

¹ Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Блохина»

Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
(Москва, Россия)

² Научно-исследовательский
институт клинической
онкологии
им. Н.Н. Трапезникова
(Москва, Россия)

³ Факультет непрерывного
медицинского образования
Российского университета
дружбы народов
(Москва, Россия)

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИГРУДНЫХ МЕТАСТАЗОВ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Б.Б. Ахмедов¹, П.В. Кононец^{1,2}, М.Ю. Федянин^{1,3}, А.А. Трякин¹,
М.Б. Курбанова¹

EXPERIENCE IN SURGICAL TREATMENT OF INTRACHEST METASTASIS OF HERMINOGENOUS TUMORS

Б.Б. Ахмедов¹

Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела-
ния хирургического № 11 (торакальной
онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
115478, г. Москва, Каширское шоссе 24.
ORCID: 0000-0002-4482-7187.

B.B. Akhmedov¹

Candidate of Medical Sciences, Senior
Researcher of the Department of Surgical
No. 11 (Thoracic Oncology) of Federal State
Budgetary Institution «N.N. Blokbin National
Medical Research Center of Oncology» of the
Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0002-4482-7187

П.В. Кононец^{1,2}

Кандидат медицинских наук,
заместитель директора (НМИЦ)
по научной и лечебной работе –
директор НИИ клинической онкологии
им. Н.Н. Трапезникова, заведующий
хирургическим отделением № 11
(торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России.
SPIN-код: 755-462.
ORCID: 0000-0003-4744-6141.

P.V. Kononets^{1,2}

Candidate of Medical Sciences, Deputy
Director (NMTS) for Scientific and Clinical
Work – Director of the Research Institute of
Clinical Oncology. N.N. Trapeznikova, head
of the surgical department No. 11 (thoracic
oncology) of Federal State Budgetary
Institution «N.N. Blokbin National Medical
Research Center of Oncology» of the Ministry
of Health of the Russian Federation.
SPIN-code: 755-462.
ORCID: 0000-0003-4744-6141.

М.Ю. Федянин^{1,3}

Доктор медицинских наук, старший
научный сотрудник онкологического
отделения лекарственного лечения
(химиотерапевтического) № 2 ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Доцент кафедры
онкологии и гематологии ФНМО РУДН,
SPIN-код: 4381-5628.
ORCID: 0000-0001-5615-7806.

M.Y. Fedyanin^{1,3}

Doctor of Medical Sciences,
Senior Researcher of the Department of
Chemotherapeutic No. 2 of the Federal State
Budgetary Institution «N.N. Blokbin National
Medical Research Center of Oncology» of the
Ministry of Health of the Russian Federation.
SPIN-code: 4381-5628.
ORCID: 0000-0001-5615-7806.

А.А. Трякин¹

Доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ.
SPIN-код: 7708-5775.
ORCID: 0000-0003-2245-214X.

A.A. Tryakin¹

Doctor of Medical Sciences, Federal State
Budgetary Institution «N.N. Blokbin National
Medical Research Center of Oncology» of the
Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0003-2245-214X.
SPIN-code: 7708-5775.

М.Б. Курбанова¹

клинический ординатор отделения
пластической хирургии
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России.

M.B. Kurbanova¹

Clinical Resident of the Department of Plastic
Surgery of the Federal State Budgetary
Institution «N.N. Blokbin National Medical
Research Center of Oncology» of the Ministry
of Health of the Russian Federation.

Хирургическое лечение является одной из опций, использующихся при лечении пациентов с внутригрудными метастазами герминогенных опухолей. В данной статье на достаточно большой когорте пациентов проанализированы результаты хирургического лечения вышеописанной группы пациентов. Проведен многофакторный анализ исследуемой группы пациентов с целью определения положительных и отрицательных прогностических факторов, влияющих на медиану безрецидивной и общей выживаемости после проведенного хирургического лечения. Сделаны выводы об эффективности хирургического удаления внутригрудных метастазов у пациентов с герминогенными опухолями.

Ключевые слова: хирургическое лечение внутригрудных метастазов, герминогенные опухоли.

Surgical treatment is one of the options used in the treatment of patients with intrathoracic germ cell metastases. In this article, the results of surgical treatment of the above-described group of patients are analyzed on a fairly large cohort of patients. A multivariate analysis of the study group of patients was carried out in order to determine the positive and negative prognostic factors affecting the median disease-free and overall survival after surgical treatment. Conclusions are drawn about the effectiveness of surgical removal of intrathoracic metastases in patients with germ cell tumors.

Keywords: surgical treatment of intrathoracic metastases, germ cell tumors.

Ведение

Вопрос хирургического лечения метастазов герминогенных опухолей яичка начал рассматриваться ещё в 1970-х годах [1]. Операции выполнялись по поводу остаточных проявлений заболевания после химиотерапевтического лечения или резистентных к химиотерапии тератом. Уже тогда были описаны случаи образования зрелых тератом как побочного эффекта, либо в процессе доброкачественного перерождения герминогенных опухолей, которые требовали удаления.

Практически для всех больных герминогенными опухолями яичка первым этапом лечения является системная химиотерапия. К моменту развития метастазов в лёгких в анамнезе часто уже бывает хирургическое лечение первичной опухоли и забрюшинная лимфодиссекция. Для герминогенных опухолей яичка характерно множественное поражение лёгких, однако, учитывая высокую чувствительность опухоли к химиотерапии, большинство очагов регрессирует на фоне эффективного лечения. Другой особенностью является возможность различного морфологического строения метастатических очагов при множественном поражении (и, соответственно, эти очаги могут проявлять различную чувствительность к лекарственному лечению).

