



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ  
ОБЪЕДИНЕНИЙ  
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

## **ПРОЕКТ**

# **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):  
Матвеев В.Б., Полоцкий Б.Е., Трякин А.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю.,  
Фигурин К.М.**

Москва 2014

## **Оглавление**

### **1 Диагностика и стадирование**

1.1 Диагностика

1.2 Стадирование и оценка прогноза

1.3 Патоморфологическое исследование, патоморфологическая классификация

### **2. Лечение**

2.1 Лечение семиномы

2.2 Лечение несеминомных опухолей

2.3 Схема редукции доз препаратов при проведении индукционной химиотерапии по программе ВЕР/ ЕР

2.4 Лечение рецидивов герминогенных опухолей

2.5 Наблюдение за больными несеминомными опухолями

## 1. Диагностика и стадирование

### 1.1 Диагностика

- Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования яичка после выполнения орхофуникулэктомии.
- Выполнение биопсии показано больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах из невыявленного первичного очага обязательно исследование опухолевых маркеров - альфа-фетопротеина (АФП) и бета-хорионического гонадотропина (ХГЧ)..
- Пациентам с обширным метастатическим поражением легких или других органов по жизненным показаниям показано немедленное начало химиотерапии. Диагноз в этих случаях может быть установлен без выполнения биопсии на основании сочетания типичной клинической картины и значимо повышенных опухолевых маркеров – АФП и ХГЧ.

### 1.2 Стадирование и оценка прогноза

- Всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма.
- У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, ХГЧ, ЛДГ) перед и 7-10 дней после орхофуникулэктомии, выполняется УЗИ мошонки, КТ (предпочтительнее) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. При невозможности выполнения КТ - рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.
- Необходимо выполнение МРТ (если нет – КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием у больных с высоким уровнем ХГЧ (свыше 50.000 Е/мл) и/или с множественными метастазами в легкие.
- Радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется по клиническим показаниям.
  - В случае, когда планируется проведение химиотерапии, необходимо обсудить с пациентом необходимость криопрезервации спермы. Процедура должна быть выполнена до проведения химиотерапии..
- Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем <12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет). В этом случае риск ВГННТ достигает 33%.

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

### **Классификация TNM опухолей яичка (7-е издание).**

#### **T---Первичная опухоль**

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

#### **Критерий pT**

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

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

pTis ---ВГННТ (бывшая carcinoma in situ)

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

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

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

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

#### **N---Регионарные лимфатические узлы**

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

#### **Клиническая оценка.**

NX---Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 ---Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 ---Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 2см в наибольшем измерении

N2 ---Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 5см в наибольшем измерении

N3 ---Имеются метастазы в лимфатических узлах более 5см в наибольшем измерении

### **Патоморфологическая оценка**

pNX---Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

pN0 ---Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют

pN1 --- Имеются метастазы до 2см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов

pN2 ---Имеются метастазы до 5см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла

pN3 ---Метастазы в лимфатических узлах более 5см в наибольшем измерении

### **M---Отдаленные метастазы**

MX---Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 ---Нет признаков отдаленных метастазов

M1 ---Имеются отдаленные метастазы

M1a---Поражены метастазами нерезионарные лимфатические узлы или легкие

M1b---Другие отдаленные метастазы

### **S---Опухолевые маркеры сыворотки крови**

Sx---Невозможна оценка маркеров сыворотки

S0 ---Уровни маркеров соответствуют норме

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

### **Группировка по стадиям**

Стадия 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Стадия I	pT1-4	N0	M0	SX
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2	N0	M0	S0

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

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

<i>Несеминома</i>	<i>Семинома</i>
<u><i>Благоприятный прогноз</i></u>	
56% пациентов, 92 % 5-летняя общая выживаемость	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве и</li> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и</li> <li>• АФП &lt; 1000 МЕ/мл, ХГЧ &lt; 5000 мМЕ/мл и ЛДГ &lt; 1,5 x ВГН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любая локализация первичной опухоли и</li> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и</li> <li>• Нормальный АФП, любые ХГЧ и ЛДГ</li> </ul>
<u><i>Промежуточный прогноз</i></u>	
28% пациентов, 80 % 5-летняя общая выживаемость	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве и</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любая локализация первичной опухоли и</li> <li>• Наличие нелегочных</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и</li> <li>• АФП 1000 - 10000 МЕ/мл, и/или</li> <li>• ХГЧ 5000 – 50000 мМЕ/мл и/или</li> <li>• ЛДГ 1,5 – 10 x ВГН</li> </ul>	висцеральных метастазов
<p><u>Неблагоприятный прогноз</u></p> <p>16 % пациентов, 48 % 5-летняя общая выживаемость</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация первичной опухоли в средостении и/или</li> <li>• Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или</li> <li>• АФП &gt; 10000 МЕ/мл, и/или</li> <li>• ХГЧ &gt; 50000 мМЕ/ мл и/или</li> <li>• ЛДГ &gt; 10 x ВГН</li> </ul>	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

ВГН - верхняя граница нормы.

