

## 睾丸卵黄囊瘤 12 例报告

陈力博<sup>1</sup>, 胡蓉<sup>2</sup>, 王显丁<sup>1</sup>, 卢一平<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西医院 泌尿外科(成都 610041); 2. 南华大学附属第一医院 影像科(衡阳 421001)

**【摘要】 目的** 探讨睾丸卵黄囊瘤的临床特点及诊治策略。**方法** 纳入四川大学华西医院 2009 年 5 月至 2012 年 5 月期间经手术及病理检查证实的 12 例睾丸卵黄囊瘤患者,对其临床资料进行回顾性分析。**结果** 12 例患者中儿童 10 例,成人 2 例;均行患侧高位精索离断式睾丸切除术,术后病理结果为“睾丸单纯性卵黄囊瘤”。临床病理分期 I 期者 9 例,术后未常规进行化疗,2 例复发;II 期者 3 例,1 例儿童患者术后行 PVB 方案化疗 1 个疗程,未复发;2 例成人患者术后化疗 2 个疗程,其中 1 例术后 4 个月阴囊壁复发,再次行手术治疗,另 1 例术后 9 个月出现腹膜后转移,患者拒绝手术后失访。**结论** 儿童的 I 期睾丸卵黄囊瘤可仅行高位精索离断式睾丸切除术,不需行腹膜后淋巴清扫术,>3 岁或(和)≥II 期的患儿存在血行转移倾向,术后可根据病情选择化疗。成人睾丸卵黄囊瘤由于预后不良,需行睾丸切除术+腹膜后淋巴清扫术+术后化疗。

**【关键词】** 睾丸肿瘤 卵黄囊瘤 诊断 治疗

睾丸卵黄囊瘤(testicular yolk sac tumor, TYST),或称内胚窦瘤(endodermal sinus tumor, EST)是一种起源于生殖细胞、具有向胚外卵黄囊分化的能力、恶性程度较高的胚胎源性肿瘤,多发生于青春前期的儿童。成人的睾丸单纯性卵黄囊瘤罕见,多数为混合性生殖细胞瘤<sup>[1]</sup>。在现有成熟的化疗方案制定之前,睾丸卵黄囊瘤的预后一直不好,患者的总体生存率不足 60%,特别是大于 2 岁或者复发的患者预后更差<sup>[2]</sup>。近来研究发现,临床上 I 期睾丸卵黄囊瘤的患儿仅通过根治性睾丸切除术其 3 年生存率即可超过 90%。因此,对该疾病的早期诊断和治疗显得尤为重要,如果能够早期确诊、及时手术,必要时配合术后化疗,可以获得良好的预后。我院从 2009 年 5 月至 2012 年 5 月期间,共收治 12 例睾丸卵黄囊瘤病例,现总结报告如下。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

本研究共纳入 12 例睾丸卵黄囊瘤患者,其中儿童组 10 例,年龄 9 个月~6 岁,平均(2.38±1.58)岁;其中<2 岁者 6 例,另外 4 例中 2 例 3 岁,4 岁及 6 岁各 1 例。成人组 2 例,分别为 21 岁及 39 岁。平均病程 7.3(1~13)个月,大部分以阴囊肿大就诊,7 例表现为无痛性睾丸肿大,另有 1 例儿童存在患侧隐睾伴鞘膜积液,2 例儿童存在对侧隐睾,成人组 1 例 39 岁患者存在阴囊坠胀感,另外 1 例 21 岁患者因阴囊不适感就诊(患侧隐睾下降固定术后 10<sup>+</sup>年)。12 例患者中,病变位于左侧睾丸者 7 例,右侧 5 例,无双侧睾丸累及病例。

#### 1.2 分类与分期

根据 WHO 肿瘤国际组织学分类(第 2 版),按照肿瘤范围结合 Brodeur 分期系统进行肿瘤分期;其中 I 期:病变局限,完整切除,残端及区域淋巴结阴性;II 期:肿瘤完整切除,有镜下残留或包膜受累或区域淋巴结阳性,或存在腹股沟、

