

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова,
Санкт-Петербург

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

С.А. Проценко

С развитием современной химиотерапии, появлением препаратов платины, противоопухолевых агентов с принципиально иными механизмами действия открылся новый этап в лечении ранее инкурабельных больных герминогенными опухолями (ГО). Высокая чувствительность ГО к современным цитостатикам 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.

С развитием современной химиотерапии, появлением препаратов платины, противоопухолевых агентов с принципиально иными механизмами действия открылся новый этап в лечении ранее инкурабельных больных герминогенными опухолями (ГО). В настоящее время удается излечивать более 80% больных даже при наличии отдаленных метастазов. Высокая чувствительность ГО к современным цитостатикам 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 [1].

Важнейшим элементом лечебной тактики при ГО является постоянное наблюдение, которое включает в себя определение маркеров альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГ), ЛДГ, выполнение рентгенографии грудной клетки и УЗИ или компьютерной томографии забрюшинного пространства каждые 4–6 нед в течение первого года, каждые 2 мес в течение второго года, ежеквартально – на третьем году и далее каждые полгода до 5 лет. Интенсивный мониторинг, особенно в первый год, объясняется тем, что около 80% рецидивов заболевания реализуется именно в этот период. Такой подход позволяет выявить прогрессирование процесса на ранних стадиях, что улучшает результаты последующего лечения [1].

Несмотря на высокую чувствительность ГО к платиносодержащим режимам, рецидив заболевания отмечается, по мнению различных авторов, у 5–20% больных после первой линии химиотерапии (индукционной химиотерапии – ИХТ) [11]. Реже наблюдаются рецидивы при хорошем прогнозе – в 5–10% случаев, чаще – при промежуточном и плохом прогнозе заболевания – в 10–20% [11]. При распространенной форме ГО прогрессирование возможно у 20–30% больных. В таких случаях показано проведение второй линии лечения или резервной химиотерапии (РХТ) (в иностранной литературе используется термин «salvage therapy»), эффективность которой может быть достаточно высокой: у 50% больных возможно достижение полного регресса опухоли и излечение у 25% пациентов [7, 11]. Семинома в отличие от несеминомы характеризуется чувствительностью к лучевой терапии, большей чувствительностью к химиотерапии и лучшим прогнозом [10].

Прогностические факторы

Больные с рецидивом ГО или не достигшие полного регресса после ИХТ (ВЕР: блеомицин, этопозид, цисплатин) представляют собой гетерогенную группу в зависимости от объективного эффекта (от 0 до 78%) [7]. Выбор дальнейшей лечебной тактики при рецидиве заболевания определяется с учетом прогностических факторов, включающих:

- локализацию первичной опухоли (гонадная или внегонадная);
- эффективность **ранее проведенной** индукционной химиотерапии;
- продолжительность безрецидивного периода;
- **степень распространения опухолевого процесса на момент прогрессирования заболевания;**
- уровень маркеров: АФП и ХГ [10].

В 1999 г. S. Fossa и соавт. проведено исследование, в которое включено 795 больных с метастатической ГО, получивших ИХТ; у 164 отмечено прогрессирование заболевания. С учетом трех основных прогностических факторов: продолжительность безрецидивного периода, эффективность ИХТ, уровень маркеров АФП и ХГ благоприятными с точки зрения прогноза определены: безрецидивный период

более 2 лет, полный ответ на ИХТ, низкий уровень маркеров (АФП < 1000 нг/мл и ХГ < 1000 МЕ/л). Больные с наличием двух благоприятных прогностических факторов объединялись в группу с хорошим прогнозом, 5-летняя выживаемость которых составила 47%. При этом у пациентов с безрецидивным периодом более 2 лет 5-летняя выживаемость увеличивалась до 61%. Больные с коротким безрецидивным периодом (менее 2 лет), отсутствием полного ответа на ИХТ, высоким уровнем маркеров (АФП > 1000 нг/мл и ХГ > 1000 МЕ/л) представляли группу с плохим прогнозом, из которых никто не прожил более 3 лет [14].

Другими исследователями подтверждено, что в случаях отсутствия объективного ответа на ИХТ или раннего рецидива несеминомной ГО средостения 3-летняя выживаемость больных составляет менее 10% [7]. У таких пациентов для преодоления резистентности опухоли используется интенсификация доз цитостатиков или применяются новые противоопухолевые препараты с принципиально иным механизмом действия и их комбинации.

