

# Забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии при диссеминированных несеминозных герминогенных опухолях яичка

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, К.М. Фигурин, В.А. Черняев, А.В. Митин

Отделение урологии ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

## RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION AFTER INDUCTION CHEMOTHERAPY IN METASTATIC TESTICULAR NON-SEMINOMA

V.B. Matveev, K.M. Figurin, M.I. Volkova, V.A. Chernyaev, A.V. Mitin

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

**Objective:** to evaluate the outcome of retroperitoneal lymph node dissection (RLND) in disseminated testicular non-seminoma patients with residual metastases after induction chemotherapy.

**Material and methods.** The RLND performed in 1983 to 2007 were analyzed in 367 testicular non-seminoma patients with residual retroperitoneal masses after ineffective induction chemotherapy. The median age was  $26.0 \pm 6.9$  years. Orchidectomy was performed in all patients. Category N1 was regarded in 12 (3.3%) patients, N2 in 79 (21.5%), N3 in 238 (64.9%), Nx in 38 (10.4%). Distant metastases were present in 133 (36.2%) cases. The baseline tumor marker level was elevated in 328 (89.4%) patients (S1 in 169 (46.0%), S2 in 108 (29.4%), S3 in 51 (13.9%), Sx in 39 (10.6%)). According to the IGCCCG prognostic model, 149 (40.6%) patients were classified as good prognostic group, 100 (27.2%) as moderate, 77 (21.0%) as poor ones; the prognostic group was not defined in 41 (11.2%) cases who had started treatment at another facility due to data unavailability. After orchifuniculectomy, all patients received induction cisplatin-based chemotherapy which resulted in tumor shrinkage  $<50\%$  in 70 (19.1%), 51–90% in 166 (45.2%), and  $>90\%$  in 29 (7.9%) cases. The response was not properly assessed in 102 (27.8%) cases. CT scan revealed residual retroperitoneal masses after chemotherapy in all patients ( $<2$  cm - 52 (14.2%), 2–5 cm - 166 (45.2%),  $>5$  cm - 149 (40.6%)). The tumor markers level remained elevated following chemotherapy in 70 (19.1%) cases. All patients underwent RLND (complete in 295 (80.4%) cases). Radical RLND demanded resection of adjacent organs in 22 (5.9%) cases. Extraretroperitoneal metastases were removed simultaneously with retroperitoneal tumor in 22 (5.9%) patients. Postoperative chemotherapy was administered in 100 (27.2%) cases. The median follow-up was 82.1 (3–188) months.

**Results.** Complications developed in 31 (8.5%) of the 367 of patients. Mortality rate was 0.6% (2/367 cases). Resection of the adjacent organs did not influence mortality rates. Histology revealed necrosis in 149 (40.6%), teratoma in 141 (38.4%), cancer in 77 (21.0%) specimens. The significant predictive factors for necrosis were normal levels of markers following chemotherapy, a residual mass size of  $<2$  cm, tumor shrinkage  $>90\%$  (the accuracy of the logistic model for probability of necrosis in the removed specimen was 78%). Discordant pathologic findings between the retroperitoneum and other metastatic sites were in 3 (13.6%) of 22 cases. Ten-year overall, specific and progression-free survival (PFS) was 92.1, 92.4, and 46%, respectively. A poor and moderate prognostic group IGCCCG ( $p < 0.0001$ ), incomplete resection of residual mass ( $p < 0.0001$ ) and presence of cancer in the removed specimens ( $p < 0.0001$ ), initial retroperitoneal masses  $>5$  cm ( $p = 0.042$ ), presence of extraretroperitoneal metastases ( $p < 0.0001$ ), category  $S > S1$  ( $p < 0.0001$ ), positive marker levels after induction ( $p = 0.048$ ) were found to have an adverse impact on PFS. Removal of residual extraretroperitoneal metastases after chemotherapy improved progression-free survival ( $p = 0.022$ ). Postoperative chemotherapy did not influence survival significantly. Multivariate analysis confirmed the predictive value of the radicality of RLND ( $p = 0.036$ ).

**Conclusion.** Radical RLND improves the results of combined treatment in metastatic testicular non-seminoma. It is expedient to make resection of the adjacent organs and extraretroperitoneal metastasectomy in order to achieve a complete removal of residual masses. Whether adjuvant chemotherapy should be used in cases with cancer in residual mass is under discussion.

