

ЛЕЧЕНИЕ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАННИХ (I, IА, B) СТАДИЙ

А.А. Буланов, А.А.Трякин, С.А. Тюляндин

Включение в рутинную практику методики определения опухолевых маркеров АФП и β-ХГ, повышение эффективности химиотерапии за счет включения цисплатина и этопозида, совершенствование программ лучевой терапии сделали ГОЯ контролируемыми новообразованиями, имеющими максимальные показатели полного излечения.

Актуальность

Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) являются редкими новообразованиями и составляют 1–2% всех злокачественных опухолей у мужчин [14]. В среднем заболеваемость ГОЯ в Европе составляет 6,3, а смертность – 0,38 случая на 100 000 мужчин в год.

Клинически и морфологически ГОЯ разделяют на семиномы и несеминозные опухоли, это обусловлено их различиями в биологии, тактике лечения и прогнозе [13]. Семиномы составляют около 40% ГОЯ, несеминозные и смешанные (с участием семиномы) опухоли – около 60%, в 2–3% случаев наблюдаются билатеральные опухоли.

Заболеваемость при ГОЯ не увеличивается с возрастом, но достигает максимума в возрастной группе от 25 до 35 лет, пик заболеваемости при семиноме приходится на 35–40 лет, при несеминозных опухолях – на 20–25 лет. Более 50% случаев заболевания ГОЯ выявляются у мужчин в возрастной группе до 35 лет. Сохранение трудоспособности у данной когорты пациентов имеет социально-экономическое значение.

Повышение уровня заболеваемости ГОЯ на 10–30%, характерное как для семиноме, так и для несеминозных опухолей, отмечали каждые 5 лет в течение последних трех десятилетий.

ГОЯ отличаются быстрым ростом, высокой агрессивностью и ранним метастазированием. У большинства пациентов к моменту установления диагноза или уже имеются метастазы в лимфатические узлы забрюшинного пространства, лимфатические узлы средостения, висцеральные метастазы, чаще всего в легкие, или они дадут знать о себе вскоре после выполнения орхофуникулэктомии. Включение в рутинную практику методики определения опухолевых маркеров АФП и β-ХГ, повышение эффективности химиотерапии за счет включения цисплатина и этопозида, совершенствование программ лучевой терапии сделали ГОЯ контролируемыми новообразованиями, имеющими максимальные показатели полного излечения [11].

Актуальность проведения адекватного лечения ГОЯ на ранних стадиях, позволяющего достичь выздоровления пациента «малой кровью», меньшим арсеналом лечебного воздействия, представляется более чем очевидной.

Стадирование и прогноз

Задача стадирования заключается в установлении степени распространенности заболевания, что, в конечном счете, и определит дальнейшую тактику лечения пациента после выполнения орхофуникулэктомии.

При стадировании заболевания принципиальными являются определение морфологической принадлежности опухоли – семинома или несеминозная опухоль и определение степени распространенности заболевания – I стадия или метастатический процесс.

ГОЯ метастазируют лимфогенным и/или гематогенным путем. По лимфатическим сосудам осуществляется метастазирование в забрюшинное пространство, преимущественно в область почек. В наддиафрагмальное пространство диссеминация заболевания реализуется через грудной проток, достигая верхних медиастинальных и надключичных лимфатических узлов. Непосредственное лимфогенное распространение через диафрагму обеспечивает метастазирование в заднее и нижнее средостение. По кровеносным сосудам происходит диссеминация заболевания в легкие, печень, кости, костный мозг, кожу. Семиномам гематогенная диссеминация свойственна в меньшей степени, нежели несеминозным опухолям.

Стадирование ГОЯ осуществляется в соответствии с международной классификацией TNM (TNM Classification of Malignant Tumors, 5-е издание, 1997). Для больных с наличием метастазов также обязательно определяется прогноз заболевания в соответствии с классификацией IGCCCG, в которой выделяются 2 прогностические группы для семинома и 3 прогностические группы для несеминомных ГОЯ [11].

Предметом нашего интереса в рамках настоящей работы являются пациенты с ГОЯ начальных стадий – I и IIА/В.

