

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Израелян Эдгар Рудикович

**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Румянцев Алексей Александрович

Москва - 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиология герминогенных опухолей.....	13
1.2. Становление режима первой линии в лечении диссеминированных герминогенных опухолей.....	14
1.3. Различные модификации режима ВЕР.....	21
1.4. Ифосфамид-содержащие режимы в первой линии	28
1.5. Альтернирующие режимы в первой линии ХТ	31
1.6. Высокодозная химиотерапия в первой линии лечения	36
1.7. Прогностические факторы, влияющие на отдаленные результаты ХТ первой линии.....	43
1.7.1. Распространенность опухолевого процесса и концентрация опухолевых маркеров.....	43
1.7.2. Группа сверхвысокого риска ранней смерти (СВРРС).....	50
1.7.3. Оценка кинетики маркеров в качестве суррогата эффективности ХТ....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	56
2.1. Критерии включения в диссертационную работу.....	56
2.2. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) в индукционном лечении при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным снижением концентрации онкомаркеров.....	59
2.2.1. Критерии включения	59
2.2.2. Процедуры скрининга	59
2.2.3. Дизайн исследования.....	60
2.2.4. Конечные точки и оцениваемые показатели.....	62
2.2.5. Статистическая гипотеза.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	64

3.1. Эффективность режима ТПР при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным снижением концентрации опухолевых маркеров.....	64
3.1.1. Характеристика больных	64
3.1.2. Оценка эффективности терапии.....	65
3.1.3. Осложнения лечения	72
3.2. Оценка непосредственных и отдаленных результатов «стабилизационного» курса ХТ.....	73
3.2.1. Характеристика пациентов	73
3.2.2. Оценка эффективности терапии в группах сверхвысокого и стандартного риска	79
3.2.3. Осложнения первого курса терапии в группах сверхвысокого и стандартного риска	84
3.2.4. Определение показаний к проведению первого курса в «стабилизационном» режиме	86
3.2.5. Оценка отдаленных результатов в зависимости от режима «стабилизационной» ХТ.....	88
3.2.6. Токсичность в зависимости от режима «стабилизационной» ХТ	90
3.3. Внешняя валидация формулы, рассчитывающей кинетику опухолевых маркеров.....	91
3.4. Алгоритм оценки биохимической регрессии опухоли у пациентов, получивших «стабилизационный» курс ХТ	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Стандартом первой линии терапии герминогенных опухолей (ГО) является режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) [4]. 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 групп благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза, соответственно [42]. 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 [28, 29, 117], интенсифицированных режимов [45, 70, 106, 107] и высокодозной ХТ [23, 24, 47, 77, 81], однако это не позволило существенно улучшить отдаленные результаты и привело лишь к повышению числа 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 лечения 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 [35]. В исследовании III фазы GETUG13 (n=254) продемонстрирована эффективность интенсификации терапии у пациентов с ГО неблагоприятного прогноза и замедленной скоростью снижения концентрации опухолевых маркеров. В соответствии с дизайном работы после 1 курса ХТ по схеме ВЕР 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 ОБ (73% и 65%; ОР 0,78, $p=0,34$) [36]. Надо отметить, что примененный режим оказался маловоспроизводим в практике и не стал стандартом лечения за пределами Франции [86,18].

Комбинация T1P (паклитаксел, ифосфамид, 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 ВБП в обеих группах 72%) и удовлетворительный профиль токсичности [29].

Основываясь на предположении о необходимости интенсификации ХТ у пациентов с замедленным снижением концентрации опухолевых маркеров, нами проведено однорукавное исследование II фазы по оценке эффективности режима T1P у пациентов с замедленной динамикой снижения АФП и/или бета-ХГЧ на фоне первого курса ХТ по схеме ВЕР.

Отдельная проблема лечения пациентов с диссеминированными ГО неблагоприятного прогноза – лечение больных с крайне высокими уровнями опухолевых маркеров и/или осложнениями опухолевого процесса (например, предшествующее кровохарканье, сдавление опухолью магистральных сосудов, распад опухоли) – вследствие высокой чувствительности опухолевых клеток 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 T1P у пациентов с диссеминированными ГО 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.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации изучена эффективность и токсичность интенсифицированного подхода в лечении пациентов с распространенными НГО и неудовлетворительным снижением маркеров после первого курса ХТ. Пациентам после первого курса ХТ в режиме ВЕР с замедленной кинетикой

маркеров (согласно логарифмической формуле [35]) производилась смена лечения на комбинацию T1P (n=34).

Запланированный объем лечения (1 курс ВЕР + 4 курса T1P) получили 67,6% пациентов. Медиана числа курсов ХТ составила 5 (диапазон, 3-5). Среди нежелательных явлений (НЯ) превалировала гематологическая токсичность 3-4 степени, в частности анемия и фебрильная нейтропения (ФН) отмечены в 44% случаев.

Формальная эффективность режима T1P при замедленном снижении не уступает таковой при использовании других режимов ХТ в первой линии диссеминированных НГО неблагоприятного прогноза, при этом демонстрирует удовлетворительную переносимость.

Оценена частота назначения «стабилизационной» ХТ в период с 2010 по 2024 годы. Треть пациентов (58/185 пациентов) нуждалась в проведении первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме ввиду наличия критериев СВРРС. Для демонстрации влияния «стабилизационного» режима ХТ на частоту развития осложнений лекарственного лечения, непосредственные и отдаленные результаты в данной популяции пациентов в сравнении с «историческим» контролем в работу дополнительно включено 45 пациентов с СВРРС, получивших полнодозовый первый курс ХТ (стандартная практика до 2005 года).

Проведение первого курса ХТ в «стабилизационном» варианте в сравнении со стандартным дозовым режимом среди пациентов с СВРРС демонстрирует схожие непосредственные и отдаленные результаты: частота полного ответа (5,2% и 8,8%) и маркер-негативного неполного ответа (27,5% и 33,3%), 3-летняя ВБП (35,2% и 50,5%; ОР 0,98, 95% ДИ, 0,54-1,75) и 3-летняя ОВ (44,5% и 50,5%; ОР 0,79, 95% ДИ, 0,42-1,24) не различаются между группами. Стоит отметить, что «стабилизационный» подход снижает частоту жизнеугрожающих осложнений на 22% (53,4% vs 75,5%, $p=0,035$), что оказалось статистически значимо. Необходимо принять во внимание тот факт, что большинство пациентов СВРРС

имели исходно низкий соматический статус и осложнения опухолевого процесса, при этом длительной выживаемости удалось добиться у 40% пациентов.

В проведенном нами многофакторном анализе ОВ для пациентов группы неблагоприятного прогноза продемонстрировано, что метастатическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), нелегочные висцеральные метастазы, первичная локализация опухоли в средостении и ухудшение дыхательного статуса явились негативными прогностическими признаками.

На российской популяции пациентов не продемонстрирована прогностическая значимость формулы, оценивающей темпы снижения онкомаркеров, ввиду малой мощности. Трехлетняя ВБП в подгруппах удовлетворительной и замедленной кинетики составила 70,5% и 53,5% (ОР 0,44, $p=0,094$), однако имеется некий тренд в сторону большей ОВ среди больных с удовлетворительным снижением (3-летняя ОВ – 89% и 63,3% (ОР 0,45, $p=0,064$)).

В связи с этим нами изучена прогностическая роль кинетики маркеров после второго курса ХТ в стандартных дозах. Оказалось, что определение темпов снижения маркеров в данной временной точке статистически значимо влияло на отдаленную выживаемость только в подгруппе пациентов, получивших полнодозовый первый курс терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

В данной диссертационной работе проспективно оценена эффективность интенсификации терапии пациентам с НГО неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG на основании кинетики опухолевых маркеров после первого курса стандартной ХТ. Полученные нами результаты демонстрируют не меньшую эффективность режима ТПР в первой линии терапии в сравнении с иными стандартными режимами.

На российской популяции пациентов с диссеминированными ГО неблагоприятного прогноза проанализированы различные факторы, которые

могут оказать влияние на отдаленные результаты: дозовый режим первого курса (стандартный против «стабилизационного»), соматический статус (ECOG 0-2 против ECOG 3-4), первичная локализация опухоли (тестикулярная/ретроперитонеальная против средостенной), метастатическое поражение ЦНС (наличие метастазов против их отсутствия), наличие легочных (наличие метастазов против их отсутствия), висцеральных нелегочных метастазов (наличие метастазов против их отсутствия), принадлежность к группе сверхвысокого риска ранней смерти, уровень АФП >10000 нг/мл (да против нет), бета-ХГЧ >50000 мМЕ/мл (да против нет), лактатдегидрогеназы >10 верхних границ нормы (ВГН) (да против нет). В рамках многофакторного анализа выявлены факторы, ассоциированные с негативным прогнозом.

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

1. Смена ХТ с ВЕР на ТИР при замедленном снижении концентрации опухолевых маркеров после первого курса ХТ в режиме ВЕР не улучшила

результаты лечения для данной подгруппы пациентов с НГО неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG. Однолетняя ВБП 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 СВРРС ассоциировано со снижением риска развития жизнеугрожающих осложнений на 22% ($p=0,035$) 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 СВРРС 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 второго 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований: пункт 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты, приведенные в диссертационной работе, достоверны благодаря большому числу включенных пациентов для подобной нозологии, использованию современных режимов ХТ, централизации пациентов в референсном центре по лечению ГО, а также применению методики статистического анализа полученных данных.

Промежуточные результаты проспективного исследования «Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) принесеминомныхгерминогенныхопухоляхнеблагоприятногоипромежуточногопрогнозаснеудовлетворительнымснижениемуровняонкомаркеров:исследованиеIIфазы»былидоложенынаконференцииРоссийскогообществаклиническойонкологии«XXVIIРоссийскийонкологическийконгресс»вноябре2022года.Финальныерезультатыпроспективнойчастиданногоисследования«Режимпаклиатксел,ифосфамид,цисплатин(TIP)принесеминомныхгерминогенныхопухоляхнеблагоприятногопрогнозизамедленнымснижениемонкомаркеров:IIфаза»былидоложенынаконференцииЕвропейскогообществамедицинскихонкологов«КонгрессЕвропейскогообществамедицинскихонкологов2024»всентябре2024года.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании 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 им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 18 апреля 2025 года.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 2 публикациях в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 122 источника, среди которых 7 отечественных и 115 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 21 рисунком и 19 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология герминогенных опухолей

Герминогенные опухоли яичек (ГОЯ) являются довольно редким заболеванием, составляющим 1-2% от всех злокачественных образований у мужчин [32]. Согласно данным базы Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) в 2022 году в мире выявлено около 70 тысяч случаев ГОЯ, при этом погибли от данного заболевания 9 тысяч пациентов [14]. В сравнении с аналогичными показателями из этой же базы данных 2008 года имеется четкая тенденция к росту заболеваемости ГОЯ (ранее 52 тысячи пациентов) при стабилизации смертности [30].

Наиболее часто ГОЯ отмечаются в странах Северной Европы (Дания, Норвегия, Швеция, Финляндия), составляя до 9,9 случаев на 100 тысяч населения [120]. При этом стоит отметить, что в период с 2004 по 2014 годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости ГОЯ в большинстве стран Европы (в Хорватии, Испании и Финляндии среднегодовой прирост составил 6,8%, 6,2% и 4%, соответственно), Китае (2,1%), Израиле (3,2%), однако в отдельных государствах – Дании, Великобритании и Австрии – достигнуто плато регистрации ГОЯ. После внедрения в клиническую практику цисплатин-содержащих режимов химиотерапии (ХТ) смертность от данной патологии начала снижаться, достигнув своего минимального значения 0,2 на 100 тысяч населения в конце 1980-х, начале 1990-х годов [120]. Однако в отдельных государствах центральной и восточной Европы позитивные сдвиги стали отмечаться только в начале 2000-х годов, а в некоторых странах и вовсе наблюдается рост смертности [13, 11, 119, 101]. Согласно отечественному регистру в Российской Федерации (РФ) в 2023 году выявлен 1401 случай опухоли яичка, при этом за последние 10 лет нет тенденции к увеличению выявляемости данной патологии. Пик заболеваемости ГОЯ пришелся на возраст 30 – 39 лет [3], то есть на мужчин трудоспособного возраста

и с репродуктивным потенциалом, что имеет важнейшее социально-экономическое значение.

В анализе Ferlay J. с соавторами продемонстрировано, что в РФ в 2018 году стандартизованный по возрасту показатель смертности для ГОЯ составил 0,5 (хотя этот показатель не представлен в национальном регистре), при том, что среднеевропейский показатель равнялся 0,4 [31]. В анализе баз данных GLOBOCAN 2022 года и Global Burden of Disease 2021 года ГОЯ по частоте встречаемости (42 тысячи случаев) среди молодых мужчин (15-39 лет) уступают только опухолям щитовидной железы (ЩЖ) (63 тысячи), на третьей позиции лейкозы (37 тысяч), далее неходжкинские лимфомы (НХЛ)/колоректальный рак (КРК) (по 30 тысяч). Стандартизованный по возрасту показатель смертности для ГОЯ составил 0,3, что меньше, чем для лейкозов, НХЛ и КРК, но больше, чем для опухолей ЩЖ [64].

ГО составляют 90-95% от всех опухолей яичка, в 5-10% встречаются лимфомы яичка (обычно в возрасте старше 50 лет), саркомы, лейдигиомы и сертолиомы. В 5% отмечается внегонадная первичная локализация ГО: в забрюшинном пространстве и в средостении. Гистологически необходимо различать семинозные ГО (СГО) и несеминозные (НГО) ввиду того, что тактика ведения пациентов различается уже с I стадии заболевания [122]. СГО обладают более благоприятным прогнозом даже при распространенном опухолевом процессе, чем НГО [73, 7, 42]. Большинство исследований в лечении ГО направлены на улучшение отдаленных результатов именно для пациентов с несеминозным гистотипом.

1.2. Становление режима первой линии в лечении диссеминированных герминогенных опухолей

В начале 20 века ГОЯ считались малокурабельным заболеванием, составляя до 11,4% смертей от всех злокачественных новообразований среди мужчин возрастом 25 – 34 года [68]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для пациентов

с диссеминированной СГО составляла менее 50%, для НГО – менее 30%. Монотерапия различными химиотерапевтическими агентами (хлорамбуцил, циклофосфамид, метотрексат, дактиномицин и другими) приводила к достижению объективных, но нестойких ответов (от 30% до 70%) на крайне разнородной популяции пациентов с диссеминированными ГО (Таблица 1) [112].

Таблица 1 – Эффективность монокимиотерапии в лечении диссеминированных герминогенных опухолей

Препарат	Число пациентов, n	Число ответивших пациентов		Частота ответов	
		ПО	ЧО	ПО	ПО+ЧО
Мелфалан	86	0	49	0	57%
Хлорамбуцил	6	2	2	23%	50%
Циклофосфамид	2	2	0	100%	100%
Метотрексат	10	0	4	0	40%
5-фторурацил	10	0	3	0	30%
Винкристин	7	0	4	0	57%
Винбластин	25	4	9	16%	52%
Митомицин	305	33	80	10%	37%
Дактиномицин	31	5	11	16%	52%
Доксорубицин	19	1	12	5%	70%
Блеомицин	38	1	11	3%	31%
Цисплатин	70	15	31	22%	-

ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ

Li M. с соавторами впервые продемонстрировали эффективность многокомпонентной ХТ в лечении диссеминированных ГО. В их работу включено 42 пациента, которым проводилось противоопухолевое лечение несколькими

режимами – тройной (хлорамбуцил, дактиномицин и метотрексат) (n=23) и двойной (различные сочетания) (n=9) комбинациями. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 52% и 22,2% в группах триплета и дуплета (хлорамбуцил/дактиномицин), соответственно [63]. Позднее еще в двух исследованиях также изучена комбинация хлорамбуцила, дактиномицина, метотрексата. В одно из них включено 72 пациента, которым триплет проведен в первой линии терапии, ЧОО составила 50% [92]. Во втором триплет продемонстрировал ЧОО в 66% (14/21), медиана длительности ответа составила 3 месяца (диапазон, 1 – 92 мес.) [6]. Несмотря на относительно удовлетворительные непосредственные результаты не достигнуто длительных ремиссий ни в одной из групп больных.

Настоящую революцию в лечении ГО внесло открытие цис-диамминодихлороплатины (цисплатин) Розенбергом, Ван Кампом и Кригасом [95]. В исследовании I фазы цисплатин продемонстрировал высокую противоопухолевую активность при различных злокачественных новообразованиях, особенно при ГО. Однако один курс монотерапии данным противоопухолевым агентом сопровождался выраженной негематологической токсичностью: тошнотой и рвотой, почечной дисфункцией, нарушением слуха и диареей [50], что затрудняло активное внедрение препарата в клиническую практику. Svetkovic E. с соавторами показали, что гидратация в объеме 2,5 – 3 литра и добавление маннитола перед введением цисплатина позволяют статистически значимо сократить частоту почечной дисфункции [21].

Разработка мер сопроводительной терапии к цисплатину позволила нескольким научным коллективам создать комбинированные режимы ХТ на его основе. В университете Индианы Einhorn L. с соавторами разработали режим PVB (цисплатин, винбластин, блеомицин), который в проспективном исследовании, включившем 50 пациентов вне зависимости от гистотипа ГО и распространенности опухолевого процесса, продемонстрировал достижение полного ответа (здесь и далее полный ответ будет указываться как число

пациентов без признаков заболевания после ХТ и +/- последующего хирургического удаления резидуальных очагов) в 74% случаев, что транслировалось в длительную ремиссию для большей части больных. Из нежелательных явлений (НЯ) стоит отметить высокую частоту фебрильных нейтропений (ФН) (около 38%), блеомициновый пульмонит, нефротоксичность (первым пациентам еще не проводилась гидратация к цисплатину), миалгия (у 50% больных). Гематологическая токсичность выше в подгруппе пациентов, которым ранее проводилась лучевая терапия (ЛТ). Тем не менее, режим PVB стал на какое-то время стандартом первой линии терапии для пациентов с диссеминированными ГО, приведя к излечению части из них [26].

Режим VAB-6, впервые изученный в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Vugrin D. с соавторами, позволил добиться полного ответа в 91% случаев (у 18 пациентов как непосредственный эффект ХТ и у 13 после удаления резидуальной опухоли). Длительная ремиссия (≥ 24 мес.) отмечена у 82% больных. Миелосупрессия явилась наиболее значимым НЯ, не отмечено случаев почечной дисфункции и легочного фиброза [110].

С течением времени стало ясно, что пациенты с малой опухолевой нагрузкой имеют благоприятный прогноз в отличие от больных с массивными опухолевыми конгломератами в брюшной полости и грудной клетке. Таким образом, на ведущую роль стала выходить не только эффективность ХТ, но и снижение токсичности лечения, а также сохранение качества жизни. Одним из наиболее значимых НЯ комбинации PVB является миелосупрессия, особенно для пациентов с ЛТ в анамнезе, а также гастроинтестинальная токсичность (в том числе парез кишечника).

С целью снижения вышеупомянутых НЯ в The Royal Marsden Hospital (Лондон) принято решение заменить винбластин на этопозид (ингибитор топоизомеразы II), показавший свою активность в монорежиме во второй и последующих линиях лечения ГО [17, 15, 33, 114]. Инициально режим ВЕР в данной клинике (блеомицин, этопозид, цисплатин) применялся для больных с

прогрессированием после ЛТ, но показав свою эффективность и безопасность, стал использоваться в качестве первой линии для всех диссеминированных ГО. В когорте из 43 пациентов (36 с НГО, 19 с большой опухолевой нагрузкой) данный режим позволил достичь полного ответа в 86% случаев во всей когорте. Эффективность комбинации продемонстрирована вне зависимости от гистотипа опухоли, объема опухолевого поражения, ЛТ в анамнезе. Исследователи редуцировали инициальную дозу этопозида со 120 мг/м² в день 1-5 до 120 мг/м² в день 1-3 в связи с выраженной гематологической токсичностью как в группе облученных, так и необлученных пациентов [88].

Воодушевляющие результаты режима ВЕР стали основанием для проведения проспективного рандомизированного исследования в Соединенных Штатах Америки. В данную работу включены пациенты с диссеминированными ГО, ранее не получавшие ЛТ, и рандомизированы в 2 группы: ВЕР и PVB. Немаловажным фактом является то, что больные также были стратифицированы в зависимости от распространенности заболевания согласно классификациям M.D. Anderson (MDA) Hospital и Indiana University (IU) (Рисунок 1).

Классификация распространенности заболевания по M.D. Anderson	Классификация распространенности заболевания по Indiana University
<p>A. Минимальное поражение легких: ≤ 5 очагов, каждый < 2 см.</p> <p>B. Распространенное поражение легких: поражение медиастинальных и внутригрудных л/у.</p> <p>C. Минимальное поражение брюшной полости +/- легких (абдоминальное поражение меньше, чем в D).</p> <p>D. Распространенное поражение брюшной полости +/- легких: пальпируемое образование брюшной полости, сдавление мочеточников, метастатическое поражение печени.</p> <p>E. Только повышенные онкомаркеры.</p> <p>F. Поражение ЦНС, печени, экстраабдоминальных л/у.</p> <p>Категории А, С и Е – минимальный объем заболевания. Категории В, D и F – распространенное заболевание.</p>	<p>Минимальная</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Повышение АФП и/или бета-ХГЧ. 2. Поражение шейных л/у (+/- непальпируемые забрюшинные л/у). 3. Нерезектабельные, но непальпируемые забрюшинные л/у. 4. Минимальное поражение легких: < 5 очагов, каждый < 2 см (+/- непальпируемые забрюшинные л/у). <p>Умеренная</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Пальпируемые образования брюшной полости как единственное проявление заболевания. 6. Умеренное поражение легких – 5-10 очагов и наибольший < 3 см или образование средостения, занимающее $< 50\%$ от ширины грудной клетки, или солитарный метастаз в легкое > 2 см (+/- непальпируемые забрюшинные л/у). <p>Большая</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Массивное поражение легких – образование средостения $> 50\%$ от ширины грудной клетки или > 10 очагов в легких, или множественные очаги в легких и хотя бы один > 3 см (+/- непальпируемые забрюшинные л/у). 8. Пальпируемые образования брюшной полости + очаги в легких: <ol style="list-style-type: none"> 8.1. Минимальное поражение легких; 8.2. Умеренное поражение легких; 8.3. Массивное поражение легких. 9. Метастатическое поражение печени, костей или ЦНС.

Рисунок 1 – Стадирование герминогенных опухолей по классификации M. D. Anderson и Indiana University

Обе группы были сбалансированы по основным характеристикам, около 20% пациентов имели семинозный гистотип опухоли, около 64% больных отнесены к группе большой распространенности по MDA. Основные результаты представлены в таблице 2. Оба режима продемонстрировали схожую эффективность (2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) около 80%). Однако стоит отметить, что пациенты с массивной опухолевой нагрузкой по обеим классификациям ($p < 0,05$ для MDA и $p = 0,06$ для IU) чаще достигали полного ответа в группе ВЕР, а также имели преимущество в ОВ ($p = 0,048$ для MDA и $p = 0,017$ для IU). Основным видом токсичности ожидаемо явилась гематологическая. В группе ВЕР частота тромбоцитопении выше, чем в группе РВВ ($p = 0,03$), при этом частота нейтропении между режимами не различалась,

нейромышечные симптомы статистически значимо реже отмечались в группе ВЕР [113].

Таблица 2 – Основные результаты исследования, сравнивавшего ВЕР и PVB

	PVB (n=121)	ВЕР (n=123)	p-value
Объективный ответ в зависимости от распространенности заболевания:			
По M.D. Anderson Hospital			
• Минимальная	96%	95%	
• Большая	61%	77%	<0,05
По Indiana University			
• Минимальная	93%	96%	
• Умеренная	81%	81%	
• Большая	38%	63%	0,06
Полный ответ			
• После ХТ	61%	60%	
• После хирургии и ХТ	74%	83%	
Двухлетняя ОВ			
• Во всей когорте	79,8%	87%	0,11
• Большая распространенность			
- по MDA	66,4%	79,1%	0,048
- университет Индианы	47,3%	72,4%	0,017

Высокая эффективность режима ВЕР в группе пациентов с крайне распространенным опухолевым процессом, а также меньшая токсичность позволили утвердить данную комбинацию стандартом первой линии лечения пациентов с диссеминированными ГО.

Важной вехой в лечении пациентов с ГО стала разработка первой классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) [73], стратифицирующая пациентов с несеминомами на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов в зависимости от первичной локализации опухоли, локализации метастатических очагов и уровня опухолевых маркеров (альфа-фетопротеин (АФП), бета-хорионический гонадотропин человека (бета-ХГЧ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) после орхофуникулэктомии (ОФЭ). Пятилетняя ВБП составила 89%, 75% и 41%, соответственно. Кажется очевидным, что пациенты именно неблагоприятного прогноза (медиастинальная первичная локализация, нелегочные висцеральные очаги, АФП >10000 нг/мл, бета-ХГЧ >50000 мМЕ/мл, ЛДГ >10 верхней границы нормы) нуждаются в разработке альтернативных и более эффективных методов лечения.

1.3. Различные модификации режима ВЕР

Перед тем как начать обсуждение различных предпринятых попыток модифицировать режим ВЕР необходимо указать стандартный дозовый вариант, который и будет сравниваться далее со всеми экспериментальными комбинациями: блеомицин 30 мг в дни 1,8,15 (или 1,3,5 [100, 107]) + этопозид 100 мг/м² в дни 1-5 + цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5, цикл 1 раз в 21 день.

Помимо нефротоксичности, сенсорной тугоухости у цисплатина имеется целый ряд отдаленных осложнений: снижение фертильности [91], сердечно-сосудистая патология, метаболический синдром [75]. С целью избежать ряд цисплатин-опосредованных НЯ некоторыми авторами предприняты попытки продемонстрировать не меньшую эффективность карбоплатина в лечении диссеминированных ГО. В рандомизированном исследовании, включившем пациентов с НГО благоприятного прогноза по IGCCCG, комбинация СЕВ (карбоплатин, этопозид, блеомицин) оказалась хуже стандартного ВЕР: 1-летняя ВБП составила 77% и 91%, соответственно ($p < 0,001$). Тромбоцитопения чаще

отмечалась в группе карбоплатин-содержащего режима, различий в почечной дисфункции не отмечено [52].

