

Диагностика и лечение метакронного рака яичек. Клинический случай

А.С. Калпинский, Е.В. Прядилова, А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев
МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalrseev@mail.ru

Частота встречаемости билатерального рака яичек составляет 5 % общей когорты больных. Синхронный рак яичек выявляют в 1–2 % и метакронный рак – в 3 % случаев. Стандартом лечения больных раком яичка является орхифуниктуэктомия, а синхронного или метакронного рака – органосохраняющее лечение, резекция яичка.

В статье представлен клинический случай первично-множественного метакронного рака яичек. Пациенту 24 лет в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнили хирургическое лечение (орхифуниктуэктомия) и 4 курса полихимиотерапии по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, карбоплатин) по поводу эмбрионального рака левого яичка. При динамическом контрольном обследовании через 55 мес диагностировали опухоль единственного правого яичка, размером 9 мм, по поводу чего выполнили резекцию единственного правого яичка. Гистологическое заключение: эмбриональный рак, с единичными структурами незрелой тератомы. По данным контрольного обследования через 22 мес выявлен рецидив заболевания, по поводу чего выполнили орхифуниктуэктомию единственного правого яичка, с последующим назначением заместительной гормональной терапии. Время наблюдения составило 80 мес, рецидива заболевания в настоящее время нет.

Ключевые слова: рак яичка, билатеральный рак яичек, тестикулярная интраэпителиальная неоплазия, герминогенные опухоли яичка, орхифуниктуэктомия, резекция яичка, биопсия яичка, гормональная заместительная терапия

Diagnosis and treatment of metachronous testicular cancer: a clinical case

A.S. Kalpinsky, E.V. Prydilova, A.D. Kaprin, B.Ya. Alekseev
P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

The incidence of bilateral testicular cancer is 5% in the total cohort of patients. Synchronous and metachronous testicular cancers are detected in 1–2 and 3% of cases, respectively. The standard treatment for testicular cancer is orchifuniculectomy and that for synchronous or metachronous cancer is organ-saving treatment, testectomy.

The paper describes a clinical case of multiple primary metachronous testicular cancer. A 24-year-old patient underwent surgery (orchifuniculectomy) and received 4 courses of BEP polychemotherapy for embryonal carcinoma of the left testicle at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. After 55 months, a dynamic control examination diagnosed a 9-mm tumor in his single right testis that was thereafter resected. Its histological examination revealed embryonal carcinoma with solitary structures in the immature teratoma. Following 22 months, a control examination showed a recurrence of the disease, for which orchifuniculectomy of the single right testis, followed by hormone replacement therapy, was performed. The follow-up period was 80 months; no recurrence is now observed.

Key words: testicular cancer, bilateral testicular cancer, testicular intraepithelial neoplasia, germ-cell testicular tumors, orchifuniculectomy, testectomy, testicular biopsy, hormone replacement therapy

Рак яичка (РЯ) является редкой злокачественной опухолью и наиболее часто встречающейся опухолью молодых мужчин в возрасте 20–40 лет. В структуре общей онкологической заболеваемости РЯ составляет от 1 до 1,5 % среди мужчин и 5 % всех опухолей уrogenитального тракта [1–3]. Билатеральный РЯ относится к крайне редко встречающейся патологии. По данным мировой литературы, билатеральный РЯ встречается у 5 % мужчин с первичным герминогенным РЯ, из которых синхронный РЯ диагностируют у 1–2 % мужчин, метакронный рак – у 3 % мужчин. Из всех пациентов с односторонним РЯ примерно у 5 % пациентов в контралатеральном яичке выявляют тестикулярную интраэпителиальную неоплазию (ТИН), которая с течением времени приводит к РЯ [4, 5].

Подавляющее большинство опухолей яичка имеет герминогенное происхождение (90–95 % случаев), опухоли стромы полового тяжа встречаются в 5–10 % случаев. В период с 1978 по 1999 г. в Онкологическом центре Техасского университета им. М.Д. Anderson провели исследование 2431 пациента с первичной герминогенной опухолью яичка. Все пациенты были разделены на 2 группы по гистологическому варианту первичной опухоли: семинома и несеминомные герминогенные опухоли. У 24 (1 %) пациентов выявили билатеральную герминогенную опухоль. У 20 из 24 пациентов диагностировали метакронный рак и у 4 – синхронный РЯ. У 14 (70 %) из 20 пациентов с метакронным РЯ вторую опухоль выявили в течение

5 лет, у 6 (30 %) — в течение 10–15 лет. Медиана наблюдения после выявления второй опухоли составила 43,5 (7–245) мес. Показатель заболеваемости составил 1,8 % (14 из 776 пациентов) у пациентов с семиномой и 0,6 % (10 из 1655 пациентов) у пациентов с несеминной герминогенной опухолью. Пациенты с гистологическим вариантом семиномы, возраст которых был менее 30 лет на момент выявления первичной опухоли, имели более высокий риск развития второй опухоли по сравнению с мужчинами старшего возраста [6].