Лечение семиномы IА/В стадий (pT1–4N0M0S0)

Пациенты с любой распространенностью первичной опухоли, не имеющие метастазов в регионарные / забрюшинные лимфатические узлы, не имеющие отдаленных метастазов, уровень опухолевых маркеров после орхофуникулэктомии в пределах нормы.

Риск прогрессирования после орхофуникулэктомии выше у пациентов при размерах первичной опухоли более 4 см и ее прорастании в rete testis [23].

После выполнения орхофуникулэктомии и при отсутствии последующих лечебных мероприятий у 20% пациентов отмечается прогрессирование заболевания за счет появления метастазов в забрюшинные лимфатические узлы или лимфатические узлы средостения. Данное утверждение диктует принятие адекватных профилактических мер.

Пациентам может быть предложено три альтернативных адъювантных подхода – динамическое наблюдение, лучевая терапия, химиотерапия.

Динамическое наблюдение

(Алгоритм динамического наблюдения см. в соответствующем разделе настоящей статьи).

Данная альтернатива является более чем уместной, исходя из той предпосылки, что 80% пациентов выздоравливают только лишь после одной орхофуникулэктомии.

Рецидив в 95% случаев развивается в забрюшинных лимфатических узлах. Подавляющее число рецидивов реализуется в первые два года, однако они нередки и в сроке до 10 и более 10 лет, отсюда и недостаток настоящей стратегии – необходимость пристального частого наблюдения пациента в течение длительного времени.

Назначение химиотерапии (4 курса химиотерапии по программе EP или 3 курса химиотерапии по программе BEP) при развитии рецидива позволяет достичь длительной выживаемости у 99–100% пациентов [3].

Лучевая терапия

В зону облучения включаются парааортальные и паракавальные лимфатические узлы с верхней границей по верхнему краю Th₁₂ и нижней – по нижнему краю L_{IV}. Граница со стороны удаленного яичка проходит по воротам ипсилатеральной почки, с противоположной стороны –

по остистым отросткам поясничных позвонков. Суммарная доза составляет 20 Гр при разовой дозе 2 Гр 5 раз в неделю в течение 2 нед. Исследования показали одинаковую эффективность при проведении адъювантной лучевой терапии в дозе 20 и 30 Гр при использовании линейного ускорителя. Расширение полей облучения не приводит к улучшению результатов адъювантной лучевой терапии [8].

К недостаткам данного метода можно отнести побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, отсроченную токсичность. Проведение адъювантной лучевой терапии потенциально увеличивает, пусть и незначительно, риск развития бесплодия [6].

Рецидивы в зоне облучения исключительно редки. Прогрессирование заболевания наблюдается у 2–5% пациентов за счет развития наддиафрагмальных метастазов [20].

Назначение химиотерапии (4 курса химиотерапии по программе EP или 3 курса химиотерапии по программе BEP) при развитии рецидива позволяет достичь длительной выживаемости у 97–100% пациентов.

Химиотерапия

Адъювантная химиотерапия карбоплатином при семиноме I стадии – наиболее популярная тактика в настоящее время. Недостатки данного метода скромны – минимальная токсичность.

Было показано, что 2 курса химиотерапии карбоплатином в дозе 400 мг/м² снижают частоту рецидивов до 0–2% без учета факторов риска [17, 19].

В настоящее время дозу карбоплатина принято рассчитывать не на площадь поверхности тела, а на основе показателя площади под кривой (AUC – area under curve). Доза карбоплатина рассчитывается по формуле Калверта на основе расчетного клиренса креатинина [4].

Формула Калверта

$$\text{Карбоплатин (мг)} = \text{AUC} \times (\text{клиренс креатинина} + 25)$$

Формула расчета клиренса креатинина

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = k \times [140 - \text{возраст (лет)}] \times \frac{\text{массу тела (кг)}}{\text{уровень креатинина (мкмоль/л)}}$$

где k = 1,23 у мужчин и 1,05 у женщин, AUC в монотерапии карбоплатином – 7, в комбинациях – 5–6.

В большом рандомизированном исследовании MRC TE19/EORTC 30982, в котором приняло участие 1447 пациентов семиномой I стадии, было выполнено сравнение профилактической лучевой терапии и одного курса адъювантной химиотерапии карбоплатином в дозе AUC=7 (Oliver R.T., 2004). Оба подхода показали одинаковую эффективность – была достигнута хорошая 3-летняя безрецидивная выживаемость (95–96%) при 100% общей выживаемости.

