

## Лечение семиномы яичка I стадии

Е.А. Бурова, А.А. Буланов, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, С.А. Тюляндин, В.Б. Матвеев

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Елена Алексеевна Бурова doc.elenaburova@gmail.ru

Общая выживаемость пациентов с герминогенными опухолями яичка I стадии после орхифуниктуэктомии составляет почти 100%, что достигается благодаря использованию альтернативных адъювантных подходов. При семиноме может быть предложено применение таких методов лечения, как динамическое наблюдение, химио- или лучевая терапия. В статье представлены основные преимущества и недостатки данных методов.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли яичка, семинома, орхифуниктуэктомия, виды терапии

### Treatment for stage I testicular seminoma

E.A. Burova, A.A. Bulanov, A.A. Tryakin, M.Yu. Fedyanin, S.A. Tyulyandin, V.B. Matveyev  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Overall survival is about 100% in patients with stage I germinogenic testicular tumors after orchifuniculectomy, which is achieved, by applying alternative adjuvant approaches. The use of approaches, such as a follow-up, chemo- and radiotherapy, may be recommended in seminoma. The paper shows the advantages and disadvantages of these methods.

**Key words:** germinogenic testicular tumors, seminoma, orchifuniculectomy, therapy modes

#### Введение

Доля опухолей яичка в структуре общей онкологической заболеваемости лишь немногим превышает 1–2%. Среди данной патологии около 95% случаев приходится на герминогенные опухоли яичка (ГОЯ). К ним относят гетерогенную группу новообразований, развивающихся из клеток герминогенного эпителия, выстилающего канальцы яичка. ГОЯ по морфологическим признакам разделяют на семиномы (около 40% наблюдений) и несеминомные опухоли (приблизительно 60%). Особенно часто ГОЯ встречаются в возрасте 20–45 лет (пик заболеваемости несеминомными ГОЯ приходится на 20–25, семиномой — 35–40 лет) и являются наиболее распространенными злокачественными новообразованиями в данной возрастной группе. За последние 30 лет отмечен значительный рост заболеваемости ГОЯ во всем мире. В связи с этим своевременная ранняя диагностика и лечение пациентов с ГОЯ являются важной составляющей в сохранении жизни (и, соответственно, трудоспособности) у этой категории больных, что имеет существенное социально-экономическое значение.

Первая стадия ГОЯ соответствует опухоли, ограниченной пределами яичка, его придатка и семенного канатика, характеризующейся, по данным компьютерной томографии (КТ) грудной и брюшной полости, отсутствием пораженных регионар-

ных/забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) и отдаленных метастазов. Уровни опухолевых маркеров ( $\alpha$ -фетопроtein — АФП и  $\beta$ -хорионический гонадотропин человека —  $\beta$ -ХГЧ) при I стадии ГОЯ (в случае семиномы только лишь  $\beta$ -ХГЧ) нормализуются после выполнения орхифуниктуэктомии — ОФЭ).

#### Семинома яичка

Семинома яичка характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с несеминомными ГОЯ. Около 70–80% всех форм диагностируют уже в I стадии заболевания. После осуществления ОФЭ при отсутствии дальнейшего лечения у 10–20% пациентов наблюдается прогрессирование заболевания, в основном в связи с возникновением метастазов в забрюшинных ЛУ.

#### Факторы риска развития рецидива

В 1990-х годах XX в. начато исследование предполагаемых прогностических факторов, ассоциированных с высоким риском наличия микрометастазов на момент выявления ГОЯ. Это позволило выделить пациентов, нуждающихся в проведении адъювантной терапии. Установлено, что при семиноме вероятность прогрессирования после ОФЭ выше у больных с такими факторами риска, как размер первичной опухоли >4 см и ее прорастание в *rete testis* [1]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость

мость в группе пациентов без указанных выше факторов риска, с 1 или 2 факторами составила 88, 84 и 69% соответственно [2]. Как видно из представленных данных, предложенная прогностическая модель далека от идеала. Даже в группе пациентов высокого риска, нуждающихся в адъювантном лечении, 69 из 100 больных напрасно получают токсичную терапию. В числе дополнительных факторов риска многие исследователи рассматривают возраст моложе 30 лет и повышенный уровень  $\beta$ -ХГЧ на момент выполнения ОФЭ [3]. Также отмечено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с размером опухоли <4 см составляет 89% среди больных старше 30 лет и 80,5% – моложе этого возраста [1].

Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости принятия адекватных профилактических мер.

При семиномах может быть предложено использование 3 альтернативных адъювантных подходов: профилактическая лучевая терапия (ЛТ), динамическое наблюдение, адъювантная химиотерапия (ХТ).

#### Профилактическая ЛТ

Семинома характеризуется наличием высокой чувствительности к ЛТ. В связи с этим на протяжении последних 50–60 лет она являлась стандартным методом адъювантного лечения. Чаще всего метастазирование после ОФЭ развивается в ЛУ забрюшинного пространства, в то время как ипсилатеральные подвздошные ЛУ поражаются намного реже, что обосновывает выбор полей облучения. В 1999 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, в ходе которого пациенты были разделены на 2 группы: лица, получающие облучение в дозе 30 Гр только на парааортальные ЛУ, и больные, подвергающиеся помимо парааортальных облучению ипсилатеральных ЛУ малого таза. При 3-летней медиане наблюдения в обеих группах больных зафиксированы эквивалентные показатели общей и безрецидивной выживаемости. Таким образом, данное исследование показало, что расширение полей облучения не приводит к улучшению результатов адъювантной ЛТ [4].

В настоящее время ЛТ проводят на парааортальные / паракавалыные ЛУ. Верхней и нижней границами облучения являются верхний край  $Th_{x-xi}$  и нижний край  $L_v$ . На стороне пораженного яичка латеральной границей служит почечная ножка, а с контралатеральной стороны – поперечные отростки поясничных позвонков (рис. 1).

В последние годы особое внимание было уделено изучению величины суммарной очаговой дозы (СОД) при I клинической стадии семиномы.



Рис. 1. Профилактическая ЛТ при сеиноме I стадии

В 2005 г. опубликованы результаты исследования MRC TE18. В данной работе 625 пациентов были рандомизированы в 2 группы: получающие 20 Гр в течение 10 фракций и получающие 30 Гр на протяжении 15 фракций. В обоих режимах были продемонстрированы равноценные результаты [5]. Таким образом, ранее существовавший стандарт СОД в 30 Гр был заменен на 20 Гр ввиду меньшей токсичности второго режима.

Проведение ЛТ сопровождается появлением острой (обычно I–II степень по шкале ВОЗ) и отсроченной токсичности. В одном из ретроспективных исследований, включившем 487 пациентов, получивших ЛТ, сообщалось о возникновении гастроинтестинальной токсичности у 39,2% и гематологической – у 3,7% больных [6]. В отношении отсроченной токсичности наибольшее значение имеют повышение риска развития вторичных, более злокачественных, чем семинома, опухолей, развитие сердечно-сосудистой патологии и негативное влияние на фертильность. Из вторичных опухолей, развитие которых индуцировано ионизирующим излучением, отмечают рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, легкого, мочевого пузыря и злокачественную мезотелиому. Облучение костей таза повышает риск возникновения лейкоза в 3 раза [7]. Несмотря на наличие высокого локального контроля, осуществляемого за болезнью, риск развития рецидива после ЛТ составляет 3–5% случаев. Практически все рецидивы локализируются вне полей облучения, в основном в малом тазе (1,7% наблюдений) или на границе полей.

