

2012 年欧洲泌尿外科学会睾丸肿瘤诊疗指南解读

胡礼炳¹⁾, 雷永虹¹⁾, Makus Hohenfellner²⁾

(1) 昆明医科大学第三附属医院泌尿外科, 云南昆明 650118; 2) 德国海德堡大学泌尿外科, 海德堡 德国 69120)

[摘要] **目的** 根据欧洲泌尿外科学会 (EAU) 2012 版睾丸肿瘤诊疗指南概括性总结睾丸肿瘤临床治疗的最新进展, 为我国睾丸肿瘤的标准化、规范化治疗提供参考. **方法** 该指南是由多学科指南工作组共同编写完成. 采用 medline 和 embase 数据库的资料以及欧洲生殖细胞肿瘤评议组的循证医学证据, 由专家小组审核参考文献的价值和循证医学证据的级别, 在此基础上制定推荐意见. **结果** 具有长期随访结果的参考文献相对较为缺乏, 几项正在进行的临床试验结果尚在等待中. 临床治疗中心的选择至关重要, 在开展临床试验的研究中心其治疗效果较好, 尤其是对预后较差的非精原细胞瘤治疗效果较好. 根据最近发表的研究资料来看, 对临床 I 期的精原细胞瘤患者不再推荐放疗作为一线辅助治疗手段. 推荐 2009 年 TNM 分期作为肿瘤的临床分期标准. **结论** 该指南基于最新的科学研究结果为睾丸肿瘤患者提供标准的治疗方案. 睾丸肿瘤的治疗效果较好, 但是由于发病人群集中在 30~50 岁, 治疗方案对生育功能的影响应当受到重视, 而且要根据个体差异与患者本人意愿来制定相应的治疗方案.

[关键词] 睾丸肿瘤; 欧洲泌尿外科学会; 放射治疗; 化学治疗

[中图分类号] R737.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 07 - 0079 - 05

EAU Guidelines on Testicular Cancer: 2012 Update in Chinese

HU Li - bing¹⁾, LEI Yong - hong¹⁾, MAKUS Hohenfellner²⁾

(1) Dept. of Urology, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118, China; 2) Dept. Urology, Heidelberg University, Heideberg 69120 Germany)

[Abstract] **Objective** This article is a short version of the EAU testicular cancer guidelines and summarises the main conclusions from the guidelines on the management of testicular cancer. **Method** Guidelines were compiled by a multidisciplinary guidelines working group. A systematic review was carried out using Medline and Embase, also taking Cochrane evidence and data from the European Germ Cell Cancer Consensus Group into consideration. A panel of experts weighted the references, and a level of evidence and grade of recommendation were assigned. **Results** There is a paucity of literature especially regarding longer term follow-up, and results from a number of ongoing trials are awaited. The choice of treatment centre is of the utmost importance, and treatment in reference centres within clinical trials, especially for poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumours, provides better outcomes. For patients with clinical stage I seminoma, based on recently published data on long-term toxicity, adjuvant radiotherapy is no longer recommended as first-line adjuvant treatment. The TNM classification 2009 is recommended. **Conclusions** These guidelines contain information for the standardized management of patients with testicular cancer based on the latest scientific insights. Cure rates are generally excellent, but because testicular cancer mainly affects men in their third or fourth decade of life, treatment effects on fertility require careful counselling of patients, and treatment must be tailored taking individual circumstances and patient preferences into account.

[Key words] Testicular cancer; European Association of Urology; Radiotherapy; Chemotherapy

[基金项目] 欧洲泌尿外科学会临床学者基金资助项目 (ESUP/CF-07-2011)

[作者简介] 胡礼炳 (1975~), 男, 湖北荆州市人, 医学博士, 讲师, 主要从事泌尿男生殖系肿瘤的研究工作.

