

АЛЬТЕРНАТИВНА СХЕМА ЛІКУВАННЯ СЕМІНОМИ КАРБОПЛАТИНОМ, ЕТОПОЗИДОМ І БЛЕОМІЦИНОМ (СЕВ)

А.В. Сакало

ДУ «Інститут урології НАМН України»

Вступ. Герміногенні пухлини яєчка є високочутливими до хіміотерапії (ПХТ) на основі препаратів цисплатини. Нині стандартом лікування першої лінії хворих на семному та несеміномні пухлини у II–III клінічних стадіях є призначення 3 курсів РЕВ або 4 РЕ. Незважаючи на високу ефективність ПХТ на основі цисплатини, лікування пов'язано з гострою та відтермінованою токсичністю. З проявів гострої токсичності найчастіше відмічають гематологічну, нефро-, нейро- та ототоксичність, негативний вплив на фертильність та легеневу токсичність блеоміцину. З відтермінованих ускладнень відмічається підвищення ризику кардіоваскулярних захворювань та підвищення частоти вторинно індукованих пухлин у термін понад 10 років після лікування.

Карбоплатин – це аналог цисплатини з меншою токсичністю, при використанні схеми СЕВ (карбоплатин, етопозид, блеоміцин) замість РЕВ (цисплатин, етопозид, блеоміцин) у лікуванні несеміномних герміногенних пухлин (НГПЯ) відмічено погіршення результатів лікування [1–3]. У лікуванні семіноми I стадії використання одного курсу карбоплатину вважається стандартом, результати ад'ювантного лікування практично однакові при порівнянні з променевою терапією на заочеревинні метастази [4,5]. Опубліковані результати ефективності карбоплатину як монотерапії та в складі інших схем ПХТ в лікуванні семіноми в стадіях II–III. Загальна виживаність при монотерапії карбоплатином суттєво не відрізняється від результатів використання схем ВЕР та ЕР, проте відмічається вищий рівень прогресування [5–9].

Мета дослідження: визначення результатів лікування семіноми II–III стадій при використанні ПХТ за схемою СЕВ.

Матеріали та методи дослідження. Ретроспективно проаналізовано результати лікування 17 пацієнтів за схемою СЕВ, яка включала: карбоплатин у дозі АUC=5 (розрахунок дози проведено з врахуванням кліренсу креатиніну за допомогою формули Кальверта) в 1 день, ето-

позид 100 мг/м² в 1–5-й день та блеоміцин 30 мг на 2-й день лікування. Таким чином, при порівнянні зі схемою РЕВ у схемі СЕВ цисплатин замінено на карбоплатин та проведено зменшення сумарної дози блеоміцину з 90 мг до 30 мг. Лікування проводили з інтервалом 3 тижні між курсами, всього 4 курси. Для порівняння показників гострої токсичності в якості контрольної групи використані дані лікування 27 пацієнтів, які отримали лікування за схемою РЕВ 3–4 курси.

Пацієнтів обстежували в стандартному об'ємі з виконанням КТ ОЧП та ОГК та визначенням рівня пухлинних маркерів (проводили перед ОФЄ та в процесі моніторингу). Відповідь на ПХТ першої лінії (часткова або повна регресія, стабілізація, прогресування) встановлювали за даними КТ через 4 тижні після закінчення останнього курсу. Відповідь на ПХТ розцінювали як повну регресію при зникненні всіх клінічних, радіологічних (за даними КТ або ПЕТ-КТ) або серологічних ознак хвороби. Пацієнтів спостерігали наступним чином: протягом перших 3 років один раз на 3 місяці (з визначенням рівня маркерів, загальним оглядом та виконанням УЗД яєчка та заочеревинного простору, КТ проводили двічі на рік), від 3 до 5 років планове обстеження проводили з інтервалом в 6 місяців та після 5 років спостереження – один раз на рік, термін спостереження – 36 (6–72) місяців.