К факторам риска развития метакронного РЯ также относят крипторхизм или травму яичка в анамнезе, контралатеральную опухоль в анамнезе или ТИН (карцинома *in situ*), снижение сперматогенеза и гипотрофию яичка (атрофия), бесплодие в анамнезе [7, 8]. В Венгрии в Национальном институте онкологии проведено ретроспективное исследование 2386 пациентов с первичным РЯ, диагностированным в период с 11/1988 по 11/1998 г. Авторы изучали факторы, которые могли способствовать развитию билатеральной опухоли яичка. Частота больных синхронным РЯ составила 0,8 % (19 из 2386 пациентов). У 8 пациентов диагностирована клиническая стадия IA, у 5 пациентов — IB, у 1 пациента — IIA, у 2 — IIB, у 1 — IIIA и у 2 пациентов — IIIB. Медиана наблюдения составила 93 мес, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 84 %. Частота встречаемости пациентов с метакронным РЯ (средний возраст 28 и 35 лет для пациентов с первой и со второй опухолью соответственно) составила 2,2 % (53 из 2386 пациентов), а медиана наблюдения до развития второй опухоли составила 76 (18–203) мес. Установлены клинические стадии при первой опухоли: у 14 пациентов — IA, у 21 — IB, у 15 — IIA, у 2 — IIB, у 1 — IIIA и у 26 пациентов — IA, у 16 — IB, у 3 — IIA, у 1 — IIB, у 7 — IIIB при второй. Медиана наблюдения составила 42 мес, 5-летняя ОВ — 93 %. У 13 пациентов с диагнозом метакронного РЯ выявлены 2 семейных случая РЯ, 5 случаев крипторхизма в анамнезе, 7 случаев тестикулярной атрофии и в 1 случае — азооспермия. Семиному, как вторую опухоль, диагностировали в старшей возрастной группе (средний возраст 38 лет, диапазон 25–49 лет), несеминные герминогенные опухоли (в среднем 32 года, диапазон 21–51 год, $p < 0,045$). Интервал до появления метакронного РЯ зависит от гистологии опухоли: в случае семиномы интервал был больше, чем при несеминном варианте (среднее время: 121 мес против 50 мес, $p = 0,002$) [9].

Появление симптомов или повышение опухолевых маркеров может указывать на развитие рака в оставшемся яичке. Диагностика метакронного РЯ такая же, как и первичного РЯ, она включает физикальное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) яичка, забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) и органов брюшной полости, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) забрюшинного пространства, органов брюшной полости и легких, биопсию единственного яичка,

оценку уровня опухолевых маркеров: 1) α -фетопротеин (АФП, продуцируется клетками желточного мешка); 2) β -хорионический гонадотропин (β -ХГЧ, экспрессируется трофобластом); 3) лактатдегидрогеназа (ЛДГ, маркер тканевой деструкции). Нормальный уровень маркеров не исключает диагноза РЯ.

Для больных с метакронным РЯ применяют 2 варианта хирургического лечения — резекция яичка и орхифунгулектомия. Критериями отбора группы больных для выполнения резекции яичка являются: небольшой объем опухолевого образования, < 30 % (не более 2 см), расположение опухоли далеко от сосудов яичка, нормальный уровень тестостерона, единственное яичко, желание пациента иметь детей. L. Weissbach подробно описал технику выполнения органосохраняющего хирургического лечения, она состоит из резекции яичка под контролем УЗИ и доплерографии, холодной ишемии и шестипольной биопсии прилегающих участков паренхимы для исключения ТИН [10]. По данным исследования A. Heidenreich, в 82 % случаях диагностировали ТИН, которая окружала основную опухоль. Если в 1 из 6 биоптатов определяется ТИН и пациент не желает иметь детей, необходимо проведение лучевой терапии (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр. ЛТ приводит к полному угнетению сперматогенеза, но не к андрогенной депривации.

