

**Федеральное государственное образовательное учреждение высшего
образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет)
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Волкова Мария Игоревна

Москва 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	26
2.1 Характеристика пациентов	26
2.2 Лечение больных распространенными несеминовыми герминогенными опухольями яичка	30
2.3 Особенности хирургического лечения больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с неполным маркерным ответом на химиотерапию	36
2.4 Методы статистической обработки данных.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	50
3.1 Непосредственные результаты	50
3.2 Онкологические результаты	53
3.2.1 Эффект комбинированного лечения	53
3.2.2 Гистологическое заключение	55
3.2.3 Рецидивы и прогрессирование	58
3.2.4 Выживаемость	60
ГЛАВА 4. ДИСКУССИЯ	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Классификация TNM рака яичка	115
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Группа прогноза по IGCCCG	117
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Классификация хирургических осложнений Clavien- Dindo	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её 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. Пятилетняя выживаемость оперированных больных колеблется от 33% до 75% [145,96,21,20,49].

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 несеминовыми 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 несеминовыми 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 несеминовыми 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 несеминовыми 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.

Научная новизна

Впервые в отечественной литературе на репрезентативной выборке изучены результаты ЗЛАЭ у больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим эффектом после химиотерапии. Выявлено, что удаленные забрюшинные лимфоузлы 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 являются: наличие хориокарциномы и отсутствие эмбрионального рака в опухоли яичка, врастание забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы, а также проведение ХТ 2 линии. Отмечено, что полное удаление всех определяемых опухолевых масс из забрюшинного пространства технически

осуществимо у 83,3% больных, при этом факторами риска нерадикального вмешательства являются наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли и ХТ 2 линии. Доказано, что ЗЛАЭ у больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ ассоциирована с низкой частотой осложнений 3-4 степеней тяжести (3,2%) и летальностью (1,1%). Выявлено, что рецидивы развиваются у 42,0% радикально оперированных больных, в среднем, через 21,8 месяца после хирургического вмешательства, при этом частота местных рецидивов в зоне операции равна 11,6%. Тридцати-девятимесячная общая выживаемость (ОВ) оперированных больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ составляет 60,9%, 44-месячная безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов, подвергнутых радикальной операции, - 65,2%. Выявлено, что 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); $p=0,005$).

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Практическая значимость исследования отражена в практических рекомендациях.

Методология и методы 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 цисплатине. 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”.

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 73,5% при наличии ≥ 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%.

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); $p=0,005$).

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.

Соответствие диссертации паспорту научной 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативная выборка, достаточный для анализа непосредственных и отдаленных онкологических результатов период наблюдения за больными,

детальный анализ исходов лечения, наряду с применением адекватных методов статистической обработки данных, свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Описанная в исследовании методика ЗЛАЭ у больных распространенными НГОЯ с неполным маркерным и радиологическим ответом на ХТ апробирована и внедрена в практику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Яичко является наиболее распространенной первичной локализацией герминогенных опухолей. Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) составляют лишь 1% всех злокачественных опухолей у мужчин и 5% новообразований мужской мочеполовой системы [74,92,2,12,15,49,56]. Тем не менее, в мужской популяции в возрасте от 24 до 30 лет ГОЯ являются наиболее частыми злокачественными опухолями [1,2,25,20,17,18,5].

Герминогенные опухоли представлены пятью основными типами клеток: семинома, опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хорионкарцинома и тератома. Около половины герминогенных опухолей содержит более одного типа клеток. Для клинициста наиболее важным является разделение всех ГОЯ на семиномы и несеминомы, что существенно влияет на выбор тактики лечения [3,9,18,35,10,43,16].

ГОЯ отличаются ранним метастазированием. Чаще всего поражаются забрюшинные лимфатические узлы, являющиеся регионарными, и легкие; затем, в порядке уменьшения частоты, - печень, медиастинальные лимфатические узлы, головной мозг, почки [82,120,96,149,7,42,14,38,51,57].

Основным путем метастазирования большинства герминогенных опухолей яичка, за исключением хорионкарциномы, является лимфогенный. Отводящие лимфатические сосуды, собирающие лимфу из внутриорганной лимфатической системы яичка, представленные 3-8 стволами, сопровождают яичковые сосуды в составе семенного канатика на всем протяжении. Регионарные лимфоузлы первого порядка, дренирующие правое яичко, располагаются на передней поверхности нижней полой вены либо по ее правой или левой полуокружности, на уровне отхождения яичковой или нижней брыжеечной артерии. Регионарные лимфатические узлы первого порядка для левого яичка располагаются преимущественно на уровне яичковой артерии слева или спереди от аорты, реже - на уровне нижней брыжеечной артерии. Лимфатические узлы второго и следующего порядков, как правого, так и левого яичек располагаются

преимущественно на аорте на уровне яичковых артерий. Из лимфоузлов первого порядка опухолевые клетки могут распространяться краниально - в лимфатические узлы средостения, левой надключичной области и, через грудной проток, в кровеносную систему. При блокировании лимфоузлов первого порядка и невозможности дальнейшего антеградного распространения, опухолевые клетки с ретроградным током лимфы переносятся каудально, оседая в подвздошных и бифуркационных лимфоузлах. Кроме того, вышеуказанные лимфоузлы могут поражаться первично, так как в месте пересечения яичковых сосудов с мочеточником часть лимфатических стволов отклоняется медиально и впадает в забрюшинные лимфатические узлы на этом уровне. Как правило, при опухолях яичка поражаются ипсилатеральные лимфатические узлы. Однако наблюдается перекрестное и билатеральное метастазирование, обусловленное наличием анастомозов между лимфатическими сосудами обеих сторон на уровне почечных сосудов [126,41,6,26,39,48,45,53,4]. По данным Sheinfeld (1998), лимфатические сосуды чаще переходят справа налево, и перекрестное метастазирование более характерно для опухолей правого яичка [70,115,136,137,13,36,150]. Паховые лимфатические узлы поражаются при проращении опухолью белочной оболочки или придатка яичка. Возможно ретроградное распространение клеток в паховые лимфоузлы. Кроме того, после операций в пахово-мошоночной области лимфоотток извращается и, в подобном случае, по классификации TNM, паховые лимфоузлы считаются регионарными [117,145,24,28,44,50,52].

Более чем в 90% случаев метастазы имеют гистологическое строение, идентичное первичной опухоли. Каждый тип клеток, представленный в новообразовании яичка, способен к инвазии и метастазированию. В 10% случаев строение метастазов отличается от первичной опухоли, что свидетельствует о недостаточно тщательно выполненном гистологическом исследовании новообразования яичка, не выявившем соответствующие элементы [78,119,104,111,133,141,29].

Клиническая картина ГОЯ складывается из симптомов первичной опухоли и метастазов. Стандартом первичной диагностики является выявление и оценка

распространенности первичной опухоли при физикальном обследовании и ультразвуковом исследовании (УЗИ), а также исследование зон потенциального метастазирования (забрюшинное пространство, органы брюшной и грудной полостей, малого таза, надключичные области, шея и, по показаниям, - головной мозг). Важным компонентом первичного диагностического поиска, а также контроля эффективности лечения и динамического наблюдения за пациентами с ГОЯ является определение уровней опухолевых маркеров сыворотки крови: АФП, ХГ и ЛДГ [81,87,95,27,37,39].

АФП - гликопротеин с периодом полураспада 5-7 дней, источником которого у больных ГОЯ являются элементы опухоли желточного мешка. ХГ - гликопротеин с периодом полураспада 12-36 часов, который в ГОЯ синтезируется элементами хориокарциномы или гигантскими клетками синцитиотрофобласта. ЛДГ - фермент с периодом полужизни 24 часа, вырабатываемый гладкой, поперечнополосатой и сердечной мышцами, а также рядом других тканей. Чувствительность и специфичность этого маркера при раке яичка невысока, поэтому уровень ЛДГ используется, в основном, для прогнозирования течения заболевания. Чистая семинома является опухолью, не продуцирующей АФП; повышение уровня данного маркера может наблюдаться при метастазах в печени. Эскалация концентрации ХГ ≤ 200 нг/мл может наблюдаться при семиномах ГОЯ за счет присутствия в опухоли гигантских клеток синцитиотрофобласта. Более высокие уровни ХГ свидетельствуют о наличии несеминозного компонента [64,88,93,120,138,40,54]. Уровень опухолевых маркеров должен определяться у всех пациентов с новообразованиями яичка до лечения, через 7-10 дней после орхофуникулэктомии (ОФЭ), а также в процессе лечения и динамического наблюдения.

ОФЭ является обязательной лечебно-диагностической процедурой, позволяющей не только удалить первичную опухоль, но и получить образцы опухоли для патоморфологического исследования.

Стадирование ГОЯ производится по системе TNM (Приложение А) [145,32,22]. Для оценки прогноза течения заболевания и стандартизации лечебных

подходов при герминогенных опухолях применяется шкала International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (Приложение Б), учитывающая строение и первичную локализацию опухоли, уровни АФП, ХГ и ЛДГ, а также локализацию метастазов [93,134,135,145,22].

ГОЯ, уникально чувствительные к химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ) являются «моделью излечимой опухоли» [81]. Следует отметить, что не все элементы герминогенных опухолей имеют сопоставимую чувствительность к консервативным методам лечения. Так, тератома является химиорезистентной и, так же, как и другие несеминомы, - радиорезистентной. Напротив, семинома обладает высокой чувствительностью к ХТ и ЛТ.

В настоящее время на основании большой доказательной базы разработан риск-адаптированный подход к лечению ГОЯ. Выбор лечебной тактики определяется группой прогноза IGCCCG. При I стадии ГОЯ стандартом является выполнение ОФЭ. При несеминозных ГОЯ (НГОЯ) I стадии с лимфоваскулярной инвазией показана адъювантная ХТ (АХТ) (1 цикл ХТ в режиме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин)). При чистой семиноме I стадии возможно динамическое наблюдение или АХТ (1 цикл терапии карбоплатином) или адъювантная ЛТ.

Стандартным подходом к лечению диссеминированных форм ГОЯ после удаления первичной опухоли является проведение индукционной комбинированной ХТ, основанной на цисплатине. В группе хорошего прогноза IGCCCG допустимо назначение 3 циклов ХТ в режиме ВЕР или 4 циклов ХТ по схеме ЕР (этопозид, цисплатин). В группах промежуточного и плохого прогноза проводится 4 курса ХТ в режиме ВЕР. При метастазах в головном мозге альтернативой ВЕР служит схема РЕІ (цисплатин, этопозид, ифосфамид). Индукционная ХТ позволяет достичь полного эффекта у 70—80% больных.

В 20—30% случаев после ХТ сохраняются резидуальные опухолевые массы, как правило, локализующиеся в забрюшинном пространстве [82,113,96,149,42,14,38,51,57]. Наличие остаточной опухоли расценивается как неполный радиологический эффект индукционной ХТ. Пациенты с резидуальной семиномой <3 см и остаточными массами ≥ 3 см, не накапливающими трейсер при

позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, являются кандидатами для динамического наблюдения. Резидуальная семинома ≥ 3 см, накапливающая трейсер, является показанием к хирургическому лечению. Больным НГОЯ с неполным радиологическим ответом (остаточная опухоль ≥ 1 см) и нормализовавшимися уровнями опухолевых маркеров необходимо выполнять удаление остаточных опухолевых масс для снижения риска рецидива заболевания. В доминирующем проценте случаев резидуальные опухоли локализируются в забрюшинном пространстве, и пациентам выполняется забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ); гораздо реже показаны медиастинальные, шейно-надключичные лимфодиссекции, резекции легких и печени. В большинстве серий наблюдений резидуальная опухоль, удаленная во время ЗЛАЭ, имеет строение тератомы в 64-67% и некроза – в 27-31%; жизнеспособные клетки рака выявляются лишь в 2-9% образцов. Очаги разных локализаций имеют разное строение у 20-30% пациентов [60,65,101,140,32,34,54]. В настоящее время нет радиологических методов, способных отличить жизнеспособную НГОЯ от некроза, что является основанием для хирургического удаления всех определяемых резидуальных опухолей [125]

Сохранение повышенных концентраций опухолевых маркеров после индукционной ХТ, основанной на цисплатине, обычно расценивается как противопоказание к хирургическому лечению из-за высокого риска сохранения в остаточных массах элементов персистирующей жизнеспособной злокачественной несеминомы. Удаление резидуальной опухоли в подобных случаях не приводит к излечению пациентов. В связи с этим больным с положительными опухолевыми маркерами назначается ХТ 2 линии, также называемая в ряде источников «спасительной ХТ». Режимом выбора ХТ 2 линии является Т1Р (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин), в качестве альтернативы применяются схемы Ve1Р (винбластин, ифосфамид, цисплатин) или PE1. Спасительная ХТ позволяет добиться полного эффекта у 50% пациентов с семиномами и обеспечить нормализацию маркеров с дальнейшим уменьшением опухолевых масс в 25-70% случаев НГОЯ [73,81,98,132,135,137,47,46,50]. Частота выявления

жизнеспособных клеток рака в операционном материале, полученном после 2 линии ХТ, достигает 50% [87,101]. Поэтому ЗЛАЭ рекомендуется всем пациентам, перенесшим 2 линию ХТ, независимо от размеров остаточных масс даже при нормальных уровнях АФП и ХГ. Даже при использовании данного подхода отдаленные результаты лечения оставляют желать лучшего: 5-летняя ОВ у больных с неполным маркерным ответом на индукционную ХТ составляет 15-40% [59,97,100,110,120,144,23].

По мнению ряда исследователей, у тщательно отобранных пациентов попытка хирургического лечения диссеминированных НГОЯ с повышенным уровнем опухолевых маркеров может иметь преимущество по сравнению с ХТ. В качестве названия ЗЛАЭ, выполняемой после индукционной или спасительной химиотерапии на фоне повышенных или растущих концентраций АФП и/или ХГ, Donohue J.P. был предложен термин «ЗЛАЭ отчаяния», часто применяемый в зарубежной литературе [цит. по: 8]. В немногочисленных ретроспективных исследованиях продемонстрированы обнадеживающие результаты ЗЛАЭ у больных НГОЯ с положительными маркерами после ХТ (Таблица 1) [63,77,86,80,59,99,123,127,132,148].

У популяции больных с неполным маркерным эффектом ХТ частота сохранения элементов жизнеспособного герминогенного рака в остаточных забрюшинных опухолевых массах достигает 40-81% (Таблица 1) [63,77,86,80,59,99,123,127,132,148]. В наибольшей опубликованной серии наблюдений (n 114) жизнеспособная злокачественная несеминома после ЗЛАЭ отчаяния была верифицирована в 53,5% препаратов [62,75,29,31,30]. Несмотря на повышение уровней опухолевых маркеров, гистологическое исследование выявляет тератому у 7-47% больных с положительными АФП и/или ХГ после ХТ, еще у 6-27,6% пациентов обнаруживается только некроз (Таблица 1) [63,77,86,80,59,99,123,127,132,148]. Наиболее резонным объяснением отсутствия жизнеспособной злокачественной несеминомы при повышенных концентрациях опухолевых маркеров является недостаточно тщательное гистологическое исследование, не обнаружившее элементов рака в удаленном материале. Тем не

менее, альтернативной гипотезой является ложноположительный результат оценки уровня ХГ, обусловленный употреблением марихуаны или за счет перекрестной реакции с ЛДГ; ложноположительный тест на АФП может иметь место при печеночной дисфункции. Оригинальное объяснение повышения маркеров у пациентов с тератомой в удаленных препаратах предложили Van der Gaast A. et al. (1991) [143] и Beck S. et al. (2004) [69]. По мнению исследователей, утечка жидкости, содержащей АФП, из кистозных компонентов тератомы после ХТ может обуславливать предоперационное повышение уровня данного маркера в сыворотке крови.

Таблица 1 - Основные опубликованные результаты хирургического лечения больных диссеминированными несеминомными герминогенными опухолями яичка, не достигших полного маркерного ответа на химиотерапию

Автор, год	N	Строение удаленных узлов, %			Медиана наблюдения, годы	СВ или ОВ, %
		Тератом а	Некро з	Жизнеспособна я злокачественна я герминогенная опухоль		
Wood J., 1992	15	7	13	80	3-127 месяцев	73,3
Murphy B., 1993	48	-	-	-	3,8	33,3
Eastham J., 1994	16	13	6	81	6,1	37
Coogan L., 1997	15	47	13	40	2,9	80
Ravi R., 1998	30	26,7	27.6	46,7	4,8	57
Albers P., 2000	30	11	25	64	11	57
Beck S., 2005	114	34,2	12.3	53,5	6	53.9
Habuchi T., 2003	24	17	8	75	6,2	42
Ong T., 2008	48	25	17	58	4,3	69

СВ – специфическая выживаемость; ОВ – общая выживаемость

В серии наблюдений Beck S. (2005) факторами, позволяющими прогнозировать наличие тератомы или некроза в удаленных тканях, являлись снижающиеся концентрации опухолевых маркеров, низкий уровень ХГ и проведение только 1 линии ХТ [63].

Опубликованные исследования, направленные на изучение лечебного эффекта ЗЛАЭ отчаяния у больных с неполным маркерным ответом после ХТ, продемонстрировали показатели отдаленной выживаемости, которые колеблются от 33% до 75% [63,77,86,80,59,99,123,127,132,148].

Wood J. et al. (1992) выполнили удаление остаточных опухолей 15 больным диссеминированными НГОЯ с сохраняющимися положительными маркерами после индукционной или спасительной ХТ, основанной на цисплатине. При наблюдении от 3 до 127 месяцев полная ремиссия была достигнута у 11 из 15 больных, включая 7 пациентов, не получавших, и 4 – получавших АХТ [148].

Murphy V. et al. (1993) провели ретроспективный анализ данных 48 больных с позитивными опухолевыми маркерами после индукционной ХТ, подвергнутых удалению резидуальных несемином в объеме ЗЛАЭ (n 33), медиастинальной лимфодиссекции (n 6) или мультиорганной резекции (n 9). Радикальное удаление всех опухолевых очагов удалось выполнить в 38 (79%) случаях, при этом опухолевые маркеры нормализовались у 60% больных. При медиане наблюдения 46 (31-89) месяцев 10 (21%) пациентов живы без признаков болезни, не получив дополнительного лечения; 6 (13%) больных живы без признаков болезни после лечения рецидива (хирургического – n 4, высокодозной ХТ с аутооттрансплантацией костного мозга – n 2) [123].

Eastham J. et al. (1994) выполнили хирургическое удаление всех радиологически определяемых остаточных опухолевых масс 16 больным диссеминированными НГОЯ с сохранением повышенных уровней АФП или ХГ после индукционной или спасительной ХТ. Десяти пациентам произведена ЗЛАЭ, шести – ЗЛАЭ в сочетании с резекцией других органов (4 – легких, 2 – печени). Послеоперационных смертей не зарегистрировано. Шесть (37%) больных живы в течение, в среднем, 74 (20-145) месяцев, 5 (31%) из них - с метастазами в

забрюшинных лимфоузлах. Десять (63%) пациентов умерли от прогрессирования, в среднем, через 8 (5-21) месяцев после хирургического лечения [86].

Coogan L. et al. (1997) опубликовали результаты ЗЛАЭ, выполненной после индукционной ХТ, основанной на цисплатине, 15 больным диссеминированными НГОЯ с сохраняющимися положительными опухолевыми маркерами (АФП – 12, ХГ – 3 пациента). Рост концентраций опухолевых маркеров до операции имел место в 7 (47%) случаях. Гистологически удаленные опухоли имели строение тератомы в 7 (47%), некроза – в 2 (13%) и рака – в 6 (40%) препаратах. Пяти больным с жизнеспособной злокачественной несеминомой назначалась АХТ. Все пациенты с тератомой живы без признаков болезни, в среднем, в течение 35 месяцев; оба больных с некрозом живы без признаков болезни в течение 10 и 42 месяцев; из 6 пациентов с жизнеспособным раком 3 живы (2 - без признаков болезни) и 3 умерли от прогрессирования [80].

Ravi R. et al. (1998) произвели ЗЛАЭ 107 больным НГОЯ с неполным эффектом индукционной ХТ, основанной на цисплатине, включая 30 пациентов с сохранением положительных уровней опухолевых маркеров (только АФП – 20, только ХГ – 7, АФП и ХГ – 3). В большинстве случаев при неполном маркерном ответе на ХТ имели место метастазы в забрюшинных лимфоузлах (n 25), в 4 случаях сохранялись увеличенные нерегионарные лимфоузлы, в 1 – метастазы в легких. Полное удаление всех остаточных масс удалось выполнить 77% из 30 больных. В большинстве препаратов, полученных у маркер-позитивных пациентов, был обнаружен рак (46%); тератома (27%) и некроз (27%) выявлялись реже. При медиане наблюдения 57 (2-150) месяцев 17 (57%) из 30 больных, подвергнутых ЗЛАЭ отчаяния, живы без признаков болезни, включая 13 пациентов, не получавших дальнейшего лечения, и 4 больных, которым проводилась АХТ (n 3) или высокодозная ХТ с аутотрансплантацией костного мозга. По мнению авторов, эти результаты сопоставимы с данными, полученными в когорте с отрицательными маркерами до операции (71 (92%) из 77) [132].

Albers P. et al. (2000) опубликовали результаты хирургического лечения 30 больных НГОЯ с неполным радиологическим и маркерным ответом после ХТ.

Большинство пациентов исходно относилось к группе плохого прогноза IGCCCG и имело эмбриональный рак в качестве доминирующего в опухоли гистологического компонента. Частота выявления тератомы и жизнеспособных клеток рака в удаленных массах была неожиданно низкой и составила 64% и 11% соответственно. При медиане наблюдения 120 (1-228) месяцев 17 (57%) из 30 пациентов оставались живы без признаков болезни. Факторов риска ОВ выделить не удалось [59].

Nabuchi T. et al. (2003) выполнили удаление резидуальных несемином при неполном маркерном эффекте ХТ первой (n 9) и последующих (n 15) линий 24 больным, из которых первичная опухоль локализовалась в яичке в 21 случае. ЗЛАЭ производилась 18, удаление очагов других локализаций (медиастинальные лимфоузлы, легкие, надпочечник) – 6 пациентам. Гистологически резидуальные массы были представлены жизнеспособными клетками рака у большинства (75%) больных; некроз выявлен в 8%, тератома – в 17% образцов. АХТ проводилась 2 пациентам. При медиане наблюдения 74 (24-207) месяца 10 (42%) больных оставались живы без признаков болезни [99]

Beck S. et al. (2005) консолидировали более чем 20-летний опыт Indiana University и опубликовали данные ЗЛАЭ отчаяния у 114 больных диссеминированными НГОЯ с положительными опухолевыми маркерами после ХТ 1 линии (n 50) или 2 линии (n 64). К настоящему времени это наибольшая из известных нам описанных серий наблюдений. Жизнеспособные клетки рака были обнаружены в 53,3% образцов, тератома была верифицирована в 34% и некроз – в 12,3% препаратов. Пятилетняя ОВ составила 53,9%. Значимое снижение выживаемости отмечено у больных с жизнеспособной злокачественной НГОЯ в удаленных тканях (31%) по сравнению с тератомой (77%) и некрозом (85%) [63].

Дальнейший опыт ЗЛАЭ отчаяния, выполненных в Indiana University, частично отражен в публикации Cary C. et al. (2015), проанализировавших результаты всех ЗЛАЭ после высокодозной ХТ с аутотрансплантацией костного мозга (n 92), включая 39 (42%) пациентов с сохранением положительных уровней маркеров до операции. Высокодозная ХТ применялась в качестве 1 линии

спасительного лечения в 76%, 2 и 3 линий – в 24% наблюдений. Гистологически удаленные опухолевые массы содержали жизнеспособные клетки злокачественной герминогенной опухоли в 38%, тератому – в 34%, некроз – в 26% препаратов; при этом в образцах тканей пациентов, подвергнутых ЗЛАЭ при нормальных уровнях маркеров, частота выявления рака была ниже (20%). Пятилетняя ОВ всей когорты больных составила 70%. Ожидается, фактором риска ОВ является повышенный уровень маркеров до ЗЛАЭ [79].

Ong T. et al. (2008) опубликовали результаты 48 ЗЛАЭ, выполненных больным НГОЯ с неполным маркерным ответом на ХТ. В удаленных препаратах ожидается доминировали жизнеспособные клетки злокачественной герминогенной опухоли (58%), в то время как тератома (25%) и некроз (17%) выявлялись реже. Пятилетняя ОВ достигла 69% [127].

