

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН

I. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после выполнения орхофуникулэктомии.

Выполнение биопсии показано больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах из не выявленного первичного очага обязательно исследование опухолевых маркеров – альфа-фетопротеина (АФП) и бета-хорионического гонадотропина (ХГ).

Пациентам с обширным метастатическим поражением легких или других органов по жизненным показаниям показано немедленное начало химиотерапии. Диагноз в этих случаях может быть установлен без выполнения биопсии на основании сочетания типичной клинической картины и значимо повышенных опухолевых маркеров –АФП и ХГ.

СТАДИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА

Всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени).

У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, ХГ, ЛДГ) перед и 7-10 дней после орхофуникулэктомии, выполняется КТ (предпочтительнее) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. При невозможности выполнения КТ – рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза, мошонки.

Необходимо выполнение МРТ (если нет – КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием у больных с высоким уровнем ХГ (свыше 50.000 Е/мл) и/или с множественными метастазами в легкие.

Радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется по клиническим показаниям.

Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем <12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет). В этом случае риск внутрипротоковой неоплазии составляет 33%.

Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM (табл. 2) и Royal Marsden Hospital Staging. Для больных с метастазами обязательно определение прогностической группы согласно классификации International Germ Cell Consensus Group (IGCCCG) [таблица 1].

Таблица 1. Классификация International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).

Несеминома	Семинома
Хороший прогноз 56% пациентов, 92% 5-летняя общая выживаемость	
Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно и Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и АФП < 1000 нг/мл, ХГ < 5000 мМЕ/мл и ЛДГ < 1,5 x ВГН	Любая локализация первичной опухоли и Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и Нормальный АФП, любые ХГ и ЛДГ
Промежуточный прогноз 28% пациентов, 80% 5-летняя общая выживаемость	
Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно и Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и АФП 1000-10000 нг/мл, и/или ХГ 5000-50000 мМЕ/мл и/или ЛДГ 1,5-10 x ВГН	Любая локализация первичной опухоли и Наличие нелегочных висцеральных метастазов
Плохой прогноз 16% пациентов, 48% 5-летняя общая выживаемость	
Локализация первичной опухоли в средостении и/или Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или АФП > 10000 нг/мл, и/или ХГ > 50000 мМЕ/мл и/или ЛДГ > 10 x ВГН	Варианта плохого прогноза для семиномы не предусмотрено

Таблица 2. Классификация TNM герминогенных опухолей яичка.

- pTis внутриканальцевая
- pT1 яичко и придаток яичка, без сосудистой/лимфоидной инвазии
- pT2 яичко и придаток яичка, с сосудистой/лимфоидной инвазией
или поражение белочной оболочки
- pT3 прорастание в семенной канатик
- pT4 прорастание в кожу мошонки

К категории N относят регионарные (забрюшинные) лимфоузлы.

N1 ≤2 см

N2 >2 до 5 см

N3 ≥5 см

M1a метастазы в нерезионарные лимфоузлы или легкое

M1b нелегочные висцеральные метастазы

	ЛДГ		ХГ (ед/мл)		АФП (нг/мл)
S1	<1,5 ВГН	и	<5000	и	<1000
S2	1,5-10 ВГН	или	5000-50000	или	1000-10000
S3	>10 ВГН	или	>50000	или	>10000

Группировка по стадиям:

Стадия 0	pTis	N0	M0	S0, Sx
Стадия I	pT1-4	N0	M0	Sx
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2, pT3, pT4	N0	M0	S0
Стадия IS	любое pT/Tx	N0	M0	S1
Стадия II	любое pT/Tx	N1-3	M0	Sx
Стадия IIA	любое pT/Tx	N1	M0	S0, S1
Стадия IIB	любое pT/Tx	N2	M0	S0, S1
Стадия IIC	любое pT/Tx	N3	M0	S0, S1
Стадия III	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	Sx
Стадия IIIA	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S0, Sx
Стадия IIIB	любое pT/Tx	N1-3	M0	S2
	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S2
Стадия IIIC	любое pT/Tx	N1-3	M0	S3
	любое pT/Tx	любое N	M1, M1a	S3
	любое pT/Tx	любое N	M1b	любое S

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Для полноценного гистологического исследования опухоли необходимо приготовление не менее трех блоков с опухоли, блок с прилежащей к опухоли здоровой части яичка, с канатика по краю резекции и на расстоянии 1 см от яичка. Патоморфологическое описание опухоли должно включать: локализацию и размер опухоли, распространение опухоли на оболочки яичка, категорию pT по классификации TNM, гистологический вариант (в соответствии с классификацией ВОЗ), наличие или отсутствие внутриваночковой карциномы в окружающей ткани яичка,

наличие или отсутствие опухолевой инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды. Если опухоль представлена несколькими компонентами, то дается их количественное соотношение.

