

I ~ II A/B 期睾丸精原细胞瘤诊治及放疗进展

陈志霄,张铁宁,胡 烨,王春刚,赵国旗
(上海交通大学附属第一人民医院,上海 200080)

摘 要:睾丸精原细胞瘤是青壮年男性的好发肿瘤之一。过去放疗一直是 I 期及 II A/B 期精原细胞瘤的术后标准治疗;但近年来 I 期患者术后,密切随访、放疗、化疗均为可接受方案。II A 期术后标准治疗是放疗,II B 期可放疗或化疗。对于放疗患者, I 期可行单纯腹主动脉旁照射,或腹主动脉旁+同侧髂淋巴结区照射,剂量 20Gy/10 次,2 周。II 期行腹主动脉旁+同侧髂淋巴结区照射 20Gy/10 次,2 周,结束后针对病灶缩野加量至 30Gy/15 次,3 周至 36Gy/18 次,3.6 周。

关键词:睾丸精原细胞瘤;放射治疗;诊断

中图分类号:R737.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2014)06-0509-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.06.A014

Diagnosis and Radiotherapy for Patients with Testicular Seminoma Stages I and II A/B

CHEN Zhi-xiao,ZHANG Tie-ning,HU Ye,et al.

(Shanghai First People's Hospital,Shanghai Jiao Tong University,Shanghai 200080,China)

Abstract: Testicular seminoma constitutes an important group of malignancies in young men. Although radiotherapy had been the standard treatment of seminoma patients clinical stage I and II A/B in the past years, there is growing recognition that adjuvant radiotherapy is associated with an increased risk of late toxicity. In stage I disease, it is recommended that patients should be informed of all treatment options, including surveillance, radiotherapy, or chemotherapy. In stage II A disease, radiotherapy should be considered standard treatment if there are no contraindications. Otherwise, chemotherapy is an option. In stage II B disease, chemotherapy or radiotherapy is reasonable treatment approach. The stage I patients who choose adjuvant chemotherapy may be considered for (1) para-aortic RT to 20 Gy in 10 fractions over 2 weeks, or (2) classic dog-leg RT to 20 Gy in 10 fractions over 2 weeks. For stage II A or II B patients, dog-leg radiotherapy to 20 Gy in 10 fractions over 2 weeks followed by a 10 Gy in 15 fractions over 3 weeks boost to the adenopathy or a 16 Gy in 18 fractions over 3 weeks boost has been the standard treatment.

Key words: testicular seminoma; radiotherapy; diagnosis

睾丸肿瘤相对少见,但也是青壮年男性的好发肿瘤之一。欧美国家的发病率远高于我国,其中美国现有睾丸肿瘤患者 23 万余人,居男性十大常见肿瘤的第 6 位^[1]。睾丸肿瘤患者中约 95% 为睾丸生殖细胞肿瘤,其中约一半为精原细胞瘤^[2]。睾丸肿瘤多容易发现,70% 的患者诊断时还局限在局部。本文拟对近年来 I ~ II 期睾丸精原细胞瘤的诊治进展做一综述。

收稿日期:2013-07-01;修回日期:2013-09-15
E-mail:chenzhixiao@sohu.com

1 诊 断

睾丸精原细胞瘤可依据病史和体检、血液甲胎蛋白(AFP)、 β 人绒毛膜促性腺素(β -HCG)、乳酸脱氢酶(LDH)、阴囊超声、腹盆部 CT、胸部 X 线片等进行初步诊断。欧洲生殖细胞肿瘤共识组(EGCCCG)第二次会议、加拿大生殖细胞肿瘤共识、国际泌尿外科学会/国际泌尿疾病咨询会(SIU/ICUD)均对睾丸肿瘤诊断作了推荐^[3-6]。2006 年 EGCCCG 二次会议报