Любая из тактик обеспечивает практически 100% выживаемость при семиноме I стадии. Решение об использовании того или иного подхода должно приниматься с

учетом риска метастазирования. При высоком риске метастазирования показано применение адъювантной лучевой терапии или адъювантной химиотерапии карбоплатином, при низком – возможно ограничиться лишь динамическим наблюдением. Необходимо отметить, что применение адъювантной лучевой терапии или адъювантной химиотерапии карбоплатином должно быть начато в сроки не более 6 нед от момента проведения орхофуникулэктомии.

В нашей клинике предпочтение отдается адъювантной химиотерапии карбоплатином в связи с высокой степенью снижения рецидива, простотой применения, минимальной токсичностью. Метод применяется как при высоком, так и при низком риске метастазирования. Один курс адъювантной химиотерапии карбоплатином назначается при возможности дальнейшего динамического наблюдения за пациентом, два курса химиотерапии – при отсутствии таковой.

Лечение семиномы IIА/В стадий (pT1–4N0M0S0–1)

Пациенты с низкой распространенностью первичной опухоли, имеющие метастазы в регионарные / забрюшинные лимфатические узлы размерами от 2 до 5 см, не имеющие отдаленных метастазов, уровень опухолевых маркеров после орхофуникулэктомии в пределах нормы или в пределах хорошего прогноза в соответствии с классификацией IGCCCG.

Пациентам может быть предложено две альтернативных варианта лечения – лучевая терапия или химиотерапия.

Лучевая терапия

Стандартным лечением семиномы II А/В стадии является лучевая терапия. С применением современных технологий и методик проведения лучевой терапии 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 95% для IIА стадии и 89% для IIВ стадии [5]. Общая 5-летняя выживаемость близка к 100% [5, 15].

В зону облучения включаются парааортальные и подвздошные лимфатические узлы на стороне поражения. Верхняя граница поля облучения проходит по нижнему краю Th_{xv}, нижняя граница – по верхнему краю лонного сочленения. Боковые границы при IIА стадии идентичны таковым при I стадии – со стороны удаленного яичка граница проходит по воротам ипсилатеральной почки, с противоположной стороны – по остистым от-

росткам поясничных позвонков, при IIВ стадии латеральная граница определяется размерами и локализацией метастазов в забрюшинном пространстве. Суммарная очаговая доза составляет при IIА стадии 30 Гр, при IIВ стадии – 36 Гр при разовой дозе 2 Гр 5 раз в неделю.

Облучение контралатеральной пахово-подвздошной области не улучшает результаты лучевой терапии.

В случае развития рецидива назначают химиотерапию – 4 курса химиотерапии по программе EP или 3 курса химиотерапии по программе BEP.

Химиотерапия

Возможно два варианта химиотерапии при сеиноме II А/В стадий – 4 курса химиотерапии по программе EP или 3 курса химиотерапии по программе BEP.

Курсы химиотерапии проводятся с интервалом в 21 день от начала курса лечения.

Пациентам с полной регрессией забрюшинных метастазов показано только динамическое наблюдение. У 40–60% пациентов отмечаются остаточные забрюшинные образования. Выполнявшиеся ранее забрюшинные лимфаденэктомии, возможные в радикальном варианте лишь у половины больных, показали, что в 90% случаев резидуальная опухоль представляет собой некротическую массу. Лучевая терапия на забрюшинные лимфатические узлы также не улучшает результатов лечения. Поэтому в настоящее время общепринятой тактикой является динамическое наблюдение за больными сеиномой с резидуальной опухолью после химиотерапии [2]. При росте забрюшинных образований следует начать химиотерапию второй линии или лучевую терапию [22]. Позитрон-эмиссионная томография может дифференцировать с высокой степенью вероятности злокачественную опухоль от фиброзно-некротических масс на месте имевшихся опухолевых узлов при их размере ≥ 3 см [7]. В случае наличия патологической активности в резидуальной опухоли показано ее оперативное удаление.

