**Герминогенные опухоли яичек**

по материалам Международной конференции (2-3 марта 2000 год, ГУ РОНЦ (Российский онкологический центр) им. Н.Н. Блохина РАМН)

Пыльнов Олег Констанстинович

Вопросы диагностики и лечения герминогенных опухоли яичек являются особо актуальными среди онкологов и урологов во всем мире. Это связано с редкими возможностями почти полного излечивания молодого контингента пациентов за счет современного уровня развития химиотерапии и диагностических методов. Результаты лечения данных больных являются основополагающими при оценке качества и уровня развития онкологической помощи в целом. Однако, несмотря на это, до сих пор, особенно в России, не существует единого подхода к тактике лечения и дальнейшего ведения данной патологии, поэтому и результаты значительно зависят от уровня квалификации и оснащенности различных лечебных учреждений, что приводит к потере значительного числа потенциально излечимых онкологических больных. Данным вопросам и была посвящена Международная конференция «Герминогенные опухоли яичек» проходившая в рамках Европейской школы онкологов 2-3 марта в ГУ РОНЦ РАМН г. Москвы с участием ведущих специалистов Европы.

По вопросам эпидемиологии выступил проф. В.Г. Джонс (Великобритания). В своем докладе он отметил более высокую заболеваемость среди белокожих. В Швейцарии заболеваемость составляет 9 на 100 тысяч мужчин, рост заболеваемости с 5 до 30% каждые 5 лет, значительное влияние наследственности (у близнецов риск заболеть в более 10 раз выше), хромосомных аберраций (Xg27 – 1 на 500), крипторхизма (1 на 100, при 2-х стороннем - 1 на 50) и практически незначительное влияние вредных привычек (курение, алкоголь).

Вопросам патоморфологической диагностики герминогенных опухолей был посвящен доклад доктора И.У.Остерхиуса (Нидерланды). В своем выступлении он большое внимание уделил хромосомным исследованиям, в частности хромосоме i12p, обнаруживающейся в большинстве герминогенных опухолей при инвазивном росте, и определил дальнейшие возможные направления исследований на генном уровне для поиска возможных онкогенов (KRAS2 SOX5), зависимость хромосомных изменений и микроскопической картины от типа опухоли (для семиномы более характерны внутриканальцевые carcinoma in situ, для несеминомы - внеканальцевые), дифференциальной диагностике семином на основании иммуно-гистохимических методов исследований (таблица 1), результатам исследования остатков опухолевых масс после лечения (45% - некроз, 40% - зрелая тератома), однако отмечено, что растущая тератома является CIS низкой степени злокачественности. Дополнительно отмечено, что единственный способ доказать происхождение опухоли из зародышевых клеток при внегонадной локализации является наличие аберрации 12р.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика семиномных опухолей

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип | PAS | PLAP | Cytoceratin | AFP | HCG | CD45 |
| Seminom | + + | ++c | +|- | -|- | +|- | - |
| Solid | + + | +c | +|- | +|- | -|+ | +|- |
| YST | - - | +c | + + | +|- | + | - - |
| Limf | - - | - - | - - | - - | -|- | +++ |
| SS | -|+ | -|+ | -|+ | - - | - - | - - |
| CE | +|- | + c | + | + | +|- | - - |

По вопросам определения опухолевых маркеров выступила З.Г. Кадалидзе (г. Москва). В своем докладе она отметила целесообразность определения маркеров до и через 5-6 дней после операции (АФП должен снизиться в 2 раза и более, ХГ в 5 раз при Т1/2), далее в течение 1 года - ежемесячно, 2 года - через 3 месяца, 3 года - через 6 месяцев. При повышении маркеров в 85% случаев наблюдается рецидив, за 1-6 мес. до клинического проявления. Использование маркеров позволяет прогнозировать эффективность планируемого лечения и требуемую тактику лечения.

