



© С.А. Проценко<sup>1</sup>, В.А. Загоруйко<sup>1</sup>,  
А.И. Семенова<sup>1</sup>, Ш.Р. Абдуллаева<sup>1</sup>, Е.А. Мурейко<sup>1</sup>,  
К.Е. Хидишян<sup>1</sup>, Г.М. Телетаева<sup>1</sup>, А.В. Новик<sup>1,2</sup>, Д.Х. Латипова<sup>1,2</sup>,  
Б.С. Каспаров<sup>1,2</sup>, А.К. Носов<sup>1</sup>, Т.Ю. Семизлазова<sup>1,3</sup>

## Изучение факторов неблагоприятного прогноза у больных герминогенными опухолями яичка: 10-летний опыт российского референс-центра

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Svetlana A. Protsenko<sup>1</sup>, Valentina A. Zagoruiko<sup>1</sup>, Anna I. Semenova<sup>1</sup>, Sheyda R. Abdullaeva<sup>1</sup>, Ekaterina A. Mureiko<sup>1</sup>, Karina E. Khidishyan<sup>1</sup>, Gulfiya M. Teletaeva<sup>1</sup>, Alexey V. Novik<sup>1,2</sup>, Dilorom Kh. Latipova<sup>1,2</sup>, Boris S. Kasparov<sup>1,2</sup>, Alexander K. Nosov<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Semizlazova<sup>1,3</sup>

## Evaluation of Prognostic Factors in Men with Germ Cell Tumors: 10 Years of Experience of the Russian Reference Centre

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Герминогенные опухоли (ГО) яичка — группа злокачественных новообразований, происходящих из зародышевых половых клеток. Несмотря на редкость данной патологии, ГО являются наиболее распространенным видом опухолей среди молодого мужского населения. Цель. Изучение и поиск факторов неблагоприятного прогноза у больных ГО яичка.

**Материалы и методы.** Было включено 273 пациента с диагнозом ГО яичка, получавших лечение или неоднократную консультативную помощь в период с 2011 по 2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью метода Каплана – Майера, регрессионный анализ с использованием метода Сох.

**Результаты.** Определены факторы, неблагоприятно влияющие на общую выживаемость (ОВ) при несеминоматозных ГО: наличие метастазов в легких (ОР 3,927, 95 % ДИ 1,051–11,111;  $p = 0,010$ ), наличие нелегочных висцеральных метастазов (ОР 4,636, 95 % ДИ 1,710–12,570;  $p = 0,003$ ), повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ)  $\geq 2,5 \times$  верхней границы нормы (ВГН) (ОР 4,107, 95 % ДИ 1,614–10,451;  $p = 0,003$ ), лечение в неспециализированном учреждении (ОР 2,73, 95 % ДИ 1,924–4,994;  $p = 0,003$ ), отклонение от стандартов оказания медицинской помощи (ОР

**Introduction.** Testicular germ cell tumors (TGCTs) are a group of malignant neoplasms that originate from germ cells. Despite the rarity of this pathology, TGCTs are the most common type of tumor in the young male population.

**Aim.** To evaluate unfavorable prognostic factors in men with TGCT.

**Materials and Methods.** The study included 273 patients with TGCT who were treated or repeated consultations at the N.N. Petrov NMRC of Oncology between 2011 and 2021. Survival was analysed using the Kaplan-Meier method and regression analysis using the Cox method.

**Results.** Factors significantly associated with inferior overall survival (OS) in non-seminomatous germ cell tumors (NS-GCT) included presence of pulmonary metastases (HR 3.927, 95 % CI 1.051–11.111;  $p = 0.010$ ), presence of non-pulmonary visceral metastases (HR 4.636, 95 % CI 1.710–12.570;  $p = 0.003$ ), elevated lactate dehydrogenase (LDH) level  $\geq 2.5$  upper limit of normal (ULN) (HR 4.107, 95 % CI 1.614–10.451;  $p = 0.003$ ), treatment in general hospitals (HR 2.37, 95 % CI 1.924–4.994;  $p = 0.003$ ), and deviation from the standards of medical care (HR 3.731, 95 % CI 1.456–9.564;

3,731, 95 % ДИ 1,456–9,564;  $p = 0,006$ ). Статистически значимыми факторами, влияющими на ОВ при семинозных ГО, явились наличие метастазов в легких (ОР 2,15, 95 % ДИ 1,024–6,877;  $p = 0,035$ ) и повышение уровня ЛДГ  $\geq 2,5 \times$  ВГН (ОР 2,419, 95 % ДИ 2,015–8,775;  $p = 0,027$ ). При многофакторном анализе, проведенного для всех больных ГО, фактором, влияющим на ОВ больных, оказалось отсутствие метастазов в легких (ОР 0,301, 95 % ДИ 0,100–0,910;  $p = 0,033$ ).

**Заключение.** Определены факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз заболевания у больных несеминомными и семинозными ГО. Получены сопоставимые данные по 3-х и 5-летней ОВ у больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в сравнении с международными данными.

