



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при смешанных и несеминомных герминогенных опухолях

H.-J. Schmolli¹, K. Jordan¹, R. Huddart², M. P. Laguna Pes³, A. Horwich²,
K. Fizazi⁴ & V. Kataja⁵

¹Department of Oncology/Haematology/Haemostaseology,
University Hospital Halle, Halle, Germany;

²Department of Academic Radiotherapy, Institute of Cancer Research,
Royal Marsden Hospital, Sutton Hospital, UK;

³Department of Urology, AMC University Hospital, Amsterdam, The Netherlands;

⁴Department of Medicine, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France;

⁵Department of Oncology, Kuopio University Hospital,
Kuopio and Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland

Заболеваемость

- Заболеваемость опухолями яичка в Европе удваивается каждые 20 лет. В среднем заболеваемость раком яичка в Европе составляет 6,3 на 100 тыс. чел. мужского населения, достигая наивысших показателей в странах севера Европы — 6,8 на 100 тыс. чел. При этом смертность остается крайне низкой — 0,38/100 тыс. мужчин.
- Около 60% герминогенных опухолей являются несеминомными или смешанной гистологии, 40% — семиномы. Инвазивный рак яичка развивается из внутриканальцевой неоплазии (TIN), которая часто обнаруживается в окружающей опухоль здоровой паренхиме яичка. При выполнении биопсии контралатерального яичка у 2—5% пациентов в нем также обнаруживается TIN, что согласуется с развитием билатеральных опухолей у 2-3% больных.

Диагностика

- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после выполнения орхофуникулэктомии или резекции яичка [IV,B].
- У пациентов с клинической картиной внегонадной герминогенной опухоли диагноз устанавливается на основании биопсии или высокого уровня α -фетопротеина (АФП) или в-хорионического гонадотропина (β -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 повышенных уровнях АФП или β -ХГ [IV,B].

Стадирование и оценка прогноза

- Всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, «печеночные» ферменты).
- У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, β -ХГ, ЛДГ) перед и через 7-10 дней после орхофуникулэктомии, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза. Ультразвуковое исследование обоих яичек выполняется с использованием датчика 7,5 МГц [III,B].
- Необходимо выполнение МРТ головного мозга у больных с плохим прогнозом по IGCCCG или при клинических симптомах [IV,B].

- Сцинтиграфия костей скелета выполняется при наличии клинических симптомов [IV,B].
- ПЭТ не дает дополнительной информации, и рутинное применение не рекомендуется [I,B].
- Если пациент планирует в дальнейшем отцовство, то рекомендуется до начала химиотерапии определить уровни тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), выполнить спермограмму и заморозку спермы.
- Если по данным КТ выявляются подозрительные на метастазы забрюшинные лимфоузлы (до 1см), то КТ следует повторить через 6 недель для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.
- В случае если у пациента по данным обследования нет метастазов, но имеются повышенные уровни опухолевых маркеров, то необходимо мониторировать их уровень до нормализации. Прекращение снижения уровня маркеров свидетельствует о диссеминации процесса.
- Обязательна уже на раннем этапе консультация химиотерапевта.
- Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем <12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет) [III,A].
- Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM. Для больных с метастазами обязательно определение прогностической группы согласно классификации International Germ Cell Consensus Group (IGCCCG), таблица №1.
- Патоморфологическое заключение должно строиться на основании классификации ВОЗа и включать в себя описание: локализации опухоли, ее размера, распространение (описание сосудистой инвазии или врастание в оболочку яичка), наличие внутрипротоковой карциномы. При смешанных опухолях необходимо описать каждый компонент с указанием его доли.