Отмечено, что более благоприятно протекает рецидив заболевания у больных с гонадной локализацией первичной опухоли. Так, показатели 3-летней выживаемости у пациентов с первичным поражением яичка и полным регрессом после ИХТ достигают 35–40% после РХТ [7, 10]. В сравнении, у больных с внегонадной локализацией первичной опухоли и отсутствием регресса на ИХТ длительная безрецидивная выживаемость (более 2 лет) наблюдается менее чем в 10%, и лучшие результаты можно ожидать после высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых периферических клеток крови (ВДХТ) [10]. Больные с первичной ГО средостения, не ответившие на индукционную и резервную терапию, определяются как «абсолютно рефрактерные» (рост маркеров или прогрессирование заболевания, подтвержденное радиологическими методами в течение 4 нед платиносодержащей химиотерапии). Пациенты с высоким уровнем ХГ редко имеют полный регресс опухоли на лечении [7].

Наиболее частой локализацией рецидива ГО являются ретроперитонеальные, медиастинальные лимфатические узлы, легкие. Поражение ретроперитонеальных лимфатических узлов может наблюдаться в случаях, если не была произведена забрюшинная лимфаденэктомия после ИХТ или операция была выполнена некорректно. А. Flechon и соавт. (2004 г.) отметили, что адекватная забрюшинная лимфаденэктомия производится только у 46% больных [12].

Частота рецидивов ГО с поражением головного мозга составляет 8–10%, и, как правило, они наблюдаются в первые два года после ИХТ. S. Fossa и соавт. (2004 г.) рекомендуют профилактическое проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у больных при наличии хориокарциномы, высокого уровня ХГ и неврологической симптоматики. Прогноз у таких пациентов обычно плохой, зависит от многих факторов, в том числе от количества метастазов. Так, 5-летняя выживаемость больных с множественными метастазами в головной мозг

составляет 12%, при солитарном характере изменений выживаемость увеличивается до 39% [13].

А. Flechon и соавт. (2005 г.) провели ретроспективный анализ рецидива заболевания после первой линии лечения больных с распространенной формой ГО. Рецидив опухоли отмечен у 17,5% из 547 больных, при этом в 36% случаев уровень маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ) был в пределах допустимых значений. Наиболее частой локализацией рецидива были ретроперитонеальные лимфатические узлы (58%), легкие (26%), печень (16%), медиастинальные лимфатические узлы (16%). С наименьшей частотой наблюдалось поражение центральной нервной системы (8%), костей (4%), надключичных лимфатических узлов (3%); у 7% больных отмечалось только повышение маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ). У преимущественного числа больных (85%) рецидив заболевания наблюдался в первые 18 мес [11].

Диагностика рецидива ГО включает: компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости, малого таза, определение уровня маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ), физикальный осмотр. При наличии очаговой неврологической симптоматики необходима компьютерная томография или МРТ головного мозга, консультация окулиста (осмотр глазного дна), невропатолога (наличие очаговой симптоматики). *С учетом проведенной ранее химиотерапии необходимо оценить функцию почек и печени, а также отсутствие или наличие симптомов токсичности, особенно нейротоксичности и легочной токсичности.*

Химиотерапия рецидивов ГО

При лечении рецидивов ГО стандартно применяются режимы химиотерапии с ифосфамидом: **VeIP** (у тех больных, кто получал этопозид в составе первой линии химиотерапии) или **VIP** (тем больным, кто не получал этопозид).

Схема химиотерапии **VeIP**:

винбластин 0,11 мг/кг в/в струйно в 1–2-й дни,
ифосфамид 1–200 мг/м² в/в капельно в 1–5-й дни,
цисплатин 20 мг/м² в/в капельно в 1–5-й дни.

Месна (уромитексан) 400 мг/м² в/в струйно до введения через 4 и 8 ч после введения ифосфамида в 1–5-й дни.

Курс лечения проводится каждые 3 нед.

VIP:

этопозид 100 мг/м² в/в капельно в 1–5-й дни
ифосфамид 1–200 мг/м² в/в капельно в 1–5-й дни,
цисплатин 20 мг/м² в/в капельно в 1–5-й дни каждый 21 день.

Ифосфамид – алкилирующий цитостатик из группы хлорэтиламинов, обладает выраженной противоопухолевой активностью при лечении ГО, используется в сочетании с цисплатином с 1980 г. Применение комбинированной химиотерапии VeIP или VIP в качестве первой линии лечения рецидивов ГО позволяет достичь полного регресса у 25–45% больных [7]. В табл. 1 представлены результаты исследований комбинаций на основе ифосфамида.

