

ИСРАЕЛЯН ЭДГАР РУДИКОВИЧ

**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Румянцев Алексей Александрович

Официальные оппоненты:

Качанов Денис Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением клинической онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Носов Александр Константинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «16» апреля 2026 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Стандартом первой линии терапии герминогенных опухолей (ГО) является режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Согласно обновленным данным International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) на фоне классической химиотерапии (ХТ) пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с несеминомными ГО (НГО) равняется 96%, 89% и 67% для пациентов благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. Очевидно, что пациенты с неблагоприятным прогнозом нуждаются в разработке более эффективных режимов лечения.

Предпринято множество попыток улучшить результаты лечения в этой категории больных за счет применения новых комбинаций препаратов, интенсифицированных режимов и высокодозной ХТ, однако это не позволило существенно улучшить отдаленные результаты и привело лишь к повышению частоты осложнений. Соответственно, интенсификация терапии только на основе классификации IGCCCG не показала своей эффективности.

Замедленная скорость снижения опухолевых маркеров – альфа-фетопротеина (АФП) и бета-хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) – после первого курса терапии является дополнительным фактором плохого прогноза, отражающим сниженную чувствительность опухоли к ХТ и позволяющим выделить пациентов, которые могут выиграть от интенсификации или раннего изменения режима лечения. В исследовании III фазы GETUG13 (n=254) продемонстрирована эффективность интенсификации терапии при неблагоприятном прогнозе НГО у пациентов с замедленной скоростью снижения концентрации опухолевых маркеров. В соответствии с дизайном работы, после первого курса ХТ по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) пациенты рандомизированы в группу стандартного лечения (продолжение ХТ в режиме ВЕР до 4 курсов) или дозоинтенсивной ХТ (2 курса паклитаксел + ВЕР, оксалиплатин с последующим проведением 2 курсов по схеме цисплатин, ифосфамид (+месна), блеомицин). Экспериментальный режим позволил улучшить 3-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП), данный показатель составил 60% и 47% соответственно (отношение рисков (ОР) 0,65, p=0,037), без значимого увеличения ОВ (73% и 65%; ОР 0,78, p=0,34). Надо отметить, что экспериментальный режим оказался маловоспроизводимым в практике и не стал стандартом лечения за пределами Франции.

Комбинация Т1Р (паклитаксел, ифосфамид (+месна), цисплатин) является стандартом второй линии терапии ГО. Кроме того, прямое ее сравнение с режимом ВЕР в первой линии у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG показало их равную

эффективность (одногодичная ВВП в обеих группах 72%) и удовлетворительный профиль токсичности.

Основываясь на предположении о необходимости интенсификации ХТ у пациентов с замедленным снижением концентрации опухолевых маркеров, нами проведено одорукавное исследование II фазы по оценке эффективности режима Т1Р у пациентов с замедленной динамикой снижения АФП и/или бета-ХГЧ на фоне первого курса ХТ по схеме ВЕР.

Отдельная проблема лечения пациентов с НГО неблагоприятного прогноза – лечение больных с крайне высокими уровнями опухолевых маркеров и/или осложнениями опухолевого процесса (например, предсуществующее кровохарканье, сдавление опухолью магистральных сосудов, распад опухоли). Вследствие высокой чувствительности ГО к цитотоксической ХТ велики риски фатальных осложнений на фоне реализации эффекта лечения. Такие пациенты требуют особого подхода к терапии, наиболее перспективным вариантом может быть проведение «стабилизационных» курсов ХТ с целью редукции массы опухоли и создания условий для последующего интенсивного противоопухолевого лечения, но оптимальные варианты по настоящее время не разработаны.

Цель исследования

Улучшение эффективности и переносимости первой линии терапии у пациентов с распространенными НГО неблагоприятного прогноза по IGCCCG.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и токсичность режима Т1Р у пациентов с диссеминированными НГО неблагоприятного прогноза и неудовлетворительным снижением уровня маркеров после первого курса ХТ;
2. Оценить непосредственные и отдаленные результаты «стабилизационного» курса ХТ у пациентов с массивной радиологической и биохимической распространенностью, удовлетворяющих критериям сверхвысокого риска ранней смерти (СВРРС): уровень АФП ≥ 100000 нг/мл, бета-ХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл, наличие осложнений опухолевого процесса, неудовлетворительный соматический статус ввиду распространенности заболевания;
3. Провести внешнюю валидацию формулы, рассчитывающей неудовлетворительное снижение маркеров у пациентов с неблагоприятным прогнозом;
4. Разработать алгоритм оценки биохимической регрессии опухоли у пациентов, получивших «стабилизационный» курс ХТ.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на основании ретро- и проспективного клинического материала, в анализ включено 185 пациентов с НГО неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG, которым проводилось лекарственное и/или комбинированное лечение на базе ФГБУ «НМИЦ

онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава Российской Федерации за период с 2010 по 2024 годы. Для демонстрации влияния «стабилизационной» ХТ на частоту осложнений, непосредственные и отдаленные результаты нами принято решение также включить в анализ 45 больных сверхвысокого риска ранней смерти (СВРРС), получивших полнодозовый первый курс ХТ (подобный подход являлся стандартным до 2005 года). Сбор и обработка материала выполнялись в разработанной электронной базе с деперсонализированными данными пациентов с применением многопольных электронных таблиц Excel (Microsoft Office 16). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы MedCalc – version 23.0.5 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгия).

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации изучена эффективность и токсичность интенсифицированного подхода в лечении пациентов с распространенными НГО неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG и замедленным снижением опухолевых маркеров после первого курса ХТ в режиме ВЕР. Проведена оценка частоты возникновения жизнеугрожающих осложнений первого курса ХТ среди пациентов СВРРС, получивших «стабилизационный» и стандартный курс ХТ. Впервые на отечественной популяции пациентов НГО неблагоприятного прогноза определена прогностическая значимость логарифмической формулы, рассчитывающей кинетику опухолевых маркеров после первого курса стандартной ХТ в режиме ВЕР. Изучена биохимическая регрессия опухоли у пациентов, получивших «стабилизационный» курс ХТ.

Теоретическая и практическая значимость

В данной диссертационной работе проспективно оценена интенсификация терапии пациентам с НГО неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG на основании кинетики опухолевых маркеров после первого курса стандартной ХТ. Полученные нами результаты демонстрируют схожую эффективность режима ТП в первой линии терапии в сравнении с режимом ВЕР.

На российской популяции пациентов с НГО и СВРРС проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения, а также частоты жизнеугрожающих осложнений в зависимости от дозового режима первого курса – «стабилизационный» или стандартный.

Проанализированы различные факторы, способные оказать влияние на отдаленные результаты лечения пациентов неблагоприятного прогноза: дозовый режим первого курса, соматический статус, первичная локализация опухоли, метастатическое поражение ЦНС, наличие легочных, висцеральных нелегочных метастазов, принадлежность к группе СВРРС, уровень АФП >10000 нг/мл, бета-ХГЧ >50000 мМЕ/мл, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) >10

верхних границ нормы. В рамках многофакторного анализа выявлены факторы, ассоциированные с негативным прогнозом.

