

ИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

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

Благодаря успехам химиотерапии ГО стали ярким примером курабельных солидных опухолей. Эти достижения обусловлены не только развитием химиотерапии, но и более интенсивной хирургией, возросли диагностическими возможностями, рациональной тактикой лечения больных в зависимости от прогностических факторов. Возможность излечения практически всех больных с хорошим прогнозом выводит на первый план проблему токсичности терапии. Однако результаты терапии пациентов с плохим прогнозом остаются неудовлетворительными. Их улучшение видится в появлении новых препаратов, возможно – интенсификации терапии, а также в выявлении современных молекулярно-биологических факторов, позволяющих индивидуализировать лечение больных ГО.

ХИМИОТЕРАПИЯ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ХОРОШИМ ПРОГНОЗОМ

В соответствии с критериями IGCCCG к хорошему прогнозу относятся все больные с семиномой, не имеющие нелегочные висцеральные метастазы, а также несеминозные герминогенные опухоли (ГО), отвечающие всем нижеприведенным признакам: локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно, отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и уровни АФП до 1000 нг/мл, ХГ до 5000 МЕ/мл и ЛДГ < 2,5 верхней границы нормы (ВГН) [1].

Исходя из возможности излечения свыше 90% больных этой прогностической группы, развитие химиотерапии шло по пути уменьшения токсичности, но без компромисса с эффективностью, что реализовалось в двух направлениях:

- отказ от токсичных препаратов путем их исключения (например, блеомицин) или замены на менее токсичные (винбластин – на этопозид, цисплатин – на карбоплатин);
- уменьшение числа курсов химиотерапии.

Роль блеомицина: исключение из комбинаций или уменьшение числа курсов?

В комбинациях ВЕР (блеомицин + этопозид + цисплатин) и PVB (цисплатин + винбластин + блеомицин) блеомицин является наименее «значимым» препаратом. Кроме того, в данных программах блеомицин приводил к развитию легочного фиброза у 13–46% больных и был ответственен за смерть 0,8 – 3,3% всех леченых пациентов (Dearnaley D.P. et al., 1991; Williams S.D. et al., 1987). Возможность исключить блеомицин из первой линии химиотерапии без ущерба для эффективности изучалась в четырех рандомизированных исследованиях, результаты которых суммированы в табл. 1.

Проведенный совместный анализ вышеупомянутых исследований показал не только достоверно большую токсичность, но и лучшую эффективность 3-компонентных комбинаций [3].

Попытка найти компромисс между необходимостью включения блеомицина в индукционную терапию больных с хорошим прогнозом и токсичностью привела исследователей к простому решению: ограничиться тремя курсами ВЕР. В 1995 г. было начато большое исследование EORTC и Medical Research Council, в котором участвовало 812 больных ГО с хорошим прогнозом (по классификации IGCCCG) [6]. Дизайн исследования предполагал рандомизацию 2х2: кроме разделения на комбинации 3 VE₅₀₀P и 3 VE₅₀₀P + 1 E₅₀₀P, обе группы также рандомизировались на 3- или 5-дневные режимы с сохранением курсовой дозы препаратов (рис. 1).

Таблица 1
Рандомизированные исследования, изучавшие роль блеомицина у больных ГО с хорошим прогнозом

Режим (№ курсов)	Автор	Число больных	Продолжительные эффекты, %	Вывод
VAB-6 (3) E ₅₀₀ P (4)	Bosl G.J., 1988	82 82	85 82	Эквивалентны
VE ₅₀₀ P (3) E ₅₀₀ P (3)	Loehrer P., 1991	86 78	86 70	E ₅₀₀ P (3) хуже
PVB* PV*	Levi J.A., 1993	110 108	84 71	PV хуже
VE ₃₆₀ P (4) E ₃₆₀ P (4)	deWit R., 1997	211 208	93 90	E ₃₆₀ P (4) хуже

* После достижения лучшего эффекта проводилось еще 2 курса.

E₅₀₀P и E₃₆₀P – курсовые дозы этопозиды 500 и 360 мг/м², соответственно.

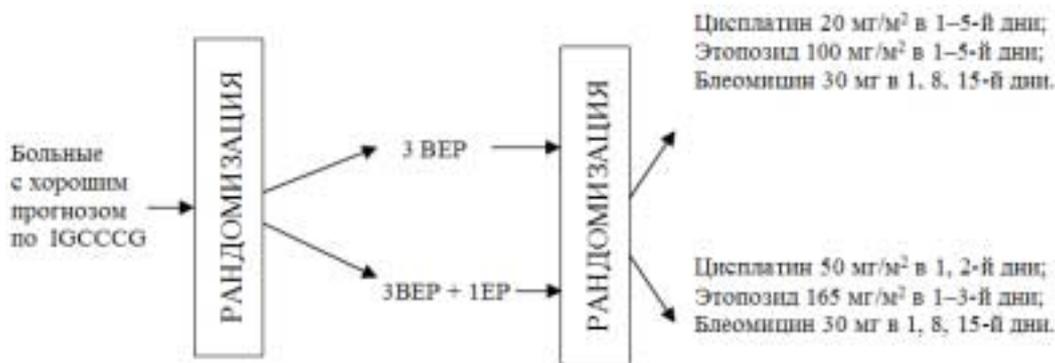


Рис. 1. Дизайн исследования EORTC/ MRC по сравнению 3 и 4 курсов ВЕР в виде 3- или 5-дневных режимов у больных ГО с хорошим прогнозом.