Британские ученые представили ретроспективный анализ эффективности режима EBCa (этопозид, блеомицин, карбоплатин) в подгруппе пациентов с промежуточным (n=6) и неблагоприятным (n=13) прогнозами. Лишь 23% (n=3) пациентов из группы неблагоприятного прогноза излечены вышеуказанной комбинацией [99]. Данный результат катастрофически низок для больных с высококурабельным заболеванием и не может быть сравним с эффективностью стандартного цисплатин-содержащего подхода.

Важность поддержания оптимальной дозоинтенсивности ХТ продемонстрирована в исследовании Grimison S. с соавторами. В данную проспективную работу изначально включены пациенты с благоприятным прогнозом по критериям MSKCC и рандомизированы в 2 группы различных дозовых режимов ВЕР – 3 курса В₉₀Е₅₀₀Р и 4 курсов В₃₀Е₃₆₀Р (Таблица 3).

Таблица 3 – Дозовые режимы комбинации ВЕР, изученные в проспективном исследовании[44]

Режим ХТ	В₉₀Е₅₀₀Р	В₃₀Е₃₆₀Р
Общие характеристики		
• Число курсов	3	4
• Длительность цикла	21 день	21 день
• Длительность линии	9 недель	12 недель
Цисплатин (Р)		
• Доза и кратность за курс	20 мг/м ² в дни 1-5	20 мг/м ² в дни 1-5
• Планируемая дозоинтенсивность	100 мг/м ² за 3 недели	100 мг/м ² за 3 недели
• Планируемая общая доза	300 мг/м ²	400 мг/м ²

Продолжение таблицы 3

Этопозид (Е) <ul style="list-style-type: none"> • Доза и кратность за курс • Планируемая дозоинтенсивность • Планируемая общая доза 	100 мг/м ² в дни 1-5 500 мг/м ² за 3 недели 1500 мг/м ²	120 мг/м ² в дни 1-3 360 мг/м ² за 3 недели 1440 мг/м ²
Блеомицин (В) <ul style="list-style-type: none"> • Доза и кратность за курс • Планируемая дозоинтенсивность • Планируемая общая доза 	30000 ЕД в дни 1,8,15 90000 ЕД за 3 недели 270000 ЕД	30000 ЕД в день 1 30000 ЕД за 3 недели 120000 ЕД

Первичная конечная точка – ОВ. При пересмотре прогноза пациентов относительно валидированной шкалы IGCCCG оказалось, что 17% больных стадированы не верно (22 – промежуточный прогноз и 6 – неблагоприятный). ОВ оказалась статистически значимо выше в группе стандартного ВЕР как среди больных с благоприятным прогнозом по критериями MSKCC (отношение рисков (ОР) 0,38, 95% доверительный интервал (ДИ), 0,15-0,97, $p=0,037$), так и IGCCCG (ОР 0,38, 95% ДИ, 0,15-0,97, $p=0,035$). Редуцированные дозы этопозиды и блеомицина в модифицированном подходе оказали негативное влияние на итоговые результаты даже с учетом того факта, что общая доза цисплатина была выше [44].

Принимая во внимание, что именно цисплатин изменил парадигму лечения ГО, американскими коллегами предпринята попытка улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом с помощью эскалации дозы цисплатина без редукции доз иных препаратов. В рандомизированное исследование National Cancer Institute включено 52 пациента в соотношении 2:1 в группы PVeBV с удвоенной дозой цисплатина (цисплатин, винбластин, блеомицин, этопозид) и классического PVB. Факторами

стратификации явились метастатическое поражение ЦНС и первичная локализация опухоли (гонадная vs внегонадная). Не отмечено достоверных различий в частоте полных ответов (PVeBV 88% vs 67% PVB, $p=0,14$). Выживаемость без признаков болезни выше в группе интенсифицированного подхода (68% vs 33%, $p=0,02$), также наблюдается тренд в сторону улучшения пятилетней ОВ в экспериментальной группе (78% vs 48%, $p=0,06$). Одной из особенностей данной работы явилось применение высокодозной ХТ (ВДХТ) в режиме EP (этопозид 250 мг/м² в дни 1-5, цисплатин 40 мг/м² в дни 1-5) с трансплантацией костного мозга в случае прогрессирования заболевания либо получения жизнеспособной опухоли после хирургического лечения. Четверем и восьми пациентам проведена ВДХТ в экспериментальном и стандартном режимах, оценить эффект данного подхода на такой маленькой популяции затруднительно. Интенсифицированный режим оказался более миелосупрессивным, чаще был ассоциирован с гастроинтестинальной токсичностью, различий в почечной дисфункции не отмечено [87].

Перспективные результаты высокодозного цисплатина послужили основанием для продолжения изучения подобного подхода. Коллективами Southeastern Cancer Study Group и Southwest Oncology Group проведено рандомизированное исследование, включавшее пациентов с плохими прогностическими признаками по классификации IU и разделившее их на 2 группы: стандартный ВЕР (ВЕР₁₀₀) и ВЕР с удвоенной концентрацией цисплатина (ВЕР₂₀₀). Первичной конечной точкой в исследовании явилась частота благоприятных ответов (полный + частичный ответы с нормализованными уровнями онкомаркеров). Обе группы сбалансированы по основным характеристикам, за исключением более частой внегонадной первичной локализации опухоли в группе ВЕР₁₀₀. Частота полного ответа составила 73% и 67% в группах ВЕР₁₀₀ и ВЕР₂₀₀, двухлетняя ОВ равнялась 69,5% и 75,5% ($p=0,977$), соответственно. В группе удвоенной дозы цисплатина чаще отмечались такие НЯ, как миелосупрессия, ото-, нейро-, гастроинтестинальная токсичность (р

<0,001). При проведении трех однофакторных анализов не установлено связи между дозоинтенсивностью и ответом на терапию (цисплатин ($p=0,42$), цисплатин и этопозид ($p=0,331$), цисплатин, этопозид и цисплатин ($p=0,15$)) (Таблица 4). Стоит обратить внимание, что менее половины пациентов из группы ВЕР₂₀₀ достигли расчетных медиан доз платинового агента, этопозид и блеомицина ввиду токсичности ХТ и последующей редукции препаратов [84].

Таблица 4 – Дозоинтенсивность в исследовании, изучавшем режим ВЕР в стандартном режиме и с удвоенной концентрацией цисплатина [84]

	ВЕР в стандартном режиме (n=76*)	ВЕР с удвоенной дозой цисплатина (n=72*)
Расчетная медиана дозоинтенсивности цисплатина <ul style="list-style-type: none"> • >90% дозы • >80% дозы 	33 мг/м ² /нед 91% 95%	60 мг/м ² /нед 47% 79%
Расчетная медиана дозоинтенсивности этопозид <ul style="list-style-type: none"> • >90% дозы • >80% дозы 	166 мг/м ² /нед 91% 95%	152 мг/м ² /нед 49% 79%
Расчетная медиана дозоинтенсивности блеомицина <ul style="list-style-type: none"> • >90% дозы • >80% дозы 	14 мг/м ² /нед 48% 75%	14 мг/м ² /нед 44% 75%

* - пациенты доступные для оценки дозоинтенсивности

Таким образом, интенсифицированный подход не смог продемонстрировать своего преимущества перед стандартным дозовым режимом, к тому же сопровождался ростом токсичности.

Учеными из группы ANZUP предпринята попытка увеличить дозоинтенсивность ХТ не за счет эскалации доз препаратов, а за счет сокращения интервалов между курсами. В исследование II фазы включено 43 пациента с НГО вне зависимости от прогноза IGCCCG (12 с неблагоприятным прогнозом), которым проводилась первая линия терапии в классическом режиме ВЕР, но 1 раз в 14 дней и с поддержкой гранулоцитарно-колониестимулирующими факторами (Г-КСФ). Первичной конечной точкой явилась переносимость подобного подхода и возможность начать 4й курс в течение 50 дней от начала ХТ. Исследование является позитивным, 86% пациентов получили запланированное количество курсов согласно прогнозу (3 – для благоприятного, 4 – для промежуточного и неблагоприятного) в установленные сроки. Двухлетняя ВБП в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов составила 92%, 94% и 50%, соответственно. Медиана дозоинтенсивности для цисплатина и этопозиды равнялась 48 мг/м² и 247 мг/м². При более длительном наблюдении (медиана 6,2 года) ВБП не изменилась [61]. На данный момент продолжается исследование III фазы ANZUP1302, сравнивающее 4 курса ВЕР 1 раз в 3 недели с аналогичным режимом 1 раз в 2 недели в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза [105].

Отечественным коллективом авторов также изучена эффективность и токсичность дозоуплотненного ВЕР в рамках исследования II фазы. В работу включено 67 пациентов с промежуточным (41%) и неблагоприятным (59%) прогнозами. Первичной конечной точкой явилась ВБП. Пятилетняя ВБП и ОВ составили для пациентов промежуточного риска 85% и 88%, для неблагоприятного – 53% и 63%, соответственно. Более 70% пациентов смогли начать 4й курс в течение 50 дней со старта ХТ. НЯ отмечены преимущественно со стороны гемопоэза (3/4 степени): нейтропения 72%, ФН 26%, тромбоцитопения

18%, анемия 31%. Отмечен тренд в сторону улучшения ОВ в группе пациентов неблагоприятного прогноза при сравнении с историческим контролем ($p=0,09$) [106].

Одним из вариантов, способным превзойти результаты ВЕР, рассматривалось «добавление» нового препарата к данной схеме. Паклитаксел продемонстрировал свою активность как в монорежиме при рефрактерном течении ГО, позволив добиться объективного ответа в 11 – 25% случаев [8], так и в составе комбинации ТР (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин), используемой при прогрессировании заболевания [78, 58].

Словацким коллективом авторов инициировано исследование II фазы по оценке эффективности режима Т-ВЕР (паклитаксел 175 мг/м² в день 1 + этопозид 100 мг/м² в дни 1-5 + цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5 + блеомицин 30 мг в дни 2,8,15) среди пациентов неблагоприятного прогноза. Первичная конечная точка – ЧОО. Из 24 пациентов, включенных в работу, ни у одного не отмечено полного ответа на ХТ, у 8 (33,3%) больных достигнут частичный ответ с нормализацией опухолевых маркеров. После хирургического удаления резидуальных очагов у 5 (20,8%) пациентов достигнут полный ответ, таким образом ЧОО составила 54,2%. При медиане наблюдения 35,6 месяцев медиана времени до прогрессирования составила 9,5 мес., в то время как медиана ОВ не достигнута и 75% пациентов живы более, чем 31 мес. Миелосупрессия – основной вид токсичности данного подхода. Во время 1го курса у 20 (83%) пациентов отмечена ФН, тромбоцитопения у 11 (46%) больных. Протоколом работы не предусмотрено использование Г-КСФ с первого курса, однако, учитывая число ФН, авторы делают вывод о необходимости добавления Г-КСФ при проведении ХТ в этом режиме [69, 70].

Трякиным А.А. с соавторами изучена комбинация Т-ВЕР на российской популяции пациентов в рамках исследования II фазы. Первичной конечной точкой выбрана 1-летняя ВБП. Основным отличием Т-ВЕР в данной работе от аналогичного режима в вышеуказанной стало проведение инфузии паклитаксела

во 2й день и первичная профилактика Г-КСФ с 1го курса. После включения первых 27 пациентов проведен незапланированный анализ в связи с неприемлемой токсичностью 1го курса лечения: у 6 пациентов (22%) отмечены инфекционные осложнения 3-4 степени, что привело к 2 смертям. Результатом этого стало изменение протокола – 1й курс проводился в режиме ВЕР, 3 – в режиме Т-ВЕР. При включении еще 24 пациентов лишь у 1 одного зафиксировано инфекционное осложнение 3 степени, летальных исходов не отмечено. Одно- и двухлетняя ВБП равнялась 58% и 57%, соответственно, одно- и двухлетняя ОВ – 80% и 67%. Согласно статистическому дизайну для подтверждения эффективности подхода необходимо было достичь 1-летней ВБП >59%, что выполнить не удалось [107].

Единственное рандомизированное исследование, посвященное сравнению Т-ВЕР с ВЕР в первой линии, проведено в группе больных промежуточного прогноза. В связи с замедленным набором пациентов включено лишь 337 из 498 планируемых. Во всей популяции не продемонстрировано различий между двумя режимами. Однако после исключения 8% пациентов, ошибочно вошедших в данное исследование (отнесены к группе благоприятного и неблагоприятного прогнозов), таксан-содержащая комбинация оказалась эффективнее в отношении 3-летней ВБП (82.7% vs 70.1% (ОР 0,60, 95% ДИ, 0,37-0,97, p=0,0307)), но не ОВ. Результаты данной работы не изменили клиническую практику в связи с отсутствием выигрыша в ОВ и большей токсичностью режима Т-ВЕР [118].

1.4. Ифосфамид-содержащие режимы в первой линии

Ифосфамид является одним из наиболее активных препаратов в лечении ГО. В начале 1980-х данный алкилирующий агент изучен в исследовании II фазы на популяции пациентов с рефрактерными ГО (n=30), где смог продемонстрировать ЧОО в 23% (6 частичных и 1 полный ответы) [111]. В более крупной работе Scheulen M. с соавторами, включившей 87 пациентов с ГО,

ифосфамид в монорежиме позволил достичь ЧОО 20% (16 частичных и 1 полный ответы) [97]. Многокомпонентные режимы ХТ на основе ифосфамида – VeIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин), VIP или PEI (этопозид, ифосфамид, цисплатин), TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) – демонстрируют высокую эффективность во второй линии лечения, позволяя излечить до трети пациентов [78, 60, 27].

Nichols С. с соавторами провели рандомизированное исследование III фазы, в котором комбинация VIP сравнивалась с ВЕР в первой линии терапии диссеминированных ГО. Допускалось участие пациентов как с семиночным, так и несеминочным гистотипами. Больные стратифицированы в зависимости от прогноза по классификации IU. Стоит отметить, что в каждую группу лечения включено практически 50% пациентов, удовлетворяющих неблагоприятному прогнозу по IGCCCG. Полный ответ – первичная конечная точка – достигнут у 37% и 31% больных ($p=0,26$) в группах VIP и ВЕР, соответственно, не получено различий в частоте благоприятных ответов. Двухлетняя ОВ составила 74% и 71% в группах VIP и ВЕР ($p=0,78$), соответственно. Ифосфамид-содержащий режим оказался более гематологически токсичным ($p < 0,001$), также чаще отмечены НЯ со стороны мочеполового тракта ($p=0,036$). Тем не менее допускается использование режима VIP в первой линии терапии в случае противопоказаний к блеомицину (Nichols, 1998). В аналогичном по дизайну исследовании, но включившем пациентов промежуточного прогноза (конгломерат л/у 5-10 см в диаметре, >4 метастатических очагов в легких или размер >3 см, бета-ХГЧ 5000-50000 МЕ, АФП >1000 МЕ), ифосфамид-содержащая комбинация не продемонстрировала большей эффективности в сравнении с ВЕР ни в отношении частоты достижения полного ответа (VIP, 80%; ВЕР, 82%), ни 5-летней ВБП (VIP, 83%; ВЕР 85%), при этом режим VIP чаще сопровождался нейтропенией ($p < 0,001$) и лишь нумерически тромбоцитопенией ($p=0,2$) [85].

Комбинация TIP – стандарт второй линии терапии согласно рекомендациям большинства научных сообществ [86, 43, 4]. В рамках проспективного

исследования II фазы TTP изучен в первой линии ХТ в группе пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза по IGCCCG. В анализ включено 60 пациентов, 40 (67%) больных с неблагоприятным прогнозом, треть с первичной локализацией опухоли в средостении. Первичная конечная точка – частота полного ответа. У 38 пациентов не отмечено признаков заболевания после ХТ +/- хирургии, частота благоприятных ответов составила 80% для больных промежуточного прогноза и 74% – для неблагоприятного. Трехлетняя ВБП для всей когорты равнялась 72%, для промежуточного и неблагоприятного прогнозов – 90% и 63% ($p=0,035$), соответственно. Трехлетняя ОВ вне зависимости от прогноза – 91%, в группе промежуточного и неблагоприятного прогнозов – 100% и 87% ($p=0,12$), соответственно. Среди НЯ лидирует гематологическая токсичность 3-4 степени. ФН отмечена у 11 (18%) больных: у 8 из 14 до добавления профилактического левофлоксацина и у 3 из 46 пациентов после его назначения [28]. Полученные высокие показатели ОВ в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом (чуть менее половины больных представлены первичной опухолью средостения) стали основанием к проведению рандомизированного исследования – ВЕР vs TTP.

На ASCO 2018 Feldman D. представил результаты проспективного исследования II фазы, в котором оценивалась эффективность режима TTP в сравнении со стандартным ВЕР среди больных промежуточного и неблагоприятного прогноза. Включен 91 пациент, преимущественно с несеминомным гистотипом (89%) и неблагоприятным прогнозом (59%), первичная медиастинальная локализация опухоли у 19 пациентов (21%). Не отмечено различий в 6-месячной частоте благоприятных ответов ни между двумя группами в целом (TTP – 76% vs ВЕР – 73%), ни в зависимости от прогноза по IGCCCG. Однолетняя ВБП составила 72% в каждой группе, однолетняя ОВ – 90,2% и 92,9% в группах TTP и ВЕР, соответственно. Комбинация TTP оказалась более гематологически токсичной, при этом число пневмонитов выше при использовании комбинации ВЕР (2% vs 14%) [29].

Ифосфамид-содержащие режимы, позволяющие излечить до трети пациентов при рефрактерном течении ГО, демонстрируют схожие отдаленные результаты в сравнении со стандартным ВЕР, но при этом и большую гематологическую токсичность. Тем не менее комбинации VIP и TIP могут служить альтернативным подходом в первой линии при противопоказаниях к блеомицину пациентам с выраженной дыхательной недостаточностью на старте (множественное поражение легких, острый респираторной дистресс-синдром) или тем, кому планируется обширное хирургическое лечение в грудной клетке [93].

1.5. Альтернирующие режимы в первой линии ХТ

ГО являются высоко чувствительными к ХТ опухолями, но тем не менее у части пациентов отмечается прогрессирование заболевания несмотря на проводимую терапию. Достаточно длительное время считалось, что основной целью в лечении ГО является достижение полного ответа, ассоциированного с наилучшими отдаленными результатами [96]. Одной из попыток преодоления лекарственной резистентности и увеличения глубины объективного ответа стала смена препаратов в процессе линии (не обладающих перекрестной резистентностью), а также укорочение временных интервалов между введениями противоопухолевых агентов.

С конца 1970-х годов в Charing Cross Hospital стал изучаться альтернирующий режим POMV/ACE (винкристин, метотрексат, блеомицин, цисплатин/этопозид, дактиномицин, циклофосфамид). В ретроспективном анализе, включившем 33 пациента с НГО вне зависимости от прогноза, данная комбинация продемонстрировала частоту достижения полного ответа в 57% [82]. Через 3 года на большей популяции пациентов (n=69) представлены данные по ОВ – 2-летняя ОВ 88%. В отдельном подгрупповом анализе авторы продемонстрировали, что инициальный уровень бета-ХГЧ >50000 мМЕ/мл или АФП >500 нг/мл является негативным прогностическим фактором (2-летняя ОВ

(высокие маркеры vs нет) 76,4% vs 94,1%, $p=0,06$) [83]. На ASCO GU 2023 представлена ретроспективная работа по оценке эффективности режима POMB/ACE среди пациентов с промежуточным ($n=11$) и неблагоприятным ($n=29$) прогнозами по IGCCCG. У 75% пациентов не отмечено прогрессирования заболевания, живы 97,5% [53].

Испанскими учеными разработан режим BOMP/EPI и изучен на популяции пациентов с НГО и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG. Отличие вышеуказанного альтернирующего режима от POMB/ACE заключается в замене дактиномицина и циклофосфида на цисплатин и ифосфамид. Дозы этопозид и ифосфамида в режиме EPI (этопозид 120 мг/м² вместо 75 мг/м² в дни 1-5, ифосфамид 1300 мг/м² вместо 1200 мг/м² в дни 1-5) выше, чем в стандартном VIP. У 18 пациентов (49%) отмечено достижение полного ответа. При медиане наблюдения 41 месяц 2-летняя ВБП и ОВ составили 58% и 64%. Режим оказался крайне токсичен: ФН у 49% пациентов, 1 смерть от почечной недостаточности и 1 от сепсиса на фоне нейтропении [40].

Группой European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) инициировано рандомизированное исследование, сравнивавшее 4 курса ВЕР с альтернирующим режимом PVB/VER (4 курса суммарно, поочередное введение) в когорте пациентов с неблагоприятным прогнозом согласно критериям EORTC. Ни частота полного ответа (64% vs 67%), ни 5-летняя ВБП не различались в обеих группах. К тому же альтернирующий подход оказался более миело- и нейротоксичным [115].

Режим VOP/VIP (3 курса блеомицин, винкристин, цисплатин/3 курса этопозид, ифосфамид, цисплатин) в исследовании II фазы продемонстрировал частоту полного ответа в 70% (40% из них после одной ХТ), 2-летнюю ВБП и ОВ 66% и 69%, соответственно [62].

В исследовании III фазы 6 курсов в альтернирующем режиме VOP/VIP-В сравнивались с 4 курсами ВЕР и двумя дополнительными ER. Первичной конечной точкой явилась ВБП. При ретроспективной оценке включенных

больных 60% в каждой из групп удовлетворяют критериям неблагоприятного прогноза по IGCCCG. Не отмечено различий ни в частоте полного ответа (54% vs 57%), ни в однолетней ВБП (53% vs 60%), ни в однолетней ОВ (77,4% vs 84,4%). Стоит отметить и немалое число смертей, связанных с лечением как от непосредственных осложнений терапии, так и от отдаленных (вторичные острые миелоидные лейкозы). Треть пациентов в каждой группе получила Г-КСФ с целью первичной профилактики нейтропении. Гематологическая токсичность значимо выше при использовании альтернирующего подхода ($p=0,001$). Применение филграстима позволило снизить частоту развития ФН преимущественно в группе ВОР/VIP-B (с 41% до 25%), в меньшей степени в группе ВЕР/ЕР (с 20% до 14%) [56].

Logothetis С. с соавторами из клиники М.Д. Anderson представили результаты лечения пациентов с НГО альтернирующим режимом CISCA/VB. В анализ вошло 100 пациентов, длительные ремиссии отмечены у 89% пациентов. В одном из подгрупповых анализов исследователи продемонстрировали, что пациенты с внегонадной первичной локализацией опухоли ($n=9$) имели худшие отдаленные результаты в сравнении с первичной тестикулярной локализацией (5-летняя ВБП 56% vs 92%, $p=0,00025$). При проведении логистической регрессии, в которую включено 8 факторов, наиболее важной явилась концентрация бета-ХГЧ >50000 мМЕ/мл. При исключении бета-ХГЧ из анализа, 3 переменных оказались значимыми – распространенность заболевания, внегонадная первичная локализация опухоли и гистологически верифицированная хориокарцинома. При оценке токсичности режима обращает на себя внимание крайне высокая частота развития ФН (около 40%), винбластин-ассоциированной гастроинтестинальной токсичности (запоры 30%, парез кишечника 3%), стоматитов (преимущественно 1 и 2 степеней) [65]. Необычайно высокая частота полного ответа среди пациентов с НГО заставила ряд научных коллективов продолжить изучение данной комбинации.

Французские авторы в 2002 году представили данные рандомизированного исследования, доказывающего равную эффективность и меньшую токсичность дозоредуцированного на 20% режима CISCA/VB в сравнении с оригинальным протоколом [34] в когорте пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозами по IGCCCG. Вновь продемонстрированная частота полного ответа на уровне 80-90% послужила поводом к проведению рандомизированного исследования – CISCA/VB vs ВЕР – этим же научным коллективом. В 2008 году представлены финальные результаты работы, включившей пациентов с неблагоприятным прогнозом согласно критериям института Gustave Roussy (IGR) (при ретроспективной оценке 60% удовлетворяли неблагоприятному прогнозу по IGCCCG). Частота благоприятных ответов – первичная конечная точка – не различалась между двумя режимами ХТ (56% в группе альтернирующего режима, 65% в группе ВЕР), 5-летняя бессобытийная выживаемость оказалась несколько ниже в группе CISCA/VB (37% vs 47%, $p=0,15$), так же, как и ОВ (24% vs 32%, $p=0,29$). В когорте пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG наблюдалась аналогичная тенденция. Альтернирующий подход оказался более гематологически токсичным, чаще отмечались стоматиты (≥ 2 степени) [20].

В ходе изучения ГО возникла концепция, что опухолевые клетки у пациентов с крайне диссеминированным процессом могут обладать некоторой химиорезистентностью ввиду активной пролиферации и для ее преодоления необходимо проведение более интенсифицированного лечения, особенно на первом этапе. В The Royal Marsden Hospital изучен режим СВОР/ВЕР: первый курс – еженедельная ХТ в режиме СВОР (карбоплатин, блеомицин, винкристин, цисплатин) на протяжении 6 недель, далее с 7й недели – 3 курса стандартного ВЕР в категории пациентов неблагоприятного прогноза согласно критериям IU. Среди 21 пациента у 18 отмечена длительная ремиссия при медиане наблюдения 36 месяцев, 2-летняя ОВ составила 90% [51].

В рандомизированном исследовании II фазы TE23 режим СВОР/ВЕР сравнивался с ВЕР в группе неблагоприятного прогноза по IGCCCG. У данной

работы интересный статистический дизайн – исследование будет признано позитивным в случае достижения частоты благоприятного ответа в группе СВОР/ВЕР >60% (исторические данные ВЕР). Частота благоприятного ответа в группах альтернирующего и стандартного режимов составила 74,4% и 58,3%, соответственно. Авторами отмечено, что данный показатель снижен в когорте пациентов, кому проведена «стабилизационная» ХТ (58,3% vs 70,8%). Однолетняя ВБП среди всех пациентов составила 65% и 43% в группах СВОР/ВЕР и ВЕР, соответственно, 2-летняя ОВ – 67% и 61%. Альтернирующий режим оказался более гематологически токсичным в отношении нейтропении (4 степень: 65% vs 24%), ФН (16% vs 0%) и тромбоцитопении (4 степень: 40% vs 9%) [54]. Спустя несколько лет представлены отдаленные результаты данной работы. Трехлетняя ВБП составила 55,7% vs 38,7% в группах СВОР/ВЕР и ВЕР, соответственно (ОР 0,59, 95% ДИ, 0,33-1,06, $p=0,079$), 3-летняя ОВ – 65% vs 58,5% ($p=0,49$), соответственно. При проведении одно- и многофакторного анализов для ВБП только «стабилизационная» ХТ оказалась значимой, для ОВ – «стабилизационная ХТ» и медиастинальная локализация опухоли. Принимая во внимание статистический дизайн работы, нельзя провести сравнение отдаленных результатов лечения между группами, хотя нумерически режим СВОР/ВЕР оказался несколько эффективнее [16].

