**Тактика лечения больных с герминогенными опухолями яичка**

Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) наиболее частый вариант злокачественной опухоли у мужчин в возрастной группе от 17 до 35 лет. Высокая чувствительность ГОЯ к современным противоопухолевым препаратам выделяет эту форму злокачественных новообразований из многочисленного ряда солидных опухолей и позволяет излечивать более 80% больных, даже при наличии отдаленных метастазов. В данной работе изложены современные представления о тактике лечения больных с ГОЯ в зависимости от стадии заболевания и гистологического строения опухоли.

**Н**овообразования яичка являются сравнительно редкой патологией и составляют около 1% всех злокачественных новообразований у мужчин, в возрастной группе от 17 до 35 лет - это основной вариант опухолей [1]. Высокая чувствительность герминогенных опухолей яичка (ГОЯ) к современным противоопухолевым препаратам выделяет эту форму злокачественных новообразований из многочисленного ряда солидных опухолей и предоставляет онкологам уникальное поле деятельности по разработке новых более эффективных подходов к лечению этой патологии.
   ГОЯ характеризуются быстрым ростом и очень агрессивным течением. Лишь около 30% больных могут быть излечены с помощью хирургических методов лечения. У подавляющего большинства пациентов в момент обнаружения опухоли в яичке уже имеются видимые метастазы в лимфоузлы забрюшинного пространства, средостения или во внутренние органы (легкие, печень) или они проявляют себя вскоре после выполнения орхфуникулэктомии (ОФЭ). Поэтому проведение системной химиотерапии при лечении этого заболевания диктуется биологическими свойствами самой опухоли.
   В данной работе мы излагаем современные представления о тактике лечения больных с ГОЯ в зависимости от стадии заболевания и гистологического строения. Для установления стадии и распространенности процесса до начала лечения необходимо провести следующий комплекс обследования: рентгенография грудной клетки, ультразвуковая или рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, определение альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГ) в крови, уровня активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Морфологическая классификация ГОЯ детализирована в разработках ВОЗ [2]. Для клиницистов практически важно разделение всех ГОЯ на две группы: чистые семиномы и несеминомы, к которым относятся эмбриональный рак, тератома, опухоль желточного мешка, хорионкарцинома отдельно или в сочетании как друг с другом, так и с семиномным компонентом. Существуют тактические особенности при лечении семиномы и несеминомы и, наоборот, нет явных различий в тактике лечения морфологических вариантов несемином.
   Независимо от стадии болезни у всех больных с наличием опухоли яичка лечение следует начинать с выполнения ОФЭ. Согласно последней классификации ВОЗ, выделяют 3 стадии развития заболевания.

**Семиномы**

**I стадия - наличие опухоли только в яичке**

   При этой стадии болезни важнейшее значение имеет не только отсутствие клинических данных о наличии метастазов, но и нормализация уровня ХГ после выполнения ОФЭ. Стандартной тактикой на этой стадии заболевания считается проведение профилактической лучевой терапии на паховые лимфоузлы со стороны поражения и забрюшинные лимфоузлы в суммарной дозе 30 Гр. Дополнительное облучение медиастинальных лимфоузлов и надключичной области не улучшает отдаленные результаты лечения и не используется в настоящее время. При проведении профилактической лучевой терапии прогрессирование заболевания наблюдается у 5% больных, которым необходимо проведение комбинированной химиотерапии с включением препаратов платины.

**II стадия - наличие метастазов в забрюшинных лимфоузлах**

   В этом случае тактика лечения зависит от размеров метастазов. При наличие метастазов менее 5 см в наибольшем измерении предпочтительнее является проведение лучевой терапии на пахово-подвздошные лимфоузлы со стороны опухоли яичка и забрюшинное пространство до суммарной очаговой дозы 36 - 40 Гр. После проведения такого лечения частота рецидивов составляет около 5%, а 5-летняя выживаемость - 90 - 97% [3].
   При метастазах более 5 см (стадия IIС) эффективность лучевой терапии значительно снижается и частота рецидивов составляет 15 - 25% [3]. Таким больным предпочтительнее назначение химиотерапии, более детальное описание которой приводится далее.

**III стадия - наличие метастазов в лимфоузлах выше диафрагмы и/или в висцеральных органах**

   При таком распространении болезни, как и при наличии массивных метастазов только в забрюшинных лимфоузлах (стадия IIС), целесообразно проведение индукционной химиотерапии. Наиболее эффективными режимами для лечения семиномы являются комбинации ЕР и BEP. На этапе индукции проводят не менее 4 курсов лечения каждые 3 нед. Частота полных регрессий при этом составляет 70 - 85%. У части больных, особенно с наличием крупных метастазов более 10 см, наблюдаются остаточные опухолевые массы. Хирургическое удаление их показало, что только у 10 - 15% пациентов остаточная опухоль содержит жизнеспособные клетки семиномы, в остальных случаях выявляются лишь фиброзно-некротические ткани как следствие проведенной химиотерапии, которые в дальнейшем подвергаются рассасыванию. В связи с этим в настоящее время при достижении частичной регрессии после проведенной индукционной химиотерапии считается целесообразным наблюдение больного, а лучевую терапию на зоны оставшихся проявлений болезни проводят только в случае увеличения их размеров и/или появления маркеров [4]. Срок наблюдения больных с семиномой должен составлять не менее 5 лет, так как при этом заболевании в 5 - 10% случаев наблюдаются поздние рецидивы.

