УДК: 616.681-006.884-08:615.28

Хіміотерапевтичне лікування семіноми в дисемінованих стадіях із задовільним та проміжним прогнозом

А.В. Сакало
ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Проаналізовано результати поліхіміотерапевтичного лікування (4РЕ/3РЕВ/4РЕВ) у 27 осіб на семіному яєчка в дисемінованих стадіях. Прогностично несприятливим фактором прогресування та показником загальної виживаності ідентифікована стадія захворювання (IIC vs IIIA/B/C, p=0,05). Тривалість спостереження в середньому складала 74 (3,5–96,9) міс, вік пацієнтів – 34 (27,8–41) років, діагностовано 9 прогресій, померли від прогресування 4 (14,8%) хворих, 5-річна канцерспецифічна виживаність – 85,2%. У проспективній частині дослідження планується використовувати інтенсифікацію поліхіміотерапії (4РЕВ) для пацієнтів з проміжним прогнозом за критеріями IGCCG.

Ключові слова: *прогностичні фактори, герміногенні пухлини яєчка, семінома, хіміотерапевтичні схеми, інтенсифікація лікування.*

Семінома зустрічається у 60% хворих на герміногенні пухлини яєчка. У 80% випадків захворювання діагностують у I стадії та в стадіях IIA–IIB з розмірами заочеревинних метастазів до 50 мм. До 85–90% хворих на семіному можуть бути з успіхом проліковані орхіфунікулектомією, з подальшим спостереженням (або призначенням карбоплатини) або з використанням поліхіміотерапії (ПХТ) за схемами 3РЕ/3РЕВ чи променевою терапією. Дисеміновані стадії семіноми із задовільним та проміжним прогнозом (при наявності вісцеральних метастазів) за класифікацією IGCCCG зустрічаються у 10–15% випадків захворювання [1]. Метастази найчастіше діагностують у заочеревинних лімфовузлах, супрадіафрагмально, в межистінні, легенях та надключичних лімфовузлах, значно рідше зустрічаються первинно екстрагонадні ураження межистіння та метастатичні ураження головного мозку, печінки та кісток скелету. До стадії IIC відносять випадки захворювання з розмірами заочеревинних метастазів >50 мм, до стадії IIIA – за наявності метастазів в легені, до стадії IIIB–IIIC – за наявності метастазів в легені, нерегіонарних лімфовузлів або інших органів з високим рівнем пухлинних маркерів.

При використанні опромінення як першої лінії лікування дисемінованих стадій повна або часткова регресія досягається у 45–60% випадків, тому використання ПХТ в цих випадках має перевагу та забезпечує до 70–85% повної регресії. У 15–20% хворих спостерігається резистентність до ПХТ першої лінії або діагностується часткова регресія. Критерії IGCCCG для семіноми включають дві прогностичні групи:

– 1-а група із сприятливим прогнозом – 90% випадків, 5-річна безрецидивна виживаність – 82%, 5-річна загальна виживаність – 86%;

– 2-а група із проміжним прогнозом – 10% випадків, 5-річна безрецидивна виживаність – 67%, 5-річна загальна виживаність – 72%.

Стандартом лікування при сприятливому прогнозі є призначення 3РЕВ(4РЕ), при проміжному прогнозі – 4РЕВ. Через 2 міс після закінчення ПХТ у випадках наявності резидуальної пухлини більше 3 см показано використання методу поєднаної позитронно-емісійної та комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ). Якщо резидуальна пухлина залишається ПЕТ-позитивною після повторного дослідження, розглядається питання продовження лікування (можливе хірургічне видалення резидуальної пухлини або ПХТ за схемами другої лінії). Незважаючи на прогрес в лікуванні семіномних пухлин, в клінічній практиці нерідко спостерігаються випадки часткової регресії після індукційної ПХТ та випадки часткової рефрактерності.

Мета дослідження: ідентифікація прогностично несприятливих факторів прогресування при хіміотерапевтичному лікуванні семіноми яєчка в дисемінованих стадіях із задовільним та проміжним прогнозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2002–2010 рр. ретроспективно проаналізовані результати ПХТ лікування 27 пацієнтів в дисемінованих стадіях з використанням режимів 4РЕ/3РЕВ/4РЕВ.

Критерії включення в дослідження: семіномне походження первинної пухлини, нормальний рівень альфа-фетопротеїну (АФП), задовільний та проміжний прогноз (за IGCCCG) та використання сучасних режимів ПХТ (РЕ або РЕВ).

