DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11

Цитирование: Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Герминогенные опухоли у мужчин. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):267–299.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ У МУЖЧИН

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

Ключевые слова: герминогенные опухоли, семинома, несеминома, внегонадные опухоли, орхофуникулэктомия, 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 несеминомные опухоли. К последним относят опухоли, содержащие любой несеминомный компонент, а также «чистые» семиномы с повышенным уровнем АФП (> 20 нг/мл). Пациенты с семиномой II–III стадии и высоким уровнем β-ХГЧ (> 1000 мМЕ/мл) имеют менее благоприятный прогноз, на основании чего рекомендуется их лечить по принципам терапии несеминомных опухолей.

1.2. Стадирование опухолей яичка

Стадирование опухолей яичка осуществляется в соответствии с классификацией TNM AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer & Union for International Cancer Control) 8-го пересмотра (2017 г.) (табл. 1), внегонадных опухолей забрюшинного пространства и средостения, а также опухолей яичка IS, II и III стадий — по классификации IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) (табл. 2).

Стадирование опухолей яичка по системе TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017 г.)

T — первичная опухоль

За исключением pTis и pT4, при которых выполнение орхофуникулэктомии (ОФЭ) для стадирования не является абсолютно необходимым, степень распространения первичной опухоли определяется после ОФЭ.

Критерий pT

- pTx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без ОФЭ применяется категория pTx);
- pT0 — первичная опухоль не определяется (например, гистологически верифицирован рубец в яичке);
- pTis — герминогенная опухоль *in situ*;
- pT1 — опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой/лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную, 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 вне зависимости от сосудистой/лимфатической инвазии;
- pT4 — опухоль распространяется на мошонку вне зависимости от сосудистой/лимфатической инвазии.

N — регионарные лимфатические узлы

К регионарным относятся забрюшинные и подвздошные лимфатические узлы. Паховые лимфатические узлы являются для опухолей яичка отдаленными и поражаются редко. Однако, если у пациента были нарушены нормальные пути лимфооттока вследствие оперативных вмешательств на паховой области (низведение яичка, грыжесечение и др.), то метастазы в паховых лимфатических узлах в данном случае считаются регионарными.

Клиническая оценка:

- cNx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- cN0 — нет признаков метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- cN1 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- cN2 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении;
- cN3 — метастазы в лимфатических узлах > 5 см в наибольшем измерении.

Патоморфологическая оценка:

- pNx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- pN0 — метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют;
- pN1 — метастазы < 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов;
- pN2 — метастазы > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла;
- pN3 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах > 5 см в наибольшем измерении.

M — отдаленные метастазы:

- Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
- M0 — нет признаков отдаленных метастазов;
- M1 — отдаленные метастазы:
  - M1a — метастазы в нерегионарных лимфатических узлах или легких;
  - M1b — имеются другие отдаленные метастазы.

S — опухолевые маркеры сыворотки крови после выполнения орхофуникулэктомии

- Sx — невозможна оценка уровня маркеров в сыворотке крови;
- S0 — уровень маркеров соответствует норме;
- S1 — уровень маркеров повышен, уровень ЛДГ < 1,5 × ВГН, β-ХГЧ < 5000 мМЕ/мл, АФП < 1000 нг/мл;
- S2 — ЛДГ 1,5–10 × ВГН или β-ХГЧ 5000–50000 мМЕ/мл или АФП 1000–10000 нг/мл;
- S3 — ЛДГ > 10 × ВГН или β-ХГЧ > 50000 мМЕ/мл или АФП > 10000 нг/мл.

Таблица 1. Группировка по стадиям в соответствии с классификацией TNM8 (2017 г.).

Стадия	Критерий T	Критерий N	Критерий M	Критерий S
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2–4	N0	M0	S0
Стадия IS[1]	$pT_{любая}$	N0	M0	S1–3
Стадия IIA	$pT_{любая}$	N1	M0	S0–1
Стадия IIB	$pT_{любая}$	N2	M0	S0–1
Стадия IIC	$pT_{любая}$	N3	M0	S0–1
Стадия IIIA	$pT_{любая}$	Любое N	M1a	S0–1
Стадия IIIB	$pT_{любая}$	pN1–3	M0	S2
	$pT_{любая}$	Любое N	M1a	S2
Стадия IIIC	$pT_{любая}$	pN1–3	M0	S3
	$pT_{любая}$	Любая N	M1a	S3
	$pT_{любая}$	Любая N	M1b	Любая S

[1] *Стадия IS устанавливается у пациентов без признаков регионарных и отдаленных метастазов, у которых после ОФЭ не наблюдается в срок (см. раздел 3.3.1) нормализация опухолевых маркеров (АФП или в-ХГЧ). Стадия S1 устанавливается только при персистировании или росте концентрации опухолевых маркеров после выполнения ОФЭ.*

Таблица 2. Прогностические группы при герминогенных опухолях (классификация IGCCCG).