**Несеминомные опухоли**

**I стадия**

   При I стадии заболевания примерно у 30% пациентов после ОФЭ наблюдается рост метастазов в забрюшинном пространстве. Применительно к данной стадии болезни существуют 3 равноценных по конечному результату лечения (5-летняя выживаемость 95 - 99%) подхода [5, 6]. Первым является тактика "жди и смотри", которая подразумевает периодичное обследование больного в течение не менее 3 лет после ОФЭ. В случае появления признаков болезни, в том числе и только маркеров, проводят химиотерапию. Данная тактика позволяет выявить те 30% больных, которые нуждаются в проведении дальнейшего лечения, в то время как у 70% удаление первичного очага привело к выздоровлению. Сторонники второго подхода предпочитают у всех больных с наличием опухоли только в яичке выполнять профилактическую забрюшинную лимфаденоэктомию (ЗЛЭ) с сохранением симпатических ганглиев, регулирующих эякуляции. При обнаружении в удаленных лимфоузлах забрюшинного пространства элементов опухоли показано проведение 2 - 3 курсов профилактической химиотерапии (ЕР, BEP). Отличные результаты лечения при данном подходе не должны закрывать тот факт, что у 70% больных от выполнения ЗЛЭ - операции, грозящей потерей эякуляции, - можно было отказаться. Третий подход применяется у больных с наличием опухолевых эмболов в просвете лимфатических сосудов яичка, по данным гистологического исследования, что является индикатором возможной диссеминации опухоли. Таким пациентам проводят 2 курса профилактической химиотерапии (ВЕР).
   В ОНЦ придерживаются следующих рекомендаций. Если больной является жителем Москвы, Подмосковья или близлежащих областей, понимает необходимость и имеет возможность наблюдения в Центре, то используют тактику "жди и смотри". Во всех других случаях мы предпочитаем выполнение профилактической ЗЛЭ. Наличие опухолевой инвазии в лимфатических сосудах яичка служит основанием для назначения профилактической химиотерапии.

**Стадия II**

   При наличии метастазов в забрюшинных лимфоузлах менее 5 см в наибольшем измерении одинаково эффективны два лечебных подхода. Первый предполагает первоначальное выполнение ЗЛЭ с последующим проведением двух курсов адъювантной химиотерапии (ЕР, BEP). При втором подходе проводят индукционную химиотерапию (4 курса комбинациями ЕР, ВЕР каждые 3 нед). Больные с полной регрессией опухоли после проведенной химиотерапии подлежат динамическому наблюдению. В случаях наличия проявлений болезни в забрюшинном пространстве после окончания химиотерапии выполняют ЗЛЭ. При обнаружении в удаленном материале фиброзно-некротических масс или зрелой тератомы лечение прекращают с дальнейшим наблюдением больного в поликлинике. Если в удаленных лимфоузлах определяются элементы жизнеспособной герминогенной опухоли, дополнительно проводят два курса адъювантной химиотерапии. При том и другом подходе выздоровление наблюдается у 90 - 95% больных [5, 6].
   При наличие метастазов в забрюшинном пространстве более 5 см (стадия IIС) лечение следует начинать с проведения химиотерапиии. Дальнейшая тактика лечения такая же, как и при III стадии.

