

*С.С. Салиева¹, Р.З. Боранбаева¹, Б.М. Жумадуллаев¹, Е.С. Сарсекбаев¹,
О.И. Быданов²*

Оценка факторов прогноза при экстракраниальных герминогенноклеточных опухолях у детей

¹ АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ Республики Казахстан», г. Алматы

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии МЗ Республики Беларусь, г. Минск

Герминогенноклеточные опухоли — группа доброкачественных и злокачественных опухолей, гетерогенная по морфологическому строению, клиническому течению и прогнозу. Особенностью герминогенноклеточных опухолей является высокая их чувствительность к платиносодержащей химиотерапии, которая позволяет излечивать до 80–85% больных. Но у 20–25% пациентов с распространенной формой общая выживаемость составляет менее 50%.

Цель исследования. Оценить выживаемость детей с экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями и определить неблагоприятные факторы риска.

Методы. В исследование включены 116 детей с диагнозом экстракраниальные герминогенноклеточные опухоли, пролеченные с 2013 г. по сентябрь 2019 г. Лечение включало удаление опухоли и химиотерапию на основе препаратов платины. Выживаемость оценивалась по методу Каплан–Майера. Прогностические факторы определены согласно данным IGCCCG, MaGIC, MAKEI, РОДО.

Результаты. Общая и бессобытийная выживаемость составили $79\pm 5\%$ и $76\pm 4\%$ соответственно. Худший результат бессобытийной выживаемости установлен в группе пациентов с экстракраниальными опухолями, поздними стадиями заболевания, у пациентов с изначальным уровнем АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл, несеминомным вариантом, внелегочными метастазами.

Заключение. Показатель выживаемости у детей с экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями зависит от факторов прогноза. Статистически значимыми предикторами плохого ответа явились экстракраниальная локализация опухоли, уровень альфа-фетопротейна (АФП) $\geq 10\ 000$ нг/мл.

Ключевые слова: опухоли из половых клеток, ребенок, прогноз, выживаемость

Введение

Герминогенноклеточные опухоли (ГКО) чрезвычайно разнообразны по локализации, возра-

сту, морфологическому строению, клиническому течению, прогнозу несмотря на то, что они происходят из одной клетки, а именно, из первичной половой клетки. Они составляют около 3% злокачественных новообразований у детей в возрасте 0–18 лет и почти 15% случаев рака у подростков. Относительно высокий уровень заболеваемости наблюдается у детей младшего возраста. В возрасте около 5 лет заболеваемость снижается до очень низкого уровня, а затем снова увеличивается в подростковом возрасте. В результате, заболеваемость в педиатрической популяции составляет 4 на миллион, в старшей взрослой популяции — 14 на миллион и остается заметно ниже, чем среди подростков и молодых людей (60 на миллион у мужчин и восемь на миллион у женщин) [1–3].

С введением химиотерапии на основе препаратов платины выживаемость пациентов с ГКО в мире улучшилась до 80–85% [4–7], но прогноз для 20–25% пациентов из группы высокого риска остается ниже 50% [8, 9]. Определение факторов прогноза и стратификация пациентов на группы риска необходимы для определения оптимальной тактики лечения. За последние 30 лет разработаны ряд классификаций на основе различных факторов прогноза. Но на сегодняшний день нет единого мнения относительно рекомендаций по стратификации риска у детей с экстракраниальными ГКО [10–13].

Самая часто используемая модель для выявления пациентов высокого риска в клинической практике у взрослых пациентов — это классификация IGCCCG (International Germ Cell Collaborative Group), полученная из анализа более 5000 пациентов, пролеченных в течение 25 лет (1990–2014 гг). Пациенты с несеминомным вариантом, медиастинальной локализацией, с внелегочными висцеральными метастазами и уровнем альфа-фетопротейна (АФП) $\geq 10\ 000$, ХГЧ ≥ 5000 , ЛДГ > 10 раз от нормы относятся к группе высокого риска [14–16].

По данным Calaminus G. и соавт., факторы риска ГКО у взрослых могут не иметь прогностического значения у детей [17].

Согласно данным исследования MAKEI к неблагоприятным факторам относятся поздние стадии гонадных и экстрагонадных ГКО и неполная резекция опухоли [17].