ПХТ за схемою 4РЕ проведена у 12 (44,4%), 4РЕВ – у 6 (22,2%) та 3РЕВ – у 9 (33,3%) випадках. За результатами лікування визначені прогностично несприятливі фактори прогресування. Дослідні параметри: вік хворих, проведення попередньої променевої терапії, первинне екстрагонадне ураження, рівень пухлинних маркерів (ЛДГ та ХГТ) перед початком ПХТ, стадія процесу та різні режими ПХТ.

Схема РЕВ включала: цисплатин в дозі 20 мг/м^2 протягом перших 5 днів, етопозид – 100 мг/м^2 протягом перших 5 днів та блеоміцин по 15 мг – в 1, 8-й та 15-й дні.

Для встановлення впливу дослідних параметрів на вірогідність прогресування використана множинна бінарна логістична регресія. Перевірку гіпотези відносно еквівалентності графіків Каплан–Майєра проводили із застосовуванням критеріїв Уілкоксона, логранговому та Тарона–Варе при рівні значущості 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Критеріям включення відповідало 27 хворих. Середній термін спостереження складав 74 (3,5–96,9) міс, вік пацієнтів – 34 (27,8–41) років. Діагностовано 9 прогресувань з 27 (33,3%), померло від прогресування 4 (14,8%) хворих, які отримували додаткове лікування за схемами другої лінії. Термін від початку лікування до прогресування складав у середньому 18,33 (9–39) міс, загальна 5-річна канцер-специфічна виживаність – 85,2%. Характеристики пацієнтів та схеми лікування наведені в табл. 1.

Встановлено, що вік хворих вірогідно не впливає на час-

Характеристика пацієнтів та схеми ПХТ (n=27)

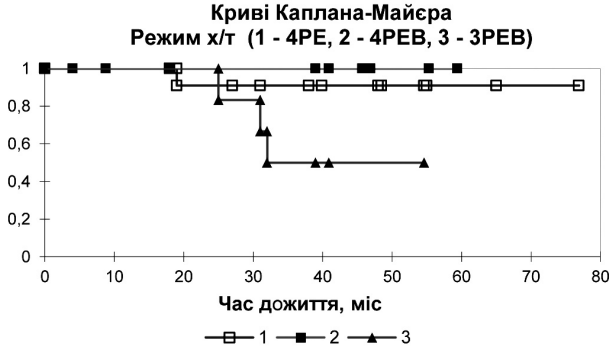
Параметри	3PEB (n=9), n (%)	4PEB (n=6), n (%)	4PE (n=12), n (%)	Разом (n=27), n (%)
Вік хворих (роки)				
<30	4 (44,4)	2 (33,3)	1 (8,33)	7 (25,9)
>30	5 (55,5)	4 (66,7)	11 (91,7)	20 (74,1)
Рівень ХГТ перед ПХТ:				
<норми	6 (66,6)	2 (33,3)	5 (41,7)	13 (48,2)
>норми	3 (33,3)	4 (66,7)	7 (58,3)	14 (51,8)
Стадія процесу:				
IIC	5 (55,5)	3 (50)	9 (75)	17 (62,96)
IIIA	2 (22,2)	1 (16,7)	1 (8,33)	4 (14,8)
IIIB	2 (22,2)	1 (16,7)	0 (0)	3 (11,1)
IIIC	0 (0)	1 (16,7)	2 (16,7)	3 (11,1)
Первинне екстрагонадне ураження:				
– присутнє	2 (22,2)	5 (83,3)	0	7 (25,9)
– відсутнє	7 (77,7)	1 (16,7)	0	20 (74,0)
Попередня променева:				
– проводилась	6 (66,6)	0	2 (16,7)	8 (29,63)
– не проводилась	3 (33,3)	6 (100)	10 (83,3)	19 (70,37)
Рівень ЛДГ перед ПХТ:				
< норми	7 (77,7)	2 (33,3)	4 (33,3)	13 (48,2)
> норми	2 (22,2)	4 (66,7)	8 (66,6)	14 (51,85)
Прогресування:				
– діагностовано	3 (33,3)	4 (66,7)	2 (16,7)	9 (33,3)
– відсутнє	6 (66,6)	2 (33,3)	10 (83,3)	18 (66,7)

тоту прогресування (p=0,295). Рівень ХГТ перед ПХТ був підвищений (>5 МЕ/мл) у 13 (48,15%) хворих і складав в середньому 53 (18–320) МЕ/мл, стандартне відхилення – 51 МЕ/мл. У 14 (51,9%) хворих рівень маркера не перевищував нормального рівня (0–5 МЕ/мл). Було встановлено, що підвищення рівня ХГТ не впливає на частоту пухлинної прогресії (p=0,173); при порівнянні підвищеного рівня ХГТ з нормальним рівнем p=1,787. Рівень ЛДГ перед ПХТ підвищений у 14 (51,85%), підвищення рівня ЛДГ також суттєво не впливає на частоту прогресії (p=0,785), але при порівнянні підвищеного рівня ЛДГ проти нормального рівня значення p наближається до вірогідного: p=0,074.

