

61 例儿童睾丸卵黄囊瘤的诊断与治疗

魏 仪 吴盛德 林 涛 何大维 李旭良 刘俊宏 刘 星
华 燚 陆 鹏 张德迎 温 晟 魏光辉

【摘要】 目的 分析儿童睾丸卵黄囊瘤的诊断与治疗,以提高其临床诊治水平。**方法** 回顾性分析本院 1995 年至 2014 年收治的 61 例儿童睾丸卵黄囊瘤患儿的临床资料。**结果** 61 例均以阴囊包块就诊,其中 60 例无痛;61 例体查均有阴囊沉重感,透光试验均为阴性;3 例提睾反射消失,6 例误诊为鞘膜积液,4 例初诊腹股沟疝,2 例睾丸炎症,1 例误诊为腺瘤。术前 AFP 值均增高,超声检查提示实质性包块,CDFI 提示 84.8% 睾丸肿块血流丰富。阴囊 X 线片均未见确切钙化影。60 例行瘤睾高位切除术,1 例行睾丸肿瘤剥除术,11 例加行腹股沟区淋巴结清扫术。病理检查多见疏松网状、腺泡样以及乳头样结构。2009 年以前术后化疗采用博来霉素 + 长春新碱,近 5 年采用 PEB(顺铂 + 足叶以带 + 博来霉素)方案、PVB(顺铂 + 长春新碱 + 博来霉素)方案或二者交替化疗。术后 1~2 个月随访 AFP 值多降至正常,无一例复发或死亡。**结论** 儿童睾丸卵黄囊瘤多因无肿痛性肿块就诊,体查包块有沉重感,AFP 值升高,超声检查可见实质性包块。胸片和腹部超声可协助肿瘤临床分期。手术方案主要为高位瘤睾切除术,术中冰冻切片能协助术者选择手术范围,术后配合化疗,患儿临床预后效果好。

【关键词】 睾丸;内胚层窦瘤/诊断;内胚层窦瘤/治疗;儿童

The diagnosis and treatment of testicular yolk sac tumors in children. WEI Yi, WU Sheng-de, LIN Tao, et al. Department of Pediatric Urology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China and Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China

【Abstract】 Objective To explore the diagnosis and treatment of testicular yolk sac tumors in children and improving our current diagnostic and treatment level. **Methods** The clinical data of 61 cases with testicular yolk sac tumor from 1995 to 2014 in Chongqing medical university affiliated children's hospital. **Results** 61 cases presented with scrotal mass (60 painless, bearing down 100%, cremasteric reflect positive 100%). 6 cases were misdiagnosed as hydrocele, 4 inguinal hernia, 2 testicular inflammation and 1 adenoma. Serum AFP were all increased. The ultrasound presented solid mass. Rich blood flow reached 84.8% in CDFI. Scrotum X-ray present no exact calcification shadow. 60 cases were treated by high positioned excision of testicle, 1 case testis-sparing surgery, 11 cases were combined with radical dissection of inguinal lymph nodes. Pathological features showed micro capsule and reticular structure, gland tube-gland bubble structure, papillary structure. PEB and PVB often offered after operation. AFP can meet the normal level in 1~2 months and no relapse, death. **Conclusion** Most children with yolk sac tumor presented with painless scrotal mass, increased AFP, bearing down and solid mass in ultrasound. The main treatment is high positioned excision of testicle. Frozen Section can help choosing the scope of the excision. Chemotherapy after the surgery makes a good prognosis.

