

## Метастазы герминогенных опухолей в головной мозг. Опыт Российского онкологического центра

А.А. Трякин<sup>1</sup>, М.Ю. Федянин<sup>1</sup>, А.А. Буланов<sup>1</sup>, А.Х. Бекашев<sup>2</sup>, В.А. Алешин<sup>2</sup>, З.П. Михина<sup>3</sup>,  
В.Б. Матвеев<sup>4</sup>, Т.И. Захарова<sup>5</sup>, А.М. Гарин<sup>1</sup>, С.А. Тюлядин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отделение клинической фармакологии и химиотерапии, <sup>2</sup> отделение нейрохирургии, <sup>3</sup> отделение лучевой терапии,  
<sup>4</sup> отделение урологии, <sup>5</sup> отделение патоморфологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Алексей Александрович Трякин [atryakin@mail.ru](mailto:atryakin@mail.ru)

В настоящей работе проанализирован опыт лечения 20 больных с несеминомными герминогенными опухолями с метастазами в головной мозг (ГМ). Проанализированы факторы, ассоциированные с метастазированием в ГМ: множественные метастазы в легкие, неблагоприятный прогноз по IGCCCG, исходный уровень хорионического гонадотропина человека > 50 000 МЕ/мл. Выделена группа, в которой следует проводить скрининг метастазов в ГМ, — пациенты с промежуточным/неблагоприятным прогнозом и множественными метастазами в легкие. Длительная выживаемость достигнута у 45 % больных с исходным поражением ГМ и у 22 % пациентов с выявленными метастазами уже после ранее проведенной химиотерапии первой линии. Положительными факторами, ассоциированными с длительной выживаемостью, были единичный очаг в ГМ, отсутствие неврологической симптоматики, достижение полного эффекта в ГМ.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли яичка, метастазы в легкие, метастазы в головной мозг, химиотерапия, лучевая терапия, хорионический гонадотропин человека

### Brain metastases of germ cell tumors. The Russian Cancer Research Center's experience

A.A. Tryakin<sup>1</sup>, M.Yu. Fedyanin<sup>1</sup>, A.A. Bulanov<sup>1</sup>, A.Kh. Bekyashev<sup>2</sup>, V.A. Aleshin<sup>2</sup>, Z.P. Mikhina<sup>3</sup>,  
V.B. Matveev<sup>4</sup>, T.I. Zakharova<sup>5</sup>, A.M. Garin<sup>1</sup>, S.A. Tyulyandin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery,

<sup>3</sup>Department of Radiotherapy,

<sup>4</sup>Department of Urology,

<sup>5</sup>Department of Pathomorphology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This paper analyzes the experience in treating 20 patients with nonseminomatous germ cell tumors metastasizing to the brain. It presents brain metastasis-associated factors: multiple lung metastases; IGCCCG poor prognosis; and a baseline human chorionic gonadotropin level of > 50000 mIU/ml. The authors have identified a group to be screened for brain metastasis, which includes patients with intermediate/poor prognosis and multiple lung metastases. Long-term survival was achieved in 45 % of patients with baseline brain damage and in 22 % of those with metastases revealed after first-line chemotherapy. The positive prognostic factors associated with long-term survival were a single brain lesion, no neurological symptoms, and achievement of clinical complete personse in the brain.

**Key words:** testicular germ cell tumors, lung metastases, brain metastases, chemotherapy, radiotherapy, human chorionic gonadotropin

### Введение

Герминогенные опухоли (ГО) яичка являются относительно редкими опухолями. В России в 2009 г. было выявлено 1394 пациента, что составляет 0,59 % всех опухолей у мужчин [1]. Высокая чувствительность ГО к химиотерапии (ХТ) позволяет излечивать в развитых странах до 94 % пациентов, включая и большинство метастатических форм [2]. Для ГО яичка типично метастазирование в забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ) или легкие. Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) встречается редко, приблизительно у 10 % больных с метастатическим процессом [3] и автоматически определяет их в группу неблагоприятного прогноза согласно

классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). Если в целом в неблагоприятной прогностической группе длительная выживаемость достигается у 50–60 %, при метастазах в ГМ у ранее не получавших ХТ больных она снижается до 27–37 % [4, 5]. До сих пор не определена оптимальная последовательность лекарственного, лучевого и хирургического методов лечения данной группы больных. Это обусловлено как редкостью самих ГО, так и случаев их метастазирования в ГМ. Поэтому публикуемый опыт даже крупнейших клиник обычно не превышает 2–3 десятков пациентов. Ниже мы представляем собственный опыт лечения данной группы больных.

### Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ данных больных с распространенными ГО с метастазами в ГМ. Критерием включения в анализ были:

– морфологически верифицированная ГО яичка, забрюшинного пространства или средостения. Допускалось отсутствие морфологической верификации в случаях типичной клинической картины и высокого уровня опухолевых маркеров:  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) или хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), когда из-за исходной распространенности опухолевого процесса было необходимо срочно начать ХТ;

– проведенная в РОНЦ первая линия современной ХТ;

– наличие по данным МРТ или КТ с внутривенным контрастированием очагов в ГМ, однозначно трактованных как метастатические;

– возраст старше 15 лет;

– срок наблюдения не менее 2 лет после завершения лечения метастазов в ГМ.

За период с 1992 по 2009 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина по поводу распространенных (II–III) стадий современная ХТ первой линии была проведена 897 пациентам с несеминомными ГО и 252 пациентам с семиномой. Под современной ХТ понимались такие режимы, как ВЕР (блеомицин, цисплатин, этопозид), ЕР (цисплатин, этопозид), ТВЕР (паклитаксел + ВЕР), СВОР + 3 ВЕР (цисплатин, карбоплатин, викрестин, блеомицин с последующими 3 курсами ВЕР). В зависимости от прогностической группы и времени до нормализации уровней опухолевых маркеров проводилось 3–6 курсов ХТ. По поводу резидуальных опухолевых масс семиномы дальнейшее лечение не проводилось. В случае несеминомных опухолей проводили резецирование, когда это было технически возможно.

До 2005 г. МРТ или КТ ГМ с внутривенным контрастированием выполнялось только больным с клиническими симптомами метастатического поражения ГМ. С 2005 г. данное обследование стали выполнять всем пациентам без наличия специфических симптомов с исходно высоким уровнем ( $> 50\,000$  МЕ/мл)  $\beta$ -субъединицы ХГЧ.

Статистическая обработка результатов выполнялась в программе Prizm GraphPad v. 4.0. Сравнение между группами ввиду малого числа больных не проводилось. Продолжительность жизни рассчитывалась от времени начала терапии по поводу метастазов в ГМ до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины.

### Результаты

Критериям включения соответствовали 20 больных с метастатическим поражением ГМ. Во всех слу-

чаях это были мужчины с несеминомными ГО, составившие 2,2 % пациентов с несеминомной. У 11 больных метастазы в ГМ были определены исходно, у 8 – после 1-й линии ХТ и у 1 пациента – после 5-й линии. Медиана возраста составила 28 (диапазон 20–48) лет. Детальная характеристика больных представлена в табл. 1.

**Пациенты с исходным поражением ГМ.** У всех 11 больных с исходным поражением ГМ первичная опухоль локализовалась в яичке и сопровождалась множественными метастазами в легкие и забрюшинные ЛУ, у 3 (27 %) – в печень и у 2 (18 %) – в ЛУ средостения. У 7 (64 %) пациентов имелся высокий ( $> 50\,000$  МЕ/мл) уровень ХГЧ, при этом элементы хориокарциномы в первичной опухоли обнаружены лишь у 2 (22 %) из 9 больных с морфологической верификацией заболевания. У 6 пациентов выявлено по одному интракраниальному очагу размерами 0,8–6 см (медиана 1,0 см), у 5–2 и более очагов размерами 2–3,5 см (медиана 2,5 см). Неврологическая симптоматика отмечалась у 4 (36 %) больных (№ 3, 5, 9, 10).

Всем пациентам на первом этапе была проведена ХТ первой линии. Полная регрессия метастазов в ГМ достигнута у 4 (36 %) больных (№ 2, 5, 7, 9). Прогрессирования заболевания в процессе терапии не отмечалось. Умерли от осложнений лечения 3 (27 %) пациента: 2 – на фоне ХТ, 1 – после 1 сеанса лучевой терапии (ЛТ). В связи с сохраняющейся резидуальной опухолью в ГМ 3 пациентам проведена ЛТ, 1 – хирургическое лечение (по гистологическому заключению – зрелая тератома). В результате данного локального лечения еще у 3 больных (№ 1, 8, 11) был достигнут полный регресс метастазов в ГМ, а общее число таких больных составило 7 (64 %). Детальная информация по проведенному лечению представлена в табл. 2, а кривые выживаемости – на рис. 1.