Таблица 2

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Прогноз | Уровень АФП МЕ/мл | Уровень ХГЧ u/l | Безрецидивная выживаемость % | Общая выживаемость % |
| Хороший | <1000 | <5000 | 89 | 92 |
| Средний | от 1000 до 10000 | от 5000 до 50000 | 75 | 80 |
| Плохой | >10000 | > 50000 | 50 | 53 |

В выступлении доктора В.Г. Джонса большое внимание уделено вопросу своевременной диагностики заболевания и срокам от начала заболевания (75дней – I стадия, 105 дней- II стадия, 140 дней – III стадия), последовательности диагностических мероприятий (таблица 3)

Таблица 3. Последовательность диагностических мероприятий

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | УЗИ |
| 2 | Дооперационные маркеры |
| 3 | Забор спермы для хранения в банке спермы |
| 4 | Паховая орхэктомия |
| 5 | Послеоперационные маркеры |
| 6 | КТ или МРТ |

Доктор Г. Ван дер Маасе выступил с обзором заболеваемости по Дании: заболеваемость 10 на 100 т., постепенное увеличение на 2% в год, семинома наблюдается в 53% случаев, несеминомы - в 47%.. Распределение опухолей яичек в Дании представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение опухолей яичек в Дании.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадия | Семинома | Несеминома |
| I | 75% | 35% |
| II | 20% | 25% |
| III | 4% | 5% |
| IV | 1% | 15% |
| Всего | 53% | 47% |

При наличии повышения АФП и повышения ХГ более 200 u/l семиномы расцениваются как несеминомы, что имеет важное значение для тактики лечения. Кроме того, в Дании обязательно при операции производится биопсия контралатерального яичка. Тактика лечения в Дании:

Семинома I ст. – наблюдение

Семинома II А-В – лучевая терапия

Несеминома II C-D – химиотерапия

При данной тактике выживаемость составляет 95%.

По вопросу CIS и лечению семином выступил д-р Ван дер Маасе. Он отметил, что 50% carcinoma in situ (CIS) в течение 5 лет развиваются в инвазивный рак, а в 5% случаев carcinoma in situ обнаруживаются в контралатеральном яичке. Для лечения на основании проведенных исследований рекомендована лучевая терапия на яичко СОД 18Гр в 6-8 фракций или 2 курса химиотерапии с предварительным забором спермы.

Лечению семиномных опухолей были посвящено выступление и проф. Бен Мида. В основном отмечено, что при I стадии можно не проводить лучевую терапию, а оставить больного под наблюдение (у тех, кто осознает риск), при II А-В стадии – проведение лучевой терапии на парааортальные лимфоузлы СОД 30-35 Гр, при II С и при рецидиве - показана химиотерапия. По результатам рандомизированного исследования карбоплатин не оправдал возлагавшихся надежд, уступая цисплатину (выживаемость 84% против 89%). Зато 3 и 4 курса ВЕР в настоящее время считаются равноценными.

Доктор Поттамак из Гамбурга доложил результаты профилактической нейросберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (ЗНЛЭ) при несеминомных опухолях I-II стадии: 32% больных I стадии имели метастазы в лимфоузлы, а у 23,4% больных II стадии определялись нормальные ткани. Выживаемость составила 99%, послеоперационной летальности не было, эякуляция сохранена в 97% случаев. Преимущества данной методики: точное стадирование, уменьшение частоты рецидивов, отсутствие остаточных тератом в забрюшинном пространстве, возможность излечения IIА стадии, меньшая психологическая нагрузка, меньшая стоимость лечения.

Профессор Хорвич выступил с докладом о тактике наблюдения при несеминомных опухолях 1 стадии. Обязательными мероприятиями являются определение уровня маркеров, рентгенография органов грудной клетки, КТ на протяжении 2 лет каждые 3 мес!, далее через 6 мес, после 5-ти лет - снять или 1 раз в год. Обоснования тактики: 74% пациента остаются без рецидива после орхфуникулэктомии, и 98% больных с рецидивом могут быть в дальнейшем вылечены при помощи химиотерапии, кроме того - нет риска операции, рецидивы наблюдаются в первые 2 года, а после 5 лет - их практически их нет. Факторы риска рецидивов: вовлеченность лимфососудов, лимфоузлов семенного канатика, инвазия в кровеносные сосуды, элементы желточного мешка в опухоли. В этом случае необходимо добавлять химиотерапию (при 3-4 факторах - 2 курса ВЕР). Также необходимо учитывать точку зрения пациентов при выборе лечения.

