

**АРАКЕЛЯН ГЕВОРГ АРМЕНОВИЧ**

**ЗАБРЮШИННАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ  
НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧКА У  
БОЛЬНЫХ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ МАРКЕРАМИ  
ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - д.м.н., профессор, академик РАН Глыбочко П.В.) и федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Волкова Мария Игоревна**

**Официальные оппоненты:**

**Носов Дмитрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

**Нюшко Кирилл Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «14» сентября 2023 года в 12-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2023 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Несеминозные герминогенные опухоли яичка (НГОЯ) составляют <1% всех злокачественных опухолей и, как правило, поражают мужчин молодого возраста. Чаще всего НГОЯ метастазируют в забрюшинные лимфатические узлы, реже - в медиастинальные, надключичные лимфоузлы, легкие, кости и головной мозг. Сывороточными опухолевыми маркерами, специфичными для НГОЯ, являются альфа-фетопротеин (АФП), бета-хорионический гонадотропин (ХГ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

Стандартным методом лечения больных диссеминированными НГОЯ является проведение индукционной химиотерапии (ХТ) с последующим удалением радиологически определяемых остаточных опухолевых масс. В большинстве случаев резидуальные опухоли локализуются в забрюшинном пространстве, и чаще всего больные НГОЯ подвергаются забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ). Хирургическое вмешательство выполняется пациентам, достигшим полной серологической (нормализация концентрации опухолевых маркеров) и неполной радиологической ремиссии.

Сохранение положительных опухолевых маркеров является противопоказанием к операции. Методом выбора в подобных случаях считается ХТ 2 линии. Однако только 25-30% пациентов с частичным серологическим эффектом ХТ или маркер-положительным рецидивом заболевания после полной ремиссии могут быть излечены с помощью спасительной ХТ.

Большинство больных с положительными опухолевыми маркерами после ХТ имеют диссеминированный опухолевый процесс и не могут рассматриваться в качестве кандидатов для локальных методов воздействия. Однако в отдельных случаях у пациентов данной группы диагностируется ограниченное число очагов поражения, как правило, локализующихся в забрюшинном пространстве, которые потенциально могут быть полностью хирургически удалены. ЗЛАЭ отчаяния выполняются редко, их безопасность и целесообразность не доказана. Тем не

менее, в отдельных сериях наблюдений получены обнадеживающие результаты хирургического лечения пациентов с положительными опухолевыми маркерами, превосходящие данные исторических исследований ХТ второй и последующих линий.

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность изучения результатов хирургического лечения больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим эффектом ХТ. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен значительный опыт выполнения ЗЛАЭ пациентам с положительными опухолевыми маркерами после ХТ, что позволяет провести одноцентровое исследование.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с сохранением положительных опухолевых маркеров после химиотерапии путем выделения критериев селекции кандидатов для забрюшинной лимфаденэктомии.

### **Задачи исследования**

1. Определить гистологическое строение удаленных забрюшинных узлов у больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим эффектом после химиотерапии.
2. Выделить факторы риска сохранения жизнеспособной злокачественной герминогенной опухоли в удаленных забрюшинных узлах у больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим эффектом после химиотерапии.
3. Определить вероятность полного удаления резидуальных опухолевых масс из забрюшинного пространства и выделить факторы риска нерадикального выполнения забрюшинной лимфаденэктомии у больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим эффектом после химиотерапии.

4. Оценить непосредственные результаты забрюшинной лимфаденэктомии у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим эффектом после химиотерапии.
5. Выявить частоту, вид (серологический или радиологический), а также локализацию и сроки развития рецидивов после забрюшинной лимфаденэктомии у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим эффектом после химиотерапии.
6. Оценить и выделить факторы риска выживаемости у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка, подвергнутых забрюшинной лимфаденэктомии при неполном серологическом эффекте химиотерапии.

#### **Методология и методы и исследования**

В исследование ретроспективно и проспективно отобраны данные 96 больных распространенными НГОЯ, не достигших полного радиологического и серологического ответа на ХТ и подвергнутых ЗЛАЭ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2004 г. по 2020 г.. Всем пациентам была выполнена ОФЭ и проведена ХТ 1 линии, основанная на препаратах платины. У всех больных после индукционной ХТ был зарегистрирован неполный радиологический и маркерный эффект. В 60,4% случаев проводилась спасительная ХТ, которая также не позволила добиться нормализации опухолевых маркеров ни в одном наблюдении. На момент операции у всех пациентов имелись остаточные забрюшинные опухоли, сочетавшиеся с другими локализациями резидуальных опухолевых масс в 19,8% наблюдений, и повышенный уровень АФП и/или ХГ. Всем пациентам выполнена полная двухсторонняя ЗЛАЭ. Для радикального удаления всех забрюшинных масс резекция или перевязка крупных сосудов и их ветвей потребовались 28,1%, резекция смежных органов - 9,4% больных. Полное удаление всех экстраретроперитонеальных опухолей удалось осуществить в 8,3% наблюдений. ХТ после хирургического вмешательства проводилась 30,2% пациентов.