Несеминома	Семинома
БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ 56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 92%	
• Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП < 1000 нг/мл[1], β-ХГЧ < 5000 мМЕ/мл и ЛДГ < 1,5 × ВГН	• Любая локализация первичной опухоли • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • Нормальный уровень АФП, β-ХГЧ[2] (< 1000 мМЕ/мл) [3]
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОГНОЗ 28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 80%	
• Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП 1000–10000 нг/мл[1] и/или • β-ХГЧ 5000–50000 мМЕ/мл и/или • ЛДГ 1,5–10 × ВГН	• Любая локализация первичной опухоли • Наличие нелегочных висцеральных метастазов
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ 16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость — 48%	
• Локализация первичной опухоли в средостении и/или • Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или • АФП > 10000 нг/мл[1] 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 значение показателя в МЕ/мл умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1210 нг/мл).*

[2] *Высокий (свыше 1000 мМЕ/мл) уровень в-ХГЧ до или после выполнения ОФЭ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, данные опухоли рекомендуется стадировать и лечить по принципам несеминомных.*

[3] *Уровень ЛДГ > 2,5 × ВГН при семиномных опухолях ассоциирован с ухудшением выживаемости пациентов и, вероятно, требует более интенсивной терапии (как для промежуточного прогноза).*

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/или 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 (должно быть выполнено, как минимум, до и после ОФЭ);
- УЗИ мошонки;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей с в/в контрастированием;
- УЗИ нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей рекомендуется первичным пациентам с метастазами в забрюшинных лимфоузлах размерами > 3 см;
- мониторинг ранее повышенных маркеров каждые 7–10 дней до их нормализации, стабилизации или роста рекомендован у пациентов с I стадией после ОФЭ. 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 (риск также повышен у пациентов с максимальным размером метастатических очагов в легких ≥ 3 см, метастазами в костях, при возрасте > 40 лет);
- радиоизотопная сцинтиграфия 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%.

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, наличия или отсутствия экстранодального распространения);

5) наличие опухоли в крае резекции семенного канатика (отрицательный результат также должен быть констатирован);
6) наличие лечебного патоморфоза и степень его выраженности (если ранее проводилась ХТ).

Рекомендуемый алгоритм обследования представлен на рис. 1, 2.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую курабельность опухолей и редкость патологии, лечением должен заниматься онколог, имеющий опыт ведения больных с герминогенными опухолями. При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедуру целесообразно выполнять до начала ХТ, оптимально — до ОФЭ.

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, метахронной опухолью контралатерального яичка, опухолью единственного яичка при нормальном дооперационном уровне тестостерона и размере опухоли менее 30% от объема органа. С учетом высокой (не менее 82%) частоты сопутствующей карциномы *in situ* резекция яичка требует обязательного проведения адъювантной локальной ЛТ яичка в дозе 20 Гр с фракционированием 2 Гр для предотвращения рецидива. Возможно не проводить профилактическую ЛТ пациентам со II–III стадиями, ранее получившим полный объем ХТ.

3.1. 0 стадия (карцинома *in situ*)

При выявлении в яичке карциномы *in situ* в отсутствие инвазивного компонента опухоли (например, случайная находка при биопсии по поводу бесплодия) рекомендуется биопсия контралатерального яичка. При наличии карциномы *in situ* в одном яичке при наличии второго здорового рекомендуется выполнение ОФЭ или тщательное наблюдение (при отказе от ОФЭ). При наличии карциномы *in situ* обоих яичек или поражении единственного яичка рекомендуется проведение ЛТ яичка (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). В отсутствие лечения в течение 5 лет в 50% случаев карцинома *in situ* приводит к развитию инвазивной герминогенной опухоли. При выявлении карциномы *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 до или после выполнения ОФЭ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, и данные опухоли также рекомендуется стадировать и лечить по принципам несеминомных. В этих случаях диагноз следует формулировать с указанием на несеминомный гистологический подтип опухоли вне зависимости от формального патоморфологического заключения.

3.2.1. Семинома, I стадия (поражение только яичка)

Риск развития рецидива заболевания при I стадии семиномных герминогенных опухолей после ОФЭ зависит от ряда клинических факторов, включая размер первичной опухоли, наличие инвазии в rete testis (RTI) и лимфоваскулярной инвазии (LVI) в соответствии с которыми возможно разделить пациентов на различные группы прогноза (табл. 3):

Таблица 3. Группы риска рецидива при семиномных герминогенных опухолях.

Группа риска	1-летний риск рецидива	5-летний риск рецидива	Адъювантная химиотерапия
Низкий • опухоль ≤ 5 см, нет LVI, нет RTI • опухоль ≤ 2 см есть LVI или RTI	4%	8%	Не показана
Промежуточный • опухоль ≤ 2 см, есть LVI и RTI • опухоль ≤ 5 см есть LVI или RTI • опухоль > 5 см, нет LVI, нет RTI	10%	20%	Обсуждается
Высокий • опухоль > 5 см, есть LVI и RTI	30%	44%	Показана

Пациентам в группах высокого и промежуточного рисков при отсутствии гарантированного наблюдения (невозможность/нежелание пациента) показано проведение одного из следующих вариантов адъювантной терапии, обладающих равной эффективностью:

- адъювантная ХТ карбоплатином AUC7 в/в капельно (доза в мг = 7 × [клиренс креатинина + 25]). Клиренс креатинина определяется по формуле Cockroft–Gault. Проводится 1 курс адъювантной ХТ;
- ЛТ терапия на область парааортальных лимфатических узлов (Th10-L5) в суммарной очаговой дозе 20 Гр, 10 фракций. 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). Проведение ЛТ ассоциируется с повышением риска вторичных злокачественных опухолей.

Проведение адъювантной терапии позволяет снизить риск развития рецидива до ≈ 5%, но не влечет за собой возможности отказа от последующего наблюдения. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3, алгоритм наблюдения за пациентами — см. раздел 4.