Данные опубликованных работ по наблюдению за органами малого таза после облучения поддиафрагмальных ЛУ достаточно скудные. В госпитале

Кристи (Манчестер, США) проведено ретроспективное изучение данных 409 пациентов (339 получили ЛТ на зону парааортальных ЛУ, 70 – ЛТ с расширенными границами облучения) [8]. Всем больным проводили регулярные клинические осмотры, выполняли рентгенографию органов грудной клетки и определяли уровни опухолевых маркеров, но без исследования малого таза. Пятилетняя выживаемость достигла 96,8%. Несмотря на столь низкий уровень развития рецидива, авторы сочли свой алгоритм наблюдения недостаточным, так как средний размер выявляемых рецидивных образований в малом тазе был равен 7,3 (2,8–13) см. С учетом полученных результатов очевидной является необходимость разработки более адекватного алгоритма наблюдения у данной группы пациентов. Частота исследований и длительность периода наблюдения также остаются спорными вопросами.

#### **Динамическое наблюдение**

Однако проведение ЛТ всем пациентам является нецелесообразным, так как 80–85% больных получают лечение напрасно, к тому же у них возрастает риск развития осложнений от проведенного лечения. Альтернативным подходом для пациентов с I клинической стадией семиномы является динамическое наблюдение. При возникновении рецидива (10–20% случаев) почти все больные могут быть излечены с помощью ХТ (3 курса по программе ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин). Большинство (80%) рецидивов заболевания развивается в первый год после выполнения ОФЭ, однако их возникновение может иметь место и через несколько лет после удаления первичной опухоли, что требует длительного наблюдения в сочетании с большей диагностической лучевой нагрузкой [9]. Тем не менее, как было упомянуто выше, до настоящего времени вопрос об оптимальном алгоритме наблюдения все еще не решен. В частности, остаются неопределенными частота и число проводимых КТ. При выборе динамического наблюдения необходимо заручиться ответственным отношением пациента к длительному и интенсивному сотрудничеству. При детальном рассмотрении, несмотря на кажущуюся простоту, данный адьювантный подход является самым сложным для выполнения. Повторные многократные обследования в течение длительного периода наблюдения требуют, в том числе, и немалых материальных расходов. Наряду с этим, ряд пациентов испытывают серьезный стресс, находясь в ожидании развития рецидива.

В нашей клинике мы используем следующий план наблюдения за больными:

- каждые 6 нед в течение первого года;
- каждые 3 мес на протяжении второго года;

- ежеквартально – в течение третьего года;
- каждые полгода на протяжении 5 лет и далее ежегодно.

Каждый визит включает в себя физикальный осмотр, определение уровней АФП,  $\beta$ -ХГЧ и лактатдегидрогеназы, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства (а также УЗИ здорового яичка ежегодно). Рентгенография органов грудной клетки выполняется во время каждого второго визита, КТ органов грудной клетки и брюшной полости – ежегодно и по показаниям.

#### **Адьювантная ХТ**

В связи с наличием относительно высокого уровня развития рецидива, отмеченного в ходе динамического наблюдения, а также с возникновением непосредственных осложнений и отсроченной токсичности, вызванных проведением ЛТ, важное место в тактике ведения пациентов с I стадией семиномы отводится третьей лечебной альтернативной опции. Этим вариантом является проведение 1 курса адьювантной ХТ карбоплатином в дозе АUC $\times$ 7, что способствует снижению частоты развития рецидивов до 3–4% и не уступает по эффективности адьювантной ЛТ [10]. Проведение ХТ карбоплатином в меньшей дозе увеличивает частоту возникновения рецидивов до 8% [10].

В настоящее время дозу карбоплатина принято рассчитывать не с учетом площади поверхности тела, а на основе показателя площади под кривой (AUC – area under curve). Дозу карбоплатина определяют по формуле Калверта с учетом расчетного клиренса креатинина.

Применение 2 курсов карбоплатина в адьювантном режиме впервые было описано в конце 1980-х годов при лечении 25 пациентов. При медиане наблюдения, равной 16 мес, был зарегистрирован 1 рецидив [11]. В 1994 г. проведено исследование, в котором сравнивали эффективность 1 и 2 курсов использования карбоплатина у больных семиномой I стадии [12]. При медиане наблюдения, равной 29 мес, в обеих группах пациентов развития рецидивов не зарегистрировано. Тем не менее у больных, получивших 1 курс карбоплатина, отмечена лучшая переносимость лечения.

