

Лечение рецидивов герминогенных опухолей у мужчин

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Введение

Герминогенные опухоли (ГО) — довольно редкое заболевание, составляющее не более 1% всех злокачественных опухолей у мужчин. Уникальной особенностью ГО является их высокая чувствительность к химиотерапии (ХТ) на основе цисплатина. У большинства больных с диссеминированными ГО на фоне индукционной ХТ (3—4 курса комбинацией блеоцина, этопозида, цисплатина — ВЕР) с последующей, при необходимости, резекцией резидуальной опухоли достигается полный патоморфологический эффект. Тем не менее у 15% пациентов в дальнейшем развивается прогрессирование заболевания, и они нуждаются в проведении 2-й линии ХТ. За последние пару десятков лет было предложено множество режимов ХТ для лечения рецидивов ГО, но до сих пор нет убедительных данных, свидетельствующих о преимуществе одного из них.

В лечении больных с рецидивами ГО выделены 3 пути:

- 1) стандартная терапия (винбластин, ифосфамид, цисплатин — VeIP);
- 2) стандартная ХТ в комбинации с высокодозной ХТ (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток;
- 3) стандартная ХТ с добавлением нового препарата.

Применение ВДХТ определяет общий ответ на уровне 40—50%, однако токсичность, возника-

ющая при ее проведении, превышает пользу. Это еще более актуально у больных, которые получали в качестве 1-й линии поли-ХТ высокотоксичными химиопрепаратами в составе схемы ВЕР. Таким образом, основным методом лечения рецидивов ГО является применение стандартной ХТ или внедрение в классические схемы новых химиопрепаратов.

Задачей данного обзора был анализ современного состояния проблемы лечения рецидивов ГО у мужчин с помощью стандартной ХТ.

Лечение ранних рецидивов

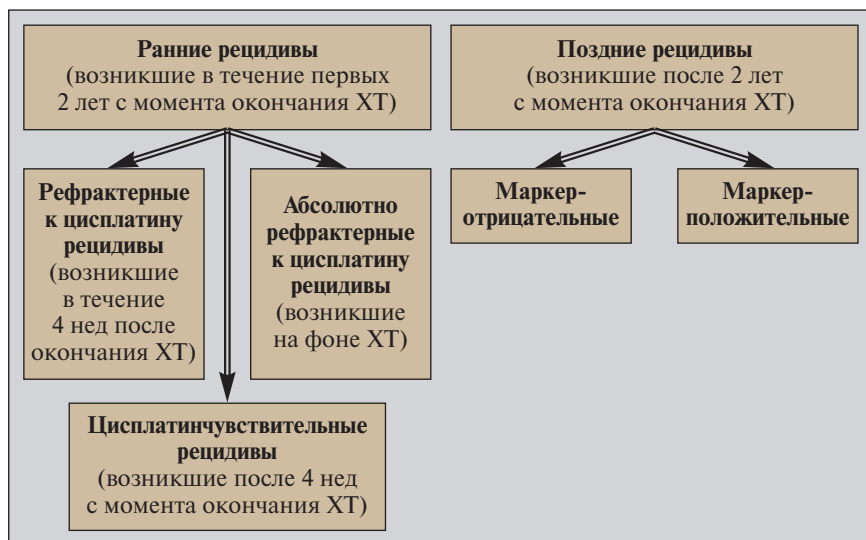
Классификация рецидивов основана на времени их возникновения или прогрессирования болезни (см. схему).

Классическая ХТ

Результаты ХТ рецидивов заболевания не столь впечатляющие по сравнению с 1-й линией терапии. Из старых препаратов лишь 2 — этопозид и ифосфамид — показали активность около 25% в этой группе больных. Монотерапия в настоящее время практически не применяется. Сохранил свое значение лишь пероральный этопозид, при малой токсичности позволяющий в ряде случаев достигать длительных эффектов [1]. Однако ведущая роль принадлежит комбинированной терапии.