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных Таблицах EXCEL. Статистический анализ проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ “IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows”

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной литературе на репрезентативной выборке изучены результаты ЗЛАЭ у больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим эффектом после ХТ. Изучена частота и выделены факторы риска сохранения жизнеспособной злокачественной несеминомы в удаленных забрюшинных лимфоузлах. Оценена вероятность полного удаления всех определяемых опухолевых масс из забрюшинного пространства и определены факторы риска нерадикального вмешательства. Изучена частота, сроки и локализация рецидивов НГОЯ после ЗЛАЭ у данной категории пациентов. Доказано, что ЗЛАЭ у тщательно отобранных больных позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов. Выделены факторы неблагоприятного прогноза выживаемости этой категории пациентов.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведенный анализ позволил выделить критерии селекции кандидатов для ЗЛАЭ среди больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с сохранением положительных опухолевых маркеров после индукционной химиотерапии.

### **Личный вклад**

Автор самостоятельно произвел анализ и систематизацию данных литературных источников с целью выделения критериев селекции кандидатов для забрюшинной лимфаденэктомии среди больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с сохранением положительных опухолевых маркеров после химиотерапии. Самостоятельно составил структуру и дизайн диссертационной работы, сформулировал цель и

задачи исследования, собрал и обработал данные ретроспективной группы больных, провел статистический анализ информации, интерпретацию полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Результаты исследования опубликованы автором в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.1. Клиническая медицина, шифру научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований П. 4. Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний.

### **Положения, выносимые на защиту**

Полное удаление всех определяемых опухолевых масс из забрюшинного пространства технически осуществимо у 83,3% больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ. Резекция инфильтрированных опухолью магистральных сосудов и соседних органов для радикального завершения постхимиотерапевтической ЗЛАЭ у больных с сохранением положительных уровней опухолевых маркеров является обоснованной и безопасной. Факторами, прямо коррелирующими с нерадикальным удалением ретроперитонеальных метастазов, являются: наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли ( $r=0,559$ ;  $p < 0,0001$ ) и ХТ 2 линии ( $r=0,248$ ;  $p=0,015$ ). Радикальное удаление резидуальных метастазов всех локализаций возможно у 71,2% больных данной категории. ЗЛАЭ у пациентов с распространенными НГОЯ и неполным серологическим ответом на ХТ ассоциирована с приемлемой медианой кровопотери (800 мл), низкой частотой осложнений 3-4 степеней тяжести (3,2%) и летальностью (1,1%).

Забрюшинные лимфоузлы, удаленные у больных распространенными НГОЯ с положительным уровнем опухолевых маркеров после ХТ, имеют

гистологическое строение жизнеспособной злокачественной несеминомы в 43,8%, тератомы – в 30,2% и представлены некрозом и/или фиброзом в 26,0% случаев. Факторами риска сохранения жизнеспособной злокачественной несеминомы в забрюшинных лимфоузлах являются: наличие хориокарциномы ( $r=0,300$ ;  $p=0,004$ ) и отсутствие эмбрионального рака в опухоли яичка ( $r=-0,300$ ;  $p=0,004$ ), врастание забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы ( $r=0,243$ ;  $p=0,017$ ), а также проведение ХТ 2 линии ( $r=0,413$ ;  $p<0,0001$ ). Частота выявления злокачественной несеминомы составляет 27,3% при наличии 0-2 факторов риска и достигает 73,5% при наличии  $\geq 3$  факторов риска ( $p < 0,0001$ ).

Рецидивы развиваются у 42,0% больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ, подвергнутых ЗЛАЭ, в среднем, через 21,8 месяца после хирургического вмешательства, при этом в 13,0% наблюдений имеет место только радиологическое прогрессирование без серологических признаков рецидива. Частота местных рецидивов в зоне операции равна 11,6%.

При медиане наблюдения 39,4 месяца общая выживаемость (ОВ) оперированных больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ составляет 60,9%, специфическая выживаемость (СВ) – 61,7%; 44-месячная безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов, подвергнутых радикальной операции, - 65,2%, 22-месячная беспрогрессивная выживаемость (БПВ) больных, перенесших нерадикальное хирургическое вмешательство, - 35,9%. Независимыми факторами риска ОВ являются: ХТ 2 линии (отношение шансов (ОШ) 4,667 (95% доверительные интервалы (ДИ): 1,987-10,961)), злокачественная несеминома в резидуальных забрюшинных метастазах (ОШ 3,081 (95% ДИ: 1,178-8,055)) и неполное удаление всех резидуальных опухолей после ХТ (ОШ 4,445 (95% ДИ: 1,813-10,899)). Независимый фактор риска БРВ – жизнеспособные клетки рака в ретроперитонеальных метастазах (ОШ 4,620 (95% ДИ: 1,586-13,456);  $p=0,005$ ).

