

С. А. Тюляндин, А. А. Трякин, А. А. Буланов, Д. А. Титов, И. А. Файнштейн,
Б. Е. Полоцкий, А. В. Митин, Т. И. Захарова, А. М. Гарин

ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН: ОПЫТ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В данной работе обобщен опыт РОНЦ по лечению больных с распространенными герминогенными опухолями с применением современных режимов химиотерапии. Проанализированы результаты терапии 600 пациентов в зависимости от ряда клинических факторов, таких, как гистологический вариант, локализация первичной опухоли и метастазов, уровень опухолевых маркеров. Показано огромное значение постхимиотерапевтических циторедуктивных операций, радикальность которых достоверно улучшает прогноз больных независимо от морфологии резидуальной опухоли. Обобщены результаты лечения рецидивов заболевания.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, факторы прогноза, рак яичка, химиотерапия, циторедуктивные операции.

Герминогенные опухоли (ГО) являются сравнительно редкой патологией, составляя около 1% всех злокачественных новообразований у мужчин, но в возрастной группе от 17 до 35 лет — это основной вариант опухолей [10]. Свыше 90% ГО локализируются в яичке, первичные внегонадные опухоли средостения и забрюшинного пространства редки. За последние 10 лет в Европе и Северной Америке отмечается рост заболеваемости раком яичка на 10—30% [3]. В России за этот же период заболеваемость выросла на 45%. Благодаря высокой чувствительности ГО к химиотерапии это заболевание перестало быть фатальным. Так, в США 88% больных ГО живут 5 лет и более [10]. В нашей стране точные данные о смертности от опухолей яичка отсутствуют, однако можно уверенно утверждать, что этот показатель не превышает 50%. Высокая чувствительность ГО к современным противоопухолевым препаратам выделяет эту форму злокачественных новообразований из многочисленного ряда солидных опухолей и предоставляет онкологам уникальное поле деятельности по разработке новых, более эффективных подходов к лечению этой патологии.

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ РАМН располагает наибольшим опытом в лечении больных с распространенными ГО на территории бывшего СССР. За период с 1983 по 2002 г. в отделении было пролечено 1035 больных с ГО (из них 832 пациента с несемино-

ными ГО и 203 с семиномой). Эрой становления цисплатин-содержащих комбинаций, таких как PVB (цисплатин, винбластин, блеомицин), VAB-6 (винбластин, дактиномицин, циклофосфамид, блеомицин, цисплатин) и некоторых других были 1980-е гг. С конца 1980-х гг. в качестве обязательного компонента индукционной химиотерапии в нашем отделении становятся режимы с включением этопозида. Результаты применения современных режимов химиотерапии и практическое значение некоторых прогностических факторов, необходимых для их выбора, представлены ниже.

Пациенты и методы

В анализ включены больные с распространенными ГО яичка или внегонадных локализаций (забрюшинное пространство, средостение), ранее не получавшие платиносодержащей химиотерапии. В качестве индукционной химиотерапии они получили современные комбинации, такие как ВЕР/ЕР (этопозид 100 мг/м² 1—5-й дни, цисплатин 20 мг/м² 1—5-й дни ± блеомицин 30 мг 1, 3, 5-й дни), РЕ1 (цисплатин 20 мг/м² 1—5-й дни, этопозид 100 мг/м² 1—5-й дни, ифосфамид 1200 мг/м² с уромитексаном 1—5-й дни), С-РОВ (цисплатин 20 мг/м² 1—5-й дни 1, 3-я неделя + карбоплатин (AUC 3) 1-й день 2, 4-я неделя + цисплатин 40 мг/м² 1-й день 2, 4-я неделя + блеомицин 15 мг 120ч инфузия 2, 4-я неделя + винкристин 2 мг 1-й день 1—6-я неделя + блеомицин 15 мг 1-й день 1, 3, 5, 6-я неделя). С 7-й недели проводили 3 курса комбинацией ВЕР с редукцией курсовой дозы блеомицина до 45 мг; Т-ВЕР (паклитаксел 175 мг/м² 1-й день + цисплатин 20 мг/м² 1—5-й дни + этопозид 100 мг/м² 1—5-й дни + блео-

