

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

**Д.А. Чекини, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев,
К.И. Жордания, М.Д. Ахмедова, Т.И. Захарова, С.А. Тюляндин**
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель. Изучить факторы прогноза и результаты лечения больных злокачественными герминогенными опухолями яичников (ЗГОЯ).

Материалы и методы. Проведен анализ данных 163 пациенток, получивших лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1987 по 2015 гг.

Результаты. При медиане наблюдения 88 месяцев 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных ЗГОЯ составила 85%. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 70%. Проведение ХТ современными режимами (ВЕР/ЕР) значимо увеличивало продолжительность жизни пациенток (ОР 7,1, 95% ДИ 3,06–16,78, $p < 0,001$). Независимым прогностическим фактором, влияющим на ОВ, является уровень ЛДГ (ОР 0,95, 95% ДИ 0,91–1,0, $p = 0,04$), на ВБП — стадия болезни по FIGO (ОР 2,79, 95% ДИ 1,32–5,91, $p = 0,007$) и прогноз по IGCCCG (ОР 4,83, 95% ДИ 2,25–10,38, $p < 0,001$).

Заключение. Органосохраняющая операция с последующим проведением химиотерапии (ХТ) по схеме ВЕР является стандартом лечения ЗГОЯ и позволяет достичь высокого уровня выживаемости пациенток. Оптимальным объемом хирургического лечения таких больных в настоящее время признана односторонняя аднексэктомия. Химиотерапия по схеме ВЕР является наиболее эффективным режимом лекарственного лечения.

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичников, химиотерапия, тератома, дисгерминома.

PROGNOSTIC FACTORS AND EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF OVARIAN GERM CELL TUMORS

**D.A. Chekini, A.A. Tryakin, M.Yu. Fedyanin, I.A. Pokataev,
K.I. Zhordania, M.D. Akhmedova, T.I. Zakharova, S.A. Tyulyandin**
Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective is to investigate the prognostic factors and the results of the treatment of patients with malignant ovarian germ cell tumors.

Materials and Methods. An analysis of the data of 163 patients who had undergone the treatment at the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation for the period from 1987 to 2015 was carried out.

Results. With a median of observation of 88 months an overall 5-year survival rate of patients with ovarian germ cell tumors was 85%. 5-year survival rate without progression made up 70%. The use of chemotherapy based on modern regimens (BEP/EP) significantly increased the life expectancy of patients (Relative risk 7,1, 95%-confidence interval 3,06–16,78, $p < 0,001$). The level of lactate dehydrogenase is an independent prognostic factor that influences on overall survival rate (Relative risk 0,95, 95%-confidence interval 0,91–1,0, $p = 0,04$), a stage of the disease based on FIGO staging system (Relative risk 2,79, 95%-confidence interval 1,32–5,91, $p = 0,007$) and a prognosis based on IGCCCG (ОР 4,83, 95% ДИ 2,25–10,38, $p < 0,001$) — on 5-year survival rate without progression.

Conclusion. Organ-preserving surgery with further performing of chemotherapy based on BEP regimen is a standard treatment for ovarian germ cell tumors and it allows to reach a high survival rate of patients. Currently one-sided adnexectomy was identified as an optimal volume of surgical treatment of such patients. Chemotherapy based on BEP scheme is the most effective regimen of drug therapy.

Keywords: ovarian germ cell tumors, chemotherapy, teratoma, dysgerminoma.

Введение. Герминогенные опухоли (ГО) составляют 20–25% всех новообразований яичников, однако, лишь 2–3% из них являются злокачественными [1, 2].

Современные принципы хирургического лечения ЗГОЯ диктуют целесообразность сохранения фертильной функции у женщин детородного возраста даже в случае метастатической болезни. На сегодняшний день при всех стадиях болезни наиболее оптимальным объемом хирургического вмешательства признана односторонняя сальпингоовариоэктомия [3]. Редкость ЗГОЯ не позволяет проводить большие рандомизированные исследования. Поэтому вся доказательная научная база по ХТ экстраполирована из клинических исследований при ГО у мужчин. Применение цисплатин-содержащих режимов, в частности, ВЕР (блеомицин 30 мг в/в 1, 8, 15 или 1, 3, 5 дни; этопозид 100 мг/м² в/в 1–5 дни, цисплатин 20 мг/м² в/в 1–5 дни) с 1980-х годов, значительно улучшило результаты лечения: 5-летняя выживаемость для дисгермином и недисгермином составила 100 и 85% соответственно [4, 5, 6].

Целью нашей работы явилось изучение факторов прогноза и результатов лечения больных ЗГОЯ.

Материалы и методы. В нашей работе рассмотрены 163 пациентки, получившие лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1987 по 2015 гг. Медиана наблюдения составила 88 месяцев (1–337 мес.). Критериями включения пациенток в данную работу являлись:

- Морфологическая верификация диагноза.
- Проведение ХТ в условиях стационара отделения клинической фармакологии и химиотерапии (в качестве первой линии, а также в качестве последующих линий в случае развития рецидива или прогрессирования болезни).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSS Inc.Chicago, IL). Для сравнения качественных признаков использовался тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или

точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95-процентный доверительный интервал (ДИ) и двусторонний Р. Многофакторный анализ признаков, влияющих на выживаемость, выполнялся в виде пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Основным критерием оценки являлась ОВ больных, которая рассчитывалась от даты начала первого курса ХТ до даты последнего наблюдения/смерти от любой причины, а также ВБП, которая рассчитывалась от начала первого курса ХТ до прогрессирования или смерти от любой причины. Выбывшие из-под наблюдения пациентки оценивались по дате их последнего визита в клинику. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Майер и сравнивалась по лог-ранг тесту.