Большинство авторов подчеркивает необходимость полного удаления всех резидуальных опухолевых очагов для достижения оптимальных результатов комбинированного лечения [127,132]. Технически выполнение радикального вмешательства представляет собой непростую задачу: полное удаление всех опухолей удается произвести 77-90% пациентов [127,132]. Нередко для осуществления резекционного этапа ЗЛАЭ в радикальном объеме требуется не только полная двухсторонняя ЗЛАЭ без сохранения симпатических волокон, но и резекция магистральных сосудов, а также вовлеченных в опухолевый процесс органов, включая почку и ободочную кишку [132].

Стандартной тактики лечения пациентов с множественными локализациями резидуальных опухолей при неполном маркерном эффекте не существует. В некоторых клиниках накоплен опыт симультанных и последовательных вмешательств у больных с забрюшинными метастазами и экстраретроперитонеальными очагами. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) располагает успешным опытом выполнения 18 ЗЛАЭ в сочетании с медиастинальной лимфодиссекцией [72]. Fadel E. et al. (2000) опубликовали результаты 18 симультанных забрюшинных и медиастинальных лимфаденэктомий, в том числе – у 4 пациентов с повышенными опухолевыми

маркерами. В 3 из 4 случаев операция была выполнена радикально. Пациент с резидуальной опухолью после хирургического вмешательства получал АХТ и умер от прогрессирования НГОЯ. Трое радикально оперированных пациентов живы без признаков болезни (один – после спасительной ХТ, проведенной после развития метастаза в печени) [91].

Многие исследователи отметили влияние на онкологические результаты ЗЛАЭ отчаяния ряда факторов. По мнению большинства авторов, уровни, динамика концентраций и вид повышенного опухолевого маркера имеют прогностическое значение. Так, Wood J. et al. (1992) зарегистрировали более высокую частоту рецидивов у пациентов с дооперационным повышением ХГ (5 из 5 случаев) по сравнению элевацией АФП (3 из 10 случаев) [148]. По данным Nabuchi T. et al. (2003), исходно высокий уровень ХГ являлся фактором риска ОВ [97]. Ong T. et al. (2008) сообщает о благоприятном влиянии на ОВ изолированного повышения АФП [127]. Исследователями Indiana University (n 114) отмечена тенденция к корреляции уровней маркеров до ЗЛАЭ отчаяния с выживаемостью и риском сохранения рака в резидуальных массах. Динамика концентраций маркеров также оказалась значимой для прогноза: 5-летняя ОВ пациентов со снижающимися маркерами достигла 93,3%, с повышающимися – 22,7%, стабилизировавшимися – 60%. Нормализация маркеров в анамнезе имела благоприятное влияние на ОВ [62,65].

В двух сериях наблюдений отмечено ухудшение отдаленных результатов лечения у больных с висцеральными метастазами. Wood J. et al. (1992) зарегистрировали более высокую частоту рецидивов у больных с висцеральными и ретроперитонеальными метастазами (4 из 5 наблюдений) по сравнению с пациентами с изолированным поражением забрюшинных лимфоузлов (4 из 10 наблюдений) [146]. По данным Nabuchi T. et al. (2003), висцеральные метастазы являлись фактором риска ОВ [99]. Напротив, Beck S. et al. (2007) не выявили влияния числа локализаций метастазов на выживаемость [65].

В однофакторном анализе, проведенном авторами из Indiana University, проведение только одной линии ХТ, первичная ЗЛАЭ и радикальность

хирургического вмешательства обладали значимым положительным влиянием на ОВ [65]. Улучшение показателей ОВ после полного удаления всех опухолевых очагов подтверждается данными Nabuchi T. et al. (2003) [99] и Ong T. et al. (2008) [127].

Важнейшим из послеоперационных факторов прогноза является строение резидуальной опухоли. В серии из 15 наблюдений Coogan L. et al. (1997) прогрессирование после ЗЛАЭ отчаяния было зарегистрировано только при наличии жизнеспособной злокачественной несеминомы в удаленном материале [80]. В работе Ong T. et al. (2008) фактором благоприятного прогноза ОВ являлась зрелая тератома в удаленных забрюшинных массах [127]. В исследовании Indiana University (n 114) значимое снижение выживаемости отмечено у больных с жизнеспособной злокачественной НГОЯ в удаленных тканях (31%) по сравнению с тератомой (77%) и некрозом (85%). При подгрупповом анализе гистологическое строение резидуальных опухолевых масс оказалось единственным независимым фактором риска ОВ, однако влияние гистологического строения опухоли имело прогностическое значение только для подгруппы пациентов, получавших индукционную ХТ. У больных, перенесших ХТ 2 и последующих линий, разница результатов между группами не достигла статистической значимости: 5-летняя ОВ пациентов с некрозом в удаленных массах составила 50%, тератомой – 40,4% и раком - 29,6% [63].

По данным Nabuchi T. et al. (2003), сохранение повышенного уровня ХГ после хирургического вмешательства ассоциировано со снижением ОВ пациентов [99]. В дальнейшем Ong T. et al. (2008) подтвердили, что нормализация сывороточных опухолевых маркеров после ЗЛАЭ отчаяния является независимым фактором благоприятного прогноза ОВ [127].

Стандартная тактика дальнейшего ведения больных диссеминированными НГОЯ, оперированных при неполном маркерном ответе на ХТ, не существует. Опубликованы данные, свидетельствующие о преимуществе БРВ у больных, получавших АХТ при обнаружении злокачественной несеминомы в операционном материале после ХТ 1 линии. Однако стабильно повышенные

сывороточные опухолевые маркеры после системной терапии подразумевают определенную степень химиорезистентности злокачественной несеминомы. Поэтому рутинное назначение АХТ после спасительной ХТ и ЗЛАЭ не используется [93]. В серии Albers P. et al. (2000) из 30 пациентов с повышенными сывороточными опухолевыми маркерами, перенесших операцию, АХТ получили 6 из 18 больных с жизнеспособным раком в образце остаточной опухоли. У 2 из 6 пациентов развился рецидив НГОЯ, четверо живы без признаков болезни [57]. В когорте Indiana University 5-летняя общая выживаемость пациентов с жизнеспособной злокачественной несеминомой, получавших (n 18) и не получавших (n 42) АХТ, составила 44,4% и 25,7% соответственно, однако разница результатов между группами не достигла статистической значимости ($P = 0,067$) [65].

Заключение

Согласно существующим стандартам, неполный маркерный ответ на ХТ, основанную на цисплатине, у больных диссеминированными НГОЯ служит основанием для назначения последующих линий ХТ и рассматривается как предиктор низкой эффективности хирургического лечения. Однако ограниченное количество небольших ретроспективных исследований, проведенных зарубежными авторами, свидетельствует о потенциальной возможности излечения тщательно отобранных пациентов с сохранением повышенных уровней АФП и/или ХГ после индукции или спасительной ХТ путем удаления резидуальных опухолевых очагов, прежде всего – забрюшинных метастазов. Результаты применения этого нестандартного подхода, опубликованные разными авторами, существенно различаются. Ограниченная доказательная база не позволяет сформулировать критерии селекции кандидатов для хирургического лечения. Стандартная тактика дальнейшего ведения оперированных пациентов не существует.

Все эти факты свидетельствуют о необходимости изучения роли хирургического лечения больных диссеминированными НГОЯ с сохранением повышенных уровней опухолевых маркеров после ХТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика пациентов

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, подвергнутых хирургическому вмешательству при сохранении положительных уровней опухолевых маркеров после ХТ. Все больные, включенные в исследование, оперированы с 2004 г. по 2020 гг.

Медиана возраста пациентов – 27 (15-57) лет. Исходно клинические проявления заболевания имели место у 91 (94,8%) пациентов. Наиболее распространенными жалобами являлись: увеличение размеров (63 (65,6%)) и боль в яичке (38 (39,6%)), отеки нижних конечностей (37 (38,5%)), боль в пояснице (32 (33,3%)), повышение температуры тела (32 (33,3%)), слабость (31 (32,3%)) и кашель (32 (33,3%)). Двум (2,1%) больным ранее было произведено низведение неопустившегося яичка. Средняя продолжительность периода от появления симптомов до установки диагноза составила 2,8 (0,1-65) месяца.

Только в 1 (1,0%) наблюдении опухоли яичек были двухсторонними, у большинства (95 (99,0%)) пациентов имело место одностороннее поражение. Информация о категории pT доступна у 45 (46,9%) пациентов (pT1 – 17 (17,7%), pT2 – 19 (19,8%), pT3 – 6 (6,3%), pT4 – 3 (3,1%)). У 90 (93,8%) больных, согласно первичной медицинской документации, имелись увеличенные забрюшинные узлы (категория N+), в 6 (6,2%) случаях на момент установки диагноза регионарных метастазов выявлено не было. Обследование, позволяющее точно оценить категорию N (компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением), проводилось 71 (75,0%) пациенту. Увеличенные забрюшинные лимфоузлы менее 2 см выявлены в 7 (7,3%), менее 5 см – в 14 (14,6%), 5 см и более – в 51 (53,1%) наблюдении. В 85 (88,5%) случаях проводился диагностический поиск отдаленных метастазов,

включавший КТ органов грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства с контрастным усилением. У 11 (11,5%) больных стадирование по категории М на этапе первичного обследования не выполнялось. Категория М1 имела место в 28 (29,2%) случаях. Метастазы в нерегионарных лимфоузлах выявлены у 16 (16,7%) (во внутригрудных лимфоузлах – 9 (9,4%), надключичных – 7 (7,3%), шейных – 2 (2,1%)), легких – у 16 (16,7%), печени – у 5 (5,2%), головном мозге – у 1 (1,0%), мягких тканях – у 1 (1,0%) пациента. Сочетание отдаленных метастазов нескольких локализаций имело место у 7 (7,3%) пациентов (двух – у 4 (4,2%), трех – у 3 (3,2%) больных).

Исходный уровень опухолевых маркеров оценивался у 69 (71,9%) больных. Изолированное повышение АФП имело место у 13 (4,2%), ХГ – у 4 (4,2%), сочетание эскалации АФП и ХГ – у 50 (52,1%) пациентов; в 2 (2,1%) наблюдениях уровни АФП и ХГ были нормальными. Средняя концентрация АФП в группе составила 8693,8 (0,5 - 98 727,4) МЕ/мл, ХГ – 3600,9 (0,0 - 126 213,0) мМЕ/мл. Повышение уровня ЛДГ имело место у 54 (56,2%) больных, включая двух пациентов с нормальными уровнями АФП и ХГ. Средняя концентрация ЛДГ составила 736,3 (107,7 – 4125,0) ЕД/л. Категория S расценена как S1 в 11 (11,5%), S2 – в 41 (42,7%), S3 – в 17 (17,7%), Sx – в 27 (28,1%) наблюдений.

Определение группы прогноза IGCCCG оказалось возможным в 71 (71,9%) случае: в группу благоприятного прогноза было классифицировано 11 (11,2%), промежуточного - 41 (42,7%), плохого - 17 (17,7%) пациентов. Группа прогноза не определена у 27 (28,1%) больных (Таблица 2).

Таблица 2 - Исходные характеристики больных

Характеристика	Число больных	
	N	%
Возраст, медиана (диапазон), годы	27 (15-57)	
Сторона поражения яичка		
Правая	60	62,5
Левая	35	36,5
Двухстороннее поражение	1	1,0

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
Плохой	17	17,7
Не может быть определен	27	28,1

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

Всем 96 больным была выполнена ОФЭ (в 5 (5,2%) случаях – после завершения ХТ). Гистологическое строение первичной опухоли известно у 91 (95,8%) пациента. Чистая семинома верифицирована в 5 (5,2%), несеминома – в 74 (77,2%), смешанные опухоли, содержащие семинозные и несеминозные компоненты, - в 10 (10,3%), некроз, индуцированный ХТ, - в 2 (2,1%) случаях. Среди несеминозных опухолей только тератома была выявлена у 11 (11,5%) больных, у 63 (65,7%) пациентов имели место злокачественные несеминомы, представленные одним (43 (44,8%)) или комбинацией нескольких гистологических вариантов (20 (20,9%)) (Таблица 3).

Таблица 3 - Гистологическое строение опухоли яичка

Гистологическое строение опухоли яичка	Количество больных	
	N	%
Только семинома	5	5,2
Только несеминома	74	77,2
<i>Только тератома</i>	11	11,5
Зрелая тератома	9	9,4
Незрелая тератома	2	2,1
<i>Только хориокарцинома</i>	18	18,8
<i>Только эмбриональный рак</i>	20	20,8
<i>Только опухоль желточного мешка</i>	5	5,2
<i>Смешанная несеминозная опухоль</i>	20	20,9
Тератома, эмбриональный рак	8	8,4
Тератома, опухоль желточного мешка	2	2,1
Тератома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка	5	5,2
Тератома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка, хориокарцинома	2	2,1
Тератома, эмбриональный рак, хориокарцинома	1	1,0
Эмбриональный рак, опухоль желточного мешка	2	2,1
Смешанная опухоль, семинома и несеминома	10	10,3
Семинома, тератома	3	3,1
Семинома, тератома, опухоль желточного мешка	1	1,0

Семинома, тератома, эмбриональный рак	2	2,1
Семинома, эмбриональный рак	2	2,1
Семинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка	1	1,0
Семинома, эмбриональный рак, хориокарцинома	1	1,0
Некроз	2	2,1
Не известна	5	5,2

Шести (6,2%) пациентам, подвергнутым ОФЭ при I клинической стадии НГОЯ, дальнейшее лечение не проводилось. При среднем сроке наблюдения 16,3 (4,9-43,8) месяца у них было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в виде появления забрюшинных метастазов и повышения уровней опухолевых маркеров.

2.2 Лечение больных распространенными несеминомыми герминогенными опухолями яичка

Все 96 пациентов, включенных в исследование, получали ХТ первой линии, основанную на цисплатине. Детальная информация о режиме индукционного лечения доступна у 58 (60,4%) больных, в 38 (39,6%) случаях схема ХТ 1 линии в первичной медицинской документации не уточнена.

ЕР или ВЕР назначались 51 (52,8%) пациенту. Режим ЕР использовался у 1 (1,1%) пациента группы благоприятного прогноза IGCCCG, а в остальных 4 (4,3%) случаях применялся в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза IGCCCG. Количество завершенных лечебных циклов соответствовало стандартному у 23 (23,9%) больных и было меньше рекомендованного - в 7 (7,3%) случаях. У 16 (16,7%) больных, не достигших нормальных уровней опухолевых маркеров после завершения стандартного курса индукционной ХТ в режиме ВЕР, цитотоксическое лечение продолжали без изменения режима (13 (13,4%)) или с исключением блеомицина из схемы лечения (3 (3,3%)), доводя количество лечебных циклов до 5-10. Трое (3,3%) пациентов, относившихся к группе плохого

прогноза IGCCCG, на этапе индукции получали ВЕР с паклитакселом, 3 (3,3%) – режимы, основанные на цисплатине с винкалалоидами, 1 (1,1%) – ЕР с докорубицином (Таблица 4).

Таблица 4 - Режимы первой линии химиотерапии

Режим ХТ 1 линии	Число курсов	Количество больных		Всего	
		N	%	N	%
ЕР	3	2	2,1	5	5,2
	4	3	3,1		
ВЕР	<4 (1-3)	10	10,3	42	43,3
	4	19	19,6		
	>4 (5-10)	13	13,4		
ВЕР+ЕР	3+1	1	1,1	4	4,3
	4+2	2	2,1	2	
	5+2	1	1,1	1	
ВЕР+ТВЕР+ЕР	1+3+2	1	1,1	3	3,3
ВЕР+ТВЕР+ТЕР	1+3+2	1	1,1		
ТВЕР	5	1	1,1		
С-РОВ+ВЕР	1+3	2	2,1	3	3,2
VAB-6+ЕС	1+1	1	1,1		
ЕР+доксорубицин	3	1	1,1	1	1,1
Режим не уточнен	2-10	38	39,6	38	39,6

ЕР — цисплатин, этопозид; ВЕР — блеомицин, цисплатин, этопозид; Т-ВЕР — ВЕР в сочетании с паклитакселом; С-РОВ — цисплатин, карбоплатин, блеомицин, винкристин; VAB-6 – циклофосфамид, винбластин, блеомицин, дактиномицин, цисплатин; ЕС – этопозид, карбоплатин.

Информация о соблюдении дозового режима и длительности межкурсовых интервалов доступна у 32 пациентов, при этом нарушения режима имели место в 5 (15,6%) из 32 случаев.

Ни у одного из 96 больных не было зарегистрировано нормализации уровней АФП и/или ХГ после ХТ 1 линии. В 58 (60,4%) случаях проводилась ХТ 2 линии. Информация об использованном режиме 2 линии доступна для 15 (15,6%) пациентов: схемы, основанные на ифосфамиде, применялись у 11 (11,5%), другие – в 4 (4,3%) наблюдениях. Один (1,1%) больной получал ХТ 3 линии в режиме ТІР (Таблица 5).

Таблица 5 - Режимы второй и третьей линий химиотерапии

Режим химиотерапии	Количество больных	
	N	%
Вторая линия		
VІP	3	3,2
VeІP	1	1,1
TІP	7	7,2
GP	1	1,1
EC	1	1,1
EP	2	2,1
Режим не уточнен	43	44,8
Не проводилась	38	39,4
Третья линия		
TІP	1	1,1

VІP — ифосфамид, цисплатин, этопозид; VeІP — ифосфамид, цисплатин, винбластин; TІP — ифосфамид, цисплатин, паклитаксел; GP – гемцитабин, цисплатин; EC – этопозид, карбоплатин; EP – этопозид, цисплатин.

После завершения ХТ у 87 (90,6%) пациентов имел место неполный маркерный и радиологический ответ, в 9 (9,4%) случаях – прогрессирование опухолевого процесса.

Детальная информация о динамике концентраций опухолевых маркеров в процессе лечения была доступна у 26 (27,1%) больных: снижение 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. У 70 (72,9%) больных детализированные данные об уровнях маркеров отсутствуют (Таблица 6).

Таблица 6 - Динамика и итоговые уровни опухолевых маркеров после химиотерапии

Динамика и предоперационные уровни опухолевых маркеров после ХТ	Количество больных	
	N	%
Динамика уровней АФП и/или ХГ в процессе ХТ		
Снижение	22	22,8
Стабилизация	1	1,1
Рост	3	3,2
Оценка невозможна	70	72,9
Сохранение повышенных уровней маркеров		
Сохранился повышенный ХГ	2	2,1
Сохранился повышенный АФП	16	16,7
Сохранились повышенные ХГ и АФП	8	8,3
Оценка невозможна	70	72,9

У всех пациентов сохранялись радиологически определяемые опухоли после завершения ХТ. Одна локализация остаточных опухолей 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 нерезионарных лимфоузлах – у 10 (10,4%), местный рецидив в области культы семенного канатика – у 1 (1,1%) пациента (Таблица 7).

Таблица 7 - Остаточные опухоли после химиотерапии

Остаточные опухоли	Количество больных	
	N	%
Количество локализаций остаточных опухолей		
1	77	80,2
2	14	14,5
3	4	4,2
4	1	1,1
Локализация остаточных опухолей		
Ретроперитонеальные очаги	96	100,0
Экстраретроперитонеальные очаги	21	21,9
Нерегионарные лимфоузлы	10	10,4
Медиастинальные лимфоузлы	7	7,3
Надключичные лимфоузлы	4	4,2
Шейные лимфоузлы	1	1,1
Паховые лимфоузлы	1	1,1
Легкие	10	10,4
Печень	3	3,1
Местный рецидив (семенной канатик, мягкие ткани мошонки)	1	1,1

На фоне проводимого лечения динамика размеров ретроперитонеальных метастазов была зарегистрирована у 63 (65,6%) пациентов. Уменьшение опухолевых очагов отмечено в 46 (47,9%) случаях: на >90% по сравнению с исходным размером – в 7 (7,3%), на 50-90% - в 10 (10,4%), на <50% - в 29 (30,2%) наблюдениях. У 7 (7,3%) пациентов зарегистрирована стабилизация, у 10 (10,4%) – увеличение размеров забрюшинной опухоли.

Медиана предоперационных размеров резидуальных очагов составила 69,8 (13-220) мм. У большинства пациентов остаточные массы имели размер более 5 см (61,4%), в 29,2% случаев – 2-5 см, в 9,4% - менее 2 см. Распространенность

опухоли в забрюшинном пространстве у большинства больных была значительной: в 58 (60,4%) наблюдений 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: вращение в аорту выявлено в 4 (4,2%), устье нижней брыжеечной артерии – в 15 (15,6%), общую подвздошную артерию – в 3 (3,1%), НПВ – в 9 (9,4%) наблюдениях, включая 1 (1,1%) пациента с формированием опухолевого венозного тромбоза. В 1 (1,1%) случае опухоль подрастала к нижней горизонтальной ветви 12-перстной кишки. У 26 (27,1%) больных мочеточник проходил через опухолевый инфильтрат, что привело к развитию уретерогидронефроза в 5 (5,2%) случаях и послужило показанием к нефростомии до операции у 1 (1,1%) пациента (Таблица 8).

Таблица 8 - Динамика, предоперационные размеры, локализация и синтопия забрюшинных метастазов после химиотерапии

Динамика и предоперационные размеры забрюшинных метастазов после ХТ	Количество больных	
	N	%
Динамика размеров забрюшинных метастазов в процессе ХТ		
Уменьшение	46	47,9
>90%	7	7,3
50-90%	10	10,4
<50%	29	30,2
Стабилизация	7	7,3
Рост	10	10,4
Оценка невозможна	33	34,4
Размеры забрюшинных метастазов после ХТ		
Медиана (min-max), мм	69,8 (13-220)	
<2 см	9	9,4
2-5 см	28	29,2

Продолжение таблицы 8

>5 см	59	61,4
Локализация забрюшинных метастазов после ХТ		
Парааортальные	86	89,6
Паракавальные	66	68,8
Аортокавальные	77	80,2
Паракруральные	34	35,4
Клинически значимые особенности забрюшинных метастазов после ХТ		
Врастание в аорту	4	4,2
Врастание в нижнюю брыжеечную артерию	15	15,6
Врастание в общую подвздошную артерию	3	3,1
Врастание в НПВ	9	9,4
Опухолевый венозный тромбоз НПВ	1	1,1
Мочеточник проходит через опухоль	26	27,1
Подрастание к 12-перстной кишке	2	2,1

НПВ – нижняя полая вена.

2.3 Особенности хирургического лечения больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с неполным маркерным ответом на химиотерапию

Всем больным 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%) операции (Таблица 9).

ЗЛАЭ производилась всем пациентам. 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.

Таблица 9 - Объем и последовательность хирургических вмешательств по поводу резидуальных опухолей

Объем и последовательность хирургических вмешательств по поводу резидуальных опухолей	Количество больных	
	N	%
Объем хирургических вмешательств		
ЗЛАЭ	96	100,0
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
Последовательность хирургических вмешательств		
Симультанно	2	2,1
Последовательно	6	6,2

ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия

ЗЛАЭ производилась всем пациентам. 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 10).

