

УДК 616.681-006.884-08

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РЕЗИДУАЛЬНИХ ПУХЛИН СЕМІНОМИ ЯЄЧКА



Сакало Анатолій Валерійович
e-mail: anatoliisakalo@gmail.com

Сакало А.В.

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Після хіміотерапевтичного лікування у частини хворих з семіною яєчка визначаються резидуальні пухлини різних розмірів і будови. Теоретично в цій клінічній ситуації є три можливих лікувальних підходи: проведення хіміотерапії, хірургічне лікування та спостереження. Представлені результати лікування 31 хворого з резидуальними пухлинами та чинниками, які пов'язані з прогресуванням. Для проведення статистичного аналізу використані логістична регресія і аналіз кривих Каплан-Мейєра. Встановлено підвищення частоти виявлення резидуальних пухлин розмірами більше 3 см при лікуванні дисемінованих стадій захворювання. Прогноз у хворих з прогресуванням (незважаючи на використання сальвадж-терапії і видалення резидуальної пухлини) гірше ніж у решти хворих. У випадках виявлення живої пухлини в резидуальних масах після хіміотерапії другої лінії прогноз гірше, ніж виявлення фіброзу або некрозу. Прогностичними факторами несприятливого прогнозу є запущена стадія процесу на момент початку лікування і відсутність регресії пухлини в процесі спостереження. Хірургічне лікування резидуальних пухлин семіноми пов'язано з високою ймовірністю інтраопераційних ускладнень, додаткове опромінення не покращує показників виживаності.

Ключові слова: семінома яєчка, регіонарні та віддалені метастази, резидуальна пухлина, хіміотерапія, хірургічне лікування.

Вступ. В більшості випадків семіному яєчка діагностують в І стадії, проте у 20-25% хворих захворювання зустрічається в дисемінованих стадіях з наявністю заочеревинних метастазів. Після хіміотерапії (ХТ) у 60-80% хворих виявляють резидуальні пухлини (РП). При наявності РП можливо проведення додаткової терапії, хірургічне видалення або спостереження. В останні роки впровадження ПЕТ дозволяє отримати додаткову інформацію про наявність життєздатної пухлини в РП [1,2].

Лікуванням першої лінії в дисемінованих стадіях семіноми є призначення ХТ в режимі 4 курсів РЕВ. Повна або часткова регресія виникає у 90% хворих. Відомо, що видалення РП при семіномі супроводжується великою кількістю інтраопераційних ускладнень, що пов'язано з вираженим фіброзним процесом, який виникає при регресії пухлини [3].

Мета: Вивчення результатів лікування хворих з резидуальними пухлинами семіноми та аналіз вірогідності прогресування на основі кривих Каплан-Майєра.

Матеріали та методи. За період 2004-2014 рр. спостерігали 89 хворих з регіонарними та віддаленими метастазами. Після індукційної хіміотерапії (3 або 4 курси РЕВ) повну ремісію спостерігали у 58 та часткову у 31 хворого. При наявності РП (до 3 см в 11 та більше 3 см у 20 випадках) додатково проводили ПХТ з подальшим спостереженням або видаленням РП. Розподіл за стадіями: ІІВ (метастази 2-5 см) – 10 хворих, ІІС (метастази > 5 см) – 15, ІІА-ІІВ (з наявністю заочеревинних та віддалених метастазів) – 5, первинна позагонадна семінома межистіння – 1.

Проводили наступні обстеження: КТ ОЧП та ОГК, визначали рівень пухлинних маркерів (АФП, ХГТ та ЛДГ). Відповідь на ХТ першої лінії (часткова регресія, прогресування або повна регресія) оцінювали за даними КТ. Наявність фіброзу, некрозу та патоморфозу 3-4 ступеня після видалення РП розцінювали як повну регресію. Відповідь на ХТ розцінювали як повну регресію при зникненні всіх клінічних, радіологічних або серологічних

ознак хвороби в термін від 4 тижнів після закінчення останнього курсу ХТ. Найвність РП < 30 мм, що зменшується, або стабільна за розмірами при спостереженні від 2 років розцінювали як часткову ремісію.

