

# Строение резидуальных метастазов у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию

М.И. Волкова<sup>1,2</sup>, Г.А. Аракелян<sup>1,3</sup>, А.В. Климов<sup>1</sup>, И.А. Файнштейн<sup>1</sup>, Ю.С. Сергеев<sup>1</sup>, М.Ю. Федянин<sup>1</sup>, А.А. Румянцев<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, А.С. Тюлядин<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, И.С. Стилиди<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2

**Контакты:** Мария Игоревна Волкова [mivolkova@rambler.ru](mailto:mivolkova@rambler.ru)

**Цель исследования** – изучить гистологическое строение и произвести поиск предикторов выявления злокачественной несеминомы в остаточных опухолевых массах, удаленных у пациентов с распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка (НГОЯ), не достигших полного серологического и радиологического ответа на химиотерапию (ХТ).

**Материалы и методы.** В исследование включены данные 96 (13,7 %) из 703 больных НГОЯ, подвергнутых хирургическому лечению после ХТ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и соответствовавших следующим критериям: верифицированная распространенная НГОЯ с повышением концентраций альфа-фетопротеина и/или хорионического гонадотропина на момент начала ХТ, завершение не менее 3 курсов платиносодержащей ХТ 1-й или 2-й линии, радиологически определяемые опухолевые очаги после ХТ, концентрация альфа-фетопротеина через 3 нед с момента начала последнего курса ХТ  $>7,29$  МЕ/мл и/или хорионического гонадотропина  $>5$  мМЕ/мл, хирургическое лечение после ХТ. Гистологически первичная опухоль содержала элементы семиномы в 14 (14,6 %), тератомы – в 29 (30,2 %), хориокарциномы – в 23 (23,9 %), эмбрионального рака – в 45 (46,9 %), желточного мешка – в 18 (18,8 %) случаях. Первую линию ХТ получили все 96 (100 %), 2-ю линию ХТ – 58 (60,4 %) пациентов. Всем больным после ХТ проводилось хирургическое лечение: забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) – 96 (100 %), ЗЛАЭ и удаление экстраретроперитонеальных очагов – 8 (8,3 %).

**Результаты.** Гистологически удаленные забрюшинные массы были представлены некрозом и фиброзом в 25 (26,0 %), тератомой – в 29 (30,2 %), жизнеспособной злокачественной несеминомой – в 42 (43,8 %) случаях. Выявлена сильная прямая взаимосвязь между сохранением злокачественных несеминозных компонентов в забрюшинных массах и наличием хориокарциномы ( $r = 0,300$ ;  $p = 0,004$ ), а также отсутствием эмбрионального рака в первичной опухоли ( $r = -0,300$ ;  $p = 0,004$ ), врастанием забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы ( $r = 0,243$ ;  $p = 0,017$ ) и проведением ХТ 2-й линии до ЗЛАЭ ( $r = 0,413$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлено достоверное увеличение частоты сохранения злокачественной несеминомы в остаточных забрюшинных массах с 27,3 % при наличии 0–2 факторов риска до 73,5 % при  $\geq 3$  факторов риска ( $p < 0,0001$ ). Удаленные экстраретроперитонеальные резидуальные массы были представлены фиброзом и некрозом в 3 (37,5 %), тератомой – в 1 (12,5 %), злокачественной несеминомой – в 4 (62,5 %) из 8 случаев. Конкордантное строение забрюшинных и экстраретроперитонеальных очагов имело место у 4 (50,0 %) больных.

**Заключение.** Злокачественная несеминома выявляется в 43,8 % забрюшинных и 62,5 % экстраретроперитонеальных остаточных очагов, удаленных после ХТ у больных распространенными НГОЯ с неполным радиологическим и маркерным ответом. Дискордантное строение метастазов разных локализаций имеет место в 50 % наблюдений. Полученные результаты могут быть использованы с целью селекции кандидатов для хирургического удаления остаточных опухолей у этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** несеминозная герминогенная опухоль яичка, положительный опухолевый маркер, гистологическое строение резидуальных опухолевых масс

**Для цитирования:** Волкова М.И., Аракелян Г.А., Климов А.В. и др. Структура резидуальных метастазов у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию. Онкоурология 2022;18(1):112–20. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-112-120.

