

---

# 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., Тюляндин С. А., Федянин М. Ю.

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

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли, семинома, несеминома, внегонадные опухоли, орхофуникулэктомия, АФП,  $\beta$ -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., Тюляндин 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
<b>Благоприятный прогноз</b> 56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 92%	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве</li> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>• АФП &lt; 1000 МЕ/мл, ХГЧ &lt; 5000 мМЕ/мл и ЛДГ &lt; 1,5 × ВГН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любая локализация первичной опухоли</li> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>• Нормальный АФП, любые ХГЧ и ЛДГ</li> </ul>
<b>Промежуточный прогноз</b> 28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 80%	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве</li> <li>• Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов</li> <li>• АФП 1000–10 000 МЕ/мл и/или</li> <li>• ХГЧ 5000–50 000 мМЕ/мл и/или</li> <li>• ЛДГ 1,5–10 × ВГН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любая локализация первичной опухоли</li> <li>• Наличие нелегочных висцеральных метастазов</li> </ul>
<b>Неблагоприятный прогноз</b> 16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 48%	
<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; 10 000 МЕ/мл и/или</li> <li>• ХГЧ &gt; 50 000 мМЕ/мл и/или</li> <li>• ЛДГ &gt; 10 × ВГН</li> </ul>	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 несееинозных опухолях. Высокий (свыше 200 мМЕ/мл) уровень ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несееинозного компонента, и данные опухоли также лучше лечить по принципам несееинозных.

### 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 × [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 СЕМИНОМой 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 IIА – В 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 (IIА стадия) и 36 Гр (IIВ 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 семином 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 РЕI при противопоказаниях к блеомицину.

Лечение внегонадных семином 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 соответствии 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, $\times 10^9/\text{л}$	$\geq 100$	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

\* 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
<b>EP</b>	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 40 мин.	1-й–5-й	4 цикла – благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину)
	Цисплатин# 20 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1 час	1-й–5-й	
<b>VEP</b>	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 <sup>2</sup>	В/в, 40 мин.	1-й–5-й	
	Цисплатин# 20 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1 час	1-й–5-й	
<b>PEI</b>	Этопозид 75 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 40 мин.	1-й–5-й	4 цикла – промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива VEP)
	Ифосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1–2 часа	1-й–5-й	
	Цисплатин# 20 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1 час	1-й–5-й	
	Уромитексан* 800 мг	В/в, струйно*		

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
<b>Режимы второй линии химиотерапии</b>				
<b>VeIP</b>	Ифосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1–2 часа	1-й–5-й	4 цикла – стандартный режим второй линии
	Цисплатин# 20 мг/м <sup>2</sup>	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	
<b>TIP</b>	Ифосфамид 1500 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1–2 часа	2-й–5-й	4 цикла – стандартный режим второй линии
	Цисплатин# 25 мг/м <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	В/в, 3 часа	1-й, 2-й	
	Филграстим 5 мкг/кг	П/к	6-й–15-й	
<b>Режимы третьей линии химиотерапии</b>				
<b>TGO</b>	Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1 час	1-й, 8-й	
	Гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 30 мин.	1-й, 8-й	
	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 2 часа	1-й	
<b>GemOX</b>	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 30 мин	1-й, 8-й	
	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 2 часа	1-й	
<b>Этопозид</b>	Этопозид 100 мг	Внутрь	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.