

Глава 32

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА

- 32.1 Клиническая анатомия и функции яичка
- 32.2 Эпидемиология злокачественных опухолей яичка
- 32.3 Этиология
- 32.4 Патологическая анатомия
- 32.5 Клиническая картина
- 32.6 Диагностика
- 32.7 Дифференциальная диагностика
- 32.8 Лечение
- 32.8 Прогноз
- 32.9 Экспертиза трудоспособности
- 32.10 Использованная литература – 13 источников

32.1 Клиническая анатомия и функция яичка

Яички представляют собой пару овальной формы тел, расположенных в мошонке. Длина яичка равен в среднем 4 см., поперечник 3 см масса от 15 до 25 мг. При нормальном положении яичка в мошонке верхний конец его обращен вверх, кпереди и латерально, вследствие чего и нижний конец обращен книзу, кзади и медиально. К заднему краю яичка подходят семенной канатик и придаток яичка.

Яичко окружено плотной фиброзной оболочкой беловатой окраски. Паренхима яичка делится на дольки и состоит из семенных канальцев, из сети которых открываются 12-15 выносящих канальцев, которые направляются к головке придатка.

Местом образования спермы – основной части мужского семени, являются извитые канальцы паренхимы яичка. Жидкая составная часть спермы только в незначительном количестве продуцируется яичками. Она представляет собой, главным образом, продукт выделения придаточных желез полового аппарата, открывающихся в выводящие пути.

32.2 Эпидемиология злокачественных опухолей яичка

По данным экспертов ВОЗ в 2000 году заболеваемость злокачественными новообразованиями яичка населения различных стран мира составила $1,6\text{‰}$.

Высокий уровень заболеваемости отмечен в таких странах, как Дания ($10,4\text{‰}$), Чехия и Словения ($7,0\text{‰}$), Германия ($8,9\text{‰}$), Норвегия ($8,8\text{‰}$), низкий уровень заболеваемости отмечен в некоторых азиатских и африканских странах: Конго (0‰), Танзания ($0,05\text{‰}$), Вьетнам ($0,66\text{‰}$), Китай ($0,39\text{‰}$), Египет ($0,23\text{‰}$) (таблица 2). Заболеваемость в странах СНГ представлена в таблице 1.

Таблица 1. Заболеваемость раком яичка в странах СНГ (мировой стандарт)

№	Страны	Уровень заболеваемости (‰)
1	Украина	7,1
2	Российская Федерация	6,4
3	Грузия	5,1
4	Беларусь	4,1
5	Молдова	2,7
6	Киргизия	2,7
7	Латвия	2,3
8	Казахстан	2,1
9	Туркмения	2,1
10	Армения	2,0
11	Азербайджан	1,9
12	Литва	1,7
13	Узбекистан	1,6
14	Таджикистан	1,4
15	Эстония	1,2

32.3 Этиология

Причина возникновения опухолей яичка неизвестна. Вместе с тем изучение анамнеза, клиники, течения заболевания, экспериментальные, морфологические и биохимические исследования позволяют выявить ряд факторов, предрасполагающих к возникновению опухолей яичка. К таковым в настоящее время относят следующие.

1. *Генетические факторы.* Установлено, что уровень заболеваемости выше у белых мужчин. Так, при 8 случаев на 100000 населения в таких странах, как Норвегия, Дания, Швейцария, а заболеваемость у афроамериканцев отмечается лишь у 0,8. Также вероятность заболеть для отцов и сыновей больных опухолью яичка в 2-4 раза выше, а для братьев в 8-10 выше, чем в общей популяции.

2. *Односторонний крипторхизм* увеличивает риск возникновения рака яичка в 5 раз, двухсторонний – в 10 раз. Коррекция, осуществленная до 10 летнего возраста, снижает этот риск.

3. *Механическая травма* – у 25% в анамнезе.

4. *Анатомические дефекты* (удвоенная почка, удвоение мочеточника), паховая грыжа (в 2-3 раза повышает риск заболевания), а также наличие варикоцеле.

5. *Атрофия, гипотрофия яичка* (в т.ч. после эпидемического паротита).

6. *Гиперэстрогенизация* организма матери во время беременности, а также плохая экологическая среда (загрязнение пестицидами, диоксидом, фитоэстрогенами).

Существует несколько видов патологии мочеполовой системы, которые могут вызвать развитие рака яичка. Большинство из них возникают в период эмбриогенеза. Это анатомические дефекты почек, паховая грыжа, атрофия яичек, гипоспадия и варикоцеле.

В нескольких исследованиях показано, что токсикоз беременных, перенесенный матерью в результате гиперсекреции эстрогенов, или продолжительный прием эстрогенов матерью в период беременности повышает риск возникновения рака у сыновей. Избыток эстрогенов в окружающей среде может быть причиной плохого качества спермы и развития урогенетальной патологии, включая рак яичка.

Таким образом, здоровый образ жизни, нормальные экологические условия (избегание контактов с пестицидами, фитоэстрогенами), нормальное течение беременности и своевременное лечение патологии мочеполовой системы позволяют проводить профилактику рака яичка.

32.4 Патологическая анатомия

Негерминогенные опухоли достаточно редки и составляют от 0,5 до 3% всех новообразований яичка. Это весьма разнородная группа неоплазий, включающая опухоли стромы полового тяжа гонадобластомы, мезенхимальные, смешанные первичные негерминогенные и вторичные опухоли яичка. Ввиду небольшого числа наблюдений точные данные о соотношении различных видов негерминогенных новообразований этой локализации отсутствуют, а сведения о них носят описательный характер. Учитывая это, практическое значение имеют герминогенные опухоли (ГО).

