

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.кафедрой д.м.н., профессор Зуков Р.А.

## Реферат

Тема : Рак яичка: эпидемиология, этиология, биология и факторы риска

Проверил:

Руководитель ординатуры , к.м.н., доцент

Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Выполнил:

Клинический ординатор 2 года обучения

По специальности 31.08.57 онкология

Рамазанова Севда Орудж-кызы

Красноярск , 2023 г.

## Содержание

Введение .....	3
Стадирование опухолей яичка .....	4
Клиника.....	5
Диагностика.....	5
Лечение.....	7
Заключение.....	12
Список используемой литературы.....	13

## Введение

### Эпидемиология

Опухоли яичка составляют около 1 % всех новообразований у мужчин и в 0,5-0,65 % случаев являются причиной смерти. Характерной чертой рака яичника (РЯ) является молодой возраст (до 35 лет), что делает эту патологию социально значимой.

Чаще всего РЯ выявляется в благополучной Швейцарии (у 12-14 человек на 100 тыс. мужчин), а реже всего - афроамериканцы и китайцы. Заболеваемость РЯ в Российской Федерации в 2007 г. составляла 2,0 на 100 тыс. мужского населения. В последние годы частота заболевания повышается. Вероятность двустороннего поражения очень мала (1 %).

### Этиология и патогенез

Одним из важнейших этиологических факторов развития опухоли является крипторхизм. При неопустившемся яичке риск развития рака повышается в 5 раз по сравнению с популяционным. В некоторых исследованиях показано, что токсикоз беременных, перенесенный в результате гиперсекреции эстрогенов, повышает риск развития РЯ у сыновей.

Высока вероятность развития РЯ при бесплодии, а также при некоторых патологических состояниях мочеполовой системы: дефектах почек (удвоение), паховой грыже, атрофии яичек, гипоспадии и варикоцеле. Безусловно, немаловажное влияние оказывают генетические изменения в герминативных клетках, приводящие к развитию и прогрессированию РЯ.

Среди других факторов, связанных с повышением риска развития РЯ, отмечают чрезмерное потребление жирной пищи, травмы яичка, вирусные поражения, в том числе ВИЧ.

В зависимости от локализации первичного очага различают гонадные и экстрагонадные опухоли яичка. Основными экстрагонадными локализациями рака являются средостение и забрюшинное пространство.

По гистологической классификации опухоли яичка разделяют на герминативные (герминогенные) и негерминативные (негерминогенные).

### Гистологическая классификация герминативных опухолей яичка

- Опухоли одного гистологического типа (60 %)
- Опухоли более чем одного гистологического типа (40 %)
- Семинома, эмбриональная карцинома, тератома, хориокарцинома, опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома и тератома (с семиномой или

без нее), эмбриональная карцинома и опухоль желточного мешка (с семиномой или без нее), эмбриональная карцинома и семинома, опухоль желточного мешка и тератома (с семиномой или без нее), хориокарцинома и любые другие элементы.

Наиболее частым гистологическим типом опухолей яичка является семинома - она составляет до 60 % всех новообразований яичка, причем в 10 % случаев уже имеются метастазы.

Несеминозные опухоли яичка часто входят в состав смешанных опухолей. Эмбриональный рак - наиболее частая несеминозная опухоль; она развивается у более молодых мужчин, чем семинома; при ее выявлении у 1/3 больных уже есть метастазы. Реже встречаются опухоли желточного мешка.

Герминативные опухоли яичек склонны к метастазированию. Риск раннего метастазирования наименьший при тератоме, наивысший - при хориокарциноме. Метастазируют опухоли в забрюшинное пространство, печень, головной мозг.

К негерминативным опухолям яичка относятся главным образом новообразования, развивающиеся из стромы полового тяжа. Среди них выделяют хорошо дифференцируемые, смешанные и недифференцируемые опухоли. К первым относят опухоли из клеток Лейдига, опухоли из клеток Сертоли и гранулезоклеточные опухоли.