2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечением должен заниматься онколог, имеющий опыт ведения больных герминогенными опухолями.

2.1. СЕМИНОМА

Следует помнить, что при семиноме не может быть повышенного уровня АФП. В последнем случае, несмотря на гистологическое заключение, лечение должно осуществляться как при несеминомных опухолях. Высокий (свыше 200 мМЕ/мл) уровень ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, и данные опухоли также лучше лечить по принципам несеминомных.

2.1.1. Лечение I стадии.

Факторами повышенного риска развития рецидива являются

- размер первичной опухоли свыше 4 см
- инвазия опухоли в сосуды
- уровень ХГЧ свыше 200 мМЕ/мл.

Стандартным подходом является динамическое наблюдение, которое должно проводиться по определенному протоколу на протяжении не менее 5 лет с периодическим выполнением КТ забрюшинного пространства (1-2 раза в год).

При невозможности/нежелании наблюдения показано проведение адьювантной терапии по одному из вариантов: лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы и адьювантная химиотерапия карбоплатином обладают равной эффективностью. Лучевая терапия ассоциирована с повышенным риском развития вторичных злокачественных опухолей.

В качестве адьювантной химиотерапии используется один курс химиотерапии карбоплатином в дозе $AUC=7$ (доза в мг = $7 \times [\text{скорость клубочковой фильтрации} + 25]$).

Адьювантная лучевая терапия проводится на парааортальные лимфоузлы (T₁₀–L₅) с СОД 20 Гр/10 фракций за 2 недели. **Если пациенту ранее выполнялось хирургическое вмешательство на паховой области или мошонке, то поле облучения расширяется до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей с СОД 20 Гр/10 фракций за 2 недели (так называемая Dogleg radiotherapy).**

Для лечения больных с внутриканальцевой неоплазией (ранее – carcinoma in situ) яичка используют лучевую терапию на пораженное яичко (20 гр/10 фракций в течение двух недель), орхофуникулэктомию или наблюдение. Выбор одного из

методов обсуждается с пациентом, основываясь, главным образом, на гормональной функции яичек и желании сохранения фертильности.

Наблюдение за больными семиномой I стадией после лечения

Для больных, находившихся под наблюдением: Осмотр, АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, подвздошных областей – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й и 3-й года; 4-й и 5-й года – каждые 6 месяцев, далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется два раза в год первые два года, далее – ежегодно.

Для больных, получавших адьювантную терапию: Осмотр, АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 3 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й год; 1 раз в полгода – 3-й год и далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется два раза в год – первый год, далее – ежегодно.

2.1.2. Диссеминированные стадии (стадия II, III).

При IIA – B стадиях:

- лучевая терапия на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (dogleg) по 2 Гр в день – 5 дней в неделю до 30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия).
- Равноценным подходом может быть проведение химиотерапии как при IIC стадиях (см. ниже).

При IIC-III стадиях:

- У больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится химиотерапия 3 курсами ВЕР или 4 курса ЕР. Роль блеомицина в лечении ранних стадий семиномы точно не определена. Поэтому, у больных старше 40 лет или с нарушением функции легких в анамнезе, возможно отказаться от применения блеомицина. При промежуточном прогнозе назначаются 4 курса ВЕР.

При рецидивах после лучевой терапии:

- Больным с рецидивом заболевания после ранее проведенной dogleg лучевой терапии показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР или 4 курсов ЕР.

Оценка эффекта при метастатическом процессе

- КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, опухолевые маркеры через 3-4 недели после лечения.

Тактика после химиотерапии при распространенной сеиноме

- Больные, достигшие полного эффекта, остаются под наблюдением.

- Резидуальная опухоль по завершении химиотерапии в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы, попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Поэтому пациентам с остаточной опухолью после химиотерапии также рекомендуется наблюдение. Лучевая терапия не улучшает результатов лечения.
- При остаточной опухоли свыше 3см ПЭТ в ряде случаев позволяет выявить оставшуюся жизнеспособную опухоль. В таком случае показано оперативное лечение.

Наблюдение после лечения по поводу метастатического процесса

- Осмотр, АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 3 месяца – 2-й год; каждые 4 месяца – 3-й год, каждые 6 месяцев – 4-й год, далее – ежегодно. R-ОГК – каждые полгода первые два года, далее ежегодно. КТ пораженных областей – через 12 месяцев после завершения химиотерапии.