Учитывая редкость педиатрических ГКО COG (Children Oncology group, США) и CCLG (Children Cancer and Leucemia Group, Великобритания) объединили данные 25 летнего исследования (1983–2009 гг.) педиатрических ГКО. Хотя COG применял химиотерапию на основе цисплатина (PEB или у детей BEP), и CCLG применял карбоплатин базированные режимы (JEB), результаты в двух группах оказались аналогичными. Таким образом, был создан консорциум MAGIC (Malignant Germ Cell International Consortium), в результате проведенного исследования к неблагоприятным прогностическим факторам были отнесены поздние стадии гонадных и внегонадных опухолей и возраст старше 11 лет. Пациенты с чистой опухолью желточного мешка показали лучший исход, несмотря на уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл, хотя АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл у взрослой когорты является достоверно значимым неблагоприятным фактором [18].

Экстракраниальные ГКО у детей характеризуются высокой частотой внегонадных опухолей, которые составляют примерно 50% всех ГКО. Основная локализация экстрагонадных ГКО приходится на долю крестцово-копчиковой области. Опухоли средостения представляют собой важную подгруппу, на долю которой приходится 3,5% всех педиатрических ГКО. Также встречаются опухоли в ретроперитонеальном пространстве, брюшной полости, носоглотке, орбите и т. д.

По данным РОДО (Российское общество детских онкологов) крестцово-копчиковая локализация любой стадии, 4 стадия внегонадных и овариальной опухоли являются критериями высокого риска [19].

Цель исследования — оценить выживаемость детей с экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями и определить неблагоприятные факторы риска, ассоциированные с низкой выживаемостью.

Материал и методы

Дизайн исследования — «случай — контроль». На базе отделения онкологии Научного центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы в период с 2013 г. по сентябрь 2019 г. обследованы и пролечены дети с экстракраниальной ГКО, удовлетворяющие критериям включения и исключения.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) пациенты с диагнозом «Экстракраниальные ГКО» (зрелые, незрелые тератомы и злокачественные варианты ГКО); 2) пациенты со злокачественным вариантом ГКО, получавшие химиотерапию на основе препаратов платины; 3) возраст ребенка — от момента рождения до 18 лет; 4) подписан-

ное родителями и/или законными представителями пациента информированное добровольное согласие в отношении определенного вида медицинского вмешательства (хирургическое лечение) и/или назначения химиотерапии.

Критерии невключения пациентов в исследование: пациенты с диагнозом «Интракраниальные герминогенноклеточные опухоли».

Критерии исключения пациентов из исследования: пациенты со злокачественным вариантом ГКО, получавшие химиотерапию не на основе препаратов платины.

Описание исследования

В период с 2013 г. по сентябрь 2019 г. 116 детей и подростков с экстракраниальными ГКО получали лечение в отделении онкологии Научного центра педиатрии и детской хирургии. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее визуальные методы диагностики, определение сывороточных онкомаркеров (альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин, лактатдегидрогеназа). Первым этапом определялась возможность радикального удаления опухоли. После гистологической, иммуногистохимической верификации диагноза определялась необходимость терапии химиопрепаратами. Если резекция опухоли была невозможна на момент постановки диагноза, резектабельность повторно оценивалась после неoadъювантной химиотерапии. В последующем оценивались терапевтически индуцированные изменения и проводилась адъювантная химиотерапия. Пациенты с распространенной болезнью или неоперабельной опухолью получали дополнительные курсы химиотерапии, когда остаточное заболевание присутствовало после завершения основных циклов химиотерапии. Пациентам со зрелой тератомой проводилось только оперативное лечение. Для лечения пациентов с незрелой тератомой с 2 и 3 степенью градации незрелой ткани, с повышенным уровнем опухолевых маркеров применяли химиотерапию.

Учитывая первичную цель данного исследования, следующие переменные были включены в анализ: возраст, локализация первичной опухоли, уровень сывороточных онкомаркеров, наличие или отсутствие метастазов, стадия заболевания. Результаты АФП определенные в Ед/мл, были конвертированы в нг/мл, используя коэффициент пересчета $1\ \text{Ед/мл} = 1,21\ \text{нг/мл}$.

Показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) оценены по методу Каплан–Майера. За события принимались наступления рецидива, прогрессирование, смерть от осложнений лечения. Статистическая значимость различий в выживаемости рассчитывалась с использованием Log-rank теста. Различия расценивались как значимые при $p < 0,05$. Цензурирование проведено на 01.10.2019.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова» (протокол № 3 (80) от 27.02.2019 г.). В ходе обработки полученных данных вся информация о пациентах была деперсонифицирована (таблица).

Результаты

Средний возраст пациентов с экстракраниальной ГКО на момент постановки диагноза составил 5,1 лет (диапазон 0,1–17,9 года). Гонадные опухоли составили 58,6% (68), внегонадные 41,4% (48). Среди экстрагонадных опухолей преобладающей локализацией была крестцово-копчиковая область. Преобладающим гистологическим вариантом была опухоль желточного мешка ($n=34$, 29,3%), за ними следовали

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=116)

Характеристика	Значение
Возраст (г)	5,1 (0,1–17,9)
Пол	
Мужской/женский	57:59 (49,1% : 50,1%)
Первичная локализация опухоли	
Гонады	68 (58,6%)
Средостение	4 (3,4%)
Забрюшинное пространство	5 (4,3%)
Крестцово-копчиковая область	36 (31,1%)
Другие	3 (2,6%)
Гистология	
Опухоль желточного мешка	34 (29,3%)
Незрелая тератома	15 (12,9%)
Смешанная ГКО	25 (21,7%)
Дисгерминома	7 (6,0%)
Зрелая тератома	12 (18,1%)
Эмбриональная карцинома	3 (2,6%)
Злокачественные тератомы, БДУ	11 (9,4%)
Наличие метастазов	
Нет	71 (61,2%)
Да	45 (38,8%)
Опухолевые маркеры	
АФП (нг/мл)	
<10	42 (36,2%)
10–10,000	45 (38,8%)
>10,000	29 (25,0%)
ХГЧ (Ед/л)	
0–25	62 (53,4%)
25–50,000	4 (3,4%)
>50,000	0
Не определялся	50 (43,2%)
ЛДГ (Ед/л)	
Повышен	80 (69,0%)
Норма	14 (12,1%)
Не определялся	22 (18,9%)

смешанные злокачественные ГКО (21,7%). У 39% пациентов имелись метастазы. Уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл определялся у 25% пациентов. ХГЧ был повышен у 4 пациентов, но оказался меньше 50 000 Ед/мл. Уровень ЛДГ был повышен у 69%, что указывало на объем опухоли.

При анализе вторичных очагов 17,8% (8) имели легочные, 22,2% (10) — внелегочные, 60% (27) — легочные и висцеральные метастазы. Полная радикальность операции установлена у 61%, R1 — 23,3% (27), R2 — 9,5% (11), Rх — 6,0% (7) пациентов. Неполная радикаль-

ность операции была связана с трудной локализацией крестцово-копчиковых тератом, распространенностью овариальных опухолей. Согласно классификации Альтмана 80% всех крестцово-копчиковых тератом относились к III и IV типам (рис. 1).

Показатель ОВ составил $79 \pm 5\%$, БСВ $76 \pm 4\%$. Глубина катамнеза незначительная, медиана наблюдения составила 2 года 1 мес. События случились у 24 пациентов.

БСВ в группе пациентов с экстрагонадными ГКО ниже чем в гонадных ГКО ($p < 0,0001$).

