



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.2.015>



Алоев Б.Б.✉, Мириленко Л.В., Поляков С.Л., Красный С.А., Ролевич А.И.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Анализ последствий проведения нестандартного лечения у пациентов с герминогенным раком яичка

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Алоев Б.Б., Ролевич А.И.; сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Алоев Б.Б., Мириленко Л.В.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование – Поляков С.В., Красный С.А.

Подана: 19.04.2023

Принята: 12.05.2023

Контакты: dr.aloiev@gmail.com

Резюме

Цель. Проанализировать онкологические последствия проведения нестандартного лечения пациентов с герминогенным раком яичка для разработки мер по улучшению качества лечения.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты ($n=253$), получившие лечение или консультативную помощь в нашем учреждении с 2010 по 2015 г. включительно по поводу герминогенных опухолей яичка. Пациентов с клинически или морфологически несеминомным раком было 134 (53%), с семиномой – 119 (47%). Медиана возраста пациентов составила 32 года.

Выживаемость определялась по методу Каплана – Мейера, значимость различий оценивалась по критериям log-rank и хи-квадрат. Ассоциация нарушений стандартов лечения с риском прогрессирования, смерти от рака или смерти от любых причин определялась с использованием моновариантного и мультивариантного анализа пропорциональных рисков Кокса. Все значения p были двухсторонними, за статистически значимый уровень различий принималось $p<0,05$.

Результаты. Нарушения стандартов лечения выявлены у 144 (56,9%) пациентов, у 101 (39,9%) – по 1 нарушению, у 43 (17,0%) – по несколько нарушений.

Риск прогрессирования рака яичка после проведения лечения в 5,6 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 3,1–9,9, $p<0,001$) выше при неудалении остаточных образований после химиотерапии >1 см, в 3,2 (95% ДИ 1,55–6,51, $p=0,002$) раза выше при недостаточном количестве курсов химиотерапии, в 4,1 (2,4–7,0, $p<0,001$) раза – при любом виде недостаточного лечения и в 2,0 (1,1–3,6, $p=0,019$) раза – при нарушении стандартов лечения. Риск смерти после проведения лечения пациентов с герминогенными опухолями яичка в 8,5 раза (95% ДИ 4,3–17,1, $p<0,001$) выше при неудалении остаточных образований после химиотерапии >1 см, в 5,2 (95% ДИ 2,4–11,6, $p<0,001$) раза выше при недостаточном количестве курсов химиотерапии, в 7,1 (3,5–14,1, $p<0,001$) раза – при любом виде недостаточного лечения и в 2,5 (1,2–5,3, $p=0,019$) раза – при нарушении стандартов лечения.

Выводы. На отдаленные результаты лечения пациентов с герминогенным раком яичка наиболее существенно, клинически и статистически значимо влияет проведение недостаточного лечения, при котором 5-летняя выживаемость до прогрессирования

составляет 52,2% (стандартная ошибка (SE) 7,4%) против 80,8% (SE 4,1%) ($p < 0,001$), 5-летняя общая выживаемость – 60,7% (SE 7,2%) против 89,2% (SE 3,2%) ($p < 0,001$). При неудалении остаточных опухолей после химиотерапии 5-летняя ВБП составляет 36,7% (SE 9,3%) против 79,7% (SE 3,8%) ($p < 0,001$), 5-летняя ОВ – 47,9% (SE 9,7%) против 87,5% (SE 3,1%) ($p < 0,001$).

Ключевые слова: герминогенный рак яичка, семинома, несеминозные опухоли, нарушение стандартов лечения, выживаемость

Aloev B., Mirilenko L., Polyakov S., Krasny S., Rolevich A.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

The Consequences of Non-Guideline Concordant Treatment in Patients with Testicular Germ-Cell Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Aloev B., Rolevich A. – participated in developing the study concept and design; Aloev B., Mirilenko L. – participated in developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing the article; Polyakov S., Krasny S. – participated in developing the study concept and design, analyzing data, and editing the article.

Submitted: 19.04.2023

Accepted: 12.05.2023

Contacts: dr.aloiev@gmail.com

Abstract

Purpose. To analyze the oncological consequences of non-guideline concordant treatment in patients with germ-cell testicular cancer.

Materials and methods. The study included patients with testicular germ cell tumors ($n=253$) who received treatment or counseling at our institution from 2010 to 2015. There were 134 (53%) patients with nonseminoma clinically or pathologically and 119 (47%) with seminoma. The median age of patients was 32 years.

Survival was calculated by the Kaplan – Meier method, the statistical differences was assessed by log-rank and chi-square tests. The association of non-guideline concordant treatment components with the risk of progression, death from cancer or death from any cause was determined using monivariate and multivariate Cox proportional hazards analysis. All p -values were two-tailed, with $p < 0.05$ taken as a statistically significant level for the difference.

Results. Non-guideline concordant treatment was detected in 144 (56.9%) patients, in 101 (39.9%) one and in 43 (17.0%) several components of therapy violations were detected.