2.2. ЛЕЧЕНИЕ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

2.2.1. Лечение I стадии

- Если после орхофуникулэктомии ограничиться наблюдением, то прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии при несеминомных ГО известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды. Таким образом, выбор тактики после выполнения орхофуникулэктомии у больных I стадией определяется наличием опухолевой инвазии в сосуды. Пациенты с опухолевой инвазией в сосуды имеют риск развития рецидива 48%, тогда как без инвазии – около 20%.
- При отсутствии инвазии (низкий риск рецидива) больным рекомендуется наблюдение. В этом случае выполнение орхофуникулэктомии позволяет излечить 76-88% больных с клинически I стадией, а у 12-24% с прогрессированием ранняя диагностика прогрессирования и начало химиотерапии приводит к излечению подавляющего большинства пациентов. Только при невозможности наблюдения больным с отсутствием инвазии в сосуды яичка проводят I курс адьювантной химиотерапии комбинацией ВЕР.
- Больным с наличием опухолевой инвазии (высокий риск рецидива) в сосуды яичка рекомендовано проведение I курса химиотерапии комбинацией ВЕР. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 97% и 99%, соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50% больных проведение адьювантной

химиотерапии является излишним, и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать отсроченной токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет. Тем больным, которые отказываются от наблюдения или адъювантной химиотерапии, может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (НЗ-ЗЛАЭ). Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, следствием которого будет ретроградная эякуляция у 6-8% из них, как результат повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных.

- Для пациентов с планируемой химиотерапией следует рассмотреть вопрос о возможности криоконсервации спермы.

2.2.2. Лечение IIA стадии

- При нормальных опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов до 2 см (IIA) по данным КТ, в 10-20% случаев в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются метастазы. Таким образом, выполнение НЗ-ЗЛАЭ при IIA стадии позволяет части больным избежать химиотерапии. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ является развитие ретроградной эякуляции, имеющей место даже при выполнении НЗ-ЗЛАЭ в 3-8%. При pN+ в зависимости от степени распространенности процесса возможно как наблюдение, так и проведение 2 курсов адъювантной химиотерапии ВЕР.

Альтернативой НЗ-ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

- При повышенных опухолевых маркерах показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

2.2.3. Лечение IIB стадии

При нормальных маркерах, изолированных одной зоной, бессимптомных, малочисленных метастазах до 5см, подходы соответствуют таковым при IIA стадии. При множественных, симптомных метастазах показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР.

- При повышенных опухолевых маркерах показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

2.2.4. Лечение IIC, III стадии

- Показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Больным с благоприятным прогнозом показано проведение 3 курсов ВЕР или 4 курса ЕР.
- Больные с промежуточным прогнозом согласно классификации IGCCCG должны получить 4 курса химиотерапии комбинацией ВЕР, что позволяет добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. По данным исследования EORTC добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР) при поддержке филграстима улучшило отдаленные результаты по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом.
- Для больных с неблагоприятным прогнозом стандартная терапия подразумевает проведение 4 курсов ВЕР. В этом случае, согласно анализу IGCCCG, 5-летняя выживаемость составляет около 50%. В настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства, что другие режимы химиотерапии или высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга улучшает результаты этой группы больных по сравнению со стандартным ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина вместо ВЕР возможно проведение 4 курсов режимом РЕ1. Однако при равной эффективности, последняя комбинация является более миелотоксичной.
- Все циклы химиотерапии проводятся каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса химиотерапии). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии лихорадки, нейтропении менее 500/мкл или тромбоцитопении менее 50000/мкл в 1 день планируемого курса. Не рекомендуется профилактическое назначение гранулоцитарного колони-стимулирующего фактора (Г-КСФ) всем больным герминогенными опухолями, получающим химиотерапию комбинациями ВЕР или ЕР. Однако если при проведении предыдущего курса химиотерапии отмечена фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней или осложненная инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих курсов химиотерапии.

Схема редукции доз препаратов при проведении индукционной химиотерапии по программе ВЕР/ЕР

Если перед началом очередного курса число нейтрофилов составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, или число тромбоцитов составляет менее $50 \times 10^9/\text{л}$, то начало курса откладывается на 4 дня. Если число нейтрофилов варьирует от $0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов – от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$, то используется следующая схема модификации доз (таблица 3).

Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 100		75-99		50-74		< 50	
	VP-16	DDP	VP-16	DDP	VP-16	DDP	VP-16	DDP
$\geq 1,0$	100%	100%	75%	100%	50%	100%	отсрочка на 4 дня	
0,5-0,99	100%	100%	50%	100%	отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня	
$< 0,5$	отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня	

Решение о модификации доз принимается только на основании анализов, полученных за день до начала очередного курса, т.е. модификации доз с предыдущих курсов не используются.

Если в перерыве у пациента развилась фебрильная нейтропения, либо возникает необходимость в отсрочке начала данного курса химиотерапии, то показано профилактическое применение Г-КСФ (филграстим) в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно 6-15 дни.