Таблица 1

Результаты исследований эффективности режимов химиотерапии с ифосфамидом при рецидивах или резистентных формах ГО

Автор	Режим	n	Эффективность (полный регресс, %)
Harstrick J. et al., 1991 [15]	VIP	30	33
Loehrer P. et al., 1998 [21]	VeIP	124	45
McCaffrey J. et al., 1997 [22]	VeIP	56	36
Rosti G. et al., 2002 [31]	VIP x 4	128	56
Rosti G. et al., 2002 [31]	VIP x 3	135	56

Таблица 2

Эффективность химиотерапии с паклитакселом при рецидивах ГО

Автор	Режим	n	Эффективность (полный регресс, %)
Motzer R. et al., 2000 [25]	TIP	23	77
Donadio A. et al., 2003 [8]	TIP	46	78

Так, J.A. McCaffrey и соавт. (1997 г.) провели исследование у 56 больных по оценке эффективности режимов VeIP и VIP как первой линии при рецидиве ГО. Полный регресс отмечен у 36% больных, длительная безрецидивная выживаемость – у 23% (табл.1). При этом в подгруппе с хорошим прогнозом (гонадная локализация первичной опухоли, полный регресс после ИХТ) длительная безрецидивная выживаемость составила 41%, а в подгруппе с плохим прогнозом (внегонадная локализация первичной опухоли, отсутствие полного регресса после ИХТ) – только 15% [22].

S. Loehrer и соавт. (1998 г.) включили в исследование 135 больных с рецидивом ГО (семиномой и несеминомой), которым проведено 4 цикла химиотерапии по схеме VeIP. Полный регресс достигнут у половины больных (49,6%), отсутствие рецидива опухоли в 23,7% случаев при медиане наблюдения более 60 мес. Лучшие результаты отмечались при семиноме [21].

Ретроспективный анализ лечения 24 пациентов с рецидивом семиномы, проведенный K. Miller и соавт. (1997), показал высокую эффективность PXT. После проведенных 4 циклов химиотерапии по схеме VeIP полный регресс опухоли достигнут у 83% больных, 54% из которых характеризуются длительной выживаемостью при медиане периода наблюдения более 7 лет [24].

J. Vuku и соавт. (2002) опубликовали результаты лечения 27 больных метастатической формой семиномы и прогрессированием после платиносодержащих режимов: 15 пациентам проведена химиотерапия по схеме VeIP (первая группа), 12 – подвергались ВДХТ (вторая группа). Полный регресс опухоли отмечен у 9 из 15 больных в первой группе и у 6 из 12 – во второй. Объективный ответ составил 56%. У 13 больных (48%) сохраняется ремиссия заболевания при медиане периода наблюдения 72 мес. Оперативное удаление резидуальных масс после PXT произведено у 8 пациентов. Морфологическое исследование в 6 случаях показало наличие некроза и фиброза; у двух других пациентов в удаленных образованиях обна-

ружена жизнеспособная опухоль с последующим рецидивом заболевания и летальным исходом. Таким образом, около 50% больных с распространенной формой семиномы курабельны благодаря PXT [36].

Несмотря на достаточно высокую частоту объективных ответов при использовании режимов химиотерапии VeIP или VIP, примерно у 75 % больных продолжительность лечебного эффекта короткая. Поэтому очевидна необходимость поиска более эффективных режимов с использованием новых цитостатиков: паклитаксела, гемцитабина, оксалиплатина, иринотекана.

Паклитаксел – представитель таксанов, механизм действия которого наряду с цисплатином и ифосфамидом направлен на повреждение ДНК опухолевой клетки; используется при резистентных формах ГО. Эффективность паклитаксела в монорежиме при цисплатин-резистентных формах ГО составляет 11–30% [10]. Применение паклитаксела в комбинации с ифосфамидом, циклофосфаном (TIP) повышает эффективность до 78% (табл.2). Дозолимитирующей токсичностью являются гематологическая и нейротоксичность.

Представляет интерес исследование, представленное J. Veuer и соавт. (1998 г.): 80 больным с рецидивом ГО проведено 3 цикла химиотерапии по схеме TIP (паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день, ифосфамид 1,2 мг/м² в 1–5-й дни, цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й дни каждый 21 день) [3]. В последующем пациенты с регрессом опухоли подвергались ВДХТ с трансплантацией стволовых клеток периферической крови, включающей карбоплатин 500 мг/м² x 3, этопозид 600 мг/м² x 4, тиотэпа 150–250 мг/м² x 3 (режим SET). Эффективность режима TIP составила 69%, TIP + SET – 66%, длительный безрецидивный период – 25%. Таким образом, применение ВДХТ после трех циклов химиотерапии по схеме TIP не привело к увеличению эффективности.

