
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН

Коллектив авторов: Трякин А. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б., Моисеенко Ф. В., Полоцкий Б. Е., Проценко С. А., Тюлядин С. А., Федянин М. Ю.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-353-366

Ключевые слова: герминогенные опухоли, семинома, несеминома, внегонадные опухоли, орхофуникулэктомия, АФП, β -ХГЧ, ЛДГ.

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

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 необходимо 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.

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

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

Цитирование: Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Моисеенко Ф.В., Полоцкий Б.Е., Проценко С.А., Тюлядин С.А., Федянин М.Ю. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 353–366

- У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, ХГЧ, ЛДГ) перед орхофуникулэктомией и через 7–10 дней после нее, выполняются 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.
- При первичных опухолях других локализаций обязательным является выполнение УЗИ яичек с целью исключения субклинической опухоли яичка.
- 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.
- Метастазирование в кости не характерно для ГО. Поэтому радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется лишь при наличии соответствующих клинических симптомов.
- Выполнение ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется.

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

Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем < 12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет). В этом случае риск ВГННТ (внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа, ранее – carcinoma in situ) достигает 33%.

СТАДИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА

Стадирование опухолей яичка осуществляется в соответствии с классификацией TNM 2010 г. Для больных с метастазами, а также для внегонадных опухолей обязательно определение прогностической группы согласно классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (табл. 1).

Патоморфологическое исследование

Для полноценного гистологического исследования опухоли необходимо приготовление не менее трех блоков с опухоли: с прилежащей к опухоли здоровой части яичка, с канатика по краю резекции и на расстоянии 1 см от яичка. Патоморфологическое описание опухоли должно включать в себя: 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 отсут-

ствии опухолевой инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды. Если опухоль представлена несколькими компонентами, то дается их количественное соотношение.

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

Несеминома	Семинома
Благоприятный прогноз 56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 92%	
<ul style="list-style-type: none"> • Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП < 1000 МЕ/мл, ХГЧ < 5000 мМЕ/мл и ЛДГ < 1,5 × ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> • Любая локализация первичной опухоли • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • Нормальный АФП, любые 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 1000–10 000 МЕ/мл и/или • ХГЧ 5000–50 000 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 > 10 000 МЕ/мл и/или • ХГЧ > 50 000 мМЕ/мл и/или • ЛДГ > 10 × ВГН 	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

*ВГН – верхняя граница нормы.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ:

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

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую курабельность опухолей, лечением должен заниматься онколог, имеющий опыт ведения больных герминогенными опухолями.

Лечение семиномы

Следует помнить, что при сеиноме 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.

ЛЕЧЕНИЕ I СТАДИИ (ПОРАЖЕНИЕ ТОЛЬКО ЯИЧКА)

Факторами повышенного риска развития рецидива являются:

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

При отсутствии вышеуказанных факторов риск развития рецидива составляет около 4%, при наличии 1–2 факторов – около 15–20%. Практически все пациенты с рецидивами вылечиваются с помощью химиотерапии. По этой причине стандартным подходом является динамическое наблюдение, которое должно проводиться по определенному протоколу на протяжении не менее 5 лет.

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

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

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

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).**

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

Для лечения больных с ВГНТ яичка используют лучевую терапию на пораженное яичко (20 Гр/10 фракций в течение двух недель), орхофунгулэктомию или наблю-

дение. Выбор одного из методов обсуждается с пациентом и основывается, главным образом, на гормональной функции яичек и желании сохранения фертильность.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ СЕМИНОМЫ I СТАДИЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

- **Для больных, находившихся под наблюдением:** осмотр, АФП, ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, подвздошных областей – каждые 2 месяца – в 1-й год; каждые 4 месяца – во 2-й и в 3-й годы; каждые 6 месяцев – в 4-й и 5-й годы, далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется 2 раза в год в первые 2 года, далее – ежегодно.
- **Для больных, получавших адьювантную терапию:** осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 месяца – в 1-й год; каждые 4 месяца – во 2-й год; 1 раз в полгода – в 3-й год, далее – ежегодно (до 10 лет). Рентгенография органов грудной клетки выполняется 2 раза в год – в 1-й год, далее – ежегодно.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ СТАДИИ (II, III)

При IIA – B стадии (метастазы в забрюшинные лимфоузлы < 2 см или 2–5 см):

- лучевая терапия на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (dogleg) по 2 Гр в день – 5 дней в неделю до 30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия);
- равноценным подходом может быть проведение химиотерапии, как при IIC стадии (см. ниже).

