

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hernandez J., Thompson I.M. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004;101:894–904.
2. Teahan S.J., Klotz L.H. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *Br J Urol Int* 2006; 97: 451–5.
3. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71–4.
4. Cooperberg M.R., Broering J.M., Litwin M.S. et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004;171(4):1393–401.
5. Shah J.B., McKiernan J.M., Elkin E.P. et al. Prostate biopsy patterns in the CapSURE database: evolution with time and impact on outcome after prostatectomy. *J Urol* 2008;179(1):136–40.
6. Лоран О.Б. Рак простаты: современный взгляд на проблему. В кн.: Материалы XI съезда урологов России. М., 2007. с. 5–13.
7. Ильин К.А., Магеп В.О., Завацкий С.Е. и др. Анализ результатов биопсий предстательной железы в лечебных учреждениях Екатеринбурга за 2000–2006 гг. *Онкоурология* 2008; (4):33–7.
8. Sobin L.H., Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. Wiley, 2002.

Факторы прогноза общей выживаемости больных с рецидивами несеминомных герминогенных опухолей, получавших современную химиотерапию 2-й линии

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, Т.И. Захарова,
И.А. Фанштейн, К.М. Фигурин, Ю.С. Сергеев, А.М. Гарин, С.А. Тюлядин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Цель исследования — определение прогностических факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с рецидивами несеминомных герминогенных опухолей (НГО), получавших стандартную химиотерапию (ХТ) 2-й линии с включением цисплатина и ифосфамида. Статистический анализ выполнен с использованием статистических пакетов Graph Pad Prism 4.00 для Windows, SPSS 15.0 для Windows.

Материалы и методы. Проанализированы данные истории болезни 693 больных с распространенными НГО, которые в период с 1987 по 2006 г. получали современную ХТ и наблюдались в отделении клинической фармакологии и ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Медиана наблюдения составила 32 (3–215) мес. Прогрессирование болезни развилось у 181 (26%) больного. Детальная информация по характеру ХТ 2-й линии оказалась доступной только у 138 пациентов. Половине из них (71 из 138 — 51,7%) проводили 2-ю линию ХТ с включением ифосфамида. Выполнены однофакторный и многофакторный анализы с целью выделения прогностических факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с рецидивами НГО, получавших стандартную ХТ 2-й линии с включением цисплатина и ифосфамида.

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 32% (95% доверительный интервал 25–41%). При проведении многофакторного анализа в качестве негативных прогностических факторов были выделены морфологический характер первичной опухоли (компонент опухоли желточного мешка), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до начала индукционной ХТ $\geq 1,5$ значений верхней границы нормы, прогрессирование на фоне индукционной ХТ и уровень ЛДГ перед началом 2-й линии ХТ ≥ 1000 ЕД/л. В зависимости от числа негативных факторов больные были классифицированы на 3 группы: благоприятного (нет негативных факторов) — 10 (14%) из 71 пациента, 3-летняя ОВ 100%; промежуточного (1 негативный фактор) — 33 (46,5%) из 71, 3-летняя ОВ 50,2% и неблагоприятного прогноза (≥ 2 негативных факторов), 3-летняя ОВ 6,7%.

Выводы. В группе благоприятного прогноза у больных с рецидивами НГО назначение стандартной ифосфамидсодержащей терапии позволяет излечить всех пациентов. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза у больных с рецидивами НГО назначение ифосфамидсодержащей терапии не приводит к столь выдающимся результатам, что диктует необходимость поиска новых режимов и подходов в лечении данных групп пациентов.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, рецидивы, химиотерапия, факторы прогноза

Predictors of overall survival in patients with recurrent non-seminomatous germinal testicular tumors on current second-line chemotherapy

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, T.I. Zakharova,
I.A. Fanshtein, K.M. Figurin, Yu.S. Sergeev, A.M. Garin, S.A. Tyulyandin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to define predictors that influence longevity in patients with recurrent non-seminomatous germinal testicular tumors (NGTT) on standard second-line chemotherapy (CT) including cisplatin and iphosphamide. Statistical analysis was performed using the statistical packages Graph Pad Prism 4.00 for Windows and SPSS 15.0 for Windows.

Subjects and methods. Case history data were analyzed in 693 patients with disseminated NGTT who had received current CT and followed up at the Department of Clinical Pharmacology and CT, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. The median follow-up was 32 (range 3–215) months. The disease progressed in 181 (26%) patients. Detailed information was available on the nature of second-line CT in only 138 patients. Half (71 (51.7%)) of the 138 patients had second-line CT including iphosphamide. Uni- and multivariate analyses were made to identify predictors that influence longevity in patients with recurrent NGTT on standard second-line CT including cisplatin and iphosphamide.