**Ключевые слова:** семинозные герминогенные опухоли; несеминомные герминогенные опухоли; факторы прогноза

**Для цитирования:** Проценко С.А., Загоруйко В.А., Семенова А.И., Абдуллаева Ш.Р., Мурейко Е.А., Хидишян К.Е., Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х., Каспаров Б.С., Носов А.К., Семглазова Т.Ю. Изучение факторов неблагоприятного прогноза у больных герминогенными опухолями яичка: 10-летний опыт российского референс-центра. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 180-188.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-180-188

✉ Контакты: Загоруйко Валентина Андреевна, zagoruikoval@gmail.com

Герминогенные опухоли яичка являются редкой онкологической патологией и составляют менее 1 % от злокачественных новообразований у взрослых [1]. Несмотря на рост заболеваемости, ГО яичка являются высококурабельной группой заболеваний, при этом показатели смертности остаются низкими на протяжении более трех десятилетий. Заболеваемость ГО яичка в Российской Федерации в 2021 г. составила 2,12 на 100 тыс. мужского населения, зарегистрировано 1433 новых случаев. Пик заболеваемости, составляющий 4,24 на 100 тыс. населения, приходится на возрастной интервал от 35 до 40 лет [2].

Для определения группы прогноза у больных ГО с IS, II и III стадией заболевания используется классификация IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group). Данная классификация была опубликована в 1997 г. Всех больных с несеминомным гистологическим подтипом разделяют на следующие группы прогноза: благоприятный, промежуточный и неблагоприятный. Для больных семинозными ГО выделены благоприятная и промежуточная группы прогноза [3]. В настоящее время тактика лечения больных ГО определяется на основании данной классификации [4].

Оригинальное исследование IGCCCG было проведено в период с 1975 по 1990 гг., в то время, когда далеко не все пациенты получали в качестве терапии цисплатин и этопозид, являющихся основными при лечении ГО. Следует отметить, что до активного применения данной классификации в клинической практике не

$p = 0,006$ ) were analyzed. The statistically significant factors associated with inferior OS for metastatic seminoma were the presence of pulmonary metastases (HR 2.15, 95 % CI 1.024–6.877;  $p = 0.035$ ) and elevated LDH levels  $\geq 2.5 \times$  ULN (HR 2.419, 95 % CI 2.015–8.775;  $p = 0.027$ ). In multivariate analysis performed for all patients, the absence of pulmonary metastases was associated with improved OS (HR 0.301, 95 % CI 0.100–0.910;  $p = 0.033$ ).

**Conclusion.** Factors unfavourably affecting the prognosis with non-seminomatous and seminomatous germ cell tumors were identified. Comparable 3-year and 5-year OS data were obtained for patients treated at the N.N. Petrov NMRC of Oncology in comparison with international data.

**Keywords:** seminoma; nonseminoma; testicular germ cell tumors; prognostic factors

**For Citation:** Svetlana A. Protsenko, Valentina A. Zagoruiko, Anna I. Semenova, Sheyda R. Abdullaeva, Ekaterina A. Mureiko, Karina E. Khidishyan, Gulfiya M. Teletaeva, Alexey V. Novik, Dilorom Kh. Latipova, Boris S. Kasparov, Alexander K. Nosov, Tatiana Y. Semiglazova. Evaluation of Prognostic Factors in Men with Germ Cell Tumors: 10 Years of Experience of the Russian Reference Centre. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 180-188. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-180-188

существовало единого подхода к лечению ГО. В дальнейшем появились данные о том, что пациенты, получившие лечение в специализированном онкологическом учреждении, имели более высокие показатели выживаемости по сравнению с теми, кто получал лечение в небольших онкологических центрах (менее 5 госпитализаций в год) [5–7].

В 2021 г. консорциум IGCCCG провел исследование по изучению прогностических факторов у больных ГО, пролеченных с 1990 по 2013 гг. Проведенное исследование включало в себя несколько задач. Во-первых, подтвердить исходные критерии, установленные классификацией 1997 г. Во-вторых, обновить показатели ОВ и ВВП на современной когорте пациентов. В-третьих, выявить дополнительные факторы, которые могли бы дополнить и уточнить исходные прогностические группы.

По сравнению с публикацией IGCCCG 1997 г., для несеминомных ГО показатель 5-летней ВВП в группе благоприятного прогноза не изменился: 89 % (87–91 %) против 90 % (95 % ДИ от 89 до 91), при этом отмечено увеличение 5-летней ОВ с 92 % (90–94 %) до 96 % (95–96 %). Для промежуточного прогноза показатель ВВП остался аналогичным: 75 % (71–79 %) против 78 % (76–80 %), а ОВ увеличилась с 80 % (76–84 %) до 89 % (88–91 %). У пациентов с неблагоприятным прогнозом отмечено увеличение ВВП с 41 % (95 % ДИ 35–47) до 54 % (95 % ДИ 52–56), ОВ с 48 % (95 % ДИ 42–54) до 67 % (95 % ДИ 65–69). Для семинозных ГО при благоприятном прогнозе 5-летняя

ВБП увеличилась с 82 % до 89 % (95 % ДИ 87–90), а 5-летняя ОВ — с 86 % до 95 % (95 % ДИ 94–96). Для промежуточного прогноза отмечено увеличение ВБП с 67 % до 79 % (95 % ДИ 70–85) и ОВ — с 72 % до 88 % (95 % ДИ 80–93) [8, 9].

