

# Герминогенные опухоли яичка у мужчин: организация помощи в Свердловской области

**Петкау В.В.**, к.м.н., заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; **Берзин С.А.**, проф., д.м.н., кафедра онкологии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург; **Магер В.О.**, к.м.н., заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; **Замятин А.В.**, к.м.н., врач онкоурологического отделения ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

## Germ cell cancer in male: health care in Sverdlovsk Region

Petkau V.V., Berzin S.A., Mager V.O., Zamjatin A.V.

### Резюме

Заболееваемость герминогенными опухолями яичка у мужчин в Свердловской области растет, увеличившись с 1,16 случая на 100 тыс. мужского населения в 1989 г. до 2,0 – в 2009. При этом смертность осталась на прежнем уровне и составила 0,81 случай на 100 тыс. в 2009 году. В течение последних 10 лет из 403 заболевших 243 пациента получили лечение в ГБУЗ СО СООД. После достижения ремиссии у пациентов I стадией семиномы рецидив возник у 8,2%, несеминомы – у 15,7%. У пациентов II и III стадией группы благоприятного и промежуточного прогноза ремиссии удалось достигнуть у 100% с семиномой и у 97% с несеминомой. При неблагоприятном прогнозе ремиссия была только у 54%, а летальность через 24 месяца достигла 46%.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли, эпидемиология, результаты лечения

### Summary

Germ cell cancer morbidity continues to grow in Sverdlovsk Region from 1.16 cases per 100.000 male population in 1989 to 2.0 in 2009. Mortality remains unchangeable at the same time. It was 0.81 cases per 100.000 male population in 2009. 243 patients from 403 fallen ill in the last 10 years have been treated in Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. Relapse was in 8.2% of patients with Seminoma I stage after successful treatment and in 15.7% of patients with Non-seminoma I stage. Remission was reached in 100% patient with Seminoma and 97% patients with Non-seminoma in group of good and intermediate prognosis. Patients with poor prognosis have only 54% remissions and 2-year mortality was 46%.

**Key words:** germ cell cancer, epidemiology, treatment results

### Введение

Герминогенные опухоли (ГО) яичка встречаются достаточно редко и составляют от 0,5 до 1,0% всех опухолей у мужчин. Несмотря на это, прогресс в лечении пациентов с данной патологией позволил добиться высоких результатов. Адекватная терапия обеспечивает пятилетнюю общую выживаемость до 92% у пациентов с благоприятным прогнозом и до 48% – с неблагоприятным [2]. Однако эффективность лечения во многом зависит от организации онкологической помощи и строго соблюдения рекомендаций, утвержденных консенсусными соглашениями [3].

Несмотря на достаточно хорошую изученность вопроса и наличие исследовательских групп, обобщающих мировой опыт и статистику, некоторые вопросы остаются

открытыми [2]. Первой задачей современного здравоохранения является ранняя диагностика злокачественных новообразований. На долю третьей стадии рака яичка до сих пор приходится от 20 до 30% [4]. Во-вторых, необходимо проведение полного объема лечения, соответствующего современным представлениям. При этом результаты лечения находятся в зависимости от опыта, которым обладает лечебное учреждение [1].

Высокая чувствительность ГО к препаратам платины и хорошие отдаленные результаты обосновывают «золотой» стандарт химиотерапии (ХТ) – проведение в качестве первой линии режима ВЕР, а в качестве второй – VEIP или VIP. Однако часть опухолей рецидивируют, а некоторые оказываются исходно резистентными к лечению. Для этой группы пациентов продолжают изучаться новые подходы. EGCCCG (Европейская Согласительная Группа по герминогенным опухолям – European Germ Cell Cancer Consensus Group) также рекомендует включать пациентов, которым требуется третья линия химиотерапии, в клинические исследования.

Ответственный за ведение переписки -

Петкау Владислав Владимирович

тел.: 356-17-26

e-mail: vpetkau@yandex.ru

**Целью** нашего исследования послужил анализ состояния онкологической помощи больным с ГО яичка на территории Свердловской области (СО) и обобщение результатов проводимого в Свердловском областном онкологическом диспансере (СООД) лечения данной группы пациентов.

## Материалы и методы

Исследование выполнялось в два этапа. На первом этапе дана оценка заболеваемости и смертности мужского населения Свердловской Области (СО) от злокачественных новообразований яичка на протяжении 20 лет с 1989 по 2009 годы.