В последующем в большом рандомизированном исследовании MRC/EORTC проведено сравнение эффективности адьювантной ЛТ с монотерапией карбоплатином АUC $\times$ 7. В исследование были включены 1477 пациентов. Оба подхода продемонстрировали одинаковую эффективность: 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе ЛТ составила 95,9%, а в группе карбоплатина – 94,8% при 100% общей выживаемости [13].

Другими преимуществами карбоплатина в сравнении с ЛТ были меньшая продолжительность лечения и снижение частоты развития опухолей контралатерального яичка. Методика проведения адьювантной ХТ является простой в исполнении, малозатратной и обладает менее острой токсичностью по сравнению с ЛТ. Однако на сегодняшний день пока не существует данных по наблюдениям за пациентами продолжительностью >10 лет. Все еще не известны отсроченная токсичность карбоплатина и ее влияние на качество жизни пациентов. Единственным возможным вариантом уменьшения риска возникновения острой и отсроченной токсичности, вызванной применением адьювантной ХТ, является сокращение числа пациентов, нуждающихся в ее проведении. Другими словами, необходимо выделить группу больных высокого риска развития рецидива для целенаправленной профилактики возможного возврата болезни. Испанской группой исследователей (Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group) разработана риск-адаптированная стратегия для лечения 314 пациентов с I стадией семиномы. Больным группы высокого риска (размер первичной опухоли >4 см и/или проращение ее в *rete testis*), в которую вошли 68% пациентов, проводили 2 курса терапии карбоплатином, в то время как группа низкого риска (без факторов риска развития рецидива) находилась под динамическим наблюдением. При медиане наблюдения, равной 34 мес, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 93,4% для пациентов группы низкого риска и 96,2% – для больных группы высокого риска. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что применение карбоплатина способствует эффективному снижению риска развития рецидива у пациентов группы высокого риска [3]. Несмотря на то что данная риск-адаптированная модель еще не утверждена, результаты проведенного исследования наводят на мысль о необходимости подбора терапии в соответствии с присутствием агрессивных факторов риска развития рецидива. Этого можно добиться только путем нахождения новых достоверных прогностических маркеров.

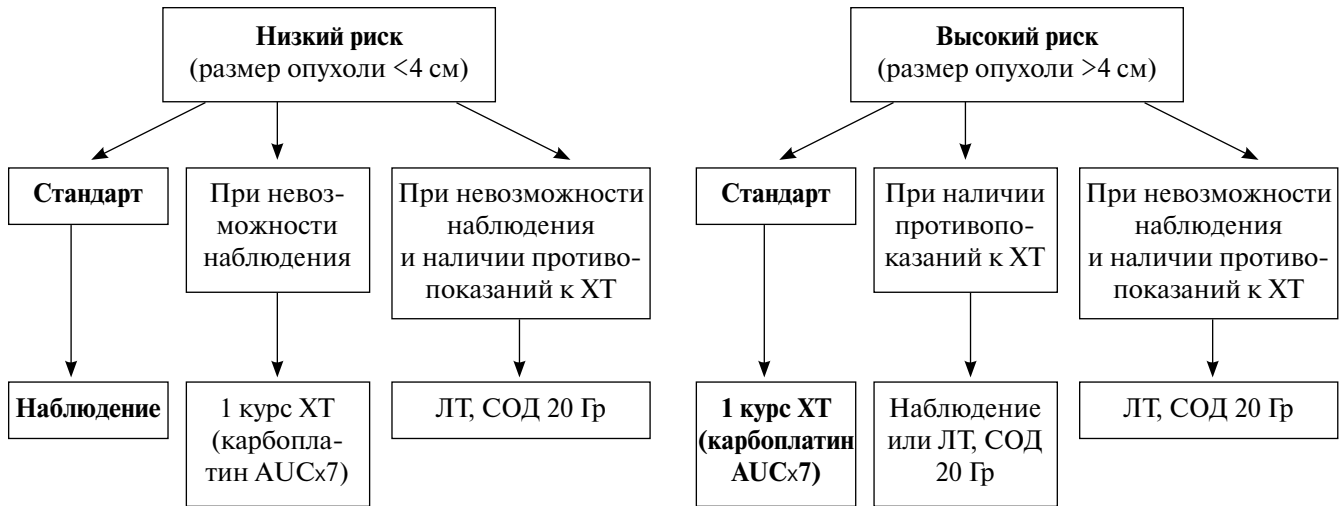
В последнее время многими исследователями активно изучается роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в выявлении скрытых метаста-

