

*И. Г. Русаков², И. В. Чернышев¹, А. А. Косов¹***МЕСТО ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА**¹ФГУ НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, ²медсанчасть № 60, Москва*Представлены варианты лекарственного лечения злокачественных герминогенных опухолей яичка в зависимости от стадии и гистологического типа. Описаны международные исследования клинических испытаний химиотерапевтических препаратов и их сравнительная характеристика.*

Ключевые слова: герминогенные опухоли, рак яичка, химиотерапия

PLACE OF DRUG THERAPY IN THE COMBINATION TREATMENT OF MALIGNANT OVARIAN GERM CELL TUMORS

*I. G. Rusakov², I. V. Chernyshev¹, A. A. Kosov¹*¹Urology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; ²Medical and Sanitary Unit Sixty, Moscow*The paper presents drug treatment options for malignant ovarian germ cell tumors in relation to their stage and histological type. It describes international clinical trials of chemotherapeutic agents and their comparative characteristics.*

Key words: germ cell tumors, ovarian cancer, chemotherapy

Опухоли яичка составляют 1% всех злокачественных новообразований у мужчин и 5% урологических опухолей в целом. Они наиболее часто встречаются в возрасте 15—45 лет и являются одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований в этой возрастной группе.

Первичные злокачественные опухоли яичка можно разделить на две основные группы: герминогенные (семинозные и несеминозные), на которые приходится 90—95% опухолей, и негерминогенные (сертолиома, лейдигома), на которые приходится 5—10% опухолей. Как правило, такие опухоли односторонние, а двустороннее поражение возникает в 1—2% случаев.

Имеется значимое различие в заболеваемости раком яичка в зависимости от расы и географического региона. Например, чернокожие болеют в 6 раз реже, чем белые, а в Северной Европе (Дания, Англия, Шотландия) опухоли яичка встречаются в 5 раз чаще, чем в южной (Испания, Португалия). В настоящее время отмечается рост заболеваемости раком яичка среди населения западной Европы. За последние 7 лет она возросла в среднем на 30%. В России столь значимых темпов роста заболеваемости не отмечено [1].

Семиномы — это опухоли, хорошо реагирующие как на лучевую, так и на лекарственную терапию, поэтому существует несколько вариантов лечебной тактики.

С 1981 по 1991 г. 364 пациента с семиномой I стадии лечились в Princess Margaret Hospital в Канаде. Из них 194 получили адъювантную лучевую терапию (92% получили дозу 25 Гр в 20 фракциях за 4 нед и 172 находились под динамическим наблюдением после орхифуникулэктомии. Медиана наблюдения за пациентами, получившими адъювантную лучевую терапию, составила 8,1 года, для пациентов, находившихся под динамическим наблюдением после орхифуникулэктомии, — 4,2 года. Общая 5-летняя выживаемость составила 97%, а опухолево-специфическая — 99,7%. Только 1 пациент умер от семиномы. Из 194 пациентов после комбинированного лечения с адъювантной лучевой терапией у 11 отмечен рецидив, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 94,5%. Прогностические факторы включали гистологические данные, инвазию в оболочку яичка, переход опухоли на семенной канатик и вовлечение придатка. У 27 пациентов после только орхифуникулэктомии отмечена прогрессия заболевания, а 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 81,9%. Выясни-

лось, что единственным фактором, предсказывающим прогрессирование заболевания, явился возраст пациентов: так, у больных моложе 34 лет имелся риск прогрессии 26% за 5 лет в отличие от 10% риска у пациентов старше 34 лет. Это исследование показало, что 4 из 5 больных с семиномой I стадии могут быть вылечены только орхифуникулэктомией без адъювантной лучевой терапии. Преимущества адъювантной лучевой терапии обусловлены уменьшением риска рецидива [2].

Как альтернатива облучению больным может быть предложено адъювантное химиотерапевтическое лечение с применением карбоплатина.

В большом рандомизированном исследовании MRC TE19/EORTC 30982 адъювантного лечения семиномы I стадии было проведено сравнение адъювантной лучевой терапии и одного курса карбоплатина.