Для несеминомных ГО была разработана более детальная прогностическая модель и проведена ее независимая оценка. Выявлено несколько факторов, которые могут быть использованы в качестве прогностических. Одним из ключевых результатов работы явилось определение клинически значимого уровня ЛДГ, в 2,5 раза превышающего ВГН и являющегося неблагоприятным фактором прогноза. Кроме того, данное исследование выявило, что увеличение возраста пациента на каждую последующую декаду и наличие метастазов в легких также ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом [9]. Для семинозных ГО яичка в качестве единственного фактора неблагоприятного прогноза выделено только повышение уровня ЛДГ  $\geq 2,5 \times$  ВГН [8].

Базируясь на результатах данной работы, нами было проведено исследование по поиску потенциально неблагоприятных факторов у больных ГО яичка, получавших лечение или неоднократно консультативную помощь в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2011 по 2021 гг. Исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базах отделения противоопухолевой лекарственной терапии и онкоурологии.

### Материалы и методы

Данные были получены ретроспективно в результате обработки медицинской информационной системы. В исследование включались больные старше 18 лет, перенесшие орхифуниктэктомию. Диагноз был установлен на основании гистологического исследования послеоперационного материала.

Проанализированы данные 273 пациентов (184 в группе несеминомных и 89 в группе семинозных ГО яичка соответственно). Выполнена оценка ОВ и ВБП для каждой группы прогноза.

На основании оригинальной классификации IGCCCG, были определены основные факторы: наличие/отсутствие метастатического поражения легких, наличие/отсутствие висцеральных метастазов, уровень сывороточных факторов. Также нами были выделены дополнительные факторы, такие как соответствие/несоответ-

ствие тактики лечения стандартам оказания медицинской помощи у больных ГО яичка и проведение всех этапов лечения в специализированном/неспециализированном медицинском учреждении. Под специализированным учреждением подразумевалась организация, в которой лечением больных ГО яичка занимаются врачи с большим опытом работы в данной области (не менее 5 пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG в год) [4–7]. Оценивались следующие отклонения в тактике лечения: нарушение дозировок лекарственных препаратов, необоснованные отсрочки в проведении системной лекарственной терапии, несоблюдение количества циклов химиотерапии.

Произведен однофакторный анализ с вычислением отношения рисков (ОР) и 95 % доверительных интервалов (ДИ). Оценка ОВ и ВБП проводилась по методу Каплана – Мейера. Далее для всех больных, вне зависимости от гистологического варианта ГО, был проведен многофакторный анализ. Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS, версия 21.

### Результаты исследования

В работу включены сведения о 273 больных в возрасте от 18 до 65 лет (медиана — 32 года) с диагнозом ГО яичка на разных стадиях заболевания, получивших системную лекарственную терапию и, при необходимости, хирургическое лечение.

В соответствии с классификацией IGCCCG распределение 184 пациентов в группе несеминомных ГО было следующим: 107 (58 %), 43 (22 %) и 34 пациента (20 %) в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. Основные характеристики представлены в табл. 1.

Всем больным в качестве первого этапа лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме орхифуниктэктомии [10].

Большее половины пациентов (98 (53,2 %)) на момент начала заболевания имели распространенную стадию заболевания (наличие метастазов в легких и/или других висцеральных метастазов). В качестве 1-й линии химиотерапии 158 (85 %) пациентов получили химиотерапию по схеме ВЕР, 26 пациентам проведен режим РЕИ [11–13]. При прогрессировании опухолевого процесса 37 (20,1 %) пациентов получили 2-ю линию терапии по схеме ТИР/ВеИР [14, 15]. В дальнейшем 9 (4,8 %) пациентам была проведена 3-я линия химиотерапии по схеме GemOx [16].

После завершения химиотерапии 86 (46,7 %) пациентам была выполнена забрюшинная лим-

фаденэктомия (ЗЛАЭ), 42 (22,8 %) пациентам были проведены различного типа циторедуктивные операции (метастазэктомия из легких, средостенная, надключичная, подмышечная лимфаденэктомии) [17, 18].

Базируясь на классификации IGCCCG, распределение 89 больных семиномами ГО яичка было следующим: группа благоприятного про-

гноза — 67 (80 %), группа промежуточного прогноза — 22 (20 %) пациентов.

В качестве первой линии химиотерапии все пациенты получили химиотерапию по схеме ВЕР. Вторая линия химиотерапии по схеме ТИР была проведена 7 (7,8 %) пациентам. ЗЛАЭ в качестве метода хирургического лечения выполнена 21 (23,6 %) пациенту.

