

*В.Д. Захарычев
А.В. Ганул
Б.О. Борисюк*

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины

ГУ «Национальный институт рака», Киев, Украина

Ключевые слова: *герминогенные опухоли средостения (первичные), гистологические типы, клиническое стадирование, сывороточные опухолевые маркеры, прогноз, лечение.*

ВЫБОР СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ ПРИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ СРЕДОСТЕНИЯ

Резюме. *На основании собственного клинического опыта диагностики и лечения 181 больного с первичными герминогенными опухолями средостения проанализированы данные их морфологической классификации, клинического стадирования, определения уровня сывороточных опухолевых маркеров, выживаемости пациентов в зависимости от перечисленных выше характеристик.*

ВВЕДЕНИЕ

К первичным герминогенным опухолям (ГО) средостения относится гетерогенная группа опухолей, происходящих из зародышевых клеток, участвующих в формировании половых желез. ГО отмечают сравнительно редко, обычная их локализация — гонады. Для первичных внегонадных ГО наиболее частая локализация — средостение, забрюшинное пространство и пресакральная область. Гораздо реже эти опухоли диагностируют в мочевом пузыре, печени, носоглотке. Частота поражения органов в разных возрастных группах различна, например крестцово-копчиковая локализация характерна для новорожденных, составляя более 40% всех ГО в этом возрасте [1]. Медиастинальные ГО из числа внегонадных локализаций составляют более 50% [2], среди первичных новообразований средостения по частоте занимают второе место (16–23%) после опухолей вилочковой железы [3, 4]. Опухоли возникают с одинаковой частотой у женщин и мужчин, но злокачественные — намного чаще у последних в возрасте от 20 до 40 лет. Так, в наблюдении [5] из 322 пациентов мужчин было 320, женщин — 2, средний возраст пациентов составил 40 лет. Экстрагонадные ГО практически не отличаются по своим биологическим характеристикам от опухолей половых желез: продуцируют альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГЧ) и лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Пути метастазирования сходны с таковыми при опухолях половых желез: в первую очередь очаги диссеминации отмечают в легких, печени, костях. И, наконец, экстрагонадные неоплазмы также отличаются высокой чувствительностью к химиотерапии (ХТ) [6, 7]. Локализуются преимущественно в переднем средостении, поэтому любую опухоль переднего средостения следует рассматривать как возможную ГО, особенно у молодых мужчин.

При изучении состояния вопроса очевидны сохраняющиеся в течение ряда лет проблемы своевременной диагностики и выбора адекватного метода лечения пациентов с ГО средостения. Позднее выявление истинной природы и распространенности патологического процесса или нераспознавание гистогенеза опухоли неминуемо приводят к ошибочной лечебной тактике. Отсутствие стандартизованных подходов к патоморфологической и клинической классификации обезоруживает клинициста и патоморфолога в принятии грамотных решений. Использование клинического и патоморфологического стадирования важно для выбора терапии этих больных и определения прогноза. Поэтому мы поставили задачу определить, основываясь на анализе собственного клинического опыта и данных литературы, оптимальный вариант патоморфологической классификации ГО средостения, оценить информативность применения клинического стадирования этих опухолей, а также таких диагностических и прогностических подходов, как морфологическое исследование и определение уровня опухолевых маркеров.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении торакальной онкологии ГУ «Национальный институт рака» с 1968 г. находился под наблюдением 181 пациент с ГО средостения, морфологический диагноз у всех был подтвержден исследованием операционного материала. По патоморфологическому строению опухоли были разделены согласно классификации ВОЗ на семинозные и несеминозные ГО. Последние представлены: тератомами различной степени дифференцировки (зрелая, дермоидная киста, незрелая, со злокачественной трансформацией с разделением на типы в зависимости от тканей опухоли, составляющих злокачественный компонент), а также нетератоидными опухолями (эмбриональные карциномы, хорионкарциномы, комбинированные — из различных тка-