мицин 30 ед 2, 8, 15-й дни + GM-CSF 5 мкг/кг 6—15-й дни); CI (карбоплатин 400 мг/м² 1-й день + ифосфамид 3000 мг/м² с уромитексаном 2—3-й дни + GM-CSF 5 мкг/кг 6—15-й дни); CEB/CE (карбоплатин 400—500—600 мг/м² 1-й день + этопозид 100 мг/м² 1—5-й дни ± блеомицин 30 ед 1, 3, 5-й дни + GM-CSF 5 мкг/кг 6—15-й дни).

Мы посчитали возможным включить комбинацию CI (карбоплатин + ифосфамид) в раздел «современной» химиотерапии по причине полученных идентичных с другими комбинациями показателей ее эффективности [1]. Также, несмотря на уже доказанную меньшую эффективность карбоплатина при лечении ГО [6], в наш анализ был включен 51 больной, получавший комбинацию BEC. Курсовая доза этопозиды была увеличена с 360 до 500 мг/м² за счет применения G-CSF (в отличие от дозы в указанном исследовании), что позволило повысить интенсивность терапии. Эффективность этой комбинации оказалась не хуже, чем при применении BEP [11].

В выборе режима химиотерапии мы руководствовались индивидуальным прогнозом больного, который с 1997 г. определяется в соответствии с общепризнанной прогностической классификацией IGCCCG (табл. 1).

Больным с хорошим прогнозом назначали менее интенсивные режимы: EP, CE, CI (только у больных с семиномой). Комбинация T-BEP применялась у больных с промежуточным прогнозом в рамках исследовательского протокола EORTC. Комбинации BEP, CEB, PEI использовались как при промежуточном, так и при плохом прогнозе. Интенсивный режим C-POB с 1997 г. стал стандартным в нашем отделении для лечения пациентов с плохим прогнозом.

Обычно проводили 4 курса химиотерапии с интервалом в 3 нед. Очередной курс начинали при абсолютном числе нейтрофилов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. При поздней нормализации опухолевых маркеров (к 3—4 курсам) дополнительно проводили еще 1—2 курса химиотерапии. После ее окончания пациенты, достигшие полной регрессии, переводились под динамическое наблюдение. При сохранении остаточной резидуальной опухоли ≥ 1 см и нормализации уровня опухолевых маркеров у больных с несеминомными ГО опухоль удаляли. При семиноме резидуальная опухоль дальнейшему лечению не подвергалась, пациентов переводили под динамическое наблюдение.

Основным критерием оценки являлась общая выживаемость (ОВ) больных, которую рассчитывали от дня начала химиотерапии до даты последнего наблюдения/смерти. Выбывшие из-под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита. Безрецидивная выживаемость определялась от даты начала химиотерапии до прогрессирования/смерти больного либо даты последнего наблюдения. Выживаемость анализировали в соответствии с методом Каплана—Мейера и сравнивали по критерию log-rank.

Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применяли 95% доверительный интервал и двусторонний P.

Статистическую обработку данных производили с использованием программы GraphPad Prism v.3.03. С целью определения факторов, влияющих на общую выживаемость

Таблица 1

Классификация «International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)» [7]