При медиане времени наблюдения за выжившими больными 48 мес (диапазон 38–62 мес) прогрессирование заболевания отмечено у 4 (36 %) пациентов, в том числе в ГМ – у 1 (№ 3), у которых ранее не достигнута полная регрессии. В настоящее время 5 (45 %) пациентов живы. У всех выживших больных исходно был единственный бессимптомный метастаз в ГМ и достигнута его полная регрессия: у 3 из них в результате только ХТ, у 2 – ХТ с дополненной ЛТ и у 1 – с дополненным хирургическим вмешательством (табл. 3).

**Пациенты с метастазами в ГМ после первой линии терапии.** У 8 пациентов метастазы в ГМ диагностированы после 1-й линии терапии, у 1 – после 5-й. По исходной распространенности опухоли 7 пациентов принадлежали к неблагоприятной, 2 – к промежуточной прогностической группе в соответствии с классификацией IGCCCG. Исходно у всех пациентов определялись множественные метастазы в лег-

Таблица 1. Характеристика больных

Но-мер	Прогноз по IGCCCG	Метастазы в ГМ	Уровень АФП*, ЕД/мл	Уровень ХГЧ*, МЕ/мл	Число метастазов в ГМ	Максимальный размер метастазов в ГМ, см
1	неблаг.	исходно	4 955	6 895	1	1
2	неблаг.	исходно	1	187 215	1	0,8
3	неблаг.	исходно	1	62 748	2	2
4	неблаг.	исходно	9 142	20	3	2,5
5	неблаг.	исходно	8 000	4 670	1	1,1
6	неблаг.	исходно	313	893 134	> 5	2
7	неблаг.	исходно	1	486 851	1	1
8	неблаг.	исходно	0	539 400	1	1
9	неблаг.	исходно	692	2 064 000	> 5	3
10	неблаг.	исходно	4 693 100	74	3	3,5
11	неблаг.	исходно	830	70 277	1	6
12	неблаг.	после 1-й линии	0	42 608	5	3,4
13	неблаг.	после 1-й линии	1 909	0	1	4
14	промеж.	после 1-й линии	0	0	2	6
15	неблаг.	после 1-й линии	0	49	2	1
16	неблаг.	после 1-й линии	0	0	1	6
17	промеж.	после 1-й линии	2	179	1	1,2
18	неблаг.	после 5-й линии	0	173	2	1,1
19	неблаг.	после 1-й линии	0	422	1	2,9
20	неблаг.	после 1-й линии	32 900	0	2	3,2

\* На момент выявления метастазов в ГМ.

кие, у 6 – в забрюшинные ЛУ, у 3 – в ЛУ средостения.

На момент начала первой линии ХТ высокий уровень ХГЧ (> 50 000 МЕ/мл) отмечался у 4 (44 %) больных, АФП >10 000 ЕД/мл – у 2 (22 %) пациентов. Ни у кого из этих больных исходно не выполнялись МРТ или КТ головного мозга с целью скрининга метастазов в ГМ. Медиана времени появления метастазов после завершения первой линии ХТ составила 6 мес (диапазон 1–26 мес). При этом специфические неврологические симптомы имели место у 6 (67 %) больных, что послужило причиной для выполнения КТ или МРТ ГТ, и лишь у 3 пациентов отмечен изолированный бессимптомный рост уровня ХГЧ. У 6 (67 %) пациентов на момент выявления метастазов в ГМ не было признаков экстрацеребрального прогрессирования.

