

С.А. Кулева, Н.Д. Фасеева

**Значение замедления скорости снижения опухолевых маркеров у детей с герминогенными неоплазиями**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

**Резюме.** Основными опухолевыми маркерами герминогенных новообразований являются альфа-фетопротейн и  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека. Скорость нормализации опухолевых маркеров у каждого пациента различна и ее замедление нередко является прогностически неблагоприятным для исхода заболевания фактором

**Цель.** Определение критического значения периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями.

**Материал и методы.** В исследование были включены данные о 72 пациентах до 18 лет с герминогенными опухолями экстракраниальной локализации, находящихся на лечении в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1996 по 2017 гг. Средний возраст больных составил  $8 \pm 5,6$  лет. Более половины больных (47 или 65,3%) получили терапию согласно принципам протокола TGM. Объем лечебной программы зависел от изначального распространения опухолевого процесса, рестадирования после оперативного вмешательства (согласно TNM классификации), уровня опухолевого маркера АФП и гистологического заключения. Лечебную программу по протоколу MAKEI-96 (Германия) получили 8 пациентов (11,1%). Остальным больным лечение проводилось по следующим платиносодержащим схемам: ВЕР (8 или 11,1%), программа IGR (4 ребенка или 5,6%) и JEB (один больной или 1,4%). Четыре ребенка (5,6%) лечились без использования препаратов платины (схемы CADO и VAC).

**Результаты.** Полная ремиссия была достигнута у 59 пациентов (81,9%). Умерли 14 больных (19,4%). Средний срок наблюдения за больными составил 8 лет (медиана 5 лет, диапазон от 1 мес до 21 года). Общая 5-летняя выживаемость составила  $78,8 \pm 5\%$ , выживаемость без прогрессирования —  $62,5 \pm 5,8\%$ . Значение периода полуэлиминации АФП в данной выборке пациентов варьировало от 3 до 137 дней (медиана 7 дней). Критическим, негативно влияющим на показатели

выживаемости, оказался период полуэлиминации 6 дней. Площадь ROC-кривой AUC  $0,647 \pm 0,0896$ , максимальный индекс Юдена для этого показателя был 0,3869. Диапазон ПВН АФП составил от 1 до 130 нед (медиана 3 нед). Критической «точкой отсечения» для прогнозируемого времени нормализации опухолевого маркера стало 4 недели. Площадь ROC-кривой AUC  $0,756 \pm 0,0841$ , максимальный индекс Юдена для этого показателя был 0,4751. Общая выживаемость при ПП  $\leq 6$  дней была равна  $85,2 \pm 7,9\%$ , при ПП  $> 6$  дней —  $50,1 \pm 12\%$  ( $p=0,01873$ ) (рис. 3), показатели выживаемости без прогрессирования составили  $60,5 \pm 11,2\%$  и  $51,8 \pm 10,6\%$  соответственно ( $p=0,42038$ ). Общая выживаемость при ПВН АФП  $\leq 4$  нед составила  $81,6 \pm 7,4\%$ , при ПВН  $> 4$  нед —  $51,4 \pm 13,4\%$  ( $p=0,03611$ ), выживаемость без прогрессирования —  $60,3 \pm 9\%$  и  $45,7 \pm 14,7\%$  соответственно ( $p=0,42817$ ).

**Заключение.** Определение динамики скорости снижения АФП является важнейшим прогностическим критерием для пациентов с секретирующими герминогенными опухолями. Замедленная элиминация АФП после первых недель полихимиотерапии может стать основанием для перехода на более интенсивную лечебную программу.

**Ключевые слова:** дети, герминогенная опухоль, альфа-фетопротейн, период полуэлиминации, прогнозируемое время нормализации опухолевого маркера

За последние 20 лет с введением в программы лечения герминогенных опухолей у детей платиносодержащих схем лекарственной терапии отмечено повышение показателей выживаемости до 80% [5]. Начиная с 80-х гг. прошлого века ведутся попытки стратификации пациентов в зависимости от прогноза заболевания. Во взрослой практике используется сочетание классификаций TNM ([T]umor, [N]odus, [M]etastasis — опухоль, лимфатический узел, метастаз) и IGCCCG ([I]nternational [G]erm [C]ell [C]onsensus [C]lassification — классификация международного консенсуса герминогенных клеток), позволяющих учитывать морфологический вариант образования, локализацию первичной

опухоли и метастазов и уровни опухолевых маркеров [7]. При использовании такого подхода в детской практике лишь 49% случаев совпадает с данными классификации POG/CCG ([P]ediatric [O]ncology [G]roup/[C]hildren's [C]ancer [G]roup — группа изучения рака у детей).

