

*На правах рукописи*

**ФАСЕЕВА НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА**

**Оптимизация тактики лечения герминогенных  
опухолей у детей**

14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Кулева Светлана Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Кутушева Галия Феттяховна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой детской гинекологии и женской репродуктологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины

**Ведущее научное учреждение:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ ч. на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы исследования**

Герминогенные опухоли представляют собой доброкачественные или злокачественные образования, субстратом которых является зародышевая клетка. Традиционно выделяют гонадные и экстрагонадные локализации герминогенных опухолей, частота которых составляет 41% и 59% соответственно. Существует два пика заболеваемости: первый пик – у детей до 2-х лет (как правило, преобладает крестцово-копчиковая локализация) и второй пик – у подростков (у девочек 8-12 лет и у мальчиков 11-14 лет). У подростков 15-19 лет преобладают гонадные локализации (тестикулярные и яичниковые) (Нечушкина И.В. и соавт., 2006). Плюрипотентные зародышевые клетки мигрируют из желточного мешка к урогенитальному гребню к 4-й неделе беременности. В силу каких-либо причин не все клетки имеют возможность завершить миграцию, оседая по ходу движения ближе к срединной линии тела и давая начало эмбриональным опухолям экстрагонадной локализации (головной мозг, шейная, медиастинальная, брюшинная, крестцово-копчиковая локализации).

Герминогенные опухоли относятся к наиболее химиочувствительным заболеваниям и представляют собой модель курабельного злокачественного процесса. Около 80% пациентов с диссеминированными формами герминогенных опухолей могут быть излечены с применением платиносодержащих схем полихимиотерапии (Olson T.A. et al., 2015). Терапия «спасения» с комбинацией стандартных доз цисплатина и препаратов, не использованных в индукционном лечении, дает возможность выйти в ремиссию еще 15-20% больных (Mardiak J. et al., 2005, 2007).

Начиная с 80-х гг. прошлого века, ведутся попытки стратификации пациентов в зависимости от прогноза заболевания. Прогнозирование раннего ответа на инициальную полихимиотерапию опухолей стало одним из основных направлений в последние годы. Особое внимание уделяется опухолевым маркерам при секретирующих злокачественных процессах. В прогностических классификациях нередко используются уровни сывороточных опухолевых маркеров (альфафетопротеина – АФП и хорионического гонадотропина человеческого – ХГЧ), повышение которых отмечается у 80% пациентов с диссеминированными формами герминогенных неоплазий (De Wit R. et al., 1998). Скорость нормализации опухолевых маркеров у каждого пациента различна и ее замедление нередко является прогностически неблагоприятным для исхода заболевания фактором (Fizazi K. et al., 2004). Отсутствие исследований влияния пролонгированных периодов полуэлиминации (ПП) маркеров на отдаленные результаты лечения связано, вероятнее всего, с недостаточной доказательностью мультипараметрических моделей, различными подходами к определению скорости снижения маркеров. Тем не менее, у 25% пациентов после первых недель инициальной полихимиотерапии (ПХТ) уровни маркеров остаются повышенными (Fizazi K. et al., 2004). Прогнозируемое

время нормализации (ПВН) опухолевых маркеров, определяемое после первых циклов ПХТ, также может коррелировать с ранним прогрессированием и выживаемостью пациентов с герминогенными опухолями.

**Степень разработанности темы.** В более ранних исследованиях на взрослой когорте К. Fizazi и др. (2004) проводилась оценка пролонгации концентрации АФП в сыворотке крови у пациентов с несеминомными герминогенными опухолями группы неблагоприятного прогноза. Исследователи из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) М. Mazumdar и др. в 2001 г. дали оценку результатам своего исследования, в котором замедление скорости снижения опухолевых маркеров было предиктором непосредственных результатов лечения, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Однако некоторые моменты осложняли интерпретацию, в частности методология сбора образцов крови на концентрацию маркера не предполагала определенный интервал времени от начала лечения, разброс во времени составлял от 7 до 56 дней. Это создавало трудности для расчета скорости снижения АФП. Научные работы Европейской организации изучения рака, включившие данные о 669 пациентах с несеминомными герминогенными опухолями, также показали значимое влияние независимого предиктивного фактора «скорость снижения АФП» на факт прогрессирования (De Wit R. и др. 1998). В доступной нам литературе не нашлось источников, касающихся проблемы изучения кинетических параметров опухолевых маркеров при герминогенных опухолях у детей. Данную исследовательскую работу, посвященную оценке периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у детей с герминогенными опухолями, можно считать пионерской.

**Цель исследования** – выделение группы резистентных форм герминогенных опухолей, требующей эскалации лечебной программы, с учетом кинетических параметров опухолевых маркеров.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить показатели выживаемости больных герминогенными опухолями в возрасте до 18 лет.
2. Рассчитать прогнозный «вклад» долечебных клиничко-лабораторных детерминант и кинетических параметров опухолевых маркеров (периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации) в однофакторной и многофакторной моделях, созданных для оценки факторного влияния на отдаленные результаты лечения.
3. Создать номограмму для диагностики пролонгированных периодов полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации опухолевого маркера альфафетопротеина у пациентов с герминогенными опухолями.

### **Научная новизна**

Впервые на детской когорте проведена оценка влияния кинетических параметров опухолевых маркеров герминогенных новообразований на отдаленные результаты лечения.

