

ЛІКУВАННЯ ДИСЕМІНОВАНИХ СТАДІЙ СЕМІНОМИ ЯЄЧКА

А.В. Сакало

ДУ «Інститут урології НАМН України»

Вступ. У клінічній практиці дисеміновані стадії семіноми зустрічаються рідко, відсоток хворих від загальної кількості пацієнтів з семіномними пухлинами не перевищує 10–15%. До стадії ПС належать випадки із заочеревинними метастазами більше 50 мм ($T_{1-4}N_3M_0S_{0-1}$), до стадії ПІА – метастази в легені ($T_{1-4}N_{0-3}M_{1a}S_{0-1}$), до стадії ПІВ та ПІС – віддалені метастази в легені, нерегіонарні лімфовузли або в інші органи з високим рівнем пухлинних маркерів ($T_{1-4}N_{0-3}M_{1a-1b}S_{2-3}$). За класифікацією IGCCCG випадки дисемінованих стадій захворювання відносять до категорії з проміжним прогнозом [1–3]. Стандартом першої лінії лікування є призначення поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою 4 курси РЕВ або 4 курси РЕ [4, 5]. У більшості випадків метастази діагностують в заочеревинних лімфовузлах, супрадіафрагмально та легенях, рідше зустрічаються первинні позагонадні ураження межистіння, дуже рідко – метастатичне ураження головного мозку та паренхіматозних органів (печінка, селезінка) та кісток скелета. При використанні променевої терапії як першої лінії в лікуванні дисемінованих стадій повна або часткова регресія досягається у 45–60% хворих, тому використання ПХТ має суттєві переваги та забезпечує до 70–85% повної регресії. Приблизно у 15–20% хворих, що почали лікування в дисемінованих стадіях, спостерігається резистентність до ПХТ першої лінії або діагностується часткова регресія [6–8].

Мета дослідження: визначення результатів лікування дисемінованих стадій семіноми (ПС–ПІС) при використанні ПХТ за схемами 4 РЕ / 3 РЕВ / 4 РЕВ та модифікація ПХТ при важкому соматичному стані хворих.

Аналіз прогностичних факторів методом бінарної логістичної регресії та аналіз виживання на основі кривих Каплан–Майєра.

Матеріали та методи дослідження. За період 2002–2014 рр. ПХТ отримали 27 хворих на семіному в стадіях ПІС–ПІС за схемами 4 РЕ, 4 РЕВ та 3 РЕВ. У 17 хворих діагностовано стадію ПІС із заочеревинними метастазами розмірами 50–105 мм, у 4 хворих – стадію ПІА з метастатичним ураженням легень та заочеревинних

лімфовузлів. Стадії ПІВ та ПІС діагностовано у 6 випадках: 3 хворих – з метастазами в легені, заочеревинні лімфовузли та в печінку, 2 – з метастазами в легені, заочеревинні лімфовузли та кістки та один – з метастазами в головний мозок. З метою запобігання тромбоемболічних ускладнень та синдрому гострого лізису пухлин у 12 пацієнтів у стадії ПІС з тяжким соматичним статусом проведена модифікація хіміотерапевтичного лікування. Цим хворих як лікування першої лінії проведено ПХТ карбо-платином в дозі АUC4 (3 курси з інтервалом 21 день).

При дослідженні первинної пухлини відмічали: розмір, проростання в мережу яєчка (rete testis), білкову оболонку, мультифокальний ріст, лімфоваскулярну інвазію, рівень пухлинних маркерів (АФП, ХГТ та ЛДГ). Відповідь на ПХТ (часткова регресія, повна регресія, стабілізація, прогресування) визначали за КТ дослідженням (за критеріями RECIST) та рівнем пухлинних маркерів у процесі моніторингу. Як прогностичні фактори розглянуті: вік, променева терапія в анамнезі, первинне позагонадне ураження, рівень ЛДГ та ХГТ та стадія процесу до орхідектомії. Використано схему РЕВ: цисплатин – в дозі 20 мг/м², етопозид – 100 мг/м² та блеомицин в/в болюсно по 30 мг в 1-й, 8-й та 15-й дні. При виникненні мієлосупресивних ускладнень проводили терапію супроводу для корекції лейкопенії та тромбоцитопенії.