Несеминнома	Семинома
Хороший прогноз 56% пациентов, 92% 5-летняя общая выживаемость	
Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно и	Любая локализация первичной опухоли и
Отсутствие в нелегочных висцеральных метастазов и	Отсутствие внелегочных висцеральных метастазов и
АФП < 1000 нг/мл, ХГ < 5000 мЕ/л и ЛДГ < 1,5 x ВГН	Нормальный уровень АФП, любые ХГ и ЛДГ
Промежуточный прогноз 28% пациентов, 80% 5-летняя общая выживаемость	
Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно или	Любая локализация первичной опухоли и
Отсутствие внелегочных висцеральных метастазов или	Наличие нелегочных висцеральных метастазов
АФП 1000–10000 нг/мл, ХГ 5000–50000 мЕ/л или ЛДГ (1,5–10) x ВГН	
Плохой прогноз 16% пациентов, 48% 5-летняя общая выживаемость	
Локализация первичной опухоли в средостении или	Варианта плохого прогноза для сеиномы не предусмотрено
Наличие внелегочных висцеральных метастазов или	
АФП > 10000 нг/мл, ХГ > 50000 мЕ/л или ЛДГ > 10 x ВГН	

ВГН — верхняя граница нормы.

больных, был выполнен регрессионный анализ Кокса (пакет программ SAS vers.8.2; SAS Institute Inc.).

Результаты

За период с февраля 1987 по апрель 2001 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии современными режимами пролечено 600 пациентов с распространенными ГО, ранее не получавших препаратов платины. Основные характеристики больных представлены в табл. 2.

Медиана наблюдения за выжившими больными составила 39 мес (диапазон 8—164 мес).

Таблица 2

Характеристики больных распространенными герминогенными опухолями, получавших современную химиотерапию 1-й линии в отделении клинической фармакологии и химиотерапии за период 1987-2001 гг.

	Семинома	Несеминома
	Число больных	
	118	482
Медиана возраста, годы (диапазон)	35 (20–62)	28 (14–64)
Ранее проведенная неадекватная химиотерапия/ лучевая терапия	10/4	26/12
Локализация первичной опухоли:		
яичко	110 (93,2%)	446 (92,6%)
забрюшинное пространство	2 (1,7%)	17 (3,5%)
средостение	6 (5,1%)	19 (3,9%)
Метастазы:		
забрюшинные лимфоузлы	112 (94,9%)	358 (74,3%)
лимфоузлы средостения	8 (6,8%)	49 (10,2%)
надключичные лимфоузлы	3 (2,5%)	43 (8,9%)
легкие	4 (3,4%)	205 (42,5%)
внелегочные висцеральные	5 (4,2%)	55 (11,4%)
Прогноз по IGCCCG:		
хороший	112 (94,9%)	177 (36,9%)
промежуточный	6 (5,1%)	173 (36,0%)
плохой	–	130 (27,1%)
не известен	–	2
Режим химиотерапии:		
EP	84 (71,2%)	157 (32,6%)
BEF и T-BEF	15 (12,7%)	245 (50,8%)
PEI	2 (1,7%)	5 (1,0%)
CEB/ CE	4 (3,4%)	48 (10,0%)
C-POB + BEF	–	27 (5,6%)
CI + G-CSF	13 (11,0%)	–

Принципиальное практическое значение имеет выделение из ГО семином, что связано с особенностями их лечения и значительно лучшим прогнозом, чем для группы несемином. Среди наших пациентов показатели 3-летней ОВ составили 92 и 71% ($p < 0,0001$) соответственно. Считается, что

подварианты несеминозных ГО (тератома, желточный мешок, хориокарцинома и некоторые другие) не влияют на прогноз заболевания. Однако, по собственным данным, наличие элементов тератомы в опухоли достоверно ухудшало прогноз этих пациентов (отношение риска (hazard ratio — HR) 1,59; 95% доверительный интервал 1,04–2,44; $p = 0,032$).

Не меньшим по важности прогностическим признаком для несемином является локализация первичной опухоли. Больные с внегонадной несеминозной ГО средостения имели значительно худшую выживаемость, чем пациенты с локализацией первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве: 33 и 73% (3-летняя ОВ, $p < 0,001$) соответственно. Для семиномы же были достигнуты сходные результаты (3-летняя ОВ в обеих группах свыше 90%) независимо от локализации первичной опухоли.