Отобрано 1477 пациентов в соотношении 3:5 для карбоплатина ($n = 573$) и лучевой терапии ($n = 904$), медиана наблюдения 4 года. Группы пациентов были сопоставимы, средний возраст больных составил 38 лет.

В группе лучевой терапии 13% пациентов получали облучение на парааортальные и ипсилатеральные лимфатические узлы, а 87% — только на парааортальную зону. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе лучевой терапии в сравнении с группой карбоплатина составила 96,6% против 95,4%, коэффициент риска 1,39. В группе карбоплатина отмечена более высокая частота развития лейкопении (1,2% против 0,5%) и тромбоцитопении (9% против 0%; $p < 0,001$). Развитие диспептических расстройств наблюдалось преимущественно в группе лучевой терапии (8% против 17%; $p < 0,001$). Через 12 нед после лечения пациенты, получавшие карбоплатин, отмечали меньшую слабость, тошноту и астению.

Вторичные герминогенные опухоли были выявлены у 2 больных, получавших карбоплатин, и у 10 в группе лучевой терапии. Вторичные негерминогенные опухоли были описаны у 3 больных из группы карбоплатина и у 4 из группы лучевой терапии. Зоны рецидивов также были различны в двух группах: преимущественно в забрюшинных лимфатических узлах у пациентов из группы карбоплатина и в тазовых лимфатических узлах у пациентов из группы облучения. Летального исхода, связанного с лечением, не было ни в одной группе.

В итоге можно отметить, что эти методы адъювантной терапии альтернативны друг другу, однако, учитывая более легкое

Для корреспонденции: Русаков Игорь Георгиевич — д-р мед. наук, проф.: e-mail: igorrusakov@mail.ru

Т а б л и ц а

Химиотерапевтическое лечение

Схема	Разовая доза	Периодичность введения препарата	Продолжительность цикла, дни
EP:			
этопозид	100 мг/м ²	1—5-й день	21
цисплатин	20 мг/м ²	1—5-й день	
VEP:			
этопозид	100 мг/м ²	1—5-й день	21
цисплатин	20 мг/м ²	1—5-й день	
блеомицин	30 мг	1, 8, 15-й дни	

клиническое использование, более быстрое появление эффекта и редукцию опухоли контралатерального яичка (2 из 573 против 10 из 904), можно отдать предпочтение терапии одним курсом карбоплатина [3].

При семинах ПА и ПВ стадии стандартным лечением является лучевая терапия в дозах 30 и 36 Гр соответственно. При одновременном облучении 6-летняя безрецидивная выживаемость при ПА стадии достигает 95%, при ПВ — 89%, а общая выживаемость приближается к 100% [4—6].

В настоящее время ведутся разработки по комбинированному лучевому и химиотерапевтическому лечению семиному, однако на сегодняшний день при ПА стадии наиболее предпочтительна лучевая терапия в дозе 30 Гр, а при стадии ПВ, как показали исследования, стандартом является химиотерапия в объеме трех курсов VEP (цисплатин, этопозид, блеомицин) или же 4 курса по схеме EP (этопозид, цисплатин) при противопоказаниях или непереносимости блеомицина (см. таблицу).

В протокол E400P, представленный схемой из двух препаратов — цисплатин в дозе 25 мг/м² в день и этопозид в дозе 100 мг/м² в день каждые 4 дня на протяжении 3 нед. были включены 64 пациента с распространенной семиномой из группы хорошего прогноза.

При медиане наблюдения 34 мес рецидив наблюдался у 7 (11%) больных. Нейтропения у 32% больных была основным проявлением токсичности химиотерапии. Остальные серьезные побочные эффекты наблюдались менее чем у 5% пациентов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 89%.

Таким образом, протокол E400P показал, что схема EP является эффективной и безопасной в отношении распространенной семиномы из группы хорошего прогноза.

Исследования терапии распространенной семиномы однократным введением карбоплатина не привело к полной иррадикации ретроперитонеальных метастазов [7].