Пацієнтів спостерігали протягом перших 3 років – 1 раз на 3 міс. від 3 до 5 років – з інтервалом у 6 міс. та після 5 років – 1 раз на рік.

При статистичній обробці використано метод бінарної логістичної регресії та статистику Вальда. Еквівалентність графіків Каплан–Майєра перевіряли за критеріями Уїлкінсона, логранковому та Тарона–Варе.

Результати та їх обговорення. Термін спостереження хворих – 40,94 (3,5–76,9) міс. Середній вік – 34,06 (27,8–41) року. Правобічне ураження – у 15 (55,5%), лівобічне – у 12 (44,4%) відповідно. Діагностовано 9 випадків прогресування з 27 (33,3%). Характеристики пацієнтів і схеми лікування подані в таблиці 1.

Характеристика пацієнтів та схеми лікування (n= 27)

Дослідний фактор та схеми ПХТ	3РЕВ(n=9)		4РЕВ(n=6)		4РЕ(n=12)		Разом(n=27)	
	n	%	n	%	n	%	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 орхідектомією:								
< 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:								
ПС	5	55,5	3	50	9	75	17	62,96
ІІА	2	22,2	1	16,7	1	8,33	4	14,8
ІІВ	2	22,2	1	16,7	0	0	3	11,1
ІІС	0	0	1	16,7	2	16,7	3	11,1
Первинне позагонадне ураження:								
присутнє	2	22,2	5	83,3	0	0	7	25,9
відсутнє	7	77,7	1	16,7	12	100	20	74,0
Попередня променева:								
проводилась	6	66,6	0	0	2	16,7	8	29,63
не проводилась	3	33,3	6	100	10	83,3	19	70,37
Рівень ЛДГ перед орхідектомією:								
< 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

При аналізі одноваріантних моделей логістичної регресії вірогідності прогресування встановлено, що статистичну та прогностичну значущість (за критеріями Вальда та Хосмера–Лемешова) має модель для стадії процесу перед ПХТ ($P_r > Wald=0,021$; $P_r > Chi2=0,426$; $AUC=0,858$ – висока точність прогнозування). Інші моделі не мають статистичної значущості та не є стійкими.

Вік хворих склав 34,06 (27,8–41) року. Встановлено, що вік не впливає на частоту прогресування ($p=0,295$).

Рівень ХГТ перед орхідектомією був підвищений (більше 5 МЕ/мл) у 13 (48,15%) хворих і склав у середньому 53 (18–320) МЕ/мл. За даними моно- та мультифакторного аналізів підвищення рівня ХГТ не впливає на частоту пухлинної прогресії ($p=0,173$ та $p=1,787$ відповідно). Рівень ЛДГ був підвищений у 14 (51,85%). Підвищення ЛДГ не впливає на частоту прогресії ($p=0,785$ та $p=0,074$ відповідно).

Первинне позагонадне ураження діагностовано у 7 хворих (25,9%), фактор вірогідно не впливає на частоту прогресування ($p=0,381$).

Стадія ІІС діагностована у 17 (62,96%), ІІА/В – у 7 (25,9%) та ІІС – у 3 (11,11%)

хворих. За даними монофакторного аналізу встановлено, що вплив фактора на вірогідність прогресування є статистично значущим ($p=0,002$). При порівнянні: ІІС з ІІА/В; ІІС з ІІС та ІІА/В з ІІС – значення $p = 0,05$; $0,99$ та $0,99$ відповідно.