The risk of testicular cancer progression was 5.6 (95% confidence interval (CI) 3.1–9.9, $p < 0.001$) times higher if residual tumors > 1 cm were not removed after chemotherapy, and 3.2 (95% CI 1.55–6.51, $p = 0.002$) times higher with insufficient number of chemotherapy courses, 4.1 (2.4–7.0, $p < 0.001$) times higher with any type of insufficient treatment and 2.0 (1.1–3.6, $p = 0.019$) times higher in case of any insufficient therapy. The risk of death after treatment was 8.5 (95% CI 4.3–17.1, $p < 0.001$) times is higher in patients with non-removal of residual tumors > 1 cm after chemotherapy, 5.2 (95% CI 2.4–11.6, $p < 0.001$) times higher with insufficient number of chemotherapy courses, 7.1 (3.5–14.1, $p < 0.001$) times higher



with any type of insufficient treatment and 2.5 (1.2–5.3, $p=0.019$) times higher in case of violation of treatment standards.

Conclusion. The long-term results of the treatment in patients with testicular germ-cell cancer clinically and statistically significantly affected by undertreatment with 5-year progression-free survival (PFS) 52.2% (standard error (SE) 7.4%) versus 80.8% (SE 4.1%) ($p<0.001$) and 5-year overall survival (OS) 60.7% (SE 7.2%) vs 89.2% (SE 3.2%) ($p<0.001$). If residual tumors are not removed after chemotherapy, the 5-year PFS was 36.7% (SE 9.3%) vs. 79.7% (SE 3.8%) ($p<0.001$) and 5-year OS was 47.9% (SE 9.7%) vs. 87.5% (SE 3.1%) ($p<0.001$).

Keywords: germ cell testicular cancer, seminoma, non-seminomatous tumors, violation of treatment standards, survival rate

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования яичка встречаются относительно редко и в структуре онкологической патологии составляют всего 0,6% среди мужчин [1]. Тем не менее эта патология занимает особое место в онкологии и важна по нескольким причинам. Так, рак яичка (РЯ) поражает преимущественно трудоспособных мужчин молодого возраста (25–35 лет) с высокой предстоящей продолжительностью жизни [2]. И, хотя это заболевание характеризуется высокой скоростью роста и агрессивностью течения, РЯ оказался высокочувствителен к современным схемам химиотерапии, что при тщательном соблюдении всех стандартов лечения позволяет добиться полного излечения даже в случаях диссеминированного процесса [3].

Современный алгоритм лечения пациентов с распространенным РЯ достаточно сложен, включает комбинацию химиотерапевтического и хирургического методов и зависит от гистологической формы опухоли, степени биологической агрессивности онкологического процесса и оценки ответа опухоли на химиотерапию [4]. В нескольких исследованиях показано, что выбор оптимального алгоритма лечения у конкретного пациента может представлять проблему для врачей, особенно без большого опыта лечения пациентов с данной патологией [5–7]. Это приводит к проведению так называемого нестандартного лечения (non-guideline-concordant treatment), причем частота проведения такого лечения может достигать 18%, по данным университетской клиники г. Кельна (Германия) [6], или 30%, по данным трех академических медицинских центров США [7]. Несоблюдение стандартов лечения может приводить к ухудшению онкологических результатов лечения или увеличению риска побочных эффектов терапии, однако на практике это было оценено лишь в двух исследованиях. Так, в исследовании Raffenholtz et al. [6] из 35 пациентов с возвратом заболевания после первичного лечения у 23 было проведено корректное лечение и у 6 – недостаточное. Недостаточное лечение приводило к значительному снижению выживаемости до рецидива. В другом исследовании недостаточное лечение также было независимым предиктором возврата заболевания в мультивариантном анализе (отношение рисков – 3,36, $p<0,01$) [7].

Аналогичные исследования не проводились в условиях здравоохранения Республики Беларусь, поэтому в данной работе мы проанализировали онкологические

последствия проведения нестандартного лечения пациентов с герминогенным РЯ для разработки мер по улучшению качества лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены все пациенты, получившие лечение или консультативную помощь в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2010 по 2015 г. включительно по поводу герминогенных опухолей яичка. Из исследования исключены 6 пациентов с длительностью наблюдения менее 12 мес., 2 пациента со злокачественной трансформацией тератомы, 2 – с метастатическими билатеральными опухолями, 1 пациент с лечением, проведенным за пределами Республики Беларусь. Всего в исследование включено 253 пациента.

В зависимости от гистологической структуры опухоли и уровней опухолевых маркеров все случаи распределялись на две категории: чистая семинома (n=119) и несеминозный герминогенный рак (НСГР) (n=134). Медиана возраста пациентов составила 32 года, нижний и верхний квартили – 27 и 40 лет. Правая сторона была поражена у 143 (56,5%), левая – у 104 (41,1%), внегонадная опухоль – у 6 (2,4%) пациентов.

В табл. 1 представлена характеристика пациентов по стадиям и классификации TNM.