## Structure of residual metastases in patients with advanced testicular non-seminomatous germ cell tumors and incomplete serological and radiological response to chemotherapy

M.I. Volkova<sup>1,2</sup>, G.A. Arakelyan<sup>1,3</sup>, A.V. Klimov<sup>1</sup>, I.A. Fainstein<sup>1</sup>, Yu.S. Sergeev<sup>1</sup>, M.Yu. Fedyanin<sup>1</sup>, A.A. Rumyantsev<sup>1</sup>, A.A. Tryakin<sup>1</sup>, A.S. Tyulyandin<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, I.S. Siilidi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

**Contacts:** Mariya Igorevna Volkova [mivolkova@rambler.ru](mailto:mivolkova@rambler.ru)

**Objective:** to analyze histological structure and identify predictors of detecting malignant non-seminoma in residual tumor masses obtained from patients with testicular non-seminomatous germ cell tumors (TNSGCTs) who had not achieved complete serological and radiological response to chemotherapy (CT).

**Materials and methods.** This study included 96 out of 703 patients with TNSGCTs (13.7 %) operated on in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The inclusion criteria were as follows: verified advanced TNSGCT, elevated levels of alpha-fetoprotein and/or chorionic gonadotropin at the moment of CT initiation, at least 3 completed courses of first-line or second-line platinum-based CT, residual tumor foci after CT visualized with radiological methods, alpha-fetoprotein >7.29 IU/mL or chorionic gonadotropin >5 mIU/mL 3 weeks after the initiation of the last CT course, and surgery after CT. Histological examination of the primary tumors demonstrated that they contained elements of seminoma ( $n = 14$ ; 14.6 %), teratoma ( $n = 29$ ; 30.2 %), choriocarcinoma in ( $n = 23$ ; 23.9 %), embryonal carcinoma ( $n = 45$ ; 46.9 %), and yolk sac ( $n = 18$ ; 18.8 %). All study participants received first-line CT; 58 of them (60.4 %) also received second-line CT. All patients underwent surgery after CT, including retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) ( $n = 96$ ; 100 %) and excision of extra-retroperitoneal lesions ( $n = 8$ ; 8.3 %).

**Results.** Histological examination of excised retroperitoneal masses showed that they contained areas of necrosis and fibrosis ( $n = 25$ ; 26.0 %), teratoma ( $n = 29$ ; 30.2 %), and viable malignant non-seminoma ( $n = 42$ ; 43.8 %). There was a strong positive correlation between the existence of residual malignant non-seminomatous components in retroperitoneal masses and presence of choriocarcinoma ( $r = 0.300$ ;  $p = 0.004$ ), as well as the absence of embryonal carcinoma in the primary tumor ( $r = -0.300$ ;  $p = 0.004$ ), invasion of retroperitoneal metastases into major vessels and/or adjacent organs ( $r = 0.243$ ;  $p = 0.017$ ), and second-line CT prior to RPLND ( $r = 0.413$ ;  $p < 0.0001$ ). Patients having  $\geq 3$  risk factors were significantly more likely to have residual malignant non-seminoma in retroperitoneal masses than patients who had 0–2 risk factors (73.5 % vs 27.3 %;  $p < 0.0001$ ). Excised residual extra-retroperitoneal masses contained areas of necrosis and fibrosis ( $n = 3$ ; 37.5 %), teratoma ( $n = 1$ ; 12.5 %), and malignant non-seminoma ( $n = 4$ ; 62.5 %). Concordant structure of retroperitoneal and extra-retroperitoneal lesions was observed in 4 patients (50.0 %).

**Conclusion.** Malignant non-seminomas were detected in 43.8 % of retroperitoneal and 62.5 % of extra-retroperitoneal residual tumors removed after CT in patients with advanced TNSGCTs and incomplete serological and radiological response. Discordant structure of metastases at different locations was observed in 50 % of patients. Our finding can be used to select candidates for surgical excision of residual tumors among these patients.

**Key words:** testicular non-seminoma germ cell tumor, positive tumor marker, histological structure of residual tumor masses

**For citation:** Volkova M.I., Arakelyan G.A., Klimov A.V. et al. Structure of residual metastases in patients with advanced testicular non-seminomatous germ cell tumors and incomplete serological and radiological response to chemotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):112–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-112-120.

У больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка (НГОЯ) с нормализовавшимися опухолевыми маркерами и неполным радиологическим ответом на индукционную химиотерапию (ХТ)

частота выявления элементов злокачественной несеминомы в остаточных опухолевых массах составляет около 10 % [1]. Среди пациентов, оперированных после ХТ 2-й линии, этот показатель возрастает до 50 % [2].