Результаты. Характеристика пациенток и проведенного лечения.

Медиана возраста пациенток составила 21 год (минимальный возраст — 15 лет, максимальный — 49 лет). Чаще всего встречалась ранняя стадия болезни: I стадия выявлена в 31,3% случаев, второе место по частоте встречаемости занимает III стадия — у 29,4% больных, II стадия — 11% случаев, IV стадия заболевания выявлена в 5,5% случаев. Важно отметить, что у 37 (22,7%) пациенток было невозможно установить стадию болезни из-за отсутствия адекватного хирургического стадирования при операциях, выполненных по месту жительства. В структуре гистологических типов преобладали дисгерминомы, 27,7% из которых представлены чистой дисгерминомой и 14,8% в качестве одного из составляющих компонентов. Среди недисгермином преобладающей являлась опухоль желточного мешка и ее сочетание, составив 41% всех недисгермином, далее следует незрелая тератома (18,1%). Значительно реже встречались эмбриональный рак, опухоль эндодермального синуса и хорионкарцинома, составившие 9,4%, 6,9% и 5% соответственно.

153 (93,9%) пациенткам лечение начато с выполнения первичной циторедуктивной операции. Остальным 10 пациенткам ввиду тяжести состояния оно начато с проведения индукционной ХТ, а хирургическое вмешательство проведено на различных этапах: 2-м (1,2%)

пациенткам выполнена интервальная циторедукция, 7 (4,3%) пациенткам — после окончания ХТ, 1 (0,6%) пациентке в связи с тяжелой врожденной патологией сердечно-сосудистой системы лечение ограничилось проведением только ХТ. В 109 (66,9%) случаях проведена органосохраняющая операция (односторонняя тубовариэктомия или односторонняя аднексэктомия). Удаление матки с придатками выполнено 53 (32,5%) пациенткам. Медиана размера опухоли яичника 16 см (0–40 см). На момент проведения первичной циторедуктивной операции у 132 пациенток удалось проанализировать наличие метастазов: у 32 (19,6%) больных выявлены метастазы по брюшине, у 29 (17,8%) — в забрюшинных лимфатических узлах, метастазы в печени обнаружены у 2-х пациенток, в легких — у 2-х пациенток, что составляет по 1,2% в каждой группе соответственно.

132 (81,0%) пациенткам ХТ первой линии проведена в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 31 (19,0%) пациентке — в других лечебных учреждениях. В данной работе также проанализированы режимы ХТ, проведенные в качестве первой линии. Они разделены на две группы: современные режимы, к которым отнесены EP, BEP; устаревшие — VAB-6, PVB, CisCA, CP, CMF, а также схемы с включением паклитаксела, карбоплатина, 5-фторурацила,

доксорубицина и другие. Так, 129 (79,1%) пациенток в качестве первой линии получили современные режимы ХТ, а 34 (20,9%) — устаревшие схемы лечения.

Медиана уровня АФП на момент начала первой линии ХТ составила 52,5 МЕ/мл, β -ХГЧ — 2,0 мМЕ/мл, ЛДГ 560 Ед/л, СА 125 — 31,5 МЕ/мл (табл. 1).

Непосредственные и отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения пациенток составила 88 месяцев (1–337 мес.). 3, 5 и 10-летняя ОВ пациенток с ЗГОЯ составила 86, 85 и 83% соответственно (рис. 1). 3, 5 и 10-летняя ВВП пациенток составила 71, 70, 69% соответственно (рис. 1).

Из 163 пациенток, включенных в анализ, рецидивы возникли у 48 (29,4%) пациенток.

Непосредственную эффективность первой линии ХТ удалось оценить у 154/163 (94,5%) пациенток. У 9 (5,5%) больных оценка эффекта не проведена, т.к. после окончания лечения все они проходили контрольное обследование по месту жительства. Полный эффект достигнут у 88/154 (57,1%) пациенток, частичный ответ — у 33/154 (21,4%). Уровень АФП и ХГ на момент окончания индукционной химиотерапии известен у 44 и 121 женщин (36,4%), у которых достигнут объективный эффект на лечение. Только у одной пациентки уровень АФП был выше нормы (16 МЕ/мл). Стабили-

Таблица 1

Уровень опухолевых маркеров перед началом ХТ 1 линии

Признак	Число больных (%)	Значение
Уровень АФП перед ХТ, МЕ/мл	n = 120 (73,6%)	
Медиана		52,50
Минимум		1,0
Максимум		105681,0
Уровень β -ХГЧ перед ХТ, мМЕ/мл	n = 84 (51,5%)	
Медиана		2,0
Минимум		0,1
Максимум		999000,0
Уровень ЛДГ перед ХТ, Ед/л*	n = 99 (60,7%)	
Медиана		343,0
Минимум		123,0
Максимум		4174,0
Уровень СА 125 перед ХТ, МЕ/мл	n = 72 (44,17%)	
Медиана		31,5
Минимум		0
Максимум		554,0