睾丸肿瘤发生率相对较低, 在男性肿瘤中约占 1%~1.5%, 在泌尿系统肿瘤中约占 5%, 主要发生在 30~50 岁的年龄段^[1,2]。睾丸肿瘤的流行病学危险因素包括: 隐睾病史或睾丸发育不全、睾丸肿瘤家族史、对侧睾丸肿瘤以及不育等。睾丸肿瘤从病理学角度主要分为 3 类: 生殖细胞肿瘤 (90%~95%)、性索间质肿瘤和混合性肿瘤。中低危的睾丸肿瘤治愈率较高, 这主要得益于诊断时准确

的临床分期、以联合化疗为基础的充分的早期治疗、放疗与手术以及严格的随访和挽救性治疗。

1 睾丸肿瘤的病理分类

睾丸肿瘤的病理分类按照 2004 年 WHO 的分类标准见表 1。

表 1 睾丸肿瘤病理分类
Tab. 1 Recommended pathologic classification

生殖细胞肿瘤	性索间质肿瘤	混合性非特异间质肿瘤
小管内生殖细胞肿瘤, 未分类 (IGCNU)	间质细胞肿瘤	卵巢上皮性肿瘤
精原细胞瘤	恶性间质细胞肿瘤	集合管和睾丸网肿瘤
精母细胞型精原细胞瘤	支持细胞肿瘤 (富含脂质型、硬化型、大细胞钙化型)	良性或恶性非特异性间质肿瘤
胚胎癌	恶性支持细胞肿瘤	
卵黄囊肿瘤	粒层细胞肿瘤 (成年型、少儿型)	
绒毛膜癌	泡沫细胞瘤 / 纤维瘤	
畸胎瘤 (成熟型、未成熟型、伴有恶变成分型)	其他性索间质肿瘤 (不完全分化型、混合型)	
超过一种组织类型的肿瘤	生殖细胞与性索间质细胞混合型	

2 睾丸肿瘤的诊断

睾丸肿瘤的诊断主要依靠临床检查、影像学检查、血清肿瘤标记物检查以及手术和病理学检查。睾丸肿瘤通常表现为单侧阴囊内的无痛性肿块, 约 20% 的患者表现为阴囊疼痛, 约 10% 的患者容易被误诊为睾丸附睾炎而延误诊断, 约 7% 的患者表现为男子乳房发育, 该类患者多为非精原细胞瘤。超声检查诊断睾丸肿瘤的敏感性可以高达 100%, 而且可以鉴别肿块是在睾丸内还是睾丸外。在年轻患者中若体检未触及睾丸肿块, 但是发现腹膜后或精索肿块, 或者血 hCG、AFP 升高或者存在男性不育的问题都应该选择超声探查睾丸。MRI 检查阴囊肿块的敏感性可达 100%, 特异性为 95%~100%。纵膈淋巴结和腹膜后淋巴结的检查推荐采用 CT 扫描, 其检测敏感性可达 70%~80%。

与睾丸肿瘤有关的血清标记物主要有 3 个: AFP (由卵黄囊细胞分泌)、hCG (由滋养层细胞分泌)、LDH (乳酸脱氢酶)。在非精原细胞瘤 (nonseminomatous germ cell tumor, NSGCT) 中约 50%

%~70% 患者存在 AFP 升高, 约 40%~60% 患者会出现 hCG 升高。约 90% 的 NSGCT 患者会出现其中 1 个或者 2 个的标记物的升高, 而在精原细胞瘤中, 只有约 30% 的患者会出现 hCG 的升高。LDH 是一个非特异性的标记物, 其浓度与肿瘤的体积呈正相关。在进展性睾丸肿瘤中约 80% 会出现 LDH 升高。AFP 和 hCG 的血浆半衰期分别为 5~7 d 和 2~3 d, 睾丸切除后肿瘤标记物应当逐渐下降, 若持续不降则提示肿瘤预后不佳。

经腹股沟的睾丸与精索切除术是睾丸肿瘤的标准手术方法, 也是睾丸肿瘤诊断的重要环节, 精索应该从内环口处分离结扎。在诊断不明确的情况下可以术中冰冻切片组织学检查。在某些肿瘤广泛扩散, 存在危及生命的转移灶的患者可以先行化疗再行睾丸切除。当存在双侧睾丸肿瘤或者唯一的睾丸发生肿瘤时可以考虑保留器官的睾丸切除术, 前提是肿瘤的体积不超过睾丸体积的 30%。

病理学检查应该详细描述大体标本的特点, 取样应当在肿瘤最大径处每间隔 1 cm 取 1 cm² 的组织行切片检查。组织切片尽可能包含肉眼下正常的组织、白膜、附睾以及可疑的区域。对可疑

的精索区域以及至少一个近端和一个远端的精索切片. 病理诊断根据 2004 年 WHO 的分类标准进行准确诊断, 诊断内容应当包括: 是否存在肿瘤周围的血管 / 淋巴侵犯; 是否存在睾丸白膜、鞘膜、睾丸网、附睾或精索的侵犯; 是否存在睾丸上皮内瘤样变 (testicular intraepithelial neoplasia, TIN).

