

# РИЗИК-ФАКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ПРИ ТАКТИЦІ АКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА СЕМІНОМУ ЯЄЧКА І СТАДІЇ

A.B. Сакало

ДУ «Інститут урології НАМН України»

**Вступ.** Згідно з сучасними поглядами на лікування семіноми I стадії ( $T_{1-4}N_0M_{0-1}$ ) може бути використано активне спостереження або хіміотерапія (ХТ) карбоплатином [1, 6, 7]. Застосування променевої терапії на зоні регіонарного метастазування з ад'ювантною метою в останні роки значно обмежене [2, 5, 7, 8]. Враховуючи високу чутливість семіноми до хіміо- та променевого лікування, вважається, що практично в усіх випадках пухлинної прогресії пацієнти можуть бути успішно проліковані [7–9, 11].

**Мета дослідження:** простежити результати лікування без призначення ад'ювантної терапії у пацієнтів на семіному яєчка I стадії та ідентифікувати прогностично несприятливі фактори, пов'язані з підвищеним ризиком метастазування для визначення групи хворих, які потребують призначення ад'ювантної (ХТ).

**Матеріали і методи дослідження.** Проаналізовані результати лікування 76 пацієнтів на семіному I стадії за період 2005–2014 рр. на базі урологічного відділення КМКОЦ. Лікування починали з проведення високої орхіфунікулектомії з пахвинного доступу. Пацієнти обстежені в об'ємі: загально-клінічні аналізи, УЗД органів калитки, малої миски та заочеревинного простору, КТ ОЧП та ОГК, визначення рівня пухлинних маркерів (АФП, ХГТ та ЛДГ). У дослідження ввійшли хворі на семіному I стадії без попередньої селекції за клініко-морфологічними показниками.

Морфологічне дослідження первинної пухлини проводили на базі патологоанатомічних відділень КМКОЦ та ДУ «Інститут урології НАМН України». Визначали найбільший розмір пухлини та характер ураження – поодиноке вогнище або мультицентрічний процес. Щодо макро-скопічного розповсюдження пухлини, то визначили наступні ознаки: наявність інвазії придатка яєчка, сім'яного канатика, піхвової оболонки, розміри первинної пухлини. Мікроскопічні ознаки: інвазія в мережу яєчка, стан краю резекції сім'яного канатика та наявність лім-

васкулярної інвазії. Стадіювання проведено за класифікацією TNM (7-ме видання, 2014).

Під час спостереження до 3 років проводили дослідження рівня пухлинних маркерів, УЗД органів черевної порожнини та контраплатерального яєчка, рентгенографію органів грудної клітини кожні 3 місяці, КТ ОЧП та ОГК кожні 6 місяців. На 3–5-му роках виконували КТдослідження ОГК, ОМТ та ОЧП один раз на 6 місяців та визначення рівня пухлинних маркерів. Після 5 років – контрольне обстеження проводили один раз на рік.

При прогресуванні у випадках виявлення заочеревинних або легеневих метастазів призначали 3 курси ХТ за схемами РЕВ або 4 курси РЕ в стандартних режимах або променеву терапію.

Для визначення відносної важливості предиктора та формування ризик-адаптованого підходу до лікування пацієнтів на семіному I стадії використано метод бінарної логістичної регресії. Важливість фактора визначається його впливом на ймовірність розвитку прогресування.

**Результати та їх обговорення.** Вік хворих складав в середньому 38,05 (22,7–74) року. Приmono- та мультифакторному аналізі встановлено, що вік хворих вірогідно не впливає на частоту пухлинної прогресії ( $p=0,745$  та  $p=0,633$  відповідно). Максимальний розмір первинної пухлини складав 59,4 (10–130) мм. За даними mono- та мультифакторного аналізу встановлено, що розмір первинної пухлини не впливає на частоту прогресування ( $p=0,822$  та  $p=0,352$  відповідно).

Підвищення рівня ХГТ перед орхіектомією був у 32 (42,1%) із 76 хворих. У хворих із прогресією підвищення рівня ХГТ спостерігали у 11 (73,3%) з 15 випадків. За даними mono- та мультифакторного аналізу підвищення рівня ХГТ вірогідно впливає на частоту прогресування ( $p=0,01$  та  $p=0,051$  відповідно). Підвищення рівня ЛДГ встановлено у 24 (45,2%) з 53 хворих. У групі з прогресуванням підвищення рівня маркера виявлено в 4 з 6 випадків. Підвищення

рівня ЛДГ перед орхіектомією вірогідно не пов'язано з частотою проявів пухлини прогресії ( $p > 0,05$ ).

