

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-034>

Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) в индукционном лечении при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным снижением концентрации онкомаркеров: финальные результаты

Э.Р. Израелян¹, А.А. Трякин¹, А.А. Румянцев¹, М.Ю. Федянин^{1,2,3}, П.В. Кононец¹, С.С. Герасимов¹, В.Б. Матвеев¹, М.И. Волкова^{4,5}, А.В. Климов¹, А.И. Семенова⁶, А.А. Пайчадзе⁷, А.С. Царева¹, Г.С. Юнаев¹, С.А. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁴ Онкологический центр № 1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁷ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Контакты: Эдгар Рудикович Израелян e.israelyan@yandex.ru

Введение: Пациенты с герминогенными опухолями (ГО) и неблагоприятным прогнозом демонстрируют неудовлетворительные онкологические результаты, однолетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет около 50%. Мы предположили, что смена режима химиотерапии (ХТ) на TIP (паклитаксел, ифосфамид (месна), цисплатин) в случае замедленной скорости снижения онкомаркеров после 1 курса ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) сможет улучшить результаты лечения в данной подгруппе пациентов.

Материалы и методы: В многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование II фазы включены пациенты с несеминомными ГО и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG. Всем пациентам проведен 1 курс ХТ в режиме ВЕР. Пациентам с замедленным снижением концентрации опухолевых маркеров далее проведено 4 курса ХТ в режиме TIP (паклитаксел 120 мг/м² в день 1, 2 + ифосфамид 1500 мг/м² в дни 2–5 (+ месна) + цисплатин 25 мг/м² в дни 2–5 + Г-КСФ). При наличии остаточной опухоли размером более 1 см и технической возможности ее удаления выполнялось хирургическое лечение. Первичной конечной точкой явилась 1-летняя ВБП.

Результаты исследования: С 2017 по 2023 годы в исследование включено 34 пациента. Набор в исследование досрочно прекращен в связи с крайне низкой вероятностью достижения первичной конечной точки. Однолетняя ВБП и общая выживаемость составили 57,1% и 74,4% соответственно. Благоприятная частота ответов, расцениваемая как полный ответ и маркер-негативный неполный ответ, отмечена у 55,7% пациентов. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 21 пациента, у 8 (37%) из них первым сайтом прогрессирования явилась центральная нервная система. Хирургическое лечение выполнено 16 пациентам, жизнеспособная злокачественная резидуальная опухоль обнаружена у 4 больных. Проведение первого курса в «стабилизационном» режиме пациентам «сверхвысокого риска» не оказало влияния ни на ВБП ($p=0,28$), ни на ОВ ($p=0,434$). Профиль токсичности режима TIP оказался приемлемым.

Выводы: Смена режима ВЕР на TIP для пациентов с несеминомными ГО и замедленным снижением скорости опухолевых маркеров не продемонстрировало своей эффективности. Необходимо изучение иных лекарственных подходов с целью улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, неблагоприятный прогноз, снижение скорости опухолевых маркеров, стабилизационный курс, паклитаксел, ифосфамид, цисплатин, блеомицин, этопозид

Для цитирования: Израелян Э.Р., Трякин А.А., Румянцев А.А. и соавт. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) в индукционном лечении при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного прогноза с замедленным сни-

жением концентрации онкомаркеров: финальные результаты. Злокачественные опухоли 2025;15(1):7–16. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-034>

TIP regimen (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) in nonseminomatous germ cell tumors with poor-prognosis and unfavorable decline of serum tumor markers: final results

E. R. Israelyan¹, A. A. Tryakin¹, A. A. Romyantsev¹, M. Yu. Fedyanin^{1,2,3}, P. V. Kononets¹, S. S. Gerasimov¹, V. B. Matveev¹, M. I. Volkova^{4,5}, A. V. Klimov¹, A. I. Semenova⁶, A. A. Paichadze⁷, A. S. Tsareva¹, G. S. Yunaev¹, S. A. Tjulandin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

³ National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia

⁴ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

⁶ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁷ National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Edgar Rudikovich Israelyan e.israelyan@yandex.ru

Background: Patients with germ cell tumors (GCTs) and poor-prognosis demonstrate unsatisfactory oncological outcomes, with a one-year progression-free survival (PFS) rate of approximately 50 %. We hypothesized that switching the chemotherapy regimen to TIP (paclitaxel, ifosfamide (mesna), cisplatin) in cases of unfavorable decline of serum tumor markers (STMs) after the first cycle of BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) could improve treatment outcomes in this subgroup of patients.

Materials and methods: A multicenter, prospective, non-randomized phase II study included patients with nonseminomatous GCTs and poor-prognosis according to IGCCCG. All patients received the first cycle of chemotherapy in BEP regimen. Patients with an unfavorable decline of STMs subsequently received 4 cycles of TIP regimen (paclitaxel 120 mg/m² on days 1 and 2 + ifosfamide 1500 mg/m² on days 2–5 (+ mesna) + cisplatin 25 mg/m² on days 2–5 + G-CSF). In the presence of residual tumors larger than 1 cm and the technical feasibility of removal, surgical treatment was performed. The primary endpoint was one-year PFS.