Таким образом, роль торакального хирурга в лечении больных герминогенными опухолями яичка состоит либо в удалении остаточных проявлений заболевания после успешной химиотерапии, либо с целью морфологического изучения резистентных к химиотерапии очагов заболевания (с учётом возможного изменения морфологии отдельных очагов опухоли в процессе лечения). В редких случаях операции могут носить симптоматический характер, при наличии клинически значимых проявлений метастатического процесса.

Целью настоящей работы явился анализ результатов хирургического лечения больных герминогенными опухолями яичка с метастазами в лёгких после хирургического лечения.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. Критериями включения в исследование явились:

- 1) герминогенная опухоль яичка;
- 2) метастазы в лёгких;
- 3) химиотерапия в анамнезе.

Не включались в исследование пациенты с внегрудными локализациями первичной опухоли.

Учитывая редкость патологии, статистическая гипотеза не проводилась, были собраны данные всех пациентов.

Результаты

Общая характеристика исследуемой группы больных герминогенными опухолями яичка

В исследование было включено 102 пациента. Медиана возраста постановки диагноза составила 29 лет (от 14 до 53 лет). Пациенты получали лечение в период с 1991 по 2014 год. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

У подавляющего большинства пациентов (68,6%) на момент постановки диагноза уже была IIIВ-IIIС стадия заболевания. У 61,7% пациентов исходно определялись метастазы в лёгких. Медиана времени до выявления метастазов в лёгких у остальных пациентов составила 8 месяцев (от 2 до 56 месяцев). В исследуемую группу включались пациенты с любым морфологическим строением герминогенной опухоли.

У большинства пациентов 58 (56,9%) отмечалось двухстороннее поражение лёгких, что характерно для метастазов герминогенных опухолей. У 79,5% пациентов очаги располагались субплеврально, у 39,2%, помимо субплевральных, отмечались очаги и в паренхиме лёгких. На момент выявления у трети пациентов отмечалось множественное поражение лёгких. У подавляющего большинства пациентов размеры очагов были более 1 см.

До проведения хирургического вмешательства по поводу метастазов в лёгких все пациенты получали химиотерапевтическое лечение. Количество курсов

Таблица 1.

Общая характеристика исследуемой группы больных герминогенными опухолями яичка

Характеристика	Число больных	%
<i>Стадия (на момент постановки диагноза)</i>		
I-II	18	17,7
IIIА	14	13,7
IIIВ	44	43,1
IIIС	26	25,5
<i>Гистологическое строение первичной опухоли</i>		
Семинома	3	2,9
Эмбриональный рак	18	17,7
Незрелая тератома	14	13,7
Зрелая тератома	7	6,9
Хорионкарцинома	13	12,7
Опухоль желточного мешка	6	5,9
Герминогенная опухоль смешанного строения	41	40,2
<i>Проявления заболевания на момент постановки диагноза</i>		
Только первичная опухоль	25	24,6
Первичная опухоль с метастазами в забрюшинных лимфоузлах	14	13,7
Первичная опухоль с метастазами в лёгких	16	15,7
Первичная опухоль с метастазами в лёгких и забрюшинных лимфоузлах	36	35,3
Первичная опухоль с метастазами в лёгких и других органах (M1b)	11	10,7

варьировало от 2 до 16 (учитывая несколько линий терапии). Медиана числа курсов химиотерапии – 6. На момент операции эффект от химиотерапии оценивался как полный у 1 (1%) пациента, частичный ответ – у 74 (72,5%) пациентов, стабилизация – у 24 (23,6%) пациентов, прогрессирование – у 3 (2,9%) пациентов (рис. 1).

Перед проведением операции ни в одном случае не потребовалось выполнение трансторакальной пункции. Диагноз всегда устанавливали на основании рентгенологической картины, данных анамнеза, учитывали показатели опухолевых маркеров.

Хирургическое лечение метастазов герминогенных опухолей яичка в лёгких и лимфатических узлах средостения

Показанием к операции в подавляющем большинстве случаев (у 96 (94,1%) пациентов) было то, что очаги в лёгких оставались единственным проявлением заболевания после комплексного лечения. Двум (2%) пациентам резекцию метастазов герминогенных опухолей выполнили на фоне прогрессирования опухолевого процесса, в связи с тем, что были исчерпаны ресурсы химиотерапевтического лечения. У 3 (2,9%) пациентов очаги в лёгких были симптомными, вызывали кровохаркание, отмечался распад опухоли, из-за чего потребовалось их удаление. Одному пациенту удаление было произведено с диагностической целью, для подтверждения полного ответа на лечение.