Из Белорусского канцер-регистра была взята информация о наблюдении за пациентами на конец 2020 г. Вычислялись показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей (ОВ) и скорректированной выживаемости. За выживаемость принимался интервал от орхиэктомии, биопсии опухоли либо начала химиотерапии при отсутствии гистологической верификации до смерти от любых причин (ОВ), смерти от рака (скорректированная выживаемость) либо факта прогрессирования или смерти (ВБП). Проведен моновариантный анализ ассоциации различных нарушений стандартов лечения, а также стандартных факторов прогноза с риском прогрессирования, смерти от рака или смерти от любых причин с использованием анализа пропорциональных рисков Кокса с вычислением показателя отношений рисков (ОР), их 95% доверительного интервала (ДИ) и статистической значимости (p). Кроме того, построены графики выживаемости по методу Каплана – Мейера с оценкой статистической значимости различий с использованием критериев log-rank и хи-квадрат. Для показателей выживаемости вычислены величины стандартной ошибки (SE). Далее был проведен мультивариантный анализ ассоциации значимых факторов

Таблица 1
Распределение пациентов по параметрам заболевания
Table 1
Distribution of patients according to disease parameters

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Категория Т*: pT0-yT0-yT2 / pT1 / pT2 / pT3-4	10 / 59 / 152 / 27	4,0 / 23,8 / 49,2 / 23,0
Категория cN: N0 / N1 / N2 / N3	118 / 24 / 59 / 52	46,6 / 9,5 / 23,3 / 20,6
Категория cM: M0 / M1a / M1b	183 / 58 / 12	72,3 / 22,9 / 4,8
Клиническая стадия: cI / cII / cIII	111 / 72 / 70	43,9 / 28,4 / 27,7

Примечание: * у 5 пациентов данные отсутствуют.

прогноза, выявленных при моновариантном анализе, с риском прогрессирования, смерти от рака или смерти от любых причин. Все значения p были двухсторонними, за статистически значимый уровень различий принималось $p < 0,05$. Статистические расчеты проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics for Windows (V.23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения стандартов лечения выявлены у 144 (56,9%) пациентов, у 42,9% (51 из 119) – с семиномой и 69,4% (93 из 134) – с НСГР ($p < 0,001$). По 1 нарушению выявлено у 101 (39,9%) пациента, по 2 – у 30 (11,9%), по 3 и более нарушений – у 13 (5,7%).

Большинство пациентов получили избыточное лечение – 105 (42%), что составляет 72% от нарушений стандартов лечения, из них избыточное количество циклов химиотерапии – у 72 (28% и 50% соответственно) пациентов. Недостаточное лечение получили 47 (19%) пациентов, это составляет 32% от числа нарушений стандартов лечения, из них у 27 (11%) пациентов – неудаление остаточных образований после химиотерапии > 1 см. Ненадлежащее лечение проведено 16 (6%) пациентам, в основном за счет нестандартных мошоночных хирургических интервенций. Количество нарушений стандартов лечения превышает число пациентов с нарушениями стандартов лечения, поскольку у ряда пациентов зафиксировано по несколько нарушений как одного, так и разных видов. Только избыточное лечение получили 84 (33,2%) пациента, только недостаточное – 26 (10,3%), только ненадлежащее – 11 (4,3%), сочетание нескольких видов нарушений – 23 (9,1%).

Медиана времени наблюдения за 253 пациентами, включенными в исследование, составила 81 мес. За это время прогрессирование заболевания зарегистрировано у 54 (21%) пациентов, 29 (11%) пациентов впоследствии умерли от рака, от других причин умерло 6 (2%) пациентов. Всего смерть от любых причин зарегистрирована в 35 (14%) случаях (табл. 2).

Показатели 5-летней ВБП, скорректированной и ОВ в общей группе пациентов составили 79,1% (SE 2,6%), 89,0% (SE 2,0%) и 87,9% (SE 2,1%) соответственно. Медианы выживаемости не достигнуты.

В качестве отдаленных результатов лечения нами были взяты ВБП и ОВ, имеющие большее число событий, чем скорректированная. Следует отметить, что ОВ, как было показано, практически не отличается от скорректированной (5-летняя – на 1,1%), а также в сочетании с ВБП достаточно полно отражает результаты лечения, особенно учитывая возраст пациентов исследуемой когорты (медиана – 32 года, нижний и верхний квартили – 27 и 40 лет).