3.2.2. Семинома II–III стадии (диссеминированная)

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

Возможны следующие варианты лечения:

- ХТ по аналогии со IIC стадией (см. ниже) или
- ЛТ терапия 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);
- Хирургическое лечение (только в специализированных центрах, обладающих опытом таких вмешательств)

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 BEP или 4 курсами EP. Роль блеомицина в лечении ранних стадий семиномы точно не определена, поэтому у больных старше 40 лет или при нарушении функции легких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина. Высокий уровень ЛДГ (> 2,5 × ВГН) является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с благоприятным прогнозом и высоким уровнем ЛДГ рекомендовано проведение 4 курсов ХТ (3 курса BEP и 1 курс EP). При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 курса BEP или 4 курса PEI (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 BEP. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

Рецидивы после лучевой терапии или хирургического лечения

Показана ХТ по аналогии с лечением IIC–III стадий и в соответствии с принципами проведения первой линии терапии.

3.2.2.3. Оценка эффективности при метастатическом процессе

Показана КТ с в/в контрастированием органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, определение концентрации опухолевых маркеров через 3–4 нед. после завершения ХТ.

3.2.2.4. Лечение и наблюдение больных распространенной семиномой после химиотерапии

Резидуальная опухоль после ХТ в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Больным с резидуальной опухолью максимальным размером менее 3 см рекомендовано

наблюдение. Проведение ЛТ резидуальной опухоли 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 РФП рекомендуется наблюдение, при повышенном накоплении — следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. При высоком риске хирургического вмешательства (например, из-за вовлечения магистральных сосудов) рекомендовано повторное выполнение ПЭТ-КТ через 3–4 мес. При снижении/нормализации уровня накопления РФП рекомендуется наблюдение. При сохраняющейся патологической гиперфиксации РФП — хирургическое вмешательство или открытая биопсия (core-биопсия малоинформативна). При сомнительной резектабельности и/или высоком риске выполнения хирургического лечения рекомендуется направление пациентов в специализированные учреждения для уточнения возможности проведения хирургического лечения.

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

3.3. Несеминомные герминогенные опухоли

3.3.1. I стадия (опухоль ограничена яичком)

После ОФЭ без адъювантной терапии прогрессирование заболевания наблюдается у 30% пациентов. Для I стадии несеминомных опухолей известен ряд факторов, повышающих риск рецидива, важнейший из них — инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов. При опухолевой инвазии сосудов риск рецидива достигает 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 BEP.

Высокий риск рецидива (наличие опухолевой инвазии сосудов яичка). Рекомендовано проведение 1 цикла BEP. 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.

При отказе больных от наблюдения или адъювантной терапии 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 ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных. В целом, выполнение ЗЛАЭ ассоциировано с большей вероятностью рецидива по сравнению с 1 курсом адъювантной ХТ по схеме BEP.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомной герминогенной опухоли яичка I стадии представлен на рис. 6.

У пациентов с I стадией опухоли яичка и исходно повышенным уровнем АФП или β-ХГЧ после выполнения ОФЭ рекомендуется контроль динамики указанных маркеров каждые 7–10 дней до нормализации или стабилизации повышенного уровня. В норме период полувыведения АФП и β-ХГЧ составляет < 5 дней и 2,5 дня соответственно. Персистирование (стабилизация или замедленная скорость снижения на протяжении не менее 2 повторных измерений в одной лаборатории с интервалом не менее 7 дней) уровней АФП/β-ХГЧ свидетельствует о наличии жизнеспособной резидуальной опухоли и требует проведения системной ХТ в соответствии с принципами лечения пациентов с диссеминированными несеминомными герминогенными опухолями.

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 pN + в зависимости от степени распространенности процесса возможно как наблюдение, так и проведение 2 курсов адъювантной ХТ по схеме EP.

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). В сомнительных случаях для более точной оценки состояния лимфатических узлов может быть использована ПЭТ-КТ.

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 после ОФЭ и бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см, локализующихся в одной изолированной зоне, возможно два подхода:

1) выполнение ЗЛАЭ с последующими 2 курсами адъювантной ХТ по программе EP (при гистологическом подтверждении метастазов в удаленных забрюшинных лимфатических узлах);
2) проведение ХТ по аналогии с IIC/III стадиями в соответствии с прогнозом по IGCCCG с последующим выполнением ЗЛАЭ при резидуальных метастазах размерами 1 см и более.

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

Рекомендована ХТ в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Благоприятный прогноз (по IGCCCG): 3 курса ХТ по схеме BEP или 4 курса EP (при противопоказаниях к применению блеомицина).

- Промежуточный прогноз (по IGCCCG): 4 курса BEP или 4 курса PEI позволяют добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. Добавление паклитаксела к режиму BEP (режим TBEP + филграстим) улучшило выживаемость без прогрессирования по сравнению со стандартным BEP у пациентов с промежуточным прогнозом, но ценой большей токсичности и без влияния на общую выживаемость.
- Неблагоприятный прогноз (по IGCCCG): стандартная терапия включает 4 курса BEP и позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость, равную 50% (анализ IGCCCG). Отсутствуют убедительные свидетельства того, что другие режимы ХТ или высокодозная ХТ (с последующей трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток) улучшают результаты лечения этой группы больных по сравнению со стандартным BEP. 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 BEP возможно проведение 4 курсов ХТ по схеме PEI или TIP. При схожей эффективности обе комбинации являются более миелотоксичными.
- При лечении пациентов с несеминомными герминогенными опухолями с промежуточным или неблагоприятным прогнозом по классификации IGCCCG целесообразно определение темпов снижения опухолевых маркеров (АФП, β-ХГЧ, если были повышены исходно) после первого или второго курса ХТ для прогностической стратификации пациентов. Неудовлетворительные темпы снижения концентрации АФП и/или β-ХГЧ могут рассматриваться в качестве фактора, ассоциированного со снижением эффективности первой линии терапии, и быть основанием для изменения терапии, хотя оптимальный режим лечения по настоящее время не определен.