Теоретически у больных с неполным серологическим ответом на ХТ ожидаемая частота злокачественных несемином в резидуальных метастазах должна составлять 100 %. Однако, по данным немногочисленных исследований, даже при положительных опухолевых маркерах, сохранившихся после ХТ, у 6–28 % больных остаточные опухоли некротизированы, а у 7–27 % пациентов имеют строение тератомы [3–11].

Наше ретроспективное исследование направлено на изучение гистологического строения и поиск предикторов выявления злокачественной несеминомы в остаточных забрюшинных и экстраретроперитонеальных опухолевых массах, удаленных у пациентов с распространенными НГОЯ, не достигших полного серологического и радиологического ответа на ХТ.

### Материалы и методы

В исследование ретроспективно отобраны данные 96 больных распространенными НГОЯ, подвергнутых хирургическому удалению остаточных опухолевых масс при сохранении положительных уровней опухолевых маркеров после ХТ.

Медиана возраста пациентов — 27 (15–57) лет. У всех больных диагностированы распространенные НГОЯ. Детальная информация об исходных характеристиках опухолевого процесса оказалась недоступна приблизительно в трети наблюдений. Большинство пациентов имели метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (93,7 %), только у 6,3 % больных с первичными клинически локализованными герминогенными опухолями яичка диссеминация опухолевого процесса была зарегистрирована в процессе динамического лечения после орхфуникулэктомии. В 29,2 % случаев на момент диагноза были выявлены отдаленные метастазы, в том числе локализующиеся более чем в одном органе — у 7,3 % пациентов. Повышение уровней сывороточных опухолевых маркеров, соответствующее категориям S2–3, имело место в 58 % наблюдений. Более половины больных были классифицированы в группы промежуточного (41 %) и неблагоприятного (17 %) прогноза IGCCCG (табл. 1).

Всем 96 больным была выполнена орхфуникулэктомия (в 5 (5,2 %) случаях — после завершения ХТ). Гистологическое строение первичной опухоли известно у 91 (95,8 %) пациента. Чистая семинома верифицирована в 5 (5,2 %), несеминома — в 74 (77,2 %), смешанные опухоли, содержащие семинозные и несеминозные компоненты, — в 10 (10,3 %), некроз, индуцированный ХТ, — в 2 (2,1 %) случаях. Среди несеминозных опухолей только тератома была выявлена у 11 (11,5 %) больных, у 63 (65,7 %) пациентов имели место злокачественные несеминомы, представленные одним (43 (44,8 %)) или комбинацией нескольких гистологических вариантов (20 (20,9 %)) (табл. 2).

Все 96 пациентов, включенных в исследование, получали ХТ 1-й линии, включавшую цисплатин. Ни у одного

из 96 больных не было зарегистрировано нормализации уровней альфа-фетопротеина (АФП) и/или хорионического гонадотропина (ХГ) после индукции. В 58 (60,4 %) случаях проводилась ХТ 2-й линии. После завершения ХТ у 87 (90,6 %) пациентов имел место неполный маркерный и радиологический ответ, в 9 (9,4 %) случаях зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса с сохранением положительных уровней опухолевых маркеров.

Детальная информация о динамике концентраций опухолевых маркеров была доступна у 26 (27,1 %) больных: снижение уровней АФП и ХГ было зарегистрировано у 22 (22,8 %), стабилизация — у 1 (1,1 %), рост — у 3 (3,2 %) пациентов. Средняя предоперационная концентрация АФП в группе составила 117,4 (1,2–1122,0) МЕ/мл, ХГ — 615,6 (0–13770) мМЕ/мл, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 401,7 (178–906) ЕД/л. Изолированное повышение уровня ХГ имело место у 2 (2,1 %), АФП — у 16 (16,7 %), ХГ и АФП — у 8 (8,3 %) больных; детализированные данные недоступны в 70 (72,3 %) наблюдениях.