В нашей клинике предпочтение отдается 3 курсам химиотерапии по программе BEP, в связи с высокой эффективностью режима, высокой степенью снижения рецидива, простотой применения, меньшей токсичностью, несмотря на включение блеоцина – препарата потенциально опасного в возможном развитии фиброза легких [24, 26]. Тактика после индукционной химиотерапии идентична указанной выше.

Программы химиотерапии EP и BEP

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
EP	Этопозид 100 мг/м ² Цисплатин [#] 20 мг/м ²	в/в, 40 мин в/в, 1 ч	1–5-й дни 1–5-й дни	4 курса – хороший прогноз (при противопоказаниях к блеомицину)
BEP	Блеомицин 30 мг Этопозид 100 мг/м ² Цисплатин [#] 20 мг/м ²	в/в, 2–20 мин в/в, 40 мин в/в, 1 ч	1,8,15-й дни 1–5-й дни 1–5-й дни	2 курса – адъювантная химиотерапия 3 курса – хороший прогноз 4 курса – промежуточный/плохой прогноз

[#]Введение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной гидратации изотоническим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5 л), необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/ч в процессе введения цисплатина и в последующие 3 ч.

Лечение несеминомных опухолей IA/В стадий (pT1–4N0M0S0)

Пациенты с любой распространенностью первичной опухоли, не имеющие метастазов в регионарные / забрюшинные лимфатические узлы, не имеющие отдаленных метастазов, уровень опухолевых маркеров после орхофуникулэктомии в пределах нормы.

Опухолевые маркеры (АФП, ХГ и ЛДГ) необходимо исследовать перед орхофуникулэктомией и через 7–8 дней после нее. Лишь в случае нормализации их уровня при отсутствии радиологических признаков метастазов можно констатировать I стадию. В норме период полужизни в крови АФП не превышает 7 дней, а ХГ – 2,5 дней. Нередки случаи, когда через неделю после удаления первичной опухоли уровень маркеров снижается, но все еще остается повышенным. В таком случае необходим дальнейший их мониторинг с интервалом в 7–10 дней. Их нормализация подтверждает I стадию заболевания. Прекращение снижения уровня маркеров или их рост свидетельствует о наличии клинически неопределяемых метастазов. В данном случае необходимо проведение лечебной химиотерапии в соответствии с прогнозом IGCCCG (3 или 4 курса ВЕР).

Если после орхофуникулэктомии при несеминомных опухолях I стадии адьювантные мероприятия ограничить лишь динамическим наблюдением, то прогрессирование заболевания будет отмечено у 30% пациентов [18]. При несеминомных опухолях известен ряд факторов, увеличивающих риск возможного рецидива – сосудистая инвазия опухоли (инвазия в кровеносные и / или лимфатические сосуды), наличие эмбрионального рака и/или отсутствие опухоли желточного мешка в морфологической характеристике первичной опухоли.

Соответственно, выбор тактики после выполнения орхофуникулэктомии у пациентов с I стадией заболевания определяется отсутствием или наличием опухолевой инвазии в сосуды. Пациенты без опухолевой инвазии в сосуды имеют риск развития рецидива 20%, у пациентов с опухолевой инвазией риск развития рецидива более чем в 2 раза выше – 48% [1, 12].

При **отсутствии опухолевой инвазии в сосуды** рекомендуется динамическое наблюдение, так как проведение лишь одной орхофуникулэктомии излечивает 76–88% больных с I стадией. При невозможности регулярного динамического наблюдения целесообразно проведение двух курсов химиотерапии по программе ВЕР.

При **наличии опухолевой инвазии в сосуды** рекомендуется проведение двух курсов химиотерапии по программе ВЕР, что позволяет достичь 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 97% и 99% соответственно.

Недостатки данной тактики – по крайней мере, у 50% пациентов проведение адьювантной химиотерапии оказывается лишним и сопровождается побочными эффектами [9, 16], увеличением частоты бесплодия [10] и некоторым повышением риска возникновения вторичной опухоли [6, 21].

Пациентам, которые отказываются от динамического наблюдения или адьювантной химиотерапии, может быть

предложено выполнение профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии. В этом случае также 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, после которого у 6–8% разовьется ретроградная эякуляция, как результат повреждения симпатических нервных волокон [18]. Проведение забрюшинной лимфаденэктомии не избавит 10% пациентов от развития отдаленных метастазов в будущем.