Рекомендуемый алгоритм лечения несеминомной герминогенной опухоли яичка II–III стадий представлен на рис. 7–9.

3.4. Лечение особых категорий пациентов

3.4.1. Внегонадные герминогенные опухоли

При внегонадной локализации опухоли (переднее средостение, забрюшинное пространство) на первом этапе рекомендуется проведение ХТ 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 соответствуют таковым при гонадной локализации (рис. 12–13).

Пациенты с первичными медиастиальными несеминомными герминогенными опухолями:

- всегда относятся к группе неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG;
- характеризуются более высокими рисками прогрессирования опухолевого процесса и смерти по сравнению с другими герминогенными опухолями;
- характеризуются повышенным риском развития гемобластозов (в первую очередь, острый миелолейкоз);
- отличаются повышенными рисками осложнений противоопухолевого лечения.

В силу этих причин лечение таких пациентов следует проводить в специализированных центрах.

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 по схеме BEP или PEI. 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% цикл ЕР с дробным введением препаратов с последующим профилактическим назначением Г-КСФ.

Один из вариантов «стабилизационного» курса по схеме ЕР для пациента, находящегося в тяжелом состоянии может выглядеть следующим образом:

- день 1-этопозид 100 мг/м² в/в капельно;
- день 2-цисплатин 20 мг/м² в/в капельно;
- день 3-этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м² в/в капельно;
- день 4-этопозид 100 мг/м² + цисплатин 20 мг/м² в/в капельно.

После улучшения состояния, которое обычно отмечается в течение первой недели, следует начать проведение запланированного объема ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG. Целевое время начала ХТ после стабилизационного курса — 10–14 дней после начала проведения курса. Лечение следует проводить на фоне адекватной гидратационной терапии, профилактики синдрома развития лизиса опухоли.

3.5. Особенности химиотерапии I линии, модификация доз

Все курсы ХТ первой линии рекомендуется проводить каждые 3 нед. (считая от начала предыдущего курса ХТ). Рекомендуется задержка очередного курса лечения при наличии активной инфекции, нейтропении (АЧН < 0,5 × 10⁹/л) или глубокой тромбоцитопении (число тромбоцитов < 50,0 × 10⁹/л) в 1-й день планируемого курса (табл. 4). Наличие неосложненной нейтропении II–III степеней (количество нейтрофилов > 0,5 × 10⁹/л) не является основанием для задержки очередного курса лечения. В специализированных

центрах возможно начало очередного курса ХТ по схеме BEP вне зависимости от количества нейтрофилов перед началом курса лечения. У пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG рекомендуется первичная профилактика фебрильной нейтропении Г-КСФ при проведении I линии терапии режимами BEP, EP или PEI. При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью > 7 дней или осложненной инфекцией показано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих курсов противоопухолевой терапии.

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

- Если перед началом очередного курса АЧН < 0,5 × 10⁹/л или число тромбоцитов < 50,0 × 10⁹/л, то начало курса откладывается до восстановления АЧН > 0,5 × 10⁹/л и тромбоцитов > 50,0 × 10⁹/л.
- Если перед началом очередного курса АЧН составляет 0,5–1,0 × 10⁹/л, а число тромбоцитов — 50,0–100,0 × 10⁹/л, то используется редукция доз препаратов (табл. 3); блеомицин не угнетает гемопоэз, в связи с чем его доза не редуцируется при гематологической токсичности.

Таблица 4. Схема редукции доз препаратов в режимах BEP/EP при гематологической токсичности (на основе показателей общеклинического анализа крови на 21-й день от начала предыдущего цикла).

Число тромбоцитов (× 10⁹/л)	**≥ 100,0**		**75–99**		**50–74**		**< 50**	
АЧН[1] (× 10⁹/л)	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
≥ 1,0	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов ≥ 50 × 10⁹/л	
0,5–0,99	100%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов ≥ 75 × 10⁹/л		Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов ≥ 50 × 10⁹/л	
< 0,5	Отсрочка до восстановления АЧН ≥ 0,5 × 10⁹/л		Отсрочка до восстановления АЧН ≥ 0,5 × 10⁹/л		Отсрочка до восстановления АЧН ≥ 0,5 × 10⁹/л		Отсрочка до восстановления АЧН ≥ 0,5 × 10⁹/л и тромбоцитов ≥ 50 × 10⁹/л	

[1] *При отсутствии активной инфекции возможно начало очередного курса ХТ по схеме BEP вне зависимости от количества нейтрофилов перед началом курса лечения. Опционально может определяться концентрация С-реактивного белка в плазме крови.*

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 (альтернативно — эмпегфилграстим 7,5 мг однократно или другие пегилированные Г-КСФ).

Редукция дозы этопозида на 20–40% должна быть использована при проведении всех последующих циклов, если несмотря на профилактическое применение Г-КСФ в адекватной дозе развились следующие состояния:

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

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 AUC5–6. 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 ХТ герминогенных опухолей представлены в табл. 5.