Несеминозных опухоли в отличие от семиномы не имеют такой же высокой чувствительности к облучению, в связи с чем преимущественным методом лечения таких опухолей является лекарственный.

При корректном выборе лечения несеминозных опухолей яичка I стадии процент выздоровления может достигать 99. При динамическом наблюдении длительностью приблизительно 20 лет рецидив отмечается в 27—30% случаев. В 54—78% случаев возникает ретроперитонеальный рецидив, в 13—31% — в легких и очень редко метастазы возникают более чем в одном органе [8].

При лечении несеминозных опухолей яичка I стадии необходимо разделить пациентов на две основные группы: низкого и высокого риска рецидива, в зависимости от наличия васкулярированной инвазии.

У пациентов из группы низкого риска стандартом является динамическое наблюдение после хирургического лечения, согласно рекомендациям MRC. Обычно 78—86% пациентов, находящихся под наблюдением, не требуется дальнейшего лечения после орхифуникулэктомии. Однако, если во время наблюдения,

возник рецидив или стало невозможным дальнейшее наблюдение, оптимальным является адъювантная химиотерапия двумя циклами по схеме VEP. Химиотерапевтическое лечение дает практически 100% излечения [9].

Пациентам из группы высокого риска рецидива предпочтительно проведение адъювантной химиотерапии в виде двух циклов по схеме VEP. Исследование United Kingdom Medical Research Council, направленное на оценку долгосрочной токсичности после адъювантной химиотерапии в группе высокого риска рецидива у пациентов с несеминозными опухолями I стадии, показало, что адъювантная химиотерапия в виде двух циклов по схеме VEP не дает долгосрочных побочных эффектов и является эффективной альтернативой динамического наблюдения или ретроперитонеальной лимфодиссекции, выполненной в период динамического наблюдения, и может быть предпочтительной для многих пациентов. По окончании исследования только у 2 из 114 больных, включенных в протокол, был выявлен рецидив.

Половине больных, получающих химиотерапевтическое лечение, оно не требуется, т. е. половина больных излишне подвергается воздействию химиопрепаратов, которые дают такие побочные эффекты, как соматические нарушения, кратковременное снижение фертильности, и повышают риск вторичных злокачественных новообразований [10].

Процент излечения пациентов с несеминозными опухолями яичка ПА и ПВ стадий приближается к 98%. Лечение основано на рекомендациях IGCCCG, в процессе лечения этих опухолей следует ориентироваться на уровень сывороточных маркеров (АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ) [11]. Очень редко выявляются пациенты без повышенного уровня сывороточных маркеров, но с увеличенными ретроперитонеальными лимфатическими узлами, что может вызывать трудности в диагностике. Иногда это может быть доброкачественное увеличение лимфатических узлов. Тем не менее у некоторых из них, возможно, есть тератома, эмбриональная карцинома или смешанная опухоль. Следовательно, пациентам с чистой эмбриональной карциномой должна быть проведена первичная химиотерапия немедленно или после небольшого периода наблюдения.

У пациентов с первичной тератомой или смешанной опухолью имеются два пути дальнейшего ведения: ретроперитонеальная лимфодиссекция либо динамическое наблюдение. После выполнения лимфодиссекции можно сразу верифицировать патологическую стадию опухоли. При тактике наблюдения в течение 6 мес необходимо внимательно следить за опухолью, которая может прогрессировать, остаться стабильной или уменьшиться. При наличии регрессии скорее всего имеет место доброкачественный процесс и можно переходить к тактике динамического наблюдения. Прогрессирующий или стабильный процесс может указывать как на тератому, так и на недифференцированную опухоль. При тактике наблюдения следует ориентироваться на уровень сывороточных маркеров, если есть рост без явного увеличения АФП и бета-ХГЧ, то лучшим решением будет проведение ретроперитонеальной лимфодиссекции. У пациентов с повышением уровня маркеров не следует проводить хирургическое лечение, необходимо немедленно приступить к химиотерапии по схеме VEP, опираясь на алгоритм лечения пациентов с метастатическим процессом и рекомендации IGCCCG.

Ретроспективный анализ выживаемости, в который было включено 287 пациентов, получавших химиотерапию после орхифуникулэктомии, показал, что у 47 пациентов с опухолевым процессом ПА стадии 3-летняя выживаемость составила 98%, у 175 ПВ — 96% и у 65 ПС — 84% [12—14].

У пациентов с низким уровнем маркеров и проведенной нервосберегающей ретроперитонеальной лимфодиссекцией дальнейшей тактикой является динамическое наблюдение или адъювантная химиотерапия в виде двух циклов по схеме VEP. При динамическом наблюдении риск развития рецидива достигает 30—50%, следовательно, таким пациентам в дальнейшем потребуются химиотерапия в объеме 3—4 циклов по схеме VEP

[15]. Адъювантная химиотерапия в объеме двух циклов по схеме ВЕР после ретроперитонеальной лимфодиссекции снижает риск рецидива до 0—7%, однако около 50—70% таких больных, получивших адъювантную химиотерапию, перелечивают, в то время как достаточно было бы выполнить радикальное хирургическое лечение. Это ведет к излишней токсичности и возможным отложенным таким негативным последствиям, как нарушение почечной функции, вторичным злокачественным новообразованиям, лейкемии, нарушениям сексуальной функции и фертильности, и к другим соматическим нарушениям [16—20].

Хотя химиотерапия 1-й линии вылечивает большинство больных с герминогенными опухолями яичка спасительная терапия при рецидиве очень важна в малой, но очень значимой группе больных. Химиотерапия 2-й линии в обычных и высоких дозах с сохранением стволовых клеток может излечить 25—50% пациентов. В терапевтический арсенал добавились новые химиотерапевтические препараты — таксаны, гемцитабин и оксалиплатин.

В университете Индианы 135 пациентов с прогрессирующими герминогенными опухолями яичка после химиотерапии комбинацией цисплатина с этопозидом были лечены препаратами 2-й линии: винбластин, ифосфамид, цисплатин (VeIP). 67 (49,6%) пациентов были излечены после химиотерапии с хирургической резекцией резидуальной опухоли или без нее. В целом 42 (32%) пациента остались живы и 32 (27,3%) имели продолжительную ремиссию га протяжении 6 лет наблюдения. Ни один из 32 пациентов с несеминомными экстрагонадными опухолями не был излечен полностью в отличие от 30 из 100 пациентов с первичными опухолями яичка. В сравнении с больными, у которых в течение 2 лет после химиотерапии возник рецидив, пациенты с поздним рецидивом (после 2 лет) имели повышенную резистентность к химиотерапии [21]. Из 56 пациентов с поздним рецидивом, получавших основанную на цисплатине комбинированную терапию, у 17 (26,2%) получена полная ремиссия, и только у двух больных из числа тех, кто не получал первичную химиотерапию, ремиссия наступила лишь после химиотерапевтического лечения [22]. В Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC; New York) 56 пациентов с распространенными герминогенными опухолями яичка, резистентными к предшествующей цисплатинсодержащей химиотерапии, получали лечение спасительной химиотерапией, содержащей ифосфамид, цисплатин, винбластин и/или этопозид (VeIP/VIP). У 20 (36%) из 56 была достигнута полная ремиссия. 13 больных были живы и у них не отмечалось признаков болезни при среднем сроке наблюдения 52 мес, медиана продолжительности жизни составила 18 мес [23]. Среди 17 пациентов с первичным очагом и предшествующей полной ремиссией после терапии 1-й линии 65% были живы, у 41% не имелось признаков заболевания, а медиана выживаемости не была достигнута. Напротив, из 39 пациентов с экстрагонадной первичной опухолью или с первичной опухолью яичка и неполным ответом на терапию 1-й линии 31% были живы и 15% имели продолжительную ремиссию, медиана продолжительности жизни составила 12 мес [23].