Прогностическая значимость формулы, рассчитывающей кинетику опухолевых маркеров, не показана на отечественной популяции пациентов с НГО неблагоприятного прогноза.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме, создана база данных, разработан дизайн исследования, проведена статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.1. Клиническая медицина, шифру научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Смена ХТ с ВЕР на ТПР при замедленном снижении концентрации опухолевых маркеров после 1го курса ХТ в режиме ВЕР не улучшила результаты лечения для данной подгруппы пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG. Однолетняя ВВП составила 57,1%, 1-летняя ОВ – 74,4%. Полученные результаты режима ТПР в первой линии не уступают историческому контролю.

2. Проведение первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме пациентам сверхвысокого риска ранней смерти ассоциировано со статистически значимым снижением риска развития жизнеугрожающих осложнений на 22% в сравнении с полнодозовым подходом. Различий в отдаленных результатах лечения между группами не отмечено.

3. Факторами, влияющими на ОВ при проведении первой линии ХТ в группе неблагоприятного прогноза по IGCCCG, явились метастатическое поражение ЦНС, нелегочные висцеральные метастазы, первичная медиастинальная локализация опухоли и инициальная дыхательная недостаточность.

4. Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа показаниями к проведению первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме для пациентов сверхвысокого риска ранней смерти явились инициальная дыхательная недостаточность (ОШ 16,5, $p=0,0001$) и активный инфекционный процесс (ОШ 4,57, $p=0,005$), для исходного кровотечения получены пограничные данные значимости (ОШ 2,47; $p=0,068$).

5. Прогностическая значимость формулы, рассчитывающей скорость снижения опухолевых маркеров, не продемонстрирована на отечественной популяции пациентов ввиду малой мощности. Трехлетняя ВБП в подгруппах удовлетворительного и замедленного снижений составила 70,5% и 53,5% (ОР 0,55, $p=0,094$), имеется тренд в сторону улучшения ОВ среди больных с удовлетворительной кинетикой (3-летняя ОВ – 89% и 63,3% (ОР 0,45, $p=0,064$)).

6. Оценка кинетики опухолевых маркеров после 2го курса ХТ в стандартных дозах показала свою прогностическую значимость как для ВБП ($p=0,0014$), так и ОВ ($p=0,0009$) только в подгруппе больных, получивших стандартный первый курс терапии.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу диагностики и комплексного лечения больных с НГО неблагоприятного прогноза, которые апробированы и внедрены в клиническую практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт о внедрении от 02.04.2025).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 18 апреля 2025 года на совместной научной конференции с участием отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения, отделения онкоурологии, отделения торакальной онкологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам проведенного исследования опубликованы 2 научные работы в рецензируемых журналах, входящих в утвержденный перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов кандидатских диссертаций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 21 рисунком. Список литературы представлен 122 источниками (7 – отечественными, 115 – зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на основании ретро- и проспективного клинического материала, в анализ включены 185 пациентов с НГО неблагоприятного прогноза по IGCCCG, которым проводилось лекарственное и/или комбинированное лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 года по 2024 год.

Критериями включения явились: возраст старше 18 лет с морфологически или клинически подтвержденным диагнозом НГО (при тяжелом состоянии больного, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, диагноз мог основываться на типичной клинической картине и высоком уровне АФП и/или бета-ХГЧ; пациенты, у которых в гистологическом заключении фигурировал диагноз "семинома", но наблюдался повышенный уровень АФП также относились к НГО); пациенты, удовлетворяющие критериям неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG 1997 года (уровень бета-ХГЧ ≥ 50000 мМЕ/мл и/или АФП ≥ 10000 нг/мл, и/или ЛДГ ≥ 10 ВГН, и/или наличие висцеральных нелегочных метастазов); статус по шкале ECOG 0-4; отсутствие синхронных злокачественных опухолей, за исключением НГО.

Дополнительно в работу включено 45 пациентов СВРРС, получивших первый курс ХТ в полных дозах, для последующей оценки риска возникновения жизнеугрожающих осложнений первого курса терапии и отдаленных результатов в сравнении со «стабилизационным» первым курсом лечения (Рисунок 1).

Режим EP в «стабилизационном» варианте*†	Режим VER в «стабилизационном» варианте*†
<ul style="list-style-type: none"> • День 1 – этопозид 100 мг/м², • День 2 – цисплатин 20 мг/м², • День 3 – этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м², • День 4 – этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м², • День 5 – первичная Г-КСФ профилактика до нормализации АЧН, • День 14 – начало следующего курса в стандартном режиме. 	<ul style="list-style-type: none"> • День 1 – этопозид 100 мг/м², • День 2 – цисплатин 20 мг/м², • День 3 – этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м², • День 4 – этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м², • День 5 – 8 – Г-КСФ профилактика, • День 10 – блеомицин 30 мг + этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м², • День 11 – этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м², • День 12 – блеомицин 30 мг, • День 14 – блеомицин 30 мг, • День 15 – первичная Г-КСФ профилактика до нормализации АЧН, • День 21 – начало следующего курса в стандартном режиме.
<p>* указанный вариант является примерным, решение о проведении каждого дня принимается индивидуально на основании соматического статуса пациента и осложнений опухолевого процесса † обязательно проведение гидратации (с осторожностью пациентам с отеком головного мозга, легких), профилактики синдрома лизиса опухоли, антикоагулянтной терапии (по показаниям)</p>	

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, АЧН – абсолютное число нейтрофилов

Рисунок 1 – Режим EP и VER в «стабилизационном» варианте

Определение кинетики опухолевых маркеров после первого курса ХТ в режиме ВЕР проводилось согласно логарифмической формуле The Institute Gustave Roussy (IGR), рассчитывающей время до нормализации онкомаркеров (Рисунок 2).

<p>$ВДНм = 3 a/b$, где $a = \log(M0) - \log(Mн)$; $b = \log(M0) - \log(M1)$;</p> <p>ВДНм – время до нормализации маркера; M0 – концентрация маркера до начала ХТ; Mн – нормальное значение маркера; M1 – концентрация маркера после 1го курса ХТ (18-21 день).</p> <p>Результат необходимо классифицировать в 4 категории:</p> <ul style="list-style-type: none"> • А – нормальная концентрация M0 и M1; • В – повышенная M0 и нормализованная M1; • С – повышенная M0 и $ВДНм < Tм$; • D – повышенная M0 и $ВДНм > Tм$. <p>Категории А и В расцениваются как удовлетворительное снижение, категории С и D – неудовлетворительное снижение.</p> <p>Пороговое значение ВДНм : $T_{АФП} \leq 9$ нед., $T_{\beta\text{-ХГЧ}} \leq 6$ нед.</p>

Рисунок 2 – Формула, по которой рассчитывается время до нормализации онкомаркеров