A. Heidenreich и соавт. провели исследование органосохраняющего хирургического лечения 73 пациентов с двусторонней герминогенной опухолью яичка или раком единственного яичка после орхифунгулектомии. Резекцию опухоли выполнили 73 пациентам, из которых у 52 был метакронный и у 17 пациентов — синхронный РЯ, у 4 пациентов — герминогенный рак единственного яичка. Гистологические варианты резецированной опухоли: семинома — у 42 (57,5 %) пациентов, эмбриональный рак — у 14, зрелая тератома — у 11 (15,1 %), смешанные и комбинированные герминогенные опухоли — у 6 (8,2 %) пациентов. Диаметр опухоли составил 15 (от 5 до 30) мм. У 82 % пациентов выявили ТИН, после хирургического лечения им провели ЛТ с СОД 18 Гр. Медиана наблюдения составила 91 (3–191) мес. У 72 (98,2 %) пациентов не выявили признаков заболевания. Один пациент умер от прогрессирования опухолевого процесса. Не выявили местный рецидив у 46 пациентов с ТИН после ЛТ. У 4 пациентов, которым ЛТ не проводили, диагностирован местный рецидив соответственно через 3, 6, 12 и 165 мес, впоследствии им выполнили орхифунгулектомию. Предоперационный уровень тестостерона был в норме у 62 (84,9 %) больных, гипогонадизм — у 7 (9,6 %) и у 4 в предоперационном периоде отмечен низкий уровень тестостерона. Отложили ЛТ 10 пациентам по причине желания иметь детей в ближайшее время, 5 пациентов стали родителями после органосохраняющего лечения.

A. Heidenreich и соавт. провели исследование 2318 пациентов с диагнозом РЯ. Больным выполнили двупольную биопсию контралатерального яичка. У 119 (5,13 %;

95 % доверительный интервал (ДИ) 4,27–6,11) выявили ТИН. ТИН ассоциировался с низким уровнем сперматогенеза (относительный риск (ОР) 15,74; 95 % ДИ 10,38–23,86) и атрофией яичек (ОР 3,78). В соответствии с ТИН 31,1 % пар биопсии имели противоречивые результаты при нормальных размерах яичек [12–15]. Орхфуникулэктомию единственного яичка выполняют, когда резекцию провести не представляется возможным, после чего назначают заместительную гормональную терапию.

Выдвигалось предположение, что снижение смертности от РЯ после 1970 г. связано с началом проведения химиотерапии препаратами на основе платины. Эффективность химиотерапии сомнительна на сегодняшний день. В клинике урологии г. Висбаден провели исследование 11 пациентов с диагнозом одностороннего РЯ и подтвержденной ТИН в контралатеральном яичке с помощью биопсии (у 5 пациентов — семинома, у 6 — несеминозная герминогенная опухоль). Четыре пациента получили 2 курса монотерапии карбоплатином, 4 пациентам провели 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ВЕР (блеомицин, эпопозид, карбоплатин) и 3 пациента получили 3 курса ПХТ по схеме ВЕР. После завершения курсов химиотерапии всем пациентам для выявления ТИН провели ребиопсию в среднем через 8,8 (2–31) мес. У 5 пациентов постоянно по данным ребиопсии выявляли ТИН. У 2 пациентов ребиопсия ТИН не выявила, но в дальнейшем у этих пациентов диагностировали инвазивный РЯ. У 3 пациентов после ребиопсии выявили полное угнетение сперматогенеза, у остальных отметили различные уровни его нарушения. Резекцию яичка с последующей ЛТ выполнили 4 больным. Рецидивов или прогрессирования заболевания не выявили ни в одном случае [17, 18].

Представляем клинический случай наблюдения в отделении онкоурологии МНАОИ им. П.А. Герцена.

*Больной Б., 1981 г. рождения с диагнозом: первично множественный метакронный РЯ. В октябре 2005 г. самостоятельно обнаружил безболезненное опухолевое образование левого яичка, по поводу чего обратился в отделение онкоурологии МНАОИ им. П.А. Герцена. Из анамнеза известно, что в 1986 г. выполнено низведение правого яичка. При комплексном обследовании (УЗИ, КТ), проведенном в МНАОИ, выявлено: в левом яичке опухолевое образование размером до 4,5 см, единственный увеличенный парааортальный ЛУ размером до 1,8 см и более мелкие, располагающиеся аорто-кавально и парааортально. Данных, подтверждающих наличие другой очаговой патологии, нет. В предоперационном периоде выявлено повышение уровня β -ХГЧ: 6,01 мЕд/мл (норма < 2,6 мЕд/мл), остальные онкомаркеры оставались в пределах нормы (N). 22.02.2006 г. больному выполнено хирургическое вмешательство в объеме орхфуникулэктомии слева. Гистологическое исследование: смешанная герминогенная опухоль с компонентами эмбрионального рака и типичной сеиномы *in situ*. На 5-е сутки после операции повторно исследовали уровень онкомаркеров, при котором уровни β -ФП и ЛДГ так-*