Results: From 2017 to 2023, 34 patients were included in the study. Enrollment was prematurely closed due to an extremely low likelihood of achieving the primary endpoint. One-year PFS and overall survival (OS) were 57.1 % and 74.4 %, respectively. The favorable response rate (complete response + partial response with normalization STM) was observed in 55.8 % of patients. Disease progression was observed in 21 patients, with the central nervous system being the first site of progression in 8 (37 %) of them. Surgical treatment was performed in 16 patients, with viable tumor obtained in 4 patients. Conducting the first cycle in a “stabilization» mode for ultra-high-risk patients did not affect PFS ($p = 0.28$) or OS ($p = 0.434$). The toxicity profile of the TIP regimen was acceptable.

Conclusion: Switching from BEP to TIP for patients with nonseminomatous GCTs and an unfavorable decline of STMs did not demonstrate efficacy. Further exploration of alternative therapeutic approaches is needed to improve treatment outcomes.

Keywords: germ cell tumors, poor-prognosis, unfavorable decline of serum tumor markers, paclitaxel, ifosfamide, cisplatin, bleomycin, etoposide.

For citation: Israelyan E.R., Tryakin A.A., Romyantsev A.A., et al. TIP regimen (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) in nonseminomatous germ cell tumors with poor-prognosis and unfavorable decline of serum tumor markers: final results. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(1):7–16 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-034>

ВВЕДЕНИЕ

Герминогенные опухоли (ГО) являются курабельными даже при метастатическом процессе ввиду высокой чувствительности к цисплатин-содержащей химиотерапии

(ХТ) [1]. ВЕР — стандарт первоначального лечения диссеминированных ГО [2]. Использование современных режимов ХТ позволяет достичь показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) на уровне 90 % и 78 % для пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозами

по классификации IGCCG, однако при плохом прогнозе неблагоприятные исходы отмечаются примерно у 50% больных [3]. Именно пациенты с плохим прогнозом нуждаются в разработке более эффективных методов лечения, но на данный момент все попытки оказались безуспешными [4–11].

В многофакторном анализе крупного ретроспективного исследования [12] продемонстрировано, что группу пациентов с плохим прогнозом можно разделить в зависимости от биологической чувствительности к химиотерапии, косвенно оцениваемой по темпам снижения концентрации опухолевых маркеров на фоне ХТ. Замедленное снижение скорости опухолевых маркеров демонстрирует прогностическую значимость как для ВБП, так и общей выживаемости (ОВ) пациентов с неблагоприятным прогнозом.

В исследовании III фазы GETUG-13 [13] дозоинтенсивный многокомпонентный режим ХТ (2 курса паклитаксел-ВЕР, оксалиплатин + 2 курса цисплатин, ифосфамид (+ месна), блеомицин) позволил достоверно улучшить 3-летнюю ВБП в сравнении с ВЕР в этой подгруппе пациентов, хотя значимых различий в ОВ не получено. Экспериментальный подход оказался более токсичным и маловоспроизводимым в клинической практике, что не позволило ему стать новым стандартом лечения.

Режим T1P (паклитаксел, ифосфамид (+ месна), цисплатин) — предпочтительная опция второй линии терапии диссеминированных ГО и демонстрирует сопоставимую с ВЕР эффективность в первоначальном лечении пациентов при удовлетворительном профиле безопасности [14]. Мы предположили, что ранний переход на T1P при замедленном снижении концентрации опухолевых маркеров может позволить повысить эффективность ХТ у пациентов неблагоприятной прогностической группы и с замедленным снижением АФП и/или бета-ХГЧ после 1 курса ХТ в режим ВЕР. Для проверки этой гипотезы нами проведено исследование II фазы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное проспективное многоцентровое исследование II фазы включены пациенты возрастом старше 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом несеминомной ГО (при тяжелом состоянии больного, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, диагноз мог основываться на типичной клинической картине и высоком уровне АФП и/или ХГЧ; пациенты, у которых в гистологическом заключении фигурировал диагноз «семинома», но наблюдался повышенный уровень АФП, также относились к несеминомным ГО), удовлетворяющие критериям неблагоприятного прогноза по IGCCG (уровень бета-ХГЧ ≥ 50000 мМЕ/мл и/или АФП ≥ 10000 нг/мл и/или лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 10 ВГН, и/или наличие висцеральных нелегочных метастазов), любым статусом по шкале ECOG, удовлетворительными показателями гемограммы (число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбо-

циты $\geq 100 \times 10^9$ /л), функциями почек (уровень креатинина не более 1,5 ВГН либо расчетный клиренс креатинина (Cockcroft–Gault) ≥ 40 мл/мин) и печени (уровень билирубина до 2 ВГН), уровень АЛТ и АСТ до 5 ВГН). Исследование одобрено локальным этическим комитетом в каждой медицинской организации, принявшей участие в исследовании. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение лечения до начала терапии.