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.04.002

作者单位:重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科,儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地(重庆市,400014)。通讯作者:吴盛德, wu-sd@163.com。基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81100414),2013 年重庆高校创新团队建设计划资助项目(Supported by Program for Innovation Team Building at Institutions of Higher Education in Chongqing,2013),国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2013]544 号)。

【Key words】 Testis; Endodermal Sinus Tumor/DI; Endodermal Sinus Tumor/TH; Child

睾丸肿瘤少见,近 40 年来,全球范围内睾丸肿瘤发病率上升超过了 1 倍^[1]。儿童睾丸肿瘤以卵黄囊瘤居多,且恶性程度高,对患儿身心健康存在很大威胁。其临床表现为患侧无痛性睾丸增大,多无自觉症状,就诊时临床诊断多为 I 期,容易复发,并向腹膜后、纵隔等部位转移。临床医生对儿童睾丸卵黄囊瘤的手术及化疗方案的选择持不同观点。现将本院 1995 年至 2014 年收治的 61 例患儿临床资料总结如下。

材料与方 法

一、临床资料

本院 1995 年至 2014 年共收治临床诊断为睾丸卵黄囊瘤患儿 61 例,术后均经病理组织学检查明确诊断。患儿就诊年龄最小 2 个月,最大 4 岁 6 个月,就诊时间 2 d 至 1 年,平均就诊时间 3 个月 26 天。年龄分布如图 1 所示。61 例均以无痛性阴囊包块就诊,其中左侧 26 例,右侧为 35 例。体检时包块有沉重感,质实,表面光滑。

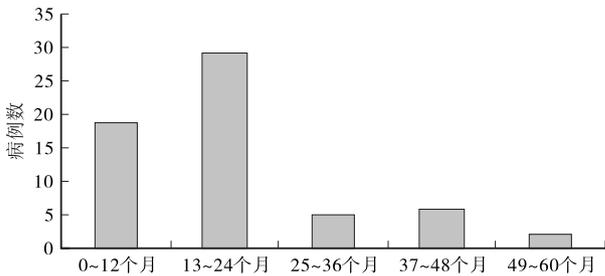


图 1 患儿发病年龄分布

Fig. 1 Yolk sac tumor onset age distribution

二、方法

回顾性分析 61 例患儿就诊年龄,肿瘤类别及性质,临床症状(有无压痛、有无沉重感),临床体征(提睾反射、阴囊透光试验);血清 AFP,超声特征,阴囊 X 线片,睾丸组织穿刺活检冰冻切片等。

三、统计学分析

用统计软件 SPSS 19.0 进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料中,服从正态或方差齐性检验者采用 t 检验,不服从正态或方差齐性检验者采用 u 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

一、血甲胎蛋白(AFP)值

术前 AFP 值为 49.9 ~ 14 900 ng/mL。术后 2 周复查 AFP 值为 22.6 ~ 14 500 ng/mL。术前与术后 2 周 AFP 值比较,差异无统计学意义(t 值为 0.231, $P = 0.679$),见图 2。获随访的 28 例中,21 例术后 1 个月 AFP 值未达正常值,术后第 2 个月 AFP 值异常仅 5 例(表 1)。

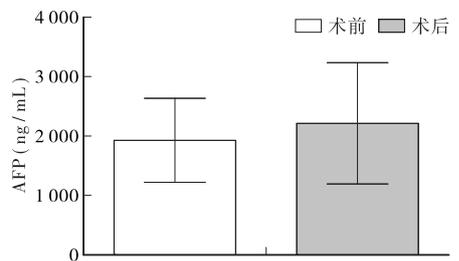


图 2 手术前后 AFP 值比较

Fig. 2 Comparison AFP value before and after operation

表 1 获随访的 28 例患儿临床资料(例)

Table 1 Clinical data of 28 cases(Example)

病例号	AFP 值			处理	随访
	术前	术后 1 个月	术后 2 个月		
第 1 ~ 7 号	高于正常	正常	正常	常规化疗	健康存活
第 8 ~ 21 号	高于正常	低于上次,高于正常值	正常	常规化疗	健康存活
第 22 号	9 092	11	11	再次手术 + 长春新碱 + 更生霉素化疗	健康存活
第 23 号	990	8.5	8.1	PEB + PVB	健康存活
第 24 号	>363	6.85	不详	BEP	健康存活
第 25 号	>363	2.52	23.1	PEB + 卡铂 + 长春新碱 + 博来霉素	健康存活
第 26 号	>363	40.2	8.65	PEB + PVB	健康存活
第 27 号	>363	24.8	9.6	PEB	健康存活
第 28 号	>363	63.5	19.7	PEB + PVB	健康存活

