

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО 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: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-533-556

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

1. 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.

1.1. 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 (>1000 мМЕ/мл) имеют более неблагоприятный прогноз, на основании чего рекомендуется их лечить по принципам терапии несеминозных опухолей.

1.2. 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 лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 533–556.

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 нг/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 нг/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 нг/мл¹ и/или β-ХГЧ > 50000 мМЕ/мл и/или ЛДГ >10 × ВГН 	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

¹ Для пересчета уровня АФП из МЕ/мл в нг/мл необходимо первые умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1210 нг/мл).

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после ОФЭ.

Выполнение биопсии рекомендуется больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах низкодифференцированного рака без выявленной 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 мошонки;
- 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), крипторхизме этого яичка в анамнезе. В этом случае риск внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее обозначалась как CIS) достигает 33%.

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

2.1. Патоморфологическое исследование

Небольшую опухоль яичка необходимо взять в работу полностью, опухоли до 10 см в наибольшем измерении — 1 блок на каждый 1 см опухоли, при крупных опухолях — не менее 10 блоков. Необходимо взять ткань яичка на границе с опухолью и на отдалении от опухоли, яичко и опухоль с белочной оболочкой, т.к. сосудистая/лимфатическая инвазия лучше всего оценивается в перитуморальной зоне, или под белочной оболочкой.

Патоморфологическое описание опухоли должно включать в себя:

1. Гистологическое строение опухоли в соответствии с действующей классификацией ВОЗ. Желательно указание доли каждого компонента опухоли.
2. Размеры опухоли.

3. pT (наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии, распространение в rete testis, оболочки яичка, семенной канатик).
4. pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов, размеров поражения, наличие или отсутствие экстранодального распространения).
5. Наличие поражения края резекции семенного канатика (отрицательный результат также должен быть констатирован).
6. Наличие лечебного патоморфоза (если ранее проводилась химиотерапия)
Рекомендуемый алгоритм обследования представлен на рис. 1, 2.

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.

При герминогенных опухолях яичка на первом этапе рекомендуется выполнение ОФЭ. Проведение органосохраняющего лечения возможно по строгим показаниям. Резекция яичка не показана при наличии второго здорового яичка, но может быть рассмотрена как альтернатива ОФЭ у пациентов с синхронными двусторонними опухолями, метастатической опухолью контралатерального яичка, опухолью единственного яичка при нормальном дооперационном уровне тестостерона и размером опухоли менее 30% от объема органа. С учетом высокой (не менее 82%) частоты сопутствующей *carcinoma in situ* резекция яичка требует обязательного проведения адъювантной локальной лучевой терапии на яичко в дозе 20 Гр с фракционированием 2 Гр для предотвращения рецидива. Возможно не проводить профилактическую лучевую терапию пациентам со II–III стадиями, ранее получивших полный объем ХТ.

3.1. 0 стадия (*carcinoma in situ*)

При выявлении в яичке *carcinoma in situ* в отсутствие инвазивного компонента опухоли (например, случайная находка при биопсии по поводу бесплодия) рекомендуется биопсия контралатерального яичка. При наличии *carcinoma in situ* в одном яичке при наличии второго здорового рекомендуется выполнение орхофуникулэктомии или тщательное наблюдение (при отказе от орхофуникулэктомии). При наличии *carcinoma in situ* обоих яичек или поражении единственного яичка рекомендуется проведение лучевой терапии на яичко (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). В отсутствие лечения в течение 5 лет в 50% случаев *carcinoma in situ* приводит к развитию инвазивной герминогенной опухоли. При выявлении *carcinoma in situ* при условии тщательного наблюдения возможна отсрочка в лечении до реализации у партнера беременности.

3.2. 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 1000 мМЕ/мл) уровень β -ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, и данные опухоли также рекомендуется стадировать и лечить по принципам несеминомных.

3.2.1. 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 адъювантной 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 адъювантной терапии, обладающих равной эффективностью:

- лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы;
- адъювантная химиотерапия карбоплатином.

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

Адъювантная 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.