При статистичній обробці використано логістичну регресію, в якості події для побудови графіків Каплан-Майєра розглядали появу рецидивів, порівняння кривих для різних груп хворих проводили з врахуванням критеріїв Уолкінсона, логрангового та Тарона-Вара.

Результати та обговорення. Середній вік хворих 33,6 (27- 41) років. Термін спостереження складав 31 (3-55) міс.

При розмірах РП до 3 см хворим проводили активне спостереження. Прогресування виникло у одного хворого з 11 (9,1%) через 24 міс від початку спостереження, у 6 хворих з РП спостерігали стабілізацію, у 4 – спонтанну регресію.

У 10 з 20 хворих виконано видалення РП з розмірами до 3см. У 7 пацієнтів проведено видалення в межах здорових тканин та у 3 – тільки множинні біопсії РП. Видалення РП семіноми є складним завданням, що пов'язано з вираженими фіброзними змінами після ХТ. Виконана резекція нижньої порожнистої вени та лівої ниркової вени у 2 та нефректомія у одного хворого. При морфологічному дослідженні у 5 хворих виявлена життєздатна пухлина, у 5 – некроз та фіброз. Вісім з 10 хворих перебувають в стадії ремісії, у 2 – діагностовано прогресування в легенях та межистинні на 18 та 24 місяцях спостереження.

Прогресування діагностовано у 7 випадках з 31 (22,6%). З них 5 випадків пов'язані з прогресуванням РП та 2 випадки – поза зоною заочеревиного простору. Хворі з прогресією отримали сальвадж-терапію за схемами 3 ТПР та 3 РІЕ. В подальшому у 5 хворих з 7 через 4-6 тижнів після ХТ повторно діагностована РП розмірами 3-7,5 см. В цих випадках ризик наявності життєздатної пухлини є підвищеним та у 5 хворих виконано видалення РП (у 2 – нерадикальне втручання, у 1 – множинна біопсія, у 2 – видалення в межах здорових тканин). Життєздатна пухлина діагностована в 4 випадках після сальвадж-терапії, з них 3 хворих померли від прогресування.

Проведено кореляційний аналіз між розміром РП (< 3см та > 3см) та стадією процесу до початку проведення ХТ першої лінії (використано критерії Пірсона, Спірмена та Кендала, за нульову гіпотезу прийнято $R=0$). Всі критерії відхилили нульову гіпотезу з рівнем значущості 0,05, що означає наявність статистично значущого зв'язку між

показниками, значення критеріїв Пірсона, Спірмена та Кендала та значення p складають: $R=0,508$, $p=0,004$; $R=0,560$, $p=0,002$ та $R=0,526$, $p=0,003$ відповідно. Вірогідність діагностування РП > 3 см збільшується з підвищенням первинної стадії захворювання.

Проведено кореляційний аналіз для перевірки гіпотези залежності між розміром РП (< 3см та > 3см) та частотою прогресування (використано критерії Пірсона, Спірмена та Кендала, за нульову гіпотезу прийнято $R=0$). Всі критерії не відхилили нульову гіпотезу з рівнем значущості 0,05, що означає відсутність статистично значущого зв'язку між показниками, значення критеріїв Пірсона, Спірмена та Кендала та значення p склали: $R=0,256$, $p=0,172$; $R=0,256$, $p=0,171$ та $R=0,256$, $p=0,171$ відповідно. Таким чином, частота подальшого прогресування не залежить від розмірів РП. Відсутність впливу розміру РП на частоту прогресування також підтверджується при порівнянні відносних частот прогресії. Так, частота прогресування при розмірах РП до 3 см складала 0,09 (1 з 11) та при розмірах більше 3 см – 0,3 (6 з 20). Z-критерій не дозволяє відхилити нульову гіпотезу відносно нульової різниці між частотами ($p=0,152$).

Аналіз вірогідності прогресування проведено на основі кривих Каплан-Майєра за показниками, приведеними в таблиці 1.

Статистично значущими виявились одноваріантні моделі логістичної регресії для хворих з прогресуванням РП та для характеристики гістологічної будови РП при прогресуванні після сальвадж-терапії.

