

# САЛЬВАДЖ-ТЕРАПІЯ ПРОГРЕСУЮЧОЇ СЕМІНОМИ ЯЄЧКА

А.В. Сакало <sup>1</sup>, І.С. Коренькова <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут урології НАМН України»

<sup>2</sup> Київський центр трансплантації кісткового мозку

**Вступ.** Із впровадженням препаратів платини у 70–80% хворих на семіному яєчка вдається досягти повної ремісії. Семінома є високочутливою пухлиною до поліхіміотерапії (ПХТ). У 15–20% хворих на семіному при стандартній ПХТ діагностують часткову ремісію або прогресування. У таких випадках показана сальвадж-терапія другої, третьої ліній або високодозових режимів хіміотерапії (ВДХТ). Після ПХТ другої лінії довготривала ремісія досягається у 25–50% хворих, 10–20% хворих на семіному потребують сальвадж-лікування після ПХТ першої лінії [1,2,4].

**Мета дослідження:** вивчення результатів лікування прогресуючої семіноми при використанні ПХТ за схемами 4TIP/4PEI та високодозового режиму (карбоплатин+етопозид) як сальвадж-терапії першої лінії, також аналіз вірогідності прогресування та виживання методом бінарної логістичної регресії та на основі кривих Каплан–Майєра.

**Матеріали та методи дослідження.** За 2005–2014 роки проліковано 31 хворого на прогресуючу семіному яєчка. 4 курси P1E (цисплатин, іфосфомід, етопозид) отримали 11 хворих, у 8 використано схему T1P (цисплатин, паклітаксель, іфосфомід) та ВДХТ – у 12. Обстеження проводили в об'ємі: КТ ОГК, ОЧП та малого тазу, визначали рівень маркерів – АФП, ХГТ та ЛДГ. Оцінювали результати за критеріями: повна ремісія – при відсутності метастазування більше 4 тижнів або при наявності резидуальної пухлини до 10 мм; часткова ремісія або стабілізація.

Використані наступні дози препаратів: схема P1E: іфосфомід 1,2 гр/м<sup>2</sup>, цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup>, етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> з 1-го по 5-й день; схема T1P: паклітаксель 250 мг/м<sup>2</sup> довготривала інфузія в 1 день, і фосфомід 1200 мг/м<sup>2</sup> 2–5 днів, цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> 2–5 днів. Використання схеми T1P обмежено вираженою мієлосупресією. Кількість гематологічних ускладнень 2-го та 3-го ступенів мали тенденцію до зростання в залежності від кількості курсів та потребувало терапії підтримки та профілактики септичних ускладнень. Летальності при проведенні ПХТ не

відмічали. ВДХТ може бути використана як терапія першої лінії або при прогресуванні після другої та третьої ліній та пов'язується зі значно вищим рівнем токсичності. ВДХТ проведена за схемою HDCE: карбоплатин 1500–1750 мг/м<sup>2</sup> та етопозид 1000 мг/м<sup>2</sup> 1 чи 2 курси за утологічною трансплантацією кісткового мозку (після попереднього забору та кріозбереження) згідно зі стандартними методиками. При ВДХТ виникали гематологічні ускладнення 4-го ступеня вираженості за шкалою ВОЗ, виражений характер (3-й та 4-й ступені) мали прояви нудоти, блювоти та мукозиту. Інші негематологічні ускладнення (ототоксичність, нейротоксичність, кардіотоксичність та шкірні прояви) мали переважно 1-й та 2-й ступені вираженості.

При статистичній обробці використана логістична регресія з аналізом моделей вірогідності прогресування. Статистичну значущість моделей визначали за критерієм Вальда та показником AUC (area under curve) та статистика Хосмера–Лемешева. Класифікація проводилась за точкою відсікання 0,5. Важливість предиктора у моделі визначалась за статистикою Вальда. Перевірка еквівалентності графіків Каплан–Майєра для різних груп хворих проводилась при рівні значущості 0,05 та застосовували критерії Уолкінсона, логранговий та Тарона–Вара.