Рекомендуемый алгоритм лечения сеиномы представлен на рис. 3.

3.2.2. Семинома II–III стадий (диссеминированная)

3.2.2.1. IIA, B стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах ≤5 см)

- ХТ по аналогии со IIC стадией (см. ниже) 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).

Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

3.2.2.2. 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 семиномы точно не определена, поэтому у больным старше 40 лет или при нарушении функции легких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина. По данным ряда исследований высокий уровень ЛДГ (>2 × 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 семином 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 адъювантной ХТ по схеме ВЕР. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

Рецидивы после лучевой терапии

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

3.2.2.3. 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.

3.2.2.4. Лечение и наблюдение больных распространенной семиномой после химиотерапии

Больные с резидуальной опухолью максимальным размером менее 3 см остаются под наблюдением. Резидуальная опухоль по завершении ХТ в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Проведение ЛТ на резидуальную опухоль не улучшает результатов лечения

и не рекомендуется. При остаточной опухоли >3 см рекомендуется ПЭТ-КТ (не ранее, чем через 8 нед. после завершения ХТ). При отсутствии накопления радиофармпрепарата рекомендуется наблюдение, при повышенном накоплении — хирургическое лечение. При высоком риске хирургического вмешательства (например, из-за вовлечения магистральных сосудов) рекомендовано повторное выполнение ПЭТ-КТ через 3–4 месяца. При снижении/нормализации уровня накопления радиофармпрепарата рекомендуется наблюдение. При сохраняющемся на высоком уровне накоплении — хирургическое вмешательство или биопсия.

Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

3.3. Несеминозные герминогенные опухоли

3.3.1. I стадия (опухоль ограничена яичком)

При ОФЭ без адъювантной 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 1 цикл адъювантной ХТ комбинацией ВЕР.

Высокий риск рецидива (наличие опухолевой инвазии сосудов яичка). Рекомендовано проведение 1 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 адъювантной 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 адъювантной ХТ им может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей ЗЛАЭ. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному 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. 6.

3.3.2. IIA стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах <2 см)

При нормальных опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов по данным КТ до 2 см (IIA стадия) в 10–20% случаев метастазы в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются. Таким образом, выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ при IIA 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.

3.3.3. IIB стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах 2–5 см)

При нормальном уровне маркеров и бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см, локализующихся в одной изолированной зоне, возможно два подхода: 1). выполнение ЗЛАЭ с последующими 2 курсами адьювантной химиотерапии по программе ВЕР; 2). проведение химиотерапии как при IIC/III стадии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

Во всех остальных случаях рекомендуется проведение ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

3.3.4. IIC, III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах >5 см или M1)

Рекомендована ХТ в соответствии с 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 режиму 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 лечениянесеминоной герминогенной опухоли яичка II–III стадий представлен на рис. 7–9.

3.4. Лечение особых категорий больных

3.4.1. Внегонадные герминогенные опухоли

При внегонадной локализации опухоли (переднее средостение, забрюшинное пространство) на первом этапе рекомендуется проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG по принципам лечения IIC–III стадии опухолей яичка (см. раздел 3.3.4). Подходы в отношении контроля эффективности терапии и лечения резидуальной опухоли после ХТ соответствует таковым при гонадной локализации (рис.12–13).

3.4.2. Метастатическое поражение головного мозга

Риск поражения головного мозга повышен у пациентов с множественными (>10) метастазами в легких и (или) высоким (>50000 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 патологии и отсутствием соответствующих исследований значение локальных методов (ЛТ, хирургические вмешательства) в отношении резидуальных метастазов в головном мозге до конца не определено. В большом ретроспективном анализе было показано, что локальные виды лечения (оперативное, лучевое) улучшали выживаемость лишь при добавлении к ХТ во II–III, но не в I линии.

3.4.3. 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 50000 мМЕ/мл. По этой причине с целью стабилизации состояния пациента в качестве первого курса может быть проведен редуцированный на 40–60% курс ЕР с дробным введением препаратов 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.

3.5. 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. (абсолютное число нейтрофилов (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 EP, не рекомендуется. При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью >7 дней или осложненной инфекцией показано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов ХТ.

