

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-23-29

Лечение больных несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятной прогностической группы с большой распространенностью опухолевого процесса

А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, А.А. Буланов, В.Б. Матвеев, Ю.С. Сергеев, И.А. Файнштейн,
Ш.Р. Кашиа, И.А. Курмуков, Т.И. Захарова, С.А. Тюляндин

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Для корреспонденции: atryakin@mail.ru

Резюме: При удовлетворительных в целом результатах лечения пациентов с распространенными формами несеминомных герминогенных опухолей наиболее проблемной остается подгруппа пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG и в тяжелом общем состоянии, обусловленном массивной распространенностью опухолевого процесса.

Проведение первого курса химиотерапии у данной категории пациентов сопряжено со значительной токсичностью (инфекционные осложнения, панцитопения, распад опухоли, кровотечения, дыхательная недостаточность) и летальностью. Возможным решением проблемы может быть проведение первого «стабилизационного» курса химиотерапии, не обладающего значимой токсичностью, но позволяющего улучшить состояние пациента и начать полноценные курсы химиотерапии сразу после восстановления показателей крови. В качестве такого курса может выступать режим этопозиды и цисплатины с редукцией доз препаратов на 40–60%.

Данный подход позволяет значительно уменьшить токсичность первого курса терапии, не ухудшая показателей выживаемости.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, несеминома, рак яичка, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин

Введение

Особенностью несеминомных герминогенных опухолей (НГО) является их высокая чувствительность к платиносодержащей химиотерапии, которая является обязательной в лечении больных, начиная со II стадии заболевания, и позволяет излечивать большинство (70–80%) диссеминированных больных. Тем не менее оставшиеся 20–30% умирают от прогрессирования опухолевого процесса. Классификация International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), предложенная в 1997 г. и в настоящее время являющаяся общепринятой, выделяет 3 прогностические группы [1]. Группу неблагоприятного прогноза составляют 16% пациентов, однако стандартной химиотерапией (ХТ) удается излечить лишь половину из них.

Лечение пациентов со значительной распространенностью опухолевого процесса, как правило, имеющих крайне высокие уровни опухолевых маркеров, представляет особые трудности на первом курсе ХТ. Высокая чувствительность опухоли к ХТ, особенности хориокарциномы (развитая сосудистая сеть, склонность к некрозам и кровотечениям) может приводить в процессе первого курса терапии к таким грозным осложнениям, как кровотечение, синдром лизиса опухоли, тяжелая дыхательная недостаточность при множественных метастазах в легких. Нередко приходится сталкиваться с ситуациями, когда из-за исходно тяжелого состояния больных и опасения

вышеуказанных осложнений им отказывают в проведении противоопухолевого лечения, обрекая на смерть. Мы решили предпринять собственный анализ результатов лечения данной группы больных.

Пациенты и методы

Критериями отбора для настоящего анализа явились:

- 1) наличие диагноза распространенной НГО (подтвержденной морфологически или высокими уровнями опухолевых маркеров (АФП или ХГЧ) при типичной клинической картине);
- 2) неблагоприятный прогноз по классификации IGCCCG;
- 3) локализация первичной опухоли в яичке, забрюшинном пространстве или средостении;
- 4) мужской пол;
- 5) возраст старше 15 лет;
- 6) проведение современной индукционной ХТ. Под последней понимались режимы с включением цисплатины и этопозиды (комбинации EP, BEP, PEI, SWOP-3BEP, TBEP, aBEP);
- 7) крайне высокие уровни опухолевых маркеров (АФП > 100 000 МЕ/мл или ХГЧ > 200 000 мМЕ/мл) либо тяжелое (ECOG 3–4) общее состояние на момент начала первой линии химиотерапии;
- 8) период лечения 1987–2012 гг.

Для оценки прогностической роли высокого уровня опухолевых маркеров планировалось сравнение отдаленных результатов лечения со всеми больными НГО с неблагоприятным прогнозом, отобранными по тем же критериям включения, за исключением пункта 7.

