

ЗНАЧЕННЯ ЗАОЧЕРЕВИННОЇ ЛІМФАДЕНЕКТОМІЇ В ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНИХ НЕСЕМІНОМНИХ ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИН ЯЄЧКА

А.В. Сакало ¹, А.О. Данилець ², В.В. Мрачковський ³,
Я.В. Левчишин ³, П.Г. Яковлев ³, В.С. Сакало ¹

¹ ДУ «Інститут урології НАМН України»

² Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова

³ Київський міський клінічний онкологічний центр

Вступ. Хірургічне втручання відіграє важливу роль в лікуванні метастатичних несеміномних герміногенних пухлин яєчка (НГПЯ) на різних етапах: видалення первинної пухлини, виконання заочеревинної лімфаденектомії (ЗЛАЕ) при НГПЯ та видалення резидуальної пухлини (РП) після поліхіміотерапії (ПХТ).

Мета роботи: вивчення результатів ЗЛАЕ в лікуванні метастатичних НГПЯ.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізовано результати лікування хворих на НГПЯ після проведення ПХТ першої лінії, яким у подальшому проведено ЗЛАЕ. Після ПХТ через 4–5 тижнів виконували КТ для оцінки результатів та планування оперативного втручання. ЗЛАЕ проводили при наявності РП від 10 мм, при ураженні декількох ділянок хірургічне лікування завжди починали зі ЗЛАЕ.

У залежності від морфологічної будови РП у подальшому проводили наступне лікування: при наявності злоякісної герміногенної пухлини призначали 1–2 курси а'дювантної ПХТ за схемами другої лінії (РІЕ або ТІР), при нерадикальному видаленні РП – ПХТ за схемами другої лінії. При виявленні в РП некрозу, фіброзу

(або лікувального патоморфозу III–IV ступенів) ад'ювантне лікування не призначали.

Результати та їх обговорення. Із 520 хворих на НГПЯ в різних стадіях пролікованих у відділі онкоурології на базі КМКОЦ з 2000 до 2016 року першу лінію ПХТ отримали 312, з них видалення РП виконано у 170 (54,5%) хворих. Тільки ЗЛАЕ виконано у 118 (77,6%) хворих, резекція легень у 21 (13,8%) та резекція печінки одночасно із ЗЛАЕ у 8 (5,2%), видалення пухлини межистіння у 9 (5,9%) та видалення надключичних лімфовузлів у 14 (9,2%). Характеристика хворих (прогностична група, наявність тератоми в первинній пухлині та рівень маркерів після ПХТ) подані в таблиці 1.

Серед пацієнтів, яким виконано ЗЛАЕ (n=118) до групи сприятливого, проміжного та несприятливого прогнозу віднесено 36,4%, 44,9% та 18,6% відповідно. У більшості хворих (83%) ЗЛАЕ проводили при нормальному рівні ПМ або на тлі їх зниження (12,7%). У 8 хворих одночасно проведено ЗЛАЕ та резекція печінки (у 5 випадках з приводу поодиноких метастатичних уражень та в 3 – при наявності множинних метастазів). Видалення надключичних лімфо-

Таблиця 1

Характеристика хворих, яким проведено видалення РП

Характеристика хворих	Виконано ЗЛАЕ n=118	Видалення легеневих РП n=21	Видалення РП межистіння n=9	Всього n=148
Прогноз за IGCCCG:				
сприятливий	43 (36,4%)	2 (9,5%)	0 (0)	45 (30,4%)
проміжний	53 (44,9%)	6 (28,5%)	0 (0)	59 (39,8%)
несприятливий	22 (18,6%)	13 (61,9%)	9 (100%)	44 (29,7%)
Наявність тератоми (зріла + незріла) в пухлині яєчка	54 (45,8%)	13 (61,9%)	4 (44,4%)	71 (46,7%)
Рівень маркерів перед ЗЛАЕ:				
нормалізація	98 (83%)	13 (61,9%)	4 (44,4%)	115 (77,7%)
зниження	15 (12,7%)	6 (28,6%)	2 (22,2%)	23 (15,5%)
зростання	5 (4,2%)	2 (9,5%)	3 (33,3%)	10 (6,7%)

вузлів проведено у 14 (з приводу прогресування хвороби у 11 та одночасно з резекцією легень у 3 хворих), видалення РП межистіння проведено у 9 хворих (з приводу екстрагонадних НГПЯ). Перед проведенням ПХТ ураження однієї анатомічної ділянки діагностовано у 77 (52%) хворих, двох ділянок (переважно діагностується поєднання метастазів в заочеревинні лімфовузли та в легені) у 53 (35,8%), трьох та більше ділянок у 18 (12,2%) хворих. Медіана спостереження за групою 86 (3–150) міс.