Таблица 2
Отдаленные результаты лечения пациентов с РЯ
Table 2
Long-term treatment results for patients with TC (testicular cancer)

Показатель	Группа			P
	Все, абс. (%)	Семинома, абс. (%)	НСГР, абс. (%)	
Прогрессирование заболевания	54 (21)	15 (13)	39 (29)	0,002
Смерть от рака	29 (11)	7 (6)	22 (16)	0,015
Смерть не от рака	6 (2)	6 (5)	0	0,010

Таблица 3

Ассоциация отдаленных результатов лечения пациентов с РЯ с видами нарушений стандартов лечения

Table 3

Association of long-term treatment results for patients with TC with types of non-guideline concordant treatment

Показатель	Прогрессирование		Смерть от любых причин	
	ОР (95% ДИ ОР)	p	ОР (95% ДИ ОР)	p
Нарушение стандартов лечения / отсутствие нарушений	2,01 (1,12–3,61)	0,019	2,49 (1,16–5,31)	0,019
Недостаточное лечение / нет	4,05 (2,35–6,98)	<0,001	7,05 (3,54–14,1)	<0,001
Недостаточное количество циклов химиотерапии / нет	3,18 (1,55–6,51)	0,002	5,23 (2,35–11,6)	<0,001
Неудаление остаточных образований >1 см / нет	5,55 (3,11–9,89)	<0,001	8,52 (4,25–17,1)	<0,001

Для выявления ассоциации различных нарушений стандартов лечения с риском прогрессирования и смерти от любых причин был проведен моновариантный анализ пропорциональных рисков Кокса для всех видов нарушений стандартов лечения. В табл. 3 представлены виды нарушений стандартов, имеющие статистически значимую связь с отдаленными результатами лечения.

Как показано в табл. 3, статистически значимо ассоциированы с риском прогрессирования и риском смерти от любых причин следующие нарушения стандартов лечения: проведение недостаточного лечения, повышающее риск прогрессирования в 4 раза (<0,001), риск смерти в 7 раз (<0,001); недостаточное количество циклов химиотерапии, увеличивающее риск прогрессирования в 3,2 раза ($p=0,002$), риск смерти в 5,2 раза (<0,001); неудаление остаточных образований после химиотерапии >1 см, увеличивающее риск прогрессирования в 5,6 раза (<0,001), смерти – в 8,5 раза (<0,001). Это транслировалось в статистически значимое повышение риска прогрессирования при проведении любого нестандартного лечения в 2 раза ($p=0,019$), риска смерти от любых причин в 2,5 раза ($p=0,019$).

Для того чтобы определить, имеют ли нарушение стандартов лечения и/или отдельные его виды независимое влияние на отдаленные результаты, требуется включить эти показатели в мультивариантный анализ совместно с показателями заболевания, статистически значимо связанными с результатами лечения. В табл. 4 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа для показателей распространенности заболевания.

В результате проведения моновариантного анализа выявлена статистически значимая ассоциация с риском прогрессирования и смерти всех показателей распространенности заболевания. Взяв за основу клиническую стадию (UICC, 7-я редакция) и объединив пациентов со стадиями, не различающимися клинически и статистически значимо по риску прогрессирования и смерти от любых причин (I, II, IIb и IIc, IIIa, IIIb), а также по выживаемости (рис. 1), мы получили категории клинической стадии, имеющие существенные клинические и статистически значимые различия в отдаленных результатах лечения (табл. 5).



Таблица 4
Результаты моновариантного анализа ассоциации распространенности заболевания с риском прогрессирования и смерти от любых причин
Table 4
Univariate analysis results of association of disease burden with the risk of progression and death from any cause

Показатель	Прогрессирование		Смерть от любых причин	
	ОР (95% ДИ ОР)	p	ОР (95% ДИ ОР)	p
Категория T:		0,22		0,030
T1 / pT0-Tx-yT0-yT2	0,85 (0,43–1,68)	0,64	2,56 (0,76–8,66)	0,13
pT2 / pT0-Tx-yT0-yT2	1,45 (0,57–3,68)	0,44	5,51 (1,38–22,1)	0,016
pT3-4 / pT0-Tx-yT0-yT2	2,32 (0,75–7,21)	0,14	7,70 (1,55–38,2)	0,012
Категория cN:	–	0,004	–	<0,001
N1 / N0	0,93 (0,27–3,20)	0,91	0,76 (0,09–6,15)	0,79
N2 / N0	2,26 (1,13–4,51)	0,021	3,61 (1,40–9,32)	0,008
N3 / N0	3,16 (1,63–6,15)	0,001	6,02 (2,47–14,6)	<0,001
Категория cM:	–	<0,001	–	<0,001
M1a / M0	2,79 (1,56–5,00)	0,001	4,03 (1,89–8,58)	<0,001
M1b / M0	9,27 (4,16–20,6)	<0,001	20,0 (8,15–49,2)	<0,001
Прогностическая группа по IGCCCG:	–	<0,001	–	<0,001
хороший прогноз / M0	1,56 (0,77–3,17)	0,21	2,64 (0,90–7,72)	0,077
промежуточный / M0	2,16 (0,83–5,63)	0,11	5,58 (1,60–19,5)	0,007
плохой прогноз / M0	7,49 (3,39–16,6)	<0,001	22,2 (7,65–64,2)	<0,001
Клиническая стадия (UICC, 7-я редакция):	–	<0,001	–	<0,001
Ia-IIb/I	1,04 (0,40–2,71)	0,93	0,99 (0,19–5,13)	0,99
IIc-IIIa/I	2,16 (0,98–4,75)	0,057	4,49 (1,47–13,7)	0,008
IIIb/I	2,16 (0,83–5,62)	0,12	5,54 (1,59–19,3)	0,007
IIIc/I	7,48 (3,38–16,5)	<0,001	22,1 (7,63–64,0)	<0,001
Клиническая стадия:	–	<0,001	–	<0,001
IIc-IIIa-IIIb / I-IIa-IIb	5,51 (2,22–13,6)	<0,001	2,41 (1,28–4,56)	0,007
IIIc / I-IIa-IIb	23,4 (9,40–58,4)	<0,001	9,24 (4,76–17,9)	<0,001