**Key words:** metastatic testicular non-seminoma, retroperitoneal lymph node dissection, induction chemotherapy

Стандартным подходом к лечению диссеминированных несеминозных герминогенных опухолей яичка (НГОЯ) после удаления первичной опухоли является проведение индукционной комбинированной химиотерапии (ХТ), основанной на цисплатине, способствующей достижению полного эффекта у 70–80% больных. В 20–30% случаев после индукции сохраняются резидуальные опухолевые массы, как правило, локализующиеся в за-

брюшинном пространстве. Всем пациентам, имеющим рентгенологически определяемые ретроперитонеальные метастазы на фоне отрицательных значений концентрации опухолевых маркеров после проведения индукционной терапии, рекомендовано проведение забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ). Остается неясным, допустимо ли хирургическое вмешательство в случае сохранения положительных опухолевых маркеров, оправдана

ли резекция соседних органов, вовлеченных в опухоль, во время мобилизации забрюшинных метастазов, целесообразно ли удаление резидуальных опухолей экстраретроперитонеальных локализаций. Решению данных вопросов посвящена настоящая работа, основанная на собственном опыте хирургического лечения диссеминированных НГОЯ после неполного эффекта индукционной терапии.

**Материалы и методы**

В период с 1983 по 2007 г. в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН ЗЛАЭ выполнена 367 больным диссеминированными НГОЯ с неполным эффектом индукционной терапии. Медиана возраста 26±6,9 года (14—57 лет). Опухоль правого яичка диагностирована у 198 (54%), левого — у 168 (45,8%) больных, двустороннее поражение — у 1 (0,2%) пациента. Всем больным на I этапе лечения проведена орхифуникулектomia (в другом учреждении — 244, 66,5%, пациентам). Элементы тератомы в первичной опухоли выявлены в 97 (26,4%) случаях. Категория pT1 диагностирована у 32 (8,7%), pT2 — у 58 (15,8%), pT3 — у 27 (7,4%), pT4 — у 6 (1,6%), pTx — у 244 (66,5%) больных. Категория N расценена как N1 в 12 (3,3%), N2 — в 79 (21,5%), N3 — в 238 (64,9%), Nx — в 38 (10,4%) случаях. Отдаленные метастазы до начала лечения обнаружены у 133 (36,2%) пациентов: в легкие — у 27,6%, печень — у 9,1%, головной мозг — у 0,6%, кости — у 0,6%, мягкие ткани — у 1,2%, нерегионарные лимфоузлы (ЛУ) — у 14,5% (надключичные ЛУ — 10,3%, медиастинальные — 3,6%, паховые — 0,6%). Исходный уровень опухолевых маркеров (α-фетопропротеина, β-хорионического гонадотропина, лактатдегидрогеназа) расценен как повышенный в 328 (89,4%) наблюдениях: S1 — 169 (46%), S2 — 108 (29,4%), S3 — 51 (13,9%), Sx — 39 (10,6%). К группе хорошего прогноза IGCCCG отнесены 149 (40,6%), умеренного — 100 (27,2%), плохого — 77 (21%) больных; группа прогноза не определена из-за отсутствия исходных данных у 41 (11,2%) пациента, начавшего лечение в другом учреждении.

Всем больным проводили индукционную ХТ, основанную на цисплатине. ХТ согласно группе прогноза IGCCCG завершена в 329 (89,6%) наблюдениях. Во всех случаях зарегистрирован неполный эффект индукции. Регрессия < 50% опухоли отмечена в 70 (19,1%), 51—90% — в 166 (45,2%), > 90% — в 29 (7,9%), степень уменьшения объема опухоли не оценена — в 102 (27,8%) случаях. Размер забрюшинных метастазов после ХТ не превышал 2 см у 52 (14,2%), составлял от 2 до 5 см — у 166 (45,2%), превышал 5 см — у 149 (40,6%) из 367 пациентов. Повышение уровня

опухолевых маркеров после индукции (M<sup>+</sup>) сохранялось в 70 (19,1%) наблюдениях: после 1-й линии ХТ — в 24 (34,3%), после ≥ 2 линии — в 46 (65,7%).