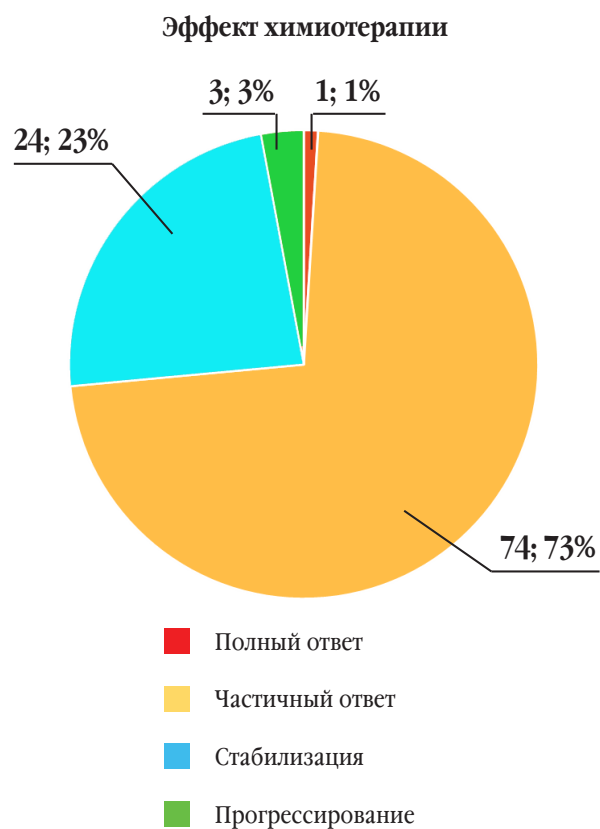


Рис. 1. Эффект химиотерапии на момент операции у больных герминогенными опухолями

Таблица 2.

Характеристика выполненных операций у больных герминогенными опухолями

Характеристика	N	%
Вид операции		
Односторонняя	94	92,2
Двухсторонняя одномоментная	5	4,9
Двухсторонняя последовательная	3	2,9
Хирургический доступ		
Торакотомия	64	62,7
Видеоторакоскопия	30	29,5
Стернотомия	8	7,8

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 2.

Операции преимущественно выполнялись из торакотомного доступа. У 8 (7,8%) пациентов была выполнена стернотомия. У 39 (38,2%) пациентов была выполнена лимфодиссекция, при этом у 16 (15,7%) – как самостоятельная процедура. Благодаря выраженному эффекту системной химиотерапии, несмотря на то, что более чем у половины пациентов исходно отмечалось двухстороннее поражение лёгких, у 92,2% оперированных по поводу метастазов пациентов операции выполнялись только на одной стороне.

У 98 (96,1%) пациентов операции были выполнены в объёме R0 (рис. 2).

Из 2 пациентов, которым операции были выполнены в объёме R2, у 1 исходно планировалась только биопсия опухоли с диагностической целью. При этом был установлен полный морфологический ответ опухоли на лечение. У другого пациента операция проводилась с симптоматической целью на фоне прогрессирования.

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов. Для метастатических очагов, располагающихся в толще паренхимы лёгкого, использовался только торакотомный доступ. Большинству пациентов (82,6%), которым проводились операции по поводу метастатических очагов в лёгких, объём операции удавалось ограничить выполнением атипичной резекции. Поводом для выполнения лобэктомии было расположение очагов в толще паренхимы лёгкого. У 11 (10,8%) пациентов были выполнены комбинированные операции: у 4 – с резекцией перикарда, у 2 – с резекцией верхней полой вены, у 2 – с резекцией позвоночника, у 2 – с резекцией диафрагмы, у 1 – с резекцией пищевода. Все расширенные операции выполнялись из торакотомного или стернотомного доступа и были выполнены в объёме R0.

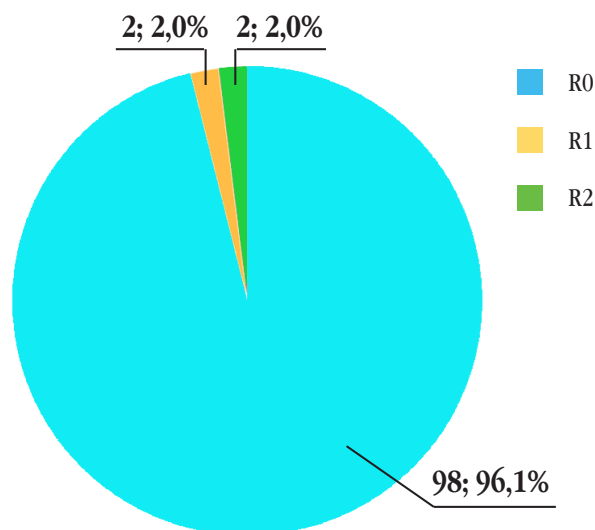


Рис. 2. Радикализм операций у больных герминогенными опухолями

Интраоперационные осложнения и послеоперационный период

У 1 пациента во время видеоторакоскопической операции потребовалась конверсия (3,3%). У 1 пациента во время выполнения медиастинальной лимфодиссекции возникло кровотечение из магистральных сосудов, приведшее к интраоперационной смерти пациента. Других интраоперационных осложнений не отмечено.

Послеоперационные осложнения отмечены у 12 (11,8%) пациентов. Классификация осложнений по Clavien Dindo представлена в таблице 3.

У 1 пациента отмечалась лимфоррея более 5 суток, потребовавшая только наблюдения. У 5 пациентов развилась пневмония, успешно купированная антибактериальной терапией. У двух, исходно ослабленных пациентов, отмечались признаки почечной недостаточности, не потребовавшие проведения ге-

Таблица 3.
Послеоперационные осложнения у больных герминогенными опухолями

Осложнение	Число больных	%
<i>I степени</i>		
Лимфоррея	1	1
<i>II степени</i>		
Пневмония	5	4,9
Почечная недостаточность	2	2
<i>III степени</i>		
Гемоторакс	2	2
Продувание по дренажу	1	1
<i>IV степени</i>		
Отёк головного мозга	1	1

модиализа. У 1 пациента было продувание по дренажу и у 2 – гемоторакс. Данные осложнения были купированы редренериванием, без повторной операции. Наиболее опасное из отмеченных осложнений – отёк головного мозга – было купировано в условиях ОРИТ.