3.5.1. Схема редукции доз препаратов при индукционной химиотерапии по программе ВЕР/EP

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

Таблица 2. Схема редукции доз препаратов в режиме ВЕР/EP при гематологической токсичности (на основе показателей общеклинического анализа крови на 21-й день от начала предыдущего курса)

Число тромбоцитов ($\times 10^9 / \text{л}$)	$\geq 100,0$		75–99		50–74		< 50	
АЧН* ($\times 10^9 / \text{л}$)	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
$\geq 1,0$	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9 / \text{л}$	
0,5–0,99	100%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9 / \text{л}$		Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9 / \text{л}$	
$< 0,5$	Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9 / \text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9 / \text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9 / \text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9 / \text{л}$ и тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9 / \text{л}$	

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 (филграстима) 5 мкг/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.

3.5.2. 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 таком случае возможна замена его на карбоплатин в дозе 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.

3.5.3 в связи с высоким риском развития венозных тромбозов, пациентам с метастатическим поражением забрюшинных лимфоузлов размерами свыше 3,5 см и (или) неблагоприятным прогнозом по IGCCCG в первой линии терапии рекомендуется профилактическое применение антикоагулянтов.

3.6. Оценка эффекта. Лечение несеминомных опухолей после завершения химиотерапии первой линии

Перед каждым циклом ХТ рекомендуется определять опухолевые маркеры, по окончании ХТ — повторить КТ зон исходного поражения.

Несеминомные опухоли: остаточные образования после окончания химиотерапии размерами свыше 1 см рекомендуется 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. При выполнении забрюшинной лимфаденэктомии крайне важно выполнение максимально полного удаления всех опухолевых масс. Резекция соседних органов и тканей, включая магистральные сосуды, является оправданной для достижения радикальности. При размерах забрюшинных остаточных опухолевых узлов размером <5 см предпочтительным является использование модифицированных односторонних трафаретов для ЗЛАЭ, а также по возможности использование нервосберегающих методик для сохранения антеградной эвакуации.

Больные с полным клиническим ответом, либо те, у которых в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или тератома, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по программе T1P.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомных опухолей после ХТ представлен на рис. 10.

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)
VEP	Блеомицин ³ 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 75 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 VEP 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 + филграстрим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии
T1P	Паклитаксел 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 + филграстрим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
Режимы III линии		
TGO	Паклитаксел 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
Высокодозная химиотерапия с трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (II–III линии терапии) [40]		
TI	паклитаксел 200 мг/м ² в/в 3-часа, 1 день ифосфамид 2000 мг/м ² в/в 1–3 дни месна в/в струйно 1–3 дни филграстим 10 мкг/кг п/к 4–12 дни	1–2 курса, длительность курса — 2 недели (в перерыве — лейкоферездо сбора CD34+ клеток ≥ 8 × 10 ⁶ /кг)
CE	Карбоплатин AUC8 в/в 1–3 дни этопозид 400 мг/м ² в/в 1–3 дни филграстим 5 мкг/кг п/к 4–12 дни CD34+ клетки ≥ 2 × 10 ⁶ /кг в/в день ⁵	3 курса, длительность курса — 3 недели

¹ Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации 0,9% р-р хлорида натрия или других изотонических солевых растворов (например, Стерофундин), 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 Блеомицетина гидрохлорид (изомер A5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров A2 и B2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме ВЕР используются дозы по 30 мг 1,3,5 (или 1,8,15 дни). При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется применять меньшие на 30–40% курсовые дозы препарата, например, по 30 мг 1,5 дни.

3.7. 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 TIP, 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 VeIP. Обычно проводятся 4 цикла. Не показано преимущество того или

иною режима в качестве II линии терапии. Высокодозная ХТ (с поддержкой 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 при наличии остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При обнаружении в удаленных массах жизнеспособной семиномы рекомендуется послеоперационная ЛТ.

Лечение рецидивов заболевания пациентов с соматической трансформацией тератомы (в саркому, аденокарциному и т.д.) при нормальных уровнях опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) осуществляется по принципам лечения соответствующих морфологических вариантов.

Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов герминогенных опухолей представлен на рис. 11.

3.7.1. 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. У больных с остаточной опухолью менее 1 см после химиотерапии второй и последующих линий риск наличия жизнеспособных злокачественных опухолевых клеток существенно выше, в связи с чем рекомендуется хирургически удалять все остаточные опухолевые массы вне зависимости от размеров. У пациентов с наличием в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли после второй и последующих линиях терапии рекомендуется наблюдение.

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.

3.7.2. 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 при I стадии несеминомы с динамическим наблюдением (химиотерапия не проводилась)

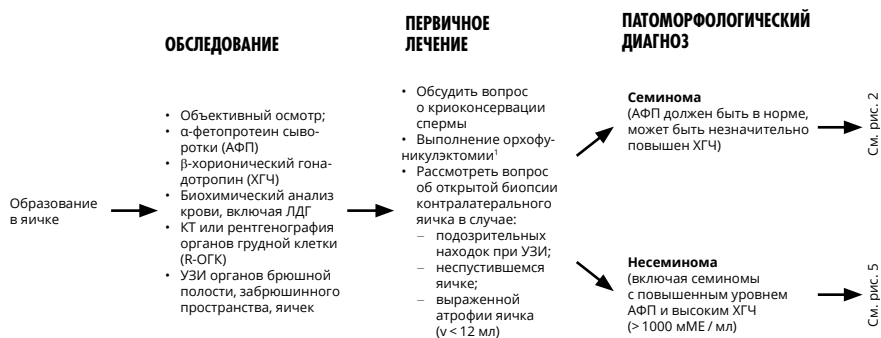
Рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры — ежемесячно в первый год, каждые 2 месяца во второй год, каждые 3 месяца в третий год, каждые 4 месяца в 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 — во второй год, каждые 4 месяца — в третий и четвертый годы, далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

4.2. Наблюдение за пациентами после проведенной химиотерапии, а также при семиноме I стадии

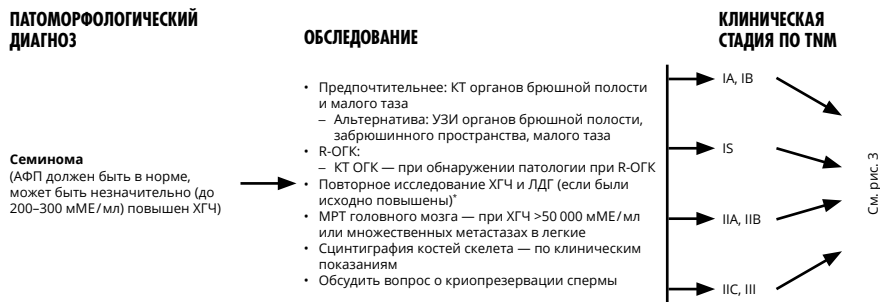
Рекомендован следующий график наблюдения:

- 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 — каждый второй визит.



* 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. Орхофуникулектомия выполняется позже.

Рисунок 1. Обследование и первичное лечение при опухоли яичка.



* 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.

Рисунок 2. Обследование и первичное лечение при семиноме.

