

Отделение клинической
фармакологии и
химиотерапии, ФГБУ
«РОНЦ им. Н.Н.Блохина»
РАМН, Москва

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА

А.А.Трякин, М.Ю. Федянин, С.А. Тюляндин

Редкость ГО и недостаточная осведомленность в данном вопросе урологов и химиотерапевтов приводит к тому, что длительная выживаемость пациентов в нашей стране значительно отстает от развитых государств. Выполнение международных рекомендаций и создание региональных центров, специализирующихся на лечении ГО, должно помочь в улучшении результатов лечения этих больных.

Введение

За последние 30 лет в лечении герминогенных опухолей (ГО) произошли грандиозные перемены, приведшие к тому, что в наши дни более 90% пациентов вылечиваются. Этими результатами мы все привыкли гордиться и приводить в качестве яркой иллюстрации успехов химиотерапии. При этом мало кто знает, что реальное положение в нашей стране далеко не соответствует этим данным. Так, если в странах Западной Европы в 2008 г. вылечивали 93,8% больных, то в России эта цифра составила лишь 64% [1]. Если перевести эти цифры в абсолютные, то следует признать, что в результате неправильного лечения в России погибает в год около 330 мужчин в возрасте 25-30 лет. Эти существенные различия нельзя объяснить скринингом (которого не существует) или неким недоступным нам дорогостоящим лечением. Поэтому ГО всегда являлись тем индикатором, который четко показывал состояние онкологической службы в разных странах.

Основной проблемой, на наш взгляд, является недостаточная осведомленность врачей-онкологов о ГО, что обусловлено их относительной редкостью. Основываясь на огромном опыте РОНЦ, хотелось бы разобрать наиболее частые ошибки, связанные с лечением этих больных.

Принципиально все ошибки можно разделить на три категории: диагностические, связанные с недолечиванием пациентов и связанные с их перелечиванием. Две первые категории хорошо понятны, в то время как вопрос «перелечивания» редко поднимается при лечении взрослых. Высокая эффективность терапии привела к тому, что возможность излечения уже перестала быть проблемой для большинства больных, и все большее внимание стало уделяться отсроченной токсичности. Длительное наблюдение за излеченными больными с ГО показало, что химиотерапия приводит к повышению в будущем риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3], вторичных опухолей [4, 5], инфертильности [6], полинейропатии, ототоксичности [7].

Для лучшей систематизации материала мы решили его представить в зависимости от клинической ситуации или стадии заболевания.

ОБЩИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ

А. Поздняя диагностика и направление к онкологу

Нередко увеличение яичка в размере многими урологами первоначально ошибочно воспринимается за воспаление, что приводит не только к отсрочке в диагностике, но и к назначению физиотерапевтического лечения. Определение уровня опухолевых маркеров – альфа фетопротеина (АФП), бета единицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и выполнение УЗИ с датчиком 7,5 МГц позволяет практически в 100% случаев сразу правильно поставить диагноз [8].

Однако если при обнаружении опухолевого образования в яичке диагноз практически очевиден, то в случае с внегонадными ГО правильная диагностика нередко растягивается на недели. В то же время достаточно помнить, что около 6% всех герминогенных опухолей составляют первичные ГО забрюшинного пространства или переднего средостения. При обнаружении опухоли данной локализации у молодых мужчин необходимо исследовать опухолевые маркеры АФП и ХГЧ, что позволяет уже до выполнения биопсии поставить правильный диагноз у большинства пациентов с несеминомными ГО.

Б. Патоморфологические ошибки

Следует признать, что уровень патоморфологической службы в нашей стране остается неудовлетворительным. Опыт пересмотра готовых гистологических препаратов в РОНЦ показывает, что первоначально ошибочные заключения имеют место не менее чем в каждом третьем случае. В большинстве случаев достаточно одной световой микроскопии для правильной диагностики. Учитывая частое сочетание нескольких морфологических компонентов в одной опухоли, важно исследование достаточного ее объема. Особенно это важно для семинома, где необходимо исключить наличие несеминозного компонента. В то же время при исследовании биоптата метастазов низкодифференцированного рака без первично выявленного очага в панель ИГХ маркеров, особенно у молодых мужчин, необходимо включать АФП, ХГЧ, PLAP, CD 30, OCT 3/4.

