
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН

Коллектив авторов: Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-433-457

Ключевые слова: герминогенные опухоли, семинома, несеминома, внегонадные опухоли, орхифуникулектomia, рак яичка, АФП, β -ХГЧ, ЛДГ.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Свыше 90% всех герминогенных опухолей у мужчин представлено герминогенными опухолями яичка. Первичные внегонадные опухоли забрюшинного пространства, переднего средостения и ЦНС встречаются значительно реже.

I.1. Клиническая классификация

В связи с различными лечебными подходами герминогенные опухоли клинически подразделяются на семиномы и несеминозные опухоли. К последним относят опухоли, содержащие любой несеминозный вариант, а также «чистые» семиномы с повышенным уровнем АФП. Пациенты с семиномой II–III стадии и высоким уровнем β -ХГЧ (>200 мМЕ/мл) имеют более неблагоприятный прогноз, на основании чего рекомендуется их лечить по аналогии с принципами лечения несеминозных опухолей.

I.2. Стадирование опухолей яичка

Осуществляется в соответствии с классификацией UICC (TNM). Для больных с метастатическим процессом, а также для внегонадных опухолей обязательно определение прогностической группы по классификации IGCCCG (табл. 1).

Цитирование: Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению герминогенных опухолей у мужчин // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 433–457.

Таблица 1. Прогностические группы при герминогенных опухолях (классификация IGCCCG)

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

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после орхофуникулэктомии (ОФЭ).

- **Выполнение биопсии** рекомендуется больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах низкодифференцированного рака невыявленной первичной локализации в забрюшинных и медиастинальных лимфоузлах, легких или печени рекомендуется **исследование АФП и β-ХГЧ**.
- Пациентам в тяжелом общем состоянии, обусловленном обширным метастатическим поражением легких или других органов, по жизненным показаниям **рекомендуется немедленное начало ХТ**. Диагноз в этих случаях может быть установлен на основании сочетания типичной клинической картины и значимо повышенных опухолевых маркеров – АФП и β-ХГЧ (без выполнения биопсии).

В план обследования входят:

- **общий анализ крови, биохимический анализ крови** (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), **коагулограмма**;
- определение **уровней АФП, β -ХГЧ и ЛДГ** в сыворотке крови;
- **УЗИ яичек**;
- **КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей с в/в контрастированием**;
- **УЗИ вен нижних конечностей** рекомендуется первичным пациентам с метастазами в забрюшинных лимфоузлах размерами >3 см и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG;
- **мониторинг ранее повышенных маркеров каждые 7–10 дней до их нормализации, стабилизации или роста рекомендован** у пациентов с I стадией после ОФЭ по поводу опухоли яичка. Нормализация уровня АФП и β -ХГЧ позволяет подтвердить I стадию заболевания, тогда как отсутствие снижения или рост их уровня свидетельствует о наличии метастазов;
- МРТ (при отсутствии возможности – КТ) головного мозга с в/в контрастированием у больных с высоким уровнем β -ХГЧ (свыше 50.000 мМЕ/мл) и/или с множественными метастазами в легких;
- радиоизотопная скintiграфия костей скелета выполняется лишь при наличии соответствующих клинических симптомов;
- ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется;
- биопсия здорового контралатерального яичка рекомендуется при его атрофии (объем <12 мл) у пациентов молодого возраста (до 30 лет). В этом случае риск внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее обозначалась как CIS) достигает 33%.

2.2. При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедура должна быть выполнена до начала ХТ.

2.3. Патоморфологическое исследование

Для полноценного гистологического исследования опухоли необходимо приготовление не менее трех блоков:

- 1) из прилежащей к опухоли здоровой части яичка;
- 2) из канатика по краю резекции;
- 3) из ткани на расстоянии 1 см от яичка.

Патоморфологическое описание опухоли должно включать в себя локализацию и размер, распространение на оболочки яичка, категорию pT по классификации TNM, гистологический вариант (в соответствии с классификацией ВОЗ), наличие или отсутствие внутрипротоковой карциномы в окружающей ткани яичка, наличие или отсутствие опухолевой инвазии кровеносных или лимфатических сосудов. При наличии в опухоли нескольких компонентов необходимо представить информацию об их количественном соотношении. Рекомендательный алгоритм обследования представлен на рис. 1, 2, 3 и 4.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую курабельность опухолей и редкость патологии, лечением должен заниматься онколог, имеющий соответствующий опыт ведения больных герминогенными опухолями. При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедура должна быть выполнена до начала ХТ.

3.1. Семинома

При «чистой» семиноме уровень АФП должен быть в пределах нормы. В случае повышенного уровня АФП, несмотря на формальное гистологическое заключение «семинома», лечение должно осуществляться, как при несеминомных опухолях. Высокий (свыше 200 мМЕ/мл) уровень β -ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, и данные опухоли также лучше лечить по принципам несеминомных.

3.1.1. Семинома I стадии (поражение только яичка)

Факторами повышенного риска развития рецидива являются:

- размер первичной опухоли свыше 4 см (подтверждено не во всех исследованиях);
- опухолевая инвазия стромы яичка (*rete testis*) (подтверждено не во всех исследованиях).