Всем больным выполнена ЗЛАЭ: односторонняя трафаретная — 12 (3,3%), полная двусторонняя — 355 (96,7%). Операцию осуществляли средним лапаротомным доступом. Для обнажения забрюшинного пространства при метастазах размером < 5 см рассекали париетальную брюшину вдоль корня брыжейки тонкой кишки от связки Трейца до купола слепой кишки. При массивных опухолях разрез продлевали вокруг купола слепой кишки и в правом латеральном канале. Производили удаление лимфатических тканей из забрюшинного пространства от уровня почечных ножек сверху до бифуркации общей подвздошной артерии со стороны поражения и пересечения общей подвздошной артерии с мочеточником с контралатеральной стороны снизу. Латеральными границами полной лимфодиссекции являлись мочеточники. При односторонней ЗЛАЭ справа медиальной границей лимфаденэктомии (ЛАЭ) была передняя поверхность аорты, латеральной — правый мочеточник; слева — передняя поверхность нижней полой вены (НПВ) и левый мочеточник. Для радикального удаления забрюшинных метастазов в 22 (5,9%) случаях потребовалось выполнение расши-

Таблица 1. *Расширенные операции у больных диссеминированными НГОЯ с неполным эффектом индукционной ХТ*

Оперативное вмешательство, ЗЛАЭ +	Число больных	
	абс.	%
Резекция НПВ:	15	4,1
краевая	11	3
краевая, тромбэктомия	1	0,3
циркулярная	2	0,5
циркулярная с протезированием	1	0,3
Резекция аорты:	4	1
краевая	2	0,5
циркулярная с протезированием	2	0,5
Нефрэктомия	11	3
Гепатопанкреатодуоденальная резекция	3	0,8
Панкреатодуоденальная резекция	2	0,5
Резекция двенадцатиперстной кишки	5	1,4
Резекция печени	2	0,5
Холецистэктомия	1	0,3
Резекция поджелудочной железы	1	0,3
Гемиколэктомия	1	0,3

Таблица 2. Комбинированные операции у больных диссеминированными НГОЯ с неполным эффектом индукционной ХТ

Оперативное вмешательство, ЗЛАЭ +	Число больных	
	абс.	%
Резекция легкого	6	1,6
Супраклавикулярная ЛАЭ	3	0,8
Медиастинальная ЛАЭ	7	1,9
Резекция печени	6	1,6

ренных операций, при этом в 17 (4,6%) наблюдениях была необходима резекция > 1 органа: 2 органов — у 11 (2,9%), 3 — у 6 (1,7%) больных (табл. 1). Удаление метастазов других локализаций одновременно со ЗЛАЭ произведено 22 (5,9%) пациентам (табл. 2).

ХТ после хирургического вмешательства получили 100 (27,2%) больных. Медиана наблюдения — 82,1 (3—188) мес.

**Результаты**

Медиана длительности ЗЛАЭ составила 180±85,9 мин, медиана кровопотери — 500±2721,4 мл. Осложнения зарегистрированы у 31 (8,5%) пациента. Хирургические осложнения, потребовавшие повторного хирургического вмешательства, развились в 3 (0,8%) случаях: кишечная непроходимость — 1, массивное ретроперитонеальное лимфоцеле — 1, несостоятельность гепатикоюноанастомоза, перитонит у пациента, подвергнутого ЗЛАЭ, панкреатодуоденальной резекции — 1. Осложнениями ЗЛАЭ, послужившими показанием к консервативному лечению, являлись: парез кишечника — 16 (4,4%) случаев, длительная лимфорея — 7 (1,9%), пневмония — 5 (1,4%). Летальность составила 0,6% (n=2) и была обусловлена интраоперационным геморрагическим шоком (n=1) и сепсисом, возникшим вследствие перитонита (n=1). Отмечены тенденция к увеличению частоты развития осложнений (p=0,053) и значи-

мое повышение риска выполнения повторной операции (p=0,034) после расширенных и комбинированных вмешательств. Объем операции достоверного влияния на летальность не оказывал (p=0,204).

Радикальное удаление забрюшинных метастазов выполнено 295 (80,4%) из 367 больных. Резидуальная ретроперитонеальная опухоль оставлена в 72 (19,6%) случаях. Метастазы других локализаций после лечения остались у 56 (15,3%) пациентов.