3.5.3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

В связи с высоким риском развития венозных тромбозов пациентам с метастатическим поражением забрюшинных лимфоузлов размерами свыше 5 см, высоким риском по шкале Хорана и (или) наличием центрального венозного катетера в первой линии терапии рекомендуется профилактическое применение антикоагулянтов. В то же время, следует учитывать высокие риски геморрагических осложнений на фоне реализации эффекта противоопухолевой терапии, в первую очередь — у пациентов с высоким уровнем β-ХГЧ. Предпочтительным может быть использование короткодействующих антикоагулянтных препаратов.

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

Перед каждым курсом противоопухолевой терапии рекомендуется определять концентрацию опухолевых маркеров, по окончании ХТ повторить КТ зон исходного поражения.

При нормализации маркеров остаточные образования после окончания ХТ размерами свыше 1 см рекомендуется удалить (учитывается наибольший диаметр образования). Персистирование концентрации опухолевых маркеров при отсутствии подтвержденного

роста не должно влиять на тактику лечения, но необходим тщательный мониторинг концентрации опухолевых маркеров у данной категории пациентов.

Оптимальное время выполнения хирургического вмешательства — 4–6 недель после завершения ХТ. В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения. При выполнении ЗЛАЭ 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 возможно использование модифицированных односторонних трафаретов для ЗЛАЭ, нервосберегающих методик для сохранения антеградной эякуляции. При несеминомных опухолях средостения выполнение хирургического этапа лечения также является крайне важным.

Больные с полным клиническим ответом или наличием в резецированной резидуальной опухоли некроза или тератомы подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли рекомендуется проведение 2 курсов ХТ по схеме TIP. В случае наличия некроза или зрелой тератомы в опухолевых узлах после забрюшинной ЗЛАЭ не исключается удаление остаточной опухоли в других органах.

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

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии герминогенных опухолей.

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
Режимы I линии		
EP	Этопозид[1] 100 мг/м² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин[2] 20 мг/м² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели	4 цикла; группа благоприятного прогноза (только при противопоказаниях к блеомицину)
EP + филграстим	Этопозид[1] 100 мг/м² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин[2] 20 мг/м² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели + филграстим 5 мкг/кг день 6–10 (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ)	4 цикла; группа благоприятного прогноза (только при противопоказаниях к блеомицину)
BEP	Блеомицин[4] 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[1] 100 мг/м² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин[2] 20 мг/м² в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 недели	3 цикла — при благоприятном прогнозе, 4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе
BEP + филграстим	Блеомицин[4] 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[1] 100 мг/м² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин[2] 20 мг/м² в/в 1 час в 1–5-й дни, + филграстим 5 мкг/кг день 6–10 (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ) каждые 3 недели	Первичная профилактика фебрильной нейтропении показана всем пациентам с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG.

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
PEI	Цисплатин[2] 20 мг/м² в/в 1 час в 1–5-й дни + этопозид[1] 75 мг/м² в/в 40 мин. в 1–5-й дни + ифосфамид 1200 мг/м² в/в 1 час (+ месна[3] 100% от дозы ифосфамида в/в струйно) в 1–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе (как альтернатива BEP при противопоказаниях к блеомицину либо в случаях, когда планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке)
TIP	Паклитаксел 120 мг/м² в/в 1 час в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м² в/в 1 час (+ месна[3] 100% дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин[2] 25 мг/м² в/в 1 час во 2–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла; может использоваться в I линии терапии как альтернативный режим при промежуточном или неблагоприятном прогнозе
Режимы II–III линии терапии		
VeIP	Винбластин 0,11 мг/кг в/в струйно в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м² в/в 1 час (+ месна[3] 80% дозы ифосфамида в/в струйно) в 1–5-й дни + цисплатин[2] 20 мг/м² в/в 1 час в 1–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла; стандартный режим II линии
TIP	Паклитаксел 120 мг/м² в/в 1 час в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м² в/в 1 час (+ месна[3] 100% дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин[2] 25 мг/м² в/в 1 час во 2–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к день 6 или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 недели	4 цикла; стандартный режим II линии
	Паклитаксел 80 мг/м² в/в 1 час в 1-й и 8-й дни + гемцитабин 800 мг/м² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 недели	4–6 циклов; может использоваться в качестве II линии у пациентов, ранее получавших ифосфамид-содержащие режимы лечения
	Гемцитабин 1000 мг/м² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 недели	4–6 циклов; может использоваться в качестве II линии у пациентов, ранее получавших ифосфамид-содержащие режимы лечения
	Этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1–10 дни, перерыв 2 нед.	До прогрессирования; может использовать при невозможности или нецелесообразности проведения более интенсивных режимов лечения

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
Высокодозная ХТ с трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (II–III линии терапии)		
	Паклитаксел 200 мг/м² в/в 3-часа, в 1-й день Ифосфамид 2000 мг/м² в/в в 1–3-й дни Месна[3]100% от дозы ифосфамида в/в струйно в 1–3-й дни Филграстим 10 мкг/кг п/к в 4–12-й дни	1–2 курса, длительность курса — 2 недели (в перерыве — лейкаферез до сбора CD34 + клеток ≥ 8,0 × 10⁶/кг)
	Карбоплатин AUC8 в/в в 1–3-й дни Этопозид[1]400 мг/м² в/в 1–3-й дни Филграстим 5 мкг/кг п/к в 4–12-й дни CD34 + клетки ≥ 2,0 × 10⁶/кг в/в 5-й день	3 курса, длительность курса — 3 недели

[1] Недопустима замена внутривенной лекарственной формы на пероральную в связи с их различной биодоступностью и непредсказуемой фармакокинетикой перорального этопозида.