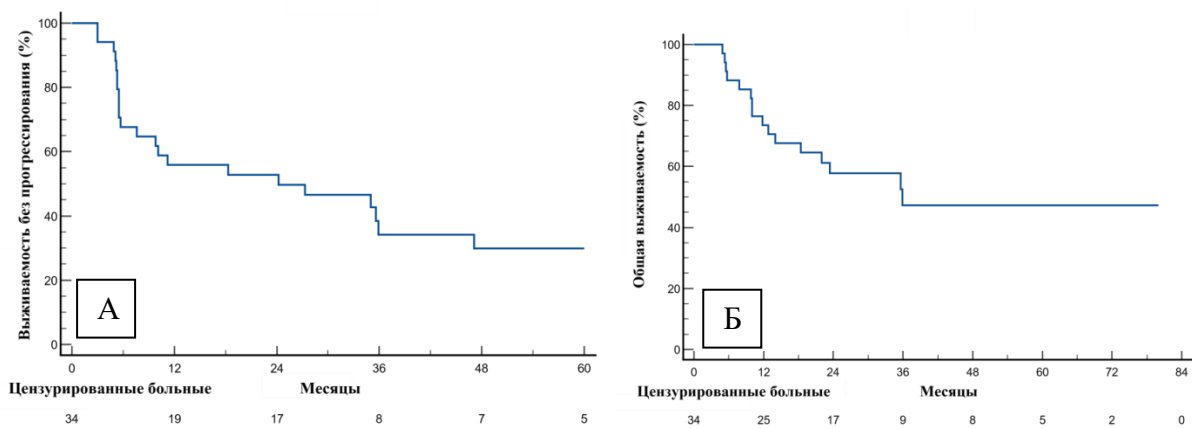
Стандартные процедуры обследования пациентов с распространенными ГО включали: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр; электрокардиография, по показаниям – эхокардиография; общий анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, по показаниям – контроль концентрации электролитов; определение концентрации опухолевых маркеров (АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ); компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием; магнитно-резонансную томографию головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии показаний (неврологическая симптоматика, уровень бета-ХГЧ ≥ 5000 мМЕ/мл и/или множественные метастазы в легких).

Результаты исследования

Эффективность режима ТПР при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным снижением концентрации опухолевых маркеров

С 2017 по 2023 годы в исследование было включено 34 пациента, медиана возраста составила 28 лет (диапазон, 18 – 46). У 22 (64,8%) пациентов первичная опухоль локализовалась в яичке, в забрюшинном пространстве и средостении – по 17,6% в каждой группе. Орхофуникулэктомия (ОФЭ) на первом этапе выполнена 17 пациентам (50%). У 19 (56%) пациентов на момент начала лечения выявлены нелегочные висцеральные метастазы, у 12 (35%) пациентов выявлены признаки СВРРС.

При медиане наблюдения 47,1 мес. (диапазон, 4,9 – 80 мес.) прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 21 (61,7%) пациента. Однолетняя ВБП составила 57,1% (Рисунок 3А), однолетняя ОВ – 74,4% (Рисунок 3Б).

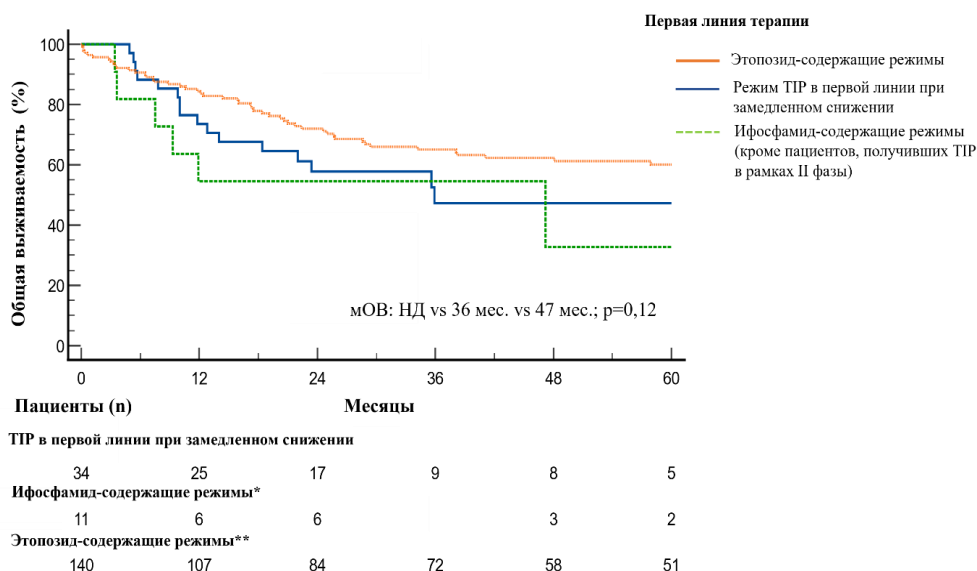


А - Выживаемость без прогрессирования

Б – Общая выживаемость

Рисунок 3 – Отдаленные результаты лечения пациентов с несеминомными герминогенными опухолями при смене режима на ТПР в связи с замедленной кинетикой опухолевых маркеров (n=34)

Медиана ВБП и ОВ составили 24 мес. (диапазон, 7,6 – 47,1 мес.) и 36 мес. (диапазон, 18,4 – 35,9 мес.) соответственно. В связи с невозможностью достижения первичной конечной точки принято решение о досрочном завершении набора пациентов в данное исследование в октябре 2023 года после обсуждения с независимым надзорным комитетом. Формальная эффективность режима ТПР при замедленном снижении соответствует историческим результатам применения других режимов ХТ в первой линии терапии вне зависимости от кинетики маркеров в данной группе пациентов согласно нашим данным (Рисунок 4).



НД – не достигнуто. * - VIP (PEI) отнесен к ифосфамид-содержащим режимам.
 ** - EP, BEP, ddBEP, T-BEP отнесены к этопозид-содержащим режимам.

Рисунок 4 – Этопозид- и ифосфамид-содержащие режимы в первой линии терапии диссеминированных несеминовыми герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза (n=185)

Полный ответ отмечен у 13 пациентов (38,4%), только после ХТ у 3 (8,8%) пациентов, у остальных 10 после последующего хирургического лечения. Частота благоприятного ответа (полный ответ + маркер-негативный неполный ответ) составила 55,8%. Шестнадцать (47%) пациентов подвергнуты хирургическому лечению после завершения первой линии. Наиболее часто выполнялась забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) (26,4%) и удаление опухоли средостения (14,7%). У 9 (26,4%) пациентов при гистологическом исследовании обнаружен некроз/фиброз, у 6 – тератома, у 4 – злокачественная жизнеспособная ткань (у одного пациента обнаружена соматическая трансформация тератомы в рабдомиосаркому).

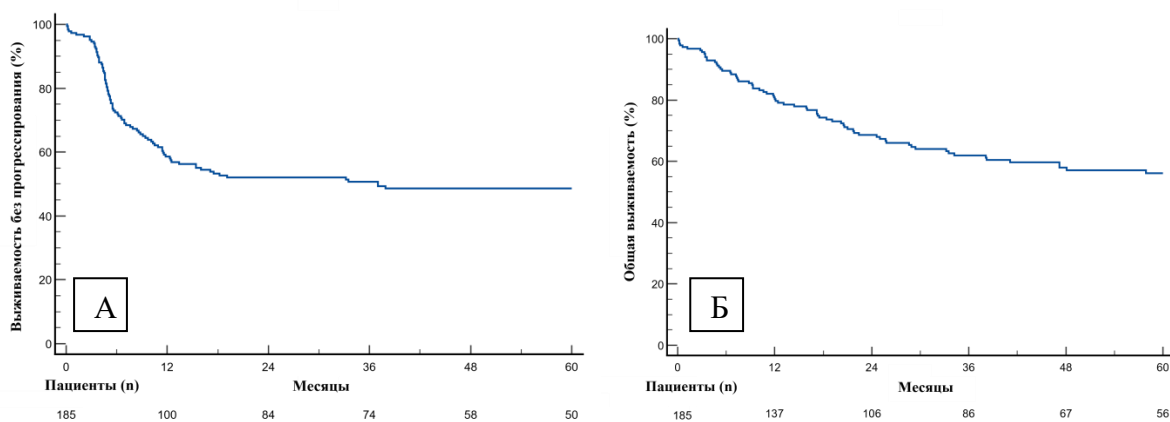
Преимущественно прогрессирование отмечалось в течение первого года после завершения ХТ (у 15 (71%) пациентов), платинорефрактерное течение (прогрессирование в течение ≤ 1 месяца от завершения ХТ либо в процессе терапии) – у 7 (20,5%) пациентов. Наиболее часто первой локализацией прогрессирования явилось поражение головного мозга (n=8 (38%)) и висцеральных органов (за исключением легких) (n=7 (33%)).