Таблица 10 - Технические особенности забрюшинной лимфаденэктомии

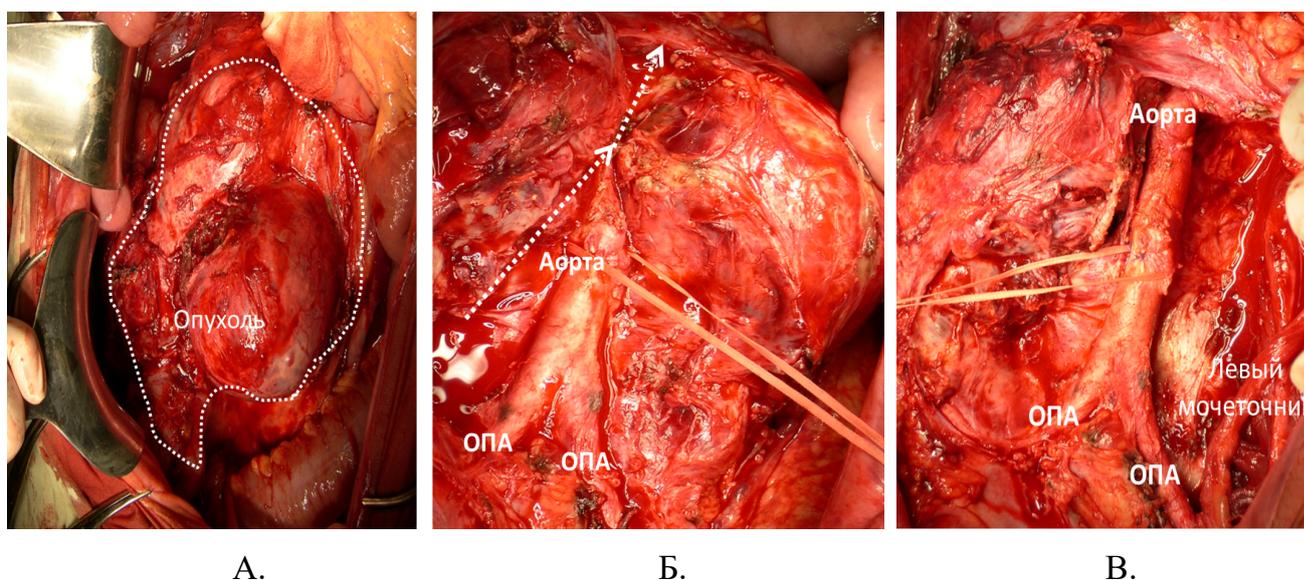
Технические особенности ЗЛАЭ	Количество больных (N 96)	
	N	%
Доступ		
Открытый	94	97,9
Лапароскопический	2	2,1
Резекция и перевязка магистральных сосудов и их ветвей	27	28,1
Циркулярная резекция и протезирование аорты	4	4,2
Резекция почечной артерии	1	1,1
Резекция общей подвздошной артерии	3	3,2
Резекция общей подвздошной артерии, краевая	1	1,1
Резекция и протезирование общей подвздошной артерии	2	2,1
Перевязка нижней брыжеечной артерии	15	15,6
Резекция НПВ	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	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

ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия; НПВ – нижняя полая вена.

В большинстве (97,9%) случаев применяли срединный лапаротомный доступ, однако 2 (2,1%) пациентам с остаточными опухолями <2 см хирургическое вмешательство выполняли лапароскопически. У 37 (38,5%)

больных доступ в забрюшинное пространство осуществляли путем рассечения париетальной брюшины вдоль корня брыжейки тонкой кишки, однако в большинстве случаев (59 (61,5%)) для удобства манипуляций в ретроперитонеальной зоне с обеих сторон разрез брюшины продлевали вокруг купола слепой кишки и по линии Тольда справа, после чего смещали петли кишечника краниально. У 2 (2,1%) пациентов забрюшинная опухоль подрастала к нижней горизонтальной ветви 12-перстной кишки. В одном случае опухоль острым путем была отделена от кишечной стенки, при этом был десерозирован участок 12-перстной кишки. Образовавшийся дефект серозной оболочки был укрыт серо-серозными швами. У второго больного было выявлено прорастание опухоли через всю толщу кишечной стенки, что послужило показанием к расширению объема операции до ЗЛАЭ в сочетании с панкреато-дуоденальной резекцией.

После осуществления доступа в забрюшинное пространство производили рассечение забрюшинной клетчатки и опухолевых масс вдоль магистральных сосудов на 12-ти часах условного циферблата, начиная разрез с участков аорты и НПВ, не вовлеченных в опухоль (Рисунок 1). При массивных опухолевых инфильтратах, вовлекающих абдоминальные отделы магистральных сосудов, диссекцию начинали с общих или, при необходимости, наружных подвздошных артерий. После визуализации стенки аорты на 12-ти часах условного циферблата острым путем последовательно отделяли опухолевые массы от ее передней и латеральных поверхностей, смещаясь спереди назад. При этом перевязывали и пересекали отходящие от аорты поясничные артерии. Почечные артерии и нижнюю брыжеечную артерию, вовлеченные в опухоль, стремились выделить из инфильтрата и сохранить.

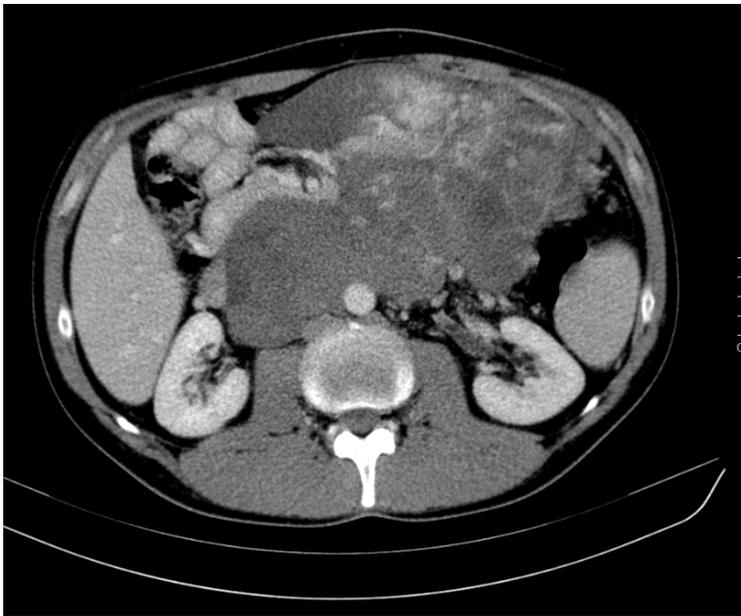


А. в операционной ране визуализируется массивная опухоль, окружающей магистральные сосуды (обведена белым пунктиром). Б. Диссекция начата с выделения бифуркации аорты и общих подвздошных артерий (белым пунктиром показано направление рассечения опухолевых масс над аортой). В. От опухоли циркулярно полностью отделены аорта, ее бифуркация и общие подвздошные артерии, левый мочеточник. ОПА – общая подвздошная артерия

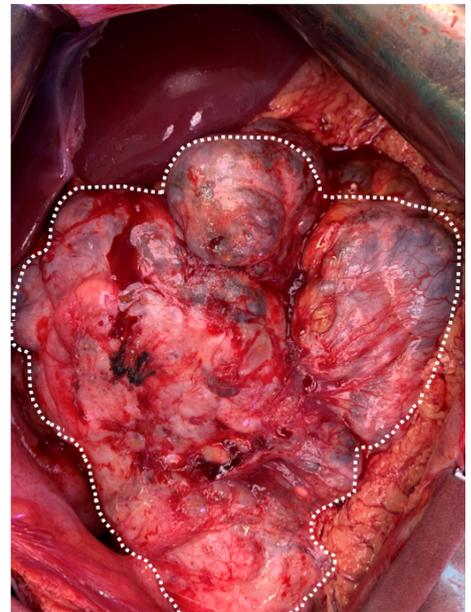
Рисунок 1 - Этапы забрюшинной лимфаденэктомии

У 4 (4,2%) пациентов было выявлено врастание опухоли в инфраренальный отдел аорты, что потребовало выполнения ее циркулярной резекции для радикального удаления остаточных опухолевых масс. Для этого полностью отделяли опухоль, фиксированную к аорте, от позвоночных связок и поясничных мышц, производили циркулярную мобилизацию аорты ниже устьев почечных артерий и выше бифуркации, накладывали на аорту сосудистые зажимы выше и ниже опухолевого конгломерата и выполняли ее циркулярную резекцию вместе с опухолью. Дефект аорты замещали трубчатым политетрафторэтиленовым (ПТФЭ) протезом соответствующего диаметра, орошенным гепаринизированным физиологическим раствором. Протезирование начинали с подшивания верхнего конца протеза к краниальной культе аорты непрерывным атравматическим швом с использованием нерассасывающейся полипропиленовой мононити 4-0. После завершения краниального шва накладывали сосудистый зажим, собственно, на

протез, верхний зажим с аорты снимали и контролировали герметичность фиксации краниального конца протеза к сосуду. Длину протеза корректировали в соответствии с протяженностью образовавшегося дефекта аорты, после чего накладывали шов между нижним концом протеза и каудальной культей аорты. Перед наложением последних стежков ослабляли нижний зажим, чтобы позволить току крови вытеснить воздух из просвета протеза и аорты. После завершения шва последовательно снимали нижний и верхний зажимы с аорты (Рисунок 2).

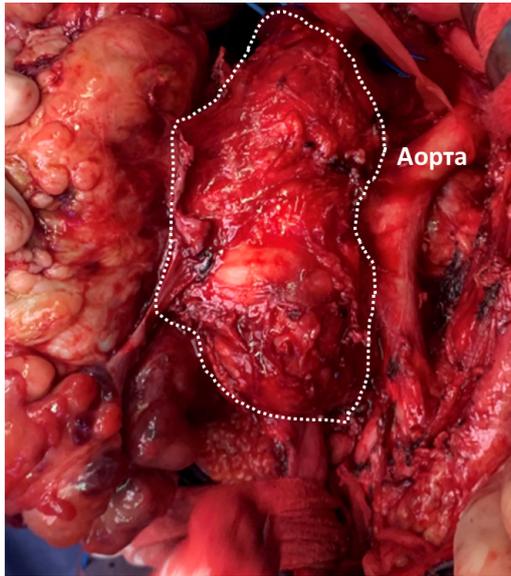


А.

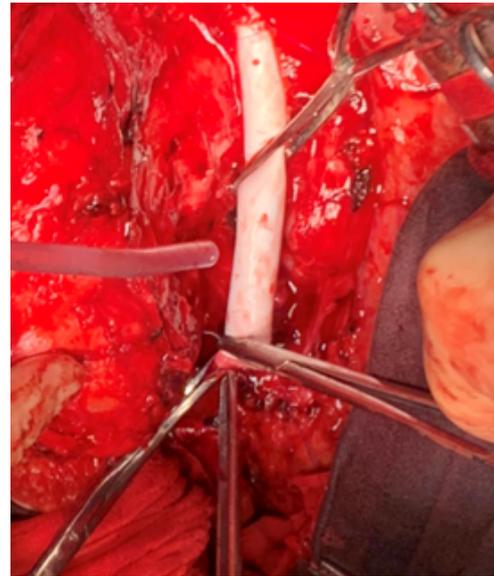


Б.

А. Массивные забрюшинные метастазы НГОЯ, охватывающие аорту, НПВ, смещающие петли кишечника (КТ, артериальная фаза). Б. Массивные забрюшинные метастазы НГОЯ (вид операционной раны после лапаротомии)

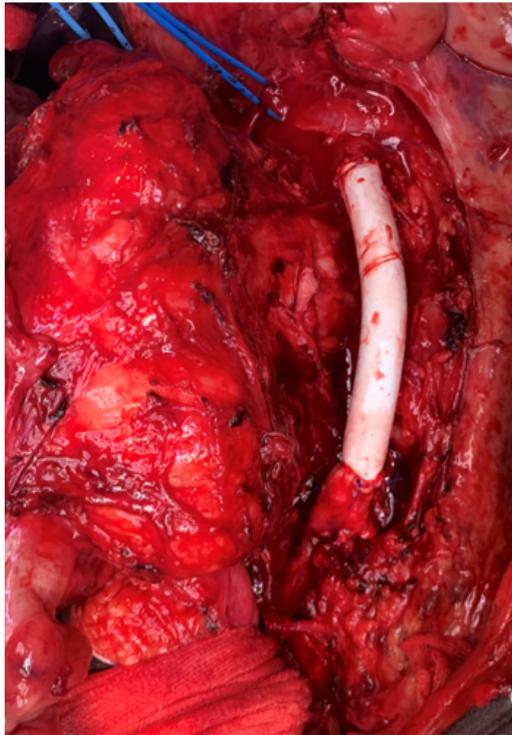


В.

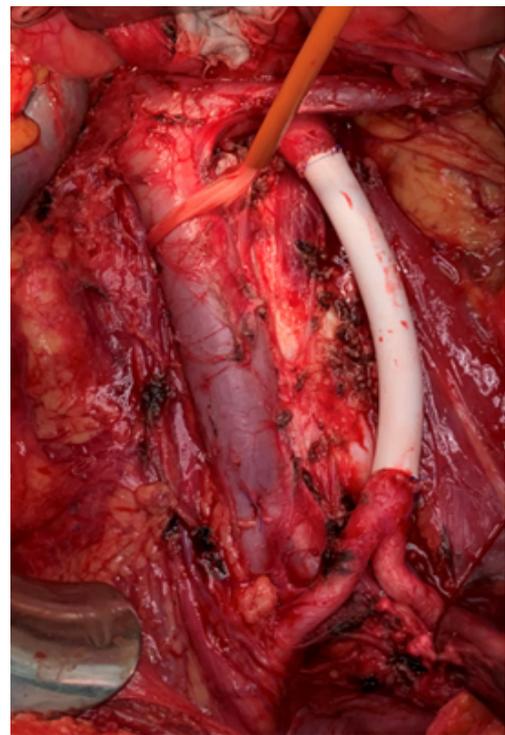


Г.

В. В процессе выделения аорты из опухоли выявлена опухолевая инфильтрация сосудистой стенки. Г. Инфраренальный отдел аорты резецирован, к каудальной культе аорты подшит ПТФЭ протез.



Д.



Е.

Д. Инфраренальный отдел аорты замещен ПТФЭ протезом. Е. Финальный вид раны после ЗЛАЭ.



Ж.

Ж. Макропрепарат

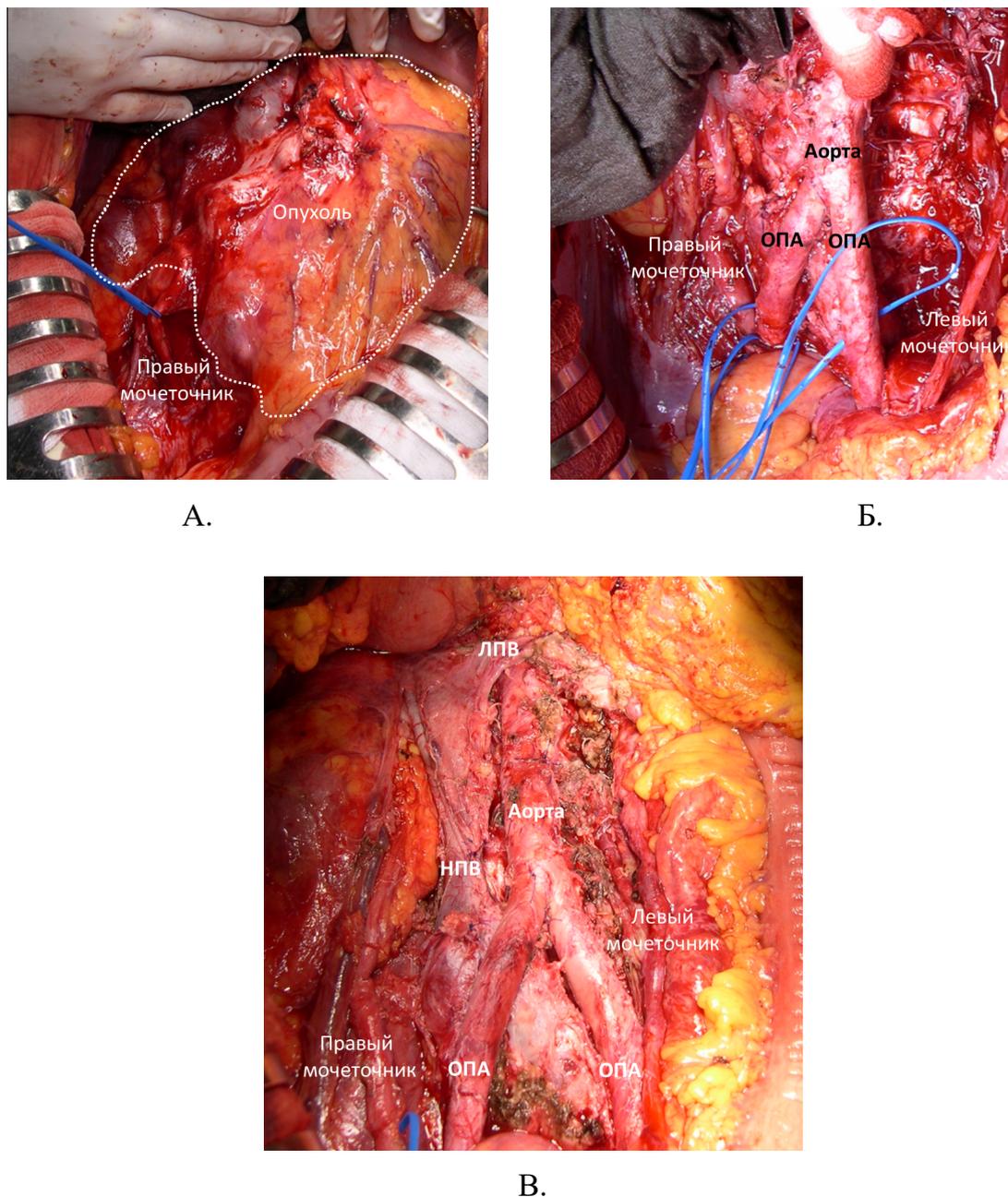
Рисунок 2 – Забрюшинная лимфаденэктомия, циркулярная резекция и протезирование инфраренального отдела аорты, краевая резекция нижней полой вены

В 3 (3,2%) случаях опухоль вросла в правую общую подвздошную артерию. В 2 (2,1%) наблюдениях потребовалась циркулярная резекция и протезирование сосуда, при этом использовалась методика, описанная выше. У 1 (1,1%) пациента протяженность врастания была небольшой, на артерию проксимальнее и дистальнее области опухолевой инвазии были наложены сосудистые зажимы, после чего была выполнена краевая резекция правой общей подвздошной артерии с последующим ушиванием дефекта. При этом был сохранен адекватный диаметр сосуда.

У 1 (1,1%) пациента отмечено врастание опухоли в правую почечную артерию, по поводу чего была выполнена ее краевая резекция и ушивание дефекта.

В 15 (15,6%) наблюдениях нижняя брыжеечная артерия была вовлечена в опухоль, что не позволяло рассчитывать на радикальное удаление опухолевых

масс при условии сохранения сосуда. В связи с этим в данных случаях была выполнена перевязка нижней брыжеечной артерии в области устья (Рисунок 3).

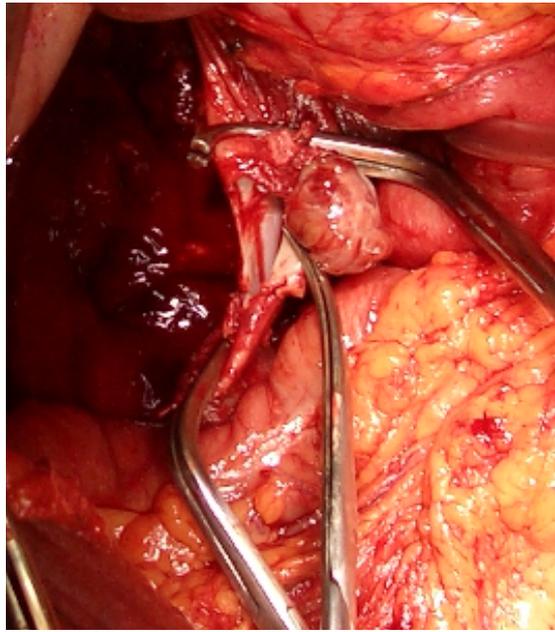


А. в операционной ране визуализируется массивная опухоль, окружающей магистральные сосуды (обведена белым пунктиром); частично взятый на турникет в нижней трети правый мочеточник. Б. Диссекция начата с выделения бифуркации аорты и общих подвздошных артерий. В. Финальный вид раны после завершения ЗЛАЭ: от опухоли полностью отделены аорта, общие подвздошные артерии, нижняя полая вена, почечные сосуды, мочеточники; нижняя брыжеечная артерия перевязан и пересечена у устья. НПВ – нижняя полая вена; ОПА – общая подвздошная артерия; ЛПВ – левая почечная вена.

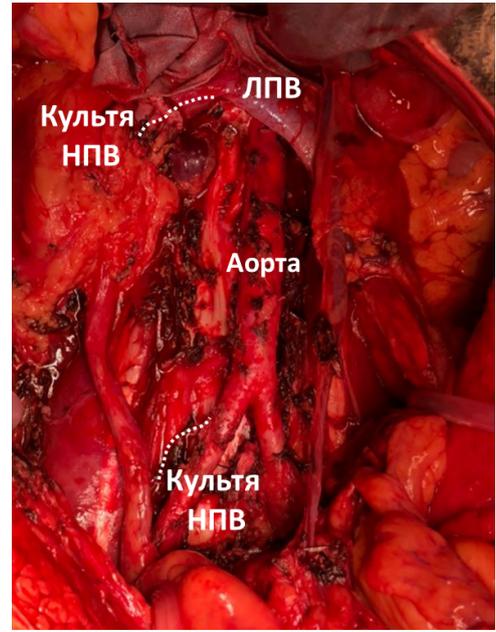
Рисунок 3 - Этапы забрюшинной лимфаденэктомии

После рассечения паракавальной клетчатки и опухолевого инфильтрата вдоль НПВ последнюю последовательно выделяли из опухоли острым путем, отделяя и смещая опухолевые массы с передней на латеральную и заднюю поверхность сосуда. При этом перевязывали и пересекали правую гонадную вену, а также поясничные вены. Почечные вены бережно выделяли из опухоли, при этом у пациентов с левосторонним поражением левая гонадная вена перевязывалась и пересекалась непосредственно в области устья.

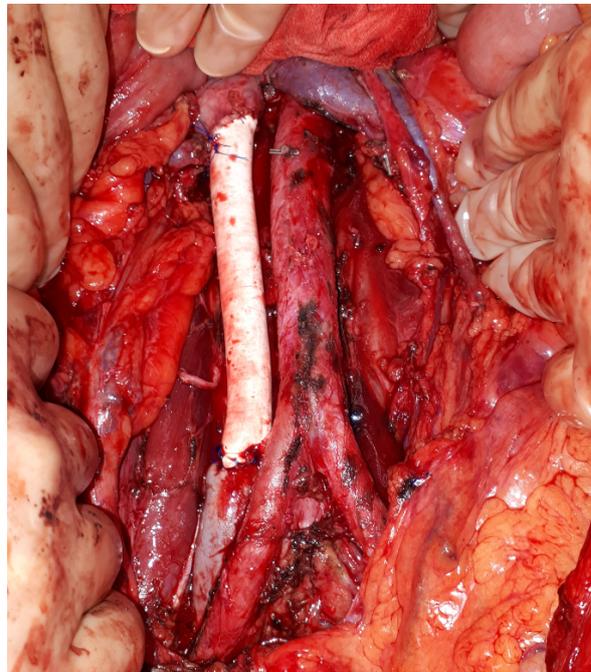
В 9 (9,4%) случаях опухоль прорастала стенку инфраренальной порции НПВ, в том числе – с формированием тонкого опухолевого тромба длиной 3 см, флотировавшего в подпеченочном отделе НПВ у 1 пациента. В подобных ситуациях полностью мобилизовали паракавальную часть инфильтрата, отделив ее от окружающих тканей, исключая стенку НПВ. Перевязывали все поясничные вены, входящие в опухоль. НПВ циркулярно мобилизовали и брали на сосудистые турникеты выше и ниже опухоли. Турникеты затягивали, выполняли резекцию НПВ: краевую – в 7 (7,2%) (с тромбэктомией – в 1 (1,1%)), циркулярную – в 2 (2,1%) случаях. Во всех наблюдениях после краевой резекции НПВ дефект был ушит непрерывным атравматическим швом без клинически значимого сужения диаметра сосуда (Рисунок 4А). Одному (1,1%) пациенту, подвергнутому циркулярной резекции исходно проходимой НПВ, выполнено замещение дефекта трубчатым ПТФЭ протезом (Рисунок 4Б). Во втором наблюдении был выявлен геморрагический тромбоз и отсутствие кровотока в конfluence НПВ. Реконструкция НПВ была признана нецелесообразной, и культя НПВ были ушиты непрерывным атравматическим швом.



А.



Б.



В.