Исследователями из Университета штата Индианы (США) был разработан режим VeIP [2]. В исследовании приняли участие 135 больных с распространенными ГО, у которых прогрессирование заболевания

развилось не ранее 3 нед после завершения индукционной ХТ по программе ВЕР. Проводилось 4 курса с интервалом в 3 нед. Основным признаком токсичности являлось наличие миелосупрессии с развитием фебрильных нейтропений у 73% больных, а трансфузия тромбоцитов потребовалась у 48%. Половина пациентов достигли полной ремиссии, и 32 (24%) из них живы длительное время без признаков заболевания. Ни один из 32 больных с внегонадными несеминовыми ГО не выздоровел в отличие от 30 из 100 пациентов



Классификация рецидивов

с тестикулярной несеминомой и 2 из 3 с внегонадной семиномой.

На основании данного исследования режимы с включением ифосфамида — прежде всего VeIP — стали своего рода стандартом 2-й линии ХТ после прогрессирования на комбинации ВЕР.

Тем не менее достигнутые результаты нельзя признать удовлетворительными. Представляются 2 перспективных пути их улучшения: применение новых препаратов или включение их в существующие комбинации, а также интенсификация терапии.

Новые препараты в лечении рецидивов ГО

Паклитаксел

Первым из препаратов «новой генерации», вошедших в арсенал химиотерапевта для лечения ГО, стал паклитаксел. Механизм его действия заключается в стимуляции микротрубочек и подавлении их деполимеризации, в результате чего создается блок делящихся клеток в фазе G2/M. Паклитаксел показал эффективность на клеточных линиях ГО [3]. С. Vokemeuer и соавт. [4], применив паклитаксел в монотерапии у 24 больных с первым или вторым рецидивом ГО, достигли ремиссий у 25% пациентов с медианой продолжительности эффекта 8 (3—16+) мес. Основными признаками токсичности были гранулоцитопения и периферическая полинейропатия. Схожие результаты получены и при комбинации паклитаксела ($175\text{—}225\text{ мг/м}^2$) с цисплатином (100 мг/м^2): из 16 больных с рецидивными несеминомами ГО, не достигших полного эффекта на индукционном режиме, непосредственная эффективность составила 25%. Однако длительная ремиссия сохранилась лишь у 1 пациента [5]. Применение паклитаксела в монотерапии 3-й линии оказалось малоэффективным: объективного эффекта (ОЭ) удалось достигнуть лишь у 2 (11%) из 18 больных, а медиана общей выживаемости (ОВ) составила 14 нед [6].

Эффективность и умеренная токсичность паклитаксела логичным образом привели к комбинации его с двумя другими эффективными препаратами — ифосфамидом и цисплатином (режим Т1Р) у 46 пациентов с прогностически благоприятным первым рецидивом ГО (локализация первичной опухоли в яичке, чувствительность к цисплатину, получили 4 курса комбинации Т1Р) [7]. Первоначально режим применялся следующим образом: паклитаксел в дозе $175\text{—}250\text{ мг/м}^2$ в 1-й день, ифосфамид — 5 г/м^2 в 1-й день и цисплатин — 100 мг/м^2 в 1-й день при поддержке гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), однако в дальнейшем был модифицирован: паклитаксел — 250 мг/м^2 24-часовая инфузия в 1-й день; ифосфамид — 1500 мг/м^2 на 2—5-й дни; цис-

платин — 25 мг/м^2 на 2—5-й дни. У 36 (78%) из 46 пациентов отсутствуют признаки болезни при медиане наблюдения 52 мес. При использовании комбинации также продемонстрирована необычно высокая эффективность (56% полных эффектов) у больных с поздними (≥ 2 лет) рецидивами, обычно рефрактерных к ХТ [8].

В настоящее время в Европе проводится проверочное исследование (EU-99012) эффективности этой комбинации в популяции больных, анализируемой в исследовании VeIP Университета Индианы. В 2005 г. были представлены результаты по применению во 2-й линии ХТ режима паклитаксел — 175 мг/м^2 1-й день, ифосфамид — 1 г/м^2 1—5-й дни и цисплатин — 20 мг/м^2 1—5-й дни. Из 43 пациентов прогрессирование в течение года отсутствовало у 38%. В группе хорошего прогноза по Memorial Hospital ($n=26$) прогрессирования в течение года не отмечено у 43% пациентов по сравнению с 29% в группе плохого прогноза ($n=17$) [9]. Режим оказался довольно токсичным. Во 2-м консенсусе Европейской группы по лечению ГО данный режим признан стандартной схемой 2-й линии ХТ наряду с VIP и VeIP .