Идея проведения альтернирующей ХТ имела под собой биологическую обоснованность, но также не смогла превзойти эффективность ВЕР в рамках рандомизированных исследований, демонстрируя при этом большую токсичность. Перспективные данные получены в работе TE23, но малая выборка пациентов, статистический дизайн, крупная когорта пациентов, которым требуется проведение «стабилизационного» курса ХТ (треть в каждой группе) не позволили подтвердить превосходящую эффективность режима СВОР/ВЕР и подобной концепции в целом.

1.6. Высокодозная химиотерапия в первой линии лечения

С открытием новых противоопухолевых агентов в середине прошлого столетия стали появляться работы, показывающие наличие дозозависимого эффекта ХТ на опухолевые клоны. В исследовании Skipper Н. с соавторами продемонстрировано, что кривая зависимости концентрации противоопухолевого препарата и цитостатического эффекта не выходит на плато, то есть при большей дозе препарата будет достигаться большая гибель опухолевых клеток [102]. Таким образом, экспериментальным путем доказано, что ВДХТ может преодолеть резистентность к лекарственной терапии.

Необходимо помнить, что проведение ВДХТ лимитирует токсичность данного подхода. В ранее упомянутом рандомизированном проспективном исследовании Nichols С. с соавторами удвоенная доза лишь одного цисплатина привела к большей частоте развития НЯ (миелосупрессия, ото-, нейро- и гастроинтестинальная токсичность) без преимуществ в ВБП и ОВ [84]. Наиболее частым осложнением ВДХТ, ограничивающим ее повсеместное использование, является панцитопения, однако проведение аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) позволяет полностью восстановить гемопоэз и продолжить лечение в срок.

Учитывая неудовлетворительные результаты для ряда пациентов с неблагоприятным прогнозом, несколькими научными коллективами изучена эффективность ВДХТ в первой линии терапии диссеминированных НГО. Одной из первых работ в данной области является исследование Chevreau С. с соавторами, в котором пациентов с неблагоприятным прогнозом по критериям IGR рандомизировали в 2 группы – 3 или 4 курса PVeBV (режим NCI [87]) и 2 курса модифицированного PVeBV (курсовая доза блеомицина увеличена до 145 мг) + 1 курс ВДХТ по схеме PEC (этопозид 350 мг/м² и цисплатин 40 мг/м² в дни 1-5, циклофосфамид 1600 мг/м² (+месна) в дни 2-5, реинфузия клеток кроветворения на 8й день). Запланированное протоколом лечение не завершили 7

(12%) и 16 (28%) пациентов в каждой из групп, соответственно (1 смерть в группе стандартной ХТ и 8 в группе комбинированного подхода (6 из которых в связи с дыхательной недостаточностью)). Не отмечено преимуществ ВДХТ ни в частоте полного ответа (58,1% vs 42%; $p=0,11$), ни 2-летней ОВ (80% vs 60%, $p=0,08$). НЯ после первого курса ВДХТ: фебрильная лихорадка у всех пациентов ($n=41$), мукозит 3-4 степени у 55% больных, смертей, связанных с данным подходом не отмечено [19]. В 2007 году представлены финальные результаты данной работы. При медиане наблюдения 9,7 лет медиана ОВ (мОВ) составила 75% в группе стандартной ХТ и 61% в группе ВДХТ, ни в одной из прогностических групп по IGCCCG (ретроспективная оценка) не отмечено выигрыша от эскалации терапии [24].

Американскими авторами предпринята попытка индивидуализировать лечение пациентов на основе оценки кинетики опухолевых маркеров после двух курсов ХТ в стандартных дозах (СД). Всем больным выполнен забор костного мозга для возможной аутоТГСК и проведено 2 курса ХТ в режиме VAB-6. Далее проводился расчет периода полужизни маркеров методом линейной регрессии [104] и в случае роста или замедленного снижения концентрации опухолевых маркеров (для АФП >7 дней и >3 дней для бета-ХГЧ) пациентам проводилось 2 курса ВДХТ в режиме этопозид 1200 мг/м² и карбоплатин 1500 мг/м² в дни 8,6,4 до аутоТГСК. Шести пациентам проведена СД ХТ и 22 – СД-VAB-6 + ВДХТ. У 56% больных отмечен ПО, у 46% – длительная ремиссия без признаков заболевания. Один пациент погиб от полиорганной недостаточности после проведенного курса ВДХТ [76].

Подобный алгоритм индивидуального подхода применен этим же авторским коллективом, но вместо СД-VAB-6 использован СД-VIP, а в качестве ВДХТ комбинация СЕС: этопозид 1800 мг/м², карбоплатин 1800 мг/м² и циклофосфамид 150 мг/кг в дни 8,6,4 до аутоТГСК + Г-КСФ 5 мкг/кг. Шестнадцати пациентам терапия проведена в стандартном дозовом режиме, 14 –

ВДХТ после оценки кинетики. Полный ответ отмечен у 57% больных. Медиана ОВ составила 40 мес., 50% живы без признаков заболевания [77].

Ограничениями трех вышеуказанных исследований является неадекватный выбор режима стандартной ХТ. Во-первых, три исследования инициированы после 1988 года, когда уже представлены результаты о преимуществе ВЕР над РВВ [113], авторами же выбраны иные цисплатин-содержащие режимы ХТ. Во-вторых, пациентам не проводилась терапия Г-КСФ ввиду его отсутствия в широком доступе. Медиана длительности агранулоцитоза в двух первых работах составила 16 дней, что могло повлиять на выраженность НЯ, в частности фебрильных лихорадок и инфекционных осложнений, в третьем при применении филграстима – 11 дней. В-третьих, малое число включенных больных, отсутствие валидации замедленной кинетики маркеров в группе неблагоприятного прогноза и контрольной группе, представленной режимом ВЕР, не позволяет сделать вывод о роли ВДХТ в первой линии. Тем не менее, при сравнении с историческим контролем результаты ВДХТ выглядят перспективно.

В 1999 году Vokemeier С. с соавторами опубликовал результаты сравнения методом псевдорандомизации эффективности режимов СД-VIP и СД-ВЕР с ВД-VIP. Двухлетняя ВВП и ОВ статистически значимо выше в группе ВДХТ ($p=0,0056$ и $p=0,0184$, соответственно). При проведении многофакторного анализа значимыми для ОВ оказались такие переменные как медиастинальная локализация первичной опухоли и наличие висцеральных очагов [9].

В крупном немецком исследовании I/II фазы ВД-VIP продемонстрировал многообещающие результаты в популяции пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG и IU: без признаков прогрессирования в течение 5 лет оставались 68% больных. Для дальнейшего изучения режима выбраны следующие дозы препаратов: цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5, этопозид 300 мг/м² в дни 1-5 и ифосфамид 2400 мг/м² в дни 1-5 + Г-КСФ [98].

Несколькими учеными отдельно проанализированы одни из наиболее «сложных» подгрупп в когорте пациентов неблагоприятного прогноза по

IGCCCG – с метастатическим поражением ЦНС и с первичной медиастинальной НГО – из проспективного вышеуказанного исследования [98].

В работу Kollmannsberger С. с соавторами вошло 22 пациента с метастазами в ЦНС, которым проводилась первая линия терапии – 1 курс СД-VIP + 3 курса ВД-VIP, а также ЛТ на очаги в головном мозге (ГМ). У 64% больных отмечен полный ответ или маркер-негативный неполный ответ. У 12 пациентов (55%) достигнут полный ответ по очагам в ГМ. При медиане наблюдения 23 месяца 17 пациентов живы без признаков заболевания [58].

В анализ Vokemeуer С. с соавторами включено 28 пациентов с НГО средостения, у 19 (68%) достигнут полный ответ. При медиане наблюдения 43 месяца не достигнуты ни мВБП, ни мОВ, 5-летняя ВБП и ОВ составили 56% и 64%, соответственно [10]. Впечатляющие результаты для пациентов с крайне негативными характеристиками внутри популяции неблагоприятного прогноза давали надежду на превосходство ВДХТ по сравнению со стандартной ХТ.

Несколькими научными коллективами инициировано проспективное исследование, в котором пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозами по IGCCCG рандомизировали в группы – 4 курса ВЕР и 2 курса ВЕР + 2 курса ВДХТ (карбоплатин 600 мг/м², этопозид 600 мг/м² и циклофосфамид 50 мг/кг в дни 1-3, аутоТГСК в 5й день). Первичная профилактика нейтропении Г-КСФ предусмотрена в обеих группах. Кинетика маркеров определялась в данном исследовании, но не являлась фактором выбора терапии. Первичная конечная точка – полный ответ в течение 1 года от начала терапии. В работу включено 219 пациентов, 79% больных отнесены к неблагоприятному прогнозу, практически у трети в каждой группе первичная медиастинальная локализация опухоли. Полный ответ достигнут у 55% и 56% пациентов в группах ВЕР и ВЕР + ВДХТ, однолетний полный ответ равен 48% и 52%, соответственно ($p=0,53$). Двухлетняя ОВ в когорте неблагоприятного прогноза составила 69% и 67% в группах стандартного и высокодозного подходов ($p=0,94$). Часть работы посвящена оценке кинетики маркеров, в этот анализ вошли данные 166 пациентов: 95 (57%)

из группы ВЕР и 71 (43%) – ВЕР + ВДХТ. Удовлетворительное снижение отмечено у 96 (58%) пациентов, замедленное – у 70 (42%). Время до прогрессирования и ОВ были выше в группе пациентов с удовлетворительным снижением ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно). Также отдельно рассмотрены результаты лечения в зависимости от кинетики маркеров и режима терапии. Однолетний полный ответ в подгруппе с замедленным снижением выше среди пациентов кому проведена ВДХТ (61% vs 34%; $p=0,03$), в подгруппе удовлетворительного снижения различий не отмечено (58% и 66%, соответственно). Тренд в сторону улучшения ОВ среди пациентов с замедленным снижением отмечен в группе ВДХТ (2-летняя ОВ: 78% vs 55%; $p=0,1$) [79].

Итальянскими учеными представлено рандомизированное исследование со схожим дизайном, как и в вышепредставленной коллаборативной работе. Пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG рандомизировали на 4 курса СД-ВЕР или 2 курса СД-ВЕР + 1 курс ВД циклофосфида с последующим сбором ГСК + 2 курса ВД-ЕР + 1 курс ВД карбоплатина (area under curve 27 мг/мл х смн). В данном исследовании включение пациентов преждевременно завершено на 87 больных в связи с медленным набором. ВБП – первичная конечная точка – не различается между СД и ВД подходами (5-летняя ВБП по 55% в каждой группе), также как и ОВ [81].

Позитивные результаты режима ВД-VIP стали основанием для проведения рандомизированного исследования EORTC 30974, результаты которого представлены в 2011 году. В данной работе 4 курса ВЕР сравнивались с 4 курсами VIP (1хСД + 3хВД). Согласно статистической гипотезе, необходимо рандомизировать 222 пациентов, однако в связи с медленным включением набор завершен на 137 пациентах. Не отмечено преимуществ ВДХТ ни в частоте полного ответа, ни в бессобытийной выживаемости ($p=0,057$) (первичная конечная точка), ни в ОВ. Кинетика маркеров не оказала прогностического влияния на отдаленные результаты лечения [22].

А можно ли усилить эффект ВД-VIP путем добавления еще одного активного при ГО противоопухолевого агента? Hartmann JT с соавторами представили результаты однорукавного исследования I/II фазы, в котором после первого курса СД-VIP пациентам проводилось 3 курса ВД-VIP с добавлением паклитаксела в одном из трех дозовых уровнях (135, 175 и 225 мг/м²). Частота благоприятных ответов составила 79%, 5-летняя ВБП и ОВ составили 64,1% и 75,2%, соответственно. Дозолимитирующей токсичности не отмечено при дозе паклитаксела 225 мг/м² [46]. Остается неясной роль паклитаксела в подобном высокодозном подходе вне рамок рандомизированного исследования. Тем не менее нумерически режим ВД-VIP в других работах демонстрирует схожие результаты [98, 79, 22].

Большие надежды возлагались на ВДХТ, однако данные 4 рандомизированных работ и серии однорукавных не смогли продемонстрировать превосходящей эффективности данного подхода по сравнению с СД (в том числе в связи с малой мощностью исследований) (Таблица 5).

Таблица 5 – Исследования, в которых изучалась роль высокодозной химиотерапии в первой линии терапии несеминомных герминогенных опухолей промежуточного/неблагоприятного прогноза

Публикация	Дизайн работы	N пациентов	Критерии неблагоприятного прогноза	Лечение	ОВ (%)	ВБП (%)
Chevreau, 1993 [19]	R II фаза	115	IGR	3xPVeBV vs 2xPVeBV + 1xВД-РЕС	2-лет: 80 vs 60	2-лет: 70 vs 57,8
Motzer, 1993 [76]	II фаза	28	MSKCC	2xVAB-6 + 2xВД-СЕ	57	46

Продолжение таблицы 5

Motzer, 1996 [77]	II фаза	30	MSKCC	2xVIP + 2xВД-СЕС	67	50
Bokemeyer, 1999 [9]	Ретроспективное, попарный анализ	147 (ВДХТ) vs 309 (СДХТ)	IU и IGCCCG	1xVIP + 3xВД-VIP vs 4xВЕР/VIP	2-лет: 82 vs 72*	2-лет: 75 vs 59*
Decatris, 2000 [23]	II фаза	20	MRC и IGCCCG	3xВЕР + 1xВД-РЕС	4-лет: 78	4-лет: 64
Kollmannsberger [†] , 2000 [58]	II фаза	22	IU и IGCCCG	1xVIP + 3xВД-VIP	2-лет: 81	2-лет: 72
Bokemeyer ^{††} , 2003 [10]	II фаза	28	IU и IGCCCG	1xVIP + 3xВД-VIP	2-лет: 68	2-лет: 64
Schmoll, 2003 [98]	I/II фаза	221	IU и IGCCCG	1xVIP + 3xВД-VIP	5-лет: 73	5-лет: 68
Hartmann, 2007 [46]	I/II фаза	52	IGCCCG	1xVIP + 3xВД-VIP+пакли таксел	5-лет: 75	5-лет: 64
Motzer, 2007 [79]	R III фаза	111 (СДХТ) vs 108 (ВДХТ)	IGCCCG	4xВЕР vs 2xВЕР + 2xВД-СЕС	2-лет: 72 vs 71	2-лет: 57 vs 60
Droz, 2007 [24]	R II фаза	115	IGR	3xPVeBV vs 2xPVeBV + 1xВД-РЕС	5-лет: 75 vs 61	5-лет: 54 vs 47

Продолжение таблицы 5

Daugaard, 2011 [22]	R III фаза	66 (СДХТ) vs 65 (ВДХТ)	IGCCCG	4xВЕР vs 1xVIP + 3xВД-VIP	2-лет: 83 vs 86,1	1-лет: 48 vs 66,1*
Necchi, 2015 [81]	R III фаза	46 (СДХТ) vs 43 (ВДХТ)	IGCCCG	4xВЕР vs 2xВЕР + 2xВД- карбоплат ин	2-лет: 66,8 vs 60,5	2-лет: 58,5 vs 55,8

* - $p < 0,05$; † - отдельно проанализирована подгруппа пациентов с поражением ЦНС из крупного исследования Motzer R. с соавторами, 2003; †† - отдельно проанализирована подгруппа пациентов с первичной медиастинальной НГО из крупного исследования Motzer R. с соавторами, 2003; СДХТ – химиотерапия в стандартных дозах; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; R – рандомизированное исследование; IGR – Institute Gustave Roussy; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IU – Indiana University; IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group

Возникает ощущение, что не все пациенты с неблагоприятным прогнозом могут выиграть от эскалации терапии. Необходимо определение более четких прогностических факторов, которые способны влиять на выбор того или иного лечебного подхода.

1.7. Прогностические факторы, влияющие на отдаленные результаты ХТ первой линии

1.7.1. Распространенность опухолевого процесса и концентрация опухолевых маркеров

После активного внедрения в клиническую практику цисплатин-содержащих режимов ХТ в начале 1970-х годов для лечения пациентов с диссеминированными ГО стало очевидным, что ответ на противоопухолевую терапию, а также отдаленные результаты крайне различаются не только между гистотипами ГО, но и между отдельными подгруппами пациентов. Для более

точного стадирования и последующего определения прогностических факторов несколькими научными коллективами представлены собственные классификации по оценке распространенности ГО (MDA и IU (Рисунок 1), и the Royal Marsden Hospital (Рисунок 2)), учитывающие локализацию, размер и количество опухолевых очагов.

Классификация the Royal Marsden Hospital
I. Нет данных за метастатический процесс.
IM. Нет данных за метастатический процесс, но с персистирующим ростом АФП и/или бета-ХГЧ.
II. Метастазы в парааортальных л/у: А – диаметр <2 см; В – диаметр 2-5 см; С – диаметр >5 см.
III. Вовлечение супра- и инфрадиафрагмальных л/у: стадирование как в пункте II.
IV. Экстралимфатические метастазы: стадирование как в пункте II.
Поражение легких: L1 ≤3 метастазов; L2 – множественные, все <2 см; L3 – множественные, 1 или более > 2 см.
Поражение печени: Н - метастатическое поражение.
Малый объем поражения: IM, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVAL1, IVBL1, IVBL2.
Большой объем поражения: IIC, IIIC, IVCL1, IVCL2.
Очень большой объем: L3, поражение печени, ЦНС, костей.

Рисунок 2 – Стадирование герминогенных опухолей по классификации the Royal Marsden Hospital

Британским консорциумом по изучению ГО выполнен анализ на основе индивидуальных данных 458 пациентов, разделенных на подгруппы малого, большого и очень большого объемов метастатического поражения (Рисунок 2), а также высокой и низкой концентрации опухолевых маркеров. Продемонстрировано, что пациенты с очень большим объемом поражения и высокой концентрацией онкомаркеров имели наихудшие отдаленные результаты (Таблица 6) [121].

Таблица 6 – Пятилетняя общая выживаемость в зависимости от распространенности заболевания и концентрации маркеров согласно данным Британской группы по изучению герминогенных опухолей

	Низкая концентрация онкомаркеров	Высокая концентрация онкомаркеров
Малая распространенность	87,5%	69,3%
Большая распространенность	80,2%	65,1%
Очень большая распространенность	67,1%	43,5%

Долгое время каждое крупное медицинское учреждение, специализирующееся в лечении ГО, пользовалось собственной классификацией распространенности и прогноза заболевания, что затрудняло оценку результатов рандомизированных исследований, учитывая некую разнородность дефиниций той или иной прогностической группы.

В 1997 году представлены результаты консорциума IGCCCG [73], собравшего данные практически 6000 пациентов с ГО (НГО n=5202), получивших различные платиносодержащие режимы ХТ. Медиана наблюдения за пациентами в длительной ремиссии составила 5 лет. Пятилетняя ВВП во всей группе равнялась 75%, 5-летняя ОВ – 80%. В многофакторном анализе продемонстрировали свою значимость повышенный уровень онкомаркеров, нелеченные висцеральные метастазы (НЛВМ) и локализация первичной опухоли (средостение vs нет). Создана и валидирована классификация, стратифицирующая пациентов на группы благоприятного (56% когорты), промежуточного (28%) и неблагоприятного (16%) прогнозов (Таблица 7). Пятилетняя ОВ в соответствующих прогностических группах составила 92%, 80% и 48%, соответственно.

Таблица 7 – Прогностические группы при герминогенных опухолях (классификация IGCCCG)

Несеминома	Семинома
БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ (56% пациентов)	
<ul style="list-style-type: none"> • Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП <1000 нг/мл¹, бета-ХГЧ <5000 мМЕ/мл, ЛДГ <1,5xВГН 	<ul style="list-style-type: none"> • Любая локализация первичной опухоли • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • Нормальный уровень АФП, бета-ХГЧ² (<1000 мМЕ/мл)
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОГНОЗ (28% пациентов)	
<ul style="list-style-type: none"> • Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП 1000 – 10000 нг/мл или • Бета-ХГЧ 5000 – 50000 мМЕ/мл или • ЛДГ 1,5 – 10 x ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> • Любая локализация первичной опухоли • Наличие нелегочных висцеральных метастазов
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ (16% пациентов)	
<ul style="list-style-type: none"> • Локализация первичной опухоли в средостении и/или • Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или • АФП >10000 нг/мл и/или • Бета-ХГЧ >50000 мМЕ/мл и/или • ЛДГ >10xВГН 	Для семином критерии неблагоприятного прогноза не разработаны

Таблица адаптирована из рекомендаций RUSSCO по лечению герминогенных опухолей (RUSSCO, 2024) [4]

¹ Для пересчета уровня АФП из МЕ/мл в нг/мл необходимо значение показателя в МЕ/мл умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1210 нг/мл)

² Высокий (свыше 1000 мМЕ/мл) уровень бета-ХГЧ до или после выполнения орхофуникулэктомии также позволяет заподозрить наличие несеминозного компонента, данные опухоли рекомендуется стадировать и лечить по принципам несеминозных

Несомненным преимуществом создания классификации IGCCCG является унификация прогностических факторов, которая позволила в дальнейшем проводить исследования между крупными национальными сообществами, опираясь на единые критерии определения той или иной группы риска. В то же самое время рамки неблагоприятного прогноза довольно широки – это может быть пациент как с поражением только забрюшинных л/у и уровнем АФП 10200 нг/мл, так и больной с метастатическим поражением ЦНС, печени и уровнем бета-ХГЧ 120000 нг/мл. Необходимо понимать, что внутри данной группы можно выделить пациентов «очень неблагоприятного прогноза», которые и нуждаются в разработке новых алгоритмов лечения.

Гетерогенность пациентов неблагоприятного прогноза продемонстрирована немецкими авторами с использованием алгоритма CART (Classification and Regression Tree), суть которого заключается в выявлении переменных, выделяющих однородные подгруппы пациентов с различными моделями прогностических признаков. Для ВБП такой переменной явилась первичная медиастинальная локализация, разделившая анализируемую когорту на тестикулярную/ретроперитонеальную ($n=260$) и средостенную ($n=72$). Двухлетняя ВБП в изучаемых подгруппах составила 63% и 49% ($p=0,07$), соответственно. При делении в зависимости от НЛВМ наилучшие результаты отмечаются в подгруппе больных с первичной тестикулярной/ретроперитонеальной локализацией и отсутствием метастазов – 2-летняя ВБП 75%, при их наличии – 58% ($p=0,02$). В подгруппе с первичной медиастинальной НГО без поражения легких 2-летняя ВБП 59%, с легочными метастазами – 28%. Для ОВ первым разделительным признаком стало висцеральное поражение (2-летняя ОВ: есть – 77%, нет – 69%), затем первичная локализация опухоли. Двухлетняя ОВ в подгруппе с тестикулярной/ретроперитонеальной локализацией без висцеральных очагов – 84%, при медиастинальной НГО и метастатическим поражением – 49%. В данной модели ни число пораженных анатомических областей, ни уровень маркеров, ни

размер абдоминальных опухолевых конгломератов не явились значимыми для ОВ [59].

Adra N. с соавторами также продемонстрировал разнородность пациентов, объединенных в единую группу неблагоприятного прогноза. В анализ включено 273 больных, получивших лечение в IУ с 1990 по 2014 годы этопозид- и цисплатин-содержащими режимами ХТ. При однофакторном анализе только первичная медиастинальная локализация опухоли оказалась значимой как для ВБП, так и ОВ. При многофакторном анализе продемонстрировали свое негативное влияние на отдаленные результаты метастазы в ЦНС, первичная медиастинальная локализация и возраст [5].

Необходимо подчеркнуть, что пациенты, включенные в анализ IGCCCG 1997 года, получали различные платиновые режимы ХТ в первой линии, в том числе карбоплатин-содержащие. А изменились ли бы результаты лечения, если все получили ВЕР в первой линии? Таким вопросом задались датские ученые и проанализировали собственную базу данных. С 1984 по 2007 годы первая линия ХТ в режиме ВЕР проведена 1889 пациентам (420 с СГО). Группа неблагоприятного прогноза составила 15% (n=223) от всей когорты. Пятилетняя ОВ равнялась 95%, 85% и 64% в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза, соответственно. При многофакторном анализе продемонстрировали свою значимость такие переменные как возраст >40 лет, временной период проведения ХТ, ретроперитонеальная/медиастинальная локализация первичной опухоли, метастазы в печень, кости, легкие, уровень бета-ХГЧ >5000 мМЕ/мл, АФП >1000 нг/мл [57]. Нумерически более высокая ОВ в группе неблагоприятного прогноза в сравнении с оригинальным IGCCCG 1997 года (64% vs 48%) достигнута за счет централизации пациентов в профильных клиниках, улучшения сопутствующей терапии и большей приверженности врачей к стандартам лечения диссеминированных ГО.

Тенденция к улучшению отдаленных результатов также показана в анализе Hentrich M. с соавторами. На современной когорте пациентов с НГО (2000-2013

годы) продемонстрированы схожие с датским регистром результаты: 5-летняя ОВ 98%, 96% и 66% в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза ($p < 0,0001$ и $p = 0,004$), соответственно [49].

Учитывая публикуемые данные из национальных регистров об успехах в лечении диссеминированных ГО относительно результатов IGCCCG 1997 года, консорциумом принято решение подтвердить исходные критерии классификации и обновить ВБП и ОВ на современной когорте пациентов, а также изучить дополнительные прогностические факторы. В новый анализ включено более 12000 пациентов из 30 крупных центров, специализирующихся на данной патологии, в том числе и из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Продемонстрировано улучшение ВБП и ОВ во всех прогностических группах, но что более отраднo, наибольший выигрыш показан в группе неблагоприятного прогноза (5-летняя ОВ 67%, ранее 48%). Как и в первой классификации НЛВМ (ОР 5,98, 95% ДИ, 4,14-8,65) и первичная опухоль средостения (ОР 3,44, 95% ДИ, 2,63-4,49) явились независимыми негативными прогностическими признаками, но обнаружены еще 2 переменные – возраст (каждая декада жизни увеличивает риск прогрессирования на 25%) и наличие метастатического поражения легких (увеличивает риск прогрессирования на 66%). Особенностью данной работы стала разработка 2 номограмм (1 для больных без НЛВМ, 2я – с ними), учитывающих индивидуальные характеристики пациентов и предсказывающих 3-летнюю ВБП. Эффективность обновленной модели IGCCCG проверена в тренировочной и валидационной когортах. Интегрированная оценка Брайера – мера ошибки прогнозирования, варьирующаяся от 0 (идеальная точность) до 1 (полная неточность) – составила 0,10 для тренировочной и 0,11 для валидационной когорт [42].