ГО представляет собой гетерогенную по гистологическому строению и месту возникновения группу опухолей, объединенных общим происхождением. Все они, несмотря на свое разнообразие, произошли из клеток герминогенного эпителия,

выстилающих канальцы яичка. Для удобства клиницистов ГО принято разделять на семиномы и несеминомы, что вызвано различиями в их биологии, тактике лечения и прогнозе. Появлению ГО яичка предшествует стадия *carcinoma in situ*, которая обнаруживается у 80% больных семиномой и у 100% больных несеминомами опухолями яичка. Клетки “*carcinoma in situ*” способны претерпевать изменения с образованием семиномы или эмбрионального рака. Клетки эмбрионального рака в свою очередь дают начало тератокарциноме – мультипотентной опухоли, родоначальнице как высокозлокачественных опухолей, таких как хориокарцинома и опухоль желточного мешка, так и опухоли с высокой степенью дифференцировки – тератоме.

Классификация опухолей яичника

Гистологическая классификация

1. *Герминогенные опухоли (развивающиеся из семенного эпителия):*

А. Предраковые изменения – интратубулярные злокачественные герминогенные клетки (*carcinoma in situ*).

Б. Опухоли одного гистологического строения (чистые формы):

1) семинома;

2) сперматоцитарная семинома;

3) эмбриональный рак;

4) опухоль желточного мешка;

5) полиэмбриома;

6) хорионэпителиома;

7) тератома: а) зрелая, б) дермоидная киста, в) незрелая, г) со злокачественной трансформацией.

В. Опухоли более чем одного гистологического типа.

2. *Опухоли стромы полового тяжа:*

А. Чистые формы:

1) лейдигома;

2) сертолиома;

3) гранулезоклеточная опухоль .

Б. Смешанные формы.

В. Опухоли группы теком/фибром.

Г. Не полностью дифференцированные опухоли.

Д. Смешанные формы.

Е. Неклассифицируемые формы.

3. *Опухоли и опухолеподобные поражения, содержащие герминативные клетки и клетки стромы полового тяжа:*

А. Гонадобластома.

Б. Другие.

4. *Смешанные опухоли.*

5. *Опухоли лимфоидной и кроветворной тканей.*

6. *Вторичные опухоли.*

7. *Опухоли прямых канальцев, сети яичка, придатка, семенного канатика, капсулы, поддерживающих структур, рудиментарных образований.*

8. *Неклассифицируемые опухоли.*

Классификация стадии развития рака яичка по системе TNM

Стадия рака яичка устанавливается в соответствии со степенью распространенности процесса до удаления первичной опухоли и определяет дальнейшую тактику лечения пациента. В России как и во многих странах, используется классификация, предложенная Международным противораковым союзом. При использовании классификации TNM обязательно гистологическое подтверждение диагноза. Для оценки категорий TNM (1997) необходимо проведение минимума исследований: Т – клиническое обследование и орхфуникулэктомия; N – клиническое и рентгенологическое исследование, включая УЗИ и урографию; M – клиническое, рентгенологическое исследование и биохимические тесты; S – опухолевые маркеры.

Т – первичная опухоль:

В случае, если орхфуникулэктомия не производилась, следует использовать символ T_x .

T_{is} – внутриканальцевая опухоль.

T_1 – опухоль ограничена яичком и придатком, нет инвазии венозных и лимфатических сосудов.

T_2 – опухоль ограничена яичком и придатком, есть инвазия венозных и лимфатических сосудов.

T_3 – опухоль распространяется на семенной канатик.

T_4 – опухоль прорастает белочную оболочку.

N – регионарные и ближайшие лимфоузлы. Для яичка регионарными являются паракавальные и парааортальные лимфоузлы. Если ранее в пахово-мошоночной области было оперативное вмешательство, то паховые лимфоузлы считаются регионарными. Ближайшими считаются внутритазовые, медиастинальные и надключичные:

N_x – невозможно оценить состояние регионарных лимфоузлов.

N_0 – нет признаков вовлечения в процесс регионарных лимфоузлов.

N_1 – регионарные лимфоузлы менее 2 см.

N_2 – регионарные лимфоузлы более 2 см и менее 5 см.

N_3 – регионарные лимфоузлы более 5 см.

M – отдаленные метастазы:

M_x – невозможно определить наличие отдаленных метастазов

M_0 – признаков отдаленных метастазов нет

M_{1a} – метастазы в лимфоузлы выше диафрагмы и/или легкие

M_{1b} – метастазы в печень, кости, головной мозг

P – гистопатологические категории, соответствуют категориям T, N и M.

S – опухолевые маркеры:

S_x – опухолевые маркеры не определялись.

S_0 – опухолевые маркеры в пределах нормы.

S_1 – ЛДГ < 1,5 x верхняя граница нормы, ХГ < 5000 Ед/мл, АФП < 1000 нг/мл.

S_2 – ЛДГ 1, 5-10 x верхняя граница нормы, ХГ 5000-50000 Ед/мл, АФП 1000- 10000 нг/мл.

S_3 – ЛДГ > 10 x верхняя граница нормы, ХГ > 50000 Ед/мл, АФП > 10000 нг/мл.