告^[3,4];血 AFP、 β -HCG 检测,转移性生殖细胞肿瘤还需检测 LDH;影像检查:睾丸超声、胸部 X 线片、腹部 CT(不强制要求 I 期精原细胞瘤行 CT 检查)、腹盆部 CT、脑 MRI(有症状或期晚患者)、骨扫描(有症状者)、PET(化疗后 4 周残留病灶仍 ≥ 3 cm 者);生育能力检查:睾酮、促黄体素(LH)、促卵泡激素(FSH)、精子检查、精子库咨询;MRI 与 PET 不推荐常规使用;CT 检查禁忌者可行胸、腹部 MRI。2007 年加拿大共识^[5];病史和体检(包括阴囊检查);实验室检查:AFP、 β -HCG、LDH;影像检查:阴囊超声、腹盆部 CT、胸部 CT(I 期精原细胞瘤行胸部 X 线片)、有症状或有转移者行骨扫描及脑 CT;MRI 与 PET 不推荐常规使用。2009 年 SIU/ICUD 共识^[6];病史和体检(包括阴囊检查);实验室检查:AFP、 β -HCG、LDH;影像检查:阴囊超声、腹盆部 CT、胸部 X 线片(II 期精原细胞瘤行胸部 CT);MRI 与 PET 不常规应用。后腹膜淋巴结检查可用 MRI。

AFP、 β -HCG、LDH 对睾丸肿瘤的诊治、随访都起着重要的作用,术前应常规检测,术后定期复查,如有术前升高,一般术后 7d 内 α -AFP 下降一半,3d 内 β -HCG 下降一半。如能除外其他引起 AFP 升高的原因,血 AFP 升高表示伴有非精原细胞瘤成分,即便病理诊断为精原细胞瘤。因此所谓“精原细胞瘤”实际上指病理上纯精原细胞瘤,同时血清 AFP 阴性。

如腹盆部 CT 检查提示有转移病灶需进一步检查胸部 CT。MRI 和 PET 不推荐常规使用。

2 治疗

确诊睾丸肿瘤后应首先行经腹股沟的睾丸、精索切除术。少数情况下怀疑良性肿瘤,可先行切除活检后冰冻切片检查,根据结果决定是否进一步行根治手术。对于同时双侧肿瘤、异时对侧肿瘤、单个睾丸,且睾酮水平正常的患者,部分患者除根治手术外还可考虑器官保留手术。器官保留手术应由有经验的医师进行,且应在术前与患者进行充分讨论。

2.1 I 期精原细胞瘤术后

I 期精原细胞瘤术后若不进行任何干预,约有 32% 的患者复发。但通过干预,I 期精原细胞瘤的治愈率 $\geq 99\%$ 。三种主要的干预手段是:密切随访、卡

铂单药辅助化疗、辅助放疗,复发率分别为 12%~16%、3%~4%、3%~4%。即使复发,再治疗的疾病特异性生存率接近 100%^[7]。过去几十年中,放疗一直是 I 期及 II A/B 期精原细胞瘤的术后标准治疗。但近年来在 I 期睾丸精原细胞瘤术后患者中,放疗的地位受到了挑战。20 世纪 90 年代以后,人们认识到放疗可以增加第二肿瘤的发生,包括胰腺癌、结肠癌、胃癌等,其相对危险度(RR)分别为 3.8、1.9 和 4.1^[8],同时放疗也可增加心血管疾病的发生^[9,10]。近年来国际各研究团体先后就 I 期精原细胞瘤术后治疗发表指南。

欧洲生殖细胞肿瘤共识组(EGCCCG)与欧洲肿瘤内科学会(ESMO)发表的指南代表了欧洲对睾丸精原细胞瘤的处理意见^[3,4,11]。2006 年 EGCCCG 二次会议^[3,4]认为:可采用以下三种主要的干预手段之一:(1)密切随访;(2)卡铂单药辅助化疗(1 周期, AUC 7);(3)腹主动脉旁辅助放疗(上界为胸 11 椎体上缘,下界为腰 5 椎体下缘,患侧界包括患侧肾门,对侧界包括对侧腰椎横突。20Gy/10 次,2 周)。若局部复发,可放疗或化疗(BEP 或 EP 方案);若广泛复发,可化疗(BEP 或 EP 方案)。2010 年 ESMO^[11]推荐 I 期术后标准的处理是密切随访;对于无法随访者可行辅助治疗,包括卡铂(剂量同 EGCCCG)或主动脉旁放疗(范围及剂量同 EGCCCG)。