Вираженість гострої токсичності (переважно гематологічної III та IV ступенів) враховували з використанням Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE (version 4). Згідно з критеріями лейкоцитопенію III ступеня діагностували при загальній кількості лейкоцитів у межах 1,0–2,0/10⁹ л, IV ст. < 1,0/10⁹ л; тромбоцитопенію III ступеня діагностували при загальній кількості тромбоцитів у межах 25–50/10⁹ л, IV ступеня < 25 /10⁹ л та анемію III ступеня при рівні гемоглобіну в межах 40–50 mmol/л, IV ступеня < 40 mmol/л. З практичної точки зору важливо враховувати гематологічні ускладнення III та IV ступенів, оскільки

різкі порушення гематологічних показників у процесі ПХТ потребують активного додаткового лікування, відстрочки або припинення терапії та можуть бути небезпечними для життя.

Результати та їх обговорення. Характеристика пацієнтів (n=17): середній вік – 37 (29–42) років; в стадії II – 10 та в стадії III – 7 хворих; рівень ХГТ < 7 МО/л визначено у 5 та ХГТ > 7 МО/л – у 12 випадках; тривалість спостереження до 60 місяців – у 13 та більше 60 місяців – у 4 випадках. Результати лікування підсумовано в таблиці 1.

Повна регресія досягнута у 8 (47%) та часткова регресія – у 9 (52,9%) хворих. У 5 хворих з частковою регресією виявлена резидуальна пухлина (РП) заочеревинно розмірами більше 30 мм, з них ПЕТ-КТ виконано у 3 випадках (патологічне накопичення радіофармпрепарату діагностовано у 2 хворих. З них одному хворому додатково проведено опромінення РП та в одному – видалення РП (за даними морфологічного дослідження підтверджена наявність життєздатної пухлини). У інших 4 хворих з частковою регресією діагностовано РП до 30 мм, ці хворі спостерігаються без ознак прогресування (у 2 випадках відмічено зменшення розмірів РП протягом 2 років). Діагностовано 2 випадки прогресування: у одного хворого в стадії ІІВ через 5 місяців та у одного в стадії ІІС через 30 місяців після закінчення ПХТ. З приводу прогресування

в першому випадку пацієнт отримав в якості сальвадж-терапії 4 ТІР (паклітаксель, цисплатин, іфосфомід) з досягненням повної ремісії, у другому випадку через 6 місяців після сальвадж-терапії пацієнт помер від подальшої прогресії.

Таким чином, показники 3-річної загальної та безрецидивної виживаності після 4 курсів СЕВ складають 94,1% та 88,2% відповідно та суттєво не відрізняються від результатів ПХТ лікування в стадіях ІІА та ІІВ (за нашими даними 5-річна загальна та безрецидивна виживаність складає 97,8% та 89,4% відповідно).

Показники гематологічної токсичності ІІІ та ІV ступенів у процесі ПХТ за схемою 4 СЕВ підсумовані в таблиці 2.

Всього проведено 65 циклів ПХТ за схемою СЕВ у 17 хворих (3 хворих отримали 3 курси та 14 хворих – 4 курси). Важливо зазначити, що проявів гематологічної токсичності ІV ступеня при використанні схеми СЕВ не виявлено, фебрильна нейтропенія відмічена у 1 хворого.

Для порівняння частоти гематологічної токсичності при призначенні 3–4 циклів СЕВ та 3–4 РЕВ було використано дані лікування 15 хворих у стадіях ІІС–ІІІС та 12 хворих у стадіях ІІА та ІІВ (всього 27 пацієнтів). Схема РЕВ включала: цисплатин 20 мг/м² з 1-го по 5-й день, етопозид 100мг/м² з 1-го по 5-й день та блеоміцин 30 мг в 1, 8 та 15 дні. Розрахунок відсотка ускладнень проведений по відношен-

Таблиця 1

Результати лікування за схемою СЕВ (n=17)

Показники	Кількість хворих
Результати ПХТ за схемою СЕВ:	
повна регресія	8
часткова регресія	9
Опромінення в подальшому:	
проведено	1
не проведено	16
Прогресування:	
діагностовано	2
відсутнє	15
Померло від прогресування	1
Загальна виживаність	16