I – NO, SO.

IIA – N1, SO-1.

IIIB – N2, SO-1.

IIIC – N3, SO-1.

III – M1.

Группировка по стадиям:

- Стадия 0 – pTis N₀ M₀ S₀ S_x.
Стадия I – pT₁₋₄ N₀ M₀ S₀ S_x.
Стадия IA – pT₁ N₀ M₀ S₀.
Стадия IB – pT₂₋₄ N₀ M₀ S₀.
Стадия IS – любая pT N₀ M₀ S₁₋₃.
Стадия II – любая pT N_{0,1-3} M₀ S_x.
Стадия IIA – любая pT N₁ M₀ S₀₋₁.
Стадия IIB – любая pT N₂ M₀ S₀₋₁.
Стадия IIC – любая pT N₃ M₀ S₀₋₁.
Стадия III – любая pT любая N M_{1-1a} S_x.
Стадия IIIA – любая pT любая N M_{1-1a} S_x.
Стадия IIIB – любая pT любая N M₀ S₂.
любая pT любая N M_{1-1a} S₂.
Стадия IIIC – любая pT любая N M₀ S₃.
любая pT любая N M_{1-1a} S₃.
любая pT любая N M_{1в} любая S_x.

Особенности метастазирования злокачественных опухолей яичка

Опухоли яичка отличаются ранним метастазированием. Более чем в 90% случаев метастазы имеют гистологическое строение, идентичное первичной опухоли. Каждый тип клеток, представленный в новообразовании яичка, способен к инвазии и метастазированию. В 10% случаев строение метастазов отличается от первичной опухоли, что свидетельствует о недостаточно тщательно выполненном гистологическом исследовании новообразования яичка, не выявившим соответствующие элементы.

Чаще всего поражаются забрюшинные лимфатические узлы, являющиеся регионарными, и легкие. Затем, в порядке уменьшения частоты, печень, медиастинальные лимфатические узлы, головной мозг, почки.

Основным путем метастазирования большинства герминогенных опухолей яичка, за исключением хорионкарциномы, является лимфогенный. Отводящие лимфатические сосуды, собирающие лимфу из внутриорганный лимфатической системы яичка, представленные 3-8 стволами, сопровождают яичковые сосуды в составе семенного канатика на всем протяжении. Паховые лимфатические узлы поражаются при прорастании опухолью белочной оболочки или придатка яичка. Возможно ретроградное распространение клеток в паховые лимфоузлы. Кроме того, после операций в пахово-мошоночной области лимфоотток извращается и в подобном случае, по классификации TNM, паховые лимфоузлы считаются регионарными.

32.5 Клиническая картина

Клиническая картина опухоли яичка складывается из симптомов, обусловленных наличием первичной опухоли, и метастазов. Наиболее частым проявлением опухоли яичка являются боль, увеличение в размерах соответствующей половины мошонки с появлением в ней пальпируемой опухоли.

Симптоматика, обусловленная метастазами рака яичка, определяется тем, какой орган сдавливает опухолевый узел. Боли в поясничной области спины могут свиде-

тельствовать об увеличении забрюшинных лимфоузлов, которые сдавливают корешки нервов, или о вовлечении в опухолевый процесс поясничной мышцы. Сдавление нижней полой вены и блокада лимфатических путей влекут за собой появление отеков нижних конечностей. Нарушение оттока мочи по мочеточникам может привести к развитию почечной недостаточности. Следствием значительного увеличения забрюшинных лимфоузлов может являться кишечная непроходимость.

При распространении опухоли выше диафрагмы поражаются лимфоузлы средостения, в связи с чем появляются жалобы на одышку, кашель. Кроме того, могут увеличиваться надключичные лимфоузлы.

При негерминогенных опухолях яичка возможно развитие дисгормональных проявлений. При этих новообразованиях в 24-36% случаев отмечается гинекомастия, обусловленная выработкой опухолевой тканью значительного количества хорионического гонадотропина. Кроме того, у взрослых возможно снижение либидо, импотенция и феминизация, обусловленные гиперэстрогемией, а у детей – маскулинизация (макрогениетоз, оволосение на лобке, мутация голоса, гирсутизм, преждевременное развитие костной и мышечной систем, частые эрекции) вследствие повышенной выработки андрогенов опухолью.

32.6 Диагностика

Диагностика новообразований яичка осуществляется с помощью пальпации, ультразвукового исследования и определения уровня опухолевых маркеров сыворотки крови.

При осмотре следует обратить внимание на распределение жировой клетчатки, тип оволосения, консистенцию и размеры грудных желез, наружных половых органов. Наличие признаков раннего полового созревания у детей и феминизации у взрослых может являться симптомом негерминогенной опухоли яичка.

Физикальное обследование пациента с опухолью яичка позволяет оценить локализацию, консистенцию, размеры новообразования, его связь с придатком, семенным канатиком, кожей мошонки. С целью исключения гидроцеле необходимо выполнение диафаноскопии. Дифференциальный диагноз проводится также с эпидидимитом, эпидидимоорхитом, перекрутом яичка. Менее часто опухоль могут имитировать паховая грыжа, гематома, сперматоцеле и паратестикулярные новообразования.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет визуализировать интратестикулярные новообразования размерами от 1-2 мм. Семинозные опухоли характеризуются гипоэхогенностью и наличием четких границ. Им не свойственны кистозные включения. Несеминозные герминогенные опухоли яичка не обладают характерными признаками. Они могут быть гипо-, изо- и гиперэхогенными. Точное стадирование с помощью УЗИ затруднительно, что связано с невозможностью визуализации белочной оболочки яичка.