Встановлено, що при прогресуванні РП, незважаючи на призначення сальвадж-терапії (3 ТПР або 3 РІЕ) в комбінації з видаленням РП, зберігається підвищений ризик подальшого метастазування (Рис.2).

Значення критеріїв Логранкового, Вилкоксона та Тарона-Вара дорівнюють відповідно 7,909; 7,670 та 7,871 та перевищують критичні значення 3, 841 (при рівні значущості 0,005). Всі критерії виявляють статистично значущі розбіжності між кривими.

Висновок: криві Каплан-Майєра для виживання статистично різні, призначення другої лінії в комплексі з хірургічним видаленням РП не приводить до покращення показників виживання. Таким чином, прогноз для хворих з прогресією (незважаючи на сальвадж-терапію та хірургічне лікування) гірший, ніж для решти хворих.

Таблиця 1

Показники, використані для аналізу вірогідності прогресування

Показники
Вік хворих
Стадія процесу: (ІІВ - 1, ІІС - 2, ІІА, ІІВ - 3, ІІС - 4)
Режими ХТ першої лінії: 4 РЕ - 1, 3 РЕВ - 2, 4 РЕВ - 3
Розмір РП після ХТ: < 3 см - 1, > 3см - 2
Патоморфологічне закінчення після видалення РП: 0 – некроз/фіброз, 1 – є жива пухлина семіноми
Спонтанна регресія / стабілізація РП: 0 – відсутня, 1 – присутня
ХТ (3 ТПР, 3 РІЕ) при прогресуванні РП: 0 – не проведена, 1 – проведена
Хірургічне лікування РП після сальвадж-терапії: 0 – не виконано, 1 – виконано
Патоморфологічне закінчення при видаленні РП після сальвадж-терапії: 0 – некроз/фіброз, 1 – є жива пухлина семіноми

Також встановлено, що виявлення живої пухлини (після ХТ другої лінії) вірогідно погіршує прогноз (Рис.3).

Значення тестових статистик критеріїв Лог-ранкового, Вилкоксона та Тарона-Вара дорівнюють відповідно 13,095; 12,965 та 13,095 та перевищують критичні значення (3,841), всі критерії виявляють статистично значущі розбіжності між кривими.

Вплив на вірогідність прогресування також має збільшення первинної стадії процесу, рівень прогресування в стадіях IIIA/B та IIIС вірогідно вищий порівняно зі стадією IIВ ($p=0,0001$ та $AUC=0,832$ – категорія високої точності прогнозування).

Встановлено, що на частоту прогресування впливає наявність спонтанної регресії або стабілізації РП, яку спостерігали у 18 пацієнтів з 31 (58,1%). Практично це означає відсутність життєздатної пухлини та прогресування ($p=0,0001$; $AUC=0,938$ – категорія дуже високої точності прогнозування). Враховуючи, що спонтанна регресія РП спостерігається впродовж багатьох місяців (іноді років), активне спостереження є виправданим у більшості випадків.

Також не встановлено вірогідного впливу на частоту прогресування наступних факторів: вік хворих та розмір РП ($p=0,254$, $AUC=0,627$ та $p=0,143$, $AUC=0,702$ відповідно). Гістологічна будова РП (наявність або відсутність живої пухлини у 10 випадках видалення при розмірах більше 3 см) також не підвищує ризик прогресування ($p=0,933$ та $AUC=0,522$). Також не пов'язані з прогресуванням наступні фактори: проведення ХТ за схемами сальвадж-терапії, використання різних режимів ХТ першої лінії (4 РЕ, 3 РЕВ та 4 РЕВ) та видалення РП після ХТ другої лінії ($p=0,995$, $p=0,054$ та $p=0,99$ відповідно).