Медиана числа курсов ХТ составила 5 (диапазон, 3 – 5). Из 34 пациентов 23 (67,6%) получили весь запланированный объем лекарственной терапии (1 курс ВЕР + 4 курса Т1Р). В том числе, 10 (29,4%) пациентам проведено 3 курса в режиме Т1Р (последний курс отменен в связи с гематологической токсичностью 6 пациентам, рецидивирующим инфекционным процессом – 2 пациентам, прогрессированием заболевания – 2 пациентам).

Летальных исходов, связанных с лечением, не отмечено. Нежелательные явления 3-4 степени зарегистрированы у 20 (59%) пациентов: анемия – у 15 (44%), тромбоцитопения – у 11 (20,3%), фебрильная нейтропения (ФН) – у 15 (44%), инфекционное осложнение – у 3 (9%), синдром лизиса опухоли и тромбоэмболическое событие – по 2 (6%) пациента.

Оценка непосредственных и отдаленных результатов «стабилизационного» курса ХТ

Среди 185 пациентов, пролеченных за период с 2010 по 2024 годы, наиболее часто в первой линии проводилась терапия в режиме ВЕР (n=89 (48,1%)), 75 (40,5%) пациентов получали экспериментальные схемы лечения в рамках проспективных исследований II фаз (Т-ВЕР – 5,9%, dose-dense ВЕР – 16,2%, режим ТПР – 18,3%). Медиана наблюдения за всеми пациентами, включенными в анализ, составила 63,9 мес. (диапазон, 0,1 – 173,6 мес.). Одно- и двухлетняя ВБП для всей когорты неблагоприятного прогноза составила 58,6% и 52,3% соответственно, медиана ВБП – 37 мес. (диапазон, 12,5 – 157,9 мес.) (Рисунок 5А). Одно- и двухлетняя ОВ для этой же когорты равнялась 79,6% и 68,6% соответственно, медиана ОВ – не достигнута (Рисунок 5Б).



А – Выживаемость без прогрессирования

Б – Общая выживаемость

Рисунок 5 – Отдаленные результаты во всей когорте пациентов с диссеминированными несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза (n=185)

Пятьдесят восемь (31,3%) пациентов получили первый курс ХТ в «стабилизационном» режиме в связи со СВРРС. Для демонстрации влияния «стабилизационной» ХТ на частоту осложнений, непосредственные и отдаленные результаты нами принято решение также включить в анализ больных СВРРС, получивших полнодозовый первый курс ХТ (подобный подход являлся стандартным до 2005 года) преимущественно в режиме ВЕР и различных его

модификациях (у 40/45 (88%)). Суммарно в данный анализ включено 230 пациентов. К группе 1 отнесены пациенты СВРРС, получившие «стабилизационный» курс ХТ, к группе 2 – пациенты СВРРС, получившие полнодозовый первый курс ХТ, к группе 3 – больные стандартного риска, которым проведен полнодозовый первый курс ХТ. Характеристика пациентов подробно представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов групп сверхвысокого и стандартного риска в рамках неблагоприятного прогноза по IGCCCG

Показатель	Группа 1 СВРРС «Стабилизационный» первый курс ХТ (n=58)	Группа 2 СВРРС Полнодозовый первый курс ХТ (n=45)	Группа 3 Стандартный риск Полнодозовый первый курс ХТ (n=127)
Возраст, лет Медиана (диапазон)	30 (18 – 65)	25 (18 – 56)	29 (18 – 72)
Первичная опухоль Яичко Забрюшинное пространство Средостение	36 (62%) 10 (17,2%) 12 (20,8%)	37 (82,2%)* 3 (6,6%) 5 (11,2%)*	72 (56,7%) 15 (11,8%) 40 (31,5%)
Патоморфологический вариант** Семинома + АФП Эмбриональный рак Желточный мешок Хорионкарцинома Зрелая/незрелая тератома Опухоль смешанного строения	1 (1,72%) 13 (22,4%)† 14 (24,1%)† 24 (41,3%)**† 9 (15,5%) 14 (24,1%)†	0 3 (6,6%)** 2 (4,4%)** 2 (4,4%) 4 (8,8%) 24 (53%)*	2 (1,57%) 46 (36,2%) 39 (30,7%) 20 (15,7%) 18 (14,1%) 42 (33%)
Локализация метастазов[^] Забрюшинные лимфоузлы Лимфоузлы средостения Легкие Печень ЦНС Нелегочные висцеральные метастазы	42 (72,4%) 23 (39,6%)† 41 (70,6%)* 22 (37,9%) 10 (17,2%)* 27 (46,5%)	34 (75,5%) 7 (15,5%)** 33 (73,3%)* 21 (46,6%)* 5 (11,2%) 26 (57,7%)*	77 (60,6%) 56 (44%) 62 (48,8%) 33 (26%) 7 (5,5%) 49 (38,5%)
Число пораженных анатомических областей 1-2 3 ≥4	20 (34,4%)** 17 (29,3%) 21 (36,2%)**†	20 (44,4%)* 18 (40%) 7 (15,6%)	80 (62,9%) 34 (26,7%) 13 (10,4%)

Осложнения опухолевого процесса на момент начала терапии[^]			
Тромбоз	28 (48,2%)	21 (46,6%)	40 (22%)
ТЭЛА	2 (3,5%)	2 (4,4%)	3 (1,5%)
Кровотечение/ кровохарканье	12 (21%) [†]	26 (57,7%)**	11 (9,4%)
Инфекция	11 (18,9%)*	5 (11,1%)	9 (8,6%)
Дыхательная недостаточность	7 (12%)* [†]	22 (48,8%)**	2 (5,9%)
Общий соматический статус по шкале ECOG			
0-1	8 (13,7%)**	6 (13,3%)**	69 (54,3%)
2	19 (32,7%)	16 (35,5%)	55 (43,3%)
3-4	31 (53,6%)**	23 (51,1%)**	3 (2,4%)
Онкомаркеры до начала химиотерапии			
Бета-ХГЧ >50000, МЕ/мл	28 (48,2%)* [†]	32 (71,1%)**	32 (25,1%)
Медиана бета-ХГЧ, МЕ/мл (диапазон)	71028 (1 – 3019200)	605000 (0 – 35000000)	423 (0 – 1725600)
АФП >10000, нг/мл	15 (25,8%)	9 (20%)	41 (32,2%)
Медиана АФП, нг/мл (диапазон)	807 (1 – 198400)	644 (2 – 300000)	1429 (1 – 190000)

СВРРС – сверхвысокий риск ранней смерти. ECOG – шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group). ЦНС – центральная нервная система. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии. Бета-ХГЧ – бета-хорионический гонадотропин человека. АФП – альфа-фетопротеин. ЛДГ – лактатдегидрогеназа. ВГН – верхняя граница нормы. IGCCCG – Международная консенсусная группа по изучению герминогенных опухолей (International Germ Cell Cancer Collaborative Group).