Впервые в уни- и мультивариантные модели были включены такие показатели нарушения скорости выведения маркеров, как период полуэлиминации и прогнозируемое время нормализации, показавшие значимое влияние на выживаемость больных герминогенными опухолями.

Созданная номограмма для диагностики пролонгированных значений периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями позволяет выявлять когорту больных с химиорезистентными процессами уже после индукционной полихимиотерапии и модифицировать их программу лечения с переходом на эскалированные и интенсифицированные режимы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты расширяют представления о роли кинетических параметров опухолевых маркеров у детей с герминогенными опухолями в планировании специфического лечения на основе «response-based» терапии.

Созданная номограмма, включившая в себя графические и числовые значения, имеет огромный практический интерес для диагностики пролонгированных значений периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями и позволяет вовремя выявить группу больных, требующих проведения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Результаты работы используются в практической деятельности отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и внедрены в лекционный цикл учебного процесса отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая база исследования состояла из нескольких компонентов, включивших в себя определение цели и задач, направленность изучения проблемы, ознакомление с литературными данными, организацию и проведение самой научной работы. Материалом для исследования послужили сведения о 72 пациентах. Основным этапом работы можно назвать статистико-математическую обработку данных и построение одно- и многофакторных анализов влияния факторов-предикторов на признак-результат. Оценка собранной информации проводилась с формированием модели «причина – следствие». «Следствием» в данной работе являлась зависимая переменная «выживаемость». С помощью коэффициентов корреляции было определено качество модели взаимосвязей переменных и результирующего признака.

Кроме того, при проведении исследования использовались общенаучные методы, включившие логико-интуитивный анализ, индуктивные и дедуктивные методы, а также такие общенаучные принципы, как объективизм, наблюдаемость и соответствие.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Использование платиносодержащих схем в программах лечения герминогенных опухолей у детей позволяет увеличить показатели выживаемости до 75-80%.
2. Инициальные значения опухолевых маркеров секретирующих герминогенных опухолей необходимо использовать в прогностических классификациях и определении тактики лечения детей.
3. Пролонгация периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации опухолевых маркеров после 2 цикла полихимиотерапии является поводом для рассмотрения вопроса о ранней эскалации и интенсификации лечебной программы с возможным переходом на «ветку» с высокодозной полихимиотерапией.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность работы подтверждается репрезентативностью выборки, современными методами и результатами статистической обработки материала.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Петербургских онкологических форумах (I, II и III Российских онкологических научно-образовательных форумах с международным участием) «Белые Ночи, Санкт-Петербург (2015, 2016, 2017); IX Сессии Национального общества детских онкологов и гематологов «НОДГО», Санкт-Петербург (2018).

Результаты диссертации были представлены 13 февраля 2018 года на объединенной научно-практической конференции отделений химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, радиотерапии и радионуклидной диагностики, лучевой диагностики, химиотерапии и инновационных технологий, онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клинко-диагностического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы исследования представлены в 11 научных изданиях, в том числе в 3 статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 6 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в проведенном исследовании и получении результатов заключается в обосновании цели работы, определении и решении задач, наборе и статистико-математической обработке материала, разработке методических и практических рекомендаций по лечебной стратегии герминогенных опухолей у детей. Автором самостоятельно создана номограмма, используя графические и числовые значения которой можно оптимизировать терапию у больных с пролонгированным периодом полуэлиминации АФП.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», конкретно пунктам 6 и 7.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов исследования с обсуждением, заключения, выводов и практических рекомендаций. Материал изложен на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирован 21 таблицей и 77 рисунками. Список литературы включает 152 источника отечественных и зарубежных авторов.

### **Материалы и методы**

С 1996 по 2017 гг. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводилось лечение 72 пациентам до 18 лет с экстракраниальными герминогенными опухолями различной локализации.

Средний возраст больных составил  $8 \pm 5,6$  лет, медиана - 8,5 (2,5-14,5). Женский пол преобладал: девочек было 55 (73,4%), мальчиков - 17 (23,6%). Соотношение по полу - 3:1. В возрасте до 4 лет были 30 (41,7%) детей, от 5 до 9 лет – 8 (11,1%), от 10 до 14 лет – 17 (23,6%) и от 15 до 18 – тоже 17 (23,6%) больных. Преобладали яичниковая (37 или 51,4%) и крестцово-копчиковая (21 ребенок или 29,2%) локализации. Тестикулярное поражение выявлено в 7 случаях (9,7%). У трети пациентов морфологически диагностирована незрелая тератома (25 или 34,7%), у 15 детей (20,8%) – опухоль эндодермального синуса, у 12 (16,7%) – дисгерминома/семинома и у 6 (8,3%) – эмбриональная карцинома, в 14 (19,4%) случаях встретилась смешанная форма герминогенной опухоли. Локализованное заболевание (I-II стадии) выявлено у 41 (56,9%) ребенка, распространенное (III-IV стадии) – у 31 (43,1%) больных. Повышение АФП, ХГЧ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) отмечено в 47 (74,6%), 19 (45,2%) и 36 (69,2%) наблюдениях соответственно (табл. 1).

