

М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, З. О. Мачаладзе, С. А. Тюляндин, Б. Б. Ахмедов,
А. А. Трякин, А. И. Карселадзе, Н. А. Савелов

ВНЕГОНАДНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

На репрезентативном материале выделены клинические особенности внегонадных герминогенных опухолей средостения. Произведены оценка и сравнение непосредственных результатов лечения. Выявлены факторы, влияющие на эффективность лечения в различных когортах больных. Определены частота и сроки прогрессирования заболевания после достижения полной ремиссии. Оценена выживаемость больных внегонадными герминогенными опухолями средостения. Разработан диагностический алгоритм и определена оптимальная тактика лечения больных внегонадными герминогенными опухолями средостения. Доказана необходимость проведения индукционной химиотерапии, включающей цисплатин, всем пациентам с внутригрудными злокачественными герминогенными опухолями средостения. Разработаны показания к хирургическому лечению остаточной злокачественной несеминомной опухоли после окончания индукции. Доказано отсутствие необходимости удаления резидуальных семином. Показано, что методом выбора при лечении зрелой тератомы средостения является хирургический.

Ключевые слова: внегонадная герминогенная опухоль, семинома, несеминомная опухоль, зрелая тератома, незрелая тератома.

Внегонадные герминогенные опухоли (ВГО) встречаются редко и составляют 3—10% всех герминогенных новообразований гонадной локализации [1; 10; 17; 25]. Наиболее часто они развиваются в медиастинальной и забрюшинной областях, поэтому диагноз ставится лишь после исключения метастазов в этих зонах.

Считается, что ВГО возникают в результате злокачественной трансформации герминогенных клеток, потерянных во время эмбриогенеза, являются пороком эмбрионального развития и содержат тканевые элементы и органоподобные структуры, которые в норме ни в средостении, ни в забрюшинном пространстве не встречаются.

У больных первичными ВГО средостение поражается в 50% случаев, но от общего числа истинных герминогенных опухолей яичка и яичников первичная их локализация в средостении редка — всего 1—5% [8; 9; 29]. Внегонадные герминогенные новообразования средостения возникают в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на возраст 20—35 лет [2; 37; 39].

Гистологическая классификация ВОЗ (1998) единая для гонадных и внегонадных герминогенных (развивающихся из семенного эпителия) опухолей:

1. Предраковые изменения — интратубулярные злокачественные герминогенные клетки (carcinoma in situ).

2. Опухоли одного гистологического строения (чистые формы):

- 1) семинома
- 2) сперматоцитарная семинома
- 3) эмбриональный рак
- 4) опухоль желточного мешка
- 5) полиэмбриома
- 6) хориокарцинома
- 7) тератома
 - а) зрелая
 - б) дермоидная киста
 - в) незрелая
 - г) со злокачественной трансформацией.

3. Опухоли более одного гистологического типа.

Около 50% герминогенных опухолей содержат более одного подтипа опухолей, являясь смешанными. Сперматоцитарная семинома является редкой опухолью, которая не метастазирует и никогда не сочетается с другими видами новообразований. Полиэмбриома, напротив, выявляется только в смешанных герминогенных опухолях [3]. Чистая семинома встречается в 15—39% наблюдений, $\frac{2}{3}$ опухолей содержат несеминомные элементы [8; 14; 18; 26; 35; 39].

При наличии объемного образования средостения, особенно у молодых пациентов, в круг рассматриваемых диагнозов обязательно должна входить герминогенная опухоль.

Внутригрудные зрелые (доброкачественные) тератомы в 50—60% случаев клинически не проявляются и часто выявляются случайно, при обычной рентгенографии грудной клетки [25; 45]. При появлении клинических при-

знаков заболевания больные могут предъявлять жалобы на одышку, боль за грудиной. Редким патогномичным признаком разрыва кисты с выходом ее содержимого в просвет трахеобронхиального дерева является продуктивный кашель с выделением волос или жира [5; 13; 34]. Поздним проявлением заболевания служит развитие медиастинального компрессионного синдрома.

Злокачественные ВГО средостения, в отличие от доброкачественных, к моменту выявления, как правило, достигают больших размеров, сдавливают органы средостения, в результате чего развивается медиастиальный компрессионный синдром в различных вариантах с соответствующей симптоматикой. По данным S. Takeda (2003), медиастиальная семинома вызывает клинические проявления в 61,5% случаев, несеминома — в 90,5% [44; 45].

Помимо физикального обследования необходимо выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства; кроме того, в план исследований необходимо включать ультразвуковую компьютерную томографию яичек (яичников), а также определение уровня сывороточных маркеров — α -фетопroteина (АФП), β -хорионического гонадотропина (β -ХГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Сканирование костей и компьютерную томографию головного мозга следует выполнять по показаниям, при наличии соответствующей симптоматики. Обязательным является морфологическое подтверждение диагноза.