Results. Five-year overall survival (OS) was 32% (95% confidence interval 25–41%). The multivariate analysis showed the morphological pattern of a primary tumor (a yolk sac tumor component), a pre-induction CT lactate dehydrogenase (LDH) level of ≥ 1.5 units of the upper normal range, progression during induction CT, and a pre-second-line CT LDH level of ≥ 1000 U/l to be negative predictors. According to the number of negative factors, the patients were classified into 3 groups: 1) good prognosis [$n = 10$ (14%) of the 71 patients], 100% 3-year OS; 2) intermediate prognosis (one negative factor) [$n = 33$ (46.5%) of the 71 patients], 50.2% 3-year OS; 3) poor prognosis (≥ 2 negative factors), 6.7% 3-year OS.

Conclusion. Standard iphosphamide-containing therapy enables all patients to be treated in the good prognosis group of those with recurrent NGTT. That fails to achieve such striking results in the intermediate and poor prognosis groups of patients with recurrent NGTT, which necessitates to search for new treatment regimens and approaches for these patient groups.

Key words: germinal testicular tumors, recurrences, chemotherapy, predictors

Введение

Большинство больных распространенными герминогенными опухолями (ГО) излечиваются с помощью химиотерапии (ХТ) на основе цисплатина с последующим, при необходимости, хирургическим лечением. Тем не менее прогрессирование болезни развивается у 20–30% пациентов [1–3]. Применение ХТ 2-й линии с включением стандартных доз ифосфамида и цисплатина позволяет достичь полной ремиссии у половины больных, а длительная безрецидивная выживаемость гарантирована лишь 20–25% [4].

Применение высокодозной ХТ (ВДХТ) с поддержкой клеток-предшественников гемопоэза определяет общий ответ на уровне 40–50% [5–7], однако токсичность, возникающая при ВДХТ, превышает возможную пользу. В данной ситуации представляется важным прогнозирование течения рецидива болезни, что позволит интенсифицировать лечение у больных с неудовлетворительным прогнозом и ограничиться стандартной терапией при благоприятном прогнозе.

Одним из факторов, влияющих на результат лечения больных с рецидивами ГО, является характер ХТ 2-й линии. Большинство исследований, посвященных поиску факторов прогноза для больных с рецидивами ГО, проводили на пациентах, получавших лечение в 1980-х – начале 1990-х годов. Превалирующим режимом ХТ в то время был режим VAB-6 (дактиномицин, циклофосфан, винбластин, блеомицин, цисплатин),

тогда как в настоящее время стандартными считаются режимы с включением ифосфамида. Кроме того, в исследованиях часто объединяли пациентов как с семиномой, так и с несеминомами ГО (НГО), несмотря на существенные различия в их прогнозах.

Мы решили определить прогностические факторы, влияющие на продолжительность жизни больных с рецидивами НГО, получавших стандартную ХТ 2-й линии с включением цисплатина и ифосфамида.

Материалы и методы

Цель исследования – анализ результатов лечения больных с распространенными НГО, у которых развивалось прогрессирование болезни на фоне проведения современной индукционной ХТ или после ее окончания. Под распространенными опухолями нами понимались II (метастазы в забрюшинные лимфатические узлы – ЛУ) и III (метастазы в надключичные ЛУ, ЛУ средостения, висцеральные метастазы) стадии заболевания, под современной индукционной ХТ – терапия с включением этопозида и цисплатина.

Проанализированы данные истории болезни 693 больных с распространенными НГО, которые в период с 1987 по 2006 г. получали современную ХТ и наблюдались в отделении клинической фармакологии и ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Как правило, пациенты с резидуальной опухолью диаметром ≥ 1 см после завершения ХТ подвергались выполнению оперативного вмешательства, и им проводилась адъювантная

ХТ при наличии жизнеспособных опухолевых клеток в удаленной ткани. Эффект как при индукционной терапии, так и при терапии рецидивов оценивался нами следующим образом:

— полный (ПЭ) — исчезновение всех проявлений заболевания (остаточные образования размером < 1 см) и нормализация опухолевых маркеров (α -фетопротеин — АФП, хорионический гонадотропин — ХГ и лактатдегидрогеназа — ЛДГ) на протяжении > 1 мес;