Четырем больным (№ 12, 13, 15, 19) при выявлении метастазов в ГМ на первом этапе была проведена ХТ, 1 больному (№ 14) – ЛТ, 3 (№ 17, 18, 20) – ХТ и ЛТ и 1 пациенту (№ 16) выполнено хирургическое лечение (по ги-

стологическому заключению – эмбриональный рак). Суммарно ЛТ, включая проведенную в дальнейшем, получили 6 больных. Один пациент (№ 12) умер от желудочного кровотечения при прохождении первого курса ХТ. В результате проведенного лечения полный ответ в ГМ достигнут у 4 из 5 оцененных больных (№ 15–18). Прогрессирование заболевания развилось у 6 пациентов, у 3 из них прогрессирование реализовалось в ГМ. Все эти 6 пациентов умерли. При медиане времени наблюдения 71 мес (диапазон 70–72 мес) живы без проявлений болезни 2 (22 %) пациента. У обоих не было экстракраниальных метастазов на момент рецидива, они получали одновременную химиолучевую терапию и достигли полного ответа (табл. 3, см. также табл. 2 и рис. 1).

**Факторы, ассоциированные с метастазированием в ГМ.** Для выделения факторов, связанных с исходным метастазированием в ГМ, мы включили в анализ 11 пациентов с исходными метастазами в ГМ и 6 – с выявленными метастазами при рецидиве. Мы посчитали возможным включить этих 6 больных по следующим причинам: ни у одного из них не было

Таблица 2. Результаты лечения пациентов

Номер	ХТ первой линии	Последующие линии ХТ	ЛТ*	Хирургическое лечение метастазов в ГМ	Статус	ПЖ, мес
1	5 ВЕР	—	—	да	жив	46+
2	6 ТВЕР	—	—	—	жив	48+
3	1 ВЕР+1 ТВЕР	5 ТИР, 4 CisCA	—	да (после 3-й линии)	СП	15
4	1 ВЕР+4 ТВЕР	—	3 Гр, весь ГМ	—	СТ	4
5	6 ВЕР	2 VM-26	—	—	СП	15
6	1 ТВЕР+1 ВЕР	—	—	—	СТ	2
7	4 ТВЕР +2 ТЕР	2 ТИР, 2 GemOx, 6 E	—	—	жив	38+
8	1 ВЕР +3 ТВЕР	—	30 Гр, весь ГМ	—	жив	60+
9	4 ТВЕР +2 ТЕР	—	—	—	СП	9
10	1 СВОР +1 ВЕР	—	—	—	СТ	2
11	4 ТВЕР +1 EP	—	30 Гр, весь ГМ	—	жив	62+
12	4 ВЕР +1 EP	IC	—	—	СТ	7
13	4 ВЕР	2VeIP	—	—	СП	5
14	4 ВЕР +2 EP	4VeIP	56 Гр, весь ГМ	—	СП	22
15	4 ТВЕР+ 2 ТЕР	2VeIP, 2GemOx	30 Гр, весь ГМ	—	СП	25
16	4 ТВЕР+ 1 EP	4 VeIP	45 Гр, весь ГМ	да	СП	28
17	4 ВЕР+ 2 EP	2VeIP	43 Гр, весь ГМ	—	жив	70+
18	4 ТВЕР+ 2 ТЕР	3 VIP, 2 GemoOx 3 CisCA, 5 VM-26	35 Гр, весь ГМ	—	жив	72+
19	4 ТВЕР +2 EP	4 VeIP, 2 GemOx	—	Да (после 3-й линии)	СП	23
20	4 ТВЕР+ 2 ТЕР	2 VeIP	33 Гр, весь ГМ	—	СП	20

Примечание: Т – паклитаксел, В – блеомицин, Е или V – этопозид, I – ифосфамид, P или Cis – цисплатин, Ve – винбластин, C – циклофосфамид, A – доксорубин, Gem – гемцитабин, Ox – оксалиплатин. СП – смерть от прогрессирования заболевания, СТ – смерть от токсичности терапии, ПЖ – продолжительность жизни. \* Указана максимальная доза ЛТ (boost), подводимая локально на видимый метастаз.