У всех пациентов сохранялись радиологически определяемые забрюшинные опухоли после завершения ХТ. Одна локализация остаточных опухолей имела место у 77 (80,2 %), более 1 — у 19 (19,8 %) (2 — у 14 (14,5 %), 3 — у 4 (4,2 %), 4 — у 1 (1,1 %)) больных. У всех 96 (100 %) пациентов определялись резидуальные ретроперитонеальные, у 21 (21,9 %) — экстраретроперитонеальные опухолевые очаги (висцеральные — у 10 (10,4 %), в нерегионарных лимфатических узлах — у 10 (10,4 %), местный рецидив в области культи семенного канатика — у 1 (1,1 %)) пациента). На фоне проводимого лечения динамика размеров ретроперитонеальных метастазов была зарегистрирована у 63 (65,6 %) пациентов. Уменьшение опухолевых очагов отмечено в 46 (47,9 %) случаях, у 7 (7,3 %) пациентов имела место стабилизация, у 10 (10,4 %) — увеличение размеров забрюшинной опухоли. Медиана предоперационных размеров резидуальных очагов составила 69,8 (13–220) мм. В 28 (29,1 %) случаях забрюшинные метастазы врастали в смежные структуры (в магистральные сосуды или их ветви первого порядка — 27 (28,1 %), в смежные органы — 9 (9,4 %)).

Всем больным после завершения ХТ выполнено хирургическое удаление резидуальных опухолевых очагов: из забрюшинного пространства — 96 (100 %), экстраретроперитонеальных — 8 (8,3 %) (надключичных лимфатических узлов — 3, медиастинальных лимфатических узлов — 1, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов — 1, узлов из легких — 2, из печени — 1).

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводили при использовании

Таблица 1. Характеристика больных

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	n	%
Категория Т: T stage:		
pT1	17	17,7
pT2	19	19,8
pT3	6	6,3
pT4	3	3,1
Tx	51	53,1
Категория N: N stage:		
N0	6	6,3
N1	7	7,3
N2	14	14,6
N3	51	53,1
N+, без уточнений N+, unspecified	18	18,7
Категория M: M stage:		
M0	57	59,3
M1	28	29,2
Mx	11	11,5
Повышение концентрации в сыворотке крови до ОФЭ: Increased serum markers prior to RIO:		
только АФП AFP only	13	13,5
только ХГ CG only	4	4,2
АФП и ХГ AFP and CG	50	52,1
нет none	2	2,1
нет данных no data	27	28,1
Категория S: S stage:		
S0	0	0
S1	11	11,5
S2	41	42,7
S3	17	17,7
Sx	27	28,1
Группа прогноза IGCCCG: IGCCCG prognosis:		
благоприятный good	11	11,5
промежуточный intermediate	41	42,7
неблагоприятный poor	17	17,7
не может быть определен cannot be assessed	27	28,1
Количество линий химиотерапии: Number of chemotherapy lines:		
1	96	100
2	58	60,4

Характеристика Characteristic	n	%
Динамика концентраций опухолевых маркеров: Dynamics of tumor markers:		
снижение decrease	22	22,8
стабилизация stabilization	1	1,1
рост increase	3	3,2
оценка невозможна cannot be assessed	70	72,9
Сохранение повышенных уровней маркеров: Persistently increased markers:		
ХГ CG	2	2,1
АФП AFP	16	16,7
ХГ и АФП CG and AFP	8	8,3
оценка невозможна cannot be assessed	70	72,9
Динамика размеров опухолевых узлов: Dynamics of the size of tumor nodes:		
уменьшение decrease	46	47,9
стабилизация stabilization	7	7,3
рост increase	10	10,4
оценка невозможна cannot be assessed	29	34,4
Забрюшинные метастазы инвазируют окружающие структуры: Retroperitoneal metastases invade adjacent structures:		
да yes	28	29,1
нет no	68	70,9
Экстраретроперитонеальные метастазы до операции: Extra-retroperitoneal metastases before surgery:		
да yes	21	21,9
нет no	75	78,1

**Примечание.** ОФЭ – орхифуникулэктомия; АФП – альфа-фетопропротеин; ХГ – хорионический гонадотропин; IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

**Note.** RIO – radical inguinal orchidectomy; AFP – alpha-fetoprotein; CG – chorionic gonadotropin; IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group.