Вторым этапом проведена оценка эффективности проводимого комплексного лечения больных герминогенными опухолями яичка в ГБУЗ СО СООД.

Работа начата с анализа годовых отчетов Свердловской городской и областной онкологических служб за 1989 – 2009 годы, использованы данные органов записи актов гражданского состояния и облстатуправления о смертности и заболеваемости злокачественными новообразованиями яичка в г. Екатеринбурге и Свердловской области. Статистические сведения для вычисления относительной заболеваемости и смертности получены из форм 61-ж (до 1991 года), №7, №35 годовых отчетов районных онкологов и межрегиональных онкологических диспансеров Свердловской области. При этом сведения о смертности сопоставлялись и при необходимости корректировались с данными органов ЗАГСа.

Следующим этапом проведено ретроспективное исследование результатов комплексного лечения больных ГО. Материалом исследования для оценки были истории болезней, амбулаторные карты, рентгенограммы, эхограммы, заключения по цитологическим, патогистологическим и иммуногистохимическим исследованиям 247 пациентов (все обратившиеся в СООД), которым проводилась терапия по поводу ГО в условиях Свердловского Областного Онкологического Диспансера в 2000-2009 годах.

Пациенты наблюдались от 1 до 120 месяцев, в среднем – 56 месяцев. Стадирование и определение группы прогноза осуществлялось на момент постановки диагноза согласно рекомендациям (EGCCCG) (таб.1). Во всех случаях была морфологическая верификация. Операция

по удалению первичной опухоли (ОФЭ – орхофуникулэктомия, ОЭ – орхэктомия, ФЭ – фуникулэктомия) выполнялись всем пациентам, кроме случаев, когда не позволяло общее состояние больного.

В качестве первой линии ХТ использовались следующие режимы:

Комбинация EP: цисплатин 120 мг/м<sup>2</sup> – 1 день (в последние годы - 20 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни) + этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни.

Комбинация BEP: цисплатин 120 мг/м<sup>2</sup> – 1 день (в последние годы - 20 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни) + этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни + блеомицин 30 мг 1, 3, 5 дни.

Режимы второй линии ХТ:

Комбинация VEIP: ифосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни + цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни + этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни.

Комбинация VAB-6: винбластин 4 мг/м<sup>2</sup> 1 день; дактиномицин 1 мг/м<sup>2</sup> 1 день; блеомицин 30 мг 1 день, 20 мг/м<sup>2</sup> непрерывная инфузия 1-3 дни; цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> 4 день; циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> 1 день.

При наличии резидуальной опухоли, пациентам, по возможности, выполнялась забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ), после чего морфологи изучали лечебный патоморфоз и наличие «живой» опухолевой ткани.

В исследовании оценивались непосредственная эффективность лечения в соответствии со шкалой RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), частота рецидивирования, время до прогрессирования (появления первого, второго рецидива).

Статистические расчеты производились с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel. Все данные шифровались согласно специально разработанной анкеты и заносились в базу данных. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Science).

## Результаты и обсуждение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗН) яичка в СО имеет тенденцию к росту. За последние 20 лет, этот показатель практически удвоился. Если в 1989 году заболеваемость составляла 1,16 случаев на 100 тыс. мужского населения, то в 2009 году – 2,0 случая. До 2000 года показатели СО были чуть ниже об-

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям

Стадия	Семинома	Несеминома
IA	29	11
IB	37	9
IC	7	31
IIA	11	16
IIB	9	13
IIC	9	5
IIIA	9	23
IIIB	1	11
IIIC	3	13
Итого	115	132

шероссийских, но в последующие годы заболеваемость ЗН яичка у мужчин превышала среднероссийский показатель. Так в 2008 году в СО заболеваемость составила 2,21 случая на 100 тыс. мужского населения, а в Российской Федерации в целом – 1,97.

Летальность от ЗН яичка у мужчин практически не меняется в течение последних 20 лет. Она составила 0,69 случаев на 100 тыс. мужского населения в 1989 году и 0,81 – в 2009 г. Однако, начиная с 1999 года отмечается расхождение кривых заболеваемости и летальности от ЗН яичка (рис. 1). Определенный вклад в это был сделан за счет организации в 1999 году химиотерапевтического и онкоурологического отделений в ГБУЗ СООД и концентрации пациентов с данной патологией в них. С 1989 года в поликлинику СООД обращалось не более 15 пациентов с ГО яичка. В 2001 году число этих больных превысило 20, а в последние 3 года обращается более 40 пациентов ежегодно (более 90% из всех заболевших).