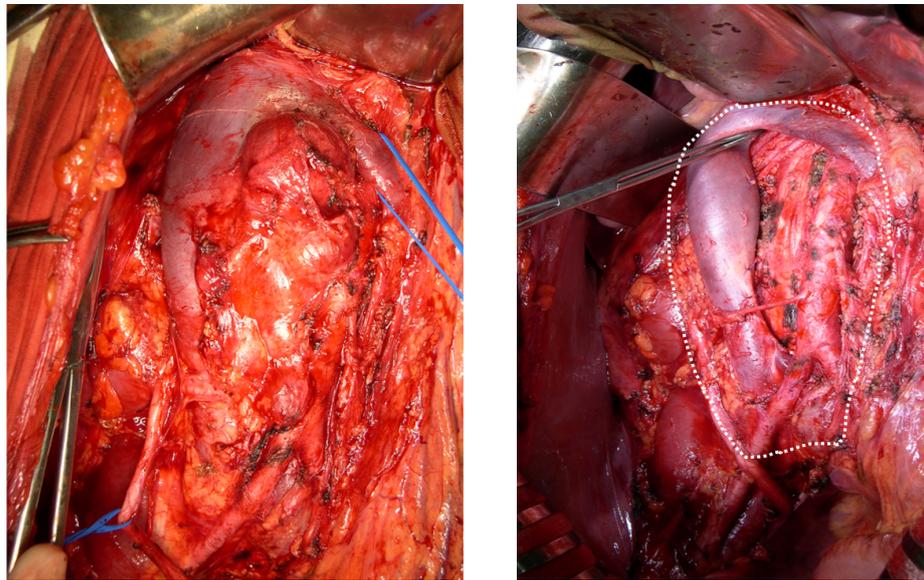
А. краевая резекция НПВ. Б. Циркулярная резекция инфраренального отдела НПВ без протезирования. В. Циркулярная резекция и протезирование инфраренального отдела НПВ.

Рисунок 4 - Резекция нижней полой вены, инфильтрированной опухолью, во время забрюшинной лимфаденэктомии

В 8 (8,3%) случаях опухоль вросла в почечную вену. В 2 (2,1%) наблюдениях удалось выполнить краевую резекцию почечной вены и ушить

дефект без клинически значимого сужения диаметра сосуда. У 6 (6,3%) больных опухолевая инвазия распространялась на почечный синус и почечную артерию, что не позволяло полностью удалить опухолевые массы, сохранив почку. Поэтому данным 6 (6,3%) пациентам была выполнена нефрэктомия.

После отделения опухолевых масс от магистральных сосудов завершали мобилизацию конгломерата, выделяя его из окружающих тканей, включая позвоночные связки, поясничные мышцы, паранефральную клетчатку, мочеточники и париетальную брюшину (Рисунок 5).



А.

Б.

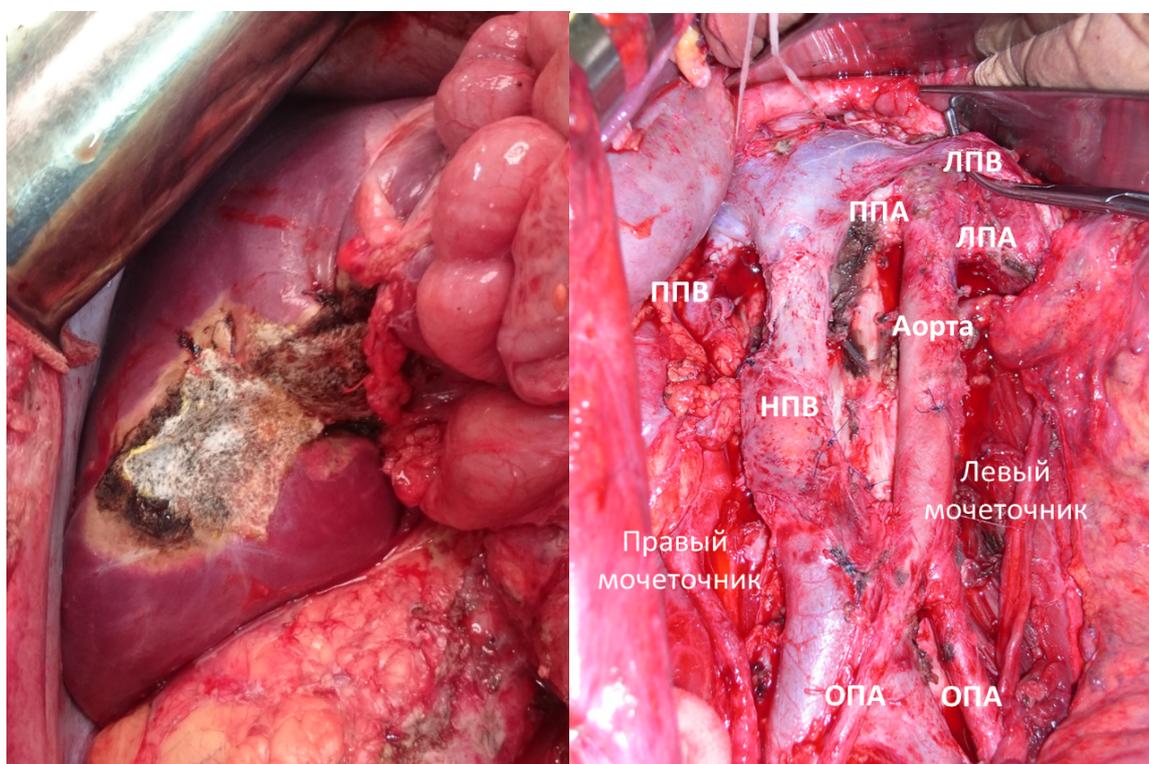
А. В операционной ране после осуществления доступа в забрюшинное пространство определяется массивный опухолевый конгломерат, циркулярно охватывающий аорту и распространяющийся на медиальную поверхность НПВ; на турникеты взяты левая почечная вена и правый мочеточник. Б. Вид раны после ЗЛАЭ: аорта, НПВ, почечные сосуды и мочеточники отделены от опухоли; нижняя брыжеечная артерия сохранена. Границы полной 2-сторонней ЗЛАЭ, дополненной пресакральной лимфодиссекцией, обведены белым пунктиром.

Рисунок 5 - Забрюшинная лимфаденэктомия после химиотерапии у больного несеминомные герминогенные опухоли яичка с неполным серологическим эффектом

У 2 (2,1%) больных опухоль прорастала среднюю треть мочеточника, что потребовало выполнения его резекции.

В 1 (1,1%) случае при опухолевой инфильтрации париетальной брюшины и сосудов, питающих нисходящую ободочную кишку, выполнена гемиколэктомия слева, резекция париетальной брюшины, прилежащей к опухоли.

В 2 (2,1%) случаях симультанно с ЗЛАЭ выполняли резекцию печени (в 1 наблюдении – по поводу метастаза в 5-6 сегментах, в 1 – по поводу эхинококковой кисты) (Рисунок 6). Одному (1,1%) пациенту произвели одновременную ЗЛАЭ и надключичную лимфодиссекцию. В одном (1,1%) случае симультанно со ЗЛАЭ удалили местный рецидив в области мошонки.



А. вид печени после резекции. Б. вид забрюшинного пространства после удаления опухоли.

Рисунок 6 - Забрюшинная лимфаденэктомия, краевая резекция нижней полой вены, резекция печени

Операцию завершали после контроля гемостаза, дренирования зоны операции и ушивания послеоперационной раны.

ХТ после хирургического вмешательства проводилась 29 (30,2%) из 96 пациентов (послеоперационная – 13 (13,5%), адьювантная – 16 (16,7%)).

Применялись режимы, основанные на цисплатине (EP, BEP, VIP). В среднем, назначали 2 (1-4) цикла ХТ. В 67 (69,8%) случаях дополнительное лечение после хирургического вмешательства не проводилось.

В дальнейшем за всеми пациентами осуществлялось динамическое наблюдение.

2.4 Методы статистической обработки данных

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 χ^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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Непосредственные результаты

Медиана операционного времени составила 210 (70-560) мин. Продолжительность операции прямо коррелировала с размером остаточной опухоли ($r=0,511$; $p<0,0001$), инвазией магистральных сосудов ($r=0,358$; $p=0,007$), а также резекцией аорты, НПВ и их ветвей ($r=0,374$; $p=0,0005$) (Таблица 11).

Медиана кровопотери равнялась 800 (20-22 000) мл. Отмечена корреляция объема кровопотери с размерами опухолевого конгломерата ($r=0,577$; $p <0,0001$), инвазией сосудов ($r=0,360$; $p=0,006$), а также выполнением резекции сосудистых структур ($r=0,469$; $p <0,0001$) и смежных органов ($r=0,328$; $p=0,014$) (Таблица 11). Кровопотеря составила более 50% объема циркулирующей крови у 31 (32,3%) из 96 пациентов, при этом массивная кровопотеря была прямо взаимосвязана с размерами ($r=0,477$; $p<0,0001$) и инвазивным ростом опухоли ($r=0,392$; $p=0,003$), а также резекцией магистральных сосудов ($r=0,544$; $p<0,0001$) (Таблица 11). Корреляции непосредственных результатов ЗЛАЭ с особенностями предшествующего лечения, а также динамикой уровней маркеров и размеров опухоли не выявлено ($p>0,05$ для всех).

Таблица 11 - Взаимосвязь операционного времени и объема кровопотери с характеристиками резидуальной забрюшинной опухоли и техническими особенностями забрюшинной лимфаденэктомии

Фактор	Корреляция Пирсона, значимость	Операционное время	Объем кровопотери	Массивная кровопотеря
Размер остаточной опухоли	Корреляция Пирсона	0,511**	0,577**	0,477**
	Знч.(2-сторон)	0,000	0,000	0,000
Инвазия магистральных сосудов	Корреляция Пирсона	0,358**	0,360**	0,392**
	Знч.(2-сторон)	0,007	0,006	0,003

Резекция магистральных сосудов	Корреляция Пирсона	0,374**	0,469**	0,544**
	Знч.(2-сторон)	0,005	0,000	0,000
Резекция смежных органов	Корреляция Пирсона	0,262	0,328*	0,065
	Знч.(2-сторон)	0,051	0,014	0,632

**Корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторон.).

*Корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторон.).

Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 10 (10,6%) пациентов и относились к 1-2 степеням тяжести в 6 (6,3%), 3-5 степеням тяжести – в 4 (4,3%) случаев (Таблица 12). Послеоперационная летальность равнялась 1,1%.

Таблица 12 - Частота и степень тяжести послеоперационных осложнений (по классификации Clavien-Dindo [Приложение В])

Осложнения	Количество больных (n 96)	
	N	%
1 степень	1	1,1
2 степень	5	5,1
3a степень	0	0,0
3b степень	2	2,1
4a степень	0	0,0
4b степень	1	1,1
5 степень	1	1,1
Все	10	10,6

В структуре послеоперационных осложнений доминировал парез кишечника (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 – релапаротомии, разделению спаек, назоинтестинальной интубации.

У 1 (1,1%) пациента, подвергнутого ЗЛАЭ, панкреатодуоденальной резекции развилась несостоятельность гепатикоеюноанастомоза, приведшая к развитию перитонита. Больному была выполнена повторная операция: разобщение гепатикоеюноанастомоза, холангиостомия, санация, дренирование брюшной полости. Послеоперационный период осложнился тяжелым сепсисом, приведшим к смерти пациента, несмотря на проведение интенсивной терапии.

У 1 (1,1%) больного в послеоперационном периоде развился хилезный асцит, в связи с чем была выполнена релапаротомия, перевязка лимфатических протоков, дренирование забрюшинного пространства.

В 1 (1,1%) случае у пациента, перенесшего массивную кровопотерю, послеоперационный период осложнился развитием полиорганной недостаточности, в структуре которой доминировали почечная, печеночная и сосудистая недостаточность, коагулопатия. Проводилась интенсивная терапия, с эффектом.

У 1 (1,1%) больного отмечено нагноение послеоперационной раны. Осложнение купировано консервативно.

Частота повторных операций составила 3,1% (Таблица 13).

Таблица 13 - Структура и частота послеоперационных осложнений и повторных операций

Осложнения и повторные операции	Количество больных (n 96)	
	N	%
Кишечная непроходимость		
Динамическая	5	5,1
Механическая	1	1,1
Несостоятельность гепатикоеюноанастомоза, перитонит	1	1,1
Хилезный асцит	1	1,1
Полиорганная недостаточность	1	1,1
Нагноение раны	1	1,1
Повторные операции	3	3,1

При медиане наблюдения 24 (1-92) месяца у больных, подвергнутых резекции крупных сосудов, осложнений, ассоциированных с редукцией кровотока, не зарегистрировано. При медиане наблюдения 22 (3-51) месяца у больных, подвергнутых резекции крупных сосудов с протезированием, протезы функционируют адекватно.

3.2 Онкологические результаты

3.2.1 Эффект комбинированного лечения

Радикальную ЗЛАЭ удалось выполнить 80 (83,3%) из 96 пациентов, в 16 (16,7%) случаях полное удаление забрюшинных масс было технически невыполнимо. Факторами, прямо коррелировавшими с неполным удалением забрюшинных масс, являлись наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли ($r=0,559$; $p < 0,0001$) и спасительная ХТ в анамнезе ($r=0,248$; $p=0,015$) (Таблица 14). Других признаков, взаимосвязанных с нерадикальным характером ЗЛАЭ, выделить не удалось.

Таблица 14 - Факторы, коррелирующие с нерадикальным выполнением забрюшинной лимфаденэктомии

Фактор	Корреляция Пирсона и 2-сторонняя значимость	
Хориокарцинома в первичной опухоли	Корреляция Пирсона	0,559**
	Знч.(2-сторон)	<0,0001
Спасительная химиотерапия	Корреляция Пирсона	0,248*
	Знч.(2-сторон)	0,015

* Корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя)

** Корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя)

Из 21 больного с резидуальными экстраретроперитонеальными опухолями в 8 наблюдениях была выполнена их радикальная хирургическая резекция, в 13 случаях удаление внезабрюшинных масс не производилось.

Повышенный уровень опухолевых маркеров после хирургического лечения сохранялся у 13 (13,6%) пациентов (изолированная эскалация АФП – у 6 (6,3%), ХГ – у 5 (5,2%), обоих маркеров – у 2 (2,1%) больных). У всех пациентов с повышенными маркерами оперативное вмешательство было нерадикальным.

Полный эффект хирургического лечения был достигнут у 69 (71,9%) из 96 больных (Таблица 15).

Таблица 15 - Эффект хирургического лечения

Эффект хирургического лечения	Больные	
	N	%
Удаление резидуальных опухолей		
Забрюшинные массы удалены		
Полностью	80	83,3
Не полностью	16	16,7
Не забрюшинные массы удалены (n 21)		
Полностью	8	8,3
Не полностью	0	0,0
Не удалялись	13	13,5
Резидуальная опухоль после хирургического лечения		
Нет	69	71,9
Есть	27	28,1
Забрюшинно	15	15,6
Не забрюшинно	11	11,5
Забрюшинно и вне забрюшинного пространства	1	1,0
Сохранение положительных уровней опухолевых маркеров после операции		
Нет	51	53,1
Да	13	13,6
Только АФП	6	6,3
Только ХГ	5	5,2
АФП и ХГ	2	2,1
Данные не доступны	32	33,3
Эффект хирургического лечения		
Полный	69	71,9
Неполный	27	28,1

Из 27 пациентов с определяемой резидуальной опухолью после хирургического лечения ХТ получали 13, 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.

3.2.2 Гистологическое заключение

Гистологически герминогенную опухоль не удалось выявить в 25 (26,0%) образцах тканей, удаленных во время ЗЛАЭ. У 71 (74,0%) больного операционные препараты содержали элементы герминогенной опухоли (тератомы – 29 (30,2%), жизнеспособной злокачественной несеминомы – 42 (43,8%)) (Таблица 16) [8].

Таблица 16 - Гистологическое строение забрюшинной опухоли

Гистологическое строение забрюшинной опухоли	Больные	
	N	%
Фиброз/некроз	25	26,0
Жизнеспособная герминогенная опухоль	71	74,0
Тератома	29	30,2
Злокачественная несеминома	42	43,8

Проведен анализ корреляции гистологического строения резидуальной забрюшинной опухоли с категориями T, N, M, S, группой прогноза IGCCCG, строением первичной опухоли, уровнями и динамикой концентраций опухолевых маркеров в процессе ХТ, дооперационными размерами, динамикой диаметра и синтопией забрюшинных опухолей в процессе ХТ, количеством линий дооперационной ХТ, а также наличием экстраретроперитонеальных опухолевых очагов перед операцией. Выявлена сильная прямая взаимосвязь между сохранением злокачественных несеминомных компонентов в резидуальной забрюшинной опухоли и наличием хориокарциномы ($r=0,300$; $p=0,004$) и

отсутствием эмбрионального рака в первичной опухоли ($r=-0,300$; $p=0,004$), вращением забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы ($r=0,243$; $p=0,017$) и спасительной ХТ ($r=0,413$; $p<0,0001$) (Таблица 17).

Таблица 17 - Факторы, коррелирующие с сохранением злокачественных несеминомных компонентов в резидуальной забрюшинной опухоли

Фактор	Корреляция Пирсона и 2-сторонняя значимость	
Эмбриональный рак в первичной опухоли	Корреляция Пирсона	-0,300**
	Знч. (2-сторон)	0,004
Хориокарцинома в первичной опухоли	Корреляция Пирсона	0,300**
	Знч. (2-сторон)	0,004
Врастание опухоли в сосуды или соседние органы	Корреляция Пирсона	0,243*
	Знч. (2-сторон)	0,017
Спасительная химиотерапия	Корреляция Пирсона	0,413**
	Знч.(2-сторон)	<0,0001

* Корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя)

** Корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя)

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 ≥ 3 факторов риска ($p < 0,0001$) (Таблица 18).

Таблица 18 - Стрoение 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

Продолжение таблицы 18

	%	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 или окружающие органы; проводилась ХТ 2 линии.

** $p < 0,0001$; площадь под кривой (AUC)=73,1%.

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 (Таблица 19). У больного, подвергнутого удалению очагов двух локализаций, оба метастаза были некротизированы [8].

Таблица 19 - Гистологическое строение экстраретроперитонеальной опухоли

Гистологическое строение забрюшинной опухоли	Больные (n 8)	
	N	%
Фиброз/некроз	3	37,5
Жизнеспособная герминогенная опухоль	5	62,5
Тератома	1	12,5
Несеминома	4	50,0

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.

3.2.3 Рецидивы и прогрессирование

Медиана наблюдения за 69 радикально оперированными больными составила 43,8 (0-257) месяца. Рецидивы зарегистрированы у 29 (42,0%) 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 опухолевых маркеров, диагностирован в 9 (13,0%), сочетание определяемой опухоли и повышение маркеров – в 20 (29,0%) наблюдениях; при этом эскалация АФП имела место у 12 (17,3%), ХГ – у 2 (2,9%), АФП и ХГ – у 6 (8,8%) больных. 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 не забрюшинного и забрюшинного рецидивов у 6 (8,7%) больных) (Таблица 20).

Таблица 20 - Рецидивы после радикального хирургического лечения несеминомной герминогенной опухоли яичка

Рецидивы	Больные (n 69)	
	N	%
Нет	40	58,0
Да	29	42,0
Вид рецидива		
Только маркерный	0	0,0
Только радиологический	9	13,0
Маркерный и радиологический	20	29,0
Локализация рецидива		
В области операции	8	11,6
Забрюшинно, за границами ЗЛАЭ	7	10,1
Экстраретроперитонеально	8	11,6
Забрюшинно и экстраретроперитонеально	6	8,7

Трем пациентам с изолированным рецидивом в забрюшинных лимфоузлах выполнена повторная ЗЛАЭ. В 1 случае рецидив, диагностированный через 154 месяца после операции, не сопровождался повышением опухолевых маркеров; повторная ЗЛАЭ выполнена радикально; гистологически опухоль была представлена зрелой тератомой. Больной, не получавший дополнительного лечения, жив без признаков рецидива в течение 66 месяцев после повторной операции.

Во втором наблюдении изолированный забрюшинный рецидив был выявлен через 7,5 месяцев после первого вмешательства и не сопровождался повышением опухолевых маркеров. Пациенту была выполнена повторная ЗЛАЭ, нефрэктомия слева. Удаленные массы были представлены зрелой и незрелой тератомой. Через 6 месяцев выявлен повторный забрюшинный рецидив, не сопровождавшийся эскалацией уровней АФП и ХГ, который проявился клинической картиной острого живота. Это послужило показанием к экстренной операции: ЗЛАЭ, дистальной резекции поджелудочной железы, спленэктомии, адреналэктомии слева, резекции 12-перстной кишки, левосторонней гемиколэктомии. Гистологически повторный рецидив был представлен незрелой тератомой с компонентом эмбриональной рабдомиосаркомы. Пациенту проведено 2 курса АХТ циклофосфаном, винкристином. Через 6 месяцев зарегистрировано прогрессирование заболевания, послужившее причиной смерти больного 9,5 месяцев спустя.

Третьему больному с радиологическим забрюшинным рецидивом, сопровождавшимся повышением АФП, развившимся через 7 месяцев после первичной ЗЛАЭ, выполнена повторная радикальная операция. Гистологически верифицирована жизнеспособная злокачественная несеминома. Больному назначена АХТ. Пациент жив в течение 2 месяцев после повторной ЗЛАЭ.

В 26 случаях больным с рецидивами назначалась ХТ, при этом полных ответов на лечение не зарегистрировано ни в одном наблюдении.

Медиана наблюдения за 26 пережившими послеоперационный период нерадикально оперированными больными составила 21,7 (0-112) месяца.

Прогрессирование было зарегистрировано у 22 (84,6%) больных, в среднем, - через 10 (1-112) месяцев. В 4 (15,4%) наблюдениях дальнейшего прогрессирования отмечено не было при медиане наблюдения 4,3 (1,5-38,3) месяца.

3.2.4 Выживаемость

Тридцати-девятимесячная ОВ и СВ всех 96 больных составила 60,9% и 61,7% соответственно; 43-месячная БРВ радикально оперированных больных достигла 65,2%, 21-месячная БПВ пациентов, подвергнутых нерадикальной операции, - 35,9% (Таблица 21).

Таблица 21 - Выживаемость оперированных больных несеминовыми герминогенными опухолями яичка

Выживаемость	%	Медиана	95% ДИ	
			НГ	ВГ
Общая*	60,9	112,7	23,6	201,7
Специфическая*	61,7	112,6	23,6	201,7
Безрецидивная**	65,2	154,4	10,2	298,5
Беспрогрессивная***	35,9	15,9	0,0	33,3

ДИ – доверительные интервалы; НГ – нижняя граница; ВГ – верхняя граница.

* 39,4 месяца.

**43,8 месяца.

***21,7 месяца.

Проведен анализ потенциальных факторов прогноза ОВ. Отмечена тенденция к увеличению ОВ у пациентов без тератомы ($p = 0,083$) и эмбрионального рака ($p = 0,060$) в опухоли яичка. По мере нарастания категории сN ОВ недостоверно снижалась ($p = 0,275$), так же как и при увеличении категории S ($p = 0,824$). У больных с плохим прогнозом IGCCCG медиана ОВ была меньше, чем у пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом IGCCCG, однако разница результатов не достигла статистической значимости ($p = 0,427$) (Таблица 22).

Таблица 22 - Общая выживаемость в зависимости от строения первичной опухоли, стадии и группы прогноза больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка

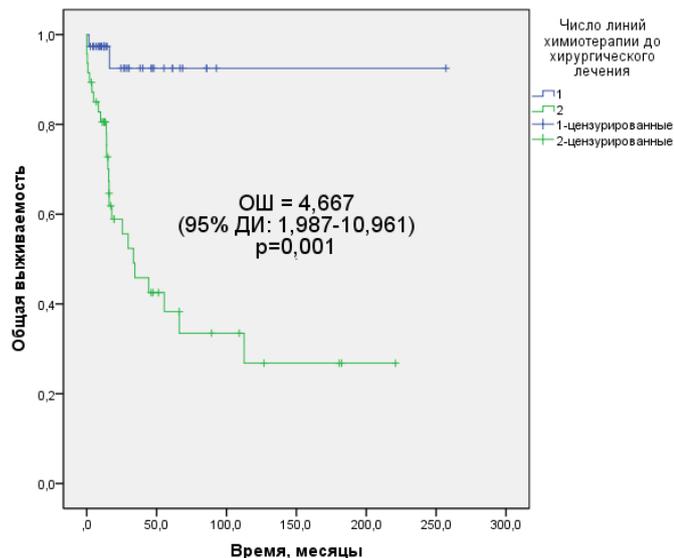
Фактор	Медиана ОВ ± ст. ошибка, месяцы	P
Компоненты первичной опухоли		
Тератома	НД	0,083
Нет	55,5±18,9	
Семинома	33,4±45,8	0,192
Нет	112,7±45,8	
Опухоль желточного мешка	НД	0,365
Нет	112,7±46,3	
Эмбриональный рак	55,5±27,0	0,060
Нет	НД	
Хориокарцинома	55,5±12,4	0,727
Нет	112,7±45,8	
Категория N		0,275
N0	НД	
N1	НД	
N2	НД	
N3	55,5±30,6	
Категория M		0,385
M0	НД	
M1	112,7±43,0	
Категория S		0,824
S1	НД	
S2	112,7±52,1	
S3	44,4±0,0	
Прогноз IGCCCG		0,427
Хороший	НД	
Промежуточный	НД	
Плохой	44,4±38,4	

ОВ – общая выживаемость; IGCCCG - International Germ Cell Cancer Collaborative Group; НД – не достигнута.

