

## Номограмма для определения первично-резистентных форм герминогенных опухолей у детей

С.А. Кулева, Н.Д. Фасеева, С.В. Иванова

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

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru)

**Введение.** На сегодняшний день в детской практике стратификация пациентов с герминогенными опухолями проводится при первичном обследовании на основании лишь распространенности процесса и характера предшествующей операции, при этом не учитывается скорость снижения опухолевых маркеров.

**Целью исследования** стало создание номограммы для диагностики пролонгированного периода полуэлиминации (ПП) альфа-фетопротейна (АФП) у пациентов с герминогенными опухолями для выявления когорты больных с химиорезистентными процессами уже после индукционной полихимиотерапии и модификации их программы лечения с переходом на эскалированные и интенсифицированные режимы.

**Материалы и методы.** С 1996 по 2017 г. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось лечение 72 пациентов в возрасте до 18 лет с экстракраниальными герминогенными опухолями различной локализации, среди них с секреторирующими формами были 46 (63,9 %) детей. В настоящем исследовании были произведены расчеты ПП АФП.

**Результаты.** ПП АФП варьировал от 3 до 138 дней (среднее значение составило 15,6 дня). Критическое значение уровня ПП АФП, превышение которого было сопряжено со снижением показателей выживаемости, составило 6 дней. Проведенный унивариантный анализ показал значимое влияние пролонгации кинетических параметров АФП на общую выживаемость (ОВ) больных. ОВ при ПП ≤ 6 дней была равна 85,2 ± 7,9 %, при ПП > 6 дней – 50,1 ± 12 % ( $p = 0,01873$ ). Учитывая расчетные значения ПП, была создана функциональная шкала и построена номограмма для диагностики пролонгированного ПП АФП у пациентов с герминогенными опухолями. Информативность ее была следующей: чувствительность – 92,9 %, специфичность – 63,6 %, точность – 72,3 %. Ложноотрицательный результат был зафиксирован лишь в 1 (2,1 %) случае.

**Выводы.** Вторичная стратификация пациентов должна проводиться после индукционного лечения с использованием принципов “response-based”-терапии. В таких случаях для диагностики снижения скорости распада АФП помогает номограмма, позволяющая выявить когорту больных с пролонгацией ПП опухолевого маркера, требующую ранней эскалации и интенсификации лечебных программ.

**Ключевые слова:** дети, герминогенные опухоли, полихимиотерапия, первично-резистентное течение, альфа-фетопротейн, номограмма

**Для цитирования:** Кулева С.А., Фасеева Н.Д., Иванова С.В. Номограмма для определения первично-резистентных форм герминогенных опухолей у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):26–30.

### Nomogram for the determination of primary-resistant forms of germ cell tumors in children

S.A. Kuleva, N.D. Faseeva, S.V. Ivanova

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

**Introduction.** Stratification of patients with germ cell tumors is primary carried out depends on stage and previous operation, at the same time is not considered the tumor markers decline.

**The aim of the study** was the nomogram creation for diagnostics of the prolonged alfa-fetoprotein (AFP) half-life (HL) in patients with germ cell tumors in order to identify of a patients cohort with chemoresistant malignancy and to find treatment modification with transition to the escalated and intensified modality therapy.

**Materials and methods.** Seventy-two patients less than 18 years old with extracranial germ cell tumors were treated in N.N. Petron National Medical Research Centre of Oncology between 1996 and 2017, among them with increased AFP were 46 (63.9 %) children. AFP half-life periods were calculated.

**Results.** AFP half-life varied from 3 to 138 days (the average value was 15.6 days). A cut-off point at 6 days was found. An unfavorable decline in AFP was predictive overall survival (OS). OS rates were 85.2 ± 7.9 % and 50.1 ± 12 % in patients with HL ≤ 6 days, and with > 6 days, respectively ( $p = 0.01873$ ). Nomogram for diagnostics of the prolonged AFP HL in patients with childhood extracranial germ cell tumors was built. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of nomogram were 92.9 %, 63.6 % and 72.3 %, respectively. False negative result was in one case (2.1 %).