В прогностических классификациях нередко используются уровни сывороточных опухолевых маркеров (альфафетопротеина — АФП и хорионического гонадотропина — ХГ), повышение которых отмечается у 80% пациентов с диссеминированными формами герминогенных неоплазий [4]. Скорость нормализации опухолевых маркеров у каждого пациента различна и ее замедление нередко является прогностически неблагоприятным для исхода заболевания фактором [2, 4]. Отсутствие исследований влияния пролонгированных периодов полуэлиминации (ПП) маркеров на отдаленные результаты лечения связано, вероятнее всего, с недостаточной доказательностью мультипараметрических моделей, различными подходами к определению скорости снижения маркеров. Тем не менее, у 25% пациентов после первых недель инициальной

ной полихимиотерапии (ПХТ) уровни маркеров остаются повышенными [4]. Прогнозируемое время нормализации (ПВН) опухолевых маркеров, определяемое после первых циклов ПХТ, может коррелировать с ранним прогрессированием и выживаемостью пациентов с герминогенными опухолями.

**Цель исследования:** определение критического значения периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями.

### Материал и методы

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

Основные сведения о пациентах представлены в табл. 1.

Средний возраст больных составил  $8\pm 5,6$  лет, медиана — 8,5 (2,5-14,5). Женский пол преобладал: девочек было 55 (73,4%), мальчиков — 17 (23,6%). Соотношение по полу — 3:1. В возрасте до 4 лет были 30 (41,7%) детей, от 5 до 9 лет — 8 (11,1%), от 10 до 14 лет — 17 (23,6%) и от 15 до 18 — тоже 17 (23,6%) больных. Преобладали

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемой группы

Признак	Число пациентов (n=72)	
	Абс. число	%
Возраст Среднее значение $8\pm 5,6$ лет Медиана 8,5 (2,5-14,5)	72	100
Возраст		
0-4 лет	30	41,7
5-9 лет	8	11,1
10-14 лет	17	23,6
15-18 лет	17	23,6
Пол		
Мальчики	17	23,6
Девочки	55	76,4
Локализация		
Яичко	7	9,7
Яичник	37	51,4
Крестцово-копчиковая область	21	29,2
Другая локализация	7	9,7
Морфологический вариант		
Опухоль эндодермального синуса	15	20,8
Дисгерминома/семинома	12	16,7
Эмбриональная карцинома	6	8,3
Незрелая тератома	25	34,7
Смешанная герминогенная опухоль	14	19,4
Стадия		
I	36	50
II	5	6,9
III	14	19,4
IV	17	23,6
АФП (нг/мл) (n=63)		
Норма	16	
Повышение	47	25,4
- Медиана	815	74,6
- Диапазон	0,63-328000	
ХГЧ (МЕ/мл) (n=42)		
Норма	23	
Повышение	19	54,8
- Медиана	38,3	45,2
- Диапазон	0,04-52922	
ЛДГ (МЕ/мл) (n=52)		
Норма	16	
Повышение	36	30,8
- Медиана	551,5	69,2
- Диапазон	119-1562	

яичниковая (37 или 51,4%) и крестцово-копчиковая локализации (21 ребенок или 29,2%). Тестикулярное поражение выявлено в 7 случаях (9,7%). У трети пациентов морфологически диагностирована незрелая тератома (25 или 34,7%), у 15 детей (20,8%) — опухоль эндодермального синуса, у 12 (16,7) — дисгерминома/семинома и у 6 (8,3%) — эмбриональная карцинома, в 14 (19,4%) случаях встретилась смешанная форма герминогенной опухоли. Локализованное заболевание (I-II стадии) выявлено у 41 (56,9%) ребенка, распространенное (III-IV стадии) — у 31 (43,1%) больных. Повышение АФП, ХГЧ и ЛДГ отмечено в 47 (74,6%), 19 (45,2%) и 36 (69,2%) наблюдениях соответственно.