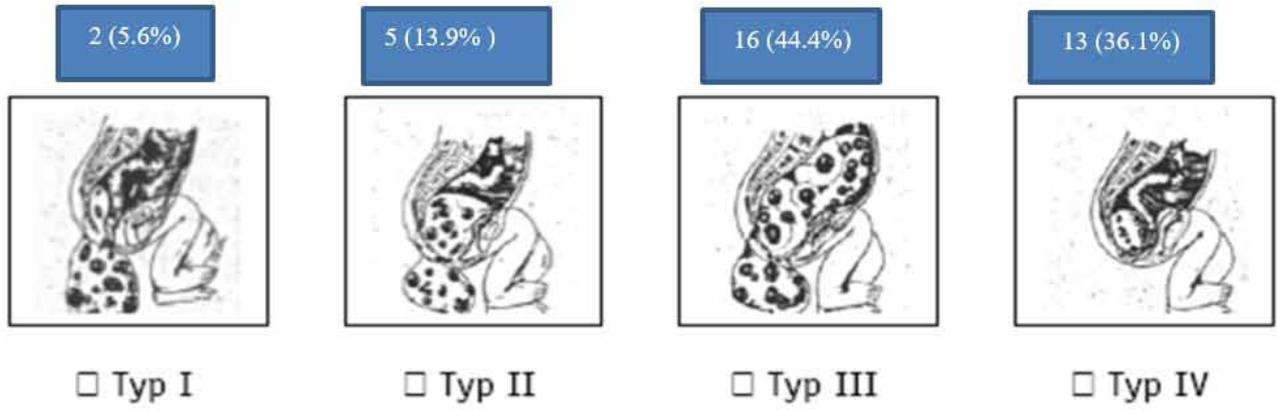


Рис. 1. Распределение пациентов с крестцово-копчиковой тератомой по типам

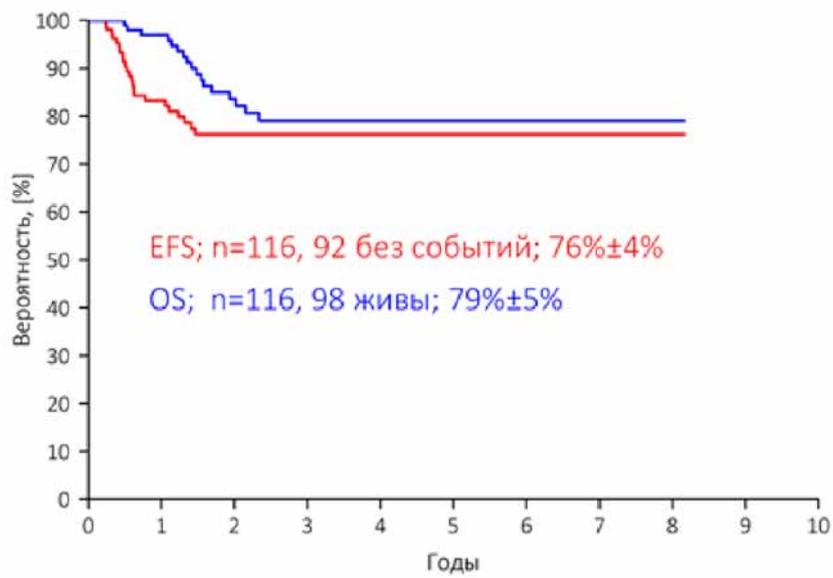


Рис 2. Кривая ОВ и БСВ детей с экстракраниальными ГКО

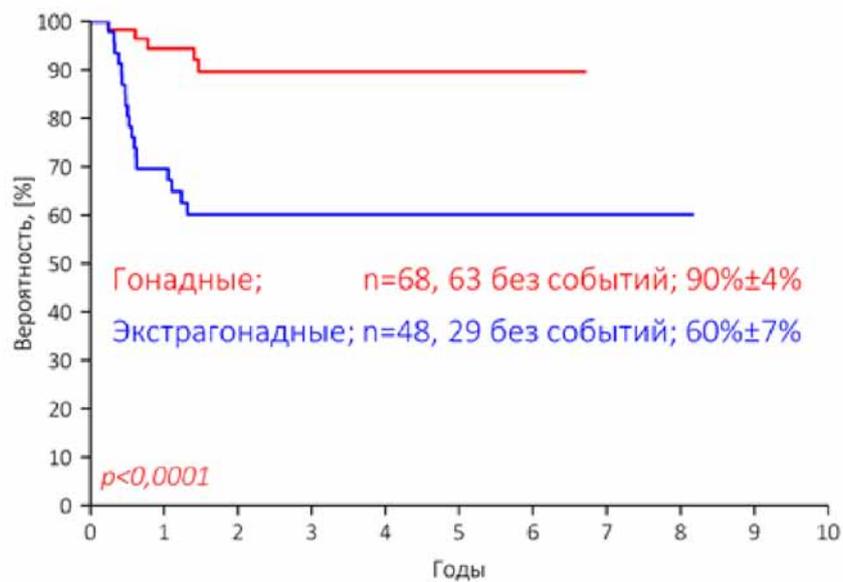


Рис 3. Кривая БСВ в зависимости от локализации опухоли

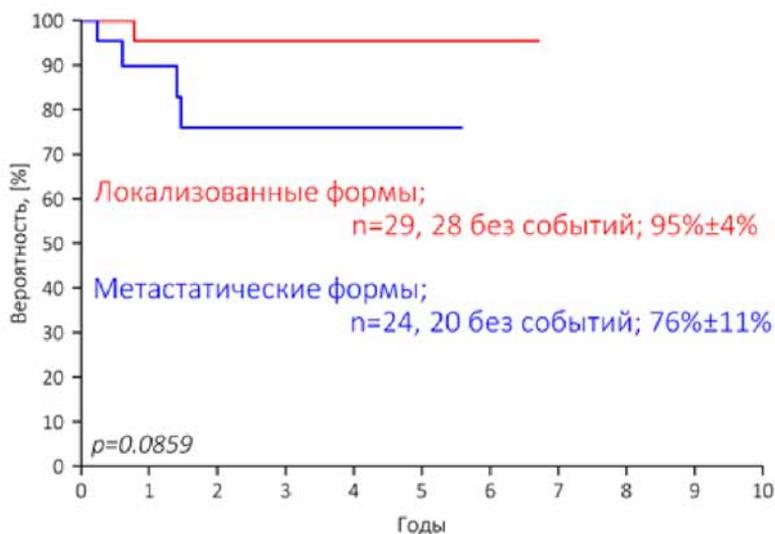