При отсутствии вышеуказанных факторов риск развития рецидива составляет около 4% без адьювантной терапии, а при наличии 1–2 факторов – около 15–20%. Практически все пациенты с рецидивами вылечиваются с помощью ХТ. По этой причине стандартным подходом является динамическое наблюдение, которое должно проводиться по определенному протоколу на протяжении не менее 5 лет. При отсутствии гарантированного наблюдения (невозможность/нежелание) показано проведение одного из следующих вариантов адьювантной терапии, обладающих равной эффективностью:

- лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы;
- адьювантная химиотерапия *карбоплатином*.

В качестве адьювантной ХТ используется один цикл *карбоплатина* АUC7 (доза в мг = 7 × [клиренс креатинина + 25]). Клиренс креатинина определяется по формуле *Cockcroft-Gault*.

Адьювантная ЛТ проводится на парааортальные лимфоузлы (Th10 – L5) в СОД 20 Гр, 10 фракций за 2 нед. 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 нед. (так называемая *Dogleg* ЛТ). ЛТ ассоциируется с повышением риска вторичных злокачественных опухолей и в настоящее время становится все менее популярной.

Для лечения внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа используют ЛТ пораженного яичка (СОД 20 Гр, 10 фракций в течение 2 нед.), ОФЭ или наблюдение. Выбор метода обсуждается с пациентом и основывается, главным образом, на гормональной функции яичек и желании сохранения фертильности.

3.1.2. Семинома II–III стадий (диссеминированная)

3.1.2.1. IIA, В стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах ≤ 5 см):

- ХТ по аналогии со IIC стадией (см. раздел 3.1.2.2.) или
- ЛТ на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (Dogleg) по 2 Гр в день, 5 дней в неделю до СОД 30 Гр (при IIA стадии) и 36 Гр (при IIB стадии).

3.1.2.2. IIC–III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах >5 см или M1):

У больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится ХТ 3 курсами ВЕР или 4 курсами ЕР. Роль блеомицина в лечении ранних стадий сеиномы точно не определена, поэтому у больным старше 40 лет или при нарушении функции легких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина. По данным некоторых исследований высокий уровень ЛДГ ($>2 \times$ ВГН) является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с благоприятным прогнозом и высоким уровнем ЛДГ рекомендовано проведение 4 курсов ХТ (3 курса ВЕР и 1 курс ЕР). При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 цикла ВЕР или 4 цикла РЕI (при противопоказаниях к назначению блеомицина).

Лечение внегонадных сеином забрюшинного пространства и средостения обычно начинается с ХТ, выбор режима основывается на принадлежности к прогностической группе по классификации IGCCCG как при IIC–III стадиях опухолей яичка. При выполнении на первом этапе хирургического вмешательства в объеме R0 рекомендовано проведение 2 курсов адьювантной ХТ по схеме ВЕР.

3.1.2.3. Рецидивы после лучевой терапии

Больным с рецидивом заболевания после ЛТ показана ХТ по аналогии с лечением IIC–III стадиях.

3.1.2.4. Оценка эффекта при метастатическом процессе

Показано КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, определение опухолевых маркеров через 3–4 нед. после окончания всех курсов ХТ.

3.1.2.5. Лечение и наблюдение больных распространенной семиномой после химиотерапии

Больные с полным эффектом остаются под наблюдением. Резидуальная опухоль по завершении ХТ в подавляющем большинстве случаев представлена некротом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Поэтому пациентам с остаточной опухолью после ХТ также рекомендуется наблюдение. АТ не улучшает результатов лечения. При остаточной опухоли >3 см рекомендуется ПЭТ/КТ (не ранее чем через 8 нед. после завершения ХТ). При отсутствии накопления радиофармпрепарата показано наблюдение, при повышенном накоплении – хирургическое лечение или интраоперационная биопсия при невозможности выполнения R0-резекции.

Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 5 и 6.

3.2. Несеминозные герминогенные опухоли

3.2.1.1 стадия (опухоль ограничена яичком)

При ОФЭ без адьювантной терапии прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии несеминозных опухолей известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов. При опухолевой инвазии сосудов риск рецидива составляет около 50%, тогда как без инвазии – около 20%. Таким образом, после ОФЭ тактика лечения при I стадии определяется наличием опухолевой инвазии сосудов.

- Низкий риск рецидива (отсутствие инвазии): рекомендуется наблюдение. ОФЭ позволяет излечить 76–88% больных с I клинической стадией, а у 12–24% с рецидивом заболевания ранняя диагностика прогрессирования и своевременное начало ХТ в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Только при невозможности или отказе больного от наблюдения в группе низкого риска (отсутствие инвазии сосудов яичка) рекомендуется провести I цикл адьювантной ХТ комбинацией ВЕР.
- Высокий риск рецидива (наличие опухолевой инвазии сосудов яичка): рекомендовано проведение I цикла ХТ комбинацией ВЕР. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости, равной 97 и 99% соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50% больных проведение адьювантной ХТ является излишним и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать отсроченной токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет.
- При отказе больных от наблюдения или адьювантной ХТ им может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей ЗЛАЭ. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненуж-

ному оперативному вмешательству, которое у 6–8% больных осложнится ретроградной эякуляцией вследствие повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных.

- При планировании ХТ следует рассмотреть вопрос о криоконсервации спермы.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомной герминогенной опухоли яичка I стадии представлен на рис. 7.