Профессор Хартман (Германия) доложил результаты забрюшинной лимфаденэктомии после химиотерапии при диссеминированных формах, которую они стараются производить по нейросберегающей методике: рецидивы наблюдались в 7% случаев, хирургические осложнения в 12%.

В дискуссии обсуждались следующие вопросы. Что лучше при I стадии несемином - тактика наблюдения или химиотерапия или забрюшинная лимфодиссекция? Отмечалось, что лучше научиться распознавать сосудистую инвазию, чем проводить забрюшинной лимфодиссекции, дополнительно отмечалась целесообразность адювантной химиотерапии при II стадии и возможность забрюшинной лимфодиссекции при III стадии.

Вопросам химиотерапии при диссеминированных опухолях яичка было посвящено выступление докторов Г.Шмоля (Германия) и Г.М.Мида (Великобритания). Сделан акцент на необходимость учета прогноза заболевания.

При хорошем прогнозе эффективна стандартная химиотерапия : 3ВЕР или 4 BEP:

цисплатин 50мг/м2 1, 2 день,

этопозид 120 мг/м2 1-3 дни, (этопозид 100 мг/м2 1-5 дни Германия)

блеомицин 30 мг 1,3,5 дни

или

цисплатин 20мг/м2 1-5 дни

этопозид 120 мг/м2 1-3 дни, (этопозид 100 мг/м2 1-5 дни Германия)

блеомицин 30 мг 1 р/неделю 9 недель

Безрецидивная 2-х годичная выживаемость составила 90,2% и 89,2% соответственно.

В докладе профессора М. Хартмана говорилось о сложности и неудовлетворенности результатами постхимиотерапевтических хирургических вмешательств: при II А/В резидуальные опухоли более 1 см наблюдались в 22% случаев, при II С - в 75%. Частота рецидивов 4-10%. Особый акцент сделан на “синдроме быстрорастущей тератомы”, отмечена целесообразность оперативного лечения после биопсии под УЗКТ-контролем. При семиноме, в связи с выраженной инфильтрацией и техническими сложностями, остаточные образования менее 3 см не подлежат оперативному лечению. А более крупные образования подлежат удалению только в случае идентификации в них «живой» опухоли. Идеальным неинвазивным методом для этого может стать позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющая отличить живую опухоль от фиброза или некроза. При цисплатин-резистентных формах опухоли вполне обоснована “операция отчаяния”, при локализации в одной анатомической области, позволяющая спасти более чем 20% таких больных. Отмечалась обоснованность при таких операциях вмешательства на магистральных сосудах, вплоть до полной перевязки нижней полой вены ниже почечных сосудов или сосудистой пластики.

С результатами забрюшинной лимфодиссекции после индукционной химиотерапии в ГУ РОНЦ познакомил профессор Б.П. Матвеев. Пятилетняя выживаемость составила 77% и зависела от размеров образования, радикальности проведенного вмешательства и гистологического строения удаленных образований.

По вопросу внегонадных герминогенных опухолей выступил профессор К.Бокемейер. Он отметил, что они составляют 2-3% всех герминогенных опухолей. Основная локализация – средостение и забрюшинное пространство. Прогноз больных с внегонадной семиномой существенно не отличается от прогноза при тестикулярной метастатической семиноме. Методом выбора является химиотерапия с включением цисплатина и этопозида. Всем больным с впервые выявленной внегонадной несеминомой лечение следует начинать с химиотерапии (4 цикла ВЕР) в связи с худшим прогнозом. Хирургический метод используется для удаления оставшихся после химиотерапии образований в случае нормализации опухолевых маркеров. Больные с рецидивами заболевания после операции имеют крайне неблагоприятный прогноз: являются кандидатами для высокодозной химиотерапии. Больные с забрюшинной локализацией метастазов имеют лучший прогноз, чем со средостенной. Внегонадная несеминомная опухоль средостения связана с развитием гематологических осложнений (острый мегакариобластный лейкоз и миелодиспластический синдром) и синдромом Клайнфельтера, которые протекают очень агрессивно (частота 6%). Интервал между ними в среднем 6 месяцев. Основываясь на цитогенетических исследованиях, обнаруживших i(12p) и в лейкемических клетках, можно предположить, что острый лейкоз и герминогенная несеминомная опухоль средостения происходят из одной клетки-предшественника. В последующей дискуссии поднимался вопрос возможного метастатического характера из яичка, но проведенные морфологические исследования биопсий в большинстве случаев не давали carcinoma in situ. Рассматривалась возможность связи лейкозов с химиотерапией, но их тип отличался от типичных, хотя возможность такой связи не отрицалась.