Определение уровня опухолевых маркеров позволяет диагностировать опухоль яичка на ранней стадии или выявить внегонадное герминогенное новообразование, уточнить гистологическое строение опухоли, определить тактику лечения и оценить его эффективность, способствует раннему выявлению рецидивов опухоли и помогает составить прогноз заболевания.

На сегодняшний день практическое значение при диагностике герминогенных опухолей яичка имеют три основных маркера: альфа-фетопrotein (АФП), бета-субъединица хорионического гонадотропина (Р-ХГ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

С целью верификации диагноза рака яичка в сложных диагностических случаях выполняется аспирационная биопсия с цитологическим исследованием пунктата, хотя это несет в себе опасность возникновения имплантационных метастазов. При сомнении в правильности установленного диагноза выполняется эксплоративная операция со срочным гистологическим исследованием.

Основными методами диагностики метастазов опухолей яичка являются УЗИ, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и грудной полости, рентгенография органов грудной клетки.

Методом выбора в диагностике забрюшинных метастазов является КТ. Данный вид исследования не позволяет выявить микрометастазы в ретроперитонеальных лимфоузлах, в связи с чем частота ложноотрицательных результатов достигает 44-59%. Точность КТ составляет 70-80% при чувствительности 50-70%.

32.7 Дифференциальная диагностика

Опухоль яичка приходится отличать от острого и хронического воспаления, в том числе от туберкулеза и сифилиса.

Острый орхит возникает при некоторых инфекционных заболеваниях (грипп, эпидемический паротит, тиф и др.) или при переходе воспалительного процесса с ближайших органов (придаток яичка, мочеиспускательный канал, предстательная железа), а также при сепсисе.

Заболевание начинается с внезапного болезненного увеличения яичка, форма которого обычно не изменяется. Поверхность его гладкая, напряженная. Начало болезни обычно сопровождается высокой температурой. В случае перехода процесса в нагноение температура повышается до высоких цифр, усиливается боль в яичке, мошонка становится отечной, гладкой, приобретает цвет от розового до ярко-красного.

Хронический неспецифический орхит встречается редко, ибо острый орхит чаще всего благополучно разрешается или приводит к атрофии яичка. К числу хронических неспецифических орхитов относится бруцеллезный орхит, являющийся органным проявлением инфекции почти у половины мужчин, страдающих бруцеллезом. Диагноз бруцеллезного орхита уточняется лабораторными методами: выделением возбудителя с помощью гемокультур, реакциями агглютинации по Райту и Хеддельсону, реакцией связывания комплемента и аллергической внутрикожной пробой.

При отличительном распознавании опухоли яичка от полового туберкулеза следует помнить, что туберкулезом вначале поражается придаток, а лишь затем в процесс вовлекается яичко. При туберкулезе обычно утолщен семявыносящий проток и обнаруживаются изменения со стороны предстательной железы и семенных пузырьков.

Пальпаторные данные при опухоли и сифилитическом поражении яичка могут быть одинаковыми. В пользу сифилиса склоняют анамнез, положительная реакция Вассермана и обнаружение увеличенных паховых лимфатических узлов.

Во всех сомнительных наблюдениях рекомендуется производить цитологическое исследование пунктата или в крайнем случае срочную открытую биопсию на операционном столе.

32.8 Лечение

Рак яичка чувствителен к химио- и лучевой терапии. Как правило, наилучших результатов позволяет добиться применение комбинации консервативных методов и хирургического удаления опухолевых образований.

Первым этапом лечения всех тестикулярных опухолей является орхофуникулэктомия, во время которой удаляется яичко с семенным канатиком.

Орхофуникулэктомия при раке яичка должна производиться как можно раньше, так как ее роль заключается не только в удалении первичной опухоли, но и в морфологической верификации диагноза, позволяющей определить дальнейшую тактику лечения.

Орхофуникулэктомию следует выполнять через паховый доступ. Применение чрезмошоночного разреза не влияет на выживаемость больных раком яичка, однако при этом частота местных рецидивов увеличивается в 2,5 раза, что требует повторных, более травматичных хирургических вмешательств в дальнейшем.

Чрезвычайно сложным является вопрос органосохраняющего лечения у больных тестикулярными опухолями, особенно при двухстороннем поражении, которое встречается в 1,9-5,0% случаев, в ряде случаев выполняется энуклеации яичка. Считают, что органосохраняющее лечение возможно при:

- 1) опухоли, ограниченной яичком без инфильтрации его сети;
- 2) диаметре опухоли не более 20-25 мм (с целью сохранения достаточного количества тестостерон-продуцирующей паренхимы);
- 3) нормальном дооперационном уровне тестостерона у больного;
- 4) выполнении операции энуклеации в условиях холодной ишемии;
- 5) тщательном наблюдении после операции;
- 6) отсутствии “carcinoma in situ” в окружающих опухоль тканях, по данным срочного гистологического исследования.

Чрезвычайно важно определение уровня опухолевых маркеров сыворотки крови до и после удаления первичной опухоли. С учетом периодов полураспада альфа-фетопротейна (АФП) (5-6 дней) и хорионического гонадотропина (ХГ) (24-36 часов) забор крови следует осуществлять через неделю после операции. Наибольшее значение имеет послеоперационный уровень опухолевых маркеров у пациентов с I стадией несеминомной опухоли. Повышение АФП и ХГ у этой группы больных может являться единственным признаком наличия не выявленных метастазов.