На основании результатов, полученных в исследовании, ЗЛАЭ после ХТ может рассматриваться как допустимая лечебная опция у отобранных больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ, у которых

имеется техническая возможность полного удаления всех радиологически определяемых опухолевых очагов. Критериями отбора кандидатов для ЗЛАЭ могут служить: проведение только 1 линии ХТ, отсутствие хориокарциномы в первичной опухоли, а также повышенного уровня ХГ и экстраретроперитонеальных метастазов перед планируемым хирургическим вмешательством.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные автором результаты исследования легли в основу хирургического лечения больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с положительными опухолевыми маркерами после химиотерапии, которое используется в клинической практике онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (онкоурология) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

### **Апробация**

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), онкологического отделения хирургических методов лечения № 4 (онкоурологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 21 декабря 2022 года.

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Объём и структура работы**

Работа написана в традиционном стиле, изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, включающие характеристики пациентов, лечение больных НГОЯ, особенности хирургического лечения, методы статистической обработки данных, результатов, дискуссий, заключения и выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 25 таблицу, иллюстрирована 29 рисунками. Список литературы включает 150 источников, в том числе 57 работ отечественных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

С 1983 г. по 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ЗЛАЭ была выполнена 703 больным распространенными НГОЯ, не достигшим полного радиологического ответа на ХТ. В исследование ретроспективно и проспективно отобраны данные 96 пациентов, соответствующих следующим критериям включения: возраст  $\geq 18$  лет, верифицированная распространенная НГОЯ с повышением концентраций АФП и/или ХГ на момент начала ХТ, завершение не менее 3 курсов платино-содержащей ХТ 1 или 2 линии, независимо от прогноза по классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), сохранение радиологически определяемых опухолевых очагов после ХТ, АФП через 3 недели с момента начала последнего курса ХТ более 7,29 МЕ/мл и/или ХГ более 5 мМЕ/мл независимо от динамики концентраций маркеров, отсутствие появления новых метастазов до операции, выполнение ЗЛАЭ после ХТ.

Медиана возраста больных составила 27 (15-57) лет. Подробная характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика больных

Характеристика	Число больных	
	N	%
Категория Т		
рТ1	17	17,7
рТ2	19	19,8
рТ3	6	6,3
рТ4	3	3,1
Тх	51	53,1
Категория N		
N0	6	6,3
N1	7	7,3
N2	14	14,6
N3	51	53,1
N+, без уточнений	18	18,7
Категория M		
M0	57	59,3
M1	28	29,2
Mх	11	11,5
Повышение концентрации в сыворотке крови до		
ОФЭ	13	13,5
Только АФП	4	4,2
Только ХГ	50	52,1
АФП и ХГ	2	2,1
Нет	27	28,1
Нет данных		
Категория S		
S0	0	0,0
S1	11	11,5
S2	41	42,7
S3	17	17,7
Sх	27	28,1
Группа прогноза IGCCCG		
Благоприятный	11	11,5
Промежуточный	41	42,7
Неблагоприятный	17	17,7
Не может быть определен	27	28,1
Количество линий ХТ		
1	96	100,0
2	58	60,4

Динамика концентраций опухолевых маркеров		
Снижение	22	22,8
Стабилизация	1	1,1
Рост	3	3,2
Оценка невозможна	70	72,9
Сохранение повышенных уровней маркеров		
ХГ	2	2,1
АФП	16	16,7
ХГ и АФП	8	8,3
Оценка невозможна	70	72,9
Динамика размеров опухолевых узлов		
Уменьшение	46	47,9
Стабилизация	7	7,3
Рост	10	10,4
Оценка невозможна	29	34,4
Забрюшинные метастазы инвазируют окружающие структуры		
Да	28	29,1
Нет	68	70,9
Экстраретроперитонеальные метастазы до операции		
Да	21	21,9
Нет	75	78,1

ОФЭ – орхофуникулэктомия; АФП – альфа-фетопротеин; ХГ – хорионический гонадотропин; IGCCCG - International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

Во всех случаях была выполнена орхофуникулэктомия (в 5 (5,2%) – после завершения ХТ). Гистологическое строение первичной опухоли известно у 91 (95,8%) больного. Чистая семинома верифицирована в 5 (5,2%) препаратах пациентов с повышенным уровнем АФП, несеминома – в 84 (87,5%), некроз, индуцированный ХТ, - в 2 (2,1%) случаях. Среди несеминозных опухолей только тератома была выявлена у 11 (11,5%) больных, у 73 (65,7%) пациентов имели место злокачественные несеминомы. Элементы хориокарциномы выявлены в 23 (23,9%), эмбрионального рака – в 45 (46,9%), желточного мешка – в 18 (18,8%) препаратах. После орхофуникулэктомии всем больным проводилась ХТ первой линии, основанная на цисплатине, после которой ни в одном наблюдении не было

отмечено нормализации уровней АФП и/или ХГ. В 58 (60,4%) случаях проводилась ХТ второй линии.