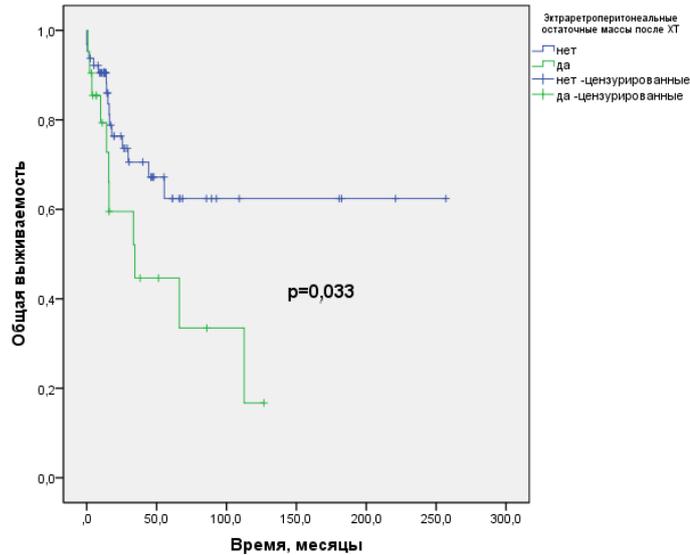
Больные, перенесшие только индукционную ХТ, имели значимо большую ОВ, чем пациенты, которым проводилась спасительная ХТ (медиана не достигнута и 33,4 месяца, соответственно; $p < 0,0001$) (Рисунок 7А).

Прогрессирование на фоне ХТ недостоверно снижало медиану ОВ (медиана не достигнута и 55,5 месяца, соответственно; $p = 0,907$). Динамика размеров забрюшинных метастазов, доля регрессии ретроперитонеальных опухолей, а также предоперационный диаметр остаточных масс не влияли на ОВ ($p > 0,05$ для всех). Пациенты со снижающимися или стабильными уровнями маркеров имели недостоверно большую ОВ по сравнению с больными, имевшими растущие концентрации маркеров в процессе ХТ (медиана 112,6 и 33,4 месяца, соответственно), однако разница результатов между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,895$), что может быть связано с отсутствием данных по исходным и промежуточным концентрациям АФП и ХГ у значительной доли пациентов.

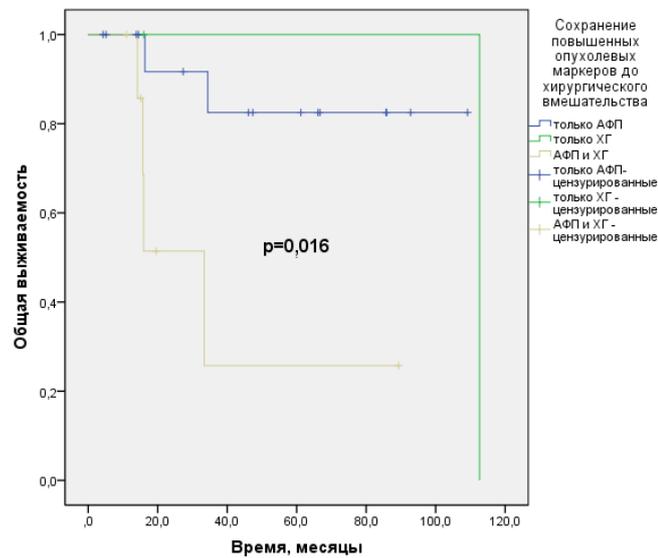
Сохранение изолированного повышения АФП оказалось ассоциировано с достоверно большим показателями ОВ, чем изолированное или сочетающееся с эскалацией АФП повышение ХГ до операции (медиана не достигнута и 33,4 месяца, соответственно, $p = 0,041$) (Рисунок 7Б).



А.



Б.



В.

ОВ в зависимости от А. числа линий ХТ; Б. вида повышенных опухолевых маркеров до операции; В. наличия резидуальных экстраперитонеальных масс после ХТ. [33]

Рисунок 7 - Общая выживаемость больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным маркерным ответом на химиотерапию, подвергнутых хирургическому удалению резидуальных опухолей

Сохранение экстраперитонеальных метастазов перед хирургическим вмешательством ожидаемо снижало ОВ ($p=0,033$) (Рисунок 7В, Таблица 23).

Таблица 23 - Общая выживаемость больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка в зависимости от числа линий химиотерапии, динамики уровней опухолевых маркеров и размеров забрюшинных метастазов, наличия не забрюшинных остаточных масс

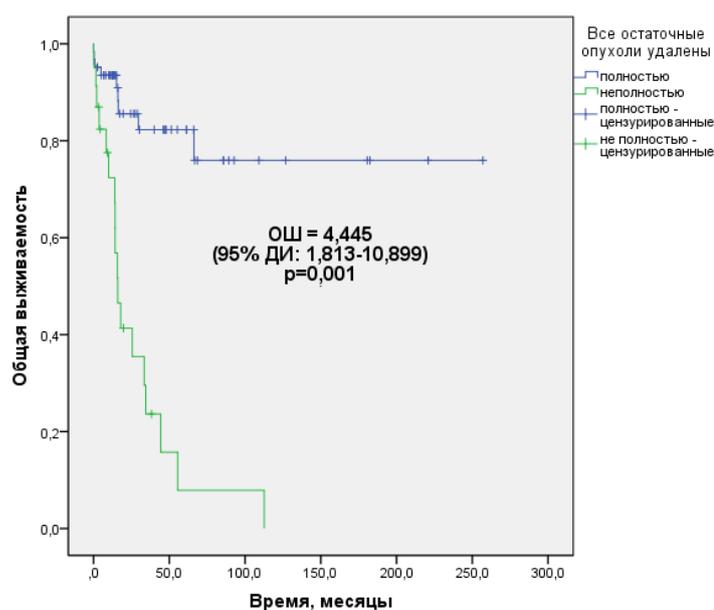
Фактор	Медиана ОВ ± ст. ошибка, месяцы	P	ОШ (95% ДИ: НГ-ВГ)	Значи- мость
Число линий ХТ Первая линия ХТ Спасительная ХТ	НД 33,4±11,9	<0,00 01	4,667 (1,987- 10,961)	0,001
Эффект ХТ Неполный Прогрессирование	НД 55,5±27,9	0,907	-	-
Динамика размеров метастазов Уменьшение или стабилизация Рост	112,6±0,0 55,5±27,9	0,730	-	-
Доля регрессии забрюшинных метастазов <90% ≥90%	25,6±9,4 112,7±61, 9	0,342	-	-
Размер резидуальной забрюшинной опухоли <2 см 2-5 см >5 см	НД 112,7±0,0 66,2±0,0	0,505	-	-
Маркеры во время ХТ Стабилизировались/снижались Росли	112,7±0,0 33,4±0,0	0,895 0,895	-	-
Повышение до ЗЛАЭ АФП ХГ	НД 112,6±0,	0,016	1,058 (0,086- 13,024)	0,965
АФП и ХГ	0 33,4±8,6			

Повышение до ЗЛАЭ				
Только АФП	НД	0,041		
ХГ или АФП и ХГ	33,4±17,0			
Резидуальные незабрюшинные метастазы	НД	0,033	1,567	0,309
Нет	34,4±16,0		(0,660-	
Да			3,724)	

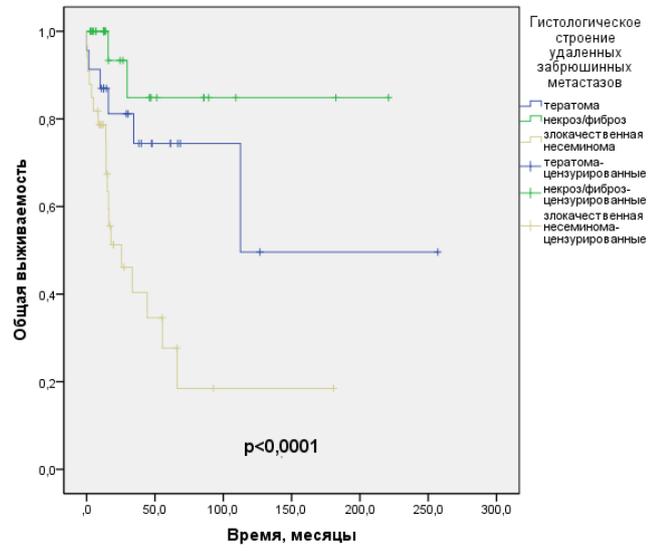
ХГ – химиотерапия; АФП – альфа-фетопротеин; ХГ – хорионический гонадотропин; ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия; НД – не достигнута; ОВ – общая выживаемость; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительные интервалы; НГ – нижняя граница; ВГ – верхняя граница.

Полное удаление всех остаточных опухолей достоверно увеличивало ОВ (медиана не достигнута и 15,9 месяца, соответственно; $p < 0,0001$) (Рисунок 8А).

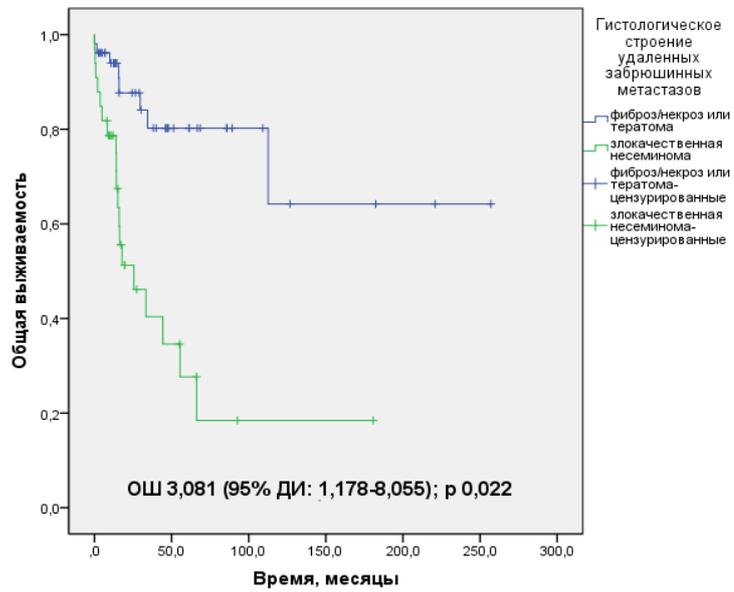
Строение удаленных забрюшинных масс коррелировало с продолжительностью жизни пациентов: медиана ОВ больных с фиброзом и некрозом в операционных образцах не была достигнута, достигла 112,6 месяцев при наличии забрюшинной тератомы и снижалась до 25,6 месяца у пациентов с сохранением жизнеспособной злокачественной несеминомы в забрюшинном пространстве ($p 0,083$) (Рисунок 8Б). Рак в забрюшинных массах достоверно снижал медиану ОВ со 112,6 до 25,6 месяца ($p 0,028$) (Рисунок 8В).



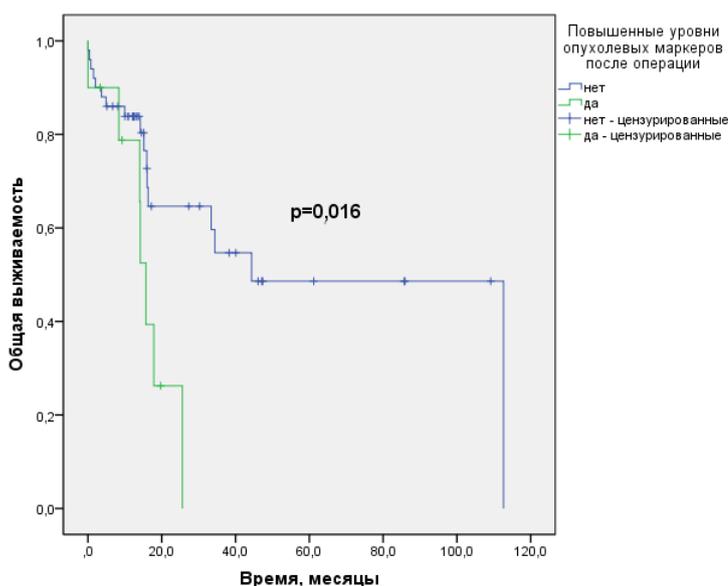
А.



Б.



В.



Г.

ОВ в зависимости от А. радикальности хирургического вмешательства; Б. строения удаленных забрюшинных опухолей (некроз/фиброз или тератома или злокачественная несеминома); В. строения удаленных забрюшинных опухолей (есть или нет злокачественной несеминомы); Г. уровней опухолевых маркеров после хирургического вмешательства

Рисунок 8 - Общая выживаемость больных распространенными несеминомой герминогенной опухолью яичка с неполным маркерным ответом на химиотерапию, подвергнутых хирургическому удалению резидуальных опухолей

В связи с малым количеством наблюдений анализ влияния гистологического строения удаленных остаточных масс других локализаций на выживаемость не проводился. Сохранение повышенных опухолевых маркеров после операции, независимо от вида маркера, являлось фактором риска ОВ ($p=0,016$) (Рисунок 8Г). У пациентов, получавших АХТ после радикальной операции при наличии рака в операционном образце, назначение цитотоксического лечения не улучшало ОВ. Послеоперационная терапия у нерадикально оперированных больных оказалась ассоциирована с ухудшением показателей ОВ, что, наиболее вероятно, было связано с искусственной селекцией кандидатов для последующего, имевших наиболее неблагоприятный прогноз (Таблица 24).

Таблица 24 - Общая выживаемость больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка в зависимости от радикальности хирургического лечения, строения забрюшинных масс, уровня маркеров после операции и проведения послеоперационной химиотерапии

Фактор	Медиана ОВ ± ст. ошибка, месяцы	P	ОШ (95% ДИ: НГ-ВГ)	Значи- мость
Радикальная операция Да Нет	НД 15,9±2,6	<0,00 01	4,445 (1,813- 10,899)	0,001
Забрюшинные ткани Некроз Тератома Злокачественная несеминома	НД 112,6±60, 5 25,6±11,1	<0,00 01	-	-
Забрюшинные ткани Некроз или тератома Злокачественная несеминома	НД 25,6±11,1	<0,00 01	3,081 (1,178- 8,055)	0,022
Повышение маркеров после операции Нет Да	44,4±13,8 15,7±1,1	0,016 ^a	7,383 (0,348	0,200
АФП ХГ АФП и ХГ	14,0±10,7 14,2±5,7 17,9±0,0		156,671)	
АХТ* Нет Да	НД 66,2±26,2	0,519	-	-
Послеоперационная ХТ** Нет Да	33,4±13,9 14,0±7,0	0,006	- ^b	- ^b

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.

** рассчитано для нерадикально оперированных больных.

^aмежду пациентами с любыми повышенными и не повышенными маркерами.

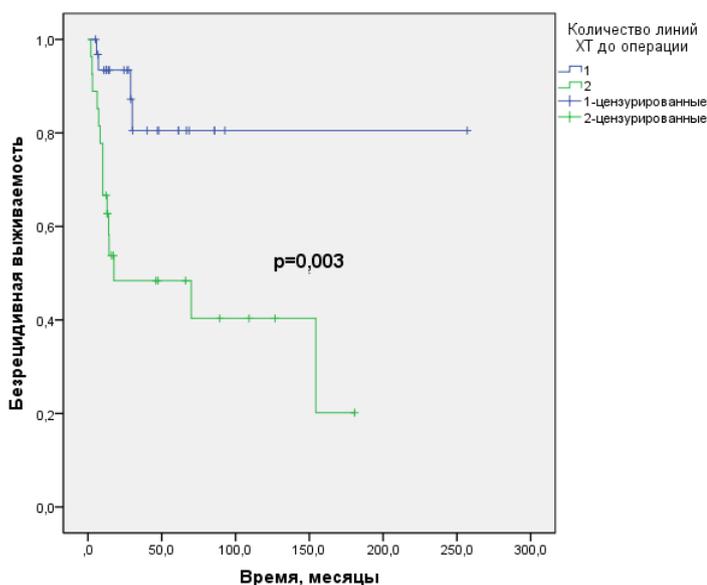
^bне включен в многофакторный анализ как признак, взаимосвязанный с радикальностью операции.

В многофакторном анализе независимыми факторами риска ОВ являлись спасительная ХТ (ОШ 4,667 (95% ДИ: 1,987-10,961); p 0,001), злокачественная несеминома в резидуальных забрюшинных опухолевых массах (ОШ 3,081 (95% ДИ: 1,178-8,055); p 0,022) и неполное удаление всех резидуальных опухолей после ХТ (ОШ 4,445 (95% ДИ:1,813-10,899); p 0,001).

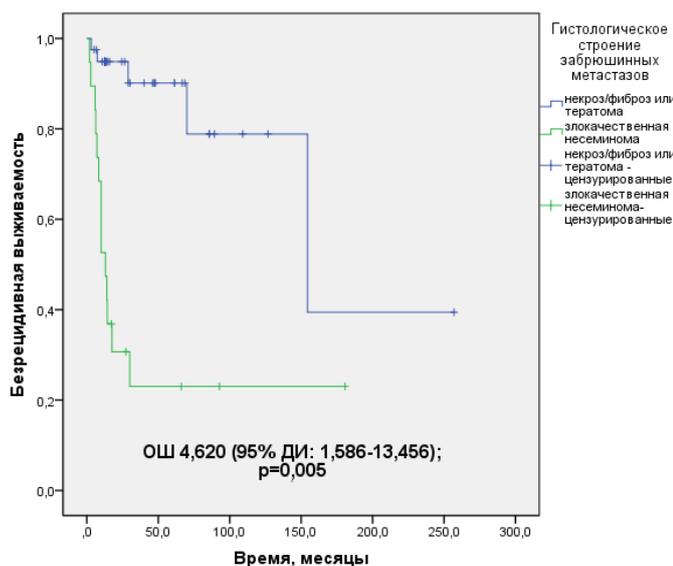
Только одна смерть в нашей серии наблюдений была обусловлена не НГОЯ, поэтому спектр факторов риска ОВ и СВ одинаков. Принимая во внимание вышеизложенное, отдельный анализ факторов риска СВ признан нецелесообразным.

В однофакторном анализе не выявлено влияния на БРВ радикально оперированных больных наличия элементов тератомы (p 0,735) и опухоли желточного мешка (p 0,536) в опухоли яичка. Однако отмечено недостоверное увеличение БРВ при верификации тератомного (p 0,071) и семиномного (p 0,053) компонентов в препаратах, полученных во время ОФЭ. В нашей серии наблюдений со значительными дефектами сбора исходных данных категории cN (p 0,422), M (p 0,424) и S (p 0,699) не продемонстрировали влияния на БРВ так же, как и группа прогноза IGCCCG (p 0,738). Больные, получившие спасительную ХТ, имели достоверно более низкую БРВ по сравнению с пациентами, которым проводилась только индукционная ХТ (48,4% и 80,0%, соответственно, p 0,017) (Рисунок 9А). Нам не удалось выявить влияния на БРВ динамики (p 0,918), доли регрессии (p 0,151), предоперационных размеров забрюшинной опухоли (p 0,192) и сохранения экстраретроперитонеальных масс после ХТ (p 0,258) так же, как динамики (p 0,724) и вида повышенных маркеров до операции (p 0,739).

Отсутствие рака в удаленных забрюшинных массах было ассоциировано с достоверным увеличением БРВ 23,0% до 78,9% ($p=0,050$) (Рисунок 9).



А.



Б.

ОВ в зависимости от А. количество линий ХТ до хирургического лечения; Б. строения удаленных забрюшинных опухолей

Рисунок 9 - Безрецидивная выживаемость больных распространенными несеминомыми герминогенными опухолями яичка с неполным маркерным ответом на химиотерапию, подвергнутых радикальному хирургическому удалению резидуальных опухолей

Проведение АХТ больным с сохранением злокачественной несеминомы в остаточных массах не оказывало благоприятного влияния на БРВ ($p = 0,570$). Многофакторный анализ подтвердил независимое влияние на БРВ сохранения жизнеспособной злокачественной несеминомы в опухоли (ОШ 4,620 (95% ДИ: 1,586-13,456); $p=0,005$) (Таблица 25).

Таблица 25 - Факторы риска безрецидивной выживаемости

Фактор	БРВ, 43,8 месяца (%)	P	ОШ (95% ДИ: НГ-ВГ)	Значимо сть
Количество линий ХТ				
Первая линия ХТ	80,0	0,003	1,748 (0,622- 4,911)	0,290
Спасительная ХТ	48,4			
Забрюшинные ткани				
Некроз или тератома	78,9	<0,00 01	4,620 (1,586-13,456)	0,005
Злокачественная несеминома	23,0			

ХТ – химиотерапия; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительные интервалы; НГ – нижняя граница; ВГ – верхняя граница.

Недостаточное количество пациентов, подвергнутых нерадикальным операциям, не позволило провести анализ потенциальных факторов риска БРВ.

Таким образом, анализ наших результатов показал, что полное удаление резидуальных забрюшинных масс технически возможно у 83,3% больных распространенным НГОЯ с неполным маркерным и радиологическим ответом после ХТ. Даже у данной категории пациентов ЗЛАЭ – относительно безопасное хирургическое вмешательство, ассоциированное с приемлемой медианой кровопотери (800 мл), низкой частотой осложнений 3-4 степеней тяжести (3,2%) и летальностью (1,1%). Несмотря на повышенный уровень опухолевых маркеров до операции, частота выявления злокачественной несеминомы в резидуальных забрюшинных массах составляет 33,3%; в 37,5% случаев остаточные массы содержат элементы тератомы, а 29,2% образцов представлено фиброзом и

некрозом. Факторами риска сохранения рака в опухолевых массах являются наличие хориокарциномы и отсутствие эмбрионального рака в опухоли яичка, врастание забрюшинных метастазов в магистральные сосуды, проведение ХТ 2 линии и сохранение экстраретроперитонеальных очагов перед операцией. Радикальная ЗЛАЭ дает возможность достичь полного эффекта комбинированного лечения в 71,9% случаев. Рецидивы развиваются у 42,0% пациентов, 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%. Повторные операции у тщательно отобранных пациентов позволяют добиться приемлемых отдаленных результатов. Тридцати-девятимесячная ОВ оперированных больных составляет 60,9%, СВ – 61,7%; 44-месячная БРВ пациентов, подвергнутых радикальной операции, достигает 65,2%, 22-месячная БПВ больных, перенесших нерадикальное хирургическое вмешательство, - 35,9%. Независимыми факторами риска ОВ являются спасительная ХТ (ОШ 4,667 (95% ДИ: 1,987-10,961)), злокачественная несеминома в резидуальных забрюшинных опухолевых массах (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); $p=0,005$). [33]

ГЛАВА 4. ДИСКУССИЯ

НГОЯ – злокачественные новообразования, развивающиеся у молодых мужчин, характеризующиеся способностью к лимфогенному метастазированию с преимущественным поражением забрюшинных лимфоузлов и сопровождающиеся повышением концентраций АФП и ХГ в сыворотке крови. Появление ХТ, основанной на цисплатине, сделало НГОЯ излечимым злокачественным новообразованием. Приблизительно у 70% больных распространенными НГОЯ, получавших стандартную индукционную ХТ, основанную на цисплатине, регистрируется полная регрессия всех определявшихся метастатических очагов и нормализация концентраций опухолевых маркеров в сыворотке крови. Пациенты, не достигшие полного радиологического и/или серологического ответа, нуждаются в последующем лечении. Несмотря на успехи системной противоопухолевой терапии, именно хирургическое удаление остаточных опухолевых масс после цитотоксического лечения позволяет добиться полного излечения пациентов, не достигших полной регрессии метастатических очагов на фоне ХТ. Сохранившиеся после ХТ 1 линии опухолевые массы морфологически могут быть представлены некрозом или фиброзом, тератомой, герминогенной карциномой или негерминогенным раком (злокачественная трансформация тератомы). Удаление тератомы является лечебной процедурой в связи с химиорезистентностью данного гистологического варианта НГОЯ. Хирургическое вмешательство при злокачественной несеминоме и негерминогенной карциноме играет как лечебную, так и диагностическую роль, так как морфологическое исследование остаточных опухолевых масс позволяет сформулировать показания к послеоперационному назначению ХТ.