Образование в яичке вкупе с высокими АФП или ХГЧ дает возможность диагностировать ГО и без помощи патоморфолога. Следует помнить, что при семиноме не может быть повышенный уровень АФП, а ХГЧ не должен превышать 200МЕ/мл [9]. В этих случаях клиницист должен понимать, что у пациента имеются несеминозные элементы в опухоли, и даже при гистологическом заключении «чистая семинома» пациент должен получать терапию как при несеминозной опухоли. Схожая ситуация имеет место и при «чистой» зрелой тератоме у ранее не получавших химиотерапию пациентов. Повышенный уровень АФП или ХГЧ свидетельствует о присутствии злокачественного компонента, что требует использования тех же подходов, как и при несеминозных ГО.

В некоторых случаях, когда имеет место выраженная клиническая симптоматика, требующая немедленного начала химиотерапии, оправдана постановка диагноза и без морфологической верификации.

Однако следует предостеречь от увлечения диагностикой лишь по данным одних опухолевых маркеров. Даже при их высокой специфичности нам приходилось встречаться с повышением уровня АФП при мелкоклеточном раке легкого, лимфоме, раке желудка, гепатитах, а ХГЧ – при аденокарциномах легкого, раке желудка.

Важнейшим прогностическим параметром при I стадии, во многом и определяющим тактику лечения, является инвазия опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды [10], информация о которой редко отражается в заключениях. При ее наличии риск развития рецидива составляет около 50%, тогда как при отсутствии инвазии – не более 20%. *Для определения этого параметра необходимо исследование достаточного объема первичной опухоли. Для лучшей визуализации сосудов применяются такие ИГХ маркеры, как D2-40 и CD31.*

ОШИБКИ ПРИ I СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Одной из распространенных ошибок в лечении I стадии является неадекватное стадирование. На данном этапе очень важно убедиться в отсутствии отдаленных

метастазов – прежде всего, в забрюшинные лимфоузлы и легкие. Для визуализации первых в нашей стране чаще всего выполняется УЗИ, точность которого уступает КТ.

Кроме неоптимальной инструментальной диагностики нередко пациентам до орхофуникулэктомии не исследуются АФП, ХГЧ и ЛДГ, а также не определяется скорость их снижения после удаления первичной опухоли. I стадия может диагностироваться лишь в случае нормализации их уровня. Для этого иногда приходится мониторировать динамику снижения маркеров каждые 7-10 дней на протяжении нескольких недель.

К сожалению, нередко приходится встречаться и с назначением чрезмерного объема адьювантной химиотерапии. Пациентам как с несеминомой, так и с семиномой ошибочно назначается 4, а иногда и 6 курсов по программе ВЕР. Высокая эффективность химиотерапии приводит к излечению 98-100% больных с I стадией ГО яичка. Очевидно, что улучшить эти результаты уже невозможно, и поэтому все больший акцент делается на проблеме отсроченной токсичности лекарственного лечения. Стандартным подходом в развитых странах для всех пациентов семиномой яичка и несеминомой с низким риском рецидива (отсутствие сосудистой инвазии) стало динамическое наблюдение. Лишь для несеминома с высоким риском (pT2) рекомендуется проведение 2 курсов ВЕР, а 1 курс карбоплатином в дозе AUC=7 используется только у тех больных семиномой, кто не может длительно и часто наблюдаться.

Неоправданное назначение до 4 курсов химиотерапии приходится видеть и у больных с подозрением на поражение забрюшинных лимфоузлов (единичные до 1-1,5 см по данным КТ) при нормализовавшихся уровнях опухолевых маркеров. Известно, что в такой ситуации, у части больных, увеличение лимфоузлов имеет неопухолевое происхождение. Поэтому при подозрении на метастазы в забрюшинные лимфоузлы мы рекомендуем повторить КТ через 1-1,5 месяца. При отсутствии динамики процесса состояние расценивается как I стадия и принимается решение о необходимости адьювантной терапии или динамического наблюдения, тогда как при увеличении размера узлов – проведение системной терапии на основании прогностической группы IGCCCG (3 или 4 курса ВЕР).

ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ ГО

А. Химиотерапия первой линии

В проведении химиотерапии распространенных форм ГО важнейшей составляющей является поддержание высокой дозовой интенсивности лечения. Последняя складывается как из правильных разовых доз препаратов, так и адекватных интервалов. *Следует признать, что в большинстве российских клиник не поддерживается желаемая интенсивность лечения. И если разовые дозы цисплатина и этопозиды, как правило, вводятся правильные, то курсовая доза блеомицина, по непонятной причине, чаще всего существенно занижается. Так, вместо*

Таблица 1.