Если же, несмотря на профилактическое применение Г-КСФ, развились:

- нейтропения, осложненная инфекцией 3/4 степени, либо
- нейтропения 4 степени длительностью свыше 7 дней, либо
- тромбоцитопения 4 степени длительностью свыше 3 дней, или потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата,

то редукция дозы этопозида на 20-40% должна быть использована во всех последующих курсах.

Модификация доз при почечной недостаточности

При почечной недостаточности, обусловленной компрессией мочеточников, на первом этапе показано наложение нефростомы или стентирование мочеточника. Доза цисплатина не снижается при клиренсе креатинина > 40 мл/мин. Далее введение цисплатина отменяется. В таком случае возможна замена его на карбоплатин. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от первоначальной. Введение блеомицина прекращается при снижении клиренса креатинина < 40 мл/мин. Для этопозида, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА, ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

Необходимо перед каждым курсом химиотерапии определять опухолевые маркеры (как вариант – еженедельно), по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения.

Остаточные образования после окончания химиотерапии всегда следует стремиться удалить. Оптимальное время выполнения хирургического вмешательства – 4-6 недель после завершения химиотерапии.

В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения.

Больные с полным регрессом, либо те, у которых в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или тератома, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли показано проведение 2 курсов химиотерапии по программе VeIP или TIP.

Таблица 4. Основные режимы химиотерапии при герминогенных опухолях.

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
EP	этопозид 100 мг/м ² цисплатин# 20 мг/м ²	в/в, 40 мин. в/в, 1 час	1-5 дни 1-5 дни	4 курса – благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину)
BEP	блеомицин 30 мг Этопозид 100 мг/м ² цисплатин# 20 мг/м ²	в/в, 2-20 мин. в/в, 40 мин. в/в, 1 час	1,3,5 дни 1-5 дни 1-5 дни	3 курса – благоприятный прогноз, 4 курса – промежуточный/неблагоприятный прогноз
TBEP	паклитаксел 175 мг/м ² блеомицин 30 мг этопозид 100 мг/м ² цисплатин# 20 мг/м ² филграстим 5 мкг/кг	в/в, 3 часа в/в, 2-20 мин. в/в, 40 мин. в/в, 1 час п/к	1 день 1,3,5 дни 1-5 дни 1-5 дни 6-15 дни	4 курса – промежуточный прогноз
PEI	этопозид 75 мг/м ² ифосфамид 1200 мг/м ² цисплатин# 20 мг/м ² уромитексан* 800 мг	в/в, 40 мин. в/в, 1-2 часа в/в, 1 час в/в, струйно*	1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни	4 курса – промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива BEP)
Режимы второй линии химиотерапии				
VeIP	ифосфамид 1200 мг/м ² цисплатин# 20 мг/м ² уромитексан 800 мг винбластин 0,11 мг/кг филграстим 5 мкг/кг	в/в, 1-2 часа в/в, 1 час в/в, струйно* в/в струйно п/к	1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни 1,2 дни 6-15 дни	4 курса – стандартный режим второй линии.
TIP	ифосфамид 1200 мг/м ² цисплатин# 20 мг/м ² уромитексан 800 мг паклитаксел 175 мг/м ² филграстим 5 мкг/кг	в/в, 1-2 часа в/в, 1 час в/в, струйно* в/в, 3 часа п/к	1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни 1 день 6-15 дни	4 курса – стандартный режим второй линии.
Режимы третьей линии химиотерапии				
TGP	паклитаксел 80 мг/м ² гемцитабин 800 мг/м ² оксалиплатин 130 мг/м ²	в/в, 1 час в/в, 30 мин. в/в, 2 часа	1,8 дни 1,8 дни 1 день	
GemOX	гемцитабин 1000 мг/м ² оксалиплатин 130 мг/м ²	в/в, 30 мин в/в, 2 часа	1,8 дни 1 день	

- # ведение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5л), необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа.
- * уромитексан вводится по 800 мг непосредственно перед ифосфамидом и далее через 4 и 8 часов после начала инфузии ифосфамида.

2.3. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Перед началом химиотерапии рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» – появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в виде резекции метастазов или, при невозможности, их биопсии.

Стандартной химиотерапией рецидива являются комбинации на основе ифосфамида – прежде всего – режим TIP, позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (особенно если пациент не получал в первой линии терапии этопозид) и VeIP. Обычно проводится 4 курса. Не показано преимущества того или иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной химиотерапии с поддержкой костномозгового кроветворения также не улучшает результаты лечения.

Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, вторая линия цисплатин-содержащей химиотерапии излечивает около 50% больных. Режимы те же, что и для несеминомных ГО. После завершения химиотерапии рецидива в случае наличия остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При обнаружении в удаленных массах жизнеспособной семиномы оправданно проведение послеоперационной лучевой терапии.

Таким образом, химиотерапия второй линии на основе ифосфамида (VeIP, PEI или TIP) является обязательной у больных с рецидивами, имеющих хороший прогноз (достигнутый ранее полный эффект, чувствительный к цисплатину рецидив, семинома). Она позволяет добиться излечения у 30-50% таких пациентов. Больные с платино-резистентными рецидивами, несеминомными внегонадными опухолями средостения практически не имеют реальных шансов на излечение. Им показано проведение химиотерапии с включением новых, экспериментальных препаратов.

2.3.1. Хирургия рецидивов

Принципы хирургии при рецидивах остаются такими же, как и после индукционной химиотерапии: в случае нормализации опухолевых маркеров или персистенции их на низком уровне показано удаление всей резидуальной опухоли.

В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанность возможностей химиотерапии, локализации опухоли в одной анатомической области возможна попытка ее удаления. Этот подход дает шанс спасти около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП

и забрюшинной локализации резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом ХГ оперативное лечение бессмысленно.

Лечение поздних рецидивов

К поздним рецидивам относятся рецидивы после 2 лет по окончании предшествующей химиотерапии. Их доля от общего числа рецидивов не превышает 5%. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к химиотерапии, что позволяет рекомендовать в случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе выполнять хирургическое лечение даже в случае повышенных маркеров. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующим выполнением операции.

3. НАБЛЮДЕНИЕ

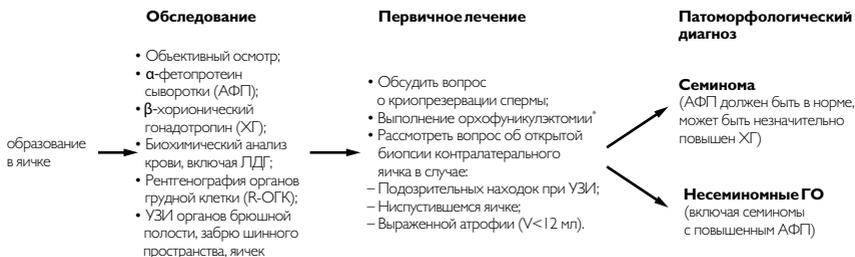
3.1. ДЛЯ БОЛЬНЫХ I СТАДИЕЙ С ДИНАМИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ:

- Физикальный осмотр, опухолевые маркеры – ежемесячно в первый год, каждые 2 месяца во второй год, каждые 3 месяца на третий год, каждые 4 месяцев на четвертый год, каждые 6 месяцев в пятый год, далее – ежегодно. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2 месяца в первый год, каждые 3 месяца – на второй год, каждые 4 месяца – 3-4 года, далее ежегодно.
- Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

3.2. БОЛЬНЫЕ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ:

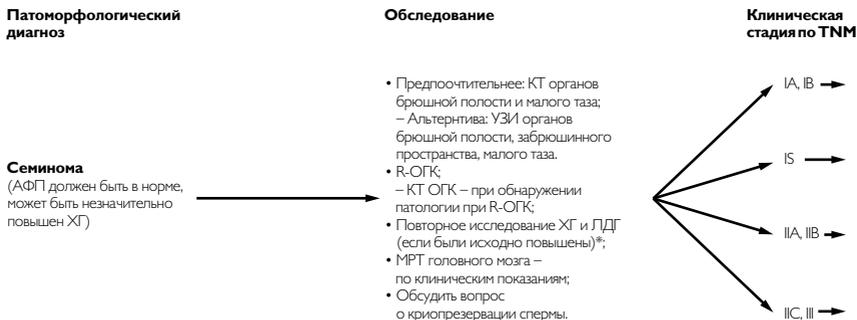
- Физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2-3 месяца в первый год, каждые 3 месяца во второй год, затем каждые 4 месяца на третий и четвертый года, раз в полгода на пятый год и далее ежегодно.
- Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОПУХОЛИ ЯИЧКА



* В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и(или) ХГ. Орхофуникулэктомия выполняется позже.

СЕМИНОМА



* В случае клинической I стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7-14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.