Также была проанализирована продолжительность использования наркотических анальгетиков и длительность госпитализации в зависимости от хирургического доступа. Как следует из данных, стернотомия была наиболее травматичным хирургическим доступом. Пациенты, которым была выполнена стернотомия, дольше остальных нуждались в использовании наркотических анальгетиков и им требовалось более длительное пребывание в стационаре. После торакоскопических операций, напротив, пациенты выписывались наиболее рано, наркотические анальгетики у большинства пациентов использовались не более 2 дней. Также надо отметить послеоперационную длительность дренирования плевральной полости которая в два раза была меньше при торакоскопии по сравнению с торакотомией.

Нами была оценена в удаленных метастазах частота лечебного патоморфоза, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4.
Лечебный патоморфоз метастазов герминогенных опухолей в лёгких

Степень лечебного патоморфоза	Число больных	%
Нет патоморфоза	6	5,9
Слабый (более 50% жизнеспособных клеток опухоли)	12	11,8
Умеренный (20–50% жизнеспособных клеток опухоли)	4	3,9
Выраженный (менее 20% жизнеспособных клеток опухоли)	15	14,7
Полный лечебный патоморфоз	65	63,7

Как следует из таблицы 4, в 63,7% отмечался полный лечебный патоморфоз метастазов герминогенных опухолей.

Отдалённые результаты лечения больных с метастазами герминогенных опухолей в лёгких

Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 81 мес. (от 7,1 до 306 мес.). Ни один из пациентов не выбыл из-под наблюдения в течение первого года после лечения.

Общая 5-летняя выживаемость составила 76% (рис. 3).

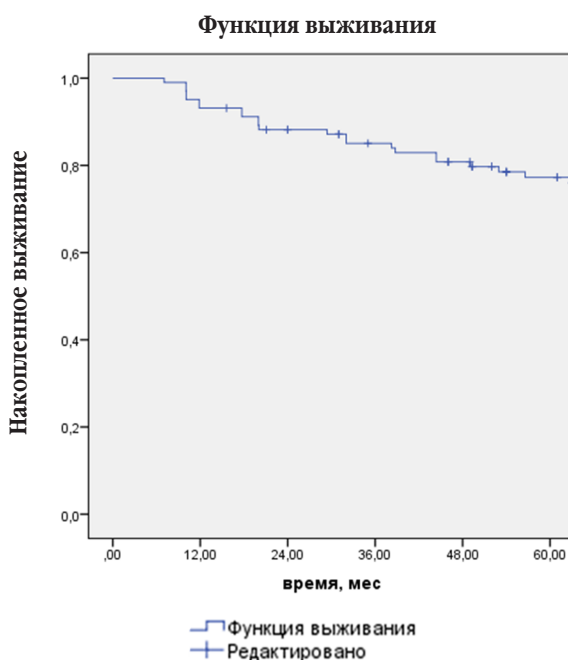


Рис. 3. Общая выживаемость больных герминогенными опухолями после резекции метастазов в лёгких от даты постановки диагноза

Результаты проведенного однофакторного анализа влияния признаков на ОВ и ВБП показали выраженную тенденцию к более низким показателям выживаемости в подгруппе пациентов с двухсторонним поражением лёгких и наличием поражения медиастинальных лимфоузлов, однако различия не были достоверны.

Так же проанализированы данные однофакторного анализа влияния максимального размера метастатических очагов и количества метастазов на ОВ и ВБП больных герминогенными опухолями. Несмотря на то, что различие показателей ОВ в группах пациентов с максимальным диаметром метастазов больше или меньше 3 см не достигло статистической значимости, тенденция к более низкой ОВ была в группе пациентов с метастазами более 3 см в диаметре. Одним из факторов, который продемонстрировал наибольшее влияние на ОВ, был количество метастатических очагов в лёгких. ОВ была достоверно ниже у пациентов с более чем тремя метастатическими очагами в лёгких. ВБП также была статистически достоверно ниже в группе больных с наличием более 3 метастатических очагов.

Графически ОВ в зависимости от радикальности резекции представлена на рисунке 4.

У пациентов после операций, выполненных в объёме R1-R2 ОВ была ниже. Аналогичные данные были получены и для ВБП.

Таким образом, выполнение резекции в объёме R0 было одним из значимых факторов прогноза ОВ и ВБП, включённым в дальнейшем в многофакторный анализ.

