

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА

ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

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 невыявленного первичного очага обязательно исследование опухолевых маркеров – альфа-фетопротеина (АФП) и бета-хорионического гонадотропина (ХГЧ).

Пациентам с обширным метастатическим поражением лёгких 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 ХГЧ.

СТАДИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА

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

У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, ХГЧ, ЛДГ) перед и через 7-10 дней после орхофуникулэктомии, выполняется УЗИ мошонки, 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.

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

Радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется по клиническим показаниям.

В случае, когда планируется проведение химиотерапии, необходимо обсудить с пациентом необходимость криоконсервации спермы. Процедура должна быть выполнена до проведения химиотерапии.

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

Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM 2010 года. Для больных с метастазами обязательно определение прогностической группы согласно классификации International Germ Cell Consensus Group (IGCCCG) [табл. 1].

КЛАССИФИКАЦИЯ TNM ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА (7-Е ИЗДАНИЕ)

T---Первичная опухоль

За исключением pTis и pT4, когда для целей классификации выполнение орхофуникулэктомии (ОФЭ) не является абсолютно необходимым, степень распространения первичной опухоли классифицируется после ОФЭ.

Критерий pT

pTx – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без ОФЭ применяется категория pTx).

pT0 – Первичная опухоль не определяется (например, гистологически – рубец в яичке).

pTis – ВГННТ (бывшая carcinoma in situ).

pT1 – Опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой/лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку.

pT2 – Опухоль ограничена яичком и придатком, имеется сосудистая/лимфатическая инвазия или опухоль прорастает через белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку.

pT3 – Опухоль распространяется на семенной канатик с или без сосудистой/лимфатической инвазии.

pT4 – Опухоль распространяется на мошонку с или без сосудистой/лимфатической инвазии.

N---Регионарные лимфатические узлы

К регионарным относятся забрюшинные и подвздошные лимфоузлы. Паховые лимфоузлы являются для опухолей яичка отдаленными и поражаются редко. Однако, если у пациента нормальные пути лимфооттока были нарушены вследствие ранее выполненных оперативных вмешательств в паховой области (низведение яичка, грыжесечение и др.), то метастазы в паховые лимфоузлы в данном случае стадияются как регионарные.

Клиническая оценка

- NX – Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 – Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 – Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении.
- N2 – Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 5 см в наибольшем измерении.
- N3 – Имеются метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении.

Патоморфологическая оценка

- pNX – Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- pN0 – Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.
- pN1 – Имеются метастазы до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов.
- pN2 – Имеются метастазы до 5 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла.
- pN3 – Метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении.

M---Отдаленные метастазы

- MX – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.
- M0 – Нет признаков отдаленных метастазов.
- M1 – Имеются отдаленные метастазы.
- M1a – Поражены метастазами нерегионарные лимфатические узлы или легкие.
- M1b – Другие отдаленные метастазы.

S---Опухолевые маркеры сыворотки крови

- Sx – Невозможна оценка маркеров сыворотки.
- S0 – Уровни маркеров соответствуют норме.

	ЛДГ		ХГЧ (мМЕ/мл)		АФП (МЕ/мл)
S1	<1,5xN	и	<5,000	и	<1,000
S2	1,5–10xN	или	5,000–50,000	или	1,000–10,000
S3	>10xN	или	>50,000	или	>10,000

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	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Стадия IS	Любая pT/TX	N0	M0	S1-3
Стадия II	Любая pT/TX	N1-3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/TX	N1	M0	S0
	Любая pT/TX	N1	M0	S1
Стадия IIB	Любая pT/TX	N2	M0	S0
	Любая pT/TX	N2	M0	S1
Стадия IIC	Любая pT/TX	N3	M0	S0
	Любая pT/TX	N3	M0	S1
Стадия III	Любая pT/TX	Любая N	M1, M1a	SX
Стадия IIIA	Любая pT/TX	Любая N	M1, M1a	S0
	Любая pT/TX	Любая N	M1, M1a	S1
Стадия IIIB	Любая pT/TX	N1-3	M0	S2
	Любая pT/TX	Любая N	M1, M1a	S2
Стадия IIIC	Любая pT/TX	N1-3	M0	S3
	Любая pT/TX	Любая N	M1, M1a	S3
	Любая pT/TX	Любая N	M1b	Любая S