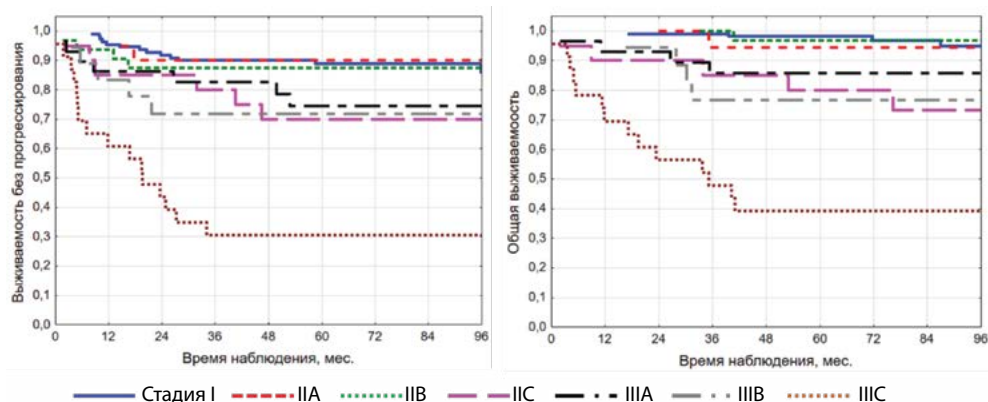


Рис. 1. Выживаемость пациентов с РЯ в зависимости от клинической стадии заболевания
Fig. 1. Survival of patients with TC depending on the clinical stage of the disease

Таблица 5

Результаты моновариантного анализа ассоциации укрупненной клинической стадии заболевания с риском прогрессирования и смерти от любых причин

Table 5

Univariate analysis results of association of aggregated clinical stage of disease with risk of progression and death from any cause

Показатель	Прогрессирование		Смерть от любых причин	
	ОР (95% ДИ ОР)	р	ОР (95% ДИ ОР)	р
Клиническая стадия:	–	<0,001	–	<0,001
IIc-IIIa-IIIb / I-IIa-IIb	5,51 (2,22–13,6)	<0,001	2,41 (1,28–4,56)	0,007
IIIc / I-IIa-IIb	23,4 (9,40–58,4)	<0,001	9,24 (4,76–17,9)	<0,001

Риск прогрессирования у пациентов с РЯ IIc-IIIa-IIIb стадий в 5,51 раза ($p < 0,001$) выше, чем при РЯ I-IIa-IIb стадий, риск смерти – в 2,41 раза ($p = 0,007$), для пациентов с РЯ IIIc стадии эти значения составляют 23,4 ($p < 0,001$) и 9,24 ($p < 0,001$) соответственно.

Моновариантный анализ для гистологического типа опухоли дал следующие результаты: риск прогрессирования заболевания статистически значимо выше для НСГР – в 2,58 (95% ДИ 1,42–4,68, $p = 0,002$) раза, чем для семиномы, ОР смерти от любых причин составило 1,64 (95% ДИ 1,64 (0,83–3,26), $p = 0,16$).

Далее был проведен мультивариантный анализ. Виды нарушений стандартов лечения, имеющие статистическую значимость при моновариантном анализе, были включены поочередно совместно с укрупненной клинической стадией и гистологической структурой опухоли. В табл. 6 отражены результаты мультивариантного анализа с включением показателя недостаточного лечения.

Из данных табл. 6 следует, что статистическую значимость сохраняют клиническая стадия (для риска прогрессирования и смерти $p < 0,001$) и проведение недостаточного лечения (для риска прогрессирования $p = 0,038$, для риска смерти $p = 0,008$).

В табл. 7 показаны результаты мультивариантного анализа с показателем недостаточного количества циклов химиотерапии.

Недостаточное количество циклов химиотерапии наряду с клинической стадией имело независимую взаимосвязь с риском неблагоприятного исхода заболевания: для риска прогрессирования со статистической значимостью $p = 0,011$, для риска смерти от любых причин $p = 0,001$.