же оставались в пределах нормы, β -ХГЧ остался повышен — 5,19 мЕд/мл. Установлен диагноз: рак левого яичка Па стадии, рT1N0M0S1. Состояние: после хирургического лечения (орхфуникулэктомия слева) от 22.02.2006 г.

В период с марта по июнь 2006 г. больному провели 4 курса ПХТ по схеме ВЕР без существенного положительного эффекта. Уровень β -ХГЧ оставался повышен — 4,1 мЕд/мл, уменьшение ЛУ до 1,7 см, мелкие ЛУ — без динамики. Учитывая отсутствие эффекта от проведенной ПХТ, больному 22.06.2006 г. выполнили хирургическое лечение в объеме забрюшинной лимфаденэктомии. При гистологическом исследовании в 14 ЛУ парааортальной клетчатки метастазов рака не выявлено, гиперплазия лимфоидной ткани, очаги фиброзирования. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан с диагнозом: рак левого яичка Ia стадии, рT1N0M0S1. Состояние: после хирургического лечения (орхфуникулэктомии слева) от 22.02.2006 г.; после 4 курсов ПХТ по схеме ВЕР в период с марта по июнь 2006 г.; после хирургического лечения (забрюшинная лимфаденэктомия) от 22.06.2006 г.

В период с августа 2006 г. по май 2010 г. (21 мес) больной находился под тщательным динамическим наблюдением в МНАОИ им. П.А. Герцена.

В середине мая 2010 г. больной самостоятельно обнаружил небольшое опухолевое образование в правом яичке. Для обследования и лечения обратился в МНАОИ им. П.А. Герцена. Данные обследования (УЗИ, КТ, МРТ): в правом яичке образование размером до 1 см, неоднородной кистозно-солидной структуры. Данных о наличии другой очаговой патологии нет. Показатели онкомаркеров от 18.05.2010 г.: повышенный уровень β -ХГЧ — 19 мЕд/мл (N < 5 мЕд/мл), остальные маркеры в пределах нормы. 26.05.2010 г. больному выполнено органосохраняющее лечение — резекция единственного правого яичка. Данные гистологического исследования: эмбриональный рак, по периферии узелка определяются единичные структуры незрелой тератомы, к ткани опухоли прилежит небольшой участок ткани яичка. Больной выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: первично-множественный метакронный рак (ПММР): 1) рак левого яичка Па, рT1N0M0S1. Состояние: после хирургического лечения (орхфуникулэктомия слева) от 22.02.2006 г.; после 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР с марта по июнь 2006 г.; после хирургического лечения (забрюшинная лимфаденэктомия) от 22.06.2006 г.; 2) рак правого яичка Ia, рT1N0M0S0. Состояние: после хирургического лечения (резекция правого яичка) 26.05.2010 г. Больному на выбор предложили дистанционную ЛТ и тщательное динамическое наблюдение. С учетом желания больного он оставлен под динамическим наблюдением.

При контрольном обследовании в марте 2012 г. по данным УЗИ, КТ, МРТ выявлено образование единственного резецированного правого яичка с ровными четкими контурами размерами 6 × 5 мм. Данных об очаговой патологии не получено. Больному выполнено оперативное вмешательст-

во 25.04.2012 г. в объеме орхифуникулэктомии справа. Гистологическое заключение: незрелая тератома с компонентом типичной семиномы на фоне структур семиномы *in situ*, элементами кишечной трубки, очагами незрелой нейрoglioи. Больной выписан под динамическое наблюдение с диагнозом ПММР: 1) рак левого яичка IIa, pTINOMOSI. Состояние: после хирургического лечения (орхифуникулэктомия слева) от 22.02.2006 г.; после 4 курсов химиотерапии по схеме ВЕР с марта по июнь 2006 г.; после хирургического лечения (забрюшинная лимфаденэктомия) от 22.06.2006 г.; 2) рак правого яичка стадии Ia, pTINOMOS0. Состояние: после хирургического лечения (резекция правого яичка) от 26.05.2010 г.; рецидив; после хирургического лечения (орхифуникулэктомия справа) 25.04.2012 г. В настоящее время получает заместительную гормональную терапию. Данных, подтверждающих развитие рецидива и прогрессирования опухолевого процесса, нет.