Гемцитабин

Другим новым эффективным препаратом в лечении рецидивов ГО оказался гемцитабин — антиметаболит дезоксицитидина. В двух исследованиях, включавших 33 и 21 пациента с несеминомными ГО (более половины которых были абсолютно рефрактерны к цисплатину), гемцитабин показал 19 и 15% непосредственной эффективности соответственно [10, 11]. В экспериментальных работах выявлен синергизм паклитаксела и гемцитабина.

Так, применение паклитаксела — 110 мг/м^2 и гемцитабина — 1000 мг/м^2 (оба препарата в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед) у 30 больных с рецидивами ГО, признанных инкурабельными, позволило достичь 21% частоты ОЭ. Сохраняются 2 полные ремиссии продолжительностью 15 и 25 мес [12].

Итальянские исследователи в качестве 3-й линии ХТ использовали у 20 больных комбинацию паклитаксела (80 мг/м^2), гемцитабина (800 мг/м^2) и цисплатина (50 мг/м^2), прием в 1-й и 8-й дни. ОЭ отмечен в 50% случаев, в том числе полный эффект — у 5 пациентов. Все 4 морфологически подтвержденные полные ремиссии сохраняются через 3+, 10+, 18+ и 19+ мес. Длительность частичных ремиссий была короткой. Токсичность была выражена в основном миелосупрессией [13].

Оксалиплатин

В 90-х годах в клиническую практику вошло новое производное платины — оксалиплатин. Препарат обладает неполной резистентностью с циспла-

тином и, в отличие от последнего, практически лишен нефротоксичности, а нейротоксичность носит обратимый характер. В исследованиях на клеточных линиях ГО выявлена его сходная с цисплатином эффективность у цисплатинчувствительных опухолей. Однако на умеренно резистентных линиях оксалиплатин продемонстрировал большую активность, чем цисплатин [14].

Применение препарата у 32 рефрактерных к ХТ больных позволило достигнуть 4 (13%) частичные ремиссии, причем 3 из этих пациентов не ответили на ранее проведенную ВДХТ. Несмотря на то что все эффекты были непродолжительны, представилось перспективным изучение оксалиплатина в комбинациях во 2-й линии терапии [15].

Французские исследователи применили комбинацию оксалиплатина (130 мг/м²) и цисплатина (100 мг/м² каждые 3—4 нед) с одним из альтернативных препаратов (ифосфамид, вепезид, эпирубицин, винорельбин или дактиномицин) у 13 больных (8 из них с прогрессированием в процессе предыдущей ХТ). ОЭ составил 54%, а оба больных с полной регрессией оставались без признаков прогрессирования в течение 5 лет [16].

Использование комбинации оксалиплатина (130 мг/м² в 1-й день) и гемцитабина (1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни) у 29 рефрактерных к цисплатину пациентов позволило достигнуть ОЭ у 38%, а 5 больных остаются без признаков прогрессирования заболевания свыше 5 мес [17].

В 2004 г. были представлены 2 работы по применению аналогичной комбинации оксалиплатина и гемцитабина (GEMOX) у больных с цисплатин-рефрактерными ГО. Частота гематологической токсичности была схожа (нейтропения III—IV степени 54—62%, тромбоцитопения III—IV степени 48—41%, анемия 11—21%, фебрильная нейтропения 9—10%). Греческим исследователям удалось добиться ОЭ у 32% (9/29) больных, из них у 14% (4/29) — полного эффекта. Общая выживаемость составила 8,3 мес (при полном эффекте больные живы без признаков болезни от 14+ до 28+ мес). Интересно, что у всех достигших частичной ремиссии в дальнейшем отмечено прогрессирование, также ни один пациент со средостенной локализацией первичной опухоли не ответил на терапию GEMOX [18]. Во втором исследовании ОЭ наблюдался у 16 (46%) из 35 пациентов, в 3 случаях зафиксирован полный эффект [19].