Наявність лімфоваскулярної інвазії (ЛВІ) в первинній пухлині виявлена у 28 з 76 (36,8%) випадків, відсутність – у 48 (63,15%). При прогресуванні ЛВІ виявлена у 5 з 15 випадків (33,3%). За даними монофакторного аналізу наявність ЛВІ вірогідно впливає на частоту прогресування ( $p=0,011$ ), при мультифакторному аналізі – наявність ЛВІ ризик прогресування не підвищується ( $p=0,186$ ).

У 61 з 76 (80,26%) хворих не встановлено наявності інвазії в мережу яєчка. Цей предиктор виявлено у 15 (19,74%) випадків. При прогресуванні наявність фактора відмічена у 8 з 15 (53,33%) випадків. За даними моно- та мультифакторного аналізу інвазія в ділянку яєчка виявляється вірогідним предиктором розвитку пухлини прогресії ( $p=0,001$  та  $p=0,049$  відповідно).

Для категорії Т первинної пухлини з 76 хворих встановлено:  $T_1$  – у 37 (48,68%),  $T_2$  – 33 (43,42%) та  $T_3$  – у 6 (7,89%) випадків. Із 15 випадків пухлини прогресії категорія  $T_1$  виявлена у 2,  $T_2$  – у 9 та  $T_3$  – у 4 хворих. За результатами монофакторного аналізу наявність збільшення категорії Т первинної пухлини вірогідно впливає на частоту пухлини прогресії ( $p=0,006$ ). При мультифакторному аналізі вірогідна різниця спостерігається при порівнянні категорій  $T_1$  та  $T_3$  ( $p=0,021$ ).

Із 76 хворих у 15 (19,7%) діагностовано прогресування. Троє хворих померли протягом періоду спостереження (3,9%): один – від прогресування основного захворювання після 6-го року спостереження та 2 – від причин, не пов'язаних з основним захворюванням. У 2 випадках (2,6%) протягом 5 років розвинулась пухлина контрапатерального яєчка. Цим хворим виконані резекції яєчка з подальшим призначенням променевої терапії на проопероване яєчко в дозі 16 Гр.

У 14 пацієнтів рецидиви локалізувались заочеревинно, у 2 випадках поєднувались з легеневим ураженням, у 1 – з надключичними лімфузлами, у 2 – з тазовими, у 1 – з ретропруральними метастазами. Розміри метастазів складали в середньому 27,3 (15–70) мм. При прогресуванні призначали ХТ за схемами першої лінії: РВВ (цисплатин, вінblastин, блеоміцин) або РЕВ (цисплатин, етопозид, блеоміцин) – 3 курси з інтервалом у 21 день або 4 курси РЕ за загальноприйнятими режимами дозування. У 3 пацієнтів після ХТ спостерігали резидуальні

пухлини 25 та 30 мм без ознак подальшого прогресування (у тому числі за даними ПЕТ КТ). Враховуючи ефект від ХТ, нормалізацію рівня ХГТ та зменшення розмірів заочеревинних метастазів більше, ніж на 50% від початкових розмірів, хірургічне видалення резидуальних пухлин не проводили. У 14 хворих досягнута повна ремісія, один пацієнт помер від прогресування протягом 73 місяців від початку лікування, отримавши ХТ за схемами першої та другої ліній у комбінації з променовою терапією.

Протягом перших 3 років прогресію діагностовано у 5, в термін від 3 до 5 років – у 6 та після 5 років – у 4 хворих. Показники 3-, 5- та 8-річного безрецидивного виживання для всієї групи складали 93,4%, 85,5% та 80,26% відповідно. Показники загального виживання для всієї групи задовільні і складали 96%.