Табл. 1. Общая характеристика пациентов исследуемой группы

Признак	Число пациентов	
	Абс. число	%
Возраст <ul style="list-style-type: none"> <li>Среднее значение 8±5,6 лет</li> <li>Медиана 8,5 (2,5-14,5)</li> </ul>	72	100
Возрастные диапазоны <ul style="list-style-type: none"> <li>0-4 лет</li> <li>5-9 лет</li> <li>10-14 лет</li> <li>15-18 лет</li> </ul>	30 8 17 17	41,7 11,1 23,6 23,6
Пол <ul style="list-style-type: none"> <li>Мальчики</li> <li>Девочки</li> </ul>	17 55	23,6 76,4
Локализация <ul style="list-style-type: none"> <li>Яичко</li> <li>Яичник</li> <li>Крестцово-копчиковая область</li> <li>Другая локализация</li> </ul>	7 37 21 7	9,7 51,4 29,2 9,7
Морфологический вариант <ul style="list-style-type: none"> <li>Опухоль эндодермального синуса</li> <li>Дисгерминома/семинома</li> <li>Эмбриональная карцинома</li> <li>Незрелая тератома</li> <li>Смешанная герминогенная опухоль</li> </ul>	15 12 6 25 14	20,8 16,7 8,3 34,7 19,4
Стадия <ul style="list-style-type: none"> <li>I</li> <li>II</li> <li>III</li> <li>IV</li> </ul>	36 5 13 17	50 6,9 18,1 23,6
АФП (нг/мл) (n=63) <ul style="list-style-type: none"> <li>Норма</li> <li>Повышение <ul style="list-style-type: none"> <li>а) Медиана</li> <li>б) Диапазон</li> </ul> </li> </ul>	16 47 815 0,63-328000	25,4 74,6
ХГЧ (МЕ/мл) (n=42) <ul style="list-style-type: none"> <li>Норма</li> <li>Повышение <ul style="list-style-type: none"> <li>а) Медиана</li> <li>б) Диапазон</li> </ul> </li> </ul>	23 19 38,3 0,04-52922	54,8 45,2
ЛДГ (МЕ/мл) (n=52) <ul style="list-style-type: none"> <li>Норма</li> <li>Повышение <ul style="list-style-type: none"> <li>а) Медиана</li> <li>б) Диапазон</li> </ul> </li> </ul>	16 36 551,5 119-1562	30,8 69,2

Более половины больных (47 или 65,3%) получили терапию согласно принципам протокола TGM ([T]umor [G]erm [C]ell – герминогенные



опухоли), основанном французской группой по детской онкологии (SFOP/SFCE – [S]ociété [F]rançaise d'[O]ncologie [P]édiatrique/[S]ociété [F]rançaise de lutte contre les [C]ancers et leucémies de l'[E]nfant et de l'adolescent). Объем лечебной программы зависел от изначального распространения опухолевого процесса, рестадирования после оперативного вмешательства (согласно TNM классификации), уровня опухолевого маркера АФП и гистологического заключения. Пациенты были стратифицированы на 3 группы: группу низкого риска (АФП < 15000 нг/мл, локализованные и радикально удаленные опухоли), стандартную группу (АФП < 15000 нг/мл, с отсутствием метастазов) и группу высокого риска (АФП ≥ 15000 нг/мл, с/без метастазами). В 1-й группе ПХТ в неoadьювантном режиме не проводилась, во 2-й группе дети получали цитостатическое лечение по схеме VBP ([V]inblastine, [B]leomycin, [P]latinum – винбластин, блеомицин, цисплатин), в 3-й – по схеме VIP ([V]epeside, [I]fosphamide, [P]latinum – вепезид, ифосфамид, цисплатин). Количество циклов ПХТ зависело от скорости снижения уровня АФП: пациенты получали 2 дополнительных курса после нормализации АФП. Т.о., число циклов варьировало от 3 до 6, максимальное число циклов в группе стандартного риска – 5, в группе высокого риска – 6.

Лечебную программу по протоколу MAKEI-96 (Германия) получили 8 пациентов (11,1%). Терапия в этой программе также зависела от факторов риска (локализации, стадии и полноты резекции опухоли). Стратификация пациентов проводилась по 3-м направлениям: тактика лечения А (группа низкого риска), В (группа стандартного риска) и С (группа высокого риска). Остальным больным лечение проводилось по следующим платиносодержащим схемам: ВЕР ([B]leomycin, [E]toposide, [P]latinum – блеомицин, этопозид, цисплатин) (8 или 11,1%), программа IGR (4 ребенка или 5,6%) и JEB ([J]M8a (Carboplatin), [E]toposide, ([B]leomycin – карбоплатин, этопозид, блеомицин) (один больной или 1,4%). Четыре ребенка (5,6%) лечились без использования препаратов платины (схемы CADO ([C]yclophosphamide, [D]oxorubicin, [O]ncovin – циклофосфамид, доксорубицин, онковин) и VAC ([V]incristine, [A]ctinomycin D, [C]yclophosphamide – винкристин, актиномицин-Д, циклофосфамид)).

Все сведения о пациентах были внесены в реляционную базу данных Microsoft Exell, которая давала возможность сортировать, фильтровать, редактировать, систематизировать и структурировать информацию. С помощью программ Microsoft Exell и Statistica 10 создавались графики, таблицы, диаграммы, составление расчетов. Оценить статистическую значимость изменений позволил парный коэффициент Стьюдента, для которого область отклонения нулевой гипотезы определялась уровнем значимости  $p \leq 0,05$ .