[^] общее значение может быть больше 100%, так как у одного пациента могло быть более 1 зоны отдаленного метастазирования или осложнения опухолевого процесса.

* - $p < 0,05$ между группой без критериев СВРРС и группами сверхвысокого риска.

** - $p < 0,001$ между группой без критериев СВРРС и группами сверхвысокого риска.

[†] - $p < 0,05$ между группами сверхвысокого риска.

Оценка эффективности терапии в группах сверхвысокого и стандартного риска

Непосредственная эффективность лечения оценена во всей популяции. Полный ответ отмечен у 14 (24,1%), 11 (24,4%) и 45 (35,4%) пациентов в группах 1-3 после ХТ и последующего хирургического лечения соответственно. Маркер-негативный неполный ответ и маркер-позитивный неполный ответ статистически значимо между группами не различались. Частота благоприятных ответов составила 51,6%, 57,7% и 60,5% среди пациентов

вышеуказанных групп соответственно. Прогрессирование в процессе первой линии ХТ чаще отмечено в группах СВРРС (25,8%, 28,8% и 11,8%; $p < 0,005$).

По поводу сохраняющейся резидуальной опухоли после завершения ХТ 31 (53,4%), 14 (31,1%) и 69 (54,3%) больным в группах 1-3 выполнено ее удаление. Наиболее часто пациентам выполнялась ЗЛАЭ (в 32% случаев в группах 1 и 3; 24,4% в группе 2), удаление опухоли средостения – 5 (8,6%), 2 (4,4%) и 18 (14,1%), а также ОФЭ – в 9 (15,5%), 1 (2,2%) и 6 (4,7%) случаях в группах 1-3 соответственно. Наименьшая частота достижения некроза/фиброза по данным послеоперационного морфологического исследования отмечена в группе 2 в сравнении с группой 1 (35,7% vs 87%; $p < 0,0001$) и 3 (35,7% vs 69,5%: $p < 0,001$), жизнеспособная опухоль найдена в 4 (12,9%), 1 (7,1%) и 11 (15,9%) случаях в группах 1-3 соответственно.

Медиана наблюдения для групп 1-3 составила 39,7 мес. (диапазон, 0,1-157,9 мес.), 160 мес. (диапазон, 0,1-268,6 мес.) и 73,3 мес. (1,6-173,6 мес.) соответственно. Однолетняя ВБП для пациентов вышеуказанных групп составила 39,3%, 64,3% и 67,1%; трехлетняя ВБП – 35,2%, 50,5% и 57,7%; медиана ВБП – 8,8 мес., 62,3 мес. и не достигнута ($p < 0,0009$) соответственно (Рисунок 6). Однолетняя ОВ для изучаемых подходов равнялась 71,7%, 73,2% и 84,3%; трехлетняя ОВ – 44,5%, 50,5% и 76,0% соответственно; медиана ОВ – 25,7 мес., 62,3 мес. и не достигнута ($p = 0,0023$) (Рисунок 7).

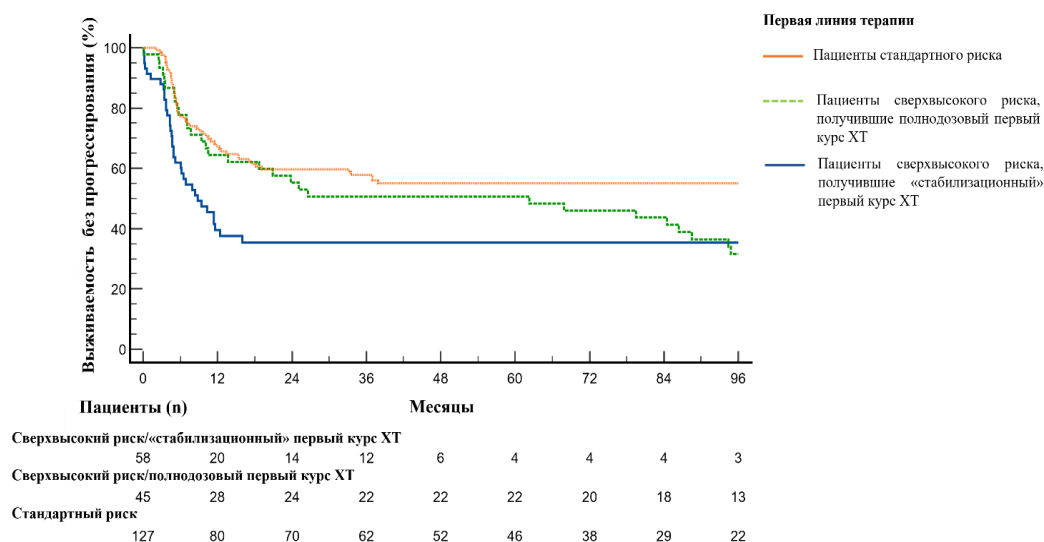


Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования для пациентов с несеминомными герминогенными опухолями групп сверхвысокого и стандартного риска

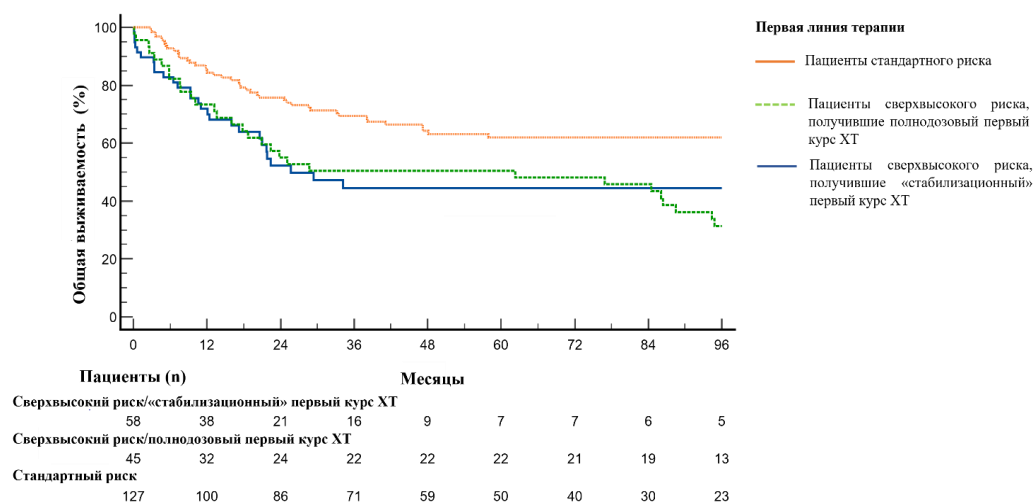


Рисунок 7 – Общая выживаемость для пациентов с несеминными герминогенными опухолями групп сверхвысокого и стандартного риска

Изучены факторы, влияющие на ОВ при проведении первой линии терапии. При многофакторном анализе ОВ сохранили свою значимость такие параметры, как метастатическое поражение ЦНС, нелегочные висцеральные метастазы, первичная локализация опухоли в средостении и ухудшение дыхательного статуса, также отмечен тренд в сторону худшей ОВ при исходно имеющемся кровотечении ($p=0,069$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Многофакторный анализ ОВ среди пациентов НГО неблагоприятного прогноза по IGCCCG