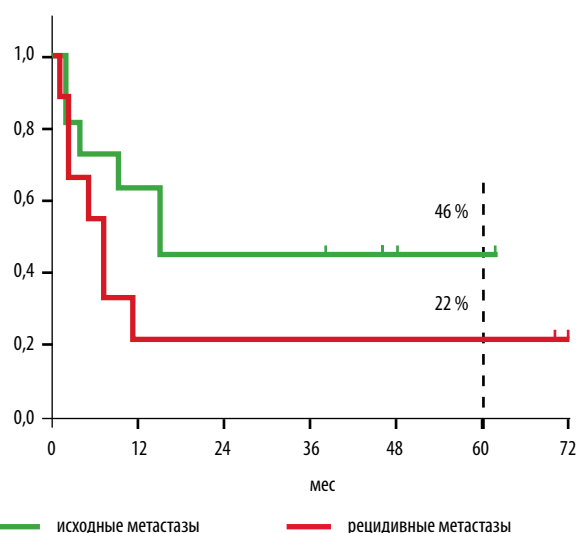


Рис. 1. Продолжительность жизни больных с метастазами в ГМ

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с продолжительностью жизни больных (процент больных с длительной выживаемостью)

Показатель	Исходные, % (n = 11)	Рецидивные, % (n = 9)
1 очаг в ГМ	83	25
2 и более очагов	0	20
ЛТ		
– да	67	33
– нет	38	0
Симптомы метастазов в ГМ		
– да	0	17
– нет	71	33
Достижение ПЭ в ГМ		
– да	71 (5/7)	50 (2/4) *
– нет	0 (0/4)	0 (0/1) *

Примечание. ПЭ – клинически полный эффект. \* Объективный ответ оценен только у 5 пациентов.

Таблица 4. Прогностическое значение моделей для скрининга метастазов в ГМ у пациентов с несеминомными ГО

Прогностическая модель	Общее число больных, n	С метастазами в ГМ, n (%)	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %
Метастазы в легкие* и ХГЧ > 50 000 МЕ/мл	43	9 (21)	53	96	21	98
Метастазы в легкие* и промежуточный или неблагоприятный прогноз по IGCCCG	142	17 (12)	100	86	12	100

\* Более 3 очагов, максимальный размер > 2см; PPV – положительное предсказывающее значение; NPV – отрицательное предсказывающее значение.

выполнено МРТ ГМ до начала первой линии терапии, а развившиеся метастазы в ГМ были единственным проявлением прогрессирования болезни. Все это свидетельствует о том, что у этих пациентов бессимптомные метастазы в ГМ были исходно.

Оказалось, у всех 17 больных были множественные (> 3) метастазы в легкие размером > 2см, неблагоприятный прогноз по IGCCCG – у 13 (76 %), исходный уровень ХГЧ ≥ 50 000 МЕ/мл – у 9 (53 %) пациентов. Были рассмотрены 2 прогностические модели пациентов – кандидатов для скрининга метастазов в ГМ. Первая из них включала пациентов с множественными метастазами в легкие с исходно высоким (≥ 50 000 МЕ/мл) уровнем ХГЧ – «классические» факторы риска метастазирования в ГМ. Другая модель была существенно расширена за счет включения пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG и множественными метастазами в легкие (табл. 4).

Применение первой «классической» модели позволило выделить в скринируемой группе 21 % больных с поражением ГМ, однако еще 8 (47 %) таких пациентов могли бы быть пропущены. Вторая модель более чем в 3 раза увеличила число больных для скрининга, однако позволила выявить всех 17 больных с метастазами в ГМ.

**Обсуждение**

Метастатическое поражение ГМ у пациентов с ГО – редкое явление. Всего нами было выявлено 20 (2,2 %) больных с метастазами в ГМ среди 897 пациентов с метастатическими несеминомными ГО, что ниже числа, сообщаемого другими авторами, – 2,5–12,5 % [4, 6]. Это может быть связано с тем, что скрининг метастазов в ГМ мы начали проводить лишь с 2005 г. у всех пациентов с исходным уровнем ХГЧ > 50 000 МЕ/мл. Высокий уровень ХГЧ и множественные метастазы в легкие еще с конца 1970-х годов описывались как факторы риска метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС) [7].