невых элементов). Морфологические критерии для каждой из этих групп хорошо определены в литературе, тем не менее в находящуюся в обращении классификацию внесены определенные модификации. В соответствии с последней классификацией ИСД-0 (2000) выделяют 23 варианта ГО [8]. В нашей практике тератоидные опухоли представляли наиболее частый тип первичных ГО средостения. Зрелые тератомы составляли больше 50% тератоидных опухолей. Эти данные согласуются с большинством сообщений в литературе, которые показывали, что зрелые тератомы преобладают в числе наблюдений [4, 7]. Только в исследовании [5] количество зрелых тератом было меньше, чем их злокачественных вариантов. Точная морфологическая идентификация ГО чрезвычайно важна как для лечения, так и для прогноза. Она должна включать: определение конкретной гистологической формы с указанием тканевых структур, составляющих злокачественный компонент опухоли, состояние капсулы опухоли, наличие или отсутствие инвазии в прилежащие ткани [9].

Для клинического стадирования злокачественных вариантов ГО средостения нами использована классификация [5]: I ст. — хорошо отграниченная опухоль с или без локальной адгезии плевры или перикарда, без микроскопических признаков инвазии в прилежащие структуры; II ст. — опухоль с микроскопической и/или макроскопической инвазией в прилежащие структуры (плевры, перикард, крупные сосуды); III ст. — опухоль с метастазами: А — внутригрудными (лимфоузлы, легкие и т. д.), В — экстрагрудными.

Для обеспечения морфологической верификации диагноза методом выбора при новообразованиях средостения, по мнению [4], является видеоторакоскопия, которая, с одной стороны, позволяет произвести биопсию опухоли, с другой — определить местно-регионарное распространение опухоли на предмет операбельности. В нашей практике преимущественное место занимает трансторакальная диагностическая пункционная биопсия опухоли, выполняемая тонкими и толстыми специальными иглами, которая позволила получить материал для цитологического и в большинстве случаев — гистологического исследований. В тех нечастых случаях, когда при морфологическом исследовании пунктата опухоли не удается установить четкий диагноз, использовали диагностическую парастернальную медиастиномитию с биопсией опухоли.

Определение опухолевых маркеров в сыворотке крови у пациентов с ГО является общепризнанным важным диагностическим тестом, позволяющим не только идентифицировать тип опухоли, но и выстраивать прогноз развития заболевания, а также вести мониторинг в процессе и после окончания лечения. Наиболее информативными при ГО считаются показатели уровней АФП и ХГЧ (эти маркеры продуцируют около 80% несеминных

злокачественных ГО). Поскольку подходы к лечению семинозных и несеминных ГО различаются, определение АФП и ХГЧ имеет очень важное значение и часто данные об этих маркерах оказываются более информативными, чем патоморфологическое заключение. Так, по совокупным литературным данным, высокие уровни ХГЧ позволяют распознать трофобластические опухоли, нераспознанные при стандартном патогистологическом исследовании (примерно 10% семиноз и около 30% несеминных ГО). При дифференциальной диагностике чистых семиноз и опухолей с трофобластическими элементами повышение уровня ХГЧ более доказательно, чем гистологическое заключение, что имеет значение для выбора терапии. Практически, если у пациента с семинозой уровень ХГЧ повышен, то в опухоли имеются несеминные элементы, которые влияют на эффективность лечения и выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены данные о 110 мужчинах и 71 женщине с ГО средостения. Результаты патоморфологической идентификации ГО представлены в табл. 1. Как видно, преобладали тератоидные опухоли, включая зрелые тератомы (56,9%), незрелые тератомы (28,7%) и тератомы со злокачественной трансформацией (8,3%). Среди пациентов со зрелыми тератомами соотношение женщин и мужчин было практически одинаковым, в подгруппе со злокачественными опухолями преобладали мужчины (50 мужчин и 13 женщин). Средний возраст пациентов со зрелыми ГО — 27 лет, с тератомами со злокачественной трансформацией — 28 и с нетератоидными ГО — 21 год. Половые и возрастные параметры наших пациентов соответствуют представленным в литературе данным [5, 10].