**Результати та їх обговорення.** Термін спостереження визначено в середньому 36,75 (3,5–55,3) міс. Середній вік – 33,47 (28–42) роки. Діагностовано 14 випадків прогресування з 31 (45,2%) хворого. Характеристика пацієнтів представлена в табл. 1.

За критерієм Вальда статистичну значущість має лише модель для тривалості стабілізації або часткової регресії після першої лінії ПХТ (p-value=0,002).

Формула моделі логістичної регресії для тривалості стабілізації або часткової регресії після першої лінії ПХТ:

$$P = 1/(1 + \exp(-(-1,39 + 3,87 * J - 1,01 * J - 3))),$$

де:

P – вірогідність прогресування;

Характеристика пацієнтів та схеми ПХТ (n= 31)

Дослідний фактор та схеми ПХТ	4РІЕ (n=11)	4ТІР (n=8)	HDPE (n=12)	Разом (n=31) n %	Значення p
Вік хворих (роки)					
< 30	6	5	5	16 51,6	0,685
>30	5	3	7	15 48,4	
Рівень ХГТ перед хіміотерапією:					
< норми	8	5	2	15 48,4	0,076
> норми	3	3	10	16 51,6	
Режими ПХТ першої лінії:					
4РЕ	3	2	2	7 22,6	0,934
3РЕВ	4	4	3	11 35,5	
4РЕВ	3	1	4	8 25,8	
4РЕВ+3РІЕ	1	1	1	3 9,7	
Інші схеми	0	0	2	2 6,4	
Первинне позагонадне ураження:					
присутнє	1	2	5	8 25,9	0,365
відсутнє	10	6	7	23 74,0	
Попередня променева терапія:					
проводилась	4	3	4	11 35,5	0,512
не проводилась	7	5	8	20 64,5	
Рівень ЛДГ перед хіміотерапією:					
< норми	2	2	3	7 22,58	0,230
> норми	7	5	2	14 45,2	
не визначено	2	1	7	10 32,26	
Рецидивування:					
діагностовано	6	5	3	14 45,2	0,765
відсутнє	5	3	9	17 54,8	
Первинна стадія захворювання:					
I	1	1	0	2 6,5	0,845
IIA–B	2	5	3	10 32,3	
IIIA–B	4	1	9	14 45,1	
IIIC	4	1	0	5 16,1	
Відповідь на ПХТ першої лінії:					
повна регресія	6	2	6	14 45,2	0,765
стабілізація та часткова регресія	5	6	6	17 54,8	
Тривалість стабілізації (часткової регресії) після ПХТ першої лінії:					
до 6 міс.	6	4	3	13 41,9	0,002
6–12 міс.	2	1	3	6 19,4	
більше 12 міс.	3	3	6	12 38,7	
Метастазування на момент початку сальвадж-терапії:					
заочеревинні л/в	4	1	7	12 38,7	0,860
заочеревинні л/в + легені	3	3	3	9 29,0	
легені + медіастинальні л/в	1	2	0	3 9,7	
вісцеральні нелегенові	3	2	2	7 22,6	

**J** – тривалість стабілізації або часткової регресії після першої лінії ПХТ.

Прогностичний фактор вірогідно пов'язаний з частотою прогресування ( $p=0,002$ ). Модель має статистичну та прогностичну значущість за критерієм Вальда (0,002), Хосмера–Лемешова (0,507),  $AUC=0,920$  – відповідає високій точності прогнозування.

Вік хворих складав у середньому 33,5 (27,8–42) років та не пов'язаний з частотою

прогнозування.

подальшого прогресування ( $p=0,685$ ). Підвищення рівня ХГТ, ЛДГ та первинне внегонадне ураження не пов'язані з вірогідністю прогресування ( $p=0,230$ ;  $0,076$  та  $0,365$  відповідно). Промінову терапію проводили у 11 (35,5%) хворих, що не було пов'язано з підвищенням ризику прогресування ( $p=0,512$ ). Режим ПХТ першої лінії, стадія на момент встановлення діагнозу та відповідь на терапію першої лінії статистично не впливали на вірогідність прогресування ( $p=0,934$ ;  $0,845$  та  $0,765$  відповідно). Розповсюдженість процесу перед сальвадж-терапією та режими терапії не пов'язані з частотою прогресування ( $p=0,860$  та  $0,268$ ).