Учитывая, что как минимум у половины пациентов с исходным поражением ЦНС нет неврологиче-

ских симптомов (по нашим данным и [8]), возникает необходимость в проведении скрининга. На сегодняшний день остается непонятным, каким пациентам необходимо выполнять МРТ ГМ. У всех 11 больных с исходными метастазами в ГМ имели место множественные метастазы в легкие, а у 64 % из них – высокий уровень (> 50 000 МЕ/мл) ХГЧ. Мы провели собственный анализ, который показал, что если ограничиваться классическими факторами (множественные метастазы в легкие и уровень ХГЧ > 50 000 МЕ/мл), мы бы идентифицировали лишь 53 % пациентов с метастазами в ГМ. Расширение скринируемой популяции до пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом и множественными метастазами в легкие привело бы к тому, что мы выявили всех больных с поражением ГМ. Негативной стороной данного подхода является более чем 3-кратное увеличение числа скринируемых пациентов, однако, по нашему мнению, это является оправданным и включает всего 13 % пациентов из всей популяции больных с распространенными несеминомными ГО. Тем не менее даже при таком «агрессивном» скрининге вполне возможно «пропустить» пациентов с метастазами в ГМ. Так, в сообщении К. Oechsle и соавт. у 10 % больных не было метастазов в легкие [8], а согласно данным N. Nonomura и соавт. 8 % больных принадлежало к группе благоприятного прогноза по IGCCCG [9].

Данный анализ не лишен методологических недостатков, главным из которых является включение в него тех больных, у которых исходно не была выполнена МРТ ГМ, однако при рецидиве метастазы в ГМ были единственным очагом прогрессирования. Пенетрация в ГМ для большинства химиопрепаратов, в частности цисплатина и блеомицина, затруднена, что не позволяет достичь их высоких терапевтических концентраций. Поэтому шанс на достижение полного патоморфоза метастаза в ГМ представляется меньшим, чем при других локализациях. Очевидно, что у большинства таких пациентов поражение ГМ имело место и в дебюте заболевания. Так, при анализе относительно боль-

шой ( $n = 63$ ) серии больных с метастазами в ГМ у всех больных с развившимися метастазами при рецидиве исходно были метастазы в легкие и высокий уровень ХГЧ [8]. КТ или МРТ ГМ им до начала первой линии терапии не выполнялись. Тем не менее нельзя исключить, что у части пациентов метастазы в ГМ могли быть и не обнаружены при выполненной МРТ до начала первой линии ХТ.

Результаты лечения определялись рядом факторов, важнейшим из которых было время появления метастаза в ГМ — исходно или после первой линии терапии. Длительная выживаемость достигнута у 46 и 22 % пациентов соответственно, что согласуется с данными других авторов. Так, по схожей серии из 18 пациентов J. Martinez-Cedillo сообщает о медиане выживаемости 60 мес после 1-й линии и 41 мес — после 2-й линии терапии [10], H.J. Voyle и соавт. — о длительной выживаемости 46 и 9 % [11], S. Fossa и соавт. (139 больных) — 45 и 12 % соответственно [12]. Наилучшие результаты лечения данной категории больных представлены К. Oechsle и соавт. в 2008 г., которые из 434 больных с распространенными ГО, получавших высокодозную ХТ в рамках многоцентрового исследования в Германии, выделили 63 пациента с метастазами в ГМ [8]. Длительная выживаемость достигнута у 60 % больных с исходными метастазами в ГМ и 26 % — у пациентов с рецидивами после первой линии лечения. Такие результаты могли быть обусловлены как большими концентрациями препаратов, достигаемыми в ГМ за счет применения высокодозной ХТ, так и простой селекцией пациентов в рамках многоцентрового исследования.

До сих пор в лечении метастазов ГО в ГМ без ответа остается вопрос определения места хирургии и ЛТ. Меньшая пенетрация препаратов через гематоэнцефалический барьер позволяет предполагать еще меньший шанс на полную эрадикацию опухоли методом только ХТ по сравнению с обычно достигаемым в лечении экстракраниальных метастазов несеминомных опухолей. При гонадной локализации ГО дополнительный локальный контроль в виде резекции постхимиотерапевтических резидуальных масс уже давно стал стандартным подходом. Вторым методом локального контроля, особенно в случаях, когда хирургическое вмешательство на ГМ представляется невозможным, является ЛТ. Несмотря на то, что несеминомные опухоли считаются малочувствительными к облучению, ЛТ остается важным компонентом в лечении первичных внутримозговых ГО [13]. S. Fossa и соавт. на основании данных многоцентрового ретроспективного анализа лечения 139 пациентов с метастазами экстракраниальных ГО в ГМ показали, что ЛТ ассоциирована с улучшением