腹膜后淋巴结直径大于 1 cm;III 期:肿瘤未完整切除或胸腹水中检出瘤细胞;IV 期:远处转移<sup>[2,3]</sup>。根据分期标准,本组病例术后病理分期结果为:9 例儿童为 I 期,1 例儿童 II 期,2 例成人为 II 期。

#### 1.3 治疗方法

治疗方案涉及以下 3 种:①精索高位离断式睾丸切除术:均经术前穿刺活检或术中冰冻快速病理检查提示为睾丸恶性肿瘤;②腹膜后淋巴清扫术(RPLND):对影像学提示有腹膜后转移征象的病例行腹膜后淋巴清扫术;③术后化疗:采用 PVB(顺铂+长春新碱+博来霉素或足叶乙甙)化疗方案。根据病例分期结果及患者本身意愿选择治疗方案。

#### 1.4 术后随访

术后复查 B 超、血清甲胎蛋白(AFP)、血清人体绒毛膜促性腺激素(HCG),每月 1 次共 3 次,AFP 须降至正常水平(<8 ng/mL);如高于正常,则行正电子发射计算机断层显像(PET)检查以寻找远处转移或复发;必要时加做 CT 或 MRI。以后每半年复查一次。

### 2 结果

术前所有患者均行血清 AFP 与血清 HCG 检查。结果显示:HCG 均正常,AFP 均明显升高(其中 10 例更是突破检测上限)。术前均行腹部增强 CT,未发现邻近或其他器官侵犯或转移,成人组 1 例(39 岁)行全身核素骨扫描未见异常。

病理分期 I 期:9 例均仅行睾丸切除术,术后未常规进行化疗,2 例复发。1 例术后 2 个月发现 AFP 升高(>1 000 ng/mL),随后进行了 2 个疗程 PVB 方案化疗,另 1 例术后 6 个月出现阴囊部位复发,再次手术后行 2 个疗程的化疗,随访 24 个月 2 例均保持未复发状态。9 例 I 期患者,随访至 2012 年 3 月均存活。

病理分期 II 期:儿童组 1 例未行腹膜后淋巴结清扫,术后行 1 疗程辅助化疗,随访 30 个月未复发;成人组 1 例(21

岁)拒绝行腹膜后淋巴清扫,术后行 2 个疗程化疗,术后 4 个月复查发现 AFP 再次阳性,体检显示阴囊壁复发再次手术切除+腹膜后淋巴清扫+术后 2 个疗程化疗,随访至今未复发;另外 1 例(39 岁)术后 2 个月 AFP>1 000 ng/mL,彩超

发现阴囊壁一个 1 cm×2 cm 包块,疑似肿瘤复发,CT 疑似肿瘤腹膜后转移。因患者拒绝进一步手术,肿瘤科建议行 3 个疗程化疗,随后患者失访,未能获得进一步的随访资料。患者临床资料及随访结果见附表。