Аналізуючи вірогідність прогресування за кривими Каплан–Майєра, враховували наступні початкові дані: всього – 27 хворих, з них живих – 23, померло – 4, рецидивів – 9.

Для стадії захворювання та для хворих з прогресуванням після ПХТ першої лінії графіки Каплан–Майєра мають наступний вигляд (рис. 1).

Значення тестових статистик (критерії логранковий = 21,97; Уїлкоксона = 21,99 та Тарона–Варе = 21,98) значно перевищують критичне значення (critical value = 7,815; $p=0,0001$), що свідчить про статистично значущі розбіжності між кривими. Вірогідність виживання за зменшенням оцінюється наступним чином: ІІС – 1, ІІА/В – 2, ІІС – 3. Так, криві Каплан–Майєра не еквівалентні, чим вище стадія, тим нижче вірогідність виживання.

Значення тестових статистик (критерії логранковий = 17,77; Уїлкоксона = 16,62 та Тарона–

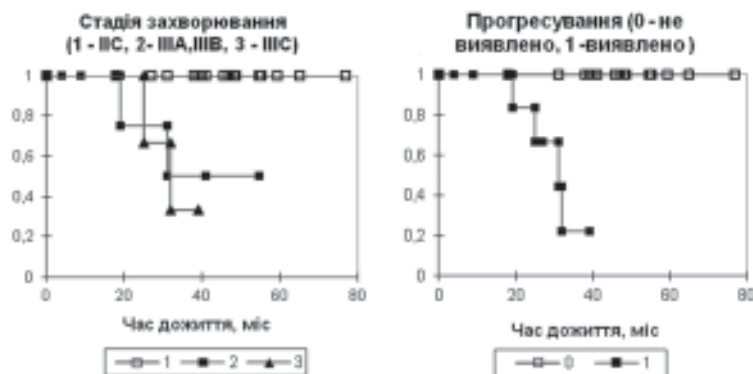


Рис. 1. Графіки Каплан–Майєра для стадії захворювання та для хворих з прогресуванням після ПХТ першої лінії

на–Варе = 17,21) суттєво перевищують критичні значення (critical value = 3,84; $p=0,0001$), всі критерії виявляють статистичні розбіжності між кривими. Наявність прогресування після ПХТ першої лінії різко знижує вірогідність виживання. Всі хворі без прогресування після ПХТ першої лінії за термін спостереження вижили.

Таким чином, встановлено, що статистично значущими ознаками, що впливають на виживання хворих, є: стадія процесу (чим нижче стадія, тим вище вірогідність виживання) та наявність прогресування після ПХТ першої лінії, що різко зменшує вірогідність виживання. Важливим, але статистично не значущим, виявляється попередня променева терапія, що підвищує вірогідність виживання та режим ПХТ (всі хворі з режимом 4 РЕВ вижили).

Відмічали помірно виражену гематологічну токсичність (лейкопенію та тромбоцитопенію), нудоту, периферійні нейропатії, алопецію та шкірні прояви. У цілому ПХТ 3 РЕВ, 4 РЕВ та 4 РЕ переноситься задовільно, летальності внаслідок ускладнень не виявлено. Як другу лінію ПХТ застосовували: 3–4 РІЕ (цисплатин, етопозид, іфосфомід) та 3–4 ТІР (таксотер, іфосфомід, етопозид) та високодозові режими РЕ.

Результати лікування: повна регресія у 18 (66,7%) хворих, прогресування – у 9 (33,3%), померло 4 (14,8%). Термін до прогресування 18,33 (9–39) міс. Загальна 5-річна канцер-специфічна виживаність складає 85,2%, кількість хворих з прогресуванням – 9 (33,3%).