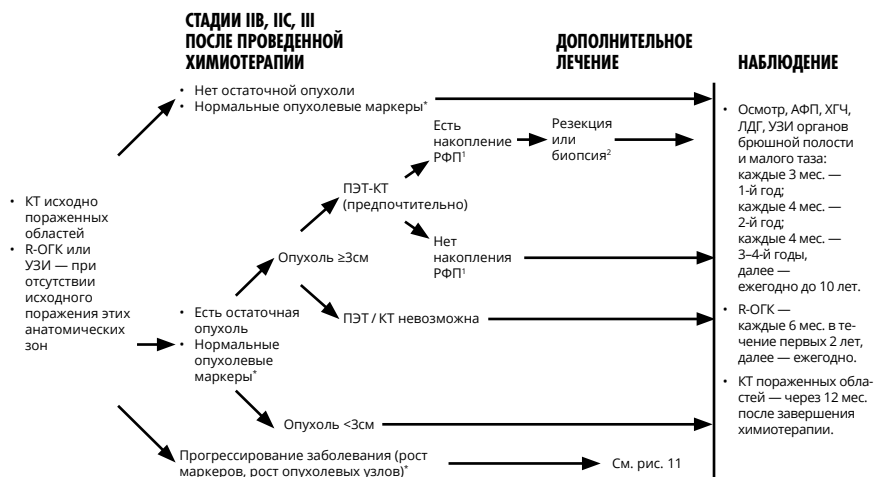
КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	ЛЕЧЕНИЕ	НАБЛЮДЕНИЕ
IA, IB	<p>Наблюдение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться или <p>Адьювантная химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 курс карбоплатином АUC7 <p>или</p> <p>Лучевая терапия¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 Гр на парааортальную область; • Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, ранее проведенная лучевая терапия 	<p>Осмотр, АФП, 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). R-ОГК выполняется 2 раза в год в первые 2 года, далее — ежегодно.</p>
IS	<p>Лучевая терапия¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, 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). R-ОГК выполняется 2 раза в год в течение 1-го года, далее — ежегодно.</p>
IIA, IIB	<p>Лучевая терапия¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: каждые 3 мес. — 1-й год; каждые 4 мес. — 2-й год; 1 раз в 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 лучевой терапии. R-ОГК выполняется 2 раза в год — в течение 1-го года, далее — ежегодно.</p>
IIIC, 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 	См. рис. 4

¹ Лучевую терапию рекомендовано проводить на электронных ускорителях.

ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;

ЕР — этопозид, цисплатин.

Рисунок 3. Лечение пациентов с семиномой.

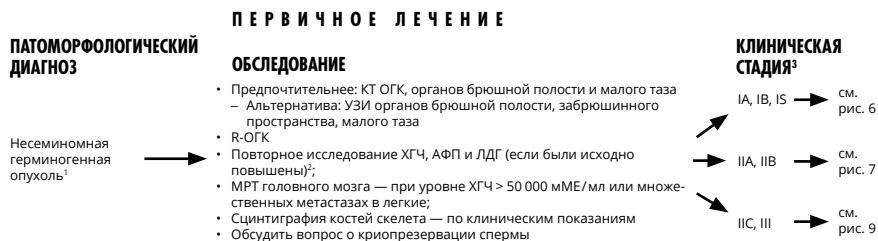


* При сохраняющемся повышенном (но не растущем) уровне ХГЧ — мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно — выполнение ПЭТ (позитрон-эмиссионная томография).

¹ РФП — радиофармпрепарат (18-фтордезоксиглюкоза);

² При высоком риске хирургического вмешательства, малой вероятности достижения R0-резекции, возможна опция наблюдения с повтором ПЭТ-КТ через 3–6 мес. При сохранении накопления РФП — хирургическое лечение или биопсия.

Рисунок 4. Семинома.

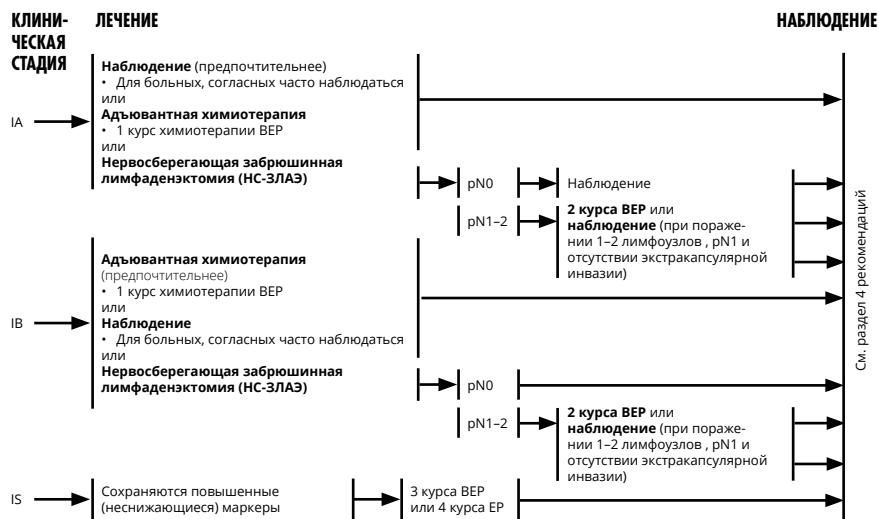


¹ Включая семиному с повышенным уровнем АФП или высоким (>1000 мМЕ/мл) уровнем ХГЧ.