По мнению EORTC, необходимо проведение рандомизированных исследований эффективности комбинации стандартного режима химиотерапии BEP с паклитаксе-

Таблица 3

Эффективность гемцитабина в монорежиме при рецидиве ГО

Автор	n	Режим	Эффективность
Bokemeyer C. et al., 1999[5]	31	1000 мг/м ² в 1,8,15-й день каждые 28 дней	19% – 6 PR
Einhorn L. et al., 1999[9]	20	1250 мг/м ² в 1,8,15-й день каждые 28 дней	15% – 1 CR, 2 PR

Примечание. CR – полный регресс; PR – частичный регресс опухоли.

Таблица 4

Эффективность комбинированной химиотерапии при рецидиве ГО

Автор	n	Режим	Эффективность
Hinton S. et al., 2002 [16]	28	Gem-Pac	21,4% – 3CR, 3PR
Pizzocaro G. et al., 2001 [29]	20	Gem-Pac-CDDP	50% – 5CR, 5PR
Miki T. et al., 2002 [23]	18	CDDP-CPT 11	50% – 5CR, 5PR
Kollmannsberger C. et al., 2004 [17]	35	Gem-Oxl	46% – 3CR, 13PR
Pectasides D. et al., 2004 [27]	28	Gem-Oxl	32% – 4CR, 5PR
Pectasides D. et al., 2004 [28]	18	Oxl-CPT 11	40% – 4CR, 3PR

Примечание. Gem – гемцитабин, Pac – паклитаксел, CDDP – цисплатин, CPT 11 – иринотекан, Oxl – оксалиплатин, CR – полный регресс, PR – частичный регресс.

лом как первой линии у больных с промежуточным прогнозом ГО.

Гемцитабин – антиметаболит, обладающий высоким синергизмом с цисплатином. Клинические испытания II фазы продемонстрировали эффективность гемцитабина в монорежиме при лечении больных с рецидивом ГО, получавших ранее не менее двух линий химиотерапии (табл.3) [10].

Основным видом токсичности отмечена гематологическая токсичность: тромбоцитопения III–IV степени в 22% при дозе гемцитабина 1000 мг/м² и 30% при дозе 1250 мг/м²; нейтропения III–IV степени в 10% и 13% соответственно. Высокая эффективность при прогрессировании ГО опухоли достигнута при использовании гемцитабина в комбинации с паклитакселом. В исследовании, проведенном S. Hinton и соавт. (2002 г.), объективный ответ достигнут у 21,4% рефрактерных больных, полный регресс у 10% (табл.4). Режим химиотерапии включал: гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й день, паклитаксел 110 мг/м² в 1-й день каждые 28 дней. Максимально проведено 6 циклов химиотерапии. Дозолимитирующей токсичностью были нейтропения III–IV степени (56%) и тромбоцитопения III–IV степени (33%) [16].

В исследовании итальянских ученых G.Pizzocaro, N.Nicolai, R.Salvioni, L.Gianni (2001 г.) применена трехкомпонентная химиотерапия: гемцитабин 800 мг/м² в 1,8-й день, паклитаксел 80 мг/м² в 1-й день, цисплатин 50 мг/м² в 1-й день каждые 21 день как третья линия лечения рецидива ГО. Максимально проведено 4 цикла химиотерапии. Объективный ответ составил 50% с частотой полного регресса 25%. У 4 больных (20%) отмечен полный патоморфологический регресс опухоли с продолжающимся безрецидивным периодом (3+, 10+, 18+, 19+) на момент анализа данных. Гематологическая токсичность III–IV сте-

пени наблюдалась у всех пациентов, у одного – нефротоксичность III степени [29].

Оксалиплатин – производное платины, в исследованиях *in vitro* не обладает перекрестной резистентностью с цисплатином на клеточных линиях несеминомных ГО. Эффективность оксалиплатина в монорежиме при лечении ГО, рефрактерных к стандартной химиотерапии, не превышает 12,5%. Дозолимитирующей токсичностью является миелосупрессия и нейротоксичность [10].