Рис 4. Кривая БСВ гонадных ГКО в зависимости от стадии заболевания

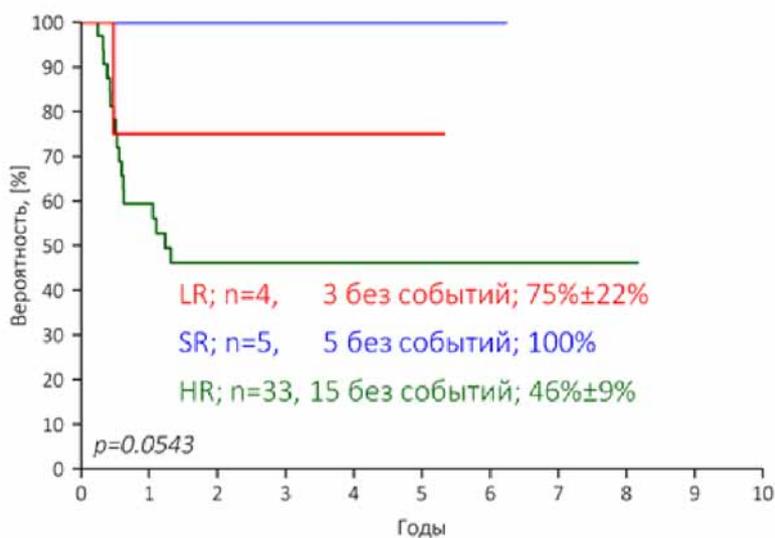


Рис 5. Кривая БСВ экстрагонадных ГКО в зависимости от группы риска

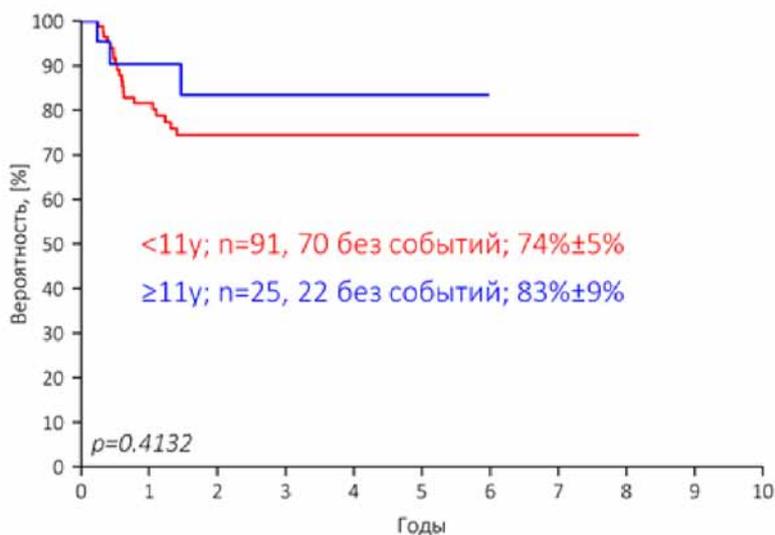


Рис 6. Кривая БСВ в зависимости от возраста пациентов

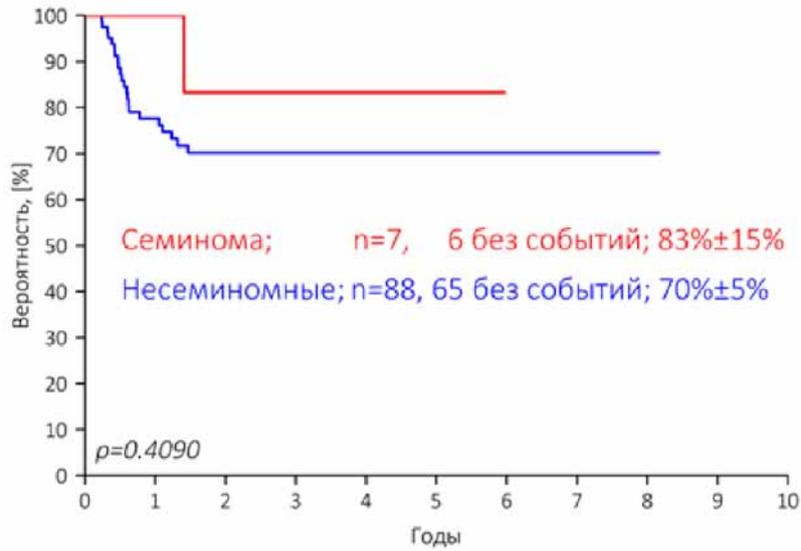


Рис 7. Кривая БСВ в зависимости от гистологического варианта ГКО