Нами был также проведён анализ выживаемости в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких

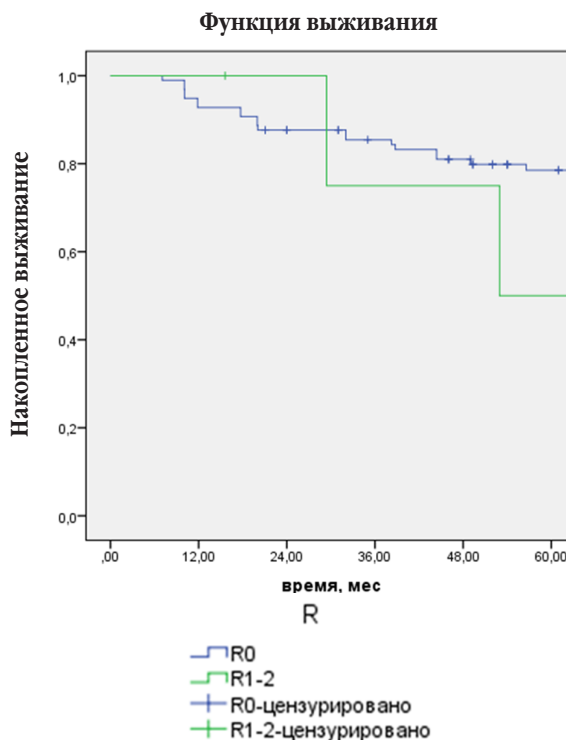


Рис. 4. ОВ больных герминогенными опухолями в зависимости от радикальности выполненной операции

Таблица 5.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Выживаемость	%	p	ОР	95% ДИ
5-летняя ОВ <3 см	80,7%	0,104	0,519	0,235-1,145
5-летняя ОВ >3 см	70,4%			
5-летняя ВБП <3 см	78,4%	0,208	0,612	0,285-1,314
5-летняя ВБП >3 см	70,4%			

Таблица 6.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от количества метастатических очагов в лёгких

Выживаемость	%	p	ОР	95% ДИ
5-летняя ОВ 1	94,7%	0,021	2,068	1,097-3,897
5-летняя ОВ <3	79,1%			
5-летняя ОВ >3	68,9%			
5-летняя ВБП 1	94,7%	0,013	2,227	1,18-4,203
5-летняя ВБП <3	79,1%			
5-летняя ВБП >3	68,9%			

Таблица 7.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от радикальности операции

Радикальность операции	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
R0	78,5%	75,1%
R1-2	25%	25%
P	0,038	0,04
Относительный риск	0,3	0,302
95% ДИ	0,089-1,01	0,09-1,019

у больных герминогенными опухолями. Для формирования репрезентативных исследуемых подгрупп было произведено разделение пациентов на тех, у кого метастатическое поражение лёгких было диагностировано ранее и позже 12 месяцев с момента выявления первичной опухоли. В исследуемой группе у большинства пациентов 61,7% метастазы в лёгких уже определялись на момент постановки диагноза. В период до 12 месяцев прогрессирование было отмечено у 15 (38,5%) пациентов, после – у 24 (61,5%) пациентов. Однофакторный анализ влияния скорости прогрессирования (Cox-регрессия) на ОВ больных герминогенными опухолями представлен на рисунке 5.

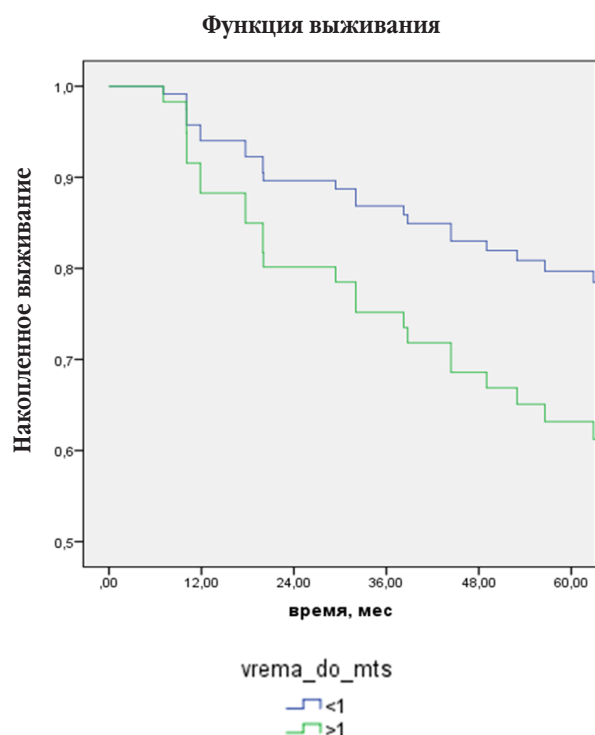


Рис. 5. ОВ в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных герминогенными опухолями

Аналогичные данные были получены и для ВВП (рис. 6). Учитывая то, что отмеченные различия не

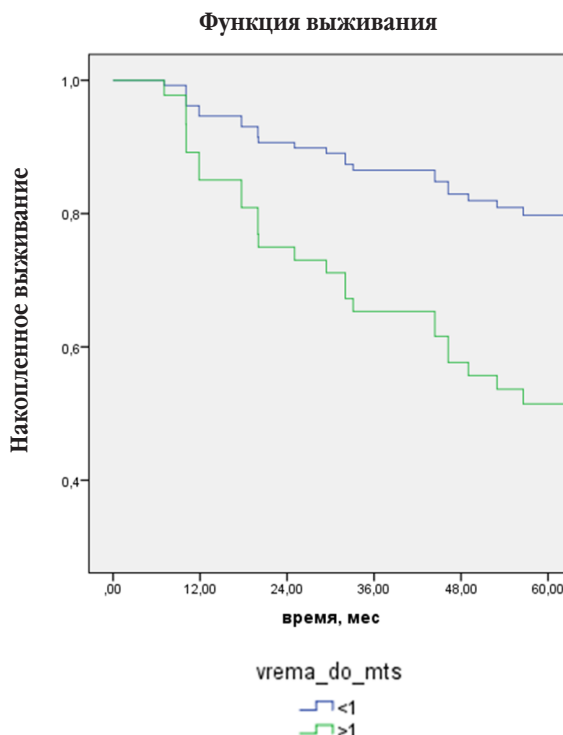


Рис. 6. ВВП в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных герминогенными опухолями

достигли статистической достоверности, данный критерий не был использован для проведения многофакторного анализа.