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

Несеминома	Семинома
Благоприятный прогноз 56% пациентов, 92% 5-летняя общая выживаемость	
<ul style="list-style-type: none"> Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве и отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и АФП < 1000 МЕ/мл, ХГЧ < 5000 мМЕ/мл и ЛДГ < 1,5 × ВГН. 	<ul style="list-style-type: none"> Любая локализация первичной опухоли и отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и нормальный АФП, любые ХГЧ и ЛДГ.
Промежуточный прогноз 28% пациентов, 80% 5-летняя общая выживаемость	
<ul style="list-style-type: none"> Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве и отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и АФП 1000–10000 МЕ/мл и/или ХГЧ 5000–50000 мМЕ/мл и/или ЛДГ 1,5–10 × ВГН. 	<ul style="list-style-type: none"> Любая локализация первичной опухоли и наличие нелегочных висцеральных метастазов.
Неблагоприятный прогноз 16% пациентов, 48% 5-летняя общая выживаемость	
<ul style="list-style-type: none"> Локализация первичной опухоли в средостении и/или наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или АФП > 10000 МЕ/мл и/или ХГЧ > 50000 мМЕ/ мл и/или ЛДГ > 10 × ВГН. 	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено.

ВГН – верхняя граница нормы.

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 соответствие с классификацией ВОЗ), наличие или отсутствие внутрипротоковой 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.

Патоморфологическая классификация ВОЗ:

- внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа (ВГННТ, ранее обозначалась как carcinoma in situ);
- семинома (варианты – семинома с клетками синцитиотрофобласта, сперматоцитарная семинома и сперматоцитарная семинома с саркомой);
- эмбриональный рак;
- опухоль желточного мешка;
- трофобластические опухоли (варианты – хориокарцинома, монофазная хориокарцинома, трофобластическая опухоль места крепления плаценты);
- тератома (варианты – дермоидная киста, монодермальная тератома, тератома с соматической малигнизацией);
- смешанные опухоли (с более чем одним гистологическим вариантом).

ЛЕЧЕНИЕ

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

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.

Лечение I стадии

Факторами повышенного риска развития рецидива являются:

- размер первичной опухоли свыше 4 см;
- инвазия опухоли в кровеносные сосуды.

Стандартным подходом является *динамическое наблюдение*, которое должно проводиться по определенному протоколу на протяжении не менее 5 лет.

При невозможности/нежелании наблюдения показано проведение адьювантной терапии по одному из вариантов, обладающих равной эффективностью:

- лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы и
- адьювантная химиотерапия карбоплатином.

В качестве адьювантной химиотерапии используется один цикл химиотерапии карбоплатином в дозе АUC7 (доза в мг = $7 \times [\text{клиренс креатинина} + 25]$). Клиренс креатинина обычно определяется по формуле Cockcroft-Gault.

Лучевая терапия ассоциирована с повышением риска развития вторичных злокачественных опухолей и в настоящее время становится все менее популярной.

Адьювантная лучевая терапия проводится на парааортальные лимфоузлы (T_h10 – 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 ВГННТ (ранее – *carcinoma in situ*) яичка используют лучевую терапию на пораженное яичко (20 Гр/10 фракций в течение двух недель), орхифунгулэктомию 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, ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, подвздошных областей – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й и 3-й годы; 4-й и 5-й годы – каждые 6 месяцев, далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется два раза в год первые 2 года, далее – ежегодно.
- **Для больных, получавших адьювантную терапию:** осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 3 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й год; 3-й год – 1 раз в полгода, далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется два раза в год – первый год, далее – ежегодно.

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 тремя 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 лёгких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина. При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 цикла ВЕР или 4 цикла РЕИ при противопоказаниях к блеомицину.

При рецидивах после лучевой терапии:

- больным с рецидивом заболевания после ранее проведенной dogleg лучевой терапии показано проведение 3 циклов химиотерапии по программе ВЕР или 4 циклов 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 семиноме

- 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 3 см ПЭТ в ряде случаев позволяет выявить оставшуюся жизнеспособную опухоль. В таком случае показано оперативное лечение.

Наблюдение после лечения по поводу метастатического процесса

- Осмотр, АФП, ХГЧ, 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 2 года, далее ежегодно. КТ пораженных областей – через 12 месяцев после завершения химиотерапии.

ЛЕЧЕНИЕ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**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 около 50%, 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 в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Только при невозможности наблюдения больным с отсутствием инвазии в сосуды яичка проводят *1 цикл адьювантной химиотерапии комбинацией ВЕР*.