Минимальное обследование пациентов включало в себя физикальный осмотр, рентгенографию (или КТ) органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей, яичек (либо КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей), определение уровней опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ и ЛДГ). Все остальные обследования проводились по клиническим показаниям, за исключением МРТ головного мозга. Последнее выполнялось пациентам с уровнем ХГЧ свыше 50000 мМЕ/мл даже при отсутствии симптомов поражения головного мозга.

В качестве режимов химиотерапии допускалось применение следующих комбинаций препаратов. **Комбинация ВЕР:** цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни + этопозид 100 мг/м² 1–5 дни + блеомицин 30 мг 1, 3, 5 дни. **Комбинация аВЕР:** цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни + этопозид 100 мг/м² 1–5 дни + блеомицин 30 мг 1, 3, 5 дни, Г-КСФ 300 мкг п/к 6–10 дни. Курсы проводились каждые 2 недели. **Комбинация РЕИ:** цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни + этопозид 100 мг/м² 1–5 дни + ифосфамид 1200 мг/м² с уроми-тексаном 1–5 дни. **Комбинация СВОР+ЗВЕР:** цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни 1, 3 недели + карбоплатин (AUC 2) 1 день 2, 4 недели + цисплатин 40 мг/м² 1 день 2, 4 недели + блеомицин 15 мг 120-часовая инфузия 2, 4 недели + винкристин 2 мг 1 день 1–6 недели + блеомицин 15 мг 1 день 1, 3, 5, 6 недели. С 7-й недели проводились 3 курса комбинацией ВЕР с редукцией курсовой дозы блеомицина до 45 мг. **Комбинация ТВЕР:** паклитаксел 175 мг/м² 1 день + цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни + этопозид 100 мг/м² 1–5 дни + блеомицин 30 ЕД 1, 3, 5 дни + филграстим 5 мкг/кг 6–15 дни.

Все режимы проводились каждые 3 недели (за исключением режима аВЕР, применявшегося каждые 2 недели). Комбинации СВОР, ТВЕР, аВЕР применялись в рамках трех последовательных исследований II фаз [2, 3, 4].

Пациентам с неблагоприятным прогнозом проводились 4 курса вышеуказанными исследовательскими режимами. Число курсов могло быть увеличено до 5–6 в случае проведения первого курса ХТ со значимой редукцией доз (на 40–60%) или при замедленном снижении (отсутствии нормализации к началу третьего курса химиотерапии) уровня АФП или ХГЧ.

Уровни опухолевых маркеров определялись перед каждым курсом ХТ. Рост уровня маркеров к началу второго курса не расценивался как прогрессирование заболевания. УЗИ и рентгенография органов грудной клетки обычно выполнялись каждые 2 курса. После завершения всего запланированного объема ХТ для планирования хирургического

лечения выполнялась КТ всех ранее пораженных анатомических областей.

При достижении полного эффекта больные оставались под наблюдением. Если по завершении ХТ первой линии сохранялись остаточные образования ≥ 1 см, то при технической возможности выполнялось их хирургическое удаление.

Объективный эффект терапии оценивался следующим образом:

Полный ответ (CR) – нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), нет радиологических проявлений болезни размерами 1 см и более или полностью резецированные опухолевые массы.

Маркер-негативный неполный ответ (ICRm-) – нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), остается резидуальная опухоль 1 см и более, которая не была полностью хирургически удалена.

Маркер-позитивный неполный ответ (ICRm+) – опухолевые маркеры (АФП или ХГЧ) снизились, но остаются все еще повышенными после завершения всех курсов терапии. Если в течение последующего 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 (PD) – 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.

До 2005 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии пациентам вне зависимости от распространенности опухолевого процесса первый курс ХТ проводился в полных дозах. С 2005 г. данный подход был изменен, первый курс ХТ проводился в редуцированных на 40–60% дозах. На практике, в зависимости от тяжести состояния пациента, в первый день вводились цисплатин 20 мг/м² и этопозид 100 мг/м². Последующие аналогичные 1–2 введения препаратов производились с интервалом в 1–3 дня в зависимости от переносимости терапии.