Большинство больных герминогенными опухолями до резекции опухолей получали химиотерапевтическое лечение. Эффект химиотерапии также был одним из факторов, включённых в анализ (табл. 8).

Как следует из таблицы 8, ОВ и ВВП значительно зависели от эффекта предшествующего лекарственного лечения. Так, ни один пациент, у которого отмечалось прогрессирование на фоне химиотерапии, не пережил 5-летний рубеж наблюдения.

Также проанализирована выживаемость в зависимости от наличия полного морфологического ответа опухоли (pCR) в резецированных метастатических узлах (табл. 9).

Таблица 8.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от эффекта предшествующего химиотерапевтического лечения

Эффект химиотерапии	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
Прогрессирование	0%	0%
Стабилизация	77%	77%
Частичный ответ	80,3%	75,9%
P	0,746	0,741
Относительный риск	1,077	0,921
95% ДИ	0,689-1,683	0,593-1,431

Таблица 9.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа на лечение

Полный лечебный патоморфоз	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
Есть	85%	85%
Нет	61,1%	59,2%
P	0,031	0,001
Относительный риск	2,383	3,44
95% ДИ	1,081–5,255	1,648–7,182

Наличие полного морфологического ответа оказалось ещё одним из наиболее значимых факторов, влияющих на ОВ больных герминогенными опухолями (рис. 7).

В группе пациентов с полным морфологическим ответом на проведённое химиотерапевтическое лечение ВВП была на 25,8% выше.

Также проанализирована выживаемость в зависимости от исходной стадии заболевания (табл. 10).

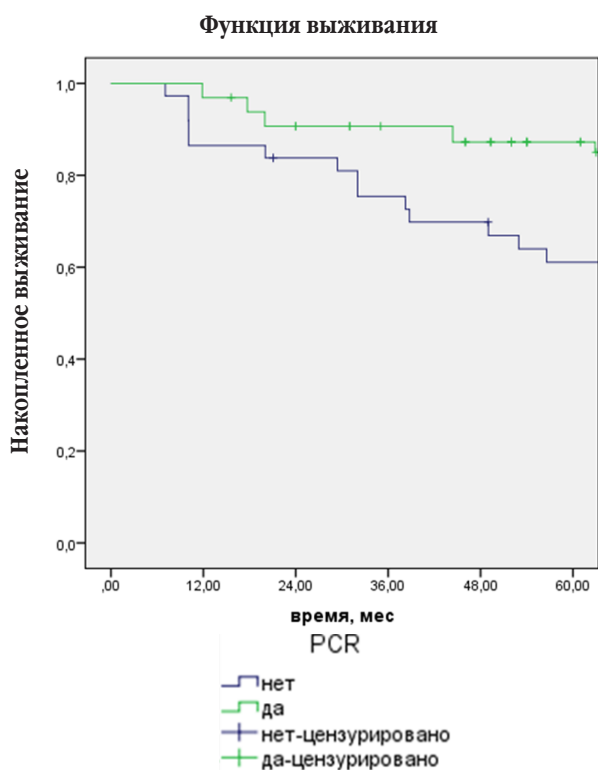


Рис. 7. Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа метастазов в лёгких

Достоверное влияние полного морфологического ответа установлено и в отношении ВВП (рис. 8).

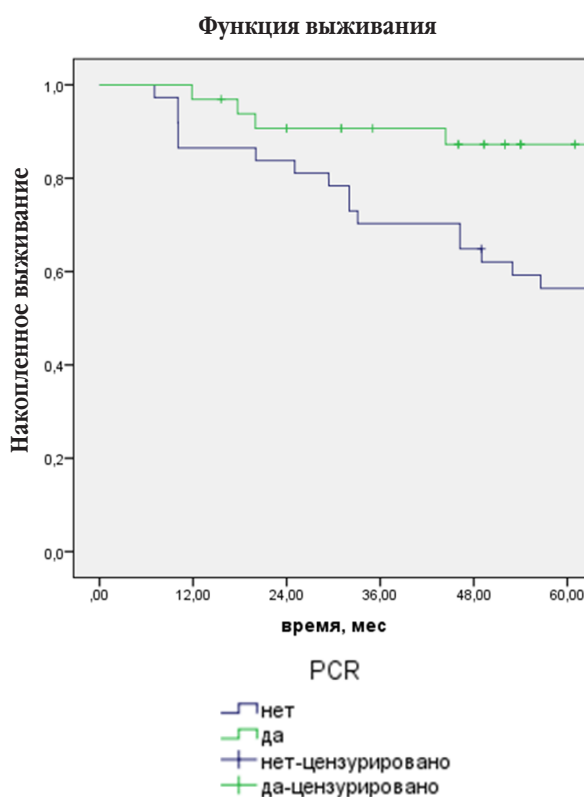


Рис. 8. ВВП больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа метастазов в лёгких

Таблица 10.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от исходной стадии заболевания

Стадия	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
I-II	82,4%	72,2%
III	77,7%	76,3%
P	0,381	0,821
Относительный риск	1,715	0,902
95% ДИ	0,513–5,732	0,369–2,206

**Выживаемость больных герминогенными опухолями
в зависимости от хирургического доступа**

Хирургический доступ	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
Торакоскопия	100%	93,1%
Открытая операция	69,3%	68%
P	0,037	0,006
Относительный риск	40,017	7,489
95% ДИ	1,259–1272,358	1,785–31,414

Как следует из таблицы 8, исходная стадия не оказывала достоверного влияния на отдалённые результаты лечения при наличии у пациентов внутригрудных метастазов.