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) ХГЧ.

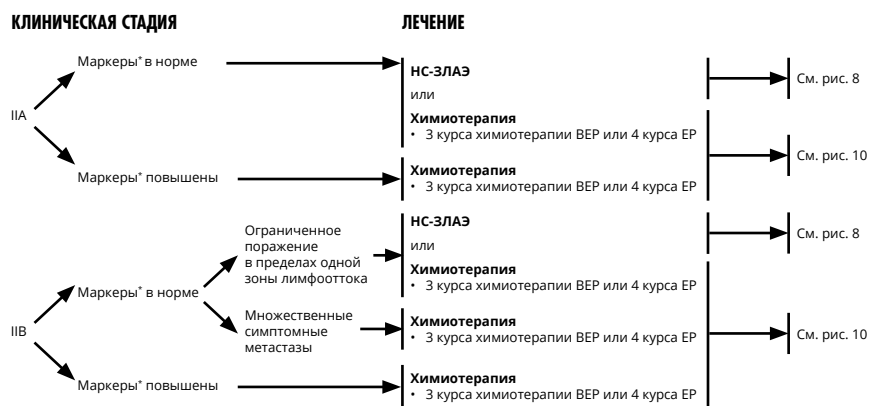
Рисунок 5. Несеминозные герминогенные опухоли.



ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;

ЕР — этопозид, цисплатин.

Рисунок 6. Лечение I стадии несеминомных герминогенных опухолей.

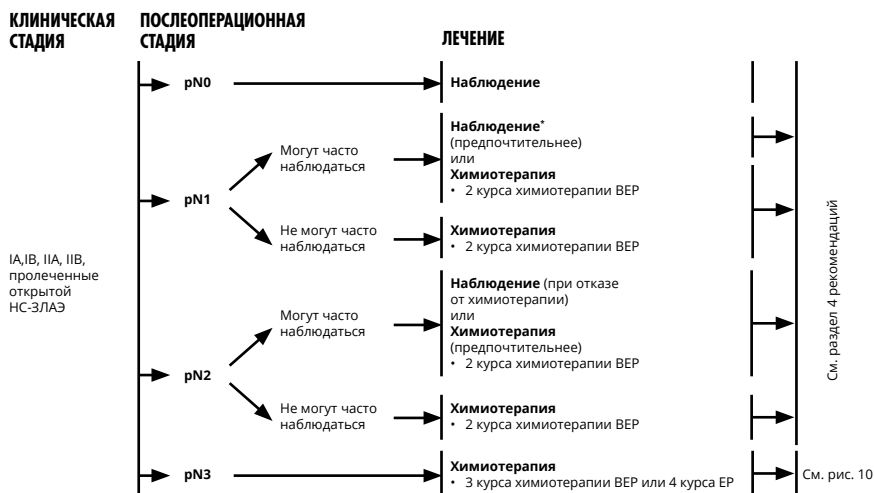


* Маркеры – АФП и ХГЧ

ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;

ЕР — этопозид, цисплатин.

Рисунок 7. Лечение II A,B стадий несеминомных герминогенных опухолей.



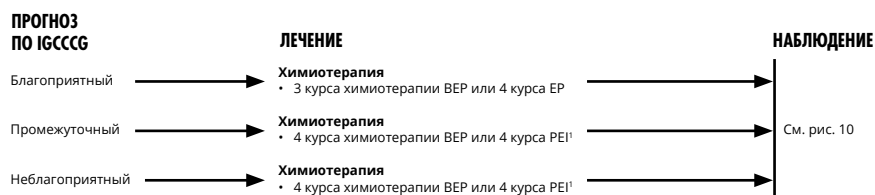
* Наблюдение после ЗЛАЭ рекомендуется при поражении 1-2 лимфоузлов, pN1 и отсутствии экстракапсулярной инвазии.