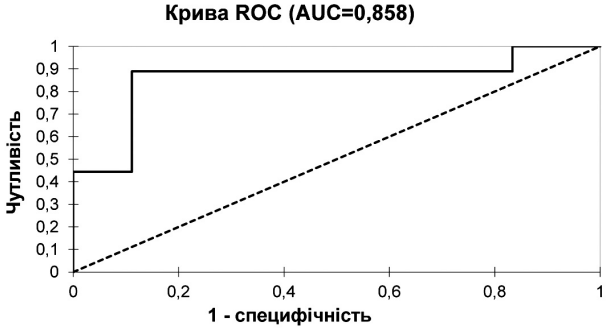
Первинне екстрагонадне ураження діагностовано у 7 (25,9%) хворих та вірогідно не впливає на частоту прогресування (p=0,536). При порівнянні групи хворих з наявністю та відсутністю параметра – p=0,381. Встановлено, що проведення променевої терапії до призначення ПХТ не покращує результати лікування семіноми в дисемінованих стадіях (p=0,163).

При застосуванні різних режимів 4PE/3PEB/4PEB нам не вдалося довести статистично вірогідного впливу на прогресування (p=0,139) та виживання, але при аналізі виживання на основі кривих Каплан–Майєра (мал. 1) можна зробити висновок на користь режиму 4PEB. Встановлено, що хворі, які отримали 4PEB, вижили та значення p (за логранговим критерієм) дорівнює 0,064, що близько до порогового рівня 0,005, але цей висновок не є статистично значущим, оскільки за критеріями Уілкоксона та Тарона–Вара криві еквівалентні.

Стадія IIC встановлена у 17 (62,96%), IIIA/B – у 7 (25,9%) та IIIC – у 3 (11,11%) хворих. Встановлено, що вплив параметра на вірогідність прогресування є статистично значущим (p=0,002). При порівнянні категорії IIC з IIIA/B/C; IIC з IIIC; та IIIA/B з IIIC визначено наступне значення p=0,05; 0,99 та 0,99 відповідно. Статистично вірогідний вплив параметра на прогресування підтверджується значенням показника AUC=0,858 (що відповідає категорії високої точності прогнозування) для ROC-кривої одноваріантної моделі логістичної регресії для прогресування залежно від стадії (мал. 2).



Мал. 1. Графіки Каплан–Майєра для різних схем хіміотерапії



Мал. 2. ROC-крива одноваріантної моделі логістичної регресії для прогресування в залежності від стадії (AUC=0,858)

Також визначено статистично вірогідний вплив стадії захворювання на виживаність. ROC-крива одноваріантної моделі логістичної регресії для виживання залежно від стадії наведена на мал. 3.

Аналізуючи термін до прогресування на основі кривих Каплан–Майєра для стадії захворювання встановлена їхня нееквівалентність за критеріями логранговим, Уілкоксона та

Тарона–Вара (мал. 4), в стадіях IIIA/B/C прогресування відбувається вірогідно раніше, ніж в стадії IIA.

При аналізі одноваріантних та множинних моделей бінарної логістичної регресії для прогресування встановлено, що статистично значущою є тільки модель для стадії процесу, інші моделі не мають статистичної значущості за критерієм Вальда та не є стійкими.

Аналізуючи виживаність на основі кривих Каплан–Майєра (в якості події прийнято факт смерті хворого від основного захворювання) та при перевірці еквівалентності кривих для різних параметрів встановлені вірогідні відмінності між кривими тільки для параметра наявності прогресування ($p<0,0005$) (мал. 5), наявність прогресування різко знижує вірогідність виживаності, всі хворі без прогресування за термін спостереження вижили.