Таблиця 2

Гематологічна токсичність ІІІ та ІV ступенів у процесі ПХТ 4 циклами СЕВ

Прояви гематологічної токсичності	Ступінь токсичності	Кількість хворих (n=17)
Лейкоцитопенія	ІІІ	6 (35,3%)
Тромбоцитопенія	ІІІ	4 (23,5%)
Анемія	ІІІ	3 (17,6%)

ню до сумарної кількості курсів хіміотерапії. Схема 3 РЕВ призначена 12 хворим у стадіях ПА та ІВ (сумарно 36 циклів) та 9 хворим у стадіях ІІС–ІІІС (сумарно 27 циклів). За схемою 4 РЕВ проліковано 6 хворих у стадіях ІІС–ІІІС (сумарно 24 циклів); всього кількість циклів 3 та 4 РЕВ складає 87). Результати порівняння показників гематологічної токсичності ІІІ та ІV ступенів у процесі лікування 4 курсів СЕВ та 3–4 курсів РЕВ наведені в таблиці 3.

При порівнянні показників гематологічної токсичності ІІІ та ІV ступенів звертає увагу наявність гематологічної токсичності ІV ступеня при застосуванні 3–4 курсів РЕВ, так лейкоцитопенія та тромбоцитопенія ІV ступеня встановлена у 2,3% та 3,4% хворих відповідно, що призвело до негайного припинення лікування. Крім того, у групі хворих, що отримали 3–4 курси РЕВ відмічено один випадок смерті від ускладнень хіміотерапії (хворий помер від тромбоемболії легеневої артерії на 3-й день після закінчення другого курсу). Також значно більше хворих відмічали більшу вираженість задишки при використанні схеми РЕВ (що пов'язано зі збільшенням курсової дози блеоміцину з 30 до 60–90 мг). Інтенсивність нудоти та вираженість периферійних нейропатій, а також підвищення рівня креатиніну (як прояв нефротоксичності цисплатини) були більше виражені при використанні 3–4 циклів РЕВ. При подальшому спостереженні не встановлено випадків вторинно-індукованих пухлин.

Відомо, що більшість випадків захворювання на семіному відносяться до групи сприятливого прогнозу за класифікацією IGCCG, при цьому показники 5-річної безрецидивної та загальної виживаності складають 82% та 86% відповідно [10]. ПХТ на основі цисплатини асоціюється з різноманітними проявами гострої та відтермінованої токсичності, тому пошук нових комбінацій хіміопрепаратів є актуальним. Виходячи з цього, наш досвід застосування схеми СЕВ у лікуванні семіноми свідчить про нижчий рівень токсичності порівняно із загальноприйнятим лікуванням за схемами РЕВ та РЕ зі збереженням задовільних по-

казників виживаності. Зменшення токсичності після СЕВ пов'язане із вилученням цисплатини зі схеми лікування та зменшенням курсової дози блеоміцину до 30 мг (порівняно зі стандартною курсовою дозою 60–90 мг).

Спроби зменшення токсичності хіміотерапії на основі цисплатини проводились і раніше. Так, Hogwich A. et al. (2000) при використанні монотерапії карбоплатином (4–6 курсів) вдалося досягти показника 2-річної безрецидивної виживаності у хворих на семіному у стадіях ІІС–ІІІС на рівні 80% [8]. Монотерапія карбоплатином також може бути використана як сальвадж-лікування у хворих з прогресуванням з рівнем 2-річної безрецидивної виживаності 94% [11]. За даними Schmoll H. et al. (1993) при монотерапії карбоплатином у дозі 400 мг/м² (до 6 циклів з інтервалом 4 тижні) у лікуванні семіноми стадій ІІС–ІІІС при терміні спостереження 31 (18–67) місяць встановлено рівень безрецидивної та загальної виживаності 71% та 93% відповідно [12]. Проте, було встановлено вірогідне зменшення показника 2-річної безрецидивної виживаності при монотерапії карбоплатином при порівнянні з іншими схемами (РЕ та VIP). Отже, вірогідне зниження рівня загальної виживаності після монотерапії карбоплатином не доведено [13]. За даними рандомізованого дослідження Bosl G. et al. (1994) при порівнянні результатів лікування хворих на герміногенні пухлини яєчка із задовільним прогнозом за схемою СЕ (карбоплатин та етопозид) та за схемою РЕ (цисплатин, етопозид) загальна кількість незадовільних результатів (неповна ремісія та прогресування) в групі карбоплатини виявилась суттєво вищою (24% проти 13%, p=0,002), що також підтверджується даними інших дослідників [14, 15]. Таким чином, в більшості досліджень відмічено погіршення результатів після монотерапії карбоплатином та в комбінації з етопозидом у лікуванні дисемінованих форм семіноми.