В настоящее время практическое значение при диагностике герминогенных опухолей имеют 3 основных маркера: АФП, β -ХГ и ЛДГ [16; 43]. Прогностическое значение концентрации опухолевых маркеров в сыворотке крови у больных герминогенными опухолями продемонстрировано в многочисленных работах. Исследование Международной группы по изучению герминогенных опухолей (IGCCCG), в которое вошли более 5000 больных, позволило разработать групповые прогностические критерии [30].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

В ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1970 по 2004 г. наблюдались 107 больных с первичными внегонадными опухолями средостения. Из них у 74 (69,2%) диагностирована несеминозная опухоль, у 20 (18,7%) — семинома и у 13 (12,1%) — тератома.

Внутригрудная тератома

Доброкачественные (зрелые) тератомы имеют строение кисты, стенка которой представлена зрелой тканью экто-, мезо- и энтодермального происхождения. В состав тератомы может входить ткань, соответствующая по строению любому органу, однако чаще всего обнаруживаются эктодермальные компоненты, такие, как кожа, сальные железы, нервная ткань и пр. [4]. Эти опухоли резистентны к химио- и лучевой терапии. Единственным

методом лечения является хирургический. Оптимальным доступом, по мнению J. D. Hainsworth (1982), служит стернотомия, хотя возможно применение торакотомии. Нередко удаление доброкачественной тератомы представляет значительные технические трудности, обусловленные большими размерами новообразования и его интимной связью с тканями и органами средостения. С целью радикального удаления опухоли у 10—15% пациентов требуется резекция соседних органов (лобэктомия, резекция перикарда, диафрагмального нерва и пр.). Зачастую опухоли приходится удалять фрагментарно или, вскрыв капсулу, интракапсулярно, с последующим «добиранием» капсулы, особенно при больших новообразованиях. Периоперационная смертность низкая. Прогноз после радикального удаления благоприятный — все больные выздоравливают. Рецидивы опухоли редки даже после паллиативных циторедуктивных операций [5; 23; 34; 45].

Мы наблюдали 13 больных (7 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 16 до 58 лет, у которых новообразование располагалось в переднем средостении. Все больные были радикально оперированы через торакотомный доступ и излечены. При медиане наблюдения за больными 130 мес (от 61 до 286 мес) рецидивы заболевания не зарегистрированы.

Внегонадная семинома средостения

В настоящее время еще не выработан единый алгоритм лечения внегонадной семиномы средостения. Существуют данные об эффективности химиотерапии и облучения, однако сравнение этих методов на репрезентативных группах больных не проводилось. Хирургическое удаление опухоли при медиастиальной семиноме возможно, но показания к таким операциям окончательно не определены.

В ряде случаев полное удаление локализованной семиномы средостения приводит к излечению [7]. Однако даже в отсутствие диссеминации местная распространенность процесса не позволяет полностью удалить опухоль в 50% случаев. Кроме того, описаны случаи развития местных рецидивов медиастиальных сеином после радикальных операций [22]. Таким образом, хирургическое лечение нельзя рассматривать как метод выбора при чистой сеиноме средостения.

Медиастиальные сеиномы так же, как и сеиномные опухоли яичка, уникально чувствительны к облучению. В большинстве наблюдений лучевая терапия позволяет достигнуть полной регрессии. Описаны случаи излечения пациентов с диссеминированной сеиномой средостения после облучения всех определяемых опухолевых очагов [11; 19; 25].

По данным S. E. Bush (1981), использование суммарной очаговой дозы (СОД) 20 Гр приводит к излечению так же, как и СОД 47 Гр, однако применение больших доз сопровождается достоверным уменьшением частоты

местного рецидивирования. На основании полученных результатов авторы рекомендуют проведение облучения медиастинальных полей с включением надключичных зон до СОД 45—50 Гр в течение 6 нед. Другие авторы полагают возможным использование несколько меньших доз — 35—40 Гр. Длительная безрецидивная выживаемость больных после лучевой терапии достигает 65%, а прогрессирование заболевания связано в основном с появлением отдаленных метастазов, а не с развитием местного рецидива [11; 17; 22; 25].

Некоторые исследователи рекомендуют выполнять циторедуктивное хирургическое вмешательство перед лучевой терапией [6]. Большинство же считают выполнение циторедуктивных операций больным с неудаляемыми опухолями не показанным, так как это не улучшает результаты лечения, не приводит к уменьшению частоты местного рецидивирования и пролонгирует период до начала эффективной терапии [25]. По данным S. Takeda (2003), полные ответы на лечение и высокая 5-летняя общая выживаемость (83,3%) получены после радикальной операции с послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией [45].

Режимы химиотерапии, основанные на цисплатине, позволяют добиться полной ремиссии у 75—100% больных, в том числе при неэффективности предшествующего облучения [12; 15; 23; 28; 31; 47]. Отмечена более высокая 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов после химиотерапии с включением цисплатина или карбоплатина по сравнению с таковой в группе больных, получавших только лучевую терапию (87 и 62% соответственно) [9; 22]. В 20% случаев после химиотерапии выявляются резидуальные опухоли.

В настоящее время тактика лечения этих пациентов окончательно не определена. В 85—90% случаев остаточные образования представлены соединительной тканью, их радикальное удаление технически сильно затруднено в связи с выраженным склерозом тканей средостения, сопряжено со значительной частотой развития периоперационных осложнений и с высокой летальностью. Поэтому эти пациенты должны наблюдаться динамически [25; 38; 46].

Общая 5-летняя выживаемость больных внутригрудной саркомой в наблюдениях С. Vokemeyer (2002) составила 88%, при этом независимыми факторами неблагоприятного прогноза были наличие внелегочных висцеральных метастазов и повышение уровня β -ХГ в сыворотке крови [9]. В исследовании J. T. Hartmann (2002) с неблагоприятным прогнозом были ассоциированы поражение печени, метастазы двух локализаций и более [26].

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН располагает опытом лечения 20 больных внегонадной саркомой средостения, средний возраст которых составил 26,6 года (от 15 до 43 лет). У всех опухоль локализовалась в переднем средостении, достигая больших размеров (в среднем

8,7 × 12,1 см), однако экстраторакальные метастазы выявлены только у 3 (15,0%) больных. Во всех случаях уровень опухолевых маркеров в сыворотке крови был повышен. У 5 (25,0%) больных выполнено только радикальное удаление опухоли. Химиотерапию применяли в 10 (50%) случаях, химиолучевую терапию — в 5 (25%). Использовали следующие схемы: VAB-6 (винбластин, дактиномицин, блеомицин, циклофосфамид, цисплатин), ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин), ЕР (этопозид, цисплатин). Среднее число курсов химиотерапии составило 4 (от 1 до 7). Дистанционную лучевую терапию (разовая очаговая доза — РОД 2 Гр) проводили на область внутригрудной опухоли до средней СОД 41,2 Гр (от 16 до 60 Гр). Полный эффект консервативного лечения достигнут у 9 (60,0%), неполный — у 4 (26,7%), прогрессирование — у 2 (13,3%) из 15 пациентов. У 2 из 4 больных с неполным эффектом лечения остаточная опухоль была радикально удалена и выявлены жизнеспособные клетки семиномы; этим пациентам проведены 2 курса послеоперационной химиотерапии по схеме ВЕР. В целом полная ремиссия после окончания лечения отмечена у 16 (80%) пациентов (5 оперированных, 9 — с полным эффектом консервативного лечения, 2 — после удаления остаточной опухоли), неполная — у 2 (10%), прогрессирование — у 2 (10%) из 20.

Рецидив опухоли в переднем средостении зарегистрирован у одного больного с неполным эффектом химиотерапии (VAB-6) и последующим хирургическим удалением остаточного новообразования через 12 мес после лечения. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость 20 пациентов составила 74,0 и 66,5% соответственно, 10-летняя — 48,9 и 46,1% (рис. 1). Вследствие малого числа наблюдений не выявлены факторы, досто-

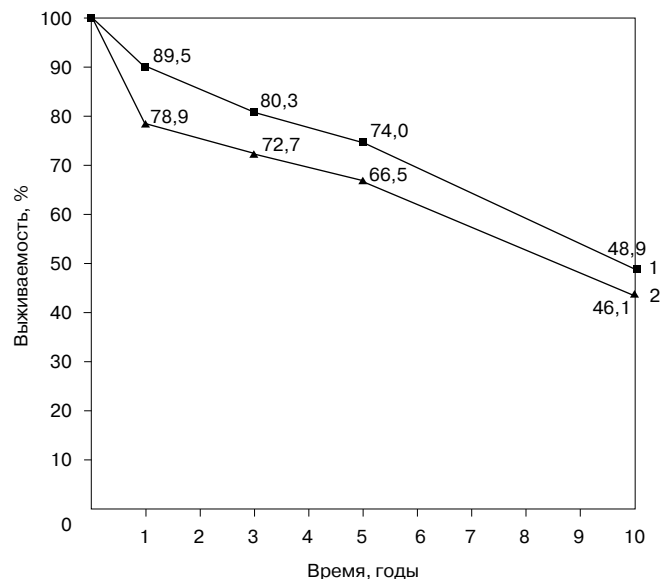


Рисунок 1. Выживаемость больных внегонадной саркомой средостения. 1 — общая выживаемость; 2 — безрецидивная выживаемость.

верно влияющие на выживаемость. Хирургическое удаление опухоли не влияло на продолжительность жизни. Пятилетняя выживаемость пациентов, получавших химиотерапию, составила 56,2%, что недостоверно больше, чем в группе больных, которым проводили химиолучевое лечение (49,6%) ($p > 0,05$).

В настоящее время в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН при лечении больных внегонадной семиномой средостения применяют следующую тактику: на первом этапе проводят индукционную химиотерапию (4 курса по программе ЕР или 3 курса химиотерапии ВЕР). При наличии резидуальной опухоли после химиотерапии дальнейшее лечение не проводят. Больной остается под динамическим наблюдением.

Внегонадные злокачественные несеминозные опухоли средостения

Методы местного воздействия на опухоли с несеминозными элементами, в отличие от медиастинальных семином, неэффективны, что связано с ранней диссеминацией процесса, устойчивостью к лучевому лечению [14; 18]. По меткому выражению G. R. Nichols (1997), «heroic efforts at surgical debulking should not be considered as a portion of primary treatment» («не следует предпринимать героических попыток хирургического удаления опухоли в качестве первого этапа лечения»). При внегонадных злокачественных несеминомах средостения на первом этапе проводят химиотерапию: не менее 4 курсов по программе ВЕР, или РЕИ: цисплатин, этопозид, ифосфамид. По сводным данным литературы, полный эффект при этом достигается у 20—79%, а безрецидивная выживаемость — у 13—61% больных. После достижения полной ремиссии в 20% наблюдений на этапе индукции развиваются рецидивы заболевания. Прогрессирование отмечается, как правило, в течение первых 2 лет после окончания лечения [14; 20; 21; 24; 25; 29; 40; 45]. В настоящее время считается, что всем больным с резидуальной опухолью в средостении и нормализацией уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови после индукционной химиотерапии показано хирургическое лечение [32; 33]. При гистологическом исследовании резидуальных новообразований в 75% случаев выявляются некротические изменения или зрелая тератома. Последняя более вероятна в тех случаях, если до лечения у больных в опухоли имелись элементы тератокарциномы [25].

Зрелая тератома склонна к местноинвазивному росту. Кроме того, в этой доброкачественной опухоли возможно появление злокачественных элементов, таких, как рабдомиосаркома. Поэтому удаление зрелой тератомы играет лечебную роль, как и хирургическое вмешательство при остаточной жизнеспособной опухоли в средостении. Операция не дает лечебного эффекта при фиброзно-некротических изменениях в медиастинальной опухоли. Однако уверенно прогнозировать морфологию резидуальной опухоли невозможно, поэтому при

размерах более 1 см удаление новообразования показано всем пациентам. При выявлении жизнеспособных элементов злокачественной опухоли в резекционном материале обычно проводят 2 курса химиотерапии, хотя и не было показано, что это улучшает общую выживаемость.

У некоторых больных по окончании индукционной химиотерапии уровни маркеров остаются несколько повышенными. В таком случае показано наблюдение за больным в течение 2—3 мес. В случае стабилизации или снижения уровня маркеров показано хирургическое лечение. Увеличение уровня маркеров является признаком прогрессирования, что диктует необходимость начала второй линии химиотерапии. Нет данных, свидетельствующих о преимуществе одной комбинации химиопрепаратов перед другой. Обычно применяют комбинации на основе ифосфамида и цисплатина: VeIP (ифосфамид, винбластин, цисплатин), TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин). Частота достижения полного эффекта химиотерапии в этой ситуации низка и составляет 5—9% [27; 41; 42], а выживаемость колеблется от 20 до 56%, излечиваются не более 10% больных [37].

Описаны несколько случаев достижения хороших отдаленных результатов после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга [36].

Несмотря на определенные успехи комбинированного лечения больных с несеминозными ВГО средостения, 50% пациентов умирают от прогрессирования заболевания [37]. В наблюдениях С. Vokemeyer (2002) 5-летняя выживаемость пациентов данной группы составила 45% [9]. В исследовании А. Andac (2003) безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость составили 63,4 и 71,3% соответственно [14].

При внегонадных злокачественных несеминозных опухолях средостения факторами неблагоприятного прогноза являются наличие висцеральных метастазов, первичная локализация опухоли в средостении, повышение уровня β -ХГ до начала лечения. J. T. Hartmann (2002) выделил прогностические группы благоприятного (несеминомы в отсутствие факторов риска), умеренного и неблагоприятного (все остальные несеминомы) прогноза. Пятилетняя выживаемость больных с благоприятным прогнозом составила 69%, с умеренным — 55%, с неблагоприятным — 17% [26].

В наших наблюдениях внегонадная злокачественная несеминома средостения диагностирована у 74 пациентов (66; 89,2% мужчин, 8; 9,8% женщин), средний возраст которых составил 25,1 года (от 15 до 45 лет). У всех отмечено поражение переднего средостения с вовлечением в процесс легочной паренхимы (33 больных; 44,6%), лимфатических узлов корня легкого (9; 12,2%), плевры (5; 6,8%); плевральный выпот (23; 31,1%), экстраторакальные метастазы (30; 40,5%). Средние размеры опухоли составили $9,9 \times 11,5$ см. Повышение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови выявлено у 68,9% больных: АФП — у 36 (48,6%), β -ХГ — у 32 (43,2%), ЛДГ — у 12 (16,2%).

В 70—80-х гг. XX века на первом этапе лечения 22 (29,7%) пациента были оперированы, однако радикальное удаление внутригрудного новообразования оказалось возможным только у 5 (22,7%), у остальных 17 (77,3%) операция была паллиативной. Дополнительное послеоперационное лечение проводили 18 (81,8%) из 22 больных.

Два курса послеоперационной химиотерапии (схема ВЕР) проведено одному (20,0%) из 5 радикально оперированных пациентов, 10 (58,8%) из 17 больных, подвергнутых нерадикальному вмешательству, получали послеоперационную химиотерапию, 2 — облучение, 5 — химиолучевое лечение.

Предоперационное лечение проводили 52 больным из 74: химиотерапию — 35 (47,3%), лучевую терапию — 3 (4,1%), химиолучевую терапию — 14 (18,9%). Использовали схемы VAB-6, ВЕР, ЕР, РЕI, VeIP от 1 до 9 курсов (в среднем 6 курсов). Большинство больных получали химиотерапию более чем в одном режиме. Дистанционную лучевую терапию проводили на область опухоли, ложе удаленной или резидуальной опухоли до средней СОД 70 Гр (от 20 до 90 Гр) и РОД от 2 до 3 Гр.

Прогрессирование на фоне индукционного лечения отмечено у 12 (23,1%) пациентов. В 40 (76,9%) из 52 наблюдений достигнут неполный эффект. Повышенный уровень опухолевых маркеров сохранился у 13 (17,6%) пациентов.

Четырнадцать больных с неполным эффектом после консервативного лечения были оперированы, из них — 12 (85,7%) радикально и только у 2 (14,3%) операция была паллиативной. В удаленной опухоли некроз выявлен у 5 (35,7%) больных, зрелая тератома — у 3 (21,4%), жизнеспособные клетки несеминомы — у 6 (42,9%).

Пяти (83,3%) из 6 пациентов (в том числе 2 нерадикально оперированным), у которых морфологически были выявлены жизнеспособные клетки герминогенной опухоли в остаточной опухоли, проводили от 1 до 4 курсов химиотерапии, включающей препараты платины.

После окончания лечения 74 пациентов полная ремиссия зарегистрирована у 17 (23%), неполная — у 35 (47,3%), прогрессирование — у 22 (29,7%).

По сравнению с больными, у которых имелось поражение легочной паренхимы с обеих сторон, отмечено достоверное увеличение частоты полных регрессий у пациентов с медиастинальными опухолями менее 10 см в наибольшем измерении и у больных, у которых не было метастазов в легких.

Не выявлено влияния уровня АФП, β -ХГ и ЛДГ на эффективность лечения.

К достоверному увеличению частоты полных регрессий приводили радикальное удаление опухоли, комбинированное лечение. Выполнение радикальной операции чаще возможно после предоперационного противоопухолевого лечения.

Общая годовичная, 3- и 5-летняя выживаемость 74 пациентов составила 56,5, 23,8 и 17,5% соответственно,

медиана продолжительности жизни — 14,3 мес, 10 лет пережили 11,1% пациентов. Безрецидивная годовичная, 3- и 5-летняя выживаемость составила 40,1, 17,5 и 14,3% соответственно, медиана продолжительности жизни — 8,7 мес, 10 лет без признаков болезни прожили 8,6% больных (рис. 2).

Отмечено недостоверное уменьшение продолжительности жизни по мере увеличения первоначальных размеров опухоли, при наличии опухолевых очагов в паренхиме легких, двустороннем поражении легких, метастазировании в лимфатические узлы корня легкого, поражении плевры, наличии плеврального выпота, экстраторакальных метастазов.

Исходный уровень опухолевых маркеров сыворотки крови на выживаемость влияния не оказывал.

Зафиксирована тенденция к снижению 5-летней выживаемости в группе больных, не получавших индукционного лечения, по сравнению с пациентами, которым проводили индукционную терапию (9,5 и 18,7% соответственно, $p = 0,07$). Пятилетняя выживаемость больных, получавших на этапе индукции только облучение, оказалась ниже, чем у пациентов, которым проводили химиотерапию или химиолучевое лечение (4,2, 18,0 и 5,4% соответственно, $p > 0,05$ для сравнения между всеми группами).