Следующим важными прогностическим признаком для ГО является локализация метастазов. Интересно, что в отличие от других опухолей отдаленные легочные метастазы не ухудшали прогноз больных ГО в сравнении с типичным метастазированием в забрюшинные лимфоузлы (в группе несемином 3-летняя ОВ 87 и 83% соответственно). Для больных с несеминожными ГО показатели выживаемости были значительно ниже при наличии нелегочных висцеральных метастазов (печень, кости, головной мозг, плеврит) в сравнении с таковыми у всех остальных пациентов: 42 и 77% (3-летняя ОВ, $p < 0,0001$) соответственно. У больных с семиномой наличие внелегочных висцеральных метастазов, по мнению большинства авторов, также является самостоятельным негативным прогностическим фактором [7; 4].

По нашим же данным, это не приводит к ухудшению выживаемости. Однако делать определенные выводы относительно семином затруднительно вследствие редкости больных с висцеральными метастазами ($n = 5$) и преобладания невисцерального метастазирования, из-за чего различия в выживаемости остались недостоверными — 80 и 92% ($p = 0,33$; 3-летняя ОВ) соответственно.

Еще одной особенностью ГО является их способность синтезировать онкомаркеры: гликопротеины б-фетопротеин (АФП), хорионический в-гонадотропин (ХГ) и фермент лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Изучение их динамики в процессе химиотерапии является наиболее точным способом, контролирующим ее эффективность. Наличие повышенных и, особенно, растущих уровней АФП и ХГ по окончании химиотерапии свидетельствует о персистенции злокачественной опухоли в организме. Кроме этого исходные уровни АФП, ХГ и ЛДГ являются важнейшими прогностическими признаками, гораздо лучше отражающими распространенность болезни, чем такие показатели, как число и размеры метастазов [7] (табл. 3).

Роль постхимиотерапевтических циторедуктивных операций (ЦРО)

Одним из условий успешного лечения больных диссеминированными несеминожными опухолями является хирургическое удаление оставшихся проявлений болезни у больных с неполным эффектом после индукционной химиотерапии. Трудно представить, что за 4 курса химиотерапии произойдет полное исчезновение всех проявлений болезни, если до начала лечения больного масса опухоли достигала нескольких

Таблица 3

Общая выживаемость (ОВ) больных в зависимости от уровня опухолевых маркеров

	Число больных	3-летняя ОВ, %	P
Несеминома АФП, МЕ/л			
<1000	347	80	<0,0001 0,700
1000–10 000	86	56	
>10 000	38	42	
ХГ, МЕ/л			
<100	258 (56%)	80	0,01
100–50 000	174 (37%)	69	0,01
>50 000	34 (7%)	48	
ЛДГ, ед/л			
<675	218 (49%)	85	<0,0001 0,63
675–4500	208 (47%)	62	
>4500	15 (4%)	50	
Семинома ХГ, МЕ/л			
<50	96	96	0,008
>50	22	74	
ЛДГ, ед/л			
<1000	79	97	0,0054
>1000	35	81	

Верхние границы нормы для АФП и ХГ — 15 МЕ/л, ЛДГ — 450 ед/л.

килограммов. Но и дальнейшее продолжение химиотерапии бесперспективно, т. к. 4 курса столь интенсивного лечения, как комбинация ВЕР, достаточны, чтобы убить все чувствительные к химиотерапии опухолевые клетки. Оставшиеся опухолевые клетки представляют собой клон, устойчивый к цитостатикам, и продолжение химиотерапии скорее приведет к возникновению осложнений, чем к нарастанию противоопухолевого эффекта, тем более что в половине случаев оставшиеся опухолевые массы представляют собой фиброзно-некротические изменения или зрелую тератому, при которых продолжение химиотерапии вообще не имеет смысла. Оптимальным выходом из этого положения является хирургическое удаление оставшихся после индукции опухолевых масс.