*норма ЛДГ < 450 Ед/л

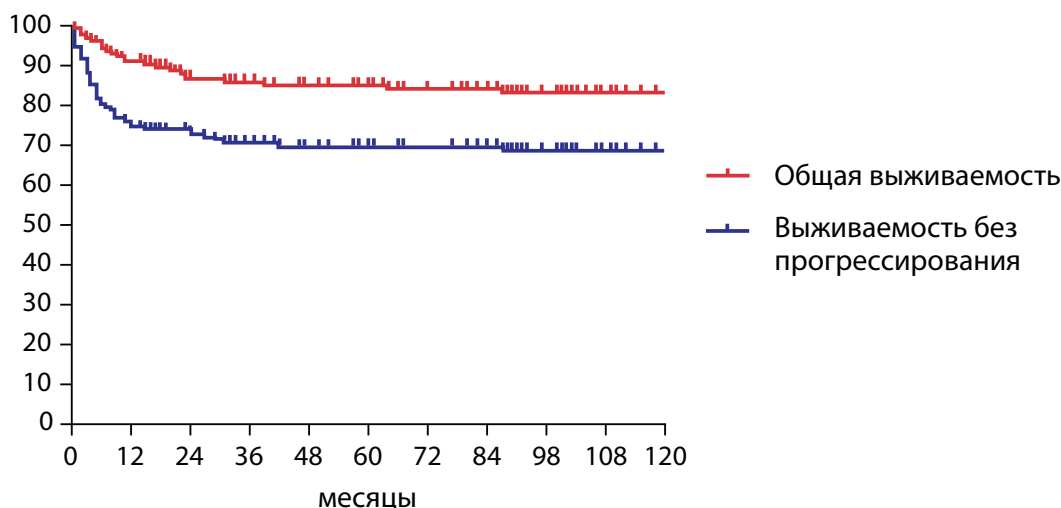


Рис. 1. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования всех пациенток с ЗГОЯ (n = 163)

зация отмечена у 9/154 (5,9%) больных, прогрессирование наступило у 24/154 (15,6%) пациенток. Среди 163 пациенток, включенных в данную работу, общее количество смертей составило 24 (14,7%). Из них 19 (79,2%) пациенток скончались от прогрессирования основного заболевания, 3 (12,5%) пациентки умерли от токсичности и развития осложнений ХТ, в 2-х случаях (8,3%) смерть наступила от других причин (врожденный порок сердца и пневмония через 7 лет и 3 месяца после окончания ХТ соответственно).

При анализе влияния эффективности первой линии ХТ на продолжительность жизни выявлено значимое различие в ОВ (рис. 2).

Так, 5-летняя ОВ у пациенток с полным и частичным эффектом составила 92 и 90% соответственно. У пациенток с прогрессированием болезни на фоне первой линии ХТ 5-летняя ОВ составила 59%. В группе пациенток, у которых не удалось оценить эффект лечения, а также в группе со стабилизацией процесса, 5-летняя ОВ — 89 и 77% соответственно.

Хирургическое лечение резидуальной опухоли после ХТ. После окончания первой линии ХТ операция по удалению резидуальной опухоли выполнена 36/163 (22%) больным. Из них 12 (33,3%) пациенткам выполнена резекция или биопсия контралатерального яичника, 4 (11,1%) больным — забрюшинная лимфаденэктомия,

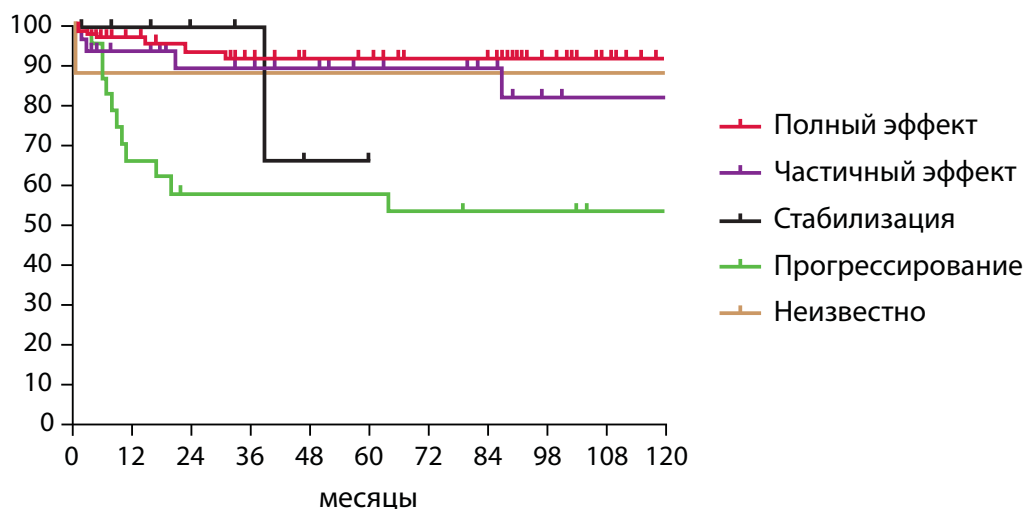


Рис. 2. Общая выживаемость пациенток в зависимости от эффекта первой линии ХТ

9 (25%) — удаление остаточной опухоли в малом тазу, еще 9 (25%) — комбинированная операция из предыдущих вариантов. 2 (5,6%) пациенткам выполнены операции, изначально не подразумевавшие удаление остаточной опухоли: одной пациентке выполнено субтотальное удаление тонкой кишки вследствие остро развившегося мезентериального тромбоза, другой — холецистэктомия по поводу острого калькулезного холецистита. В обоих случаях произведены биопсии брюшины и большого сальника, в связи с чем они включены в последующий анализ послеоперационного морфологического исследования. Так, в большинстве случаев удаленная опухоль была представлена некрозом — 23 (63,9%) случая (в т.ч. у пациенток с холецистэктомией и субтотальным удалением тонкой кишки), жизнеспособная злокачественная опухоль обнаружена у 6 (16,7%) пациенток, у 6 (16,7%) больных выявлена зрелая тератома. У одной (2,7%) пациентки данные морфологического исследования не доступны, в последующем она умерла от прогрессирования опухолевого процесса.