2007 年加拿大共识^[5]推荐:在尚未得到明确证实的情况下,不建议根据复发风险预测模型来选择随访或是治疗,应充分告知患者各治疗方案的利弊。愿意密切随访且能坚持的患者,可选择密切随访。愿意接受治疗的患者,腹主动脉旁淋巴结 20Gy 的放疗应为首选,单药卡铂化疗(1 周期, AUC 7)也是可选治疗方案,但需定期复查 CT 随访。若局部复发,可放疗或化疗(BEP 或 EP 方案);若广泛复发,可化疗(BEP 或 EP 方案)。

2009 年国际泌尿学会/国际泌尿疾病咨询委员会(SIU/ ICUD)^[6]推荐:I 期精原细胞瘤术后,密切随访、放疗、化疗均为可接受的治疗方案。应充分告知患者各治疗方案的利弊。愿意密切随访且能坚持的患者,可选择密切随访。愿意接受治疗的患者可选择放疗或 1~2 个周期的卡铂化疗,但对部分有需要的患者可在治疗前建议冰冻精子以保存生育能力。放疗范围是腹主动脉旁(治疗结束后需定期复查盆

部)或主动脉旁+盆腔上部淋巴结。剂量 20Gy/10 次, 2 周。需提醒患者放疗有潜在致癌及增加心血管疾病的风险。如果患者合并炎症肠病、马蹄肾、盆腔肾则不建议放疗,而改选其他治疗方案。

2.2 II 期精原细胞瘤术后

EGCCCG 二次会议报告: II A、II B 期的术后标准治疗是放疗。其中 II A 期靶区为腹主动脉旁+同侧髂淋巴结(上界为胸 11 椎体上缘,下界为同侧髂白上缘,患侧界包括患侧肾门,对侧界包括对侧腰椎横突。剂量 30Gy/15 次,3 周)。II B 期侧界应根据淋巴结情况外放,留出 1.0~1.5cm 的安全边界,剂量 36Gy/18 次,3.6 周。尚无证据表明既往睾丸下降不良、阴囊或腹股沟侵犯、pT₃₋₄ 患者需要照射对侧髂部、腹股沟、阴囊区域。除了放疗,II B 期精原细胞瘤的另一个治疗选择是 3 周期 BEP 或 4 周期 EP 方案化疗,尤其是腹膜后肿瘤负荷较大的患者。

2007 年加拿大共识^[5]: II A 期标准术后治疗是放疗。靶区包括腹主动脉旁和同侧髂淋巴结,剂量 30~35Gy。如有禁忌证可选择化疗。II B 期可放疗或化疗(3 周期 PEB 方案或 4 周期 PE 方案)。

2009 年国际泌尿外科学会(SIU)/International Consultation on Urological Diseases(ICUD)推荐^[6]: II A 期患者放疗是标准术后治疗。如有禁忌证,可选择化疗。II B 期可放疗或化疗。

2010 年 ESMO^[11] 推荐 II A 期以及部分 II B 期(肿瘤负荷小,淋巴结 2.0~2.5cm)术后处理为腹主动脉旁+同侧髂淋巴结放疗(范围、剂量同 EGCCCG II A 期)。其次是 PEB 方案化疗 3 个周期或 PE 方案化疗 4 个周期。II B 期(淋巴结 2.5~5.0cm)术后处理是 PEB 方案化疗 3 个周期或 PE 方案化疗 4 个周期,其次为放疗(范围、剂量同 EGCCCG II B 期)。

对于 II C 期患者,化疗是标准治疗^[5,6,11]。

3 放疗进展

3.1 I 期精原细胞瘤的放疗

(1)放疗的时间:睾丸切除术伤口完全愈合后即可放疗。

(2)放疗的剂量:首选的放疗剂量及分割方式是 20Gy/10 次,2 周。研究显示^[12]:与传统的 30Gy/15 次,3 周相比,20Gy/10 次,2 周的剂量分割疗效不差,且

对血液系统的影响更小。

(3)放疗射野:

经典的照射野包括腹主动脉旁+同侧髂淋巴结区,即所谓的“狗腿野”放疗,上界为胸 11 椎体上缘,下界为同侧闭孔下缘,两侧在体中线旁开 4~5cm,至腰 5 水平延伸至患侧。这是一种基于骨性标志的设野方法,它是在三维治疗时代以前形成的。当前,有条件的医疗单位应进行以 CT 影像为基础的放疗。