Из 482 больных несеминомными ГО полной регрессии в результате проведенной индукционной химиотерапии удалось достичь лишь у 134 (27,8%). Большая же часть пациентов к моменту окончания химиотерапии все еще имела проявления болезни при нормализовавшихся маркерах — 278 (57,7%). Именно такие больные, имеющие резидуальную опухоль размером свыше 1 см, и являются кандидатами для выполнения ЦРО, которые проведены 229 пациентам. Чаше всего производилась забрюшинная лимфаденэктомия — 157 (69%) пациентов, резекции легких — 33 (14%), удаление опухоли средостения — 14 (6%). При локализации резидуальной опухоли в нескольких анатомических областях (за-

брюшинно, в печени, в грудной клетке, надключичные лимфоузлы), наблюдавшей у 25 (11%) больных, вначале обычно выполняли абдоминальный этап, а через 1–2 мес — торакальный.

При гистологическом исследовании удаленных масс жизнеспособная злокачественная опухоль обнаружена у 59 (26%), зрелая тератома у 64 (28%) и некроз у 106 (46%) больных. Морфологический вариант имел огромное прогностическое значение. Так, 3-летняя общая выживаемость при наличии некроза или элементов тератомы составила 85 и 83% соответственно, тогда как присутствие жизнеспособной опухоли снижало этот показатель до 66% ($p=0,006$).

Не менее важным фактором, определяющим прогноз, являлась и радикальность вмешательства. Даже при наличии некроза 3-летняя общая выживаемость радикально и нерадикально прооперированных пациентов существенно различалась и составляла 92 и 63% ($p=0,003$) соответственно. Аналогичная тенденция прослеживалась и среди больных с жизнеспособной опухолью: 80 и 48% ($p=0,05$) соответственно. При радикальном удалении жизнеспособной опухоли проведение послеоперационной химиотерапии не улучшает отдаленные результаты.

Таким образом, очевидной является необходимость оперативного удаления резидуальной опухоли по окончании химиотерапии. Радикальное вмешательство достоверно повышает шанс больного выздороветь независимо от морфологического варианта остаточной опухоли.

Рецидивы заболевания

Несмотря на высокую непосредственную эффективность химиотерапии при ГО, у 10–40% больных в зависимости от ряда прогностических признаков все-таки развивается рецидив заболевания. Выделяют платино-резистентные рецидивы (в процессе химиотерапии или в течение 1 мес после ее окончания), платино-чувствительные (>1 мес и <2 лет) и поздние рецидивы (>2 лет после завершения химиотерапии). Из 492 больных несеминомными ГО указанные выше варианты прогрессирования развились у 63 (12,8%), 73 (14,8%) и 9 (1,8%) больных соответственно.

Прогноз при платино-резистентных рецидивах крайне плохой: длительные ремиссии удалось получить лишь у 14% больных и, как правило, лишь в группе хорошего прогноза по IGCCCG. Аналогичный показатель при платино-чувствительных рецидивах составил 25%. В качестве химиотерапии второй линии мы обычно применяли комбинацию VeIP (ифосфамид 1200 мг/м² с уромитексаном 1–5-й дни, винбластин 0,11 мг/кг 1, 2-й дни, цисплатин 20 мг/м² 1–5-й дни). Если пациент ранее не получал блеомицин, то препарат добавляли к VeIP в стандартном режиме (по 30 мг в/в 1, 3, 5-й дни на протяжении 4 курсов). В последние годы для лечения рецидивов заболевания мы также назначали новую комбинацию TGP (паклитаксел 135 мг/м² 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м² 1, 8-й дни, цисплатин 80 мг/м² 1-й день).

Поздние рецидивы (≥ 2 лет) были крайне редки — всего у 9 (1,8%) больных. Длительную выживаемость удалось достичь у 6 (67%) больных. Особенностью этих рецидивов является низкая чувствительность к химиотерапии, поэтому общепринятой терапией выбора является хирургическое лечение

[5]. Лишь при невозможности выполнения операции на первом этапе проводится химиотерапия 2-й линии.

Нами был проведен анализ эффективности химиотерапии 2-й линии в зависимости от того, где (в нашем центре или нет) проводилась индукционная терапия (рис. 1).

Был выявлен, казалось бы, парадоксальный факт: эффективность химиотерапии 2-й линии у ранее леченных в других учреждениях больных была почти в 3 раза выше, чем у исходно наших пациентов. Отдаленные результаты лечения «наших» пациентов, в целом, соответствуют мировым: выживают 20–30% больных [8; 9]. Неадекватно проведенная в других учреждениях индукционная химиотерапия позволяла достигать лучших результатов, чем у исходно правильно пролеченных больных. Главными ошибками в проведении химиотерапии 1-й линии являются занижение доз препаратов и необоснованное увеличение интервалов между курсами (более 3 нед), тогда как каждый день отсрочки лечения приводит к снижению вероятности полного эффекта на 3% [2].

В целом, за последние 20 лет нам удалось улучшить отдаленные результаты лечения практически вдвое, что хорошо видно из рис. 2.

Однако было бы неправильно объяснять эти достижения лишь созданием новых комбинаций. Второй важнейшей составляющей успеха в лечении несеминомных ГО, на наш взгляд, явилось широкое внедрение циторедуктивных вмешательств на резидуальной опухоли после индукционной химиотерапии.

Заключение

В последние годы наблюдается значительный прогресс в лечении диссеминированных герминогенных опухолей. Еще недавно больные с этим диагнозом считались обреченными. Сейчас мы говорим о потенциальной возможности излечения каждого больного, независимо от диссеминации процесса. Эти достижения обусловлены не только развитием химиотерапии, но и более интенсивной хирургией, возросшими диагностическими возможностями, рациональной тактикой лечения больных в зависимости от прогностических факторов.

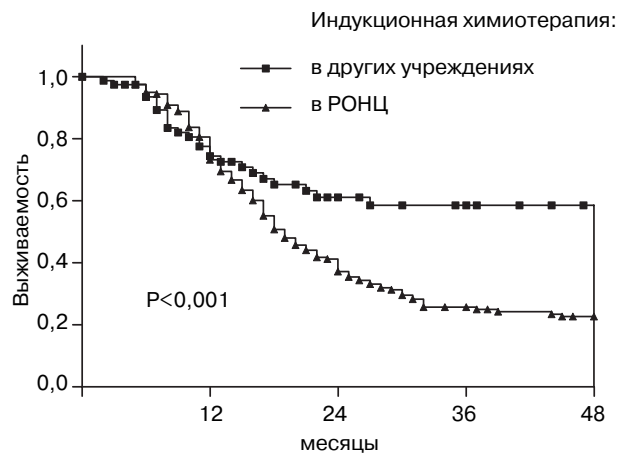


Рисунок 1. Общая выживаемость больных с рецидивами ГО, получавших химиотерапию второй линии в РОНЦ.

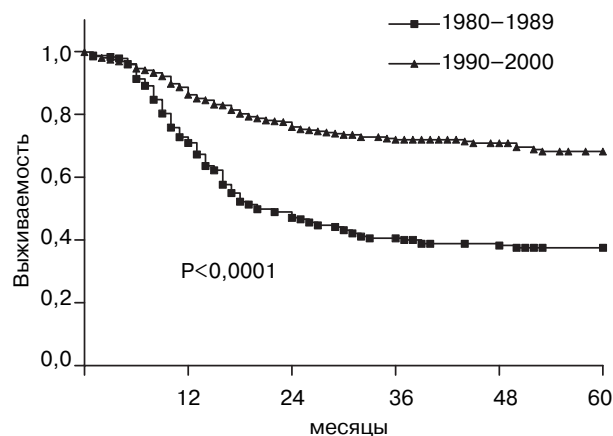


Рисунок 2. Общая выживаемость больных с ГО, получавших лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии за последние 20 лет.