У 12 хворих проведено 4 РЕВ після попереднього призначення карбоплатини в дозі АUC4 в зв'язку з тяжким соматичним статусом на момент початку лікування. Проведено 3–5 курсів карбоплатини з інтервалом 21 день в стадії ІІС з масивними легневими або печінковими ураженнями. Модифікація лікування виконана з метою запобігання смертності від тромбоемболії

та синдрому гострого лізису пухлин. Попередня ПХТ карбоплатином у 8 випадках призвела до покращення загального стану хворих, що дало можливість у подальшому використати 4 РЕВ. Довготривала часткова ремісія (більше 2 років) досягнута у 5 хворих (41,6%), 3 – померло від прогресування. Починаючи лікування з карбоплатини, в більшості випадків стає можливим уникнути летальних ускладнень ПХТ та після 3–5 циклів лікування досягти покращення стану хворого. Відомо, що використання карбоплатини з паліативною метою при тяжкому соматичному стані дозволяє досягти стабілізації, а іноді і довготривалої ремісії [17].

Результати та їх обговорення. Дисеміновані стадії семіноми характеризуються наявністю заочеревинних метастазів більше 50 мм, ураженнями селезінки та печінки, можливо метастазування в межистіння, кістки та головний мозок. Метастазування в головний мозок, кістки та селезінку пов'язано з погіршенням прогнозу (2-річна виживаність до 20%), ці хворі мають шанс на ремісію при використанні високодозової хіміотерапії [10, 11, 12]. Оpubліковані результати, що підтверджують доцільність високодозових режимів в лікуванні першої лінії [13,]. На сьогоднішній день не існує єдиної думки про переваги високодозових режимів над стандартними в лікуванні дисемінованих стадій. У рамках досліджень випробовується ефективність інших препаратів та схеми – з гемцитабіном, таксанами, оксаліплатином та карбоплатином, схема ІСЕ (іфосфомід, карбоплатин, етопозид) [14,15,19]. Використання опромінення як монотерапії дозволяє досягти ремісії приблизно у 50–60% випадків, ПХТ забезпечує кращі показники виживання – до 70–90% [4].

Обмежена кількість публікацій висвітлює прогностичне значення різних факторів. Як несприятливі фактори ідентифікують позагонадну локалізацію та високий рівень ЛДГ, що не

підтверджується нашими спостереженнями [9, 20]. Існує припущення про погіршення прогнозу у випадках попередньо проведеної променевої терапії, що пов'язують з імуносупресією та неможливістю провести ПХТ в адекватних режимах, що не знайшло підтвердження в нашому дослідженні.

Не викликає сумніву кореляція виживаності з розповсюдженням процесу перед ПХТ та режимами ПХТ [1, 3, 5]. Для лікування дисемінованих стадій використання 3 РЕ виявляється недостатньо, а застосування 4–5 циклів РЕВ виправдане. Згідно з класифікацією IGCCG 5-річна загальна виживаність відрізняється при наявності (відсутності) нелегених вісцеральних метастазів (72% проти 86%) [1].

Погіршення прогнозу пов'язують з високим рівнем ЛДГ перед ПХТ, але, як відомо, рівень ЛДГ корелює з масою пухлини і розповсюдженням процесу і значення підвищення ЛДГ як самостійного предиктора обмежене. За нашими даними підвищення рівня ХГТ та ЛДГ та позагонадна локалізація не погіршують прогноз [20].

Деякі дослідження пов'язують погіршення прогнозу з наявністю в пухлині атипової (анапластичної) семіноми, що пояснюється особливостями патоморфологічної будови: високим мітотичним індексом, плеоморфізмом ядер, збільшенням ядерно-цитоплазматичного індексу. Анапластична семінома розглядається як перехідна форма від семіномних до несеміномних пухлин, але це припущення потребує подальшого вивчення. Як прогностичні фактори розглядається рівень експресії P53, Ki67, CD30 та CD117, але на сьогодні не опубліковано даних, що пов'язують інтенсивність експресії з вірогідністю прогресування [16].