Таблица №1. Прогностическая классификация IGCCCG (International Germ Cell Consensus Classification) для больных с несеминомой метастатической опухолью

<p><i>Хороший прогноз:</i> при наличии всего нижеприведенного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АФП <1000 нг/мл и b-ХГ <5000 МЕ/л (<1000 нг/л) и ЛДГ <1,5 x ВГН* и • Локализация первичной опухоли в яичке/забрюшинном пространстве и • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов
<p><i>Промежуточный прогноз:</i> при наличии всего из нижеприведенного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АФП 1000 — 10000 нг/мл или b-ХГ 5000 — 50000 МЕ/л или ЛДГ <1,5 — 10 x ВГН и • Локализация первичной опухоли в яичке/забрюшинном пространстве и • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов
<p><i>Плохой прогноз:</i> при наличии любого из нижеприведенного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АФП >10000 нг/мл или b-ХГ >50000 МЕ/л или • ЛДГ >10 x ВГН или • Локализация первичной опухоли в средостении или • Наличие нелегочных висцеральных метастазов

*ВГН — верхняя граница нормы

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 нерегионарные 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	

Лечение первичной опухоли

- Стандартом лечения первичной опухоли является орхофуникулэктомия. Органосохранное лечение возможно только в особых случаях (единственное яичко) и в опытных центрах [II, V]. Орхофуникулэктомии необходимо выполнить до начала другой терапии. Лишь при тяжелом состоянии больного, обу-

словленном распространенностью заболевания, показано немедленное начало химиотерапии. Орхофуникулэктомия выполняется позже при улучшении общего состояния больного.

- В случае если маркеры повышены после орхофуникулэктомии необходимо повторно определить их уровень через 7 дней для расчета их скорости снижения. Необходим последующий мониторинг их уровней каждые 7-14 дней до нормализации или прекращения падения.

Орхофуникулэктомия

- Орхофуникулэктомия выполняется через паховый доступ [II,A]. Крайне важно избегать повреждения кожи мошонки (при выполнении биопсии или удалении яичка). Пораженное опухолью яичко удаляется с семенным канатиком на уровне внутреннего кольца пахового канала. В сомнительных случаях (маленькая опухоль) рекомендовано интраоперационное срочное гистологическое исследование, особенно при решении вопроса об органосохранном лечении.

Органосохранное лечение/ резекция яичка

- В некоторых случаях вместо орхофуникулэктомии возможно выполнение резекции яичка. Такие вмешательства должны выполняться только в опытных учреждениях. Показанием к резекции яичка могут являться: синхронные билатеральные опухоли яичка, метатронная контралатеральная опухоль яичка, опухоль единственного яичка (при условии его достаточной гормональной активности), атрофии контралатерального яичка. Следует помнить, что после резекции яичка в оставшейся ткани яичка всегда имеется внутрипротоковая карцинома, требующая проведения лучевой терапии. Если больной планирует отцовство, ее можно отложить, но на максимально короткий срок.

Диагностика и лечение внутрипротоковой карциномы (ВПК)

- Внутрипротоковая карцинома является предраковым заболеванием. У пациентов с ВПК кумулятивный риск развития ГО яичка в течение 7 лет составляет 70%. У 3%-5% больных с ГО яичка в контралатеральном «здоровом» яичке имеется ВПК, обнаруживаемая с помощью открытой биопсии в 99% случаев. В атрофичном яичке (объем <12 мл) в возрасте до 30 лет риск обнаружения ВПК составляет >34%. Таким образом, у пациентов с высоким риском развития ВПК должна обсуждаться биопсия контралатерального яичка. Данная процедура выполняется одновременно с орхофуникулэктомией.
- У больных с внегонадной герминогенной забрюшинной опухолью ВПК обнаруживается в 34%, но после проведенной химиотерапии — лишь в 10%. При отсутствии специфического лечения у 70% больных с ВПК в течение 7 лет развивается инвазивная опухоль яичка. Поэтому больные должны быть информированы о потенциальном риске обнаружения ВПК и им необходимо предложить биопсию контралатерального яичка. Учитывая, что длительная выживаемость этих больных близка к 100% вне зависимости от выбранного лечения, пациенту необходимо самому дать возможность принять решение, выполнять ли биопсию здорового яичка или ограничиться клиническим наблюдением. В случае если больной уже получил химиотерапию, биопсию не имеет смысла выполнять в течение первых 2 лет после ее окончания.
- Существуют три основные лечебные опции — орхофуникулэктомия, лучевая терапия и наблюдение — которые должны быть обсуждены с каждым пациентом. Орхофуникулэктомия и лучевая терапия позволяют окончательно вылечить ВПК, но ценой потери фертильности. Так как интервал между обнаружением ВПК и развитием опухоли яичка обычно долгий, для больных, желающих

завести детей, можно предложить наблюдение. При этом необходимо регулярно выполнять УЗИ яичка.