Выявлено достоверное уменьшение продолжительности жизни по мере снижения эффективности индукционного лечения. Пятилетняя выживаемость больных, достигших полного эффекта индукции, составила 100%, при неполной регрессии — 13,2%, при прогрессировании — 6,0% ($p < 0,05$).

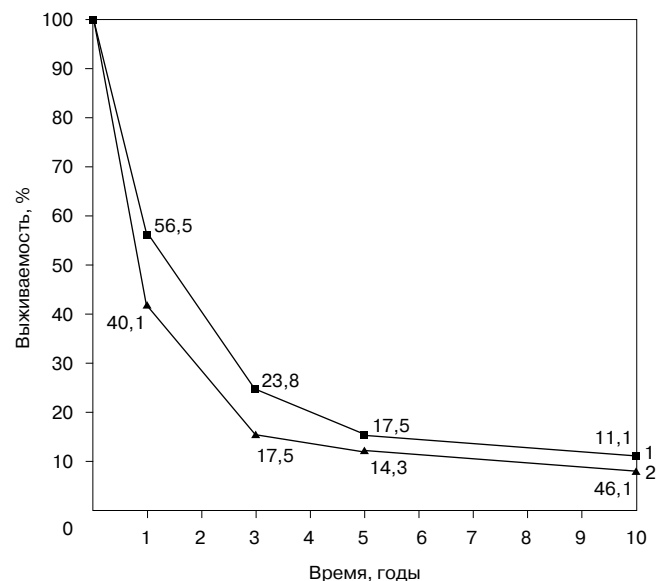


Рисунок 2. Выживаемость больных внегонадной несеминомой средостения. 1 — общая выживаемость; 2 — безрецидивная выживаемость.

Сохранение повышенного уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови приводило к недостоверному снижению 5-летней выживаемости с 32,4 до 12,5% ($p > 0,05$). При этом в группе пациентов, у которых концентрация опухолевых маркеров снижалась, не достигнув нормы, 5-летняя выживаемость составила 13,0%, а в группе больных, у которых она повышалась, — 0% ($p > 0,05$). Хирургическое удаление опухоли ассоциировано с достоверным увеличением 5-летней выживаемости с 6,8 до 28,4% ($p < 0,05$). При выполнении операции на первом этапе лечения 5-летняя выживаемость была меньше, чем при удалении опухоли после индукционного лечения (9,5 и 41,0% соответственно, $p = 0,07$, т. е. отмечалась тенденция к достоверному различию результатов). Отмечено увеличение 5-летней выживаемости радикально оперированных пациентов по сравнению с таковой больных, оперированных паллиативно (33,4 и 5,0% соответственно, $p < 0,05$).

Применение в последние 15 лет на первом этапе химиотерапии на основе цисплатина и этопозида позволило повысить 3-летнюю выживаемость больных с несеминомными ВГО средостения до 45%.

ВЫВОДЫ

Полный ответ на лечение у больных с внегонадными семиномами, со злокачественными несеминомными и зрелыми тератомами средостения регистрируется в 80, 23 и 100% случаев соответственно.

Частота рецидивов заболевания в группе злокачественных внегонадных несеминомных опухолей достоверно выше, чем при семиноме. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с внегонадными семиномами, со злокачественными несеминомными и зрелыми тератомами средостения составляет 74, 17,5 и 100% соответственно.

Методом выбора при лечении больных внегонадной семиномой средостения является химиотерапия с включением цисплатина; хирургическое вмешательство на первом этапе лечения не показано.

Оптимальный вид лечения внегонадной злокачественной несеминомы средостения — химиотерапия с последующим удалением резидуальной опухоли.

Адекватное хирургическое лечение больных зрелой тератомой средостения обеспечивает отсутствие рецидива и 100% выздоровление.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При повышении уровня опухолевых маркеров (АФП, β -ХГ и ЛДГ) без признаков поражения яичек необходимо выполнение компьютерной томографии органов грудной полости, брюшной полости и забрюшинного пространства. Пациентам со злокачественными внутригрудными герминогенными опухолями показано проведение 4 курсов индукционной химиотерапии по схеме ВЕР. При остаточной злокачественной несеминомной