После завершения ХТ у 87 (90,6%) пациентов имел место неполный маркерный и радиологический ответ, у 9 (9,4%) – прогрессирование опухолевого процесса. Детальная информация о динамике концентраций АФП и ХГ была доступна у 26 (27,1%) больных: снижение уровней опухолевых маркеров было зарегистрировано у 22 (22,8%), стабилизация – у 1 (1,1%), рост – у 3 (3,2%) пациентов. Средняя предоперационная концентрация АФП в группе составила 117,4 (1,2 - 1122,0) МЕ/мл, ХГ – 615,6 (0,0 – 13770,0) мМЕ/мл, ЛДГ – 401,7 (178 – 906) ЕД/л. Изолированное повышение уровня ХГ имело место у 2 (2,1%), АФП – у 16 (16,7%), ХГ и АФП – у 8 (8,3%) больных. В 70 (72,9%) случаях детализированные данные об уровнях маркеров отсутствуют.

У всех пациентов сохранялись радиологически определяемые проявления болезни после завершения ХТ. Одна локализация резидуальных метастазов имела место у 77 (80,2%), более одной – у 19 (19,8%) (две – у 14 (14,5%), три – у 4 (4,2%), четыре – у 1 (1,1%)) больных. У всех 96 (100,0%) пациентов определялись резидуальные ретроперитонеальные, у 21 (21,9%) – экстраретроперитонеальные опухолевые очаги (висцеральные - у 10 (10,4%), в нерегионарных лимфоузлах – у 10 (10,4%), местный рецидив в области культы семенного канатика – у 1 (1,1%)).

На фоне проводимого лечения динамика размеров забрюшинных метастазов была зарегистрирована у 63 (65,6%) пациентов. Уменьшение опухолевых очагов отмечено в 46 (47,9%), стабилизация – в 7 (7,3%), увеличение – в 10 (10,4%) случаях. Медиана предоперационных размеров резидуальных очагов составила 69,8 (13-220) мм. В 58 (60,4%) наблюдениях опухолевые массы охватывали аорту и нижнюю полую вену (НПВ). У 28 (29,2%) пациентов метастазы локализовались преимущественно парааортально, у 8 (8,3%) – паракавально, у 2 (2,1%) – аортокавально. В 34 (35,4%) наблюдениях метастазы распространялись на область почечной ножки, вовлекая почечные сосуды. У 28 (29,2%) больных опухоль инвазировала магистральные сосуды или их ветви, включая 1 (1,1%) пациента с формированием опухолевого венозного тромбоза НПВ. В 1 (1,1%) случае опухоль

подрастала к 12-перстной кишке. У 26 (27,1%) больных мочеточник проходил через опухолевый инфильтрат. Всем пациентам после завершения ХТ выполнено хирургическое удаление резидуальных опухолевых очагов: из забрюшинного пространства – 96 (100,0%), экстраретроперитонеальных – 8 (8,3%). Симультанно выполнено 2 (2,1%), последовательно – 6 (6,2%) операций. ЗЛАЭ производилась всем больным. Объем операции включал удаление опухолевых масс, ипсилатеральной гонадной вены, а также забрюшинной клетчатки от уровней ножек диафрагмы сверху до пересечения мочеточников с общими подвздошными артериями снизу; латеральными границами ЗЛАЭ являлись мочеточники. При распространении опухоли за пределы указанного трафарета границы лимфодиссекции расширяли. Для полного удаления всех опухолевых узлов в 27 (28,1%) случаях потребовалась резекция или перевязка магистральных сосудов и их ветвей, в 9 (9,4%) - резекция смежных органов (Таблица 2).

**Таблица 2 - Особенности хирургического лечения**

Особенности хирургического лечения	Количество больных (N 96)	
	N	%
Хирургический доступ для ЗЛАЭ		
Открытый	94	97,9
Лапароскопический	2	2,1
Резекция и перевязка магистральных сосудов и их ветвей во время ЗЛАЭ	27	28,1
Циркулярная резекция и протезирование аорты	4	4,2
Резекция почечной артерии	1	1,1
Резекция общей подвздошной артерии	3	3,2
Резекция общей подвздошной артерии, краевая	1	1,1
Резекция и протезирование общей подвздошной артерии	2	2,1
Перевязка нижней брыжеечной артерии	15	15,6
Резекция нижней полой вены	9	9,4
Краевая	7	7,2
Циркулярная, без протезирования	1	1,1
Циркулярная, с протезированием	1	1,1
Резекция почечной вены	2	2,1
Резекция смежных органов во время ЗЛАЭ	9	9,4

Панкреатодуоденальная резекция	1	1,1
Резекция 12-перстной кишки	1	1,1
Нефрэктомия	6	6,3
Гемиколэктомия слева	1	1,1
Резекция мочеточника	2	2,1
Удаление экстраретроперитонеальных метастазов	8	8,3
Надключичная и медиастинальная лимфаденэктомия	1	1,1
Надключичная лимфаденэктомия	3	3,1
Медиастинальная лимфаденэктомия	1	1,1
Резекция легкого	2	2,1
Резекция печени	1	1,1

ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия

ХТ после хирургического вмешательства проводилась 29 (30,2%) из 96 пациентов. Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных Таблицах EXCEL. Статистический анализ проводили при использовании блока программ “IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows”. Для оценки статистической значимости различий между количественными показателями вычисляли критерий t Стьюдента для нормально распределенных величин или непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров использовали точный критерий Фишера и  $\chi^2$  с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ . Взаимосвязь признаков оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости. Медиана наблюдения за пациентами составила 39,4 (1-284) месяца. ОВ рассчитывали от даты хирургического вмешательства до смерти от любой причины, СВ – от даты хирургического вмешательства до смерти от прогрессирования НГОЯ, БРВ - от даты радикального хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива, выживаемость без прогрессирования (БПВ) - от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации

прогрессирования НГОЯ. Выживаемость оценивали по методу Каплана-Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений непрерывных признаков строили ROC-кривые.

### Результаты исследования

Медиана операционного времени составила 210 (70-560) мин, медиана кровопотери - 800 (20-22 000) мл. Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 10 (10,6%) пациентов (1-2 степеней тяжести - 6 (6,3%), 3-5 степеней тяжести - 4 (4,3%)). Послеоперационная летальность равнялась 1,1%. В структуре послеоперационных осложнений доминировал парез кишечника (6 (6,2%)), который в 5 (5,1%) случаях был купирован консервативно, а в 1 (1,1%) наблюдении привел к развитию завершённой спаечной тонкокишечной непроходимости и послужил показанием к экстренной операции. У 1 (1,1%) пациента, подвергнутого ЗЛАЭ и панкреатодуоденальной резекции, развилась несостоятельность гепатикоеюноанастомоза, приведшая к развитию перитонита. Больному была выполнена повторная операция. Послеоперационный период осложнился тяжёлым сепсисом, приведшим к смерти пациента. У 1 (1,1%) больного в послеоперационном периоде развился хилезный асцит, в связи с чем была выполнена релапаротомия, перевязка лимфатических протоков, дренирование брюшинного пространства. В 1 (1,1%) случае у пациента, перенесшего массивную кровопотерю, послеоперационный период осложнился развитием полиорганной недостаточности. Проводилась интенсивная терапия, с эффектом. У 1 (1,1%) больного отмечено нагноение послеоперационной раны. Осложнение купировано консервативно. Частота повторных операций составила 3,1%. При длительном наблюдении у больных, подвергнутых резекции крупных сосудов, осложнений, ассоциированных с редукцией кровотока, не зарегистрировано. У пациентов, которым выполнялась резекция сосудов с протезированием, протезы функционируют адекватно.

Полное удаление забрюшинных масс удалось выполнить 80 (83,3%) пациентам. Факторами, прямо коррелировавшими с неполным удалением забрюшинных масс, являлись наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли ( $r=0,559$ ;  $p<0,0001$ ) и ХТ 2 линии в анамнезе ( $r=0,248$ ;  $p=0,015$ ). Во всех 8 случаях удаление экстраретроперитонеальных метастазов удалось выполнить радикально. Полное удаление всех определяемых опухолевых проявлений произведено 69 (71,9%) больным. Резидуальные опухоли после хирургического лечения сохранялись у 27 (28,1%), в том числе – в сочетании с повышенным уровнем опухолевых маркеров - у 13 (13,6%) пациентов. Послеоперационную ХТ получали 13 из 27 больных, при этом ни в одном наблюдении полного ответа зарегистрировано не было. Полный эффект комбинированного лечения был достигнут в 69 (71,9%) случаях, неполный – в 27 (28,1%) наблюдениях.

Гистологически забрюшинные массы были представлены некрозом и фиброзом в 25 (26,0%) и содержали элементы герминогенной опухоли – в 71 (74,0%) случае (тератома – 29 (30,2%), злокачественная несеминома – 42 (43,8%)). Выявлена сильная прямая взаимосвязь между сохранением злокачественных несеминозных компонентов в резидуальной забрюшинной опухоли и наличием хориокарциномы ( $r=0,300$ ;  $p=0,004$ ), а также отсутствием эмбрионального рака в первичной опухоли ( $r=-0,300$ ;  $p=0,004$ ), врастанием забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы ( $r=0,243$ ;  $p=0,017$ ) и проведением ХТ второй линии ( $r=0,413$ ;  $p<0,0001$ ). У 89 больных с известными значениями всех выделенных в корреляционном анализе неблагоприятных прогностических признаков выявлено достоверное увеличение частоты сохранения злокачественной несеминомы в остаточных забрюшинных массах с 27,3% при наличии 0-2 факторов риска до 73,5% при  $\geq 3$  факторов риска ( $p<0,0001$ ) (Таблица 3).

