.20 - 1 210.00)	29.05 (1.81 - 109.00)	0.441
LDH/(U/L)	201.00 (136.00 - 572.00)	153.63 (109.00 - 226.00)	0.269

RPLND, retroperitoneal lymph node dissection; HCG, human chorionic gonadotropin; AFP, alpha-fetoprotein; LDH, lactic dehydrogenase.

3 讨论

近些年来,全球范围内睾丸肿瘤呈现出一种逐年上升的趋势,全世界每年新发病例中约有男性患者 3 ~ 6/10 万,我国每年发病率为 1/10 万左右,约占男性肿瘤的 1% ~ 1.5%,占泌尿系肿瘤的 3% ~ 9%^[1]。大多数病灶单发,双侧发病仅占 1.1% ~ 2.7%^[5],其发病原因目前尚未明确,可能与睾丸生殖细胞的全能干细胞性^[6]、隐睾或睾丸未降、睾丸微结石等原因有关。TMGCT 属于睾丸生殖细胞瘤中非精原细胞成分的混合体,生殖细胞瘤中以精原细胞瘤常见,本研究数据显示 TMGCT 仅占睾丸肿瘤的 16% (22/133),TMGCT 中有 3 例隐睾,隐睾率为 13.6%,可能与疾病本身发病隐匿和国人对疾病的认知程度低下有关,另外本病被视为少见疾病,体检查出后人们往往至大医院就诊使得基层医院对本病的认识不足而鲜有报道;西方生活习惯及其工作环境可能是导致其发病率高的原因之一。

TMGCT 的诊断主要依靠临床表现、影像学检查、血清肿瘤标志物及术后病理,这些是判断肿瘤进

展及预后的重要依据。一般患者通常表现为患侧阴囊内无痛性肿块,也有20%~27%的患者出现阴囊坠胀感或钝痛感。本研究中TMGCT患者伴有症状者15例,占总数的68%(15/22),主要表现为不同程度的坠胀感、疼痛感及少数的触痛感或放射痛。超声被认为是影像学检查的首选,TMGCT的B超声像图表现为肿瘤组织内中等回声或高回声,当肿瘤内部出现出血、液化坏死时则表现为不均质的混合回声^[7]。北京大学第三医院超声科总结TMGCT的特点为睾丸实质内中等回声包块,内部回声不均匀,可见多发小片状低-无回声,边界欠清晰,其内可见较丰富血流信号。腹盆腔CT检查主要用于进一步明确肿瘤性质及有无腹膜后淋巴结转移。肿瘤标志物在诊断睾丸肿瘤中具有重要价值,非精原细胞瘤中出现一种或两种标志物升高者达90%,HCG升高者占40%~60%,AFP升高者占50%~70%^[4]。本研究中术前查HCG、AFP升高者分别占总数的40.9%与59.1%。TMGCT的预后与术后病理类型有关,如畸胎瘤合并绒癌或胚胎性癌的预后较差,合并精原细胞瘤则不影响预后。本研究中畸胎瘤合并绒癌或胚胎性癌患者共9例,随访至今通过术后的综合治疗,所有患者均正常,未见复发或转移。

患侧睾丸根治性切除术是TMGCT的经典治疗方法,不少专家学者均推荐术后联合RPLND。Motzer等^[8]认为RPLND不仅提供了准确的病理分期,还对TMGCT的治疗与预后提供重要依据。国内张圣熙等^[9]认为病理结果报告中有胚胎性癌、卵黄囊瘤及未成熟畸胎瘤等成分被视为高危因素,术后应行RPLND。术后病理证实有腹膜后淋巴结转移的可选择3~4疗程的顺铂、博来霉素、依托泊甙化疗^[10-12],含有精原细胞瘤成分的TMGCT术后可辅助放射治疗。本研究22个病例中有19例I a期肿瘤,2例II a期肿瘤,1例III a期肿瘤。

随访到的18例患者中除1例远处转移联合放化疗外,还有3例单纯化疗,1例单纯放疗,其他均未行放疗或化疗。随访时间最早至今已有7年余,最短为8个月,至今除1例远处转移死亡外,其他均未见复发和转移。由于时间跨度大、样本量少等问题,尚不足以计算出有意义的长期生存率和无瘤生存率,需要进一步前瞻性研究或大数据验证。

对于I期高危的TMGCT患者我们建议行RPLND。有14例患者接受了RPLND,术后病理报告中有4例可见淋巴结转移。该4例患者中,有1例合并有肝和腹膜多发转移,术后尽管接受 γ 刀放疗和紫杉醇+异环磷酰胺化疗,但术后4年死亡。

其他3例患者接受4疗程EP方案(顺铂、依托泊甙),术后随访16~61个月均未见复发或转移。

术前患者均常规进行精液检查,但本组主要关注肿瘤学随访结果,因此未予特别关注。另外本组有9例患者有生育要求,有4例因为当时的精子库未建立而未考虑进行精子冻存,3例因为近期末打算生育而考虑到费用及条件的问题最终未冻存精子,仅2例在北京大学第三医院进行了术前精子的冻存。

该研究存在一定的局限性,存在一定的患者依从性差及失访的问题(有4例患者失访),其结论也因为病例数相对较少而导致意义较为局限。

综上所述,TMGCT的患者相对分期较晚,预后较差,但睾丸根治性切除术后联合腹膜后淋巴结清扫以及必要的放化疗等综合治疗可能有助于控制肿瘤,并使大部分患者获得长期生存。

参考文献

- [1] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2014:91-92.
- [2] 吴阶平.吴阶平泌尿外科学[M].济南:山东科学技术出版社,2008:993-995.
- [3] 丁全明,梁伟,王刚,等.睾丸混合性非精原细胞性生殖细胞瘤1例并文献复习[J].中华男科学杂志,2010,16(10):925-927.
- [4] Samanta DR, Bose C, Krishnappa R, et al. Mixed germ cell tumor of testis with isolated scapular metastasis; a case report and review of the literature [J]. Case Rep Urol, 2015, 2015: 205297.
- [5] 李路,李家贵.原发性睾丸肿瘤研究新进展[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2009,1(6):321-324.
- [6] Tinkle LL, Graham BS, Spillane TJ, et al. Testicularchoriocarcinoma metastatic to the skin: an additional case and literature review[J]. Cutis, 2001, 67(2): 117-120.
- [7] 李猛,王锦良,陈炜,等.超声对睾丸精原细胞瘤的临床诊断价值[J].中国医药指南,2011,9(33):396-398.
- [8] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Testicular cancer, version 2. 2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(6): 772-799.
- [9] 张圣熙,宋旭,林文耀,等. I期睾丸混合性生殖细胞瘤的诊断与治疗(附2例报告)[J].中华男科学杂志,2013,19(7):667-671.
- [10] Chuang KL, Liaw CC, Ueng SH, et al. Mixed germ cell tumor metastatic to the skin: case report and literature review[J]. World J Surg Oncol, 2010, 8(1): 1-4.
- [11] Silva VB, Azevedo AL, Costa IM, et al. Mixed testicular germ cell tumor in a patient with previous pineal germinoma[J]. J Neurooncol, 2011, 101(1): 125-128.
- [12] Slaughenhaupt B, Kadiec A, Schrepferman C. Testicular microlithiasis preceding metastatic mixed germ cell tumor-first pediatric report and recommended management of testicular microlithiasis in the pediatric population [J]. Urology, 2009, 73(5): 1029-1031.

(2017-03-16 收稿)

(本文编辑:刘淑萍)