3.2.2. IIА стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах <2см)

- При нормальных опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов по данным КТ до 2 см (IIА стадия) в 10–20% случаев метастазы в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются. Таким образом, выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ при IIА стадии позволяет части больных избежать ХТ. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ является развитие ретроградной эякуляции, имеющей место в 3–8% случаев даже при выполнении нервосберегающей ЗЛАЭ. При рN+, в зависимости от степени распространенности процесса, возможно как наблюдение, так и проведение 2 циклов адьювантной ХТ ВЕР.

Альтернативой нервосберегающей ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании ХТ в соответствии с принадлежностью к той или иной прогностической группе (по IGCCCG).

- При повышенных опухолевых маркерах показана ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

3.2.3. IIВ стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах 2–5 см)

- При нормальном уровне маркеров и бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см, локализирующихся в одной изолированной зоне, лечебные подходы соответствуют таковым при IIА стадии. При множественных симптомных метастазах показано проведение 3 курсов ХТ ВЕР.
- При повышенном уровне опухолевых маркеров показана ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

3.2.4. IIС, III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах >5 см или M1)

Рекомендована ХТ в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Благоприятный прогноз (по IGCCCG): 3 цикла ХТ ВЕР или 4 цикла ЕР.
- Промежуточный прогноз (по IGCCCG): 4 цикла ХТ ВЕР позволяют добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. Добавление *паклитаксела* к режи-

му ВЕР (режим ТВЕР + филграстим) улучшило отдаленные результаты по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом (исследование EORTC).

- Неблагоприятный прогноз (по IGCCCG): стандартная ХТ включает 4 цикла ВЕР и позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость, равную 50% (анализ IGCCCG). Отсутствуют убедительные свидетельства того, что другие режимы ХТ или высокодозная ХТ (с последующей трансплантацией костного мозга) улучшают результаты лечения этой группы больных по сравнению со стандартным ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина, а также в случае планируемого в будущем хирургического вмешательства на грудной клетке (метастазы в легких, первичная опухоль средостения) вместо режима ВЕР рекомендовано проведение 4 курсов ХТ РЕI. При равной эффективности последняя комбинация является более миелотоксичной. Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомной герминогенной опухоли яичка II–III стадий представлен на рис. 8, 9, 10 и 11.

3.3. Лечение особых категорий больных

3.3.1. Метастатическое поражение головного мозга

Риск поражения головного мозга повышен у пациентов с множественными (>10) метастазами в легких и (или) высоким (>50 000 мМЕ/мл) уровнем β -ХГЧ. На первом этапе показаны 4 курса ХТ ВЕР или РЕI. При достижении полного эффекта в головном мозге дальнейшее лечение не показано. В связи с редкостью патологий и отсутствием соответствующих исследований значение локальных методов (ЛТ, хирургические вмешательства) в отношении резидуальных метастазов в головном мозге до конца не определено. В недавнем большом ретроспективном анализе было показано, что локальные виды лечения (оперативное, лучевое) улучшали выживаемость лишь при добавлении к ХТ II–III, но не I линий.

3.3.2. Тяжелое общее состояние (по шкале ECOG 3–4 балла) первичных пациентов вследствие массивной распространенности опухолевого процесса

Проведение первого курса ХТ у таких больных сопряжено с высокой частотой осложнений (распад опухоли, кровотечение, инфекция). Это особенно характерно для метастатической хориокарциномы, когда уровень β -ХГЧ превышает 50 000 мМЕ/мл. По этой причине с целью стабилизации состояния пациента в качестве первого курса может быть проведен редуцированный на 40–60% курс EP с дробным введением препаратов или монотерапия карбоплатином с последующим профилактическим назначением Г-КСФ. После улучшения состояния, которое обычно отмечается в течение первой недели, проводится весь запланированный объем ХТ в соответствии с прогнозом IGCCCG.

3.4. Особенности химиотерапии I линии; модификация доз

Все циклы ХТ проводятся каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса. Задержка начала очередного курса возможна при наличии в 1-й день планируемого курса:

- инфекционных осложнений или
- нейтропении IV ст. (АЧН $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или
- тромбоцитопении III ст. (число тромбоцитов $<50,0 \times 10^9/\text{л}$).

Профилактическое назначение Г-КСФ всем больным, получающим ХТ ВЕР или ЕР, не рекомендуется. При развитии фебрильной нейтропении, нейтропения IV ст. длительностью >7 дней или осложненной инфекцией показано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов ХТ.

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

- Перед началом очередного курса АЧН $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ или число тромбоцитов $<50,0 \times 10^9/\text{л}$: начало курса откладывается до восстановления АЧН $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>50,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Перед началом очередного курса АЧН составляет $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов – $50,0-100,0 \times 10^9/\text{л}$: используется редукция доз препаратов (табл. 2).

Таблица 2. Схема редукции доз препаратов в режиме ВЕР при гематологической токсичности

Число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	$\geq 100,0$		75–99		50–74		<50	
	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
АЧН* ($\times 10^9/\text{л}$)	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
$\geq 1,0$	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	

АЧН – абсолютное число нейтрофилов

Решение о редукции доз принимается только на основании анализов, полученных за день до начала очередного курса (результаты анализов и модификации доз на предыдущих курсах не используются).