Параметр	ОВ					
	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value
Стандартный дозовый режим первого курса	0,62	0,40 - 0,97	0,0381	0,83	0,48 - 1,46	0,53
ECOG 1-2 vs 3-4	0,54	0,36 - 0,80	0,0026	0,84	0,50 - 1,41	0,53
Первичная локализация опухоли в средостении	1,56	1,03 - 2,36	0,0352	2,2	1,31 - 3,69	0,003
Метастазы в ЦНС	3,28	1,88 - 5,72	<0,0001	2,25	1,12 - 4,53	0,02
АФП >100000 нг/мл	3,18	1,68 - 6,03	0,0004	1,55	0,73 - 3,28	0,24
Бета-ХГЧ >200000 мМЕ/мл	1,15	0,77 - 1,71	0,48	-	-	-
Нелегочные висцеральные метастазы	1,58	1,08 - 2,32	0,0171	1,76	1,12 - 2,76	0,013

Сверхвысокий риск ранней смерти	1,25	0,85 - 1,83	0,25	-	-	-
Инициальная дыхательная недостаточность	1,67	1,07 - 2,59	0,024	0,69	0,35 - 1,36	0,29
Инициальное кровотечение	1,85	1,23 - 2,78	0,003	1,73	0,95 - 3,14	0,069
Кровотечение после первого курса ХТ	3,83	2,32 - 6,49	<0,0001	1,27	0,60 - 2,72	0,52
Ухудшение дыхательного статуса после первого курса ХТ	8,47	4,22 – 17,03	<0,0001	5,93	2,38 - 14,73	<0,0001

ЕСОГ – шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group). ЦНС – центральная нервная система. Бета-ХГЧ – бета-хорионический гонадотропин человека. АФП – альфа-фетопроtein. ЛДГ – лактатдегидрогеназа. ВГН – верхняя граница норм

Безусловно, к полученным результатам стоит относиться с осторожностью. Несмотря на тот факт, что пациенты в группе «стабилизационной» ХТ имеют крайне негативные прогностические признаки: множественное поражение висцеральных органов с их дисфункцией (дыхательная, печеночная, почечная недостаточность), низкий соматический статус, более высокий инициальный уровень онкомаркеров – примерно у 40% пациентов возможно добиться полного излечения. Проведение первого курса ХТ в стандартных дозах пациентам СВРРС ассоциировано с большим риском осложнений (кровотечение, инфекционные осложнения, усугубление имеющейся дыхательной недостаточности), что должно учитываться перед принятием решения о дозовом подходе.

Осложнения первого курса терапии в группах сверхвысокого и стандартного риска

Для анализа переносимости первого курса ХТ пациентов с диссеминированными НГО были выбраны такие жизнеугрожающие осложнения, как ФН, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), кровотечение (в том числе кровохарканье), инфекционные осложнения и ухудшение дыхательного статуса.

Проведение ХТ пациентам СВРРС в «стабилизационном» режиме позволило сократить частоту вышеуказанных осложнений в сравнении с полнодозовым подходом на 22% (53,4% vs 75,5%, $p=0,035$), что оказалось статистически значимо. Частота развития ФН наблюдалась чаще в группе 2, чем в группе 3 (40% и 28,5%, $p<0,05$), различий с группой 1 не отмечено. Кровотечение и инфекционные осложнения превалировали в группах СВРРС по сравнению со

стандартным риском, при этом в группе 2 последнее осложнение отмечалось в 2 раза чаще, чем в группе 1 (53% и 25,8%, $p<0,05$). У трети пациентов в группе 2 отмечено ухудшение дыхательного статуса, что значимо выше, чем в группах 1 и 3 (33,3%, 5,1%, и 0,8%, $p<0,05$). Смерть в процессе первого курса в связи с неконтролируемым течением осложнений ХТ зафиксирована у 5 пациентов в группе 1, у 2 – в группе 2 и не отмечена у пациентов в группе 3 (Таблица 3).

Таблица 3 – Жизнеугрожающие осложнения, развившиеся в процессе первого курса химиотерапии в группах сверхвысокого и стандартного риска

	Группа 1 СВРПС «Стабилизацион- ный» первый курс ХТ (n=58)	Группа 2 СВРПС Полнодозовый первый курс ХТ (n=45)	Группа 3 Стандартный риск Полнодозовый первый курс ХТ (n=127)
Все осложнения	31 (53,4%)**†	34 (75,5%)**	31 (24%)
Фебрильная нейтропения [^]	14 (30%)	18 (40%)*	27 (28,5%)
ТЭЛА ^{^^}	3 (5,1%)*	1 (2,2%)	0
Кровотечение	14 (24,1%)**	7 (15,5%)*	4 (3,1%)
Инфекционные осложнения	15 (25,8%)**†	24 (53%)**	7 (5,5%)
Ухудшение дыхательного статуса	3 (5,1%)†	15 (33,3%)**	1 (0,8%)
Смерть в процессе первого курса	5 (8,6%)**	2 (4,4%)*	0

[^] - Г-КСФ профилактика проводилась всем пациентам в группе СВР и «стабилизационной» ХТ, 18% в группе СВР и полнодозовой ХТ, по показаниям в группе стандартного риска.

^{^^} - всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия в профилактических или лечебных дозах при отсутствии противопоказаний.

* - $p<0,05$ между группами сверхвысокого и стандартного риска.

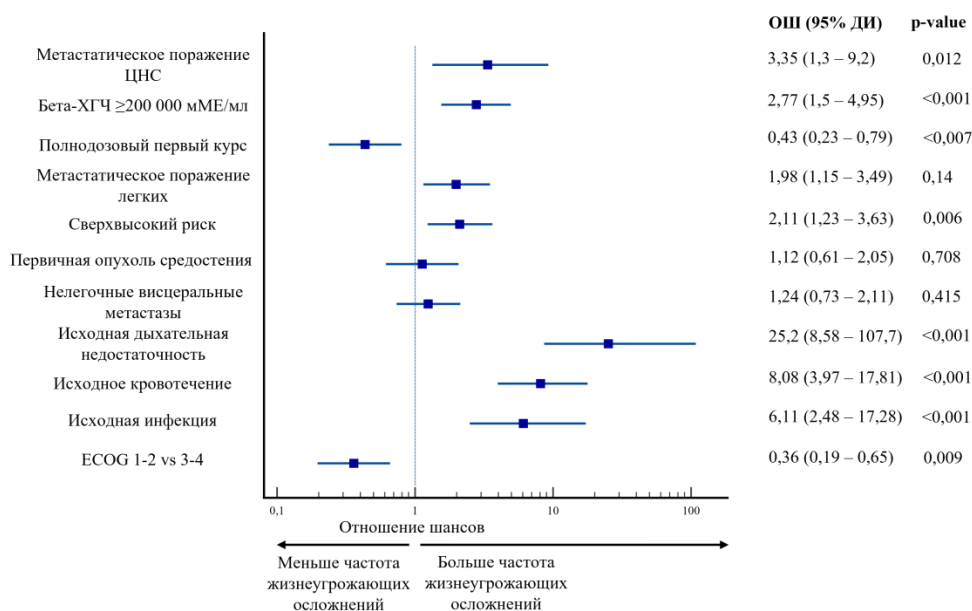
** - $p<0,001$ между группами сверхвысокого и стандартного риска.