Кроме того, в настоящем исследовании были произведены расчеты периода полуэлиминации и скорости снижения АФП. Скорость снижения опухолевого маркера вычислялась у всех пациентов с повышенными значениями. За основы были взяты инициальная величина маркера (M0) и его

уровень после 2-х циклов ПХТ (M1). Для подсчета прогнозируемого времени нормализации опухолевых маркеров была использована следующая формула:

$$\text{ПВН} = 3 \frac{x}{y},$$

в которой  $x = \log (M0) - \log (Mn)$ ,

$$y = \log (M0) - \log (M1),$$

при этом Mn – нормальное значение опухолевого маркера.

Период полуэлиминации был рассчитан по следующей формуле:

$$\text{ПП} = \frac{\log (2)}{c}$$

где  $c = y/3$

$$\text{ПП} = \frac{\text{или} \\ 3 \times \log (2)}{y}$$

Таким образом, установлена прямая связь между прогнозируемым временем нормализации и периодом полужизни опухолевых маркеров:

$$\text{ПВН} = \frac{\text{ПП} \times x}{\log (2)}$$

В данном исследовании было также проведено вычисление показателей относительной дозой интенсивности (Rel DI) для каждого из вводимых препаратов и относительной дозой интенсивности для всей схемы (Co Rel DI) по формуле (Ornadel D. et al., 1994):

$$\text{Rel DI} = \frac{\text{Rc D} / \text{Pl D}}{\text{Rc Du} / \text{Pl Du}}$$

где Pl D – расчетная доза препарата

Rc D – фактическая доза препарата

Pl Du – расчетная длительность лечения

Rc Du – фактическая длительность лечения (количество дней между первым днем первого курса и первым днем последнего курса + 21 день).

Co Rel DI – относительная дозная интенсивность схемы представляет собой сумму Rel DI всех препаратов, входивших в схему, деленную на их абсолютное число.

Для построения характеристических кривых (ROC - Receiver Operating Characteristic - операционная характеристика приемника) и оценки площади под кривой (AUC – Area Under Curve) был использован пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0.

В настоящем исследовании проведена оценка влияния факторов (долеченных и леченных) на признаки-результаты, в качестве которых были представлены показатели выживаемости. Совокупное межфакторное воздействие было оценено с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Функция выживания (выживаемость) была рассчитана с помощью процедуры Каплана-Мейера; логранговый критерий выявлял различия в параметрах выживаемости.

## Результаты

Полная ремиссия была достигнута у 59 пациентов (81,9%). Умерли 14 больных (19,4%). Средний срок наблюдения за больными составил 8 лет (медиана 5 лет, диапазон от 1 мес до 21 года). Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) составила  $78,8 \pm 5\%$  (рис. 1).

**Анализ выживаемости.** У 13 больных в среднем через 6 мес (диапазон от 2 мес до 2 лет) возникли рецидивы. При расчете показателя безрецидивной выживаемости (БРВ) 13 больных не учтены, т.к. у них на фоне лечения зарегистрировано прогрессирование заболевания. БРВ составила  $76,8 \pm 5,6\%$  (рис. 1). Бессобытийная выживаемость (БСВ) (учитывая 13 пациентов с прогрессированием и 13 – с рецидивами) составила  $61,6 \pm 5,8\%$  (рис. 1). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила  $62,5 \pm 5,8\%$  (рис. 1).