СКРИНИНГ

Процедуры скрининга включали: сбор анамнеза, осмотр, проведение электрокардиографии, общий анализ крови, определение уровня АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ, биохимический анализ крови, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии показаний (неврологическая симптоматика, уровень бета-ХГЧ свыше 5000 мМЕ/мл и/или множественные метастазы в легких).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем больным проводился один курс ХТ по программе ВЕР (блеомицин 30 мг в/в в дни 1, 3, 5, этопозид 100 мг/м² в дни 1–5, цисплатин 20 мг/м² в дни 1–5). Пациентам «сверхвысокого риска» (с уровнем опухолевых маркеров АФП ≥ 100000 нг/мл и/или бета-ХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл, и/или тяжелым соматическим статусом на момент начала терапии) допускалось проведение «стабилизационного» курса ХТ по схеме EP с последующей эскалацией доз до режима ВЕР (рис. 1). На основании определения уровней опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) к 18–21 дню рассчитывалась кинетика их снижения согласно формуле, опубликованной ранее [13]. В случае удовлетворительного снижения концентрации опухолевых маркеров пациенты получали еще 3 курса ХТ по программе ВЕР каждые 3 недели и не включались в исследование. Пациентам с замедленной кинетикой проводилось 4 курса терапии по схеме T1P (паклитаксел 120 мг/м² в дни 1, 2 + ифосфамид 1500 мг/м² в дни 2–5, месна 1500 мг/м² в дни 2–5, цисплатин 25 мг/м² в дни 2–5 + филграстим 5 мг/кг в дни 6–15 п/к) каждые 3 недели. Перед каждым курсом определялись показатели гемограммы, биохимического анализа крови, уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ, оценивалась токсичность предыдущего курса терапии. С целью контроля гематологической токсичности еженедельно контролировался общий анализ крови.

После завершения всего запланированного объема ХТ оценка эффективности лечения включала в себя КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием, МРТ головного мозга по показаниям, определение уровней опухолевых маркеров. При полном ответе пациенты переходили под динамическое

наблюдение. При сохранении потенциально резектабельных резидуальных опухолевых очагов более 1 см выполнялось хирургическое вмешательство с целью их удаления. При наличии некроза в удаленных резидуальных массах по данным гистологического исследования, пациент переходил под наблюдение. Пациенты с жизнеопасной злокачественной опухолью получали еще 2 курса ХТ по схеме T1P.

После завершения терапии пациенты находились под наблюдением. Анализ проводился на основе данных всех включенных пациентов. Первичная оценка эффективности производилась, когда у 80% больных период наблюдения после завершения химиотерапии превысил один год. Процедуры наблюдения проводились в соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO [15].

День 1 — этопозид 100 мг/м²
 День 2 — цисплатин 20 мг/м²
 День 3 — этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м²
 День 4–7 — Г-КСФ профилактика
 День 9 — блеомицин 30 мг + этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м²
 День 10 — этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м²
 День 11 — блеомицин 30 мг + этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м²
 День 13 — блеомицин 30 мг
 День 14 — старт Г-КСФ профилактики до нормализации АЧН.

Примечание: указанный вариант является примерным, решение о проведении каждого дня принималось индивидуально на основании соматического статуса пациента и осложнений опухолевого процесса

Рисунок 1. Режим ВЕР в «стабилизационном» варианте

Figure 1. The BEP regimen in the “stabilization” version

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Первичной конечной точкой являлась однолетняя ВБП — время от момента включения в исследование до прогрессирования либо смерти от любой причины в течение одного года.

Вторичные конечные точки:

- ОВ — время от момента включения в исследование до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения.
- Полный ответ — нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), отсутствие радиологических проявлений болезни размерами 1 см и более или полностью резецированные опухолевые массы.

- Маркер-негативный неполный ответ — нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), остаточная резидуальная опухоль 1 см и более, которая не была полностью хирургически удалена.
- Маркер-позитивный неполный ответ — опухолевые маркеры (АФП или ХГЧ) снизились, но остаются все еще повышенными после завершения всех курсов терапии; если в течение последующего 1 месяца после первичной оценки эффекта (14–30 дней после завершения химиотерапии) наблюдается нормализация опухолевых маркеров самостоятельно или после резекции резидуальной опухоли, то данный ответ классифицируется как полный или маркер-негативный неполный (продолжительность полного и неполного ответов должна быть не менее 1 месяца).
- Прогрессирование заболевания — рост уровня опухолевых маркеров (АФП или ХГЧ) на протяжении двух последовательных измерений с интервалом в 2 недели; рост или появление новых опухолевых очагов, за исключением случаев растущей зрелой тератомы; нерадикальное удаление резидуальной опухоли, содержащей жизнеопасную злокачественную опухоль.
- Влияние «стабилизационного» первого курса ХТ в режиме ВЕР на ОВ.
- Безопасность согласно шкале CTCAE v4.0 — в виде доли пациентов, у которых развились нежелательные явления 3–4 степени.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Нулевая и альтернативная гипотезы основаны на данных рандомизированного исследования GETUG-13. Согласно результатам исследования, 1-летняя ВБП в группе больных, получивших стандартный режим, составила 55%. Следовательно, нулевая гипотеза (H0) равняется 1-летней ВБП 55%. Альтернативная гипотеза (H1) — 1-летняя ВБП составляет 75%. При ошибке первого рода (двусторонняя α) = 0,05 и ошибке второго рода (β) = 0,2 (мощность 0,8), ожидаемой потери данных 10% в исследование должно быть включено 45 пациентов. Однако была предусмотрена возможность преждевременного закрытия набора в исследование при выявлении признаков нецелесообразности данного подхода (в случае низкой вероятности достижения первичной конечной точки).

Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера и сравнивалась по лог-ранк тесту. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 × 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения количественных признаков применен Манн–Уитни тест. Во всех случаях использован 95% доверительный интервал и двусторонний P. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2017 по 2023 годы в исследование включено 34 пациента с замедленной кинетикой опухолевых маркеров, медиана возраста составила 28 лет (диапазон 18–46). У 22 (65%) пациентов первичная опухоль локализовалась в яичке, в средостении — у 18%. Орхфуникулектomia на первом этапе выполнена 17 больным (50%). У 19 (56%) пациентов на момент начала лечения выявлены внелегочные висцеральные метастазы, у 12 (35%) — признаки «сверхвысокого риска». Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Двенадцати (35,2%) пациентам 1 курс ВЕР проведен в «стабилизационном» режиме в связи с крайне высокой концентрацией опухолевых маркеров и/или тяжелым соматическим статусом.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Показатель	N (%)
Количество пациентов	34 (100%)
Патоморфологический вариант	
Несеминоая ГО	
— опухоль желточного мешка	4 (11,7%)
— хорионкарцинома	4 (11,7%)
— эмбриональный рак	6 (17,6%)
— опухоль смешанного строения	11 (34%)
Нет патоморфологического подтверждения	8 (24%)
Семинома + повышенный АФП	1 (3%)
Локализация первичной опухоли	
Яичко	22 (64,8%)
Забрюшинное пространство	6 (17,6%)
Средостение	6 (17,6%)
Метастазы	
Забрюшинные лимфоузлы	26 (76,4%)
Лимфоузлы средостения	7 (20,5%)
Легкие	21 (61,7%)
Печень	12 (35,2%)
Кости	6 (17,6%)
Головной мозг	6 (17,6%)
ECOG PS	
0–1	13 (38,2%)
2	13 (38,2%)
3–4	8 (23,6%)
Уровень онкомаркеров	
бета-ХГЧ > 50000, МЕ/мл	12 (35,2%)
Медиана бета-ХГЧ, МЕ/мл (диапазон)	1419 (0–3019200)
АФП > 10000, нг/мл	12 (35,2%)
Медиана АФП, мМЕ/мл (диапазон)	995 (1–161056)
ЛДГ > 10 ВГН, Ед/л	3 (8,8%)
Медиана ЛДГ, Ед/л (диапазон)	915,5* (180–11351)

Примечание: ECOG PS — шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). Бета-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека. АФП — альфа-фетопропротеин. ЛДГ — лактатдегидрогеназа. ВГН — верхняя граница нормы. IGCCCG — Международная консенсусная группа по изучению герминогенных опухолей (International Germ Cell Cancer Collaborative Group).

* верхняя граница нормы ЛДГ до 450 Ед/л.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

При медиане наблюдения 23,8 месяцев (диапазон, 4,9–80 мес.) 1-летняя ВБП составила 57,1% (рис. 2), 1-летняя ОВ — 74,4% (рис. 3). Медиана ВБП и ОВ составили 24 мес. (95% ДИ, 7,6–47,1 мес.) и 36 мес. (95% ДИ, 18,4–35,9 мес.) соответственно. В связи с невозможностью достижения первичной конечной точки было принято решение о досрочном завершении набора пациентов в данное исследование в октябре 2023 года после обсуждения с независимым надзорным комитетом.