目前的观点是可进一步缩小放疗野。研究显示: I 期精原细胞瘤术后随访期间发现复发的患者中,84%~94%复发部位在腹主动脉旁,10%的患者同时有盆腔淋巴结复发,单纯盆腔复发罕见^[13]。因此, I 期精原细胞瘤术后选择放疗的患者,如果随访依从性较好且没有盆腔手术史,可以单纯行腹主动脉旁照射^[14],以减少急性反应及对精子的影响,但在以后的随访中要定期复查盆部。如果随访依从性较差,或者既往有盆腔手术史,仍建议采用“狗腿野”放疗。这是因为既往盆腔或阴囊手术后淋巴回流改变,不再局限在主动脉旁区域,因此不适合采用单纯的腹主动脉旁照射。

上界:诸多大型研究均采用第 11 胸椎上缘作为放疗野上界^[12,14]。Bruns 等^[15]进一步将上界从第 11 胸椎上缘降至第 12 胸椎上缘,随访 7 年后未发现有缩减范围内的复发增加,但减少了肾脏、胃、肠等部位的照射剂量以及发生第二恶性肿瘤的风险。Paly 等^[16]研究显示 99%的腹膜后转移淋巴结均在胸 12/腰 1 水平以下,未发现左侧睾丸精原细胞瘤有高于腰 1 以上的转移淋巴结,也未发现右侧睾丸精原细胞瘤有高于腰 2 水平的转移淋巴结。因此以第 12 胸椎上缘作为放疗野上界应该能充分包括复发高危区。

下界:仅照射腹主动脉旁区域的患者,下界可置于第 5 腰椎下缘。同时照射腹主动脉旁+同侧髂淋巴结区的患者,下界可从闭孔提高至髂白上缘水平(具体详见 II A 或 II B 期精原细胞瘤部分)。

靶区勾画推荐^[17]:CTV 为下腔静脉和腹主动脉分别外扩 1.2cm 和 1.9cm,以包括主动脉旁淋巴结,略去骨骼和肠道等。PTV 为 CTV 均匀外扩 0.5cm。

总之,尽管诸多大型研究均将第 11 胸椎上缘作为放疗野上界,但近年来的研究显示可以将放疗上界从 T11 椎体上缘降至 T12 椎体上缘。“狗腿野”下

界可从闭孔提高至髂白上缘。以 CT 为基础的治疗计划有利于靶区勾画以及肾、肠等器官的保护。前对穿照射仍然是标准治疗方法,有利于减少肾、肝、肠的照射。

3.2 II A 或 II B 期精原细胞瘤

(1)放疗的时间:睾丸切除术伤口完全愈合后。

(2)放疗的剂量:腹主动脉旁+同侧髂淋巴结区照射推荐剂量为 20Gy/10 次,2 周,结束后针对病灶缩野加量 (II A 期 10Gy/5 次,1 周; II B 期 16Gy/8 次,1.6 周)^[3,4,11]。

(3)放疗射野:放疗范围包括腹主动脉旁+同侧髂淋巴结。

上界:T12 椎体上缘^[16,17]。

下界:经典“狗腿野”的下界一般在同侧闭孔下缘。有研究者对下界在闭孔下缘、闭孔一半、髂白上缘等均进行过研究。德国的系列研究显示将“狗腿野”下界提高至髂白上缘水平并未影响患者治疗结果,患者中无一例出现盆腔或腹股沟部复发^[18-20]。因此,近年来包括 EGCCCG 在内的多篇文献推荐 II A 或 II B 期精原细胞瘤术后放疗下界置于髂白上缘^[3,4,17],以减少照射体积、毒副反应以及第二肿瘤的发生。

靶区勾画推荐^[17]:CTV1 的勾画方法与 I 期患者基本相似,同时还应继续向下勾画同侧髂总、髂外、近端髂内血管,直至髂白上缘。髂血管周围外扩 1.2cm,略去骨骼和肠道。PTV1 为 CTV1 均匀外扩 0.5cm,应将肿瘤病灶包括在内。肿块均匀外放 0.8cm,不包括骨骼和肠道,形成 CTV2。CTV2 外放 0.5cm 形成 PTV2。档铅为 PTV 外放 0.7cm。