При развитии фебрильной нейтропении или необходимости в отсрочке начала данного курса ХТ показано профилактическое назначение Г-КСФ (**Филгра-стима**) 5 мг/кг п/к в 6–15-й дни.

В том случае, если, несмотря на профилактическое применение Г-КСФ, развились следующие состояния:

- нейтропения, осложненная инфекцией 3/4 ст. или
- нейтропения IV ст. длительностью свыше 7 дней или
- тромбоцитопения IV ст. длительностью свыше 3 дней или потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата,

редукция дозы этопозида на 20–40% должна быть использована при проведении всех последующих курсов.

3.4.2. Модификация доз при почечной недостаточности

При почечной недостаточности, обусловленной компрессией мочеточников, на первом этапе показано наложение нефростомы или стентирование мочеточника. При клиренсе креатинина >40 мл/мин. доза цисплатина не снижается. При снижении клиренса креатинина <40 мл/мин. цисплатин отменяется. В этом случае возможна замена его на карбоплатин AUC 5–6. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от первоначальной. Введение блеомицина прекращается при клиренсе креатинина <40 мл/мин. Для этопозида, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается. Рекомендуемые режимы химиотерапии герминогенных опухолей представлены в табл. 3.

3.5. Оценка эффекта. Лечение несеминомных опухолей после завершения химиотерапии

- Перед каждым циклом ХТ рекомендуется определять опухолевые маркеры, по окончании ХТ – повторить КТ зон исходного поражения.
- При остаточных (после окончания ХТ) образованиях >1 см следует стремиться их удалить. Это касается и первичных внегонадных несеминомных опухолей. Оптимальное время хирургического вмешательства – 4–6 нед. после завершения ХТ.
- При поражении нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения. Морфологическая картина в различных анатомических областях может различаться, поэтому необходимо стремиться к выполнению полной циторедукции во всех анатомических областях. При наличии некроза в забрюшинных лимфоузлах возможно отказаться от удаления метастазов в легких при их множественном характере.
- Больные с полной регрессией, а также наличием в резецированной резидуальной опухоли некроза или тератомы, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли возможно проведение 2 циклов ХТ VeIP или TIP.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомных опухолей после ХТ представлен на рис. 12.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии герминогенных опухолей

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
Режимы I линии		
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; группа благоприятного прогноза (при противопоказаниях к блеомицину)
BEP	Блеомицин 30 мг в/в 2–20 мин. в 1-й, 3-й и 5-й (или 1-й, 8-й и 15-й) дни + этопозид 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 нед.	3 цикла – при благоприятном прогнозе, 4 цикла – при промежуточном/неблагоприятном прогнозе
PEI	Цисплатин ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1–2 часа (+ месна ² 800 мг в/в струйно) в 1–5-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла – при промежуточном/неблагоприятном прогнозе (как альтернатива BEP при противопоказаниях к блеомицину, либо в случаях, когда после химиотерапии планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке)
Режимы II линии		
VeIP	Винбластин 0,11 мг/кг в/в струйно в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1–2 часа (+ месна ² 80% дозы ифосфамида в/в струйно) в 1–5-й дни + цисплатин ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии
TIP	Пацитаксел 120 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в 1–2 часа (+ месна ² 100% дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин ¹ 25 мг/м ² в/в 1 час во 2–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии
Режимы III линии		
TGO	Пацитаксел 80 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 8-й дни + гемцитабин 800 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 нед.	6 циклов
GemOX	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 нед.	6 циклов
	Этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1–10 дни, перерыв 2 нед.	До прогрессирования

¹ Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации физ. р-ром (0,9% р-р NaCl), суммарный суточный объем составляет 2,5 л, что необходимо для поддержания диуреза >100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа.

² Месна вводится в разовой дозе 25–40% от суммарной дозы ифосфамида непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после завершения инфузии ифосфамида.

3.6. Лечение рецидивов герминогенных опухолей

Перед началом ХТ 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 биопсия.

Стандартной ХТ рецидива являются комбинации на основе *ифосфамида*, прежде всего – режим Т1Р, позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (особенно если пациент не получал в I линии терапии *этопозид*) и VelP. Обычно проводятся 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве II линии терапии. Высокодозная ХТ (поддержка костномозгового кроветворения) по данным единственного рандомизированного исследования не улучшает отдаленных результатов лечения, однако, по данным ряда исследований II фазы, обладает большей эффективностью по сравнению с обычной ХТ и может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения.

Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, II линия цисплатин-содержащей ХТ излечивает около 50% больных. Применяются те же режимы, что и для несеминомных опухолей. После завершения ХТ рецидива и наличии остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При обнаружении в удаленных массах жизнеспособной семиномы показана послеоперационная АТ.

Таким образом, ХТ II линии на основе ифосфамида (VelP, PEI или Т1Р) является обязательной для 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 рекомендуется проведение ХТ с включением новых, экспериментальных препаратов. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов герминогенных опухолей представлен на рис. 13.

3.6.1. Хирургическое лечение рецидивов

Принципы хирургических вмешательств при рецидивах остаются такими же, как и после индукционной ХТ: в случае нормализации опухолевых маркеров или персистенции их на низком уровне показано удаление всей резидуальной опухоли. В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей ХТ, локализации опухоли в одной анатомической области целесообразно ее удаление в объеме R0. Этот подход дает шанс спасти около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом β -ХГЧ оперативное лечение не показано.