[2] Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации 0,9% р-ром хлорида натрия или другими изотоническими солевыми растворами (например, стерофундином), суммарный суточный объем составляет ≥ 2,5 л, что необходимо для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа. Целесообразно дополнительное назначение магния сульфата в дозе 1000–1250 мг (5 мл 25% раствора сульфата магния) перед каждым введением цисплатина для снижения риска нефротоксичности.

[2] Месна применяется в суточной дозе, составляющей 60–100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии. Возможна замена второго и третьего (через 4 ч и 8 ч) внутривенного введения месны на пероральный. Для этого она применяется внутрь через 2 и 6 часов от начала введения ифосфамида в двукратно большей разовой дозе (40% от дозы ифосфамида за 1 прием) в виде раствора в Кока-Коле или соке в соотношении от 1:1 до 1:10.

[3] Блеомицетина гидрохлорид (изомер A5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров A2 и B2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме BEP используются дозы по 30 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни (или в 1-й, 8-й, 15-й дни). При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется применять меньшие на 30–40% цикловые дозы препарата, например, по 30 мг в 1-й, 5-й дни.

3.7. Лечение рецидивов герминогенных опухолей

Перед началом ХТ по поводу рецидива несеминомных опухолей 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. Развитие синдрома зрелой тератомы не должно рассматриваться как основание для смены режима противоопухолевой терапии.

Стандартными режимами для терапии рецидивов являются комбинации на основе ифосфамида, прежде всего — режим TIP, позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (если пациент не получал в I линии терапии этопозид) и VeIP. Обычно проводятся 4 курса. Не показано преимущество того или иного 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 (2 индукционных курса по схеме TI и 3 курса высокодозной ХТ по схеме CE; табл. 4).

Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, чем при несеминомных опухолях: 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 рассмотреть вопрос о проведении послеоперационной ЛТ.

Лечение рецидивов заболевания у пациентов с соматической трансформацией тератомы (в саркому, аденокарциному и т. д.) при нормальных уровнях опухолевых маркеров (АФП и β-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 как семиномой, так и несеминомой с остаточной опухолью менее 1 см (учитывается наибольший диаметр) после ХТ II и последующих линий риск наличия жизнеспособных злокачественных опухолевых клеток высок, в связи с чем рекомендуется хирургически удалять все остаточные опухолевые массы вне зависимости от размеров. У пациентов с несеминомными герминогенными опухолями при наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли после II и последующих линий терапии рекомендуется наблюдение. При семиномных герминогенных опухолях в таких клинических ситуациях может быть рассмотрено проведение ЛТ на ложе удаленных опухолевых узлов.

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-х 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. Перед началом ХТ по поводу «позднего» рецидива необходимо исключить метахронную опухоль контралатерального яичка.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Представленные в разделе графики наблюдения являются рекомендуемыми; в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, течения опухолевого процесса возможна модификация представленных графиков, продление периода наблюдения или включение в него обследования дополнительных анатомических зон (например, МРТ или КТ головного мозга для пациентов с метастатическим поражением ЦНС).

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

Рекомендован следующий график наблюдения (табл. 5):

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры — каждые 2 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4–6 мес. — в третий год, каждые 6 мес. — в четвертый и пятый годы, каждые 12 мес. — в пятый и последующие годы;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4 мес. — в третий и четвертый годы, далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется на каждом втором визите;
- альтернативой УЗИ и рентгенографии органов грудной клетки может являться выполнение КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей через 3 и 12 мес. (при отсутствии лимфоваскулярной инвазии) или через 3, 6, 9, 12 и 24 мес. (при наличии лимфоваскулярной инвазии).

Таблица 5. График наблюдения за пациентами с I стадией несеминомных герминогенных опухолей.

	Год с момента проведения лечения				
	1	**2**	**3**	**4**	**5 и далее**
Физикальный осмотр	Каждые 2 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 4–6 мес.	Каждые 6 мес.	Ежегодно
Опухолевые маркеры	Каждые 2 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 4–6 мес.	Каждые 6 мес.	Ежегодно
УЗИ[1]	Каждые 2 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 4 мес.	Каждые 4 мес.	Ежегодно
Rg-ОГК	Каждые 4 мес.	Каждые 6 ме	Каждые 6 мес.	Ежегодно	Ежегодно

[1] *Брюшная полость, забрюшинные лимфатические узлы, забрюшинное пространство, пахово-подвздошные области.*

4.2. Наблюдение при I стадии семиномы

Данные современных исследований показывают, что использование облегченного графика наблюдения обеспечивает достаточные показатели контроля опухолевого процесса и ранней диагностики рецидива, в связи с чем может быть рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, рентгенография органов грудной клетки, опухолевые маркеры (АФП, β-ХГЧ, ЛДГ) — каждые 3 мес. в течение 2 лет, каждые 4 мес. — в течение третьего года, далее — каждые 6 мес. до завершения 6-летнего периода наблюдения (рентгенография может выполняться на каждом втором визите);
- КТ или МРТ брюшной полости и таза с в/в и пероральным контрастированием — через 6, 18 и 36 мес. с момента завершения.