— неполный — сохраняющаяся по окончании ХТ ($\pm$ постХТ-циторедуктивной операции) резидуальная опухоль (некроз, зрелая тератома либо неизвестная морфология) размером ≥ 1 см при нормализовавшихся опухолевых маркерах либо радикально резецированная резидуальная опухоль, содержащая жизнеспособное злокачественное новообразование при нормализовавшихся опухолевых маркерах;

— прогрессирование — появление новых опухолевых очагов на фоне проведения индукционной ХТ или после ее окончания и/или рост опухолевых маркеров; нерадикально резецированная резидуальная опухоль, содержащая жизнеспособное злокачественное новообразование (кроме зрелой тератомы).

Во всех случаях прогрессирования заболевания назначалось 4 курса ХТ 2-й или, соответственно, 3-й линии. При достижении ПЭ в дальнейшем осуществлялось плановое динамическое наблюдение. В случае если по окончании ХТ 2-й линии у больного сохранялись остаточные образования размером ≥ 1 см, то по возможности выполнялось их хирургическое удаление.

Выживаемость рассчитывалась со дня начала проведения 2-й линии ХТ до даты смерти или последней явки. Кривые выживаемости сравнивали с использованием лог-ранк-теста, для определения независимых прогностических факторов была применена регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Использован метод селекции переменных forward stepwise. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы GraphPad Prism v.4.0, пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 15.0; «SPSS Inc.», Чикаго, США)

Результаты

Прогрессирование заболевания после проведения 1-й линии ХТ развилось у 181 (26,1%) из 693 больных. К благоприятной прогностической группе по классификации IGCCCG принадлежали 35 (19,3%) пациентов, к группе с промежуточным прогнозом — 51 (28,3%) и с неблагоприятным — 95 (52,4%). Характеристика больных представлена в табл. 1. Собрать данные для полноценного анализа эффективности ХТ удалось только у 138 (76%) пациентов, из них 96 (69%) погибли, а медиана времени наблюдения для больных, которые остались живы, составила 24 (от 3 до 214) мес. Средний возраст пациентов был равен 15–45 лет (медиана $28 \pm 7,1$ года).

Таблица 1. Характеристика больных с рецидивами НГО

Показатель	Число пациентов с прогрессированием болезни (n=181)
Локализация первичной опухоли:	
яичко	149 (82,3)
забрюшинное пространство	10 (5,5)
средостение	17 (9,4)
Морфологическая характеристика первичной опухоли:	
семинома	42 (23,2)
эмбриональный рак	96 (53)
опухоль желточного мешка	76 (42)
Метастазы в забрюшинные ЛУ:	
не определяются	49 (27)
определяются	132 (73)
Метастазы в легкие:	
не определяются	95 (52,5)
определяются	86 (47,5)
Нелегочные висцеральные метастазы:	
не определяются	133 (73,5)
определяются	48 (26,5)
Число метастатически пораженных областей:	
1	72 (39,8)
2	71 (39,2)
≥ 3	38 (21)
Прогноз по критериям IGCCCG:	
благоприятный	35 (19,3)
промежуточный	51 (28,3)
неблагоприятный	95 (52,4)
Режим ХТ:	
ВЕР	117 (64,6)
ЕР	39 (21,7)
Т-ВЕР	2 (1,1)
РЕИ	3 (1,6)
С-РОВ/ВЕР	20 (11)
Эффект ХТ:	
полный	17 (9,4)
неполный	90 (49,7)
прогрессирование на фоне ХТ	74 (40,9)
Выполнение операции после индукционной ХТ:	
да	67 (37)
нет	114 (63)
Послеоперационное гистологическое заключение:	
наличие жизнеспособной опухолевой ткани	16 (23,9)
наличие зрелой тератомы	26 (38,8)
некроз, фиброз	25 (37,3)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных, в скобках — процент. ВЕР — блеомицин, цисплатин, этопозид; ЕР — цисплатин, этопозид; Т-ВЕР — ВЕР в сочетании с паклитакселем; РЕИ — цисплатин, этопозид, ифосфамид; С-РОВ — цисплатин, карбоплатин, блеомицин, винкристин.