- Больным с наличием опухолевой инвазии (**высокий риск рецидива**) в сосуды яичка рекомендовано проведение *1 цикла 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 адьювантной 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 лёгких) у 10% больных.
- Для пациентов с планируемой химиотерапией следует рассмотреть вопрос о возможности криоконсервации спермы.

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 больных 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 циклов адьювантной химиотерапии ВЕР. Альтернативой НЗ-ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании химиотерапии в соответствие с прогнозом по IGCCCG.
- При *повышенных* опухолевых маркерах показано проведение химиотерапии в соответствие с прогнозом по IGCCCG.

ЛЕЧЕНИЕ IIB СТАДИИ

При *нормальных* маркерах, изолированных одной зоной бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см 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.

ЛЕЧЕНИЕ IIC, III СТАДИИ

- Показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.
- Большим с *благоприятным* прогнозом показано проведение 3 циклов ВЕР или 4 цикла ЕР.
- Больные с *промежуточным прогнозом* согласно классификации IGCCCG должны получить 4 цикла 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 циклов ВЕР. В этом случае, согласно анализу IGCCCG, 5-летняя выживаемость составляет около 50%. В настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства того, 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 РЕI. 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-й день планируемого курса. Не рекомендуется профилактическое назначение гранулоцитарного колонистимулирующего 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 циклов химиотерапии.

СХЕМА РЕДУКЦИИ ДОЗ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО ПРОГРАММЕ ВЕР/ЕР (С)

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 (табл. 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	

* VP-16 - этопозид, ** DDP - цисплатин

Решение о модификации доз принимается только на основании анализов, полученных за день начало 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 мг/кг подкожно ежедневно в 6-й – 15-й 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 циклом химиотерапии определять опухолевые маркеры, по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения.

- Остаточные образования после окончания химиотерапии размерами свыше 1 см 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 циклов 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 1-5	4 цикла – 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 1-5 1-5	3 цикла – благоприятный прогноз, 4 цикла – 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 1, 3, 5 1-5 1-5 6-15	4 цикла – 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 1-5 1-5 1-5	4 цикла – промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива BEP)
Режимы II 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 1-5 1-5 1, 2 6-15	4 цикла – стандартный режим II 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 1-5 1-5 1 6-15	4 цикла – стандартный режим II линии.
Режимы III 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 1, 8 1	
GemOX	гемцитабин 1000 мг/м ² оксалиплатин 130 мг/м ²	в/в, 30 мин в/в, 2 часа	1, 8 1	

- # введение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5 л), 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.

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 (B). Обычно проводится 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве II линии терапии. Применение высокодозной химиотерапии с поддержкой костномозгового кроветворения достоверно не улучшает результаты лечения, однако может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения.
- Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, II 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 II 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 платинорезистентными рецидивами, несеминомными внегонадными опухолями средостения практически не имеют реальных шансов на излечение. Им показано проведение химиотерапии с включением новых, экспериментальных препаратов.

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 об-

ласти 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 (С). При бурном прогрессировании с ростом ХГЧ 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 (С). При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию II линии с последующим выполнением операции.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ НЕСЕМИНОМНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

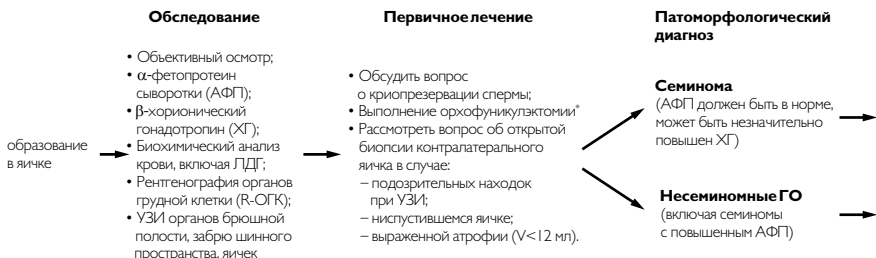
ДЛЯ БОЛЬНЫХ I СТАДИЕЙ С ДИНАМИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

- 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 – в третий и четвертый годы, далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