При IIC–III стадии (метастазы в забрюшинные лимфоузлы > 5 см или M1):

- у больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится химиотерапия 3 курсами ВЕР или 4 курсами ЕР.

Роль блеомицина в лечении ранних стадий семиномы точно не определена. Поэтому больным старше 40 лет или с нарушением функции легких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина. При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 цикла ВЕР или 4 цикла РЕИ при противопоказаниях к блеомицину.

Лечение внегонадных семиномы забрюшинного пространства и средостения обычно начинается с химиотерапии, выбор основывается на классификации IGCCCG как при IIC–III стадии опухолей яичка. В случае, если на первом этапе было проведено хирургическое вмешательство, рекомендовано проведение 2 курсов адьювантной химиотерапии по программе ВЕР.

ПРИ РЕЦИДИВАХ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ:

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ:

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

ТАКТИКА ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ СЕМИНОМЕ

- Больные, достигшие полного эффекта, остаются под наблюдением.
- Резидуальная опухоль по завершении химиотерапии в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы, попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Поэтому пациентам с остаточной опухолью после химиотерапии также рекомендуется наблюдение. Лучевая терапия не улучшает результатов лечения.
- При остаточной опухоли свыше 3 см рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ (в срок не ранее 8 недель после завершения химиотерапии). В случае отсутствия накопления РФП показано наблюдение, при повышенном накоплении РФП – биопсия или хирургическое лечение.

НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

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

Лечение несеминомных герминогенных опухолей

ЛЕЧЕНИЕ I СТАДИИ (ОПУХОЛЬ ОГРАНИЧЕНА ЯИЧКОМ)

Если после орхофуникулэктомии ограничиться наблюдением, то прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии при несеминомных опухолях известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды. Пациенты с опухолевой инвазией в сосуды имеют риск развития рецидива около 50%, тогда

как без инвазии – около 20%. Таким образом, выбор тактики после выполнения орхофуникулэктомии у больных I стадией определяется наличием опухолевой инвазии в сосуды.

- При отсутствии инвазии (**низкий риск рецидива**) больным рекомендуется **наблюдение**. В этом случае выполнение орхофуникулэктомии позволяет излечить 76–88% больных с клинически I стадией, а у 12–24% с прогрессированием ранняя диагностика прогрессирования и начало химиотерапии в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Только при невозможности наблюдения больным с отсутствием инвазии в сосуды яичка проводят **I цикл адьювантной химиотерапии комбинацией ВЕР**.
- Больным с наличием опухолевой инвазии (**высокий риск рецидива**) в сосуды яичка рекомендовано проведение **I цикла химиотерапии комбинацией ВЕР**. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 97 и 99% соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что по крайней мере у 50% больных проведение адьювантной химиотерапии является излишним и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать отсроченной токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет.
- Тем больным, которые отказываются от **наблюдения** или адьювантной химиотерапии, может быть предложено выполнение **профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (НС-ЗЛАЭ)**. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, следствием которого будет ретроградная эякуляция у 6–8% из них как результат повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10% больных.
- Для пациентов с планируемой химиотерапией следует рассмотреть вопрос о возможности криоконсервации спермы.

ЛЕЧЕНИЕ IIA СТАДИИ (МЕТАСТАЗЫ В ЗАБРЮШИННЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ < 2 СМ)

- При **нормальных** опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов до 2 см (IIA) по данным КТ в 10–20% случаев метастазы в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются. Таким образом, выполнение НС-ЗЛАЭ при IIA стадии позволяет части больных избежать химиотерапии. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ является развитие ретроградной эякуляции: даже при выполнении НС-ЗЛАЭ она имеет место в 3–8%. При pN+, в зависимости от степени распространенности процесса, возможно как наблюдение, так и проведение 2 циклов адьювантной химиотерапии ВЕР.
Альтернативой НС-ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании химиотерапии в соответствие с прогнозом по IGCCCG.