Результаты исследования показали отсутствие различий в эффективности между группами 3 ВЕР и 3 ВЕР + 1 ЕР и в частоте полных эффектов – 73,1% и 74,9%, соответственно, и в 2-летней безрецидивной (90,3% и 89,3%) и общей (97,0% и 97,1%) выживаемости, соответственно. Токсичность в обеих группах была умеренной, от нее умерло по 3 (0,8%) пациента в каждой группе. Уменьшение числа курсов закономерно привело к достоверному снижению частоты сенсорных нейропатий I–II степени (с 37% до 24%) и блеомициновых пневмонитов (с 20% до 14%).

На 3- и 5-дневные режимы вторично был рандомизирован 681 пациент. Безрецидивная выживаемость была абсолютно идентична, однако, токсический профиль различался. Укорочение цикла химиотерапии до 3 дней привело к погранично недостоверному росту частоты фебрильных нейтропений (с 10% до 14%, $p = 0,055$) и отсроченной ототоксичности (с 12% до 20%, $p = 0,056$). Анализ качества жизни не выявил различий между 3- и 5-дневными циклами, однако, продемонстрировал лучшие показатели для трех курсов химиотерапии в сравнении с четырьмя.

Учитывая равную эффективность и меньшую токсичность 3 курсов комбинации VE_{500P} , авторы рекомендуют ее в качестве комбинации выбора для лечения больных с хорошим прогнозом по IGCCCG, 3- или 5-дневный режим ее проведения не имеет принципиального значения.

Замена цисплатина на карбоплатин: меньшая токсичность и худшие результаты

В начале 80-х годов XX века в клиническую практику входит новый производный платины – карбоплатин, созданный на основе модификации структуры цисплатина с целью снижения нефротоксичности. Практически полное отсутствие негематологической токсичности сделали карбоплатин привлекательным препаратом для применения его в лечении ГО.

Два рандомизированных исследования сравнивали карбоплатин с цисплатином: режимы EP с EC в исследовании SWOG [1] и ВЕР с ВЕС в исследовании MRC [12]. В обоих из них в группе с карбоплатином отмечалась худшая без-

рецидивная выживаемость, которая в одном из них [12] привела даже к ухудшению общей выживаемости.

Результаты этих двух исследований четко показали, что замена цисплатина на карбоплатин в лечении несеминомных ГО недопустима.

Заключение

Таким образом, на основании ряда последовательно проведенных рандомизированных исследований в Европе и США можно принять следующие рекомендации для лечения больных ГО с хорошим прогнозом:

1. Обязательное применение цисплатин-содержащих (≥ 100 мг/м²) режимов; замена цисплатина на карбоплатин недопустима.

2. Три курса VE_{500P} являются стандартным лечением больных с хорошим прогнозом. При противопоказаниях к назначению блеомицина возможно применение четырех курсов химиотерапии E_{500P} .

3. Режимы с включением блеомицина приводят к нечастой, но потенциально смертельной легочной токсичности.

ХИМИОТЕРАПИЯ СЕМИНОМ

Общепринятыми показаниями к химиотерапии больных семиномой является IIС стадия заболевания с размером забрюшинных лимфатических узлов > 5 см (повышается риск рецидива и повреждения почек после лучевой терапии), поражением лимфатических узлов выше диафрагмы или висцеральными метастазами.

Монотерапия

Отсутствие нефро-, нейро- и ототоксичности у карбоплатина делают его привлекательным кандидатом для лечения семиномы. В исследовании из Royal Marsden Hospital (Великобритания) 70 пациентов получали карбоплатин 400 мг/м² каждые 3–4 нед. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила всего 77%, однако, применение полноценной химиотерапии второй линии на основе цисплатина позволило довести общую выживаемость до 94% [10].

Проспективное рандомизированное исследование MRC подтвердило эти результаты: 130 пациентов с семиномой были рандомизированы на 4 курса EP или карбо-

платина. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 71% и 81%, соответственно. Однако общая выживаемость в обеих группах составила свыше 90% [11].

Аналогичные результаты были получены и в другом рандомизированном исследовании в Германии, где 251 пациент получал карбоплатин или режим PEI (цисплатин + этопозид + ифосфамид) [2].

Недостатком всех этих исследований является недостаточное число больных, не позволяющее зафиксировать возможные 5–10% разницы в общей выживаемости.

Использование карбоплатина в режиме монотерапии больных распространенной семиномой не рекомендуется в рутинной практике.

Полихимиотерапия

Полихимиотерапия распространенной семиномы прошла тот же путь, что и при несеминомных ГО хорошего прогноза. В отличие от несеминомных ГО, не было показано преимуществ той или иной комбинации. Эффективность различных цисплатин-содержащих режимов суммирована в табл. 2. Они позволяют достигать длительной безрецидивной выживаемости в 85–90% случаев при излечении практически всех пациентов.

Желание исключить из комбинации блеомицин привело к проведению упоминавшегося выше исследования EORTC, в котором для больных ГО с хорошим прогнозом по IGCCCG (включая 182 больных семиномой) была показана равнозначность 3 курсов BEP и 4 курсов EP с курсовыми дозами цисплатина 100 мг/м², этопозиды 500 мг/м² и блеомицина 30 мг/нед [6].

Заключение

1. Четыре курса режимом E₅₀₀P или три курса BE₅₀₀P являются стандартной терапией больных с распространенной семиномой.

2. Применение карбоплатина показано лишь в рамках научных исследований либо при противопоказании к применению цисплатина.

3. Высокая курабельность семиномы позволяет на сегодняшний день перенести акцент с проблемы выжива-

емости (достигающей 95–97%) на проблему отсроченной токсичности у этой группы молодых пациентов.

ХИМИОТЕРАПИЯ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ПЛОХИМ ПРОГНОЗОМ

В анализе IGCCCG в группу плохого прогноза было выделено 16% больных, с 5-летней общей выживаемостью всего 48% [13]. Возможность улучшения результатов виделась, прежде всего, в интенсификации химиотерапии [за счет увеличения доз, укорочения интервалов, применения колониестимулирующих факторов (КСФ), трансплантации костного мозга или стволовых клеток - предшественников кроветворения] или в поочередном использовании различных режимов в стремлении «перекрыть» резистентность опухоли.

С того времени, как исследователи из Университета Индианы показали преимущество комбинации BEP над PVB у больных с плохим прогнозом [20], BEP стал стандартным режимом для данной категории больных, с которым сравниваются все новые комбинации. Одной из проблем проведения рандомизированных исследований является относительная редкость пациентов с плохим прогнозом.

Экспериментальные и клинические данные показали дозозависимую эффективность цисплатина (Samson M.K. et al., 1984). Исследователи из Национального ракового института США сравнили стандартный PVB с комбинацией винбластин, блеомицин, этопозид и удвоенной (200 мг/м²) дозой цисплатина [18]. Интенсификация химиотерапии привела к большей частоте полных эффектов и снижению числа рецидивов (табл. 3). Однако не ясно, связано ли это с увеличением дозы цисплатина либо с добавлением этопозиды. Экспериментальный режим сопровождался ростом всех видов токсичности. В другом исследовании, предпринятом South-Eastern Cancer Study Group у больных с плохим прогнозом по классификации Университета Индианы, производилось прямое сравнение стандартного BEP₁₀₀ с аналогичным режимом, но удвоенной дозой цисплатина (200 мг/м²) –

Таблица 2

Эффективность цисплатин-содержащих режимов при распространенной семиноме

Авторы	Режим	Число больных	Длительная БРВ, %
Peckham et al., 1985	PVB or BEP	39	90
Van Oosterom et al., 1986	PVB	80	71
Logothetis et al., 1987	CtxP	42	92
Clemm et al., 1989	VIP	24	83
Mencel et al., 199	EP	60	92
Fossa et al., 1995	IOP	42	90
Horwich et al., 2000	EP	66	81
Tjulandin et al., 2005	EP or BEP	186	90
Arranz Arijia et al., 2001	EP	64*	89

Примечание. В – блеомицин, Ctx – циклофосфамид, E – этопозид, I – ифосфамид, O – винкристин, P – цисплатин, V – винбластин.

* Больные с хорошим прогнозом.

ВЕР₂₀₀ [17]. Интенсифицированный режим привел к значительно большей токсичности. Частота объективного ответа и показатели выживаемости оказались идентичны в обеих группах (табл. 3).

SWOG провела сравнение стандартного на то время режима PVB с комбинацией цисплатина, эпопозида и винбластина. Дозы последних двух препаратов были редуцированы в экспериментальной группе [21]. Была выявлена тенденция к худшей выживаемости у больных с большой распространенностью болезни в группе цисплатина, эпопозида и винбластина.

Одним из немногих препаратов, демонстрирующих высокую активность в лечении рецидивов ГО, является ифосфамид. Комбинация ифосфамида (1200 мг/м² в 1-5 дни), эпопозида (75 мг/м² в 1-5-й дни) и цисплатина (20 мг/м² в 1-5-й дни) (PEI) была сравнена со стандартным ВЕР в исследовании ESOG [16]. Предполагалось, что замена более эффективного ифосфамида на блеомицин сможет улучшить результаты терапии; 304 пациента с плохим прогнозом по классификации Университета Индианы приняли участие в исследовании. Вновь не было получено различий в частоте и продолжительности полных эффектов (табл. 3). Режим с ифосфамидом характеризовался значительно большей токсичностью.

Одной из привлекательных возможностей преодоления возникающей резистентности опухоли являлось применение альтернирующих режимов. В исследовании EORTC сравнивались 4 курса ВЕР с 4 альтернирующими курсами ВЕР и PVB [7]. Результаты лечения в обеих группах были идентичны (табл. 3).

Исследователи из EORTC и MRC разработали новый режим ВОР-VIP, в котором после начальной интенсивной терапии блеомицином, винкристином и цисплатином проводилось три цикла модифицированного режима PEI. Первоначальные результаты со II фазы исследования были обнадеживающие. Однако результаты III фазы исследования, сравнивавшего ВОР-VIP (до 6 курсов) с 4 курсами ВЕР + 2 курса EP, показали схожую эффективность обоих режимов (табл. 3) [14]. Токсичность в группе

ВОР-VIP была значительно выше. По 50% пациентов в обоих режимах рутинно получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), что привело к достоверному уменьшению числа эпизодов фебрильной нейтропении и связанной с ней летальностью. Рутинное применение Г-КСФ при стандартном режиме ВЕР/EP является нецелесообразным.