Схема модификации доз режима ВЕР, применяемая в РОНЦ

% дозы препарата	VP-16	DDP	VP-16	DDP	VP-16	DDP
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ на 21-й день	≥ 100		75-99		< 75	
Число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ на 21-й день						
$\geq 1,0$	100	100	80	100	отсрочка	
0,5-0,99	100	100	50	100	отсрочка	
$< 0,5$	отсрочка		отсрочка		отсрочка	

положенных 90 мг/курс (3x30 мг) вводят лишь 15-60 мг препарата. В России нередко вместо блеомицина применяется отечественный препарат блеомицетин, оптимальные дозы которого четко не определены. Наша попытка применения его в курсовой дозе 90 мг привела к развитию тяжелых пневмонитов у двух первых же пациентов. В настоящее время мы рекомендуем применять его в курсовой дозе 60 мг.

Еще большей проблемой, на наш взгляд, является необоснованное увеличение межкурсовых интервалов. Некоторые онкологи ошибочно отсчитывают три недели от последнего дня химиотерапии предыдущего курса, вместо первого дня. Другие – заведомо откладывают начало очередного курса, мотивируя это гематологической токсичностью. В отличие от других солидных опухолей, где типичными критериями начала лечения является число нейтрофилов свыше 1500/мкл, тромбоцитов свыше 100 тыс/мкл, при ГО используется совершенно другой алгоритм. Многие ведущие клиники, не испытывая ограничений в поддерживающей терапии и компонентах крови, начинают очередную курс ВЕР при ЛЮБЫХ показателях гемограммы.

Мы в своей клинике применяем следующий алгоритм: если перед началом очередного курса ВЕР число нейтрофилов составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, или число тромбоцитов составляет менее $75 \times 10^9/\text{л}$, то начало курса откладывается, а общий анализ крови контролируется каждые 1-2 дня. Если число нейтрофилов варьирует от $0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов – от $75 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$, то используется следующая схема модификации доз (табл.1).

В случае развития фебрильной нейтропении на предыдущем курсе или отсрочке в начале очередного курса химиотерапии из-за нейтропении 4 ст. показано профилактическое назначение Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг на 6-15 дни на последующих курсах терапии. Если несмотря на профилактическое применение Г-КСФ данные осложнения повторяются, рекомендуется рассмотреть вопрос о последовательной редукции дозы этопозида на 20-40%. В случае развития в перерыве тромбоцитопении 3-4 ст., осложнившейся кровотечением, либо неосложненной тромбоцитопении 4 ст. продолжительностью свыше 5 дней, рекомендуется на последующих курсах редукция дозы этопозида на 20-40%.

В противоположность к занижению интенсивности доз химиотерапии другой типичной ошибкой в лечении распространенных ГО является проведение нео-

боснованно завышенного числа курсов. Нередко приходится видеть пациентов, получивших до 6 курсов ВЕР. В то же время общепринятым является проведение 3 курсов по программе ВЕР пациентам с благоприятным прогнозом и 4 курса – с промежуточным или неблагоприятным прогнозом. Увеличение числа курсов свыше 4 четко ассоциировано с существенным увеличением различной поздней токсичности, а кумулятивной дозы блеомицина свыше 360 мг – с высоким риском развития пневмонита.

Особую проблему представляет собой лечение пациентов с массивным метастатическим поражением и высоким ($> 50000 \text{ ME}/\text{мл}$) уровнем ХГЧ. Чаще всего у таких больных исходно имеют место множественные метастазы в легкие, дыхательная недостаточность. Желая быстрее разрешить угрожающие симптомы, врачи стремятся провести первый курс терапии в полных дозах. Нередко на этом фоне возникают распад узлов, кровотечение, либо усиление перифокального отека, развитие синдрома лизиса опухоли, что быстро приводит к нарастанию дыхательной недостаточности и развитию респираторного дистресс-синдрома и смерти. Профилактикой этому является проведение первого курса терапии в сниженных дозах – обычно всего два или три дня режима ВЕР [11, 12]. Обычно через несколько дней состояние пациента улучшается, что позволяет начать следующий курс уже в полных дозах, как только восстановятся показатели крови. Кроме того, у пациентов с высоким уровнем ($> 50000 \text{ ME}/\text{мл}$) чаще наблюдается метастатическое поражение головного мозга, что требует до начала химиотерапии выполнения МРТ или КТ головного мозга.