Таблица 2. Гистологическое строение опухоли яичка

Table 2. Histological structure of testicular tumors

Гистологическое строение опухоли яичка Histological structure of testicular tumor	n	%
Только семинома Seminoma only	5	5,2
Только несеминома: Non-seminoma only:	74	77,2
только тератома: teratoma only:	11	11,5
зрелая тератома mature teratoma	9	9,4
незрелая тератома immature teratoma	2	2,1
только хориокарцинома choriocarcinoma only	18	18,8
только эмбриональный рак embryonal carcinoma only	20	20,8
только опухоль желточного мешка yolk sac tumor only	5	5,2
смешанная несеминозная опухоль: mixed non-seminomatous tumors:	20	20,9
тератома, эмбриональный рак teratoma, embryonal carcinoma	8	8,4
тератома, опухоль желточного мешка teratoma, yolk sac tumor	2	2,1
тератома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка teratoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumor	5	5,2
тератома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка, хориокарцинома teratoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma	2	2,1
тератома, эмбриональный рак, хориокарцинома teratoma, embryonal carcinoma, choriocarcinoma	1	1,0
тератома, эмбриональный рак, хориокарцинома teratoma, embryonal carcinoma, choriocarcinoma	2	2,1
эмбриональный рак, опухоль желточного мешка embryonal carcinoma, yolk sac tumor		
Смешанная опухоль, семинома и несеминома: Mixed tumor (seminoma + non-seminoma):	10	10,3
семинома, тератома seminoma, teratoma	3	3,1
семинома, тератома, опухоль желточного мешка seminoma, teratoma, yolk sac tumor	1	1,0
семинома, тератома, эмбриональный рак seminoma, teratoma, embryonal carcinoma	2	2,1
семинома, эмбриональный рак seminoma, embryonal carcinoma	2	2,1
семинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка seminoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumor	1	1,0
семинома, эмбриональный рак, хориокарцинома seminoma, embryonal carcinoma, choriocarcinoma	1	1,0
Некроз Necrosis	2	2,1
Не известно Unknown	5	5,2

блока программ IBM SPSS Statistics 19.0 для Windows. Взаимосвязь признаков оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) и проводили оценку его значимости. Для сравнения качественных параметров использовали  $\chi^2$  с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Гистологически герминогенную опухоль не удалось выявить в 25 (26,0 %) образцах тканей, удаленных во время забрюшинной лимфаденэктомии. У 71 (74,0 %) больного операционные препараты содержали элементы герминогенной опухоли (тератомы — 29 (30,2 %), жизнеспособной злокачественной несеминомы — 42 (43,8 %)).

Проведен анализ корреляции гистологического строения резидуальной забрюшинной опухоли с категориями T, N, M, S, группой прогноза IGCCCG, строением первичной опухоли, уровнями и динамикой концентраций опухолевых маркеров в процессе ХТ, дооперационными размерами, динамикой диаметра забрюшинных опухолей в процессе ХТ и их синтопией, количеством линий дооперационной ХТ, а также наличием экстраретроперитонеальных опухолевых очагов перед операцией. Выявлена сильная прямая взаимосвязь между сохранением злокачественных несеминозных компонентов в резидуальной забрюшинной опухоли и наличием хориокарциномы ( $r = 0,300$ ;  $p = 0,004$ ), а также отсутствием эмбрионального рака в первичной опухоли ( $r = -0,300$ ;  $p = 0,004$ ), вращением забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы ( $r = 0,243$ ;  $p = 0,017$ ) и проведением ХТ 2-й линии ( $r = 0,413$ ;  $p < 0,0001$ ).

У 89 больных с известными значениями всех выделенных в корреляционном анализе неблагоприятных прогностических признаков выявлено достоверное увеличение частоты сохранения злокачественной несеминомы в остаточных забрюшинных массах с 27,3 % при наличии 0–2 факторов риска до 73,5 % при  $\geq 3$  факторов риска ( $p < 0,0001$ ) (табл. 3).

Удаленные экстраретроперитонеальные резидуальные массы были представлены фиброзом и некрозом в 3 (37,5 %), тератомой — в 1 (12,5 %), злокачественной несеминомой — в 4 (62,5 %) случаях. У больного, подвергнутого удалению очагов 2 локализаций, оба метастаза были некротизированы. В связи с малым количеством наблюдений анализ факторов прогноза строения экстраретроперитонеальных опухолевых масс не проводился.