Лечение чистой семиномы

Чистые семиномы составляют примерно 50% всех герминогенных опухолей яичка. Согласно результатам IGCCS, 90% больных семиномой можно отнести к группе хорошего прогноза, 10% – к группе умеренного прогноза. Больных с плохим прогнозом среди пациентов с чистыми семиномами не выявлено. Отдаленные метастазы при данном типе новообразований яичек встречаются значительно реже, чем при несеминомных опухолях. Как правило, поражаются ретроперитонеальные лимфоузлы. Семинома является опухолью, высокочувствительной к химиотерапии и лучевой терапии.

При локализованной семиноме показано выполнение орхофуникулэктомии с последующей адьювантной лучевой терапией на область забрюшинных и ипсилатеральных тазовых лимфоузлов или химиотерапией. Возможно также динамическое наблюдение за больными семиномой I стадии. При семиноме II A и B стадий после удале-

ния первичной опухоли необходимо проведение лучевой терапии или химиотерапии. При метастазах в забрюшинном пространстве более 5 см проведение лучевой терапии сопровождается с высокой частотой рецидивов заболевания. Таким больным показано проведение химиотерапии. Оптимальной комбинацией в настоящее время является комбинация цисплатина и этопозида, обладающая умеренной токсичностью и высокой эффективностью. Остаточные образования после проведенной химиотерапии следует наблюдать. При прогрессировании заболевания проводится облучение или химиотерапия второй линии. Поздние рецидивы при семиноме крайне редки. При бурном прогрессировании семиномы показано выполнение биопсии с целью исключения наличия семиномного компонента в опухоли.

Стандарты лечения чистой сеиномы определяется стадией заболевания при постановке первичного диагноза.

I стадия – излечима более чем в 95% случаев ($T_{1-4} N_0 M_0$).

Производится радикальная паховая орхихэктомия с последующей профилактической лучевой терапией забрюшинных и паховых лимфоузлов со стороны поражения. В качестве альтернативы химиотерапия карбоплатином АИС 7 – 1 цикл, либо наблюдение.

II стадия – обширное и необширное поражение.

При обширном поражении производят орхифуникулэктомию (ОФЭ) + химио- или лучевую терапию на забрюшинные и тазовые лимфоузлы. Согласно Европейскому консенсусу 2004 года при II В стадии вместо облучения проводят три курса химиотерапии по схеме ВЕР или 4 курса – по схеме ЕР.

При необширном поражении – орхифуникулэктомию с последующей лучевой терапией на забрюшинные лимфоузлы или только лучевая терапия.

III стадия – ОФЭ с последующей комбинированной химиотерапией (ВЕР, ЕР) – 4 курса с 3-недельным интервалом для больных с хорошим прогнозом. Остаточные массы более 3 см в диаметре удаляют оперативно, либо подвергают дополнительной лучевой терапии, либо продолжают наблюдение за этими больными. Многие исследования не подтверждают наличие активных опухолевых элементов в остаточных фиброзно-некротических массах (В.А. Горбунова, 2005).

IV стадия – паллиативная химиолучевая терапия.

Лечение несеминозных опухолей яичника

Герминогенные опухоли яичка I стадии

Первая стадия несеминозных герминогенных опухолей яичка устанавливается больным после выполнения орхифуникулэктомии при отсутствии метастазов, по данным компьютерной томографии (КТ) грудной и брюшной полости, и нормализации уровня опухолевых маркеров. В настоящее время предложено три альтернативных метода лечения I стадии.

1. Динамическое наблюдение

С появлением современных методов визуализации, особенно КТ и определения концентрации опухолевых маркеров сыворотки крови, значительно увеличилась точность диагностики I стадии НГОЯ. Исследования результатов лечения больных, которым выполнялась забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ), показали, что 20-25% пациентов с клинической I стадией заболевания имеют микрометастазы в забрюшинных лимфоузлах. В дальнейшем у 10% больных этой группы отмечается появление висцеральных метастазов. Теоретически это означает, что 70% пациентов с I стадией НГОЯ может быть излечено только орхифуникулэктомией.

Суммарная очаговая доза в совокупности доводится до 30 Гр., что эквивалентно 36 Гр. при условии классического фракционирования дозы ионизирующего излучения. Первые 12 Гр. направлены на девитализацию фракции хорошо оксигенированных опухолевых клеток, а остальные 18 Гр. – на подавление возможной репопуляции оставшихся жизнеспособными сублетально поврежденных гипоксических опухолевых клеток (С.Л. Дарьялова, 2002). Операцию выполняют через 7-14 дней, т.е. после реализации лучевого эффекта с учетом различия в скорости и полного восстановления сублетальных повреждений в опухолевых и нормальных тканях с целью шадения последних;

III вариант – послеоперационная лучевая терапия, которую проводят через 3-4 недели после операции при не осложненном течении послеоперационного периода, а при возникновении хирургических осложнений – спустя 10 дней после их ликвидации, но не позднее 1,5 мес. со дня операции. Ее осуществляют в режиме классического фракционирования по 2 Гр. 5 раз в неделю до суммарной дозы 50-55 Гр.