- Лучевая терапия в дозе 20Гр (по 2Гр, 5 фракций в неделю) способна уничтожить все фокусы ВПК. С целью сохранения продукции тестостерона исследовалась возможность снижения суммарной дозы до <20Гр. Не ясно, привело ли это к желаемому результату, однако была отмечена несколько меньшая частота полных эрадикаций ВПК.
- После лучевой терапии необходим регулярный мониторинг уровня тестостерона, так как возможно повреждение функции клеток Лейдига. Аналогичный мониторинг применим и для пациентов после органосохраняющей операции. Всем больным со сниженным уровнем тестостерона и клиническими признаками дефицита андрогенов должна быть предложена заместительная гормональная терапия.
- ВПК может быть обнаружена случайно при биопсии яичка по поводу неопухоловой патологии (бесплодие или внегонадная ГО). При нормальном контрлатеральном яичке орхофуникулэктомия является методом выбора, так как при лучевой терапии возможно повреждение рассеянной радиацией здорового яичка с нарушением фертильности.
- Если у больного с ВПК планируется проведение химиотерапии, лучевая терапия должна быть отложена из-за высокого риска повреждения клеток Лейдига в результате комбинированного лечения. Более того, химиотерапия устраняет ВПК у 2/3 таких больных. Поэтому повторная биопсия должна выполняться не ранее, чем через 2 года после завершения химиотерапии. Рекомендуется выполнять биопсию из двух участков, так как количество опухолевых клеток может уменьшиться в результате эффекта химиотерапии и вероятность «пропустить» их будет высока. Больным с персистирующей ВПК после химиотерапии лечение проводится по описанным выше принципам.

Послеоперационное лечение

- Лечение больных должен проводить онколог, имеющий достаточный опыт в этой патологии. При ранних стадиях заболевания существуют несколько вариантов лечения с различным спектром токсичности, что требует обсуждения с пациентом. При условии правильной терапии возможно вылечить 99% больных с I стадией, 98% — с IIА/В стадией, 90% — с благоприятным прогнозом, 80% — с промежуточным и 60% — с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG.

Лечение больных несеминомой I клинической стадии

- Длительная выживаемость больных несеминомой с I клинической стадией составляет 98-100% независимо от выбранной тактики лечения при обязательном соблюдении всех условий правильного его проведения. При наблюдении после орхофуникулэктомии частота рецидивов составляет 27-30% в сроки до 20 лет, хотя 96% рецидивов реализуется в первые 2 года наблюдения. Метастазирование чаще всего возникает в забрюшинном пространстве (54-78%), реже в легких (13-31%), поражение более чем одного висцерального органа крайне редко. Сосудистая инвазия в первичной опухоли является наиболее важным прогностическим признаком. При ее наличии риск метастазирования достигает 48% в сравнении с 14-22% при ее отсутствии. Поэтому выбор тактики лечения пациентов с I стадией основывается, прежде всего, на этом признаке. 2 курса химиотерапии по программе ВЕР наиболее эффективно снижают риск развития рецидива заболевания, однако ассоциированы с отдаленной токсичностью. В настоящее время изучается возможность применения 1 курса ВЕР. Предварительные данные свидетельствуют о схожей эффективности одного и двух курсов (II,А).