Порівняння виживаності ускладнюється різним відсотковим співвідношенням хворих у

стадії ПС в дослідженнях. Відсоток хворих з прогресуванням після ПХТ першої лінії за даними різних джерел складає 9–21% [6] та 5-річна виживаність після прогресування 33–50% [5, 6, 7]. У більшості публікацій наголошується на обмежених можливостях сучасної ПХТ у лікуванні хворих у стадії ПС, тривала ремісія досягається у 13–20% хворих порівняно з 60–80% для менш розповсюджених стадій. Залучення в схеми лікування нових препаратів (гемцитабіну, таргетних препаратів, таксанів, оксаліплатину) та високодозові режими ПХТ є перспективним напрямком поліпшення виживаності [3, 5, 12, 13].

Висновки

1. При ПХТ за схемами 4 РЕ, 4 РЕВ та 3 РЕВ в лікуванні семіноми дисемінованих стадій (ПС–ПІС) 5-річна канцер-специфічна виживаність складає 85,2%, що відповідає проміжному прогнозу за класифікацією IGCCG та характеризується помірно вираженою токсичністю. Використання 4 циклів РЕВ залишається основним лікуванням першої лінії для розповсюджених стадій семіноми, променева терапія відіграє допоміжну роль.

2. Стадія захворювання до початку ПХТ є прогностично несприятливим фактором при використанні ПХТ в стадіях ПС–ПІС.

3. При аналізі виживання на основі кривих Каплан–Майєра встановлено, що статистично вірогідний вплив на виживання мають стадія захворювання та прогресування після ПХТ першої лінії.

4. Призначення карбоплатину (в дозі АUC4 3–5 курсів) перед 4 РЕВ дозволяє запобігти тромбоемболічній ускладненню та синдрому гострого лізису пухлини та досягти довготривалої ремісії у 41,5% хворих. Модифікація лікування показана при важкому соматичному стані та при масивних ураженнях печінки та легень.

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. – V. 15. – P. 594–603.*
2. *Vuky J. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma / J. Vuky, S. Tickoo, D. Bajorin [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – V. 20. – P. 297–301.*
3. *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, N 4. – P. 808–814.*
4. *Noureddine B., Pure seminoma: A review and update / B. Noureddine, C. Adrien, B. Nadia [et al.] // Radiat. Oncol. – 2011. – V. 6. – P. 90.*
5. *Tandstad T. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group / T. Tandstad, R. Smaaland, A. Solberg [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – V. 29, N 6. – P. 719–725.*

6. 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. — V. 98. — P. 745–752.
7. Som A. *Recurrent seminomas: clinical features and biologic implications* / A. Som, R. Zhu, C.C. Guo [et al.] // *Urol. Oncol.* — 2012. — V. 30, N 4. — P. 494–501.
8. Feldman D.R. *Medical treatment of advanced testicular cancer* / D.R. Feldman, G.J. Bosl, J. Sheinfeld, R.J. Motzer // *JAMA*. — 2008. — P. 672–684.
9. 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 [abstract 740]* / C. Bokemeyer, C. Kollmannsberger [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2002. — V. 21. — P. 186.
10. Rosti G. *High-dose therapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors; first results of a prospective randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation: IT-94 study* / G. Rosti, J.L. Pico, H. Wandt [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2002. — V. 21. — P. 180.
11. Rick O. *High-dose chemotherapy as salvage treatment for seminoma* / O. Rick, W. Siegert, N. Schwella [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2002. — V. 30. — P. 157–160.
12. Haugnes H. *High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer — a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA)* / H. Haugnes, A. Laurell, U. Stierner // *Acta. Oncol.* — 2012. — V. 51, N 2. — P. 168–176.
13. Daugaard G. *A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSSG and Grupo Germinal (EORTC 30974)* / G. Daugaard, I. Skoneczna, N. Aass [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2011. — V. 22. — P. 1054–1061.
14. Feldman D. *TI-CE High-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: Results and prognostic factor analysis* / D. Feldman, J. Sheinfeld, D. Bajorin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — V. 28. — P. 1706–1713.
15. Margolin K. *Paclitaxel-based high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for relapsed germ cell cancer* / K. Margolin, J. Doroshow, P. Frankel [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2005. — V. 11. — P. 903–911.
16. Gallegos I. *Immunohistochemistry expression of P53, Ki67, CD30, and CD117 and presence of clinical metastasis at diagnosis of testicular seminoma* / I. Gallegos, J.P. Valdevenito, R. Miranda, C. Fernandez // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2011. — V. 19, N 2. — P. 147–152.
17. Hiroki F. *Long-term administration of single-agent carboplatin (AUC 4) for advanced testicular seminoma safely achieved complete response in an 80-year-old man with chronic heart failure: A case report* / F. Hiroki, Y. Mayu, A. Kaoru // *Can. Urol. Assoc. J.* — 2014. — V. 8. — P. 11–12.
18. Bokemeyer C.L. *Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials* / C.L. Bokemeyer, C. Kollmannsberger, S. Stenning [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2004. — V. 91, N 4. — P. 683–687.
19. Hartmann J.T. *Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group* / J.T. Hartmann, T. Gauler, B. Metzner [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — V. 25. — P. 5742–5747.
20. Bokemeyer C. *Extragenital germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: Results from an international analysis* / C. Bokemeyer, C.R. Nichols, J.P. Droz [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — V. 20. — P. 1864–1873.