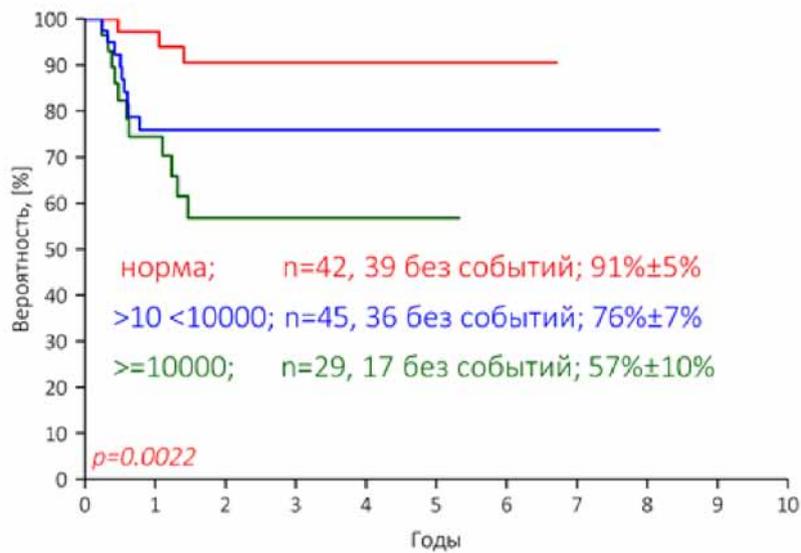


Рис 8. Кривая БСВ пациентов в зависимости от уровня АФП

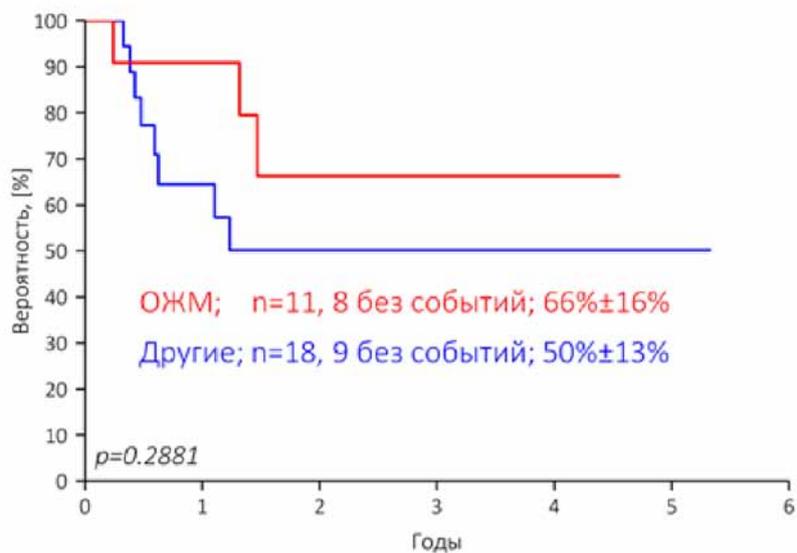


Рис 9. Кривая БСВ пациентов с АФП ≥ 10 000нг/мл

При гонадных опухолях у 45% пациентов заболевание диагностировано на 3–4 стадии, БСВ на ранних стадиях составила 95±4%, на поздних стадиях БСВ — 76±11% ($p=0,0859$).