СЕМИНОМА

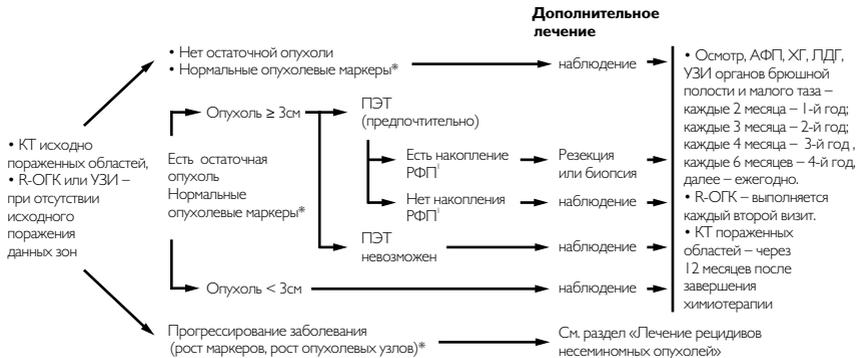
Клиническая стадия	Лечение	Наблюдение
IA, IB	<p>Наблюдение; – Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться; или</p> <p>Адьювантная химиотерапия – 1 курс карбоплатином в дозе AUC=7; или</p> <p>Лучевая терапия*; – 20 Гр на парааортальную область; – Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, ранее проведенная лучевая терапия.</p>	<p>Осмотр, АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й и 3-й года; 4-й и 5-й года – каждые 6 месяцев, далее – ежегодно (до 10 лет). R-ОГК – выполняется каждый второй визит.</p>
IS	<p>Лучевая терапия*; – 25-30 Гр на парааортальную область; или</p> <p>Химиотерапия – 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР.</p>	<p>Осмотр, АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й и 3-й года; 4-й и 5-й года – каждые 6 месяцев, далее – ежегодно (до 10 лет). R-ОГК – выполняется каждый второй визит.</p>
IIA, IIB	<p>Лучевая терапия*; – 30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия) на парааортальную область+ ипсилатеральную подвздошная область; или</p> <p>Химиотерапия – 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР.</p>	<p>Осмотр, АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й год; 3-й – 4-й годы – 1 раз в полгода, далее – ежегодно (до 10 лет). КТ органов брюшной полости (предпочтительно) – через 2 месяца после завершения лучевой терапии. R-ОГК – выполняется каждый второй визит.</p>
IIC, III	<p>Химиотерапия – Хороший прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР. – Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР.</p>	<p>См. Раздел «Стадии IIB, IIC, III после проведенной химиотерапии»</p>

ВЕР – блеомицин, эпозид, цисплатин;
ЕР – эпозид, цисплатин.

* Лучевая терапия должна проводиться на электронных ускорителях.

СЕМИНОМА

Стадии IIB, IIC, III после проведенной химиотерапии.

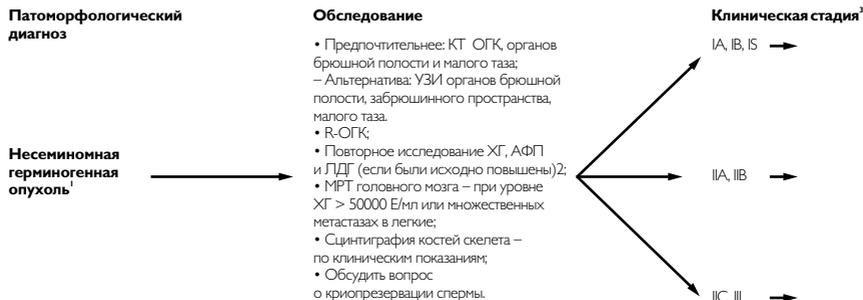


* При сохраняющемся повышенном (но не растущем) уровне ХГ – мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно – выполнение ПЭТ (позитрон-эмиссионная томография).

† РФП – радиофармпрепарат (18-фтордезоксиглюкоза).

НЕСЕМИНОМНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Первичное лечение.



- 1 включая семиномы с повышенным АФП.
- 2 В случае клинической I стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7-14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.
- 3 В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и(или) ХГ.

НЕСЕМИНОМНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Лечение I стадии несеминозных герминогенных опухолей.

Клиническая стадия	Лечение	Наблюдение
IA	<p>Наблюдение; (предпочтительнее); – Для больных, согласных часто наблюдаться; или</p> <p>Адювантная химиотерапия I курс химиотерапии ВЕР; или</p> <p>Открытая нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (НЗ-ЗЛАЭ)</p>	<p>См. раздел «Наблюдение при несеминозных герминогенных опухолях»</p> <p>См. раздел «Тактика после ЗЛАЭ при несеминозных герминогенных опухолях»</p>
IB	<p>Адювантная химиотерапия (предпочтительнее) – I курс химиотерапии ВЕР; или</p> <p>Наблюдение; – Для больных, согласных часто наблюдаться; или</p> <p>Открытая нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (НЗ-ЗЛАЭ)</p>	<p>См. раздел «Наблюдение при несеминозных герминогенных опухолях»</p> <p>См. раздел «Лечение после ЗЛАЭ при несеминозных герминогенных опухолях»</p>
IS	<p>Сохраняются повышенные (не снижающиеся) маркеры</p> <p>→ 3 курса ВЕР или 4 курса EP</p>	<p>См. раздел «Наблюдение при несеминозных герминогенных опухолях»</p>