4 生育问题与精子库

有生育要求的患者手术前应进行生育能力评估,检测睾酮、LH、FSH 水平以及精液分析。应告知患者冷冻精子对其以后生育的作用,建议治疗前留存精液在精子库,以备日后需要^[21]。睾丸肿瘤术后仍有一侧健康睾丸的患者,仍可以产生足够的雄性激素和精子,因此放疗期间需予屏蔽保护,即使仅照射腹主动脉旁,也需要屏蔽^[22]。

患者在放疗、化疗期间以及至少第 1 年的随访期中应避孕。对于双侧睾丸切除术的患者,应给与终生补充睾酮。单侧睾丸切除的患者,是否补充睾酮

主要取决于体内睾酮水平以及临床表现。

5 放化疗的毒性影响

睾丸精原细胞瘤治疗后第二肿瘤发生的风险与患者的年龄、治疗方案、随访期的长短等因素有关。存活十年的患者发生第二肿瘤的相对危险度(RR)明显升高,经放疗、化疗、放疗+化疗的 RR 分别为 2.0、1.8、2.9^[8]。血液系统恶性肿瘤的发生率也明显增加。其他可能的后期影响包括:心血管疾病、代谢性疾病、肾功能损害、性功能减退、长期的神经毒性、胃肠功能失调等^[23-27]。有必要对患者进行指导,使他们知道与疾病和治疗相关的并发症和对生活的影响。

参考文献:

- [1] Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(4): 220-241.
- [2] Townsend JS, Richardson LC, German RR. Incidence of testicular cancer in the United States, 1999-2004[J]. Am J Mens Health, 2010, 4(4): 353-360.
- [3] Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I [J]. Eur Urol, 2008, 53(3): 478-496.
- [4] Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II [J]. Eur Urol, 2008, 53(3): 497-513.
- [5] Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, et al. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer[J]. Can Urol Assoc J, 2010, 4(2): e19-e38.
- [6] Warde P, Huddart R, Bolton D, et al. Management of Localized Seminoma, Stage I - II: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009[J]. Urology, 2011, 78 (Suppl 4A): s435-s443.
- [7] Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6): 719-725.
- [8] Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term

- survivors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(18):1354–1365.
- [9] Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8):1513–1523.
- [10] Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: A 20-year follow-up study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30):4649–4657.
- [11] Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl 5): v140–v146.
- [12] Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: A report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6):1200–1208.
- [13] von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis[J]. *Eur J Cancer*, 1993, 29A(14):1931–1934.
- [14] Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(4):1146–1154.
- [15] Bruns F, Bremer M, Meyer A, et al. Adjuvant radiotherapy in stage I seminoma: Is there a role for further reduction of treatment volume? [J]. *Acta Oncol*, 2005, 44(2):142–148.
- [16] Paly JJ, Efsthathiou JA, Hedgire SS, et al. Mapping patterns of nodal metastases in seminoma: rethinking radiotherapy fields[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(1):64–68.
- [17] Wilder RB, Buyyounouski MK, Efsthathiou JA, et al. Radiotherapy Treatment Planning for Testicular Seminoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(4): e445–e452.
- [18] Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages II A/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6):1101–1106.
- [19] Bamberg M, Schmidberger H, MEISNER C, et al. Radiotherapy for stages I and II A/B testicular seminoma[J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(6):823–827.
- [20] Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, et al. Radiotherapy in stage II A and II B testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39(2):321–326.
- [21] Jacobsen KD, Fossa SD, Bjoro TP, et al. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy[J]. *Eur Urol*, 2002, 42(3):229–238.
- [22] Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? [J]. *Radiother Oncol*, 1999, 50(3):349–353.
- [23] Fossa SD, Gilbert E, Dore GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(7):533–544.
- [24] Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2):241–248.
- [25] van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Longterm risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):467–475.
- [26] Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, et al. Left ventricular and cardiac autonomic function in survivors of testicular cancer[J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(2):99–103.
- [27] Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(2):200–207.