опухоли после окончания индукционной терапии рекомендуется хирургическое лечение. В случае сохранения повышенного уровня опухолевых маркеров (АФП, β -ХГ и ЛДГ) после завершения химиотерапии больные должны наблюдаться не менее 2—3 мес. При снижении или стабилизации уровня маркеров показано хирургическое лечение. Рост содержания маркеров является показанием к химиотерапии второй линии. В случае выявления жизнеспособных герминогенных клеток в резидуальной опухоли необходима послеоперационная химиотерапия. При сохранении остаточной опухоли семинозного строения после индукционной химиотерапии показано динамическое наблюдение. Хирургическое и лучевое лечение не показано. Больным с внегонадной зрелой тератомой средостения рекомендуется хирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Мачаладзе З. О. и др. Лечение внегонадных герминогенных опухолей средостения // Высокие технологии в онкологии. Матер. 5 Всерос. съезда онкологов. — Казань, 2000. — Т. 2. — 19 с.
2. Матвеева Б. П. Клиническая онкоурология. — М., 2003. — С. 617—684.
3. Тюляндин С. А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин: Дис... д-ра. мед. наук. — М., 1993.
4. Adebajo S. A., Nicola M. L. Teratoid tumors of the mediastinum // *Am. Surg.* — 1976. — Vol. 42. — 361 p.
5. Allen M. S. Presentation and management of benign mediastinal teratomas // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 659—664.
6. Aygun C., Slawson R. G., Bajaj K. et al. Primary mediastinum seminoma // *Urology.* — 1984. — Vol. 23. — P. 207—213.
7. Besznjak I., Sebesteny M., Kuchar F. Primary mediastinal seminoma: A case report and the review of literature // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* — 1973. — Vol. 65. — P. 930—934.
8. Bokemeyer C., Hartmann J. T., Fossa S. D. et al. Extragonadal germ cell tumors: relation to testicular neoplasia and management options // *APMIS.* — 2003. — Vol. 111, N 1. — P. 49—59.
9. Bokemeyer C., Nichols C. R., Droz J. P. et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 7. — P. 1864—1873.
10. Boyd D. P., Midell A. I. Mediastinal cysts and tumors: An analysis of 96 cases // *Surg. Clin. North. Am.* — 1968. — Vol. 48. — P. 493—497.
11. Bush S. E., Martinez A., Bagshaw M. A. Primary mediastinal seminoma // *Cancer.* — 1981. — Vol. 15. — P. 1877—1882.
12. Clamon G. H., River G., Loening S. et al. Successful treatment of mediastinal seminoma with vinblastine, bleomycin, and cisplatin // *Urol.* — 1983. — Vol. 36. — P. 1—4.
13. Collins D. H., Pugh R. C. Classification and frequency of testicular tumors // *Br. J. Urol.* — 1984. — Vol. 36. — P. 1—4.
14. Cox J. D. Primary malignant germinal tumors of the mediastinum // *Br. J. Urol.* — 1975. — Vol. 36. — P. 1162—1164.
15. Daugaard G., Roth M., Hansen H. H. Therapy of extragonadal germ-cell tumors // *Eur. J. Urol.* — 1983. — Vol. 19. — P. 895—897.
16. Donohue J. P., Foster R. S. Management of retroperitoneal recurrences: Seminoma and Nonseminoma // *Urol. Clin. N. Am.* — 1996. — Vol. 21. — P. 761—772.
17. Droz J. P., Horwich A. Extragonadal germ cell tumors / *Genitourinary Oncology.* — 2nd ed. N. J. Vogelzang, P. T. Scardina, W. U. Shipley, D. S. Coffey (eds.) — USA: Lippincott Williams and Wilkins. — 1999. — P. 1032—1035.
18. Economou J. S., Trump D. L., Hoimes E. C. et al. Management of primary germ cell tumors of the mediastinum // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1982. — Vol. 83. — P. 643—645.
19. Eftler D. B., McCormack L. J. Thymic neoplasms // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1956. — Vol. 31. — P. 60—64.