- Больные с низким риском рецидива заболевания (без сосудистой инвазии) должны наблюдаться, хотя стандартных рекомендаций по наблюдению пока не существует. При этом подходе 78-86% пациентам после орхофуникулэктомии не потребуется дальнейшее лечение. В случае прогрессирования заболевания назначение химиотерапии приводит к выздоровлению практически 100% больных. Если существуют обстоятельства, мешающие организации должного наблюдения (отдаленное местожительство, характерологические особенности пациента и др.), то рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по программе ВЕР.
- Для больных с высоким риском рецидива (наличие сосудистой инвазии) существуют два равнозначных подхода: 2 курса адьювантной химиотерапии по программе ВЕР или наблюдение. При первом подходе длительная безрецидивная и общая выживаемости составляют 97% и ~99% соответственно. Недостатком адьювантной химиотерапии в данном случае является то, что половина больных с высоким риском напрасно получают химиотерапию с сопутствующей ей токсичностью, а также возможным нарушением фертильности и потенциальным риском развития вторичных опухолей, что имеет место при больших дозах химиопрепаратов.
- С другой стороны, при наблюдении за пациентами высокого риска часть из них испытывают сильный психологический стресс. Рецидивы могут развиваться через много лет, и последующее лечение может быть более интенсивным. Тем не менее, если наблюдение проводится правильно, >98% рецидивов будут отнесены к хорошему прогнозу и будут вылечены химиотерапией.

Роль нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (НЗ ЗЛАЭ)

- Для тех немногих больных, нежелающих подвергаться адьювантной химиотерапии или наблюдению, можно предложить НС-ЗЛАЭ. Данный подход является наименее эффективным и наиболее травматичным. Следует помнить, что около 50% пациентов напрасно подвергнутся операции и связанным с нею побочным эффектам, в частности, с 6-8%-ным риском развития ретроградной эякуляции. Прогрессирование заболевания после НС-ЗЛАЭ наблюдается у ~10% больных, в основном, за счет развития метастазов в легких.

Тактика лечения больных с I стадией несеминомными ГО после орхофуникулэктомии в зависимости от степени риска



Лечение больных несеминомой IIА стадии

- Данные стадии заболевания относятся к группе хорошего прогноза по IGCCCG.
- Возможно применение одной из двух стратегий, обеспечивающих схожие отдаленные результаты:
 - Стратегия 1. Наблюдение каждые 6 недель до уменьшения/ нормализации размеров забрюшинных лимфоузлов или прогрессирования заболевания. В последнем случае показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР. При стабильном размере забрюшинного узла показано выполнение его биопсии или ИЗ ЗЛАЭ.
 - Стратегия 2. Активное лечение в виде выполнения биопсии или ИС-ЗЛАЭ. В случае обнаружения злокачественной опухоли в забрюшинных лимфоузлах, показано проведение 2 или 3 курсов ВЕР в зависимости от радикальности выполненной ИС ЗЛАЭ.

Лечение больных с распространенными стадиями несеминомной опухоли яичка (IS, IIB/C, III стадии)

- Стандартным лечением больных с «хорошим» прогнозом по критериям IGCCCG являются 3 курса химиотерапии по программе ВЕР. При противопоказаниях к применению блеомицина (высокий риск легочной токсичности) возможно применение 4 курсов EP. По эффективности 5-дневный «классический» ВЕР (этопозид 100 мг/м² и цисплатин 20 мг/м² 1-5 дни) равнозначен 3-дневному (этопозид 165 мг/м² 1-3 дни и цисплатин 50 мг/м² 1,2 дни). Однако 4 курса 3-дневного ВЕР обладают большей отсроченной токсичностью, включая ототоксичность, периферическую нейропатию и синдром Рейно. Поэтому 4 курса «классического» 5-дневного ВЕР остаются стандартным лечением больных с «промежуточным» и «неблагоприятным» прогнозом.
- Очередной курс химиотерапии должен начинаться на 22-й день без редукций доз не зависимо от уровня нейтрофилов. Отложить его начало можно при сохраняющейся инфекции, или тромбоцитопении <100.000/мкл к первому дню очередного курса. Обычно не возникает необходимости в профилактическом применении ростовых факторов, в частности гранулоцитарного колониестимулирующего (Г-КСФ). Но если после предыдущего курса имели место серьезное инфекционное осложнение или необходимость в редукции доз/отсрочки начала курса из-за нейтропении, показано профилактическое применение Г-КСФ.
- Для больных «промежуточной» и «неблагоприятной» прогностической группы стандартным лечением является 4 курса ВЕР. 4 курса VIP (этопозид, ифосфамид и цисплатин) по эффективности равны ВЕР, но обладают большей острой миелотоксичностью и поэтому не могут рекомендоваться в качестве стандартной терапии. Больным в исходно неудовлетворительном общем состоянии (статус Карновского <50%), с обширным поражением печени, легких или ЦНС возможно назначение укороченного первого курса химиотерапии (например, 2-3 дня цисплатин/этопозид), а после улучшения состояния проведение лечения в полных дозах.
- По данным 3 рандомизированных исследований высокодозная химиотерапия не имеет преимуществ перед стандартной химиотерапией.