БОЛЬНЫЕ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

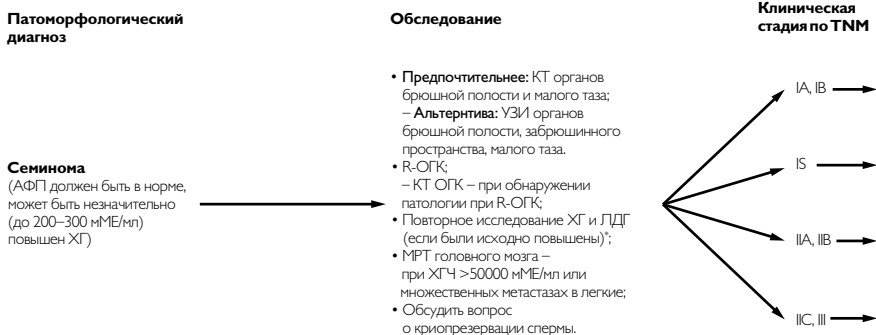
- физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2-3 месяца в первый год, каждые 3 месяца во второй год, затем каждые 4 месяца в третий и четвертый годы, раз в полгода в пятый год и далее ежегодно;
- рентгенография 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) ХГЧ. 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

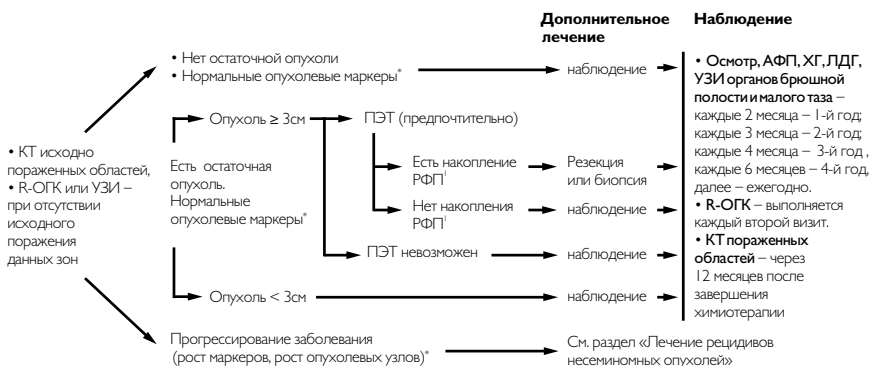
Клиническая стадия	Лечение	Наблюдение
IA, IB	Наблюдение; – Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться; или Адьювантная химиотерапия – 1 курс карбоплатином в дозе AUC7; или Лучевая терапия*; – 20 Гр на парааортальную область; – Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, ранее проведенная лучевая терапия.	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.
	Лучевая терапия*; – 25-30 Гр на парааортальную область; или Химиотерапия – 3 курса ВЕР или 4 курса EP.	Осмотр, АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 3 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й год; 3-й год – 1 раз в полгода, далее – ежегодно (до 10 лет). R-ОГК – выполняется каждый второй визит.
IIA, IIB	Лучевая терапия*; – 30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия) на парааортальную область+ ипсилатеральную подвздошную область; или Химиотерапия – 3 курса ВЕР или 4 курса EP.	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.
	Химиотерапия – Хороший прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса EP. – Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР.	См. Раздел «Стадии IIB, IIC, III после проведенной химиотерапии»
IIC, III	Химиотерапия – Хороший прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса EP. – Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР.	См. Раздел «Стадии IIB, IIC, III после проведенной химиотерапии»

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

* Лучевая терапия должна проводиться на электронных ускорителях.

СЕМИНОМА

Стадии IIB, IIC, III после проведенной химиотерапии.

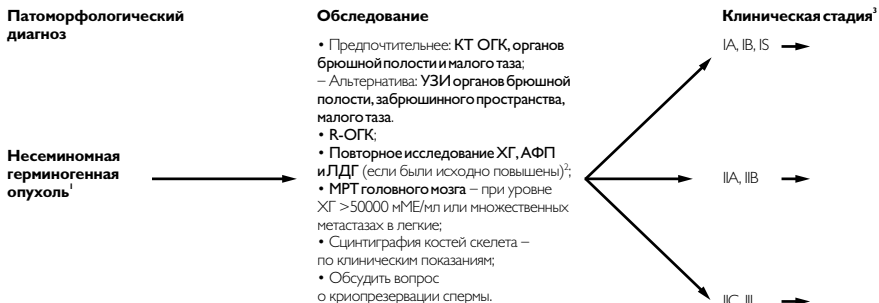


* При сохраняющемся повышенном (но не растущем) уровне ХГ – мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно – выполнение ПЭТ (позитрон-эмиссионная томография).