В случае развития рецидива показано лечение в соответствии с прогностической классификацией IGCCCG и соответственно выбранной ранее тактике лечения – 3–4 курса химиотерапии по программе ВЕР или 4 курса химиотерапии по программе VeIP (если больной уже получил адьювантно ВЕР) с последующей лимфаденэктомией и удалением остаточной опухоли.

Лечение несеминомных опухолей IIA/В стадий (pT1–4N0M0S0–1)

Пациенты с любой распространенностью первичной опухоли, имеющие метастазы в регионарные / забрюшинные лимфатические узлы размерами от 2 до 5 см, не имеющие отдаленных метастазов, уровень опухолевых маркеров после орхофуникулэктомии в пределах нормы или в пределах хорошего прогноза в соответствии с классификацией IGCCCG.

При несеминомных опухолях IIA/В стадии 5-летняя выживаемость составляет 98%.

IIA стадия, маркеры «–»

Пациентам с увеличенными до 1–2 см забрюшинными лимфатическими узлами и уровнем опухолевых маркеров в пределах нормы могут быть предложены две альтернативные тактики – динамическое наблюдение или нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия.

Динамическое наблюдение

(Алгоритм динамического наблюдения см. в соответствующем разделе настоящей статьи).

Осуществляется каждые 4–6 нед с немедленным началом лечебной химиотерапии при признаках прогрессирования – увеличение размеров забрюшинных лимфатических узлов и/или рост опухолевых маркеров. Лечебная химиотерапия включает в себя проведение 4 курсов химиотерапии по программе EP или 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР с последующей, если это необходимо, забрюшинной лимфаденэктомией и удалением остаточной опухоли. При прогрессировании заболевания только за счет увеличения размеров забрюшинных лимфатических узлов при негативных опухолевых маркерах может быть рекомендована только забрюшинная лимфаденэктомия как самостоятельная опция.

Нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия

Выполнение нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии сопровождается повреждением симпатических нервов, приводящим к развитию ретроград-

ной эякуляции у 2–32% пациентов [16, 25]. По итогам морфологического исследования в 12–13% случаев в удаленном материале отсутствуют опухолевые элементы, что позволяет отнести этих больных к I стадии заболевания [25], в этом случае рекомендуется динамическое наблюдение. При обнаружении в послеоперационном материале опухолевых элементов рекомендуют проведение двух курсов химиотерапии по программе ВЕР. После адъювантной химиотерапии частота развития рецидивов составляет 0–7%.

IIA стадия, маркеры «+», IIB стадия, маркеры «-» / «+»

У пациентов с увеличенными забрюшинными лимфатическими узлами и повышенным уровнем опухолевых маркеров в пределах хорошего прогноза в соответствии с классификацией IGCCCG обязательным индукционным этапом лечения является химиотерапия, выбор которой осуществляется в соответствии с прогностической группой IGCCCG. При хорошем прогнозе она включает в себя проведение 4 курсов химиотерапии по программе EP или 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР.

Пациентам с полной регрессией забрюшинных метастазов и нормализацией уровня опухолевых маркеров показано только динамическое наблюдение. Пациентам с остаточными забрюшинными образованиями более 1 см по данным компьютерной томографии показано оперативное лечение. В 35% случаев остаточные образования представлены фиброзно-некротическими изменениями, в 40–50% случаев – зрелой тератомой и в 15–25% – опухолевой тканью. В настоящее время не существует методов диагностики, которые позволили бы с высокой степенью достоверности идентифицировать морфологическое состояние резидуальной опухоли. Поэтому хирургическое вмешательство является обязательным для данной группы пациентов.

В нашей клинике предпочтение в лечении несеминомных опухолей IIA стадии отдается регулярному динамическому наблюдению и 3 курсам химиотерапии по программе ВЕР при прогрессировании заболевания. В лечении несеминомных опухолей IIB стадии преимущество остается за 3 курсами химиотерапии по программе ВЕР. Тактика после индукционной химиотерапии идентична указанной выше.