**Conclusions.** Secondary stratification of patients has to be carried out after induction treatment with use of the principles of “response-based” of therapy. The nomogram allowing revealing the cohort of patients with prolongation of the period of AFP HL demanding early escalation and an intensification of medical programs helps with such cases for diagnostics of reduction in the rate of disintegration of AFP.

**Key words:** children, germ cell tumors, chemotherapy, primary-resistant form, alfa-fetoprotein, nomogram

**For citation:** Kuleva S.A., Faseeva N.D., Ivanova S.V. Nomogram for the determination of primary-resistant forms of germ cell tumors in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(3):26–30.

#### Информация об авторах

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820  
Н.Д. Фасеева: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>  
С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015

#### Information about the authors

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

N.D. Faseeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-code: 7834-0152

#### Вклад авторов

С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи

Н.Д. Фасеева: написание текста рукописи, подготовка визуализации, анализ научного материала

С.В. Иванова: написание текста рукописи, подготовка визуализации

#### Authors' contributions

S.A. Kuleva: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific version of the article

N.D. Faseeva: writing the text of the article, preparing the visualization, analysis of scientific material

S.V. Ivanova: writing the text of the article, preparing the visualization

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

## Введение

Герминогенные опухоли относятся к наиболее химиочувствительным заболеваниям и представляют собой модель курабельного злокачественного процесса. Около 80 % пациентов с диссеминированными формами герминогенных опухолей могут быть излечены с применением платиносодержащих схем полихимиотерапии (ПХТ). Терапия «спасения» с комбинацией стандартных доз цисплатина и препаратов, не использованных в индукционном лечении, дает возможность выйти в ремиссию еще 15–20 % больных [1, 2].

На сегодняшний день в детской практике стратификация пациентов с герминогенными опухолями проводится при первичном обследовании на основании распространенности процесса и характера предшествующей операции [3–5]. При этом не учитываются скорость снижения опухолевых маркеров, дозновременная интенсивность лечебных программ, т. е. те факторы, которые можно охарактеризовать как терапевтические. Четко не определены оптимальные алгоритмы и стандарты лечения детей и подростков с этими злокачественными заболеваниями.

**Целью настоящего исследования** стало создание номограммы для диагностики пролонгированного

периода полуэлиминации (ПП) альфа-фетопротейна (АФП) у пациентов с герминогенными опухолями для выявления уже после проведения индукционной ПХТ когорты больных с химиорезистентными процессами.

## Материалы и методы

С 1996 по 2017 г. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось лечение 72 пациентов до 18 лет с экстракраниальными герминогенными опухолями различной локализации, среди них с секреторирующими формами были 46 (63,9 %) детей (таблица). Средний возраст больных составил  $7 \pm 5$  лет, медиана – 5,5 (0; 17) года. Преобладал женский пол: девочек было 35 (76,1 %), мальчиков – 11 (23,9 %). Соотношение по полу – 3:1. В возрасте до 4 лет был 21 (45,7 %) ребенок, от 5 до 9 лет – 5 (10,9 %) детей, от 10 до 14 – 13 (28,3 %) и от 15 до 18 – 7 (15,2 %) больных. Превалировали яичниковая ( $n = 22$ , или 47,8 %) и крестцово-копчиковая ( $n = 10$ , или 21,7 %) локализации. Тестикулярное поражение выявлено в 3 (6,5 %) случаях. У трети пациентов морфологически диагностирована незрелая тератома ( $n = 15$ , или 32,6 %), у 14 (30,4 %) детей – опухоль эндодермального синуса, у 1 (2,2 %) девочки – дис-

герминома и у 3 (6,5 %) – эмбриональная карцинома, в 13 (28,3 %) случаях встретилась смешанная форма герминогенной опухоли. Локализованное заболевание (I–II стадии) выявлено у 22 (47,8 %) детей, распространенное (III–IV стадии) – у 24 (52,2 %) больных (см. таблицу). Значение АФП варьировало от 22 до 328 000 нг/мл, медиана составила 3746,25 нг/мл.