Таблица 1
Распределение ГО средостения в зависимости от гистологического строения

Тип опухоли	Количество больных, n (%)	Пол, n		Средний возраст больных, лет
		м	ж	
<i>Тератоидные опухоли, в том числе</i>	170	101	69	
Зрелая тератома	103 (56,9)	50	53	27
Незрелая тератома (тератобластома)	52 (28,7)	39	13	26
Тератома со злокачественной трансформацией, в том числе:	15 (8,3)	12	3	28
с негерминогенно-клеточными эпителиальными компонентами (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома);	5 (2,76)			
с злокачественными мезенхимальными компонентами: (рабдомиосаркома, хондросаркома, ангиосаркома, нейросаркома);	5 (2,76)	9	2	21
смешанная опухоль	5 (2,76)			
<i>Нетератоидные опухоли, в том числе</i>	11 (6,1)			
Эмбриональная карцинома	2 (1,1)			
Хорионкарцинома	3 (1,6)			
Семинома	1 (0,6)			
Смешанная опухоль	5 (2,8)			

Пункционная биопсия была выполнена 89 пациентам со зрелыми тератомами и 68 пациентам со

злокачественными ГО. У больных с незрелыми тератомами и тератомами со злокачественной трансформацией злокачественный характер опухоли диагностирован в 42% случаев; правильный гистогенез опухоли установлен у 29,4% при цитологическом и у 29,4% пациентов — при гистологическом исследовании пунктата. Ложноположительные заключения получены у 19,2% пациентов. У 2 пациентов с хорионкарциномой средостения диагноз верифицирован при цитологическом исследовании материала пункции, при этом правильно определен гистогенез опухоли. При зрелых тератомах совпадение цитологического и гистологического заключений по морфологической структуре опухоли получено у 51,1%, по биологическому характеру новообразования — у 34,4%, ошибочное заключение по биологическому характеру и гистологической структуре — у 14,5% пациентов.

Диагностическая парастеральная медиастиномия с биопсией опухоли была проведена у 15 пациентов с незрелыми тератомами, морфологический диагноз которых установлен при гистологическом исследовании биопсийного материала. В 2 наблюдениях тератом с малигнизацией гистологическое исследование материала биопсии дало ложноотрицательный результат.

Морфологический диагноз нередко представляет определенные трудности. В подобных ситуациях постановке правильного диагноза помогают иммуногистохимическое исследование и определение уровня сывороточных опухолевых маркеров. Из 23 обследованных больных у 17 (74%) уровень АФП и ХГЧ был значительно повышен, после проведенной ХТ нормализовался у 13 (76,4%). Семиномы редко продуцируют опухолевые маркеры, только 15% пациентов, согласно данным литературы, имеют повышение уровня ХГЧ [11]; в нашем исследовании в случае семиномы опухолевые маркеры не выявлены. В табл. 2 приводится частота повышенных уровней опухолевых маркеров в зависимости от гистологического варианта опухоли.

Таблица 2

Частота повышения уровней АФП и ХГЧ в сыворотке в зависимости от гистологического строения опухоли

Тип опухоли	Частота повышения уровней (%)	
	АФП	ХГЧ
<i>Тератоидные опухоли</i>		
Тератома зрелая	0	0
Тератома незрелая	30	0
Тератома со злокачественной трансформацией, в том числе		
с мезенхимальными компонентами;	60	0
с эпителиальными компонентами;	80	60
смешанная опухоль	70	50
<i>Нетератоидные опухоли</i>		
Семинома	0	0
Хорионкарцинома	0	100
Смешанная опухоль	70	60
Эмбриональная карцинома	0	0

Определение уровня опухолевых маркеров используют как для первичной диагностики, так и при мониторинге эффективности проводимого лечения. После проведенной ХТ уровень ХГЧ снижа-