注: AFP 正常值参考为 0 ~ 12 ng/mL。

二、影像学检查

患儿超声检查均提示为实质性包块,以不均质强回声及中强回声为主。彩色超声多普勒超声检查(CDFI)提示:39 例血流丰富,占 84.8%。CDFI 血流流速检测:患侧血流流速:0.09~0.1 m/s,正常睾丸血流流速:0.018~0.039 m/s。阴囊 X 线摄影:38 例见明显钙化影。50 例胸片检查患儿中,1 例疑肿瘤转移,其余未见异常。腹部彩超:1 例见腹膜后巨大肿块,伴腹腔积液,CT 显示左侧腹膜后占位性病变,将左肾向外上推移,增强后肿块有强化;1 例超声提示腹膜后巨大包块,内有坏死灶。

三、病理分期

根据 Kaplan 分期法将睾丸恶性肿瘤分为三期, I 期,无转移; II 期,有膈下淋巴结转移; III 期,纵隔及锁骨上淋巴结转移和(或)有远处转移。61 例中, I 期 59 例, II 期 2 例。

四、手术方式

61 例中,7 例在外院行肿瘤切除术,53 例在本院行睾丸肿瘤切除术,1 例行睾丸肿瘤剥除术。11 例因术前彩超提示腹膜后及腹股沟淋巴结稍大,体查腹股沟淋巴结肿大,于术中加行腹股沟淋巴结探

查+清扫术,其余手术方式均为高位睾丸切除术。

本院 54 例手术患儿中,4 例术后彩超复查均发现腹股沟包块,再次采用腹股沟包块切除术+淋巴结清扫术。术后病理活检均未见肿瘤细胞浸润。在外院手术的 7 例患儿中,2 例术后腹部彩超及 CT 提示腹膜后转移,考虑睾丸卵黄囊瘤 II 期,家属放弃治疗。

五、病理特征

54 例在本院行肿瘤切除术的患儿均送病理活检。瘤体体积 2 cm × 1.8 cm × 1.2 cm ~ 10.5 cm × 6.5 cm × 5.2 cm,精索长 2.5 ~ 10 cm,直径 0.4 ~ 3 cm。肿瘤切面:多呈灰白或灰黄,细嫩,中心偶有坏死或出血。32 例呈疏松网状、巢状排列,部分呈腺管样、腺泡样或乳突状排列;胞核 8 例均为圆形,染色均为深染,12 例可见嗜伊红染色;32 例可见透明小滴或者透明小体。AFP、CK、CD117 均为阳性,PLAP 19 例中,18 例阳性。EMA 15 例阴性,4 例阳性。Ki67 可见 20%~90%。1 例可见肾小球颗粒组织,1 例见大小不等囊腔形成及 Schiller-Duval 小体。典型病理切片见图 3。

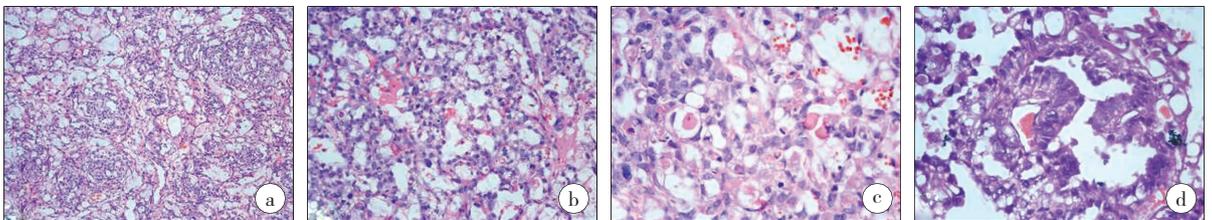


图 3 典型病理表现;A,疏松网状、巢状结构(×200);B,腺管-腺泡样结构(×200);C,嗜酸样小滴等结构(×400);D,部分可见内胚窦样结构,即 Schiller-Duval 小体(×400)。