S. Kollmannsberger и соавт. (2004 г.) провели клиническое испытание, в которое включено 35 больных с рецидивом ГО. Все пациенты ранее получали стандартное лечение препаратами платины, 89% из них подвергались ВДХТ. Режим исследуемой химиотерапии включал: гемцитабин 1000 мг/м² в 1,8-й день и оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед. Максимально проведено 6 циклов химиотерапии. Объективный ответ был обнадеживающим и равнялся 46%; при этом полный регресс отмечен у 3 больных, у 2 больных – частичный регресс с негативным уровнем опухолевых маркеров, у 11 – частичный регресс с позитивным уровнем маркеров. Все пациенты с полным регрессом опухоли и один с частичным и негативным уровнем маркеров не имели прогрессии заболевания, безрецидивный период составлял: 16+, 12+, 4+, 2+ мес. Миелосупрессия наблюдалась у 54% больных [17].

Подобные результаты опубликованы D. Pectasides и соавт. (2004 г.) на основании лечения 28 больных с рецидивом ГО. Режим химиотерапии был аналогичным: гемцитабин + оксалиплатин, максимальное количество циклов – 6. Все больные были рефрактерны к цисплатину, 14% из них прогрессировали после ВДХТ. Объективный ответ отмечен у 9 (32%) больных, включая 4 полных регресса и 5 – частичных. У одного из больных с полным регрессом опухоли через 7 мес диагностировано метастазирование в

легкие; после резекции метастазов не отмечено рецидива заболевания в течение 11 мес. Отсутствие рецидива ГО отмечено у 14% больных при максимальном периоде наблюдения более 28 мес. Миелосупрессия III–IV степени отмечалась у 62% и 41% больных соответственно. Нейротоксичность III степени наблюдалась у 3 пациентов (10%) и явилась причиной прекращения химиотерапии [27].

Иринотекан – ингибитор топоизомеразы I, в предклинических исследованиях продемонстрировал дозозависимую противоопухолевую активность как в монорежиме, так и в комбинации с цисплатином при ГО. Однако исследование II фазы, проведенное С. Kollmannsberger и соавт. (2002 г.), с включением 15 больных с рецидивом ГО, рефрактерных к цисплатину, не доказало эффективности иринотекана в монорежиме [19]. Комбинация иринотекана с цисплатином, основанная на синергизме действия цитостатиков, оказалась более обнадеживающей. Т. Miki и соавт. (2002 г.) показали высокую эффективность комбинированной химиотерапии: иринотекан 100–150 мг/м² в 1, 15-й день и цисплатин 100 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед. Объективный ответ составил 50%. Дозолимитирующая токсичность – диарея III–IV степени – отмечена у 28% больных [23].

D. Pectasides и соавт. (2004 г.) проведено лечение 18 больным по поводу рецидива ГО с использованием иринотекана в дозе 80 мг/м² в 1, 8, 15-й день и оксалиплатина по 85 мг/м² в 1, 15-й день каждые 28 дней. Максимальное количество циклов – 6. В целях профилактики гематологической токсичности вводился колониестимулирующий фактор. Объективный ответ составил 40%, полный регресс отмечен у 4 больных. Максимальная длительность безрецидивного периода 19+ мес. Диарея III–IV степени наблюдалась у 22% больных, периферическая нейропатия – у 11% [28].

J. Shamash и соавт. (2005 г.) опубликовали результаты комбинированной химиотерапии: иринотекан + паклитаксел + оксалиплатин у 21 пациента с рецидивом ГО. Объективный ответ составил 80%: полный регресс 20%, частичный регресс – 60%. Отмечена следующая токсичность III–IV степени: нейтропения – 43%, тромбоцитопения – 15%, инфекция – 18%, диарея – 8% [33].

Другие противоопухолевые препараты

Широкий спектр цитостатиков, таких как эпирубицин, митоксантрон, винорельбин, топотекан, эффективных при других солидных опухолях, проявили отсутствие активности при лечении ГО [10]. Темозоломид – новый алкилирующий препарат – продемонстрировал эффективность при опухолях яичка *in vitro*. V. Kondagunta и соавт. (2004 г.) опубликовали результаты исследования II фазы эффективности темозоломида с включением 14 больных ГО, рефрактерных к препаратам платины. Темозоломид принимался внутрь по 150 мг/м² с 1-го по 5-й дни 28-дневного цикла. Ни у одного из 14 больных не отмечен объективный ответ. Авторами сделан вывод об отсутствии эффективности темозоломида при лечении больных ГО, рефрактерных к препаратам платины [20].