Персистирующую эскалацию сывороточных опухолевых маркеров после ХТ принято считать противопоказанием к оперативному вмешательству, так как неполный серологический ответ на стандартную индукционную терапию свидетельствует о сохранении жизнеспособной злокачественной несеминомы,

ассоциированной с низкой вероятностью излечения путем локального воздействия на радиологически определяемые остаточные опухолевые массы. Больные с неполным маркерным эффектом, как правило, получают спасительную ХТ. Однако позитивный опыт нескольких клиник позволяет предположить, что хирургическое удаление резидуальных очагов может привести к излечению некоторых пациентов с сохранением положительных опухолевых маркеров после ХТ. Частота выполнения ЗЛАЭ отчаяния в крупных клиниках достигает 10% [63].

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, включая 96 (13,6%) пациентов с сохранением положительных опухолевых маркеров после индукционной или индукционной и спасительной ХТ. Наша работа посвящена анализу результатов лечения больных, подвергнутых хирургическому удалению резидуальных опухолей при неполном серологическом ответе на ХТ.

В связи с тем, что большинство пациентов начинали лечение в других лечебных учреждениях, детальная информация об исходных характеристиках опухолевого процесса оказалась недоступна приблизительно в трети наблюдений. Тем не менее, имеющиеся данные свидетельствуют о значительной распространенности опухолевого процесса и наличии прогностически неблагоприятных признаков у доминирующей доли наших больных уже на этапе установки диагноза. Большинство пациентов имели метастазы в забрюшинных лимфоузлах (93,7%), только у 6,3% больных первичным клинически локализованным раком яичка диссеминация опухолевого процесса была зарегистрирована в процессе динамического лечения после ОФЭ. В 29,2% случаев на момент диагноза были выявлены отдаленные метастазы, в том числе – локализующиеся более чем в одном органе у 7,3% пациентов. Значительное повышение сывороточных опухолевых маркеров, соответствующее категориям S2-3, имело место в 58% наблюдений. Более половины больных были классифицированы в группы промежуточного (41%) и плохого (17%) прогноза IGCCCG.

Всем пациентам была выполнена ОФЭ, при этом 5 пациентов были оперированы после завершения индукционной ХТ в связи с необходимостью раннего начала системной противоопухолевой терапии из-за осложненного течения опухолевого процесса. В 5,2% наблюдений морфологическая структура первичной опухоли осталась неизвестна, у 2 из 5 больных, получавших ХТ, новообразование яичка некротизировалось. Примечательно, что по данным гистологического исследования, только 72,9% первичных опухолей содержали маркер-продуцирующие элементы злокачественной несеминомы. Морфолог расценил первичную опухоль как чистую семиному в 5,2%, чистую тератому – в 11,5% и семиному в сочетании с тератомой – в 3,1% случаев. Интересно, что Peterson M. et al. (2009) в серии из 40 наблюдений за больными с чистой семиномой яичка, ассоциированной с повышением АФП до лечения, подвергнутых ЗЛАЭ после ХТ, обнаружил в забрюшинных массах некроз в 32,5%, тератому – в 30% и злокачественную несеминому – в 37,5% случаев [129]. Эти данные свидетельствуют о более высокой диагностической эффективности оценки сывороточных опухолевых маркеров при НГОЯ по сравнению с рутинным морфологическим исследованием [71].

У всех наших больных после индукционной ХТ, основанной на цисплатине, был зарегистрирован неполный радиологический и маркерный эффект. В 60,4% случаев проводилась спасительная ХТ (включая ХТ, основанную на ифосфамиде в 11,5% наблюдений), которая также не позволила добиться нормализации опухолевых маркеров ни в одном наблюдении; в 9,4% случаев имело место прогрессирование опухолевого процесса. На момент операции у всех пациентов имелись остаточные забрюшинные опухоли, сочетавшиеся с другими локализациями резидуальных масс в 19,8% наблюдений, и повышенный уровень АФП и/или ХГ.

Основной целью постхимиотерапевтического хирургического лечения больных распространенными НГОЯ с сохранением положительных маркеров после ХТ является полное удаление всех определяемых опухолевых очагов. Наиболее распространенной локализацией метастазов НГОЯ являются

забрюшинные лимфоузлы, поэтому самой часто выполняемой операцией у данной категории больных считается ЗЛАЭ. Постхимиотерапевтическая ЗЛАЭ представляет собой сложное хирургическое вмешательство, требующее детального знания анатомии забрюшинного пространства, а также наличия навыков сосудистой и абдоминальной хирургии, которое должно выполняться только в специализированных центрах.

Наиболее удобным доступом для забрюшинной лимфодиссекции является срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лонного сочленения. При массивных опухолевых узлах, локализующихся в области почечной ножки и выше, некоторые хирурги предлагают использовать двуподреберный разрез [106]. Мы полагаем, что это существенно ограничивает возможность выполнения полной забрюшинной лимфодиссекции с контралатеральной стороны, что недопустимо у пациентов с положительными опухолевыми маркерами.

При небольших размерах ретроперитонеальных метастазов, как правило, достаточным для выполнения ЗЛАЭ служит доступ в забрюшинное пространство, осуществляемый путем рассечения брюшины от связки Трейца до купола слепой кишки. При необходимости допустимо пересечение верхней брыжеечной вены, что позволяет продлить разрез брюшины краниально. При массивных опухолях, новообразованиях, интимно прилежащих к 12-перстной кишке и головке поджелудочной железы, метастазах, инвазирующих почечную ножку, дополнительное удобство манипуляций в забрюшинном пространстве предоставляет продление разреза брюшины вокруг купола слепой кишки и, далее, вдоль правого латерального канала, с последующей мобилизацией и смещением восходящей ободочной, тонкой кишки и поджелудочной железы с огибающей ее 12-перстной кишкой краниально.

Вопрос об оптимальных границах постхимиотерапевтической ЗЛАЭ бурно обсуждается в течение нескольких десятилетий. В 1980-х гг. стандартом являлось выполнение полной двухсторонней забрюшинной лимфодиссекции всем пациентам с остаточными массами после ХТ. Границами ЗЛАЭ сверху служили ножки диафрагмы, снизу - бифуркация общей подвздошной артерии со стороны

поражения и пересечение мочеточника с подвздошной артерией с контралатеральной стороны, латерально диссекция ограничивалась мочеточниками. Этот трафарет включал лимфоузлы первого и второго порядков для правого (паракавальные, аортокавальные) и левого (парааортальные, аортокавальные) яичек. В дальнейшем миграция стадии НГОЯ привела к снижению частоты выявления массивных забрюшинных метастазов и, как следствие, послужила причиной для пересмотра существующих позиций в отношении необходимости выполнения полных забрюшинных лимфодиссекций всем больным с неполным радиологическим ответом на ХТ. У пациентов с ретроперитонеальными метастазами небольших размеров, локализующихся в лимфоузлах первого порядка, были изучены результаты односторонней, нервосберегающей ЗЛАЭ, ограниченной лимфаденэктомии со срочным гистологическим исследованием [61,62,87,80,103,109]. На основании полученных данных, в настоящее время большинство авторов полагает, что у больных с отрицательными опухолевыми маркерами и остаточными массами <5 см односторонние ЗЛАЭ не приводят к ухудшению онкологических результатов, снижая частоту осложнений, включая ретроградную эякуляцию.

На наш взгляд, у больных с повышенными уровнями опухолевых маркеров после ХТ в процессе ЗЛАЭ должны удаляться все забрюшинные ткани в зонах лимфогенного метастазирования НГОЯ. По данным исследований, опубликованных в 1991-1998 гг., частота контралатерального распространения НГОЯ при резидуальных забрюшинных метастазах и негативных опухолевых маркерах после ХТ составляет 2,6-8% [118,131,147]. Этот показатель у больных с неполным серологическим эффектом гораздо выше. Так, у 60,4% наших пациентов имело место билатеральное поражение забрюшинных лимфоузлов. В связи с этим всем больным из нашей серии наблюдений, включая пациентов с остаточными массами <5 см, была произведена полная двухсторонняя ЗЛАЭ. При распространении опухолевых масс за пределы данного трафарета границы лимфодиссекции расширялись [150].

Резекция сосудов, органов и тканей, вовлеченных в опухолевый инфильтрат, во время ЗЛАЭ у больных НГОЯ с неполным маркерным эффектом ХТ является обоснованной. По нашим данным, опухолевая инвазия магистральных сосудов и соседних органов – фактор риска сохранения злокачественной несеминомы в забрюшинных массах. У этой категории больных опухоль является химиорезистентной, и вероятность излечения пациентов путем назначения системной противоопухолевой терапии после нерадикальной операции крайне низка. Так, в нашей серии наблюдений ни один пациент с остаточной опухолью после хирургического вмешательства не имел полного ответа на послеоперационную ХТ.

Для полного удаления всех забрюшинных масс резекция или перевязка магистральных сосудов и их ветвей потребовались 28,1% наших пациентов. Чаще всего имелись показания для перевязки нижней брыжеечной артерии (15,6%), резекции НПВ с или без протезирования (9,4%), резекции и протезирования аорты (4,2%), резекции общей подвздошной артерии с или без протезирования (4,2%), резекции почечных сосудов (3,1%). Резекция смежных органов была выполнена в 9,4% случаях, при этом чаще всего производилась нефрэктомия (6,3%). С целью радикального удаления опухоли мы также выполняли резекцию мочеточника (2,1%), панкреатодуоденальную резекцию (1,1%), резекцию 12-перстной кишки (1,1%) и гемиколэктомию слева (1,1%).

Большинство авторов считает целесообразным удаление органов и тканей, вовлеченных в опухолевый процесс для полного удаления оставшейся после ХТ забрюшинной опухоли [89,122]. Еще в 1994 г. Donohue J.P. (1994) показал, что результаты лечения радикально оперированных больных распространенными НГОЯ, которым во время ЗЛАЭ была удалена почка, лучше, чем у пациентов с органом, сохраненным в ущерб радикальности хирургического вмешательства [84]. В современных сериях наблюдений частота резекции магистральных сосудов и органов, вовлеченных в опухолевый инфильтрат, во время ЗЛАЭ составляет около 25% [107,124,139]. Наиболее распространенным элементом расширенных операций остается нефрэктомия

(14,8%) [76]. Резекция аорты и НПВ, инфильтрированных опухолью, требуется в 1,5% и 7-10% случаев, соответственно [66,67,68,79,89,104,102].

Cary K. et al. (2013) сообщает, что частота нефрэктомий во время ЗЛАЭ после ХТ, выполненных в Indiana University School of Medicine, была наиболее высока у пациентов с левосторонними опухолями, получивших спасительную ХТ и сохранивших позитивные уровни опухолевых маркеров [76]. При сравнении данных наших пациентов с результатами, опубликованными другими авторами, также складывается впечатление, что частота показаний к расширенным операциям, выполняемым больным с полным серологическим эффектом ХТ, несколько ниже, чем у пациентов с положительными уровнями опухолевых маркеров. Так, в серии из 1250 больных, подвергнутых ЗЛАЭ в Indiana University, резекция и протезирование аорты потребовались в 15 (1,2%) случаях [67]. В предыдущей публикации, включившей данные 710 больных, оперированных в той же клинике, упомянуто, что резекция НПВ была выполнена в 5,9% наблюдений [85].

Циркулярная резекция и протезирование крупных артериальных сосудов, включая аорту и наружную подвздошную артерию, были выполнены 6 (6,2%) нашим пациентам. Ни в одном случае не было зарегистрировано развития осложнений, все протезы продолжали функционировать при медиане наблюдения 22 месяца. В 2 (2,1%) случаях мы произвели краевую резекцию крупных артерий (почечная и общая подвздошная артерия) без клинически значимого сужения сосудистого просвета. При длительном наблюдении за пациентами не было отмечено развития осложнений, ассоциированных с редукцией кровотока. В наибольшей опубликованной к настоящему времени серии наблюдений Beck S.D. (2001) сообщает об успешной резекции и протезировании аорты во время постхимиотерапевтической ЗЛАЭ у 15 больных распространенными НГОЯ. При этом у 80% пациентов в удаленных массах была выявлена злокачественная несеминома. Ни в одном случае не было отмечено осложнений, обусловленных протезированием [67]. В исследовании Universitätsklinikum Köln (n 162) резекция и протезирование аорты были выполнены 6 (3,7%), общих подвздошных артерий

– 2 (1,2%) пациентам, подвергнутым постхимиотерапевтической ЗЛАЭ. Послеоперационный период протекал без осложнений [128].

Перевязка нижней брыжеечной артерии, выполненная 15,6% наших пациентов, не привела к нарушению кровоснабжения кишечника ни в одном случае, что обусловлено наличием большого количества анастомозов между ее ветвями и сосудами системы верхней брыжеечной артерии. Тем не менее, в литературе описаны случаи некроза стенки нисходящей ободочной кишки после подобных манипуляций [30]. Поэтому мы полагаем, что следует стремиться к сохранению нижней брыжеечной артерии при условии, что это не отражается на радикальности ЗЛАЭ.

Мы выполнили резекцию НПВ во время 9 (9,4%) ЗЛАЭ, при этом циркулярная резекция ее инфраренального сегмента потребовалась в 2 (2,1%) случаях. Мы не производили реконструкцию НПВ у 1 пациента с длительным блоком НПВ, обусловленным опухолью, геморрагическим тромбозом резко суженного конfluence и развитыми венозными коллатеральями, по которым осуществлялся венозный отток от нижней половины тела. При длительном наблюдении за больным прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей зарегистрировано не было. Второму пациенту с сохранившимся кровотоком по НПВ было выполнено замещение резецированного сегмента ПТФЭ протезом; через 6 месяцев после операции протез функционирует. Аналогичный принцип селекции кандидатов для протезирования НПВ используют и другие хирурги. В исследовании German Testicular Cancer Study Group, включившем данные 339 больных, подвергнутых постхимиотерапевтической ЗЛАЭ, 34 пациентам потребовалась резекция НПВ, в том числе – циркулярная (n 23). Протезирование сосуда после циркулярной резекции не выполнялось только в случаях полной обструкции НПВ и наличия коллатералей, обеспечивающих адекватный венозный отток. Во всех остальных наблюдениях удаленный сегмент НПВ замещался протезом. Осложнений, связанных с нарушением венозного оттока, не зарегистрировано ни у одного больного с протезированной НПВ [146]. Все же, Gloviczki et al. показали 54%

коэффициент проходимости через 2 года после реконструкции подвздошно-кавальной области ПТФЭ протезами [112]. Недавнее исследование, включившее 47 больных, подвергнутых резекции инфильтрированной опухолью НПВ с последующим протезированием удаленного сегмента, показало, что реконструктивная техника резекции магистральной вены ассоциирована со снижением риска прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей и улучшением качества жизни [130].

Мы произвели нефрэктомию во время ЗЛАЭ пациентам с опухолевым инфильтратом, не имеющим четких границ и распространяющимся на почечные сосуды вплоть до почечного синуса (6,3%). При наличии технической возможности отделить опухоль от элементов почечной ножки, в том числе – выполнив резекцию почечных сосудов (2,1%), орган желательнее сохранить. Опухолевая инвазия мочеточника не должна рассматриваться как показание к удалению почки. В подобных случаях мочеточник должен быть резецирован (2,1%). Для восстановления оттока мочи возможно использование хорошо известных методик, включая уретеро-уретероанастомоз, операцию Боари и кишечную пластику мочеточника.

Протяженная опухолевая инфильтрация париетальной брюшины, в которой проходят брыжеечные сосуды, не должна служить поводом для оставления опухолевого инфильтрата в данной зоне. Для радикального удаления опухоли требуется мобилизация и удаление пораженного участка брюшины с перевязкой ветвей брыжеечных артерий и вен с последующим определением границ резекции кишки. В одном случае мы выполнили гемиколэктомию слева пациенту с опухолевой инвазией париетальной брюшины и ветвей брыжеечных артерий, питающих нисходящую ободочную кишку.

Опухолевая инвазия 12-перстной кишки и поджелудочной железы обуславливает значительные технические трудности во время ЗЛАЭ и, как правило, служит причиной отказа от радикального вмешательства. Однако техническим решением данной проблемы является расширение объема операции: выполнение панкреатодуоденальной резекции при инвазии головки

поджелудочной железы и/или 12-перстной кишки, резекции поджелудочной железы при инвазии ее дистальных отделов. В случаях минимальной инвазии стенки 12-перстной кишки допустима ее краевая резекция с ушиванием дефекта на толстом зонде. Мы располагаем опытом выполнения панкреатодуоденальной резекции (n 1), дистальной резекции поджелудочной железы (n 1) и краевой резекции 12-перстной кишки (n 1) у больных НГОЯ с положительными опухолевыми маркерами после ХТ. Пациент, подвергнутый панкреатодуоденальной резекции, умер от осложнений, в остальных наблюдениях послеоперационный период протекал гладко. Heidenreich A. et al. (2017) сообщает об успешном выполнении четырех панкреатодуоденальных резекций во время постхимиотерапевтических ЗЛАЭ у больных с цисплатин-резистентными диссеминированными НГОЯ и отрицательными опухолевыми маркерами [108]. Других упоминаний о резекции органов билиопанкреатодуоденальной зоны во время ЗЛАЭ, помимо ранних публикаций нашей исследовательской группы [30], мы не обнаружили.

В нашей серии наблюдений медиана операционного времени составила 210 мин, медиана кровопотери - 800 мл. Продолжительность операции и кровопотеря закономерно коррелировали с размерами опухолевого конгломерата, инвазией сосудов, а также выполнением резекции сосудистых структур и смежных органов. Высокая частота выполнения расширенных операций, вероятнее всего, служит объяснением значительной продолжительности ЗЛАЭ и высокой частоты массивных кровопотерь (32,3%) у наших пациентов.

Несмотря на техническую сложность, частота послеоперационных осложнений постхимиотерапевтической ЗЛАЭ относительно невелика и составляет, по данным разных авторов, около 10% [58,114]. Чаще всего послеоперационный период осложняется раневыми инфекциями, парезом кишечника, транзиторным повышением амилазы и пневмонитами. Серьезные осложнения, такие как острая почечная недостаточность, хилезный асцит или обструктивная кишечная непроходимость, развиваются менее чем у 2% пациентов [116,121]. Непосредственные результаты лечения наших больных, оперированных

при неполном серологическом эффекте ХТ, соответствуют опубликованным данным, касающимся пациентов, которым ЗЛАЭ выполнялась после нормализации опухолевых маркеров. Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 10,6% больных, включая 4,3% пациентов с осложнениями 3-5 степеней тяжести. В структуре осложнений доминировал парез кишечника (5,1%). Серьезные осложнения включали спаечную кишечную непроходимость (n 1), несостоятельность гепатикоеюноанастомоза (n 1), хилезный асцит (n 1) и полиорганную недостаточность, развившуюся как следствие массивной операционной кровопотери. Послеоперационная летальность равнялась 1,1% и была обусловлена несостоятельностью гепатикоеюноанастомоза, перитонитом.

У 19,8% наших пациентов помимо забрюшинных опухолей после завершения ХТ оставались метастазы других локализаций. Технически радикальное удаление всех экстраретроперитонеальных опухолей удалось осуществить в 8,3% наблюдений, при этом чаще всего требовалось выполнение надключичной лимфодиссекции (4,2%), также нами производились медиастинальная лимфаденэктомия (2,1%), резекция легкого (2,1%) и печени (1,1%). В одном случае были удалены экстраретроперитонеальные метастазы двух локализаций. Резидуальные массы, располагавшиеся за пределами забрюшинного пространства, в большинстве препаратов были представлены несеминомой (злокачественной – в 62,5%, тератомой – в 12,5%); некроз и фиброз были выявлены у 3 (37,5%) пациентов. У больного, подвергнутого удалению очагов двух локализаций, оба метастаза были некротизированы. Строение забрюшинных и экстраретроперитонеальных метастазов различалось в 50% наблюдений. Это соответствует результатам, полученным у больных, оперированных после нормализации опухолевых маркеров, согласно которым дискордантное строение метастазов, удаленных из разных органов, имеет место в 30% случаев [101]. В нескольких клиниках также накоплен опыт симультанных и последовательных вмешательств у больных с резидуальными опухолевыми массами нескольких локализаций [72]. По некоторым данным, отмечается ухудшение результатов при поражении >2 органов [132]. Напротив, Beck S. et al. (2007) не выявили влияния

числа локализаций метастазов на выживаемость [65]. В нашей серии сохранение экстраретроперитонеальных метастазов после ХТ являлось фактором риска ОВ. Однако количество наблюдений невелико, и сделать выводы о показаниях к хирургическому лечению больных диссеминированными НГОЯ с неполным маркерным ответом на ХТ не представляется возможным.

Несмотря на сохранение повышенной концентрации АФП и/или ХГ в популяции пациентов с неполным серологическим эффектом ХТ, частота выявления злокачественной несеминомы не достигает 100% и, по разным данным, колеблется от 40% до 80% [59,63,86,80,99,123,127,132,148]. В нашей серии наблюдений частота жизнеспособных клеток рака оказалась достаточно низкой и составила 43,8%. У 30,2% больных остаточные массы были представлены тератомой, а в 26,0% случаев – фиброзом и некрозом. Мы полагаем, что отсутствие злокачественной несеминомы у 56,2% больных с позитивными уровнями опухолевых маркеров является свидетельством низкого качества гистологических исследований, хотя нельзя скидывать со счетов возможность ложно-положительных результатов [63] и утечки жидкости, содержащей АФП, из кистозных компонентов тератомы после ХТ [69,142,143] у некоторых пациентов. По нашим данным, факторами риска сохранения рака в опухолевых массах являются наличие хориокарциномы и отсутствие эмбрионального рака в опухоли яичка, врастание забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и соседние органы и проведение ХТ 2 линии. В крупной (n 114) серии наблюдений Beck S. (2005) факторами риска наличия злокачественной несеминомы оказались стабильные или растущие уровни опухолевых маркеров, $XG \geq 100$ мМЕ/мл и проведение ХТ 2 линии [63].

Технически выполнение радикального вмешательства у больных распространенными НГОЯ после ХТ представляет собой непростую задачу: по данным разных авторов, полное удаление всех опухолей при неполном серологическом и радиологическом ответе на цитотоксическое лечение удается произвести 77-90% пациентов [127,132]. Хирургическое лечение, включая ЗЛАЭ, комбинированные, расширенные и последовательные операции по удалению

остаточных масс разных локализаций, позволили добиться полного эффекта у 71,2% наших больных. Факторами, прямо коррелировавшими с неполным удалением забрюшинных масс, являлись наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли и спасительная ХТ в анамнезе.

Рецидивы развились у 42,0% пациентов, включая 13% больных без серологических признаков прогрессирования. Частота местных рецидивов в зоне операции равнялась 11,6%. По нашим данным, повторные операции у тщательно отобранных пациентов позволяют добиться приемлемых отдаленных результатов и являются обоснованными.

Согласно опубликованным результатам, отдаленная ОВ больных, оперированных при неполном серологическом ответе на ХТ, колеблется от 37% до 80% [59,63,86,80,98,123,127,132,148]. В нашей серии наблюдений 39-месячная ОВ составила 60,9%.

По нашим данным, проведение спасительной ХТ является независимым фактором риска БРВ и ОВ, что подтверждается результатами однофакторного анализа, в который было включено 114 больных, оперированных в Indiana University [64].