Оценка токсичности ХТ проводилась в соответствии со шкалой СТС АЕ v. 4.03. Общая выживаемость (ОВ) больных рассчитывалась от дня начала ХТ первой линии до даты последнего наблюдения или смерти. Выбывшие из-под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определялась от даты начала ХТ первой линии до прогрессирования или смерти больного от любой причины.

Таблица 1. Характеристика больных с крайне высокими уровнями опухолевых маркеров и всех пациентов с неблагоприятным прогнозом

	Большая распространенность опухоли, n=63	Все больные с неблагоприятным прогнозом, n=202
Первичная опухоль		
яичко	51 (81%)	146 (74%)
забрюшинно	4 (6%)	9 (5%)
средостение	8 (13%)	47 (21%)
Локализация метастазов		
забрюшинные лимфоузлы	49 (78%)	138 (71%)
легкие	50 (79%)	104 (58%)
средостение	13 (41%)	70 (31%)
печень	31 (49%)	54 (32%)
ЦНС	8 (12%)	11 (7%)
НЛВМ	37 (59%)	71 (41%)
Число пораженных анатомических областей		
1–2	23 (37%)	124 (55%)
3	29 (46%)	55 (31%)
≥4	11 (17%)	25 (14%)
Статус ECOG		
0–1	8 (12%)	101 (41%)
2	23 (37%)	101 (47%)
3–4	32 (51%)	–
АФП		
медиана (диапазон, МЕ/мл)	321 (0–359 800)	3 126 (15–359 800)
АФП ≥ 100,000	11 (17%)	–
ХГЧ		
медиана (диапазон, мМЕ/мл)	391 155 (0–35 000 000)	498 (0–35 000 000)
ХГЧ ≥ 200,000	45 (71%)	–

Результаты

С 1987 по 2012 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии получили лечение 265 пациентов с неблагоприятным прогнозом, соответствующих пунктам 1–4 критериев включения. Среди них у 63 пациентов имелись крайне высокие уровни опухолевых маркеров или тяжелое общее состояние вследствие распространенности опухолевого процесса. У 45 (71%) при госпитализации наблюдался крайне высокий уровень ХГЧ, что и определяло распространенность процесса: поражение легких имело место у 79%, печени у 49%. У половины пациентов статус ECOG на момент начала ХТ был 3 или 4. Характеристика больных представлена в табл. 1. У 19 (30%) больных из-за тяжести состояния не была выполнена морфологическая верификация опухоли. Выраженная (3–4 ст.) дыхательная недостаточность отмечалась у 28 (44%) пациентов вследствие множественных метастазов в легкие на фоне высокого ХГЧ (n=22), ТЭЛА (n=2) или массивной опухоли средостения с синдромом верхней полой вены (n=4).

Кровохарканье наблюдалось у 26 из 50 (52%) больных с высоким ХГЧ и множественными метастазами в лег-

кие, а болевой синдром 3–4 ст. – у 20 (32%) пациентов. В качестве первой линии ХТ проводились режимы ВЕР (n=29), СВОР (n=14), ТВЕР (n=11), аВЕР (n=6), PEI (n=2), EP (n=1).

Переносимость терапии

До 2005 г. стандартный подход в лечении пациентов с массивным поражением не отличался от лечения остальных больных: понимая важность поддержания дозовой интенсивности лечения, особенно в такой неблагоприятной группе больных, мы старались провести первый курс ХТ в полных дозах.