В последние годы также были опубликованы обнадеживающие результаты нескольких нерандомизированных исследований, посвященных лечению больных ГО с плохим прогнозом. А. Norwich A. и соавт. (1997) из Royal Marsden Hospital (Лондон) разработали оригинальный интенсифицированный 6-недельный режим С-ВОР (карбоплатин, блеомицин, винкристин, цисплатин), с 43-го дня которого проводятся 3 курса стандартного ВЕР с редуцированной курсовой дозы блеомицина до 45 мг. Основанием для создания столь интенсивного режима явились данные об очень высокой пролиферативной активности ГО (Price P. et al., 1990), «перекрыть» которую трудно при стандартных 3-недельных интервалах между курсами химиотерапии. В 2003 г. эти исследователи публикуют обновленные данные своего исследования. Достигнуты великолепные результаты: 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 88 % (с внегонадной опухолью в средостении – 77%, а у тестикулярных пациентов – 95%)! [5].

Основой химиотерапии больных ГО с плохим прогнозом является комбинация ВЕР. Несмотря на высокие результаты, достигнутые при использовании других режимов, необходимо проведение контролируемых рандомизированных исследований, в которых бы новые комбинации доказали свое преимущество перед стандартным ВЕР.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ПОДДЕРЖКОЙ КРОВЕТВОРЕНИЯ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

Реинфузия стволовых гемопоэтических клеток позволяет применять большие дозы миелосупрессивных химиопрепаратов. За последние два десятилетия была отрабо-

Таблица 3
Результаты рандомизированных исследований по лечению больных ГО с плохим прогнозом

Авторы	Режим	Число больных	Частота полных эффектов, %	Продолжительные эффекты, %	Превосходство над контрольной группой
Williams et al., 1987	PVB	37	38	Нд	Да
	ВЕР	35	63	Нд	
Ozols et al., 1988	PVB	18	67	39	Да
	P(200)VBE	34	88	74	
Nichols et al., 1991	ВЕР	77	73	61	Нет
	ВЕР(200)	76	68	63	
Wozniak et al., 1991	PVB	52	73	Нд	Нет
	PEV	62	65	Нд	
DeWit et al., 1995	ВЕР	118	64	Нд	Нет
	ВЕР/PVB	116	67	Нд	
Nichols et al., 1995	ВЕР	141	60	57	Нет
	VIP	145	63	56	
Kaye et al.	ВЕР	150	59	60	Нет
	ВОР/VIP	149	58	53	

Примечание. P – цисплатин 100 мг/м²; P(200) – цисплатин 200 мг/м²; V – винбластин; В – блеомицин; I – ифосфамид; O – винкристин; Нд – нет данных.

тана техника проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ), что привело к значительному снижению связанной с ней летальности.

На сегодняшний день известны результаты лишь одного рандомизированного исследования, предпринятого в Institute Gustave Roussy (Франция) и оценивающего роль ВДХТ с трансплантацией аутологичного костного мозга (ТАКМ) в качестве индукционной терапии больных ГО с плохим прогнозом [4]. В нем сравнивалось 3 или 4 курса режима P_{200} VBE (удвоенная доза цисплатина, винбластин, блеомицин и этопозид) с двумя аналогичными курсами химиотерапии + один курс ВДХТ (удвоенная доза цисплатина, этопозид, циклофосфамид). Общая выживаемость в группе ВДХТ оказалась даже несколько хуже. Исследование было подвергнуто критике, так как, во-первых, суммарная доза цисплатина в группе ВДХТ была такой же или даже ниже, чем в контрольной; и, во-вторых, режим P_{200} VBE вряд ли можно назвать стандартным. Также часть больных, первоначально рандомизированных на ВДХТ, не смогли получить ее по причине токсичности и ранних смертей.

Наибольшим опытом по применению ВДХТ у ранее не леченных больных ГО обладают немецкие исследователи [19]. За период с 1993 по 1999 г. 182 пациента с плохим прогнозом по IGCCCG получили индукционную терапию препаратами цисплатин, этопозид и ифосфамид (PEI). После первого курса стандартного режима PEI (СД-PEI) осуществлялся сбор периферических стволовых клеток (ПСК), которые при поддержке гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) реинфузировались в перерывах между последующими 3–4 курсами высокодозных режимов PEI (ВД-PEI) (цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й дни, этопозид 250–350 мг/м² в 1–5-й дни, ифосфамид 2000–2400 мг/м² в 1–5-й дни).

Были получены впечатляющие результаты: без признаков болезни в течение 5 лет оставались 68 % больных. Летальность ВДХТ составила 4%. Для дальнейшего применения авторами рекомендуются следующие дозы ВД-PEI: цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й дни, этопозид 250 мг/м² в 1–5-й дни, ифосфамид 2000 мг/м² в 1–5-й дни. Другими участниками этого исследования отдельно анализировались результаты лечения двух наиболее неблагоприятных подгрупп пациентов: с ВГО средостения [9] и метастазами в ЦНС [15]. Благодаря ВДХТ ± лучевая терапия при метастазах в головной мозг без признаков прогрессирования в течение 2 лет оставались 72% пациентов, а у больных с внегонадной первичной опухолью средостения была достигнута 2-летняя безрецидивная выживаемость 64%, что существенно превышает аналогичный показатель, достигаемый при стандартной химиотерапии – 49%.