### 1.3 Патоморфологическое исследование.

Для полноценного гистологического исследования опухоли необходимо приготовление не менее трех блоков с опухоли, блок с прилежащей к опухоли здоровой части яичка, с канатика по краю резекции и на расстоянии 1 см от яичка. Патоморфологическое описание опухоли должно включать: локализацию и размер опухоли, распространение опухоли на оболочки яичка, категорию pT по классификации TNM, гистологический вариант (в соответствии с классификацией ВОЗ), наличие или отсутствие внутрипротоковой карциномы в окружающей ткани яичка, наличие или отсутствие опухолевой инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды. Если опухоль представлена несколькими компонентами, то дается их количественное соотношение.

#### Патоморфологическая классификация ВОЗ:

- внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа (*ВГННТ*, ранее обозначалась как *carcinoma in situ*),
- *семинома* (варианты - семинома с клетками синцитиотрофобласта, сперматоцитарная семинома и сперматоцитарная семинома с саркомой),
- *эмбриональный рак*,
- *опухоль желточного мешка*,
- *трофобластические опухоли* (варианты - хориокарцинома, монофазная хориокарцинома, трофобластическая опухоль места крепления плаценты)

- *тератома* (варианты – дермоидная киста, монодермальная тератома, тератома с соматической малигнизацией),
- *смешанные опухоли (с более, чем одним гистологическим вариантом)*.

## 2. Лечение

- Лечение должен заниматься онколог, имеющий опыт ведения больных герминогенными опухолями.

### 2.1. Семинома

Следует помнить, что при семиноме не может быть повышенного уровня АФП. В последнем случае, несмотря на гистологическое заключение, лечение должно осуществляться как при несеминозных опухолях. Высокий (свыше 200 мМЕ/мл) уровень ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминозного компонента, и данные опухоли также лучше лечить по принципам несеминозных.

#### 2.1.1 Лечение I стадии.

**Факторами повышенного риска развития рецидива являются:**

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

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

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

- лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы (В) и
- адьювантная химиотерапия карбоплатином (В).

В качестве адьювантной химиотерапии используется один курс химиотерапии карбоплатином в дозе АUC7 (доза в мг = 7 x [клиренс креатинина + 25]). Клиренс креатинина обычно определяется по формуле Cockcroft-Gault.

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

Адьювантная лучевая терапия проводится на парааортальные лимфоузлы (Th10–L5) с СОД 20 Гр/10 фракций за 2 недели. *Если пациенту ранее выполнялось хирургическое вмешательство на паховой области или мошонке, то поле облучения расширяется до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей с СОД 20 Гр/10 фракций за 2 недели (так называемая Dogleg radiotherapy).*

Для лечения больных с ВГННТ (ранее - *carcinoma in situ*) яичка используют лучевую терапию на пораженное яичко (20 гр/ 10 фракций в течение двух недель), орхофуникулэктомию или наблюдение. Выбор одного из методов обсуждается с пациентом, основываясь, главным образом, на гормональной функции яичек и желании сохранения фертильность.

#### **Наблюдение за больными семиномой I стадией после лечения (С)**

□ Для больных, находившихся под наблюдением: Осмотр, АФП, ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, подвздошных областей – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й и 3-й года; 4-й и 5-й года – каждые 6 месяцев, далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется два раза в год первые два года, далее - ежегодно.

□ Для больных, получавших адъювантную терапию: Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 3 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й год; 3-й год – 1 раз в полгода, далее - ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется два раза в год – первый год, далее – ежегодно.

#### **2.1.2 Диссеминированные стадии (стадия II, III).**

##### **При IIА – В стадии:**

□ лучевая терапия на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (dogleg) по 2Гр в день – 5 дней в неделю до 30 Гр (IIА стадия) и 36Гр (IIВ стадия) (В).

□ Равноценным подходом может быть проведение химиотерапии как при IIС стадии (см. ниже) (В).

##### **При IIС – III стадии:**

□ У больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится химиотерапия тремя курсами ВЕР или 4 курса ЕР (В). Роль блеомицина в лечении ранних стадий сеинома точно не определена. Поэтому, у больных старше 40 лет или с нарушением функции легких в анамнезе возможно отказаться от применения блеомицина (С). При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 курса ВЕР или 4 курса РЕI при противопоказаниях к блеомицину (В).