ется вдвое через 24–36 ч, АФП — через 4–5 дней. Их нормализация является предпосылкой для успешной операции после проведенной ХТ [2, 11]. Недостаточно быстрое снижение свидетельствует о резистентности опухоли к проводимой ХТ. Повышение уровня опухолевых маркеров после проведенного радикального лечения, даже при отсутствии клинико-рентгенологических данных, свидетельствует за несколько месяцев до клинического проявления о прогрессировании процесса. Это дает основания для постановки диагноза рецидива опухоли и начала лечения. В нашем исследовании при мониторинге больных индикатором рецидива или метастаза опухоли еще на доклиническом этапе было повышение уровня опухолевых маркеров в 50% случаев. Параллельное определение уровня АФП и ХГЧ имело диагностическую чувствительность в отношении рецидива опухоли в 86% при специфичности 100%, прогностическое значение — 100%.

Схема клинического стадирования, использованная в данном исследовании, была применена у 78 пациентов со злокачественными вариантами ГО, необходимая информация о которых была доступна (табл. 3). Клиническое стадирование показало, что при незрелых тератомах преобладали I–II ст. заболевания, на долю IIIA и IIIB ст. пришлось 17,3% наблюдений. При тератомах со злокачественной трансформацией также преобладали I–II ст., в 20% наблюдений установлены IIIA и IIIB ст. ГО. Иное соотношение степени распространенности процесса было у пациентов с нетератоидными опухолями. При несеминомных нетератоидных ГО средостения отмечался исключительно инвазивный рост, из них в половине наблюдений была II ст., в половине — III ст. И только при семиноме рост опухоли был ограниченный средостением без признаков инфильтрации прилежащих структур. Таким образом у 80,5% больных злокачественными вариантами ГО средостения выявлен инвазивный рост с прорастанием в прилежащие анатомические структуры и органы. Анализ данных клинического стадирования показал, что они хорошо коррелировали с исходом болезни. Продолжительность жизни после адекватного лечения пациентов с незрелыми тератомами составила: при I ст. — 31 мес, при II ст. — 11 мес, при IIIA ст. — 9 мес и IIIB ст. — 4 мес. Еще более убедительная разница продолжительности жизни в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса отмечена при тератомах со злокачественной трансформацией: 76, 14, 9 и 4 мес соответственно. Пациента с семиномой I ст. наблюдали в течение 64 мес. При несеминомных опухолях II, IIIA и IIIB ст. продолжительность жизни составила 9, 3 и 1 мес соответственно. Как следует из приведенных результатов, использование клинического стадирования может быть полезным в прогнозировании клинического результата и планировании терапии. На важность стадирования ГО средосте-

ния в определении прогноза лечения указывают и в литературе [5, 12].

Таблица 3

Клиническое стадирование ГО средостения

Тип опухоли	Стадия, n (%)			
	I	II	IIIА	IIIВ
<i>Тератоидные опухоли</i>				
Тератома незрелая	11 (21,2)	32 (61,5)	6 (11,5)	3 (5,8)
Тератома со злокачественной трансформацией	4 (26,7)	8 (53,5)	1 (6,7)	2 (13,3)
<i>Нетератоидные опухоли</i>				
Семинома	1 (9,1)			
Несеминозная ГО	0 (0,0)	5 (45,5)	4 (36,3)	1 (9,1)
Всего	16 (20,5)	45 (57,6)	11 (14,1)	6 (7,8)

Проанализирована выживаемость после проведенного лечения больных с различными типами ГО. Более высокие результаты лечения отмечены в группе больных с незрелыми тератомами: из 52 пациентов живы 15 (28,8%), средняя продолжительность жизни — 29 мес; для 37 (71,2%) умерших средняя продолжительность жизни составила 16 мес. Из 15 пациентов с тератомами со злокачественной трансформацией в живых остается 1 со смешанным типом опухоли; 14 умерли, их средняя продолжительность жизни составила 19 мес. Все 5 пациентов с наличием эпителиальных компонентов опухоли умерли, средняя продолжительность жизни — 19,8 мес. Из 5 больных со злокачественным мезенхимальным компонентом все умерли, средняя продолжительность жизни оказалась наименьшей — 6,3 мес. Все пациенты с несеминозными нетератоидными опухолями умерли, средняя продолжительность жизни: 1 мес при хорионкарциноме, 4 мес при эмбриональной карциноме и 16 мес при смешанных гистологических вариантах опухолей. Причиной смерти всех пациентов были поражение регионарных структур (инвазия легких, трахеи, магистральных сосудов и т. д.) и метастазы в лимфоузлах, печени, легких, костях и мозгу. Из приводимых в литературе данных о выживаемости пациентов с ГО лучшая выживаемость отмечается при медиастинальных семиномах (5-летняя выживаемость — 90%); несеминозные ГО характеризуются худшим прогнозом (5-летняя выживаемость — 45%) [2, 10].