Розміри метастазів після ПХТ в заочеревинному просторі склали 5 (2–19) см, в легенях 1,8 (0,7–3,0) см, у печінці 0,8 (0,5–2,8) см, у надключичній ділянці 2,0 (1,8–5,2) см.

За даними патоморфологічного дослідження РП після ЗЛАЕ некроз, тератома та злоякісна пухлина (герміногенної природи та випадки малігнізації тератоми) представлена у 54,2%, 28,5% та 15,3%, відповідно.

При аналізі розмірів видаленої РП встановлено, що при проведенні ЗЛАЕ переважали лімфовузли 2-5 см (53,4%). Встановлено, що при збільшенні розмірів РП вірогідно збільшується частота виявлення тератоми (17,2% при розмірах РП до 2 см проти 36,8% при розмірах 5–10 см, $p=0,03$), частота виявлення злоякісної пухлини складала 13,8–21% та не залежала від розмірів РП.

За даними кореляційного аналізу встановлено, що морфологічна будова РП не залежить від прогностичної групи за критеріями IGCCCG (коєфіцієнти кореляції Пірсона, Спірмана та Кендаля складають $R=-0,115$, $p\text{-value}=0,218$; $R=-0,134$, $p\text{-value}=0,151$ та $R=-0,121$, $p\text{-value}=0,155$ відповідно), відсутність залежності також підтверджена критерієм χ^2 (значення $p\text{-value}=0,246$ перевищує рівень значущості $\alpha=0,05$).

При аналізі вірогідності прогресування за 5-річний термін за кривими Каплана–Майєра в залежності від прогностичної групи встановлено, що вірогідність прогресування в групі з несприятливим прогнозом вірогідно вища (критерії Тарна–Вара, Вілкоксона та Логранковий виявляють статистично значущу різницю між групою несприятливого прогнозу та всіма іншими хворими $p<0,0001$). Криві зображені на рис. 1.

Цікаво, що при аналізі вірогідності прогресування в залежності від морфологічної будови РП після ЗЛАЕ встановлено, що хворі при наявності злоякісної пухлини в РП мали вірогідно вищий ризик прогресування порівняно із хворими з тератомою та некрозом в РП (критерій логранковий перевищує критичні значення, $p=0,003$). Криві зображені на рис. 2.

У цілому, рецидиви захворювання діагностовано у 26 випадках (22%), від прогресування померло 9 (7,6%) хворих.