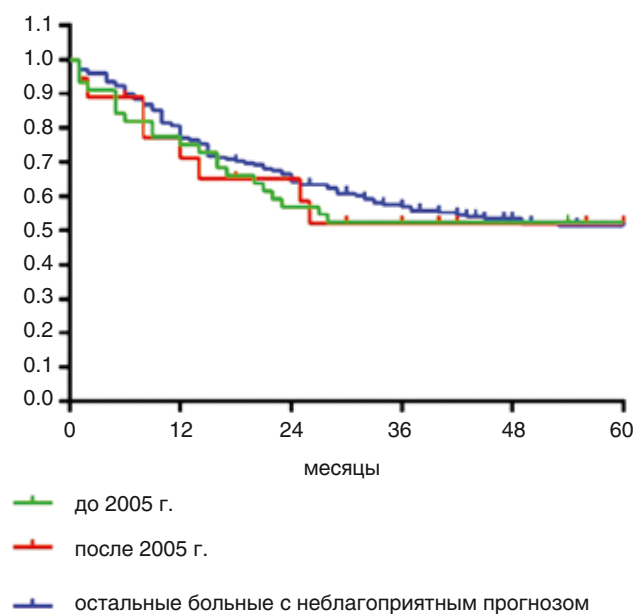
Таким образом, 45 больным проводился первый курс ХТ в полных дозах, оставшимся 18 (начиная с 2005 года) – редуцированный («стабилизирующий») курс ВЕР или EP, обычно включавший в себя лишь два-три дня терапии (редукция на 40–60%) с обязательным назначением Г-КСФ. В последней группе после улучшения общего статуса и при восстановлении показателей кроветворения мы сразу же начинали второй курс ХТ в полных дозах. Медианы срока от начала первого курса до начала второго

Таблица 2. Токсичность химиотерапии у больных с крайне высоким уровнем опухолевых маркеров в зависимости от периода лечения

	До 2005 г. n=45	После 2005 г. n=18	Всего n=63
Токсичность первого курса ХТ			
инфекционные осложнения 3–4 ст. (включая фебрильную нейтропению)	24 (53%)	5 (28%)	29 (46%)
кровотечения 3–4 ст. (распад опухоли)	7 (16%)	2 (11%)	9 (14%)
другая токсичность 4 ст.	3 (7%)	-	3 (5%)
летальность	2 (4%)	1 (6%)	3 (5%)
	n=43	n=17	n=60
Токсичность последующих курсов ХТ			
гематологическая 4 ст.	28 (65%)	11 (65%)	39 (62%)
инфекционные осложнения 3–4 ст.	8 (19%)	4 (24%)	12 (19%)
другая токсичность 4 ст.	2 (5%)	1 (6%)	3 (5%)
летальность	1 (2%)	1 (6%)	2 (3%)

Таблица 3. Частота объективного ответа у пациентов с неблагоприятным прогнозом в зависимости от уровня опухолевых маркеров

	Высокие маркеры (n=60)	Остальные больные (n=192)
Полный ответ	15 (25%)	50 (26%)
НПО, маркеры «-»	20 (33%)	88 (46%)
НПО, маркеры «+»	14 (23%)	29 (15%)
Прогрессирование	11 (19%)	25 (13%)

**Рисунок 1.** ОВ больных с крайне высокими уровнями опухолевых маркеров, получавших лечение до 2005 г. (n=45) и после 2005 г. (n=18), а также остальных пациентов с неблагоприятным прогнозом (n=202)

курса в группах до 2005 г. и после 2005 г. составили 22 и 19,5 дней соответственно ($p=0,04$, Mann Whitney test). Причиной изменения в нашей тактике явилась высокая токсичность первого курса ХТ, включавшая в себя инфекционные осложнения (явившиеся причиной смерти у 2 больных), распад опухоли с внутрибрюшными или кишечными кровотечениями, потребовавшими хирургических вмешательств, синдром лизиса опухоли (табл. 2).

Изменение тактики привело к снижению серьезной токсичности с 76% до 39% ($p=0,009$), уменьшив частоту инфекционных осложнений практически вдвое, но не устранив полностью проблему быстрого распада опухоли в момент начала лечения. Так, у двоих больных все-таки развилось внутрибрюшное кровотечение из-за распада конгломерата забрюшинных лимфоузлов, еще один пациент умер в течение двух дней от забрюшинной флегмоны, вызванной распадом забрюшинных лимфоузлов после однократного введения химиопрепаратов. Частота серьезной токсичности последующих курсов ХТ в обеих группах не различалась ($p=0,66$).

Эффективность терапии

Непосредственная эффективность терапии оценена у 60 пациентов с высокими маркерами и у остальных 192 пациентов с неблагоприятным прогнозом (из анализа исключены больные, умершие в процессе первой линии химиотерапии от токсичности). Не было получено различий между обеими группами по частоте благоприятных объективных ответов (58% и 72%, $p=0,16$) (табл. 3).