Большинство больных ( $n = 30$ , или 65,2 %) получили терапию согласно принципам протокола TGM (Tumor Germ Cell – герминогенные опухоли), основанном французской группой по детской онкологии (SFOP/SFCE – Société Française d’Oncologie Pédiatrique/Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l’Enfant et de l’adolescent). Лечебную программу по протоколу MAKEI-96 (Германия) получили 8 (17,4 %) пациентов. Остальным больным лечение проводилось по платиносодержащей схеме ВЕР (Vleomycin, Etoposide, Platinum – блеомицин, этопозид, цисплатин) ( $n = 8$ , или 17,4 %).

### Результаты исследования

В настоящем исследовании были произведены расчеты ПП АФП. За основу были взяты начальная величина маркера (M0) и его уровень после 2 циклов ПХТ (M1). ПП был рассчитан по следующей формуле:

$$ПП = \frac{3 \times \log(2)}{\log(M0) - \log(M1)}$$

Были созданы несколько моделей информативности (ПП АФП и номограммы) и ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника) с порогом отсечения (cut-off) и оценкой площади под кривой (Area Under Curve, AUC), для чего был использован пакет программ для биомедицинских наук “Medcalc”, version 12.2.1.0.

ПП АФП варьировал от 3 до 138 дней (среднее значение – 15,6 дня) (рис. 1).

Границы среднего значения ПП АФП при условии исключения «размаха» составили 4,8–11,5 дня.

Критическое значение уровня ПП АФП (cut-off), превышение которого было сопряжено со снижением показателей выживаемости, составило 6 дней. Площадь под ROC-кривой AUC –  $0,647 \pm 0,0896$ , мак-

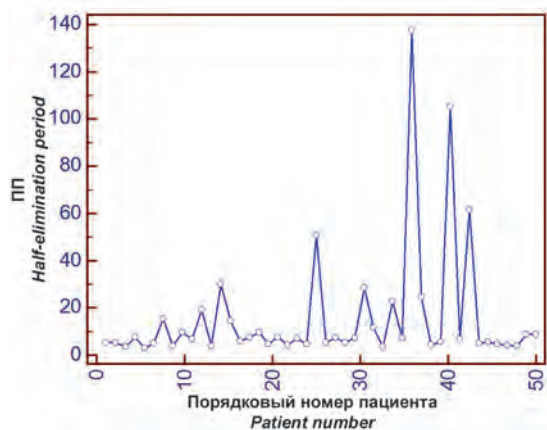


Рис. 1. Значения ПП АФП в заданной выборке пациентов

Fig. 1. Values of the half-elimination period of alpha-fetoprotein in a given sample of patients

Общая характеристика пациентов с секретирующими формами герминогенной опухоли

General characteristics of patients with secreting forms of germ cell tumors

Показатель Indicator	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Возраст Age среднее значение $7 \pm 5$ лет average $7 \pm 5$ years медиана 5,5 (0; 17) median 5.5 (0; 17)	46	100
Возрастные диапазоны Age ranges		
0–4 года 0–4 years	21	45,7
5–9 лет 5–9 years	5	10,9
10–14 лет 10–14 years old	13	28,3
15–18 лет 15–18 years old	7	15,2
Пол Gender		
мальчики boys	11	23,9
девочки girls	35	76,1
Локализация Localization		
яичко testicle	3	6,5
яичник ovary	22	47,8
крестцово-копчиковая область sacrococcygeal region	10	21,7
другая локализация other localization	11	23,9
Морфологический вариант Morphological option		
опухоль эндодермального синуса endodermal sinus tumor	14	30,4
дисгерминома dysgerminoma	1	2,2
эмбриональная карцинома fetal carcinoma	3	6,5
незрелая тератома immature teratoma	15	32,6
смешанная герминогенная опухоль mixed germ cell tumor	13	28,3
Стадия Stage		
I	18	39,1
II	4	8,7
III	7	15,2
IV	17	37

симальный индекс Юдена для этого показателя был равен 0,3869.

Проведенный унивариантный анализ показал значимое влияние пролонгации кинетических параметров АФП на общую выживаемость (ОВ) больных. ОВ при ПП  $\leq 6$  дней была равна  $85,2 \pm 7,9$  %, при ПП  $> 6$  дней –  $50,1 \pm 12$  % ( $p = 0,01873$ ) (рис. 2).

Учитывая расчетные значения ПП, была создана функциональная шкала и построена номограмма (рис. 3).