результатов лечения при рецидивах, но не в первой линии [12]. Так, 2-летняя общая выживаемость составила 53–54 % независимо от применения ЛТ в первой линии, тогда как при рецидивах она повышала этот показатель с 8 до 18 % ( $p = 0,042$ ). Нейрохирургическое вмешательство еще значимее влияло на прогноз больных: 2-летняя выживаемость составила 80 % у тех, кто подвергся операции в первой линии, в сравнении с 48 %, кому операция не выполнялась. При рецидивах эти различия оказались еще значимее — 40 и 4 % соответственно [12]. Некоторое преимущество хирургического лечения перед лучевым было показано и в ходе другого небольшого исследования [10].

Отсутствие проспективных работ по оценке роли хирургии и (или) ЛТ не позволяет сделать каких-либо однозначных выводов. Непонятно, с чем могут быть связаны лучшие результаты в группе хирургии — с применением самого метода или с тем, что операции подвергаются пациенты с более благоприятными характеристиками (единичные очаги, чувствительная к ХТ опухоль).

В настоящей работе мы не нашли подтверждения того, что резекция метастазов в ГМ ассоциирована с улучшением результатов: из 3 прооперированных пациентов выздоровел лишь 1. Затруднена трактовка и роли ЛТ. Формальный сравнительный анализ невозможен ввиду малого числа больных, однако отмечалась тенденция к большей выживаемости в группе с ее применением. Складывается впечатление, что определяющим, по крайней мере в первой линии лечения, является достижение полного объективного ответа в ГМ. Так, выздоровели 71 % больных из тех, у кого он был отмечен, и ни один при его отсутствии. Представляется, что при наличии резидуальной опухоли в ГМ после проведенной ХТ необходимо рассмотреть вопрос о ее резекции, а при невозможности (или обнаружении жизнеспособной злокачественной опухоли) — облучения. Это позволило бы избежать у части больных ЛТ, использование которой ассоциировано с рядом известных поздних неврологических осложнений, описанных у пациентов с ГО [14].

### Выводы

Метастатическое поражение ГМ при ГО — редкое явление, ассоциированное с высоким уровнем ХГЧ и множественными метастазами в легкие. Несмотря на худший прогноз у этой категории больных, шансы на излечение остаются значительными. Оптимальная тактика лечения до сих пор не определена. Вероятнее всего, комбинация ХТ с хирургией и/или ЛТ позволяет улучшить результаты лечения по сравнению с одной ХТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вест РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2011;22(3), прил. 1.
2. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;6:765–81.
3. Williams S.D., Einhorn L.H. Brain metastases in disseminated germinal neoplasms. *Cancer* 1979;44:1514–6.
4. Mead G.M., Stenning S.P., Parkinson M.C. et al. The Second Medical Research Council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:85–94.
5. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603.
6. Rustin G.J., Newlands E.S., Bagshawe K.D. et al. Successful management of metastatic and primary germ cell tumors. *Cancer* 1986;57:2108–13.
7. Kaye S.B., Bagshawe K.D., McElwain T.J., Peckham M.J. Brain metastases in malignant teratoma: a review of four years» experience and an assessment of the role of tumour markers. *Br J Cancer* 1979;39:217–23.
8. Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F. et al. Cerebral metastases in non-seminomatous germ cell tumour patients undergoing primary high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008;44(12):1663–9.
9. Nonomura N., Nagahara A., Oka D. et al. Brain metastases from testicular germ cell tumors: A retrospective analysis. *Int J Urology* 2009;16:887–93.
10. Martinez-Cedillo J. Treatment of brain metastases in patients with testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl), abstr e15155.
11. Boyle H.J., Droz J., Jouanneau E., Flechon A. Management of brain metastases from germ cell tumours. *J Clin Oncol* 26:2008 (suppl); abstr 16076.
12. Fossá S.D., Bokemeyer C., Gerl A. et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999;15;85 (4):988–97.
13. Calaminus G., Bamberg M., Jürgens H. et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German Cooperative Trial MAKEI 89. *Klin Padiatr* 2004;216(3):141–9.
14. Doyle D.M., Einhorn L.H. Delayed effects of whole brain radiotherapy in germ cell tumor patients with central nervous system metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1361–4.