Выбор того или иного алгоритма (числа курсов лечения) каждым врачом должен определяться на основании именно этой классификации: для благоприятного – 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР, для

промежуточного/неблагоприятного – 4 курса ВЕР (альтернативой являются режимы VIP и TIP в случае противопоказаний к блеомицину).

1.7.2. Группа сверхвысокого риска ранней смерти (СВРРС)

Крайне высокая чувствительность ГО к ХТ является как несомненным преимуществом данного заболевания, так и недостатком, особенно для пациентов с массивной опухолевой нагрузкой и/или сверхвысокой концентрацией онкомаркеров. Проведение полнодозового первого курса ХТ может привести к синдрому лизиса опухоли, усилению/появлению кровотечений, отеку метастатических очагов, что важно учитывать в случае уже имеющейся дыхательной недостаточности (ДН) и/или центральной симптоматики, что, в конечном итоге, может привести к смерти пациента. Трякиным А.А. с соавторами в ретроспективном исследовании продемонстрировано, что в когорте пациентов с тяжелым соматическим статусом на момент начала лечения, сверхвысокой концентрацией онкомаркеров (АФП >100000 нг/мл, бета-ХГЧ >200000 мМЕ/мл) и/или большим объемом метастатического поражения дозоредуцированный («стабилизационный») первый курс ХТ в режиме EP (EPc) (Рисунок 3) позволяет снизить частоту жизнеугрожающих НЯ (с 76% до 44%, $p=0,01$) в сравнении с историческим контролем (стандартный 1й курс). Также показано, что стабилизационный курс ХТ не оказал негативного влияния на отдаленную выживаемость (5-летняя ОВ по 52% в каждой группе) [108].

Режим EP в «стабилизационном» варианте*†

- 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 15 – начало следующего курса в стандартном режиме

* 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)

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

Рисунок 3 – Режим EP в «стабилизационном» варианте

Аналогичная эффективность «стабилизационной» ХТ в подгруппе пациентов сверхвысокого риска ранней смерти продемонстрировала Gillessen S. с соавторами. В серии клинических наблюдений режим Baby-BOP (блеомицин, винкристин, цисплатин) позволил избежать гематологической токсичности (за исключением анемии), ФН и смертей, связанных с лечением. При сравнении с идентичной «исторической» группой различий в ОВ не отмечено (79% vs 80%). Стоит отметить, что данный дозоредуцированный режим не является опцией выбора для больных с дыхательной недостаточностью из-за риска блеомицин-ассоциированной пульмональной токсичности [41].

У пациентов с множественным поражением легких, выраженной дыхательной недостаточностью и крайне высоким уровнем бета-ХГЧ может наблюдаться «хориокарциномический синдром». Патогенез данного состояния заключается в массивном внутриальвеолярном кровотечении после старта ХТ, некрозе опухоли и суперинфекции вследствие нейтропении, что в итоге приводит к высокой летальности. Французские авторы с 1997 года стали использовать

«стабилизационный» курс ХТ в режиме ERc с целью профилактики развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у таких пациентов. Применение дозоредуцированного подхода позволило сократить частоту ОРДС с 87% (13/15 пациентов, когорты до 1997 года) до 30% (3/10 пациентов) ($p=0,01$). Длительная выживаемость достигнута у 40% и 27% в группах ERc и полнодозовой ХТ, соответственно [71].

Если обратить внимание на исследования, проведенные с конца 1970-х, то можно отметить, что часть пациентов с массивной распространенностью (вероятно, та самая группа сверхвысокого риска ранней смерти) погибала от ОРДС, сепсиса и кровотечений после стандартного первого курса терапии [26], [19]. При ретроспективной оценке выживаемости пациентов неблагоприятного прогноза, получивших дозоредуцированный и стандартный курсы терапии, различий не отмечено [108, 41, 71].

В проспективном рандомизированном исследовании TE23 (C-BOP/BER vs BER) 27% пациентов получили первый курс в «стабилизационном» режиме. Частота объективных ответов оказалась ниже в группе дозоредуцированного курса. При многофакторном анализе данная переменная продемонстрировала свою негативную значимость для ВБП. Авторы отмечают, что полученный результат стоит интерпретировать с осторожностью, ведь решение о дозовом варианте первого курса принималось на усмотрение лечащего врача [16].

1.7.3. Оценка кинетики маркеров в качестве суррогата эффективности ХТ

Оценка концентрации опухолевых маркеров – АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ – необходима в ведении пациентов с ГО, так как позволяет поставить диагноз (при невозможности верификации опухоли), определить стадию заболевания, контролировать эффективность лекарственной терапии и регистрировать прогрессирование болезни.

В большинстве случаев у пациентов с диссеминированным опухолевым процессом отмечается повышенная концентрация опухолевых маркеров [25], что позволяет использовать их в качестве индикатора биологического ответа на лечение. ХТ приводит к быстрой гибели маркер-секретирующих клеток, что проявляется снижением концентрации онкомаркеров [80]. Степень снижения может быть представлена временем полужизни опухолевых маркеров ($T_{1/2}$): для АФП <7 дней, для бета-ХГЧ <3 дней. Несколькими научными коллективами обнаружена взаимосвязь между удлинением $T_{1/2}$ АФП и/или $T_{1/2}$ бета-ХГЧ и отдаленными результатами лечения [89, 104, 38, 39, 72], но не доказана другими [103, 116, 55]. Особенность расчета $T_{1/2}$ заключается в том, что оценка кинетики маркеров происходит между 7м днем 1го курса ХТ и 1м днем 3го курса. Позитивной стороной такого подхода является определение 1й точки маркеров через неделю со старта лечения, что позволяет избежать транзиторного повышения маркеров вследствие возможного синдрома лизиса опухоли [109], однако есть и некоторое ограничение широкой имплементации метода – это поздняя возможность сменить терапию в случае неудовлетворительного снижения (через 2 курса ХТ).

Французскими авторами из IGR предложен несколько иной подход: оценка кинетики маркеров после 1го курса, выражаемая в виде прогнозируемого времени до их нормализации (ВДН) (Рисунок 4). В ретроспективный анализ включено 653 пациента (21% неблагоприятного прогноза) с диссеминированной НГО. У 18% пациентов с замедленным ВДН бета-ХГЧ 4-летняя ВБП составила 50% в отличие от 86% и 73% для пациентов с нормализованным бета-ХГЧ и удовлетворительным ВДН, соответственно ($p < 0,001$). У 22% больных с замедленным ВДН АФП 4-летняя ВБП составила 71% в отличие от 80% и 75% для пациентов с нормализованным АФП и удовлетворительным ВДН, соответственно ($p < 0,054$). Наибольшее значение неудовлетворительное ВДН продемонстрировало в группе неблагоприятного прогноза: 4-летняя ОВ составили 83% и 58% ($p=0,009$) [35].

$ВДНм = 3 a/b$, где $a = \log(M0) - \log (Mн)$; $b = \log(M0) - \log (M1)$;

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).

Результат необходимо классифицировать в 4 категории:

- А – нормальная концентрация M0 и M1;
- В – повышенная M0 и нормализованная M1;
- С – повышенная M0 и $ВДНм < Tм$;
- D – повышенная M0 и $ВДНм > Tм$.

Категории А и В расцениваются как удовлетворительное снижение, категории С и D – неудовлетворительное снижение.

Пороговое значение ВДНм : $T_{АФП} \leq 9$ нед., $T_{Б-ХГЧ} \leq 6$ нед.

Рисунок 4 – Формула, по которой рассчитывается время до нормализации онкомаркеров

Убедившись в прогностической роли ВДН ученые инициировали проспективное исследование III фазы GETUG13 (n=254), в котором продемонстрировали эффективность интенсификации терапии у пациентов с НГО неблагоприятного прогноза и неудовлетворительной кинетикой опухолевых маркеров. В соответствии с дизайном работы, после 1го курса ХТ по схеме ВЕР пациенты с замедленным ВДН рандомизированы в группы стандартного лечения (до 4 курсов ВЕР) 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 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, $p=0,34$) [8]. В то же самое время проспективно валидирована прогностическая значимость ВДН (3-летняя ОВ в группах ВЕР с удовлетворительным и неудовлетворительным снижением составила 84% и 65%

(OR 0,65; $p=0,024$), соответственно). Надо отметить, что примененный режим оказался маловоспроизводимым в практике и не стал стандартом лечения [36].

Становится очевидным, что пациенты с НГО неблагоприятного прогноза представляют собой довольно гетерогенную популяцию как в отношении распространенности заболевания, так и отдаленных результатов. Важнейшей задачей долгое время являлся поиск прогностических факторов, позволяющих выделить подгруппу «очень высокого» риска с целью персонализированной интенсификации терапии. К сожалению, опора только на клинические параметры не принесла ожидаемый результат [58, 10]. Оценка кинетики опухолевых маркеров это валидированный и широкодоступный тест, позволяющий осуществить раннее «переключение» на иной режим терапии для преодоления резистентности опухоли. Остается неясным какой режим интенсификации продемонстрирует выраженный выигрыш в данном случае.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Критерии включения в диссертационную работу

Работа выполнена на основании ретро- и проспективного клинического материала, в анализ включены пациенты с НГО и неблагоприятным прогнозом 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 годы.

Критериями включения явились:

- возраст старше 18 лет с морфологически или клинически подтвержденным диагнозом несеминомной ГО (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 несеминомным ГО);
- пациенты, удовлетворяющие критериям неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG 1997 года (уровень бета-ХГЧ ≥ 50000 мМЕ/мл и/или АФП ≥ 10000 нг/мл, и/или лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 10 ВГН, и/или наличие висцеральных нелегочных метастазов);
- статус по шкале ECOG 0-4;
- отсутствие синхронных злокачественных опухолей, за исключением НГО.

Для демонстрации влияния «стабилизационной» ХТ на частоту осложнений, непосредственные и отдаленные результаты нами принято решение также включить в анализ 45 больных СВРРС, получивших полнодозовый первый курс ХТ (подобный подход являлся стандартным до 2005 года) [108].

Ниже приведены режимы ХТ первой линии, использованные в данной работе:

- ВЕР: блеомицин 30 мг в дни 1,3,5 + этопозид 100 мг/м² в дни 1-5 + цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5, цикл 1 раз в 21 день. Всего до 4 курсов.
- ВЕР в «стабилизационном» варианте (Рисунок 5). Проводился пациентам с массивной диссеминацией опухолевого процесса и/или сверхвысоким уровнем опухолевых маркеров, и/или неудовлетворительным соматическим статусом.

Режим ВЕР 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 – 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</p> <p>† 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 5 – Режим ВЕР в «стабилизационном» варианте

- dose-dense ВЕР: блеомицин 30 мг в дни 1,3,5 + этопозид 100 мг/м² в дни 1-5 + цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5, цикл 1 раз в 14 дней. Всего до 4 курсов.
- Т-ВЕР: паклитаксел 175 мг/м² в день 1 + блеомицин 30 мг в дни 1,3,5 + этопозид 100 мг/м² в дни 1-5 + цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5, цикл 1 раз в 21 день. Режим изучен в рамках проспективного исследования II фазы [107], проводился со 2го по 4 курсы.

- EP: этопозид 100 мг/м² в дни 1-5 + цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5, цикл 1 раз в 21 день. Нестандартный режим первой линии для пациентов с ГО неблагоприятного прогноза, чаще всего проводился возрастным пациентам.

- EP в «стабилизационном» варианте (Рисунок 3). Проводился пациентам с массивной диссеминацией опухолевого процесса и/или сверхвысоким уровнем опухолевых маркеров, и/или неудовлетворительным соматическим статусом.

- TTP: паклитаксел 120 мг/м² в дни 1,2 + ифосфамид 1500 мг/м² в дни 2-5, месна 1500 мг/м² в дни 2-5, цисплатин 25 мг/м² в дни 2-5 + филграстим 5 мг/кг в дни 6-15 п/к, цикл 1 раз в 21 день. Режим изучен в рамках проспективного исследования II фазы [1, 2] проводился со 2го по 5й курсы терапии пациентам с замедленной кинетикой опухолевых маркеров после 1го курса ХТ. Также применялся пациентам с противопоказаниями к блеомицину.

- PEI (или VIP): этопозид 75 мг/м² в дни 1-5 + ифосфамид 1200 мг/м² в дни 1-5 + цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5 + филграстим 5 мг/кг в дни 6-15 п/к, цикл 1 раз в 21 день. Всего до 4 курсов. Данный режим применялся пациентам с противопоказаниями к блеомицину.

В рамках диссертационной работы изучены следующие вопросы:

- оценка эффективности и токсичности режима TTP в первой линии ХТ у пациентов с диссеминированными НГО неблагоприятного прогноза и замедленным снижением концентрации опухолевых маркеров после первого курса ВЕР (критерии включения и дизайн которого представлены ниже);

- определение непосредственных и отдаленных результатов «стабилизационного» (популяция пациентов с 2010 по 2024 годы) и стандартного (с 1991 по 2005 годы) первого курса ХТ в группе пациентов СВРРС;

- определение непосредственных и отдаленных результатов «стабилизационных» курсов ХТ в режимах EP (EPc) (Рисунок 3) и ВЕР (ВЕРc) (Рисунок 5),

- внешняя валидация формулы, рассчитывающей скорость снижения концентрации опухолевых маркеров, указанной ранее в рисунке 4, на российской популяции пациентов,
- разработка алгоритма оценки биохимической регрессии опухоли у пациентов, получивших «стабилизационный» курс ХТ.

В рамках диссертационной работы проведено проспективное исследование II фазы, критерии включения и дизайн которого представлены отдельно.

2.2. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) в индукционном лечении при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным снижением концентрации онкомаркеров

2.2.1. Критерии включения

В проспективное исследование II фазы включены пациенты возрастом старше 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом НГО, удовлетворяющие критериям неблагоприятного прогноза по IGCCCG 1997 года, статусом по шкале ECOG 0-4, удовлетворительными показателями гемограммы (число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), функции почек (уровень креатинина не более 1,5 x верхней границы нормы либо расчетный клиренс креатинина (Cockcroft-Gault) ≥ 40 мл/мин) и печени (уровень билирубина до 2 x верхней границы времени (ВГН), уровень АЛТ и АСТ до 5 ВГН), за исключением пациентов с метастатическим поражением паренхимы печени.

2.2.2. Процедуры скрининга

Стандартные процедуры обследования пациентов с распространенными ГО включали:

- Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр;

- Электрокардиография, по показаниям – эхокардиография;
- Общий анализ крови, развернутый биохимический анализ крови (определение концентрации креатинина, активности «печеночных» трансаминаз, общего и прямого билирубина, общего белка и/или альбумина) по показаниям – контроль концентрации электролитов (калий, натрий, кальций, хлориды, фосфаты);
- Определение концентрации опухолевых маркеров: АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ;
- Компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием;
- Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии показаний (неврологическая симптоматика, уровень бета-ХГЧ ≥ 5000 мМЕ/мл и/или множественные метастазы в легких).

2.2.3. Дизайн исследования

В проспективной части работы изучена эффективность режима ТПР при замедленной кинетике опухолевых маркеров. Всем больным проводился первый курс ХТ по программе ВЕР. Пациентам сверхвысокого риска ранней смерти (с уровнем АФП ≥ 100000 нг/мл и/или бета-ХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл, и/или тяжелым соматическим статусом, и/или осложнениями опухолевого процесса на момент начала терапии) допускалось проведение «стабилизационного» курса ХТ по схеме ЕР с последующей эскалацией доз до режима ВЕР (Рисунок 5). На основании определения уровней опухолевых маркеров (АФП и бета-ХГЧ) к 18-21-му дню рассчитывалась кинетика их снижения согласно формуле, опубликованной ранее [36] и указанной на рисунке 4. В случае удовлетворительного снижения концентрации опухолевых маркеров пациенты получали еще 3 курса ХТ по программе ВЕР каждые 3 недели в рамках стандартной терапии. Пациентам с

замедленной кинетикой проводилось 4 курса терапии по схеме T1P каждые 3 недели. Перед каждым курсом определялись показатели клинического анализа крови, биохимического анализа крови, уровни АФП, бета-ХГЧ и ЛДГ, оценивалась токсичность предыдущего курса терапии по классификации СТСАЕ версии. С целью контроля гематологической токсичности еженедельно контролировался общий анализ крови.

После завершения всего запланированного объема ХТ оценка эффективности лечения включала в себя КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием, МРТ головного мозга по показаниям (в случае ранее диагностированного метастатического поражения, появления неврологической симптоматики или наличия высокого риска развития церебральных метастазов в соответствии с критериями, описанными выше), определение уровней опухолевых маркеров (АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ). При полном ответе пациенты переходили под динамическое наблюдение. При сохранении потенциально резектабельных резидуальных опухолевых очагов более 1 см выполнялось хирургическое вмешательство с целью их удаления. При наличии некроза или зрелой тератомы в удаленных резидуальных массах по данным гистологического исследования пациент переходил под наблюдение. Пациенты с жизнеспособной злокачественной опухолью (за исключением зрелой тератомы) получали еще 2 курса ХТ по схеме T1P.

После завершения терапии пациенты находились под наблюдением. Анализ проводился в популяции всех включенных пациентов (принцип intention-to-treat). Первичная оценка эффективности производилась, когда у 80% больных период наблюдения после завершения ХТ превысил один год. Процедуры наблюдения проводились в соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO [4].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение лечения до начала терапии.

2.2.4. Конечные точки и оцениваемые показатели

Первичной конечной точкой являлась одногодичная ВБП – время от момента включения в исследование до прогрессирования либо смерти от любой причины в течение одного года.

Вторичные конечные точки:

- ОВ – время от момента включения в исследование до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения,
- Частота полного ответа на терапию – нормализация опухолевых маркеров (АФП и бета-ХГЧ), отсутствие радиологических проявлений болезни размерами 1 см и более или полностью резецированные опухолевые массы,
- Частота маркер-негативного неполного ответа – нормализация опухолевых маркеров (АФП и бета-ХГЧ), сохранение резидуальной опухоли 1 см и более, которая не была полностью хирургически удалена,
- Частота маркер-позитивного неполного ответа – опухолевые маркеры (АФП или бета-ХГЧ) снизились, но остаются все еще повышенными после завершения всех курсов терапии; если в течение последующего 1 месяца после первичной оценки эффекта (14-30 дней после завершения ХТ) наблюдается нормализация опухолевых маркеров самостоятельно или после резекции резидуальной опухоли, то данный ответ классифицируется как полный или маркер-негативный неполный (продолжительность полного и неполного ответов должна быть не менее 1 месяца),
- Частота благоприятного ответа – расценивается как сумма полного ответа и маркер-негативного неполного ответа,
- Прогрессирование заболевания – рост уровня опухолевых маркеров (АФП или бета-ХГЧ) на протяжении двух последовательных измерений с интервалом в 2 недели; рост или появление новых опухолевых очагов, за

исключением случаев растущей зрелой тератомы; нерадикальное удаление резидуальной опухоли, содержащей жизнеспособную злокачественную опухоль,

- безопасность согласно шкале CTCAE v4.0 – в виде доли пациентов, у которых развились нежелательные явления 3-4 степени.

2.2.5. Статистическая гипотеза

Нулевая и альтернативная гипотезы проспективной части работы основаны на данных рандомизированного исследования GETUG-13. Согласно результатам исследования, 1-летняя ВБП в группе больных, получивших стандартный режим, составила 55%. Следовательно, нулевая гипотеза (H_0) равняется 1-летней ВБП 55%. Альтернативная гипотеза (H_1) – 1-летняя ВБП составляет 75%. При ошибке первого рода (двусторонняя α) = 0,05 и ошибке второго рода (β) = 0,2 (мощность 0,8), ожидаемой потери данных 10% в исследование должно быть включено 45 пациентов. Однако предусмотрена возможность преждевременного закрытия набора в исследование при выявлении признаков нецелесообразности данного подхода (в случае низкой вероятности достижения первичной конечной точки). Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения количественных признаков применялся тест Манн-Уитни. Во всех случаях использован 95% доверительный интервал и двусторонний P. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы MedCalc – version 23.0.5 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгия).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

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

3.1.1. Характеристика больных

С 2017 по 2023 годы в исследование 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. ОФЭ на первом этапе выполнена 17 пациентам (50%). У 19 (56%) пациентов на момент начала лечения выявлены НЛВМ, у 12 (35%) пациентов выявлены признаки СВРРС. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика пациентов

Показатель	N (%)
Количество пациентов	34 (100%)
Патоморфологический вариант	
Несеминомная ГО	
- опухоль желточного мешка	4 (11,7%)
- хорионкарцинома	4 (11,7%)
- эмбриональный рак	6 (17,6%)
- опухоль смешанного строения	11 (34%)
Клинически подтвержденный диагноз «Семинома» с повышенным АФП	8 (24%)
	1 (3%)
Локализация первичной опухоли	
Яичко	22 (64,8%)
Забрюшинное пространство	6 (17,6%)
Средостение	6 (17,6%)

Продолжение таблицы 8

Локализация метастазов**	
Забрюшинные лимфоузлы	26 (76,4%)
Лимфоузлы средостения	7 (20,5%)
Легкие	21 (61,7%)
Печень	12 (35,2%)
Кости	6 (17,6%)
Головной мозг	6 (17,6%)
Общий статус по шкале ECOG	
0-1	13 (38,2%)
2	13 (38,2%)
3-4	8 (23,6%)
Уровень онкомаркеров до начала химиотерапии	
Бета-ХГЧ	
> 50000, МЕ/мл	12 (35,2%)
Медиана, МЕ/мл (диапазон)	1419 (0 - 3019200)
АФП	
> 10000, нг/мл	12 (35,2%)
Медиана, нг/мл (диапазон)	995 (1 - 161056)
ЛДГ	
> 10 ВГН, Ед/л	3 (8,8%)
Медиана ЛДГ, Ед/л (диапазон)	915,5* (180 - 11351)

ECOG – шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group). 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).

* - верхняя граница нормы ЛДГ до 450 Ед/л.

**общее значение может быть больше 100%, так как у одного пациента могло быть более 1 зоны отдаленного метастазирования.

3.1.2. Оценка эффективности терапии

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 6), однолетняя ОВ – 74,4% (Рисунок 7).

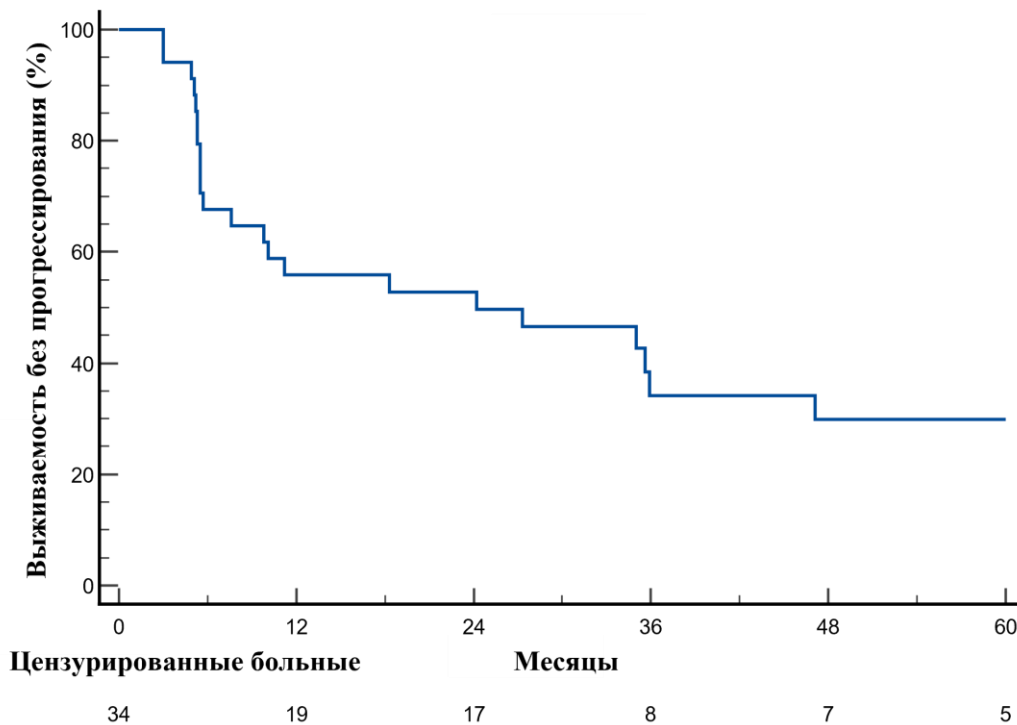


Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования при смене режима ВЕР на ТП в связи с замедленной кинетикой опухолевых маркеров

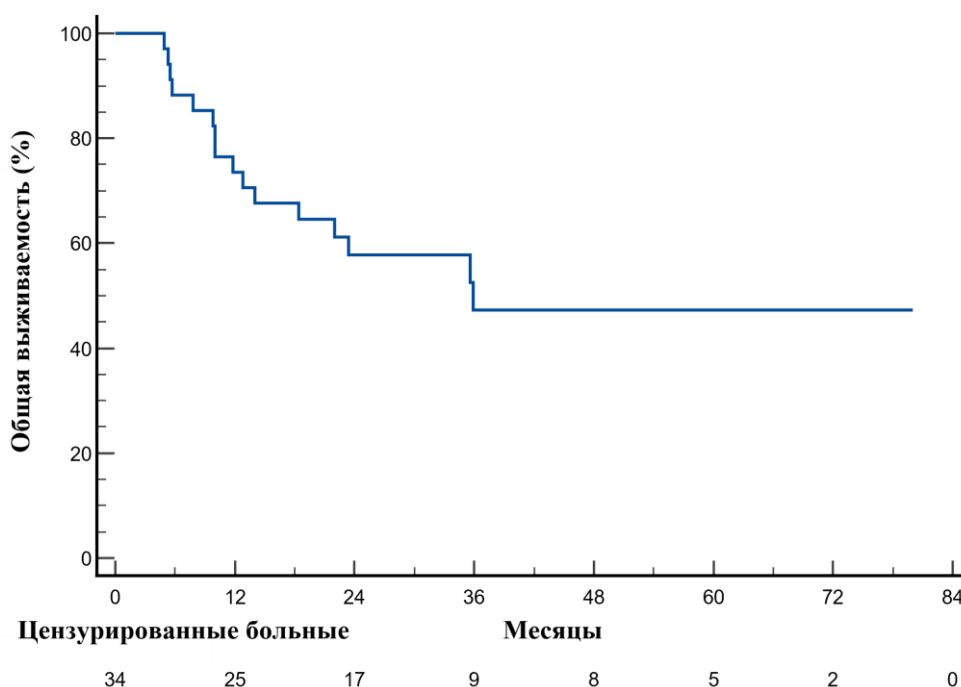


Рисунок 7 – Общая выживаемость при смене режима ВЕР на ТІР в связи с замедленной кинетикой опухолевых маркеров после первого курса химиотерапии

Медиана ВВП 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 ТІР 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 8).

Таблица 9 – Непосредственная эффективность лечения

Показатель	N (%)
Все пациенты	34 (100%)
Эффект после ХТ	
Полный ответ	13 (38,4%)
МННО	6 (17,6%)
МПНО	8 (23,5%)
Прогрессирование	7 (20,5%)
Хирургическое лечение	16 (47%)
ЗЛАЭ	9 (26,4%)
Удаление опухоли средостения	5 (14,7%)
ОФЭ	3 (8,8%)
Резекция печени	1 (3%)
Патоморфологический ответ	
Некроз, фиброз	6 (17,6%)
Тератома	6 (17,6%)
Жизнеспособная опухоль	4 (11,7%)

ХТ – химиотерапия. МПНО – маркер-позитивный неполный ответ. МННО – маркер-негативный неполный ответ. ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия.

Проведение первого курса ВЕР в «стабилизационном» режиме не продемонстрировало негативного влияния на ВБП (ОР 0,60, 95% ДИ, 0,23-1,55, $p=0,208$) и ОВ (ОР 0,67, 95% ДИ, 0,23-1,99, $p=0,434$) в сравнении с пациентами, получившими первый курс в стандартном дозовом режиме (Рисунок 9), однако отмечена тенденция к ухудшению отдаленных результатов лечения в данной подгруппе пациентов, что подробно изучено в соответствующей главе диссертационной работы.

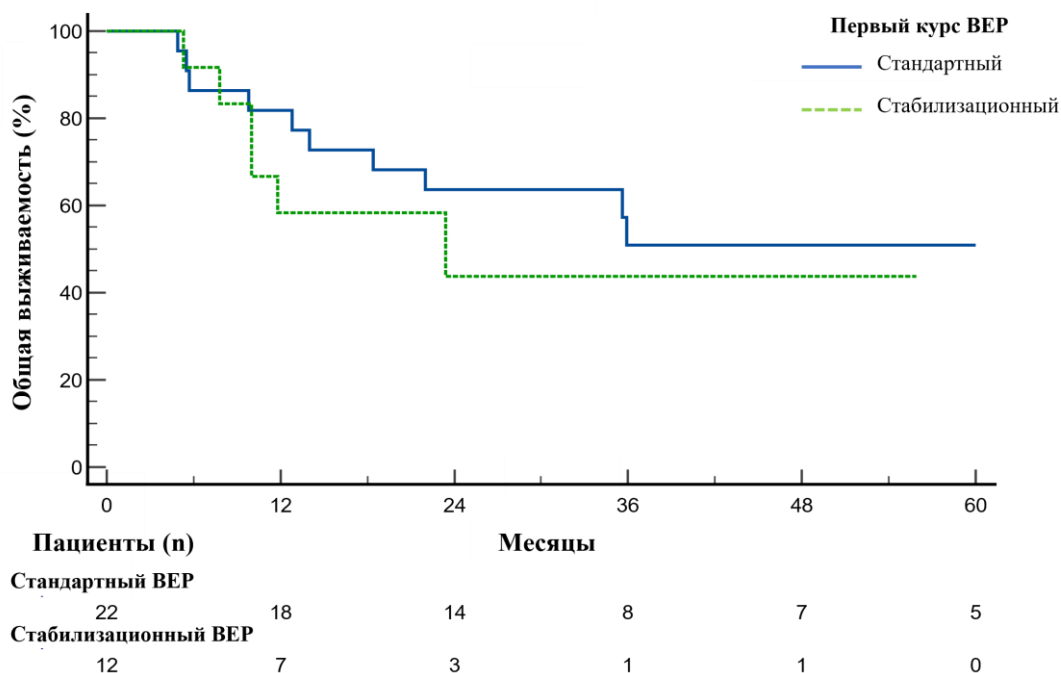


Рисунок 9 – Влияние дозового режима первого курса на общую выживаемость среди пациентов, получивших Т1Р

Медиана ВВП среди пациентов, у которых отмечено прогрессирование заболевания, составила 10,1 мес. (диапазон, 3,0-80,0 мес.). Преимущественно прогрессирование отмечалось в течение первого года после завершения ХТ (у 15 (71%) пациентов), платинорефрактерное течение (прогрессирование ≤ 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%)). Один пациент отнесен к группе низкого риска согласно классификации The International Prognostic Factor Study Group, 3 – к группе промежуточного, 9 – к высокому и 7 – к очень высокому рискам (Таблица 10).

Таблица 10 – Прогностическая шкала при рецидивах герминогенных опухолей (The International Prognostic Factor Study Group)[66]

Параметр	Баллы			
	0	1	2	3
Первичная локализация опухоли	Яичко	Внегонадная	-	Несеминома средостения
Ответ на первую линию терапии	ПО/МННО	МПНО	Прогрессирование	-
«Светлый» промежуток (мес.)	>3	≤3	-	-
АФП при прогрессировании (нг/мл)	Норма	≤1000	>1000	-
Бета-ХГЧ при прогрессировании (мМЕ/мл)	≤1000	>1000	-	-
Поражение печени, костей, ЦНС	Нет	Есть		
<p>* Необходимо просуммировать количество баллов и перегруппировать их: 0 баллов – 0 категория, 1 или 2 балла – 1 категория, 3 или 4 балла – 2 категория, 5 и более – 3 категория.</p> <p>* Затем необходимо учесть гистотип опухоли: при семиноме необходимо вычесть единицу из категории, при несеминоме – категория не меняется.</p> <p>* Финальный показатель: -1 = очень низкий риск; 1 = промежуточный риск; 2 = высокий риск; 3 = очень высокий риск.</p>				

ПО – полный ответ. МННО – маркер-негативный неполный ответ. МПНО – маркер-положительный неполный ответ. «Светлый промежуток» - интервал между окончанием первой линии и прогрессированием заболевания.

По поводу прогрессирования заболевания 12 пациентов получили вторую линию терапии: по 3 пациента – ВЕР и Т-ВЕР (паклитаксел + ВЕР), 2 пациента – модифицированный TGO (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) с последующей ВДХТ (карбоплатин/этопозид), по 1 пациенту – режимы VIP (цисплатин, этопозид, ифосфамид), GemOX (гемцитабин, оксалиплатин), TGO

(паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин), TGP (паклитаксел, гемцитабин, цисплатин).

3.1.3. Осложнения лечения

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 ТПР). В том числе, 10 (29,4%) пациентам проведено 3 курса в режиме ТПР (последний курс отменен в связи с гематологической токсичностью 6 пациентам, рецидивирующим инфекционным процессом – 2 пациентам, прогрессированием заболевания – 2 пациентам). Одному больному проведено лишь 2 курса ХТ в режиме ТПР в связи с агрессивно протекавшим синдромом растущей зрелой тератомы в средостении, приведшем к летальному исходу.

У одного больного с первичной локализацией опухоли в средостении после проведения первого курса ТПР развился синдром лизиса опухоли с исходом в острое почечное повреждение, эмпиему плевры, хилоторакс, рецидивирующий пневмоторакс слева. Пациенту в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии удалось провести еще 2 курса ХТ в режиме ТПР с редуцией доз препаратов (паклитаксела до 175 мг/м² в день 1, ифосфамида до 1200 мг/м² в дни 2-4, доза цисплатина не редуцирована) на фоне массивной антибактериальной терапии и хирургической коррекции возникших осложнений. Согласно данным КТ отмечен частичный регресс опухоли средостения с нормализацией уровня онкомаркеров. В последующем пациенту проведено оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли переднего средостения, резекции перикарда, санации правой плевральной полости. Достигнут полный патоморфологический ответ. На момент сбора данных (декабрь 2024 года) пациент жив без признаков заболевания (40 мес.).

Летальных исходов, связанных с проведенным лечением, не отмечено. Нежелательные явления 3-4 степени зарегистрированы у 20 (59%) пациентов, подробнее данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Осложнения лечения 3-4 степени

Осложнения лечения 3-4 степени	N (%)
Анемия	15 (44,1%)
Тромбоцитопения	11 (20,3%)
Нейтропения	18 (53%)
Фебрильная нейтропения	15 (44%)
Тошнота	1 (3%)
Синдром лизиса опухоли	2 (3%)
Тромбоэмболическое событие	2 (6%)
Инфекционные осложнения	3 (9%)
Кровотечение из органов ЖКТ	1 (3%)

3.2. Оценка непосредственных и отдаленных результатов «стабилизационного» курса ХТ

3.2.1. Характеристика пациентов

С 2010 по 2024 годы на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведена первая линия терапии 185 пациентам с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG, что составило 27% от общего числа больных с диссеминированными НГО, получивших инициальное лекарственное лечение в нашем центре за этот период. Половине пациентов 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% [107], ddВЕР – 16,2% [106], режим ТПР – 18,3% (см. главу 3.1.)). Медиана наблюдения за всеми пациентами, включенными в анализ, составила 63,9 мес. (диапазон, 0,1 – 173,6 мес.). Одно- и двухлетняя ВВП для всей когорты неблагоприятного прогноза по

IGCCCG составила 58,6% и 52,3%, соответственно, медиана ВВП – 37 мес. (диапазон, 12,5 – 157,9 мес.) (Рисунок 10). Одно-и двухлетняя ОВ для этой же когорты равнялась 79,6% и 68,6%, соответственно, медиана ОВ – не достигнута (Рисунок 11).

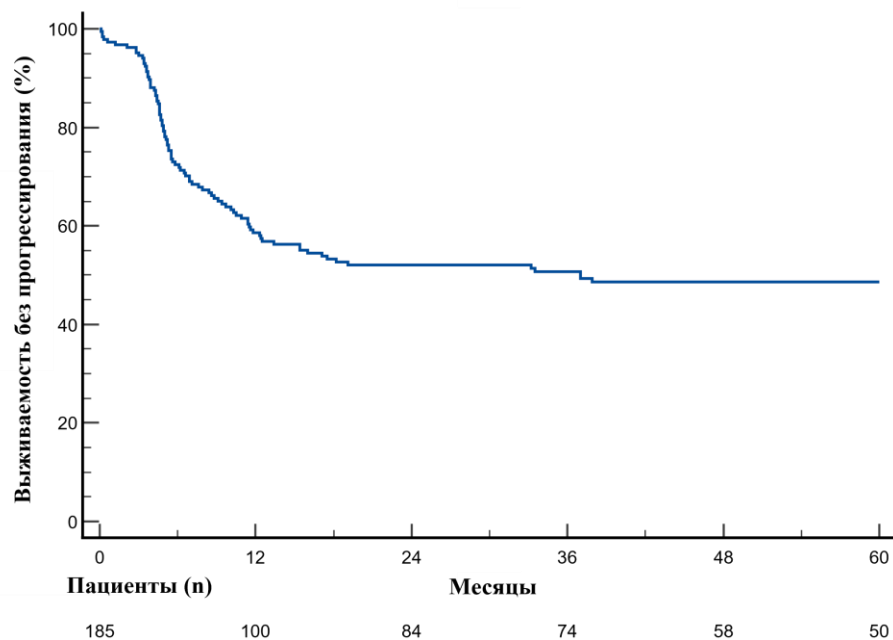


Рисунок 10 – Выживаемость без прогрессирования во всей когорте пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG

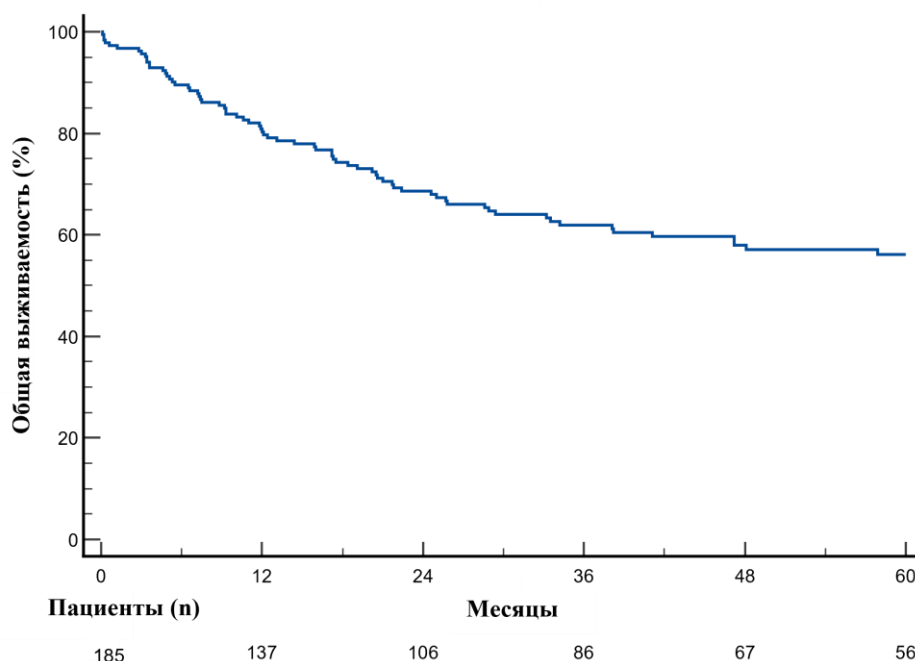


Рисунок 11 – Общая выживаемость во всей когорте пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG

Первый курс терапии проведен в стандартном дозовом варианте 127 (68,7%) больным. Пятьдесят восемь (31,3%) пациентов получили первый курс ХТ в «стабилизационном» режиме в связи со СВРРС. Тридцати восьми (20,5%) пациентам первый курс проведен в режиме ERc, 20 – в режиме VERc. Для демонстрации влияния «стабилизационной» ХТ на частоту осложнений, непосредственных и отдаленных результатов нами принято решение также включить в анализ больных СВРРС, получивших полнодозовый первый курс ХТ (подобный подход являлся стандартным до 2005 года) преимущественно в режиме VER и различных его модификациях (у 40/45 (88%)) [108]. Суммарно в данный анализ включено 230 пациентов. Подробная характеристика пациентов с разделением на группы представлена в таблице 12.

К группе 1 отнесены пациенты СВРРС, получившие «стабилизационный» курс ХТ, к группе 2 – полнодозовый первый курс ХТ, к группе 3 больные стандартного риска, которым проведен полнодозовый первый курс ХТ.

Таблица 12 – 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	36 (62%)	37 (82,2%)*	72 (56,7%)
Забрюшинное пространство	10 (17,2%)	3 (6,6%)	15 (11,8%)
Средостение	12 (20,8%)	5 (11,2%)*	40 (31,5%)
Патоморфологический вариант**			
Семинома + АФП	1 (1,72%)	0	2 (1,57%)
Эмбриональный рак	13 (22,4%)†	3 (6,6%)**	46 (36,2%)
Желточный мешок	14 (24,1%)†	2 (4,4%)**	39 (30,7%)
Хорионкарцинома	24 (41,3%)**†	2 (4,4%)	20 (15,7%)
Зрелая/незрелая тератома	9 (15,5%)	4 (8,8%)	18 (14,1%)
Опухоль смешанного строения	14 (24,1%)†	24 (53%)*	42 (33%)
Локализация метастазов^			
Забрюшинные лимфоузлы	42 (72,4%)	34 (75,5%)	77 (60,6%)
Лимфоузлы средостения	23 (39,6%)†	7 (15,5%)**	56 (44%)
Легкие	41 (70,6%)*	33 (73,3%)*	62 (48,8%)
Печень	22 (37,9%)	21 (46,6%)*	33 (26%)
ЦНС	10 (17,2%)*	5 (11,2%)	7 (5,5%)
Нелегочные висцеральные метастазы	27 (46,5%)	26 (57,7%)*	49 (38,5%)

Продолжение таблицы 12

Число пораженных анатомических областей			
1-2	20 (34,4%)**	20 (44,4%)*	80 (62,9%)
3	17 (29,3%)	18 (40%)	34 (26,7%)
≥4	21 (36,2%)**†	7 (15,6%)	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.

Первичная тестикулярная локализация опухоли отмечена у 36 (62%) больных в группе 1, у 37 (82,2%) – в группе 2 и у половины пациентов в группе 3 ($p < 0,05$). Из них ОФЭ на первом этапе чаще выполнялась в группе 2, чем при «стабилизационном» подходе (83,7% и 47,2%, $p < 0,05$), различий с пациентами группы 3 (83,7% и 80,5%, $p = 0,68$) не отмечено. Остальным пациентам лечение начато с ХТ в связи с массивной диссеминацией опухолевого процесса и/или наличием его осложнений. Морфологическая верификация опухоли на момент начала лечения имела у трети пациентов в каждой группе. Смешанные НГО, представленные двумя и более гистотипами, чаще выявлялись у пациентов в группе 2, чем в группе 1 (53% vs 24,1%, $p < 0,005$) и группе 3 (53% vs 33%, $p < 0,05$).

Частота метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов не различалась между группами: 72,4% в группе 1, 75,5% в группе 2 и 60,6% в группе 3. Метастатическое поражение легких (73,3% и 48,8%, $p < 0,05$), печени (46,6% и 26%, $p < 0,05$) и НЛВМ (57,7% и 38,5%, $p < 0,05$) статистически чаще отмечены среди пациентов группы 2 в сравнении с группой 3. В группе 1 чаще отмечено поражение легких (70,6% и 48,8%, $p < 0,05$) и ЦНС (17,2% и 5,5%, $p < 0,05$), чем в группе 3. Метастатическое поражение средостенных лимфоузлов наименьшее в группе 2. В группах СВРРС в целом преобладали пациенты с негативными прогностическими характеристиками: большее число анатомических областей вовлечено в опухолевый процесс ($p < 0,001$), больные чаще имели исходные осложнения опухолевого процесса (кровотечение (p

<0,001), инфекция ($p < 0,05$) и дыхательная недостаточность ($p < 0,001$)), у половины пациентов соматический статус оценен как ECOG 3-4 ($p < 0,001$), выше медиана бета-ХГЧ ($p < 0,001$).

3.2.2. 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, соответственно, причем как непосредственный эффект одной лишь ХТ у 3 (5,2%), 4 (8,8%) и 6 (4,7%) пациентов, в остальных случаях полный ответ достигнут после последующего хирургического лечения (Таблица 13). МННО и МПНО 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%; $p < 0,005$).

Таблица 13 – Непосредственная эффективность лечения в группах сверхвысокого и стандартного риска неблагоприятного прогноза по IGCCCG

Показатель	Группа 1 СВРРС «Стабилизаци- онный» первый курс ХТ (n=58)	Группа 2 СВРРС Полнодозовый первый курс ХТ (n=45)	Группа 3 Стандартный риск Полнодозовый первый курс ХТ (n=127)
Эффективность ХТ			
Полный ответ	14 (24,1%)	11 (24,4%)	45 (35,4%)
МННО	16 (27,5%)	15 (33,3%)	32 (25,1%)
МПНО	13 (22,4%)	6 (13,3%)	35 (27,5%)

Продолжение таблицы 13

Прогрессирование	15 (25,8%)*	13 (28,8%)*	15 (11,8%)
Хирургическое лечение	31 (53,4%)	14 (31,1%)*	69 (54,3%)
ЗЛАЭ	19 (32,7%)	11 (24,4%)	41 (32,2%)
Удаление опухоли средостения	5 (8,6%)	2 (4,4%)	18 (14,1%)
ОФЭ	9 (15,5%)	1 (2,2 %)	6 (4,7%)
Резекция печени	4 (6,9%)	0	3 (2,4%)
Патоморфологический ответ[^]			
Некроз/фиброз	20 (64%) [†]	6 (42,8%)	48 (69,5%)
Тератома	7 (22,5%)	7 (50%)	10 (14,5%)
Жизнеспособная опухоль	4 (12,9%)	1 (7,1%)	11 (15,9%)

ХТ – химиотерапия. МПНО – маркер-позитивный неполный ответ. МННО – маркер-негативный неполный ответ. ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия. ОФЭ – орхофуникулэктомия.

[^] рассчитано на количество прооперированных пациентов.

* - $p < 0,05$ 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.

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. Нумерически наименьшая частота достижения некроза/фиброза по данным послеоперационного морфологического исследования отмечена в группе 2 в сравнении с группой 1 (42,8% vs 64%; $p=0,3$) и 3 (42,8% vs 69,5%;

$p=0,1$), жизнеспособная опухоль – 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 12). 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 13).

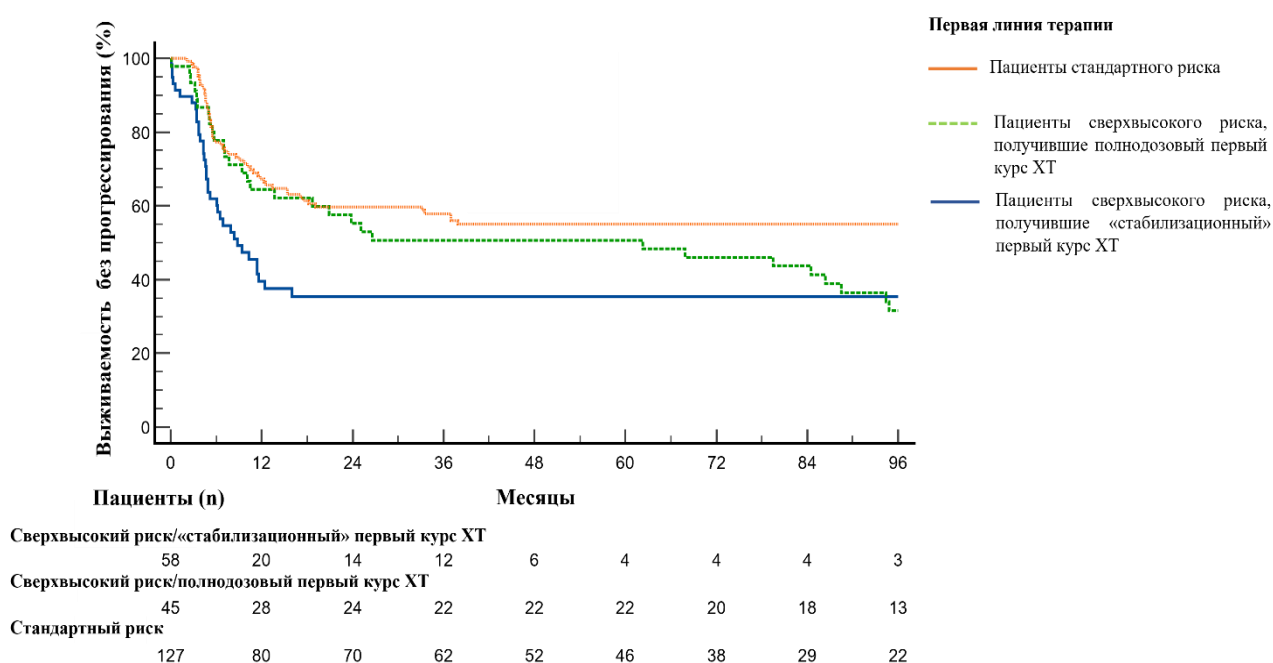


Рисунок 12 – Выживаемость без прогрессирования для групп сверхвысокого и стандартного риска

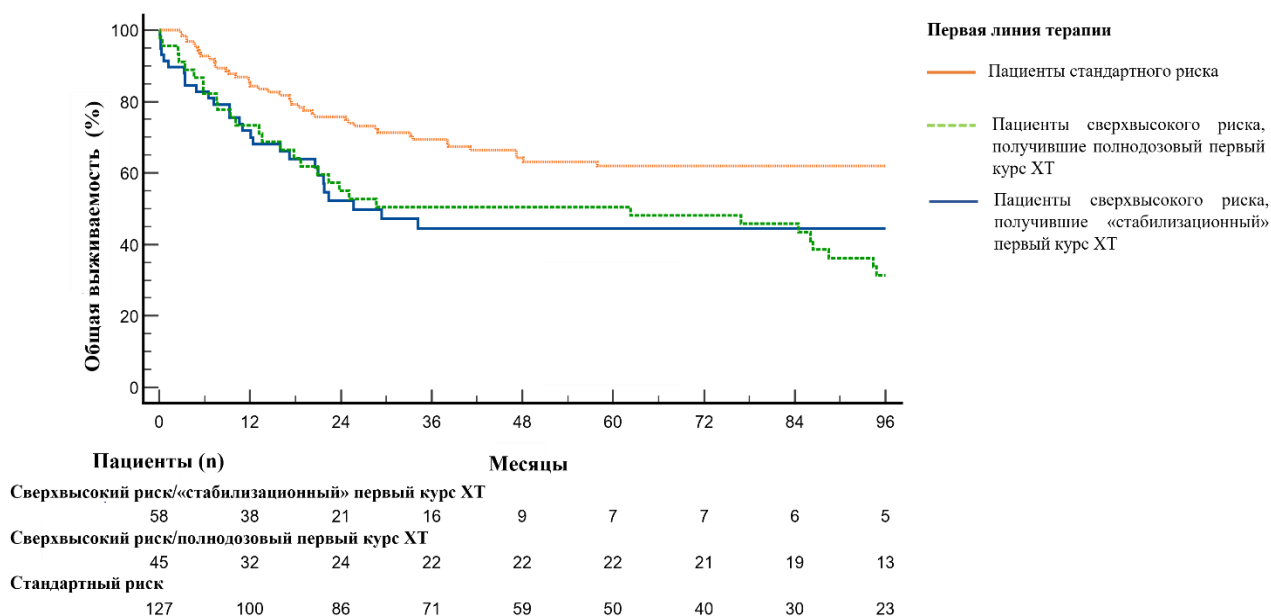


Рисунок 13 – Общая выживаемость для групп сверхвысокого и стандартного риска

Изучены факторы, влияющие на ОВ при проведении первой линии терапии. При однофакторном анализе продемонстрировано, что стандартный дозовый режим первого курса, первичная локализация опухоли в средостении, соматический статус по шкале ECOG 3-4, метастатическое поражение ЦНС, нелёгочные висцеральные очаги, уровень АФП >100000 нг/мл, а также осложнения опухолевого процесса как до (дыхательная недостаточность и кровотечение), так и после первого курса (кровотечение и ухудшение дыхательного статуса) оказывают статистически значимое влияние на ОВ. При многофакторном анализе ОВ сохранили свою значимость такие параметры, как метастатическое поражение ЦНС, нелёгочные висцеральные метастазы, первичная локализация опухоли в средостении и ухудшение дыхательного статуса после первого курса лечения, также отмечен тренд в сторону худшей ОВ при исходно имеющимся кровотечением ($p=0,069$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Многофакторный анализ ОВ среди пациентов неблагоприятного прогноза по IGCCCG

Параметр	ОВ					
	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value
Стандартный дозовый режим 1го курса	0,62	0,40 - 0,97	0,0381	0,83	0,48 - 1,46	0,53
ЕСОG 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

ЕСОG – шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group). ЦНС – центральная нервная система. Бета-ХГЧ – бета-хорионический гонадотропин человека. АФП – альфа-фетопротеин. 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 (подробнее в главе 3.2.3).