† РФП – радиофармпрепарат (18-фтордезоксиглюкоза).

НЕСЕМИНОМНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Первичное лечение.



- 1 включая семиномы с повышенным уровнем 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>Адьювантная химиотерапия – 1 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>Адьювантная химиотерапия (предпочтительнее) – 1 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>→</p> <p>3 курса ВЕР или 4 курса EP</p>	<p>См. раздел «Наблюдение при несеминозных герминогенных опухолях»</p>

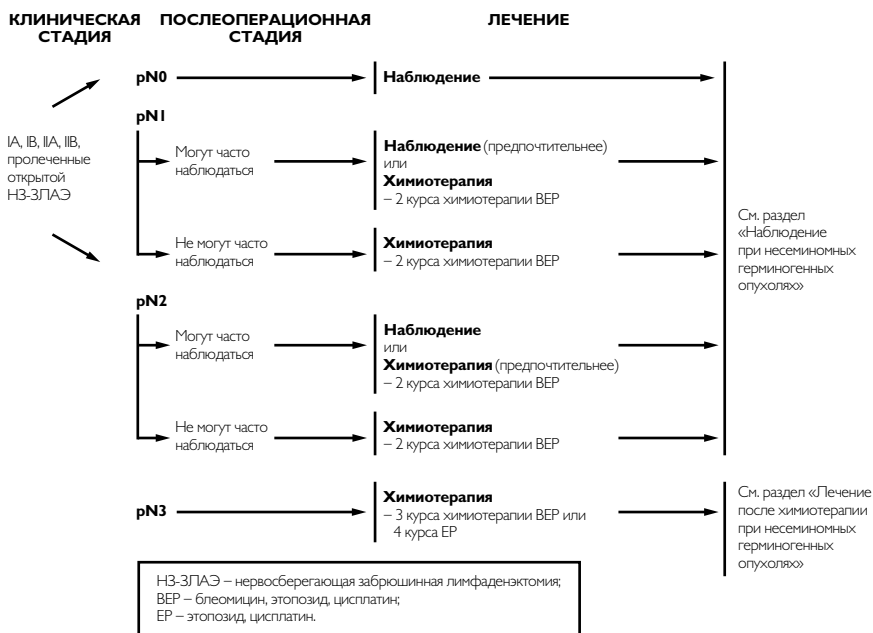
ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;
EP – этопозид, цисплатин.

НЕСЕМИНОМНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Лечение II A, B стадий несеминомных герминогенных опухолей.



Лечение II A, B стадий после ЗЛАЭ при несеминомных герминогенных опухолях.

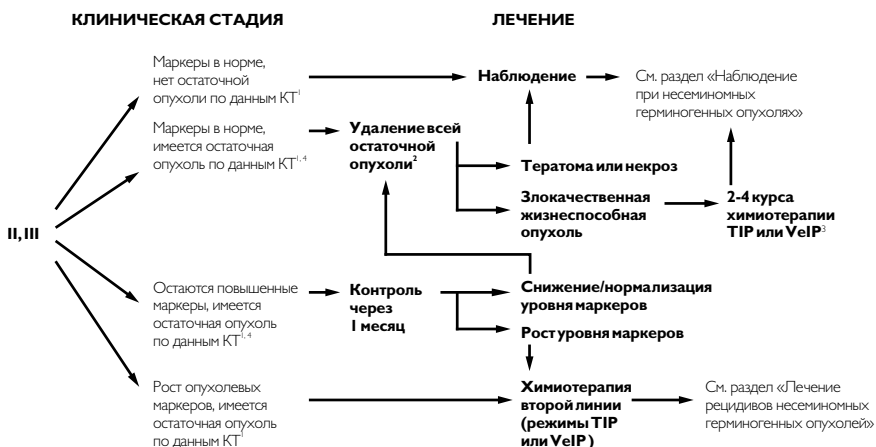


Лечение распространенных несеминозных герминогенных опухолей (стадия II-III).

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; PEI – цисплатин, этопозид, ифосфамид; ЛТ – лучевая терапия
промежуточный	Химиотерапия – 4 курса химиотерапии ВЕР или 4 курса PEI	
неблагоприятный	Химиотерапия – 4 курса химиотерапии ВЕР или 4 курса PEI	
метастазы в головной мозг	4 ВЕР + ЛТ ± хирургия ³	

- 1 Режим PEI более токсичен, чем ВЕР. Однако возможно лечение режимом PEI 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.