20. Feun L., Samson M. *et al.* Vinblastine (VLB), bleomycin (BLEO), cisdiaminedichloro-platinum (DDP) in disseminated extragonadal germ cell tumors. A Southwest Oncology Group study // *Cancer*. — 1980. — Vol. 45. — P. 2543—2549.
21. Fizazi K., Culine S. *et al.* Primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors (GCT): natural history in the cisplatin era // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 15. — P. 196 p.
22. Fizazi K., Culine S., Droz J. P. *et al.* Initial management of primary mediastinal seminoma: radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy? // *Eur. J. Cancer*. — 1998. — Vol. 34, N 3. — P. 347—352.
23. Hainsworth J., Einhorn L. *et al.* Advanced extragonadal germ cell tumors // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97. — P. 7—11.
24. Hainsworth J. D. Diagnosis, staging, and clinical characteristics of the patient with mediastinal germ cell carcinoma // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 665—672.
25. Hainsworth J. D., Greco F. A. Germ cell neoplasms and other malignancies of the mediastinum // *Cancer. Treat. Res.* — 2001. — Vol. 105. — P. 303—325.
26. Hartmann J. T., Nichols C. R., Droz J. P. *et al.* Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ cell tumors // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 1017—1028.
27. Hidalgo M., Pazares L. *et al.* Mediastinal non-seminomatous germ cell tumors (MNSGCT) treated with cisplatin-based combination chemotherapy // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 555—559.
28. Horwich A., Huddart R. A. Adjuvant chemotherapy for high-risk low-stage germ-cell tumours // *Curr. Opin. Urol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 431—434.
29. Hsu Y. J., Pai L., Chen Y. C. *et al.* Extragonadal germ cell tumors in Taiwan: an analysis of treatment results of 59 patients // *Cancer*. — 2002. — Vol. 15, N 4. — P. 766—774.
30. IGCCCG: Internationale germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 594—603.
31. Israel A., Bosl G. *et al.* The results of chemotherapy for extragonadal germ cell tumors in the cisplatin era: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — P. 1073—1078.
32. Jacek G., Kazimierz C., Wojciech R. *et al.* Early and late results of surgical treatment in patients with primary mediastinal germ cell tumors // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 1998. — Vol. 66, N 5—6. — P. 304—311.
33. Kanz L., Einhorn L., Bokemeyer C. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13, N 7. — P. 1017—1028.
34. Lewis B., Hurt R. *et al.* Benign teratoma of mediastinum // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1983. — Vol. 86. — P. 727—731.
35. Luna M., Valenzuela-Tamariz J. Germ cell tumors of the mediastinum post mortem findings // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1976. — Vol. 65. — P. 450—454.
36. Murakawa Y., Satake N., Kato S. *et al.* Alpha-FP normalization as a prognostic factor for mediastinal origin embryonal carcinoma: report of five cases // *Intern. Med.* — 2002. — Vol. 41, N 10. — P. 883—888.
37. Nichols C. Mediastinal germ cell tumors // In *Germ Cell Tumors IV. The Proceeding of the IV Germ Cell Tumor Conference*. — 1997. — P. 197—201.
38. Okur E., Halezeroglu S., Somay A. *et al.* Unusual intrathoracic location of a primary germ cell tumour // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 22, N 4. — P. 651—653.
39. Parkin D. M., Whelan S. L., Ferlay J. *et al.* Cancer incidence in Five Continents. — Vol. VII (IARC Scientific Publication no. 143). — IARC Press, Lyon, 1997.
40. Pectasides D., Aravantinos G., Visvikis A. *et al.* Platinum-based chemotherapy of primary extragonadal germ cell tumours: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience // *Oncology*. — 1999. — Vol. 57, N 1. — P. 1—9.
41. Saxman S., Nichols C. R., Einhorn L. R. Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana university experience // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12, N 7. — P. 1390—1393.
42. Saxman S., Nichols C. R., Mandanas R. *et al.* Results of salvage therapy in patients with extragonadal germ cell tumors // *Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* — 1994. — P. 35.
43. Scardino P. T., Cox H. D., Waldmann T. A. *et al.* The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis // *J. Urol.* — 1977. — Vol. 118. — P. 994—999.
44. Takeda S., Miyoshi S., Akashi A. *et al.* Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution // *J. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 83, N 1. — P. 24—30.
45. Takeda S., Miyoshi S., Ohta M. *et al.* Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution // *Cancer*. — 2003. — Vol. 97, N 2. — P. 367—376.
46. Vuky J., Bains M., Bacik J. *et al.* Role of postchemotherapy adjuvant surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 3. — P. 682—688.
47. Vuky J., Tickoo S. K., Sheinfeld J. *et al.* Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 1. — P. 297—301.

Поступила 17.06.2007

M. I. Davydov, B. E. Polotsky, Z. O. Machaladze, S. A. Tjuljandin, B. B. Ahmedov,
A. A. Tryakin, A. I. Karseladze, N. A. Savelov

EXTRAGONADAL GERM-CELL TUMORS OF THE MEDIASTINUM

Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

Clinical features of extragonadal germ-cell tumors of the mediastinum were identified in representative population. Immediate treatment outcomes were assessed and compared. Factors relevant for response to treatment were identified in various patient cohorts. Rates of and time to disease progression after complete response were determined. Survival of patients with extragonadal germ-cell tumors of the mediastinum was estimated. A diagnostic algorithm was developed and optimal treatment policy was identified for patients with extragonadal germ-cell tumors of the mediastinum. Cisplatin-based induction chemotherapy was found beneficial for all patients with intrathoracic germ-cell cancer. Indications of surgery for residual nonseminomatous tumor after induction chemotherapy completion were developed. Removal of residual seminoma was found unreasonable. Surgery was found the treatment of choice in patients with mature mediastinal teratoma.

Key words: extragonadal germ-cell tumor, seminoma, nonseminomatous tumor, mature teratoma, immature teratoma.