3.2.3. Осложнения первого курса терапии в группах сверхвысокого и стандартного риска

Профиль безопасности режимов химиотерапии ВЕР и ЕР хорошо изучен, однако в анализируемой когорте пациентов можно выделить категорию нежелательных явлений особого интереса. Для анализа переносимости первого курса ХТ 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 оказалась выше в группе 2, чем в группе 3 (40% и 28,5%, $p < 0,05$), различий с группой 1 не отмечено. Кровотечение и инфекционные осложнения преобладали в группах СВРРС по сравнению со стандартным риском, при чем 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 15).

Таблица 15 – Жизнеугрожающие осложнения, развившиеся в процессе первого курса химиотерапии в группах сверхвысокого и стандартного риска

	Группа 1 СВРПС «Стабилизационный» 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 1го 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.

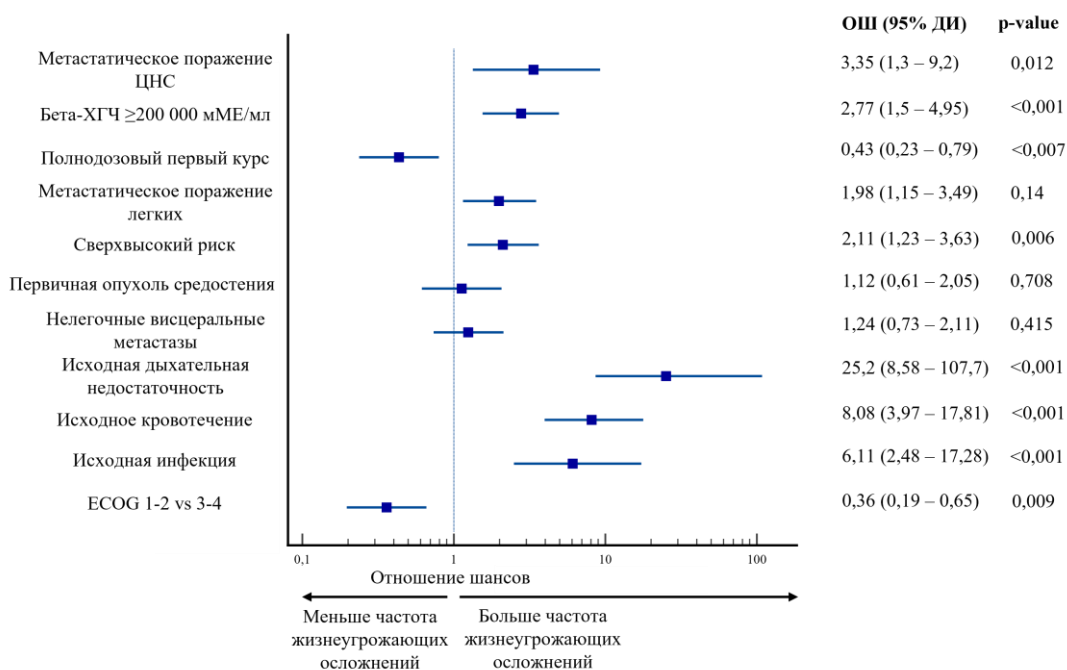
* - $p < 0,05$ между группами сверхвысокого и стандартного риска.

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

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

3.2.4. 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, сверхвысокий риск ранней смерти, исходные дыхательная недостаточность, кровотечение, инфекционные осложнения и статус по шкале ECOG (1-2 vs 3-4) (Рисунок 14).



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 14 – Логистический регрессионный анализ по оценке влияния различных факторов на частоту развития жизнеугрожающих осложнений после первого курса химиотерапии

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 16).

Таблица 16 – 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

Продолжение таблицы 16

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
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).

3.2.5. Оценка отдаленных результатов в зависимости от режима «стабилизационной» ХТ

В группе «стабилизационной» ХТ 20 пациентам первый курс терапии проведен в режиме ВЕРс, 38 – в режиме ЕРс. Одно- и двухлетняя ВБП в группах ВЕР и ЕР составила 40,3% и 38,4%, и 40,3% и 33,05%, соответственно, медиана ВБП равнялась 11,4 мес. и 8,4 мес. (ОР 0,67, 95% ДИ, 0,58-2,30, $p=0,67$) (Рисунок 15). Одно- и двухлетняя ОВ для вышеуказанных групп составила 63,52% и 75,75%, и 63,52% и 51,90%, медиана ОВ не достигнута для группы ВЕРс и равнялась 25,7 мес. среди пациентов, получивших ЕРс (ОР 1,07, 95% ДИ, 0,46-2,48, $p=0,85$) (Рисунок 16).

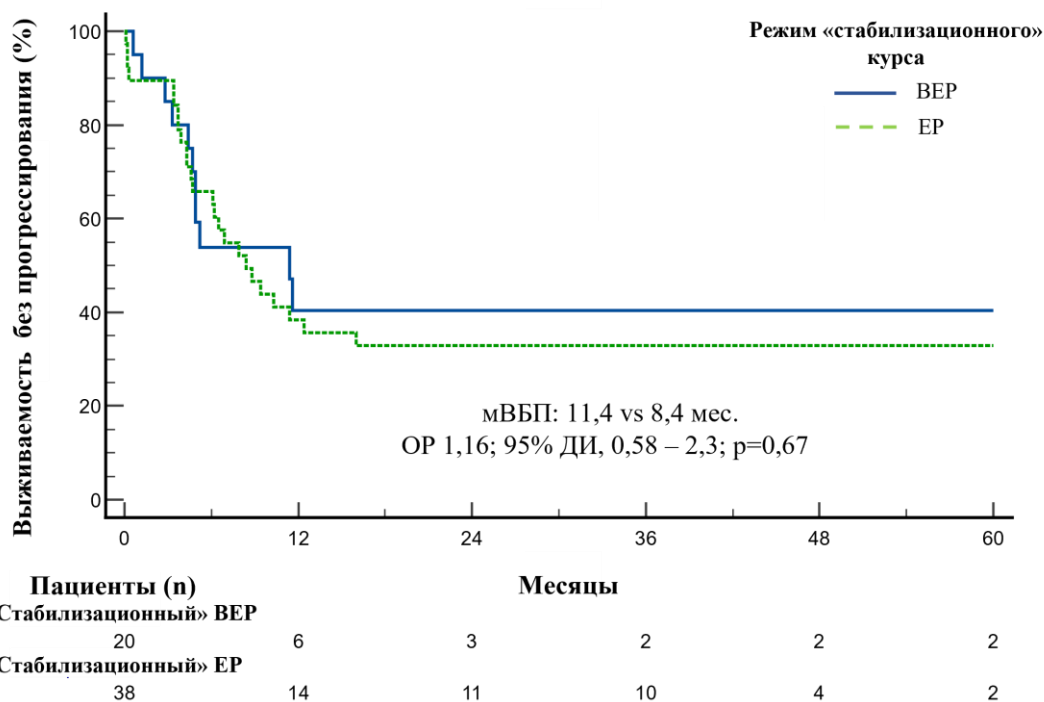


Рисунок 15 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от «стабилизационного» режима – ВЕРс или ЕРс

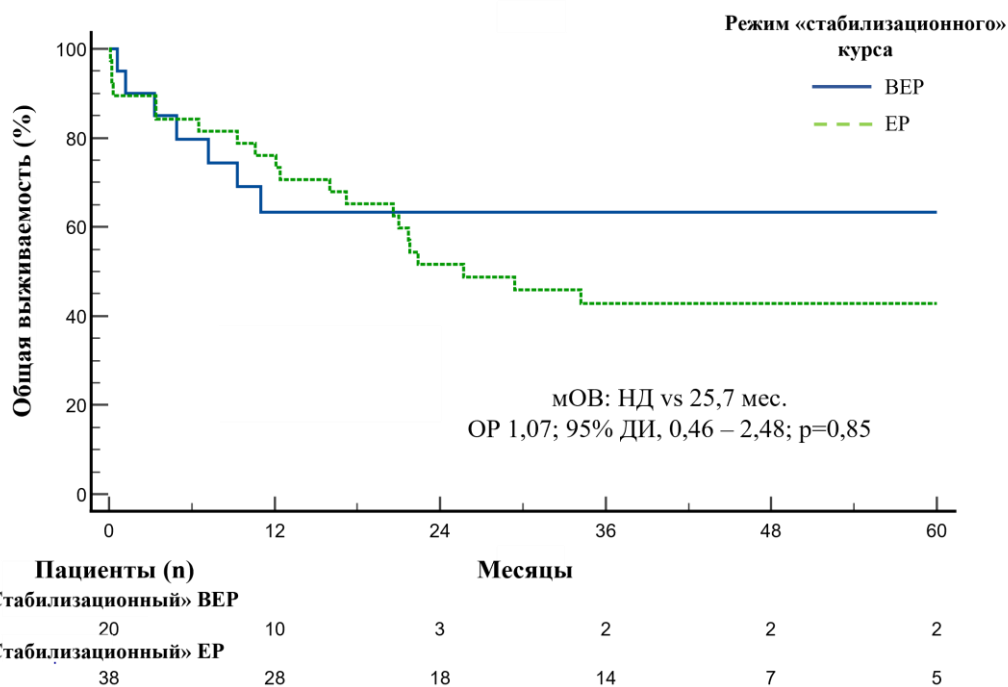


Рисунок 16 – Общая выживаемость в зависимости от «стабилизационного» режима – ВЕРс или ЕРс

3.2.6. Токсичность в зависимости от режима «стабилизационной» ХТ

В рамках данной части работы оценены жизнеугрожающие осложнения, возникшие в процессе «стабилизационной» ХТ, подробно представленные в таблице 17. Частота развития ФН, кровотечений и инфекционных осложнений не различалась между группами ВЕРс и ЕРс. В то же самое время число смертей нумерически выше в группе ЕРс (4 против 1): двое пациентов погибли от неконтролируемого кровотечения из метастатических очагов (в легких и слизистой оболочки желудка, соответственно) с последующим исходом в полиорганную недостаточность, один пациент от распада метастатического узла в забрюшинном пространстве и последующего сепсиса, еще один поступил исходно в сопорозном состоянии и погиб от нарастающего отека ГМ.

Таблица 17 – Жизнеугрожающие осложнения, развившиеся в процессе «стабилизационных» курсов ХТ

	ВЕРс (n=20)	ЕРс (n=28)	p-value
Фебрильная нейтропения	6 (30%)	8 (28,5%)	0,83
Тромбоз/ТЭЛА	1 (5%)	2 (7%)	0,56
Кровохарканье/Кровотечение	4 (20%)	10 (36%)	0,83
Инфекционные осложнения	7 (35%)	8 (28,5%)	0,43
Ухудшение дыхательного статуса	0 (0%)	3 (10,7%)	0,5
Смерть в процессе 1го курса	1 (5%)	4 (14,2%)	0,82

3.3. 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 1м и 2м курсами ХТ для оценки их кинетики. Причинами исключения из данного анализа явились смерть пациентов в процессе 1го курса, нестандартный режим 1го курса ХТ для группы неблагоприятного прогноза и отсутствие информации о концентрации маркеров перед 2м курсом (Рисунок 17).

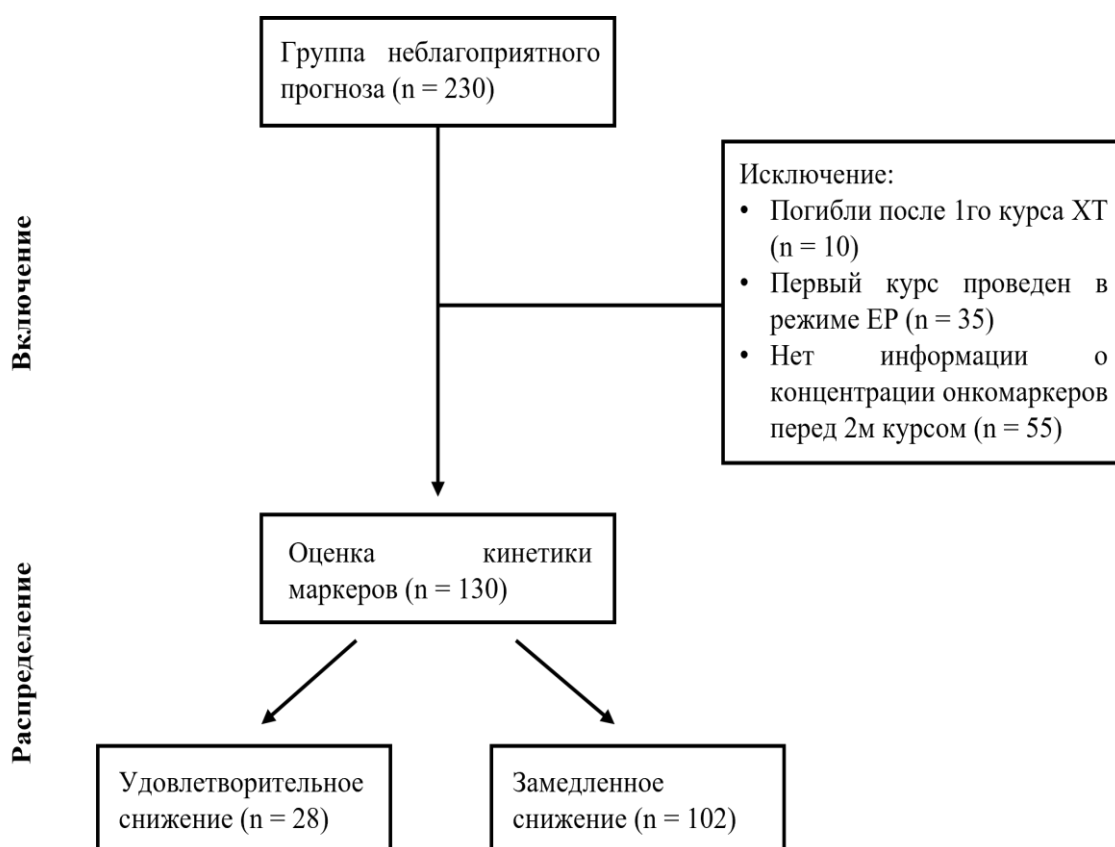


Рисунок 17 – Отбор пациентов для валидации прогностической значимости кинетики опухолевых маркеров

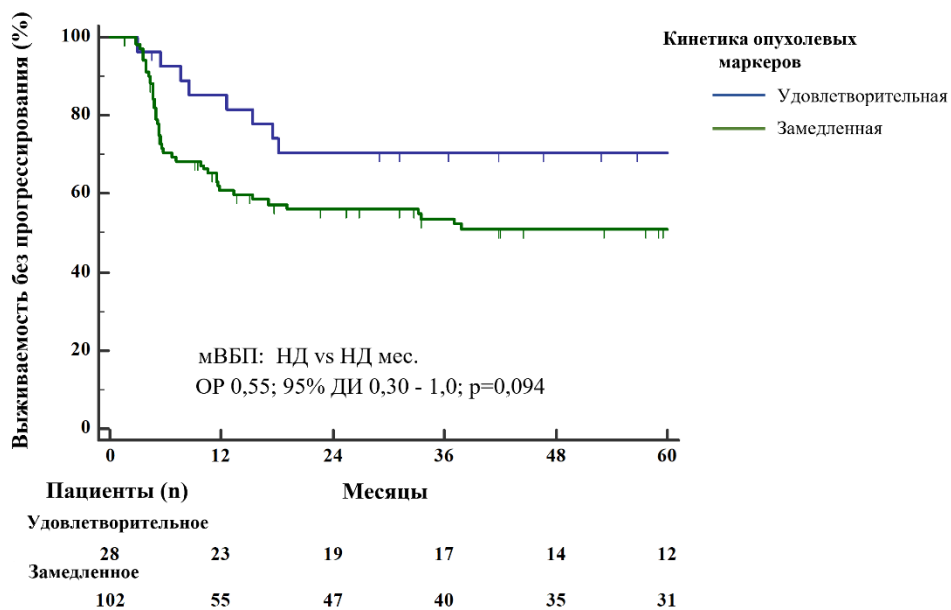
Принимая во внимание не меньшую эффективность режимов T-BEP, ddBEP и ифосфамид-содержащих комбинаций в сравнении со стандартным BEP, принято решение о включении этих схем в анализ. Необходимо отметить, что у пациентов, получивших режим ddBEP, интервал между датами оценки маркеров составил 2 недели, что учтено при расчете. Первый курс в различных модификациях режима BEP получили 129 пациентов (99,2%). Удовлетворительное снижение отмечено у 28 (21,5%) больных. Характеристика пациентов представлена в таблице 18. В группе замедленного снижения статистически чаще пациенты соответствовали критериям СВРРС ($p=0,008$), чаще проводился 1й курс в «стабилизационном» режиме ($p=0,017$).

Таблица 18 – Характеристика пациентов в зависимости от темпа снижения онкомаркеров

	Удовлетворительная кинетика (n=28)	Замедленная кинетика (n=102)	p-value
«Стабилизационный» первый курс терапии	0 (0%)	18 (17,6%)	0,017
Первичная опухоль средостения	6 (21,4%)	37 (36,2%)	0,28
Метастатическое поражение ЦНС	1 (3,5%)	11 (10,7%)	0,26
Нелегочные висцеральные метастазы	11 (39,2%)	44 (43,1%)	0,9
Сверхвысокий риск ранней смерти	2 (7,1%)	36 (35,2%)	0,008

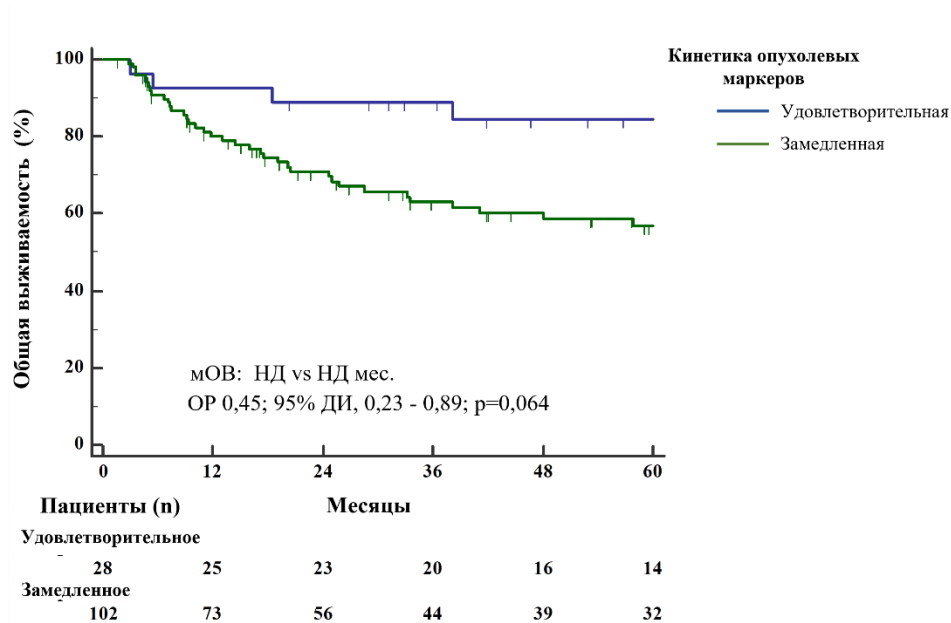
При медиане наблюдения 63,9 мес. (диапазон, 1,6-173,6 мес.) медианы ВБП и ОВ не достигнуты, показатели 3-летней ВБП составили 70,5% и 53,5% (ОР 0,55;

$p=0,094$) в группах удовлетворительного и замедленного снижений соответственно (Рисунок 18), 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 19).



НД – не достигнута.

Рисунок 18 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от кинетики маркеров



НД – не достигнута

Рисунок 19 – Общая выживаемость в зависимости от кинетики маркеров

Принимая во внимание тот факт, что различий в отдаленных результатах выживаемости между пациентами, получившими ЕРс или ВЕРс, не отмечено, принято решение о проведении дополнительного анализа с включением больных, получивших первый курс в «стабилизационном» режиме ЕР и имеющих данные о концентрации опухолевых маркеров до и после 2го курса (1й полнодозовый курс) ХТ. Количество пациентов для определения прогностической роли кинетики маркеров увеличилось до 150, у 30 (20%) – удовлетворительное снижение и у 120 (80%) – замедленное. Достоверных различий в ВБП ($p=0,49$) и ОВ ($p=0,86$) в зависимости от скорости снижения маркеров также не продемонстрировано.

3.4. 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). Пациентам, которым проведен первый 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 после 1го курса. 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 в рисунке 20.



Рисунок 20 – Отбор пациентов для оценки биохимической регрессии опухоли у пациентов в зависимости от дозового режима первого курса

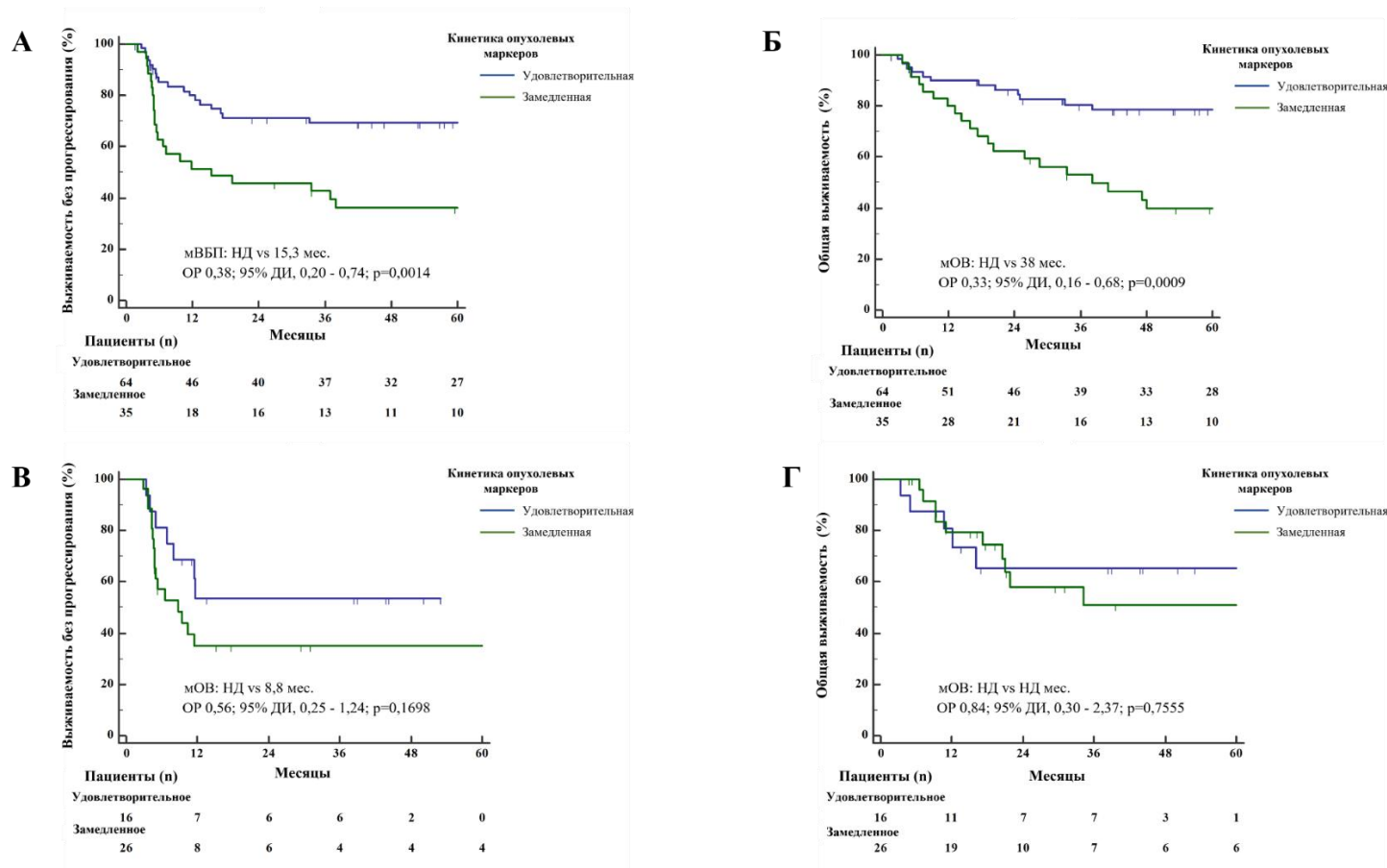
В анализ включен 141 пациент (42 из группы «стабилизации» и 99 из группы стандартного подхода). Медиана наблюдения составила 63,5 мес. (диапазон, 1,6 – 173,6 мес.). Медиана ВВП в группе «стабилизации» не достигнута при удовлетворительном снижении и составила 8,8 мес. при замедленной

кинетике (ОР 0,56; $p=0,17$). Медиана ВБП 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; $p=0,0009$). Детальные результаты представлены в таблице 19 и на рисунке 21.

Таблица 19 – Отдаленные результаты лечения в зависимости от варианта I го курса и темпов снижения маркеров

	Выживаемость без прогрессирования				Общая выживаемость			
	Мед.	1-лет.	3-лет.	ОР; p-value	Мед.	1-лет.	3-лет.	ОР; p-value
«Стабилизация»/ Удовлетворительное снижение	НД	53%	53%	0,56; 0,17	НД	73,3 %	65,4 %	0,84; 0,76
«Стабилизация»/ Замедленное снижение	8,8 мес.	35%	35%		НД	79,5 %	51%	
Стандартный/ Удовлетворительное снижение	НД	80%	69,5 %	0,38; 0,0014	НД	89,9 %	80,5 %	0,33; 0,0009
Стандартный/ Замедленное снижение	15,3 мес.	51,5 %	42,7 %		38 мес.	82,3 %	52,8 %	

ОР – отношение рисков. НД – не достигнуто.