3 睾丸肿瘤的分期

2009 年国际抗癌联盟 (international union against cancer, UICC) 颁布的第七版睾丸肿瘤 TNM 分期见表 2.

国际生殖细胞肿瘤协作组 (international germ cell cancer collaborative group, IGCCCG) 在上述肿瘤分期系统的基础上制定了睾丸肿瘤的预后评估标准详见表 3.

4 睾丸上皮内瘤样变 (testicular in-

traepithelial neoplasia, TIN) 的诊断与治疗

一侧睾丸肿瘤, 对侧存在 TIN 或睾丸肿瘤的发生率分别为 9% 和 2.5%, 这种情况下的睾丸肿瘤一般为低级别肿瘤, 因此是否应当对对侧睾丸行常规的活检尚无统一意见. 然而对于存在对侧 TIN 的高危患者还是推荐行常规睾丸活检, 这些患者包括睾丸体积小于 12 mL、有隐睾病史或生精功能异常等. 40 岁以上的患者不必行对侧睾丸活检.

一旦诊断 TIN, 可对该睾丸行低剂量的放射治疗 (16 ~ 20 Gy). 该放射剂量可能会导致患者不育, 甚至影响睾酮水平, 对于希望保存生育功能的患者应当延迟放射治疗. 此外还应当告知患者, 睾丸活检阴性的患者也有发生睾丸肿瘤的可能. 如果一侧睾丸诊断 TIN 而对侧睾丸正常, 可以选择行睾丸切除, 或者密切随访. 在随访中 5 a 内进展为睾丸肿瘤的可能性为 50%.

表 2 睾丸肿瘤 TNM 分期

Tab. 2 TNM classification for testicular cancer

原发肿瘤 (pT)	临床区域淋巴结 (N)	病理区域淋巴结 (pN)	远处转移 (M)	血清肿瘤标记物 (S)
pT _x 原发肿瘤无法评估	N _x 区域淋巴结无法评估	pN _x 区域淋巴结无法评估	M _x 远处转移无法评估	S _x 血清标记物无法获得
pT ₀ 无原发肿瘤依据	N ₀ 无区域淋巴结转移	pN ₀ 无区域淋巴结转移	M ₀ 无远处转移	S ₀ 血清标记物在正常水平
pT _{is} 小管内的生殖细胞肿瘤 (睾丸上皮瘤样变)	N ₁ 单个转移淋巴结 < 2 cm, 或者最大径 < 2 cm 的多个淋巴结转移	pN ₁ 单个转移淋巴结 < 2 cm, 或者 5 个以内最大径 < 2 cm 的多个淋巴结转移	M ₁ 远处转移	S ₁ LDH < 1.5 倍正常值且 HCG < 5000 mIU/mL 且 AFP < 1000 ng/mL
pT ₁ 肿瘤局限于睾丸和附睾无血管 / 淋巴管侵犯; 肿瘤可侵犯睾丸白膜但无鞘膜侵犯	N ₂ 单个或者多个 2~5 cm 的转移淋巴结	pN ₂ 单个转移淋巴结 2~5 cm, 或者超过 5 个淋巴结阳性但均 < 5 cm, 或者肿瘤结外扩散证据	M _{1a} 非区域淋巴结或肺转移	S ₂ LDH 1.5 ~ 10 倍正常值或 HCG 5 000 ~ 50 000 mIU/mL 或 AFP 1 000 ~ 10 000 ng/mL
pT ₂ 肿瘤局限于睾丸和附睾伴有血管 / 淋巴管侵犯, 或者肿瘤超出白膜并侵犯鞘膜	N ₃ 转移淋巴结 > 5 cm	pN ₃ 转移淋巴结 > 5 cm	M _{1b} 其他部位转移	S ₃ LDH > 10 倍正常值或 HCG > 5 0000 mIU/mL 或 AFP > 10 000 ng/mL
pT ₃ 肿瘤侵犯精索, 伴有或无血管 / 淋巴管侵犯				
pT ₄ 肿瘤侵犯阴囊, 伴有或无血管 / 淋巴管侵犯				