##### **При рецидивах после лучевой терапии:**

□ Больным с рецидивом заболевания после ранее проведенной dogleg лучевой терапии показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР или 4 курсов ЕР.

#### **Оценка эффекта при метастатическом процессе**

КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, опухолевые маркеры через 3-4 недели после лечения.

### **Тактика после химиотерапии при распространенной семиноме**

- Больные, достигшие полного эффекта, остаются под наблюдением (В).
- Резидуальная опухоль по завершении химиотерапии в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста сеиномы, попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Поэтому пациентам с остаточной опухолью после химиотерапии также рекомендуется наблюдение (В). Лучевая терапия не улучшает результатов лечения (С).
- При остаточной опухоли свыше 3см ПЭТ в ряде случаев позволяет выявить оставшуюся жизнеспособную опухоль (С). В таком случае показано оперативное лечение (С).

### **Наблюдение после лечения по поводу метастатического процесса (С)**

Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 3 месяца – 2-й год; каждые 4 месяца - 3-й год, каждые 6 месяцев – 4-й год, далее – ежегодно. R-ОГК – каждые полгода первые два года, далее ежегодно. КТ пораженных областей - через 12 месяцев после завершения химиотерапии.

## **2.2 Лечение несеминозных герминогенных опухолей**

### **2.2.1 Лечение I стадии**

- Если после орхофуникулэктомии ограничиться наблюдением, то прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии при несеминозных ГО известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды (А). Таким образом, выбор тактики после выполнения орхофуникулэктомии у больных I стадией определяется наличием опухолевой инвазии в сосуды. Пациенты с опухолевой инвазией в сосуды имеют риск развития рецидива около 50%, тогда как без инвазии – около 20%.
- При отсутствии инвазии (**низкий риск рецидива**) больным рекомендуется *наблюдение* (В). В этом случае выполнение орхофуникулэктомии позволяет излечить 76-88% больных с клинически I стадией, а у 12-24% с прогрессированием ранняя диагностика прогрессирования и начало химиотерапии приводит к излечению подавляющего большинства пациентов. Только при невозможности

наблюдения больным с отсутствием инвазии в сосуды яичка проводят *1 курс адъювантной химиотерапии комбинацией ВЕР (В)*.

- Больным с наличием опухолевой инвазии (**высокий риск рецидива**) в сосуды яичка рекомендовано проведение *1 курса химиотерапии комбинацией ВЕР (С)*. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 97% и 99%, соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50% больных проведение адъювантной химиотерапии является излишним, и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать отсроченной токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет. Тем больным, которые отказываются от *наблюдения* или адъювантной химиотерапии, может быть предложено выполнение *профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (НЗ-ЗЛАЭ) (В)*. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, следствием которого будет ретроградная эякуляция у 6-8% из них как результат повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных.
- Для пациентов с планируемой химиотерапией следует рассмотреть вопрос о возможности криоконсервации спермы (В).

### 2.2.3 Лечение ПА стадии

□ При нормальных опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов до 2 см (ПА) по данным КТ, в 10-20% случаев в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются метастазы. Таким образом, выполнение НЗ-ЗЛАЭ при ПА стадии позволяет части больным избежать химиотерапии. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ является развитие ретроградной эякуляции, имеющей место даже при выполнении НЗ-ЗЛАЭ в 3-8%. При pN+ в зависимости от степени распространенности процесса возможно как наблюдение, так и проведение 2 курсов адъювантной химиотерапии ВЕР.

Альтернативой НЗ-ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

□ При повышенных опухолевых маркерах показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

### 2.2.3 Лечение ПВ стадии

При нормальных маркерах, изолированных одной зоной, бессимптомных, малочисленных метастазах до 5см, подходы соответствуют таковым при IIА стадии. При множественных, симптомных метастазах показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР.

□ При повышенных опухолевых маркерах показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

#### **2.2.4 Лечение IIС, III стадии**

□ Показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

□ Больным с благоприятным прогнозом показано проведение 3 курсов ВЕР или 4 курса ЕР (В).

□ Больные с промежуточным прогнозом согласно классификации IGCCCG должны получить 4 курса химиотерапии комбинацией ВЕР (В), что позволяет добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. По данным исследования EORTC добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР) при поддержке филграстима улучшило отдаленные результаты по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом (В).