Удаленные экстраретроперитонеальные резидуальные массы были представлены фиброзом и некрозом в 3 (37,5%), тератомой – в 1 (12,5%), злокачественной несеминомой – в 4 (62,5%) случаях. У больного, подвергнутого удалению очагов двух локализаций, оба метастаза были некротизированы. В связи

с малым количеством наблюдений анализ факторов прогноза строения экстраретроперитонеальных опухолевых масс не проводился.

**Таблица 3** - Строение остаточных забрюшинных масс в зависимости от количества факторов риска, выделенных в корреляционном анализе

Злокачественная несеминома в остаточной опухоли	Больные	Количество факторов риска*		Всего
		0-2	3-4	
Нет	N	40	9	49
	%	72,7	26,5	55,1
Есть	N	15	25	40
	%	27,3	73,5	44,9
Итого	N	55	34	89
	%	100,0	100,0	100,0

\*факторы риска, включенные в анализ: есть хориокарцинома в опухоли яичка; нет эмбрионального рака в опухоли яичка; забрюшинные метастазы врастают в магистральные сосуды и/или окружающие органы; проводилась ХТ 2 линии.

\*\* $p < 0,0001$

Конкордантное строение забрюшинных и экстраретроперитонеальных очагов имело место у 4 (50,0%) больных (некроз – у 1, тератома – у 1, злокачественная несеминома – у 2). В 4 случаях метастазы разных локализаций имели различающуюся морфологическую структуру: во всех наблюдениях в забрюшинных массах была верифицирована тератома, при этом у 2 пациентов в нерегионарных лимфоузлах выявлен некроз, а у 2 – злокачественная несеминома.

Рецидивы зарегистрированы у 29 (42,0%) из 69 радикально оперированных пациентов, в среднем, через 21,8 (2-154) месяца после хирургического вмешательства. Изолированного повышения маркеров не отмечено ни в одном случае. Изолированный радиологически определяемый рецидив, не сопровождавшийся повышением АФП и ХГ, диагностирован в 9 (13,0%), сочетание определяемой опухоли и повышения маркеров – в 20 (29,0%) наблюдениях. Рецидив локализовался забрюшинно в области ЗЛАЭ в 8 (11,6%), за границами ЗЛАЭ – в 7 (10,1%), экстраретроперитонеально – в 14 (20,3%) случаях (включая сочетание незабрюшинного и забрюшинного рецидивов у 6 (8,7%) больных). Трём пациентам с изолированным рецидивом в забрюшинных

лимфоузлах выполнена повторная ЗЛАЭ. В 26 случаях назначалась ХТ, при этом полных ответов на лечение не зарегистрировано ни в одном наблюдении.

Прогрессирование имело место у 22 (84,6%) из 26 нерадикально оперированных больных, в среднем, - через 10 (1-112) месяцев после ЗЛАЭ. В 4 (15,4%) наблюдениях дальнейшего прогрессирования отмечено не было при медиане наблюдения 4,3 (1,5-38,3) месяца. При медиане наблюдения 39,4 месяца ОВ всех 96 больных составила 60,9%, СВ – 61,7%; БРВ радикально оперированных больных достигла 65,2%, БПВ пациентов, подвергнутых нерадикальной операции, - 35,9%. В однофакторном анализе отмечено неблагоприятное влияние на ОВ таких признаков, как выполнение ЗЛАЭ после ХТ 2 линии ( $p < 0,0001$ ), сохранение повышенного уровня ХГ до операции ( $p 0,041$ ), наличие экстраретроперитонеальных метастазов перед хирургическим вмешательством ( $p 0,033$ ), неполное удаление всех остаточных опухолей ( $p < 0,0001$ ), сохранение жизнеспособной злокачественной несеминомы в забрюшинном пространстве ( $p 0,028$ ) и повышенные опухолевые маркеры после операции независимо от вида маркера ( $p 0,016$ ) (Таблица 4).

**Таблица 4 - Факторы прогноза общей выживаемости**

Фактор	Медиана ОВ ± ст. ошибка, месяцы	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ	
		Р	ОШ (95% ДИ: НГ-ВГ)	Значимость
Число линий химиотерапии Одна Две	НД 33,4±11,9	<0,0001	4,667 (1,987-10,961)	0,001
Повышение уровней маркеров до ЗЛАЭ Только АФП ХГ или АФП и ХГ	НД 33,4±17,0	0,041	1,058 (0,086-13,024)	0,965
Экстраретроперитонеальные метастазы до ЗЛАЭ Нет Да	НД 34,4±16,0	0,033	1,567 (0,660-3,724)	0,309

Полное удаление всех опухолевых очагов	НД	<0,0001	4,445 (1,813-10,899)	0,001
Да	15,9±2,6			
Нет				
Забрюшинные ткани	НД	<0,0001	3,081 (1,178-8,055)	0,022
Некроз или тератома	25,6±11,1			
Злокачественная несеминома				
Повышение маркеров после операции		0,016 <sup>a</sup>	7,383	0,200
Нет	44,4±13,8			
Да	15,7±1,1		(0,348-	
АФП	14,0±10,7		156,671)	
ХГ	14,2±5,7			
АФП и ХГ	17,9±0,0			
АХТ*				
Нет	НД	0,519	-	-
Да	66,2±26,2			
Послеоперационная ХТ**				
Нет	33,4±13,9	0,006	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>