Исследователи из Италии сообщили о применении 3-компонентного режима (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) в виде еженедельных инфузий [20]. У большинства больных пришлось редуцировать дозы из-за токсичности комбина-

ции. Ее эффективность оказалась не на высоте — зафиксирован лишь 1 (11%) частичный эффект. В дальнейшем данный режим был модифицирован: паклитаксел (80 мг/м²) в 1-й и 8-й дни, гемцитабин (800 мг/м²) в 1-й и 8-й дни, оксалиплатин (130 мг/м²) в 1-й день 3-недельного курса. Исследователи определили эффективность режима у больных с цисплатин-рефрактерными рецидивами или прогрессированием после ВДХТ. ОЭ составил 51%, включая 12% частичных маркер-положительных регрессий. Основной вид токсичности — гематологическая: у 49% — тромбоцитопения, у 15% — лейкопения III—IV степени.

Французские исследователи применяли комбинации паклитаксела в дозе 175 мг/м² и оксалиплатина — 130 мг/м² у 26 больных, ранее получивших от 2 до 5 линий ХТ. В этой прогностически крайне неблагоприятной группе удалось добиться 1 частичного ответа, у 2 пациентов в дальнейшем была резецирована остаточная опухоль [21].

Иринотекан

Ингибитор фермента топоизомеразы II этопозид является одним из основных препаратов в лечении ГО. Новый полусинтетический препарат иринотекан, в основе механизма действия которого лежит блок фермента топоизомеразы I, показал активность на перевиваемых ГО у мышей. Кроме того, отмечен высокий уровень топоизомеразы I в резидуальных массах ГО после ХТ.

Японские исследователи представили данные по применению комбинации иринотекана (100 мг/м² каждые 2 нед или 200 мг/м² каждые 4 нед) с производными платины: цисплатином (20 мг в 1—5-й дни, $n=11$) или надаплатином (100 мг/м² каждые 4 нед, $n=7$) [22]. ОЭ составил 50%. 10 пациентам из 17 в дальнейшем выполнена операция. 3- и 5-летняя выживаемость составила 64 и 53% соответственно. Токсичность режима оказалась значительной: тромбоцитопения II—IV степени, а также нейтропения III—IV степени наблюдались у всех больных, а фебрильные нейтропении развились у 27% пациентов.

Диссонансом столь высоким результатам этого исследования прозвучали данные схожего исследования из Германии, где применялся иринотекан в монотерапии. Ни у кого из 15 больных не зафиксировали ни одного ОЭ [23].

Интересным также представляется сообщение о совместном применении оксалиплатина и иринотекана в качестве 3-й линии ХТ ГО. В эксперименте был показан синергизм препаратов, который, по-видимому, связан с модификацией резистентности опухоли к препаратам платины [24]. Основываясь на этих данных, 18 пациентов с рефрактерными ГО были пролечены комбинацией оксалиплати-

на (85 мг/м² в 1-й и 15-й дни) и иринотекана (80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед) [25]. Несмотря на поддержку ГКСФ, имела место выраженная гематологическая и гастроинтестинальная токсичность, вследствие чего больные в среднем получили всего по 2 курса. ОЭ зафиксирован у 40%, включая полный у 4 (22%) больных. Обобщая результаты применения иринотекана в лечении ГО, можно отметить его неэффективность в монотерапии. Наряду с высокой токсичностью комбинаций с его включением иринотекан представляется малоперспективным препаратом для дальнейшего изучения в данном разделе. Все данные по исследованиям II фазы обобщены в табл. 1.