**Таблица 1. Характеристика пациентов**  
**Table 1. Patients characteristics**

Характеристики	Количество пациентов N (%)	
Несеминозные ГО (N = 184)		
Прогностическая группа		
Благоприятный прогноз	107 (58 %)	
Промежуточный прогноз	43 (22 %)	
Неблагоприятный прогноз	34 (20 %)	
Метастазы в легких	Да	87 (47,3 %)
	Нет	97 (52,7 %)
Висцеральные нелегочные метастазы	Да	22 (12 %)
	Нет	162 (88 %)
Уровень АФП	< 1000 нг/мл	150 (81,5 %)
	1000–10000 нг/мл	28 (15,2 %)
	> 10000 нг/мл	6 (3,3 %)
Уровень ХГЧ	< 5000 мМЕ/мл	168 (91,3 %)
	5000–50000 мМЕ/мл	10 (5,5 %)
	> 50000 мМЕ/мл	6 (3,2 %)
Уровень ЛДГ	< 1,5 × ВГН	151 (82 %)
	5–10 × ВГН	20 (10,8 %)
	> 10 × ВГН	13 (7,2 %)
Уровень ЛДГ ≥ 2,5 ВГН	Да	28 (15 %)
	Нет	156 (85 %)
Отклонение от стандартов оказания медицинской помощи	Да	34 (18,4 %)
	Нет	150 (81,6 %)
Лечение в специализированном учреждении	Да	134 (72,8 %)
	Нет	50 (27,2 %)
Семинозные ГО (N = 89)		
Прогностическая группа		
Благоприятный прогноз	67 (80 %)	
Промежуточный прогноз	22 (20 %)	
Метастазы в легких	Да	20 (22,5 %)
	Нет	69 (77,5 %)
Висцеральные нелегочные метастазы	Да	5 (5,6 %)
	Нет	84 (94,4 %)
Уровень ЛДГ ≥ 2,5 ВГН	Да	14 (15,7 %)
	Нет	75 (84,3 %)
Отклонение от стандартов оказания медицинской помощи	Да	11 (12,4 %)
	Нет	78 (87,6 %)
Лечение в специализированном учреждении	Да	66 (74,1 %)
	Нет	23 (25,9 %)

**Несеминозные ГО.** Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 33,5 мес. (диапазон 0,1–264 мес.).

Статистически значимым фактором, влияющим как на ОВ, так и на ВБП, явился статус метастатического поражения легких. Выявлено снижение 3-летней ОВ на 15 % при наличии у пациента метастазов в легких до начала химиотерапии (ОР 3,927, 95 % ДИ 1,051–11,111;  $p = 0,010$ ), снижение 3-летней ВБП отмечено на 31 % (ОР 2,156, 95 % ДИ 1,231–3,778;  $p = 0,007$ ). Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 2.

Определены более низкие показатели ОВ и ВБП у пациентов с наличием нелегочных висцеральных метастазов. 3-летняя ОВ составила 93 % и 73 % (ОР 4,636, 95 % ДИ 1,710–12,570;  $p = 0,003$ ), 3-летняя ВБП — 69 % и 37 % (ОР 2,668, 95 % ДИ 1,390–5,120;  $p = 0,003$ ) соответственно. Не отмечено статистически значимого влияния повышения уровня стандартных опухолевых маркеров на ОВ и ВБП. Явное влияние на ОВ оказало повышение уровня ЛДГ  $\geq 2,5 \times$  ВГН: 3-летняя ОВ в группах больных с нормальным и повышенным уровнем ЛДГ составила 93 % и 78 % соответственно (ОР 4,107, 95 % ДИ 1,614–10,451;  $p = 0,003$ ).

По результатам нашего исследования, выявлено влияние на ОВ такого фактора, как лечение в специализированном учреждении. 3-летняя ОВ больных, пролеченных в неспециализированных онкологических учреждениях, составила 85 %. Аналогичный показатель больных, получавших все этапы лечения в специализированном центре, составил 93 % (ОР 2,73, 95 % ДИ 1,924–4,994;  $p = 0,003$ ). В результате однофакторного анализа отмечено снижение 3-летней ОВ на 14 % (ОР

3,731, 95 % ДИ 1,456–9,564;  $p = 0,006$ ) и ВБП на 22 % (ОР 1,852, 95 % ДИ 1,059–3,238;  $p = 0,031$ ) при наличии отклонений от стандартов оказания медицинской помощи больным ГО.

5-летняя ОВ составила 94 %, 85 % и 70 % в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. 5-летняя ВБП больных в группе благоприятного прогноза составила 74 %. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза 5-летний рубеж без признаков прогрессирования преодолели 51 % и 41 % больных (рис. 1).

Показатели 3-летней ОВ составили 96 %, 85 % и 77 % в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. 3-летняя ВБП составила 79 %, 51 % и 41 %. Однолетняя ВБП составила 85 % для группы благоприятного прогноза, 63 % — для промежуточного и 67% — для группы неблагоприятного прогноза. Показатели однолетней ОВ составили 100 %, 95 % и 97 % соответственно.

**Семинозные ГО.** Значимым фактором, влияющим на ОВ для семинозных ГО, явилось наличие метастатического поражения легких. 3-летняя ОВ составила 96 % и 79 % для пациентов без поражения легких и для пациентов с метастазами соответственно (ОР 2,15, 95 % ДИ 1,024–6,877;  $p = 0,035$ ). Данный фактор не оказал статистически значимого влияния на ВБП (ОР 1,280, 95 % ДИ 0,297–5,519;  $p = 0,741$ ). Также отмечено влияние на прогноз заболевания повышенного уровня ЛДГ  $\geq 2,5 \times$  ВГН. 3-летняя ОВ в группе с повышенным маркером составила 80 % против 98 % в группе с более низким значением ЛДГ (ОР 2,419, 95 % ДИ 2,015–8,775;  $p = 0,027$ ). Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 3.