Редукция доз препаратов на первом курсе ХТ не привела также и к снижению ее эффективности. Так, 5-летняя ОВ у пациентов с крайне высокими опухолевыми маркерами до 2005 г. и после была идентична и составила 52%. Более того, ОВ пациентов группы с крайне высокими маркерами (n=65) совершенно не отличалась от остальных больных (n=202) с неблагоприятным прогнозом ($p=0,59$, HR 0,89, 95% ДИ 0,58–1,36) (рис. 1).

Обсуждение

Проблемы, возникающие при лечении пациентов с неблагоприятным прогнозом, продолжают оставаться актуальными не только с позиции меньшей эффективности терапии, но и ее большей токсичности. Высокий уровень опухолевых маркеров отражает большую распространенность процесса, что часто ассоциируется с выраженной симптоматикой. Особенную опасность представляют больные с дыхательной недостаточностью за счет множественных метастазов в легкие при высоком уровне ХГЧ, которая может в процессе ХТ приводить к развитию тяжелой дыхательной недостаточности и смерти. В патогенезе этого осложнения лежит массивное внутрилегочное кровоизлияние из распадающихся под действием ХТ метастазов либо перифокальный отек окружающей их легочной ткани с последующей суперинфекцией на фоне нейтропении. Данная группа больных была идентифицирована еще в 1980-х годах [5, 6], однако общепризнанных подходов по ее лечению выделено не было.

В своей работе мы также периодически сталкивались с аналогичной проблемой. Попытка проведения первого курса ХТ в полных дозах нередко приводила к серьезным осложнениям в виде кровотечений, тяжелой дыхательной недостаточности и инфекционных осложнений на фоне панцитопении. После 2005 г. мы изменили наш подход и больным с крайне высокими уровнями опухолевых маркеров, наличием кровохарканья или дыхательной недостаточности стали на первом курсе ХТ ВЕР выполнять редукцию доз этопозида и цисплатина на 40–60% с возможной полной отменой блеомицина и обязательным назначением Г-КСФ. Со второго курса,

после улучшения общего состояния, больные, как правило, могли получать ХТ уже в полных дозах. Данный подход не устранил полностью проблему распада опухоли и связанных с этим осложнений в начале лечения, но позволил практически вдвое снизить частоту тяжелых инфекционных осложнений. Важно, что редукция доз препаратов на первом курсе не привела к ухудшению отдаленных результатов, а ОВ для группы больных с крайне высокими уровнями маркеров была не хуже, чем у остальных пациентов группы неблагоприятного прогноза (5-летняя ОВ 52%).

Схожие данные представил в 2010 г. Massard с соавторами. Начав применение у больных с дыхательной недостаточностью из-за метастатического поражения легких редуцированного режима ЕР, он смог снизить частоту тяжелой дыхательной недостаточности с 87% до 30% и повысить длительную ОВ с 27% до 40% [7]. Проведение первого курса ХТ в редуцированных дозах у тяжелых больных (так называемый «стабилизационный» курс), хотя обычно и не упоминается в рекомендациях по лечению ГО, но уже не является редкостью. Например, в рандомизированном исследовании II фазы MRC TE23 по сравнению комбинации ВЕР с СВОР-ЗВЕР у пациентов с неблагоприятным прогнозом стабилизационный курс химиотерапии был проведен у 27% больных [8]. На сегодняшний день нет четких критериев, позволяющих идентифицировать пациентов, нуждающихся в стабилизационном курсе терапии. В настоящей работе в качестве таких критериев мы использовали не только показатель общего состояния по шкале ECOG, но и уровни АФП и ХГЧ, значения которых для нашего анализа были выбраны достаточно условно.

Информация об авторах

Алексей А. Трякин, д. м. н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: atryakin@mail.ru

Михаил Ю. Федянин, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Анатолий А. Буланов, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: a_bulanov@mail.ru

Всеволод Б. Матвеев, профессор, д. м. н., заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: vsevolodmatveev@mail.ru

Юрий С. Сергеев, к. м. н., доцент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Игорь А. Файнштейн, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Шалва Р. Кашия, к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 5 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Илдар А. Курмуков, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии № 5 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: i_a_kurmukov@list.ru

Татьяна И. Захарова, к. м. н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: natalikondakova@rambler.ru

Сергей А. Тюлядин, д. м. н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: stjulandin@mail.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-23-29

For citation: Tryakin A. A., Fedyanin M. U., Bulanov A. A., Matveev V. B., Sergeev J. S. et al. Treatment of patients with poor risk nonseminomatous germ cell tumors at advanced stages. Malignant Tumours 2017; 3: 23–29. (In Russ.)