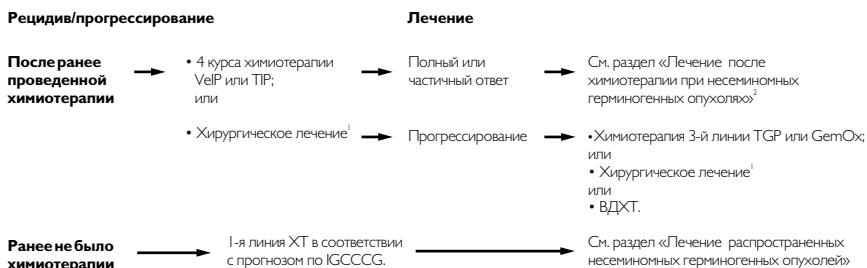


- 1 резекции подлежит остаточная опухоль ≥ 1 см.
- 2 В случае поражения нескольких анатомических областей, на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции – 4-6 недель от последнего курса химиотерапии.

- 3 2 курса VelP или T1P 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.

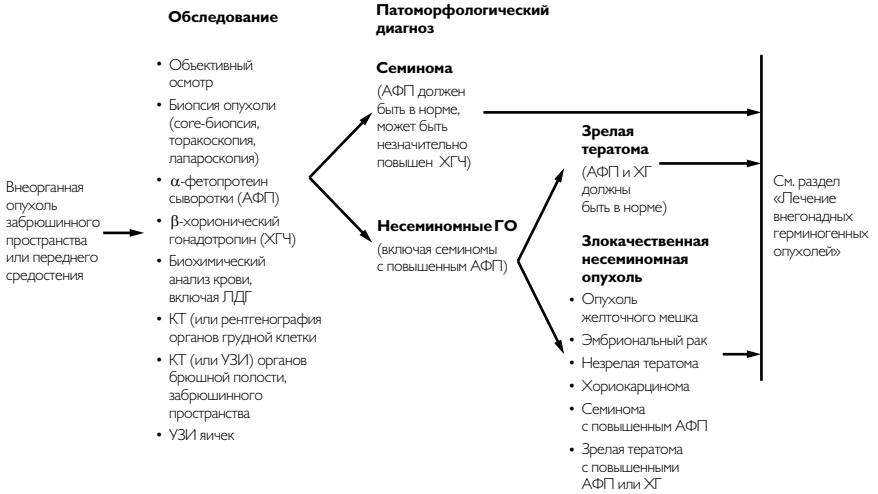


VelP – винбластин, ифосфамид, цисплатин;
 T1P – паклитаксел, ифосфамид, цисплатин;
 TGP – паклитаксел, гемцитабин, цисплатин;
 GemOx – гемцитабин, оксалиплатин;
 ВДХТ – высокодозная химиотерапия

- 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» факторах.
- 2 Даже при достижении полного эффекта после ХТ 2-й линии необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (НЗ-ЗЛАЭ в месте ранее расположенного рецидива).

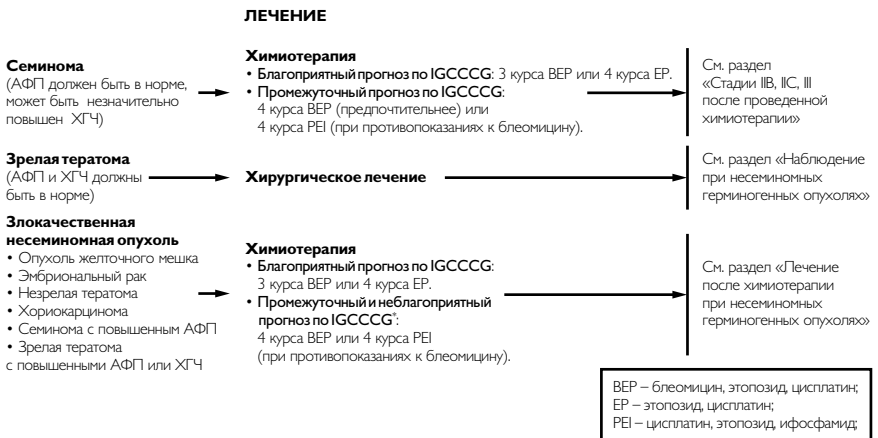
ВНЕГОНАДНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Диагностика и первичное обследование.



ВНЕГОНАДНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Лечение.



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.