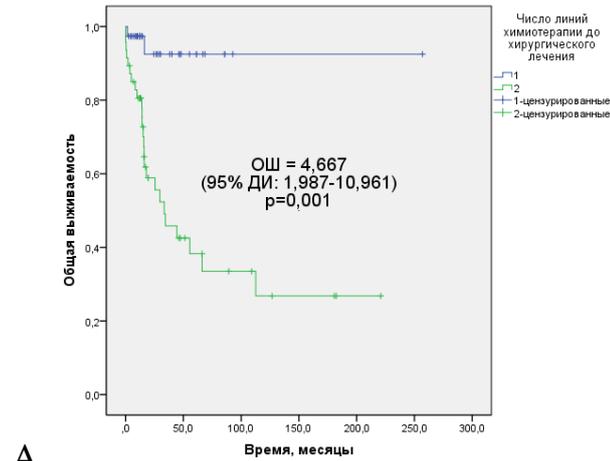
ХТ – химиотерапия; АФП – альфа-фетопротеин; ХГ – хорионический гонадотропин; ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия; НД – не достигнута; ОВ – общая выживаемость; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительные интервалы; НГ – нижняя граница; ВГ – верхняя граница.

\*рассчитано для больных со злокачественной несеминомой в остаточной опухоли после радикальной операции. \*\*после нерадикальной операции.

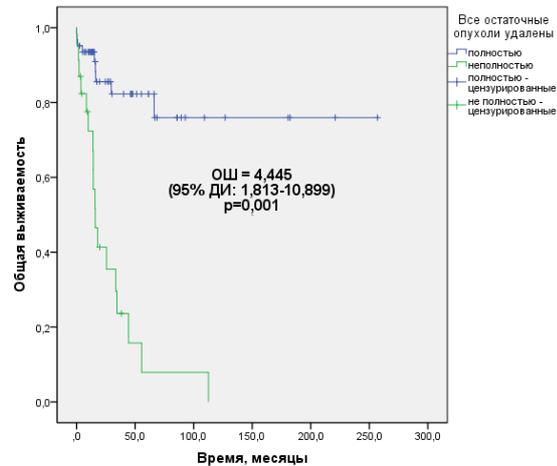
<sup>a</sup>между пациентами с любыми повышенными и не повышенными маркерами.

<sup>b</sup>не включен в многофакторный анализ как признак, взаимосвязанный с радикальностью операции.

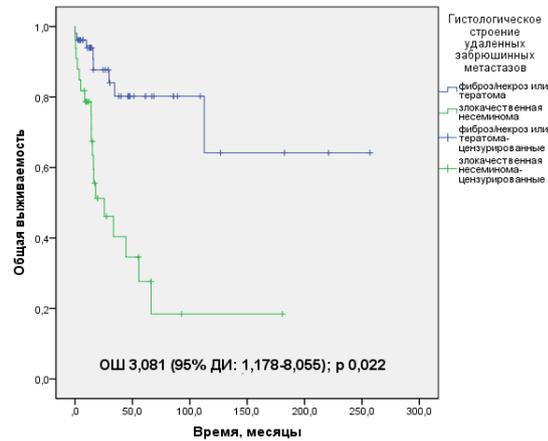
Проведение послеоперационной ХТ нерадикально оперированным пациентам и адьювантной ХТ больным со злокачественной несеминомой в остаточных массах (n 16) на ОВ не влияло. В многофакторном анализе подтверждено независимое влияние на ОВ выполнения ЗЛАЭ после ХТ 2 линии (ОШ 4,667 (95% ДИ: 1,987-10,961)), наличия злокачественной несеминомы в резидуальных забрюшинных опухолевых массах (ОШ 3,081 (95% ДИ: 1,178-8,055)) и неполного удаления всех резидуальных опухолей после ХТ (ОШ 4,445 (95% ДИ:1,813-10,899)) (Рисунок 1).



А.



Б.



В.

**Рисунок 1** - Общая выживаемость больных распространенными НГОЯ с неполным маркерным ответом на ХТ, подвергнутых хирургическому удалению резидуальных опухолей, в зависимости от А. числе линий ХТ; Б. радикальности хирургического вмешательства; В. строения удаленных забрюшинных опухолей

В однофакторном анализе выявлено значимое снижение БРВ у пациентов, получавших ХТ 2 линии до хирургического вмешательства (с 80,0% до

48,4%, соответственно,  $p = 0,003$ ), и у больных, имевших элементы злокачественной несеминомы в операционных образцах (с 78,9% до 23,0%, соответственно,  $p < 0,0001$ ). Независимым фактором риска БРВ являлись жизнеспособные клетки рака в ретроперитонеальных метастазах (ОШ 4,620 (95% ДИ: 1,586-13,456);  $p = 0,005$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Забрюшинные лимфоузлы, удаленные у больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ, имеют гистологическое строение жизнеспособной злокачественной несеминомы в 43,8%, тератомы – в 30,2% и представлены некрозом и/или фиброзом в 26,0% случаев.