Все еще приходится встречать замену более токсичного цисплатина на менее токсичный карбоплатин в режимах химиотерапии ГО. Это является крайне нежелательным. В международных рандомизированных исследованиях была показана меньшая эффективность режимов с карбоплатином [13, 14]. Такая замена допустима лишь при почечной недостаточности, когда скорость клубочковой фильтрации опускается ниже 40 мл/мин. Последние годы стали встречаться случаи применения оксалиплатина в первой линии химиотерапии. В отсутствие рандомизированных исследований данный подход не может рекомендоваться. Оксалиплатин допустимо использовать в лечении рецидивов заболевания во второй-третьей линиях терапии в комбинации с паклитакселом и гемцитабином или одним гемцитабином.

Б. Хирургия в лечении распространенных форм ГО

Хирургическое лечение у ранее нелеченых больных. У пациентов с метастатическими ГО с лечебной и диагностической целью на первом этапе обычно выполняется орхофуникулектomia. Операция проста, а химиотерапию, при необходимости, можно начать практически в этот же день. *Ошибки чаще возникают при опухолях внегонадных локализаций – в забрюшинном пространстве или средостении, когда на первом этапе производятся обширные вмешательства, зачастую нерадикальные ввиду распространенности процесса. Нередко при этом происходит неоправданное удаление органов – пульмонэктомия, нефрэктомия.* Избежать данных ошибок можно, поставив диагноз на предоперационном этапе, а хирургическое вмешательство произвести уже после химиотерапии на существенно меньшем объеме опухоли. В случае, когда диагноз был установлен только интраоперационно по результатам срочного морфологического исследования, объем хирургического вмешательства следует уменьшить до «разумного» - попытка максимального удаления основной опухолевой массы без увеличения риска осложнений.

Удаление резидуальной опухоли после химиотерапии. После проведенной системной химиотерапии у части пациентов с несеминомной ГО остается резидуальная опухоль, локализуемая чаще в забрюшинном пространстве. По данным нашей клиники и зарубежных авторов, несмотря на нормализовавшиеся опухолевые маркеры, в 35% они содержат зрелую тератому, а в 15-18% - злокачественную ГО [15, 16]. При этом даже при размере резидуальной опухоли от 1 до 1,5 см шанс присутствия в ней жизнеспособной опухоли или тератомы составляет до 46% [17]. Поэтому общепринятой тактикой в наши дни стало удаление резидуальной опухоли размером свыше 1 см. *Широко распространенной ошибкой в России является игнорирование этих требований. Пациентов просто оставляют под наблюдением, что закономерно ухудшает их прогноз.* Объяснений этому

мы видим несколько. Во-первых, будучи в курсе высоких успехов химиотерапии, хирурги надеются, что с нормализацией маркеров достигнут и полный лечебный патоморфоз. Во-вторых, при наличии резидуальной опухоли в нескольких анатомических областях хирурги не понимают, зачем нужно удалять узлы из забрюшинного пространства, когда остаются метастазы, например, в легких. В-третьих, у ряда пациентов имеет место вовлечение в процесс магистральных сосудов (аорты и НПВ). При этом многие урологи плохо владеют техникой работы на сосудах, а ангиохирургические отделения локализуются в других лечебных учреждениях.

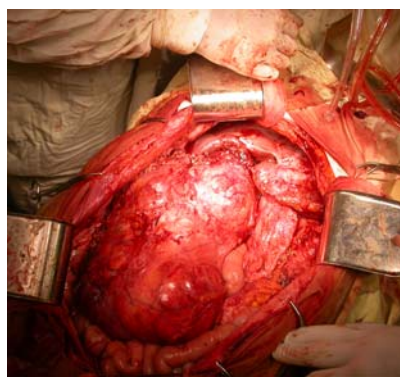
Какие пути решения этой проблемы? Самый простой – направление больных на хирургическое лечение в специализированные клиники, что частично и происходит в настоящее время. Сейчас в России можно по пальцам пересчитать специалистов, грамотно выполняющих забрюшинные лимфаденэктомии. Поэтому, например, пациенты в Российском онкологическом центре вынуждены проводить по два-три-четыре месяца в ожидании операции, тогда как она должна выполняться в течение 3-6 недель после завершения химиотерапии.