### Стадирование опухолей яичка

Осуществляется в соответствии с классификацией UICC (TNM). Для больных с метастатическим процессом, а также для внегонадных опухолей обязательно определение прогностической группы по классификации IGCCCG

Несеминома	Семинома
<b>БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ</b> 56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 92%	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве</li> <li>Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>АФП &lt;1000 нг/мл*, β-ХГЧ &lt; 5000 мМЕ/мл и ЛДГ &lt;1,5 × ВГН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Любая локализация первичной опухоли</li> <li>Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>Нормальный уровень АФП, любые значения β-ХГЧ и ЛДГ</li> </ul>
<b>ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОГНОЗ</b> 28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 80%	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве</li> <li>Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>АФП 1000-10000 нг/мл* и/или</li> <li>β-ХГЧ 5000-50000 мМЕ/мл и/или</li> <li>ЛДГ 1,5-10 × ВГН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Любая локализация первичной опухоли</li> <li>Наличие нелегочных висцеральных метастазов</li> </ul>
<b>НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ</b> 16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 48%	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Локализация первичной опухоли в средостении и/или</li> <li>Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или</li> <li>АФП &gt; 10000 нг/мл<sup>1</sup> и/или</li> <li>β-ХГЧ &gt; 50000 мМЕ/мл и/или</li> <li>ЛДГ &gt;10 × ВГН</li> </ul>	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

## **Клиника**

Клиническая картина заболевания складывается из симптомов, обусловленных наличием первичной опухоли яичка и метастазов, либо их сочетанием. Наиболее частыми признаками первичной опухоли яичка являются боль, увеличение в размерах или отек органа с появлением в нем пальпируемого опухолевого образования. Эти симптомы встречаются у 80-90% пациентов. Лишь 10% больных жалуются на боли, часто сильные, свидетельствующие об ущемлении опухолевых масс, кровотечении или инфаркте в ткани опухоли или о сопутствующем остром эпидидимите. Часто в анамнезе пациентов имеются указания на недавнюю травму области мошонки. Больные могут сообщить также, что пораженное яичко за последнее время изменилось в консистенции и размерах, став более плотным, или, что встречается реже, став мягче и меньше (за счет атрофии). Часто пациенты отмечают возникшее чувство тяжести в мошонке или тупой боли внизу живота или в области мошонки. Нередко первым обнаруживает образование в яичке и настаивает на консультации врача половой партнер пациента. В 5% случаев единственным симптомом заболевания может быть боль в спине. Это очень частый и неспецифический симптом в данной возрастной группе, но он может быть проявлением метастазов рака яичка. Около 3% пациентов имеют признаки гинекомастии, которая возникает в результате секреции опухолевой ткани значительного количества хорионического гонадотропина.

Часто симптомы, связанные с наличием метастазов, преобладают над симптомами поражения яичка. Сильные боли в спине могут свидетельствовать об увеличении забрюшинных лимфоузлов, которые сдавливают корешки нервов, или о вовлечении в процесс поясничной мышцы. Часто встречаются желудочно-кишечные симптомы, потеря веса, иногда в брюшной полости пальпаторно обнаруживается опухолевое образование. Распространение опухоли выше диафрагмы может привести к обнаружению в левой надключичной области видимых опухолевых масс и жалобам на одышку, боли в грудной клетке [5]. Очень редко пациенты жалуются на боли в костях, возникающие в результате метастатического поражения скелета. При вовлечении в процесс центральной нервной системы появляются симптомы повышенного внутричерепного давления, эпилептиформные припадки или другие неврологические симптомы. Более 50% пациентов с несеминомой и 25% с семиномой имеют метастазы при обращении к врачу, которые клинически проявляются только в 10% случаев.

## **Диагностика**

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после ОФЭ.