Проведен анализ по возрасту всех заболевших ГО яичка с 1989 по 2009 год. ГО встречались у пациентов от 1 до 87 лет. Пик заболеваемости пришелся на возраст 25-35 лет. При этом риск заболеть повторно повышался в 60-65 лет. ГО возникают чаще у людей работоспособного возраста, что также определяет острую проблему выявления и лечения этих больных (рис.2).

С 2000 по 2009 год в ГБУЗ СООД обратились 247 пациентов в возрасте от 16 до 80 лет. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 32,8 года, что соответствует возрастному пику заболеваемости. Большинство пациентов либо являлись безработными, либо были заняты физическим трудом (рис. 3). Самая частая профессия – водитель (6% всех обратившихся). По месту жительства пациенты распределились следующим образом: жители г. Екатеринбурга – 122 человека (49,4%), жители городов области – 95 (38,5%), сельские жители – 30 (12,1%), что соответствует структуре населения СО.

С учетом молодого возраста пациентов, спектр сопутствующей патологии небольшой. Обращает на себя внимание наличие у 13 больных из 247 паховой грыжи, у 9 – крипторхизма (оперированного в детстве), у 6 – травмы яичка в анамнезе, что согласуется с данными о факторах риска. Курьезными оказались лишь 43 пациента (т.е. 17,4%).

Наиболее частой причиной обращения жалобы на увеличение размеров яичка и мошонки (77,7%), и/или на деформацию яичка или наличие в нем каких-либо уплотнений (35,2%). У пяти пациентов ГО были выявлены при обследовании по поводу бесплодия или эректильной дисфункции (таб. 2). На момент обращения симптомы беспокоили больных от 1 месяца до 1,5 лет. Появление таких симптомов как боль в спине, животе или субфебрильная температура и зуд чаще указывали на распространенное заболевание (поражение забрюшинных лимфоузлов или высокий уровень онкомаркеров). К сожалению, ежегодно в поликлинику СООД обращаются пациенты с запущенными ГО в крайне тяжелом состоянии (ECOG 3-4). В 2002 году 3 мужчины, а в 2003-2008 годах по 1 ежегодно (т.е. всего 9), умерли в течение 1 месяца после первого обращения в СООД. Четверым из них смогли провести 1 курс ХТ в режиме ВЕР, что одна-

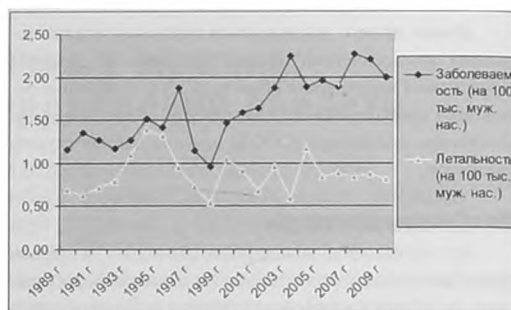


Рис. 1. Заболеваемость и летальность от ЗН. яичка у мужчин в Свердловской области



Рис. 2. Распределение пациентов с ЗН. яичка по возрасту (с 1989 по 2009 годы)



Рис. 3. Распределение пациентов с ГО по профессиональной принадлежности

ко не повлияло на исход. Некоторые пациенты не обращаются в ЛПУ, и диагноз устанавливается только после смерти (в 2002 году – 3 случая, а в 2001, 2006, 2008 годах – по 1 случаю).

У всех пациентов по УЗИ определялась очаговая патология в яичке. При сомнениях в диагнозе и нормальном уровне онкомаркеров выполнялась пункция яичка (103 случая). В 92 случаях (89,2%) диагноз, подтвержденный цитологически, соответствовал данным гистологии. В 7 случаях атипичные клетки не получены, и в 4 случаях при пункции был подтвержден злокачественный процесс, однако высказывалось предположение о наличии семинозной опухоли, а по гистологии был получен эмбриональный рак.