Для зменшення токсичності лікування можуть бути використані схеми ПХТ без блеоміцину, дослідження показали задовільні ре-

Таблиця 3

Порівняння показників гематологічної токсичності ІІІ та ІV ступенів у процесі лікування 3 курсів СЕВ та 3–4 курсів РЕВ

Прояви гематологічної токсичності	Ступінь токсичності	Сумарна кількість циклів при використанні 3–4 СЕВ (n=65)	Сумарна кількість циклів при використанні 3–4 РЕВ (n=87)
Лейкоцитопенія	ІІІ / ІV	5 (7,7%) / 0	8 (9,2%) / 2 (2,3%)
Тромбоцитопенія	ІІІ / ІV	4 (6,2%) / 0	6 (6,9%) / 3 (3,4%)
Анемія	ІІІ / ІV	4 (6,2%) / 0	4 (4,6%) / 0

зультати режиму РЕ (цисплатин, етопозид), що дало змогу рекомендувати РЕ в групі задовільного прогнозу [16].

Наш досвід використання СЕВ свідчить про менший рівень гематологічної токсичності порівняно зі схемою РЕВ та практично однакові показники 3-річної загальної та безрецидивної виживаності в лікуванні семіноми II–III стадій. Ретроспективний характер дослідження, відносно нетривалий термін спостереження та відсутність рандомізації хворих за стадіями ускладнює інтерпретацію результатів, але, з нашої точки зору, отримані попередні результати використання СЕВ у лікуванні семіноми є обнадійливими з точки зору зменшення токсичності хіміотерапії.

Список літератури

1. Bajorin D.F. Randomized trial of etoposide and cisplatin vs. etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: A multi-institutional study / D.F. Bajorin, M.F. Sarosdy, D.G. Pfister [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – V. 11. – P. 598–606.
2. Horwich A. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A Multi-institutional Medical Research Council / A. Horwich, D.T. Sleijfer, S.D. Fossa [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – V. 15. – P. 1844–1852.
3. Bokemeyer C. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors / C. Bokemeyer, O. Kohrmann, J. Tischler [et al.] // *Ann. Oncol.* – 1996. – V. 7. – P. 1015–1021.
4. Powles T. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis / T. Powles, D. Robinson, J. Shamash [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008. – V. 19. – P. 443–447.
5. Oliver R.T. Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomized trial / R.T. Oliver, M.D. Mason, G.M. Mead [et al.] // *Lancet.* – 2005. – V. 366. – P. 293–300.
6. Horwich A. Simple nontoxic treatment of advanced metastatic seminoma with carboplatin / A. Horwich, D.P. Dearnaley, G.M. Duchesne [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – V. 7. – P. 1150–1156.
7. Schmoll H.J. Single-agent carboplatinum for advanced seminoma. A phase II study / H.J. Schmoll, A. Harstrick, C. Bokemeyer [et al.] // *Cancer.* – 1993. – V. 72. – P. 237–243.
8. Horwich A. A medical research council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. MRC Testicular Tumour Working Party / A. Horwich, R.T. Oliver, P.M. Wilkinson [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2000. – V. 83. – P. 1623–1629.
9. Bokemeyer C. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin based combination chemotherapy: A pooled analysis of two randomized trials / C. Bokemeyer, C. Kollmannsberger, S. Stenning [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2004. – V. 91. – P. 683–687.
10. 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. – V. 15. – P. 594–603.
11. Horwich A. Simple nontoxic treatment of advanced metastatic seminoma with carboplatin / A. Horwich, D.P. Dearnaley, G.M. Duchesne [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – V. 7. – P. 150–156.
12. Schmoll H.J. Single-agent carboplatinum for advanced seminoma. A phase II study / H.J. Schmoll, A. Harstrick, C. Bokemeyer [et al.] // *Cancer.* – 1993. – V. 72. – P. 237–243.
13. Bokemeyer C. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin based combination chemotherapy: A pooled analysis of two randomized trials / C. Bokemeyer, C. Kollmannsberger, S. Stenning [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2004. – V. 91. – P. 683–687.
14. Bosl G.J. Etoposide plus carboplatin or cisplatin in good-risk patients with germ cell tumors: A randomized comparison / G.J. Bosl, D.F. Bajorin // *Semin. Oncol.* – 1994. – V. 21. – P. 61–64.