На I этапе все пациенты получали ХТ 2-й линии. Использовали разнообразные режимы, применявшиеся в мире, в соответствующий временной промежуток. С учетом разнообразия представленных схем было решено разделить пациентов на 2 группы в зависимости от включения в комбинацию ифосфамида (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных в соответствии с режимом 2-й линии ХТ

Схемы режима 2-й линии ХТ	Число больных
Содержащие ифосфамид:	71 (51,4)
VeIP	61 (44,2)
VIP	6 (4,3)
TIP	4 (2,9)
Не содержащие ифосфамид:	67 (48,6)
TP	15 (10,8)
VAB-6	36 (26)
CisCA	16 (11,8)
Всего...	138 (100)

Примечание. VeIP — ифосфамид, цисплатин, винбластин; VIP — ифосфамид, цисплатин, этопозид; TIP — ифосфамид, цисплатин, паклитаксел; TP — паклитаксел, цисплатин; CisCA — циклофосфан, доксорубин, цисплатин.

Как видно из табл. 2, половина больных получили ХТ с включением ифосфамида (51,4%). Среди режимов, содержащих ифосфамид, лидировал VeIP (44,2%), а среди схем, не содержащих его, — VAB-6 (26%).

Медиана продолжительности жизни пациентов, получавших ифосфамид во 2-й линии ХТ, была статистически значимо выше: 16,5 мес против 10,7 мес (относительный риск — ОР 0,63, 95% доверительный интервал — ДИ 0,4228–0,9447; $p=0,02$). В связи с тем что режимы ХТ с применением ифосфамида более эффективны [8], целесообразнее будет остановиться на построении прогностической классификации только для больных, получавших ифосфамид во 2-й линии ХТ.

Характеристика этих пациентов не отличалась от характеристики всех больных с рецидивами. У 87,3% из них первичная опухоль локализовалась в яичке, у 9,9% — в средостении. В соответствии с прогностической группой по классификации IGCCCG выявлено, что исходно к группе благоприятного прогноза принадлежало 14 (19,4%) больных, промежуточного — 23 (32,4%), неблагоприятного — 34 (47,9%). Практически половина пациентов (46,5%) имели минимальное распространение болезни (поражение метастазами одной анатомической области). В качестве индукционного режима ХТ преобладал режим ВЕР (86%),

у части больных с благоприятным прогнозом ХТ (7%) проводили по схеме ЕР, 5 (7%) пациентам в группе неблагоприятного прогноза — по схеме ТВЕР.

В зависимости от сроков возникновения рецидива больные классифицированы следующим образом: у 86% имели место ранние (<2 лет) и преимущественно чувствительные к цисплатину рецидивы (72,1%). Удаление резидуальной опухоли после завершения ХТ 2-й линии выполнено у 41% пациентов. При морфологическом исследовании удаленных метастазов жизнеспособная опухолевая ткань, зрелая тератома и некроз обнаружены у 38, 7 и 55% больных соответственно.

Проведен однофакторный, а на его основе и многофакторный анализ признаков, влияющих на общую выживаемость (ОВ). В многофакторный анализ включали признаки, показавшие статистическое влияние на ОВ на уровне $p \leq 0,1$ (табл. 3). Данные многофакторного анализа отражены в табл. 4.

На основании результатов многофакторного анализа были сформированы 3 прогностические группы (благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза). Отдаленные результаты лечения пациентов в каждой из них отражены в табл. 5.

К благоприятной группе относились лишь 14% больных, однако среди них была достигнута 100% длительная выживаемость. В то же время свыше 1/3 пациентов составили неблагоприятную группу, из которой удалось вылечить лишь 9%.

Обсуждение

При анализе популяции больных с рецидивами ГО было выявлено множество факторов, определяющих у них ответ на терапию 2-й линии и продолжительность жизни. Данные факторы легли в основу прогностических классификаций. Популярная классификация течения рецидивов ГО, предложенная S. Fossa и соавт. [9], не может считаться адекватной, так как в ней не учитывается первичная локализация опухоли. Только 14% больным в исследовании S. Fossa проводили ХТ 2-й линии с включением ифосфамида. Таким образом, представляется затруднительным применение данной прогностической системы в современных условиях.