Той же исследовательской группой была отмечена корреляция уровней маркеров до ЗЛАЭ отчаяния с прогнозом: 5-летняя ОВ пациентов со снижающимися маркерами достигла 93,3%, повышающимися – 22,7%, стабилизовавшимися – 60%. Нормализация маркеров в анамнезе имела благоприятное влияние на ОВ [65]. Наши пациенты со снижающимися или стабильными уровнями маркеров имели недостоверно большую ОВ по сравнению с больными, имевшими растущие концентрации маркеров в процессе ХТ. Разница результатов между группами не достигла статистической значимости, что может быть связано с отсутствием данных по исходным и промежуточным концентрациям АФП и ХГ у значительной доли пациентов. Сохранение изолированного повышения АФП до операции в нашей серии наблюдений оказалось ассоциировано с достоверно большим показателями ОВ, чем изолированное или сочетающееся с эскалацией АФП повышение ХГ ($p = 0,041$), что

соответствует результатам, опубликованным Nabuchi T. et al. (2003) [97] и Ong T. et al. (2008) [127].

У наших больных наличие резидуальных экстраретроперитонеальных метастазов перед хирургическим вмешательством снижало ОВ ($p = 0,033$), что отчасти подтверждает данные Nabuchi T. et al. (2003), выявивших негативное влияние висцеральных метастазов НГОЯ на ОВ [99].

В нашей серии наблюдений полное удаление всех остаточных опухолей достоверно увеличивало ОВ. В однофакторном анализе, проведенном авторами из Indiana University, радикальность хирургического вмешательства также обладала значимым положительным влиянием на ОВ [Beck S., 2007]. Улучшение показателей ОВ после полного удаления всех опухолевых очагов отмечено в работах Nabuchi T. et al. (2003) [99] и Ong T. et al. (2008) [127].

По нашим данным, строение удаленных забрюшинных масс было взаимосвязано с продолжительностью жизни: медиана ОВ пациентов с некрозом или фиброзом в операционном препарате не была достигнута, при наличии тератомы составляла 112,6 месяца, сохранение злокачественной несеминомы в резидуальных забрюшинных опухолевых массах снижало медиану ОВ до 25,6 месяца ($p < 0,0001$). Жизнеспособные клетки рака в резидуальных метастазах являлись независимым фактором риска БРВ и ОВ. В работе Ong T. et al. (2008) фактором благоприятного прогноза ОВ оказалась зрелая тератома в удаленных забрюшинных массах [127]. В исследовании Indiana University ($n = 114$) значимое снижение выживаемости отмечено у больных с жизнеспособной злокачественной несеминомой в удаленных тканях (31%) по сравнению с тератомой (77%) и некрозом (85%). При подгрупповом анализе гистологическое строение резидуальных опухолевых масс оказалось независимым фактором риска ОВ, однако влияние гистологического строения опухоли имело прогностическое значение только для подгруппы пациентов, получавших индукционную ХТ [61].

Ожидаемо, сохранение повышенных опухолевых маркеров после операции, независимо от вида маркера, являлось фактором риска ОВ наших пациентов ($p = 0,016$), что согласуется с данными Ong T. et al. (2008) [127]. Nabuchi T. et al. (2003)

сообщает, что фактор риска ОВ – это сохранение повышенного ХГ после хирургического вмешательства [99].

Стандартная тактика дальнейшего ведения больных диссеминированными НГОЯ, оперированных при неполном маркерном ответе на ХТ, не существует. Опубликованы данные, свидетельствующие о преимуществе БРВ у больных, получавших АХТ при обнаружении злокачественной несеминомы в операционном материале после ХТ 1 линии. Рутинное назначение АХТ после спасительной ХТ и ЗЛАЭ не используется [93]. В нашей серии наблюдений назначение ХТ после операции не оказывало значимого влияния на ОВ больных с неполным серологическим эффектом ХТ, что соответствует результатам Beck S. et al. (2007) [64]. Вероятно, стабильно повышенные сывороточные опухолевые маркеры после системной терапии отражают химиорезистентность злокачественной несеминомы.

В многофакторном анализе нам удалось выделить независимые факторы риска ОВ, включая спасительную ХТ (ОШ 4,667 (95% ДИ): 1,987-10,961)), резидуальную жизнеспособную злокачественную семиному в остаточной забрюшинной опухоли (ОШ 3,081 (95% ДИ: 1,178-8,055)) и неполное удаление всех остаточных опухолей после ХТ (ОШ 4,445 (95% ДИ:1,813-10,899)). Строение резидуальных опухолей также доказало свое влияние на БРВ в многофакторном анализе. В наибольшей серии наблюдений, опубликованной к настоящему времени, была доказана независимая прогностическая значимость растущей концентрации ХГ на фоне ХТ, уровня АФП (как непрерывного фактора), повторной ЗЛАЭ и злокачественной несеминомы в операционных образцах [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование посвящено анализу результатов лечения 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.. Детальная информация об исходных характеристиках опухолевого процесса оказалась недоступна приблизительно в трети наблюдений. Имеющиеся данные свидетельствуют о значительной распространенности опухолевого процесса и наличии прогностически неблагоприятных признаков у доминирующей доли наших больных на этапе установки диагноза. Большинство пациентов имели метастазы в забрюшинных лимфоузлах (93,7%), только у 6,3% больных первичным клинически локализованным раком яичка диссеминация опухолевого процесса была зарегистрирована в процессе динамического лечения после ОФЭ. В 29,2% случаев на момент диагноза были выявлены отдаленные метастазы, в том числе – локализующиеся более чем в одном органе у 7,3% пациентов. Значительное повышение сывороточных опухолевых маркеров, соответствующее категориям S2-3, имело место в 58% наблюдений. Более половины больных были классифицированы в группы промежуточного (41%) и плохого (17%) прогноза IGCCCG.

Всем пациентам была выполнена ОФЭ, при этом 5 пациентов были оперированы после завершения индукционной ХТ в связи с необходимостью раннего начала системной противоопухолевой терапии из-за осложненного течения опухолевого процесса. В 5,2% наблюдений морфологическая структура первичной опухоли осталась неизвестна, у 2 из 5 больных, получавших ХТ, новообразование яичка некротизировалось. Гистологически в 72,9% первичных опухолей выявлены элементы злокачественной несеминомы, чистая семинома верифицирована в 5,2%, чистая тератома – в 11,5%, семинома в сочетании с тератомой – в 3,1% случаев.

У всех больных после индукционной ХТ, основанной на цисплатине, был зарегистрирован неполный радиологический и маркерный эффект. В 60,4% случаев проводилась спасительная ХТ (включая ХТ, основанную на ифосфамиде в 11,5% наблюдений), которая также не позволила добиться нормализации опухолевых маркеров ни в одном наблюдении; в 9,4% случаев имело место прогрессирование опухолевого процесса. На момент операции у всех пациентов имелись остаточные забрюшинные опухоли, сочетавшиеся с другими локализациями резидуальных 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.

Медиана операционного времени составила 210 мин, медиана кровопотери - 800 мл. Продолжительность операции и кровопотеря коррелировали с размерами опухолевого конгломерата, инвазией сосудов, а также выполнением резекции сосудистых структур и смежных органов. Высокая частота расширенных операций, вероятнее всего, служит объяснением значительной продолжительности ЗЛАЭ и высокой частоты массивных кровопотерь (32,3%) у наших пациентов.

Несмотря на техническую сложность, частота послеоперационных осложнений ЗЛАЭ отчаяния была невелика и составила 10,6%, включая 4,3% нежелательных явлений 3-5 степеней тяжести. В структуре осложнений доминировал парез кишечника (5,1%). Серьезные осложнения включали спаечную кишечную непроходимость (n 1), несостоятельность гепатикоеюноанастомоза (n 1), хилезный асцит (n 1) и полиорганную недостаточность, развившуюся как следствие массивной операционной кровопотери. Послеоперационная летальность равнялась 1,1% и была обусловлена несостоятельностью гепатикоеюноанастомоза.

Несмотря на сохранение повышенной концентрации АФП и/или ХГ в популяции пациентов с неполным серологическим эффектом ХТ, частота выявления злокачественной несеминомы составила 43,8%. У 30,2% больных остаточные массы были представлены тератомой, а в 26,0% случаев – фиброзом и некрозом. Мы полагаем, что отсутствие злокачественной несеминомы у 56,2% больных с позитивными уровнями опухолевых маркеров является свидетельством низкого качества гистологических исследований. Факторами риска сохранения рака в опухолевых массах являются наличие хориокарциномы и отсутствие эмбрионального рака в опухоли яичка, врастание забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и соседние органы, а также проведение ХТ 2 линии. Частота выявления злокачественной несеминомы возрастает с 27,3% при наличии 0-2 факторов риска до 73,5% при ≥ 3 факторов риска ($p < 0,0001$).

Радикальную ЗЛАЭ удалось произвести 83,3% пациентов. Факторами, прямо коррелировавшими с неполным удалением забрюшинных масс, являлись наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли ($r=0,559$; $p < 0,0001$) и спасительная ХТ в анамнезе ($r=0,248$; $p=0,015$). Хирургическое лечение, включая ЗЛАЭ, комбинированные, расширенные и последовательные операции по удалению остаточных масс разных локализаций, позволили добиться полного эффекта у 71,2% больных.

Проведение послеоперационной ХТ не привело к полной регрессии остаточных опухолей ни в одном из 13 случаев. Рецидивы развились у 42,0% радикально оперированных пациентов, включая 13% больных без серологических признаков прогрессирования. Частота местных рецидивов в зоне операции равнялась 11,6%. По нашим данным, повторные операции у тщательно отобранных пациентов позволяют добиться приемлемых отдаленных результатов и являются обоснованными.

Тридцати-девятимесячная ОВ оперированных больных составила 60,9%, СВ – 61,7%; 44-месячная БРВ пациентов, подвергнутых радикальной операции, достигла 65,2%, 22-месячная БПВ больных, перенесших нерадикальное хирургическое вмешательство, - 35,9%.

В однофакторном анализе отмечено неблагоприятное влияние на ОВ таких признаков, как проведение спасительной ХТ ($p < 0,0001$), 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 ($p = 0,016$). Независимыми факторами риска ОВ являлись спасительная ХТ (ОШ 4,667 (95% ДИ: 1,987-10,961)), злокачественная несеминома в резидуальных забрюшинных опухолевых массах (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)).

В однофакторном анализе выявлено значимое снижение БРВ у пациентов, получавших спасительную ХТ ($p = 0,003$) и имевших элементы злокачественной несеминомы в операционных образцах ($p < 0,0001$). Независимый фактор риска БРВ – 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 ≥ 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. Забрюшинная лимфаденэктомия после химиотерапии может рассматриваться как допустимая лечебная опция у отобранных больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим ответом на ХТ, у которых имеется техническая возможность полного удаления всех радиологически определяемых опухолевых очагов.

2. Критериями отбора кандидатов для забрюшинной лимфаденэктомии могут служить: проведение только 1 линии химиотерапии, отсутствие хориокарциномы в первичной опухоли, а также повышенного уровня бета-хорионического гонадотропина и неудалимых экстраретроперитонеальных метастазов перед планируемым хирургическим вмешательством.

3. Резекция инфильтрированных опухолью магистральных сосудов и соседних органов для радикального завершения постхимиотерапевтической забрюшинной лимфаденэктомии у больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим ответом на химиотерапию является обоснованной и безопасной.

4. Больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим ответом на химиотерапию 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 химиотерапии больным распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным серологическим ответом на дооперационную химиотерапию после нерадикальной забрюшинной лимфаденэктомии и/или при выявлении злокачественной несеминомы в удаленных тканях не показано. Вопрос о назначении послеоперационной системной противоопухолевой терапии должен решаться индивидуально.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АФП - альфа-фетопротеин
- АХТ - адъювантная химиотерапия
- БПВ - выживаемость без прогрессирования
- БРВ - безрецидивная выживаемость
- ВГ – верхняя граница
- ГОЯ - герминогенные опухоли яичка
- ДИ - доверительные интервалы
- ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия
- КТ - компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛТ - лучевая терапия
- НГ – нижняя граница
- НГОЯ - несеминомные герминогенные опухоли яичка
- НД – не достигнута
- НПВ – нижняя полая вена
- ОВ - общая выживаемость
- ОФЭ – орхофуникулэктомия
- ОШ - отношение шансов
- ПТФЭ – политетрафторэтилен
- СВ - специфическая выживаемость
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ХГ - бета-хорионический гонадотропин
- ХТ – химиотерапия
- АUC - площадь под кривой
- ВЕР - блеомицин, этопозид, цисплатин
- С-РОВ — цисплатин, карбоплатин, блеомицин, винкристин
- ЕС – этопозид, карбоплатин
- ЕР - этопозид, цисплатин

GP – гемцитабин, цисплатин

IGCCCG - International Germ Cell Cancer Collaborative Group

PEI - цисплатин, этопозид, ифосфамид

T-BEP — паклитаксел, блеомицин, этопозид, цисплатин

TIP - паклитаксел, ифосфамид, цисплатин

VAB-6 – циклофосфамид, винбластин, блеомицин, дактиномицин, цисплатин

VeIP - винбластин, ифосфамид, цисплатин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г / Е.М. Аксель // Онкоурология. – 2020. – № 1. – С. 6-9.
2. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР / Е.М. Аксель, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2019. – № 2. – С. 15-24.
3. Аляев, Ю.Г. Герминогенная опухоль забрюшинного пространства: клиническое наблюдение / Ю.Г. Аляев, А.А. Буланов, А.А. Трякин и др. // Онкоурология. – 2009. – № 4. – С. 78-83.
4. Атлас операций на органах мочеполовой системы / Д.П. Чухриенко, А.В. Люлько. – М.: Медицина, 1972. – 378 с.
5. Буланов, А.А. Современная тактика лечения больных семиномой: дис. ... канд. наук: 14.01.12 / Буланов, Анатолий Анатольевич. – М., 2018. – 221 с.
6. Бурова, Е.А. Лечение несеминомных герминогенных опухолей яичка I стадии / Е.А. Бурова, А.А. Буланов, А.А. Трякин и др. // Онкоурология. – 2011. – № 1. – С. 10-15.
7. Бурова, Е.А. Лечение семиномы яичка I стадии / Е.А. Бурова, А.А. Буланов, А.А. Трякин и др. // Онкоурология. – 2010. – № 3. – С.7-11.
8. Волкова, М.И. Строение резидуальных метастазов у больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию / М.И. Волкова, Г.А. Аракелян, А.В. Климов и др. // Онкоурология. — 2022. — Т.18, №1. — С 112 – 120. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-1-112-120>
9. Гарин, А.М. Комбинированная химиотерапия как первая линия лечения диссеминированных семином / А.М. Гарин, С.А. Тюляндин, А.В. Хлебнов и др. // Вестник ВОИЦ АМН СССР – 1990. – № 1(1). – С. 57-59.

10. Гладышева, О.Г. Роль ультразвукового исследования в диагностике новообразований органов мошонки / О.Г. Гладышева, А.А. Половинкин // Сибирский Онкологический Журнал. – 2012, прил. 1.
11. Гутьеррес, Ф. Диагностика внегонадных герминогенных опухолей / Ф. Гутьеррес, С.А. Тюляндин, А.М. Гарин // Вестник ОНЦ АМН России – 1992. – № 4. – С. 48-53.
12. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20. – № 3. – прил. 1.
13. Давыдов, М.И. Хирургическое лечение онкоурологических заболеваний: чего мы добились за 20 лет и куда идем? / М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова и др. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. – (Спецвыпуск 1).
14. Даниелян, Д.Г. Поздние осложнения лечения больных герминогенными опухолями / Д.Г. Даниелян, А.А. Салимова, А.А. Буланов и др. // Онкоурология. – 2020. – Т. 16(2). – С. 152-161.
15. Данцев, И.С. Частоты аллелей и генотипов *kitlg*, *bak1* и *spry4*, ассоциированные с развитием герминогенных опухолей яичек, повышены у пациентов с тестикулярным микролитиазом / И.С. Данцев, Е.В.Ивкин, А.А. Трякин и др. // Гены и клетки. – 2016. – Т. 11(4).
16. Делягин, В.М. Ультразвуковые исследования при патологии органов мошонки / В.М. Делягин, Д.И. Тарусин, А. Уразбагамбетов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 3. – С. 61-69.
17. Джонс, В.Г. Рак яичка: клиническая картина и стадии заболевания / В.Г. Джонс. – М., 2000. <https://rosoncoweb.ru/library/congress/ru/uicc/5.php>
18. Джонс, В.Г. Рак яичка: эпидемиология, этиология, биология и факторы риска / В.Г. Джонс. – М., 2000. <https://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/uicc/1.php>

19. Герминогенные опухоли яичка: биология, клиника, диагностика и лечение: Материалы конференции / В.Г. Джонс, И.У. Оостерхуис, М.К. Мостерт и др. – М., 2000.

20. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, илл. – 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3

21. Исаргапов, Р.М. Результаты комбинированного лечения пациентов с диагнозом рак яичка в ГБУЗ СОКОД / Р.М. Исаргапов, С.Л. Горбачев, В.Г. Хакимов, Д.С. Евсеев // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – Т. 4 (34).

22. Киричек, А.А. О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания / А.А. Киричек, Б.Ш. Камолов, Н.А. Савёлов, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2018. – № 1. – С. 166-173.

23. Колесникова, Е.К. Компьютерная томография в диагностике метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов / Е.К. Колесникова // Вестник ВОНЦ АМН СССР. – 1990. – № 2. – С. 43-46.

24. Красников, Ю.А. Хирургическая анатомия забрюшинного пространства / Ю.А. Красников, А.С. Тихомиров, А.А. Григорюк и др., 2005.

25. Лесовой, В.Н. Распространённость и патоморфология опухолей яичка в харьковском регионе / В.Н. Лесовой, Г.Г. Хареба, И.А. Гарагатый, В.В. Ханжин, Д.В. Щукин // Урология. – 2015. – Т. 19, № 3 (74). – С. 222-225.

26. Лопухин, Ю.М. Топографическая анатомия и оперативная хирургия / Ю.М. Лопухин. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2001. – С. 45- 48.

27. Лоран, О.Б. Радикальные и органосохраняющие операции при злокачественных новообразованиях яичка / О.Б. Лоран, А.Б. Богданов, Е.В. Ивкин и др. // Анналы хирургии. – 2014. – № 1. – С. 25-30.

28. Магер, В.О. Непосредственные и отдаленные результаты забрюшинной лимфаденэктомии в лечении герминогенных опухолей яичка / В.О.

Магер, В.В. Петкау, В.П. Щеглова // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 72-74.

29. Матвеев, В.Б. Забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии при диссеминированных несеминозных герминогенных опухолях яичка / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, К.М. Фигурин и др. // Онкоурология. – 2010. – № 1. – С. 52-58.

30. Матвеев, В.Б. Забрюшинная лимфаденэктомия при диссеминированных несеминозных герминогенных опухолях яичка после химиотерапии с сохранением положительных опухолевых маркеров / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, В.А. Черняев и др. // Урология. – 2010. – № 3. – С. 41-47.

31. Матвеев, В.Б. Лапароскопическая хирургия в онкоурологии / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, И.Г. Комаров, Н.Н. Ромащенко // Вестник Московского онкологического общества. – 2007. – Т. 3. – С. 2-5.

32. Матвеев, В.Б. Опухоли яичка / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Клиническая онкоурология. – 2011. – С. 787-911.

33. Матвеев, В.Б. Результаты забрюшинной лимфаденэктомии у больных распространенными несеминозными герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, Г.А. Аракелян и др. // Злокачественные опухоли. — 2021. — Т.11, №2. — С 27 – 37.

<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-2-27-37>

34. Матвеев, В.П. Роль забрюшинной лимфаденэктомии после индукционной химиотерапии: опыт РОНЦ / В.П.Матвеев, А.В.Митин. – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. – М., 2000. <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/uicc/13.php>

35. Митьков, В.В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в характеристике рака яичка / В.В. Митьков, И.М. Гогаева, М.Д. Митькова и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – Т. 5(1). – С. 13-24.

36. Носов, А.К. Выбор операционного доступа при герминогенных опухолях яичка / А.К. Носов, Г.И. Гафтон, С.Б. Петров и др. // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5(1).

37. Ольман, К. Первичная зрелая тератома яичка: клинические, морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза / К. Ольман, А. Хайденрайх // Онкоурология. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 49-54.

38. Русаков, И.Г. Место лекарственной терапии в комбинированном лечении злокачественных герминогенных опухолей яичка / И.Г. Русаков, И.В. Чернышев, А.А. Косов // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 1. 54-57.

39. Сакало, А.В. Потеря эякуляции у больных с несеминомными герминогенными опухолями яичка после забрюшинной лимфаденэктомии / А.В. Сакало, В.В. Мрачковский, Л.Г. Салько и др. // Здоровье мужчины. – 2009. – № 2. – С. 150-151.

40. Сергеев, Ю.С. Резекция и протезирование нижней полой вены при выполнении паракавальной лимфаденэктомии по поводу метастазов несеминомной герминогенной опухоли яичка (клиническое наблюдение) / Ю.С. Сергеев, И.А. Файнштейн, С.А. Тюляндин и др. // Онкоурология. – 2010 № 1. – С. 76-77.

41. Трякин, А.А. Индукционная химиотерапия метастатических герминогенных опухолей / А.А.Трякин, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин // ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 2006.

42. Трякин, А.А. Индукционная химиотерапия метастатических герминогенных опухолей с хорошим прогнозом / А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7 – № 1. – С. 30-38.

43. Трякин, А.А. Лекарственное и комбинированное лечение герминогенных опухолей у мужчин: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.12 / Трякин Алексей Александрович [ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ]. – М., 2015. – 254 с.

44. Трякин, А.А. Лечение больных несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятной прогностической группы с большой распространенностью опухолевого процесса / А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, А.А. Буланов и др. // Злокачественные опухоли. – 2017. – № 3. – С. 23-29. doi.org/10.18027/2224-5057-2017-3-23-29.
45. Трякин, А.А. Лечение ранних (I, IIА/В) стадий герминогенных опухолей яичка / А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин // Онкоурология. – 2006. – № 2(4). – С.53-58.
46. Трякин, А.А. Метастазы герминогенных опухолей в головной мозг. Опыт Российского онкологического центра / А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, А.А. Буланов и др. // Онкоурология. – 2013. – № 4. – С. 59-71.
47. Трякин, А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению герминогенных опухолей у мужчин / А.А. Трякин, О.А. Гладков, В.Б. Матвеев и др. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018.
48. Трякин, А.А. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин / А.А. Трякин, О.А. Гладков, В.Б. Матвеев и др. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, Спецвыпуск 2. – С. 353-366.
49. Тюляндин, С.А. Germ cell tumors / С.А. Тюляндин, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин // Practical Oncology. – 2017. – Т. 18(2). – С. 161-173.
50. Тюляндин, С.А. Лечение распространенных герминогенных опухолей у мужчин: опыт российского онкологического научного центра / С.А. Тюляндин, А.А. Трякин, А.А. Буланов и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – Т. 15(3). – С. 70-75.
51. Устинова, Т.В. Комбинированное лечение пациента с герминогенной опухолью яичка с признаками полиорганной недостаточности / Т.В. Устинова, Л.В. Болотина, А.А. Феденко и др. // Research'n Practical Medicine Journal. – 2019. – Т. 6(3). – С. 129-137. doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-12.
52. Федянин, М.Ю. Факторы прогноза общей выживаемости больных с рецидивами несеминомных герминогенных опухолей у мужчин, получавших

современную химиотерапию 2-й линии / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов и др. // Онкоурология. – 2010. – № 2. – С. 49-55. doi.org/10.17650/1726-9776-2010-6-2-49-55.

53. Федянин, М.Ю. Влияние сроков выполнения отсроченной орхифуникулэктомии на выживаемость больных с распространенными герминогенными опухолями яичка. / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов и др. // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 2. – С. 3-10.

54. Фигурин, К.М. Забрюшинные лимфаденэктомии / К.М. Фигурин // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7(1). – С. 39-43.

55. Фигурин, К.М. Профилактическая забрюшинная лимфаденэктомия у больных с клинически I стадией несеминомных герминогенных опухолей яичка / К.М. Фигурин, Н.О. Арутюнян // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 1997. – Т. 8(4). – С. 37-41.

56. Чазова, И.Е. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI-VII / И.Е. Чазова, С.А. Тюляндин, М.В. Виценья и др. // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14(3). – С. 6-20.

57. Шарова, Н.А. Рак яичка: прошлое и настоящее / Н.А. Шарова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т. 2. – № 2. – (ООО «Наука и инновации»).