При гистологическом исследовании удаленного из забрюшинного пространства материала некроз выявлен у 149 (40,6%), тератома — у 141 (38,4%), жизнеспособная злокачественная герминогенная опухоль (ЗГО) — у 77 (21,0%) больных. Среди 72 нерадикально оперированных пациентов некроз верифицирован в 24 (33,3%), тератома — в 30 (41,7%), ЗГО — в 18 (25%) наблюдениях. В группе 70 больных, которым ЗЛАЭ выполнялась на фоне повышенных маркеров, некроз обнаружен в 20 (28,6%), тератома — в 26 (37,1%) и ЗГО — в 24 (34,3%) случаях.

У всех 367 пациентов, вошедших в исследование, вероятность обнаружения остаточной тератомы в метастазах значимо выше при наличии элементов тератомы в первичной опухоли (p<0,0001). Достоверными факторами прогноза некротических изменений опухоли являлись нормальный уровень маркеров после индукции, размер резидуальной опухоли < 2 см, регрессия > 90% объема метастазов. Модель линейной регрессии, прогнозирующая некротические изменения забрюшинных метастазов после индукционной терапии, использующая перечисленные факторы, имеет точность 78% (табл. 3).

В группе больных, оперированных на фоне положительного уровня опухолевых маркеров, факторами прогноза наличия ЗГО в удаленной забрюшинной опухоли являлись категория S>S1 (p=0,013), группа умеренного или плохого прогноза IGCCCG (p=0,014), размер резидуальной опухоли >2 см (p=0,006).

Таблица 3. Коэффициенты линейной регрессионной модели прогноза некротических изменений забрюшинных метастазов после индукционной ХТ

Фактор	Коэффициенты		Т	Значимость
	нестандартизованные В	стандартизованные В стандартная ошибка		
Константа	0,924	0,314	2,939	0,004
Уровень маркеров после индукции	-0,36	0,145	-0,483	0,014
Размер метастазов после индукции	0,17	0,077	2,220	0,027
Процент регрессии объема опухоли после индукции	-0,133	0,085	-1,569	0,018

Морфологическое исследование экстраперитонеальных метастазов подтвердило некроз в 11 (50%), тератому — в 6 (27,3%) и ЗГО — в 5 (22,7%) из 22 препаратов. Несоответствие гистологического строения забрюшинных и внезабрюшинных масс отмечено в 3 (13,6%) из 22 наблюдений.

Полный эффект комбинированного лечения зарегистрирован у 296 (80,7%) больных, неполный — у 71 (19,3%) из 367 пациентов. Рецидивы появились у 90 (24,5%) из 296 больных, достигших полной ремиссии, в среднем через 8,5 (3—72) мес после операции: местные — 18 (6,1%), экстраперитонеальные — 72 (18,4%). В 7 (7,8%) случаях выполнено хирургическое удаление местного рецидива, в 83 (92,2%) — проведена ХТ.

Десятилетняя общая, специфическая и беспрогрессивная выживаемость всех 367 больных составила 92,1, 92,4 и 46% соответственно; 10-летняя безрецидивная выживаемость 296 пациентов, достигших полного эффекта, — 67,9%. В однофакторном анализе неблагоприятное влияние на выживаемость без прогрессирования оказывали исходный размер забрюшинных метастазов >5 см ( $p=0,042$ ), наличие экстраперитонеальных очагов ( $p<0,0001$ ), категория  $S>S1$  ( $p<0,0001$ ), группы плохого и промежуточного прогноза IGCCCG ( $p<0,0001$ ), положительные маркеры после индукции ( $p=0,048$ ), нерадикальная ЗЛАЭ ( $p<0,0001$ ) и ЗГО в удаленных тканях ( $p<0,0001$ ). Удаление экстраперитонеальных метастазов, сохранившихся после индукции, достоверно увеличивало отдаленную беспрогрессивную выживаемость данной подгруппы пациентов с 21,1 до 100% ( $p=0,022$ ). Проведение адьювантной ХТ не оказывало достоверного влияния на результаты лечения пациентов со ЗГО в операционном материале. Медиана выживаемости без прогрессирования больных, получавших дополнительное лечение, составила  $15,3\pm 4,1$  мес, пациентов, которым ХТ после ЗЛАЭ не проводилась, —  $50,7\pm 22,4$  мес ( $p=0,079$ ). В многофакторном анализе подтверждена прогностическая значимость радикального характера ЗЛАЭ ( $p=0,036$ ), что отражено на рисунке.