附表 患者临床资料及随访结果

| 病例号 | 年龄   | 术前血清 AFP<br>(ng/mL) | 术前血清 HCG<br>(mIU/mL) | 腹膜后转移 | 手术方式* | 随访情况(术后血清 AFP,ng/mL) |        |        | 随访时间<br>(最终血清 AFP,<br>ng/mL) |
|-----|------|---------------------|----------------------|-------|-------|----------------------|--------|--------|------------------------------|
|     |      |                     |                      |       |       | 1 月                  | 2 月    | 3 月    |                              |
| 1   | 39 岁 | >1 210              | 1.19                 | 是     | 1+2+3 | 338.00               | >1 210 | >1 210 | 24 月(失访)                     |
| 2   | 21 岁 | >1 210              | 0.20                 | 是     | 1+3   | 327.00               | 76.79  | 157.00 | 24 月(3.21)                   |
| 3   | 9 月  | >1 210              | 1.18                 | 是     | 1+3   | 64.98                | 2.15   | 1.52   | 30 月(0.85)                   |
| 4   | 4 岁  | >1 210              | 0.04                 | 否     | 1     | 33.95                | —      | —      | 18 月(2.48)                   |
| 5   | 1 岁  | >1 210              | 0.11                 | 否     | 1     | 9.55                 | —      | 3.23   | 24 月(1.30)                   |
| 6   | 3 岁  | 863.10              | 0.30                 | 否     | 1     | 11.28                | —      | —      | 24 月(3.86)                   |
| 7   | 6 岁  | >1 210              | 0.08                 | 否     | 1     | —                    | —      | 6.50   | 24 月(1.88)                   |
| 8   | 1 岁  | >1 210              | 0.55                 | 否     | 1     | —                    | —      | 4.37   | 24 月(2.41)                   |
| 9   | 2 岁  | >1 210              | 1.11                 | 否     | 1     | 17.49                | —      | 5.06   | 24 月(3.16)                   |
| 10  | 2 岁  | 600.20              | 0.53                 | 否     | 1     | 20.49                | —      | 3.00   | 24 月(1.77)                   |
| 11  | 2 岁  | >1 210              | 0.20                 | 否     | 1     | —                    | —      | 211.51 | 24 月(1.88)                   |
| 12  | 1 岁  | >1 210              | 0.08                 | 否     | 1     | 111.23               | >1 210 | —      | 30 月(2.56)                   |

\* 手术方式:1. 精索高位离断式睾丸切除术;2. 腹膜后淋巴清扫术(RPLND);3. 术后化疗:采用顺铂+长春新碱+博来霉素或足叶乙甙(PVB)化疗方案。—:代表没有相关 AFP 数据

3 讨论

睾丸卵黄囊瘤(TYST)通常又被称为睾丸内胚窦瘤或睾丸母细胞瘤,是小儿最常见的睾丸恶性生殖细胞肿瘤,发病率高于精原细胞瘤<sup>[4]</sup>。国内文献报道显示,单纯性睾丸卵黄囊瘤多发生于 3 岁之前的儿童,成人以混合性生殖细胞肿瘤多见。本研究 12 例中有 8 例(66%)患者年龄≤3 岁,但由于本研究样本数量较少、肿瘤临床表现不明显导致就诊时间延迟等因素造成偏倚较大,因此,尚不能据此认为该病的发病年龄有上升的趋势。

3.1 临床特点

该病起病隐匿,通常无特异性的临床表现,多数表现为无痛性包块,可能伴发鞘膜积液及隐睾<sup>[3]</sup>。本研究中有 4 例(33%)伴发隐睾,其中 2 例为患侧隐睾(1 例行隐睾下降固定术后 10<sup>+</sup>年),2 例为对侧隐睾。但 Fletcher<sup>[5]</sup>认为,睾丸卵黄囊瘤与隐睾无直接关联。国内关于成人 TYST 与隐睾关系的相关案例报道较少,如郑仁恕等<sup>[6]</sup>报告 2 例(100%)、张龙敏等<sup>[7]</sup>报告 1 例(100%)、王刚平等<sup>[8]</sup>报告 1 例(50%)及本研究中 1 例(50%)成人卵黄囊瘤患者均存在隐睾病史。由此可见,并不能排除隐睾病史是睾丸卵黄囊瘤,特别是成人睾丸卵黄囊瘤的一个发病因素,但尚需更多大样本流行病学资料的支持。

3.2 诊断

AFP 是睾丸卵黄囊瘤的一个特异性标志物,与诊断及预后紧密相关<sup>[9]</sup>。在本研究中,12 例患者均存在 AFP 升高,HCG 均为正常。大多数睾丸卵黄囊瘤 HCG 水平并不升高,Kaplan 等<sup>[10]</sup>报道 55 例 HCG 均为阴性。但本组中 2 例成人患者术后病理标本均存在病理学免疫组化 HCG(+)。尚不能断定是否预示着成人单纯性卵黄囊瘤具有向

滋养层细胞分化的倾向,进而发展成为睾丸混合性生殖细胞瘤。

超声可以用来进行睾丸卵黄囊瘤的初筛。临床上如果儿童超声检查提示睾丸实体瘤,并且实验室检查血清 AFP 强阳性(>400 ng/mL),首先应考虑卵黄囊瘤的可能。另外,CT 对于是否存在腹膜后转移具有较大意义。