Более половины больных (47 или 65,3%) получили терапию согласно принципам протокола TGM ([T]umor [G]erm Cell [M]alignant), основанным французской группой по детской онкологии (SFOP — [F]rench [S]ociety of [P]ediatric [O]ncology). Объем лечебной программы зависел от изначального распространения опухолевого процесса, рестадирирования после оперативного вмешательства (согласно TNM классификации), уровня опухолевого маркера АФП и гистологического заключения. Пациенты были стратифицированы на 3 группы: группу низкого риска (АФП < 15000 нг/мл, локализованной и радикально удаленной опухоли), стандартную группу (АФП < 15000 нг/мл, отсутствие метастазов) и группу высокого риска (АФП ≥ 15000 нг/мл, с/без метастазами). В 1-й группе ПХТ в неoadьювантном режиме не проводилась, во 2-й группе дети получали цитостатическое лечение по схеме VBP ([V]inblastine, [B]leomycin, [P]latinum — винбластин, блеомицин, цисплатин), в 3-й — по схеме VIP ([V]epeside, [I]fosphamide, [P]latinum — вепезид, ифосфамид, цисплатин). Лечебную программу по протоколу MAKEI-96 (Германия) получили 8 пациентов (11,1%). Остальным больным лечение проводилось по следующим платиносодержащим схемам: ВЕР ([B]leomycin, [E]toposide, [P]latinum — блеомицин, этопозид, цисплатин) (8 или 11,1%), программа IGR (4 ребенка или 5,6%) и JEB ([J]M8a (Carboplatin), [E]toposide, [B]leomycin — карбоплатин, этопозид, блеомицин) (один больной или 1,4%). Четыре ребенка (5,6%) лечились без использования препаратов платины (схемы CADO ([C]yclophosphamide, [D]oxogubicin, [O]ncovin — циклофосфамид, доксорубин, онковин) и VAC ([V]incristine, [A]ctinomycin D, [C]yclophosphamide — винкристин, актиномицин-Д, циклофосфамид).

В стандартную группу риска было стратифицировано 44 больных (61,1%), в группу высокого риска — 28 детей (38,9%).

В настоящем исследовании были произведены расчеты периода полуэлиминации и скорость снижения АФП. Скорость снижения опухолевого маркера вычислялась у всех пациентов с повышенными значениями. За основы были взяты инициальное значение маркера (M0) и его уровень после 2-х циклов ПХТ (M1). Для подсчета прогнозируемого времени нормализации опухолевых маркеров была использована следующая формула:

$$ПВН = 3 \frac{x}{y},$$

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

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

при этом Mn — нормальное значение опухолевого маркера.

Период полуэлиминации был рассчитан по следующей формуле:

$$ПП = \frac{\log(2)}{c}$$

где  $c = y/3$

или

$$ПП = \frac{3x \log(2)}{y}$$

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

$$ПВН = \frac{ППx}{\log(2)}$$

Исходя из значений чувствительности и специфичности данных расчетов, были созданы характеристические кривые (ROC-кривая; англ. Receiver Operating Characteristic операционная характеристика приемника), для построения которых использован пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0. Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывалась площадь под ROC кривыми (AUC — Area Under Curve) [10].

Показатели выживаемости вычислялись по методу Каплана-Мейера, при этом определены показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). С помощью лог-ранк теста (логарифмического рангового теста) проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах за весь период наблюдения.

### Результаты исследования

Полная ремиссия была достигнута у 59 пациентов (81,9%). Умерли 14 больных (19,4%). Средний срок наблюдения за больными составил 8 лет (медиана 5 лет, диапазон от 1 мес до 21 года). Общая 5-летняя выживаемость составила 78,8±5%, выживаемость без прогрессирования — 62,5±5,8% (рис. 1).

Значение периода полуэлиминации АФП в данной выборке пациентов варьировало от 3 до 137 дней (медиана 7 дней). Критическим, негативно влияющим на показатели выживаемости, оказался период полуэлиминации 6 дней. Площадь ROC-кривой AUC 0,647±0,0896, максимальный индекс Юдена для этого показателя был 0,3869 (рис. 2).