Вопросам последующего после основного лечения динамического наблюдения посвящено выступление проф.А.Хорвича, в котором отмечен повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, тенденция к повышенному риску других видов опухолей, высокий риск сенсорной периферической нейропатии (22%), синдрома Рейно (21%) и шума в ушах (22%) после химиотерапии. Риск развития рецидива заболевания достигает 10-30% и в основном зависит от распространенности заболевания. В основном рецидивы возникают в течение первых 2 лет. Таким образом, динамическое наблюдение может быть прекращено через 5 лет, за исключением случаев метастатических несеминомных опухолей на момент установки диагноза (табл.6).

Таблица 6: Безрецидивная выживаемость (всего 1264 пациента)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 2 года | 5 лет | 10 лет |
| Семинома I стадия | 97,3% | 91,4% | 91,4% |
| Семинома II стадии | 85,7% | 81, 0% | 80,0% |
| Семинома III/IVстадии | 75,8% | 75,8% |  |
| Несеминома I стадии | 79,9% | 76,6% |  |
| Несеминома II стадии | 91,6% | 90,2% |  |
| Несеминома III/IV стадии | 81,4% | 76,9% |  |

Факторы риска рецидива опухоли:

опухолевая инвазия лимфатических щелей и сосудов

инвазия кровеносных сосудов

наличие опухоли элементов эмбрионального рака

отсутствие элементов опухоли желточного мешка

2-летняя безрецидивная выживаемость при 1 факторе -91%, при 2-х факторах -75%, 3-4 фактора - 42%.

С анализом ошибок диагностики и лечения диссеминированных герминогенных опухолей яичек выступил проф. Гарин А.М.; из основных ошибок он отметил несвоевременное и неадекватное лечение, отсутствие единого подхода к данной проблеме в России, недостаточную квалификацию и опыт врачей, занимающихся лечением данной патологии с конкретными примерами на основании данных ГУ РОНЦ. По данному вопросу развернулась живая дискуссия, в которой активное участие приняли ведущие зарубежные специалисты, призывая использовать все возможности, чтобы привлечь большее внимание к данной проблеме правительства и прессы. В этом они видят возможный выход из сложившейся тяжелой ситуации и готовы помочь.

Большой интерес вызвало выступление проф. Фосса из Норвегии, посвященное нарушению фертильности у больных, прошедших лечение по поводу рака яичка. На основании данных опроса пациентов 40% из них хотели бы после проведенного лечения иметь детей, а 50% не могли исключить такой возможности. В связи с чем было предложено всем больным моложе 50 лет забирать сперму на хранение и проводить специальное обследование. Наиболее сильное влияние на сперматогенез отмечено при проведении лучевой терапии на паховые области и высокодозной химиотерапии. Лучшие результаты восстановления сперматогенеза получены при тактике динамического наблюдения. Создание банков спермы имеет смысл для тех больных, у кого прогноз восстановления сперматогенеза сомнителен. При дискуссии было отмечено, что после химиотерапии должно пройти не менее года до возможности зачатия ребенка.

Вопросам токсичности и мутагенности современного лечения герминогенных опухолей было посвящено выступление проф. Бокермайера (Германия). Из основных осложнений он отметил нейротоксичность (до 80% после препаратов платины в зависимости от дозы), фототоксичность, нефротоксичность (при суммарной дозе цисплатина 400мг/м2 на 25% снижается клубочковая фильтрация). Из вторичных опухолей наиболее часто встречаются лейкозы в первые 5-10 лет после химиотерапии, плохо поддающиеся лечению. Особенно большое значение в их развитии имеет доза этопозида (менее 2 г/мл – 0,6% случаев лейкозов, более – 1,3%, 5 г/мл – 2,4-14%). Риск развития вторичных солидных опухолей невысок и в основном связан с лучевой терапией (1-2%). Поэтому при планировании метода лечения необходимо тщательно взвесить все возможные плюсы и минусы.