Реферат

ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМНИРОВАННЫХ СТАДИЙ СЕМИНОМЫ ЯИЧКА

А.В. Сакало

Проанализированы результаты лечения семиномы в диссеминированных стадиях ПС–ШС у 27 больных, проведен анализ факторов прогноза, описаны прогностические модели, построенные методом бинарной логистической регрессии, предложена модификация лечения у больных с тяжелым соматическим статусом для уменьшения количества тромбоемболических осложнений, проведен анализ кривых Каплан–Майера.

Показатель 5-летней канцер-специфической выживаемости при использовании ПХТ первой линии для диссеминированных стадий семиномы яичка составляет 85,2%, что соответствует промежуточному прогнозу по критериям IGCCCG и характеризуется умеренно выраженной токсичностью. Использование 4 курсов РЕВ остается лечением первой линии, лучевая терапия рассматривается как терапия резерва. По данным мультивариантного анализа прогностически неблагоприятным фактором является только стадия заболевания на момент начала лечения.

Назначение карбоплатина (AUC-4 3–5 курсов) перед ПХТ по схеме 4 РЕВ позволяет избежать тромбоемболических осложнений и синдрома острого лизиса опухоли.

Ключевые слова: семинома, диссеминированные стадии, факторы прогноза, прогностические модели, модификация химиотерапевтического лечения.

Адреса для листування

А.В. Сакало

E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

Summary

TREATMENT OF DISSEMINATED STAGES OF SEMINOMA

A.V. Sakalo

We performed analysis of treatment results in 27 patients with Stage PS–SH disseminated seminoma, prognostic factors, described prognostic models built by means of binary logistic regression, offered modification of treatment in patients with poor somatic status in order to reduce the incidence of thromboembolic complication, analysis of Kaplan–Meier curves.

5-years cancer-specific survival after first-line chemotherapy in patients with disseminated seminoma of testis was 85,2%, which corresponded with intermediate prognosis according to IGCCCG criteria and featured moderate toxicity. Four cycles of PEV is a first line treatment, radiotherapy is a reserved treatment option.

Multivariate analysis revealed that T stage is the only unfavourable prognostic feature which affects survival.

Administration of carboplatinum (AUC-4, 3–5 cycles) prior to chemotherapy 4PEV prevents thromboembolic complications and syndrome of acute lysis of tumor.

Keywords: seminoma, disseminated stage, prognostic factors, predictive models, modification of chemotherapy.