Диапазон ПВН АФП составил от 1 до 130 нед (медиана 3 нед). Критической «точкой отсечения» для прогнозируемого времени нормализации опухолевого маркера стало 4 недели. Площадь ROC-кривой AUC 0,756±0,0841, максимальный индекс Юдена для этого показателя был 0,4751 (рис. 3).

Общая выживаемость при ПП ≤ 6 дней была равна 85,2±7,9%, при ПП > 6 дней — 50,1±12% (p=0,01873) (рис. 3), показатели выживаемости без прогрессирования составили 60,5±11,2% и 51,8±10,6% соответственно (p=0,42038) (табл. 2).

Общая выживаемость при ПВН АФП ≤ 4 нед составила 81,6±7,4%, при ПВН > 4 нед — 51,4±13,4% (p=0,03611), выживаемость без прогрессирования — 60,3±9% и 45,7±14,7% соответственно (p=0,42817) (табл. 2).

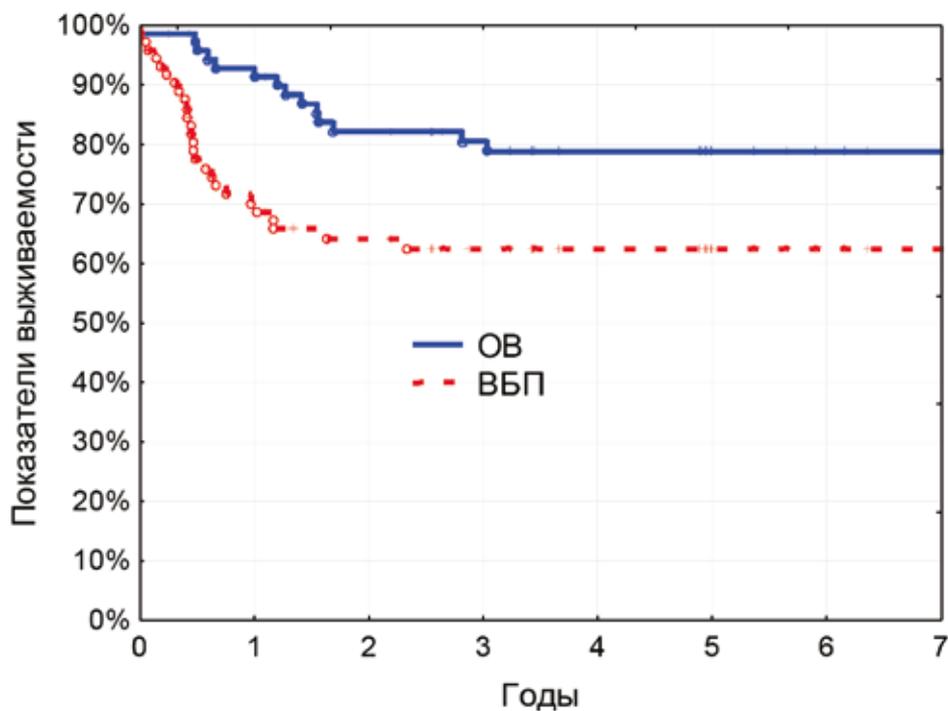


Рис. 1. Показатели выживаемости пациентов с герминогенными опухолями

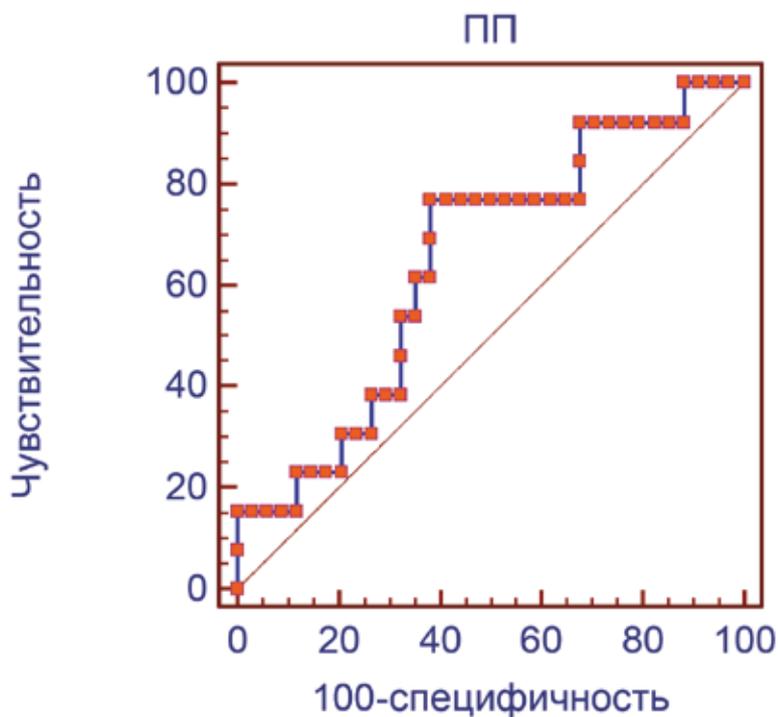


Рис. 2. ROC-кривая для оценки прогностической силы ПП АФП

Таблица 2. Показатели выживаемости (ОВ и ВБП) в зависимости от кинетики АФП

Фактор	Число пациентов	ОВ	p	ВБП	p
ПП АФП ≤ 6 дней	24	85,2±7,9	0,01873	51,8±10,6	0,42038
> 6 дней	23	50,1±12		60,5±11,2	
ПВН АФП ≤ 4 нед	32	81,6±7,4	0,03611	60,3±9	0,42817
> 4 нед	15	51,4±13,4		45,7±14,7	

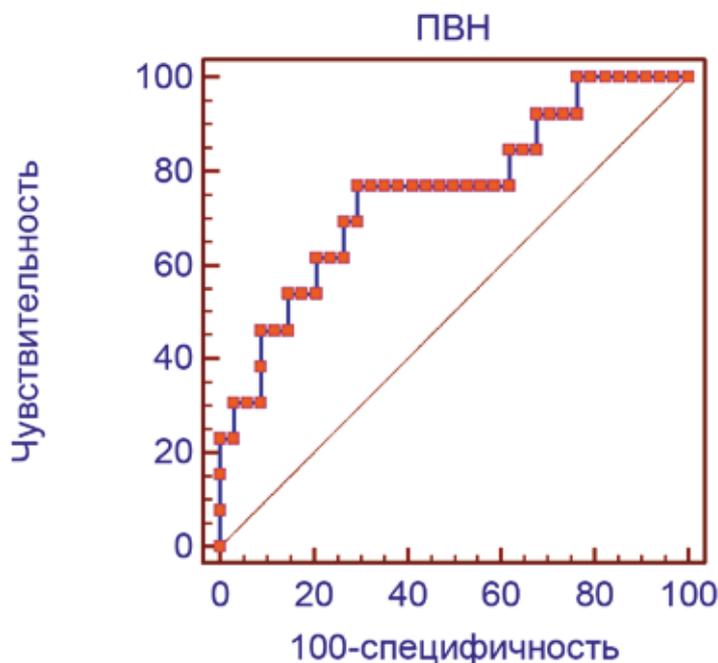


Рис. 3. ROC-кривая для оценки прогностической силы ПВН АФП

### Обсуждение

Герминогенные опухоли относятся к наиболее химиочувствительным заболеваниям и представляют собой модель курабельного злокачественного процесса. Около 80% пациентов с диссеминированными формами могут быть излечены с применением платиносодержащих схем полихимиотерапии. Терапия «спасения» с комбинацией стандартных доз цисплатина и препаратов, не использованных в индукционном лечении, дает возможность выйти в ремиссию еще 15-20% больных [3,6].

Прогнозирование раннего ответа на инициальную полихимиотерапию опухолей стало одним из основных направлений в последние годы. Особое внимание уделяется опухолевым маркерам при секретирующих злокачественных процессах. Например, снижение простатспецифического антигена используется как предиктор эффективности и радикальности оперативного вмешательства при локализованном раке предстательной железы, а также после химиотерапии при распространенном процессе [1]. Ранее снижение СА-125 предполагает наличие чувствительного рака яичников к цитостатическому лечению [9].

В доступной нам литературе не нашлось источников, касающихся данной проблеме при герминогенных опухолях у детей. Данную статью, посвященную оценке периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у детей с герминогенными опухолями, можно считать пионерской.

