

睾丸非精原细胞性生殖细胞肿瘤 68 例

胡滨 付成 丘雪杉

中国医科大学基础医学院病理学教研室 (沈阳市 110001)

摘要 目的: 总结原发性睾丸非精原细胞性生殖细胞肿瘤(NSGCT)的诊断与治疗体会。方法: 回顾性分析收治的 68 例 NSGCT 临床资料。胚胎癌 35 例, 畸胎瘤 11 例, 卵黄囊瘤 3 例, 绒毛膜上皮癌 6 例, 混合性生殖细胞瘤 13 例。睾丸无痛性肿大为其主要临床表现。在根治性睾丸切除基础上采用腹膜后淋巴结清扫术(RPLND)及化疗等综合治疗措施。结果: 全组患者中随访 63 例, 失访 5 例。睾丸肿瘤的 B 超诊断优于 CT, 腹膜后淋巴结的 CT 诊断优于 B 超。3、5 年生存率与国内外报道相似。结论: NSGCT 在根治性睾丸切除基础上采用 RPLND 及化疗等综合治疗措施, 疗效满意。B 超和 CT 为其诊断和临床分期的主要手段。肿瘤标记物对治疗以及预后判断有一定参考价值。

关键词 非精原细胞性生殖细胞肿瘤 诊断 治疗

中图分类号: R737.21 文献标识码: A 文章编号: 1000-8179(2006)11-0651-03

Clinical Treatment Analysis of 68 Cases of Nonseminomatous Germ Cell Tumors

Hu Bin Fu Cheng Qiu Xueshan

Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences, China Medical University

Abstract Objective: To evaluate the diagnosis and treatment of primary testicular nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT). Methods: Sixty-eight cases of NSGCTs were analyzed. There were 35 embryonal carcinomas, 11 teratomas, 3 yolk sac tumors, 6 choriocarcinomas and 13 mixed germ cell tumors. The cardinal clinical manifestation was painless solid enlargement of the testis. Combined therapy, including radical orchiectomy (RO), retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) and chemotherapy, was given. Results: Sixty-three patients have been followed up at 3 and 5 years. B-ultrasound is better than CT in the diagnosis of NSGCT; on the other hand, CT is better than B-ultrasound in the detection of metastasis to retroperitoneal lymph nodes. Survival rates are similar to reports at home and abroad. Conclusion: Combined therapy, including RO, RPLND and chemotherapy is satisfactory. Clinical staging is based on CT or B-ultrasound. Tumor markers are helpful for diagnosis, prognosis and monitoring the therapeutic effect of treatment on NSGCT.

Key words Nonseminomatous germ cell tumors Diagnosis Therapy

近年来, 随着以顺铂为基础的联合化疗和腹膜后淋巴结清除术(RPLND)的临床应用, 原发性睾丸非精原细胞性生殖细胞肿瘤(NSGCT)获得了令人鼓舞的疗效。1990年1月~2000年5月, 我院共收治151例原发性睾丸肿瘤, 其中NSGCT 68例。为探讨本病的临床特征与提高治疗效果, 现对其临床资料

分析如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本组 NSGCT 68 例, 年龄 15~75 岁, 中位年龄 34 岁。其中左侧 31 例, 右侧 34 例, 双侧 3 例。组织学类型为胚胎癌 35 例, 畸胎瘤 11 例, 卵黄囊瘤 3

例,绒毛膜上皮癌 6 例(8.8%),混合性生殖细胞瘤 13 例。68 例中隐睾恶变者 13 例(19.1%),包括腹股沟型隐睾 3 例,腹腔型隐睾 10 例。全部病例均做 B 超、CT 和肿瘤标记物测定。