Таким чином, аналізуючи результати ПХТ лікування семіноми яєчка в дисемінованих стадіях прогностично несприятливим фактором прогресування є стадія захворювання (IIC vs IIIA/B/C, $p=0,05$). Відносно аналізу виживаності можливо зробити висновок на користь застосування режиму 4РЕВ, але перевага цього режиму потребує додаткового вивчення на більшій кількості спостережень з урахуванням ефективності схем другої лінії, що використовують для лікування випадків прогресування. Відомо, що стадії IIIA/A/C відрізняються від стадії IIC наявністю віддалених метастазів (легеневих або паренхіматозних) та іноді дуже високим рівнем пухлинних маркерів (категорія S2-S3).

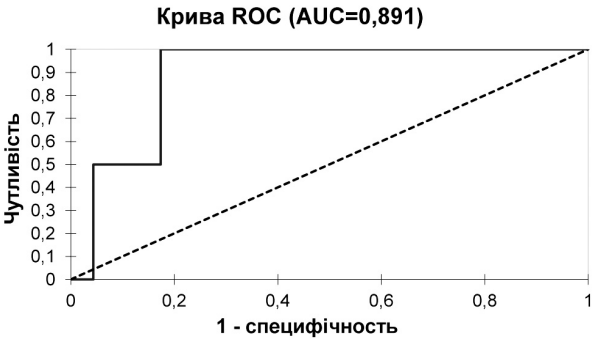
Перспективним є визначення прогностичного значення параметрів (наявність легеневих вісцеральних метастазів та дуже високий рівень пухлинних маркерів) окремо на більшій групі хворих та перевірка гіпотези відносно доцільності інтенсифікації ПХТ у пацієнтів в дисемінованих стадіях семіноми з метою покращення результатів лікування.

Метастатична семінома є високочутливою до ПХТ пухлиною, але в клінічній практиці нерідко зустрічаються випадки прогресування та часткової регресії після індукційної ПХТ. Існує кореляція між показниками виживаності і поширеністю процесу та режимами ПХТ [1–3, 5, 6]. Так, для лікування занедбаних стадій захворювання 3 циклів РЕ виявляється недостатнім, а застосування 4–5 циклів РЕВ є виправданим. Згідно з даними IGCCG [1] показники 5-річної загальної виживаності відрізняються за наявності або відсутності нелегеневих вісцеральних метастазів (72% проти 86%).

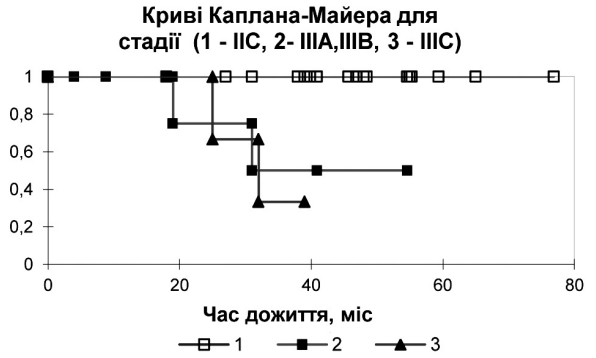
Деякі дослідники пов'язують погіршення прогнозу з високим рівнем ЛДГ перед початком ПХТ, але як відомо, рівень ЛДГ корелює з масою пухлини і розповсюдженістю процесу і значення підвищення ЛДГ як самостійного параметра обмежене низькою специфічністю [1]. У досліджуваній групі вік хворих, підвищення рівня ХГТ та ЛДГ перед ПХТ та екстрагонадна локалізація не пов'язані з погіршенням прогнозу.

Інколи автори пов'язують погіршення прогнозу з наявністю в первинній пухлині так званої «атипової» семіноми, що пояснюється особливостями патоморфологічної будови: високим мітотичним індексом, плеоморфізмом ядер, збільшенням ядерно-цитоплазматичного індексу. Гіпотетично анапластична семінома розглядається як перехідна форма від семіномних до несеміномних пухлин, але це припущення потребує подальшого вивчення [4]. В якості прогностичних факторів розглядаються імуногістохімічні характеристики первинної пухлини (рівень експресії p53, Ki67, CD30, CD117), але на сьогодні не опубліковано даних, що пов'язують інтенсивність експресії маркерів з вірогідністю прогресування при дисемінованій семіномі.