НС-ЗЛАЭ – нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия;

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP – этопозид, цисплатин.

Рисунок 8. Лечение II A,B стадий после ЗЛАЭ при несеминомных герминогенных опухолях.



¹ Режим PEI обладает большей миелотоксичностью, чем ВЕР. Однако, возможно лечение режими PEI при противопоказаниях к применению блеомицина.

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP – этопозид, цисплатин;

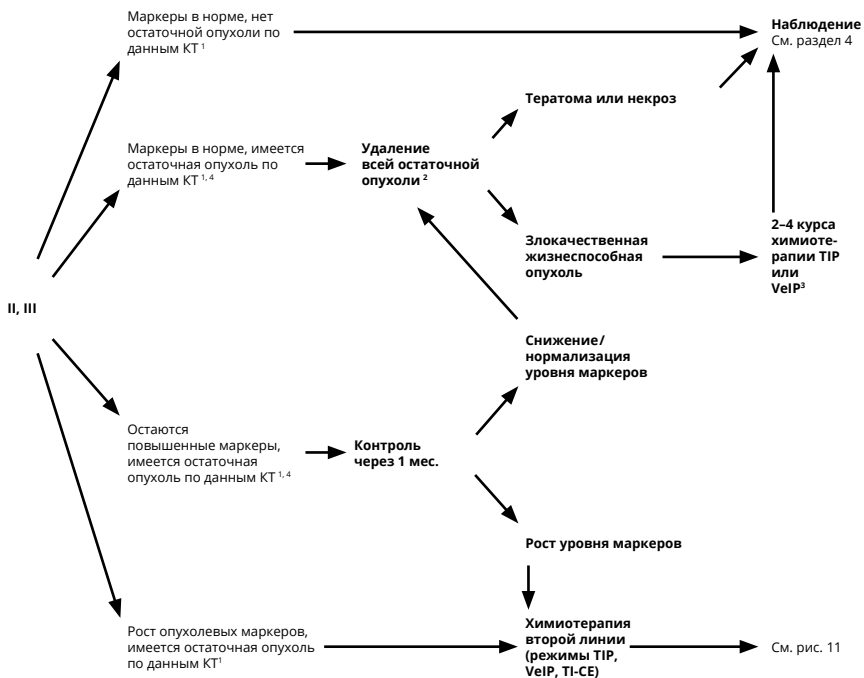
PEI – цисплатин, этопозид, ифосфамид;

ЛТ – лучевая терапия.

Рисунок 9. Лечение распространенных несеминомных герминогенных опухолей (стадия II-III).

КЛИНИЧЕСКАЯ
СТАДИЯ

ЛЕЧЕНИЕ



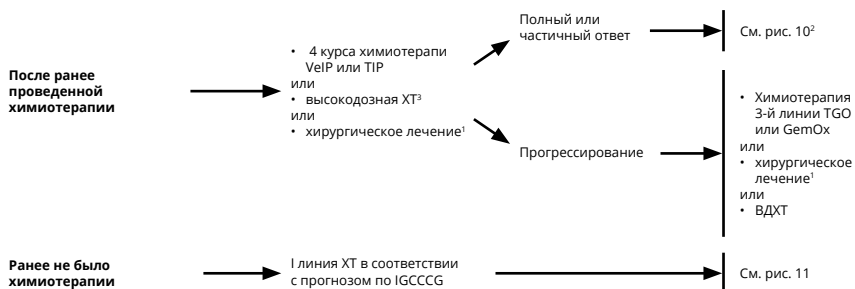
¹ Резекции подлежит остаточная опухоль ≥ 1 см.

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 VeIP или TIP в случае радикального удаления всей остаточной опухоли; 4 курса — в случае нерадикального 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.

Рисунок 10. Лечение после химиотерапии несеминомных герминогенных опухолей.