Конкордантное строение забрюшинных и экстраретроперитонеальных очагов имело место у 4 (50,0 %) больных (некроз — у 1, тератома — у 1, злокачественная несеминома — у 2). В 4 случаях метастазы разных локализаций имели различающуюся морфологическую структуру: во всех наблюдениях в забрюшинных массах

**Таблица 3.** Строение остаточных забрюшинных масс в зависимости от количества факторов риска, выделенных в корреляционном анализе  
**Table 3.** Structure of residual retroperitoneal masses depending on the number of risk factors identified in the correlation analysis

Злокачественная несеминома в остаточной опухоли Malignant non-seminoma in the residual tumor	0–2 фактора риска, n (%) 0–2 risk factors, n (%)	3–4 фактора риска, n (%) 3–4 risk factors, n (%)	Всего Total
Нет No	40 (72,7)	9 (26,5)	49 (55,1)
Есть Yes	15 (27,3)	25 (73,5)	40 (44,9)
Всего Total	55 (100)	34 (100)	89 (100)

**Примечание.** Разница частот между группами достоверна,  $p < 0,0001$ . Факторы риска, включенные в анализ: есть хориокарцинома в опухоли яичка; нет эмбрионального рака в опухоли яичка; забрюшинные метастазы врастают в магистральные сосуды и/или окружающие органы; проводилась химиотерапия 2-й линии.

**Note.** The frequency difference between the groups is significant,  $p < 0.0001$ . Risk factors included in the analysis: presence of choriocarcinoma in the testicular tumor; absence of embryonal carcinoma in the testicular tumor; retroperitoneal metastases invade major vessels and/or adjacent organs; previous second-line chemotherapy.

была верифицирована тератома, при этом у 2 пациентов в нерегионарных лимфатических узлах выявлен некроз, а у 2 — злокачественная несеминома.

### Обсуждение

Морфологически НГОЯ могут быть представлены клетками злокачественной несеминомы (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома) и тератомой, при этом около 50 % опухолей содержит более одного типа клеток. Каждый клеточный элемент, представленный в новообразовании яичка, способен к метастазированию. Характерной локализацией метастазов НГОЯ являются забрюшинные лимфатические узлы, реже поражаются нерегионарные группы лимфатических узлов (внутригрудные, надключичные, шейные) и паренхиматозные органы (легкие, печень). Более чем в 90 % случаев метастазы имеют гистологическое строение, идентичное первичной опухоли [12].

Элементы НГОЯ способны продуцировать опухолевые маркеры, АФП, ХГ и ЛДГ. Источником АФП у больных НГОЯ являются элементы опухоли желточного мешка, ХГ — клетки хориокарциномы и гигантские клетки синцитиотрофобласта. Тератома не вырабатывает ни АФП, ни ХГ. ЛДГ, уровень которой может повышаться при различных герминогенных опухолях, обладает низкой специфичностью при раке яичка, поэтому концентрация этого маркера используется в основном для прогнозирования течения заболевания. А вот определение сывороточных уровней АФП и ХГ в течение многих лет остается необходимым компонентом диагностики НГОЯ, оценки прогноза течения заболевания, мониторинга эффективности лечения и осуществления наблюдения за излеченными пациентами [13].

Стандартным подходом к лечению распространенных НГОЯ является проведение индукционной ХТ,

основанной на цисплатине, с последующим удалением остаточных опухолевых масс у пациентов с нормализовавшимися опухолевыми маркерами. Сохранившиеся после ХТ 1-й линии опухолевые массы морфологически могут быть представлены некрозом или фиброзом, тератомой, герминогенной карциномой или негерминогенными злокачественными опухолями (злокачественная трансформация тератомы). Удаление тератомы является лечебной процедурой в связи с химиорезистентностью данного гистологического варианта НГОЯ. Хирургическое вмешательство при злокачественной несеминоме и негерминогенной опухоли играет как лечебную, так и диагностическую роль, так как морфологическое исследование остаточных опухолевых масс позволяет сформулировать показания к послеоперационному назначению ХТ. Сохранение жизнеспособной карциномы является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости [14].

Персистирующую эскалацию сывороточных опухолевых маркеров после ХТ принято считать противопоказанием к оперативному вмешательству, так как неполный серологический ответ на стандартную индукционную терапию свидетельствует о сохранении жизнеспособной злокачественной несеминомы, ассоциированной с низкой вероятностью излечения путем локального воздействия на радиологически определяемые остаточные опухолевые массы. Больные с неполным маркерным эффектом, как правило, получают спасительную ХТ. Однако позитивный опыт нескольких клиник позволяет предположить, что хирургическое удаление резидуальных очагов может привести к излечению некоторых пациентов с сохранением положительных опухолевых маркеров после ХТ [3–11].