1.2 治疗方法

期、A 期、B 期患者均行根治性睾丸切除术(RO)和保留神经的 RPLND。RPLND 术后经病理证实无淋巴结转移且瘤标正常的患者,给予 3 个周期 PVB 方案或 PEB 方案化疗,瘤标异常或经病理证实淋巴结转移者追加 1~2 个周期化疗。PVB 方案为 DDP 20mg 静滴,1 次/天,共 5 天;VCR 1.5mg 静滴,1 次/周,连续 3 周;BLM 20mg 静滴,1 次/周,连续 3 周。每个周期间隔 7~14 天。PEB 方案为 DDP 20mg 静滴,1 次/天,共 5 天;Vp16 100mg 静滴,1 次/周,连续 3 周;BLM 20mg 静滴,1 次/周,连续 3 周。每个周期间隔 7~14 天。C 期患者行 RO,但因转移淋巴结巨大无法切除,先行 PVB 或 PEB 方案化疗,待淋巴结明显缩小后再行 RPLND,术后补充 3 个周期化疗,瘤标异常者追加化疗直至正常。期患者中 7 例行 RO,另外 3 例因一般状态差仅行睾丸切除术。该期患者原则上只行 PVB 或 PEB 化疗。但本组病例中 1 例右肺上叶孤立转移和 1 例肝孤立转移患者,化疗 3 个周期后肿块缩小且无新的转移灶出现,手术切除转移灶。

2 结果

2.1 随访

全组 68 例获随访 63 例,失访 5 例。失访按死亡计算。随访率为 92.0%。随访时间为 4 年 5 个月至 14 年 10 个月,中位随访时间 6.4 年。

2.2 影像学检查

睾丸肿瘤 B 超诊断准确率为 97.0%(66/68),CT 准确率 83.8%(57/68);期和期 B 超诊断腹膜后淋巴结转移准确率为 72.4%(42/58),CT 准确率为 86.2%(50/58)。

2.3 腹膜后淋巴结清除术(RPLND)

58 例行 RPLND,平均手术时间 145min,平均失血 350ml,8 例失血在 1 000ml 以上。术后并发症有淋巴瘘 2 例,肠梗阻 4 例,输尿管损伤 1 例,经保守治疗恢复正常。48 例 RPLND 术后射精功能正常。

2.4 肿瘤标记物

睾丸切除术前 AFP 增高者 41 例,β-HCG 增高者 19 例,乳酸脱氢酶(LDH)增高者 8 例。

2.5 病例分期

根据睾丸肿瘤分期标准^[1],结合影像学和 RPLND 术后病理诊断,本组病例分为:期 36 例;期 22 例(A 期 6 例;B 期 11 例;C 期 5 例);期 10

例。

2.6 生存率

期 36 例,胚胎癌 21 例,3.5 年生存率分别为 81.0%、76.2%;畸胎瘤 6 例,3.5 年生存率分别为 83.3%、83.3%;卵黄囊瘤 1 例,3.5 年生存率为 100.0%;绒癌 3 例,3.5 年生存率分别为 100.0%、66.7%;混合性生殖细胞瘤 5 例,3.5 年生存率分别为 80.0%、60.0%。期 22 例,胚胎癌 12 例,3.5 年生存率分别为 75.0%、66.7%;畸胎瘤 3 例,3.5 年生存率分别均为 66.7%;卵黄囊瘤 2 例,3.5 年生存率分别为 100%、50.0%;绒癌 2 例,3.5 年生存率均为 50.0%;混合性生殖细胞瘤 3 例,3.5 年生存率均为 66.7%。期 10 例,胚胎癌 2 例,3.5 年生存率分别为 100.0%、50.0%;畸胎瘤 2 例,3.5 年生存率均为 50.0%;绒癌 1 例,3 年生存率为 0;混合性生殖细胞瘤 5 例,3.5 年生存率分别为 80.0%、60.0%。

3 讨论

NSGCT 早期无特殊症状,绝大多数表现为睾丸无痛性肿大或两侧睾丸不对称。查体见睾丸肿块质硬,无或轻压痛,少数因肿瘤内出血、梗塞或并发急性附睾炎等而出现局部红肿和疼痛。有转移的患者还伴有腰部酸胀、骨痛、呼吸困难等症状。此外,还可表现为男乳女化或隐睾患者腹部出现肿块等。隐睾是诱发睾丸肿瘤最常见的因素^[2],隐睾恶变者以腹痛或腹部肿块为主要表现。