Медиана наблюдения составила 80 мес, рак контралатерального яичка диагностировали через 55 мес, рецидив заболевания — через 22 мес.

Больные, имеющие в анамнезе РЯ, должны находиться под тщательным динамическим наблюдением в специализированных лечебных учреждениях. В течение 5 лет после первой опухоли яичка у 5 % мужчин развивается рак во втором яичке. Тем не менее больные с первичным РЯ остаются в группе риска развития второй опухоли в течение 25 лет. Метахронный РЯ выявляют на I стадии заболевания, при этом по гистологической структуре преобладает семинома. Пациенты относятся к группе высокого риска наличия ТИН в контралатеральном яичке, если имеются следующие признаки: рак яичка в анамнезе, объем яичка < 12 мл, крипторхизм в анамнезе, возраст < 30 лет (согласно рекомендациям Европейской согласительной группы по герминогенным опухолям — European Germ Cell Cancer Consensus Group, EGCCCG), и таким больным необходимо выполнять биопсию яичка. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов биопсию контралатерального яичка следует проводить всем пациентам, но остается открытым вопрос о выполнении однополюсной или двупольной биопсии.

ЛИТЕРАТУРА

- Заридзе Д.Г. Профилактика рака, руководство для врачей. М.: ИМА-пресс, 2009.
- Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
- Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М., 2012.
- Dijkstra S.S., Witjes J.A. A patient with bilateral testicular cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156(11):A3392.
- McGlynn K.A., Devesa S.S., Sigurdson A.J. et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumours in the United States. *Cancer* 2003;97(1):63–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12491506>
- Che M., Tamboli P., Ro J.Y. et al. Bilateral testicular germ cell tumors: twenty-year experience at M. D. Anderson Cancer Center. Department of Pathology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston 77030, USA 2002 Sep 15;95(6):1228–33.
- Moller H., Prener A., Skakkebaek N.E. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996;7(2):264–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8740739>
- Weestergaard T., Olsen J.H., Frisch M. et al. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. *Int J Cancer* 1996;66(5):627–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647624>
- Géczi L., Gomez F., Bak M., Bodrogi I. The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment, and outcome of patients with bilateral germ cell testicular cancer in Hungary. 2003 May;129(5):309–15. Epub 2003 May 14.
- Weissbach L. Organ Preserving Surgery of Malignant Germ Cell Tumors. *J Urol* 1995;153:90–3.
- Heidenreich A., Bonfig R., Derschum W. et al. A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors. *J Urol* 1995;153:10–3.
- Dieckmann K.P., Kulejewski M., Pichlmeier U., Loy V. Albertinen-Krankenhaus Hamburg, Urologische Abteilung, Germany. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. 2007 Jan;51(1):175–83; discussion 183–5. Epub 2006 Jun 13.
- Dieckmann K.P., Classen J., Souchon R., Loy V. Management of testicular intraepithelial neoplasia (TIN) — a review based on the principles of evidence-based medicine. 2001 Jan 15;113(1–2):7–14.
- Heidenreich A., Moul J.W. Department of Urology and Pediatric Urology, Phillips University, Marburg, Germany. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Urol Ann* 2011;3(3):115–8.
- Heidenreich A., Weissbach L., Höltl W. et al. German Testicular Cancer Study Group. Department of Urology, Philipps-University Marburg, Marburg, Krankenhaus Am Urban, Berlin, Germany. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. 2001 Dec;166(6):2161–5.
- Von der Maase H., Giwercman A., Skakkebaek N.E. Radiation treatment of carcinoma-in-situ of testis. *Lancet* 1986;1:624–5.
- Fizazi K., Oldenburg J., Dunant A. et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008;19(2):259–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042838>
- Hendry W.F., Norman A., Nicholls J. et al. Abdominal relapse in stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2000;86(1):89–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886090>
- Dieckmann K.P., Loy V., Buttner P. Prevalence of bilateral germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993;71(3):340–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386582>
- Tandstad T., Dahl O., Cohn-Cedermark G. et al. Risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1), nonseminomatous germ cell testicular cancer (NSGCT), the SWENOTECA management program. Heidenreich A. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1346–50. Review.PMID: 19840011 [PubMed — indexed for MEDLINE].