Несмотря на сохранение повышенной концентрации АФП и/или ХГ, в популяции пациентов с неполным серологическим эффектом ХТ частота выявления зло-

качественной несеминомы не достигает 100 % и, по разным данным, колеблется от 40 до 80 % [3–11]. В нашей серии наблюдений частота жизнеспособных клеток злокачественной опухоли оказалась достаточно низкой и составила 43,8 %. У 30,2 % больных остаточные массы были представлены тератомой, а в 26,0 % случаев — фиброзом и некрозом. Наиболее резонным объяснением отсутствия жизнеспособной злокачественной несеминомы при повышенных концентрациях опухолевых маркеров является недостаточно тщательное гистологическое исследование, не обнаружившее элементов рака в удаленном материале. Тем не менее альтернативной гипотезой являются высокий уровень маркеров перед началом индукционной ХТ и отсутствие нормализации АФП и/или ХГ после окончания системного лечения при адекватной скорости их снижения; ложноположительный результат оценки уровня ХГ, обусловленный употреблением марихуаны или за счет перекрестной реакции с ЛДГ; ложноположительный тест на АФП может иметь место при печеночной дисфункции. Оригинальное объяснение повышения маркеров у пациентов с тератомой в удаленных препаратах предложили A. Van der Gaast и соавт., S.D. Beck и соавт. [15, 16]. По мнению исследователей, «утечка» жидкости, содержащей АФП, из кистозных компонентов тератомы после ХТ может обуславливать предоперационное повышение уровня данного маркера в сыворотке крови.

К сожалению, информация о динамике сывороточных маркеров в процессе ХТ отсутствует у 72,9 % пациентов, вошедших в нашу серию наблюдений, что является отражением неприемлемой рутинной практики оценки эффекта лечения больных НГОЯ без определения концентраций АФП, ХГ и ЛДГ в лечебных учреждениях, в которых проводилась противоопухолевая терапия этим больным. Мы полагаем, что данный факт с высокой степенью вероятности повлиял на результаты анализа признаков, связанных с гистологическим строением остаточных опухолей. По нашим данным, факторами риска сохранения рака в опухолевых массах являются наличие хориокарциномы и отсутствие эмбрионального рака в опухоли яичка, вращение забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и соседние органы, а также проведение ХТ 2-й линии. Наши находки отчасти подтверждаются данными других авторов. В крупной ( $n = 114$ ) серии

наблюдений S.D. Beck и соавт. факторами риска наличия злокачественной несеминомы оказались стабильные или растущие уровни опухолевых маркеров,  $XG \geq 100$  мМЕ/мл и проведение ХТ 2-й линии [10].

Экстраретроперитонеальные метастазы были удалены 8 нашим пациентам, включая 1 больного с 2 очагами различных локализаций. Резидуальные массы, располагавшиеся за пределами забрюшинного пространства, в большинстве препаратов были представлены несеминомой (злокачественной — в 62,5 %, тератомой — в 12,5 %); некроз и фиброз были выявлены у 3 (37,5 %) пациентов. У больного, подвергнутого удалению очагов 2 локализаций, оба метастаза были некротизированы. Строение забрюшинных и экстраретроперитонеальных метастазов различалось в 50 % наблюдений. Это не противоречит результатам, полученным у больных, оперированных после нормализации опухолевых маркеров, согласно которым дискордантное строение метастазов, удаленных из разных анатомических зон, имеет место в 30 % случаев [17]. Различие строения метастазов разных локализаций у пациентов с неполным маркерным ответом на ХТ свидетельствует о необходимости удаления всех определяемых резидуальных опухолевых очагов при наличии технической возможности.

Таким образом, в нашей серии наблюдений остаточные опухолевые массы в забрюшинном пространстве были некротизированы у 26 %, экстраретроперитонеальные очаги — у 37,5 % пациентов и были представлены тератомой в 30,2 и 12,5 % случаев соответственно. Резистентная злокачественная несеминома верифицирована только в 43,8 % образцов резидуальных забрюшинных масс и в 62,5 % препаратов экстраретроперитонеальных опухолей. Риск выявления жизнеспособных клеток рака в забрюшинных метастазах возрастал у больных, перенесших ХТ 2-й линии, с наличием хориокарциномы и отсутствием эмбрионального рака в опухоли яичка, а также инвазивным характером роста забрюшинных метастазов. Вероятность сохранения злокачественной несеминомы возрастала с 27,3 % при наличии 0–2 факторов риска до 73,5 % при  $\geq 3$  факторов риска. На наш взгляд, полученные результаты могут быть использованы с целью селекции кандидатов для хирургического удаления остаточных опухолей среди больных распространенными НГОЯ с неполным радиологическим и маркерным ответом на ХТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Steyerberg E.W., Keizer H.J., Fossa S.D. et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1177–87. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.5.1177.
2. Eggener S.E., Carver B.S., Loeb S. et al. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer* 2007;109(3):528–35. DOI: 10.1002/cncr.22440.
3. Wood D.P.Jr, Herr H.W., Motzer R.J. et al. Surgical resection of solitary metastases