Таблица 2. Симптомы при первом обращении пациентов с ГО

Симптом	Частота
Увеличение размеров яичка	192 (77,7%)
Уплотнения в яичке, деформация	87 (35,2%)
Боли в яичке	31 (12,6%)
Боли в пояснице, в животе	21 (8,5%)
Субфебрильная температура	15 (6,1%)
Бесплодие, эректильная дисфункция	5 (2,0%)

Таблица 3. Гистологические варианты ГО

Гистология	Семинома	Несеминома
Семинома	93	
Сперматогония	21	
Эмбриональный рак	-	83
Тератома	-	9
Хориокарцинома	-	2
Опухоль желточного мешка	-	4
Смешанные опухоли		34
Итого	115	132

Таблица 4. Лечение больных ГО I стадии

	Семинома (n=73)	Несеминома (n=51)
ОФЭ	65 (89%)	43 (84%)
ОЭ+ФЭ	8 (11%)	8 (16%)
Послеоперационное лечение:		
Наблюдение	13 (18%)	20 (39%)
ДЛТ	39 (53%)	0 (0%)
ХТ	21 (29%)	31 (61%)
Рецидив	6 (8,2%)	8 (15,7%)
Время до прогрессирования	20 мес.	41 мес.

Гистологически семинозные ГО (115 случаев) были представлены семинозой (93), сперматогонией (21); несеминозные опухоли (132 случая) были представлены эмбриональным раком (83), тератомой (9), опухолью желточного мешка (2), хориокарциномой (4) или смешанной опухолью (34) (таб. 3).

Пациентам с семинозой I стадии (73 человека) на первом этапе выполняли оперативное лечение: ОФЭ, либо ОЭ (если лечение начиналось не в СООД) с последующей ФЭ в СООД. В дальнейшем большинству больных (39) проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на подвздошные и парааортальные лимфоузлы в СОД 25-30Гр, 21 – получили ХТ Карбоплатином в монорежиме по AUC=7, а 13 больных предпочли наблюдение без дополнительного лечения. В результате у 6 пациентов (8,2%) возник рецидив заболевания с поражением забрюшинных лимфоузлов (таб. 4). Время до прогрессирования (возникновения рецидива) было от 8 до 40 месяцев, в среднем 20 месяцев. При этом рецидив возник у 3 из 39 (7,7%) пациентов после ДЛТ, у 1 из 21 (4,8%) – после ХТ, у 2 из 13 (15,4%) – при отсутствии дополнительного ле-

чения. Независимым фактором риска являлось неодномоментное удаление первичного очага. После ОФЭ частота рецидивов составила 6,25%, а после ОЭ+ФЭ – 25%.

Пациентам с несеминозой I стадии (51 человек) на первом этапе выполняли оперативное лечение: ОФЭ, либо ОЭ с последующей ФЭ. В случае наличия факторов риска рецидива (инвазия в оболочки, опухолевые эмболы в сосудах, не снижающийся уровень онкомаркеров) больные (31 мужчина) получали ХТ в режиме ВЕР. После проведенного лечения рецидив заболевания возник у 8 человек (15,7%) (таб. 4). Время до прогрессирования (возникновения рецидива) было от 8 до 102 месяцев, в среднем 41 месяц. При этом частота возникновения рецидива не зависела от того, одномоментно выполнена операция (ОФЭ) или нет (ОЭ+ФЭ).

У пациентов с семинозой II и III стадии (43 человека) после проведения ХТ первой линии в режиме ВЕР удалось добиться частичной ремиссии (сохранения забрюшинных лимфоузлов более 1 см при нормальном уровне онкомаркеров) у 13 мужчин (30%) и полных ремиссий у 30 (70%). Рецидив заболевания возник у 6 больных и не зависел от того, полная или частичная ремиссия были достигнуты.

Таблица 5. Лечение больных ГО II и III стадии, группы благоприятного и промежуточного прогноза

	Семинома (n=43)	Несеминома (n=67)
Эффективность 1ой линии ХТ (VEIP)		
Полная ремиссия	30 (70%)	37 (55%)
Частичная ремиссия	13 (30%)	28 (42%)
Прогрессирование	0 (0%)	2 (3%)
Резидив	6 (14%)	5 (7,5%)
Время до прогрессирования	30,2 мес.	3 мес.
Эффективность 2ой линии (VEIP)	N=6	n=5
Полная ремиссия	5	0
Частичная ремиссия	0	3
Прогрессирование	1	2

Время до прогрессирования было от 3 до 110 месяцев, в среднем 30,2 месяца. У 2 пациентов с рецидивом полной ремиссии удалось добиться проведением повторной ХТ в режиме ВЕР. Остальным четверым больным проведена ХТ в режиме VEIP, в результате чего у троих не стало признаков заболевания. У одного пациента зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне ХТ второй линии (таб. 5). Это был единственный пациент с семиномой, умерший от прогрессирования заболевания.