Классификация течения рецидивов ГО, предложенная J. Veug и соавт. [10], была высокоэффективной в представленной ими работе. Однако эта классификация создавалась с учетом данных больных, получавших во 2-й линии ВДХТ. Кроме того, ее эффективность не была подтверждена при дальнейшем изучении в других клиниках [11]. Неполющенностью указанной прогностической системы явилось то, что учитывался такой признак, как прогрессирование на фоне проведения первых 2 курсов стандартной терапии 2-й линии (перед ВДХТ). Таким образом, сразу осуществлялся отбор пациентов, не реагирующих

Таблица 3. Признаки, статистически значимо влияющие на ОВ больных с рецидивами НГО, получавших ифосфамид во 2-й линии ХТ

Признак	Число больных, n=71 (%)	ОВ медiana, мес	3-летняя,%	p ОР (95%ДИ)
Локализация первичной опухоли:				
яичко	64 (90,1)	19	41	0,01
средостение	7 (9,9)	3	12	2,9 (1,3–6,6)
Гистологическая характеристика первичной опухоли:				
желточный мешок +	30 (42)	10	10	0,04
желточный мешок –	41 (58)	15	24	1,6 (1,1–3)
семинома +	13 (18,4)	Не достигнута	54	0,07
семинома –	58 (81,6)	16	33	2,5 (0,8–7,2)
тератома +	25 (35,3)	13	13	0,01
тератома –	46 (64,7)	39	54	2,2 (1,2–5,2)
Уровень ЛДГ перед началом индукционной ХТ, ВГН:				0,008
< 1,5	32 (45)	22	47	2,6 (1,2–5,3)
≥ 1,5	39 (55)	11	24	
Прогноз по критериям IGCCCG:				
благоприятный	14 (19,7)	Не достигнута	68	0,01
промежуточный	23 (32,4)	13	30	3,5 (1,2–10)
неблагоприятный	34 (47,9)	13	25	
Эффект индукционной ХТ:				
прогрессирование на фоне ХТ	16 (22,5)	9	11	0,001
полный/неполный	55 (77,5)	21	45	3,5 (1,7–7,3)
Послеоперационное гистологическое заключение:				
наличие жизнеспособной опухолевой ткани	11 (38)	19	26	0,07
наличие зрелой тератомы	2 (7)	11	0	2,7 (0,9–8,1)
некроз, фиброз	16 (55)	17	44	
Поздний рецидив:	10 (14)	Не достигнута	66	
маркернаегативный	0	–	–	0,2
маркерпозитивный	10 (100)	Не достигнута	66	0,5 (0,2–1,4)
Ранний рецидив:	61 (76)	21	33	
платиночувствительный	44 (72,1)	20	44	
платинорефрактерный	1 (1,6)	–	–	<0,001
абсолютно платинорефрактерный	16 (26,3)	9	11	0,5 (0,3–1,7)
Уровень ЛДГ перед началом 2-й линии ХТ, ЕД/л:				
< 1000	48 (67,6)	19	43	0,05
≥ 1000	23 (32,4)	12	0	1,6 (1,1–2)

Примечание. ВГН – верхняя границы нормы. $p=0,002$, ОР 0,00001, 95% ДИ 0,07–0,81 — при сравнении группы благоприятного и промежуточного прогноза; $p<0,0001$, ОР 0,00001, 95% ДИ 0,06–0,38 — при сравнении группы благоприятного и неблагоприятного прогноза; $p<0,0001$, ОР 0,28, 95% ДИ 0,09–0,45 — при сравнении группы промежуточного и неблагоприятного прогноза.

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа

Признак	Коэффициент регрессии	p	ОР (95% ДИ)
Наличие опухоли желточного мешка в первичной опухоли	0,27	0,014	1,431 (1,074–1,906)
Уровень ЛДГ перед началом ХТ 1-й линии $\geq 1,5$ ВГН	1,004	0,004	3,757 (1,537–9,184)
Ответ на ХТ 1-й линии	–2,7	0,0001	0,05 (0,03–0,199)
Уровень ЛДГ ≥ 1000 ЕД/л на момент диагностирования рецидива	1,14	0,01	6,418 (2,049–20,107)

на терапию 2-й линии. В то же время задачей каждой прогностической системы является определение прогноза для пациента на основании признаков, выявляемых еще до начала терапии. В связи с этим мы провели собственный анализ факторов, влияющих на ОВ больных с рецидивами НГО, получавших ХТ 2-й линии с включением ифосфамида и цисплатина.

При проведении многофакторного анализа в качестве признаков, неблагоприятно влияющих на ОВ, отмечены: повышенный ($>1,5 \times \text{ВГН}$) уровень ЛДГ перед началом индукционной ХТ, наличие опухоли желточного мешка в первичной опухоли, прогрессирование на фоне индукционной ХТ и высокий (≥ 1000 ЕД/л) уровень ЛДГ на момент диагностирования рецидива НГО. Пациенты были разделены на 3 группы (благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза) с 3-летней ОВ, равной 100, 50,2 и 6,7% соответственно.