Связаны ли столь высокие результаты с действительным преимуществом ВДХТ над стандартной химиотерапией или это обусловлено отбором более «сохранных» больных для ВДХТ? Сами авторы признают, что для ответа на вопрос о преимуществе ВДХТ необходимы результаты

рандомизированных исследований. В настоящее время ожидаются результаты двух таких исследований: американское (США), в котором больные с плохим и промежуточным прогнозом получают 4 курса ВЕР ± курс ВДХТ карбоплатин + этопозид + циклофосфамид, и исследование EORTC, где у пациентов плохой прогностической группы сравнивается стандартный ВЕР с ВДХТ режимом PEI (продолжение упомянутой выше II фазы немецкого исследования).

Заключение

1. Стандартным лечением больных ГО с промежуточным/плохим прогнозом являются 4 курса химиотерапии ВЕР.

2. В настоящее время из рандомизированных исследований четко известно, что: доза цисплатина менее чем 33 мг/м² в неделю менее эффективна; этопозид – один из «главных» препаратов в индукционной терапии ГО; удвоение дозы цисплатина приводит лишь к усилению токсичности.

3. До получения результатов рандомизированных исследований, ВДХТ в качестве первой линии в лечении больных ГО с плохим прогнозом может применяться лишь в рамках клинических исследований и только в центрах, имеющих достаточный опыт ее проведения.

НЕКОТОРЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Орхофуникулэктомия

Если у больного на момент выявления первичной опухоли имеется диссеминированный процесс, то на первом этапе с диагностической и лечебной целью выполняется орхофуникулэктомия. Следует помнить, что прогноз заболевания в соответствии с IGCCCG определяется на основании уровня маркеров до выполнения орхофуникулэктомии. Лишь при тяжелом общем состоянии пациента, обусловленном распространенным опухолевым процессом, лечение по жизненным показаниям начинается с химиотерапии, а орхофуникулэктомия выполняется позже.

Обследование перед началом химиотерапии

Рутинное обследование преследует следующие основные цели: стадирование в соответствии с классификацией IGCCCG, уточнение локализации метастазов для планирования циторедуктивных вмешательств после индукционной химиотерапии и определение сопутствующей клинически значимой патологии. Обязательно выполняются рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [или компьютерная томография (КТ) указанных областей].

С целью стадирования и последующего мониторинга эффективности терапии обязательно исследуются уров-

ни АФП, ХГ (желательно его β -субъединицы, что значительно повышает специфичность), ЛДГ.

Метастазы в кости редки, поэтому скинтиграфия костей скелета показана лишь при соответствующих жалобах или повышенном уровне щелочной фосфатазы.

Выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или КТ головного мозга рекомендуется при высоком уровне ХГ (>10000 МЕ/мл) и/или обширном метастатическом поражении легких, и/или по клиническим показаниям.

Выбор режима химиотерапии

Как уже было сказано выше, больным хорошей прогностической группы показано проведение 3 курсов химиотерапии ВЕР или 4 ЕР (табл. 4). Четыре курса ЕР более токсичны и назначаются, в основном, лишь с целью избежать легочной токсичности блеомицина у больных с хроническими заболеваниями легких или из-за особенностей профессии (например, спортсмены).

У больных с промежуточным и плохим прогнозом показано проведение 4 курсов ВЕР. При противопоказаниях к блеомицину возможно применение комбинации РЕИ. Ретроспективный анализ показал, что в центрах, включивших менее 5 пациентов с плохим прогнозом в одно из исследований EORTC, выживаемость больных была достоверно хуже (Collette L. et al., 1999). Поэтому важно, чтобы терапия больных с плохим прогнозом осуществлялась в центрах, имеющих достаточный опыт ее проведения!

Первый курс химиотерапии

Первый курс индукционной химиотерапии является ответственным этапом, особенно у больных с плохим прогнозом и большой опухолевой массой. С целью предотвращения синдрома быстрого распада опухоли (тумор-лизис синдром) и связанной с ним мочекислотной не-

фропатии, за 12–24 ч до начала химиотерапии необходимо начать прием аллопуринола в дозе 600 мг/сут.

У пациентов с большой опухолевой массой и высоким уровнем ХГ (метастатическая хориокарцинома) проведение первого курса химиотерапии может осложниться развитием кровотечения вследствие распада опухоли. При выраженной дыхательной недостаточности, связанной с множественными метастазами в легкие, их распад сопровождается перифокальным отеком с последующим развитием тотальной пневмонии и летальным исходом. Профилактикой этого является проведение «продолженного» курса химиотерапии: например, ВЕР, вместо положенных 5 дней подряд, вводится в течение 7–10 дней (например, цисплатин 20 мг/м² и этопозид 100 мг/м² в 1, 3, 5, 7, 9-й дни). Наш опыт показывает, что данный подход позволяет значительно уменьшить частоту развития этих тяжелых осложнений.