本组病例发现,睾丸肿瘤 B 超诊断准确率为 97.0%,而 CT 准确率 83.8%,因此 B 超作为睾丸肿瘤诊断的首选。不同病理类型肿瘤具有不同的超声波表现。胚胎癌的超声波图往往是边界不清、回声不均团块,常易侵犯睾丸白膜。畸胎瘤混合回声、质地不均、边界亦不清,常有钙化,表明有骨和软骨成分。绒毛膜上皮癌常见有坏死、出血和钙化灶同时存在。腹膜后淋巴结的诊断 CT(准确率 86.2%)优于 B 超(准确率 72.4%),主要是 B 超受肠管的影响对于较小的淋巴结分辨率低的缘故。因此,对于腹膜后淋巴结转移的诊断应常规做腹部 CT^[3]。

睾丸肿瘤治疗主要决定于病理性质和分期^[4]。睾丸肿瘤分期标准^[1]为:期局限于睾丸;期局部有淋巴结的转移(A 期 <5cm; B 期 5~10cm; C 期 >10cm);期为超出腹膜后淋巴结范围。近年来大量临床资料证实,通过 RO、RPLND、选择性的转移肿瘤脏器切除和以顺铂为基础的联合化疗的综合治疗,NSGCT 尤其是晚期的疗效已有大幅度提高^[5]。

对于多数肿瘤而言,当淋巴结受累时已经是全身性疾病。此时,单纯切除受累淋巴结并不具有治愈价值。但 NSGCT 淋巴结转移的治愈率可以达到

30%~75%,故被认为是一种手术敏感的肿瘤。本组病例尽管腹膜后淋巴结 CT 的诊断率高达 86.2%,但受到诊断水平等因素限制,仍有一部分需要通过 RPLND 术后病理来修改诊断。因此,多年来 RPLND 被作为指导 NSGCT 分期和治疗的主要方法。我院的治疗原则为:1) NSGCT 期应行根治性睾丸肿瘤切除术加 RPLND,术后辅以化疗。2) 期应行根治性睾丸肿瘤切除术,如腹膜后淋巴结能够切除,则做 RPLND,术后辅以化疗;如腹膜后淋巴结融合成团不能切除,则先化疗,待腹膜后淋巴结缩小而能切除时再做 RPLND,术后追加化疗。3) 期以化疗为主,如为孤立性转移灶,经化疗后肿块无扩大或新病灶出现者,也应争取手术切除。

根据睾丸肿瘤腹膜后淋巴结转移途径,目前多采用改良的 RPLND,手术效果和复发率均未受影响,而大多数患者又可保留射精功能^[6]。本组实施了 RPLND 术,82.7%病例射精功能正常,避免了传统 RPLND 最大的并发症是射精功能异常而导致多数患者尤其是年轻患者术后心理负担的加重。另外,由于转移的淋巴结与腹主动脉、腔静脉关系紧密,为避免大出血,尤其是近心端的腹主动脉,术野要暴露充分,分离时动作一定要轻柔,认真结扎,一旦管壁损伤要及时钳夹或缝扎,避免出血或术后淋巴瘘。

目前以顺铂为基础的联合化疗是睾丸癌尤其是晚期睾丸癌主要治疗手段^[4]。有报道化疗能将腹膜后复发率由 16.0%降至 8.0%,总复发率由 36.0%降至 15.7%^[7]。即使是广泛转移的睾丸癌,单纯化疗完全缓解率为 60.0%~75.0%,其 5 年生存率也达 50.0%左右。本组病例采用 PVB 或 PEB 方案化疗,3 个周期为一个疗程,并根据疗效延长化疗时间。PVB 化疗方案引起的不良反应高于 PEB 方案,主要表现在末梢神经毒性。因而,我们把 PEB 作为治疗晚期睾丸癌的一线化疗方案。

