

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ЗАЛИШКОВИХ ПУХЛИН СЕМІНОМИ ЯЄЧКА ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

A.B. Сакало¹, I.C. Коренькова², H.B. Банахевич³, I.I. Хіміч³

¹ ДУ «Інститут урології НАМН України»

² Київський центр трансплантації кісткового мозку

³ Київський міський клінічний онкологічний центр

Вступ. У 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 дослідження: вивчення результатів лікування хворих з резидуальними пухлинами семіноми та аналіз вірогідності прогресування на основі кривих Каплан–Майєра.

Матеріали та методи дослідження. 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 межистиння – 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 III–IV ступенів після видалення РП розцінювали як повну регресію. Відповідь на ХТ розцінюва-

ли як повну регресію при зникненні всіх клінічних, радіологічних або серологічних ознак хвороби в термін від 4 тижнів після закінчення останнього курсу ХТ. Наявність 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 їх обговорення. Середній вік хворих 33,6 (27–41) року. 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 3 см. 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-му та 24-му 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 заочеревинного простору. Хворі з прогресією отримали сальвадж-терапію за схемами 3 ТІР та 3 РІЕ. У 5 хворих виконано хірургічне видалення РП (у 2 – нерадикальне втручання, у 1 – множинна біопсія, у 2 – видалення в межах здо-

рових тканин). Життездатна пухлина діагностована в 4 випадках після сальвадж-терапії, з них 3 хворих померли від прогресування.

Проведено кореляційний аналіз між розміром РП (<3 см та >3 см) 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 виникнення РП > 3 см збільшується з підвищенням стадії захворювання.

Проведено кореляційний аналіз для перевірки гіпотези залежності між розміром РП (<3 см та >3 см) 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 складали: $R=0,256$, $p=0,172$; $R=0,256$, $p=0,171$ 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 гіпо-

тезу відносно нульової різниці між частотами ($p=0,152$).

Аналіз вірогідності прогресування проведено на основі кривих Каплан–Майєра за показниками: вік хворих, стадія процесу, режими ХТ першої лінії, розмір РП після ХТ, патоморфологічне заключення після видалення РП, наявність спонтанної регресії або стабілізації РП, режими сальвадж-терапії (3 ТІР або 3 РІЕ) при прогресуванні РП, хірургічне лікування РП після сальвадж-терапії, патоморфологічне заключення при видаленні РП після сальвадж-терапії.

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

Встановлено, що при прогресуванні РП, призначення сальвадж-терапії (3 ТІР або 3 РІЕ) в комбінації з видаленням РП, зменшує ризик прогресування (рис. 1).

Значення критеріїв Логранкового, Вілкоксона 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.

Таким чином, криві Каплан–Майєра для виживання статистично різні, прогноз для призначення сальвадж-терапії в комплексі з хірургічним видаленням РП сприяє покращенню виживання.

Встановлено, що виявлення живої пухлини після сальвадж-терапії вірогідно погіршує прогноз (рис. 2).

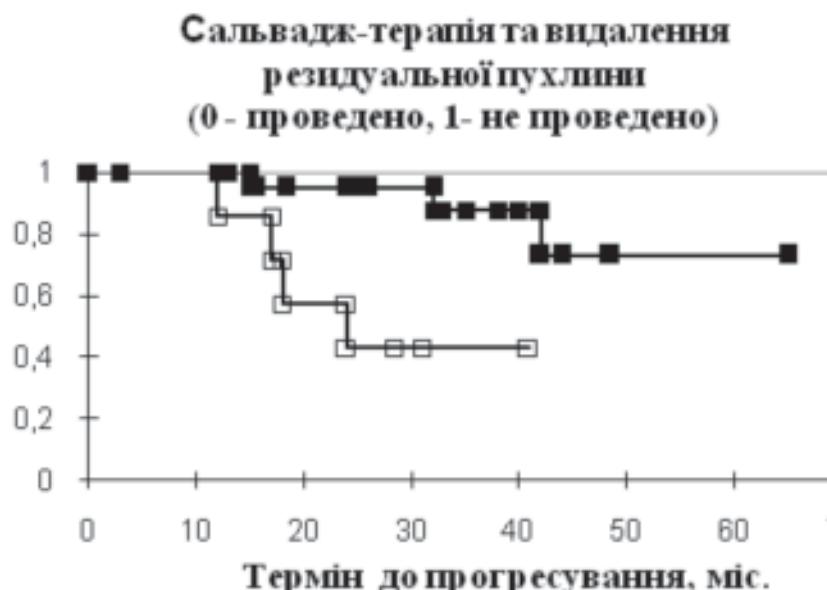


Рис. 1. Оцінка вірогідності прогресування у хворих після сальвадж-терапії (3 ТІР або 3 РІЕ) в комбінації з видаленням РП (за Капланом–Майєром)