При экстрагонадных ГКО 78,5% пациентов относились к группе высокого риска и БСВ составила 46±9% ($p=0,0543$).

БСВ была ниже у пациентов с метастазами 68±8%, тогда как в группе без метастазов БСВ достигала 81±5% ($p=0,1304$). При анализе метастазов БСВ в группе пациентов с легочными метастазами составила 75±10%, с нелегочными метастазами — 57±12% ($p=0,1566$).

Возраст ≥ 11 лет в нашем исследовании не являлся статистически значимым показателем плохого ответа. Это вероятнее всего связано с малым количеством пациентов старше 11 лет ($p=0,4132$).

Пациенты с несеминомными ГКО имели значительно более низкую БСВ 70±5%, тогда как БСВ в группе пациентов с семиномами ГКО составила 83±15% ($p=0,4090$).

БСВ была ниже в группе пациентов с АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл 57±10% ($p=0,0022$).

У взрослых пациентов уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл является независимым плохим прогностическим фактором. В нашем исследовании количество пациентов с АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл оказалось 29, у 11 пациентов верифицирована чистая опухоль желточного мешка, 18 пациентов имели смешанные варианты ГКО. В нашем исследовании пациенты с чистой опухолью желточного мешка показали лучший исход ($p=0,2881$). Полученные данные представлены на рис. 2-9.

Обсуждение

Прогноз у детей с экстракраниальными ГКО улучшился значительно с момента введения в лечение препаратов платины. Тем не менее, прогностические факторы варьируют между исследованиями [18, 19]. В настоящем исследовании мы оценили результаты терапии детей с экстракраниальными ГКО, получившие химиотерапию на основе препаратов платины.

В нашем исследовании ОВ и БСВ составили 79±5% и 76±4% соответственно. Худший результат бессобытийной выживаемости в группе пациентов с экстрагонадными опухолями (медиастинальная, крестцово-копчиковая локализация), поздними стадиями заболевания и с метастазами, у пациентов с уровнем АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл, несеминомным вариантом ГКО. Статистически значимыми предикторами плохого ответа явились экстрагонадная локализация опухоли, уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл. Внелегочные метастазы оказались прогностически неблагоприятным

фактором риска. Несмотря на неблагоприятный исход при повышенном уровне АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл, пациенты с чистой опухолью желточного мешка показали лучший исход.

Заключение

Показатель выживаемости у детей с экстракраниальными ГКО зависит от факторов прогноза. Статистически значимыми предикторами плохого ответа явились экстрагонадная локализация опухоли, уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл.

Вклад авторов:

Салиева С.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Боранбаева Р.В. — анализ полученных данных; Жумадуллаев Б.М. — обзор публикаций по теме статьи;

Сарсекбаев Е.С. — написание текста рукописи, подготовка данных для статистической обработки;

Быданов О.И. — статистическая обработка полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Pierce JL, Frazier AL, Amatruda JF. Pediatric Germ Cell Tumors: A Developmental Perspective // Hindawi. Advances in urology. 2018, Article ID 9059382. doi:10.1155/2018/9059382
- Murray MJ, Nicholson JC. Germ cell tumors in children and adolescents // Paediatrics and Child Health. 2010;20(3):109–116. doi:10.1016/j.paed.2009.10.006
- Oosterhuis W, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumors in a broader perspective // Nature Reviews Cancer. 2005;5(3):210–222.
- Olson TA, Murray MJ et al. Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The Road to Collaboration // Journal of Clinical Oncology. 2015;33(27):3018–3028. doi:10.1200/JCO.2014.60.5337
- Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States // J Clin Oncol. 2015;33(2):195–201. doi:10.1200/JCO.2014.58.3369
- Frazier AL, Stoneham S, Rodriguez-Galindo C et al. Comparison of carboplatin versus cisplatin in the treatment of paediatric extracranial malignant germ cell tumours: A report of the Malignant Germ Cell International Consortium // Eur J Cancer. 2018;98:30–37. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.004. Epub 2018 May 31