对于 期患者在化疗后残余的病灶是否应该接受进一步手术治疗存在争议。Ravi 报道化疗后直径 3cm 的肿块进展机会较小,3cm 病例中 55.0%可以发现肿瘤残余,建议对前者随访,后者积极手术。有作者认为^[8]在身体条件较好的情况下,化疗后应将残余在肺、肝等脏器处的肿块完全切除,将很大程度上提高患者的治愈率。在我们治疗的 期患者中,1 例右肺上叶直径为 3cm 转移瘤和 1 例肝直径为 4cm 转移瘤患者,经化疗后肿块直径缩小且没有新的转移灶出现,而手术切除。其目的在于:1) 能够准确得出肿块的组织学构成,为下一步治疗提供依据;2) 由于转移病灶中可能混有畸胎瘤成分,畸胎瘤对化疗不敏感且可持续生长,并侵犯周围器官

导致转移病灶无法切除,或进一步发生恶性转化(如肉瘤等非生殖细胞肿瘤)从而对化疗抵抗,故清除畸胎瘤成分有重要治疗意义;3) 可将一部分患者残余的恶性肿瘤成分清除,减少体内瘤细胞负荷和化疗药物用量,力争达到完全治愈。但因为病例较少缺乏对照,治疗效果尚待进一步观察。

APP、 β -HCG 和 LDH 是最重要的肿瘤标记物,对 NSGCT 的早期诊断、鉴别诊断、预后判断和疗效观察具有重要的参考价值^[4]。有报道 RPLND 术前 AFP 或 β -HCG 高的患者腹膜后淋巴结转移率高达 75.0%^[9]。我们在治疗过程中也发现,治疗前 β -HCG 和 APP 水平增高以及睾丸切除和 RPLND 术后肿瘤标记物下降缓慢,提示肿瘤有残留、转移或复发。

NSGCT 是否放疗仍有争议,原因是此类肿瘤对放疗不敏感,不能改善预后,放疗使化疗时间延误,且有增加并发症的可能,因此本组病例未行放疗。

研究表明,仍有部分患者出现复发或远期第 2 次恶变,该类患者复发的主要部位是主动脉旁淋巴结^[10]。主要因素是肿瘤组织中以胚胎瘤成分为主和有血管浸润,且绝大多数在 2 年内复发。因此,我们对 NSGCT 患者尤其是 期和 期患者密切随访,定期复查胸片、CT 及肿瘤标记物等,如有异常立即化疗。

参考文献

- 1 E·D·克罗拉特 S·戴斯,主编.现代泌尿生殖肿瘤外科学[M].武汉:同济大学出版社,2004.546~547
- 2 汤钊猷,主编.现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,2000.1214~1218
- 3 Roelvelde TA.veillance can be the standard of care for stage nonseminomatous germ cell tumors and even high risk patients[J]. J Urol, 2001, 166(6):2166~2170
- 4 肖亚军,曾甫清,邢毅飞,等.原发性睾丸非精原细胞性生殖细胞肿瘤 26 例分析[J].临床泌尿外科杂志,2003,18(9):545~547
- 5 Einhorn LH. Advanced testicular cancer. update for urologists [J]. J Urol, 1998, 160(6):1964~1968
- 6 叶定伟,方银忠,戴波,等.睾丸肿瘤腹膜后淋巴结清扫术 39 例报告[J].中华泌尿外科杂志,2005,26(4):283~285
- 7 Oliver GT, Ong J, Shamash J et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Groupe surveillance versus patients with stage nonseminomat treated with adjuvant chemotherapy[J]. Urology, 2004, 63(3):556~561
- 8 沈益君.腹膜后淋巴结清扫术在睾丸生殖细胞肿瘤中的意义[J].国外医学泌尿系统分册,2005,25(4):447~449
- 9 Carmignani, Moribito, Gadd F. Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle[J]. J Urol, 2005, 174(3):1035~1038
- 10 Sternberg CN. The management of stage testis cancer[J]. Urol Clin North Am, 1998, 25(3):435~449

(2005-12-15 收稿)

(韩豫生校对)