Лечение поздних рецидивов

Поздние рецидивы возникают более чем через 2 года с момента окончания индукционной ХТ. Частота поздних рецидивов у больных с несеминомными ГО колеблется от 1 до 6% по данным разных авторов [27—30]. Так, при оценке характера рецидивов у больных с ГО в Memorial Hospital из 387 пациентов только у 26 (6,7%) развился поздний рецидив, из них у 12 (3,1%) — через 5 лет и более с момента окончания индукционной ХТ. Среди факторов риска развития позднего рецидива авторы выделили повышенные маркеры при выявлении ГО и наличие элементов зрелой тера-

томы в удаленной резидуальной опухоли после ХТ. При этом половина больных с поздними рецидивами были маркер-положительными (увеличение α -фетопротеина — АФП). Уровень хорионического гонадотропина (ХГ) всегда был в норме. Данный феномен объясняют тем, что опухоли с экспрессией ХГ более чувствительны к ХТ, тогда как АФП-положительные опухоли имеют более медленный рост.

Другие исследователи в качестве одного из основных факторов риска возникновения позднего рецидива выделяют невыполнение забрюшинной лимфаденэктомии после индукционной ХТ. Так, например, норвежские исследователи объясняют низкую частоту развития поздних рецидивов (1,3%) агрессивной хирургической тактикой по отношению к удалению опухолевых масс после завершения индукционной ХТ [30].

К биологическим особенностям поздних рецидивов относят: повышенный уровень АФП, доминирующий гистологический вариант — опухоль желточного мешка, частая трансформация тератомы в другие злокачественные опухоли. Часте рецидив возникает в забрюшинном пространстве (до 75%). Поздние рецидивы ассоциированы с плохим прогнозом, так как плохо реагируют на ХТ. Принято выделять маркер-отрицательные и маркер-

Таблица 1. Данные исследований II фазы по ХТ рецидивов ГО

Схема терапии	Число больных	ОЭ, %	Время до прогрессирования	ОВ	Процент длительных ремиссий	Медиана наблюдения	Ссылка
Паклитаксел							
Т	24	25	8 (3—16+)				[4]
Т	18	11		14 нед			[6]
ТР	16	25					[5]
ТИР	46	56 (ПЭ)			78	52 мес	[7, 8]
ТИР	43	60		70% (12 мес)			[9]
Гемцитабин							
G	33	19					[10]
G	21	15					[11]
GT	30	21			7		[12]
TGP	20	50			20		[13]
Оксалиплатин							
Ох	32	13					[15]
ОхР + третий препарат	13	54			15		[16]
GEMOX	29	38			17		[17]
GEMOX	29	32		8,3 мес	14		[18]
GEMOX	35	46		6 мес			[19]
GEMOX	19	17		7 мес			[26]
TGOx	9	11		5 мес			[20]
TOx	26	15	2 мес	8,8 мес			[21]
Иринотекан							
И	15	0					[23]
И + Р или недаплатин	18	50		53% (5 лет)			[22]
И + Ох	18	40		7,5 мес			[25]

Примечание. Т — паклитаксел, Р — цисплатин, G — гемцитабин, Ох — оксалиплатин, И — ифосфамид, GEMOX — гемцитабин + оксалиплатин, И — иринотекан, ПЭ — полный эффект.

положительные опухоли. В первом случае необходимо исключение злокачественной трансформации ГО в другую солидную опухоль (частота такой трансформации доходит до 14%). При подтверждении герминогенной природы рецидива показано оперативное лечение. При наличии маркер-положительной опухоли необходимо проведение на первом этапе ХТ-лечения. В работах из MSKCC показано, что больные с поздними рецидивами являются кандидатами на получение хирургического лечения. В случае невозможности проведения операции ($n=29$) проводилась ХТ по различным схемам (VIP, ВДХТ и др.). Медиана ОВ при такой тактике составила 23,9 мес. У 50% больных, получивших ХТ по схеме VIP, достигнуты полные ремиссии [28].

D.S. Sharp и соавт. [31] показали 79% 5-летнюю выживаемость при выполнении радикальной операции по сравнению с 36% — при нерадикальной. G.V. Kondagunta и соавт. [28] удалось достичь длительной выживаемости у 50% пациентов после 4 курсов VIP ± операция. ХТ может обеспечить длительную безрецидивную выживаемость у 15—24% больных [31]. ОВ по разным исследованиям составляет от 30 до 40% [27—32].