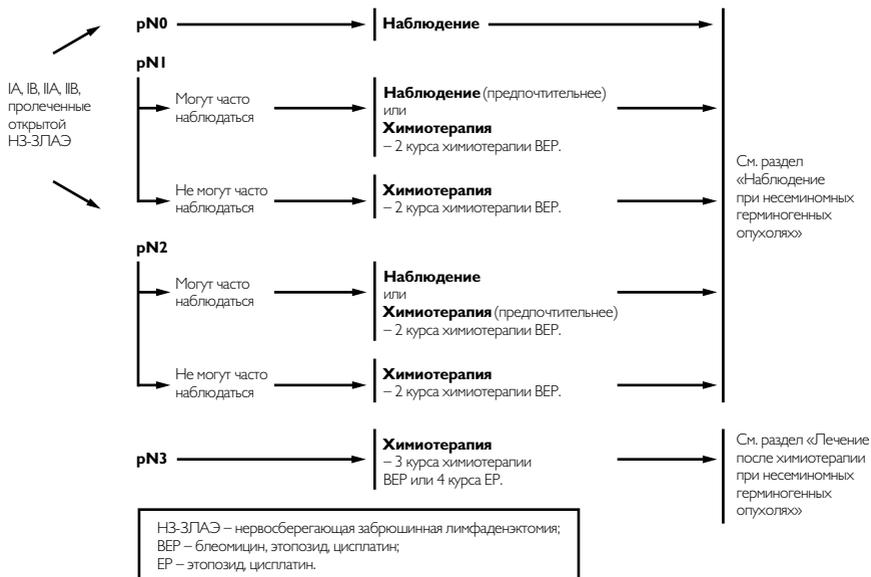
ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;
EP – этопозид, цисплатин.

НЕСЕМИНОМНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Лечение II A,В стадий несеминозных герминогенных опухолей.



Лечение II A,В стадий после ЗЛАЭ при несеминозных герминогенных опухолях.

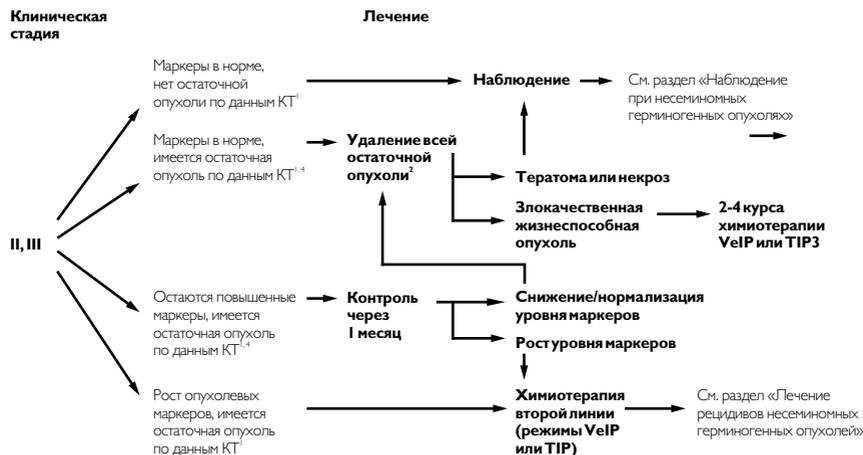


Лечение распространенных несеминозных герминогенных опухолей (стадия II-III).

Прогноз по IGCCCG	Лечение	Наблюдение
благоприятный	Химиотерапия – 3 курса химиотерапии ВЕР или 4 курса ЕР	См. раздел «Лечение после химиотерапии при несеминозных герминогенных опухолях» ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин; ЕР – этопозид, цисплатин; РЕI – цисплатин, этопозид, ифосфамид; ЛТТ – лучевая терапия
промежуточный	Химиотерапия – 4 курса химиотерапии ВЕР или 4 курса РЕI	
неблагоприятный	Химиотерапия – 4 курса химиотерапии ВЕР или 4 курса РЕI	
метастазы в головной мозг	4 ВЕР + ЛТТ ± хирургия ³	

- 1 Режим РЕI более токсичен, чем ВЕР. Однако возможно лечение режимом РЕI при противопоказаниях к применению блеомицина.
- 2 В случае поражения нескольких анатомических областей, на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции – 4-6 недель от последнего курса химиотерапии.
- 3 Одновременное химиолучевое лечение показано при симптомных метастазах. При бессимптомном поражении головного мозга – проведение лучевой терапии после завершения химиотерапии (снижается риск лучевых некрозов). В случае крупных метастазов с выраженной симптоматикой возможно хирургическое лечение с последующей химио(лучевой) терапией.