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

ЛЕЧЕНИЕ IIB СТАДИИ (МЕТАСТАЗЫ В ЗАБРЮШИННЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ 2-5 СМ)

- При **нормальных** маркерах и изолированных одной зоной бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см подходы соответствуют таковым при IIA стадии. При множественных, симптомных метастазах показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР.
- При **повышенных** опухолевых маркерах показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

ЛЕЧЕНИЕ IIC, III СТАДИИ (МЕТАСТАЗЫ В ЗАБРЮШИННЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ > 5 СМ ИЛИ М1)

Показано проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Больным с **благоприятным** прогнозом показано проведение 3 циклов ВЕР или 4 цикла ЕР.
 - Больные с **промежуточным прогнозом**, согласно классификации IGCCCG, должны получить 4 цикла химиотерапии комбинацией ВЕР, что позволяет добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. По данным исследования EORTC, добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР) при поддержке филграстима улучшило отдаленные результаты по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом.
 - Для больных с **неблагоприятным прогнозом** стандартная терапия подразумевает проведение 4 циклов ВЕР. В этом случае, согласно анализу IGCCCG, 5-летняя выживаемость составляет около 50%. В настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства того, что другие режимы химиотерапии или высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга улучшают результаты этой группы больных по сравнению со стандартным ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина вместо ВЕР возможно проведение 4 курсов режимом РЕI. Однако при равной эффективности последняя комбинация является более миелотоксичной.
- **Лечение особых категорий больных**

А. Метастатическое поражение головного мозга

Риск поражения головного мозга повышен у пациентов с множественными метастазами в легких и (или) высоким (свыше 50 000 мМЕ/мл) уровнем ХГЧ. На первом этапе показано проведение 4 курсов химиотерапии по программе

ВЕР или РЕI. При достижении полного эффекта в головном мозге дальнейшее лечение не показано. В связи с редкостью и отсутствием исследований значение локальных методов (лучевая терапия, хирургия) в отношении резидуальных метастазов в головном мозге до конца не определено. В недавнем большом ретроспективном анализе было показано, что хирургия или лучевая терапия улучшали выживаемость лишь при добавлении ко второй–третьей, но не первой линии химиотерапии.

Б. Тяжелое (статус ECOG 3–4) состояние первичных пациентов вследствие массивной распространенности опухолевого процесса

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

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ, МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ

Все циклы химиотерапии проводятся каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса химиотерапии). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии инфекционных осложнений, нейтропении менее 500/мкл или тромбоцитопении менее 50 000/мкл в 1-й день планируемого курса. Не рекомендуется профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) всем больным герминогенными опухолями, получающим химиотерапию комбинациями ВЕР или EP. Однако если при проведении предыдущего курса химиотерапии отмечена фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней или осложненная инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов химиотерапии.

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

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 до восстановления числа нейтрофилов свыше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов свыше $50 \times 10^9/\text{л}$. Если число нейтрофилов варьирует от $0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов – от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$, то используется следующая схема модификации доз (табл. 3).

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

Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 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			

* VP-16 – этопозид.

** DDP – цисплатин.

Решение о модификации доз принимается только на основании анализов, полученных за день до начала очередного курса, то есть 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 в 6-й – 15-й дни.

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

- нейтропения, осложненная инфекцией 3/4 степени, либо
- нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней, либо
- тромбоцитопения IV 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 кар-

боплатин. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от первоначальной. Введение блеомицина прекращается при снижении клиренса креатинина < 40 мл/мин. Для этопозид, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА, ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

- Необходимо перед каждым циклом химиотерапии определять опухолевые маркеры, по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения.
- Остаточные образования после окончания химиотерапии размерами свыше 1 см следует стремиться удалить. Это же касается и первичных внегонадных несеминомных опухолей. Оптимальное время выполнения хирургического вмешательства – 4–6 недель после завершения химиотерапии.
- В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения.
- Больные с полным регрессом либо те, у кого в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или тератома, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли показано проведение 2 циклов химиотерапии по программе VeiP или T1P.

Таблица 4. Основные режимы химиотерапии при герминогенных опухолях.