7. Hou JY, Liu HC, Yeh TC et al. Treatment Results of Extracranial Malignant Germ Cell Tumor with Regimens of Cisplatin, Vinblastine, Bleomycin or Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin with Special Emphasis on the Sites of Vagina and Testis // *Pediatr Neonatol*. 2015;56(5):301–6. doi:10.1016/j.pedneo.2014.12.003. Epub 2015 Feb 2
8. Singh R, Fazal Z, Freemantle SJ, Spinella MJ. Mechanisms of cisplatin sensitivity and resistance in testicular germ cell tumors // *Cancer Drug Resistance*. 2019;2:580–94. doi:10.20517/cdr.2019.19
9. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group // *J Clin Oncol*. 1997;15:594–603.
10. Marina N, London WB, Frazier AL et al. Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study // *J Clin Oncol*. 2006;24:2544–8.
11. Jinsup Kim, Na Hee Lee et al. Prognostic factors in children with extracranial germ cell tumors treated with cisplatin-based chemotherapy // *Korean J Pediatr*. 2015;58(10):386–391. doi:10.3345/kjp.2015.58.10.386
12. Zubizarreta P, Rossa A, Bailez M et al. Malignant extracranial germ cell tumors in children and adolescents. Results following the guidelines of SFOP/SFCE 95 Protocol // *Medicina (B Aires)*. 2016;76(5):265–272.
13. Fedhila F, Rhayem S, Hafsi H et al. Prognostic factors in children with extracranial malignant germ cell tumors: a monocentric pediatric Tunisian study // *Tunis Med*. 2016;94(4):309–314.
14. Winter C, Pfister D, Busch J et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group // *Eur Urol*. 2012;61(2):403–9. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.045. Epub 2011 Nov 7
15. Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C et al. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling // *Ann Oncol*. 2000;11(9):1115–20.
16. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group // *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:746–51.
17. Calaminus G, Schneider DT, Bokkerink JP et al. Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89 // *J Clin Oncol* 2003;21:781–6.
18. Depani S, Stoneham S, Krailo M et al. Results from the UK Children's Cancer and Leukaemia Group study of extracranial germ cell tumours in children and adolescents (GCIII) // *Eur J Cancer*. 2019;118:49–57. doi:10.1016/j.ejca.2019.05.001
19. Нечушкина И.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных герминогенными опухолями. М., 2014.

Поступила в редакцию 04.05.2021 г.

*S.S. Saliyeva¹, R.Z. Boranbayeva¹,
B.M. Zhumadullayev¹, E.S. Sarsekbayev¹, O.I. Bydanov²*

Assessment of prognostic factors in extracranial germ cell tumors in children

¹ Scientific Center of Pediatrics and Child Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan JMC, Almaty

² Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk

Germ cell neoplasms in the group of benign and malignant tumors heterogeneous in morphological structure, clinical features and prognosis. A special characteristic of germ cell tumors is their high sensitivity to platinum-containing chemotherapy, which allows cure of up to 80–90% patients. However 20–25% of patients with a common type have overall survival rate of less than 50%.

The aim of the study is to assess the survival rate of children with extracranial germ cell tumors and to identify adverse risk factors.

Methods. The study includes 116 children with extracranial germ cell tumors treated from 2013 to September 2009. Treatment consisted of tumor resection and platinum based on platinum chemotherapy. Survival rate was assessed by the Kaplan-Mayer method. Prognostic factors are determined according to IGCCCG, MaGIC, MAKEI, RODO.

Results. Overall and event free survival rates were 79±5% and 76±4%, respectively. The worst overall survival had patients with extragonadal tumors, advanced stages of a disease, high initial level of AFP (≥10 000 ng/ml), non-seminoma version of state treasury bills and extra pulmonary metastases.

Conclusion. Survival rate in children with extracranial germ cell tumors depends on the prognostic factors. Statistically significant predictors of the poor prognosis were extragonadal localization of a tumor and the AFP level ≥10 000 ng/ml.

Key words: germ cell tumors, child, prognosis, survival