Діагностовано 14 прогресій (45,2%) у термін до 11 (3–23) міс. Померло 9 (29%) хворих у термін 17,7 (8–29) міс. Загальна та безрецидивна 3-річна виживаність складає 71% та 54,8% відповідно.

Вірогідний вплив тривалості стабілізації після першої лінії ПХТ на прогресування підтверджуються аналізом кривих Каплан–Майєра (рис.1).

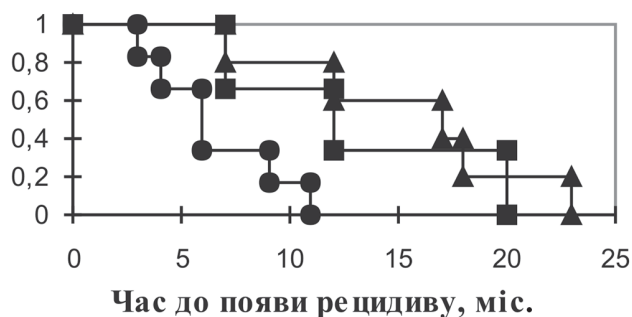
При аналізі вірогідності прогресування на основі кривих Каплан–Майєр а значення  $p$  для розповсюдженості процесу перед початком сальвадж-терапії близьке до статистично значущого рівня (в межах  $0,05$ – $0,1$ ), що свідчить про потенційну важливість впливу на прогресування.

Відносно моделей виживання, що базуються на кривих Каплана–Майєра, статистично значу-

щою виявилась тільки модель для режимів ПХТ. Найменшу тривалість виживання мали хворі, що отримували схему PE, більш тривалу – які отримували схеми TP та VDXT (рис. 2).

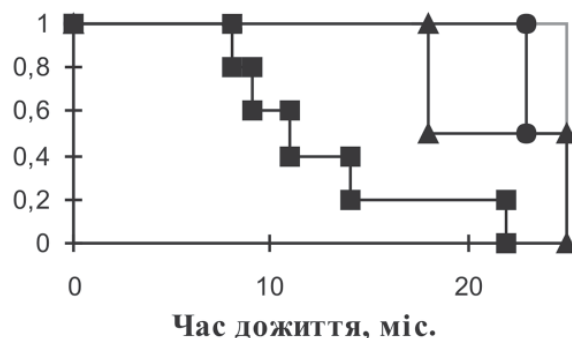
У дисемінованих стадіях семіноми признають ПХТ, яку застосовують для лікування несеміномних герміногенних пухлин яєчка, при цьому досягається безрецидивна виживаність 72% при проміжному прогнозі та 86% при сприятливому [1, 2, 5]. На сьогодні не розроблені оптимальні режими сальвадж-терапії першої та другої лінії для лікування прогресування після ПХТ першої лінії [6, 7, 8]. За даними великих рандомізованих досліджень можна стверджувати про доцільність розподілу хворих перед сальвадж-терапією на прогностичні групи згідно з розповсюдженістю процесу, пацієнтам з групи середнього, високого та дуже високого ризику доцільно пропонувати VDXT. Lorch A.etal. (2011) аналізували результати лікування 1594 пацієнтів (з них 204 семіноми) з 38 дослідних центрів [3, 4]. Наголошується на складності порівняння результатів досліджень у зв'язку з використанням різних лікувальних схем ПХТ першої лінії та VDXT. Залишається невизначеним питання доцільності призначення VDXT, оскільки у значної частини хворих можливо досягти довготривалої ремісії за допомогою стандартних схем ПХТ для сальвадж-терапії. Виділено 5 груп: дуже низького, низького, середнього, високого та дуже високого ризику [4]. Показник 2-річної безреци-