В план обследования входят:

- общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма;
- определение уровней АФП,  $\beta$ -ХГЧ и ЛДГ в сыворотке крови;
- УЗИ мошонки;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей с в/в контрастированием;
- УЗИ вен нижних конечностей рекомендуется первичным пациентам с метастазами в забрюшинных лимфоузлах размерами  $>3$  см и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG;
- мониторинг ранее повышенных маркеров каждые 7–10 дней до их нормализации, стабилизации или роста рекомендован у пациентов с I стадией после ОФЭ по поводу опухоли яичка. Нормализация уровня АФП и  $\beta$ -ХГЧ позволяет подтвердить I стадию заболевания, тогда как отсутствие снижения или рост их уровня свидетельствует о наличии метастазов;
- МРТ (при отсутствии возможности — КТ) головного мозга с в/в контрастированием у больных с высоким уровнем  $\beta$ -ХГЧ (свыше 50.000 мМЕ/мл) и/или с множественными метастазами в легких;
- радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется лишь при наличии соответствующих клинических симптомов;
- ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется;
- биопсия здорового контралатерального яичка рекомендуется при его атрофии (объем  $<12$  мл) у пациентов молодого возраста (до 30 лет), крипторхизме этого яичка в анамнезе. В этом случае риск внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее обозначалась как CIS) достигает 33%

Выполнение биопсии рекомендуется больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах низкодифференцированного рака без выявленной первичной локализации в забрюшинных и медиастинальных лимфоузлах, легких или печени рекомендуется исследование АФП и  $\beta$ -ХГЧ.

Пациентам в тяжелом общем состоянии, обусловленном обширным метастатическим поражением легких или других органов, по жизненным показаниям рекомендуется немедленное начало ХТ. Диагноз в этих случаях может быть установлен на основании сочетания типичной клинической

картины и значимо повышенных опухолевых маркеров — АФП и  $\beta$ -ХГЧ (без выполнения биопсии).

## Лечение

При герминогенных опухолях яичка на первом этапе рекомендуется выполнение ОФЭ. Проведение органосохраняющего лечения возможно по строгим показаниям. Резекция яичка не показана при наличии второго здорового яичка, но может быть рассмотрена как альтернатива ОФЭ у пациентов с синхронными двусторонними опухолями, метастатической опухолью контралатерального яичка, опухолью единственного яичка при нормальном дооперационном уровне тестостерона и размером опухоли менее 30% от объема органа. С учетом высокой (не менее 82%) частоты сопутствующей *carcinoma in situ* резекция яичка требует обязательного проведения адъювантной локальной лучевой терапии на яичко в дозе 20 Гр с фракционированием 2 Гр для предотвращения рецидива. Возможно не проводить профилактическую лучевую терапию пациентам со II–III стадиями, ранее получивших полный объем ХТ.

### . 0 стадия (*carcinoma in situ*)

При выявлении в яичке *carcinoma in situ* в отсутствие инвазивного компонента опухоли (например, случайная находка при биопсии по поводу бесплодия) рекомендуется биопсия контралатерального яичка. При наличии *carcinoma in situ* в одном яичке при наличии второго здорового рекомендуется выполнение орхофуникулэктомии или тщательное наблюдение (при отказе от орхофуникулэктомии). При наличии *carcinoma in situ* обоих яичек или поражении единственного яичка рекомендуется проведение лучевой терапии на яичко (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). В отсутствие лечения в течение 5 лет в 50% случаев *carcinoma in situ* приводит к развитию инвазивной герминогенной опухоли. При выявлении *carcinoma in situ* при условии тщательного наблюдения возможна отсрочка в лечении до реализации у партнера беременности.

### Семинома

При «чистой» семиноме уровень АФП должен быть в пределах нормы.

В случае повышенного уровня АФП, несмотря на формальное гистологическое заключение «семинома», лечение должно осуществляться, как при несеминозных опухолях. Высокий (свыше 1000 мМЕ/мл) уровень  $\beta$ -ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминозного компонента, и данные опухоли также рекомендуется стадировать и лечить по принципам несеминозных.

### Семинома I стадии (поражение только яичка)

Факторами повышенного риска развития рецидива являются:

- размер первичной опухоли свыше 4 см (подтверждено не во всех исследованиях);
- опухолевая инвазия стромы яичка (rete testis) (подтверждено не во всех исследованиях).