Также проанализирована выживаемость в зависимости от хирургического доступа (табл. 11).

Отмечены более высокие отдалённые результаты лечения в группе пациентов после торакоскопических операций. Однако, учитывая ретроспективный характер проведённого анализа, невозможно установить факторы, которые послужили причиной выбора того или иного хирургического доступа. Вероятно, пациенты с наличием более благоприятных клинических факторов, отбирались для проведения малоинвазивных операций. Тем не менее, данный критерий был отобран для проведения многофакторного анализа.

По данным проведённого анализа выявлено, что непосредственное влияние на показатели ОВ и ВБП имеют только следующие факторы: количество метастазов в лёгких, радикальность выполненной операции, хирургический доступ, наличие полного морфологического ответа в удалённых метастазах и ответ на химиотерапию. Все эти параметры были использованы для проведения многофакторного анализа.

При многофакторном анализе только количество метастазов в лёгких оказалось достоверным фактором прогноза ОВ: ОР 2,085 (95% ДИ 1,102–3,943, $p=0,024$). Была выражена тенденция к достоверному влиянию выполнения R0 резекции на ОВ – ОР 2,319 (95% ДИ 0,94–5,718, $p=0,068$).

Однако ни один из этих факторов достоверно не влиял на ВБП: количество метастазов – ОР 1,678 (95% ДИ 0,967–2,915, $p=0,066$), R0 резекция – ОР 2,271 (95% ДИ 0,933–5,528, $p=0,071$). На ВБП достоверно влияло только наличие полного морфологического ответа на лечение в удалённых метастазах: ОР 2,676 (95% ДИ 1,21–5,918, $p=0,015$). Хирургический доступ не влиял на ОВ и ВБП при многофакторном анализе.

Обсуждение

История хирургического лечения метастазов герминогенных опухолей насчитывает более 40 лет [2]. В данной работе представлен анализ результатов подобных операций, выполненных в ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за 24 года. Мы подробнее остановимся на обсуждении наиболее значимых находок, полученных в процессе анализа представленных результатов.

У больных герминогенными опухолями резекции лёгкого редко проводятся на фоне прогрессирования заболевания. В нашем исследовании таких пациентов было 3, во всех случаях показанием к операции было то, что метастазы в лёгких были единственным проявлением заболевания. Тем не менее, ни у одного из этих пациентов не удалось достичь длительного периода без прогрессирования. Однако небольшое количество подобных наблюдений в нашем исследовании не позволяет делать однозначных выводов. Так, другие авторы отмечали случаи длительной безрецидивной выживаемости после резекции метастазов герминогенных опухолей в лёгких на фоне прогрессирования [3].

У 74% пациентов был частичный или полный ответ на химиотерапевтическое лечение по критериям RECIST. В аналогичных исследованиях данный параметр составляет от 70% до 85% [4-6].

Частота R0 резекций в нашем исследовании – 96,1% – выше или на уровне аналогичных показателей, опубликованных в литературе [4-6].

Частота послеоперационных осложнений (11,8%) в нашем исследовании также сравнима с данными других авторов (10,5% – у Horvath L.G. с соавт., 11,4% – у Kessler K.A. с соавт., 17,5% – у Sarkanian I.S. с соавт.) [4-6].

При анализе факторов, которые влияют на выживаемость больных несеминогенными герминогенными опухолями, Sarkanian I.S. с соавт. отметили, на основании 28-летнего опыта Memorial Sloan Kettering Cancer Center, что на долгосрочные результаты лечения могут оказывать влияние: наличие полного морфологического ответа на лечение ($p=0,001$), R0 резекция ($p=0,03$), нормализация или снижение уровня опухолевых маркеров перед операцией ($p < 0,001$), стадия заболевания I/II ($p=0,03$), проведение лечения после 2000 года по сравнению с более ранним периодом ($p=0,01$) [4]. По данным Kesler K.A. с соавт. также полный морфологический ответ на лечение был одним из важнейших предикторов выживаемости при многофакторном анализе ($p=0,001$) [5]. Аналогичные результаты были получены Pfannschmidt J. с соавт., хотя роль полного морфологического ответа была

отмечена только при однофакторном, но не многофакторном анализе. Вероятно, это было связано с небольшим объёмом исследуемой группы – 52 пациента [8]. В нашем исследовании была подтверждена роль полного морфологического ответа на лечение и R0 резекции. Однако исходная стадия заболевания, временной период, в который было выполнено лечение не оказывали влияния на окончательные результаты. Из-за ретроспективного характера работы и отсутствия части данных в архивной документации нам не удалось оценить влияние уровня маркеров на выживаемость.