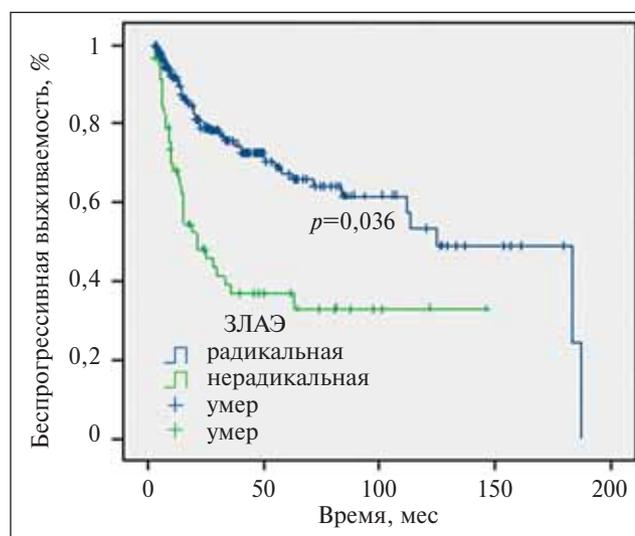
В подгруппе 70 больных, оперированных на фоне положительных опухолевых маркеров, факторами неблагоприятного прогноза беспрогрессивной выживаемости, по данным однофакторного анализа, являлись категория  $S>S1$  ( $p=0,015$ ), группа умеренного или плохого прогноза IGCCCG ( $p=0,01$ ), регрессия <50% метастазов ( $p<0,0001$ ), нерадикальность ЗЛАЭ ( $p=0,012$ ), ЗГО в резидуальной опухоли ( $p<0,0001$ ). Медиана выживаемости пациентов с  $M^+$  после 1-й линии химиотерапии оказалась больше, чем в группе, получавшей  $\geq 2$  линий лечения ( $83,6\pm 52,5$  и  $25,6\pm 19,9$

мес соответственно); разница результатов не достигла статистической достоверности ( $p=0,120$ ). В многофакторном анализе подтверждена значимость доли регрессии опухоли на фоне ХТ ( $p=0,008$ ).

### Обсуждение

В 1970-х годах появление поли-ХТ, основанной на цисплатине, значительно увеличило выживаемость больных НГОЯ. Выделение прогностических групп НГОЯ дало возможность выработать оптимальные лечебные режимы, позволяющие добиться наилучших результатов при минимальной токсичности. Даже при диссеминированных формах заболевания индукционная ХТ позволяет добиться полного эффекта у 70—80% больных [1].

Однако в 20—30% наблюдений после окончания индукции сохраняются остаточные опухолевые образования. В нашей серии резидуальные забрюшинные массы были представлены некрозом в 40,6%, тератомой — в 38,4%, жизнеспособной ЗГО — в 21% наблюдений. В исследованиях других авторов эти показатели составляют 31—71, 22—56 и 2—38% соответственно [2, 3]. По нашим данным, вероятность обнаружения некроза в удаленной опухоли снижается при сохранении положительных маркеров после ХТ, размерах остаточной опухоли >2 см и регрессии <90% опухолевого объема после индукции. Это согласуется с результатами других авторов [4,5]. В абсолютном большинстве моделей, разработанных с целью предсказания строения резидуальных масс, частота ложноотрицательных ответов составляет около 20% [1, 4, 5]. До настоящего времени не удалось выделить



Выживаемость без прогрессирования больных диссеминированными НГОЯ в зависимости от радикальности ЗЛАЭ после индукционной ХТ с неполным эффектом

факторов, позволяющих однозначно прогнозировать строение остаточных масс после ХТ и, таким образом, сократить долю больных НГОЯ, оперируемых после индукции. Остаточная тератома имеет непредсказуемое течение, обладая способностью к быстрому росту, злокачественной трансформации и/или развитию поздних рецидивов. Неудаленная ЗГО является, как минимум, частично химиорезистентной и однозначно будет прогрессировать в дальнейшем. В связи с этим наличие радиологически выявляемых метастазов после индукции рассматривается как показание к их удалению.