Висновки.

1. Показники 3-річної загальної та безрецидивної виживаності після 4 курсів СЕВ у хворих на семіному яєчка II–III стадій складають 94,1% та 88,2% відповідно та суттєво не відрізняються від результатів ПХТ за схемами 4 РЕ та 3–4 РЕВ.

2. Хіміотерапія за схемою СЕВ характеризується меншим рівнем гематологічної токсичності порівняно зі схемою РЕВ.

3. Попередні результати використання схеми СЕВ свідчать, що в лікуванні семіноми хіміотерапія на основі карбоплатини може розглядатися як альтернатива схемам 3–4 РЕВ та 4 РЕ.

15. Tjulandin S.A. Cisplatin-etoposide and carboplatin-etoposide induction chemotherapy for good-risk patients with germ cell tumors / S.A. Tjulandin, A.M. Garin, A.A. Mescheryakov [et al.] // *Ann. Oncol.* – 1993. – V. 4. – P. 663–667.

16. Kondagunta G.V. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors / G.V. Kondagunta, J. Bacik, D. Bajorin [etal.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – V. 23. – P. 9290–9294.

Реферат

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ СЕМИНОМЫ КАРБАПЛАТИНОМ, ЭТОПОЗИДОМ И БЛЕОМИЦИНОМ (СЭВ)

А.В. Сакало

Герминогенные опухоли яичка высокочувствительные к полихимиотерапии (ПХТ). Стандартом лечения больных семиномой во II–III стадиях есть схемы 3 СЭВ или 4 РЭ. Лечение связано с острой и отсроченной токсичностью. Проанализированы результаты лечения 17 пациентов по схеме СЭВ (карбоплатин АUC = 5, этопозид 100 мг/м² в 1–5-й день и блеомицин 30 мг на 2-й день). 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость после 4 СЭВ составляет 94,1% и 88,2% соответственно, при меньшей токсичности, что связано с заменой цисплатина на карбоплатин и уменьшением дозы блеомицина до 30 мг.

Предварительные результаты использования схемы СЭВ в лечении семиномы II–III стадий может рассматриваться как альтернатива стандартным схемам ПХТ.

Ключевые слова: опухоли яичка, полихимиотерапия, лечение.

Адреса для листування

А.В. Сакало

E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

Summary

ALTERNATIVE TREATMENT SCHEME OF SEMINOMA FOR CARBOPLATIN, ETOPOSIDE AND BLEOMYCIN (CEB)

A.V. Sakalo

Testicular germ cell tumors are highly sensitive to the chemotherapy, the standard treatment for seminoma stages II–III is 3PEB/4PE, treatment is associated with acute and delayed toxicity. Results of treatment of 17 patients under the scheme CEB (carboplatin AUC=5, etoposide 100 mg/m² in 1–5 days and bleomycin 30 mg on day 2).

3 years OS and DFS after 4CEB is 94,1% and 88,2% respectively, with less toxicity (associated with cisplatin to carboplatin replacement and bleomycin dose reduction to 30 mg). Preliminary results of the treatment with scheme 4CEB seminoma stage II–III can be considered as an alternative to the standard scheme.

Keywords: testicular tumors, chemotherapy, treatment.