4.3. Наблюдение за пациентами после химиотерапии

Рекомендован следующий график наблюдения (табл. 6):

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей — каждые 2–3 мес. в первый год, каждые 3–4 мес. — во второй год, затем — каждые 4 мес. в третий и четвертый годы, раз в полгода — в пятый год и далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки — на каждом втором визите;
- альтернативой УЗИ и рентгенографии органов грудной клетки может являться выполнение КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей 2 раза в год в первые 2 года после завершения терапии, однократно — через 5 лет; при высоком риске рецидива (наличие резидуальной опухоли, неблагоприятный прогноз по IGCCCG, проведенная ХТ II и последующих линий) может быть использовано более интенсивное наблюдение).

Таблица 6. График наблюдения за пациентами с семиномными или несеминомными герминогенными опухолями после химиотерапии.

	Год с момента проведения лечения					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**>5**
Физикальный осмотр	Каждые 2–3 мес.	Каждые 3–4 мес.	Каждые 4 мес.	Каждые 4–6 мес.	Каждые 6 мес.	Ежегодно
Опухолевые маркеры	Каждые 2–3 мес.	Каждые 3–4 мес.	Каждые 4 мес.	Каждые 4–6 мес.	Каждые 6 мес.	Ежегодно
УЗИ[1]	Каждые 2–3 мес.	Каждые 3–4 мес.	Каждые 4 мес.	Каждые 4–6 мес.	Каждые 6 мес.	Ежегодно
Rg-ОГК	Каждые 4 мес.	Каждые 6 ме	Каждые 6 мес.	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно

[1] *Брюшная полость, забрюшинные лимфатические узлы, забрюшинное пространство, пахово-подвздошные области*

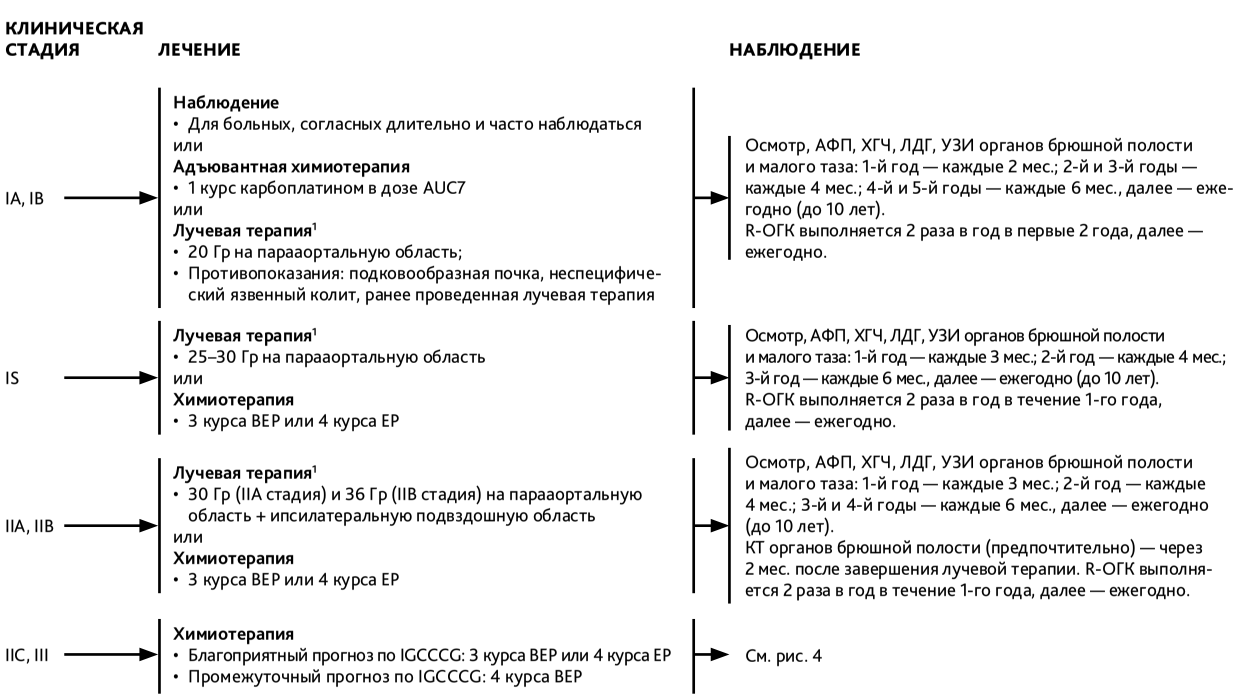
[1] *В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и (или) ХГЧ. Орхофуникулэктомия выполняется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

Рисунок 1. Обследование и первичное лечение при опухоли яичка

См. рис. 3

[1] *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



[1] *Лучевую терапию рекомендовано проводить на электронных ускорителях.*

BEP — блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP — 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 открытая биопсия, если хирургическое вмешательство невозможно (соге биопсия малоинформативна.*