Лечение после химиотерапии

- Больные, достигшие полного эффекта (нормальные уровни опухолевых маркеров и остаточные метастазы ≤1 см) по завершении химиотерапии, в оперативном лечении не нуждаются. Если же маркеры нормализовались, и размеры резидуальной опухоли превышают 1 см, то последняя должна быть оперативно удалена. Морфологически в резецированной опухоли приблизительно в 35%,

50% и 15% случаях обнаруживается соответственно некроз, зрелая тератома и злокачественная опухоль. После химиотерапии по поводу рецидива шанс обнаружения злокачественной опухоли повышается. По возможности удаляются все остающиеся проявления болезни. У больных с поражением нескольких анатомических областей вопрос об объеме оперативного вмешательства решается индивидуально. При этом учитываются число и локализация очагов, риск рецидива и качество жизни. Возможность удаления очагов вне брюшинного пространства и легких рассматривается индивидуально с учетом того, что различия в морфологии очагов из разных анатомических областей имеют место у 35-50% пациентов. Если в резецированной на первом этапе резидуальной опухоли обнаруживается лишь некроз, то возможно как наблюдение за остающимися проявлениями болезни, так и их удаление. Вследствие высокой частоты осложнений такие вмешательства должны выполняться только в специализированных центрах.

- Наличие повышенных (но не растущих!) опухолевых маркеров после завершения 4 курсов химиотерапии не является противопоказанием к удалению остаточной опухоли.
- Рост опухолевых маркеров после 3-4 курсов химиотерапии свидетельствует о прогрессировании заболевания, что требует назначения химиотерапии второй линии.
- При наличии в удаленной резидуальной опухоли лишь некроза или зрелой тератомы дальнейшее лечение не показано. При обнаружении злокачественной опухоли или незрелой тератомы роль консолидирующей химиотерапии окончательно не определена. Ретроспективный анализ показал, что ее проведение улучшает лишь безрецидивную выживаемость. Поэтому в таких случаях вполне оправданной является тактика наблюдения. Пациенты «хорошей» прогностической группы по IGCCCG в случае радикального удаления резидуальной опухоли при содержании <10% злокачественных клеток имеют благоприятный прогноз независимо от проведения адъювантной химиотерапии. В случае сомнительной радикальности вмешательства или при наличии >10% злокачественных клеток возможно проведение консолидирующей химиотерапии (2 курса индукционной или альтернативной химиотерапии — 2 EP или 2 VIP соответственно).

Мониторинг эффективности

- Необходимо определять опухолевые маркеры перед каждым курсом химиотерапии. Через 4 недели после завершения последнего курса химиотерапии определяются опухолевые маркеры и КТ пораженных ранее областей для решения вопроса о необходимости хирургического лечения. ПЭТ остается экспериментальным подходом и не должны применяться вне клинических исследований.

Лечение рецидивов заболевания

- Рецидивы заболевания, развившиеся в сроки свыше 3 месяцев после завершения химиотерапии, в большинстве случаев остаются платино-чувствительными, поэтому цисплатин остается основой режимов второй и третьей линий химиотерапии.
- При рецидиве заболевания после первой линии химиотерапии показано проведение 4 курсов по программе PEI (VIP), VeIP (винбластин, цисплатин, ифосфамид) или TIP. Режим TIP представляется перспективным, так как паклитаксел показал активность как в монотерапии, так и в комбинации с ифосфамидом и цисплатином. Химиотерапия рецидива в стандартных дозах излечивает 15-40%

пациентов в зависимости от факторов риска. Ни один из режимов не показал своего явного преимущества над другим.