† - $p<0,05$ между группами сверхвысокого риска.

Определение показаний к проведению первого курса в «стабилизационном» режиме

С целью определения показаний к проведению первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме нами был оценен риск развития жизнеугрожающих осложнений после первого курса ХТ на основании логистического регрессионного анализа. При однофакторном анализе свою

значимость продемонстрировали такие показатели, как метастатическое поражение ЦНС, уровень бета-ХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл, проведение первого курса ХТ в полных дозах, СВРРС, исходные дыхательная недостаточность, кровотечение, инфекционные осложнения и статус по шкале ECOG (1-2 vs 3-4) (Рисунок 8).



ОШ – отношение шансов. ДИ – доверительный интервал. ЦНС – центральная нервная система. Бета-ХГЧ – бета-хорионический гонадотропин человека. ECOG – шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group).

Рисунок 8 – Логистический регрессионный анализ по оценке влияния различных факторов на частоту развития жизнеугрожающих осложнений после первого курса химиотерапии пациентов с несеминомными герминогенными опухолями

При проведении многофакторного регрессионного анализа сохранили свою значимость полнодозовый первый курс ХТ, исходные дыхательная недостаточность и инфекционные осложнения, отмечен тренд в сторону значимости для кровотечения до начала ХТ (Таблица 4).

Таблица 4 – Многофакторный регрессионный анализ по оценке влияния различных факторов на частоту развития жизнеугрожающих осложнений после первого курса химиотерапии

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	P-value
Метастатическое поражение ЦНС	1,74 (0,50-5,92)	0,36
Бета-ХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл	1,01 (0,31-2,93)	0,976
Полнодозовый первый курс ХТ	0,37 (0,15-0,83)	0,020
Сверхвысокий риск ранней смерти	0,81 (0,30-2,18)	0,67

Продолжение таблицы 4

Исходная дыхательная недостаточность	16,5 (4,79-109,4)	0,0001
Исходное кровотечение	2,47 (0,91-6,6)	0,068
Исходные инфекционные осложнения	4,57 (1,58-13,9)	0,005
Статус по шкале ECOG (1-2 vs 3-4)	1,14 (0,48-3,14)	0,77

ДИ – доверительный интервал. ЦНС – центральная нервная система. Бета-ХГЧ – бета-хорионический гонадотропин человека. ECOG – шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group).

Внешняя валидация формулы, рассчитывающей кинетику опухолевых маркеров

Из 230 пациентов с неблагоприятным прогнозом в данную часть работы включено 130 больных с известными данными о концентрации опухолевых маркеров перед первым и вторым курсами ХТ для оценки их кинетики. Причинами исключения из данного анализа явились смерть пациентов в процессе первого курса, нестандартный режим первого курса ХТ для группы неблагоприятного прогноза и отсутствие информации о концентрации маркеров перед вторым курсом (Рисунок 9).

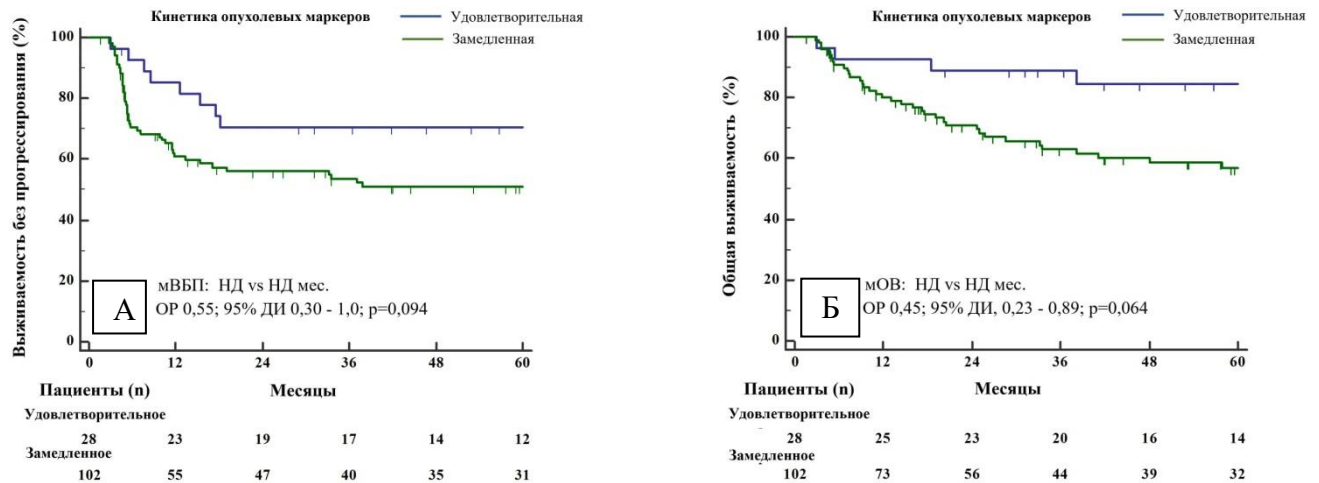


Рисунок 9 – Отбор пациентов с несеминовыми герминогенными опухолями для валидации прогностической значимости кинетики опухолевых маркеров

Принимая во внимание не меньшую эффективность режимов T-BEP, ddBEP и ифосфамид-содержащих комбинаций в сравнении со стандартным BEP, принято решение о включении пациентов, получивших данные схемы в анализ. Первый курс в различных модификациях режима BEP получили 129 пациентов (99,2%). Удовлетворительное снижение отмечено у 28 (21,5%) больных. В группе замедленного снижения статистически чаще

пациенты соответствовали критериям СВРРС ($p=0,008$), чаще проводился первый курс в «стабилизационном» режиме ($p=0,017$).

При медиане наблюдения 63,9 мес. (диапазон, 1,6 – 173,6 мес.) медианы ВБП и ОВ не достигнуты, показатели 3-летней ВБП составили 70,5% и 53,5% (ОР 0,55; $p=0,094$) в группах удовлетворительного и замедленного снижений, соответственно (Рисунок 10А). Имеется тренд в сторону улучшения ОВ в группе пациентов с удовлетворительной кинетикой (3-летняя ОВ – 89% и 63,3% (ОР 0,45; $p=0,064$)) (Рисунок 10Б).



А – Выживаемость без прогрессирования

Б – Общая выживаемость

Рисунок 10 – Отдаленные результаты лечения пациентов с несеминомными герминогенными опухолями в зависимости от кинетики маркеров ($n=130$)

Алгоритм оценки биохимической регрессии опухоли у пациентов, получивших «стабилизационный» курс ХТ

В вышеуказанном пункте не продемонстрирована прогностическая значимость кинетики маркеров после 1го курса ХТ, возможно, ввиду малой мощности. Группа «стабилизационной» ХТ в нашей базе данных представлена режимами ВЕРс ($n=20$) и ЕРс ($n=38$), между которыми не отмечено различий ни в ВБП ($p=0,67$), ни в ОВ ($p=0,85$), ни в частоте жизнеугрожающих осложнений. Пациентам, которым проведен 1й курс в режиме ЕРс, расчет кинетики маркеров затруднителен ввиду редукции доз препаратов и отсутствия блеомицина. В группе ВЕРс несмотря на итоговое достижение целевых кумулятивных доз препаратов у 95% пациентов отмечено замедленное снижение онкомаркеров. Для оценки биологической чувствительности опухоли к лечению необходимо проведение полноценного курса терапии. В связи с этим нами принято решение провести дополнительный анализ и оценить значимость снижения онкомаркеров после 2го курса ХТ в стандартном дозовом режиме по формуле IGR. В зависимости от варианта проведения первого курса пациенты разделены на группы

«стабилизационного» и стандартного подходов. Детальнее отбор пациентов указан на рисунке 11.