**Таблица 2. Результаты однофакторного анализа по 3-летней ОВ и ВБП для несеминозных ГО**  
**Table 2. Results of univariate analysis for 3-year OS and PFS for NSGCTs**

Оцениваемый фактор		ОР	95 % ДИ	P-значение
Метастазы в легких	ОВ	3,927	1,051–11,111	0,010
	ВБП	2,156	1,231–3,778	0,007
Нелегочные висцеральные метастазы	ОВ	4,636	1,710–12,570	0,003
	ВБП	2,668	1,390–5,120	0,003
ЛДГ $\geq 2,5 \times$ ВГН	ОВ	4,107	1,614–10,451	0,003
	ВБП	1,623	0,789–3,336	0,195
Лечение в специализированном учреждении	ОВ	2,73	1,924–4,994	0,003
	ВБП	1,386	0,777–2,472	0,269
Отклонение от стандартов оказания медицинской помощи	ОВ	3,731	1,456–9,564	0,006
	ВБП	1,852	1,059–3,238	0,031

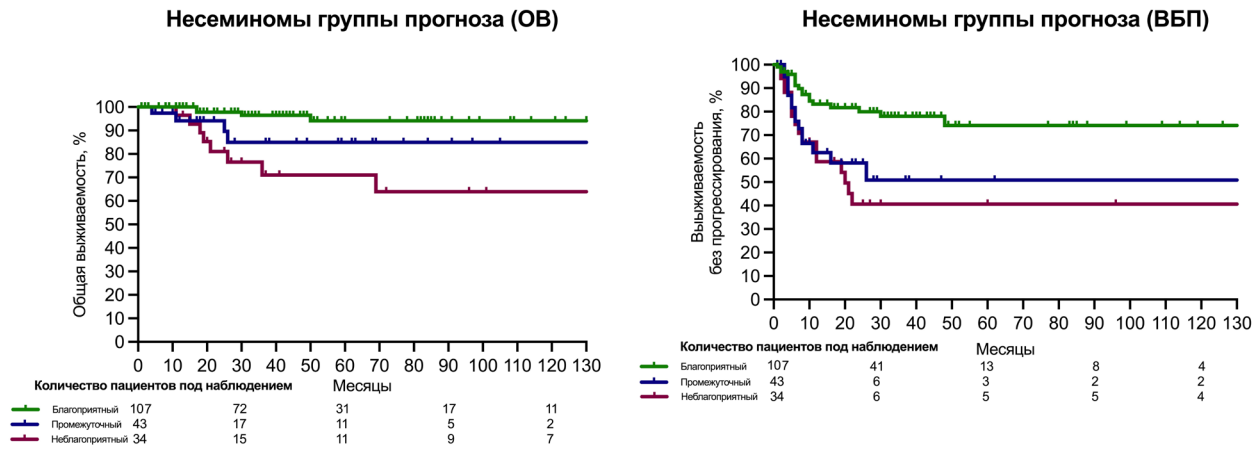


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана – Майера для ОВ и ВБП при несеминозных ГО в соответствии с классификацией по IGCCCG

Fig. 1. Kaplan – Meier survival curves for OS and PFS in NGCTs according to IGCCCG classification

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа по 3-летней ОВ и ВБП для семинозных ГО  
Table 3. Results of univariate analysis for 3-year OS and PFS for seminoma

Оцениваемый фактор		ОР	95 % ДИ	Р-значение
Метастазы в легких	ОВ	2,15	1,024–6,877	0,035
	ВБП	1,280	0,297–5,519	0,741
ЛДГ $\geq 2,5 \times$ ВГН	ОВ	2,419	2,015–8,775	0,027
	ВБП	1,772	0,479–6,554	0,391