**Стадия III**

   У больных IIС и III стадиями лечение начинают с проведения индукционной химиотерапии. Стандартной комбинацией для проведения индукционной химиотерапии является комбинация ВЕР [6, 7]. На этапе индукционной терапии (4 курса каждые 3 нед) следует использовать препараты в полных дозах.
   Важнейшим этапом лечения больных с диссеминированными несеминомными опухолями является хирургическое удаление оставшихся проявлений болезни у больных с неполным эффектом после индукционной химиотерапии. Примерно в 70 - 75% случаев оставшиеся опухолевые массы представляют собой фиброзно-некротические изменения или зрелую тератому, при которых продолжение химиотерапии не имеет смысла. У 25% больных в удаленных узлах обнаруживаются живые опухолевые клетки, которые, как правило, резистентны к проводимой терапии. Нужно стремиться к хирургическому удалению всех метастазов как в забрюшинном пространстве, так и в грудной клетке одновременно или последовательно. Морфологическое исследование удаленных образований позволяет правильно определить дальнейшую тактику лечения оперированных больных. В случае удаления жизнеспособной опухоли больным показано проведение двух курсов химиотерапии дополнительно [8].
   Важнейшим злементом лечебной тактики больных с ГОЯ является постоянное наблюдение за ними, которое включает в себя определение маркеров АФП и ХГ, рентгенографию грудной клетки и УЗИ забрюшинного пространства каждые 4 - 6 нед. Такое наблюдение показано как больным опухолями яичка I стадии после выполнения ОФЭ, так и больным с диссеминированным процессом, достигшим полной регрессии на фоне химиотерапии и операции. Продолжительность наблюдения должна составлять не менее 3 лет. Такая тактика позволяет выявить прогрессирование процесса на ранних стадиях, что улучшает результаты последующего лечения.
   Несмотря на все успехи, достигнутые при лечении больных с несеминомными опухолями яичка, примерно у 20 - 30% пациентов проведение индукционной химиотерапии не приводит к излечению, и они нуждаются в химиотерапии второй линии [6, 7]. Эта группа больных включает как тех, кто не достиг полной регрессии при проведении индукционной химиотерапии, так и тех, у кого развился рецидив заболевания после исчезновения всех признаков болезни на фоне индукции. Результаты лечения этой группы больных остаются неудовлетворительным: примерно 70 - 80% из них вскоре погибают от прогрессирования заболевания, несмотря на проводимое лечение. В качестве химиотерапии второй линии у таких больных следует использовать либо режим РЕI (если индукция осуществлялась без включения этопозида), либо VеIР (если в схемы индукционной химиотерапии входил этопозид).
   Несколько слов о разнице в тактике лечения семином и несеминомных опухолей. Несеминомные опухоли, в отличие от семином, являются радиорезистентными, и применение лучевой терапии в этих случаях малоперспективно. Другим отличием семином от несеминомных опухолей является разница в тактике лечения после окончания индукционной химиотерапии у больных с неполным зффектом. При несеминомных опухолях следующим этапом лечения является хирургическое удаление оставшихся опухолевых очагов в объеме ЗЛЭ, краевой резекции легких, удаления лимфоузлов средостения и т. д. При семиномах возможно наблюдение за оставшимися проявлениями болезни с последующим назначением лучевой терапии и/или химиотерапии второй линии при признаках их роста.
   При рассмотрении тактики лечения больных с ГОЯ необходимо помнить о возможности внегонадного происхождения этой опухоли, которое наблюдается в 12 % случаев всех герминогенных опухолей. Под внегонадными герминогенными опухолями понимают новообразования герминогенной природы, возникающие в средостении, забрюшинном пространстве или других местах при отсутствии первичной опухоли в гонадах [2]. Существуют объективные трудности постановки правильного диагноза при такой локализации болезни. Диагноз, как правило, устанавливается при гистологическом исследовании пораженных лимфоузлов забрюшинного пространства или средостения после хирургического вмешательства. Необходимо помнить о важности определения опухолевых маркеров у больных с наличием опухолевых образований неясного генеза в средостении и забрюшинном пространстве. Обнаружение АФП или ХГ будет однозначно указывать на герминогенную природу заболевания. Тактика лечения внегонадных семином и несемином не отличается существенным образом от тактики лечения больных с герминогенными опухолями гонад. Внегонадные несеминомные опухоли средостения отличаются более злокачественным течением, поэтому таких больных следует относить к группе с плохим прогнозом.
   Прогресс в лечении диссеминированных герминогенных опухолей впечатляет. Еще недавно больные с этим диагнозом считались обреченными. Сейчас мы говорим о потенциальной возможности излечения каждого больного, независимо от диссеминации процесса. Этот прогресс обусловлен не только развитием химиотерапии, но и более интенсивной хирургией, возросшими диагностическими возможностями, рациональной тактикой лечения больных в зависимости от прогностических факторов.

**Литература:**

   1. Silverberg E. Statistical and epidemiological data on urological cancer. Cancer 1987;60:692-717.
   2. Ольховская И.Г. Опухоли яичка, семенных пузырьков и полового члена // Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека / Под ред.Н.А. Краевского, А.В. Смольянникова, Д.А. Саркисова. - М.: Медицина. - 1982. - С. 296-311.
   3. Horwich A. Dear naley D.P. Treatment of seminoma. iSe-min.Oncol. 1992;19:171-80.
   4. Tjulandin SA, Bulanov AA, Titov DA, et al. Management of residual mass after induction chemotherapy in advanced seminoma patients: Cancer Research Center Experience. Germ Cell Tumours IV. Eds.: Jones W.G., Appleyard I., Harnden P., Joffe J.K. 1998;143-8.
   5. Гарин А.М., Тюляндин С.А. Успехи в лечении больных диссеминированными герминогенными опухолями яичка // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1994. - Ь 5. - С. 72-76.
   6. Einhorn LH. Treatment of testicular сапсег: а new and improved model. 3.Clin Oncol 1990;8:1777-81.
   7. Motzer RJ, Bajorin DF, Bosl GJ. Poor risk germ cell tumors: current progress and future directions. Semin Oncol 1992;19:206-14.