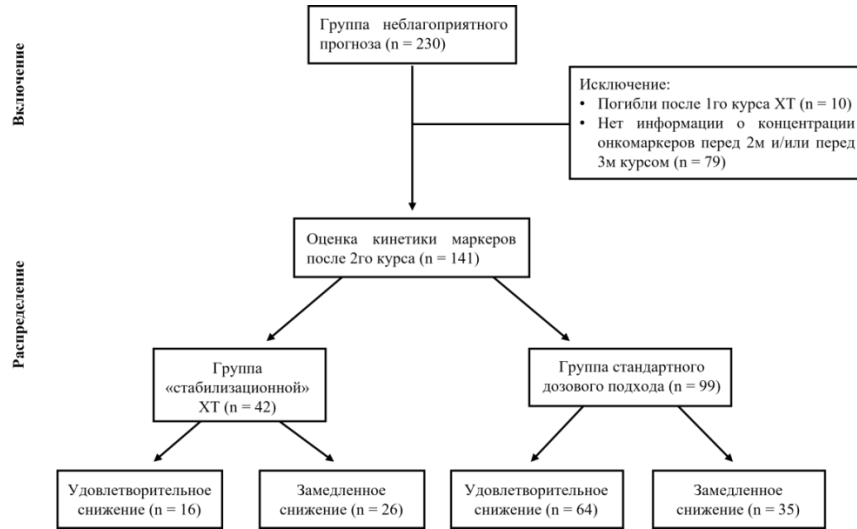


Рисунок 11 – Отбор пациентов с несеминомными герминогенными опухолями для оценки биохимической регрессии опухоли у пациентов в зависимости от дозового режима первого курса

В анализ включен 141 пациент (42 из группы «стабилизации» и 99 из группы стандартного подхода). Медиана наблюдения составила 63,5 мес. (диапазон, 1,6 – 173,6 мес.). Медиана ВВП в группе «стабилизации» не достигнута при удовлетворительном снижении и составила 8,8 мес. при замедленной кинетике (ОР 0,56; $p=0,17$). Медиана ВВП при стандартном подходе не достигнута при удовлетворительном снижении и составила 15,3 мес. при замедленной кинетике (ОР 0,38; $p=0,0014$). Медиана ОВ не достигнута вне зависимости от темпов снижения ($p=0,76$) в группе «стабилизационного» подхода, в группе стандартной терапии также не достигнута при удовлетворительной кинетике и составила 38 мес. при замедленной (ОР 0,33; $p=0,0009$). Таким образом, оптимальный алгоритм в определении «биохимической» регрессии для пациентов, получивших «стабилизационный» первый курс до сих пор не определен.

ВЫВОДЫ

1. Смена ХТ с ВЕР на ТПР при замедленном снижении концентрации опухолевых маркеров после 1го курса ХТ в режиме ВЕР не улучшила результаты лечения для данной подгруппы пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG. Однолетняя ВВП составила 57,1%, 1-летняя ОВ – 74,4%. Полученные результаты режима ТПР в первой линии не уступают историческому контролю.

2. Проведение первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме пациентам сверхвысокого риска ранней смерти ассоциировано со статистически значимым снижением риска развития жизнеугрожающих осложнений на 22% в сравнении с полнодозовым подходом. Различий в отдаленных результатах лечения между группами не отмечено.

3. Факторами, влияющими на ОВ при проведении первой линии ХТ в группе неблагоприятного прогноза по IGCCCG, явились метастатическое поражение ЦНС, нелегочные висцеральные метастазы, первичная медиастинальная локализация опухоли и инициальная дыхательная недостаточность.

4. Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа показаниями к проведению первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме для пациентов сверхвысокого риска ранней смерти явились инициальная дыхательная недостаточность (ОШ 16,5, $p=0,0001$) и активный инфекционный процесс (ОШ 4,57, $p=0,005$), для исходного кровотечения получены пограничные данные значимости (ОШ 2,47; $p=0,068$).

5. Прогностическая значимость формулы, рассчитывающей скорость снижения опухолевых маркеров, не продемонстрирована на отечественной популяции пациентов ввиду малой мощности. Трехлетняя ВБП в подгруппах удовлетворительного и замедленного снижений составила 70,5% и 53,5% (ОР 0,55, $p=0,094$), имеется тренд в сторону улучшения ОВ среди больных с удовлетворительной кинетикой (3-летняя ОВ – 89% и 63,3% (ОР 0,45, $p=0,064$)).

6. Оценка кинетики опухолевых маркеров после 2го курса ХТ в стандартных дозах показала свою прогностическую значимость как для ВБП ($p=0,0014$), так и ОВ ($p=0,0009$) только в подгруппе больных, получивших стандартный первый курс терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Смена режима лекарственной терапии первой линии с ВЕР на ТПР не должна проводиться пациентам с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза на основании замедленной кинетики маркеров после первого курса ХТ.

2. Пациентам сверхвысокого риска ранней смерти следует проводить первый курс ХТ в «стабилизационном» режиме ввиду снижения частоты развития жизнеугрожающих осложнений на 22% в сравнении с полнодозовым подходом, что позволяет более безопасно начать лекарственную терапию.

3. Проведение «стабилизационного» первого курса терапии возможно как в режимах ВЕРс, так и ЕРс, демонстрирующих схожие показатели выживаемости и токсичности.

4. Показаниями к проведению первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме пациентам сверхвысокого риска ранней смерти явились инициальная дыхательная недостаточность и активный инфекционный процесс.

5. На российской популяции пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза не показана прогностическая значимость оценки кинетики маркеров после первого курса ХТ.

6. Нами продемонстрирована прогностическая значимость оценки кинетики маркеров после второго курса ХТ в подгруппе пациентов, получивших стандартный первый курс. Тем не менее расчет темпов снижения в данной временной точке требует дальнейшего изучения и валидации для определения ее истинной прогностической значимости.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

НГО неблагоприятного прогноза являются крайне редкими злокачественными новообразованиями, а также чрезвычайно гетерогенными по клинико-морфологическим характеристикам. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- определение наиболее эффективного режима эскалации ХТ при замедленной кинетике маркеров после первого курса лечения в рамках проспективного исследования;
- поиск алгоритма расчета кинетики маркеров после первого курса ХТ у пациентов СВРРС, получивших «стабилизационный» первый курс лечения;
- изучение прогностической значимости кинетики циркулирующей микроРибонуклеиновой кислоты в крови после первого курса ХТ у пациентов неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного и промежуточного прогноза с неудовлетворительным снижением уровня онкомаркеров: исследование II фазы / **Э.Р. Израелян**, А.А. Трякин, А.А. Румянцев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 11-20.

2. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) в индукционном лечении при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным снижением концентрации онкомаркеров: финальные результаты / **Э.Р. Израелян**, А.А. Трякин, А.А. Румянцев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15. – № 1. – С. 9-16.