В развившейся дискуссии был поднят вопрос о возможной концентрации лечения больных в нескольких крупных региональных центрах, для получения лучших результатов. Мнения участников дискуссии разделились. Доктор Джонс (Великобритания), поддерживая, в общем, данное мнение, привел, однако пример большинства стран Европы, в которых лечение проводится в разных центах, но на основании широкого обмена информацией и единого подхода с использованием мультицентровых исследований. Недостаточность информации отмечали и многие другие участники дискуссии. В связи с чем было доложено о создании единого онкосервера в Интернете на базе ГУ РОНЦ, где одними из первых будут представлены материалы данной конференции.

С сообщением о Норвежском противораковом обществе (UISS), организованном на некоммерческой основе, выступил заместитель председателя общество. Основные программы: поддержка исследований по проблемам рака, информация и оказание помощи больным. UISS готово оказать поддержку противораковым обществам в России, информацию об обществе можно найти в Интернете.

С заключительным словом выступила проф. Фосса (Норвегия), поблагодарившая всех участников и высказавшая надежду на дальнейшее постоянное сотрудничество в данной области и изменение ситуации на родине её матери, памяти которой и была посвящена данная титаническая работа по организации и проведению конференции.

**Выводы.**

Семинома

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| I | рТ1-Т4N0M0S0 | Динамическое наблюдение | Пункционная биопсия под УЗКТ контролем и 3-4 курса ВЕР | Динамическое наблюдение:  Уровень маркеров рентгенография легких  КТ брюшной полости  первые 2 года каждые 3 месяца, потом каждые 6 мес. до 5 лет.  При отсутствии изменений в течение 5 лет возможно прекращение или наблюдение 1 раз в год до 10 лет |
| IIа, в | рТ1-Т4N1-2M0S1 | ЛТ на парааортальные лимфоузлы 30-35Гр.  ЗЛАЭ?  3ЕР? | Ост. л/у<3см: наблюдение  >3 см: биопсия + ЗНЛАЭ |
| II с | рТ1-Т4N3M0S1 | 3-4 ЕР | Остаточные лимфоузлы <3см: наблюдение  >3 см: биопсия + ЗНЛАЭ |
| III | рТ1-Т4N1-3M1S1-3 | 3 ВЕР или 4 ЕР | Ост. л/у<3см: наблюдение  >3 см: биопсия + ЗНЛАЭ |

Несеминомные герминогенные опухоли

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| I а, в | рТ1-Т4N0M0S0 | Динамическое наблюдение при низких факторах риска | Динамическое наблюдение: при подозрении на мтс биопсия под УЗТ контролем: при гист. подтверждении- 4ВЕР | Динамическое наблюдение:  Уровень маркеров рентгенография легких  КТ брюшной полости  первые 2 года каждые 3 мес., потом каждые 6 мес до 5 лет,  далее 1 раз в год до 10 лет |
| Is | рТ1-Т4N0M0S1-3 | ЗНЛАЭ  2 ЕР или 2ВЕР(+1а,в при высоком риске и CIS) |
| IIа,в | рТ1-Т4N1-2M0S0-1 | ЗНЛАЭ + 2 ВЕР  3ВЕР (хор. прогн.) | Ост. л/у<1см: ДН  >1см: ЗНЛАЭ, при элементах опухоли 2ВЕР (ЕР, VIP) |
| IIс | рТ1-Т4N3M0S0-1 | 4ВЕР |
| III а, в | рТ1-Т4N1-3M1аS0-2  рТ1-Т4N1-3M0S2 | 4ВЕР | Ост. л/у<1см: ДН  >1см: ЗНЛАЭ? Хирургия отчаяния? при элементах опухоли 2ВЕР (ЕР, VIP) |
| IIIс | рТ1-Т4N1-3M0S3  рТ1-Т4N1-3M1аS3  рТ1-Т4N1-3M1bS0-3 | 4ВЕР  Высокодозная ПХТ (4ВЕР +2ЕР; 6 VIP+F) | Операция отчаяния  Высокодозная ПХТ с трансплантацией костного мозга |