- Высокодозная химиотерапия не улучшает результаты лечения пациентов во II и III линиях терапии. Поэтому все пациенты с рецидивами должны включаться в текущие многоцентровые исследования и получать терапию в специализированных центрах. В качестве третьей линии химиотерапии возможно применение следующих режимов химиотерапии: паклитаксел-гемцитабин, гемцитабин-оксалиплатин или паклитаксел-гемцитабин-цисплатин, желателно в рамках клинических исследований.
- В случае нормализации или значительного снижения опухолевых маркеров после химиотерапии показано хирургическое удаление резидуальной опухоли.

Поздние рецидивы (≥ 2 лет после окончания первой линии терапии)

- При технической возможности пациенты с поздним рецидивом и отрицательными опухолевыми маркерами должны подвергаться оперативному лечению с целью радикального удаления зрелой тератомы или вторичной негерминовой опухоли. Так как чувствительность поздних рецидивов к химиотерапии мала, при небольших и резектабельных очагах даже в случае повышенных маркеров показано выполнение операции.
- Если же выполнение радикального вмешательства невозможно, выполняется биопсия, по результатам которой начинается химиотерапия рецидива. При ответе опухоли на химиотерапию всегда должен быть рассмотрен вопрос о повторной циторедуктивной операции.

Отсроченная токсичность

- У больных имеется 3% риск развития опухоли контралатерального яичка в течение ближайших 15 лет (если больной не получал лучевую терапию на яичко или химиотерапию). У больных имеет место повышение риска развития ряда вторичных опухолей, включающих острый лейкоз, рак желудка, легкого и саркомы, особенно в ранее облученных областях. Отсроченная токсичность химиотерапии также включает в себя болезни сердечнососудистой системы, метаболический синдром (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет), гипогонадизм, нейротоксичность, синдром Рейно и ототоксичность.

Наблюдение за больными

- Рецидивы заболевания чаще всего диагностируются на основании повышения уровня опухолевых маркеров. Поэтому оправданно уменьшение частоты выполнения КТ с 5 до 3-х в течение первых двух лет [I,В] (определенно изучено лишь при I стадии).
- Все остальные рекомендации в отсутствие проспективных данных, основаны на клиническом опыте. Наблюдение в сроки свыше 5 лет важно для выявления поздней токсичности или вторичной опухоли.

Таблица №3. Наблюдение за больными несеминомой

Стадия	Стратегия	Частота рецидивов		Годы					
				1	2	3	4	5	6-10
I	Наблюдение	Низкий риск: <20% Высокий риск: >50%	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	12 7 2	4 4 1	3 3 -	2 2 -	2 2 -	? ? ?
	Химиотерапия	<3%	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	5 3 1	3 1 -	2 1 -	2 1 -	2 1 -	? ? ?
IIA/В IIC + III	Химиотерапия	Хороший: 10% Промежуточный: 20% Плохой: 50%	Маркеры R-ОГК КТ органов брюшной полости	6 3	3 3	2 1	2 1	2 1	- -
				При наличии резидуальной опухоли КТ 1-4 раза в год. После достижения полного эффекта — по графику R-ОГК.					

ЛИТЕРАТУРА

- Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5597–5602.
- Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 702–706.
- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–1399.
- Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–496.
- Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.
- van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008; 98: 1894–1902.
- Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 182–197.
- Read G, Stenning SP, Cullen MH et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762–1768.
- Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1106–1113.
- de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629–1640.
- Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1287–1293.

13. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197—The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1310–1315.
14. de Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5482–5492.
15. Huddart R, Kataja V. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii52–ii54.
16. Pico JL, Rosti G, Kramar A et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16: 1152–1159.
17. Daugaard G, Skoneczna J, Aass N et al. Phase III study comparing standard dose PEB with sequential high dose etoposide, ifosfamide, cisplatin (VIP) in poor prognosis germ cell cancer (EORTC 30974). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010 in press.
18. Schmoll HJ, Jordan K. Current treatment standards in high risk testis cancer. *Eur J Cancer (Suppl 1)* 433–435.
19. Di Nicola M, Necchi A, Nicolai N et al. High dose chemotherapy versus conventional dose chemotherapy as first-line treatment for advanced poor prognosis germ cell tumors: a multicenter phase III trial. *Eur J Cancer, Supplement* 2009, Vol 7, 2 # 7100.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин