

УДК 616.681-006-033.2

# МОДИФИЦІРОВАНА ЗАБРЮШИННА ЛИМФАДЕНЭКТОМІЯ У БОЛЬНИХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ НЕСЕМИНОМНЫМИ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА

*А.В. Сакало<sup>1</sup>, С.В. Базалицкая<sup>1</sup>, Ю.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, В.В. Мрачковский<sup>2</sup>,  
В.А. Кропельницький<sup>2</sup>, В.С. Сакало<sup>1</sup>*

*ГУ «Институт урологии НАМН Украины»<sup>1</sup>  
Киевский городской клинический онкологический центр<sup>2</sup>*

Забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) играет важную роль в комплексном лечении больных с метастатическими несеминомными герминогенными опухолями яичка (НГОЯ). Удаление резидуальной забрюшинной опухоли после химиотерапии (ХТ) важно для выявления живых опухолевых клеток в остаточной опухоли и для удаления тератомы. В обоих случаях, резекция жизнеспособной опухоли и тератомы имеет лечебное значение и служит индикатором для проведения адьювантной терапии. Предсказать клинически характер остаточной опухоли невозможно [1]. Критерии для отличия больных с некрозом после ХТ от пациентов с живой опухолью или с тератомой себя не оправдали [2]. Доминирует тактика удаления резидуальной опухоли после ХТ у всех больных с инициальным размером забрюшинных метастазов (2см и более) после нормализации уровня опухолевых маркеров [3,4].

С целью уменьшения побочных эффектов после билатеральной ЗЛАЭ у некоторых пациентов альтернативой может быть выполнение ограниченной ЛАЭ [5,6]. Целесообразность выполнения билатеральной ЛАЭ у больных с массивными (>5см) забрюшинными метастазами обусловлена высоким риском наличия опухоли в лимфоузлах, не включенных в зону модифицированной диссекции, а также тем, что интраоперационно трудно отличить участки тератомы от живой опухоли с фиброзом. В противоположность этому анализ 113 больных с ГОЯ после двусторонней ЛАЭ свидетельствует, что расположение забрюшинных метастазов было преимущественно в зонах, регионарных для оттока лимфы от правого и левого яичек [7]. Изучение возможности выполнения ограни-

ченной ЛАЭ показало, что в случае удаления резидуальной опухоли вместе с зонами расположения регионарных лимфоузлов только у 9 из 113 (8%) существует вероятность оставить опухоль в ретроперитонеальной области [7]. Было показано, что интраоперационная экспресс-биопсия резидуальной опухоли тесно коррелирует с окончательным гистологическим заключением, и может быть использована в селекции больных для выполнения ограниченной ЛАЭ.

Мы придерживаемся тактики удаления остаточной опухоли после ХТ у всех больных с метастатическим раком яичка и у значительного большинства больных пользуемся экспресс-биопсией удаленных тканей для определения объема ЛАЭ: ограниченной или билатеральной.

**Цель работы:** выяснение возможности использования экспресс диагностики строения резидуальной опухоли в выборе объема забрюшинной лимфодиссекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

С 2004 по 2010гг. наблюдали 66 больных с метастатическим НГОЯ (клиническая стадия ІІВ, ІІС, ІІІ). Все больные получали неоадьювантную ХТ с включением Цисплатина (Cisplatin), Карбоплатина (Carboplatin) в сочетании с Этопозидом (Etoposide) и Блеомицином (Bleomycin). Всем пациентам выполняли удаление остаточной опухоли. Критерии включения больных в исследование были: 1) нормализация уровня альфафетопротеина и хорионического гонадотропина после ХТ; 2) наличие ГОЯ несеминомного строения; 3) отсутствие попытки удаления забрюшинных метастазов в анамнезе; 4) резектабельность забрюшинной опухоли во

время операции. 22 больных были исключены из исследования. Причины исключения были следующие: 9 больных перенесли операцию с неполным удалением забрюшинных метастазов в других лечебных учреждениях; 3 больных с первичной экстрагонадной опухолью; у 6 – метастазы оказались неудаляемыми; у 4 пациентов уровень маркеров оставался повышенным перед ЛАЭ. Всем критериям включения соответствовало 46 пациентов. Согласно рекомендациям IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group), благоприятный прогноз был у 5, промежуточный – у 16 и неблагоприятный – у 25 пациентов.

Операцию выполняли через 4-8 недель после окончания ХТ. Во время ЛАЭ все пальпируемые в забрюшинной области образования удаляли, независимо от их расположения. В дальнейшем зона удаления зависела от экспресс-исследования на заморозке. В случае выявления фиброза или некроза выполняли ограниченную ЛАЭ. При опухоли правого яичка зона удаления включала паракавальные, прекавальные, верхние интераортокавальные, верхние преаортальные и подвздошные лимфатические узлы справа. При опухоли левого яичка удаляли параортальные, верхние интераортокавальные, верхние преаортальные и подвздошные лимфатические узлы слева. Диссекцию ниже отхождения нижней мезентериальной артерии не проводили, если пальпаторно эта зона оставалась неизменной. В случае выявления при экспресс-исследовании тератомы или живой опухолевой ткани выполняли двустороннюю ЛАЭ. Удаление семенной

вены на стороне пораженного яичка было обязательным во всех случаях. Окончательное гистологическое заключение сопоставляли с заключением на заморозке.

В последующем больные находились на диспансерном учете с обязательным контролем каждый 1-й, 2-й и 3-й месяцы на протяжении первого, второго и третьего года после операции соответственно. Во время каждого визита проводили физикальный осмотр, определяли уровень опухолевых маркеров. КТ органов грудной, брюшной полостей и малого таза выполняли каждые 3 мес. на протяжении первого года, в последующем – каждые 6 мес.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных был 27,6 лет (колебался от 17 до 48 лет). Из 46 больных у 26 (56%) была опухоль правого, у 20 (44%) – левого яичка. Клиническая стадия ПВ (размеры забрюшинных лимфатических узлов <5см) выявлена у 5, стадия ПС (>5см) – у 21 и стадия III – у 20 пациентов. Основу ХТ первой линии составляли Цисплатин или Карбоплатин. У 18 больных возникла необходимость в изменении классической схемы ВЕР ввиду неадекватного ответа на индукционную ХТ. Размер удаленной резидуальной опухоли у 17 пациентов был <5см, у 21 – от 5 до 10см и у 8 – более 10см.

Сопоставление интраоперационных гистологических заключений экспресс-метода и окончательных гистологических находок представлено в таблице.

Гистологические заключения экспресс-метода и окончательного морфологического диагноза

Гистологические находки	Экспресс-исследование (n)	Окончательное ПГЗ (n)
Некроз/фиброз	19	Некроз/фиброз – 16 Тератома – 1 Жизнеспособная опухоль – 2
Тератома	17	Тератома – 15 Жизнеспособная опухоль + тератома – 2
Жизнеспособная опухоль	10	Жизнеспособная опухоль – 8 Жизнеспособная опухоль + тератома – 2
Всего	46	46

Из 19 больных, у которых был выявлен некроз/фиброз на экспресс-исследовании, у 16 (84,1%) диагноз был подтвержден при заключительном гистологическом исследовании. У 2 больных с некрозом опухоли при экспресс-исследовании на заморозке, при окончательном морфологическом исследовании выявлено микроочаги опухолевой ткани и у 1 пациента микроочаги жизнеспособной тератомы, т.е. ложноотрицательные результаты получены у 15,6% больных. Во всех трех случаях микроочаги опухоли локализовались внутри удаленной пальпируемой ткани, окружающие ткани не содержали опухоли при морфологическом исследовании.

Из 17 пациентов с выявленной тератомой на заморозке этот диагноз был подтвержден у 15 (88,2%) при окончательном исследовании. У 2 пациентов были выявлены очаги жизнеспособной опухоли вместе с тератомой. Таким образом, из 46 больных у 19 (42,6%) выявлен некроз, у 17 (36,4%) тератома и у 10 (21,0%) живая опухолевая ткань. 10 пациентам выполнено удаление резидуальных очагов в легких. Тератома выявлена у 6, живая опухолевая ткань – у 3 и у одного – некроз. У 5 из 6 больных с тератомой в легких была тератома в брюшной области, у одного – микроочаги живой опухолевой ткани. Из 3 пациентов с жизнеспособной опухолью в легких у одного был некроз и у 2 тератома в брюшной области. У одного больного выявлен некроз в легочных и брюшных метастазах. Среднее время наблюдения составило 42 мес. (от 24 до 68 мес.). Рецидивы выявлены у 10 (20%) пациентов: в легкие – у 7 (у 2 – с тератомой и у 5 – с жизнеспособной опухолью), у 2 – в ретрокуральной области (тератома) и у одного – в печени. Местный рецидив диагностировали у 2 больных с тератомой в брюшных лимфоузлах, что потребовало повторной операции.

Антеградная эякуляция была сохранена у 35 (76%) из 40 больных. Из 17 пациентов с размерами остаточной опухоли <5см у 16 сохранилась эякуляция, в то время как антеградная эякуляция наблюдалась у 10 из 21, при размерах метастазов от 5 до 10см и только у 2 из 8 пациентов при размерах метастазов >10см. Из 19 больных с некрозом в резидуальной опухоли, которым была выполнена ограниченная ЛАЭ, у 3 (15,7%) возник рецидив. У 2 пациентов диагностировали жизнеспособную опухоль в удаленной

ткани, у одного – тератому. У 2 больных возник рецидив в легких, у одного – в печени.

Мнения в отношении ведения больных с НГОЯ с метастазами после ХТ неоднозначны. У 40-50% пациентов в резидуальной опухоли находят некроз. Теоретически таким больным брюшинную ЛАЭ можно не проводить. В попытке определить пациентов, которым можно не выполнять ЛАЭ после ХТ, некоторые исследователи предлагают исходить из размеров остаточной опухоли [3-4]. Однако риск сохранения живой опухолевой ткани или тератомы у таких больных составляет 20%. До настоящего времени отсутствуют радиологические гистологические данные первичной опухоли и серовоточные опухолевые маркеры, которые могут предсказать строение резидуальной опухоли. Поэтому при размере резидуальной опухоли <2см постхимиотерапевтическая лимфаденэктомия должна быть выполнена у всех больных после нормализации уровня опухолевых маркеров. Разнообразные варианты распределения ретроперитонеальных метастазов после ХТ, а также невозможность интраоперационно дифференцировать живую опухоль от некроза, как правило, вынуждает прибегать к двусторонней ЛАЭ у таких больных. Процент осложнений после двусторонней ЛАЭ может достигать до 26%. Фиброзные изменения после ХТ в брюшном пространстве создают угрозу повреждения магистральных сосудов и жизненно важных органов, у 85-90% больных при этом повреждаются постганглионарные симпатические нервы, что влечет за собой потерю антеградной эякуляции. Согласно наших наблюдений, а также других исследований, ограничение зоны удаления во время ЛАЭ может уменьшить нежелательные последствия двусторонней ЛАЭ. Потенциальный риск ограниченной ЛАЭ – это появление местного рецидива.

По данным других авторов, живая опухоль или тератома были выявлены вне зоны ограниченной ЛАЭ у 14 (23,3%) из 60 пациентов с резидуальной опухолью [7]. Согласно нашим наблюдениям, совпадение гистологии на заморозке и окончательном гистологическом заключении составило 89%. В ложноотрицательных случаях резидуальная опухоль всегда была микроскопической и находилась в пределах удаленных опухолей. Только в двух случаях с тератомой в брюшной опухоли через 22 мес. диагностировали местный рецидив в зоне уда-

ления. Из 8 больных с рецидивом у 2 выявили некроз на заморозке и поэтому была выполнена ограниченная ЛАЭ. У одного пациента была живая опухоль при окончательной гистологии и появился метастаз в печени. У другого пациента развился рецидив в легких.

Наши результаты согласуются с наблюдениями других авторов, которые также наблюдали низкую частоту местных рецидивов после ограниченной ЛАЭ [5].

Аргументы против ограниченной ЛАЭ могут быть следующими: 1) фертильность у многих больных снижена до начала лечения; 2) количество осложнений после двусторонней ЛАЭ не существенно выше, по сравнению с ограниченной, но сохраняется риск местного рецидива. Исследование эякулята у больных с опухолью яичка свидетельствует, что они являются субфертильными во время диагностики опухоли [8]. Однако у половины больных происходит восстановление сперматогенеза [9]. Исходя из наших наблюдений, восстановление эякуляторной функции зависело от размеров удаленной резидуальной опухоли. По нашему мнению, стремление сохранить антеградную эякуляцию не должно влиять на радикализм ЛАЭ. Если нейросохраняющая методика в I стадии, как правило, сохраняет антеградную эякуляцию, у пациентов с массивными забрюшинными метастазами после ХТ это бывает трудно ввиду фиброзных изменений в ретроперитонеальной области. Нередко бывает технически сложно выполнить двустороннюю ЛАЭ. Вероятность осложнений в таких

случаях возрастает. Поэтому у больных с некрозом лимфодиссекция на противоположной стороне и под нижней мезентериальной артерией не проводится.

Таким образом, результаты наших исследований (что совпадает с наблюдениями других авторов) свидетельствуют о том, что вероятность оставить живую опухоль невелика в случае выявления фиброза и/или некроза в резидуальной ткани. Более того, в тех случаях, когда при экспресс-исследовании на заморозке обнаруживали некроз, а при окончательной гистологии диагностировали микроскопические участки живой опухоли, эти участки всегда находились внутри удаленной резидуальной ткани. Это свидетельствует о том, что у пациентов, у которых выявлен некроз в резидуальной ткани после ХТ проведение ограниченной ЛАЭ может быть оправданным.

## ВЫВОДЫ

Отсутствие точных клинических предикторов гистологического строения резидуальной опухоли после химиотерапии дает возможность выполнения ограниченной лимфаденэктомии у пациентов с наличием некроза в удаленной ткани на заморозке. Такой подход является альтернативой тактики выжидания и наблюдения, а также проведения расширенной двусторонней ЛАЭ у всех больных после индукционной химиотерапии, что сохраняет антеградную эякуляцию у большинства больных.

## Список литературы

1. Sheinfeld I. *The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ cell tumors: current concepts and controversies* / I. Sheinfeld. – *Semin. Urol. Oncol.*, – 2002. – V.20. – P.262-271.
2. *Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy – results from an international study* / [K. Fizazi, S. Tjulandin, R. Salvioni et al.]. – *J. Clin. Oncol.*, 2001. – 19. – P.2647-57.
3. *Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses* / [W.F. Hendry, A.R. Norman, D.P. Dearnaley et al.]. – *Cancer*, 2002. – V.94(6). – P.1668-76.
4. Krege S. *Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors* / S. Krege, R. Souchon, H.J. Schmoll. – *Eur. Urol.*, 2001. – V.40(4). – P.372-91.
5. Heidenreich A. *Retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer. Radical or modified Template Resectio* / A. Heidenreich, D. Thuez, S. Polykow. – *Eur. Urol.*, 2009. – V.55. – P.217-226.
6. Witthuhn R. *Retroperitoneal residual tumor (RTR) resection for testicular cancer-template instead of full bilateral resection* / R. Witthuhn, P.D. Geeter, P. Albers. – *J.Urol.*, 2007. – P.177-331.
7. *Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors* / [D.P. Wood, H.W. Herr, G. Heller et al.]. – *J. Urol.*, 1992. – V.148(6). – P.1812-16.

8. *Fertility in men with testicular germ cell tumors* / [J.R. Spermon, L.A. Kiemeney, E.J. Meuleman et al.]. – *Fertil. Steril.*, 2003. – V.79(suppl 3). – P.1543-49.

9. *Mosharafa A.A. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer* / A.A. Mosharafa, R.S. Foster, M.O. Koch. – *J.Urol.*, 2004. – V.171. – P.1839-41.

## Реферат

МОДИФІКОВАНА ЗАОЧЕРЕВИННА ЛІМФАДЕНЕКТОМІЯ У ХВОРИХ НА МЕТАСТАТИЧНІ НЕСЕМІНОМНІ ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ ЯЄЧКА

А.В. Сакало, С.В. Базалицька,  
Ю.М. Бондаренко, В.В. Мрачковський,  
В.А. Кропельницький, В.С. Сакало

Зона видалення заочеревинних лімфовузлів у хворих на несеміномні герміногенні пухлини яєчка (НГПЯ) після індукційної хіміотерапії (ХТ) до теперішнього часу залишається дискусійною. Спостерігали 46 хворих на НГПЯ, яким після системної ХТ виконали видалення резидуальної пухлини. У всіх хворих з клінічно діагностованими метастазами в заочеревинній області в зоні розташування метастазів, характерних для пухлин правого та лівого яєчок, а також розмірами резидуальної пухлини <5см в діаметрі була виконана модифікована лімфодисекція. У 42,6% виявлено неспецифічний фіброз, у 36,9% – зрілу тератому і у 25% – життєздатну пухлину. Антеградна еякуляція збережена у 76% пацієнтів після модифікованої ЛАЕ. Спостерігався місцевий рецидив у двох хворих (4%). У пацієнтів з чітко візуалізованою субопераційно резидуальною пухлиною можливе виконання модифікованої ЛАЕ, яка в більшості випадків зберігає антеградну еякуляцію, не погіршуючи виживаність.

**Ключові слова:** пухлини яєчка, заочеревинна лімфаденектомія, хіміотерапія, залишкова пухлина.

## Summary

MODIFIED RETROPERITONEAL LYMPHADENECTOMY WITH METASTATIC NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR GERM CELL TUMORS

A.V. Sakalo, C.V. Bazalitskaya,  
Yu.N. Bondarenko, V.V. Mrachkovskiy,  
V.A. Kropelnitskiy, V.S. Sakalo

Retroperitoneal lymph node removal zone still remains controversial in patients with non-seminomatous germ cells tumors (NGT) after induction chemotherapy. We observed 46 patients with NGT, whom the removal of residual tumors had been made after systemic chemotherapy. A modified lymph node dissection (LND) was performed for all patients with clinically diagnosed metastases in the retroperitoneal area in the zone of the location of metastases according to the tumor's characteristics of right and left testicle, as well as the size of residual tumor <5cm in diameter. We found 42.6% of non-specific fibrosis, 36.9% of mature teratoma and 25% – a viable tumor. Antegrade ejaculation is preserved in 76% of patients after modified LND. There were two patients (4%) observed with local recurrence. It is possible to perform a modified RLND for patients with clearly visualized residual tumor, which in most cases maintains antegrade ejaculation without worsening the survival.

**Key words:** testicular tumors, retroperitoneal lymphadenectomy, chemotherapy, residual tumor.