Стандатом лікуванням семіноми в дисемінованих стадіях є ХТ за схемою 4 курси РЕВ, при цьому регресія виникає у 90% хворих та у 60-80% випадках діагностується РП. В лікуванні РП можливі наступні підходи: проведення додаткової терапії (променевої або ХТ), хірургічне видалення та спостереження. Не опубліковано рандомізованих досліджень з приводу порівняння тактики спостереження

та хірургічного лікування РП. В більшості публікацій відносно хірургічного видалення РП семіноми підтверджуються дані про технічну складність втручання, що пов'язано з вираженою десмопластичною реакцією з фіброзом та залученням судинних структур [3]. Так, Mosharafa A. A. (2005) аналізуючи 97 випадків видалення РП семіноми повідомляє про 38% інтраопераційних ускладнень (виконанно 25 нефректомій, 9 резекцій нижньої порожнистої вени, 5 протезувань артерій, 5 резекцій кишківника та печінки) [4].

Додаткове опромінення РП не покращує безрецидивної виживаності. Duchesne G.M. (1997) приводить результати лікування 302 хворих, 50% з яких отримали опромінення ділянки РП, різниця в 3-річній безрецидивній виживаності склала лише 2,3%. Недостатня ефективність методу та ризик розвитку вторинно-індукованих пухлин – суттєвий аргумент проти додаткового опромінення [5,6].

Відомо, що РП можуть бути стабільними за розмірами або спонтанно регресувати протягом місяців та років після закінчення ХТ у 50% випадків. Так, Flechon A. (2002) спостерігав регресію РП протягом 12,5 (2,7-67,2) міс [7]. Враховуючи довготривалість регресії активне спостереження є виправданим у більшості випадків.

Отримані в ході нашого дослідження дані не підтверджують зв'язку між розміром РП та частотою подальшого прогресування, але в деяких публікаціях відмічено збільшення відсотка прогресувань при розмірах РП більше 3 см. За даними Fossa S. (1995) існує 25% ризик прогресування з РП розмірами більше 30 мм протягом декількох років [8]. За даними Herr H.W. (1997) вірогідність наявності живої пухлини при розмірах РП більше 30 мм вища [3]. При співставленні результатів патоморфологічного дослідження життєздатна пухлина встановлена тільки в 30% випадків при розмірах РП більше 30 мм, при розмірах РП до 30мм післяопераційно виявлений некроз.

Деякі центри дотримуються іншої лікувальної тактики, підтримують спостереження, незважаючи на розміри РП, та використовують додаткову терапію (ХТ та хірургічне

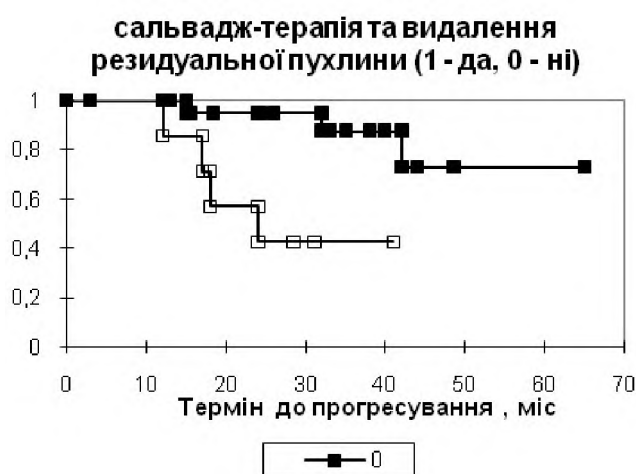


Рис.2. Оцінка вірогідності прогресування у хворих після ХТ другої лінії (ЗТІР або ЗРІЕ) в комбінації з видаленням РП (за Капланом-Майером).

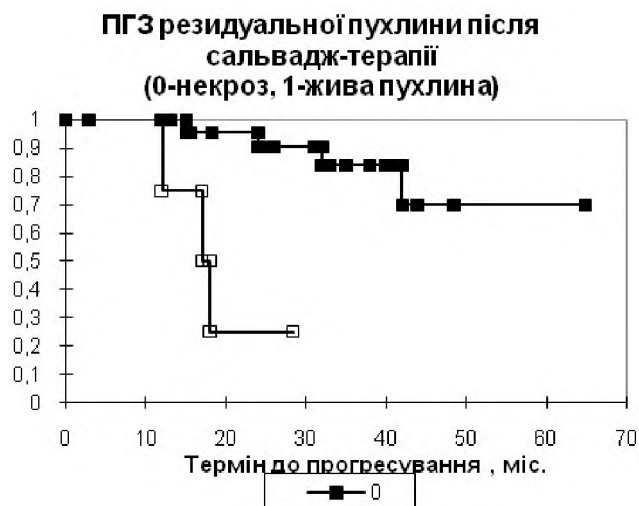


Рис.3. Оцінка за Капланом-Майером вірогідності подальшого прогресування в залежності від гістологічної будови видаленої РП після ПХТ другої лінії.