За останні 10 років принципи лікування хворих на семіному I стадії переглянуті. Так, у 2004 році в США 75% хворих з цією патологією ще отримували ад'юvantну променеву терапію. При призначенні променевої терапії, з врахуванням виняткової чутливості клітин семіноми до опромінення, ризик розвитку пухлини прогресії не перевищував 3–5,7%. Із метою зниження променевого навантаження були зменшені дози та поля опромінення з 40–35 Гр до 16 Гр. Практично в усіх випадках рецидиви локалізувалися поза зоною опромінення – в ділянці малої миски, легенях, ретропруральних та супрадіафрагмальних лімфузлах. Основним недоліком променевого лікування є суттєве збільшення ризику розвитку вторинно індукованих пухлин та кардіоваскулярних захворювань протягом 10–15 років після закінчення лікування [10,11]. Враховуючи задовільні показники 10- та 15-річної виживаності та молодий вік більшості хворих, проблема розвитку вторинно індукованих пухлин актуальна. Згідно з рекомендаціями EAU (2014) призначення променевої терапії з метою ад'юvantного лікування не показано [11].

Із 2005 року в лікуванні семіноми I стадії використовується карбоплатин, що сприяло суттєвому зменшенню токсичності порівняно з іншими схемами. Згідно з рекомендаціями EAU (2014 рік) з ад'юvantною метою призначають один курс лікування в дозі AUC 7, однак, деякі дослідники вважають доцільним проведення другого курсу лікування. Незважаючи на доведену еквівалентність результатів лікування карбоплатином та променевою терапією, залишається невизначенім питання необхідності проведення другого курсу та віддалені побічні дії ХТ. Як

і при спостереженні при прогресуванні після ХТ метастази локалізовані переважно ретроперитонеально [3,5,6,9].

Суттєвим аргументом при використанні спостереження є можливість приблизно у 80–95% пацієнтів уникнути призначення ад'ювантної терапії. З іншого боку, з врахуванням підвищеного ризику прогресування цей підхід диктує необхідність зменшення інтервалів між контрольними оглядами та частішого використання КТ та рентгенографії при моніторингу, що, у свою чергу, може збільшувати кількість вторинно-індукованих пухлин за рахунок підвищення променевого навантаження. При своєчасному виявленні прогресування та призначенні хіміопроменевого лікування виживаність досягає 98–99%. Слід зазначити, що при спостереженні є можливість виникнення прогресування у віддалений період порівняно з іншими лікувальними схемами (після 4–6 років). Так, Choo et al. (2005) повідомляє про 17 випадків пухлинної прогресії з 88 спостережень (19,3%), 2 з яких діагностовано після 5 років [4].

Відносно визначених прогностичних факторів у літературі є розбіжності. Більшість публікацій пов'язують підвищення ризику прогресування із розмірами первинної пухлини більше 40–70 мм та наявністю проростання в ділянку яєчка. Порівняння результатів ускладнюється різними методами досліджень, недостатнім терміном та кількістю спостережень [1, 2, 4, 6, 13].

### Висновки

1. Результати лікування хворих на семіному яєчка I стадії задовільні, показники загальної та канцерспецифічної виживаності досягають 98–100%. В якості ад'ювантного лікування

рекомендовано використання хіміотерапії карбоплатином у дозі AUC 7. При можливості довготривалого моніторингу та відсутності прогностично несприятливих критеріїв може бути запропоноване активне спостереження. Променева терапія розглядається як резервне лікування (при протипоказаннях до хіміотерапії або відмові від активного спостереження).

2. Приблизно 20% хворих на семіному I стадії належать до групи високого ризику прогресування та потребують призначення хіміотерапії карбоплатином. 80% пацієнтів можуть бути проліковані за протоколом спостереження без призначення ад'ювантного лікування, що дозволяє мінімізувати токсичні прояви хіміопроменевого лікування, зберегти фертильність і поліпшити якість життя хворих.

3. За даними мультифакторного аналізу прогностично несприятливими факторами ризику прогресування є: наявність у первинній пухлині інвазії в ділянку яєчка ( $p=0,049$ ) та збільшення категорії T первинної пухлини ( $T_1$  порівняно з  $T_3$ ,  $p=0,021$ ). При використанні спостереження без врахування факторів прогнозу відсоток пацієнтів з прогресуванням складає 19,4%.

4. Перспектива подальшої розробки ризик-адаптованої стратегії полягає в аналізі результатів лікування при відборі хворих з наявністю прогностично несприятливих факторів для призначення хіміотерапевтичного лікування та використанні активного спостереження тільки при відсутності прогностично несприятливих критеріїв. Сподіваємося, що використання хіміотерапії у хворих з високим ризиком прогресування дозволить знизити відсоток хворих з рецидивами захворювання з 20 до 2–7%.