Вопрос о необходимости выполнения постиндукционной ЗЛАЭ больным, не имеющим определяемых при компьютерной томографии (КТ) метастазов, остается спорным. В многоцентровом исследовании, включившем 1094 больных диссеминированными НГОЯ, резидуальная опухоль размером <1 см была выявлена в 136 (12,4%) случаях. Всем пациентам выполнили ЗЛАЭ. При этом у 38 (28%) из 136 больных с неопределяемыми забрюшинными метастазами морфологически обнаружена герминогенная опухоль в удаленной ткани [6]. Несмотря на это, мы, как и большинство авторов, сдержанно относимся к профилактическим операциям в случаях полного эффекта индукции, подтвержденного радиологически.

Как правило, резидуальные опухоли при диссеминированных НГОЯ локализуются забрюшинно. Тем не менее в 15,3% наблюдений отмечается неполная регрессия экстраретроперитонеальных метастазов. Строение остаточных опухолевых масс различных локализаций не одинаково. В нашей серии несоответствие морфологии забрюшинных и внезабрюшинных метастазов после индукции зафиксировано в 13,6% наблюдений. По данным разных авторов, различие структуры резидуальных опухолей ретроперитонеальной и экстраретроперитонеальной локализации имеет место у 29–46% больных [7, 8]. Это не позволяет ориентироваться на морфологическую структуру тканей, удаленных во время ЗЛАЭ, при планировании тактики лечения внезабрюшинных метастазов. В нашем исследовании удаление экстраретроперитонеальных опухолевых очагов увеличивало отдаленную беспрогрессивную выживаемость больных с остаточными массами внезабрюшинных локализаций после индукции с 21,1 до 100%. В связи с этим мы полагаем, что при наличии технической возможности необходимо удаление определяемых резидуальных опухолей всех локализаций — независимо от результатов гистологического исследования метастазов одной из них.

Сохранение положительных опухолевых маркеров после ХТ является общепризнанным противопоказанием к хирургическому лечению, так как свидетельствует о сохранении элементов жизнеспособной ЗГО в ткани опухоли [1, 3–5]. Следует отметить, что  $M^+$ , в том числе у пациентов, не имеющих внезабрюшинных метастазов, не всегда является абсолютным признаком наличия клеток рака в остаточных массах. В работе S.D. Veck и соавт. [9] ЗГО выявлена только у 53,5% из 114 пациентов, оперированных при  $M^+$ . В нашей серии данный показатель был еще ниже и составил 34,3%. Факторами прогноза ЗГО в забрюшинных тканях являются уровень маркеров и проведение ХТ 2-й линии [9]. Нами выявлено неблагоприятное влияние на строение ретроперитонеальных метастазов при  $M^+$  таких признаков, как категория  $S>S1$ , группа умеренного или плохого прогноза IGCCCG и размер резидуальной опухоли >2 см.

Принято считать, что прогноз неоперированных больных с сохранением повышенного уровня маркеров после индукции плохой: 5-летняя выживаемость данной группы равна 0% [10]. Ряд авторов продемонстрировали возможность излечения отдельных пациентов с повышенными опухолевыми маркерами после радикального удаления остаточных метастазов. Так, D.P. Wood и соавт. [11] добились полного эффекта у 7 (47%) из 15, J.A. Eastham и соавт. [12] — у 6 (37%) из 16 радикально оперированных больных с элевацией маркеров до ЗЛАЭ. В серии S.D. Veck и соавт. [9], включившей 114 пациентов с повышенным уровнем маркеров после 1-й ( $n=50$ ) или 2-й ( $n=64$ ) линий ХТ, подвергнутых ЗЛАЭ, 5-летняя выживаемость достигла 53,9%. Так же как и мы, авторы отмечают неблагоприятное прогностическое влияние резидуальных клеток рака на выживаемость: 5 лет пережили только 31,4% пациентов данной группы, что значительно меньше, чем 77,5% — при наличии тератомы и 85,7% — некроза в удаленных тканях. На основании собственных наблюдений и данных литературы мы полагаем, что при невозможности дальнейшего проведения ХТ тщательно отобранным больным со снижающимися, но не нормализовавшимися или стабилизировавшимися концентрациями опухолевых маркеров, удовлетворительным соматическим статусом, не имеющим признаков клинического прогрессирования заболевания, им показано удаление резидуальных опухолевых масс, позволяющее увеличить 5-летнюю выживаемость подобных пациентов до 41%.