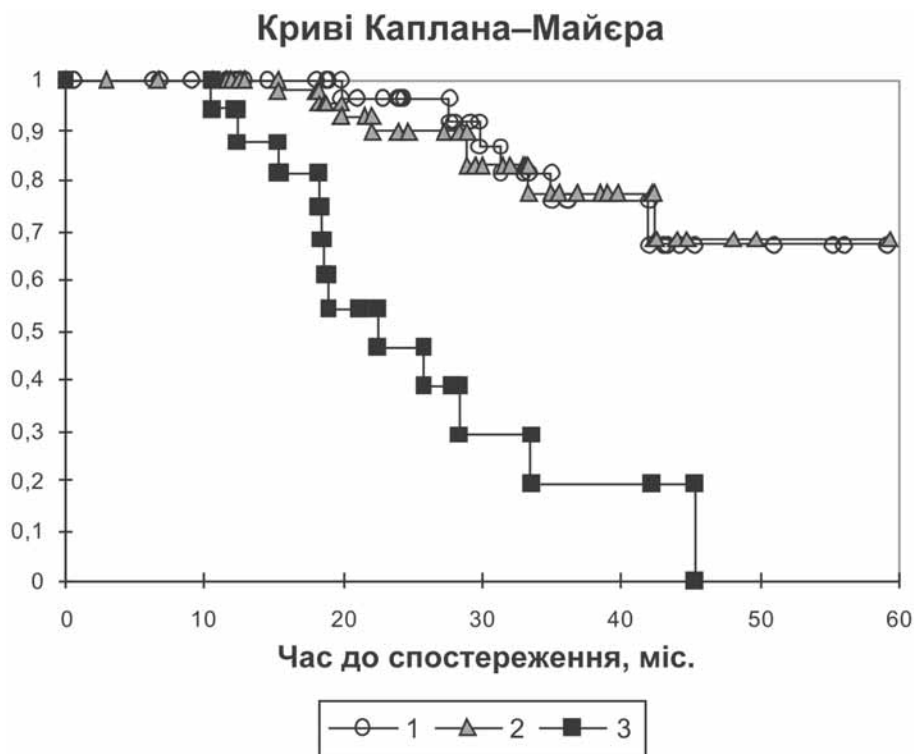


Рис. 1. Оцінка вірогідності 5-річного прогресування в залежності від прогностичної групи IGCCCG (1 – сприятливий, 2 – проміжний та 3 – несприятливий прогноз)

Криві Каплана–Майєра

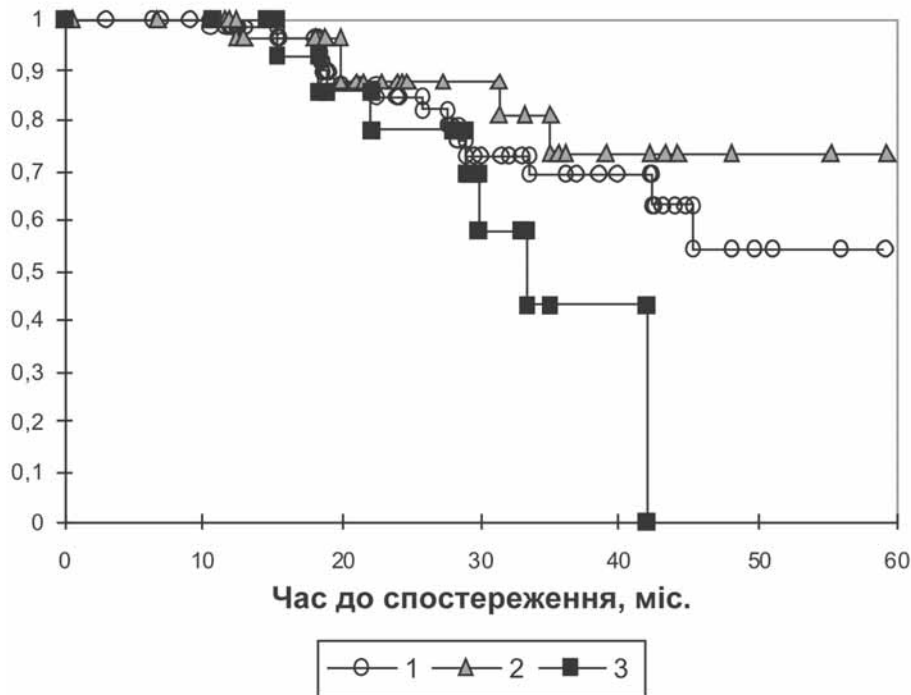


Рис. 2. Оцінка вірогідності 5-річного прогресування в залежності від морфологічної будови РП (1 – некроз, 2 – тератома та 3 – злоякісна пухлина)

При аналізі вірогідності виживання в залежності від прогностичної групи (час дожиття визначали за датою смерті для 9 пацієнтів, що померли протягом спостереження та за датою останнього візиту для всіх інших хворих) встановлено статистично значущу різницю між групою несприятливого прогнозу та всіма іншими хворими ($p < 0,0001$). Вірогідність смерті в групі несприятливого прогнозу суттєво вища. При аналізі виживання в залежності від морфологічної будови РП встановлено, що вірогідність виживання у хворих з різною морфологічною будовою РП не має статистично значущих розбіжностей.

Таким чином, приналежність до групи несприятливого прогнозу за критеріями IGCCCG пов'язана з підвищенням вірогідності прогресування та зменшенням вірогідності виживання, наявність злоякісної пухлини в РП після ЗЛАЕ вірогідно впливає на частоту прогресування, але не пов'язана із підвищенням смертності.