表 3 睾丸肿瘤预后分级标准

Tab. 3 Prognostic based staging system for germ cell cancer

预后	非精原细胞瘤	精原细胞瘤
预后好	占非精原细胞瘤 56% 的病例, 5 a 无进展生存率(PFS)为 89%, 总体生存率可达 92%. 同时满足以下条件: 原发肿瘤位于睾丸或腹膜后, 无肺以外的脏器转移, AFP < 1 000 ng/mL, HCG < 5 000 mIU/mL, LDH < 1.5 倍正常值	占精原细胞瘤 90% 的病例, 5 a PFS 为 82%, 总体生存率为 86%. 同时满足以下条件: 任何部位的原发病灶, 无肺外脏器转移, AFP 正常, HCG 和 LDH 不限
预后中等	占非精原细胞瘤 28% 的病例, 5 a PFS 为 75%, 总体生存率可达 80%. 原发肿瘤位于睾丸或腹膜后, 无肺以外的脏器转移, AFP 1 000 ~ 10 000 ng/mL 或 HCG 5 000~50 000 mIU/mL 或 LDH 1.5 ~ 10 倍正常值	占精原细胞瘤 10% 的病例, 5 a PFS 为 67%, 总体生存率为 72%. 任何部位的原发病灶, 有肺外脏器转移, AFP 正常, HCG 和 LDH 不限
预后差	占非精原细胞瘤 16% 的病例, 5 a PFS 为 41%, 总体生存率可达 48%. 原发肿瘤位于纵膈或有肺外的脏器转移或 AFP > 10 000 ng/mL 或 HCG > 50 000 mIU/mL 或 LDH > 10 倍正常值	无精原细胞瘤属于该类

5 临床 I 期生殖细胞肿瘤的治疗

根据 TNM 分期, $pT_{1-4}N_0M_0$ 的睾丸肿瘤均属于临床 I 期。

5.1 临床 I 期精原细胞瘤的治疗

在该类患者中约有 15% ~ 20% 的存在亚临床转移病灶, 如果单纯行睾丸切除治疗可能会复发。可选择的治疗方案有: (1) 随访观察。对于低危患者 (肿瘤直径 ≤ 4 cm, 且无睾丸网侵犯) 其复发率约 6%。在随访中发现肿瘤复发可行化疗, 也可行单纯放疗; (2) 以卡铂为基础的辅助化疗 1 个周期; (3) 不推荐放疗作为辅助治疗。

5.2 临床 I 期非精原细胞瘤的治疗

该类患者中约有 30% 存在亚临床转移病灶。睾丸切除后的辅助治疗需要根据病理结果来分析。病理分期 pT_1 且无血管侵犯属于低危患者, $pT_2 \sim pT_4$ 属于高危患者。对于低危患者, 可以考虑严密随访观察, 时间持续至少 5 a; 对于不能或不愿坚持随访的患者可以考虑辅助化疗或者保留神经的腹膜后淋巴清扫术 (retroperitoneal lymph node dissection, RPLND), 若淋巴结阳性, 则需要术后两个疗程的 PEB 方案化疗。对于高危患者, 推荐两个周期的 PEB 方案化疗; 不愿意化疗的患者可以选择严密随访观察或者保留神经的腹膜后淋巴结清扫术。淋巴清扫若为阳性, 则需要考虑化疗。

6 转移性生殖细胞肿瘤的治疗

(1) 小体积的转移性肿瘤 ($pT_{1-4}N_{1-2}M_0S_{0-1}$, 临床 IIA/B 期): ①精原细胞瘤: 标准治疗方案为放射治疗, 对于淋巴结转移分别为 N_1 和 N_2 的放射