**РЕЦИДИВ /
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ****ЛЕЧЕНИЕ**

¹ Хирургическое лечение является методом выбора при поздних рецидивах ввиду их плохой чувствительности к ХТ. Также оно возможно и при изолированном поражении одной анатомической области при наличии других «неблагоприятных» факторов.

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

³ Отсутствуют убедительные данные о преимуществе ВДХТ над обычной химиотерапией в лечении рецидивов ГО. ВДХТ может использоваться в центрах, имеющих опыт ее применения.

VeIP — винбластин, ифосфамид, цисплатин;

TIP — паклитаксел, ифосфамид, цисплатин;

TGO — паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин;

GemOx — гемцитабин, оксалиплатин;

ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Рисунок 11. Лечение рецидивов герминогенных опухолей.

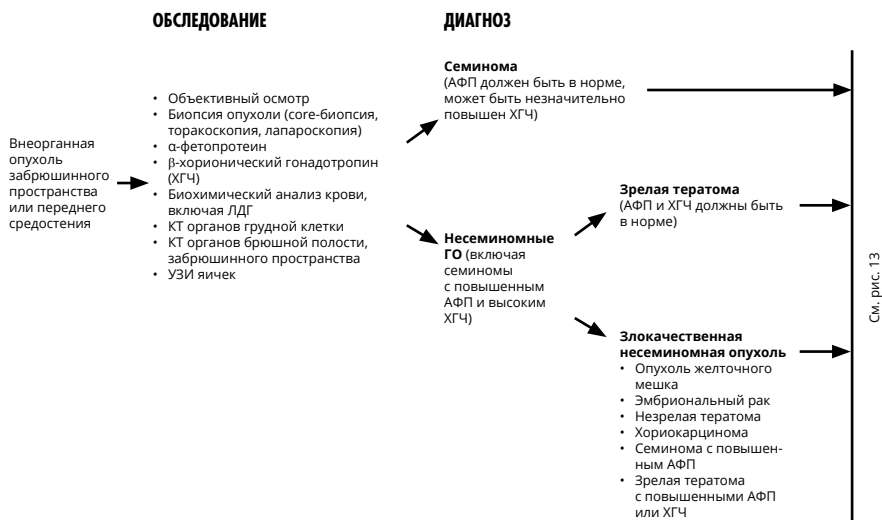
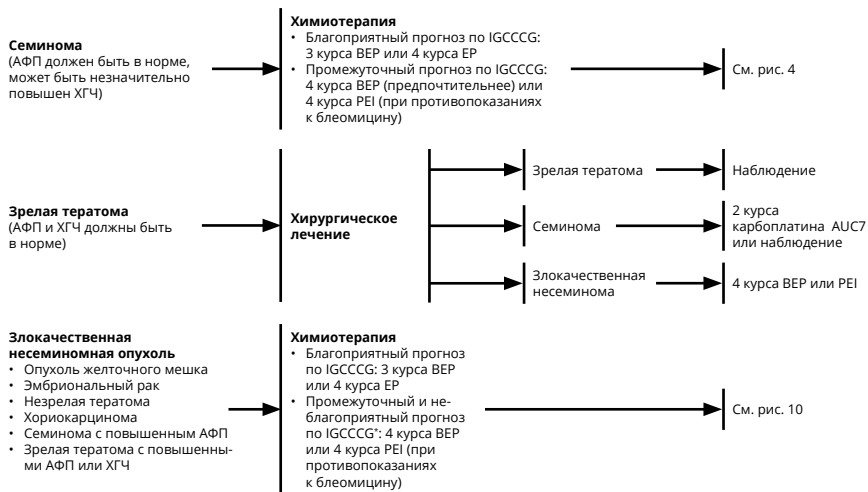


Рисунок 12. Внегонадные герминогенные опухоли.

**МОРФОЛОГИЯ
ПОСЛЕ БИОПСИИ****ЛЕЧЕНИЕ**

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

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;

ЕР – этопозид, цисплатин;

РЕИ – цисплатин, этопозид, ифосфамид.

Рисунок 13. Внегонадные герминогенные опухоли.