В связи с наличием резистентных к химиотерапии форм ГО объясним поиск новых противоопухолевых препаратов с принципиально иным механизмом действия. Недавно установлено, что примерно у 20% больных с рецидивом ГО отмечается повышенная экспрессия эпидермального фактора роста HER-2/neu [35]. По мнению С. Kollmannsberger и соавт., применение моноклонального антитела трастузумаба индуцирует ремиссию у больных с повышенной экспрессией HER-2/neu, рефрактерных к цисплатине [18]. Эти данные могут положить начало системному изучению трастузумаба и других таргетных препаратов в лечении рецидивов ГО.

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ)

Высокая чувствительность ГО к цитостатикам, наличие дозозависимого эффекта, редкое метастазирование в костный мозг, молодой возраст больных, стремление достичь лучших результатов определяют возможность использования ВДХТ с трансплантацией стволовых клеток периферической крови у больных с рецидивом или прогрессированием заболевания после ИХТ. ВДХТ может быть рассмотрена как компонент лечебной тактики для всех пациентов с рецидивами или прогрессированием ГО. Как правило, используются цитостатики с преимущественной гематологической токсичностью: карбоплатин + этопозид + циклофосфамид или ифосфамид. Дозы

Таблица 5
Высокодозная химиотерапия при рецидивах ГО

n	Автор			
	Motzer R., 1996 [26]	Broun E., 1992 [6]	Siegert W., 1994 [34]	Motzer R., 2000 [25]
	58	40	68	37
Режим	Карбоплатин Этопозид Циклофосфамид	Карбоплатин Этопозид ± Ифосфамид	Карбоплатин Этопозид Ифосфамид	Карбоплатин Этопозид Ифосфамид Паклитаксел
CR (%)	40	30	51	57
DFS (% живых)	21	15	37	48
Медиана периода наблюдения (мес)	28	>24	-	30

Примечание. DFS – безрецидивная выживаемость, CR – полный регресс опухоли.

цитостатиков при ВДХТ увеличены в 3–5 раз по сравнению со стандартной химиотерапией. В последние годы стали применяться таксаны. Проведенные исследования показали, что добавление к карбоплатину и этопозиду ифосфамида или таксола увеличивает эффективность до 57% при длительной безрецидивной выживаемости у 48% больных (табл.5). Однако до сих пор нет доказательств, какой из режимов более эффективен [7].

J. Veuer и соавт. (2002) показали, что безрецидивная выживаемость увеличивается до 40–60% после ВДХТ, проведенной в качестве первой линии лечения рецидива заболевания и только до 15–25% в случае применения ВДХТ как второй или последующей линии. Ретроспективный анализ сравнения ВДХТ и стандартной химиотерапии как первой линии лечения рецидива ГО показал преимущество ВДХТ по результатам 2-летней общей и безрецидивной выживаемости [4]. Однако G. Rosti и соавт. (2002 г.) опубликовали данные о 280 пациентах с рецидивом ГО после ИХТ. В рамках исследования EORTC больные были рандомизированы на две группы: одна группа получала 3 цикла стандартной химиотерапии VeIP или PEI + ВДХТ, вторая – 4 цикла стандартной терапии. Исследование не выявило различий безрецидивной и общей выживаемости [31].

Лечение рецидива ГО после ВДХТ представляет сложную задачу, эффективность последующих линий терапии ниже 20%. P. Porgu и соавт. (2000 г.) проведен анализ рецидивов ГО после ВДХТ у 101 пациента [30]. Медиана времени до прогрессирования составила 10 мес (диапазон от 1 до 17 мес). Противоопухолевая терапия проведена 54 пациентам: 47 получили химиотерапию как единственный метод лечения или в сочетании с операцией (цисплатин, пероральный VP-16), 7 больным произведено только хирургическое лечение. Объективный ответ составил 18,2%. Только у 5 пациентов (4,9%), получивших химиотерапию в сочетании с операцией, наблюдалась длительная безрецидивная выживаемость: 30, 53, 57, 85 и 93 мес.

Таким образом, на основании рандомизированного исследования EORTC проведение ВДХТ больным с рецидивами ГО не показано.

Роль хирургического лечения при рецидиве ГО

Нередко у больных, ранее успешно получивших индукционную химиотерапию первой линии в сочетании или без удаления резидуальной опухоли, отмечается появление опухолевых образований в забрюшинном пространстве или легких без повышения опухолевых маркеров и ЛДГ. В этих случаях, в первую очередь следует думать о синдроме растущей зрелой тератомы. Особенно подозрительна в отношении этого синдрома ситуация, когда ранее прогрессирование опухолевого процесса сопровождалось ростом маркеров. В этом случае уместно или наблюдение больного, или выполнение на первом этапе хирургического вмешательства, если это технически возможно, с последующим морфологическим исследованием. В случае подтверждения диагноза зрелой тератомы дальнейшее лечение не

показано. Зрелая тератома абсолютно резистентна к химиотерапии и ее проведение показано только в случае подтверждения наличия других морфологических вариантов ГО.