Выполнение операции по удалению остаточной опухоли после проведенной ХТ не оказало достоверного влияния на ОВ и ВБП. Однако морфология удаленной опухоли значимо влияет на выживаемость пациенток без прогрессирования, в то время как ОВ не зависит

от данного показателя. 5-летняя выживаемость без прогрессирования для пациенток с некрозом в резидуальной опухоли составила 90%, с наличием жизнеспособной опухолевой ткани — 0%, при обнаружении зрелой тератомы в удаленной опухоли — 53% (ОР 1,70, 95% ДИ 0,93–3,11, $p < 0,001$).

Что касается операции по удалению первичной опухоли, по данным нашего анализа выявлено, что сроки выполнения первичного циторедуктивного вмешательства не влияют на отдаленные показатели лечения. Однако принципиальным являлся факт выполнения хирургического удаления опухоли.

Факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения. В данной работе проведена серия однофакторных регрессионных анализов Кокса для выявления признаков, влияющих на ОВ и ВБП. Факторы, оказывающие достоверное влияние на ОВ и ВБП, представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

Наилучшие показатели 5-летней ОВ наблюдаются у пациенток с ранними стадиями болезни: 98% для I стадии, 100% для II стадии. Для пациенток с III и IV стадиями болезни 5-летняя ОВ составила 88% и 78% соответственно. Значительно хуже показатели 5-летней ОВ в группе пациенток с неизвестной стадией болезни — 59% (ОР 1,32, 95% ДИ 1,16–1,49, $p < 0,001$). Кривые ОВ представлены на рис. 3.

Таблица 2

Факторы, влияющие на общую выживаемость пациенток с ЗГОЯ

Признак	N=163	5-летняя ОВ	ОР (95% ДИ)	Значение P
Первичная опухоль менее 10 см	29 (36,1%)	73%	0,28 (0,09–0,89)	0,03
Первичная опухоль 10 см и более	63 (68,4%)	93%		
Стадия болезни			1,32 (1,16–1,49)	<0,001
I	51 (31,3%)	98%		
II	18 (11,0%)	100%		
III	48 (29,5%)	88%		
IV	9 (5,5%)	78%		
Нет данных	37 (22,7%)	59%		
Метастазы в легких			9,26 (1,15–74,57)	<0,03
• есть	2 (1,2%)	50%		
• нет	130 (79,8%)	93%		
Место проведения ХТ			3,24 (1,45–7,27)	0,004
• РОНЦ	132 (81,0%)	90%		
• Другие ЛУ	31 (19,0%)	67%		
Режим ХТ I линии			7,1 (3,06–16,78)	<0,001
• EP, ВЕР, Т-ВЕР, ТПР	129 (79,1%)	94%		
• Другие режимы (VAB-6, PVB, CP, CMF и др.)	34 (20,9%)	61%		

Факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования

Признак	N=115 без прогр. болезни	N=48 с прогр. болезни	5-летняя выжив. без прогр.	ОР (95% ДИ)	Знач. P
Стадия болезни					
I	47 (40,9%)	4 (8,4%)	91%	2,19 (1,40–3,42)	<0,001
II	15 (13,0%)	3 (6,3%)	89%		
III	37 (32,2%)	11 (23%)	78%		
IV	3 (2,6%)	6 (12,5%)	34%		
Метастазы по брюшине					
• Есть	19 (16,5%)	13 (27,1%)	60%	3,49 (1,63–7,44)	<0,001
• Отсутствуют	86 (74,8%)	14 (29,2%)	85%		
Место проведения ХТ					
• РОНЦ	114 (99,1%)	18 (37,5%)	86%	14,29 (7,73–26,41)	<0,001
• Другие ЛУ	1 (0,9%)	30 (62,5%)	9%		
Режим ХТ 1 линии					
• ЕР, ВЕР, Т-ВЕР	115 (100%)	14 (29,2%)	87%	17,01 (8,97–32,28)	<0,001
• Другие режимы	0 (0,0%)	34 (70,8%)	12%		

Стадия болезни также достоверно влияет на показатели 5-летней ВБП. Для I, II и III стадий она составила 91%, 89% и 78% соответственно. При IV и неизвестной стадиях болезни она была 34% и 29% соответственно (ОР 1,30, 95% ДИ 1,20–1,42, $p < 0,001$).

Отсутствие данных о метастатическом поражении легких и печени достоверно ухудшает ОВ и БРВ пациенток с ЗГОЯ. При исключении из анализа пациенток с отсутствием данных показало, что наличие метастазов в легких достоверно ухудшало ОВ (ОР 9,26, 95% ДИ 1,15–74,57, $p = 0,03$), в то время как на ВБП они не оказали влияния (ОР 3,11, 95% ДИ 0,42–23,06, $p = 0,26$). Обнаружение мета-

стазов в печени не оказало значимого влияния ни на ОВ ($p = 0,79$), ни на ВБП ($p = 0,65$). Однако окончательный анализ прогностического значения наличия висцеральных метастазов затруднен в связи с малым числом больных.