Следует отметить, что планируемая доза послеоперационного облучения является довольно высокой (50-55 Гр.), а контингент больных – это пациенты, только что перенесшие тяжелую травматичную операцию, у которых снижена толерантность нормальных тканей в органах малого таза (рубцы, нарушение микроциркуляции). Поэтому для профилактики местных и общих лучевых реакций важное значение приобретают тщательно проведенная предлучевая подготовка, строгий контроль за соблюдением условий облучения больных, а также ранняя профилактика лучевых реакций. Вместе с тем, несмотря на соблюдение всех вышеперечисленных условий, как отмечают большинство авторов, из-за возникающих в процессе проведения облучения выраженных общих и местных лучевых реакций лишь у 40-50% больных удается провести дозу послеоперационного облучения свыше 50 Гр., а у остальных лечение прерывается при дозах ниже 40 Гр. Если учесть, что решающее значение в реализации эффекта облучения имеет именно величина общей суммарной поглощенной дозы, то половина из всех больных не получают запланированную дозу облучения. Это не может не отразиться на отдаленных результатах лечения. Так, по данным Ю.А. Барсукова с соавт. (1997), частота возникновения рецидива у пациентов, которые получили суммарную очаговую дозу свыше 50 Гр. на 16,3% была меньше, чем у пациентов, получивших дозу меньше 40 Гр. Полученные результаты дают основание утверждать, что данная методика послеоперационного облучения малоперспективна, и дальнейший прогресс в улучшении отдаленных результатов может быть достигнут в сочетании применении пред- и послеоперационного облучения с использованием радиомодификаторов, позволяющих повысить эффективность лучевого воздействия на опухоль и защиту нормальных тканей.

IV вариант – сочетанное применение пред- и послеоперационной лучевой терапии.

Принципиальное отличие этой методики лечения состоит в том, что она позволяет уменьшить суммарную очаговую зону послеоперационной лучевой терапии, не снижая при этом высокой противоопухолевой активности облучения.

При выборе дозы послеоперационного облучения при такой методике комбинированного лечения радиологии исходят из того, что перед операцией больной получает 25 Гр. в течение 5 дней по 5 Гр. ежедневно, что по биологическому изозффекту соответствует дозе в 40 Гр. в режиме классического фракционирования. Исходя из этого и учитывая толерантность нормальных тканей, доза послеоперационной лучевой терапии не должна превышать 30 Гр. в режиме классического фракционирования. Умень-

хирургического лечения. К недостаткам этой лечебной тактики можно отнести проведение ХТ больным, которые в ней не нуждаются. К данной группе пациентов относятся больные тератомой, являющейся нечувствительной к химиотерапии, а также пациенты, у которых произошло завышение стадирования. Проведение большего числа курсов лечения обуславливает его большую токсичность, чем при проведении ХТ после ЗЛАЭ. Кроме того, фиброз ретроперитонеальных тканей после ХТ затрудняет выполнение ЗЛАЭ, увеличивает продолжительность операции и частоту послеоперационных осложнений.

2. ЗЛАЭ с последующей ХТ

Вторым возможным подходом при лечении НГОЯ II А, В стадий является выполнение ЗЛАЭ с последующей ХТ. При II А стадии заболевания адекватным объемом хирургического вмешательства является ипсилатеральная ограниченная лимфаденэктомия. Если интраоперационно выявляются метастатически измененные лимфоузлы, расположенные выше места отхождения нижней брыжеечной артерии, объем лимфодиссекции не расширяется. При поражении лимфоузлов, расположенных ниже места отхождения нижней брыжеечной артерии, выполняется полная билатеральная лимфаденэктомия. При стадии II В показана полная билатеральная ЗЛАЭ.

Удаление забрюшинных лимфоузлов носит лечебно-диагностический характер. Около 50% пациентов со II А и В стадиями может быть излечено только с помощью ЗЛАЭ, не подвергаясь токсическому воздействию адъювантной химиотерапии. Однако при использовании только хирургического метода прогрессирование заболевания отмечается у 25% больных, при II А и у 50% – при II В стадиях. Это диктует необходимость проведения 2-х курсов адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР. Применение данной тактики обеспечивает выздоровление 99% больных. Местные рецидивы развиваются в 3% случаев и требуют проведения 3-4-х курсов химиотерапии.

Помимо хорошего лечебного эффекта, преимуществом ЗЛАЭ является точное стадирование опухолевого процесса. Это дает возможность избежать проведения химиотерапии при ложно-положительных результатах КТ. К недостаткам данной тактики относится вероятность развития послеоперационных осложнений, в том числе – ретроградной эякуляции.

Герминогенные опухоли яичка IIС-III стадий

Лечение больных несеминомными герминогенными опухолями яичка II С и III стадий (забрюшинные метастазы более 5 см) всегда начинают с индукционной химиотерапии (3 курса ХТ по схеме ВЕР или 4 – по схеме ЕР).

У 20-30% больных индукционная химиотерапия не приводит к излечению. К этой группе относятся пациенты, у которых не была получена полная регрессия, и пациенты с рецидивами заболевания после исчезновения всех признаков болезни. В качестве второй линии химиотерапии эффективны этопозид (эффективность – 33%, полный эффект – 10%) и ифосфамид (эффективность 23%), применяемые в режиме монокимиотерапии; комбинации ЕР (полная регрессия – 42%), РЕI (ифосфамид, цисплатин, этопозид; полная регрессия – 33%), VeIP (цисплатин, винбластин, ифосфамид; полная регрессия – 52%). У больных с первичной резистентностью к цисплатину и вторым рецидивом предпочтительнее использовать высокодозную химиотерапию с последующей аутотрансплантацией костного мозга.