Fig. 3 Representative yolk sac tumor pathological manifestations; A, The thin mesh, nests structure(×200); B, Cryptae and acinus structure(×200); C, Acidophilic droplets structure(×400); D, The embryo sinus structure partly visible, Schiller-Duval corpuscle(×400)

六、化疗方案

2009 年前本院化疗方式并不统一,14 例予长春新碱+更生霉素化疗,1 例博来霉素+足叶乙甙+卡铂,2 例单用长春新碱,1 例长春新碱+卡铂。2009 年以后有 29 例采用 PEB 方案(顺铂+足叶以带+博来霉素),1 例顺铂换成了卡铂即 JEB 方案,1 例(顺铂+足叶以带+博来霉素+环磷酰胺)即 PEB+环磷酰胺方案。5 例化疗后 1~2 个月出现骨髓抑制表现,Hb 下限 79 g/L,WBC 下限 $1.8 \times 10^9/L$ 。2 例出现心肌标志物异常,予升白细胞、输血、护心等支持治疗后,均恢复正常,并完成化疗方案。

七、随访情况

59 例 I 期病例中,获随访 28 例,随访率 47%,

均健康存活,出院后均无明显性激素水平改变,出院后 1 个月有 21 例 AFP 值未达正常值,出院后 2 个月 AFP 异常仅 5 例;胸片及心电图均未见明显异常;术后 1 个月,有 2 例彩超提示腹股沟包块,1 例再次手术,石蜡病理切片未见肿瘤细胞浸润,1 例后期随访未见异常。

讨论

儿童睾丸卵黄囊瘤发病高峰期在 2 岁前,黄澄如^[2]研究表明:目前儿童生殖细胞肿瘤就诊平均年龄 6 个月,非生殖细胞肿瘤就诊年龄可达 18~24 个月,本组患儿平均就诊年龄 3 个月 26 天。其原因可

能与整体医疗水平提高及家长就诊意识增强有关。儿童睾丸肿瘤临床表现和体征没有特异性,易与腹股沟斜疝、睾丸鞘膜积液等相混淆。本组有 13 例误诊:6 例误诊为鞘膜积液,其中 2 例透光试验阴性;4 例初诊腹股沟疝,2 例睾丸炎症,1 例误诊为腺瘤。通过透光试验、睾丸沉重感、包块是否回纳入腹腔、有无触痛等检查可以与鞘膜积液、腹股沟疝、睾丸炎等鉴别。研究表明隐睾、家族肿瘤病史是睾丸肿瘤的高危因素^[3]。本组 1 例有家族白血病病史,1 例患侧隐睾。故隐睾、家族肿瘤病史的小儿需警惕儿童睾丸卵黄囊瘤的发生。Cooper ML^[4]调查 3 370 例男童阴囊发现,2% 的睾丸肿瘤患儿既往有睾丸微石症或超声下见微钙化物质的病史。本研究中彩超未明确提示睾丸微石症,但有 5 例提示散在强回声光斑,仍需警惕睾丸微石症的可能。

血清 AFP 值明显升高是诊断睾丸卵黄囊瘤的特异性指标,并可作为术后随访的重要指标^[5]。有学者认为睾丸切除术后第 5 天 AFP 值仍高于正常值或下降后又升高,往往提示肿瘤残留或复发的可能。Patel P 等^[6]回顾性分析 68 例接受睾丸切除术的患儿,93% 的患儿有血清 AFP 的波动,但均未导致复发。本组有 15 例术后 2 周行 AFP 检查,5 例 AFP 检测再次阳性,且均未在正常范围内,但腹部彩超、阴囊彩超、胸片等结果均未见转移征象,并在后期随访过程中缓慢下降。儿童睾丸卵黄囊瘤的病理分布特征多为疏网状、巢状结构以及腺管-腺泡样结构,部分可见乳头状排列及内胚窦样结构。有学者提出运用成人的生殖细胞肿瘤/癌症免疫组织化学标记来对小儿睾丸肿瘤进行诊断,但 Kvist K^[7]提出胚胎碱性磷酸酶、抗 Oct3/4、抗 C-kit 和 D2-40 受体在儿童期睾丸本身存在阳性表达。因此运用成人免疫组织化学标记来对协助小儿睾丸肿瘤的诊断仍存在争议。