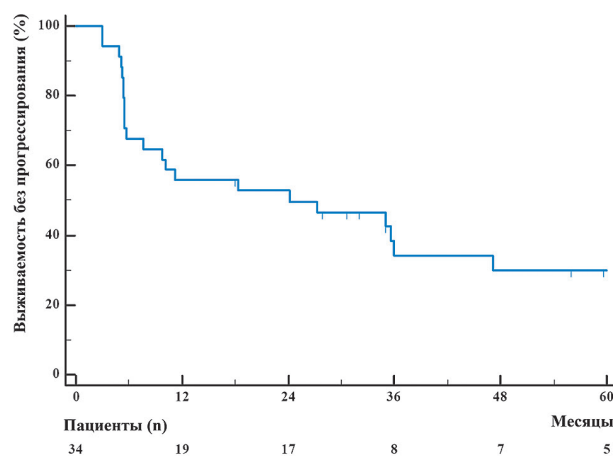


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования

Figure 2. Progression-free survival

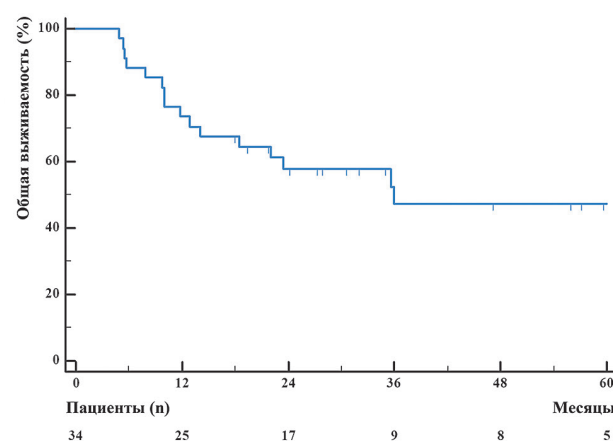


Рисунок 3. Общая выживаемость

Figure 3. Overall survival

Полный ответ (ПО) отмечен у 13 пациентов (38,4%), только после ХТ — у 3 (8,8%) пациентов, у остальных 10 — после последующего хирургического лечения (табл. 2). Шестнадцать (47%) пациентов подвергнуты хирурги-

ческому лечению после завершения 1 линии. Наиболее часто выполнялась ЗЛАЭ (26,4%) и удаление опухоли средостения (14,7%). У 9 (26,4%) пациентов при гистологическом исследовании обнаружен некроз/фиброз, у 6 — тератома, у 4 — злокачественная жизнеспособная ткань (у 1 пациента обнаружена соматическая трансформация тератомы в рабдомиосаркому). Частота благоприятных ответов, рассчитываемая как сумма пациентов с ПО после завершения ХТ или удаления резидуальной опухоли и маркер-негативным неполным ответом, составила 55,8%.

Таблица 2. Непосредственная эффективность лечения

Table 2. Effectiveness of treatment

Показатель	N (%)
Все пациенты	34 (100%)
Эффект после ХТ	
Полный ответ	13 (38,4%)
МННО	6 (17,6%)
МПНО	8 (23,5%)
Прогрессирование	7 (20,5%)
Хирургическое лечение	16 (47%)
ЗЛАЭ	9 (26,4%)
Удаление опухоли средостения	5 (14,7%)
ОФЭ	3 (8,8%)
Резекция печени	1 (3%)
Патоморфологический ответ	
Некроз, фиброз	9 (26,4%)
Тератома	6 (17,6%)
Жизнеспособная опухоль	4 (11,7%)

Примечание: ХТ — химиотерапия. МПНО — маркер-позитивный неполный ответ. МННО — маркер-негативный неполный ответ. ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия.

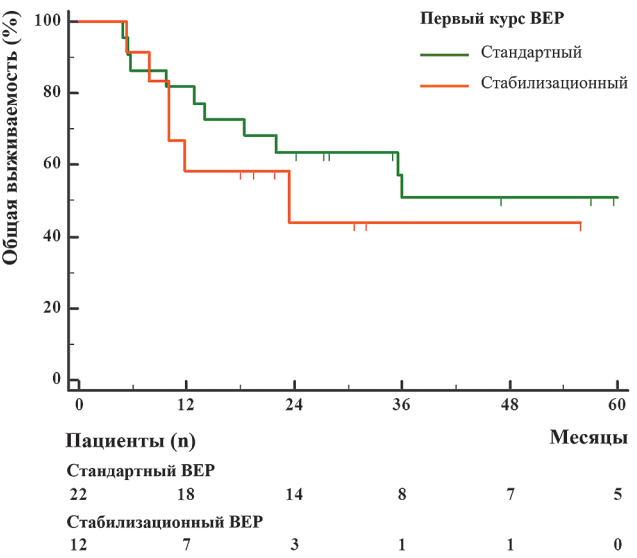


Рисунок 4. Влияние дозового режима 1 курса на общую выживаемость

Figure 4. Effect of the first course dose regimen on overall survival

Проведение 1 курса ВЕР в «стабилизационном» режиме не продемонстрировало негативного влияния на ВБП (ОР 0,60; 95% ДИ, 0,23–1,55; $p = 0,208$) и ОВ (ОР 0,67; 95% ДИ, 0,23–1,99; $p = 0,434$) в сравнении с пациентами, получившими 1 курс в стандартном дозовом режиме (рис. 4).