Необходимо отметить, что схема проводимой ХТ непосредственно связана с местом ее проведения. Так, 132/163 (81,0%) пациентки получили лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», в то время, как 31/163 (19,0%) лечилась в других лечебных учреждениях, и все они получали неоптимальные схемы лечения, что в последующем вызвало прогрессирование болезни и, как следствие, обращение в нашу

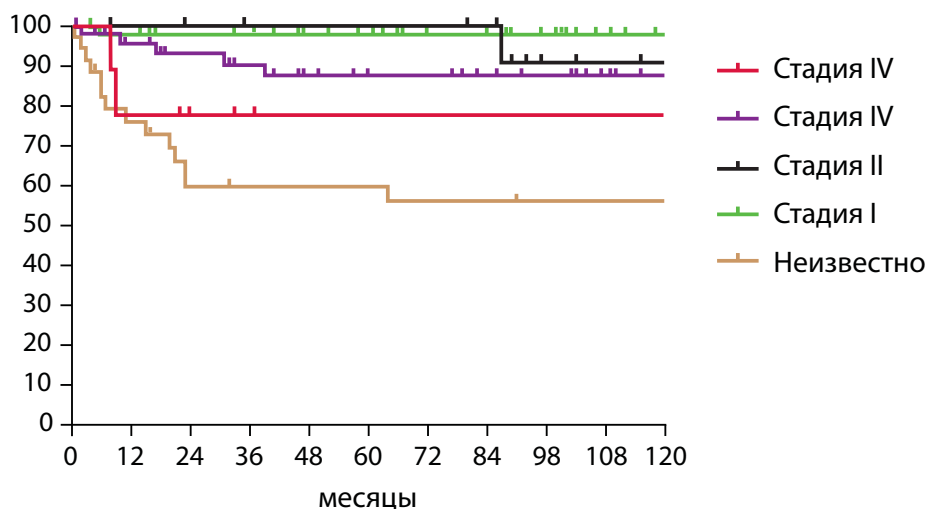


Рис. 3. Общая выживаемость пациенток в зависимости от стадии болезни

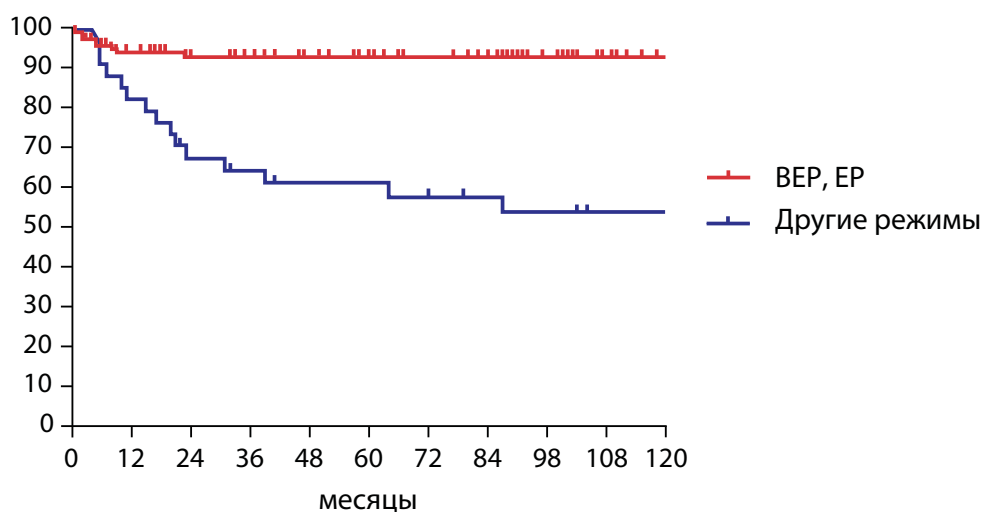


Рис. 4. Общая выживаемость пациенток в зависимости от режима ХТ первой линии

клинику. 5-летняя ОВ для пациенток, получивших современные режимы ХТ, составила 94%, в то время как для получивших другие режимы она была 61% (ОР 7,1, 95% ДИ 3,06–16,78, $p < 0,001$). 5-летняя ВВП для получивших современную схему ХТ равнялась 87% против 12% для получивших неоптимальные схемы (ОР 17,01, 95% ДИ 8,97–32,28, $p < 0,001$). Кривые ОВ представлены на рис. 4.

Пятилетняя ОВ для пациенток, получивших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», составила 90% против 67%, лечившихся в других медицинских учреждениях (ОР 3,24, 95% ДИ 1,45–7,27, $p = 0,004$). 5-летняя БРВ пациенток, леченных в нашей клинике, 86% против 9%, начавших лечение в других ЛУ (ОР 14,29, 95% ДИ 7,73–26,41, $p < 0,001$).

Нами также изучено влияние уровня опухолевых маркеров перед началом первой линии ХТ на ОВ (табл. 4). При анализе уровня маркеров сыворотки крови значимым оказался

уровень ЛДГ. В последующем мы выполнили поиск пограничных значений уровня ЛДГ, который оказывал достоверное влияние на продолжительность жизни пациенток. Для данного анализа выполнено построение ROC-кривой, показывающей предсказательную способность ЛДГ в отношении 5-летней ОВ. Таким образом, выявлено, что повышение уровня ЛДГ выше двух норм (900 Ед/л и более) оказывало статистически значимое неблагоприятное влияние на ОВ пациенток с ЗГОЯ. 5-летняя ОВ в данной группе составила 74% против 95% в группе с уровнем ЛДГ менее 900 ($p = 0,02$).

В данной работе мы попытались применить существующую прогностическую классификацию по IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group), используемую при ГО у мужчин на ЗГОЯ. Распределение всех включенных в анализ пациенток в зависимости от прогностической группы представлено в табл. 5.

Таблица 4

Прогностическая значимость уровней опухолевых маркеров на момент начала первой линии ХТ

Маркер	N=163	ОР (95% ДИ)	Значение P
АФП	120	1,00 (1,00–1,00)	0,73
ХГЧ	84	1,00 (1,00–1,00)	0,16
ЛДГ (всего)	99	1,001 (1,00–1,001)	0,001
ЛДГ (2xВГН и более)	10	6,96 (1,26–38,31)	0,02
СА 125	72	0,99 (0,98–1,01)	0,80

*ВГН — верхняя граница нормы.