- after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* 1992;70(9):2354–7. DOI: 10.1002/1097-0142(19921101)70:9<2354::aid-cnrcr2820700924>3.0.co;2-u.
4. Murphy B.R., Breeden E.S., Donohue J.P. et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11(2):324–9. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.2.324.
5. Eastham J.A., Wilson T.G., Russell C. et al. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology* 1994;43(1):74–80. DOI: 10.1016/s0090-4295(94)80269-6.
6. Coogan C.L., Foster R.S., Rowland R.G. et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997;50(6):957–62. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00458-5.
7. Ravi R., Ong J., Oliver R.T. et al. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Urol* 1998;81(6):884–8. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00346.x.
8. Albers P., Ganz A., Hannig E. et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* 2000;164(2):381–4.
9. Habuchi T., Kamoto T., Hara I. et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer* 2003;98(8):1635–42. DOI: 10.1002/cncr.11711.
10. Beck S.D., Foster R.S., Bihrl R. et al. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6149–56. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.684.
11. Ong T.A., Winkler M.H., Savage P.M. et al. Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with elevated tumour markers: indications, histopathology and outcome. *BJU Int* 2008;102(2):198–202. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07533.x.
12. Steiner H., Berg B., Stöhr B. et al. Prediction of retroperitoneal histology in metastatic nonseminomatous testicular cancer patients after chemotherapy based on clinical and radiological parameters. *Curr Urol* 2010;4:142–51. DOI: 10.1159/000253441.
13. Dieckmann K.P., Simonsen-Richter H., Kulejewski M. et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int* 2019;2019:5030349. DOI: 10.1155/2019/5030349.
14. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Буланов А.А. и др. Лечение больных несеминомами герминогенными опухолями неблагоприятной прогностической группы с большой распространенностью опухолевого процесса. *Злокачественные опухоли* 2017;(3):23–9. [Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Bulanov A.A. et al. Treatment of patients with poor risk nonseminomatous germ cell tumors at advanced stages. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumours* 2017;(3):23–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-3-23-29.
15. Van der Gaast A., Hoekstra J.W., Croles J.J. et al. Elevated serum tumor markers in patients with testicular cancer after induction chemotherapy due to a reservoir of markers in cystic differentiated mature teratoma. *J Urol* 1991;145(4):829–31. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38465-3.
16. Beck S.D., Patel M.I., Sheinfeld J. Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* 2004;171(1):168–71. DOI: 10.1097/01.ju.0000099714.16082.78.
17. Hartmann J.T., Candelaria M., Kuczyk M.A. et al. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997;33(6):843–7. DOI: 10.1016/s0959-8049(96)00517-5.

#### Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, сбор материала, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Г.А. Аракелян: сбор материала, получение данных для анализа, написание текста рукописи;

А.В. Климов, И.А. Файнштейн, Ю.С. Сергеев, А.А. Румянцев, А.А. Трякин, А.С. Тюляндин: сбор материала;

М.Ю. Федянин: сбор материала, написание текста статьи;

В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди: сбор материала, анализ данных.

#### Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, collection of material, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

G.A. Arakelyan: collection of material, obtaining data for analysis, article writing;

A.V. Klimov, I.A. Fainstein, Yu.S. Sergeev, A.A. Rumyantsev, A.A. Tryakin, A.S. Tyulyandin: collection of material;

M.Yu. Fedyanin: collection of material, article writing;

V.B. Matveev, I.S. Stilidi: collection of material, analysis of data.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Г.А. Аракелян / G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>

А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>

И.А. Файнштейн / I.A. Fainstein: <https://orcid.org/0000-0002-1647-9234>

Ю.С. Сергеев / Yu.S. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-9849-2458>

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

А.С. Тюляндин / A.S. Tyulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>



**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

**Статья поступила:** 07.09.2021. **Принята к публикации:** 10.03.2022.  
**Article submitted:** 07.09.2021. **Accepted for publication:** 10.03.2022.