В более ранних исследованиях на взрослой когорте проводилась оценка пролонгации концентрации АФП в сыворотке крови у пациентов с несеминными герминогенными опухолями группы неблагоприятного прогноза [4]. Исследователи из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) в 2001 г. дали оценку результатам своего исследования, в котором замедление скорости снижения опухолевых маркеров было предиктором непосредственных результатов лечения, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [8]. Однако некоторые моменты осложняли интерпретацию, в частности методология сбора образцов крови на концентрацию маркера не предполагала определенный интервал времени от начала лечения, разброс во времени составлял от 7 до 56 дней. Это создавало препятствия для расчета скорости снижения АФП. Научные работы Европейской организации изучения рака, включившие данные о 669 пациентах с несеминными герминогенными опухолями, также показали значимое влияние независимого предиктивного фактора «скорость снижения АФП» на факт прогрессирования [2].

Настоящее исследование проводилось с использованием сведений о 72 пациентах с экстракраниальными герминогенными опухолями. При этом, у 47 (74,6%) больных отмечалось инициальное повышение опухолевого маркера АФП. Временем мониторинга скорости снижения АФП стала 6-я нед (после 2 циклов ин-

дукционной ПХТ), или 40-42 дни от начала лечения. Превышение значения полуэлиминации опухолевого маркера АФП у пациентов с герминогенными опухолями тесно коррелирует с показателем общей выживаемости, которая при периоде полуэлиминации АФП, менее или равном 6 дней, была равна  $85,2 \pm 7,9\%$ , при ПП более 6 дней —  $50,1 \pm 12\%$  ( $p=0,01873$ ), показатели выживаемости без прогрессирования составили  $60,5 \pm 11,2\%$  и  $51,8 \pm 10,6\%$  соответственно ( $p=0,42038$ ). Это необходимо учитывать при рестратификации пациентов после инициальной полихимиотерапии с возможностью перехода на эскалированные программы лечения и протоколы с высокодозной полихимиотерапией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bublej G.J., Carducci M., Dahut W. et al. Eligibility and response guideline for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: Recommendations from the prostate-specific antigen working group // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 3461-3467.
2. De Wit R., Collette L., Sylvester R. et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance // *Br. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 78. — P. 1350-1355.
3. Einhorn L.H. Treatment of testicular cancer: A new and improved model // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 1777 — 1781.
4. Fizazi K., Culine S., Kramar A. et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22(19). — P. 3868-3876.
5. Kaatsch P., Hafner C., Calaminus G. et al. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends, and survival // *Pediatrics.* — 2015. — Vol. 135. — P. 136-143.
6. Mardiak J., Salek T., Sycova-Mila Z. et al. Gemcitabine plus Cisplatin and Paclitaxel (GCP) in Second-line Treatment of Germ Cell Tumors (GCT): a phase II Study // *Neoplasma.* — 2005. — Vol. 52. — P. 243-247.
7. Mardiak J., Salek T., Sycova-Mila Z. et al. Paclitaxel, Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (T-BEP) as initial treatment in patients (pts) with poor-prognosis germ cell tumors (GCT): A phase II study // *Neoplasma.* — 2007. — Vol. 54. — P. 240-245.
8. Mazumdar M., Bajorin D.F., Bacik J. et al. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: The value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 2534-2541.
9. Rustin G.J., Nelstrop A.E., McClean P. et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125 // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1545-1551.
10. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // *Clin. Chemistry.* — 1993. — Vol. 39. — P. 561-577.

Поступила в редакцию 15.02.2018 г.

*S.A. Kuleva, N.D. Faseeva*

#### **Significance of the slowing down of the rate of decrease of tumor markers in children with germinogenic tumors**

N.N. Petrov National Medical Research Center  
of Oncology  
St. Petersburg

The main tumor markers of germogenic tumors are alpha-fetoprotein (AFP) and  $\beta$ -subunit of human chorionic gonadotropin. The speed of normalization of tumor markers in each patient is different and its slowing is often prognostically unfavorable factor for the outcome of the disease. Determination of the dynamics of the rate of decrease of AFP is the most important prognostic criterion for patients with secreting germogenic tumors. The delayed elimination of AFP after the first weeks of polychemotherapy could be the basis for a transition to a more intensive curative program.

Key words: children, germogenic tumor, alpha-fetoprotein, half-elimination period, predicted time of tumor marker normalization