Відсоток хворих з рецидивами залежав від прогностичної категорії та морфологічної будови РП – від 9,3% у групі сприятливого, до 36,4% у групі несприятливого прогнозу, при наявності злоякісної пухлини прогресію діагностовано у 10 (55,5%), при наявності некрозу – у 8 (12,5%) хворих. Ризик прогресування мінімальний 5,3% (при наявності некрозу в РП та сприятливому

прогнозу) та найвищий при виявленні злоякісної пухлини та несприятливому прогнозі, при порівнянні групи з некротичними змінами в РП та при наявності тератоми ризик прогресування вищий та складає 12,5% та 22,5% відповідно.

Відсутність швидкої негативації маркерів перед ЗЛАЕ (спостерігали у 15 хворих) не обов'язково пов'язана з виявленням злоякісної пухлини в РП, так, злоякісна пухлина, тератома та некроз діагностовані у 3 (20%), 9 (60%) та 3 (20%) випадках, відповідно.

З 26 випадків прогресування у 12 (46,2%) рецидиви діагностовано заочеревинно, з них у 7 (26,9%) – у зоні проведення ЗЛАЕ та у 5 – поза зоною операції (у 3 випадках в лімфовузлах здухвинної ділянки та у 5 хворих з протилежної сторони від односторонньої ЗЛАЕ). З інших 14 (53,8%) випадків прогресії метастази діагностовано в легенях у 11 (42,3%) та в легенях і печінці у 3 хворих. У хворих з прогресуванням призначали від 2 до 6 курсів ПХТ за схемами R1E або T1P, у подальшому (при локалізації рецидивів заочеревинно) проводили повторні ЗЛАЕ. Повторні ЗЛАЕ є досить складними оперативними втручаннями, що часто супроводжуються інтра- та післяопераційними ускладненнями та супутніми хірургічними втручаннями (нефректоміями, протезуванням або резекцією магістральних судин, післяопераційною тонко-

кишковою непрохідністю) та часто супроводжуються значною крововтратою. Проте використання ПХТ другої лінії та повторних хірургічних втручань дозволило досягти довготривалої безрецидивної виживаності у 17 з 26 хворих (65,4%). Можливості ПХТ лікування другої лінії (без повторної ЗЛАЕ) часто обмежені, оскільки приблизно у 30–40% хворих можливий розвиток резистентності до ПХТ. При плануванні лікування з приводу прогресії слід враховувати тривалість ремісії (серологічної та клінічної) та характер відповіді на ПХТ першої лінії (повна/часткова регресія) та кількість курсів ПХТ першої лінії, що їх отримав хворий перед ЗЛАЕ.

За даними бінарної логістичної регресії встановлено, що вірогідність прогресування залежить від прогностичної групи та морфологічної будови РП (модель є статистично значущою, AUC=0,919).

Відносно доцільності ЗЛАЕ у хворих з повною клінічною ремісією після ПХТ (розміри РП до 10 мм), ми дотримуємося переважно консервативного лікування. Проведено аналіз результатів частоти та локалізації рецидивів у групі з 41 хворого з повною ремісією після ПХТ першої лінії, у яких ЗЛАЕ не виконували (критерії включення наступні: нормалізація рівня ПМ після ПХТ та відсутність прогресування протягом 6 міс. після закінчення ПХТ). Тератома в первинній пухлині була присутня у 19 (46,3%), ембріональний рак у 11 (28,8%), більшість хворих належала до групи сприятливого та проміжного прогнозу. Прогресування діагностовано протягом 14 (6–130) міс. після закінчення ПХТ у 6 (14,6%), з них у подальшому померло 2 хворих. Прогресування в заочеревинній ділянці діагностовано лише у 1 з 6 (16,7%) хворих. Таким чином, незважаючи на відносно невелику кількість спостережень, можливо стверджувати, що при повній клінічній ремісії більшість випадків прогресії діагностують поза зоною заочеревинного простору.