зов. Так, в 2008 г. опубликовано исследование [14], по результатам которого при медиане наблюдения, равной 23 мес, развитие рецидивов было отмечено у 13,8% (5 из 36 ПЭТ-негативных) больных, что соответствует общепопуляционному показателю. Вопреки ожидаемым результатам выполнение ПЭТ не способствует эффективному распознаванию наличия скрытых метастазов.

#### Заключение

Несмотря на то что использование всех перечисленных адьювантных подходов приводит к достижению высокого уровня излечения и длительной выживаемости, в настоящее время существует множество вопросов, касающихся прогнозирования течения ГОЯ и выбора тактики профилактического лечения больных семиномой яичка I стадии. Различия данных методик отчетливо проявляются в развитии побочных эффектов. Так, при выборе в качестве адьювантного подхода ЛТ следует помнить о том, что 80–85% пациентов получают лечение напрасно, а помимо возникновения острой токсичности будет повышаться и риск развития вторичных опухолей. Оптимальным методом выбора является динамическое наблюдение. Однако данный подход правомочен только в случае ответственного отношения пациента и онколога к длительному и интенсивному сотрудничеству. Развитие рецидива возможно также через несколько лет после удаления первичной опухоли, отсюда и недостаток настоящей стратегии – необходимость внимательного частого наблюдения пациента в течение длительного времени в сочетании с большей диагностической лучевой нагрузкой. Часть пациентов, находящихся в ожидании рецидива, будут испытывать серьезный стресс, значительно ухудшающий качество их жизни. В нашей клинике, с учетом отдаленного местожительства большинства больных, предпочтение отдается применению адьювантной ХТ, состоящей из 1 курса карбоплатина в дозе АUC<sub>7</sub> (рекомендуемую схему лечения см. на рис. 2).

Таким образом, можно заключить, что при выборе оптимальной тактики использования адьювантного подхода для конкретного пациента с I стадией семиномы яичка требуется принятие крайне взвешенного решения с учетом индивидуальных особенностей как самого больного, так и характеристик его заболевания.



Все варианты обеспечивают длительную общую выживаемость > 95%

Рис. 2. Тактика лечения больных с семиномой I стадии после выполнения ОФЭ

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wårde P., Specht L., Horwich A. et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:4448–52.
2. de Wit R., Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5482–90.
3. Aparicio J., Germa J.R., Garcia del Muro X. et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8717–23.
4. Fossa S.D., Horwich A., Russel J.M. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:1146–54.
5. Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M. et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005;23(6):1200–8.
6. Santoni R., Barbera F., Bertoni F. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiotherapy only. *Br J Urol Int* 2003;92:47–52.
7. Travis L.B., Fossa S.D., Schonfeld S.J. et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354–65.
8. Livsey J.E., Taylor B., Mobarek N. et al. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13(4):296–300.
9. Wårde P., Gospodarowicz M.K., Panzarella T. et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995;13:2255–62.
10. Oliver R.T., Mead G.M., Fogarty P.J. et al. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl); abstr 1.
11. Oliver R.T., Lore S., Ong J. Alternatives to radiotherapy in the management of seminoma. *Br J Urol* 1990;65:61–7.
12. Oliver R.T., Edmonds P.M., Ong J.Y. et al. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: Should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:3–8.
13. Oliver R.T., Mason M.D., Mead G.M. et al. MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 2005;366(9482):293–300.
14. Fizazi K., Auperin A., Le Moulec S. et al. Stage I seminoma: Can 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) predict occult dissemination? A phase II study. 2008 Genitourinary Cancers Symposium; abstr 280.