免疫组织化学染色:本研究中仅有 5 例患者(儿童组 3 例,成人组 2 例)的病理标本进行了免疫组化染色,AFP、磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(PCK)均为阳性,胎盘碱性磷酸酶(PLAP)阴性。相关文献<sup>[11,12]</sup>报道,Glypican-3 对于诊断具有特异性,但本研究未行检测,有待进一步证实。镜检下的微囊(parietal yolk sac structures)、肝样结构(hepatic-like foci)、肠样腺体(enteric-like glands)及免疫荧光染色下甲胎蛋白合成对于诊断及鉴别诊断也有意义,而这些表现于本研究中的每一例中均可见到。

该病需要与睾丸畸胎瘤、精原细胞瘤等生殖细胞肿瘤相鉴别。本研究结果与既往研究类似,均指出细胞角蛋白(CK)、AFP、α-1-抗胰蛋白酶的免疫过氧化物酶反应等结合临床特点可能对鉴别诊断具有意义,但最终均需病理学诊断来明确诊断。

3.3 治疗

对于证实为睾丸卵黄囊瘤的患者,均应采取患侧睾丸根治性切除手术。但是,对于该病是否需要统一施行腹膜后淋巴清扫术尚未达成一致意见。Grady 等<sup>[13]</sup>报道,212 例青春前期睾丸卵黄囊瘤中仅有 33 例(16%)发生转移,其中腹膜后转移者仅 9 例(4%)。表明儿童睾丸卵黄囊瘤发生腹膜后转移的几率较小,相比根治性腹膜后淋巴清扫术可能发生的淋巴瘘、成年后射精功能障碍等并发症,可能得不偿失。而成人睾丸卵黄囊瘤通常预后较差,应该常规进行腹膜后淋巴

清扫术。但是,由于缺乏大样本的前瞻性对照实验,尚需进一步研究。

对于儿童术后是否常规进行化疗尚无统一意见。Flamant 等<sup>[14]</sup>认为,儿童Ⅰ期睾丸卵黄囊瘤行单纯睾丸切除者的疗效与化疗无关。他们的 24 例(75%)临床Ⅰ期患者 3 年生存率超过 90%。Davidoff 等<sup>[2]</sup>的 10 例(8 例Ⅰ期,2 例Ⅲ期)患儿中 6 例术后未行化疗,1 例Ⅲ期患儿术后接受了化疗,1 例Ⅲ期患儿进行了腹膜后淋巴清扫术+化疗,随访 5 年均未见复发,生存率 100%。李守林等<sup>[3]</sup>报道的 11 例患儿中,9 例Ⅰ期患儿仅行 1 个疗程的预防性化疗,随访 3 年均未见复发、转移病例。本研究的 10 例(9 例Ⅰ期,1 例Ⅱ期)儿童患者中,9 例Ⅰ期患儿均未常规行术后化疗,其 2 年生存率为 100%;Ⅰ例Ⅱ期患儿仅预防性进行 1 个疗程化疗,随访 3 年亦未见复发。因此我们认为,对儿童患者在根治性睾丸切除术后可以根据肿瘤分期选择性地预防性化疗,而不需常规进行化疗。根据病例报告以及成人睾丸混合性生殖细胞肿瘤的不良预后,推荐对成人单纯性睾丸卵黄囊瘤患者术后常规进行化疗。

### 3.4 预后

睾丸卵黄囊瘤的预后与患者的年龄、临床分期、治疗方案的选择关系密切。成人睾丸卵黄囊瘤,不论其是单纯型或者混合型预后都较差,卵黄囊的成分似乎预示着高复发率及预后不良<sup>[2]</sup>。与成人病例不同,儿童睾丸卵黄囊瘤多为原发肿瘤,通常具有典型的卵黄囊器官样构型,且疾病早期很少发生腹膜后及其他远处转移;但因为其存在强烈的血行转移倾向<sup>[15]</sup>,且国外有关学者认为 2 岁以上儿童的睾丸卵黄囊瘤容易复发,因此,结合国内文献报道对Ⅱ期或(和)≥3 岁的患儿在根治性睾丸切除术后应该考虑采用化疗来降低复发的风险。