Монотерапия паклитакселом была оценена в нескольких небольших исследованиях II фазы. В ходе исследования, проведенного в MSKCC, пациентам, которым ранее провели химиотерапию, по цисплатинсодержащей схеме, 250 мг/м² паклитаксела вводили путем непрерывной инфузии в течение 24 ч каждые 3 нед. Из 31 пациента у 8 (26%) получена частичная или полная ремиссия. Ответы были получены у тех, кто не ответил на VIP, и у мужчин с плохими прогностическими признаками, в том числе с первичным очагом в средостении, а также с неполным ответом на терапию цисплатином [25].

В другом исследовании II фазы у 24 пациентов с рецидивом, в основном цисплатинрезистентных, метастатические герминогенные опухоли лечили 3-часовой инфузией паклитаксела в дозе 225 мг/м² каждые 3 нед. Пациенты получили в среднем 7 платинсодержащих циклов лечения до применения паклитаксела.

12 пациентов ранее получали высокие дозы карбоплатина этопозид (терапия спасения) с поддержкой аутологичными стволовыми клетками. У 6 (25%) пациентов получен частичный или полный ответ. Кроме того, у 5 (21%) пациентов отмечена стабилизация. Средняя продолжительность ответа на паклитаксел составила 8 мес [26].

Паклитакселом и ифосфамид + цисплатин (TIP) в качестве терапии 2-й линии в MSKCC лечили 46 пациентов с рецидивирующими метастатическими герминогенными опухолями [16]. В соответствии с критериями у пациентов были первичные опухоли яичка и полная ремиссия на терапию 1-й линии (т. е. относительно благоприятный прогноз). Доза паклитаксела, данная как 24-часовая инфузия, была увеличена до максимально переносимой — 250 мг/м²; все пациенты получали профилактическое лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). У 32 (70%) из 46 пациентов получена полная ремиссия в результате данного лечения. У 29 пациентов получена продолжительная ремиссия при среднем сроке наблюдения 69 мес, в результате чего полная ремиссия составила 63%, и 2-летняя выживаемость без прогрессирования — 65%. У 7 (50%) из 14 пациентов с поздним рецидивом заболевания получена полная ремиссия на химиотерапевтическом лечении после хирургического вмешательства при среднем сроке наблюдения 51 мес [27].

В проведенном British Research Council (MRC) многоцентровом исследовании фазы II использовалась 2-я линия TIP (175 мг/м² паклитаксела более 3 ч) без поддержки Г-КСФ после первоначальной химиотерапии ВЕР. У 26 (60%) из 43 больных получена полная ремиссия при нормальном уровне маркеров. Выживаемость в течение 1 года составила 70%, безрецидивная выживаемость — 36%. В группе из 26 пациентов "хорошего прогноза", описанных MSKCC, полная ремиссия составила 73% по сравнению с 41% для 17 пациентов из группы "плохого прогноза". Эти результаты уступают данным MSKCC, где терапию TIP назначали более интенсивно, в более высоких дозах, а также с применением Г-КСФ.

В другом небольшом исследовании, проведенном в Словакии и включавшем 17 пациентов, которым назначали 2-ю линию химиотерапии по схеме TIP, у 11 (65%) получен ответ, при этом отмечено 7 (41%) полных ответов. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 47% [28, 29].

Во II фазе исследования, проведенного IU, 13 из 20 подлежащих оценке больных получили ранее три платинсодержащих курса лечения, 13 пациентов были рефрактерны к платине (определяется как прогрессия в течение 4-недельного лечения платиной). У 5 пациентов были экстрагонадные опухоли, у двух — поздние рецидивы после 2 лет. У 3 (15%) из 20 пациентов получен ответ на лечение, в том числе у 1 больного отмечена полная ремиссия. Еще у трех пациентов зарегистрирован незначительный радиологический или серологический ответ [30].

В исследовании II фазы, проведенном немецкими учеными, у 8 из 31 пациента, которые получали два цистатинсодержащих курса или более, были экстрагонадные первичные опухоли. Среднее число предшествующих, основанных на применении цисплатина курсов химиотерапии, было 7. 22 (71%) получили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией стволовых клеток, а 19 (61%) — паклитаксел. В целом 6 (19%) пациентов ответили на лечение, у двух из них нормализовался уровень маркеров, у четырех отмечено снижение уровня опухолевых маркеров более чем на 75% [31].