А – ВБП в зависимости от скорости снижения маркеров в группе стандартной терапии; Б – ОВ в зависимости от скорости снижения маркеров в группе стандартной терапии; В – ВБП в зависимости от скорости снижения маркеров в группе «стабилизационной» терапии; Г – ОВ в зависимости от скорости снижения маркеров в группе «стабилизационной» терапии. НД – не достигнуто

Рисунок 21 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в группах стандартной и «стабилизационной» терапии в зависимости от кинетики маркеров после двух курсов химиотерапии

Принимая во внимание тот факт, что формула IGR ранее не применялась для оценки кинетики маркеров после двух курсов ХТ нами принято решение оценить прогностическую значимость формулы MSKCC на российской популяции пациентов, рассчитывающей время полужизни маркеров за данный промежуток времени. Нормальным временем полужизни принято считать для АФП ≤ 7 дней и бета-ХГЧ $\leq 3,5$ дней [80].

У 32 (22,6%) пациентов отмечено удовлетворительное снижение маркеров, у 109 (77,4%) – замедленное. Во всей изучаемой когорте 3-летняя ВБП в группе удовлетворительного и замедленного снижения составила 70% и 48% (ОР 0,41; $p=0,0117$), 3-летняя ОВ – 83,2% и 60% (ОР 0,41; $p=0,0237$), соответственно. Для подгруппы пациентов, получивших первый курс в «стабилизационном» режиме, не продемонстрировано прогностической значимости формулы ни для ВБП (ОР 1,22; $p=0,71$), ни для ОВ (ОР 2,0; $p=0,26$) в отличие от пациентов, которым проведено два курса в стандартном дозовом режиме ($p=0,006$ и для ВБП, и для ОВ).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

При первой оценке результатов по смене ХТ с ВЕР на ТПР при замедленной кинетике маркеров после первого курса и включении 28 пациентов, в том числе 7 пациентов с промежуточным прогнозом по IGCCCG, 1-летняя ВБП и ОВ для больных промежуточного и неблагоприятного прогнозов составила 100% и 100%, и 68% и 73,8%, соответственно [1]. Сделан вывод о необходимости продолжить исследование, но с набором пациентов только неблагоприятного прогноза. В проспективной части диссертационной работы – исследовании II фазы – нам не удалось улучшить однолетнюю ВБП в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом и замедленным снижением скорости опухолевых маркеров после первого курса ВЕР путем смены на режим ТПР. После обсуждения промежуточных данных с независимым надзорным комитетом принято решение о досрочном прекращении набора пациентов в связи с крайне низкой вероятностью достижения первичной конечной точки и выявления преимуществ перед стандартным режимом ХТ. Однолетняя ВБП и ОВ составили 57,1% и 74,4%, соответственно. Преимущественно у пациентов наблюдалась гематологическая токсичность и несмотря на использование Г-КСФ профилактики у 44% пациентов отмечена фебрильная нейтропения. Режим ТПР продемонстрировал схожую эффективность с комбинацией ВЕР и может быть использован как альтернативный для первоначального лечения распространенных герминогенных опухолей неблагоприятного прогноза при противопоказаниях к блеомицину или непереносимости этопозида.

В работе GETUG-13, проспективно валидировавшей прогностическую значимость скорости снижения опухолевых маркеров, при медиане наблюдения 7 лет 1-летняя ВБП среди пациентов с замедленной кинетикой маркеров составила в группах дозоинтенсивного режима и ВЕР – 64% и 55%, соответственно. Превосходство экспериментального подхода над стандартной терапией кажется сомнительным в отношении ВБП (ОР 0,67, 95% ДИ, 0,45-0,99, $p=0,0436$), а для ОВ

различия и вовсе оказались не достоверны (ОР 0,71, 95% ДИ, 0,44-1,14, $p=0,1494$) [37]. Полученные данные однолетней ВБП для группы ВЕР согласуются с аналогичным показателем в нашем исследовании, что указывает на нецелесообразность смены режима ВЕР на ТПР после 1го курса.

Во французском исследовании реальной клинической практики изучен подобный дозоуплотненный подход для пациентов с замедленными темпами снижения маркеров после первого курса (81/104 (77,9%) пациентов). К 30 месяцам ОВ в подгруппе удовлетворительного снижения (получили 4 курса ВЕР) составила 80,5%, а в замедленной – 64,4%. При этом стоит обратить внимание на большую токсичность интенсифицированного режима в сравнении с данными из оригинального исследования GETUG-13 (мукозиты 3-4 степени – 15% против 8%, диарея 3 степени – 21% против 6%, тромбоэмболические осложнения – 23% и не отмечено, смерть из-за токсичности – 9% против 1%) [94]. ОВ в группе дозоуплотненного подхода в этой работе соответствует нашим результатам. Интенсифицированный режим не продемонстрировал своей большей эффективности в реальной клинической практике, к тому же ассоциирован с грозными НЯ.

Словацким коллективом авторов также инициировано исследование II фазы с аналогичным нашей работе дизайном [74]. В исследование включено 19 пациентов, первичная конечная точка – частота полного ответа, достигнутая у 3 больных, что не удовлетворило критериям продолжения изучения подобного подхода (≥ 6). Частота благоприятных ответов составила 73,7%, однолетняя ВБП и ОВ – 52,2% и 79,3%, соответственно. Очевидно, что выбранная первичная конечная точка не может в полной мере коррелировать с эффективностью лечения ввиду массивной распространенности опухоли у большинства пациентов и невозможностью удалить все резидуальные проявления после ХТ. Тем не менее, однолетняя ВБП аналогична таковой в ранее упомянутом французском исследовании [37] и нашей работе.

Обращает на себя внимание большая частота интракраниального прогрессирования в российском исследовании, составившая 38%. В подгрупповом анализе исследования GETUG-13 [67] показано, что из 109 пациентов с прогрессированием заболевания, у 21 (19%) первой локализацией рецидива стал головной мозг (ГМ). При этом частота поражения ГМ нумерически выше в группе дозоинтенсивного подхода, чем в группе ВЕР (29% vs 12%). Авторы предположили, что это может быть связано с низкой пенетрантностью в ЦНС препаратов, входящих в дозоинтенсивный режим. Вероятно, более низкая кумулятивная доза этопозида, полученная пациентами в экспериментальной группе (1500 мг/м² вместо стандартных 2000 мг/м²), могла оказать влияние на частоту интракраниального прогрессирования, учитывая высокую пенетрацию данного лекарственного агента сквозь гематоэнцефалический барьер в отличие от ифосфамида [90].

Прогноз заболевания при прогрессировании ГО не одинаков и определяется индивидуальными параметрами, такими как: первичная локализация опухоли, длительность «светлого промежутка», концентрация маркеров при рецидиве и наличие/отсутствие метастатического поражения печени, костей и ЦНС. Согласно крупному ретроспективному анализу The International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) пациентов с прогрессированием НГО можно разделить на 4 группы риска: низкий, промежуточный, высокий и очень высокий. Двухлетняя ВВП после второй линии ХТ составила 55%, 40%, 26% и 6% в вышеупомянутых группах, соответственно [66]. В нашем исследовании прогрессирование отмечено у 21 пациента. У одного больного риск по IPFSG не оценен в связи с ранней смертью (прогрессирующий синдром растущей зрелой тератомы), высокий и очень высокий риски отмечены у большинства пациентов (16/20), что говорит о крайне неблагоприятном прогнозе в случае прогрессирования и необходимости интенсификации первой линии терапии.

Стоит обратить внимание и на некоторые недостатки проспективной части нашего исследования: отсутствие рандомизации, гетерогенная популяция

пациентов внутри неблагоприятного прогноза (у 17% пациентов первичная медиастинальная локализация опухоли, у 60% соматический статус на момент начала терапии ECOG 2-4), треть пациентов отнесена к группе СВРРС.

В ретроспективную часть работы включено 185 пациентов с неблагоприятным прогнозом, получивших первую линию терапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2010 по 2024 годы. Медиана БВП для всей когорты составила 37 мес., а медиана ОВ не достигнута. В вышеуказанной группе больных продемонстрированы несколько более скромные результаты, чем в международном обновленном анализе IGCCCG (5-летняя ВВП: 54% vs 48%, 5-летняя ОВ: 67% vs 56%) [42].

Одной из задач диссертационного исследования явилось изучение непосредственных и отдаленных результатов «стабилизационного» курса ХТ среди пациентов СВРРС. Для реализации данной задачи в анализ дополнительно включено 45 пациентов сверхвысокого риска, получивших полную дозу первый курс ХТ до 2005 года [108]. В современной популяции (после 2010 года) неблагоприятного прогноза первый курс в «стабилизационном» варианте проведен 58 пациентам (31,3%). Пациенты (n=230) были разделены на 3 группы. К группе 1 отнесены пациенты СВРРС, получившие «стабилизационный» курс ХТ, к группе 2 – полную дозу первый курс ХТ, к группе 3 больные стандартного риска, которым проведен полная дозу первый курс ХТ. Стоит отметить, что у пациентов СВРРС преобладали негативные прогностические характеристики: большая частота метастатического поражения висцеральных органов и ЦНС, большее число вовлеченных в опухолевый процесс анатомических областей, чаще отмечены исходные осложнения опухолевого процесса (кровотечение, инфекция, ДН), у половины больных неудовлетворительный соматический статус (ECOG 3-4).

Частота полного ответа и МННО не различалась между группами, в то же время прогрессирование в процессе первой линии ХТ достоверно чаще отмечено в группах СВР (25,8% и 28,8% vs 11,8%, соответственно; $p < 0,005$). Проведение

первого курса пациентам СВРРС в «стабилизационном» режиме позволило снизить частоту жизнеугрожающих осложнений на 22% в сравнении с полнодозовым первым курсом ХТ (53,4% и 75,5%, $p=0,035$), в том числе инфекционных осложнений и ухудшения дыхательного статуса на 25% ($p < 0,05$). При этом «стабилизационный» подход не оказывает негативного влияния на ВБП (3-летняя – 35,2% и 50,5%, ОР 0,98, 95% ДИ, 0,54-1,75) и ОВ (3-летняя – 44,5% и 50,5%, ОР 0,79, 95% ДИ, 0,42-1,24) в сравнении с полнодозовым режимом в этой же группе больных. Наилучшие показатели ВБП (медиана – 8,8 мес., 62,3 мес. и не достигнута ($p < 0,0009$)) и ОВ (медиана – 25,7 мес., 62,3 мес. и 88,5 мес. ($p=0,0023$)) отмечены у пациентов стандартного риска. Таким образом, «стабилизационный» режим ХТ позволяет более безопасно начать лекарственное лечение пациентам СВРРС и добиться излечения у 40% пациентов.

В многофакторном анализе ОВ группы неблагоприятного прогноза продемонстрировали свою негативную значимость такие показатели, как метастатическое поражение ЦНС, нелегочные висцеральные метастазы, первичная локализация опухоли в средостении и ухудшение дыхательного статуса после первого курса ХТ, также отмечен тренд в сторону худшей ОВ при исходно имеющимся кровотечении ($p=0,069$).

Помимо лекарственного лечения пациентов с диссеминированными НГО важным компонентом комплексного подхода, который может оказать влияние на ОВ, является хирургическое удаление резидуальных опухолевых масс размером ≥ 1 см. В современной когорте пациентов лишь 100 (54%) пациентам удалось провести хирургическое вмешательство после завершения первой линии ХТ. Двадцати семи пациентам в группе СВРРС, получивших «стабилизационный» курс ХТ, не проведено оперативное вмешательство после первой линии ХТ в связи с прогрессированием заболевания в 40% случаев (15/27 пациентов). У 58 больных без СВРРС, которым не проведено хирургическое лечение, наоборот, ведущей причиной стал достигнутый полный ответ – 77% случаев (45/58 пациентов).

Важность проведения ЗЛАЭ после первой линии ХТ продемонстрирована в ретроспективном анализе британских авторов. В работу включено 442 пациента с НГО, которым проведена ЗЛАЭ после первой линии ХТ (75%) либо после второй линии лечения (25%). Немедленная ЗЛАЭ оказалась лучше отсроченной как по частоте выполнения хирургического вмешательства в объеме R0 (87% и 72%), так и по числу осложнений (в особенности нефрэктомий – 9% и 17%). Жизнеспособная опухоль обнаружена в 8,5% и 40% в группах немедленной и отсроченной ЗЛАЭ, соответственно. Пятилетняя ОВ в вышеуказанных группах составила 89% и 56% [48]. Полученные результаты указывают на необходимость строгого соблюдения алгоритма лечения пациентов с диссеминированными НГО и вклад хирургии в отдаленные результаты.

Также нами были определены показания к проведению «стабилизационного» курса ХТ на основании риска возникновения жизнеугрожающих осложнений после первого курса ХТ. В многофакторном регрессионном анализе продемонстрировано, что развитие дыхательной недостаточности и наличие инфекционного процесса до начала ХТ значимо повышают риск жизнеугрожающих осложнений в процессе/после первого курса лечения, для инициального кровотечения отмечен тренд в сторону статистической значимости ($p=0,068$), соответственно, пациентам с указанными состояниями требуется проведение ХТ именно в «стабилизационном» режиме. С другой стороны продемонстрировано, что полнодозовый первый курс ХТ снижает риск развития осложнений на 63% ($p=0,02$). Подобный результат можно объяснить превалирующим количеством пациентов стандартного риска и отсутствием у них жизнеугрожающих осложнений после первого курса лечения.

В работе Трякина А.А. с соавторами проведение дозоредуцированного первого курса ЕР пациентам СВРРС позволило снизить частоту развития жизнеугрожающих осложнений с 76% до 44% ($p = 0,01$), при этом не отмечено влияния ЕРс на ОВ [108]. В ранее упомянутом словацком исследовании [74] первый курс в «стабилизационном» режиме также не оказал негативного влияния

на отдаленные онкологические результаты ($p=0,49$ для ВБП, $p=0,20$ для ОВ). В многофакторном анализе исследования TE23 [16], оценивавшем эффективность ВЕР и СВОР/ВЕР в популяции пациентов неблагоприятного прогноза, продемонстрировано, как и в нашей работе, что «стабилизационный» курс ХТ негативно влияет на ВБП ($p=0,017$) и ОВ ($p < 0,001$). Сами авторы отмечают, что определение показаний к «стабилизационному» курсу ХТ непосредственно лечащими врачами, не имеющими большого опыта в лечении диссеминированных ГО, может играть роль в полученных результатах.

Нами дополнительно оценена роль режимов «стабилизации» – ВЕРс или ЕРс – в отдаленных результатах. Вне зависимости от проведенной комбинации различий ни в ВБП ($p=0,67$), ни в ОВ ($0,85$), ни в частоте развития НЯ не отмечено. Хотя нумерически несколько больше смертей отмечено в группе ЕРс (4 против 1).

За последние десятилетия все попытки превзойти режим ВЕР в первой линии терапии диссеминированных ГО неблагоприятного прогноза оказались безуспешными. Возможно, ввиду того, что пациенты данной прогностической группы крайне гетерогенны [5] и в эскалации терапии нуждается лишь часть из них. Таковой явилась популяция пациентов с замедленным снижением кинетики опухолевых маркеров после первого курса ХТ в режиме ВЕР [35], что проспективно валидировано в рандомизированном исследовании [36].

Принимая во внимание тот факт, что ни один из подходов, сравниваемых с классическим ВЕР в первой линии, не оказался достоверно эффективнее, мы решили оценить значимость кинетики маркеров на российской популяции пациентов, большинству из которых первый курс ХТ проведен в различных модификациях режима ВЕР (стандартный ВЕР в 67% случаев). Удовлетворительное снижение отмечено у 21,5% больных, что согласуется с данными реальной клинической практики [94]. Следует отметить, что пациенты в подгруппе замедленного снижения имели большую распространенность опухолевого процесса, чаще отнесены к СВРРС ($p=0,008$) и нуждались в

проведении «стабилизационного» курса ХТ ($p=0,017$). Кинетика маркеров после первого курса не продемонстрировала своей прогностической значимости для ВБП ($p=0,094$) и имела пограничное значение для ОВ ($p=0,064$).

Учитывая тот факт, что различий в отдаленных результатах между «стабилизационными» режимами (ЕРс и ВЕРс) не отмечено, нами принято решение о включении пациентов, получивших ЕРс и имеющих данные о концентрации опухолевых маркеров до и после второго курса (первый полнодозовый курс) ХТ. Подобное увеличение когорты со 130 до 150 человек также не позволило продемонстрировать значимость кинетики маркеров.

Одной из причин такого результата может служить транзиторный рост АФП и/или бета-ХГЧ вследствие опухолевого распада. Согласно данным ретроспективного анализа, пик наибольшей концентрации маркеров в течение первого курса ХТ отмечается на 5й день цикла, далее уровень маркеров снижается и после 16го дня становится ниже, чем в 1й день [109]. Возникает вопрос, а корректно ли оценивать темпы снижения маркеров на 18-21 день цикла, особенно в когорте больных сверхвысокого риска?

В ранее упомянутом исследовании TE23 [16] авторы провели незапланированный анализ, в котором оценили прогностическую роль кинетики маркеров согласно формуле IGR. У 70% пациентов в группах СВОР/ВЕР и ВЕР отмечено замедленное снижение онкомаркеров, что тем не менее не оказалась прогностически значимым ($p=0,54$).

Определение кинетики с помощью оценки времени полужизни (подход MSKCC [104]) маркеров позволяет избежать распад-ассоциированного роста маркеров. В основе данного подхода лежит оценка снижения уровня маркеров между 7м днем 1го курса и непосредственно перед 3м курсом. Прогностическая роль этой формулы показана в нескольких ретроспективных работах [38]. В одной из них удовлетворительное время полужизни (для АФП <7 дней, для бета-ХГЧ $<3,5$ дней) в группе неблагоприятного прогноза ассоциировано с достижением полного ответа ($p=0,0006$) и улучшением ОВ (3-летняя ОВ 51% vs 23%) [12].

Нами также была оценена значимость кинетики маркеров по формуле MSKCC. Для подгруппы пациентов, получивших первый курс в «стабилизационном» режиме, не продемонстрировано прогностической значимости формулы ни для ВБП (ОР 1,22; $p=0,71$), ни для ОБ (ОР 2,0; $p=0,26$) в отличие от пациентов, которым проведено два курса в стандартном дозовом режиме ($p=0,006$ и для ВБП, и для ОБ).

В двух рандомизированных исследованиях, посвященных роли ВДХТ при неблагоприятном прогнозе, оценивалась прогностическая значимость кинетики маркеров, рассчитанная через оценку времени полужизни маркеров. В исследовании R. Motzer с соавторами, сравнивавшем 4 курса ВЕР и 2 курса ВЕР + 2 курса ВДХТ (карбоплатин/этопозид/циклофосфамид), продемонстрировано, что однолетняя частота полных ответов не различается между двумя группами, но в случае замедленной кинетики маркеров ВДХТ оказалась эффективнее, чем ВЕР (61% vs 34%, $p=0,03$) [79]. В работе G. Daugaard с соавторами, посвященной оценке эффективности 1 курса VIP + 3 курса ВД-VIP и 4 курсов ВЕР, замедленное снижение не оказало влияния ни на бессобытийную выживаемость (БСВ), ни на ОБ. При благоприятном снижении маркеров ифосфамид-содержащий режим ХТ демонстрирует некий выигрыш в отношении 2-летней БСВ, но с пограничной значимостью (71,7% vs 42,6%, $p = 0,05$) [22].

Трети пациентам в представленной нами современной популяции неблагоприятного прогноза первый курс ХТ проведен в «стабилизационном» варианте (20 больным ВЕРс, 38 – ЕРс) ввиду наличия критериев СВРРС. У 18/20 пациентов (доступных для оценки), получивших ВЕРс, отмечено замедленное снижение маркеров после 1го курса. Очевидно, что у таких пациентов определение кинетики после 1го курса не совсем корректно ввиду дробного введения цитостатиков, распада опухоли и транзиторного повышения маркеров. Больные, получившие в качестве «стабилизации» режим ЕРс, и вовсе не удовлетворяют критериям определения темпов снижения (отсутствие блеомицина, несоблюдение дозоинтенсивности). В связи с этим нами проведен

анализ по определению прогностической значимости кинетики маркеров после второго курса ХТ (в стандартном дозовом режиме) с использованием формулы, рассчитывающей ВДН (формула IGR). В группе «стабилизации» оценка темпов снижения АФП и бета-ХГЧ не продемонстрировала своей значимости ни для ВБП ($p=0,17$), ни для ОВ ($p=0,76$), в отличие от популяции пациентов, получивших стандартный дозовый режим ($p=0,0014$ для ВБП, $p=0,0009$ для ОВ). Таким образом, оптимальный алгоритм в определении «биохимической» регрессии для пациентов, получивших «стабилизационный» первый курс до сих пор не определен.

В подгрупповом анализе проспективного исследования, сравнивавшего ВЕР и ТПР в первой линии терапии в популяции промежуточного и неблагоприятного прогнозов, проведена оценка кинетики маркеров двумя подходами – с использованием формул IGR и MSKCC [29]. Из 91 пациента, изначально включенного в исследование, исключено 11 больных ввиду проведенного 1го курса в режиме ERc. Вне зависимости от выбранной стратегии расчета кинетики обе формулы продемонстрировали корреляцию между скоростью снижения маркеров и достижением 6-месячного благоприятного ответа (для MSKCC: 94% при удовлетворительной vs 53% при замедленной, $p < 0,0001$; IGR: 91% vs 65%, соответственно, $p=0,11$). При оценке ВБП и стратификации по группам прогноза IGCCCG подход MSKCC оказался прогностически значимее для неблагоприятного прогноза ($p=0,02$), чем IGR ($p=0,61$). Несмотря на тот факт, что из анализа исключены пациенты, получившие «стабилизацию», французская модель расчета не продемонстрировала своей предсказательной роли на малой выборке больных в отличие от американской. Вероятно, что транзиторное повышение маркеров на 1м курсе не позволяет в полной мере оценить кинетику маркеров. С другой стороны, именно формула IGR проспективно валидирована в крупном международном исследовании в отличие от MSKCC.

Несмотря на позитивные результаты в лечении пациентов с диссеминированными ГО неблагоприятного прогноза, достигнутые за последние

30 лет, нам необходимы предикторы раннего биологического ответа опухоли на проводимое лечение с целью интенсификации ХТ для последующего улучшения выживаемости. Оценка кинетики маркеров – перспективное и широкодоступное исследование для большинства онкологических учреждений, но требующее уточнения отдельных вопросов: в какие сроки проводить расчет снижения, какие точки брать для анализа и каков должен быть режим интенсификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГО относятся к категории высококурабельных заболеваний даже при метастатическом процессе. Пятилетняя ОВ пациентов с НГО согласно обновленным данным консорциума IGCCCG составила 96%, 89% и 67% в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. Очевидно, что именно пациенты с неблагоприятным прогнозом нуждаются в разработке новых алгоритмов терапии. Однако пациенты данной прогностической когорты крайне гетерогенны. На отдаленную выживаемость оказывает влияние большое количество факторов: первичная локализация опухоли (медиастинальная vs тестикулярная/забрюшинная), наличие нелегочных висцеральных очагов, инициальный уровень онкомаркеров и исходные осложнения опухолевого процесса. Одним из новых прогностических факторов для пациентов неблагоприятного прогноза стала оценка кинетики маркеров после 1го курса ХТ в режиме ВЕР, показавшая свою значимость в рамках рандомизированного исследования III фазы. Подобный персонализированный подход с последующей сменой терапии на многокомпонентный дозоуплотненный режим ХТ при замедленном снижении продемонстрировал улучшение ВВП с пограничной значимостью, но не ОВ. Нами проведена проспективная работа по раннему переключению с режима ВЕР на ТПР в случае замедленной кинетики маркеров после 1го курса ХТ. Исследование завершено досрочно в связи с крайне низкой вероятностью достижения первичной конечной точки. Тем не менее, режим ТПР в первой линии продемонстрировал аналогичные результаты выживаемости при сравнении с историческим контролем.

Отдельной группе больных СВРРС (сверхвысокая концентрация онкомаркеров, осложнения опухолевого процесса, неудовлетворительный соматический статус) требуется проведение первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме. Подобный подход позволил снизить частоту жизнеугрожающих осложнений в рамках крупной ретроспективной работе. В

нашем анализе при сравнении с пациентами СВРРС, получившими полнодозовый первый курс ХТ (до 2005 года), «стабилизационный» подход позволил снизить частоту жизнеугрожающих осложнений на 22%, при этом не продемонстрировал негативного влияния на ВБП и ОВ в этой «тяжелой» популяции больных.

Нами определены показания к проведению первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме на основании оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений после первого курса лечения. При проведении многофакторного регрессионного анализа продемонстрировано, что инициальная дыхательная недостаточность и активный инфекционный процесс кратно и статистически значимо увеличивают риск осложнений в процессе/после первого курса ХТ, для кровотечения получены пограничные данные значимости. Следовательно, пациентам с вышеуказанными исходными состояниями наиболее целесообразно проведение первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме, что значимо снизит число жизнеугрожающих осложнений.

Впервые в нашей стране проведена оценка прогностической значимости кинетики опухолевых маркеров после 1го курса IGR. Ввиду малой мощности нам не удалось продемонстрировать различия в отдаленных результатах в зависимости от удовлетворительного или замедленного снижения на российской популяции пациентов, тем не менее имеется тренд в сторону возможных различий для ОВ.

В течение первого курса ХТ возможно транзиторное повышение концентрации опухолевых маркеров вследствие синдрома лизиса опухоли, что может оказать влияние на рассчитываемую кинетику маркеров. Нами принято решение дополнительно изучить значимость скорости снижения маркеров (по формуле IGR) после 2го курса ХТ в стандартных дозах в зависимости от факта проведения «стабилизации». Статистически значимо и достоверно кинетика маркеров предсказала отдаленные результаты в группе больных, получившей первый курс в классическом дозовом режиме, в группе «стабилизации» - нет. Нами также была оценена значимость кинетики маркеров по формуле MSKCC.

Прогностическая значимость продемонстрирована только в группе пациентов, получивших 2 первых курса ХТ в стандартном дозовом режиме.

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 ВБП 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, $p=0,064$)).

б. 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.