Все больные с поздним рецидив ГО (более 2 лет после окончания первой линии химиотерапии) обладают низкой чувствительностью к химиотерапии. Этим больным следует рекомендовать в случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе выполнять хирургическое лечение, даже в случае повышенных маркеров [32]. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующим выполнением операции.

Оперативное лечение при рецидиве ГО применяется также с целью удаления резидуальных масс у пациентов с регрессом опухоли и нормализацией опухолевых маркеров после РХТ (ретроперитонеальная лимфаденэктомия, удаление лимфатических узлов средостения, резекция печени, легких) [2, 32]. Перед операцией больные нуждаются в тщательном обследовании: проведение компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости, оценке функциональной способности легких, мочевыводящей системы, костного мозга. Особое внимание следует обратить на то, что состояние больных с рецидивами ГО, несмотря на молодой возраст, может быть отягощено осложнениями, связанными с проведенной ранее химиотерапией: анемией, фиброзом легочной ткани, обусловленным блеомицином. В целях профилактики послеоперационных осложнений такие пациенты нуждаются в поддерживающей терапии, включающей гемотрансфузии, антибактериальные препараты, бронхолитики и т.д.

В редких случаях оперативное лечение может быть применимо при отсутствии эффективности РХТ, когда технически возможно радикальное удаление рецидивной опухоли и отсутствуют другие эффективные варианты лечения. Чаще всего, кандидатами для такого рода вмешательств являются больные с наличием рецидивной опухоли в одной анатомической зоне и низкими уровнями маркеров, не нормализующимися на фоне проведения РХТ. Следует воздержаться от выполнения оперативного вмешательства у больных с прогрессированием заболевания, сопровождающимся быстрым ростом опухолевых маркеров [10]. По гистологическому строению резецированные массы представляют жизнеспособную опухолевую ткань (50%), зрелую тератому (40%), некроз (10%). Дополнительное проведение химиотерапии в случае резекции жизнеспособной опухолевой ткани при рецидиве ГО не улучшает показатели выживаемости [7].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что успешное лечение рецидива ГО стало возможным благодаря достижениям современной химиотерапии. Оправданно высокая частота положительных результатов наблюдается в высокоспециализированных учреждениях. Недавно Европейское общество диагностики и лечения гермино-

генных опухолей опубликовало основные принципы лечения рецидивов ГО [32]:

- при рецидиве несеминомной ГО показано проведение четырех циклов химиотерапии по схеме: VIP, VeIP или TTP, позволяющих достичь длительной безрецидивной выживаемости в 15–40% случаев в зависимости от индивидуальных факторов риска;
- при неэффективности второй линии химиотерапии возможно использование таких комбинаций, как паклитаксел–гемцитабин, гемцитабин–оксалиплатин, пакли-

таксел–гемцитабин–цисплатин;

- при рецидиве семиномы показано проведение 4 циклов химиотерапии по схеме: VIP, VeIP или TTP с ожидаемой длительной безрецидивной выживаемостью у 50% больных;
- хирургическое лечение применяется на первом этапе для лечения больных с поздним (более 2 лет) рецидивом заболевания и в случае подозрения на синдром растущей зрелой тератомы, а также для удаления резидуальных масс после РХТ.