В большинстве случаев при распространенном опухолевом процессе после химиотерапии показана полная билатеральная ЗЛАЭ. При выполнении ЗЛАЭ после индукционного лечения возникают значительные технические сложности, обусловленные

выраженным склерозом тканей забрюшинного пространства после ХТ, интимной связью опухолево-измененных лимфатических узлов с магистральными сосудами, почечной ножкой, мочеточником. Совокупность этих факторов затрудняет ориентацию в забрюшинном пространстве, вызывает трудности при полном удалении метастазов и обуславливает интраоперационные осложнения.

Герминогенные опухоли яичка IV стадии

Тактика лечения больных IV стадией с висцеральными метастазами различных локализаций принципиально не отличается от таковой при III стадии заболевания. При сохранении солитарных и единичных опухолевых очагов после индукционного лечения рекомендуется агрессивный хирургический подход. Наиболее часто после ЗЛАЭ производится резекция легких разных объемов с целью удаления оставшихся легочных метастазов и медиастинальная лимфаденэктомия. При наличии нескольких зон метастатического поражения возможно выполнение симультанных операций. Удаление всех опухолевых очагов увеличивает выживаемость данной категории пациентов. Хирургическое лечение позволяет добиться полного выздоровления даже у больных с метастазами в головной мозг в 39% случаев.

Стандарты лечения несеминомных опухолей яичка.

I стадия – радикальная орхиэктомия, затем профилактическая забрюшинная лимфаденэктомия с сохранением симпатических ганглиев, регулирующих эякуляцию. Ежемесячное определение уровня маркеров и рентгенография легких в течение первого года и через 2 месяца – в течение второго года. Внимательное наблюдение и тщательное обследование продолжается в течение 2-5 лет. Излечимость более чем 95%.

II стадия. Для больных с поражением менее 6 забрюшинных лимфоузлов ни один из которых не имеет диаметра > 2 см, без экстракапсулярной инвазии применяют ОФЭ + забрюшинная лимфаденэктомия с сохранением симпатических ганглиев. Затем ежемесячный контроль: осмотр, исследование маркеров, рентгенография легких. Больным, не имеющим нормализации маркеров после ОФЭ, или с наличием лимфо- и/или венозной инвазии, а также детям показана химиотерапия. Больным с поражением забрюшинных лимфоузлов > 5 см в диаметре назначается химиотерапия по схеме ВЕР, ЕР.

Больным, не имеющим полной регрессии после 3-4 курсов химиотерапии, производят хирургическое удаление остаточных опухолей; при наличии элементов тератомы в остаточных массах и нормальных маркерах в дальнейшем рекомендуется наблюдение; если в удаленных лимфоузлах находят элементы другой гистологической структуры после операции проводят дополнительно 2 курса химиотерапии.

III стадия – проводят 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР, а для детей – модифицированная схема ЕР. Остаточные массы опухоли удаляют хирургически. Наличие злокачественных клеток в удаленных остаточных опухолях является показанием к дополнительной химиотерапии.

IV стадия – тактика лечения с висцеральными метастазами различных локализации принципиально не отличается от таковой при III стадии заболевания. При наличии солитарных метастазов можно применять хирургическое удаление.

Режимы химиотерапии по А.В.Горбуновой (2005):

ВЕР. Блеомицин – 30 мг в/в или в/м 1 раз в неделю в течение 12 недель.

Этопозид – 100 мг/м² в/в капельно ежедневно с 1-го по 5-й день.

Цисплатин – 20 мг/м² в/в капельно ежедневно с 1-го по 5-й день.

Курсы повторяют каждые 3 недели.

EP. Цисплатин – 20 мг/м² в/в капельно ежедневно с 1-го по 5-й день.

Этопозид – 100 мг/м² в/в капельно ежедневно с 1-го по 5-й день.

4 курса с 3-недельным интервалом для больных с хорошим прогнозом.

PVB. Цисплатин – 20 мг/м² в/в капельно с 1-го по 5-й день или 100 мг/м² в 1-й день.

Винбластин – 0,2-0,3 мг/кг в/в в 1-й и 2-й день.

Блеомицин – 30 мг в/в или в/м 1 раз в неделю в течение 12 недель.

Курсы повторяют каждые 3 недели.

32.8 Прогноз

По данным разных авторов, благоприятными факторами прогноза у больных чистой семиномой являются возраст более 34 лет (частота прогрессирования в течение 5 лет – 10% по сравнению с 26% в группе пациентов моложе 34 лет), размеры опухоли менее 3 см (четырёхлетняя безрецидивная выживаемость 94% по сравнению с 82% при опухолях 3-6 см и 64% при новообразованиях более 6 см в диаметре), а также отсутствие ангиолимфатической инвазии (22, 38). Для более адекватного выбора метода лечения при семиноме I стадии с учетом факторов риска развития рецидива необходимо проведение дополнительных исследований.

Общая и безрецидивная выживаемость при семиноме I стадии составляют 99 и 95% соответственно. При распространенной семиноме безрецидивная выживаемость составляет 90%.