З літературних джерел відомо, що після ЗЛАЕ (при проведенні попереднього ПХТ лікування першої лінії) найчастіше при патоморфологічному дослідженні видалених лімфовузлів виявляють некроз у 40–50% хворих, тератомні елементи різного ступеня зрілості у 45–50% та життєздатну пухлинну тканину у 15–20% випадків [1–5]. За отриманими нами даними після ЗЛАЕ частота виявлення некрозу, тератома та злоякісної пухлини (герміногенної природи та випадки малігнізації тератоми) складала 54,2%, 28,5% та 15,3% відповідно, що суттєво не відрізняється від результатів інших авторів.

Необхідність ЗЛАЕ існує не тільки при злоякісних ГПЯ, так, зріла тератома (вважається умовно доброякісною пухлиною та є резистентною до ПХТ та опромінення) також потребує видалення. Вузли тератоми у більшості випадків можуть довготривалий час залишатися стабільними за розмірами або збільшуватись дуже повільно, проте можливе швидке зростання тератоми з залученням життєво важливих структур або малігнізація елементів тератоми в пухлини негерміногенної природи (рабдіоміосаркома, аденокарцинома). При малігнізації тератоми та її швидкому зростанні, незважаючи на хірургічне лікування, рівень 5-річної загальної виживаності рідко перевищує 60% [8,9].

Щодо необхідності ЗЛАЕ при повній клінічній ремісії, на сьогодні не існує прогностичних моделей або методів дослідження, базуючись на яких можливо відмовитись від ЗЛАЕ при наявності РП після ПХТ до 1 см (прогнозування наявності некрозу може бути проведено з 25%-вою похибкою). У багатьох центрах виконують ЗЛАЕ тільки при розмірах більше 1 см. Ми дотримуємося аналогічної тактики. За даними літератури, базуючись на результатах ретроспективних досліджень (сумарно 431 хворий) обґрунтовується консервативне лікування при РП до 1 см [10–12]. Основним аргументом на користь такої тактики є відносно невеликий ризик прогресування в заочеревинному просторі (лише у 5% хворих). При збільшенні розмірів РП до 2 см ризик виявлення тератоми, живої пухлини та некрозу складає 25–30%, 5–7% та 65–70% відповідно [13].

Також встановлено, що вірогідність виживання у хворих з різною морфологічною будовою РП не має статистично значущих розбіжностей (на протилежність від вірогідності прогресування), що може бути наслідком використання ПХТ другої лінії після ЗЛАЕ (1–2 курси ТІР або РІЕ) з а'дювантною метою при виявленні злоякісної пухлини в метастазах.

Висновки

1. При видаленні заочеревинних метастазів у хворих після проведення першої лінії ПХТ у морфологічній будові резидуальної пухлини виявляли некроз, тератому та злоякісну пухлину у 54,2%, 28,5% та 15,3% хворих відповідно.

2. При збільшенні розмірів РП вірогідно зростає частота виявлення тератоми (17,2% при розмірах РП < 2 см проти 36,8% при розмірах 5–10 см, $p=0,03$), частота виявлення злоякісної пухлини складає 13,8–21% та не залежить від розмірів РП.

3. За даними кореляційного аналізу встановлено, що морфологічна будова резидуальної

пухлини після ЗЛАЕ не залежить від прогностичної групи за критеріями IGCCCG.

4. Встановлено, що частота прогресування в групі з несприятливим прогнозом вірогідно вища, та при наявності злоякісної пухлини в видалених лімфовузлах існує вищий ризик прогресування порівняно з тератомою та некрозом. У той же час, вірогідність виживання у хворих з різною морфологічною будовою резидуальної пухлини не має статистично значущих розбіжностей.

5. При повній клінічній ремісії після проведення ПХТ першої лінії (розміри метастазів до 1 см та нормальні рівні пухлинних маркерів) у більшості хворих можливо утриматись від проведення ЗЛАЕ, оскільки більшість випадків прогресії діагностують поза зоною заочеревинного простору.

6. Наявність тератоми в заочеревинних метастазах суттєво не впливає на вірогідність прогресування порівняно із некрозом.