Пятилетняя ОВ для группы благоприятного и промежуточного прогноза составила 94 и 100% соответственно. Пятилетняя ОВ пациенток с неблагоприятным прогнозом достигла 70%. Среди пациенток с неизвестным прогнозом пятилетняя ОВ оказалась значимо ниже — 61%, ($p < 0,001$).

5-летняя ВБП пациенток с неизвестным прогнозом оказалась также достоверно ниже и составила 17% ($p < 0,001$), а у пациенток с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом была 98%, 97%, 56% соответственно.

Для последующей оценки выживаемости пациентки с неизвестным прогнозом были исключены из анализа. Итак, ОВ и ВБП пациенток с неблагоприятным прогнозом оказались значимо ниже по сравнению с объединенной группой больных с благоприятным и промежуточным прогнозами (для ОВ: ОР 2,42, 95% ДИ 1,15–5,08, $p = 0,01$; для ВБП: ОР 2,30, 95% ДИ 1,33–3,96, $p = 0,003$). Таким образом, прогностическая модель IGCCCG эффективно предсказывала неблагоприятный прогноз заболевания. Однако различия в ВБП и ОВ в группах благоприятного и промежуточного прогнозов практически отсутствовали.

На следующем этапе мы попытались применить данную классификацию только для пациенток, получивших в качестве 1-й линии ХТ современные режимы (EP, VEP), и проанализировать ОВ и ВБП для данной категории больных.

Наиболее высокие показатели 5-летней ОВ и ВБП оказались в группе благоприятного и промежуточного прогнозов (табл. 6). Однако эти параметры оказались статистически значимо ниже в группе неблагоприятного прогноза и с отсутствием данных ($p < 0,001$).

Принимая во внимание, что в проведенных ранее расчетах показатели выживаемости в группах благоприятного и промежуточного прогнозов практически одинаковые, а худшая выживаемость была в группе с неизвестным прогнозом, было принято решение об объединении первых двух групп и исключении из анализа группы с отсутствием данных. Таким образом, объединив группы благоприятного и промежуточного прогнозов ($n = 107$), мы сравнили их выживаемость с группой неблагоприятного прогноза ($n = 13$) и получили следующие данные: 5-летняя ОВ для пациенток с благоприятным и промежуточным прогнозом составила 97%, с неблагоприятным прогнозом — 64% (рис. 5, ОР 3,59, 95% ДИ 1,70–7,62, $p < 0,001$). 5-летняя ВБП для пациенток с благоприятным и промежуточным прогнозом составила 95% против 54% для группы неблагоприятного прогноза (ОР 3,50, 95% ДИ 1,76–6,94, $p < 0,001$).

При проведении многофакторного анализа среди признаков, достоверно влияющих на ОВ по итогам однофакторных анализов, оказалось, что независимым негативным прогностическим значением обладает уровень ЛДГ перед началом индукционной ХТ (ОР 0,95, 95% ДИ 0,91–1,0, $p = 0,04$), а именно превышение его ВГН в 2 раза (более 900 Ед/л). Общая 5-летняя выживаемость больных с уровнем ЛДГ более 900 Ед/л составила 74% против 95% в группе с уровнем ЛДГ менее 900 Ед/л.

При проведении многофакторного анализа среди признаков, достоверно влияющих на ВБП, оказалось, что независимым негативным прогностическим значением обладает стадия болезни (ОР 2,79, 95% ДИ 1,32–5,91, $p = 0,007$). Однако в данном анализе не учитывался прогноз больных по IGCCCG. В случае, когда в статистический анализ, помимо

Таблица 5

Распределение пациенток в зависимости от прогноза IGCCCG

Прогноз IGCCCG	Всего N=163 (100%)	Пациентки без прог. (n=115)	Пациентки с прог. (n=48)
Благоприятный	90 (55,2%)	80 (69,5%)	10 (20,8%)
Промежуточный	26 (16,0%)	22 (19,1%)	4 (8,3%)
Неблагоприятный	15 (9,2%)	9 (7,8%)	6 (12,5%)
Неизвестно	32 (19,6%)	4 (3,5%)	28 (58,3%)

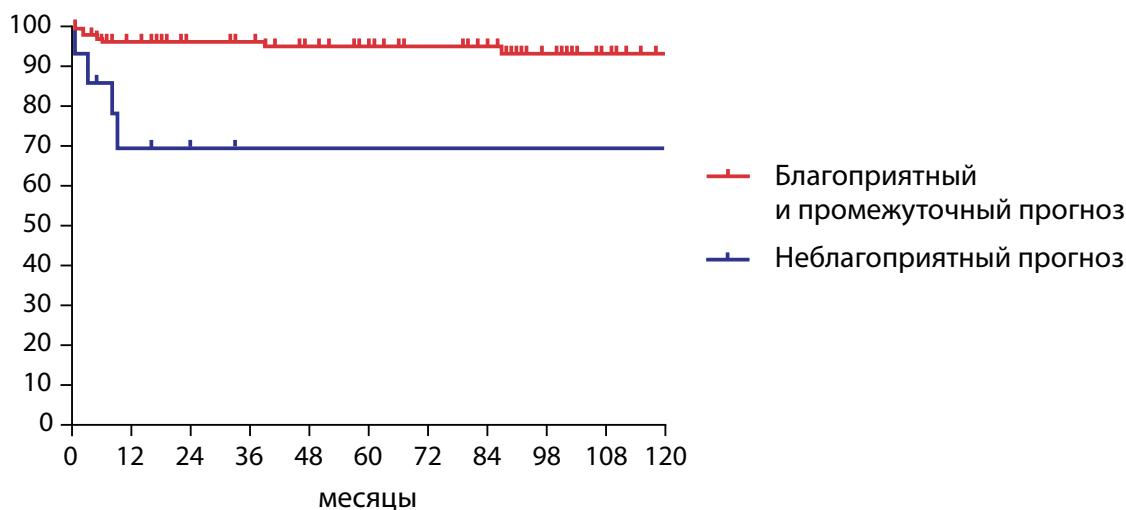


Рис. 5. Общая выживаемость пациенток, получивших ХТ ВЕР/ЕР с благоприятным и промежуточным прогнозом против неблагоприятного прогноза