В группе больных герминогенных опухолей I стадии, не имевших метастазов в удаленных забрюшинных лимфоузлах, полное излечение с помощью хирургического метода достигается в 95% случаев. Однако у 5-10% пациентов с отрицательным результатом морфологического исследования после ЗЛАЭ развиваются рецидивы опухоли. При наличии микрометастазов в удаленных забрюшинных лимфоузлах ЗЛАЭ обеспечивает излечение 50-75% больных. В случаях рецидивирования после хирургического лечения проведение химиотерапии приводит к полному выздоровлению 97-99% пациентов.

Комбинированное лечение приводит к полному излечению 75% больных несеминомными опухолями яичка II С-III стадий. Благоприятными прогностическими факторами являются: полный эффект комбинированного лечения, радикальный характер хирургического вмешательства, эффективность индукционной ХТ более 90%, отрицательные опухолевые маркеры перед выполнением ЗЛАЭ, наличие некроза и зрелой тератомы в удаленных забрюшинных массах. В 10-30% случаев у больных несеминомными герминогенными опухолями яичка после комбинированного лечения развиваются местные рецидивы заболевания в забрюшинном пространстве. Следует отдельно отметить, что при тщательном выполнении всех этапов хирургического вмешательства частота рецидивов снижается на 20%. С целью их своевременного выявления всем пациентам этой группы показано тщательное динамическое наблюдение. Прогрессирование заболевания после комбинированного лечения чаще развивается у пациентов с положительными опухолевыми маркерами после проведения индукционной ХТ и жизнеспособными опухолевыми клетками в удаленных забрюшинных метастазах.

Удаление всех опухолевых очагов при герминогенной опухоли яичка IV стадии увеличивает выживаемость данной категории пациентов. Хирургическое лечение позволяет добиться полного выздоровления даже у больных с метастазами в головной мозг в 39% случаев.

32.9 Экспертиза трудоспособности

Трудоспособность больных с опухолями яичка строго индивидуальна. Она зависит от стадии заболевания, результата лечения, общего состояния больного и его профессиональных навыков. В тех случаях, когда метастазы не обнаружены, после орхофуникулэктомии устанавливают III группу инвалидности. Большинству больных с метастазами, требующими повторных курсов облучения или химиотерапии, целесообразно на 1 год после удаления первичной опухоли установить II группу инвалидности. По истечении этого года при благоприятных результатах лечения метастазов больные могут быть переведены на инвалидность III группы. Совершенно не оправдано трафаретное установление на длительный срок II группы инвалидности всем больным, перенесшим хирургическое или комбинированное лечение по поводу опухолей яичка. При врачебно-трудовой экспертизе следует учесть, что после успешного комбинированного или комплексного лечения у многих мужчин даже в III стадии заболевания настолько восстанавливается здоровье, что нет необходимости травмировать их переводом на другую работу. Инвалидность I группы определяют больным, нуждающимся в постоянном постороннем уходе.

32.10 Использованная литература

1. Горбунова В.А. Злокачественные опухоли яичка. //В руководстве по химиотерапии злокачественных опухолей. Под ред. Н.И.Переводчиковой, М., 2005, с 326-335.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Лечение больных с забрюшинными метастазами несеминозных опухолей яичка. //Вопр. онкол. 1988, – 34. – 12. – 1493-1497.
3. Матвеев Б.П., Горбунова В.А., Чебан Н.Л. Лечение больных несеминозными опухолями яичка III-IV стадии. //Урол. и нефрол. 1984, – 2. – с.60-63.
4. Тюляндин С.А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин. // Дисс. докт. мед. наук. М., 1993.
5. Митин А.В., Фигурин К.М., Матвеев Б.П. и соавт. Значение забрюшинной лимфаденэктомии в лечении диссеминированных герминогенных опухолей яичка после проведения индукционной химиотерапии. //Урология. 2000, № 6, с. 12-16.
6. Хартманн М., Потек Т. Несеминозные герминогенные опухоли яичка: комбинация химиотерапии и хирургического лечения при II стадии. //Конф. “Герминогенные опухоли яичка: биология, клиника, диагностика, лечение”. М., 2000, с. 65-73,
7. Хорвич А. Несеминозные опухоли яичка: I стадия. // Конф. “Герминогенные опухоли яичка: биология, клиника, диагностика, лечение”. М., 2000, с. 61-65.
8. Bajorin D., Katz A., Chan E. et. al. Comparison of criteria assigning germ cell tumor patients to «good risk» and «poor risk» studies. //J. Clin. Oncol. 1988. – v.6. – pp. 786-792.
9. Bajorin D.F, Geller N.L., Weisen S.F. et. al. Two-drug therapy in patients with metastatic germ cell tumors. //Cancer. – 1991. –v.67. – pp. 28-33.
10. Bajorin D.F., Herr H., Motzer R.J. et. al. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. //Sem.Oncol. - 1992. -v.19. - pp. 148-158.
11. Daugaard G., Roerth M. Observation and expectant Management for low-stage seminoma and nonsemi-noma.// Genitourinary Oncology - 2nd ed. Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley, D.S. Coffey- USA: Lippincott Williams and Wilkins. - 1999. - pp.975-980.
12. Daugaard G., Roth M., High dose cisplatin and VP-16 with bleomycin in the management of advanced metastatic germ cell tumors.//Eur.J.Cancer Clin. Oncol. - 1986. -v.22. - pp.447-452.
13. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S. et. al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965-1989); modifications of technique and impact on ejaculation. //J. Urol. 1993; 149: 237-243.