Большинству больных, включенных в наше исследование, выполнена полная двусторонняя ЛАЭ. По нашему мнению, данный объем операции

является наиболее онкологически адекватным при НГОЯ IIb—IIc—III стадий. Это подтверждают результаты других авторов. Так, по данным исследования, включившего 532 больных диссеминированными НГОЯ, подвергнутых полной двусторонней ЗЛАЭ после ХТ, риск выявления метастазов за пределами границ односторонней лимфодиссекции возрастает с 8% при определяемых метастазах, находящихся в пределах границ односторонней операции, диаметром <1 см, до 18% — при опухолевых массах размером 1—2, 29% — 2—5 и 25% — >5 см [13].

Постхимиотерапевтический склероз ретроперитонеальных тканей, как правило, существенно затрудняет выполнение забрюшинной лимфодиссекции. Кроме того, значительные технические трудности постиндукционной ЗЛАЭ обусловлены интимной связью резидуальных опухолей с магистральными сосудами и их крупными ветвями, мочеточником, органами гепатопанкреатодуоденальной зоны и ободочной кишкой, что требует выполнения расширенных вмешательств в 5,9% случаев. Резекция органов, вовлеченных в опухолевый процесс, является онкологически оправданной, так как в 66,7% наших наблюдений нерадикально удаленные остаточные массы содержали элементы герминогенной опухоли.

Несмотря на значительную операционную травму, ассоциированную со ЗЛАЭ после ХТ у больных диссеминированными НГОЯ, частота развития осложнений и летальность после данного вмешательства относительно невысоки и составляют 8,5 и 0,6% соответственно, что аналогично результатам других хирургов из специализированных центров [14]. Таким образом, расширение объема операции приводит к увеличению частоты развития осложнений и риска возникновения релапаротомии. По нашим данным, резекция вовлеченных в опухоль органов не являлась причиной роста операционной летальности.

Комбинированное лечение распространенных НГОЯ позволяет добиться полного эффекта в 90—95% случаев, при этом 5 лет переживают от 50 до 90—95% больных [1]. В нашей серии 10 лет пережили 92,1% пациентов, включенных в исследование. Согласно полученным в настоящей работе результатам, риск прогрессирования у больных диссеминированными НГОЯ, подвергнутых постиндукционному хирургическому удалению резидуальных масс, определяется исходными характеристиками опухолевого процесса (размер забрюшинных метастазов, наличие отдаленных отсевов, категория S, группа прогноза IGCCCG), эффективностью ХТ (уровень опухолевых маркеров перед операцией), радикальностью хирурги-

ческого вмешательства и строением удаленных тканей. Другими авторами получены сходные результаты.

Ряд работ подтверждает значительное влияние радикального удаления остаточных опухолей на выживаемость. В исследовании G.C. Tonet и соавт. [4] нерадикальная ЗЛАЭ была ассоциирована со снижением 2-летней безрецидивной выживаемости с 88 до 60%. S.P. Stenning и соавт. [15] также продемонстрировали 4-кратное увеличение риска прогрессирования заболевания вследствие неполного удаления остаточных опухолевых масс после индукции.

В группе наших больных, оперированных на фоне M<sup>+</sup>, факторами неблагоприятного прогноза беспрогрессивной выживаемости, по данным однофакторного анализа, являлись категория S>S1, группа умеренного или плохого прогноза IGCCCG, регрессия <50% метастазов, нерадикальность ЗЛАЭ и ЗГО в резидуальной опухоли. Единственным признаком, значимость которого подтверждена в многофакторном анализе, являлась доля регрессии опухоли на фоне ХТ. В аналогичной серии наблюдений факторами прогноза выживаемости больных с M<sup>+</sup> служили уровень маркеров, радикальность ЗЛАЭ и наличие ЗГО в препарате [9].

Во многих исследованиях отмечается значительное повышение риска развития рецидива опухоли при наличии жизнеспособной ЗГО в удаленных тканях [1, 2]. Некоторые авторы расценивают этот факт как теоретическое обоснование для назначения адъювантной ХТ после постиндукционного хирургического вмешательства в данной группе больных. В серии E.P. Fox и соавт. [16] 18 (70%) из 27 больных ЗГО, получавших ХТ, основанную на цисплатине, после ЗЛАЭ, оставались живы без возникновения рецидива при длительных сроках наблюдения по сравнению с 0 из 7 пациентов, которым дополнительное послеоперационное лечение не проводилось. По данным других авторов, отдаленная выживаемость больных ЗГО в операционном материале, получавших адъювантную ХТ, достигает 53—66% [17]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, включившем 146 больных, выделены такие факторы неблагоприятного прогноза выживаемости, как нерадикальная ЗЛАЭ, группа неблагоприятного прогноза IGCCCG и >10% клеток ЗГО в удаленных тканях. Авторами отмечено, что проведение послеоперационной ХТ обеспечивает преимущество выживаемости только в группе пациентов с 1 фактором риска [17]. В нашей серии наблюдений проведение послеоперационной ХТ не способствовало достоверному улучшению результатов лечения больных ЗГО в резидуальных массах. Для получения одно-