Treatment of patients with poor risk nonseminomatous germ cell tumors at advanced stages

A. A. Tryakin, M. U. Fedyanin, A. A. Bulanov, V. B. Matveev, J. S. Sergeev, I. A. Fainstein, Sh. R. Kashia, I. A. Kurmukov, T. U. Zakharova, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Abstract: Modern chemotherapy followed by surgery can cure the majority of patients with advanced nonseminomatous germ cell tumors but only half of patients with poor risk according IGCCCG classification. The most challenge is to treat frail patients with highly extensive disease. First cycle of induction chemotherapy associates with high complication rate (severe infections, cytopenia, tumor-lysis syndrome, bleedings, respiratory insufficiency) and mortality.

Using of low-dose first cycle (2–3 days of EP regimen) instead of full-dose one can improve poor patient's status, prevent severe toxicity, allow to start next cycle earlier and does not diminish long-term outcome.

Keywords: germ cell tumors, nonseminoma, testicular carcinoma, α -fetoprotein, human chorionic gonadotropin

Information about the authors:

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, Department of Chemotherapy and Combined Modalities Treatment, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@mail.ru

Mikhail Y. Fedyanin, MD, PhD, Department of Chemotherapy and Clinical Pharmacology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Anatoly A. Bulanov, MD, PhD, Department of Chemotherapy and Clinical Pharmacology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: a_bulanov@mail.ru

Vsevolod B. Matveev, MD, PhD, Professor, Department of Oncurology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: vsevolodmatveev@mail.ru

Jury S. Sergeev, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Igor A. Fainstein, MD, PhD, Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Shalva R. Kashia, MD, PhD, Head of Intensive Care Unit No. 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Ildar A. Kurmukov, MD, PhD, Leading Researcher of Intensive Care Unit No. 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: i_a_kurmukov@list.ru

Tatjana I. Zakharova, MD, PhD, Pathology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: natalikondakova@rambler.ru

Sergei A. Tjulandin, MD, PhD, Professor, Department of Chemotherapy and Clinical Pharmacology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@mail.ru

Литература • References

1. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers, *J. Clin. Oncol.*, 1997, Vol. 15, pp. 594–603.
2. Tryakin A., Tjulandin S., Titov D. et al. C-BOP-3BEP as induction chemotherapy (CT) in nonseminomatous germ cell tumor (NSGCT) patients with poor prognosis, *J. Clin. Oncol.*, ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004, Vol. 22 (14S), 486P (abstr.).
3. 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, Vol. 78 (3), pp. 620–625.
4. Tryakin A., Fedyanin M., Sergeev U. et al. Two-weekly accelerated BEP (aBEP) regimen as induction chemotherapy in intermediate and poor prognosis patients (pts) with nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Efficacy results of phase II trial, *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33 (suppl.; abstr. e15566).
5. Logothetis C. J., Choriocarcinoma syndrome, *Cancer Bull.*, 1984, Vol. 36, pp. 118–120.
6. Moran-Ribon A., Droz J. P., Leclercq B. et al. Super-high risk germ-cell tumors: a clinical entity. Report of eleven cases, *Support Care Cancer*, 1994, Vol. 2, pp. 253–258.
7. Massard C., Plantade A., Gross-Goupil M. et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann. Oncol.*, 2010, Vol. 21 (8), pp. 1585–1588.
8. Huddart R. A., Gabe R., Cafferty F. H. et al. A Randomised Phase 2 Trial of Intensive Induction Chemotherapy (CBOP/BEP) and Standard BEP in Poor-prognosis Germ Cell Tumours (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604), *Eur. Urol.*, 2015, Vol. 67, pp. 534–543.