ВЫВОДЫ

Тщательная морфологическая идентификация с определением гистологической формы компонентов опухоли позволяет выделить типы тератомы с малигнизацией, что чрезвычайно важно для лечения и прогноза.

Клиническое стадирование ГО играет важную роль в определении прогноза и выбора терапии и должно быть внедрено в клиническую практику.

Оценка уровня опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) при злокачественных вариантах ГО чрезвычайно важна для первичной диагностики, контроля за эффективностью проводимого лечения и доклинического выявления рецидива опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Кравцова ГН.** Герминоклеточные опухоли. В: Опухоли и опухолеподобные процессы у детей. Под ред ЕД Черствого, ГИ Кравцовой, АВ Фурманчука. Минск: АСАР, 2002: 205–30.
2. **Bokemeyer C, Nichols CR, Droz J, et al.** Extragenital Germ Cell Tumors of the Mediastinum and Retroperitoneum: Results From an International Analysis. *J Clin Oncol* 2002; **20** (7): 1864–73.
3. **Bastos P, Magalhaes A, Fernanales G, et al.** Primary cysts and tumors of the mediastinum. *Rev Port Pneumol* 2005; **11** (6, Suppl 1): 11–2.
4. **Couto WJ, Grass JL, Deheinzeln D, Younes RN.** Primary mediastinal germ cell tumors. *Rev Assoc Med Bras* 2006; **52** (3): 182–6.
5. **Moran CA, Susters.** Primary germ cell tumors of the mediastinum. I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomous Lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer* 1997; **80**: 681–90.
6. **Буланов АА, Трякин АА, Тюляндин СА.** Лечение герминогенных опухолей ранних (I, II А, В) стадий. *Практическая онкология* 2006; **7** (1): 24–9.
7. **Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, et al.** Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year at a single Japanese Institution. *Cancer* 2003; **97** (2): 367–76.
8. *International Classification of Diseases for oncology.* Eds A Fritz, C Perey, A Jack, et al. Geneva: WHO, 2000.
9. **Мацко ДЕ, Иванцов АО.** Патологическая анатомия герминогенных опухолей. *Практическая онкология* 2006; **7** (1): 6–15.
10. **Mizushima Y.** Extragenital Germ Cell Tumors. *Internal med* 2004; **43** (12): 1099–100.
11. **Шелепов ВМ.** Основные опухолевые маркеры. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред МН Давыдова. Москва, 2004: 126–8.
12. **Hsiao HH, Liu Y, Tsai HJ, et al.** Poor outcomes in patients with primary malignant mediastinal germ-cell tumors. *J Med Sci* 2005; **21** (12): 561–5.

CHOICE OF TREATMENT SCHEDULE AND PROGNOSIS FOR MEDIASTINAL GERM CELL TUMORS

V.D. Zaharychev, A.V. Ganul, B.O. Borysyuk

Summary. Based on the personal clinical experience in diagnostics and treatment of 181 patients with mediastinal germ cell tumors, data was analyzed on their morphological classification, clinical staging, plasma tumor cell markers. Five years survival rate was evaluated in connection to mentioned characteristics.

Key Words: mediastinal germ cell tumors (primary), histological types, clinical staging, plasma tumor cell markers, prognosis, treatment.

Адрес для переписки:

Борисюк Б.О.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
ГУ «Национальный институт рака»,
отдел торакальной онкологии
E-mail: anastasia8@ukr.net