Таким образом, исследователи сходятся во мнении, что при маркер-отрицательных опухолях гистологически чаще встречается зрелая тератома, которая не реагирует на ХТ, поэтому целесообразно выполнение оперативного лечения. При положительном титре онкомаркеров тактика лечения такая же, как при ранних рецидивах, при этом рекомендуется использовать более агрессивные схемы ХТ.

Заключение

С 1995 г., когда был накоплен опыт успешного лечения диссеминированных форм ГО, к тем из них, которые не ответили на индукционное лечение, стал повышаться интерес исследователей. В лечении группы больных с рецидивами ГО выделены 3 пути: 1) стандартная терапия; 2) стандартная ХТ в комбинации с ВДХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток; 3) стандартная ХТ с добавлением нового препарата. Резекция остаточной опухоли после ХТ рецидива играет столь же важную роль, как и после 1-й линии ХТ. Возможность оперативного лечения всегда должна рассматриваться в случае развития поздних рецидивов, при которых эффективность ХТ низка. Больные с платинорезистивными рецидивами, несеминомными опухолями средостения практически не имеют реальных шансов на излечение. Им показано проведение ХТ с включением новых экспериментальных препаратов.

Стандартным режимом ХТ при рецидивах ГО является проведение 4 курсов ХТ по схеме: VIP, или VeIP, или VIP. Применяемые схемы ХТ отражены в табл. 2. Поскольку комбинация VeIP позволяет достичь излечения лишь у четверти больных, назначение всем пациентам «традиционной» ХТ 2-й линии в настоящее время неправомерно.

Применение новых препаратов в лечении рецидивов ГО — наиболее перспективный, но, с другой стороны, и наименее изученный подход. Многие новые режимы демонстрируют обнадеживающую эффективность во II фазе исследований. Тем не менее различные критерии отбора больных, отсутствие общепринятой прогностической классификации рецидивных ГО и рандомизированных исследований не позволяют делать выводов о превосходстве какой-либо комбинации над режимами VIP, VeIP или VIP. В качестве 3-й линии принята ХТ пероральным этопозидом, паклитакселом, гемцитабином, оксалиплатином или их комбинацией.

Таким образом, на данном этапе существует проблема выделения групп больных, которым можно ограничиться назначением в качестве 2-й линии ХТ стандартного режима, и пациентов, которым необходима интенсификация лечения.

Таблица 2. Схемы ХТ, применяемые в качестве 2-й линии

Режим	Препарат	Введение	Дни лечения	Число курсов
VeIP	Ифосфамид 1200 мг/м ²	В/в, 1—2 ч	1—5	4
	Цисплатин 20 мг/м ²	В/в, 1 ч	1—5	
	Уромитексан 800 мг	В/в, струйно	1—5	
	Винбластин 0,11 мг/кг	В/в, струйно	1—2	
VIP	Ифосфамид 1200 мг/м ²	В/в, 1—2 ч	1—5	4
	Цисплатин 20 мг/м ²	В/в, 1 ч	1—5	
	Уромитексан 800 мг	В/в, струйно	1—5	
	Этопозид 75 мг/м ²	В/в, 30 мин	1—5	
VIP	Ифосфамид 1200 мг/м ²	В/в, 1—2 ч	1—5	4
	Цисплатин 20 мг/м ²	В/в, 1 ч	1—5	
	Уромитексан 800 мг	В/в, струйно	1—5	
	Паклитаксел 175 мг/м ²	В/в, 3 ч	1	

Примечание. Введение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной (в/в) гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем — 2,5 л), необходимой для поддержания диуреза >100 мл/ч в процессе введения цисплатина и в последующие 3 ч; уромитексан вводится по 800 мг непосредственно перед ифосфамидом и далее через 4 и 8 ч после начала инфузии ифосфамида; перед паклитакселом проводится стандартная премедикация: дексаметазон по 20 мг внутримышечно за 12 и 6 ч до введения препарата, за 30 мин проводится введение дексаметазона — 20 мг в/в капельно, димедрола — 50 мг в/в струйно и ранитидина — 50 мг в/в струйно.