При отсутствии вышеуказанных факторов риск развития рецидива составляет около 4% без адъювантной терапии, а при наличии 1–2 факторов — около 15–20%. Практически все пациенты с рецидивами вылечиваются с помощью ХТ.

По этой причине стандартным подходом является динамическое наблюдение, которое должно проводиться по определенному протоколу на протяжении не менее 5 лет. При отсутствии гарантированного наблюдения (невозможность/нежелание) показано проведение одного из следующих вариантов адъювантной терапии, обладающих равной эффективностью:

- лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы;
- адъювантная химиотерапия карбоплатином.

В качестве адъювантной ХТ используется один цикл карбоплатина АUC7 (доза в мг =  $7 \times [\text{клиренс креатинина} + 25]$ ). Клиренс креатинина определяется по формуле Cockcroft-Gault.

Адъювантная ЛТ проводится на парааортальные лимфоузлы (Th10 — L5) в СОД 20 Гр, 10 фракций за 2 нед. Если пациенту ранее выполнялось хирургическое вмешательство на паховой области или мошонке, то поле облучения расширяется до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей с СОД 20 Гр, 10 фракций за 2 нед. (так называемая Dogleg ЛТ). ЛТ ассоциируется с повышением риска вторичных злокачественных опухолей и в настоящее время становится все менее популярной.

. ПА, В стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах  $\leq 5$  см)

- ХТ по аналогии со ПС стадией (см. ниже) или
- ЛТ на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (Dogleg) по 2 Гр в день, 5 дней в неделю до СОД 30 Гр (при ПА стадии) и 36 Гр (при ПВ стадии).

ПС–III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах  $>5$  см или M1):

У больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится ХТ 3 курсами



ВЕР или 4 курсами ЕР. Роль блеомицина в лечении ранних стадий семиномы точно не определена, поэтому у больных старше 40 лет или при нарушении функции легких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина.

По данным ряда исследований высокий уровень ЛДГ ( $>2 \times \text{ВГН}$ ) является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с благоприятным прогнозом и высоким уровнем ЛДГ рекомендовано проведение 4 курсов

ХТ (3 курса ВЕР и 1 курс ЕР) При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 цикла ВЕР или 4 цикла РЕ1 (при противопоказаниях к назначению блеомицина).

Лечение внегонадных семином забрюшинного пространства и средостения обычно начинается с ХТ, выбор режима основывается на принадлежности к прогностической группе по классификации IGCCCG как при IIС–III стадиях опухолей яичка. При выполнении на первом этапе хирургического вмешательства в объеме R0 рекомендовано проведение 2 курсов адъювантной ХТ по схеме ВЕР.

Рецидивы после лучевой терапии

Больным с рецидивом заболевания после ЛТ показана ХТ по аналогии с лечением IIС–III стадиях.

Оценка эффекта при метастатическом процессе

Показано КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, определение опухолевых маркеров через 3–4 нед. после окончания всех курсов ХТ.

Несеминозные герминогенные опухоли

I стадия (опухоль ограничена яичком)

При ОФЭ без адъювантной терапии прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии несеминозных опухолей известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов. При опухолевой инвазии сосудов риск рецидива составляет около 50%, тогда как без инвазии — около 20%. Таким образом, после ОФЭ тактика лечения при I стадии определяется наличием опухолевой инвазии сосудов.

Низкий риск рецидива (отсутствие инвазии). Рекомендуются наблюдение.

ОФЭ позволяет излечить 76–88% больных с I клинической стадией, а у 12–24% с рецидивом заболевания ранняя диагностика прогрессирования и своевременное начало ХТ в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Только при невозможности или отказе больного от наблюдения в

группе низкого риска (отсутствие инвазии сосудов яичка) рекомендуется провести 1 цикл адъювантной ХТ комбинацией ВЕР.

Высокий риск рецидива (наличие опухолевой инвазии сосудов яичка).

Рекомендовано проведение 1 цикла ХТ комбинацией ВЕР. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости, равной 97% и 99% соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50% больных проведение адъювантной ХТ является излишним и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать отсроченной токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет.