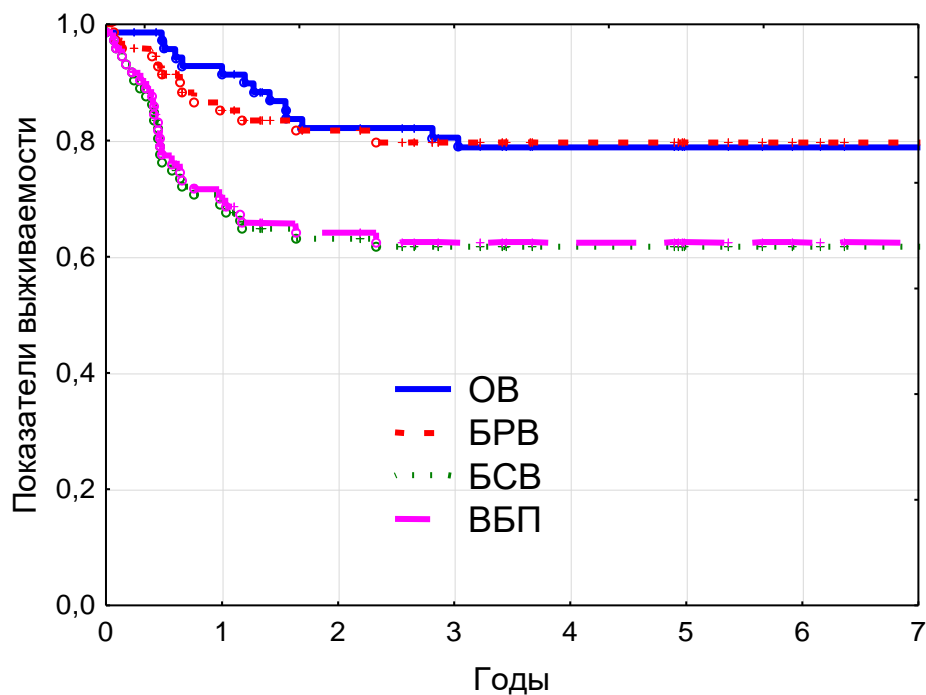


Рис. 1. Показатели выживаемости пациентов с герминогенными опухолями

В группу низкого риска включено 8 больных (11,1%), в группу стандартного риска - 36 больных (50%), в группу высокого риска – 28 детей (38,9%). Общая выживаемость в первой группе составила 100%, во второй -  $92,8 \pm 3,7\%$ , во третьей –  $55,1 \pm 10,1\%$  ( $p=0,00097$ ). Значимая разница была и в показателях безрецидивной и бессобытийной выживаемости в группах стандартного и высокого риска: безрецидивная в группе стандартного риска -  $85,3 \pm 5,6\%$ , в группе высокого риска -  $53 \pm 13\%$  ( $p=0,0097$ ), бессобытийная -  $83,4 \pm 5,7\%$  и  $27,8 \pm 8,6\%$  соответственно ( $p=0,0000$ ) (табл. 2), выживаемость без прогрессирования -  $83,4 \pm 5,8\%$  и  $29 \pm 9\%$  соответственно ( $p=0,00000$ ).

Табл. 2. Показатели выживаемости в группах стандартного и высокого риска (%)

Показатели	Группа стандартного риска	Группа высокого риска	p
Общая выживаемость	92,8±3,7	55,1±10,1	0,00097
Безрецидивная выживаемость	85,3±5,6	53±13	0,0097
Бессобытийная выживаемость	83,4±5,7	27,8±8,6	0,0000
Выживаемость без прогрессирования	83,4±5,8	29±9	0,00000

Для того, чтобы все факторные признаки можно было закодировать бинарно, с категориальными значениями был проведен ROC анализ, позволивший выявить пороговые значения переменных, ухудшающих результат (табл. 3).

Табл. 3. ROC анализ для выявления порогового значения категориальных переменных

Признак	AUC	95% доверительный интервал	p
III-IV стадия	0,716	0,745-0,922	<0,0001
Co Rel DI 0,7	0,786	0,652-0,887	<0,0001
ПП АФП 6 дней	0,647	0,557-0,737	<0,05
ПВН АФП 4 нед	0,756	0,608-0,869	0,0024
ПП ХГЧ 34 ч	0,798	0,555-0,944	0,0113
ПВН ХГЧ 5 нед	0,846	0,609-0,968	0,0073

Проведена оценка влияния долечебных и лечебных факторов на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. В табл. 4 представлены обобщенные данные об **однофакторном анализе**, согласно которому на показатели общей выживаемости оказывали действие 16 переменных: III-IV стадия, несеминный морфологический тип, внегонадная локализация первичной опухоли, наличие метастазов в легких, костях, печени, внелегочных висцеральных метастазов, высокие уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ в дебюте, группа высокого риска, дозно-временная интенсивность схемы  $\leq 0,7$ , периоды полуэлиминации АФП  $> 6$  дней и ХГЧ  $> 34$  ч, прогнозируемое время нормализации АФП  $> 4$  нед и ХГЧ  $> 5$  нед. С уменьшением показателя выживаемости без прогрессирования тесно коррелировали 11 переменных: стадия, морфологический вариант, локализация, метастазы в легких, внелегочные висцеральные метастазы, уровни АФП, ХГЧ, ЛДГ, группа риска, дозно-временная интенсивность схемы и период полуэлиминации ХГЧ (табл. 4).

Табл. 4. Однофакторный анализ

Фактор	Число пациентов	ОВ	p	ВБП	p
Стадия I-II III-IV	41 31	100 50,8±9,5	0,0001	84,5±5,8 34,6±8,7	0,00002
Морфологический вариант Семинома/дисгерминома Другие	12 60	100 74,4±5,9	0,04161	100 54,7±6,6	0,00354
Локализация Гонадная Внегонадная	44 28	90,3±4,6 61±9,7	0,03425	83,4±5,7 30,7±9	0,00003
Поражение легких Нет Есть	54 18	90,2±4,2 40,8±13,1	0,00026	74,8±6 26,7±10,7	0,00014
Поражение костей Нет Есть	67 5	82,4±4,8 0	0,02485	64,5±6 40±21,9	0,37038
Поражение печени Нет Есть	70 2	81,4±4,9 0	0,00627	64,4±5,9 0	0,06708
Висцеральные метастазы (кроме легких) Нет Есть	67 5	85,6±4,6 0	0,00001	67,5±5,9 0	0,00577
АФП (нг/мл) Норма < 15000 ≥ 15000	17 28 18	100 83,3±7,7 52,7±12,3	0,00185	100 76,8±8,3 11,1±7,4	0,00000
ХГЧ (МЕ/мл) Норма Повышение	23 19	100 63,2±12,2	0,00311	90,2±6,6 62±11,4	0,02131
ЛДГ Норма Повышение	20 32	100 63,3±9,4	0,01297	90±6,7 39,8±9,1	0,00125
Группа риска Стандартная Высокая	44 28	92,8±3,7 55,1±10,1	0,00097	83,4±5,8 29±9	0,00000
ПП АФП ≤ 6 дней > 6 дней	24 23	85,2±7,9 50,1±12	0,01873	51,8±10,6 60,5±11,2	0,42038
ПП ХГЧ ≤ 34 ч > 34 ч	18 4	79,3±10,7 0	0,00054	77±10,1 0	0,00323
ПВН АФП ≤ 4 нед > 4 нед	32 15	81,6±7,4 51,4±13,4	0,03611	60,3±9 45,7±14,7	0,42817
ПВН ХГЧ ≤ 5 нед > 5 нед	16 6	77,1±11,7 33,3±19,2	0,04412	74±11,2 33,3±19,2	0,05059
Co Rel DI ≤ 0,7 > 0,7	24 28	65,6±9,9 96,2±3,8	0,00427	44,9±10,3 75,3±8,1	0,03154