Результаты лечения больных герминогенными опухолями используются ВОЗ для оценки эффективности функционирования онкологической службы в том или ином государстве. Опухоли яичка характеризуются потенциально высоким уровнем излечения, требуют для достижения успешного результата хорошего развития каждой из дисциплин (диагностика, химиотерапия, хирургия), участвующих в диагностике заболевания и лечении больного, и эффективного их взаимодействия. Наружная локализация опухоли яичка делает высокоэффективной просветительную работу среди мальчиков и юношей по самовыявлению и раннему обращению к врачу в случае обнаружения образования в яичке. Необходимость длительного наблюдения за больными после орхифуникулэктомии или лечения по поводу диссеминации процесса требует доступности различных диагностических исследований и консультаций соответствующих специалистов. А все вместе это может служить индикатором развитости и эффективности функционирования всей системы онкологической помощи. Вспомним, что в лучшем случае 50% больных ГО в России живут 5 лет и более. Сравним эту цифру с результатами 5-летней выживаемости в большинстве развитых стран мира, которая составляет более 95%. Эти цифры убедительно и наглядно характеризуют состояние онкологической службы в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюляндин С. А., Насырова Р. Ю., Стенина М. Б. и др. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор при совместном применении с комбинированной химиотерапией карбоплатином и ифосфамидом у больных диссеминированной семиномой // Вестн. ОНЦ. — 1992. — №2. — С. 36–45.
2. Тюляндин С. А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей мужчин: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 182 с.
3. Coleman M. P., Esteve J., Damiacki P. et al. Trends in Cancer Incidence and Mortality (IARC Scientific Publication no. 121). — Lyon: IARC, 1993. — 236 p.

4. *Fossa S. D., Oliver R. T. D., Stenning S. P. et al.* Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy // *Eur. J. Canc.* — 1997. — Vol. 96. — P. 1–8.
5. *George D. W., Foster R. S., Hromas R. A. et al.* Update on Late Relapse of Germ Cell Tumor: A Clinical and Molecular Analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 1. — P. 113–122.
6. *Horwich A., Sleijfer D. T., Fossa S. D. et al.* Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: A multi-institutional Medical Research Council. European Organization for Research and Treatment of Cancer trial // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1844–1852.
7. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 594–603.
8. *Loehrer P. J., Lauer R., Roth B. J. et al.* Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: Ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 109. — P. 540–546.
9. *Rick O., Bokemeyer C., Beyer J. et al.* Salvage Treatment With Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Plus High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Thiotepa Followed by Autologous Stem-Cell Rescue in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 81–88.
10. *Silverberg E.* Statistical and epidemiological data on urological cancer // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60. — P. 692–717.
11. *Tjulandin S., Garin A., Stenina M. et al.* Carboplatin (CBDCA), etoposide (VP-16), bleomycin (B) and GM-CSF in patients with poor-risk nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) // *Proc. ASCO.* — 1993. — P. 863.

Поступила 19.06.2003

*S. A. Tjulandin, A. A. Tryakin, A. A. Bulanov, D. A. Titov, I. A. Fainshtein,
B. E. Polotsky, A. V. Mitin, T. I. Zakharova, A. M. Garin*

THE TREATMENT OF ADVANCED GERM CELL TUMORS IN MALES: EXPERIENCE OF THE RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER

N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

The paper summarizes CRC experience in the treatment of patients with advanced germ cell tumors using up-to-date chemotherapy regimens. Therapy of 600 patients is analyzed with respect to several clinical factors such as tumor histology, location of the primary and metastases, levels of tumor markers. Postchemotherapy cytoreduction surgery is demonstrated to be of much importance since definitive operations improve significantly the prognosis irrespective of residual tumor morphology. The paper also overviews results of treatment for recurrent disease.

Key words: germ cell tumors, prognostic factors, testicular cancer, chemotherapy, cytoreductive operations.