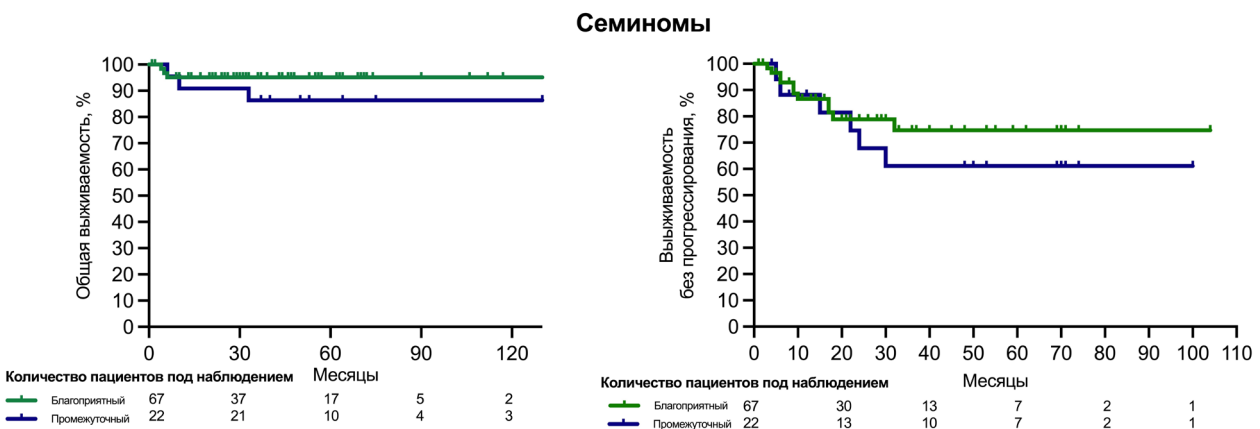


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана – Майера для ОВ и ВБП при семинозных ГО в соответствии с классификацией по IGCCCG  
Fig. 2. Kaplan – Meier survival curves for OS and PFS in seminoma according to IGCCCG classification

Другие оцениваемые параметры, такие как наличие висцеральных метастазов, повышение уровня опухолевых маркеров, лечение в специализированном учреждении или отклонение от стандартов оказания медицинской помощи, не оказали статистически значимого влияния на ОВ и ВБП.

5-летняя ОВ для семинозных ГО составила 95 % и 86 % для групп благоприятного и промежуточного прогноза соответственно. 3-х и 5-летняя ВБП составили 76 % и 62 % соответственно. (рис. 2). Показатели 3-летней ОВ составили 95 % и 86 % для групп благоприятно-

го и промежуточного прогноза. Однолетняя ВБП составила 87 % и 85 % соответственно, ОВ для группы благоприятного прогноза равна 95 % и 90 % для группы промежуточного прогноза.

В результате многофакторного анализа ОВ для всех больных ГО яичка наиболее значимым фактором оказалось отсутствие метастазов в легких (ОР 0,301, 95 % ДИ 0,100–0,910;  $p = 0,033$ ). На ВБП влияние оказывало отсутствие висцеральных метастазов (ОР 0,522, 95 % ДИ 0,265–0,963;  $p = 0,019$ ) и отклонений от стандартов лечения (ОР 0,565, 95 % ДИ 0,309–0,910;  $p = 0,038$ ) (рис. 3).

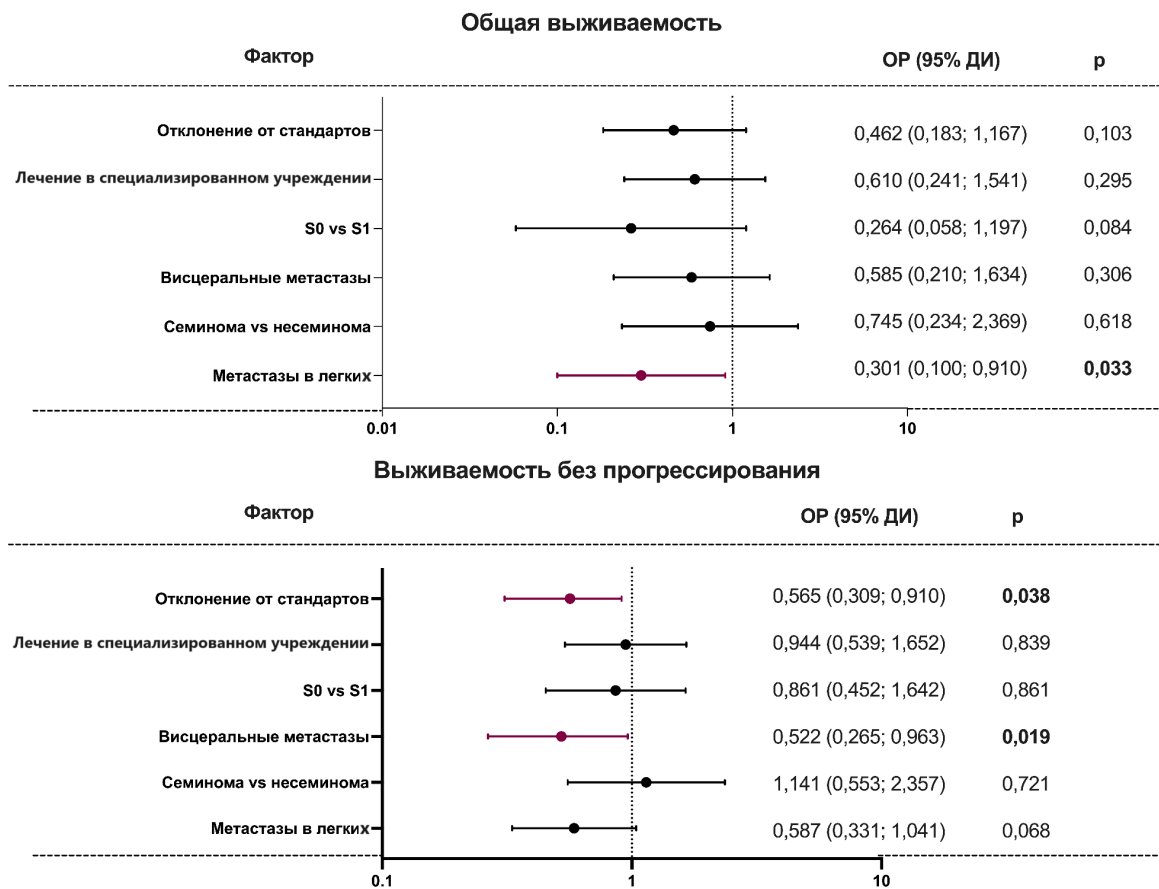


Рис. 3. Результаты многофакторного анализа  
Fig. 3. Results of multivariate analysis