Несмотря на исходное наличие метастазов в лёгких или внутригрудных лимфатических узлах, общая выживаемость больных в нашем исследовании составила 76%. Это коррелирует с данными других авторов [8]. В целом, пациенты с метастазами герминогенных опухолей – наиболее прогностически благоприятная группа среди всех пациентов, которым проводится хирургическое лечение по поводу внутригрудных метастазов [7]. При этом ни размер опухолевых очагов, ни исходная стадия заболевания не оказывали достоверного влияния на отдалённые результаты лечения. Это является основанием для использования агрессивной хирургической тактики у больных герминогенными опухолями с метастазами в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. Наличие более 3 поражённых лимфатических узлов было достоверным фактором негативного прогноза, что может служить обоснованием для обсуждения продолжения химиотерапии до хирургического этапа лечения у данной категории пациентов.

В нашем исследовании ОВ и ВВП пациентов были достоверно выше после торакоскопических операций по сравнению с открытыми. Однако повышение выживаемости в полученных результатах, более вероятно, является следствием селекции пациентов для выполнения торакоскопических вмешательств. Именно поэтому данный параметр не вошёл в чис-

ло достоверных прогностических факторов при многофакторном анализе. Тем не менее, в нашем исследовании были подтверждены известные преимущества торакоскопического доступа – снижение сроков госпитализации и потребности в наркотических анальгетиках, что служит дополнительным обоснованием для его более широкого применения при технической возможности.

Таким образом, хирургическое лечение внутригрудных метастазов герминогенных опухолей может обеспечить долгосрочную выживаемость больных герминогенными опухолями. Наличие полного морфологического ответа на лечение является наиболее значимым прогностическим фактором у больных герминогенными опухолями в нашем исследовании. Не следует ограничивать показания и к повторным хирургическим вмешательствам по поводу метастатического поражения лёгких. Прогрессирование заболевания в форме развития солитарных или единичных метастазов, вероятно, является особенностью отдельной когорты пациентов с более благоприятным прогнозом. Результаты повторных операций по поводу метастазов в лёгких могут быть не ниже, чем первичных, при условии проведения лечения в специализированных центрах.

Использование видеоторакоскопического доступа, в свою очередь, может расширить возможности проведения повторных операций благодаря меньшей выраженности спаечного процесса после подобных вмешательств. В нашей работе на основе анализа большого клинического материала продемонстрирована безопасность и онкологическая адекватность выполнения торакоскопических операций у пациентов с метастазами в лёгких. Данная методика должна шире внедряться в клиническую практику, а открытые операции могут выполняться только при технической невозможности удаления метастазов торакоскопически или при высоком риске их нерадикального удаления при использовании видеоторакопии.

Список литературы

1. Hong W.K. et al. The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors // *Cancer*. – 1977. – Vol. 40, № 6. – P. 2987-92.
2. Riggs S.B. et al. Postchemotherapy surgery for germ cell tumors-what have we learned in 35 years? // *Oncologist*. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 498-506.
3. Ishizuya Y. et al. Desperation surgery for a chemorefractory lung lesion in a patient with an extragonadal germ cell tumor // *Int Cancer Conf J*. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 154-157.
4. Sarkaria I.S. et al. Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at memorial sloan-kettering cancer center // *J Thorac Oncol*. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. 1236-41.
5. Kesler K.A. et al. Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum // *Ann Thorac Surg*. – 2011. – Vol. 91, № 4. – P. 1085-93; discussion 1093.
6. Horvath L.G. et al. Resection of residual pulmonary masses after chemotherapy in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumors // *Intern Med J*. – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 79-83.
7. Cheung F., Alam N., Wright G. Pulmonary metastasectomy: analysis of survival and prognostic factors in 243 patients // *ANZ J Surg*. – 2018. – Vol. 88, № 12. – P. 1316-1321.
8. Pfannschmidt J. et al. Pulmonary metastasectomy following chemotherapy in patients with testicular tumors: experience in 52 patients // *Thorac Cardiovasc Surg*. – 2006. – Vol. 54, № 7. – P. 484-8.

References

1. Hong W.K. *et al.* The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors. *Cancer*. 1977; 40(6): 2987-92. doi: 10.1002/1097-0142(197712)40:6<2987::aid-cnrcr2820400634>3.0.co;2-a
2. Riggs S.B. *et al.* Postchemotherapy surgery for germ cell tumors-whathave we learned in 35 years? *Oncologist*. 2014; 19(5): 498-506. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0379
3. Ishizuya Y. *et al.* Desperation surgery for a chemorefractory lung lesion in a patient with an extragonadal germ cell tumor. *Int Cancer Conf J*. 2016; 5(3): 154-157. doi: 10.1007/s13691-016-0248-8
4. Sarkaria I.S. *et al.* Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at memorial sloan-kettering cancer center. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(7): 1236-41. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821d513e
5. Kesler K.A. *et al.* Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(4): 1085-93; discussion 1093. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.034
6. Horvath L.G. *et al.* Resection of residual pulmonary masses after chemotherapy in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Intern Med J*. 2002; 32(3): 79-83. PMID: 11885847
7. Cheung F., Alam N., Wright G. Pulmonary metastasectomy: analysis of survival and prognostic factors in 243 patients. *ANZ J Surg*. 2018; 88(12): 1316-1321. doi: 10.1111/ans.14811
8. Pfannschmidt J. *et al.* Pulmonary metastasectomy following chemotherapy in patients with testicular tumors: experience in 52 patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 54(7): 484-8. doi: 10.1055/s-2006-924246