**Криві Каплана–Майєра.  
Тривалість відповіді на  
лікування першої лінії:  
(до 6 міс. – 1, 6–12 міс. – 2,  
більше 12 міс. – 3)**



**Рис. 1.** Вірогідність прогресування в залежності від тривалості стабілізації або часткової регресії після першої лінії ПХТ. Виявлено статистичні розбіжності між кривими за критеріями логранговим, Тарона–Вара та Уїлкінсона

**Криві Каплана–Майєра.  
Сальвадж-терапія: PE – 1,  
TP – 2, VDXT – 3**



**Рис. 2.** Оцінка на основі кривих Каплан–Майєра вірогідності виживання для різних режимів ПХТ: логранковий критерій виявляє статистично значущі відмінності між кривими. Висновок: криві Каплан–Майєра статистично різні, вірогідність виживання в групі, що отримувала схему PE нижче, ніж в групах TP та VDXT

дивної виживаності в групі стандартної ПХТ та при ВДХТ вірогідно відрізнявся ( $p < 0,001$ ) в різних прогностичних групах: 27,8% vs 49,6% — для всіх хворих; 58,4% vs 91,6% — для групи дуже низького ризику; 40% vs 64,3% — для групи низького ризику; 31,9% vs 53,5% — для групи середнього ризику; 17,2% vs 33,3% — для групи високого ризику та 1,9% vs 22% — для групи дуже високого ризику відповідно. 5-річна загальна виживаність вірогідно відрізняється ( $p < 0,001$ ) в різних групах ризику.

При сальвадж-терапії семіномних пухлин у значного відсотка хворих вдається досягти довготривалої ремісії, враховуючи значно вищу токсичність та собівартість протоколів ВДХТ. Для лікування семіноми доцільно використання високодозових режимів другої та третьої лінії сальвадж-терапії. Абсолютної рефрактерності до сучасної ПХТ серед семіномних пухлин не зустрічається, у значній частини хворих зберігається відповідь на лікування другої та третьої лінії.

Доцільність використання ВДХТ як сальвадж-терапію першої лінії, оптимальна кількість циклів, схеми та дози препаратів потребують подальшого вивчення, в основі ВДХТ має бути ком-

бінація препаратів платини з етопозидом, додаткове призначення інших препаратів (іфосфамід, паклітаксель) приводить до збільшення токсичності та не покращує результати виживаності [8].

#### Висновки

1. При використанні схем 4РІЕ та 4ТІР у пацієнтів на прогресуючу семіному яєчка показник загальної та безрецидивної 3-річної виживаності складає 71% та 54,8% відповідно при помірних проявах токсичності.

2. ВДХТ у лікуванні семіноми доцільна як сальвадж-терапія другої та третьої лінії та пов'язана зі значно вищим рівнем токсичності.

3. Аналіз вірогідності прогресування та виживаності показав, що статистичну значущість має лише тривалість стабілізації або часткової регресії після першої лінії ПХТ ( $p = 0,002$ ).

4. Схеми, що використовуються для сальвадж-терапії мають вірогідний вплив на загальне виживання. Вірогідність загального виживання у хворих, що отримували схему РІЕ, нижча, ніж у групах ТІР та ВДХТ.

5. Розповсюдженість процесу перед початком сальвадж-терапії має потенційний вплив на вірогідність прогресування ( $p = 0,05-0,1$ ).