видалення) тільки при прогресуванні. За даними Flechon A. (2002) при лікуванні 78 хворих з РП в 34 випадках після ХТ виявлена повна регресія; часткова регресія – у 42 хворих; стабілізація та прогресування – у 2. Розміри РП у 15 були більше 3 см та у 29 до 3 см. В 21 випадку з 42 (50%) за період в середньому 12,5 міс спостерігали спонтанну регресію РП. В пухлинах більше 3 см життєздатну пухлину виявили тільки в 13% випадків. Нерадикальне видалення пухлини мало місце в 30% випадків [7]. При використанні сальвадж-терапії вдається досягнути повної ремісії у 50% хворих [9]. Отримані нами дані свідчать, що прогноз для хворих з прогресією (незважаючи на сальвадж-терапію та хірургічне лікування) гірший, ніж для решти хворих.

Висновки:

1. Виявлена залежність між розміром резидуальної пухлини (більше/менше 3 см) та стадією процесу до початку хіміотерапії першої лінії. Вірогідність діагностування резидуальної пухлини розмірами більше 3 см збільшується при лікуванні дисемінованих стадій семіноми.

2. Не встановлено зв'язку між розміром резидуальної пухлини (більше/менше 3см) та частотою подальшого прогресування. Вірогідність прогресування не залежить від розмірів резидуальної пухлини.

3. При аналізі вірогідності прогресування на основі кривих Каплан-Майєра встановлено, що призначення хіміотерапії за схемами другої лінії в комплексі з хірургічним видаленням резидуальної пухлини не приводить до покращення показників виживання. Прогноз для хворих з прогресією (незважаючи на сальвадж-терапію та хірургічне лікування) вірогідно гірший, ніж для решти хворих.

4. При аналізі кривих Каплан-Майєра встановлено, що вірогідність прогресування при виявленні живої пухлини після хіміотерапії другої лінії вища порівняно з випадками виявленням некрозу або фіброзу.

5. Вірогідний вплив на частоту прогресування встановлено для наступних факторів: стадія процесу на початку лікування та наявність спонтанної регресії або стабілізації в процесі лікування. При дисемінованих стадіях вірогідність прогресування збільшується; при наявності спонтанної регресії або стабілізації резидуальної пухлини в процесі спостереження вірогідність прогресування зменшується ($p=0,0001$).

6. Враховуючи складність видалення резидуальних пухлин та знаходження життєздатної пухлини не більше ніж в 50% випадків хірургічне лікування має застосовува-

тись обмежено. При плануванні втручання мають бути враховані результати ПЕТ, ознаки резектабельності за даними КТ та відсутність тенденції до спонтанної регресії або стабілізації.

7. Враховуючи, що спонтанна регресія (стабілізація) резидуальних пухлин часто спостерігається продовж багатьох місяців (іноді років) активне спостереження є виправданим у більшості випадків.

Конфлікт інтересів.