всех значимых признаков, включен прогноз по IGCCCG (благоприятный и промежуточный прогнозы против неблагоприятного), то именно он являлся единственным признаком, обладающим независимым прогностическим значением (ОР 4,83, 95% ДИ 2,25–10,38, $p < 0,001$). 5-летняя ВБП для пациенток с благоприятным и промежуточным прогнозом составила 95% против 54% для группы неблагоприятного прогноза.

Обсуждение. В настоящей работе впервые в РФ и восточноевропейской популяции предпринята попытка выявить прогностические факторы среди пациенток с ГО. Удалось установить, что самым неблагоприятным фактором является выполнение операции без адекватного стадирования в непрофильном учреждении. Эта группа пациенток имела статистически значимо худшие показатели ОВ и ВБП по сравнению со всеми

остальными пациентками. Данный факт подтвержден в однофакторном и многофакторном анализе по изучению влияния стадии, наличия метастазов в легких, печени, забрюшинных лимфатических узлах, по брюшине. Под *адекватным стадированием* мы понимаем не только биопсию контралатерального яичника при визуальном его поражении, но и выполнение биопсии брюшины и смывов с нее, удаление большого сальника. Полученные результаты подтверждают необходимость выполнения адекватного объема операции, соблюдая онкологические принципы, для возможности правильного стадирования болезни у пациенток с ЗГОЯ.

В исследовании N. Colombo с соавт. продемонстрировано, что при адекватном стадировании рецидивы в изученной группе больных развивались у 15–25% больных [7]. Полноценный объем интраоперационного стадирования

Таблица 6

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациенток, получивших современную ХТ, в зависимости от прогноза

Прогноз IGCCCG	N=129 (100%)	5-летняя ОВ	5-летняя ВБП
Благоприятный	84 (65,1%)	96%	95%
Промежуточный	23 (17,8%)	100%	94%
Неблагоприятный	13 (10,0%)	64%	54%
Неизвестно	9 (7,0%)	86%	38%
Значение P		<0,001	<0,001

показан пациенткам с клинической IA стадией, которым в дальнейшем может быть предложено наблюдение. В своей работе по наблюдению за пациентками с I стадией Palenzuela с соавт. проанализировали риск развития рецидива в зависимости от адекватности хирургического стадирования. Рецидив заболевания развился у всех пациенток с IC стадией, у 40% больных с Ix стадией и ни у одной пациентки с IA стадией [8].

В работе G. Mangili по наблюдению за пациентками с I стадией ЗГОЯ (дисгерминомы, незрелые тератомы, опухоль желточного мешка) показано, что единственным фактором, влияющим на риск развития рецидива, является неполное стадирование (ОР 2,37, $p = 0,04$) [9].

Таким образом, на основании данных исследований можно сделать вывод, что полное хирургическое стадирование пациенток с ранними стадиями ЗГОЯ имеет решающее значение. Это позволяет выбрать правильную безопасную стратегию по наблюдению за пациентками с IA стадией. Если же пациенткам по результатам до- или интраоперационного обследования планируется ХТ (стадия IB и выше или имеется значимо повышенный уровень АФП и ХГЧ), стадирование не имеет практического смысла. Оно также не влияет на риск развития рецидива и смерти, увеличивая лишь риск осложнений [10].

Отсутствие влияния сроков выполнения циторедуктивной операции на отдаленные результаты лечения позволяет сделать вывод о необходимости сдержанного подхода к хирургическому лечению этой группы пациенток. В отличие от злокачественных эпителиальных опухолей приоритетом должна стать не ультра-радикальная операция, а операция с сохранением фертильности, пусть и ценой увеличения риска остаточной опухоли. Отсутствие операции на первом этапе не ухудшает прогноз. Ввиду редкости встречаемости ЗГОЯ, патоморфологи в региональных лечебных учреждениях в большинстве случаев не имеют достаточной квалификации для точной установки диагноза ГО, а гинекологи общей практики часто не определяют уровни АФП, β -ХГЧ и ЛДГ молодым пациенткам. Таким образом, полученные нами данные позволяют рекомендовать направлять молодых пациенток с опухолями

яичников в специализированные онкологические клиники, поскольку прослеживается взаимосвязь между неадекватным стадированием и выполнением операции врачами неспециализированных клиник, а также имеется четкая корреляция между выбором правильной схемы ХТ и местом ее проведения.

Значение ЛДГ выше 900 Ед/л также явилось независимым неблагоприятным прогностическим признаком. Вызывает интерес тот факт, что, по нашим данным, значения других биохимических маркеров — АФП и β -ХГЧ — не оказывали статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования и продолжительность жизни, что существенным образом отличает ГО яичников у женщин от ГО у мужчин, где данные маркеры являются неотъемлемой составляющей классификации IGCCCG.

В 2014 году на ASCO были доложены результаты исследования, в котором модифицированная прогностическая система IGCCCG, используемая при ГО яичка, впервые была применена для оценки ЗГОЯ. При медиане наблюдения 4,9 лет 3-летняя ОВ для группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов составила 89%, 89% и 40% соответственно. Трехлетняя ОВ равна 84%, 83% и 20% соответственно. Группы риска по IGCCCG достоверно предсказывали ОВ и ВБП [11].