Для оценки факторного влияния на отдаленные результаты лечения были созданы несколько **мультивариантных анализов**. Первая модель состояла из долечebных клиничко-лабораторных факторов. Обнаружено сильное влияние на выживаемость без прогрессирования только у инициальных значений АФП ( $p=0,045790$ ) и ХГЧ ( $p=0,020324$ ).

Вторая модель касалась кинетики опухолевых маркеров и включала в себя показатели инициального уровня, периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации маркеров, при этом созданы модели с ПП, ПВН, общие модели с АФП и ХГЧ. В модели с ПП существенное влияние на показатели выживаемости без прогрессирования оказывало инициальное значение ХГЧ ( $p=0,035810$ ). В модели с ПВН значимой связи показателей не найдено. В модели с АФП выявлена тесная функциональная сила между показателями ОВ и значениями уровня АФП и ПП АФП ( $p=0,000140$  и  $0,001371$  соответственно) и ВБП и инициальным уровнем АФП ( $p=0,000003$ ), в модели с ХГЧ – только связь между ВБП и уровнем ХГЧ в дебюте ( $p=0,019139$ ).

В последнюю модель были включены клиничко-лабораторные признаки и кинетические факторы маркеров и исключены переменные с нерепрезентативными выборками. Окончательный многофакторный анализ представлен в табл. 5. Существенное влияние на показатели общей выживаемости оказывало наличие внелегочных висцеральных метастазов ( $p=0,003874$ ), инициальное повышение уровня АФП ( $p=0,038466$ ) и удлинение периода элиминации АФП более 6 дней ( $0,018125$ ), на выживаемость без прогрессирования – только уровень АФП в дебюте ( $p=0,001513$ ) (табл. 5).

Табл. 5. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса для выживаемости больных с герминогенными опухолями

Фактор	ОВ			ВБП		
	Отношение рисков	95% ДИ	p	Отношение рисков	95% ДИ	p
Стадия	38	0,866571-1631,077	0,059361	1	0,165011-4,8960	0,901849
Локализация	0	0,002763-1,419	0,081836	2	0,518004-10,0107	0,276024
Метастатическое поражение легких	2	0,165297-17,539	0,654694	1	0,160378-2,4013	0,489505
Метастатическое поражение костей	0	0,012107-2,502	0,198557	0	0,040684-1,2496	0,088216
Внелегочные висцеральные метастазы	25	2,826330-227,350	0,003874	2	0,472308-5,8343	0,429364
Инициальный уровень АФП	16	1,158206-218,333	0,038466	21	3,218214-140,9627	0,001513
Инициальный уровень ЛДГ	2	0,048521-66,768	0,749889	1	0,065283-4,0607	0,528684
ПП АФП	106	2,217167-5112,029	0,018125	3	0,206571-31,9119	0,463336
ПВН АФП	1	0,066086-20,520	0,917142	1	0,127576-16,7405	0,760406

**Создание номограммы.** Учитывая расчетные значения периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации, была создана функциональная шкала и построена номограмма (рис. 2). По оси абсцисс отложены инициальные параметры АФП, по оси ординат – уровень АФП после 2 цикла полихимиотерапии (40-42 день). Основными характеристиками такой номограммы являются наглядность, простота и высокая точность результата.