3.6.2. Лечение поздних рецидивов

К поздним рецидивам относятся рецидивы, возникшие по прошествии 2 и более лет по окончании ХТ. Их доля от общего числа рецидивов не превышает 5%. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к ХТ, 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 ХТ II линии с последующим выполнением операции.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

4.1. Наблюдение за больными семиномой I стадии

- 4.1.1.** Больные, находившиеся под наблюдением: осмотр, АФП, β -ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, подвздошных областей – каждые 2 мес. в течение 1-го года; каждые 4 мес. – в течение 2-го и 3-го года; каждые 6 мес. – в течение 4-го и 5-го года, далее – ежегодно (до 10 лет). R-графия органов грудной клетки выполняется 2 раза в год в первые 2 года, далее – ежегодно.
- 4.1.2.** Больные, получавшие адьювантную терапию: осмотр, АФП, β -ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 мес. – в течение 1-го года; каждые 4 мес. – в течение 2-го года; 1 раз в 6 мес. – в течение 3-го года, далее – ежегодно (до 10 лет). R-графия органов грудной клетки выполняется 2 раза в год – в течение 1-го года, далее – ежегодно.

4.2. Наблюдение за больными семиномой после лечения по поводу метастатического процесса

Физикальный осмотр, АФП, β -ХГЧ, ЛДГ; УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 мес. в течение 1-го года; каждые 3 мес. – в течение 2-го года; каждые 4 мес. – в течение 3-го года, каждые 6 мес. – в течение 4-го года, далее – ежегодно; R-графия органов грудной клетки – каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее – ежегодно; КТ пораженных областей – через 12 мес. после завершения ХТ.

4.3. Наблюдение за больными несеминомыми опухолями с I стадией

- 4.3.1.** Больные, находившиеся под наблюдением: физикальный осмотр, опухолевые маркеры – ежемесячно в 1-й год, каждые 2 мес. – во 2-й год, каждые 3 мес. – в 3-й год, каждые 4 мес. – в 4-й год, каждые 6 мес. – в 5-й год, далее – ежегодно; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей – каждые 2 мес. в 1-й год, каждые 3 мес. – во 2-й год, каждые 4 мес. –

в 3-й и 4-й годы, далее ежегодно; R-графия органов грудной клетки – каждые 2 мес. в 1-й год, каждые 3 мес. – во 2-й год, каждые 4 мес. – в 3-й и 4-й годы, далее – ежегодно; КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости с в/в контрастированием – через 3 и 12 мес. после завершения лечения.

4.3.2. Больные, получавшие адьювантную терапию; физикальный осмотр, опухолевые маркеры – каждые 2 мес. в 1-й год, каждые 3 мес. – во 2-й год, каждые 4 мес. – в 3-й год, каждые 6 мес. – в 4-й год, далее – ежегодно; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей – каждые 3 мес. в 1-й год, каждые 4 мес. – во 2-й год, каждые 6 мес. – в 3-й и 4-й годы, далее – ежегодно; R-графия органов грудной клетки – каждые 4 мес. в 1-й год, каждые 6 мес. – во 2-й и 3-й годы, далее – ежегодно; КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием – через 3 и 12 мес. после завершения лечения.

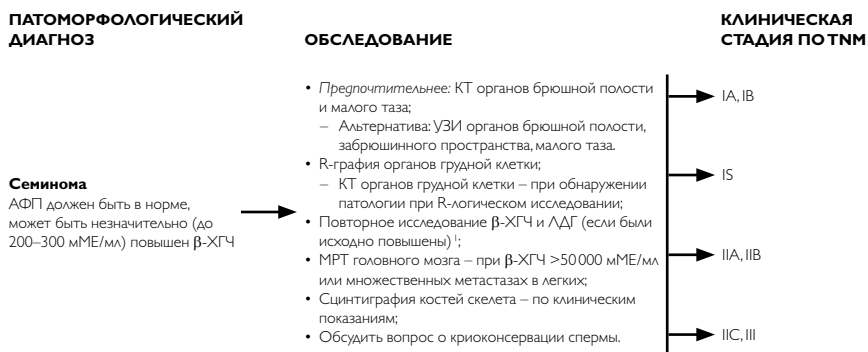
4.4. Больные несеминомными опухолями II–III стадии после химиотерапии

Физикальный осмотр, АФП и β -ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей – каждые 2 мес. в 1-й год, каждые 3 мес. – во 2-й год, затем каждые 4 мес. – в 3-й и 4-й годы, каждые 6 мес. – в 5-й год и далее – ежегодно; R-графия органов грудной клетки выполняется на каждом втором визите в первые 2 года наблюдения, далее – на каждом визит; КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием – через 3 и 12 мес. после завершения лечения. При наличии не удалённой резидуальной опухоли рекомендовано выполнение КТ данной анатомической области каждые 3 мес. в 1-й год, каждые 6 мес. – во 2-й год, далее – ежегодно до 5 лет.