#### Список літератури

1. Vuky J. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma / J. Vuky, SK. Tickoo, J. Sheinfeld et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — V. 20. — P. 297–301.
2. Rick O. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) plus high-dose carboplatin, etoposide and thiotepa (CET) followed by autologous stem cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer / O. Rick, C. Bokemeyer, J. Beyer et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — V. 19. — P. 81–88.
3. Lorch A. Conventional-Dose Versus High-Dose Chemotherapy As First Salvage Treatment in Male Patients With Metastatic Germ Cell Tumors: Evidence From a Large International Database / A. Lorch, C. Bascoul-Mollevis, A. Kramar et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — V. 29, N 16. — P. 2178–2184.
4. Lorch A. International Prognostic Factor Study Group, Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who fail cisplatin-based first-line chemotherapy / A. Lorch, J. Beyer et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — V. 28. — P. 4906–4911.
5. Einhorn L. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors / L. Einhorn, S. Williams, A. Chamness et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 357. — P. 340–348.
6. Pico J. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours / J. Pico, G. Rosti, A. Kramar et al. // *Ann. Oncol.* — 2005. — V. 16. — P. 1152–1159.
7. Necchi A. High-dose sequential chemotherapy (HDS) versus PEB chemotherapy as first-line treatment of patients with poor prognosis germ-cell tumors: mature results of an Italian randomized phase II study / A. Necchi, L. Mariani, M. Di Nicola et al. // *Ann. Oncol.* — 2015. — V. 26, N 1. — P. 167–172.
8. Einhorn L.H. Salvage Chemotherapy for Patients With Germ Cell Tumors: is There a Best Regimen? // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — V. 30, N 8. — P. 771–772.

## Реферат

### САЛЬВАДЖ - ТЕРАПІЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СЕМИНОМЫ ЯИЧКА

О.В. Сакало, И.С. Коренькова

Приведены результаты сальвадж-терапии у 31 больного с семиномой яичка с прогрессирующей после химиотерапии первой линии. Используются следующие режимы: 4 курса PİE, 4 курса TIP и высокодозовый режим PE (карбоплатин, этопозид). Проведен анализ прогностических моделей с помощью логистической регрессии и сравнение выживаемости на основе кривых Каплан–Мейера. В качестве потенциальных предикторов, связанных с прогрессированием, рассмотрены: возраст, уровень опухолевых маркеров, режимы ПХТ первой линии, внегонадная локализация, предшествующая лучевая терапия, стадия заболевания на момент начала лечения, длительность ремиссии после первой линии ПХТ. Всего диагностировано 14 прогрессий, умерли 9 (29%) за период 17,7 (8–29) мес. 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость – 71% и 54,8%. Высокодозовые режимы химиотерапии связаны с выраженной токсичностью, целесообразно их использование как лечение второй и третьей линий. Статистически значимой выявилась прогностическая модель для фактора длительности стабилизации (частичной регрессии) после ПХТ первой линии ( $p=0,002$ ), – чем длительнее ремиссия (стабилизация), тем меньше вероятность дальнейшего прогрессирования.

**Ключевые слова:** семинома яичка, сальвадж-терапия, химиотерапия, высокодозовая химиотерапия.

#### Адреса для листування

А.В. Сакало  
E-mail: irina.sakalo@gmail.com

## Summary

### SALVAGE THERAPY PROGRESSIVE TESTICULARSEMINOMA

A.V. Sakalo, I.S. Korenkova

Results of salvage therapy in 31 patients of testicular seminoma was studied. In all patients are diagnosed progression after chemotherapy based on platinum. Due to quality modes of salvage therapy used first-line chemotherapy regimens for 4 courses PİE, 4TIP and high doses (HDCE) carboplatin + etoposide. Results of predictive models of probability of progression and survival by binary logistic regression and based on the Kaplan–Mayer curves. As prognostic factors are considered: the age of patients, HGT and LDH level before the chemotherapy, chemotherapy mode first line to progression, extra gonadal presence of primary lesions, preliminary radio therapy, stage of disease at the time of diagnosis, of tumor response to first-line chemotherapy and duration of remission, prevalence at the start of the process salvage therapy. Results: 14 progressions diagnosed after 11 (3–23) months, died 9 (29%) patients in the period of 17.7 (8–29) months. Overall survival and disease-free 3 years is 71% and 54.8% medium toxicity. Statistic importance of progression prognosis had only model for the predictor of duration of stabilisation or partial regression after first-line chemotherapy ( $p=0.002$ ). Established improve survival when used 4 courses TIP and HDCE and compare during 4 courses PİE.

**Keywords:** testicular seminoma, salvage therapy, chemotherapy, high-dose chemotherapy.