II фаза клинических испытаний была проведена Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), чтобы оценить эффективность комбинированной терапии гемцитабином в комбинации с паклитакселом [32]. Пациенты получили до трех предшествующих курсов химиотерапии, включая 10 пациентов, перенесших высокодозное химиотерапевтическое лечение. Из 28 пациентов 6 (21,4%) ответили на лечение, причем было три полных ответа.

У 2 больных с полным ответом получена продолжительная ремиссия на 15+ и 25+ мес. Токсичность проявилась в первую

очередь миелосупрессией, но была управляема; выявлен только один случай нейтропенической лихорадки.

The German Testicular Cancer Study Group [33, 34] сообщили об активности монотерапии оксалиплатином и оксалиплатином в комбинации с гемцитабином. 32 пациента с несеминомными цисплатинрефрактерными герминогенными опухолями или рецидивом заболевания после высокодозной химиотерапии в сочетании с поддержкой аутологичными стволовыми клетками получали монотерапию оксалиплатином. В целом у 4 (13%) пациентов получена частичная ремиссия, еще у 2 пациентов — стабилизация болезни.

В другом исследовании фазы II, включавшем 35 мужчин, которых предварительно длительно лечили, были назначены оксалиплатин с гемцитабином. У 3 пациентов была получена полная ремиссия, и у всех троих не отмечалось признаков заболевания на протяжении более 16, 12 и 4 мес соответственно.

В исследовании II фазы, проведенном в Греции D. Pectasides и соавт. [35], сообщается об активности оксалиплатина в комбинации с гемцитабином у длительно предварительно леченных мужчин. Из 28 пациентов, у которых предполагался ответ, у 4 получена полная ремиссия. У 1 отмечен полный ответ, рецидив развился после 7 мес наблюдения, однако после удаления метастазов из легких он находится в продолжительной ремиссии более 11 мес, в то время как остальные с полным ответом непрерывно находились в ремиссии на протяжении более 14, 19 и 28 мес соответственно, с хирургическим лечением и без него.

В последние годы появилась новая группа препаратов ингибиторов топоизомеразы I: иринотекан и топотекан. Они не показали никакой активности на II фазе испытаний у пациентов с рецидивирующими герминогенными опухолями [36, 37].

На основании доклинических доказательств синергии иринотекана с цисплатином в исследовании фазы II оценивается цисплатин или надаплатин плюс иринотекан при рецидивирующих герминогенных опухолях, устойчивых к препаратам 1-й или 2-й линии химиотерапии на основе цисплатина [38]. Среди 18 подлежащих оценке больных доля ответивших составила 50% (2 с полной ремиссией и 7 с частичной), а 5-летняя выживаемость — 53%.

D. Pectasides и соавт. [39] лечили 18 пациентов с рецидивирующими или цисплатинрефрактерными герминогенными опухолями оксалиплатином в комбинации с иринотеканом. У 7 (40%) пациентов получен ответ, включая 4 полных и 3 частичных. У 1 пациента с полным ответом возник рецидив после 2,5 мес, а оставшиеся 3 были в продолжительной ремиссии на протяжении более 11, 14, и 19 мес соответственно. В отсутствие рандомизированных данных трудно определить роль иринотекана в данных комбинациях.