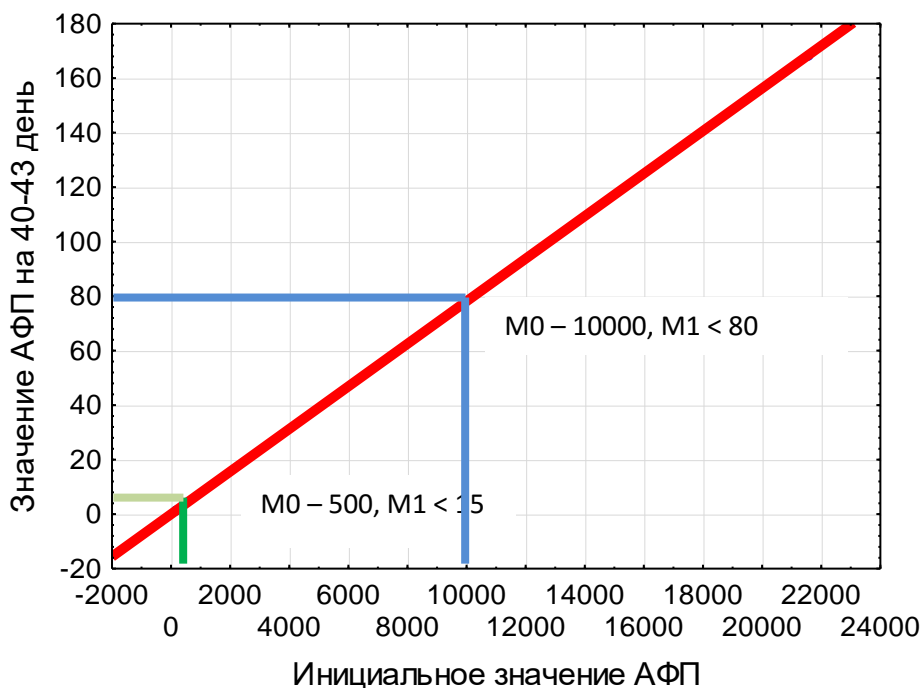


Рис. 2. Номограмма для диагностики пролонгированного периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями (все значения выше линии считаются неблагоприятными в отношении чувствительности опухоли к инициальной полихимиотерапии). Примеры: при  $M_0$ , равном 10000 нг/мл, значения  $M_1$  должны быть менее 80 нг/мл (синяя линия), при  $M_0$ , равном 500 нг/мл,  $M_1$  - < 15 нг/мл (зеленая линия)

Все значения, которые попадают выше красной (диагональной) линии, являются патологическими, т.е. снижение уровня АФП проходит очень медленно, что может быть причиной химиорезистентности процесса. В таких ситуациях необходимо рассматривать вопрос о ранней эскалации и интенсификации лечебной программы с возможным переходом на «ветку» с высокодозной полихимиотерапией. Все значения переменной АФП ( $M_1$ ), попадающие в диапазон ниже красной линии, считаются нормой (элиминация АФП, прогнозируемое время его нормализации считается адекватным).

Следует отметить, что кинетика АФП и ХГЧ у детей до 2 лет отличается от таковой у более старших детей и взрослых. Оценивая уровень АФП у детей до года, всегда учитываются физиологические особенности



организма ребенка: АФП в эмбриональном периоде сходен с альбумином и выполняет его функции, а к моменту рождения ребенка его организм начинает продуцировать альбумин, который берет на себя функции плодного белка, и концентрация АФП постепенно снижается в течение первого года жизни. Период полураспада, напротив, увеличивается с 6 до 100 дней. ХГЧ у детей до года нормализуется к третьему месяцу жизни. От момента рождения до трех месяцев его концентрация составляет менее 50 МЕ/л, после трех месяцев уровень ХГЧ соответствует норме взрослого человека (0–5 МЕ/мл).

Имея эти данные, нужно с осторожностью относиться к применению номограммы для диагностики пролонгации кинетических параметров АФП у детей до 2 лет. Данная номограмма имеет большие перспективы, но подлежит валидации на проспективном материале.

### **Заключение**

При первичной стратификации больных секреторными герминогенными опухолями на группы риска необходимо использовать инициальные значения опухолевых маркеров, которые представляют собой некий индикатор опухолевой массы. Кроме того, онкомаркеры применяются и как показатели эффективности лечения. Вторичная стратификация пациентов должна проводиться после индукционного лечения уже с использованием принципов «response-based» терапии. В таких случаях для диагностики снижения скорости распада АФП помогает номограмма, позволяющая выявить когорту больных с пролонгацией периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации маркера, требующую ранней эскалации и интенсификации лечебных программ.

На основании проведенного нами исследования показателей выживаемости, совокупного факторного воздействия на отдаленные последствия, а также изучения кинетических параметров опухолевых маркеров сделаны следующие выводы и разработаны практические рекомендации:

### **Выводы**

1. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с герминогенными опухолями в возрасте до 18 лет составила  $78,8 \pm 5\%$ , безрецидивная –  $76,8 \pm 5,6\%$ , бессобытийная –  $61,6 \pm 5,8\%$  и выживаемость без прогрессирования –  $62,5 \pm 5,8\%$ .
2. Общая выживаемость в группе стандартного риска ( $n=44$ ) была равна  $92,8 \pm 3,7\%$ , в группе высокого риска ( $n=28$ ) –  $55,1 \pm 10,1\%$  ( $p=0,00097$ ); значимая разница существовала в показателях безрецидивной, бессобытийной выживаемости и выживаемости без прогрессирования: безрецидивная в группе стандартного риска –  $85,3 \pm 5,6\%$ , в группе высокого риска –  $53 \pm 13\%$  ( $p=0,0097$ ), бессобытийная –  $83,4 \pm 5,7\%$  и