Таблица 6

Результаты мультивариантного анализа ассоциации факторов прогноза, включающих показатель недостаточного лечения, с риском прогрессирования и смерти от любых причин

Table 6

Multivariate analysis results of association of prognostic factors, including the insufficient treatment, with risk of progression and death from any cause

Показатель	Прогрессирование		Смерть от любых причин	
	ОР (95% ДИ)	р	ОР (95% ДИ)	р
Гистологический тип: НСГР/семинома	0,44 (0,17–1,10)	0,077	1,40 (0,72–2,74)	0,32
Клиническая стадия:	–	<0,001	–	<0,001
IIc-IIIa-IIIb / I-IIa-IIb	4,18 (1,58–11,0)	0,004	1,66 (0,81–3,42)	0,17
IIIc / I-IIa-IIb	22,4 (6,87–73,0)	<0,001	5,36 (2,40–12,0)	<0,001
Недостаточное лечение: да/нет	2,88 (1,28–6,46)	0,010	2,10 (1,09–4,03)	0,027



Таблица 7

Результаты мультивариантного анализа ассоциации факторов прогноза, включающих показатель недостаточного количества курсов химиотерапии, с риском прогрессирования и смерти от любых причин

Table 7

Multivariate analysis results of association of prognostic factors, including the insufficient number of chemotherapy courses, with risk of progression and death from any cause

Показатель	Прогрессирование		Смерть от любых причин	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Гистологический тип: НСГР/семинома	1,53 (0,79–2,95)	0,21	0,51 (0,21–1,24)	0,14
Клиническая стадия: IIc-IIIa-IIIb / I-IIa-IIb IIIc / I-IIa-IIb	–	<0,001	–	<0,001
	1,78 (0,89–3,56)	0,10	2,41 (1,28–4,56)	0,005
	7,33 (3,53–15,2)	<0,001	9,24 (4,76–17,9)	<0,001
Недостаточное количество курсов химиотерапии: да/нет	2,78 (1,27–6,12)	0,011	4,60 (1,85–11,5)	0,001

Таблица 8

Результаты мультивариантного анализа ассоциации факторов прогноза, включающих показатель неудаления остаточных образований >1 см, с риском прогрессирования и смерти от любых причин

Table 8

Multivariate analysis results of association of prognostic factors, including the non-removal of residual tumor >1 cm, with risk of progression and death from any cause

Показатель	Прогрессирование		Смерть от любых причин	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Гистологический тип: НСГР/семинома	1,31 (0,65–2,61)	0,45	0,37 (0,14–1,02)	0,054
Клиническая стадия: IIc-IIIa-IIIb / I-IIa-IIb IIIc / I-IIa-IIb	–	<0,001	–	<0,001
	1,75 (0,86–3,53)	0,12	4,82 (1,87–12,4)	0,001
	5,33 (2,37–12,0)	<0,001	23,1 (7,05–75,5)	<0,001
Неудаление остаточных образований >1 см: да/нет	2,41 (1,19–4,89)	0,015	3,41 (1,37–8,47)	0,008

В табл. 8 показаны результаты мультивариантного анализа с показателем «неуда- ление остаточных образований после химиотерапии >1 см».

Неудаение остаточных опухолей (более 1 см) после химиотерапии, так же как и недостаточное количество циклов химиотерапии, имело независимую взаимосвязь с риском прогрессирования ($p=0,015$) и риском смерти ($p=0,008$). Статистическую значимость в мультивариантном анализе также показала клиническая стадия.

Таким образом, проведение недостаточного лечения, недостаточного количества курсов химиотерапии и неудаение остаточных после химиотерапии образований >1 см сохраняло статистически значимый риск прогрессирования и смерти от любых причин вне зависимости от степени распространенности и гистологического типа опухоли.

Из 253 пациентов, включенных в настоящее исследование, у 111 (43,9%) была диагностирована I клиническая стадия РЯ, у 72 (28,4%) – II стадия, у 70 (27,7%) – III ста- дия. Из 111 пациентов с РЯ I стадии ни одному пациенту не было проведено недоста- точного лечения, что вполне закономерно. При II и III стадиях недостаточное лечение

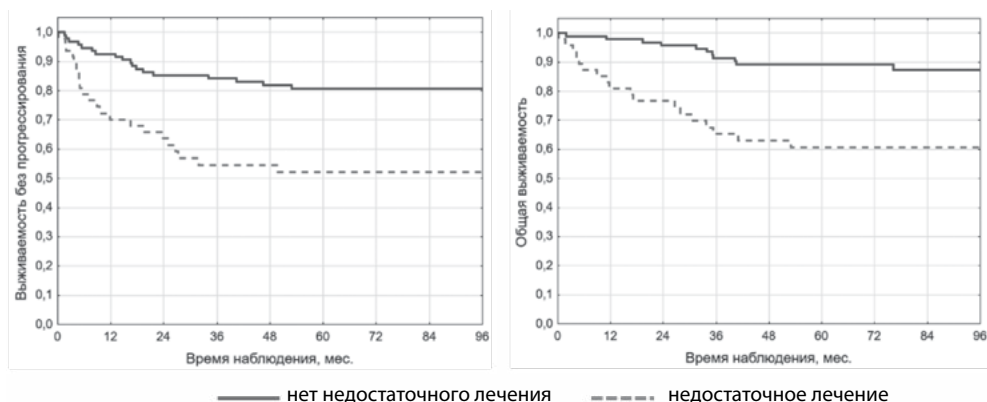


Рис. 2. Выживаемость пациентов с РЯ, получивших недостаточное лечение, в сравнительном аспекте
Fig. 2. Comparison of survival of patients with TC who received insufficient treatment or not

было проведено соответственно 11 (15,3%) и 36 (51,4%) пациентам. На рис. 2 показаны графики выживаемости 47 пациентов со II–III стадией, которым было проведено недостаточное лечение, в сравнении с остальными 95 пациентами указанных стадий.