значного ответа на вопрос о целесообразности проведения ХТ в случае сохранения жизнеспособной злокачественной несеминомы после индукции необходимо проведение дальнейших исследований.

#### Заключение

ЗЛАЭ показана всем больным диссеминированными НГОЯ с остаточными опухолевыми массами, определяемыми при КТ на фоне отрицательного уровня опухолевых маркеров после индукционной ХТ. При невозможности дальнейшего проведения ХТ тщательно отобраным больным со снижающимися, но не нормализовавшимися или стабилизировавшимися концентрациями опухолевых маркеров, удовлетворительным соматическим статусом, не имеющим признаков клинического прогрессирования заболевания, показано удаление резидуальных опухолевых масс. Оптимальный объем ЗЛАЭ при НГОЯ II–III стадий включает

полную двустороннюю ретроперитонеальную лимфодиссекцию. С целью радикального удаления остаточной опухоли, врастающей в соседние органы, целесообразно выполнение расширенных операций. При сохранении резидуальных экстраперитонеальных метастазов после индукции возможно их удаление симультанно со ЗЛАЭ. Выполнение подобных операций в специализированных центрах ассоциировано с приемлемыми частотой развития осложнений и летальностью. Комбинированное лечение распространенных НГОЯ, включающее ЗЛАЭ, позволяет добиться полного эффекта в 80% случаев, при этом 10 лет переживают 92% больных. Важнейшим фактором прогноза выживаемости данной группы пациентов является радикальность хирургического лечения. Вопрос о необходимости назначения адъювантной ХТ в случае обнаружения жизнеспособной ЗГО в удаленных тканях остается спорным.

#### Литература

1. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: Current concepts and controversies. *Semin Urol Oncol* 2002;20(4):262–71.
2. Donohue J.P., Rowland R.G., Kopecky K. et al. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987;137(6):1176–9.
3. Mulders P.F., Oosterhof G.O., Boetes C. et al. The importance of prognostic factors in the individual treatment of patients with disseminated germ cell tumours. *Br J Urol* 1990;66(4):425–9.
4. Toner G.C., Panicek D.M., Heelan R.T. et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8:1683–94.
5. Steyerberg E.W., Keizer H.J., Fossa S.D. et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13:1177–87.
6. Vergouwe Y., Steyerberg E.W., Foster R.S. et al. Predicting retroperitoneal histology in postchemotherapy testicular germ cell cancer: a model update and multicentre validation with more than 1000 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):424–32.
7. Mandelbaum I., Yaw P.B., Einhorn L.H. et al. The importance of one-stage median sternotomy and retroperitoneal node dissection in disseminated testicular cancer. *Ann Thorac Surg* 1983;36(5):524–8.
8. Hartmann J.T., Candelaria M., Kuczyk M.A. et al. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997;33:843–7.
9. Beck S.D., Foster R.S., Bihle R. et al. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6149–56.
10. Тюляндин С.А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1993.
11. Wood D.P. Jr., Herr H.W., Motzer R.J. et al. Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* 1992;70(9):2354–7.
12. Eastham J.A., Wilson T.G., Russell C. et al. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology* 1994;43:74.
13. Carver B.S., Shayegan B., Motzer R.J. et al. The incidence and implications of disease outside a modified template in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection (PC-RPLND) for metastatic non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *J Urol* 2006;175:192. Abstr 593.
14. Baniel J., Foster R.S., Rowland R.G. et al. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152:424–7.
15. Stenning S.P., Parkinson M.C., Fisher C. et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. *Cancer* 2000;83(7):1409–19.
16. Fox E.P., Weathers T.D., Williams S.D. et al. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1294–9.
17. Fizazi K., Dunant A., Oldenburg J. et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT): An international validation study. *J Clin Oncol* 2005;23(16):4521.