¹ В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало ХТ. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и(или) β-ХГЧ. Выполнение ОФЭ рекомендуется отсрочить

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования и первичного лечения при опухолях яичка



¹ В случае I клинической стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) и повышенных уровней маркеров необходим их мониторинг каждые 7-14 дней до нормализации или отсутствия снижения для определения точной стадии заболевания

Рисунок 2. Стадирование семиномы

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИАГНОЗ**
**Несеминозная
герминогенная
опухоль¹**

ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Предпочтительнее: КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза
– Альтернатива: УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.
- Р-графия органов грудной клетки;
- Повторное исследование β -ХГЧ, АФП и ЛДГ (если были исходно повышены)²;
- МРТ головного мозга – при уровне β -ХГЧ > 50 000 мМЕ/мл или множественных метастазах в легких;
- Сцинтиграфия костей скелета – по клиническим показаниям
- Обсудить вопрос о криоконсервации спермы

**КЛИНИЧЕСКАЯ
СТАДИЯ³**

IA, IB, IS



IIA, IIB



IIC, III



¹ Включая семиномы с повышенным уровнем АФП или высоким (>200 мМЕ/мл) уровнем β -ХГЧ.

² В случае I клинической стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) и повышенных уровней маркеров необходим их мониторинг каждые 7-14 дней до нормализации или отсутствия снижения для определения точной стадии заболевания

³ В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало ХТ; диагноз основывается на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и(или) β -ХГЧ.

Рисунок 3. Стадирование несеминозных герминогенных опухолей

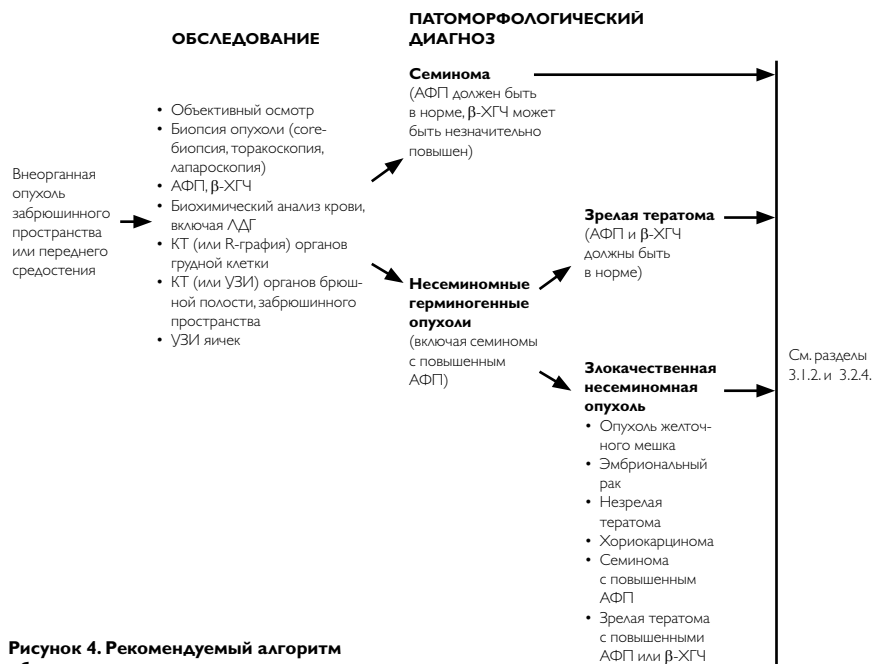


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм обследования при внегонадных герминогенных опухолях

**КЛИНИЧЕСКАЯ
СТАДИЯ**
ЛЕЧЕНИЕ
НАБЛЮДЕНИЕ

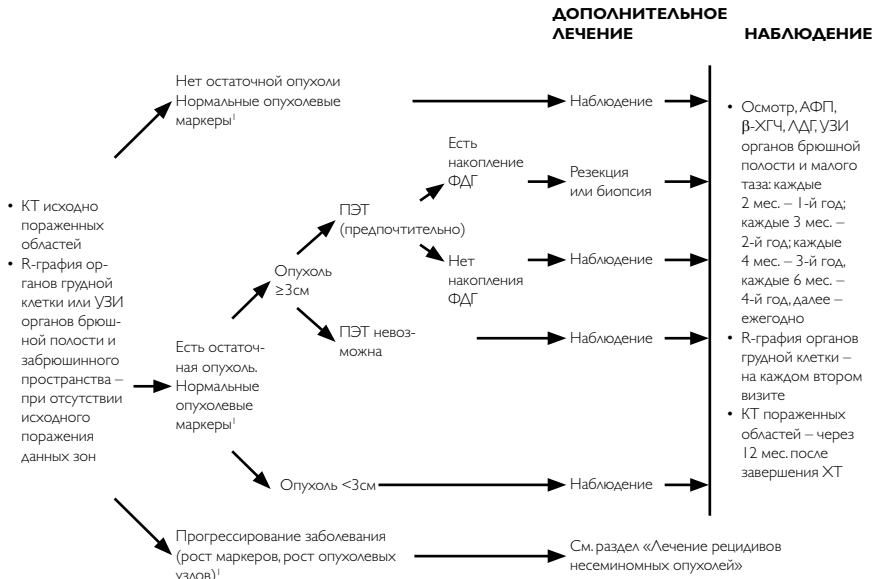
IA, IB	<p>Наблюдение</p> <ul style="list-style-type: none"> Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться <p>или</p> <p>Адьювантная химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 курс карбоплатином AUC-7; <p>или</p> <p>Лучевая терапия¹</p> <ul style="list-style-type: none"> СОД 20 Гр на парааортальную область; Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, предшествующая ЛТ 	<p>Осмотр, АФП, В-ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: каждые 2 мес. – 1-й год; каждые 4 мес. – 2-й и 3-й годы; каждые 6 мес. – 4-й и 5-й годы, далее – ежегодно (до 10 лет).</p> <p>R-графия органов грудной клетки – на каждом втором визите</p>
IS	<p>Лучевая терапия¹</p> <ul style="list-style-type: none"> СОД 25–30 Гр на парааортальную область <p>или</p> <p>Химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР 	<p>Осмотр, АФП, В-ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: каждые 3 мес. – 1-й год; каждые 4 мес. – 2-й год; каждые 6 мес. – 3-й год, далее – ежегодно (до 10 лет).</p> <p>R-графия органов грудной клетки – на каждом втором визите</p>
IIA, IIB	<p>Лучевая терапия¹</p> <ul style="list-style-type: none"> СОД 30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия) на парааортальную область + ипсилатеральную подвздошную область <p>или</p> <p>Химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР 	<p>Осмотр, АФП, В-ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: каждые 2 мес. – 1-й год; каждые 4 мес. – 2-й год; каждые 6 мес. – 3-й и 4-й годы, далее – ежегодно (до 10 лет).</p> <p>КТ органов брюшной полости (предпочтительно) – через 2 мес. после завершения ЛТ.</p> <p>R-графия органов грудной клетки – на каждом втором визите</p>
IIC, III	<p>Химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> Благоприятный прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР 	<p>См. раздел 3.5.</p>