Прогрессирование заболевания отмечено у 21 (61,7%) пациента, непосредственно сразу после ХТ — у 7 (20,5%). Наиболее часто первым сайтом прогрессирования явилось поражение головного мозга ($n = 8$ (38%)) и висцеральных органов (за исключением легких) ($n = 7$ (33%)). Преимущественно прогрессирование отмечалось в течение первого года после завершения ХТ (у 71% пациентов). Один пациент отнесен к группе низкого риска согласно классификации The International Prognostic Factor Study Group, 3 — к группе промежуточного риска, 9 — к высокому риску и 7 — очень высокому риску.

По поводу прогрессирования заболевания 12 пациентов получили вторую линию терапии: по 3 пациента — ВЕР и Т-ВЕР (паклитаксел + ВЕР), 2 пациента — модифицированный TGO (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) с последующей высокодозной химиотерапией (карбоплатин/этопозид), по 1 пациенту — режимы VIP (цисплатин, этопозид, ифосфамид), GemOX, TGO, TGP (паклитаксел, гемцитабин, цисплатин).

ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ

Медиана числа курсов ХТ составила 5 (диапазон 3–5). Из 34 пациентов 23 (67,6%) получили весь запланированный объем лекарственной терапии (1 ВЕР + 4 ТПР). Десятерым (29,4%) проведено 3 курса в режиме ТПР (последний курс отменен в связи с гематологической токсичностью у 6 пациентов, по причине рецидивирующего инфекционного процесса — у 2 пациентов, прогрессирования заболевания — у 2 больных). Одному больному проведено лишь 2 курса ХТ в режиме ТПР в связи с агрессивным протекавшим синдромом растущей зрелой тератомы в средостении. У одного пациента с первичной локализацией опухоли в средостении после проведения первого курса ТПР развился синдром лизиса опухоли с исходом в острое почечное повреждение, эмпиему плевры, хилоторакс. Тем

Таблица 3. Нежелательные явления 3–4 степени

Table 3. Adverse events grade 3–4

Токсичность 3–4 степени	N (%)
Анемия	15 (44,1%)
Тромбоцитопения	11 (20,3%)
Нейтропения	18 (53%)
Фебрильная нейтропения	15 (44%)
Тошнота	1 (3%)
Синдром лизиса опухоли	2 (3%)
Тромбоз/эмболическое событие	2 (6%)
Инфекционные осложнения	3 (9%)
Кровотечение из органов ЖКТ	1 (3%)

не менее, пациенту удалось провести суммарно 3 курса ХТ в режиме ТІР с последующим полным патоморфологическим ответом после хирургического лечения. Летальных исходов, связанных с проведенным лечением, не было. Нежелательные явления 3–4 степени отмечены у 20 (59%) пациентов, подробнее они представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании ІІ фазы не удалось улучшить 1-летнюю ВБП в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом и замедленным снижением скорости опухолевых маркеров после 1 курса стандартной ХТ путем смены на режим ТІР. После обсуждения промежуточных данных с независимым надзорным комитетом было принято решение о досрочном прекращении набора пациентов в связи с крайне низкой вероятностью достижения первичной конечной точки. Однолетняя ВБП и ОВ составили 57,1% и 74,4% соответственно. У больных наблюдалась преимущественно гематологическая токсичность и, несмотря на использование Г-КСФ профилактики, у 44% пациентов отмечена фебрильная нейтропения. Режим продемонстрировал схожую эффективность с режимом ВЕР.

В GETUG-13 [16], проспективном валидивавшем прогностическую значимость скорости снижения опухолевых маркеров, при медиане наблюдения 7 лет 1-годичная ВБП составила в группе дозоинтенсивного режима и ВЕР — 64% и 55% соответственно. При этом превосходство экспериментального подхода над стандартной терапией кажется сомнительным в отношении ВБП (ОР 0,67; 95% ДИ, 0,45–0,99; $p = 0,0436$), а в ОВ различия оказались не достоверны (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,44–1,14; $p = 0,1494$). Полученные данные 1-летней ВБП для группы ВЕР согласуются с аналогичным показателем в нашем исследовании, что указывает на нецелесообразность смены режима ВЕР на ТІР после 1 курса.

Словацким коллективом авторов также было инициировано исследование ІІ фазы с аналогичным нашей работе планом лечения [17]. В исследование включено 19 пациентов, полный ответ отмечен у 3, что не удовлетворяло критериям продолжения исследования (≥ 6). Частота благоприятных ответов составила 73,7%, 1-летняя ВБП и ОВ — 52,2% и 79,3% соответственно. Безусловно, выбранная первичная конечная точка не может в полной мере коррелировать с эффективностью лечения ввиду массивной распространенности опухоли у большинства больных и невозможностью удалить все резидуальные проявления после ХТ. Тем не менее, 1-летняя ВБП аналогична таковой в ранее упомянутом французском исследовании [16] и данной работе.