Динамическое наблюдение за больными ГОЯ после завершения лечения

Риск развития рецидива зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются достигнутый эффект, морфология резидуальной опухоли. Подавляющее большинство рецидивов развиваются в течение 2 лет после окончания лечения. Это обстоятельство и их потенциальная курабельность диктуют необходимость интенсивного динамического наблюдения за больными. До сих пор не существует общепринятых рекомендаций по данному вопросу.

В нашей клинике мы используем следующий план наблюдения за больными:

- каждые 4–6 нед в течение первого года,
- каждые 2 мес во второй год,
- ежеквартально – в третий год,
- каждые полгода до 5 лет и далее ежегодно.

Такое наблюдение показано больным опухолями яичка после выполнения орхофуникулэктомии, а также больным с диссеминированным процессом, достигшим полной или частичной регрессии на фоне химиотерапии и операции.

Каждый визит включает в себя физикальный осмотр, определение АФП, β -ХГ и ЛДГ, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (+ УЗИ здорового яичка ежегодно), КТ – по показаниям.

Литература

1. Albers P, Siener R, Kliesch S. et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.21. – P.1505-1512.
2. Albers P, Weinknecht S, Krege S. et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors - results of a prospective multicenter trial of the GTCSG // J. Urol. – 2002. – Vol.167(Suppl.). – P.172, abstr. 690.
3. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P. et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma // Ann. Oncol. – 2003. – Vol.14(6). – P.867-872.
4. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA. et al. Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function // J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol.7. – P.1748-1756.
5. Classen J, Schmidberger H, Meisner C. et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.21. – P.1101-1106.
6. DeSantis M, Albrecht W, Hultl W, Pont J. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol.83. – P.864-865.
7. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A. et al. Predictive impact of 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.19. – P.3740-3744.
8. Fossa S.D., Horwich A, Russell J.M. et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17. – P.1146.

9. Fossa S.D., Aass N., Winderen M. et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13. – P.187-189.
10. Hartmann J.T., Albrecht C., Schmoll H.J. et al. Long term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer // *Brit. J. Cancer.* – 1999. – Vol.80. – P.801-807.
11. 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.
12. Klepp O., Dahl O., Flodgren P. et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer // *Europ. J. Cancer.* – 1997. – Vol.33. – P.1038-1044.
13. Oliver R.T.D. Atrophy, hormones, genes and viruses in aetiology germ cell tumours // *Cancer Surveys.* – 1990. – Vol.9. – P.263-286.
14. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol VII (IARC Scientific Publication no. 143). – Lyon: IARC, 1997.
15. Patterson H., Norman A.R., Mitra S.S. et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone // *Radiother. Oncol.* – 2001. – Vol.59. – P.5-11.
16. Pont J., Albrecht W., Postmer G. et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.441-448.
17. Reiter W.J., Brodowicz T., Alavi S. et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19(1). – P.101-104.
18. Spermon J.R., Roeleveld T.A., van der Poel H.G. et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors // *Urology.* – 2002. – Vol.59. – P.923-929.
19. Steiner H., Holtl L., Wirtenberger W. et al. Long-term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: a retrospective single-center study // *Urology.* – 2002. – Vol.60(2). – P.324-328.
20. Sternberg C.N. The management of stage I testis cancer // *Urol. Clin. North Amer.* – 1998. – Vol.25. – P.435-449.
21. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997. – Vol.89. – P.1429-1439.
22. Тюлядин С.А., Буланов А.А., Титов Д.А. et al. Management of residual mass after induction chemotherapy in advanced seminoma patients: Cancer Research Center Experience. *Germ Cell Tumours IV* / Eds. Jones W.G., Appleyard I., Harnden P., Joffe J.K. – 1998. – P.143-148.
23. Warde P., Specht L., Horwich A. et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20. – P.4448-4452.
24. de Wit R., Stoter G., Kaye S.B. et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.1837-1843.
25. Weissbach L., Bussar-Maatz R., Flechtner H. et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? - Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment // *Europ. Urol.* – 2000. – Vol.37. – P.582-594.
26. de Wit R., Roberts J.T., Wilkinson P.M. et al. Equivalence of Three or Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Chemotherapy and of a 3- or 5-Day Schedule in Good-Prognosis Germ Cell Cancer: A Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – P.1629-1640.

Поступила в редакцию 28.02.2006 г.