Рисунок 4. Семинома

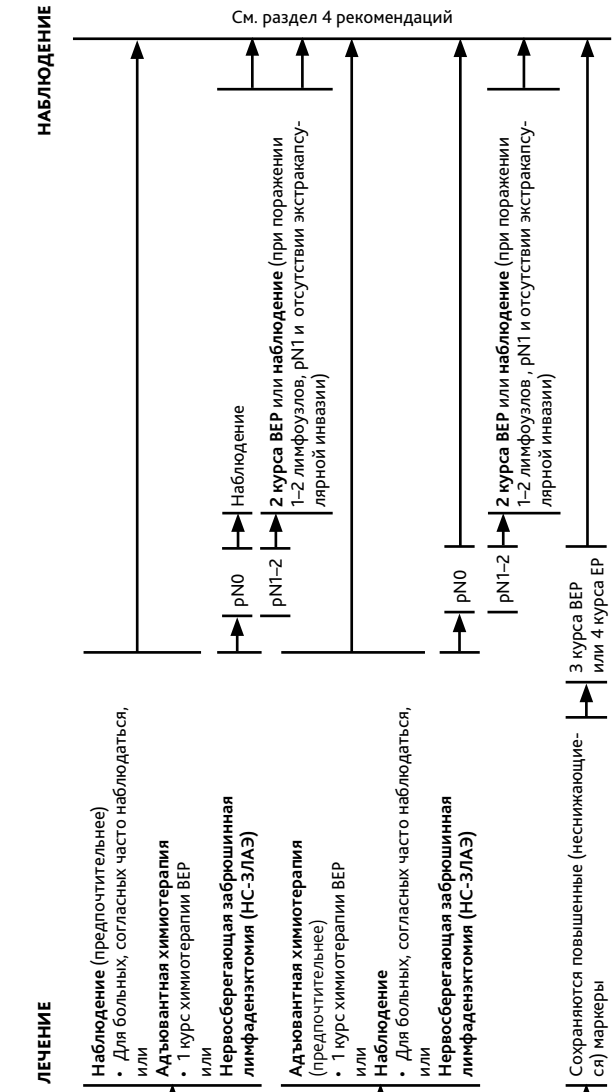
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ	ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ[3]
Несеминомная герминогенная опухоль[1]	• Предпочтительнее: КТ ОГК, органов брюшной полости и малого таза – Альтернатива: УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза • R-ОГК • Повторное исследование ХГЧ, АФП и ЛДГ (если были исходно повышены)[2] • МРТ головного мозга — при уровне ХГ > 50 000 мМЕ/мл или множественных метастазах в легкие • Сцинтиграфия костей скелета — по клиническим показаниям • Обсудить вопрос о криопрезервации спермы	IA, IB, IS → см. рис. 6 IIA, IIB → см. рис. 7 IIC, III → см. рис. 9

[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. Несеминомные герминогенные опухоли



BEP — блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP — этопозид, цисплатин.

Рисунок 6. Лечение I стадии несеминомных герминогенных опухолей

* *Маркеры – АФП и ХГЧ*

BEP — блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP — 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;

BEP – 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 BEP. 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.*

BEP – блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP – этопозид, цисплатин;

PEI – цисплатин, этопозид, ифосфамид;

ЛТ – лучевая терапия.

Рисунок 9. Лечение распространенных несеминомных герминогенных опухолей (стадии IS, II, III)

[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

[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 (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.*

VelP — винбластин, ифосфамид, цисплатин;

TIP — паклитаксел, ифосфамид, цисплатин;

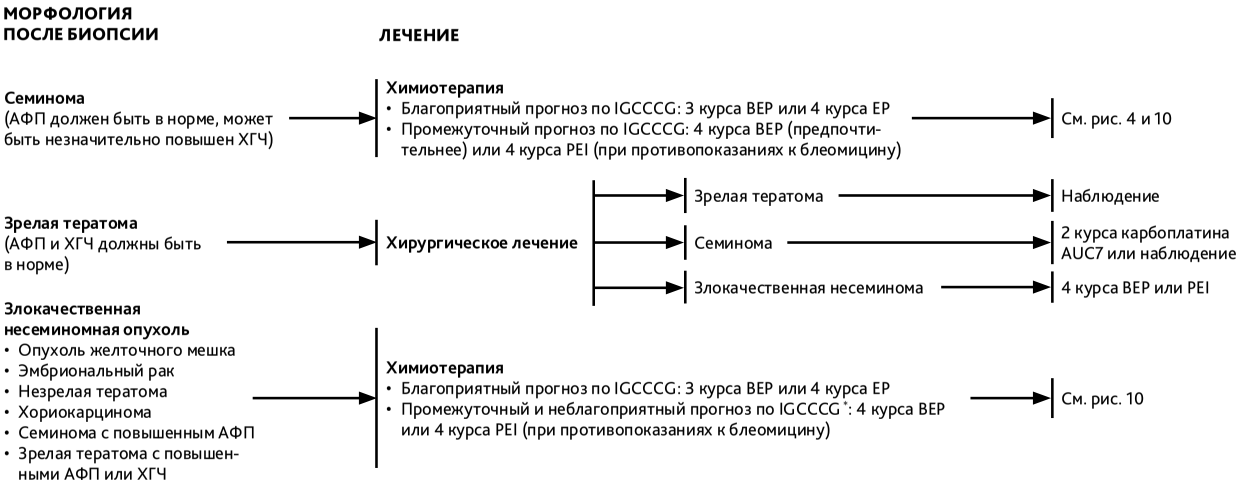
TGO — паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин;

GemOx — гемцитабин, оксалиплатин;

ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Рисунок 11. Лечение рецидивов герминогенных опухолей

Рисунок 12. Внегонадные герминогенные опухоли



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

BEP – блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP – этопозид, цисплатин;

PEI – цисплатин, этопозид, ифосфамид.

Рисунок 13. Внегонадные герминогенные опухоли