Концепция оценки снижения концентрации опухолевых маркеров не нова [18,19]. В двух рандомизированных исследованиях, посвященных роли высокодозной химиотерапии (ВДХТ) при неблагоприятном прогнозе, оценивалась прогностическая значимость кинетики маркеров, но стоит отметить, что использованная формула учитывала значения маркеров после двух первых курсов ХТ. В исследовании R. Motzer с соавторами, сравнившего 4 курса

ВЕР и 2 курса ВЕР + 2 курса ВДХТ (карбоплатин/этопозид/циклофосфамид), продемонстрировано, что однолетняя частота полных ответов не различается между двумя группами, но в случае замедленной кинетики маркеров ВДХТ была лучше, чем ВЕР (61% против 34%, $p = 0,03$) [18]. В работе G. Daugaard с соавторами, посвященной оценке эффективности 1 курса VIP + 3 курса высокодозного VIP и 4 курсов ВЕР, замедленное снижение не оказывало какого-либо влияния ни на бессобытийную выживаемость (БСВ), ни на ОВ. При благоприятном снижении маркеров ифосфамид-содержащий режим ХТ демонстрирует некий выигрыш в отношении 2-летней БСВ, но с пограничной значимостью (71,7% против 42,6%, $p = 0,05$) [19].

Обращает на себя внимание большая частота интракраниального прогрессирования в нашем исследовании, составившая 38%. В поданализе исследования GETUG-13 [20] показано, что из 109 пациентов с прогрессированием заболевания у 21 (19%) первым сайтом рецидива стал головной мозг (ГМ). При этом частота поражения ГМ численно выше в группе дозоинтенсивного подхода, чем в группе ВЕР (29% против 12%). Авторы предположили, что это может быть связано с низкой пенетрантностью в центральную нервную систему препаратов, входящих в дозоинтенсивный режим. Вероятно, более низкая кумулятивная доза этопозиды, полученная пациентами в экспериментальной группе (1500 мг/м² вместо стандартных 2000 мг/м²), могла оказать влияние на частоту интракраниального прогрессирования, учитывая высокую пенетрацию данного лекарственного агента сквозь гематоэнцефалический барьер в отличие от ифосфамида [21].

Двенадцати пациентам потребовалось проведение первого курса ХТ в «стабилизационном» режиме в связи с распространенностью опухолевого процесса и/или «сверхвысокими признаками». В нашей работе модифицированный режим ВЕР не оказал негативного влияния ни на ВБП, ни на ОВ. В работе Трякина А.А. с соавторами [22] проведение дозоредуцированного первого курса ЕР позволило снизить частоту развития жизнеугрожающих осложнений с 76% до 44% ($p = 0,01$), при этом не отмечено влияния на ОВ. В ранее упомянутом словацком исследовании [17] первый курс в «стабилизационном» режиме также не оказал негативного влияния на отдаленные онкологические результаты ($p = 0,49$ для ВБП, $p = 0,20$ для ОВ). В многофакторном анализе исследования TE23 [23], оценивавшем эффективность ВЕР и СВОР/ВЕР в категории пациентов с неблагоприятным прогнозом, продемонстрировано, что «стабилизационный» курс ХТ негативно влияет на ВБП ($p = 0,017$) и ОВ ($p < 0,001$). Сами авторы отмечают, что определение показаний к «стабилизационному» курсу ХТ непосредственно лечащими врачами может играть роль в полученных результатах.

В то же время стоит обратить внимание и на некоторые недостатки нашего исследования: отсутствие рандомизации, гетерогенная популяция пациентов внутри неблагоприятного прогноза, большое число больных «сверхвысокого риска».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смена режима химиотерапии на TIP для пациентов с неблагоприятным прогнозом и с замедленной кинетикой опухолевых маркеров после 1 курса ВЕР оказалась

неэффективной, несмотря на негативное прогностическое значение данного маркера. Необходимо изучение новых режимов терапии для улучшения результатов лечения пациентов с неблагоприятными характеристиками опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mead GM. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clinical Oncol* 1997;15(2):594–603. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>
2. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316(23):1435–1440. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162302>
3. Gillessen S., Sauv   N., Collette L., et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563–1574. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03296>
4. Nichols C.R., Catalano P.J., Crawford E.D., et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1287–1293. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1287>
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;21(5):871–877. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.155>
6. Feldman D.R., Hu J., Srinivas S., et al. Multicenter randomized phase 2 trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) for first-line treatment of patients (pts) with intermediate- or poor-risk germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4508–4508. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4508
7. Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Meisner C., et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3450–3456. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.11.345>
8. Droz J.P., Kramar A., Biron P., et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007;51(3):739–748. <https://doi.org/10.1016/j.EURURO.2006.10.03>
9. Necchi A., Mariani L., Di Nicola M., et al. High-dose sequential chemotherapy (HDS) versus PEB chemotherapy as first-line treatment of patients with poor prognosis germ-cell tumors: mature results of an Italian randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26(1):167–172. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu485>
10. Tryakin A., Fedyanin M., Kanagavel D., et al. Paclitaxel + BEP (T-BEP) regimen as induction chemotherapy in poor prognosis patients with nonseminomatous germ cell tumors: A phase II study. *Urology* 2011;78(3):620–625. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.05.005>
11. Grimsen P.S., Stockler M.R., Chatfield M., et al. Accelerated BEP for metastatic germ cell tumours: A multicenter phase II trial by the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP). *Ann Oncol* 2014;25(1):143–148. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt369>
12. Fizazi K., Culine S., Kramar A., et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3868–3876. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.008>
13. Fizazi K., Pagliaro L., Laplanche A., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1442–1450. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70490-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70490-5)
14. Oldenburg J., Berney D.M., Bokemeyer C., et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(4):362–375. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.002>
15. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Герминогенные опухоли у мужчин. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):267–299. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11>.