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин

ЕР – этопозид, цисплатин

¹ ЛТ должна проводиться на электронных ускорителях.

**Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм
лечения семиномы**

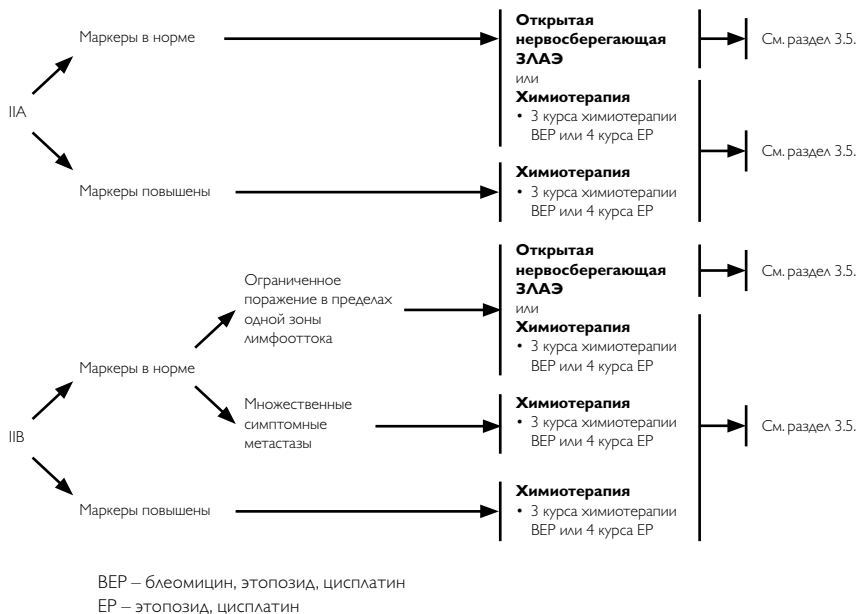


¹ При сохраняющемся повышенном (но не растущем) уровне β-ХГЧ – мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно выполнение ПЭТ.

Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы (стадии IIB, C и III) после химиотерапии



Рисунок 7. Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомных герминогенных опухолей I стадии