## Обсуждение

ГО яичка являются редко встречаемыми злокачественными опухолями у молодых мужчин [19, 20]. Широкое внедрение платиносодержащей химиотерапии с середины 70-х гг. XX века сменило парадигму лечения данной группы больных [21, 22]. Высокие показатели ОВ при ГО считается одним из самых успешных достижений в онкологии.

Однако у 10–15 % пациентов лечение остается неэффективным [7]. Причиной этого могут стать различные факторы, в первую очередь, первичная резистентность к препаратам платины, принципиальное нарушение стандартов оказания лекарственной терапии или несвоевременное обращение пациента за медицинской помощью [7, 23, 24].

Данное исследование было проведено с целью поиска факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз заболевания. На основании классификации IGCCCG были оценены стандартные факторы прогноза. Следует отметить, что распределение пациентов по группам прогноза классификации IGCCCG производится без учета наличия или отсутствия метастазов в легких [3]. По результатам проведенного нами исследования данный фактор оказал влияние

на ОВ пациентов как с семиномами (3-летняя ОВ 96 % против 79 %,  $p = 0,035$ ), так и с несеминомами ГО яичка (3-летняя ОВ 96 % против 81 %,  $p = 0,010$ ). Наши данные были подтверждены обновленными результатами консенсуса IGCCCG 2021 г. [8, 9]. Было выявлено, что уровень ЛДГ  $2,5 \times$  ВГН является наиболее клинически значимым пороговым значением, имеющим высокую специфичность. Данный фактор продемонстрировал свою значимость при оценке 3-летней ОВ больных как семиномами (98 % против 80 %,  $p = 0,027$ ), так и несеминомами ГО яичка (93 % против 78 %,  $p = 0,003$ ). Высокий потенциал вышеуказанных факторов, возможно, позволит включить их в новую прогностическую шкалу, направленную на оптимизацию лечения больных ГО.

По результатам нашего исследования, была отмечена прямая зависимость между ухудшением показателей ОВ и ВБП и нарушением стандартов проведения системной лекарственной терапии. Трехлетняя выживаемость пациентов с несеминомами ГО яичка снижается в данном случае на 14 % (93 % против 79 %), что значимо влияет на прогноз заболевания. Результаты полученных данных подтверждаются исследованием, проведенным S.V. Saju и соавт. в 2019 г. с участием 421 пациента с диагнозом ГО.

В результате анализа было выявлено, что нарушение стандартов терапии больных ГО приводит к снижению показателей 3-летней ОВ на 38 % (42 % против 80 %,  $p = 0,001$ ) [25].

Вышеприведенные данные подтверждают, что лечение такой редкой патологии, как ГО яичка, рекомендуется проводить в специализированном учреждении, в котором врачи имеют большой опыт в проведении системной лекарственной терапии и выполнении хирургических этапов лечения (не менее 5 пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG в год) [4–7]. По результатам проведенного нами исследования, 3-летняя ОВ была снижена у пациентов с несеминомными ГО яичка, которые проходили лечение в неспециализированном учреждении (85 % против 93 %).

Мы получили сопоставимые с международными данными результаты 3-х и 5-летней ОВ больных семиномами и несеминомными ГО яичка, получавших лечение в центре компетенции по диагностике и лечению данных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [3, 8, 9].

### Заключение

Результаты проведенного нами исследования подтверждают необходимость строгого соблюдения стандартов оказания медицинской помощи по лечению ГО. Определены факторы, влиявшие на прогноз заболевания. Терапию данной патологии рекомендуется проводить в специализированном учреждении.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

#### Financing

The work was performed on the authors' initiative without external funding.

#### Участие авторов

Проценко С.А., Загоруйко В.А. — идея публикации; Загоруйко В.А., Хидишян К.Е., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х. — отбор исследований; Загоруйко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Муреико Е.А. — внесение информации в базу данных и проведение анализа;

Проценко С.А., Семенова А.И., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Новик А.В. — ведение пациентов;

Загоруйко В.А., Семенова А.И. — написание текста статьи; Проценко С.А., Семенова А.И., Носов А.К., Новик А.В., Семиглазова Т.Ю. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

Protsenko S.A., Zagoruiko V.A. — proposed the idea for publication;

Zagoruiko V.A., Khidishyan K.E., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh. — selected the studies;

Zagoruiko V.A., Abdullaeva Sh.R., Mureiko E.A. — entered the information into the database and conducted the analysis; Protsenko S.A., Semenova A.I., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh., Novik A.V. — performed patient management;

Zagoruiko V.A., Semenova A.I. — wrote the text of the article; Protsenko S.A., Semenova A.I., Nosov A.K., Novik A.V., Semiglazova T.Yu. — edited the article.