Литература

1. Тюлядин С. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин // Материалы VI Росс. онкол. конф. 26-28 ноября 2002 г. – М., 2002.
2. Alberts P, Melchior D, Muller S. Surgery in metastatic testicular cancer // J. Europ. Urology – 2003. – Vol. 44. – P. 233-243.
3. Beyer J, Bokemeyer C, Rick O. et al. Salvage treatment in germ cell tumors using taxol, ifosfamide, cisplatin (TIP) followed by high-dose carboplatin, etoposide and thiotepa (HDCE): first results // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.17.- P.322.
4. Beyer J, Stenning S, Gerl A. et al. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-semi-nomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis // Ann. Oncol. – 2002. – Vol.13. – P.599-605.
5. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P. et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17. – P.512-516.
6. Broun E, Nichols C, Kneebone P. et al. Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumortreated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue // Ann. Intern. Med. – 1992. – P.117-124.
7. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer of the Testis // Principles and Practice of Oncology. 7th Edition, Charter 31 on CD-rom. – 2005.
8. Donadio A, Sheinfeld J, Bacik J. et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP): an effective second-line for patients with related testicular germ cell tumors // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.22. – P.383 (abstr.).
9. Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17. – P.509-511.
10. Farmakis D, Pestasides M, Pestasides D. Recent Advances in Conventional-Dose Salvage Chemotherapy in patients with Cisplatin-Resistant or Refractory Testicular Germ Cell Tumors // J. Europ. Urology. – 2005. – Vol. 48. – P. 400-407.
11. Flechon A, Culine S, Theodore C, Droz J.-P. Pattern of Relapse after First Line treatment of Advanced Stage Germ-Cell Tumors // J. Europ. Urology. – 2005. – Vol. 48. – P.957-964.
12. Flechon A, Tavernier E, Meeus P. et al. Study of the conformity of post- chemotherapy reproperitoneal lymph-node dissection (RPLND) to standard recommendations in patients with testicular (T) and primary reproperitoneal (PR) non-seminomatous germ-cell tumor (NDGCT): Impact on outcome // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.4584.
13. Fossa S, Bokemeyer C, Gerl A. et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors // Cancer. – 1999. – Vol.85(4). – P.988-997.
14. Fossa S, Stenning S, Gerl A. et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant nonseminomatous germ cell tumors // Brit. J. Cancer. – 1999. – Vol. 80. – P. 1392-1399.
15. Harstrick A, Schmoll H, Wilke H. et al. Cisplatin, etoposide, and ifosfamide salvage therapy for refractory germ cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol.9. – P.1549.
16. Hinton S, Catalano P, Einhorn L. et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.1859-1863.
17. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.108-114.
18. Kollmannsberger C, Pressler H, Mayer F. et al. Cisplatin-refractory, HER-2/neu-expressing germ cell cancer: induction of remission by the monoclonal antibody Trastuzumab // Ann. Oncol. – 1999. – Vol. 10. – P.1393-1394.
19. Kollmannsberger C, Rick O, Klapproth H. et al. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group // Brit. J. Cancer. – 2002. – Vol.87. – P.729-732.
20. Kondagunta V, Bacik J, Schwartz L. et al. Phase II trial of temozolomide in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors // Invest. New Drugs. – 2004. – Vol.22. – P.177-179.
21. Loehrer S, Gonin R, Nichols C. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16. – P.2500-2504.

22. McCaffrey JA, Mazumbar M, Bajorin D. et al. Ifosfamide- and cisplatin containing chemotherapy as first line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15. – P. 2559-2563.
23. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N. et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors // Cancer. – 2002. – Vol.95. – P.1879-1885.
24. Miller K, Loebner P, Gonin R, Einhorn L. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15. – P.1427-1431.
25. Motzer R, Sheinfeld J, Mazumdar M. et al. Paclitaxel, Ifosfamide and Cisplatin Second-Line Therapy for Patient with Relapsed Testicular Germ Cell Cancer // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P.2413-2418.
26. Motzer R, Mazumdar M, Bosl G. et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 1.
27. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D. et al. Gemcitabine and Oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors. A phase II study // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P.493-497.
28. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D. et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients. A phase II study // Europ. Urol. – 2004. – Vol.46. – P.216-221.
29. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R, Gianni L. Paclitaxel, cisplatin, gemcitabine (TPG) third line therapy in metastatic germ cell tumors (GCT) of the testis // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.20. – P.194.
30. Porcu P, Bhatia S, Sharma M, Einhorn L. Results of treatment after relapse from high-dose chemotherapy in germ cell tumors // Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18(6). – P. 1181-1186.
31. Rosti G, Pico J, Wandt H. et al. High-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors; first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT-94 study // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.21. – P.716.
32. Schmoll H, Souchon R, Krege S. et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) // Ann. Oncol. – 2004. – Vol.15. – P.1377-1399.
33. Shamasb J, Powles T, Mutsangwa K. et al. A phase II study of irinotecan, paclitaxel and oxaliplatin (IPO) in patients with multiple relapsed germ cell tumors (GCT) // ASCO. – 2005. – Poster 4527.
34. Siegett W, Beyer J, Strohscheer I. et al. High-dose treatment with carboplattn, etoposide, and ifosfamide followed autoiogenous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12. – P.1223.
35. Soule S, Baldridge L, Kirkpatrick K. et al. HER-2/neu expression germ cell tumors // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol.55. – P. 656-658.
36. Vuky J, Tickoo S, Sheinfeld J. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.297-301.

Поступила в редакцию 28.02.2006 г.