В отличие от описанных выше работ на ОВ больных с рецидивами НГО в нашей популяции не влияли уровни АФП и ХГ. Вероятно, это определяется тем, что при наличии рецидивов уровни этих маркеров, как правило, невысокие (< 1000 мМЕ/мл). Следовательно, число больных с высокими значениями онкомаркеров было недостаточным для анализа. Так

же как и в других исследованиях, в нашей работе показано, что наибольшее влияние на ОВ оказывает такой фактор, как эффект индукционной ХТ. Пациенты с прогрессированием заболевания на фоне индукционной ХТ имеют наихудший прогноз (3-летняя ОВ – 11%). По-видимому, этот признак свидетельствует о рефрактерности опухоли к цисплатину, что требует пересмотра схемы проведения 2-й линии. В отличие от других классификаций мы обнаружили влияние на ОВ больных уровня ЛДГ как перед началом индукционной ХТ, так и перед проведением 2-й линии ХТ. Так же как и любой другой онкомаркер, уровень ЛДГ не может непосредственно определять течение рецидива. По-видимому, он косвенно отражает поражение окружающих тканей и распространенность опухолевого процесса – объем опухолевой массы. Вероятно, что и отмеченное нами влияние морфологического компонента первичной опухоли (опухоль желточного мешка) свидетельствует о том, что клетки данной опухоли имеют определенные механизмы резистентности к химиопрепаратам.

Таким образом, в группе благоприятного прогноза у больных с рецидивами НГО назначение стандартной ифосфамидсодержащей терапии позволяет излечить всех пациентов. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза у пациентов с рецидивами НГО назначение ифосфамидсодержащей терапии не приводит к столь выдающимся результатам, что диктует необходимость поиска новых режимов и подходов в лечении данных групп больных.

Заключение

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении рецидивов НГО, только 30% больных удается вылечить. По-видимому, это определяется не столько включением новых химиопрепаратов или осуществлением интенсификации лечения ХТ 2-й линии, сколько биологическими особенностями опухоли у данной категории больных. Так, по нашим данным, эф-

Таблица 5. Распределение больных по прогностическим группам

Прогностическая группа	Число больных (%)	3-летняя ОВ, %
Прогноз благоприятный (факторы риска отсутствуют)	10 (14)	100
Промежуточный прогноз (1 фактор риска)	33 (46,5)	50,2
Неблагоприятный прогноз (≥ 2 фактора риска)	28 (39,5)	9
Всего...	71 (100)	37

фект от добавления ифосфамида в режимы 2-й линии ХТ отмечен только в группе благоприятного прогноза. Известная активность ВДХТ у пациентов, проявляющаяся даже после проведения нескольких линий ХТ, свидетельствует о ее эффективности. Однако с учетом токсичности и стоимости ВДХТ необходимо выделить группу больных, выигрывающих от ее назначения. В связи с этим проблема прогнозирования течения рецидива заболевания при НГО остается

крайне актуальной. Предложенная нами прогностическая модель требует изучения на независимой когорте больных. При подтверждении полученных результатов ее можно применять не только для индивидуализации 2-й линии ХТ, но и для лучшего сравнения результатов разных исследований.

Другое важное направление индивидуализации терапии — поиск молекулярно-биологических факторов, чему и будут посвящены дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трякин А.А., Буланов А.А., Тюляндин С.А. Индукционная химиотерапия метастатических герминогенных опухолей. *Практ онкол* 2006;7(1):30–8.
2. Тюляндин С.А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин. В сб.: Материалы VI Российской онкологической конференции 26–28 ноября 2002 г. М., 2002.
3. Motzer R.J., Sheinfeld J., Mazumdar M. et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2413–8.
4. Bhatia S., Abomow R., Porcu P. et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3346–51.
5. Broun E.R., Nichols C.R., Kneebone P. et al. Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Intern Med* 1992;117(2):124–8.
6. Siegert W., Beyer J., Strohscheer I. et al. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1223–31.
7. Kondagunta G., Bacik J., Sheinfeld J. et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:85–90.
8. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500–4.
9. Fossa S.D., Stenning S.P., Gerl A. et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80(9):1392–9.
10. Beyer J., Kramar A., Mandanas R. et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors. A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996;14:2638–45.
11. Vaena D.A., Abonour R., Einhorn L.H. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003. Abstr 1538.