Другой путь улучшения ситуации – повышение мотивации хирургов в выполнении циторедуктивных вмешательств, что является задачей химиотерапевта. Только постоянно подталкивая их к выполнению операций и ставя перед ними «сверхзадачу», можно добиться повышения их уровня. Похожий период был пройден и в нашем центре. Если еще в конце 1990-х гг. пациентам с большими забрюшинными узлами и вовлечением магистральных сосудов нередко отказывалось в операции, то в настоящее время практически всем таким больным производится хирургическое пособие, включающее, при необходимости, протезирование НПВ (рис.1), аорты, а иногда и обоих сосудов.

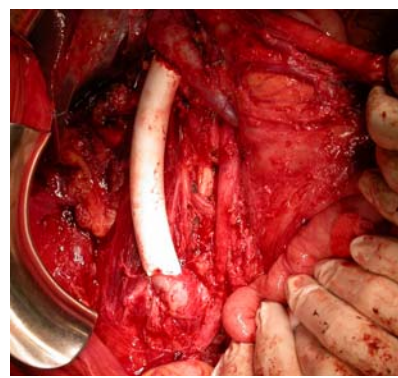
В случае поражения нескольких анатомических областей нужно помнить, что частота расхождения в морфологии резидуальных масс в забрюшинном пространстве и легких/средостении может достигать 27% [18]. Поэтому наличие в удаленных забрюшинных лимфоузлах толь-



А



Б



В

Рис. 1 (слева–направо). А. Компьютерная томограмма: конгломераты забрюшинных лимфоузлов после индукционной химиотерапии. Б. Интраоперационный вид забрюшинных лимфоузлов. В. Интраоперационный вид: опухоль удалена, протез НПВ

ко некроза не позволяет полностью исключить присутствие тератомы или рака в метастазах в легкие. На первом этапе мы обычно удаляем наибольшую опухолевую массу (обычно в забрюшинном пространстве). Если в одном легком обнаружен лишь некроз, то метастазы в другом легком можно не удалять, так как в 95% случаях морфология остаточных метастазов в легких идентична [18].

Уровень опухолевых маркеров обычно четко отражает степень активности опухолевого процесса. Поэтому удаление резидуальных масс принято выполнять при нормализации маркеров. Однако нередко приходится встречать случаи, когда к окончанию химиотерапии у пациента все еще остается повышенный уровень маркеров, скорость снижения которых значительно снижается и они выходят на «плато». *Ошибкой в такой ситуации является отказ от выполнения хирургического лечения или трактовка ситуации как прогрессирование и начало химиотерапии второй линии.* В случае сохраняющихся повышенными (но не растущих!) опухолевых маркеров тактика лечения не меняется – необходимо удалять резидуальную опухоль. Несмотря на повышенные АФП или ХГЧ, жизнеспособная злокачественная опухоль обнаруживается лишь у половины больных, а 5-летняя выживаемость даже в такой прогностически неблагоприятной группе составляет 31% [19].

ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Говоря здесь о рецидивах заболевания, мы имеем в виду не только местный рецидив болезни, но и любое прогрессирование заболевания как в процессе химиотерапии при платино-рефрактерных опухолях, так и через некоторое время (>1 месяца) после ее окончания – платино-чувствительные рецидивы. *Чтобы не повторяться, мы не будем останавливаться здесь на тех ранее упомянутых ошибках, допускаемых в первой линии терапии: неадекватная интенсивность химиотерапии, замена препаратов на менее эффективные, невыполнение циторедуктивных операций после химиотерапии, а сфокусируемся на специфических проблемах.*

Широко распространенной ошибкой в лечении рецидивов является назначение химиотерапии второй линии в случаях, когда рецидива в действительности нет. Каждый раз, перед тем как ее назначить, врач еще раз должен проанализировать клинические данные, чтобы убедиться, что речь действительно идет о прогрессировании болезни.

Какие ситуации могут имитировать прогрессирование? Основные из них суммированы в табл.2.