Интенсивность терапии и редукция доз

В проведении индукционной химиотерапии ГО краеугольным камнем является интенсивность терапии, которая складывается из двух составляющих: строгого соблюдения адекватных разовых доз препаратов и адекватных интервалов между циклами (21 день **от начала** предыдущего курса химиотерапии). В отличие от «классических» показаний к началу очередного курса терапии при других солидных опухолях (абсолютное число нейтрофилов >1500 /мкл и тромбоциты >100000 тыс/мкл), лечение при ГО начинается практически при любых показателях крови. В нашей клинике мы придерживаемся следующего алгоритма. Если перед началом очередного курса ВЕР число нейтрофилов составляет менее $0,5 \times 10^9$ /л, и/или число тромбоцитов составляет менее 50×10^9 /л, то начало курса откладывается на 4 дня. Если число нейтрофилов варьирует от $0,5 \times 10^9$ /л до $1,0 \times 10^9$ /л, а число тромбоцитов

Таблица 4
Основные режимы химиотерапии первой линии ГО

Режим	Показания
ЕР Цисплатин [#] 20 мг/м ² в/в, 40 мин в 1–5-й дни Этопозид 100 мг/м ² в/в, 1 ч в 1–5-й дни	4 курса – хороший прогноз (при противопоказаниях к блеомицину)
ВЕР Блеомицин 30 мг в/в, 2–20 мин в 1, 3, 5-й дни Этопозид 100 мг/м ² в/в, 40 мин в 1–5-й дни Цисплатин [#] 20 мг/м ² в/в, 1 ч в 1–5-й дни	3 курса – хороший прогноз, 4 курса – промежуточный/плохой прогноз
РЕИ Этопозид 75 мг/м ² в/в, 40 мин в 1–5-й дни Ифосфамид 1200 мг/м ² в/в, 1–2 ч в 1–5-й дни Цисплатин [#] 20 мг/м ² в/в, 1 ч в 1–5-й дни Уромитексан 400 мг/м ² в/в струйно* 3 раза в 1–5-й дни	4 курса – промежуточный/плохой прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива ВЕР)

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

*Уромитексан вводится по 400 мг/м² непосредственно перед ифосфамидом и далее через 4 и 8 ч после начала инфузии ифосфамида.

Таблица 5

Схема модификации доз препаратов при проведении химиотерапии

Число тромбоцитов на 21-й день	≥ 100000	75000–99000*	50000–74000*	<50000			
Число нейтрофилов на 21-й день	Доза (%)		Доза (%)		Доза (%)		
	VP-16	DDP	VP-16	DDP	р		
≥ 1000	100	100	80	100	50	100	Отсрочка на 4 дня
500–999*	50	100	50	100	50	80	Отсрочка на 4 дня
< 500	Отсрочка на 4 дня		Отсрочка на 4 дня		Отсрочка на 4 дня		Отсрочка на 4 дня

* Контроль числа нейтрофилов/ тромбоцитов на 4-й день химиотерапии для редукции доз в случае дальнейшего снижения их количества.

– от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$, то используется следующая схема модификации доз (табл. 5). В случае развития на предыдущем курсе фебрильной нейтропении/инфекции в дальнейшем показано профилактическое применение Г-КСФ. Все это позволяет проводить адекватную химиотерапию в нужные сроки у подавляющего большинства больных.

Метастатическое поражение головного мозга

Метастазы в головной мозг у ранее не леченных больных – нечастое явление. Это является причиной того, что рандомизированные исследования, посвященные лечению этой категории пациентов, не проводились, и все рекомендации основаны на сообщениях по лечению небольших групп больных.

Для решения вопроса о числе и локализации метастазов выполняется МРТ с гадолинием. С целью уменьшения перифокального отека назначается дексаметазон 12–24 мг/сут.

При числе очагов менее 5, хорошем общем состоянии и потенциальной резектабельности хотя бы наибольших из них, на первом этапе возможно выполнение нейрохирургического вмешательства. В дальнейшем на оставшиеся метастазы, как и на ложе удаленных, показано проведение лучевой терапии, желательна в радиохирургическом варианте (гамма-нож, Gamma-Knife). При невозможности выполнения нейрохирургического вмешательства показано проведение лучевой терапии (в радиохирургическом варианте, облучение части или всего головного мозга до СОД 30–50 Гр) на фоне химиотерапии. Нет данных, свидетельствующих о преимуществе одного из режимов химиотерапии, стандартным являются 4 курса ВЕР.

Мониторинг эффективности лечения в процессе химиотерапии

Перед каждым курсом химиотерапии обязателен контроль уровня опухолевых маркеров. Лучевая оценка эффективности лечения обычно выполняется каждые 2 курса химиотерапии или по клиническим показаниям. Следует помнить, что у больных с большой опухолевой массой после первого курса химиотерапии нередко имеет место рост уровня маркеров, связанный с лизисом опухоли. В данной ситуации необходи-

мо провести второй аналогичный курс с последующей оценкой эффекта.

Синдром растущей зрелой тератомы

Уникальной особенностью ГО является так называемый синдром «растущей зрелой тератомы». Суть его заключается в том, что под действием химиотерапии погибает злокачественный компонент опухоли и остается нечувствительная к терапии зрелая тератома. Также возможно, что химиотерапия способствует дифференцировке («вызреванию») опухоли. Клинически это проявляется увеличением размера (значительно реже числа) метастатических очагов (нередко с формированием кистозных структур) на фоне снижающихся опухолевых маркеров в процессе химиотерапии. Огромной ошибкой является трактовка данной ситуации как прогрессирование заболевания! Необходимо завершение индукционного этапа химиотерапии с последующим удалением резидуальной опухоли.

Циторедуктивные вмешательства после индукционной химиотерапии

Семинома. Резидуальная опухоль у больных семиномой после завершения химиотерапии более чем в 90% случаях представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей ее роста, радикальное вмешательство удается выполнить не более чем у половины пациентов. Профилактическое проведение лучевой терапии не приводит к улучшению результатов. Поэтому стандартной тактикой является динамическое наблюдение за остаточной опухолью. В последние годы появились данные, позволяющие рекомендовать выполнение позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) через 4 нед после химиотерапии при сохраняющихся очагах свыше 3 см (De Santis M. et al., 2001). В случае наличия патологической активности в резидуальной опухоли показано ее оперативное удаление.