All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chia V.M., Quraishi S.M., Devesa S.S., et al. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* NIH Public Access. 2010; 19(5): 1151.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0031>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году. 2022; 252. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smertnost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf). [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021. 2022; 252. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smertnost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf). (In Rus)].
3. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997; 15(2): 594-603.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>.
4. Герминогенные опухоли у мужчин. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020; 1-68. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/584\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/584_1). [Germ cell tumors in men. Rubricator of clinical recommendations 2020; 1-68. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/584\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/584_1). (In Rus)].
5. Collette L., Sylvester R.J., Stenning S.P., et al. Impact of the treating institution on survival of patients with “poor-prognosis” metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(10): 839-846.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/91.10.839>.
6. Feuer E.J., Sheinfeld J., Bosl G.J. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(10): 816-818.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/91.10.816>.
7. Tandstad T., Kollmannsberger C.K., Roth B.J., et al. Practice makes perfect: the rest of the story in testicular cancer as a



- model curable neoplasm. *J Clin Oncol.* 2017; 35(31): 3525-3528.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4723>.
8. Collette L., Sauvé N. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma : results from the IGCCCG-Update Consortium original reports abstract. 2021(39): 14.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03292>.
  9. Gillissen S., Sauvé N., Collette L., et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol.* 2021; 39(14): 1563-1574.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03296>.
  10. Jones R.H., Vasey P.A. Part I: Testicular cancer - Management of early disease. *Lancet Oncol.* 2003; 4(12): 730-737.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)01278-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01278-6).
  11. Culine S., Kerbrat P., Kramar A., et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non-seminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007; 18: 917-924.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm062>.
  12. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med.* 1987; 316 (23): 1435-1440.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162302>.
  13. de Wit R., Stoter G., Kaye S.B., et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1997; 15(5): 1837-1843.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.1837>.
  14. Kondagunta G.V., Bacik J., Donadio A., et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005; 23(27): 6549-6555.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.638>.
  15. Loehrer P.J. Sr., Gonin R., Nichols C.R., et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 1998; 16(7): 2500-2504. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2500>.
  16. De Giorgi U., Rosti G., Aieta M., al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol.* 2006; 50(5): 1032-1039.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.05.011>.
  17. Kollmannsberger C., Daneshmand S., So A., et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol.* 2010; 28(4): 537-542.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.0755>.
  18. Мамижев Э.М., Беркут М.В., Румянцева Д.И., et al. Программа раннего восстановления при хирургическом лечении больных герминогенными опухолями яичка: опыт специализированного стационара. *Онкоурология.* 2022; 18(4): 81-92.- DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92>. [Mamizhev E.V., Berkut M.V., Romyantseva D.I., et al. Enhanced recovery program in surgical treatment of patients with germ cell tumors of the testicle: experience of a specialized hospital. *Cancer Urology.* 2022; 18(4): 1-92.- DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92> (In Rus)].
  19. Cancer Stat Facts: Testicular Cancer. National Cancer Institute (USA). Cancer Statistics. National Cancer Institute (NCI). 2023. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html> (01.03.2022).
  20. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA. Cancer J Clin American Cancer Society.* 2020; 70(1): 7-30.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
  21. Hanna N.H., Einhorn L.H. Testicular cancer--discoveries and updates. *N Engl J Med.* 2014; 371(21): 2005-2016.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1407550>.
  22. Einhorn L.H., Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1977; 87(3): 293-298.-DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-87-3-293>.
  23. Носов А.К., Мамижев Э.М., Рева С.А., et al. Влияние задержки диагностики на догоспитальном этапе на результаты лечения больных с герминогенными опухолями яичка в Санкт-Петербурге. *Онкоурология.* 2013; 9(2): 63-68.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2013-9-2-63-68>. [Nosov A.K., Mamizhev E.M., Reva S.A., et al. Impact of delayed prehospital diagnosis on the results of treatment in patients with germinogenic testicular tumors in Saint Petersburg. *Cancer Urology.* 2013; 9(2): 63-68.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2013-9-2-63-68>. (In Russ)].
  24. International Prognostic Factors Study Group; Lorch A., Beyer J., et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28(33): 4906-4911.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8128>.
  25. Saju S.V., Radhakrishnan V., Ganesan T.S., et al. Factors that impact the outcomes in testicular germ cell tumors in low-middle-income countries. *Med Oncol.* Springer US. 2019; 36(3): 1-11.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1252-6>.

Поступила в редакцию / Received / 26.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Анатольевна Проценко / Svetlana A. Protsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5026-0009>.  
 Валентина Андреевна Загоруйко / Valentina A. Zagoruiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7508-8383>.  
 Анна Игоревна Семенова / Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.  
 Шейда Р. кызы Абдуллаева / Sheyda R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>.  
 Екатерина Андреевна Мурейко / Ekaterina A. Mureiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1626-082X>.  
 Карина Ервандовна Хидишян / Karina E. Khidishyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1281-3351>.  
 Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfiya M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.  
 Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.  
 Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>.  
 Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>.  
 Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.  
 Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.