Автори заявляють, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Becherer A. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals / A.Becherer, M. De Santis, G.Karanikas [et al.] // *Eur. J.Radiol.* – 2005. – V.54. – P.284–288.
2. Bachner M. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial / M.Bachner, Y.Loriot, M.Gross-Goupil [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – V. 23 (1). – P.59-64.
3. Herr H.W. Surgery for a Post-Chemotherapy Residual Mass in Seminoma / H.W.Herr, J.Sheinfeld, H.S. Puc [et al.] // *J. Urol.* – 1997. – V. 157, Issue 3. – P.860–862.
4. Mosharafa A.A. Is Post-Chemotherapy Resection of Seminomatous Elements Associated With Higher Acute Morbidity? / A.A.Mosharafa, R.S.Foster, B.C.Leibovich [et al.] // *J.Urol.* – 2005. – P.2126-2128.
5. Duchesne G.M. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma – a diminishing role MRC Testicular Tumor Working Party / G.M.Duchesne, S.P.Stenning, N.Aass [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – V.33. – P. 829-835.
6. Horwich A. Risk of second cancers among a cohort of 2,703 long-term survivors of testicular seminoma treated with radiotherapy / A.Horwich, S.D.Fossa, S.P.Stemming [et al.] // *J.Clin. Oncol.* – 2010. – 28(suppl): 5s, abstr 4538.
7. Flechon A. Management of Post-Chemotherapy Residual Masses in Advanced Seminoma / A.Flechon, E.Bompas, P.Biron [et al.] // *J. Urol.* – 2002. – V.168, Issue 5. – P. 1975–1979.
8. Fossa S.D. Cisplatin, vincristine and ifosfamide combination chemotherapy of metastatic seminoma: results of EORTC trial 30874. EORTC GU Group / S.D.Fossa, J.P.Droz, G.Stoter [et al.] // *Br J Cancer.* – 1995. – V.71(3). – P. 619–624.
9. Vuky J. Salvage Chemotherapy for Patients With Advanced Pure Seminoma / J.Vuky, S.K.Tiekoo, J.Sheinfeld [et al.] // *J.Clin.Oncol.* – 2002. – V. 20. – P. 1297-301.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИДУАЛЬНЫХ
ОПУХОЛЕЙ СЕМИНОМЫ ЯИЧКА**

Сакало А.В.

*ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,
г. Киев, Украина*

Резюме. После химиотерапевтического лечения у части больных с семиномой яичка определяется резидуальные опухоли разных размеров и строения. Теоретически в этой клинической ситуации есть три возможных лечебных подхода: проведение химиотерапии, хирургическое лечение и наблюдение. Представлены результаты лечения 31 больного с резидуальными опухолями и факторы, связанные с прогрессированием. Для проведения статистического анализа использованы логистическая регрессия и анализ кривых Каплан-Мейера. Установлено повышение частоты выявления резидуальных опухолей размерами более 3 см при лечении изначально диссеминированных стадий заболевания. Прогноз у больных с прогрессированием (несмотря на использование сальвадж-терапии и удаление резидуальной опухоли) хуже чем у остальных больных. В случаях обнаружения живой опухоли в резидуальных массах после химиотерапии второй линии прогноз хуже, чем выявление фиброза или некроза. Прогностическими факторами неблагоприят-Изучение изменений незрелой эмали постоянных зубов под воздействием реминерализующего геля, который содержит кальций, фосфор и магний.

Ключевые слова: семинома яичка, регионарные и отдаленные метастазы, резидуальная опухоль, химиотерапия, хирургическое лечение.

**TREATMENT OF RESIDUAL TUMORS OF THE
TESTIS**

A. Sakalo

*SI "Institute of Urology National Academy of Medical
Sciences of Ukraine", Kiev, Ukraine*

Summary. After chemotherapy (ChT) in seminoma patients the residual tumors (RT) of different size and composition could occur. Either ChT or radiotherapy, active surveillance or surgical excision can be administered in this scenario. We present results in 31 patients with RT, and analysis of factors affecting progression. Statistical work out includes logistic regression and Kaplan-Meier analysis. We found that RT sized > 3 cm are more frequently being diagnosed after ChT of disseminated seminoma. When disease progresses (despite salvage-therapy and surgical excision) the prognosis is worse compared to other patients. When alive tumor is found in RT after ChT of second line the prognosis is worse compared to necrosis or fibrosis in the RT. Stage at the beginning of the treatment and spontaneous regression (stabilization of the process) during the follow up are factors confounding the progression. Surgical treatment of RT is technically complicated and associated with high risk of intraoperative complications. Radiotherapy of RT does not improve survival. Long term follow up and active surveillance during many years is justified due to fact of long lasting regression (stabilization) of the RT.

Key words: seminoma, regional and distant metastases, residual tumor, chemotherapy, surgery.