Несеминозные опухоли. После завершения индукционной химиотерапии у многих больных на фоне нормализовавшихся опухолевых маркеров остается резидуальная опухоль. К сожалению, не существует надежных критериев, позволяющих предсказать ее морфологию. Примерно в 35% случаев она представлена некрозом, в 50% – зрелой тератомой и в 15% – жизнеспособной злокачественной опухолью. Выполнение послеопе-

рациональных циторедуктивных вмешательств показано при размерах остаточной опухоли свыше 1 см и в сроки 4–6 нед после завершения лекарственной терапии. Чаще всего выполняются забрюшинные лимфаденэктомии, реже – резекции легкого, печени, удаление опухоли средостения. В случае наличия опухолевых масс в разных анатомических областях, на первом этапе обычно удаляют наибольший массив – как правило, это забрюшинная лимфаденэктомия. Следует помнить, что морфология забрюшинных лимфатических узлов в 30–50% случаях не соответствует таковой в легочных метастазах, поэтому даже при наличии некроза оправданно выполнение циторедукции в другой анатомической области.

После окончания химиотерапии первой линии удаление остаточной опухоли показано также пациентам с сохраняющимися повышенными на невысоком уровне опухолевыми маркерами. Химиотерапия рецидива необходима при росте уровня маркеров после первой линии терапии.

До сих пор остается невыясненным вопрос о необходимости проведения послеоперационной химиотерапии после радикального удаления резидуальной опухоли, содержащей жизнеспособную опухоль. В одном ретроспективном анализе было показано, что ее проведение улучшает лишь безрецидивную выживаемость [8]. В нашей клинике в данной ситуации мы обычно рекомендуем проведение 2 курсов химиотерапии (EP или VAB-6).

Заключение

Благодаря успехам химиотерапии ГО стали ярким примером курабельных солидных опухолей. Эти достижения обусловлены не только развитием химиотерапии, но и более интенсивной хирургией, возросшими диагностическими возможностями, рациональной тактикой лечения больных в зависимости от прогностических факторов.