□ Для больных с неблагоприятным прогнозом стандартная терапия подразумевает проведение 4 курсов ВЕР (В). В этом случае, согласно анализу IGCCCG, 5-летняя выживаемость составляет около 50%. В настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства, что другие режимы химиотерапии или высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга улучшает результаты этой группы больных по сравнению со стандартным ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина вместо ВЕР возможно проведение 4 курсов режимом РЕI (В). Однако при равной эффективности, последняя комбинация является более миелотоксичной.

□ Все циклы химиотерапии проводятся каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса химиотерапии). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии лихорадки, нейтропении менее 500/мкл или тромбоцитопении менее 50000/мкл в 1 день планируемого курса (С). Не рекомендуется профилактическое назначение гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (Г-КСФ) всем больным герминогенными опухолями, получающим химиотерапию комбинациями ВЕР или ЕР (В). Однако если при проведении предыдущего курса химиотерапии отмечена фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней или

осложненная инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих курсов химиотерапии (С).

### 2.3 Схема редукции доз препаратов при проведении индукционной химиотерапии по программе ВЕР/ЕР (С).

Если перед началом очередного курса число нейтрофилов составляет менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , или число тромбоцитов составляет менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , то начало курса откладывается на 4 дня. Если число нейтрофилов варьирует от  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , а число тромбоцитов – от  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$ , то используется следующая схема модификации доз (таблица 3).

Таблица 3. Схема редукции доз препаратов в режиме ВЕР при гематологической токсичности.

Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$\geq 100$		75-99		50-74		$< 50$	
Число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	VP-16	DDP	VP-16	DDP	VP-16	DDP	VP-16	DDP
$\geq 1,0$	100%	100%	75%	100%	50%	100%	отсрочка на 4 дня	
0,5-0,99	100%	100%	50%	100%	отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня	
$< 0,5$	отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня	

Решение о модификации доз принимается только на основании анализов, полученных за день начало очередного курса, т.е. модификации доз с предыдущих курсов не используются.

Если в перерыве у пациента развилась фебрильная нейтропения, либо возникает необходимость в отсрочке начала данного курса химиотерапии, то показано профилактическое применение Г-КСФ (филграстим) в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно 6-15 дни.

Если же, несмотря на профилактическое применение Г-КСФ, развились:

- нейтропения, осложненная инфекцией 3/4 степени, либо
- нейтропения 4 степени длительностью свыше 7 дней, либо
- тромбоцитопения 4 степени длительностью свыше 3 дней, или потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата,

то редукция дозы этопозида на 20 – 40 % должна быть использована во всех последующих курсах.

### Модификация доз при почечной недостаточности.

При почечной недостаточности, обусловленной компрессией мочеточников, на первом этапе показано наложение нефростомы или стентирование мочеточника. Доза цисплатина не снижается при клиренсе креатинина  $> 40$  мл/мин. Далее введение цисплатина отменяется. В таком случае возможна замена его на карбоплатин. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от первоначальной. Введение блеомицина прекращается при снижении клиренса креатинина  $< 40$  мл/мин. Для этопозида, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается.

### **Оценка эффекта, лечение после завершения химиотерапии.**

- Необходимо перед каждым курсом химиотерапии определять опухолевые маркеры, по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения.
- Остаточные образования после окончания химиотерапии размерами свыше 1см следует стремиться удалить (В). Оптимальное время выполнения хирургического вмешательства – 4-6 недель после завершения химиотерапии.
- В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения (С).
- Больные с полным регрессом, либо те, у которых в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или тератома, подлежат наблюдению (В). При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли показано проведение 2 курсов химиотерапии по программе VeIP или TIP (С).

Таблица 4. Основные режимы химиотерапии при герминогенных опухолях.

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
<b>EP</b>	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> Цисплатин <sup>#</sup> 20 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 40 мин. в/в, 1 час	1-5 дни 1-5 дни	4 курса – благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину)
<b>ВЕР</b>	Блеомицин 30 мг Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> цисплатин <sup>#</sup> 20 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 2-20 мин. в/в, 40 мин. в/в, 1 час	1,3,5 дни 1-5 дни 1-5 дни	3 курса – благоприятный прогноз, 4 курса – промежуточный/неблагоприятный прогноз
<b>ТВЕР</b>	Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> Блеомицин 30 мг Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> цисплатин <sup>#</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> филграстим 5 мкг/кг	в/в, 3 часа в/в, 2-20 мин. в/в, 40 мин. в/в, 1 час п/к	1 день 1,3,5 дни 1-5 дни 1-5 дни 6-15 дни	4 курса – промежуточный прогноз