58. Albers, P. Guidelines on testicular cancer / P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba et al. // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 48(6). – P. 885-894.

59. Albers, P. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers / P. Albers, A. Ganz, E. Hannig, et al. // J. Urol. – 2000. – Vol. 164(2). – P. 381-384.

60. Albers, P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection (PC-RPLND) in patients with testis cancer in the salvage setting / P. Albers, A. Nini, A. Hiester et al. // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37, Issue 7_suppl.

61. Aprikian, A.G. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular

nonseminomatous germ cell tumors / A.G. Aprikian, , H.W. Herr, D.F. Bajorin et al. // *Cancer*, 1994. – Vol. 74(4). – P. 1329-1334.

62. Beck, S.D. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? / S.D. Beck, R.S. Foster, R. Bihrlé et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110. – P. 1235-1240. doi:10.1002/cncr.22898.

63. Beck, S.D. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection / S.D. Beck, R.S. Foster, R. Bihrlé et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6149-6156. doi:10.1200/JCO.2005.11.684.

64. Beck, S.D. Significance of primary tumor size and preorchietomy serum tumor marker level in predicting pathologic stage at retroperitoneal lymph node dissection in clinical Stage A nonseminomatous germ cell tumors / S.D. Beck, R.S. Foster, R. Bihrlé et al. // *Urol.* – 2007. – Vol. 69(3). – P. 557-559.

65. Beck, S.D. Post chemotherapy RPLND in patients with elevated markers: current concepts and clinical outcome / S.D. Beck, R.S. Foster, R. Bihrlé et al. // *Urol. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 34(2). – P. 219-225.

66. Beck, S.D. Pathologic findings and therapeutic outcome of desperation post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell cancer. / S.D. Beck, R.S. Foster, R. Bihrlé et al. // *Urol. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – N. 6. – P. 423-430. doi: 10.1016/j.urolonc.2005.06.007.

67. Beck, S.D. Aortic replacement during post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection / S.D. Beck, R.S. Foster, R. Bihrlé et al. // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 165(5). – P. 1517-1520.

68. Beck, S.D. Long-term results after inferior vena caval resection during retroperitoneal lymphadenectomy for metastatic germ cell cancer / S.D. Beck, S.G. Lalka // *J. Vasc. Surg.* – 1998. – Vol. 28(5). – P. 808-814.

69. Beck, S.D. Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: clinical implications for patients with germ cell tumors / S.D. Beck, M.I. Patel, J. Sheinfeld // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171(1). – P. 168-171.

70. Bhanvadia, R.R. Lymph node count impacts survival following post-chemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy for non-seminomatous testicular cancer: a population-based analysis / R.R. Bhanvadia, J. Rodriguez, A. Bagrodia et al. // *BJU Int.* – 2019. – Vol. 124. – P. 792-800.

71. Bower, M. Serum Tumor Markers and their role in monitoring germ cell cancers of the testis / M. Bower, G.J.S. Rustin // *Genitourinary Oncology.* – 2nd ed. – Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scarding, W.U. Shipley, D.S. Coffey. – USA: Lippincott Williams and Wilkins. – 1999.

72. Brenner, P. Simultaneous retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of postchemotherapy residual masses in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis / P.C Brenner, H.W Herr, M.J Morse et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14(6). – P. 1765-1769. doi: 10.1200/JCO.1996.14.6.1765.

73. Calaway, A.C. Adverse Surgical Outcomes Associated with Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection Among Patients with Testicular Cancer / A.C. Calaway, L.H. Einhorn, T.A. Masterson et al. // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 76(5). – P. 607-609. doi: 10.1016/j.eururo.2019.05.031.

74. Cancer Research Campaign. Factsheet 16 1998: Testicular Cancer - UK. London, CRC, 1998.

75. Carver, B.S. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection / B.S. Carver, B. Shayegan, S. Eggener et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 4365-4369. doi: 10.1200/JCO.2007.11.2078.

76. Cary, K.C. Clinical and pathological features predictive of nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection / K.C. Cary, S.D. Beck, R. Bihrlé et al. // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189(3). – P. 812-817.

77. Cary, K.C. Outcomes of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection following high-dose chemotherapy with stem cell transplantation / C. Cary, J.A. Pedrosa, J. Jacob et al. // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121. – P. 4369-4375. doi: 10.1002/cncr.29678.

78. Chevassu, M.A. *Tumeurs du testicule.* – 1906.

79. Christmas, T.J. Vascular interventions during post-chemotherapy retroperitoneal lymph-node dissection for metastatic testis cancer / T.J. Christmas, G.L. Smith, R.Kooner // *Eu. J. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 24(4). – P. 292-297.

80. Coogan, C.L. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone / C.L. Coogan, R.S. Foster, R.G. Rowland et al. // *Urol.* – 1997. – Vol. 50(6). – P. 957-962.

81. Cotner, C.E. Surveillance of postchemotherapy subcentimeter residual retroperitoneal mass in metastatic nonseminomatous germ cell tumor: Does how you measure matter? / C.E. Cotner, S. Hilton, R. Mamtani et al. // *Urol. Oncol.* – 2021. – Vol. 39. – N. 2. – P. 136. – e11-136. e17.

82. De Wit, R. Equivalence of Three or Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Chemotherapy and of a 3or 5Day Schedule in GoodPrognosis Germ Cell Cancer: A Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council / R. De Wit, J.T. Roberts, P.M. Wilkinson et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19(6). – P.1629-1640.

83. Donohue, J.P. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965–1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection / J.P. Donohue, J.A. Thornhill, R.S. Foster et al. // *Eur. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 31(10). – P. 1599-1604.

84. Donohue, J.P. Management of retroperitoneal recurrences. Seminoma and nonseminoma / J.P. Donohue, R.S. Foster // *Urol. Clin. North Am.* – 1994. – Vol. 21(4). – P. 761-772.

85. Donohue, J.P. Vascular considerations in postchemotherapy / J.P. Donohue, J.A. Thornhill, R.S. Foster et al. // *W. J. Urol.* – 1994. – Vol. 12(4). – P. 182-186.

86. Eastham, J.A. Surgical resection in patients withnonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy / J.A. Eastham, T.G. Wilson, C. Russell et al. // *Urol.* – 1994. – Vol. 43(1). – P. 74-80.

87. Eggener, S.E. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors / S.E. Eggener, B.S. Carver, S. Loeb et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109(3). – P. 528-535.

88. Ehrlich, Y. Serum tumor markers in testicular cancer / Y. Ehrlich, S.D. Beck, R.S. Foster et al. // *Urologic Oncology*. – 2013. – Vol. 31, N. 1. – P. 17-23. – (Seminars and Original Investigations).

89. Ehrlich, Y. Vena caval reconstruction during postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumor / Y. Ehrlich, D. Kedar, A. Zelikovski et al. // *Urol*. – 2009. – Vol. 73(2):442.e17-9. doi: 10.1016/j.urology.2008.02.054.

90. Ehrlich, Y. Distribution of nodal metastases after chemotherapy in nonseminomatous testis cancer: a possible indication for limited dissection / Y. Ehrlich, O. Yossepowitch, O. Kedar et al. // *BJU Int*. – 2006. – Vol. 97(6). – P. 1221-1224.

91. Fadel, E. One-stage approach for retroperitoneal and mediastinal metastatic testicular tumor resection / E. Fadel, B. Court, A.R. Chapelier et al. // *Ann. Thoracic Surg*. – 2000. – Vol. 69(6). – P. 1717-1721.

92. Fedyanin, M. Chemotherapy intensification in patients with advanced seminoma and adverse prognostic factors / M. Fedyanin, A. Tryakin, A. Bulanov et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. – 2015. – Vol. 141(7). – P. 1259-1264.

93. Fox, E.P. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections / E.P. Fox, T.D. Weathers, S.D. Williams et al. // *J. Clin. Oncol*. – 1993. – Vol. 11. – P. 1294-1299. doi: 10.1200/JCO.1993.11.7.1294.

94. Fujioka, T. Retroperitoneal lymph node dissection for testicular tumors using the thoracoabdominal approach / T. Fujioka, K. Nomura, T. Okamoto et al. // *Int. Surg*. – 1993. – Vol. 78(2). – P. 154-158.

95. Ghodoussipour, S. Postchemotherapy resection of residual mass in nonseminomatous germ cell tumor / S. Ghodoussipour, S. Daneshmand // *Urol. Clin*. – 2019. – Vol. 46(3). – P. 389-398.

96. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. World Health Organization (WHO), 2020.
97. Guimaraes, G.C. Editorial Comment: Practice Patterns and Impact of Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection on Testicular Cancer Outcomes / G.C. Guimaraes // *Int. Braz. J. Urol.* – 2020. – Vol. 46(4). – P. 661-662. doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.04.08.
98. Haarsma, R. Clinical outcome of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic nonseminomatous germ cell tumour: A systematic review / R. Haarsma, J.M. Blok, K. van Putten et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 46(6). – P. 999-1005.
99. Habuchi, T. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers / T. Habuchi, T. Kamoto, I. Hara et al. // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98(8). – P. 1635-1642.
100. Hale, G.R. Lymph node imaging in testicular cancer / G.R. Hale, S. Teplitsky, H. Truong et al. // *Transl. Androl. Urol.* – 2018. – Vol. 7(5). – P. 864-874.
101. Hartmann, J.T. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours / J.T. Hartmann, M. Candelaria, M.A. Kuczyk et al. // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 33(6). – P. 843-847.
102. Heidenreich, A. Evaluation of the inferior vena cava by magnetic resonance imaging in advanced testicular germ cell tumors / A. Heidenreich, P. Derakhshani // *Eur. Urol.* – 1998. – Vol. 49. – P. 196.
103. Heidenreich, A. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection / A. Heidenreich, D. Pfister, R. Witthuhn et al. // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 55(1). – P. 217-226.
104. Heidenreich, A. Primary and Postchemotherapy Retroperitoneal Lymphadenectomy for Testicular Cancer / A. Heidenreich, P. Paffenholz, T. Nestler et al. // *Oncol. Res. Treat.* – 2018. – Vol. 41. – P. 370-378. doi: 10.1159/000489508.
105. Heidenreich, A. Prognostic clinical parameters to predict the necessity of reconstructive vascular surgery for patients who undergo postchemotherapy

retroperitoneal lymph node dissection for advanced nonseminomatous germ cell tumours / A. Heidenreich, K.P. Dieckmann, H. Schmelz et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29(7). – P. 229-229.

106. Heidenreich, A. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice / A. Heidenreich, D. Pfister, // *Ther. Adv. Urol.* – 2012. – Vol. 4(4). – P.187-205.

107. Heidenreich, A. Surgical considerations in residual tumour resection following chemotherapy for advanced testicular cancer / A. Heidenreich, M. Seger, A.J. Schrader et al. // *Eur. Urol. Suppl.* – 2004. – Vol. 2(3). – P. 161.

108. Heidenreich, A. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours / A. Heidenreich, F. Haidl, P. Paffenholz et al. // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28(2). – P. 362-367.

109. Herr, H.W. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? / H.W. Herr // *Br. J. Urol.* – 1997. – Vol. 80(4). – P. 653-657.

110. Hugen, C.M. Utilization of retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer in the United States: Results from the National Cancer Database (1998-2011) / C.M. Hugen, B. Hu, C. Jeldres et al. // *Urol. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – 487.e7-487.e11. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.05.036.

111. Johnson, S.C. Clinical and Radiographic Predictors of Great Vessel Resection or Reconstruction During Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Cancer / S.C. Johnson, Z.L. Smith, C. Nottingham et al. // *Urol.* – 2019. – Vol. 123. – P. 186-190. doi:10.1016/j.urology.2018.08.028.

112. Jost, C.J. Surgical reconstruction of iliofemoral veins and the inferior vena cava for nonmalignant occlusive disease / C.J. Jost, P. Gloviczki, K.J. Cherry Jr. et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 33(2). – P. 320-328.

113. Kobayashi, T. Significance of elevated preoperative α -fetoprotein in postchemotherapy residual tumor resection for the disseminated germ cell tumors / T.

Kobayashi, M. Kawakita, T. Terachi et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 94(7). – P. 619-623.

114. Krege, S. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I / S. Krege, J. Beyer, R. Souchon et al. // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 53(3). – P. 478-496.

115. Large, M.C. Retroperitoneal lymph node dissection: reassessment of modified templates / M.C. Large, J. Sheinfeld, SE. Eggener // *BJU Int.* – 2009. – Vol. 104(9). – P. 1369-1375. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08861.

116. Leibovitch, I. The diagnosis and management of postoperative chylous ascites / I. Leibovitch, Y. Mor, J. Golomb et al. // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 167(2). – P. 449-457.

117. Lewinshtein, D.J. The history and anatomy of urologic lymphadenectomy / D.J. Lewinshtein, C.R. Porter // *Urol. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 38. – P. 375-386. doi: 10.1016/j.ucl.2011.07.007.

118. Lotherington Qvist, H. Post-chemotherapy tumor residuals in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. Is it necessary to resect all residual masses? / H. Lotherington Qvist, S.D. Fossa, S. Ous et al. // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 145(2). – P. 300-302.

119. Mano, R. Current Controversies on the Role of Retroperitoneal Lymphadenectomy for Testicular Cancer / R. Mano, R. Di Natale, J. Sheinfeld // *Urol Oncol.* – 2019. – Vol. 37(3). – P. 209-218. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.09.009.

120. Masterson, T.A. Current controversies on the role of lymphadenectomy for testicular cancer for the journal: *Urologic Oncology: seminars and original investigations* for the special seminars section on the role of lymphadenectomy for urologic cancers / T.A. Masterson, C. Cary, R.S. Foster, // *Urologic Oncology.* – 2019. – Vol. 39. – Issue 10. – P. 698-703. (Seminars and Original Investigations). Elsevier.

121. Mosharafa, A.A. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer / A.A. Mosharafa, R.S. Foster, M.O. Koch et al. // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171(5). – P. 1839-1841.

122. Mullen, J.C. Metastatic testicular tumor requiring inferior vena cava resection / J.C. Mullen, G. Lerner, J. Tittley et al. // *Urol.* – 1996. – Vol. 47(2). – P. 263-265.

123. Murphy, B.R. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors / B.R. Murphy, E.S. Breeden, J.P. Donohue et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11(2). – P. 324-329.

124. Nash, P.A. En bloc nephrectomy in patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testis cancer: indications, implications and outcomes / P.A. Nash, I. Leibovitch, R.S. Foster et al. // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159(3). – P. 707-710.

125. Oechsle, K. [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Nonseminomatous Germ Cell Tumors After Chemotherapy: The German Multicenter Positron Emission Tomography Study / K. Oechsle, M. Hartmann, W. Brenner et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 36. – P. 5930-5935. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1157.

126. Oldenburg, J. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up / J. Oldenburg, S.D. Fossa, J. Nuver et al. // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29(8). – P. 1658-1686.

127. Ong, T.A. Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with elevated tumour markers: indications, histopathology and outcome / T.A. Ong, M.H. Winkler, P.M. Savage et al. // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102. – P. 198-202. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07533.x.

128. Paffenholz, P. Postchemotherapeutische Residualtumorresektion komplexer Metastasenlokalisationen fortgeschrittener testikularer Keimzelltumoren. (Postchemotherapy residual tumour resection in complex metastatic sites of advanced testicular germ cell tumours) / P. Paffenholz, D. Pfister, A. Heidenreich // *Der Urologe.* – 2016. – Vol. 55(5). – P. 632-640.

129. Peterson, M. Results of retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with pure seminoma in the orchidectomy specimen but

elevated serum α -fetoprotein / M. Peterson, S. Beck, R. Bihrlé et al. // *BJU Int.* – 2009. – Vol. 104(2). – P. 176-178.

130. Quinones-Baldrich, W. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision / W. Quinones-Baldrich, A. Alktaifi, F. Eilber et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 55(5). – P. 1386-1393.

131. Rabbani, F. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of residual masses sufficient? / F. Rabbani, S.L. Goldenberg, M.E. Gleave et al. // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 81(2). – P. 295-300.

132. Ravi, R. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumours / R. Ravi, J. Ong, R.T. Oliver et al. // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 81(6). – P. 884-888.

133. Rolevich, A.I. Low Survival in Poor Prognosis Metastatic Germ Cell Cancer in Belarus / A.I. Rolevich, D.M. Borodin, A.N. Rabcheuski et al. // *JCO Glob. Oncol.* – 2021. – Vol. 7. – P. 63-71.

134. Sarkis, J. Novel biomarkers in testicular germ cell tumors: updates of 2020 / J. Sarkis, H.R. Kourie, M. Alkassis et al. // *Biomarkers Med.* – 2021. – Vol. 15. – N 2. doi.org/10.2217/bmm-2020-0657.

135. Seidel, C.A. Intermediate prognosis in metastatic germ cell tumors (IPGCT): Outcome and prognostic factors / C.A. Seidel, G. Daugaard, A. Tryakin et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35(15_suppl). – P. 4560-4560.

136. Sheinfeld, J. Role of surgery in management of germ cell tumor: Germ cell tumors / J. Sheinfeld, H.W. Herr, // *Semin. Oncol.* – 1998. – Vol. 25. – N 2. – P. 203-209.

137. Speir, R.W. Surgical salvage in patients with advanced testicular cancer: indications, risks and outcomes / R.W. Speir, C. Cary, T.A. Masterson // *Transl. Androl. Urol.* – 2020. – Vol. 9(Suppl. 1). – S83-S90. doi:10.21037/tau.2019.09.16.

138. Staubitz, W.J. Surgical management of testis tumor / W.J. Staubitz, K.S. Early, I.V. Magoss et al. // *J. Urol.* – 1974. – Vol. 111. – N 2. – P. 205-209. doi:10.1016/S0022-5347(17)59928-0.

139. Stephenson, A.J. Adjunctive nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer / A.J. Stephenson, R. Tal, J. Sheinfeld // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 176(5). – P. 1996-1999.

140. Steyerberg, E. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups / E. Steyerberg, H.J. Keizer, S.Fossa et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13(5). – P. 1177-1187.

141. Tandstad, T. Practice Makes Perfect: The Rest of the Story in Testicular Cancer as a Model Curable Neoplasm / T. Tandstad, C.K. Kollmannsberger, B.J. Roth et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 3525-3528. doi:10.1200/JCO.2017.73.4723.

142. Van der Gaast, A. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site / A. Van der Gaast, J. Verweij, A.S.T. Planting et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13(7). – P. 1720-1725. doi: 10.1200/JCO.1995.13.7.1720.

143. Van der Gaast, A. Elevated serum tumor markers in patients with testicular cancer after induction chemotherapy due to a reservoir of markers in cystic differentiated mature teratoma / A. van der Gaast, J.W Hoekstra, J.J. Croles et al. // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 145. – N 4. – P. 829-831.

144. Weissbach, L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment / L. Weissbach, R. Bussar-Maatz, H. Flechtner et al. // *Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 37(5). – P. 582-594. doi: 10.1159/000020197.

145. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs / Ed. by H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V.E. Reuter. – Lyon: IARC, 2016.

146. Winter, C. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group / C. Winter, D. Pfister, J. Busch et al. // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61(2). – P. 403-409.

147. Wood Jr, D.P. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors / D.P. Wood Jr, H.W. Herr, G. Heller et al. // *J. Urol.* – 1992, 148(6). – P. 1812-1815.

148. Wood Jr, D.P. Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers / D.P. Wood Jr., H.W. Herr, R.J. Motzer et al. // *Cancer.* – 1992. – Vol. 70(9). – P. 2354-2357.

149. Wozniak, A.J. A randomized trial of cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus vinblastine, cisplatin, and etoposide in the treatment of advanced germ cell tumors of the testis. A Southwest Oncology Group Study / A.J. Wozniak, M.K. Samson, N.T. Shah et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 7076.

150. Yadav, K. Retroperitoneal lymph node dissection: an update in testicular malignancies / K. Yadav // *Clin. Transl. Oncol.* – 2017. – Vol. 19(7). – P. 793-798. doi: 10.1007/s12094-017-1622-5.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Классификация TNM рака яичка

pT первичная опухоль

pTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

pT0 – первичная опухоль не определяется (например, рубец в яичке по данным гистологического исследования)

pTis – внутриканальцевая герминогенная неоплазия (ТИН)

pT1 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, без инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды; опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку

pT2 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, с инвазией в кровеносные или лимфатические сосуды или прорастает белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку

pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик

pT4 – опухоль распространяется на мошонку

N регионарные лимфатические узлы (клиническая оценка)

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – имеются метастазы в 1 или нескольких лимфатических узлах размером до 2 см в наибольшем измерении

N2 – имеются метастазы в 1 или нескольких лимфатических узлах, наибольший размер от 2 до 5 см в наибольшем измерении

N3 – имеются 1 или несколько метастазов в лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении

pN регионарные лимфатические узлы (патоморфологическая оценка)

pNx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

pN0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют

pN1 – имеются метастазы размером до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов
 pN2 – имеются метастазы размером от 2 до 5 см в наибольшем измерении, метастазы размером до 2 см с поражением более 5 узлов или признаки распространения опухоли за пределы узла

pN3 – метастаз в лимфатическом узле размером более 5 см в наибольшем измерении

M отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных для оценки наличия отдаленных метастазов
 M0 – нет признаков наличия отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы			
M1a – метастатическое поражение нерегионарных лимфатических узлов или легких			
M1b – отдаленные метастазы в других органах			
S сывороточные опухолевые маркеры			
Sx – исследование уровня сывороточных маркеров недоступно или не проводилось			
S0 – уровни маркеров соответствуют норме			
S	ЛДГ (Ед/л)	ХГЧ (мМЕ/мл)	АФП (нг/мл)
S1	<1,5 x N	<5000	<1000
S2	1,5–10 xN	5000–50 000	1000–10 000
S3	> 10 x N	> 50 000	> 10 000

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Группа прогноза по IGCCCG

Группа благоприятного прогноза	
Несемимномные опухоли (56% случаев) 5-летняя безрецидивная выживаемость 89% 5-летняя общая выживаемость 92%	Все перечисленные критерии: Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов АФП <1000 нг/мл ХГЧ <5000 МЕ/л (1000нг/мл) ЛДГ <1,5 x ВГН*
Семинома (90% случаев) 5-летняя безрецидивная выживаемость 82% 5-летняя общая выживаемость 86%	Все перечисленные критерии: Любая локализация первичной опухоли Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов Нормальный уровень АФП Любой уровень ХГЧ Любой уровень ЛДГ
Группа промежуточного прогноза	
Несемимномные опухоли (28% случаев) 5-летняя безрецидивная выживаемость 75% 5-летняя общая выживаемость 80%	Все перечисленные критерии: Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов АФП 1000 – 10 000 нг/мл либо ХГЧ 5000 – 50 000 МЕ/л либо ЛДГ 1,5 - 10 x ВГН*
Семинома (10% случаев) 5-летняя безрецидивная выживаемость 67%	Любой из следующих критериев: Любая локализация первичной опухоли
5-летняя общая выживаемость 72%	Наличие нелегочных висцеральных метастазов Нормальный уровень АФП Любой уровень ХГЧ Любой уровень ЛДГ

Группа неблагоприятного прогноза	
Несемимномные опухоли (16% случаев) 5-летняя безрецидивная выживаемость 41% 5-летняя общая выживаемость 48%	Любой из следующих критериев: Локализация первичной опухоли в средостении Наличие нелегочных висцеральных метастазов АФП > 10 000 нг/мл либо ХГЧ > 50 000 МЕ/л либо ЛДГ > 10 x ВГН*
Семинома	
Пациенты с семиномой группы плохого прогноза не включаются	

*Верхняя граница нормы

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального послеоперационного течения без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных радиологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующие: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики, и электролиты. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, «купированную у постели больного»
Степень II	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных для степени I. В эту группу включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные радиологические вмешательства
Степень III-a	Вмешательство без общей анестезии
Степень III-b	Вмешательство под общей анестезией
Степень IV	Угрожающие жизни осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки), которые требуют интенсивного лечения в реанимационной палате
Степень IV-a	Нарушение функции одного органа (включая необходимость диализа)
Степень IV-b	Полиорганная недостаточность
Степень V	Смерть пациента
Индекс «d»	Если пациент страдает от осложнений на момент выписки, к соответствующей степени осложнения добавляется индекс «d» (disability – нарушение функции). Он показывает необходимость наблюдения для полной оценки осложнения