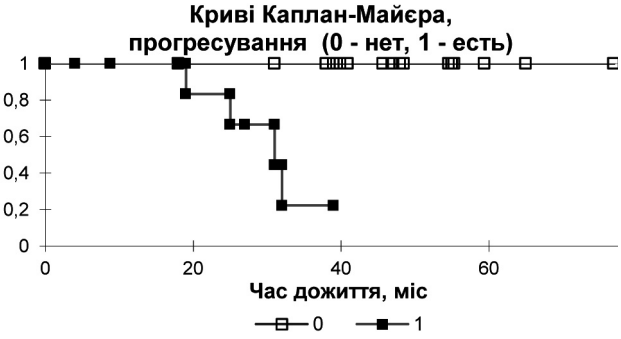
Порівняння результатів виживаності з багатьох джерел ускладнюється різним відсотковим співвідношенням хворих в стадії IIIC. Так, в групі з 145 хворих метастази в мозок та селезінку до початку лікування діагностовано у 13 (9%) хворих, у 7 з них виникло подальше прогресування, що складало до



Мал. 3. ROC-крива одноваріантної моделі логістичної регресії для виживання залежно від стадії (AUC=0,891)



Мал. 4. Графіки Каплан–Майєра для стадії захворювання



Мал. 5. Графіки Каплан-Майєра для хворих із прогресуванням

50% від усіх випадків прогресії. Відсоток хворих з прогресуванням після ПХТ за схемами першої лінії за даними різних джерел складає 9–21% [7, 8] та 5-річна виживаність після прогресування – 33–50% [4, 9]. У більшості публікацій акцентується на обмежених можливостях сучасної ПХТ в лікуванні стадії IIIC. Тривала ремісія досягається приблизно у 13–20% порівняно з 60–80% для менш розповсюджених стадій [7–9]. У зв'язку з цим, залучення в схеми лікування додаткових препаратів (гемцитабіну, бевацизумабу та інших таргетних препаратів, таксанів, оксаліплатину) та використання високодозових режимів можуть виявитись перспективними.

Визначення несприятливих факторів у лікуванні поширених стадій семіноми та модифікації схем ПХТ є актуальними, про що свідчать публікації останніх років [10, 11]. Так, M. Fedyanin та співавтори (2015), базуючись на ретроспективному аналізі результатів ПХТ лікування (схеми РЕ/РЕВ) 206 хворих із задовільним прогнозом, ідентифікує три несприятливих для канцерспецифічної виживаності прогностичних фактори: наявність заочеревинних лімфо-

вузлів >5 см (p<0,01), наявність легеневих метастазів (p<0,01) та рівень ЛДГ, що в 2,25 разу перевищує норму [10]. Автори вважають доцільним при наявності одного з цих факторів проводити інтенсифіковане лікування (4РЕВ або 3РЕВ+РЕ). В проспективній частині дослідження означений алгоритм був використаний у лікуванні 34 хворих на семіному з проміжним прогнозом. У цій групі спостерігають підвищення рівня 5-річного канцерспецифічної виживаності з 85% до 100% порівняно із стандартним лікуванням.

K. Fizazi та співавтори (2014) визначили результати виживаності та порівняли токсичність за даними результатів ризик-адаптованого лікування в дисемінованих стадіях семіноми із задовільним прогнозом в рамках проспективного Європейського мультицентрового дослідження (GETUG S99) [11]. I група (108 хворих із задовільним прогнозом) отримувала ПХТ за схемою 4ЕР та II група (24 хворих із проміжним прогнозом) – 4ЕР+іфосфамід. Серед хворих I групи нейтропенію III–IV ступеня діагностовано у 47% та нейтропенічну лихоманку – у 12%. Серед хворих II групи аналогічні ускладнення діагностовано у 36% та 23% відповідно, тромбоцитопенію та анемію – у 23%, а також один випадок смерті від ПХТ. Від прогресування померло 4 хворих, 3-річна безрецидивна виживаність для I та II груп хворих визначена на рівні 95% (85–97%) та 83% (63–93%) відповідно (p=0,03), 3-річна загальна виживаність для I та II груп хворих визначена на рівні 99% (92–100%) та 87% (67–95%) відповідно (p<0,005). Цікаво, що відсоток діагностування резидуальних пухлин після закінчення ПХТ дуже високий – 72%. На думку дослідників, незважаючи на суттєвий відсоток токсичних ускладнень, інтенсифікація лікування шляхом залучення іфосфоміду для хворих із проміжним прогнозом виправдана та покращує виживаність.

ВИСНОВКИ

1. При проведенні ПХТ за схемами 4РЕ/3РЕВ/4РЕВ у лікуванні семіноми в стадіях IIC–IIIC 5-річна канцерспецифічна виживаність складає 85,2%. Використання 4РЕВ залишається лікуванням першої лінії для дисемінованих стадій семіноми, променева терапія відіграє допоміжну роль.