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
EP	Этопозид 100 мг/м ²	В/в, 40 мин.	1-й–5-й	4 цикла – благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину)
	Цисплатин# 20 мг/м ²	В/в, 1 час	1-й–5-й	
VEP	Блеомицин 30 мг	В/в, 2–20 мин.	1-й, 3-й, 5-й или 1-й, 8-й, 15-й	3 цикла – благоприятный прогноз, 4 цикла – промежуточный/неблагоприятный прогноз
	Этопозид 100 мг/м ²	В/в, 40 мин.	1-й–5-й	
	Цисплатин# 20 мг/м ²	В/в, 1 час	1-й–5-й	
PEI	Этопозид 75 мг/м ²	В/в, 40 мин.	1-й–5-й	4 цикла – промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива VEP)
	Ифосфамид 1200 мг/м ²	В/в, 1–2 часа	1-й–5-й	
	Цисплатин# 20 мг/м ²	В/в, 1 час	1-й–5-й	
	Уромитексан* 800 мг	В/в, струйно*		

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
Режимы второй линии химиотерапии				
VeIP	Ифосфамид 1200 мг/м ²	В/в, 1–2 часа	1-й–5-й	4 цикла – стандартный режим второй линии
	Цисплатин# 20 мг/м ²	В/в, 1 час	1-й–5-й	
	Уромитексан 60% от дозы ифосфамида	В/в, струйно	1-й–5-й	
	Винбластин 0,11 мг/кг	Струйно* в/в	1-й, 2-й	
	Филграстим 5 мкг/кг	П/к	6-й–15-й	
TIP	Ифосфамид 1500 мг/м ²	В/в, 1–2 часа	2-й–5-й	4 цикла – стандартный режим второй линии
	Цисплатин# 25 мг/м ²	В/в, 1 час	2-й–5-й	
	Уромитексан 80–100% от дозы ифосфамида	В/в, струйно*	2-й–5-й	
	Паклитаксел 120 мг/м ²	В/в, 3 часа	1-й, 2-й	
	Филграстим 5 мкг/кг	П/к	6-й–15-й	
Режимы третьей линии химиотерапии				
TGO	Паклитаксел 80 мг/м ²	В/в, 1 час	1-й, 8-й	
	Гемцитабин 800 мг/м ²	В/в, 30 мин.	1-й, 8-й	
	Оксалиплатин 130 мг/м ²	В/в, 2 часа	1-й	
GemOX	Гемцитабин 1000 мг/м ²	В/в, 30 мин	1-й, 8-й	
	Оксалиплатин 130 мг/м ²	В/в, 2 часа	1-й	
Этопозид	Этопозид 100 мг	Внутри	1-й–10-й дни	

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

* Уромитексан вводится в дозе 20–30% от суммарной дозы ифосфамида непосредственно перед ифосфамидом и далее через 4 и 8 часов после завершения инфузии ифосфамида.

Лечение рецидивов герминогенных опухолей

- Перед началом химиотерапии рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» – появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в виде резекции метастазов или, при невозможности, рекомендовано выполнение биопсии.
- Стандартной химиотерапией рецидива являются комбинации на основе ифосфамида, прежде всего – режим TIP, позволяющие добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью. Альтернативой могут служить режимы PEI (особенно если пациент не получал в первой линии терапии этопозид) и VeIP (B). Обычно проводится 4 цикла. Не показано преимущество того или

иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной химиотерапии с поддержкой костномозгового кроветворения достоверно не улучшает результаты лечения, однако может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения.

- Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, 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 оправдано проведение послеоперационной лучевой терапии.
- Таким образом, химиотерапия второй линии на основе ифосфамида (VelP, PEI или TIP) является обязательной для больных с рецидивами, имеющих хороший прогноз (достигнутый ранее полный эффект, чувствительный к цисплатину рецидив, семинома). Она позволяет добиться излечения у 30–50% таких пациентов. Больные с платинорезистентными рецидивами, несеминомными внегонадными опухолями средостения практически не имеют реальных шансов на излечение. Им показано проведение химиотерапии с включением новых, экспериментальных препаратов.

ХИРУРГИЯ РЕЦИДИВОВ

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

В случае роста маркеров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанности 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 локализацией резидуальной опухоли (С). При бурном прогрессировании с ростом ХГЧ оперативное лечение бессмысленно.

Лечение поздних рецидивов

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

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ НЕСЕМИНОМНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Для больных I стадией с динамическим наблюдением:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры – ежемесячно в 1-й год, каждые 2 месяца во 2-й год, каждые 3 месяца в 3-й год, каждые 4 месяца в 4-й год, каждые 6 месяцев в 5-й год, далее ежегодно;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2 месяца в 1-й год, каждые 3 месяца – во 2-й год, каждые 4 месяца – в 3-й и 4-й годы, далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

Для больных после проведенной химиотерапии:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2–3 месяца в 1-й год, каждые 3 месяца во 2-й год, затем каждые 4 месяца в 3-й и 4-й годы, раз в полгода в 5-й год и далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.