Пациентам с несеминными опухолями II и III стадии благоприятного и промежуточного прогноза (67 человек) проведение ХТ первой линии в режиме ВЕР позволило достичь 37 (55%) полных ремиссии и 28 (42%) частичных, в 2 (3%) случаях было прогрессирование заболевания. Таким образом, ремиссии удалось достигнуть у 97% пациентов. Больным с частичной ремиссией предлагалось удаление резидуальной опухоли – оперативное лечение в объеме ЗЛАЭ. Выполнено 15 таких операций. В 3 гистологических заключениях указывалось на наличие «живой» опухоли с недостаточным лечебным патоморфозом. Эти 3 пациента и 2 пациента с прогрессированием получили ХТ второй линии в режиме VEIP (4) или VAB-VI (1). Не откликнулись на лечение второй линии 2 из 5 пациентов (таб. 5). В качестве третьей линии проводилась ХТ Паклитаксел+Карбоплатин, что ни как не повлияло на дальнейшее прогрессирование заболевания.

К группе неблагоприятного прогноза были отнесены 13 пациентов с несеминными ГО. Проведение стандартной химиотерапии в режиме ВЕР привело в 6 случаях (46%)

к частичной ремиссии, а в 7 (54%) – к прогрессированию заболевания. В первом случае после выполнения ЗЛАЭ у 3 пациентов живой опухолевой ткани обнаружено не было. Таким образом, все 6 пациентов с частичной ремиссией оставлены под наблюдение. Однако у 1 из 6 через 9 месяцев выявлен рецидив. Пациентам с прогрессированием (7) и после рецидива (1) проводилась ХТ в режиме VEIP. У 2 пациентов зафиксировано прогрессирование и на второй линии ХТ. В качестве третьей линии ХТ им вводили Гемцитабин в сочетании с Оксалиплатином. Но эффекта не было ни в одном случае. Из 13 пациентов с несеминными ГО IIIc стадии умерли 6. С момента постановки диагноза до летального исхода прошло от 1 до 24 месяцев (в среднем 9 месяцев).

Необходимо отметить, что в нашей клинике в качестве третьей линии ХТ у больных с ГО после прогрессирования на фоне ХТ в режиме ВЕР и VEIP применялись два режима: Гемцитабин+Оксалиплатин, либо Паклитаксел+Карбоплатин. Однако ни одна из схем не позволила добиться регрессии опухоли или повлиять на продолжительность жизни.

В Свердловской Области продолжают улучшаться показатели излечения больных ГО. Это связано с внедрением в практику подходов EGCCCG, наличием специализированных отделений и централизованной помощи этой группе пациентов. Имеется тенденция к увеличению числа пациентов с полностью выполненной программой комплексного лечения, к росту числа ЗЛАЭ, соблюдению норм диспансерного наблюдения. Это позволяет сохранять стабильный уровень смертности от ГО, несмотря на продолжающийся рост заболеваемости злокачественными новообразованиями яичка.■

## Литература:

1. Fedyanin M., Tryakin A., Zaharova T., Fainstein I., Figurin K., Polockii B., Sergeev Y., Garin A., Tjulandin S. Salvage chemotherapy of metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): single institute experience. *Ann. of Oncol.* - 2008 - Vol. 19, Suppl. 18, p. viii188.
2. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann. of Oncol.* - 2004 - Vol. 15: 1377-1399.
3. Fedyanin M., Tryakin A., Zaharova T., Fainstein I., Figurin K., Polockii B., Sergeev Y., Garin A., Tjulandin S. Importance of maintenance of dose intensity (DI) during induction chemotherapy (iCT) for metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT). *J. Clin. Oncol.* - 2009 - vol 27, 2009 ASCO Annual Meeting (suppl; abstr e16063).
4. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология герминогенных опухолей. *Практическая онкология* - 2006 - том 6, №1.