### Список літератури

1. Aparicio J. Management options for stage I seminoma / J.Aparicio, R.Diaz // Expert Rev Anticancer Ther. – 2010. – V. 10. – P. 1077–1085.
2. Aparicio J. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study / J. Aparicio, P. Maroto, Garsia del Muro X. et al. // J. Clin. Oncol. – 2011. – V. 29. – P. 4677–4681.
3. Beuer J. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer / J. Beuer, P. Alberts, R. Altena et al. // Ann Oncol. – 2013. – V. 24. – P. 878–888.
4. Choo R. Long-term outcome of postorchietomy surveillance for Stage I testicular seminoma / R. Choo, G. Thomas, T. Woo et al. // Int. J. Radiat. Biol. Phys. – 2005. – V. 61. – P. 736–740.
5. Chung P. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review / P. Chung, L.A. Mayhew, P. Warde et al. // Clin. Oncol. – 2010. – V. 22. – P. 6–16.
6. Horwich A. Testicular germ-cell cancer / A. Horwich, J. Shipley, R. Huddart // Lancet. – 2006. – V. 367. – P. 754–765.

7. Kollmannsberger C. Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies / C. Kollmannsberger, S. Tyldesley, C. Moore et al. // Ann. Oncol. – 2011. – V. 22. – P. 808–814.
8. Mortencen MS. A nationwide cohort study of surveillance for stage I seminoma / M.S. Mortencen, M.G. Gundgaard, J. Lauritsen et al. // J. Clin. Oncol. – 2013. – V. 31.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Testicular Cancer 2012. NCCN. – <http://www.nccn.org>.
10. Schmoll H.J. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / H.J. Schmoll, K. Jordan, R. Huddart et al. // Ann. Oncol. – 2010. – V. 21. – P. 140–146.
11. Soper M.S. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma; clinical outcomes and prognostic factors for relapse in large US cohort / M.S. Soper, J.R. Hastings, H.A. Cosmatos et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 37. – P. 356–359.
12. Tandstad T. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-bases study from the Swedish Norwegian testicular cancer study group / T. Tandstad, R. Smaaland, A. Solberg et al. // J. Clin. Oncol. – 2011. – V. 29. – P. 719–725.
13. Vossen CY. Patterns of care in the management of seminoma stage I: results from a European survey / C.Y. Vossen, A. Horvich, G. Daugaard et al. // BJU Int. – 2012. – V. 110. – P. 524–531.

## Реферат

Р И С К - Ф А К Т О Р Ы  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ ТАКТИКЕ  
АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ  
СЕМИНОМОЙ ЯИЧКА I СТАДИИ

А.В. Сакало

Проанализированы результаты лечения 76 больных семиномой яичка I стадии без первичной селекции по клинико-морфологическим признакам с целью выявления предикторов метастазирования. Факторами прогноза рецидивирования установлена категория Т первичной опухоли и наличие инвазии яичка. При прогрессировании проводили химиотерапию. В лечении I стадии семиномы могут быть использованы активное наблюдение и химиотерапия карбоплатином. Лучевая терапия рассматривается как резервная лечебная опция.

**Ключевые слова:** прогностические факторы, семинома I стадии, активное наблюдение.

## Адреса для листування

А.В. Сакало

E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

## Summary

PROGNOSTIC RISK FACTORS FOR  
RELAPSE IN CLINICAL STAGE I MANAGED  
BY ACTIVE SURVEILLANCE

A.V. Sakalo

We aimed to analyze prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by active surveillance and to describe the long-term outcome and recurrences in nonselected group of patients. From 2005 to 2014 years a review of 76 unselected patients with histologically confirmed stage I seminoma who were treated by active surveillance was made. Prognostic risk factors for relapse were T classification, rete testis invasion. Options for postoperative treatment of stage I seminoma include radiotherapy, adjuvant chemotherapy and surveillance. With any of these options, practically all patients can be cured with salvage treatment at relapse. To provide the optimal outcome and minimizing the burden of treatment the risk-adapted management is promising.

**Key words:** prognostic factors, stage I seminoma, active surveillance.