Список літератури

1. Kundu S. Rates of teratoma and viable cancer at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy for good risk nonseminomatous germ cell tumors / S.D. Kundu, D.R. Feldman, B.S. Carver et al. // *J. Urol.* – 2015. – V. 193(2). – P. 513–518.
2. Flüchon A. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour / A. Flüchon, E. Tavernier, H. Boyle et al. // *BJU Int.* – 2010. – V. 106. – P. 779–785.
3. Spiess P.E. Viable malignant germ cell tumor in the postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection specimen: can it be predicted using clinical parameters? / P.E. Spiess, G.A. Brown, L.L. Pisters et al. // *Cancer.* – 2006. – V. 107. – P. 1503–1510.
4. Oechsle K. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group / K. Oechsle, M. Hartmann, W. Brenner et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26. – P. 5930–5935.
5. Carver B.S. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors / B.S. Carver, A.M. Serio, D. Bajorin et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 25. – P. 5603–5608.
6. Albers P. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group / P. Albers, L. Weissbach, S. Krege et al. // *J. Urol.* – 2004. – V. 171. – P. 1835–1838.
7. Motzer R.J. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors / R.J. Motzer, A. Amsterdam, V. Prieto et al. // *J. Urol.* – 1998. – V. 159. – P. 133–138.
8. Rice K.R. Management of Germ Cell Tumors with Somatic Type Malignancy: Pathological Features, Prognostic Factors and Survival Outcomes / K.R. Rice, M.J. Magers, S.D. Beck et al. // *J. Urol.* – 2014. – V. 192. – P. 1403–1409.
9. Ehrlich Y. Long-term follow-up of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? / Y. Ehrlich, M.J. Brames, S.D. Beck et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28. – P. 531–536.
10. Kollmannsberger C. Management of disseminated non-seminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided post-chemotherapy surgery / C. Kollmannsberger, S. Daneshmand, A. So et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28. – P. 537–542.
11. Kakiashvili D. Post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular germ cell tumors: Is surgery indicated in all patients and is bilateral template necessary? Princess Margaret Hospital experience / D. Kakiashvili, L. Anson-Cartwright, M. Moore et al. // *J. Urol.* – 2009. – V. 181. – P. 325.
12. Stephenson A.J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer / A.J. Stephenson, G.J. Bosl, R.J. Motzer et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 25. – P. 5597–5602.

Реферат

ЗНАЧЕНИЕ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

А.В. Сакало, А.О. Данилец,
В.В. Мрачковский, Я.В. Левчишин,
П.Г. Яковлев, В.С. Сакало

Проанализированы результаты лечения 118 больных НГОЯ с регионарными и отдаленными метастазами. Больным после ПХТ первой линии с резидуальными опухолями (РО) в дальнейшем выполнена ЗЛАЭ. По данным морфологического исследования РО после ЗЛАЭ некроз, тератома и злокачественная опухоль (герминогенной природы и случаи малигнизации тератомы) представлена в 54,2%, 28,5% и 15,3% соответственно. При полной клинической ремиссии (после проведения ПХТ первой линии) у большинства больных возможно воздержаться от проведения ЗЛАЭ, поскольку большинство случаев прогрессии диагностируют вне зоны забрюшинного пространства.

Ключевые слова: несеминозные герминогенные опухоли яичка, забрюшинная лимфоденэктомия, резидуальные опухоли, полихимиотерапия.

Адреса для листування

А.В. Сакало
E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

Summary

THE EFFECT OF RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION ON TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS WITH NONSEMINOMATOUS GERM CELL TUMORS OF TESTIS

A.V. Sakalo, A.O. Danylets,
V.V. Mrachkovskiy, Y.V. Levchishyn,
P.G. Yakovlev, V.S. Sakalo

We performed the retrospective analysis of treatment outcome in 118 patients with nonseminomatous germ cell tumors of testis with regional and remote metastases. Patients after first line chemotherapy with residual tumors (RT) further underwent retroperitoneal lymph node dissection (RLND). According to pathology report after RLND, RT harbored necrosis, teratoma and malignant tumor (of germcell nature, and cases of malignant teratoma) in 54.2%, 28.5% and 15.3% patients, respectively.

If complete clinical remission achieved after administration of first line chemotherapy the RLND can be omitted in majority of patients, because progression of the disease occurs beyond the retroperitoneal space.

Keywords: nonseminomatous germ cell tumors, retroperitoneal lymph node dissection, residual tumor, chemotherapy.