2. Прогностично несприятливим фактором при лікуванні семіноми в дисемінованих стадіях із задовільним та проміжним прогнозом є стадія захворювання на момент початку хіміотерапії, вірогідність прогресування в стадії IIC вірогідно менша порівняно із стадіями IIIA/B/C (p=0,05). Також встановлено, що стадія захворювання має статистично вірогідний вплив на виживання (p<0,0005).

Химиотерапевтическое лечение семиномы в диссеминированных стадиях с удовлетворительным и промежуточным прогнозом

А.В. Сакало

Проанализированы результаты полихимиотерапевтического лечения (4РЕ/3РЕВ/4РЕВ) у 27 человек с семиномой яичка в диссеминированных стадиях. Прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования и показателем общей выживаемости идентифицирована стадия заболевания (IIC vs IIIA/B/C, p=0,05). Длительность наблюдения в среднем составила 74 (3,5–96,9) мес, возраст пациентов – 34 (27,8–41) года, диагностировано 9 прогрессий, умерли от прогрессирования 4 (14,8%) человека, 5-летняя канцерспецифическая выживаемость – 85,2%. В проспективной части исследования планируется использовать интенсификацию полихимиотерапии (4РЕВ) для пациентов с промежуточным прогнозом по критериям IGCCG.

Ключевые слова: *прогностические факторы, герминогенные опухоли яичек, семинома, химиотерапевтические схемы, интенсификация лечения.*

Chemotherapy of seminoma in disseminated stages of satisfactory and intermediate prognosis

A.V. Sakalo

To identify negative prognostic factors which influence survival in pts with disseminated seminoma in the favorable and intermediate prognostic group. Analyzed the results of treatment of the 27 patients with disseminated seminoma who had received chemotherapy at our department by modern chemotherapy regimen (EP ± bleomycin). With median follow-up 74 (3,5-96,9) months, 5-year OS rate was 85,2%. Only stage of the disease was identify as negative prognostic factors associated with progression and OS (p=0,05, p<0,0005).
Prospective part of the study will include intensification of chemotherapeutical regiments by using 4PEB in pts with disseminated seminoma in intermediate prognostic group.

Key words: *prognostic factors, germ cell tumors, seminoma, chemotherapy regiments, intensification of treatment.*

Сведения об авторе

Сакало Анатолий Валериевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 424-13-29, (066) 702-75-58. E-mail: anatoliisakalo@gmail.com, valerii.sakalo.si@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Consensus Group // J Clin Oncol. 1997; 15: 594–603.
2. Fossa SD. Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy / SD.F ossa, RTD.Oliver, SP.S tenning [et al.] // Eur J Cancer. 1997; 33: 1380–1387.
3. Bokemeyer C. Prognostic factors in patients with advanced metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a meta-analysis of prospective European trials / C. Bokemeyer, C. Kollmannsberger, A. Flechon [et al.] // Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21: 186.
4. Tickoo SK. Testicular seminoma: a clinicopathologic and immunohisto-chemical study of 105 cases with specific reference to seminomas with atypical features / SK. Tickoo, B. Hutchinson, RJ. Motzer [et al.] // Int J Surg Pathol. 2002; 10.
5. Vuky J. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma / J. Vuky, S. Tickoo, D. Bajorin [et al.] // J Clin Oncol. 2002; 20: 297–301.
6. Som Al. Recurrent seminomas: clinical features and biologic implications / Al. Som, R. Zhu, CC. Guo [et al.] // Urol Oncol. 2012 Jul-Aug; 30(4):494–501.
7. Gholam D. Advanced seminoma–treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease. A single-institution experience in 145 patients / D. Gholam, K. Fizazi [et al.] // Cancer. 2003; 98: 745–752.
8. Mencel P. Advanced seminoma: treatment results, survival and prognostic factors in 142 patients / P. Mence, R. Motzer [et al.] // J Clin Oncol. 1994; 12: 120–126.
9. Miller K. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma / K. Miller, P. Loehrer, L. Einhorn // J Clin Oncol. 1997; 15: 1427–1431.
10. Fedyanin M. Chemotherapy intensification in patients with advanced seminoma and adverse prognostic factors / M. Fedyanin, A. Tryakin, A. Bulanov [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. 2015 Jul; 141(7): 1259–64.
11. Fizazi K. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study / K. Fizazi, R. Delva, A. Caty [et al.] // Eur Urol. 2014 Feb;65(2):381–6.

Статья поступила в редакцию 26.02.2016