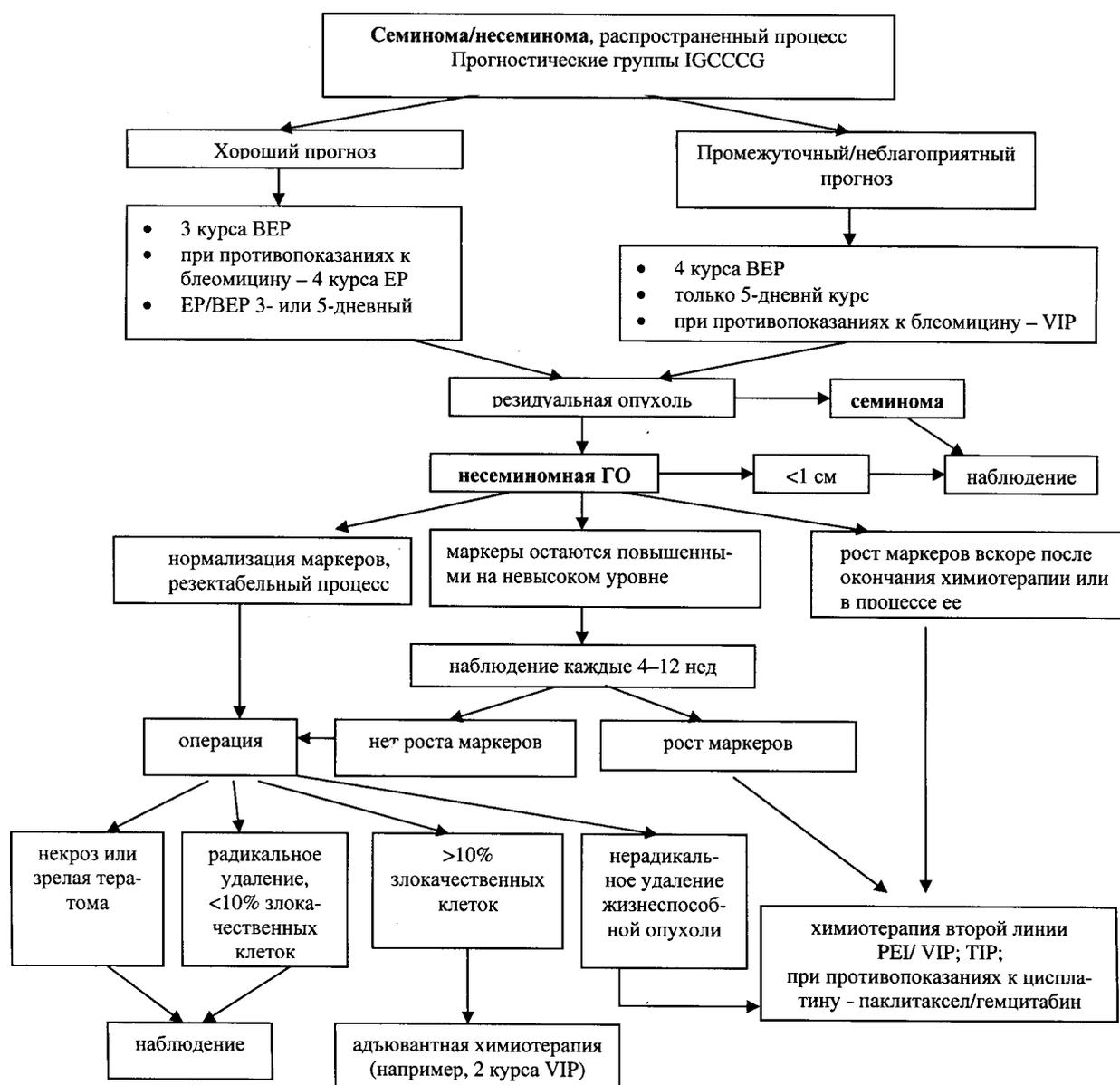


Рис. 2. Алгоритм лечения при распространенных герминогенных опухолях.

Возможность излечения практически всех больных с хорошим прогнозом выводит на первый план проблему токсичности терапии. Однако результаты терапии пациентов с плохим прогнозом остаются неудовлетворительными. Их

улучшение видится в появлении новых препаратов, возможно – интенсификации терапии, а также в выявлении современных молекулярно-биологических факторов, позволяющих индивидуализировать лечение больных ГО.

Литература

1. *Bajorin D.F., Sarosdy M.F., Pfister D.G. et al.* Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ-cell tumors: A multiinstitutional study // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P.598-606.
2. *Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Stenning S. et al.* Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials // *Brit. J. Cancer.* – 2004. – Vol.91. – P.683-687.
3. *Boublikova L., Oliver R.T.D., Shamash J. et al.* Bleomycin in Combination Chemotherapy of Testicular or Extragonadal Germ Cell Tumours: a Review of Published Trials. The Proceedings of the Fifth Germ Cell Tumour Conference Devonshire Hall, University of Leeds. – 2001. – P. 244-246.
4. *Chevreau C., Droz J.P., Pico J.L. et al.* Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first-line treatment of poor-risk of non-seminomatous germ cell tumours // *Europ. Urol.* – 1993. – Vol. 23. – P. 213-218.
5. *Christian J.A., Huddart R.A., Norman A. et al.* Intensive Induction Chemotherapy With CBOP/BEP in Patients With Poor Prognosis Germ Cell Tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P.871-877.
6. *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.
7. *de Wit R., Stoter G., Sleijfer D.T. et al.* Four cycles of BEP versus an alternating regime of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma: A randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group // *Brit. J. Cancer.* – 1995. – Vol.71. – P. 1311-1314.
8. *Fizazi K., Tjulandin S., Salvioni R. et al.* Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy - results from an international study // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P.2647-2657.
9. *Hartmann J.T., Schleucher N., Metzner B. et al.* Sequential high dose VIP-chemotherapy (HD-VIP) with autologous PBSC-transplantation as first-line treatment in patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell cancer // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2002. – Abstr. 741.
10. *Horwich A., Huddart R., Dearnaley D.P.* Markers and management of germ cell tumors of the testes // *Lancet.* – 1989. – Vol.352. – P.1535-1538.
11. *Horwich A., Oliver R.T.D., Wilkinson P.M. et al.* A Medical Research Council randomised trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma // *Brit. J. Cancer.* – 2000. – Vol.83(12). – P.1623-1629.
12. *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 Nonseminomatous Germ Cell Cancer: A Multiinstitutional Medical Research Council European Organization for Research and Treatment of Cancer // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 15. – P. 1844-1852.
13. 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.
14. *Kaye S.B., Mead G.M., Fossa S. et al.* An MRC/EORTC randomized trial in poor prognosis metastatic Teratoma, comparing BEP with BOP-VIP // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.14. – P.246 (abstr.).
15. *Kollmannsberger C., Nichols C., Bamberg M. et al.* First-line high-dose chemotherapy +/- radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol.11 (5). – P. 553-559.
16. *Nichols C.R., Loebner P.J., Einborn L.H. et al.* Phase III study of cisplatin, etoposide and bleomycin or etoposide, ifosfamide and cisplatin in advanced stage germ cell tumors: An intergroup trial // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.14. – P. 239 (abstr.).
17. *Nichols C.R., Williams S.D., Loebner P.J. et al.* Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group Protocol // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P.1163-1172.
18. *Ozols R.F., Ihde D.C., Linehan W.M. et al.* A randomized trial of standard chemotherapy versus a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol.6. – P.1031-1040.
19. *Schmoll H.-J., Kollmannsberger C., Metzner B. et al.* Long-Term Results of First-Line Sequential High-Dose Etoposide, Ifosfamide, and Cisplatin Chemotherapy Plus Autologous Stem Cell Support for Patients With Advanced Metastatic Germ Cell Cancer: An Extended Phase I/II Study of the German Testicular Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21(22). – P.4083-4091.
20. *Williams S.D., Birch R., Einborn L.H. et al.* Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide // *New Engl. J. Med.* – 1987. – Vol.23. – P.1435-1440.
21. *Wozniak A.J., Samson M.K., Shah N.T. et al.* A randomized trial of cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus vinblastine, cisplatin, and etoposide in the treatment of advanced germ cell tumors of the testis: A Southwest Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol.9. – P.70-76.

Поступила в редакцию 28.02.2006 г.