- 27,8±8,6% соответственно ( $p=0,0000$ ), выживаемость без прогрессирования - 83,4±5,8% и 29±9% соответственно ( $p=0,00000$ ).
3. При оценке влияния долечebных и лечebных факторов на показатели общей выживаемости выявлены 16 переменных, значимо ее ухудшающих: стадия ( $p=0,0001$ ), морфологический тип опухоли ( $p=0,0416$ ), локализация ( $p=0,0343$ ), метастазы в легких ( $p=0,0003$ ), в костях ( $p=0,0249$ ), в печени ( $p=0,0063$ ), внелегочные висцеральные метастазы ( $p=0,00001$ ), уровни АФП ( $p=0,0019$ ), ХГЧ ( $p=0,0031$ ), ЛДГ ( $p=0,013$ ), группа риска ( $p=0,001$ ), дозно-временная интенсивность схемы ( $p=0,0043$ ), периоды полуэлиминации АФП ( $p=0,0187$ ) и ХГЧ ( $p=0,0005$ ), прогнозируемое время нормализации АФП ( $p=0,0361$ ) и ХГЧ ( $p=0,0441$ ).
  4. С уменьшением показателя выживаемости без прогрессирования тесно коррелировали 11 переменных: стадия ( $p=0,00002$ ), морфологический вариант опухоли ( $p=0,0035$ ), локализация ( $p=0,00003$ ), метастазы в легких ( $p=0,0001$ ), внелегочные висцеральные метастазы ( $p=0,0058$ ), уровни АФП ( $p=0,0000$ ), ХГЧ ( $p=0,0213$ ), ЛДГ ( $p=0,0013$ ), группа риска ( $p=0,0000$ ), дозно-временная интенсивность схемы ( $p=0,0315$ ) и период полуэлиминации ХГЧ ( $p=0,0032$ ).
  5. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса для общей выживаемости выявил 3 фактора-предиктора: наличие внелегочных висцеральных метастазов ( $p=0,0039$ ), инициальный уровень АФП ( $p=0,0385$ ) и период полуэлиминации АФП ( $p=0,0181$ ).
  6. В многофакторном анализе выживаемости без прогрессирования основной переменной, значимо ухудшающей этот показатель, оказался инициальный уровень АФП ( $p=0,0015$ ).
  7. Для диагностики пролонгированных периодов полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями создана номограмма, с помощью которой можно выделить группу больных со снижением скорости выведения АФП, требующую эскалации и интенсификации лечebной программы.

### **Практические рекомендации**

Одним из условий успешного лечения больных герминогенными опухолями является соблюдение дозной интенсивности и «тайминга» терапии.

При лечении пациентов с герминогенными опухолями необходимо проводить как минимум две стратификации: первая, основанная на принципах «risk-adapted» терапии, учитывает значения опухолевых маркеров в дебюте, вторая («response-based» терапия) базируется на кинетических параметрах онкомаркеров.

Для диагностики пролонгированных периодов полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП целесообразно использовать созданную номограмму.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Фасеева, Н.Д.** Детский популяционный канцер-регистр – важный инструмент для анализа заболеваемости, выживаемости и смертности детей / Н.Д. Фасеева, В.М. Мерабишвили, С.А. Кулева // Материалы Петербургского онкологического форума (1-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2015», июня 2015 г. – С. 405.
2. Кулева, С.А. Клинико-эпидемиологический профиль подросткового рака: часть 1 / **Н.Д. Фасеева**, С.В. Иванова, С.А. Кулева [и др.] // WWW.MEDLINE.RU. – 2016. – Т. 17. – С. 1-11.
3. Кулева, С.А. Клинико-эпидемиологический профиль подросткового рака: часть 2 / **Н.Д. Фасеева**, С.В. Иванова, С.А. Кулева [и др.] // WWW.MEDLINE.RU. – 2016. – Т. 17. – С. 12-23.
4. **Фасеева, Н.Д.** Трансфузиология в онкопедиатрии / Н.Д. Фасеева, С.А. Кулева, С.В. Иванова [и др.] // СПб.: ООО «АРТЕК», 2016. – 91 с.
5. Кулева, С.А. Памятка родителям детей, которые проходят курс противоопухолевого лечения / С.А. Кулева, С.В. Иванова, **Н.Д. Фасеева** [и др.] // СПб.: ООО «Свое издательство», 2016. – 56 с.
6. Мерабишвили, В.М. Детский популяционный канцер-регистр как аналитический инструмент / В.М. Мерабишвили, С.А. Кулева, **Н.Д. Фасеева** // Материалы Петербургского онкологического форума (2-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2016», июня 2016 г. – С. 130.
7. **Фасеева, Н.Д.** Предпосылки для создания детского популяционного канцер-регистра в Северо-Западном регионе / **Н.Д. Фасеева**, В.М. Мерабишвили, С.А. Кулева // Материалы Петербургского онкологического форума (1-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2015», июня 2015 г. – С. 406.
8. **Фасеева, Н.Д.** Опухоль эндодермального синуса у детей и подростков: обзор литературы / **Н.Д. Фасеева**, С.А. Кулева // Материалы Петербургского онкологического форума (3-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2017», 23-25 июня 2017 г. – С. 97.
9. Кулева, С.А. Значение замедления скорости снижения опухолевых маркеров у детей с герминогенными неоплазиями / С.А. Кулева, **Н.Д. Фасеева** // Вопр. онкол. – 2018. - №2. – С. 428-434.
10. **Фасеева, Н.Д.** Значение периода полуэлиминации альфафетопротеина у пациентов с герминогенными опухолями / **Н.Д. Фасеева** // Материалы IX Межрегионального совещания НОДГО, 26-28 апреля 2018 г., Санкт-Петербург. – С. 85.
11. **Фасеева, Н.Д.** Предпосылки для создания номограммы для диагностики пролонгированных кинетических параметров альфафетопротеина у пациентов с герминогенными опухолями / **Н.Д. Фасеева**, С.А. Кулева // Материалы IX Межрегионального совещания НОДГО, 26-28 апреля 2018 г., Санкт-Петербург. – С. 85.