Уровень АФП определяется изначально перед началом специфического противоопухолевого лече-



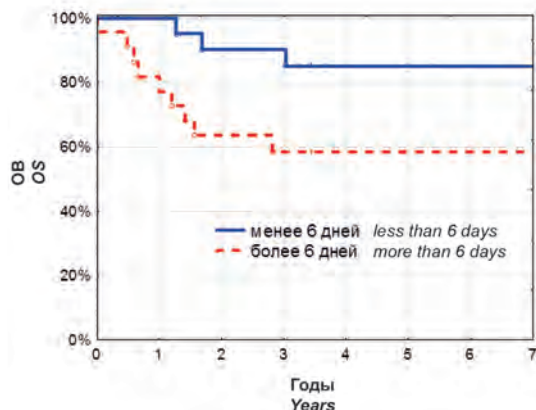


Рис. 2. ОВ больных в зависимости от ПП АФП

Fig. 2. Overall survival of patients depending on the half-elimination period of alpha-fetoprotein

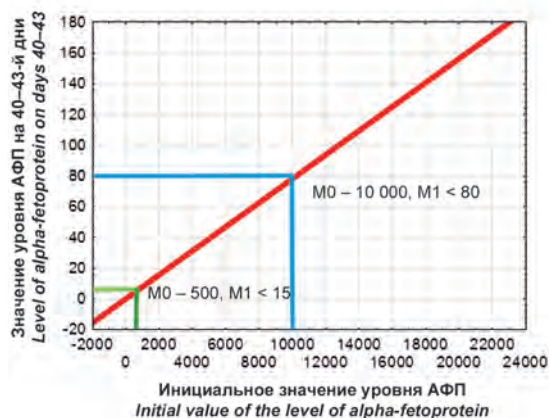


Рис. 3. Номограмма для диагностики пролонгированного ПП АФП у пациентов с герминогенными опухолями (все значения выше линии считаются неблагоприятными в отношении чувствительности опухоли к инициальной ПХТ). Примеры: при  $M_0$ , равном 10 000 нг/мл, значения  $M_1$  должны быть < 80 нг/мл (синяя линия); при  $M_0$ , равном 500 нг/мл,  $M_1$  – < 15 нг/мл (зеленая линия)

Fig. 3. Nomogram for the diagnosis of prolonged half-elimination of alpha-fetoprotein in patients with germ cell tumors (all values above the line are considered unfavorable in relation to the sensitivity of the tumor to the initial polychemotherapy). Examples: with  $M_0$  equal to 10,000 ng/ml,  $M_1$  values should be < 80 ng/ml (blue line); with  $M_0$  equal to 500 ng/ml,  $M_1$  – < 15 ng/ml (green line)

ния и после 2-го цикла ПХТ. По оси абсцисс номограммы отложены инициальные параметры АФП, по оси ординат – уровень АФП после 2-го цикла ПХТ (40–42-й дни). Например, при значениях АФП в дебюте 10 000 нг/мл значения  $M_1$  должны быть < 80 нг/мл (синяя линия), при АФП, равном 500 нг/мл,  $M_1$  – < 15 нг/мл (зеленая линия). Все значения, которые находятся выше красной (диагональной) линии, являются патологическими, т. е. снижение уровня АФП проходит очень медленно, что может быть причиной химиорезистентности процесса. В таких ситуациях необходимо рассматривать вопрос о ранней эскалации лечебной программы с возможным переходом на «ветку» с высокодозной ПХТ. Все значения переменной АФП ( $M_1$ ), попадающие в диапазон ниже красной линии, считаются нормой (элиминация АФП считается адекватной).

### Клинический пример

Больная 2 лет получала лечение по поводу морфологически верифицированной герминогенной несеминомной экстрагонадной опухоли, представленной опухолью желточного мешка. Инициальное значение АФП было 12 854 нг/мл. Учитывая данные лабораторно-инструментальных методов исследований, была диагностирована герминогенная опухоль крестцово-копчиковой области с прорастанием в спинномозговой канал, метастатическим поражением легких, IV стадия. Ребенок стратифицирован в высокую группу риска. Начата индукционная ПХТ по протоколу TGM. После 2-го цикла цитостатического лечения уровень АФП составил 4862 нг/мл. Согласно номограмме это значение находится выше красной линии, что позволяет с уверенностью говорить о пролонгации у пациентки кинетических параметров АФП и отнести ее в группу больных с первично-резистентной формой злокачественного процесса. Девочка была переведена на ветку с высокодозной ПХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (TIGER study (T)rial of (I)ntial Salvage Chemotherapy for Patients with (G)erm Cell Tumors (Alliance 0311102/EORTC 1407) – протокол инициальной терапии «спасения» для пациентов с герминогенными опухолями) [6].

Информативность номограммы для диагностики пролонгированного ПП АФП была следующей: чувствительность – 92,9 %, специфичность – 63,6 %, точность – 72,3 %. Ложноотрицательный результат был отмечен лишь в 1 (2,1 %) случае. Площадь ROC-кривой AUC –  $0,782 \pm 0,00555$ , максимальный индекс Юдена для этого показателя был равен 0,5649 ( $p < 0,0001$ ).

### Обсуждение

Начиная с 80-х годов прошлого века, ведутся попытки стратификации пациентов в зависимости от про-

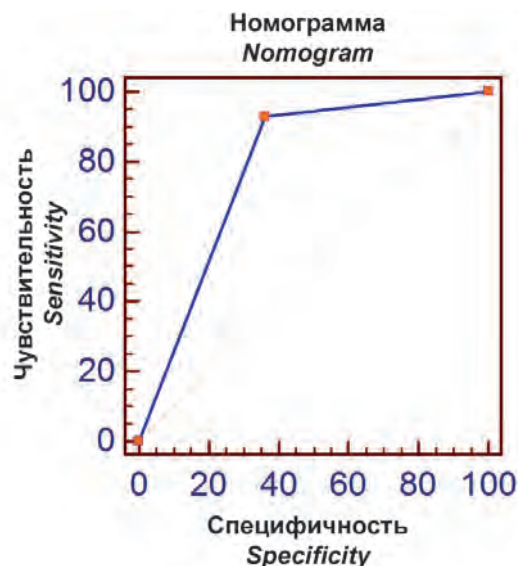


Рис. 4. ROC-кривая информативности номограммы  
Fig. 4. ROC curve informative nomograms

гноза заболевания. Прогнозирование раннего ответа на инициальную ПХТ опухолей стало одним из основных направлений в последнее время. Особое внимание уделяется опухолевым маркерам при секретирующих злокачественных процессах. В прогностических классификациях нередко используются уровни сывороточных опухолевых маркеров (АФП и хорионического гонадотропина человеческого), повышение которых отмечается у 80 % пациентов с диссеминированными формами герминогенных неоплазий [7]. Скорость нормализации опухолевых маркеров у каждого больного различна и ее замедление нередко является прогностически неблагоприятным фактором для исхода заболевания. Отсутствие исследований влияния пролонгированных ПП маркеров на отдаленные результаты лечения связано, вероятнее всего, с недостаточной доказательностью мультипараметрических моделей, различными подходами к определению скорости снижения этих параметров. Тем не менее у 25 % пациентов после первых недель инициальной ПХТ уровни маркеров остаются повышенными [8].

В более ранних исследованиях на взрослой когорте проводилась оценка пролонгации концентрации АФП в сыворотке крови у пациентов с несеминомными герминогенными опухолями группы неблагоприятного прогноза [8]. Ученые из Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC), M. Mazumdar et al., в 2001 г. дали оценку результатам своего исследования, в котором замедление скорости снижения опухолевых маркеров было предиктором непосредственных результатов лечения, ОВ и выживаемости без прогрессирования [9]. Однако некоторые моменты осложняли интерпретацию, в частности методология сбора образцов крови не предполагала определенный интервал

времени от начала лечения, разброс во времени составлял от 7 до 56 дней. Это создавало трудности для расчета скорости снижения АФП. Научные работы Европейской организации изучения рака, включившие данные о 669 пациентах с несеминомными герминогенными опухолями, также показали значимое влияние независимого предиктивного фактора «скорость снижения АФП» на факт прогрессирования [7].

Нами была создана номограмма для диагностики пролонгированного ПП АФП, которая учитывает скорость снижения опухолевого маркера. Ее использование имеет огромный практический интерес, так как позволяет вовремя выявить группу больных с химиорезистентными процессами уже после 2 циклов индукционной ПХТ и модифицировать программу лечения этих пациентов с переходом на эскалированные и интенсифицированные режимы. Информативность номограммы достаточно высока (чувствительность – 92,9 %, специфичность – 63,6 %, точность – 72,3 %).

### Заключение

При первичной стратификации больных с секретирующими герминогенными опухолями на группы риска необходимо использовать инициальные значения опухолевых маркеров, которые представляют собой некий индикатор опухолевой массы. Кроме того, уровень онкомаркеров применяется и как показатель эффективности лечения. Вторичная стратификация пациентов должна проводиться после индукционного лечения уже с использованием принципов “response-based”-терапии. В таких случаях для диагностики снижения скорости распада АФП помогает номограмма, позволяющая выявить когорту больных с пролонгацией ПП опухолевого маркера, требующих ранней эскалации и интенсификации лечебных программ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Olson T.A., Murray M.J., Rodriguez-Calindo C., Nicholson J.C., Billmire D.F., Kraïlo M.D., Dang H.M., Amatruđa J.F., Thornton C.M., Arul G.S., Stoneham S.J., Pashankar F., Stark D., Shaikh F., Gershenson D.M., Covens A., Hurteau J., Stenning S.P., Feldman D.R., Grimison P.S., Huddart R.A., Sweeney C., Powles T., Lopes L.F., dos Santos Agular S., Chinnaswamy G., Khaleel S., Abouelnaga S., Hale J.P., Frazier A.L. Pediatric and adolescent extracranial germ cell tumors: the road to collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33:3018–28. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5337.
- Mardiak J., Sálek T., Sycová-Milá Z., Obertová J., Recková M., Mego M., Hlavatá Z., Brozmanová K., Risnyovská Z., Svetlovská D., Koza I. Paclitaxel, bleomycin, etoposide, and cisplatin (T-BEP) as initial treatment in patients with poor-prognosis germ cell tumors (GCT): a phase II study. *Neoplasma* 2007;54(3):240–5. PMID: 17447857.
- Cushing B., Giller R., Cullen J.W., Marina N.M., Lauer S.J., Olson T.A., Rogers P.C., Colombani P., Rescorla F., Billmire D.F., Vinocur C.D., Hawkins E.P., Davis M.M., Perlman E.J., London W.B., Castleberry R.P. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: A pediatric intergroup study – Pediatric Oncology Group 9049 and Children’s Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2691–700. doi: 10.1200/JCO.2004.08.015.
- Mann J.R., Pearson D., Barrett A., Raafat F., Barnes J.M., Wallendszus K.R. Results of the United Kingdom Children’s Cancer Study Group’s malignant germ cell tumor studies. *Cancer* 1989;63(9):1657–67. doi: 10.1002/1097-0142(19900501)63:9<1657::aid-cncr2820630902>3.0.co;2-8.
- Lopes L.F., Macedo C.R., Pontes E.M., Dos Santos Aguiar S., Mastellaro M.J., Melaragno R., Vianna S.M., Lopes P.A., Mendonça N., de Assis Almeida M.T., Sonaglio V., Ribeiro K.B., Santana V.M., Schneider D.T., de Camargo B. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: Brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1297–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4202.
- Feldman D.R., Huddart R., Hall E., Beyer J., Powles T. Is high dose therapy superior to conventional dose therapy as initial treatment for relapsed germ cell tumors? The TIGER Trial. *J Cancer* 2011;2:374–7. PMID: 21750688. PMID: PMC3133961.
- De Wit R., Collette L., Sylvester R., de Mulder P.H., Sleijfer D.T., ten Bokkel Huinink W.W., Kaye S.B., van Oosterom A.T., Boven E., Stoter G. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998;78(10):1350–5. doi: 10.1038/bjc.1998.683.
- Fizazi K., Culine S., Kramar A., Amato R.J., Bouzy J., Chen I., Droz J.P., Logothetis C.J. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3868–76. doi: 10.1200/JCO.2004.04.008.
- Mazumdar M., Bajorin D.F., Bacik J., Higgins G., Motzer R.J., Bosl G.J. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: The value of the rate of decline of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2534–41. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2534.