Для пациентов с РЯ II–III стадий и недостаточным лечением 5-летняя ВБП составила 52,2% (SE 7,4%) против 80,8% (SE 4,1%) у пациентов с отсутствием указанного нарушения стандартов лечения ($p < 0,001$), 5-летняя ОВ 60,7% (SE 7,2%) против 89,2% (SE 3,2%) соответственно ($p < 0,001$).

На рис. 3 представлены графики выживаемости пациентов с РЯ II–III стадий, получивших недостаточное количество курсов химиотерапии, в сравнении с остальными пациентами с РЯ II–III стадий.

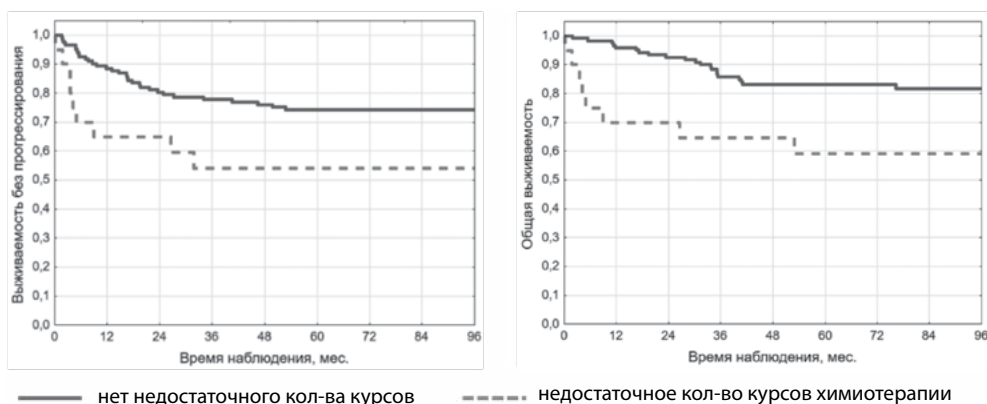


Рис. 3. Выживаемость пациентов с РЯ, получивших недостаточное количество курсов химиотерапии, в сравнительном аспекте
Fig. 3. Comparison of survival of patients with TC who received an insufficient number of chemotherapy courses or not

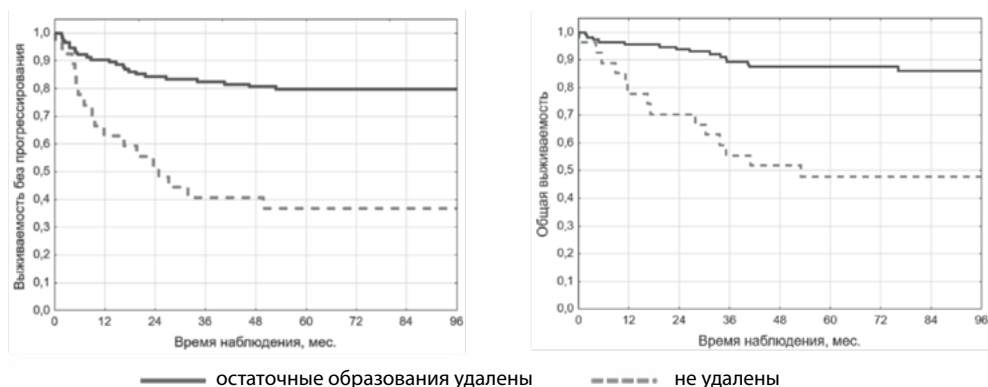


Рис. 4. Выживаемость пациентов, которым не были удалены остаточные образования >1 см после химиотерапии, в сравнительном аспекте
Fig. 4. Survival rate of patients who did not have residual formations >1 cm removed after chemotherapy, in a comparative aspect

Для пациентов с недостаточным количеством курсов химиотерапии 5-летняя ВБП и ОБ были клинически и статистически значимо ниже, чем у остальных пациентов, и составили соответственно 54,2% (SE 11,3%) против 74,2% (SE 4,0%) ($p=0,044$) и 59,2% (SE 11,1%) против 83,2% (SE 3,4%) ($p=0,012$).

На рис. 4 показаны графики выживаемости пациентов с РЯ II–III стадий, которым не была удалена остаточная опухоль (более 1 см) после химиотерапии, в сравнении с остальными пациентами с РЯ II–III стадий.