<b>PEI</b>	этопозид 75 мг/м <sup>2</sup> ифосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup> цисплатин <sup>#</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> уромитексан* 800 мг	в/в, 40 мин. в/в, 1-2 часа в/в, 1 час в/в, струйно*	1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни	4 курса – промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива ВЕР)
<b>Режимы второй линии химиотерапии</b>				
<b>VeIP</b>	ифосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup> цисплатин <sup>#</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> уромитексан 800 мг винбластин 0,11 мг/кг филграстим 5 мкг/кг	в/в, 1-2 часа в/в, 1 час в/в, струйно* в/в струйно п/к	1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни 1,2 дни 6-15 дни	4 курса – стандартный режим второй линии.
<b>TIP</b>	ифосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup> цисплатин <sup>#</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> уромитексан 800 мг паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> филграстим 5 мкг/кг	в/в, 1-2 часа в/в, 1 час в/в, струйно* в/в, 3 часа п/к	1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни 1 день 6-15 дни	4 курса – стандартный режим второй линии.
<b>Режимы третьей линии химиотерапии</b>				
<b>TGP</b>	паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup> оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 1 час в/в, 30 мин. в/в, 2 часа	1,8 дни 1,8 дни 1 день	
<b>GemOX</b>	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 30 мин в/в, 2 часа	1,8 дни 1 день	

<sup>#</sup>введение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5л), необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа.

\*уромитексан вводится по 800 мг непосредственно перед ифосфамидом и далее через 4 и 8 часов после начала инфузии ифосфамида.

## 2.4 Лечение рецидивов герминогенных опухолей.

- Перед началом химиотерапии рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» - появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в виде резекции метастазов или, при невозможности, их биопсии (B).
- Стандартной химиотерапией рецидива являются комбинации на основе ифосфамида - прежде всего – режим TIP (B), позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (особенно если пациент не получал в первой линии терапии этопозид) и VeIP (B). Обычно проводится 4 курса. Не показано преимущество того или иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной химиотерапии с поддержкой костномозгового кроветворения достоверно не улучшает результаты лечения (C), однако может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения (C).
- Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, вторая линия цисплатин-содержащей химиотерапии излечивает около 50% больных. Режимы те же, что и для несеминомных ГО. После завершения химиотерапии рецидива в случае наличия остаточной

опухоли рекомендовано ее удаление. При обнаружении в удаленных массах жизнеспособной семиномы оправданно проведение послеоперационной лучевой терапии.

□ Таким образом, химиотерапия второй линии на основе ифосфамида (VeIP, PEI или TIP) является обязательной у больных с рецидивами, имеющих хороший прогноз (достигнутый ранее полный эффект, чувствительный к цисплатину рецидив, семинома). Она позволяет добиться излечения у 30-50% таких пациентов. Больные с платино-резистентными рецидивами, несеминомыми внегонадными опухолями средостения практически не имеют реальных шансов на излечение. Им показано проведение химиотерапии с включением новых, экспериментальных препаратов.

#### **2.4.1 Хирургия рецидивов.**

□ Принципы хирургии при рецидивах остаются такими же, как и после индукционной химиотерапии: в случае нормализации опухолевых маркеров или персистенции их на низком уровне показано удаление всей резидуальной опухоли (B).

□ В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанность возможностей химиотерапии, локализации опухоли в одной анатомической области возможна попытка ее удаления. Этот подход дает шанс спасти около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализации резидуальной опухоли (C). При бурном прогрессировании с ростом ХГЧ оперативное лечение бессмысленно (C).

#### Лечение поздних рецидивов.

□ К поздним рецидивам относятся рецидивы после 2 лет по окончании предшествующей химиотерапии. Их доля от общего числа рецидивов не превышает 5%. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к химиотерапии, что позволяет рекомендовать в случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе выполнять хирургическое лечение даже в случае повышенных маркеров (C). При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующим выполнением операции.

### **2.5 Наблюдение за больными несеминомыми опухолями**

#### **2.5.1 Для больных I стадией с динамическим наблюдением (C):**

□ Физикальный осмотр, опухолевые маркеры – ежемесячно в первый год, каждые 2 месяца во второй год, каждые 3 месяца на третий год, каждые 4 месяцев на четвертый год, каждые 6 месяцев в пятый год, далее - ежегодно.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2 месяца в первый год, каждые 3 месяца – на второй год, каждые 4 месяца – 3-4 года, далее ежегодно.

- Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

#### **2.5.2 Больные после проведенной химиотерапии (С):**

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 на третий и четвертый года, раз в полгода на пятый год и далее ежегодно.

- Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.