Появление новых или увеличение в размерах опухолевых узлов с формированием кистозных структур на фоне снижающихся маркеров в процессе химиотерапии, как правило, является проявлением синдрома «фастушей тератомы». Его суть заключается в том, что под воздействием химиотерапии происходит элиминация злокачественной опухоли или дифференцировка ее в

доброкачественную зрелую тератому, не чувствительную к цитостатикам. В этом случае необходимо закончить весь планируемый объем индукционной химиотерапии и далее выполнять циторедуктивную операцию. Аналогичная ситуация может наблюдаться и у больных, завершивших химиотерапию: при нормальных уровнях опухолевых маркеров может отмечаться медленное увеличение размеров имеющихся проявлений болезни или появление новых. Проведение химиотерапии бессмысленно, показано оперативное лечение.

Появление очаговых теней в легких в процессе или после окончания химиотерапии с включением блеомицина на фоне нормализации маркеров может быть проявлением его легочной токсичности [20]. Исключить прогрессирование заболевания может биопсия или динамическое наблюдение.

Появление новых очагов при нормальных маркерах может быть обусловлено вторичной опухолью, инфекцией, саркоидозом. Известно, что риск возникновения последнего у пациентов с ГО в 100 раз выше, чем в общей популяции [21].

Обобщая указанные выше ситуации, хочется еще раз подчеркнуть необходимость морфологического (гистологического) подтверждения прогрессирования заболевания при нормальных опухолевых маркерах.

Опухолевые маркеры АФП и ХГЧ обладают высокой специфичностью при герминогенных опухолях, однако и здесь возможны ошибки. Известно, что до 15% аденокарцином легкого продуцируют ХГЧ. Повышенный уровень ХГЧ может иметь место за счет перекрестной реакции с лютеинизирующим гормоном, концентрация которого повышается при недостаточности функции гонад. Для большей специфичности необходимо определять не общий ХГЧ, а его β-субъединицу, которую и синтезируют ГО. Также исключить гипогонадизм как возможную причину повышенного уровня ХГЧ можно, назначив на непродолжительное время тестостерон. Необходимо помнить, что ХГЧ может повышаться и при употреблении пациентом марихуаны. Ложное повышение уровня АФП встречается значительно реже и связано, в основном, с поражением печени (опухоль, гепатит, цирроз). Описаны случаи продуцирующих АФП опухолей легкого. Не редкостью является обнаружение повышенного уровня АФП и при раке желудка. Кроме того, описаны и наследственные случаи незначительно повышенного уровня АФП [22].

Однако, прежде чем остановиться на «неопухоловой» природе повышения маркеров, кроме КТ грудной клетки и брюшной полости необходимо выполнить более тщательное обследование: исключить опухоль второго яичка, выполнить КТ головного мозга и радиоизотопную скintiграфию костей скелета. Полезной в данной ситуации является позитронэмиссионная томография (ПЭТ).

Таким образом, не следует сразу начинать химиотерапию второй линии, ориентируясь лишь на повышенный

уровень АФП или ХГЧ. При отсутствии проявлений болезни будет правильнее повторить исследование через 2-3 недели. Только если при нескольких повторных пробах выявляется последовательный рост уровня маркера, возможно начало химиотерапии.

Тем не менее, в некоторых случаях мы стараемся не начинать химиотерапию второй линии, основываясь только на росте опухолевых маркеров, стараясь визуализировать субстрат. Это связано с тем, что эффективность химиотерапии второй линии значительно меньше, чем первой. Поэтому ее эффект крайне желательно подкрепить резекцией резидуальной опухоли. В нашей практике было несколько пациентов с медленно растущим уровнем АФП, которым на протяжении нескольких месяцев не начиналась терапия рецидива, пока при КТ не была, наконец, выявлена причина его повышения.

В химиотерапии большинства диссеминированных солидных опухолей мы пытаемся повторно применить тот режим, на котором ранее уже достигался длительный объективный эффект. Однако этот принцип хорош только для паллиативной химиотерапии, но не в тех ситуациях, где пациент может быть вылечен. Тем не менее, *нередко приходится сталкиваться с повторным назначением режима ВЕР или ЕР во второй линии химиотерапии*. И если при этом регистрируется объективный ответ, то он не длительный. Надо исходить из принципа, что если опухолевые клетки выжили после 4 курсов химиотерапии, то к этим препаратам уже сформировалась резистентность. Поэтому при рецидиве болезни необходимо применять «новые» препараты, оставляя из «старых» лишь цисплатин. Обычно в качестве второй линии мы применяем режим ТР (паклитаксел 175 мг/м² 1 день, ифосфамид 1500 мг/м² 2-5 дни, месна по схеме 2-5 дни,

цисплатин 25 мг/м² 2-5 дни), а третьей – GEMOX (гемцитабин 1000 мг/м² 1, 8 дни, оксалиплатин 130 мг/м² 1 день).

Заключение

В лечении ГО за последние пару десятилетий не произошло кардинальных изменений. Однако при кажущейся простоте подходов в реальной практике нам приходится часто сталкиваться с разнообразными сложными клиническими ситуациями. Редкость ГО и недостаточная осведомленность в данном вопросе урологов и химиотерапевтов приводит к тому, что длительная выживаемость пациентов в нашей стране значительно отстает от развитых государств. В данной статье мы попытались суммировать те типичные ошибки, которые, на наш взгляд, и приводят к столь удручающим результатам. Выполнение международных рекомендаций и создание региональных центров, специализирующихся на лечении ГО, должно помочь в улучшении результатов лечения этих больных.

Клинический случай

Больной М., 22 лет. В ноябре 2004 г. выявлена опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы до 4 см и легкие до 2 см. Опухолевые маркеры не исследовались. Выполнена орхэктомия (гистологически: семинома, опухоль желточного мешка, эмбриональный рак). С ноября 2004 по февраль 2005 г. получил 5 курсов химиотерапии по программе ВЕР (курсовая доза блеомицина 45 мг).

Эффект: нормализация маркеров, исчезновение метастазов в легкие, конгломерат забрюшинных лимфоузлов 4 см (без динамики). Дальнейшее лечение не проводилось, пациент не наблюдался. Через 7 мес. появление болевого синдрома в поясничной области, выявлен рост

Таблица 2.
Типичные ситуации, имитирующие прогрессирование заболевания

Симптом	Возможная причина	Действия
Рост имевшихся ранее забрюшинных очагов, появление новых при нормальных маркерах	- синдром растущей зрелой тератомы	оперативное лечение с диагностической и лечебной целью
Появление очагов в легких при нормальных маркерах	- синдром растущей зрелой тератомы; - блеоциновый пульмонит.	оперативное лечение с диагностической и лечебной целью, динамическое наблюдение при малых и множественных очагах
Рост лимфоузлов средостения при нормальных маркерах	- синдром растущей зрелой тератомы; - туберкулез, саркоидоз; - лимфомы, ЛГМ и др.	оперативное лечение с диагностической и лечебной целью. при технических сложностях – биопсия
Рост уровня ХГ	- перекрестная реакция с лютеинизирующим гормоном при гипогонадизме; - употребление марихуаны; - опухоль второго яичка.	- определять β-субъединицу ХГ, короткий курс заместительной терапии тестостероном; - контроль через 2-3 недели. при продолжающемся росте – начало терапии.
Рост уровня АФП	- поражение печени опухолью, циррозом, вирусный гепатит; - опухоль второго яичка.	- исключить болезнь печени, рак желудка; - контроль через 2-3 недели. при продолжающемся росте – начало терапии.

конгломерата забрюшинных лимфоузлов до 8 см, повышение уровня АФП до 84 МЕ/мл. Проведен 1 курс химиотерапии по программе ВЕР, на фоне чего отмечен дальнейший рост уровня АФП и конгломерата забрюшинных лимфоузлов. Больному было рекомендовано симптоматическое лечение, он самостоятельно обратился в РОНЦ.

В РОНЦ в октябре-декабре 2005 г. проведено 3 курса химиотерапии по программе VeIP. После второго курса АФП снизился до 55 МЕ/мл, но после третьего увеличился до 69 МЕ/мл, отмечался и рост конгломерата забрюшинных лимфоузлов за счет кистозного компонента. С января по март 2006 г. проведено 4 курса химиотерапии третьей линии паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин. Эффект: нормализация уровня АФП, конгломерат забрюшинных лимфоузлов увеличился до 11x7см, впервые выявлен конгломерат лимфоузлов в заднем средостении 6,7x7,5 см (ранее КТ органов грудной клетки не выполнялась), сохранялся без динамики единичный метастаз в язычковых сегментах 1,3 см.

26.05.2006 выполнена радикальная забрюшинная лимфаденэктомия, фуникулэктомия справа. Гистологически – зрелая тератома. 17.08.2006 – торакотомия справа, удаление метастаза в лимфоузлы заднего средостения. Гистологически – зрелая тератома. От предложенного на третьем этапе удаления солитарного метастаза в левом легком отказался. Наблюдается без признаков прогрес-

сирования по настоящее время. В августе 2012 г. выявлен рост очага в легком с 1,3 до 1,6 см. В настоящее время планируется хирургическое лечение.

Данный случай является интересным с нескольких позиций. Во-первых, он показывает возможность излечения пациента с поражением нескольких анатомических зон и после третьей линии химиотерапии. Во-вторых, в процессе его лечения было сделано одновременно несколько показательных ошибок, которые и хотелось бы выделить.

1. Пациенту на первом этапе была выполнена орхэктомия доступом через мошонку, что повышает риск местного рецидива. Это потребовало в дальнейшем выполнения фуникулэктомии.

2. Пациенту не определялись уровни опухолевых маркеров как перед началом терапии, так и в процессе ее, что затрудняло оценку эффективности.

3. Курсы химиотерапии проводились с увеличенными интервалами и с редукцией дозы блеомицина.

4. После завершения химиотерапии пациенту не была выполнена забрюшинная лимфаденэктомия, что и привело в дальнейшем к рецидиву заболевания.

5. При прогрессировании болезни была вновь начата химиотерапия по программе ВЕР, что недопустимо.

6. После прогрессирования заболевания на «второй» линии терапии пациенту не было предложено другого лечения.

Список литературы

1. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 // *Europ. J. Cancer.* – 2010. – Vol.46. – P.765-781.
2. Huddart R.A., Norman A., Sbabidi M. et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21(8). – P.1513-1523.
3. van den Belt-Dusebout A.W., Nuwer J., de Wit R. et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006, Jan. 20. – Vol.24(3). – P.467-475.
4. Robinson D., Moller H., Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. B // *J. Cancer.* – 2007. – Vol.96. – P.529-533.
5. Travis L.B., Fosse 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, Sep. 21. – Vol.97(18). – P.1354-1365.
6. Jabmukainen K., Ehmcke J., Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2011. – Vol.25. – P.287-302.
7. Fossa S.D. Long-term sequelae after cancer therapy: Survivorship after treatment for testicular cancer // *Acta Oncol.* – 2004. – Vol.43. – P.134-141.
8. Nichols C.R. Testicular cancer // *Curr. Probl. Cancer.* – 1998. – Vol.22. – P.187-274.
9. Krege S., Beyer J., Souchon R. et al. 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 // *Europ. Urol.* – 2008. – Vol.53. – P.478-496.
10. Albers P., Siener R., Kliesch S. et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.1505-1512 (EBM IB).
11. Трякин А., Тюляндин С., Титов Д. et al. Extremely high level of tumor markers do not worsen outcome of nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) patients with poor prognosis // *Proceedings of ESEC, Budapest.* – 2005. – *Ann. Oncol.* 16 (2). – Vol.1(5). – P.292, 790 (abstr.).
12. Massard C., Plantade A. et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? // *Ann. Oncol.* – 2010, Aug. – Vol.21(8). – P.1585-1588.
13. Bajorin D.F., Sarosdy M.F., Pfister D.G. et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol.11. – P.598-606.
14. Horwich A., Sleijfer D.T., Fosse S.D. et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomy-

cin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multiinstitutional MRC/EORTC trial // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15. – P.1844-1852.

15. Fosse S.D., Ous S., Lien H.H., Stenwig A.E. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer // J. Urol. – 1989, Mar. – Vol.141(3). – P.557-559.

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

17. Pfister D., Busch J., Winter C. et al. Pathohistological findings in patients with nonseminomatous germ cell tumours who undergo postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for small tumours // J. Urol., AUA abstract № 830.

18. Besse B., Grunenwald D., Fléchon A. et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol.137. – P.448-452.

19. Beck S.D., Foster R.S., Bibrle R. et al. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23(25). – P.6149-6156.

20. Bellamy E.A., Husband J.E., Blaquiére R.M. et al. CT evidence. Bleomycin-related lung damage. CT evidence // Radiology. – 1985. – Vol.156. – P.155-158.

21. Rayson D., Burch P.A., Richardson R.L. Sarcoidosis and testicular carcinoma // Cancer. – 1998. – Vol.83(2). – P.337-343.

22. Houwert A.C., Giltay J.C., Lentjes E.G., Lock M.T. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein (HPAF P): review of the literature // Neth. J. Med. – 2010, Nov. – Vol.68(11). – P.354-358.