**КЛИНИЧЕСКАЯ
СТАДИЯ**
ЛЕЧЕНИЕ


**Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм лечения
несеминожных герминогенных опухолей IIA, B стадий**

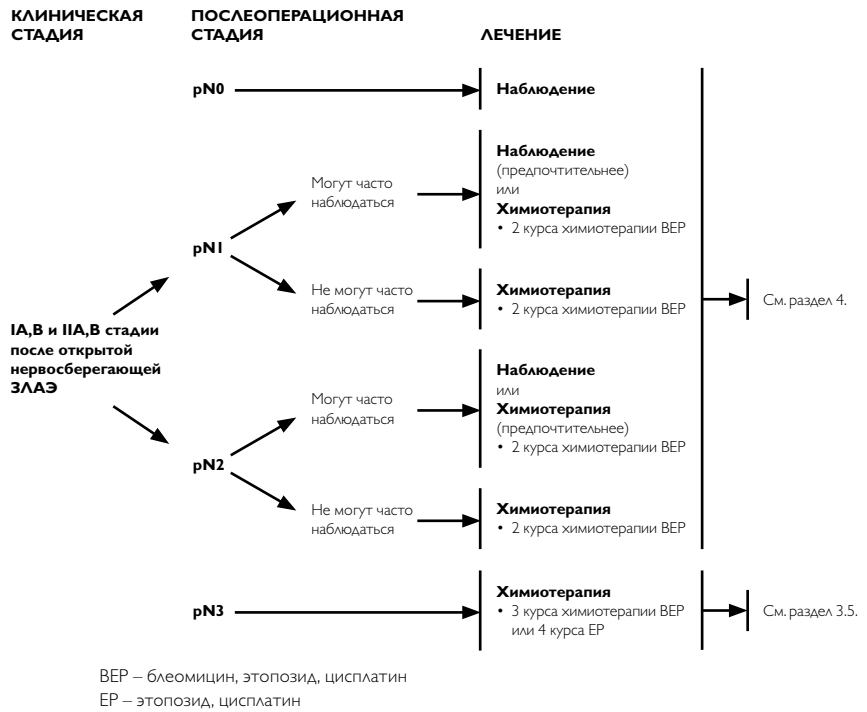


Рисунок 9. Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомных герминогенных опухолей после забрюшинной лимфаденэктомии



¹ Режим РЕI обладает большей миелотоксичностью, чем ВЕР; использование режима РЕI возможно при противопоказаниях к применению блеомцина либо в случаях, когда после завершения ХТ планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке.

² При поражении нескольких анатомических областей на первом этапе выполняется хирургическое вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции – через 4-6 нед. после последнего курса ХТ.

³ Одновременное химиолучевое лечение показано при симптомных метастазах. При бессимптомном поражении головного мозга АТ рекомендуется после завершения ХТ (снижается риск лучевых некрозов). При метастазах больших размеров с выраженными симптомами возможно хирургическое лечение с последующей химио-(лучевой) терапией.

Рисунок 10. Рекомендуемый алгоритм лечения распространенных несеминомных герминогенных опухолей (II-III стадии)



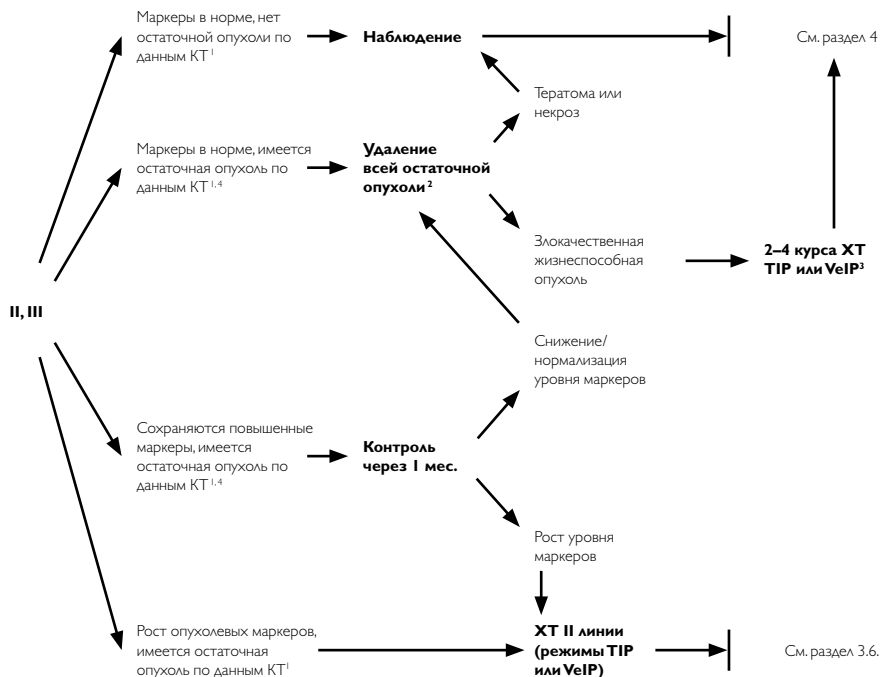
ВЕР – блеомцин, этопозид, цисплатин

ЕР – этопозид, цисплатин

РЕI – цисплатин, этопозид, ифосфамид

¹ Внегонадные несеминомные герминогенные опухоли средостения (за исключением зрелой тератомы) в соответствии с классификацией IGCCCG относятся к группе неблагоприятного прогноза независимо от уровня опухолевых маркеров, а также наличия или отсутствия отдаленных метастазов.

Рисунок 11. Рекомендуемый алгоритм лечения внегонадных герминогенных опухолей



¹ Резекции подлежит остаточная опухоль ≥ 1 см.

² При поражении нескольких анатомических областей на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции – через 4-6 нед. после последнего курса ХТ.

³ 2 курса VeIP или TIP в случае радикального удаления остаточной опухоли; 4 курса – в случае нерадикального удаления резидуальной опухоли.

⁴ Увеличение размеров метастазов в процессе ХТ на фоне снижающихся маркеров является, как правило, проявлением синдрома «растущей зрелой тератомы» и не должно расцениваться как прогрессирование заболевания.

Рисунок 12. Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомных герминогенных опухолей после химиотерапии

**РЕЦИДИВ /
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ**
ЛЕЧЕНИЕ


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 низкой чувствительности к ХТ. Хирургическое лечение возможно также при изолированном поражении одной анатомической области при наличии других «неблагоприятных» факторов.

² Даже при достижении полного эффекта после ХТ II линии необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (нервосберегающая ЗЛАЭ в зоне ранее имевшегося рецидива).

**Рисунок 13. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов
несеминозных герминогенных опухолей.**