2. Факторами риска выявления жизнеспособной злокачественной несеминомы в забрюшинных лимфоузлах у больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ являются: наличие хориокарциномы ( $r = 0,300$ ;  $p = 0,004$ ) и отсутствие эмбрионального рака в опухоли яичка ( $r = -0,300$ ;  $p = 0,004$ ), врастание забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы ( $r = 0,243$ ;  $p = 0,017$ ), проведение ХТ 2 линии ( $r = 0,413$ ;  $p < 0,0001$ ) Частота выявления злокачественной несеминомы составляет 27,3% при наличии 0-2 факторов риска и 73,5% при наличии  $\geq 3$  факторов риска ( $p < 0,0001$ ).

3. Полное удаление всех определяемых опухолевых масс из забрюшинного пространства технически осуществимо у 83,3% больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ. Факторами, прямо коррелирующими с нерадикальным удалением ретроперитонеальных метастазов, являются: наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли ( $r = 0,559$ ;  $p < 0,0001$ ) и ХТ 2 линии ( $r = 0,248$ ;  $p = 0,015$ ).

4. ЗЛАЭ у больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ ассоциирована с приемлемой медианой кровопотери (800 мл), низкой частотой осложнений 3-4 степеней тяжести (3,2%) и летальностью (1,1%).

5. Рецидивы развиваются у 42,0% больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ, подвергнутых ЗЛАЭ, в среднем, через 21,8 месяца после хирургического вмешательства, при этом в 13,0% наблюдений

имеет место только радиологическое прогрессирование без серологических признаков рецидива. Частота местных рецидивов в зоне операции равна 11,6%.

6. Тридцати-девятимесячная ОВ оперированных больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ составляет 60,9%, СВ – 61,7%; 44-месячная БРВ пациентов, подвергнутых радикальной операции, - 65,2%, 22-месячная БПВ больных, перенесших нерадикальное хирургическое вмешательство, - 35,9%. Независимыми факторами риска ОВ являются: ХТ 2 линии (ОШ 4,667 (95% ДИ: 1,987-10,961)), злокачественная несеминома в резидуальных забрюшинных метастазах (ОШ 3,081 (95% ДИ: 1,178-8,055)) и неполное удаление всех резидуальных опухолей после ХТ (ОШ 4,445 (95% ДИ:1,813-10,899)). Независимый фактор риска БРВ – жизнеспособные клетки рака в ретроперитонеальных метастазах (ОШ 4,620 (95% ДИ: 1,586-13,456);  $p=0,005$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. ЗЛАЭ после ХТ может рассматриваться как допустимая лечебная опция у отобранных больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ, у которых имеется техническая возможность полного удаления всех радиологически определяемых опухолевых очагов.

2. Критериями отбора кандидатов для ЗЛАЭ могут служить: проведение только 1 линии ХТ, отсутствие хориокарциномы в первичной опухоли, а также повышенного уровня ХГ и неудалимых экстраретроперитонеальных метастазов перед планируемым хирургическим вмешательством.

3. Резекция инфильтрированных опухолью магистральных сосудов и соседних органов для радикального завершения постхимиотерапевтической ЗЛАЭ у больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ является обоснованной и безопасной.

4. Больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ и несколькими локализациями резидуальных метастазов, исчерпавших

возможности системной противоопухолевой терапии, следует рассматривать как кандидатов для симультанного или последовательного удаления всех определяющихся опухолевых очагов.

5. Рутинное назначение ХТ больным распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на дооперационную ХТ после нерадикальной ЗЛАЭ и/или при выявлении злокачественной несеминомы в удаленных тканях не показано. Вопрос о назначении послеоперационной системной противоопухолевой терапии должен решаться индивидуально.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Волкова, М.И. Строение резидуальных метастазов у больных распространенными несеминомыми герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию / М.И. Волкова, **Г.А. Аракелян**, А.В. Климов, И.А. Файнштейн, Ю.С. Сергеев, М.Ю. Федянин, А.А. Румянцев, А.А. Трякин, А.С. Тюляндин, В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди // Онкоурология. — 2022. — Т.18, №1. — С 112 - 120.

2. Матвеев, В.Б. Результаты забрюшинной лимфаденэктомии у больных распространенными несеминомыми герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, **Г.А. Аракелян**, И.А. Файнштейн, Ю.С. Сергеев, М.Ю. Федянин, А.А. Румянцев, А.А. Трякин, А.С. Тюляндин // Злокачественные опухоли. — 2021. — Т.11, №2. — С 27 - 37.