剂量相应为 30 Gy 和 36 Gy。放射区域包括主动脉旁及同侧髂血管区域, 对于 N_2 期淋巴结转移的患者还应包括转移淋巴结周围 1.0 ~ 1.5 cm 区域。对于不愿或不能接受放射治疗的患者可以选择 4 个周期的 EP 方案或者 3 个周期的 PEB 方案化疗。②非精原细胞瘤: 除了瘤标正常的患者外, 所有转移性的非精原细胞瘤均应首选化疗。对于瘤标正常的患者可以考虑 RPLND 或者随访观察。随访过程中若病灶增大而瘤标无变化, 可以考虑行 RPLND, 若随访中病灶和瘤标同时增大则不应考虑 RPLND 而应当行 PEB 方案化疗。瘤标正常的患者首选 RPLND 后应当辅助 2 周期的 PEB 方案化疗; (2) 进展性的转移性肿瘤 (存在 N_3 或者 M_1 或者 S_{2-3} , 临床 IIC 及 III 期)。预后好的患者其基础治疗为 3 个周期的 PEB 方案化疗或者 4 个周期的 EP 方案化疗。预后中等和预后差的患者应当给予 4 个周期的 PEB 方案化疗。PEB 标准化疗方案如下: 顺铂 20 mg/m² d1 ~ 5, 依托泊苷 100 mg/m² d1 ~ 5, 博来霉素 30 mg d1,8,15, 每 21 d 为 1 个周期; (3) 肿瘤再评估和后续治疗化疗 2 个周期后进行肿瘤再评估, 主要是通过影像学检查和肿瘤标记物检测来进行。若肿瘤标记物稳定或下降或肿瘤体积缩小, 应该继续完成化疗 (3 ~ 4 个周期)。若肿瘤标记物下降但肿瘤体积增大, 应当考虑手术切除转移灶。若肿瘤标记物上升, 则应当考虑更换化疗方案。对于残余的肿块切除要视情况而定。精原细胞瘤不推荐首选肿块切除, 而是采用影像学 and 肿瘤标记物监测, 若出现进展, 可考虑挽救性治疗 (化疗、放疗、手术)。如果肿块进展的同时伴有 hCG 升高, 应当考虑挽救性化疗。若肿块进展但是不伴有 hCG 升高, 应当在化疗前进行组织学检查 (活检

或手术)。对于非精原细胞瘤,若存在肉眼可见的肿块均应考虑手术切除;(4)肿瘤复发后的挽救性治疗:一线化疗方案失败的患者给予以顺铂为基础的挽救性化疗仍然有约50%左右的长期缓解率。可选的方案有PEI/VIP(依托泊苷,异环磷酰胺,顺铂);TIP(紫杉醇,异环磷酰胺,顺铂);VeIP(长春新碱,异环磷酰胺,顺铂)。挽救性治

疗后若肿瘤标记物仍然升高,如果能够完全切除残余肿瘤则可以考虑手术治疗,可以达到约25%的长期存活率。

7 随访

详见表4、表5、表6。

表4 临床I期精原细胞瘤的随访建议

Tab. 4 Follow up schedules for stage I seminoma

检查项目	第1年	第2年	第3年	第4~5年
体格检查	3次	3次	每年1次	每年1次
肿瘤标记物	3次	3次	每年1次	每年1次
胸片	2次	2次	-	-
腹部盆腔CT	2次	2次	每年1次	每年1次

表5 临床I期非精原细胞瘤的随访建议

Tab. 5 Follow up schedules for stage I nonseminoma

检查项目	采取临床监测治疗时的随访建议				采取RPLND或化疗后的随访建议			
	第1年	第2年	第3~5年	第6~10年	第1年	第2年	第3~5年	第6~10年
体格检查	4次	4次	每年1次	每年1次	4次	4次	每年1次	每年1次
肿瘤标记物	4次	4次	每年1次	每年1次	4次	4次	每年1次	每年1次
胸片	2次	2次	0		2次	2次		
腹部盆腔CT	2次(第3和第12个月)				1次	1次		

表6 转移性睾丸肿瘤的随访建议

Tab. 6 Follow up schedule for metastatic testicular cancer

检查项目	第1年	第2年	第3~5年	以后
体格检查	4次	4次	每年2次	每年1次
肿瘤标记物	4次	4次	每年2次	每年1次
胸片	4次	4次	每年2次	每年1次
腹部盆腔CT ¹	2次	2次	必要时	必要时
胸部CT ²	必要时	必要时	必要时	必要时
脑部CT ³	必要时	必要时	必要时	必要时

注: 1、如果腹膜后发现畸胎瘤,至少每年腹部CT扫描一次;2、如果胸片发现异常,建议胸部CT扫描;3、若患者有头痛或任何神经系统症状,建议头部CT扫描。

[参考文献]

[1] PALBERS, WALBRECHT, FALGABA, et al. EAU guide-lines on testicular cancer: 2011 Update [J]. Eur Urol,

2011, 60(2): 304-319.

[2] 牛海涛, 李涛, 王一, 等. 2005年欧洲泌尿外科会议睾丸肿瘤诊疗指南 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(8): 637-639.

(2012-03-02 收稿)