对于手术方式的选择,Borghesi M^[8]指出对于性腺包块 < 2 cm 的患者,睾丸肿瘤剥除术是一个安全可行的治疗方案,可以限制不必要的过度手术。本研究 61 例性腺包块活检中,仅 1 例直径 < 2 cm。由于卵黄囊瘤作为恶性肿瘤其生长速度快,临床确诊时一般均 > 2 cm,因此临床主要采取高位瘤睾切除术。

目前关于 I 期患儿是否行腹膜后淋巴结清扫仍有争议。本研究均未行腹腔后淋巴结清扫术,原因如下:①儿童卵黄囊瘤极少发生腹膜后淋巴结转移,肿大淋巴结是否为淋巴结转移难以确定;②手

术创伤太大,有出现淋巴瘘、肠麻痹、肺不张、成年后丧失射精能力的可能;③清扫术与非清扫术加化疗疗效差别不大。Rushton^[9]对 30 例儿童睾丸肿瘤标本进行双盲法对比观察,快速冰冻活检结果与术后石蜡包埋切片结果一致。因此,术中冰冻切片可作为睾丸切除术的有效依据。本组患儿术后均行常规化疗,多为 PEB 方案和 PVB 方案或二者交替进行,未见复发转移病例。Flamant 等^[10]认为 I 期卵黄囊瘤单纯睾丸切除者疗效与化疗无关,建议对 I 期、年龄 < 1 岁、无复发转移、术后 AFP 降至正常无反复者,可不进行系统性化疗。本组 1 例术后未行化疗,8 个月后发现患侧腹股沟包块,且 AFP > 400。故对于不能明确有无复发转移的患儿术后应常规化疗。

术后化疗期间应密切关注患儿血常规、肝肾功能、心肌标志物等变化,并及时予对症支持治疗。Motzer RJ^[11]建议在睾丸治疗前要和患者讨论有关生育问题,必要时要考虑精液的保存。本研究在随访过程中性激素水平暂无明显异常,但后期生育水平仍需随访。

参 考 文 献

- 1 Motzer RJ, Hudes GR, Ratliff TW, et al. Testicular cancer, NCCN clinical practical guidelines in oncology [OL]. Fort-Washington: Pennsy-lvania, 2011 [2012 - 01 - 08] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- 2 黄澄如. 实用小儿泌尿外科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:665-666.
- 3 刘春雨, 孙光. 2011 全球睾丸肿瘤诊断治疗指南进展, doi:10.3870/j.issn.1674-4624.2012.06.001 现在泌尿生殖肿瘤杂志 2012 年 12 月第 4 卷第 6 期 J Contemp Urol Reprod Oncol, December 2012, Vol 4, No. 6
- 4 Cooper ML, Kaefer M, Fan R, et al. Testicular microlithiasis in children and associated testicular cancer [J]. Radiology, 2014, 270(3):857-863.
- 5 Valla JS for the Group D'Etude en Urologie Pediatrgue. Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children [J]. J Urol. 2001, 165, 2280-2283.
- 6 Patel P, Balise R, Srinivas S. Variations in normal serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in patients with testicular cancer on surveillance [J]. Onkologie, 2012; 35(10):588-901.
- 7 Kvist K, Clasen-Linde E, Cortes D, et al. Adult immunohistochemical markers fail to detect intratubular germ cell neoplasia in prepubertal boys with (下转第 278 页)