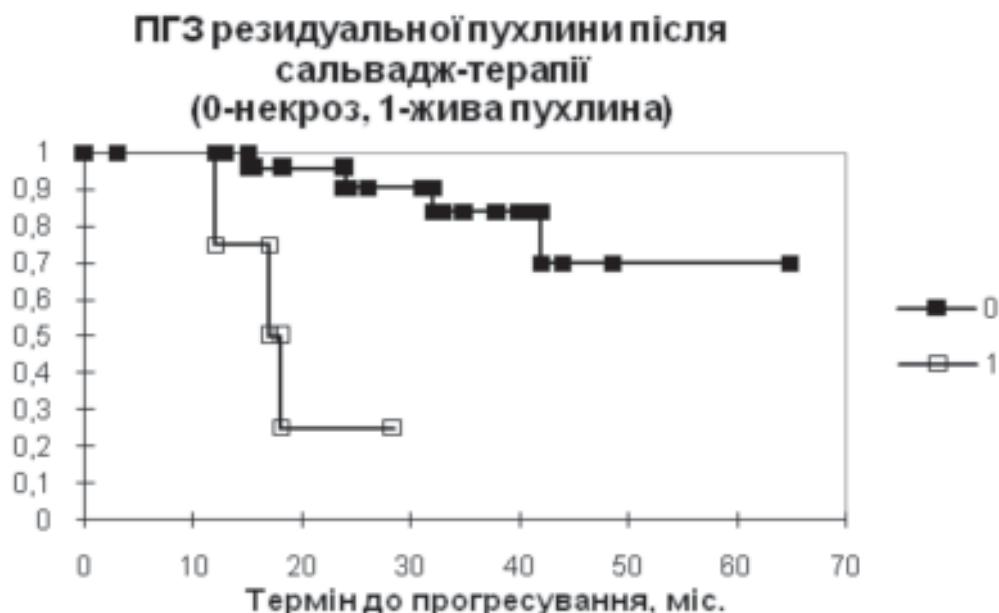


Рис. 2. Оцінка за Капланом–Майєром вірогідності подальшого прогресування в залежності від гістологічної будови видаленої РП після сальвадж-терапії

Значення тестових статистик критеріїв Логранкового, Вілкоксона та Тарона–Вара дірівнюють 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 стадії процесу. Так, частота прогресування в стадіях IIIA/B та IIIC вірогідно вища порівняно зі стадією IIB ($p=0,0001$ 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 віправданим у більшості випадків.

Не встановлено вірогідного впливу на частоту прогресування наступних факторів: вік хворих та розміри РП ($p=0,254$, AUC=0,627 та $p=0,143$, AUC=0,702 відповідно), використання різних режимів ХТ першої лінії (4 РЕ, 3 РЕВ та 4 РЕВ).

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

Додаткове опромінення РП не покращує безрецидивної виживаності. G.M. Duchesne (1997) наводить результати лікування 302 хворих, 50% з яких отримали опромінення ділянки РП, різниця в 3-річній безрецидивній виживаності склали 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, A. Flechon (2002) спостерігав регресію РП протягом 12,5 (2,7–67,2) міс. [7]. Враховуючи довготривалість регресії, активне спостереження є віправданим 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 S. Fossa (1995) існує 25%-вий ризик прогресування з РП розмірами більше 30 мм протягом декількох років [8]. За даними H.W. Herr (1997) вірогідність наявності живої пухлини при розмірах РП більше 30 мм вища [3]. При співставленні результатів патоморфологічного дослідження життезадатна пухлина встановлена тільки в 30% випадків при розмірах РП більше 30 мм, при розмірах РП до 30 мм післяопераційно виявлений некроз.

Деякі центри дотримуються іншої лікувальної тактики, підтримують спостереження, незважаючи на розмір РП, та використовують додаткову терапію (ХТ та хірургічне видалення) тільки при прогресуванні. За даними A. Flechon (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. У 21 випадку з 42 (50%) за період у середньому 12,5 міс. спостерігали спонтанну регресію РП. У пухлинах більше 3 см життезадатну 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 (nezvажаючи 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 виникнення резидуальної пухлини

розмірами більше 3 см збільшується з підвищеннем стадії захворювання.

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

3. Призначення хіміотерапії за схемами другої лінії в комплексі з хірургічним видаленням резидуальної пухлини призводить до покращення виживання.

4. Вірогідність прогресування при виявленні живої пухлини після хіміотерапії другої лінії вища порівняно з випадками виявлення 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 находження життезадатної пухлини не більше ніж в 50% випадків, хірургічне лікування має застосовуватись обмежено. При плануванні втручання мають бути враховані результати ПЕТ-КТ, ознаки резектабельності за даними КТ та відсутність тенденції до спонтанної регресії або стабілізації.

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

Список літератури

1. Becherer A. FDG PET issuperior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals / A. Becherer, M. DeSantis, G. Karanikas et al. // Eur. J. Radiol. – 2005. – V. 54. – P. 284–288.
2. Bachner M. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positrone mission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residuallesions: a retrospective validation of the SEMPET trial / M. Bachner, Y. Loriot, M. Gross-Gouipil et al. // Ann. Oncol. – 2012. – V. 23. – 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. Stenning et al. // J. Clin. Oncol. – 2010. – Supple 28. – P. 5.

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, N 3. – P. 619–624.
9. Vuky J. Salvage Chemotherapy for Patients With Advanced Pure Seminoma / J. Vuky, S.K. Tickoo, J. Sheinfeld et al. // J. Clin. Oncol. – 2002. – V. 20. – P. 1297–1301.

Реферат

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ СЕМИНОМЫ ЯИЧКА ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

А.В. Сакало, И.С. Коренькова,
Н.В. Банахевич, И.И. Химич

После химиотерапевтического лечения у части больных с семиномой яичка определяются 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 сальваж-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 неблагоприятного прогноза являются запущенная стадия процесса на момент начала лечения и отсутствие регрессии опухоли в процессе наблюдения. Хирургическое лечение резидуальных опухолей семиномы связано с высокой вероятностью интраоперационных осложнений, дополнительное облучение не улучшает показателей выживаемости.

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

Адреса для листування

А.В. Сакало
E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

Summary

STRATEGY OF TREATMENT OF RESIDUAL TUMOR SEMINOMA OF TESTIS AFTER CHEMOTHERAPY

A.V. Sakalo, I.S. Korenko, N.V. Banahevich, I.I. Khimich

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.

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