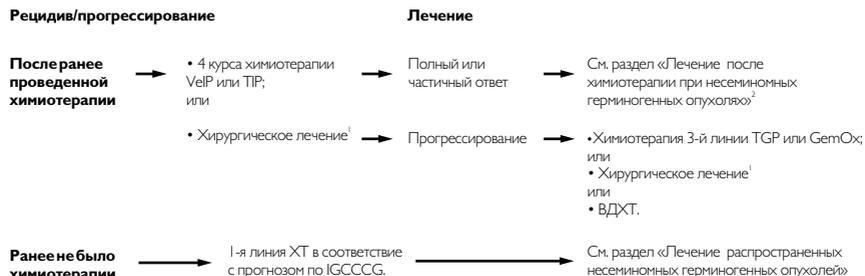
Лечение после химиотерапии несеминозных герминогенных опухолей.



- 1 резекции подлежит остаточная опухоль ≥1см.
- 2 В случае поражения нескольких анатомических областей, на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции – 4-6 недель от последнего курса химиотерапии.
- 3 2 курса VeIP или TIP в случае радикального удаления всей остаточной опухоли; 4 курса – в случае нерадикально удаления резидуальной опухоли.
- 4 Увеличение в размерах метастазов в процессе химиотерапии на фоне снижающихся маркеров является, как правило, проявлением синдрома «растущей зрелой тератомы» и не должно расцениваться как прогрессирование заболевания.

НЕСЕМИНОМНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Лечение рецидивов несеминозных герминогенных опухолей.



VelP – винбластин, ифосфамид, цисплатин;
TIP – паклитаксел, ифосфамид, цисплатин;
TGP – паклитаксел, гемцитабин, цисплатин;
GemOx – гемцитабин, оксалиплатин;
ВДХТ – высокодозная химиотерапия

- 1 Хирургическое лечение является методом выбора при поздних рецидивах ввиду их плохой чувствительности к ХТ. Также оно возможно и при изолированном поражении одной анатомической области при наличии других «неблагоприятных» факторов.
- 2 Даже при достижении полного эффекта после ХТ 2-й линии необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (НЗ-ЗЛАЭ в месте ранее расположенного рецидива).

ВНЕГОНАДНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Диагностика и первичное обследование.



ВНЕГОНАДНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Лечение.

ЛЕЧЕНИЕ

Семинома

(АФП должен быть в норме, может быть незначительно повышен ХГ)

Химиотерапия.

- Хороший прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса EP.
- Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР (предпочтительнее) или 4 курса PEI (при противопоказаниях к блеомицину).

См. раздел «Стадии IIb, IIc, III после проведенной химиотерапии»

Зрелая тератома

(АФП и ХГ должны быть в норме)

Хирургическое лечение

См. раздел «Наблюдение при несеминомных герминогенных опухолях»

Злокачественная несеминомная опухоль

- Опухоль желточного мешка,
- Эмбриональный рак,
- Незрелая тератома,
- Хориокарцинома,
- Семинома с повышенным АФП,
- Зрелая тератома с повышенными АФП или ХГ.

Химиотерапия.

- Хороший прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса EP.
- Промежуточный и плохой прогноз по IGCCCG*: 4 курса ВЕР или 4 курса PEI (при противопоказаниях к блеомицину).

См. раздел «Лечение после химиотерапии при несеминомных герминогенных опухолях»

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;
EP – этопозид, цисплатин;
PEI – цисплатин, этопозид, ифосфамид;

Внегонадные несеминомные герминогенные опухоли средостения (за исключением зрелой тератомы) в соответствии с классификацией IGCCCG относятся к плохому прогнозу независимо от уровня опухолевых маркеров, наличия или отсутствия отдаленных метастазов.

НЕСЕМИНОМНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Наблюдение при несеминомных герминогенных опухолях.

Наблюдение у больных I стадией, не получавших адьювантного лечения

Года	Интервал между визитами, мес*.
1	1
2	2
3	3
4	4
5	6
6+	12

Наблюдение у больных I-III стадиями, после химиотерапии и(или) НЗ-ЗЛАЭ

Года	Интервал между визитами, мес*.
1	2-3
2	2-3
3	4
4	4
5	6
6+	12

* Каждый визит выполняется объективный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей.

R-органов грудной клетки выполняется каждый второй визит

При внегонадных несеминомных опухолях средостения частота визитов как при опухолях яичка. Дополнительно выполняется КТ органов грудной клетки через 1 мес., 6 мес, 1 и 2 года после завершения химиотерапии.