В нашей работе получены схожие данные, где выживаемость при благоприятном и промежуточном прогнозе имеет практически равные высокие значения, а выживаемость при неблагоприятном прогнозе значимо ниже ($p < 0,001$).

Выделение группы пациенток с благоприятным прогнозом, во-первых, позволяет снизить интенсивность химиотерапии, снизив риск долгосрочных осложнений (отдаленной токсичности) противоопухолевых препаратов: снижение фертильности, вторичные миелопролиферативные заболевания, фиброз легких, дилатационная кардиомиопатия, сахарный диабет, гипергликемия, артериальная гипертензия и др. Например, применение классификации IGCCCG при ГО у мужчин позволяет пациентам с благоприятным прогнозом согласно этой классификации уменьшить кумулятивную дозу препаратов на 25% или полностью отказаться от применения блеомицина. Во-вторых, выделение группы

благоприятного прогноза позволяет инициировать исследования, направленные на попытку сохранения беременности при установленном диагнозе ГО.

Другим важным выводом данной работы является необходимость проведения ХТ современными режимами ВЕР и ЕР с сохранением дозой интенсивности лечения. Данные режимы обладают удовлетворительной переносимостью. Неоптимальные режимы ХТ статистически значимо ухудшают результаты лечения этих пациенток.

Также особенностью нашей выборки явилось практически полное отсутствие пациенток, кому проводилась адъювантная ХТ в случаях, где она была показана (IB, IC и II стадии). Все эти женщины после первичного хирургического лечения находились под динамическим наблюдением. Прогрессирование развилось у 6 из 42 пациенток (15,3%). Таким образом, в случае правильного полного стадирования

пациенткам с незрелой тератомой I–II стадии независимо от степени злокачественности может быть предложено наблюдение.

По результатам проведенной нами работы можно сделать вывод о необходимости удаления резидуальной опухоли после окончания химиотерапии, если первоначально первичная циторедукция была выполнена в неоптимальном объеме, что значимо улучшит показатели выживаемости больных.

Заключение. Органосохраняющая операция с последующим проведением ХТ по схеме ВЕР является стандартом лечения ЗГОЯ и позволяет достичь высокого уровня выживаемости пациенток. Правильное стадирование при проведении хирургического вмешательства достоверно снижает риск развития рецидива. Применение классификации IGCCCG у пациенток с ЗГОЯ позволяет сформировать две прогностические группы, создающие предпосылки к индивидуализации терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюляндин С.А. Герминогенные опухоли яичников / С.А. Тюляндин // Практическая онкология. — 2006. — Т. 7. — № 1. — С. 52–61.
2. Creasman W.T. Assessment of the contemporary management of germ cell malignancies of the ovary / W.T. Creasman, J.T. Soper // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1985. — Vol. 153. — P. 828–835.
3. Zanetta G. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors / G. Zanetta, K. Bonazzi et al. // J. Clin. Onc. — 2001. — Vol. 19. — P. 1015–1020.
4. Segelov E. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience / E. Segelov, J. Campbell, M. Ng et al. // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 378–384.
5. Williams S.D. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide / S.D. Williams, R. Birch, L.H. Einhorn et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 1435–1440.
6. Dimopoulos M.A. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group study / M.A. Dimopoulos, M. Papadopoulou, E. Andreopoulou et al. // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 70. — P. 70–74.
7. Colombo N. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, M. Peiretti, A. Garbi et al. // Ann. Oncol. — 2012. — Vol. 23, Suppl. 7. — P. 20–26.
8. Palenzuela G. Comprehensive staging allows for excellent outcome in patients with localized malignant germ cell tumor of the ovary / G. Palenzuela, E. Martin, A. Meunier et al. // Ann. Surg. — 2008. — Vol. 248. — P. 836–841.
9. Mangili G. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study / G. Mangili, D. Sigismondi, Lorusso et al. // Annals of Oncology. — 2017. — Vol. 28. — P. 333–338.
10. Liu Q. The significance of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors / Liu Q., Ding X., Yang J. et al. // Gynecol Oncol. — 2013. — Vol. 131. — P. 551–554.
11. Jane Lowe Meisel. Female germ cell tumors (GCT): The Memorial Sloan Kettering Cancer (MSKCC) experience // J. Clin. Oncol. — 2014 — Vol. 32, 5 Suppl. — Abstr. 5539.

АВТОРЫ

Чекини Дженнет Ашировна, врач отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: jenneta@inbox.ru

Chekini Dzhennet Ashirovna, MD, Clinical pharmacology and chemotherapy department N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: jenneta@inbox.ru

Трякин Алексей Александрович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: atryakin@mail.ru

Tryakin Alexey Aleksandrovich, MD, PhD, Clinical pharmacology and chemotherapy department N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: atryakin@mail.ru

Федянин Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Fedyanin Mikhail Yurievich, MD PhD, Clinical pharmacology and chemotherapy department N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: pokia@mail.ru

Pokataev Ilya Anatolievich, MD, PhD, Clinical pharmacology and chemotherapy department N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: pokia@mail.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. гинекологического отделения, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill Iosifovich, Prof., Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Ахмедова Макнуна Давроновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Akhmedova Maknuna Davronovna, MD, PhD Ultrasound diagnostic department N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: maknun@mail.ru

Захарова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе 24, e-mail: zakharova@mail.ru

Zakharova Tatiana Ivanovna, MD, PhD, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: zakharova@mail.ru

Тюляндин Сергей Алексеевич, профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: stjulandin@mail.ru

Tjulandin Sergei Alekseevich, MD, PhD, Clinical pharmacology and chemotherapy department N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: stjulandin@mail.ru