Таким образом, следует отметить, что с разработкой и исследованием новых групп лекарственных препаратов мы получаем все больше вариантов лечения злокачественных герминогенных опухолей яичка, возможностей для комбинирования препаратов и их замены. Это значительно упрощает процесс лечения, а также позволяет снизить побочные эффекты химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова и др. — М., 2011.
2. Warde P., Gospodarowicz M. K., Panzarella T. et al. // J. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 2255—2262.
3. Oliver R. T., Mason M. D., Mead G. M. et al. // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 293—300.
4. Classen J., Schmidberger H., Meisner C. et al. // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 1101—1106.
5. Schmidberger H., Bamberg M., Meisner C. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — Vol. 39. — P. 321—326.
6. Patterson H., Norman A. R., Mitra S. S. et al. // Radioter. Oncol. — 2001. — Vol. 59. — P. 5—11.
7. Arranz J. A., Garcia del Muro X. et al. // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 487—491.
8. Read G., Stenning S. P., Cullen M. H. et al. // J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10. — P. 1762—1768.
9. Klepp O., Dahl O., Flodgren P. et al. // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33. — P. 1038—1044.
10. Albers P., Siener R., Krege S. et al. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24 (suppl.). — Abstr. 4512.
11. International Germ Cell Cancer Collaboration Group (IGCCCG) // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 594—603.
12. Peckham M. J., Hendry W. F. // Br. J. Urol. — 1985. — Vol. 57. — P. 763—768.
13. Logothetis C. J., Samuels M. L., Selig D. E. et al. // J. Urol. (Baltimore). — 1985. — Vol. 134. — P. 1127—1130.
14. Horwich A., Stenning S. // World J. Urol. — 1994. — Vol. 12. — P. 148—150.
15. Williams S. D., Stablein D. M., Einhorn L. H. et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 1433—1438.
16. Fossa S. D., Aass N., Winderen M. et al. // Ann. Oncol. — 2002. — Vol. 13. — P. 187—189.
17. Travis L. B., Curtis R. E., Storm H. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89. — P. 1429—1439.
18. Hartmann J. T., Albrecht C., Schmoll H. J. et al. // B. J. Cancer. — 1999. — Vol. 80. — P. 801—807.
19. Aass N., Kaasa S., Lund E. et al. // Br. J. Cancer. — 1990. — Vol. 61. — P. 151—155.
20. Travis L., Andersson M., Holowaty E. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 8. — P. 308a. — Abstr. 1185.
21. Loehrer P. J., Gonin R., Nichols C. R. et al. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 2500—2504.
22. Baniel J., Foster R. S., Gonin R. et al. // J. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 1170.
23. McCaffrey J. A., Mazumdar M., Bajarin D. F. et al. // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 2559.
24. Pico J. L., Rosti G., Kramar A. et al. // Ann. Oncol. — 2005. — Vol. 16. — P. 1152—1159.
25. Motzer R. J., Bajarin D. F., Schwartz L. H. et al. // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 2277—2283.
26. Bokemeyer C., Beyer J., Metzner B. et al. // Ann. Oncol. — 1996. — Vol. 7. — P. 31—34.
27. Kondagunta G. V., Bacik J., Donadio A. et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 6549—6555.
28. Mead G. M., Cullen M. H., Huddart R. et al. // Br. J. Cancer. — 2005. — Vol. 93. — P. 178—184.
29. Mardiyak J., Salek T., Sycova-Mila Z. et al. // Neoplasma. — 2005. — Vol. 52. — P. 497—501.
30. Einhorn L. H., Stender M. J., Williams S. D. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 509—511.
31. Bokemeyer C., Gerl A., Schoffski P. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 512—516.
32. Hinton S., Catalano P., Einhorn L. H. et al. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 1859—1863.
33. Kollmannsberger C., Rick O.I., Derigs H. G. et al. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 2031—2037.
34. Kollmannsberger C., Beyr J., Liersch R. et al. // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 108—114.
35. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D. et al. // Ann. Oncol. — 2004. — Vol. 15. — P. 493—497.
36. Kollmannsberger C., Rick O., Klaproth H. et al. // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 87. — P. 729—732.
37. Puc H. S., Bajarin D. F., Bosl G. J. et al. // Invest. New Drugs. — 1995. — Vol. 13. — P. 163—165.
38. Miki T., Mizutani Y., Nonomura N. et al. // Cancer. — 2002. — Vol. 95. — P. 1879—1885.
39. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D. et al. // Eur. Urol. — 2004. — Vol. 46. — P. 216—221.