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

5. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФП – альфа-фетопротеин

Ауто-ТГСК – аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Бета-ХГЧ – бета-хорионический гонадотропин человека

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВД – высокие дозы

ВДХТ – высокодозная ХТ

ВЕРс – комбинация ВЕР в «стабилизационном» режиме

ГОЯ – герминогенные опухоли яичек

Г-КСФ – гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор

ЕРс – комбинация ЕР в «стабилизационном» режиме

КРК – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

НГО – несеминомная герминогенная опухоль

НЯ – нежелательное явление

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

РФ – Российская Федерация

СВРРС – сверхвысокий риск ранней смерти

СГО – семинозная герминогенная опухоль

ФН – фебрильная нейтропения

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧОО – частота объективного ответа

ЩЖ – щитовидная железа

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group

IPFSG – The International Prognostic Factors Study Group

IGR – институт Gustave Roussy

IU – Indiana University

MDA – M.D. Anderson Hospital

MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) принесеминомных 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 принесеминомных 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. 7-16.
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова // М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2024. – 276 с. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (дата обращения 02.03.2025)
4. Герминогенные опухоли у мужчин / В. Б. Матвеев, М. И. Волкова, О. А. Гладков [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14. – № 3s2-2. – С. 267-299.
5. Prognostic factors in patients with poor-risk germ-cell tumors: a retrospective analysis of the Indiana University experience from 1990 to 2014 / N. Adra, S. K. Althouse, H. Liu [и др.] // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 875-879.
6. Triple drug therapy in testicular tumors / F. J. Ansfield, B. C. Korbitz, H. L. Davis Jr, G. Ramirez [и др.] // Cancer. – 1969. – Vol. 24. – № 3. – P. 442-446.
7. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium / J. Beyer, A. Collette, N. Saue [и др.] // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39. – № 14. – P. 1553-1562.

8. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer / C. Bokemeyer, J. Beyer, B. Metzner [и др.] // *Annals of Oncology*. – 1996. – Vol. 7. – № 1. – P. 31-34.
9. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis / C. Bokemeyer, C. Kollmannsberger, C. Meisner [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17. – № 11. – P. 3450-3456.
10. First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumours: A prospective trial / C. Bokemeyer, N. Schleucher, B. Metzner [и др.] // *British Journal of Cancer*. – 2003. – Vol. 89. – № 1. – P. 29-35.
11. Trends in Mortality From Urologic Cancers in Europe, 1970-2008 / C. Bosetti, J. Bertuccio, L. Chatenoud [и др.] // *European Urology*. – 2011. – Vol. 60. – № 1. – P. 1-15.
12. Bosl, G. J. Serum tumor marker half-life during chemotherapy in patients with germ cell tumors / G. J. Bosl, M. D. Head // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73. – № 3. – P. 648-651.
13. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: Continuing increases in incidence and declines in mortality / F. Bray, P. Richiardi, A. Ekblom [и др.] // *International Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 118. – № 12. – P. 3099-3111.
14. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [и др.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229-263.
15. Etoposide and etoposide-ifosfamide therapy for refractory testicular tumors / K. Bremer, N. Niederle, W. Krischke [и др.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 1982. – Vol. 9. – № SUPPL. 1. – P. 79-84.
16. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine and cisplatin/bleomycin, etoposide and cisplatin) and standard

bleomycin, etoposide and cisplatin in poor prognosis germ cell tumours: A randomised phase II trial (ISRCTN53643604) / F. H. Cafferty, J. D. White, J. Shamash [и др.] // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 127. – P. 139-149.

17. A phase II study of oral VP-16-213 in non-seminomatous testicular cancer / F. Cavalli, O. Klepp, J. Renard [и др.] // *European Journal of Cancer* (1965). – 1981. – Vol. 17. – № 2. – P. 245-249.

18. Treatment of poor-risk non seminomatous germ-cell tumors (NSGCT) adapted by tumor marker decline: A 7-year multicenter real-world experience / S. Faouzi, L. Chaltiel, N. Naoun [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 43. – № 5. – P. 510-518.

19. Early Intensified Chemotherapy with Autologous Bone Marrow Transplantation in First Line Treatment of Poor Risk Non-Seminomatous Germ Cell Tumours / C. Chevreau, J. P. Droz, J. L. Pico [и др.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 1993. – Vol. 12. – № 4. – P. 355-359.

20. Randomized Trial Comparing Bleomycin/Etoposide/Cisplatin With Alternating Cisplatin/Cyclophosphamide/Doxorubicin and Vinblastine/Bleomycin Regimens of Chemotherapy for Patients With Intermediate- and Poor-Risk Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP / S. Culine, A. Kramar, C. Theodore [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 3. – P. 421-427.

21. Improvement of Cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): Therapeutic index in an animal model / E. Cvitkovic, J. Spaulding, V. Bethune [и др.] // *Cancer*. – 1977. – Vol. 39. – № 4. – P. 1357-1361.

22. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974) / G. Daugaard, I. Skoneczna, N. Aass [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2010. – Vol. 22. – № 5. – P. 1054-1061.

23. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic support in poor risk non-seminomatous germ-cell tumours: An effective first-line therapy with minimal toxicity / M. P. Decatris, P. M. Wolkinson, R. S. Welch [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2000. – Vol. 11. – № 4. – P. 427-434.

24. Failure of High-Dose Cyclophosphamide and Etoposide Combined with Double-Dose Cisplatin and Bone Marrow Support in Patients with High-Volume Metastatic Nonseminomatous Germ-Cell Tumours: Mature Results of a Randomised Trial / J. P. Droz, A. Kramar, P. Biron [и др.] // *European Urology*. – 2007. – Vol. 51. – № 3. – P. 739-748.

25. Serum tumor markers in testicular cancer / Y. Ehrlich, S. D. Beck, R. S. Foster [и др.] // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – 2013. – Vol. 31. – № 1. – P. 17-23.

26. Einhorn, L. H. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer / L. H. Einhorn, J. Donohue // *Annals of Internal Medicine*. – 1977. – Vol. 87. – № 3. – P. 293-298.

27. Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients: The Institut Gustave Roussy experience / F. Farhat, S. Culine, T. Théodore [и др.] // *Cancer*. – 1996. – Vol. 77. – № 6. – P. 1193-1197.

28. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Efficacy for First-Line Treatment of Patients With Intermediate- or Poor-Risk Germ Cell Tumors / D. R. Feldman, J. Hu, T. B. Dorff [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 21. – P. 2478-2483.

29. Multicenter randomized phase 2 trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) for first-line treatment of patients (pts) with intermediate- or poor-risk germ cell tumors (GCT) / D. R. Feldman, J. Hu, S. Srinivas [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 15–Suppl. – P. 4508.

30. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H. R. Shin, F. Bray [и др.] // *International Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 127. – № 12. – P. 2893-2917.

31. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [и др.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 103. – P. 356-387.

32. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [и др.] // *International Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 144. – № 8. – P. 1941-1953.

33. VP16-213 as a single agent in advanced testicular tumors / B. M. Fitzharris, S. B. Kaye, S. Saverymuttu [и др.] // *European Journal of Cancer (1965)*. – 1980. – Vol. 16. – № 9. – P. 1193-1197.

34. A 20% dose reduction of the original CISCA/VB regimen allows better tolerance and similar survival rate in disseminated testicular non-seminomatous germ-cell tumors: final results of a phase III randomized trial / K. Fizazi, K. A. Do, X. Wang [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2002. – Vol. 13. – № 1. – P. 125-136.

35. Early Predicted Time to Normalization of Tumor Markers Predicts Outcome in Poor-Prognosis Nonseminomatous Germ Cell Tumors / K. Fizazi, S. Culine, A. Kramer [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 19. – P. 3868-3876.

36. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): A phase 3, multicentre, randomised trial / K. Fizazi, L. Pagliaro, A. Laplanche [и др.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – № 13. – P. 1442-1450.

37. Personalized Chemotherapy on the Basis of Tumor Marker Decline in Poor-Prognosis Germ-Cell Tumors: Updated Analysis of the GETUG-13 Phase III Trial / K. Fizazi, G. Le Teuff, A. Fléchon, [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 2. – P. 158-167.

38. Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? / A. Gerl, R. Lamerz, C. Clemm [и др.] // *Clinical Cancer Research*. – 1999. – Vol. 5. – № 2. – P. 247-252. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816334/> (дата обращения: 02.03.2025).

39. Is serum tumor marker half-life a guide to prognosis in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? / A. Gerl, R. Lamerz, K. Mann [и др.] // *Anticancer Research*. – 1998. – Vol. 18. – № 5B. – P. 3671-3676. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9329598/> (дата обращения: 02.03.2025).

40. BOMP/EPI intensive alternating chemotherapy for IGCCC poor-prognosis germ-cell tumors: The Spanish Germ-Cell Cancer Group experience (GG) / J. R. Germà-Lluch, X. Garcia del Muro, J. M. Taberero [и др.] // *Annals of Oncology*. – 1999. – Vol. 10. – № 3. – P. 289-294.

41. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: A single-centre experience / S. Gillessen, T. Powles, L. Lim [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2010. – Vol. 21. – № 8. – P. 1589-1593.

42. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium / S. Gillessen, N. Saue, L. Collette [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39. – № 14. – P. 1563-1574.

43. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Testicular Cancer // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2025. – Vol. 2. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf (дата обращения 05.03.2025)

44. Comparison of Two Standard Chemotherapy Regimens for Good-Prognosis Germ Cell Tumors: Updated Analysis of a Randomized Trial / P. S. Grimison, M. R. Stockler, D. B. Thomson [и др.] // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2010. – Vol. 102. – № 16. – P. 1253-1262.

45. Accelerated BEP for metastatic germ cell tumours: A multicenter phase II trial by the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) / P. S. Grimison, M. R. Stockler, S. Chatfield [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 1. – P. 143-148.

46. Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group / J. T. Hartmann, T. Gauler, B. Metzner [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 36. – P. 5742-5747.

47. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer – a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA) / H. S. Haugnes, A. Laurell, U. Stierner [и др.] // *Acta Oncologica*. – 2012. – Vol. 51. – № 2. – P. 168-176.

48. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses / W. F. Hendry, A. R. Norman, D. P. Dearnaley [и др.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94. – № 6. – P. 1668-1676.

49. Improved outcomes in metastatic germ cell cancer: results from a large cohort study / M. Hentrich, J. Debole, V. Jurinovic, A. Gerl // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 147. – № 2. – P. 533-538.

50. Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other tumors / D. J. Higby, H. J. Wallace, D. J. Albert, J. F. Holland // *Cancer*. – 1974. – Vol. 33. – № 5. – P. 1219-1225.

51. Accelerated chemotherapy for poor prognosis germ cell tumours / A. Horwich, D. P. Dearnaley, A. Norman [и др.] // *European Journal of Cancer*. – 1994. – Vol. 30A. – № 11. – P. 1607-1611.

52. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization

for Research and Treatment of Cancer Trial / A. Horwich, D. T. Sleijfer, S. D. Fossa [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1997. – Vol. 15. – № 5. – P. 1844-1852.

53. POMB/ACE, a cocktail of 7 drugs to treat intermediate to poor prognosis and high volume germ cell cancers: A large retrospective study / S. Howlett, I. Reid, A. Gogbashian [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 6. – Suppl. – P. 419.

54. A randomised phase 2 trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor-prognosis germ cell tumours (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604) / R. A. Huddart, R. Gabe, F.H. Cafferty [и др.] // *European Urology*. – 2015. – Vol. 67. – № 3. – P. 534-543.

55. Prognostic Significance of Marker Half-life during Chemotherapy in Non-seminomatous Germ Cell Testicular Tumors / S. E. Inanç, R. Meral, E. Darendeliler [и др.] // *Acta Oncologica*. – 1999. – Vol. 38. – № 4. – P. 505-509.

56. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study / S. B. Kaye, G. M. Mead, S. Fossa [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 16. – № 2. – P. 692-701.

57. Prognostic Factors and Treatment Results After Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Germ Cell Cancer: A Population-based Study / M. G. Kier, J. Lauritsen, M. S. Mortensen [и др.] // *European Urology*. – 2017. – Vol. 71. – № 2. – P. 290-298.

58. First-line high-dose chemotherapy ± radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases / C. Kollmannsberger, C. Nichols, M. Bamberg [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2000. – Vol. 11. – № 5. – P. 553-559.

59. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic «IGCCCG poor-prognosis» germ-cell cancer: An explorative analysis using cart modeling / C. Kollmannsberger, C. Nichols, C. Meisner [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2000. – Vol. 11. – P. 1115-1120.

60. Combination of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Is an Effective Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Tumors / G. V. Kondagunta, J. Bacik, A. Donadio [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 27. – P. 6549-6555.

61. Long-term outcomes of accelerated BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) for advanced germ cell tumours: updated analysis of an Australian multicentre phase II trial by the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) / N. Lawrence, A. Martin, G. Toner [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27. – № 12. – P. 2302-2303.

62. BOP/VIP - A new platinum-intensive chemotherapy regimen for poor prognosis germ cell tumours / C. R. Lewis, S. D. Fossa, G. Mead [и др.] // *Annals of Oncology*. – 1991. – Vol. 2. – № 3. – P. 203-211.

63. Effects of Combined Drug Therapy on Metastatic Cancer of the Testis / M. C. Li, W. F. Whitmore Jr, R. Golbey [и др.] // *JAMA*. – 1960. – Vol. 174. – № 10. – P. 1291-1299.

64. Global cancer statistics for adolescents and young adults: population based study / W. Li, H. Liang, W. Wang [и др.] // *Journal of hematology & oncology*. – 2024. – Vol. 17. – № 1. – P. 99.

65. Cyclic chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin plus vinblastine and bleomycin in advanced germinal tumors. Results with 100 patients / C. J. Logothetis, M. L. Samuels, D. E. Selig [и др.] // *The American Journal of Medicine*. – 1986. – Vol. 81. – № 2. – P. 219-228.

66. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy / A. Lorch, J. Beyer, C. Bascoul-Mollevi [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 33. – P. 4906-4911.

67. Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases / Y. Loriot, L. Pagliaro, A. Flechon [и др.] // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 87. – P. 140-146.

68. MacKay, E. N. A Statistical Review of Malignant Testicular Tumours Based on the Experience of the Ontario Cancer Foundation Clinics, 1938-1961 / E. N. MacKay, A. H. Sellers // Canadian Medical Association Journal. – 1966. – Vol. 94. – № 18. – P. 889-899.

69. Paclitaxel, bleomycin, etoposid, and cisplatin (T-BEP) as initial treatment in poor prognostic germ cell tumors (GCT). A phase II study / J. Mardiak, T. Salek, Z. Sycova-Mila [и др.] // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23. – № 16 – Suppl. – P. 4679.

70. Paclitaxel, Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (T-BEP) as initial treatment in patients with poor-prognosis germ cell tumors (GCT): A phase II study / J. Mardiak, M. Mego, M. Chovanec [и др.] // Neoplasma. – 2007. – Vol. 54. – № 6. – P. 497-501.

71. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): Should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? / C. Massard, A. Plantade, M. Gross-Goupil [и др.] // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21. – № 8. – P. 1585-1588.

72. Predicting Outcome to Chemotherapy in Patients With Germ Cell Tumors: The Value of the Rate of Decline of Human Chorionic Gonadotrophin and Alpha-Fetoprotein During Therapy / M. Mazumdar, D. F. Bajorin, J. Bacik [и др.] // Journal of Clinical Oncology. – 2001. – Vol. 19. – № 9. – P. 2534-2541.

73. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group / G. M. Mead, S. P. Stenning, P. Cook // Journal of Clinical Oncology. – 1997. – Vol. 15. – № 2. – P. 594-603.

74. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin in Patients with Poor-prognosis Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors with Unfavorable Serum Tumor Marker Decline After First Cycle of Chemotherapy. The GCT-SK-003 Phase II Trial / M. Mego, K. Rejlekova, D. Svetlovska [и др.] // European Urology Open Science. – 2021. – Vol. 33. – P. 19-27.

75. Cardiovascular Morbidity in Long-Term Survivors of Metastatic Testicular Cancer / M. T. Meinardi, J. A. Gietema, W. T. van der Graaf [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. – Vol. 18. – № 8. – P. 1725-1723.

76. Phase II Trial of High-Dose Carboplatin and Etoposide With Autologous Bone Marrow Transplantation in First-Line Therapy for Patients With Poor-Risk Germ Cell Tumors / R. J. Motzer, M. Mazumdar, S. C. Gulati [и др.] // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 1993. – Vol. 85. – № 22. – P. 1828-1835.

77. High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Cyclophosphamide With Autologous Bone Marrow Transplantation in First-Line Therapy for Patients With Poor-Risk Germ Cell Tumors / R. J. Motzer, M. Mazumdar, D. F. Bajorin [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1996. – Vol. 14. – № 9. – P. 2548-2554.

78. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer / R. J. Motzer, J. Sheinfeld, M. Mazumdar [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. – Vol. 18. – № 12. – P. 2413-2418.

79. Phase III Randomized Trial of Conventional-Dose Chemotherapy With or Without High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Rescue As First-Line Treatment for Patients With Poor-Prognosis Metastatic Germ Cell Tumors / R. J. Motzer, C. J. Nichols, K. A. Margolin [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 3. – P. 247-256.

80. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy / B. A. Murphy, R. J. Motzer, M. Mazumdar [и др.] // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73. – № 10. – P. 2520-2526.

81. High-dose sequential chemotherapy (HDS) versus PEB chemotherapy as first-line treatment of patients with poor prognosis germ-cell tumors: Mature results of an Italian randomized phase II study / A. Necchi, L. Mariani, M. Di Nicola [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 1. – P. 167-172.

82. Chemotherapy of advanced malignant teratomas / E. S. Newlands, R. H. Begent, S. B. Kaye [и др.] // *British Journal of Cancer*. – 1980. – Vol. 42. – № 3. – P. 378-384.

83. Further advances in the management of malignant teratomas of the testis and other sites / E. S. Newlands, R. H. Begent, G. J. Rustin [и др.] // *The Lancet*. – 1983. – Vol. 321. – № 8331. – P. 948-951.

84. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol / C. R. Nichols, S. D. Williams, P. J. Loehrer [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1991. – Vol. 9. – № 7. – P. 1163-1172.

85. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study / C. R. Nichols, P. J. Catalano, E. D. Crawford [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 16. – № 4. – P. 1287-1293.

86. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / J. Oldenburg, D. M. Berney, C. Bokemeyer [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 4. – P. 362-375.

87. Ozols, R. F. Treatment of poor prognosis germ cell tumours with high dose cisplatin regimens / R. F. Ozols // *International Journal of Andrology*. – 1987. – Vol. 10. – № 1. – P. 291-300.

88. The treatment of metastatic germ-cell testicular tumours with bleomycin, etoposide and cis-platin (BEP) / M. J. Peckham, A. Baret, K. H. Liew [и др.] // *British Journal of Cancer*. – 1983. – Vol. 47. – № 5. – P. 613-619.

89. Prognostic significance of a decline in serum human chorionic gonadotropin levels after initial chemotherapy for advanced germ-cell carcinoma / V. J. Picozzi Jr, F. S. Freiha, J. F. Hannigan, F. M. Torti // *Annals of Internal Medicine*. – 1984. – Vol. 100. – № 2. – P. 183-186.

90. Tissue concentration of systemically administered antineoplastic agents in human brain tumors / M. W. Pitz, A. Desai, S. A. Grossman, J. O. Blakeley // *Journal of neuro-oncology*. – 2011. – Vol. 104. – № 3. – P. 629-638.

91. Point, J. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer / J. Pont, W. Albrecht // *Fertility and Sterility*. – 1997. – Vol. 68. – № 1. – P. 1-5.

92. Mackenzie, A. R. Chemotherapy of metastatic testis cancer. Results in 154 patients / A. R. Mackenzie // *Cancer*. – 1966. – Vol. 19. – № 10. – P. 1369-1376.

93. Ranganath, P. Perioperative Morbidity and Mortality Associated With Bleomycin in Primary Mediastinal Nonseminomatous Germ Cell Tumor / P. Ranganath, K. A. Kesler, L. H. Einhorn // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 36. – P. 4445-4446.

94. Adaptation of chemotherapy to the decline tumor markers in patients with poor prognosis nonseminomatous germ cell tumors: Real-world French experience / M. Rolland, S. Faouzi, L. Chaltiel [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39. – № 6_suppl. – P. 385.

95. Rosenberg, B. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode / B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas // *Nature*. – 1965. – Vol. 205. – № 4972. – P. 698-699.

96. Vinblastine, bleomycin and Cis-diamminedichloroplatinum in disseminated testicular cancer: Response to treatment and prognostic correlations: A southwest oncology group study / M. K. Samson, S. E. Rivkin, S. Jones [и др.] // *European Journal of Cancer* (1965). – 1980. – Vol. 16. – № 10. – P. 1359-1366.

97. Efficacy of ifosfamide in refractory malignant diseases and uroprotection by mesna: results of a clinical phase II-study with 151 patients / M. E. Scheulen, B. Niederle, H. H. Fiebig [и др.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 1983. – Vol. 10. – № SUPPL. 1. – P. 93-101.

98. Long-Term Results of First-Line Sequential High-Dose Etoposide, Ifosfamide, and Cisplatin Chemotherapy Plus Autologous Stem Cell Support for Patients With Advanced Metastatic Germ Cell Cancer: An Extended Phase I/II Study of

the German Testicular Cancer Study Group / H. J. Schmoll, L. Kanz, F. Schmoll [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 22. – P. 4083-4083.

99. Carboplatin AUC8 in combination with etoposide and bleomycin in the treatment of intermediate and poor-risk metastatic germ cell tumours: A phase II study / J. Shamash, S. J. S. Steele, A. Protheroe [и др.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2001. – Vol. 47. – № 4. – P. 370-372.

100. Efficacy and safety of modified bleomycin administration with EP chemotherapy in adult male patients with germ cell tumors: a retrospective study / D. Shu, Y. Wang, L. Wei [и др.] // *Cancer Cell International*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 99.

101. Time trends in testicular cancer in Croatia 1983-2007: Rapid increases in incidence, no declines in mortality / N. Sincic, T. Kuliš, V. Šekerija [и др.] // *Cancer Epidemiology*. – 2012. – Vol. 36. – № 1. – P. 11-15.

102. Skipper, H. E. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with «curability» of experimental leukemia / H. E. Skipper, F. M. Schabel Jr, W. S. Wilcox // *Cancer Chemotherapy Reports*. – 1964. – Vol. 35. – № 1. – P. 1-111.

103. Prognostic significance of early serum tumor marker half-life in metastatic testicular teratoma / M. J. Stevens, M. H. Cullen, J. A. Hanson [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1995. – Vol. 13. – № 1. – P. 87-92.

104. Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors / G. C. Toner, S. D. Fossa, M. H. Stenning [и др.] // *Cancer Research*. – 1990. – Vol. 50. – № 18. – P. 5904-5910.

105. P3BEP (ANZUP 1302): An international randomized phase 3 trial of accelerated versus standard BEP chemotherapy for individuals aged 11-45 years with intermediate and poor-risk metastatic germ cell tumours (GCTs) / P. S. Grimison, N. J. Lawrence, M. R. Stockler [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 4_suppl. – P. TPS524.

106. Two-weekly accelerated BEP (aBEP) regimen as induction chemotherapy (CT) in intermediate and poor prognosis patients (pts) with nonseminomatous germ cell tumours (NSGCT): Final results of phase II trial / A. Tryakin, M. Fedyanin, Y. Sergeev [и др.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30. – Suppl. 5. – P. v398-v399.

107. Paclitaxel + BEP (T-BEP) Regimen as Induction Chemotherapy in Poor Prognosis Patients With Nonseminomatous Germ Cell Tumors: A Phase II Study / A. Tryakin, M. Fedyanin, D. Kanagavel [и др.] // *Urology*. – 2011. – Vol. 78. – № 3. – P. 620-625.

108. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status / A. Tryakin, A. Fedyanin, A. Bulanov [и др.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 144. – № 9. – P. 1817-1823.

109. Acute Changes of α -Fetoprotein and Human Chorionic Gonadotropin during Induction Chemotherapy of Germ Cell Tumors / N. J. Vogeziang, P. H. Lange, A. Goldman [и др.] // *Cancer Research*. – 1982. – Vol. 42. – № 12. – P. 4855-4861.

110. Vurgin, D. VAB-6 Combination Chemotherapy without Maintenance in Management of Disseminated Cancer of the Testis / D. Vurgin, W. F. Whitmore Jr, R. B. Golbey // *Cancer*. – 1983. – Vol. 51. – № 11. – P. 211-215.

111. Ifosfamide in refractory male germ cell tumors / B. M. Wheeler, P. J. Loehrer, S. D. Williams, L. H. Einhorn [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1986. – Vol. 4. – № 1. – P. 28-34.

112. Williams, C. Current dilemmas in the management of non-seminomatous germ cell tumors of the testis / C. Williams // *Cancer Treatment Reviews*. – 1977. – Vol. 4. – № 4. – P. 275-297.

113. Treatment of Disseminated Germ-Cell Tumors with Cisplatin, Bleomycin, and either Vinblastine or Etoposide / S. D. Williams, R. Birch, L. H. Einhorn [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 316. – № 23. – P. 1435-1440.

114. Williams, S. D. Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumors: an update / S. D. Williams, L. H. Einhorn // *Cancer Treatment Reviews*. – 1982. – Vol. 9. – № SUPPL. 1. – P. 67-71.

115. Four cycles of BEP versus an alternating regime of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma; a randomised study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group / R. de Wit, G. Stoter, D. T. Sleijfer [и др.] // *British Journal of Cancer*. – 1995. – Vol. 71. – № 6. – P. 1311-1314.

116. Tumour marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half-life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer / R. De Wit, R. Sylvester, C. Tsitsa [и др.] // *British Journal of Cancer*. – 1997. – Vol. 75. – № 3. – P. 432-435.

117. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group / R. De Wit, G. Stoter, D. T. Sleijfer [и др.] // *British Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 78. – № 6. – P. 828-832.

118. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel–Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) to Standard BEP in Intermediate-Prognosis Germ-Cell Cancer: Intergroup Study EORTC 30983 / R. De Wit, I. Skonenczna, G. Daugaard [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 8. – P. 792-799.

119. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: Gaps persist compared with the rest of Europe / A. Znaor, C. van den Hurk, M. Primic-Zakelj [и др.] // *European Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – № 7. – P. 1683-1691.

120. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality / A. Znaor, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal, F. Bray // *European Urology*. – 2014. – Vol. 65. – № 6. – P. 1095-1106.

121. Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: results of a multicentre study. Report from the Medical Research Council

Working Party on Testicular Tumours / M. J. Peckham, T. D. Oliver, K. D. Bagshawe [и др.] / *The Lancet*. – 1985. – Vol. 325. – № 8419. – P. 8-11.

122. EAU Guidelines on Testicular Cancer / D. Nicol, D. M. Berney, J. L. Boormans [и др.] // *European Association of Urology Guidelines*. – 2025. – P. 1-59.
URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Testicular-Cancer-2025.pdf> (02.03.2025)