Литература

1. Porcu P., Bhatia S., Sharma M., Einhorn L.H. Results of treatment after relapse from high-dose chemotherapy in germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1181—6.
2. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500—4.
3. Motzer R.J., Chou T.C., Schwartz L. et al. Paclitaxel in germ cell cancer. *Semin Oncol* 1995;22:12—5.
4. Bokemeyer C., Beyer J., Metzner B. et al. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *Ann Oncol* 1996;7(1):31—4.
5. Tjulandin S., Titov D., Breder V. et al. Paclitaxel and cisplatin as salvage treatment in patients with non-seminomatous germ cell tumour who failed to achieve a complete remission on induction chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10(5):297—300.
6. Sandler A.B., Cristou A., Fox S. et al. A phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors. *Cancer* 1998;82:1381—6.
7. Motzer R.J., Sheinfeld J., Mazumdar M. et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2413—8.
8. Donadio A., Sheinfeld J., Bacik J. et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP): an effective second-line therapy for patients (pts) with relapsed testicular germ cell tumors (GCT). *Proc ASCO* 2003. Abstr 1537.
9. Mead G.M., Cullen M.H., Huddart R. et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005;93:178—84.
10. Bokemeyer C., Gerl A., Schöffski P. et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):512.
11. Einhorn L.H., Michael J., Stender M.J., Williams S.D. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17(2):509.
12. Hinton S., Catalano P., Einhorn L.H. et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1859—63.
13. Pizzocaro G., Nicolai N., Salvioni R. et al. Paclitaxel, cisplatin, gemcitabine (TGP) third line therapy in metastatic germ cell tumors (GST) of the testis. *Proc ASCO*, 2001. Abstr 773.
14. Dunn T.A., Schmoll H.J., Grunwald V. et al. Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ cell cancer cell lines. *Invest New Drugs* 1997;15(2):109—14.
15. Kollmannsberger C., Rick O., Derigs H.-G. et al. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2031—7.
16. Soulie P., Garrino C., Bensmaine M.A. et al. Antitumoral activity of oxaliplatin/cisplatin-based combination therapy in cisplatin-refractory germ cell cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125(12):707—11.
17. Bokemeyer C., Beyer J., Metzner B. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine/oxaliplatin in relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer (GCT). *Proc ASCO*, 2003. Abstr 1561.
18. Pectasides M., Farmakis D., Aravantinos G. et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study D. *Ann Oncol* 2004;15:493—7.
19. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:108—14.
20. De Giorgi U., Rosti G., Papianni G. et al. Weekly gemcitabine, paclitaxel, oxaliplatin combination chemotherapy in patients with cisplatin-refractory germ cell tumor: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004;27:457—60.
21. Theodore C., Flechon A., Fizazi K. et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin (Ox) in combination with paclitaxel (Px) in patients (pts) who failed cisplatin (CDDP) based chemotherapy (CT) for germ cell tumors (GCT). *Proc ASCO* 2004;23:389. Abstr 4534.
22. Miki T., Mizutani Y., Nonomura N. et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* 2002;95(9):1879—85.
23. Kollmannsberger C., Rick O., Klaproth H. et al. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2002;23;87(7):729—32.
24. Raymond E., Faivre S., Woynarowski J.M. et al. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25:4—12.
25. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D. et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. *Eur Urol* 2004;46:216—21.
26. De Giorgi U., Rosti G., Aieta M. et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol* 2006;50:1032—9.
27. McGlynn K.A., Devesa S.S., Graubard B.I., Castle P.E. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23:5757—61.
28. Ronnen E.A., Kondagunta G.V., Bacik J. et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:6999—7004.
29. Shahidi M., Norman A.R., Dearnaley D.P. et al. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management. *Cancer* 2002;95:520—30.
30. Oldenburg J., Alfsen G.C., Wöhre H., Fossa S.D. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer* 2006;94:820—7.
31. Sharp D.S., Carver B.S., Eggner S.E. et al. Clinical outcome of patients managed for late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 2006;24(suppl; abstr 4550):229.
32. Gerl A., Clemm C., Schmeller N. et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8:41—7.