- Matveev V.B., Volkova M.I., Gladkov O.A., et al. Germ cell tumors in men. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):267–299 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11>
16. Fizazi K., Le Teuff G., Fléchon A., et al. Personalized chemotherapy on the basis of tumor marker decline in poor-prognosis germ-cell tumors: updated analysis of the GETUG-13 phase III trial. *J Clin Oncol* 2024;42(28):3270–3276. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01960>
 17. Mego M., Rejlekova K., Svetlovska D., et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin in Patients with Poor-prognosis Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors with Unfavorable Serum Tumor Marker Decline After First Cycle of Chemotherapy. The GCT-SK-003 Phase II Trial. *Eur Urol Open Sci* 2021;33:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.EUROS.2021.09.002>
 18. Motzer R.J., Nichols C.J., Margolin K.A., et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(3):247–256. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4528>
 19. Daugaard G., Skoneczna I., Aass N., et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTC SG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011;22(5):1054–1061. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdlq575>
 20. Loriot Y., Pagliaro L., Fléchon A., et al. Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases. *Eur J Cancer* 2017;87:140–146. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.029>
 21. Pitz M.W., Desai A., Grossman S.A., Blakeley J.O. Tissue concentration of systemically administered antineoplastic agents in human brain tumors. *J Neurooncol* 2011;104(3):629–638. <https://doi.org/10.1007/S11060-011-0564-y>
 22. Tryakin A., Fedyanin M., Bulanov A., et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(9):1817–1823. <https://doi.org/10.1007/S00432-018-2695-4>
 23. Cafferty F.H., White J.D., Shamash J., et al. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine and cisplatin/bleomycin, etoposide and cisplatin) and standard bleomycin, etoposide and cisplatin in poor prognosis germ cell tumours: A randomised phase II trial (ISRCTN53643604). *Eur J Cancer* 2020;127:139–149. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.028>

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Р. Израелян: сбор и обработка статистических данных, написание статьи;

А.А. Трякин, А.А. Румянцев, М.Ю. Федянин: статистическая обработка данных, написание статьи, научная редакция текста статьи;

П.В. Кононец, С.С. Герасимов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, А.В. Климов, А.И. Семенова, А.А. Пайчадзе,

А.С. Царева, Г.С. Юнаев, С.А. Тюляндин: сбор и статистическая обработка данных.

ORCID АВТОРОВ

Израелян Эдгар Рудикович

<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Трякин Алексей Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Румянцев Алексей Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Федянин Михаил Юрьевич

<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Кононец Павел Вячеславович

<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

AUTHORS' CONTRIBUTION

E. R. Israelyan: collection and processing of statistical data, writing the article;

A. A. Tryakin, A. A. Rumyantsev, M. Yu. Fedyanin: statistical data processing, writing the article, scientific editing of the article text;

P. V. Kononets, S. S. Gerasimov, V. B. Matveev, M. I. Volkova, A. V. Klimov, A. I. Semenova,

A. A. Paichadze, A. S. Tsareva, G. S. Yunaev, S. A. Tjulandin: collection and processing of statistical data.

ORCID OF AUTHORS

Israelyan Edgar Rudikovich

<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Tryakin Aleksei Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Rumyantsev Aleksey Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Fedyanin Mikhail Yurevich

<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Kononets Pavel Vyacheslavovich

<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

Герасимов Сергей Семенович
<https://orcid.org/0000-0002-0833-6452>
Матвеев Всеволод Борисович
<https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
Волкова Мария Игоревна
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Климов Алексей Вячеславович
<https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
Семенова Анна Игоревна
<https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>
Пайчадзе Анна Александровна
<https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>
Царева Анастасия Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>
Юнаев Григорий Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0002-9562-9113>
Тюляндин Сергей Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках клинической апробации.

Статья поступила в редакцию 01.01.2025,
прошла рецензирование 05.02.2025,
принята в печать 06.02.2025.

Gerasimov Sergei Semenovich
<https://orcid.org/0000-0002-0833-6452>
Matveev Vsevolod Borisovich
<https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
Volkova Maria Igorevna
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Klimov Alexey Vyacheslavovich
<https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
Semenova Anna Igorevna
<https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>
Paichadze Anna Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>
Tsareva Anastasiya Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>
Yunaev Grigory Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-9562-9113>
Tjulandin Sergey Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The study was conducted as part of a clinical trial.