Выживаемость пациентов, которым не были удалены остаточные опухоли (более 1 см) после химиотерапии, была также существенно клинически и статистически значимо ниже, чем у пациентов с отсутствием данного вида нарушения стандартов лечения, 5-летняя ВБП составила 36,7% (SE 9,3%) против 79,7% (SE 3,8%) ($p<0,001$), 5-летняя ОБ – 47,9% (SE 9,7%) против 87,5% (SE 3,1%) ($p<0,001$).

Следовательно, недостаточное лечение, и в частности отдельные его виды, существенно влияют на выживаемость пациентов с герминогенными злокачественными новообразованиями яичка.

Необходимо подчеркнуть: несмотря на то, что избыточное лечение не приводит напрямую к снижению выживаемости, его проведение имеет очевидные негативные последствия. Так, например, избыточное количество курсов химиотерапии, отмеченное у 72 (28%) пациентов в настоящем исследовании, нарушает баланс «польза/вред», который необходимо соблюдать при лечении злокачественных новообразований любых локализаций и любой степени распространенности. Химиотерапия является токсичным методом лечения, и объем ее применения должен быть обусловлен тяжестью заболевания, что обосновано в многочисленных научных исследованиях и отражено в протоколах диагностики и лечения. Применение химиотерапии в избыточном объеме, безусловно, ухудшает качество жизни пациента и, кроме того, сопровождается неоправданными высокими финансовыми затратами.

Таким образом, для более точного соблюдения стандартов лечения РЯ и недопущения проведения избыточного, недостаточного и ненадлежащего лечения необходимо разработать систему мер контроля на каждом этапе диагностики и лечения указанной категории пациентов.

■ ВЫВОДЫ

1. Риск прогрессирования РЯ после проведения лечения в 5,6 раза (95% ДИ 3,1–9,9, $p < 0,001$) выше при неудалении остаточных образований после химиотерапии > 1 см, в 3,2 (95% ДИ 1,55–6,51, $p = 0,002$) раза выше при недостаточном количестве курсов химиотерапии, в 4,1 (2,4–7,0, $p < 0,001$) раза – при любом виде недостаточного лечения и в 2,0 (1,1–3,6, $p = 0,019$) раза – при нарушении стандартов лечения.
2. Риск смерти после проведения лечения пациентов с герминогенными опухолями яичка в 8,5 раза (95% ДИ 4,3–17,1, $p < 0,001$) выше при неудалении остаточных образований после химиотерапии > 1 см, в 5,2 (95% ДИ 2,4–11,6, $p < 0,001$) раза выше при недостаточном количестве курсов химиотерапии, в 7,1 (3,5–14,1, $p < 0,001$) раза – при любом виде недостаточного лечения и в 2,5 (1,2–5,3, $p = 0,019$) раза – при нарушении стандартов лечения.
3. При проведении недостаточного лечения пациентам с РЯ II–III стадий 5-летняя ВБП составила 52,2% (SE 7,4%) против 80,8% (SE 4,1%) у пациентов с отсутствием указанного нарушения стандартов лечения ($p < 0,001$), 5-летняя ОВ 60,7% (SE 7,2%) против 89,2% (SE 3,2%) соответственно ($p < 0,001$). Для пациентов с РЯ II–III стадий при недостаточном количестве курсов химиотерапии 5-летняя ВБП и ОВ составили соответственно 54,2% (SE 11,3%) против 74,2% (SE 4,0%) ($p = 0,044$) и 59,2% (SE 11,1%) против 83,2% (SE 3,4%) ($p = 0,012$). Пятилетняя ВБП пациентов, которым не были удалены остаточные опухоли (более 1 см) после химиотерапии, составила 36,7% (SE 9,3%) против 79,7% (SE 3,8%) ($p < 0,001$), 5-летняя ОВ – 47,9% (SE 9,7%) против 87,5% (SE 3,1%) ($p < 0,001$). Проведение избыточного лечения не приводит к статистически значимому ухудшению отдаленных результатов лечения, однако негативно влияет на качество жизни пациентов и сопровождается неоправданно высокими финансовыми затратами.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010–2019*. Minsk: RNPC OMR named after N.N. Alexandrov, 2020. 298 p.
2. Znaor A., Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E. Global patterns in testicular cancer incidence and mortality in 2020. *Int J Cancer*. 2022;151(5):692–698.
3. Cheng L., Albers P., Berney D.M. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):29.
4. Gilligan T., Lin D., Aggarwal R. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1529–1554.
5. Schrader M., Weissbach L., Hartmann M. Burden or relief: do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer? *Eur Urol*. 2010;57(5):867–72.
6. Paffenholz P., Heidegger J.M., Kuhr K. Non-Guideline-concordant Treatment of Testicular Cancer Is Associated With Reduced Relapse-free Survival. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;S1558-7673(17)30273-2.
7. Wymer K.M., Pearce S.M., Harris K.T. Adherence to National Comprehensive Cancer Network® Guidelines for Testicular Cancer. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 1):684–689.