При отказе больных от наблюдения или адъювантной ХТ им может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей ЗЛАЭ. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, которое у 6–8% больных осложнится ретроградной эякуляцией вследствие повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных.

При планировании ХТ следует рассмотреть вопрос о криоконсервации спермы.

ПА стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах <2 см)

При нормальных опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов по данным КТ до 2 см (ПА стадия) в 10–20% случаев метастазы в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются. Таким образом, выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ при ПА стадии позволяет части больных избежать ХТ. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ является развитие ретроградной эякуляции, имеющей место в 3–8% случаев даже при выполнении нервосберегающей ЗЛАЭ. При pN+, в зависимости от степени распространенности процесса, возможно как наблюдение, так и проведение 2 циклов адъювантной ХТ ВЕР.

Альтернативой нервосберегающей ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании ХТ в соответствии с принадлежностью к той или иной прогностической группе (по IGCCCG).

При повышенных опухолевых маркерах показана ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

ПВ стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах 2–5 см)

При нормальном уровне маркеров и бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см, локализующихся в одной изолированной зоне, возможно два подхода: 1). выполнение ЗЛАЭ с последующими 2 курсами адьювантной химиотерапии по программе ВЕР; 2). проведение химиотерапии как при ПС/III стадии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

Во всех остальных случаях рекомендуется проведение ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

ПС, III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах >5 см или M1)

Рекомендована ХТ в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Благоприятный прогноз (по IGCCCG): 3 цикла ХТ ВЕР или 4 цикла ЕР.
- Промежуточный прогноз (по IGCCCG): 4 цикла ХТ ВЕР позволяют добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. Добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР + филграстим) улучшило отдаленные результаты по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом (исследование EORTC).
- Неблагоприятный прогноз (по IGCCCG): стандартная ХТ включает 4 цикла ВЕР и позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость, равную 50% (анализ IGCCCG). Отсутствуют убедительные свидетельства того, что другие режимы ХТ или высокодозная ХТ (с последующей трансплантацией костного мозга) улучшают результаты лечения этой группы больных по сравнению со стандартным ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина, а также в случае планируемого в будущем хирургического вмешательства на грудной клетке (метастазы в легких, первичная опухоль средостения) вместо режима ВЕР рекомендовано проведение 4 курсов ХТ РЕI. При равной эффективности последняя комбинация является более миелотоксичной.

## Заключение

Наблюдение при I стадии несеминомы с динамическим наблюдением (химиотерапия не проводилась)

Рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры — ежемесячно в первый год, каждые 2 месяца во второй год, каждые 3 месяца в третий год, каждые 4 месяца в четвертый год, каждые 6 месяцев в пятый год, далее — ежегодно;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2 месяца в первый год, каждые 3 месяца — во второй год, каждые 4 месяца — в третий и четвертый годы, далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

Наблюдение за пациентами после проведенной химиотерапии, а также при семиноме I стадии

Рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2–3 месяца в первый год, каждые 3 месяца во второй год, затем каждые 4 месяца в третий и четвертый годы, раз в полгода в пятый год и далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки — каждый второй визит.

## Список используемой литературы

- ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ  
ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН  
<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-33.pdf>
- Рак яичка: клиническая картина и стадии заболевания  
<https://rosoncoweb.ru/library/congress/ru/uicc/5.php>
- TNM классификация стадий рака яичка  
[https://meduniver.com/Medical/luchevaia\\_dagnostika/tnm\\_klassifikacia\\_ka\\_iaichka.html](https://meduniver.com/Medical/luchevaia_dagnostika/tnm_klassifikacia_ka_iaichka.html)
- ГЛАВА 32 РАК ЯИЧКА  
[http://vmede.org/sait/?id=Onkologiya\\_davudov\\_2010&menu=Onkologiya\\_davudov\\_2010&page=34](http://vmede.org/sait/?id=Onkologiya_davudov_2010&menu=Onkologiya_davudov_2010&page=34)