此外,术前血清 AFP 高于检测上限的患者通常预示着高复发率、肿瘤转移等预后不良,术后 AFP 恢复正常以后重新升高通常意味着肿瘤复发。

睾丸单纯卵黄囊瘤主要发生于青春期前的儿童,成人罕见,后者多为混合性生殖细胞瘤。超声检查结合 AFP 阳性有助于临床诊断,但最终诊断需依据病理学证据。由于不同年龄段肿瘤的临床特点与预后存在明显的差异,因此,治疗原则也应有所区别。对儿童Ⅰ期睾丸卵黄囊瘤行根治性切除术后,不需要施行腹膜后淋巴清扫术;对>3 岁或(和)≥Ⅱ期的肿瘤由于存在血行转移倾向,在根治性睾丸切除术后可根据患儿的情况选择化疗。由于成人睾丸卵黄囊瘤具有高复发率及不良预后,因此,均应行睾丸根治性切除术+腹膜后淋巴清扫术+术后化疗。

### 参 考 文 献

1 Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An overview of testicular germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med*,2007;131(8):1267-1280.

2 Davidoff AM, Hebra A, Bunin N, *et al.* Endodermal sinus tumor in children. *J Pediatr Surg*,1996;131(8):1075-1079.

3 李守林, 刘晓东, 姜俊海. 小儿睾丸卵黄囊瘤诊治(附 11 例报告). *现代泌尿生殖肿瘤杂志*,2010;2(3):148-150.

4 Kao CS, Idrees MT, Young RH, *et al.* Solid pattern yolk sac tumor: a morphologic and immunohistochemical study of 52 cases. *Am J Surg Pathol*,2012;36(3):360-367.

5 Fletcher CDM, 周庚寅, 刘洪琪, 张庆慧主译. 肿瘤组织病理诊断. 济南: 山东科学技术文献出版社,2001:488-489.

6 郑仁恕, 唐建武. 睾丸卵黄瘤. *大连医科大学学报*,1995;17(1):42-43.

7 张龙敏, 刘爱连, 汪禾青等. 成人睾丸卵黄囊瘤 1 例. *医学影像学杂志*,2012;22(10):1778-1778.

8 王刚平, 李 挺. 成人睾丸卵黄囊瘤 2 例. *临床与实验病理学杂志*,2004;20(4):506-507.

9 Nogales FF, Preda O, Nicolae A. Yolk sac tumours revisited. A review of their many faces and names. *Histopathology*, 2012;60(7):1023-1033.

10 Kaplan GW, Cromie WC, Kelalis PP, *et al.* Prepubertal yolk sac tumor-report of the testicular tumor registry. *J Urol*,1988;140(5 Pt 2):1109-1112.

11 Zynger DL, Dimov ND, Luan C, *et al.* Glypican 3; a novel marker in testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol*,2006;30(12):1570-1575.

12 Zynger DL, McCallum JC, Luan C, *et al.* Glypican 3 has a higher sensitivity than alpha-fetoprotein for testicular and ovarian yolk sac tumour: immunohistochemical investigation with analysis of histological growth patterns. *Histopathology*, 2010;56(6):750-757.

13 Grady RW, Ross JH, Kay R. Patterns of metastatic spread in prepubertal yolk sac tumor of the testis. *J Urol*,1995;153(4):1259-1261.

14 Flamant F, Nihoul-Fekete C, Patte C, *et al.* Optimal treatment of clinical stage I yolk sac tumor of the testis in children. *J Pediatr Surg*,1986;21(2):108-111.

15 Foster RS, Hermans B, Biheler R, *et al.* Clinical stage I pure yolk sac tumor of the testis in adults has different clinical behavior than juvenile yolk sac tumor. *J Urol*,2000;164(6):1943-1944.

(2013 - 08 - 08 收稿,2013 - 12 - 20 修回)

编辑 吕 熙