

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ МУЖЧИН С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

I. 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.

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 повышенных опухолевых маркеров – альфа-фетопротеина (АФП) и бета-хорионического гонадотропина (ХГ).

Стадирование и оценка прогноза

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

У всех пациентов исследуются опухолевые маркеры (АФП, ХГ, ЛДГ) перед и после орхофуникулэктомии, рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

Необходимо выполнение МРТ (если нет-КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием у больных с высоким уровнем ХГ (свыше 50.000 Е/мл) и/или с множественными метастазами в легкие.

Радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета выполняется по клиническим показаниям.

Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем <12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет).

Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM (7-е издание 2010, таблица 2). Для больных с метастазами обязательно определение прогностической группы согласно классификации International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) (таблица 1).

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

БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ:

56% пациентов, 92% 5-летняя общая выживаемость

Несеминомы (при наличии всех нижеуказанных признаков)

- Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно;
- Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов;
- АФП 1000-10000 нг/мл;
- ХГ 5000-50000 мЕ/л;
- ЛДГ < 1,5xВГН*

Семинома (при наличии всех нижеуказанных признаков)

- Любая локализация первичной опухоли;
- Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов;
- Нормальный АФП, любые ХГ и ЛДГ.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОГНОЗ:

28% пациентов, 80% 5-летняя общая выживаемость

Несеминомы (при наличии хотя бы одного из нижеуказанных признаков)

- Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно;
- Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов;
- АФП 1000-10000 нг/мл;
- ХГ 5000-50000 мЕ/л;
- ЛДГ 1,5-10xВГН*.

Семинома (при наличии всех нижеуказанных признаков)

- Любая локализация первичной опухоли;

- Наличие нелегочных висцеральных метастазов.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ:

16% пациентов, 48% 5-летняя общая выживаемость

Несеминомы (при наличии хотя бы одного из нижеуказанных признаков)

- Локализация первичной опухоли в средостении;
- Наличие нелегочных висцеральных метастазов;
- АФП > 10000 нг/мл, ХГ > 50000 мЕ/л, ЛДГ > 10xВГН*.

Семинома (при наличии всех нижеуказанных признаков)
 Варианта плохого прогноза для семиномы не предусмотрено.

*ВГН – верхняя граница нормы

Таблица 2. Классификация TNM герминогенных опухолей яичка

pTis	внутриканальцевая
pT1	яичко и придаток яичка, без сосудистой/лимфоидной инвазии
pT2	яичко и придаток яичка, с сосудистой/лимфоидной инвазией или поражение белочной оболочки
pT3	прорастание в семенной канатик
pT4	прорастание в кожу мошонки

К категории N относят регионарные (забрюшинные) лимфоузлы.

N1	≤ 2 см
N2	> 2 до 5 см
N3	≥ 5 см
M1a	метастазы в нерегинарные лимфоузлы или легкое
M1b	нелегочные висцеральные метастазы

ЛДГ	ХГ (ед/мл)	АФП (нг/мл)
S1 < 1,5 ВГН	и < 5000	и < 1000
S2 1,5-10 ВГН	или 5000-50000	или 1000-10000
S3 > 10 ВГН	или > 50000	или > 10000

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

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.

2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечением должен заниматься онколог, имеющий опыт ведения больных герминогенными опухолями.

2.1. ЛЕЧЕНИЕ СЕМИНОМЫ

2.1.1 Лечение I стадии

У пациентов с планируемой химио- или лучевой терапией необходимо рассмотреть вопрос о криоконсервации спермы.

Больные с опухолью менее 4 см и при отсутствии инвазии в сосудистую оболочку яичка составляют группу низкого риска развития рецидива (12%). Риск рецидива возрастает до 32% при одновременном наличии инвазии в rete testis и размере опухоли свыше 4 см. При наличии только одного из вышеуказанных факторов вероятность развития рецидива составляет 15%.

Адьювантная лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы и адьювантная химиотерапия карбоплатином обладают равной эффективностью. Лучевая терапия ассоциирована с повышением риска развития вторичных злокачественных опухолей, отсроченная токсичность карбоплатина еще мало изучена. Динамическое наблюдение за пациентами приводит к схожим отдаленным результатам и является безопасной стандартной опцией для большинства больных. I цикл карбоплатином рекомендуется в ситуациях, когда невозможно организовать адекватное наблюдение за пациентом.

В качестве адьювантной химиотерапии используется один цикл химиотерапии карбоплатином в дозе AUC 7 (доза в мг = 7 × [скорость клубочковой фильтрации + 25]).

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 внутриэпителиальной неоплазией (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 фертильности.

Наблюдение за больными семиномой I стадией после лечения

Для больных, находившихся под наблюдением: осмотр, АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза—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 каждый второй визит.

Для больных, получавших адьювантную терапию: осмотр, АФП, ХГ, 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 каждый второй визит.

2.1.2 Лечение диссеминированных стадий (стадий II, III)

При IIA–B стадиях:

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

При IIC–III стадиях:

- у больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится химиотерапия тремя циклами ВЕР или 4 цикла ЕР. Роль блеомицина в лечении ранних стадий семиномы точно не определена. Поэтому, у больных старше 40 лет или с нарушением функции легких в анамнезе возможно отказаться от применения блеомицина. При промежуточном прогнозе назначаются 4 цикла ВЕР.

При рецидивах после лучевой терапии:

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

Оценка эффекта при метастатическом процессе:

- КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, рентгенография органов грудной клетки, опухолевые маркеры через 1 месяц после лечения.

Тактика после химиотерапии при распространенной семиноме:

- больные, достигшие полного эффекта, остаются под наблюдением;
- резидуальная опухоль после завершения 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 3см ПЭТ в ряде случаев позволяет выявить оставшуюся жизнеспособную опухоль. В таком случае показано оперативное лечение.

Наблюдение после лечения по поводу метастатического процесса:

- осмотр, АФП, ХГ, 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 – выполняется каждый второй визит. КТ пораженных областей – через 12 месяцев после завершения химиотерапии.

2.2. ЛЕЧЕНИЕ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

2.2.1. Лечение I стадии

Если после орхофуникулэктомии ограничиться наблюдением, то прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии при несеминомных ГО известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды. 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 48%, тогда как без инвазии – около 20%.

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 приводит к излечению подавляющего большинства пациентов. Только при невозможности выполнения наблюдения больным с отсутствием инвазии в сосуды яичка проводят 2 цикла адьювантной химиотерапии комбинацией ВЕР.

Больным с наличием опухолевой инвазии (высокий риск рецидива) в сосуды яичка рекомендовано проведение **2 циклов 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, увеличением частоты бесплодия и некоторым повышением риска возникновения вторичной опухоли. Тем больным, которые отказываются от наблюдения или адьювантной

химиотерапии, может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (НЗ-ЗЛАЭ). Основным осложнением вмешательства является ретроградная эякуляция, возникающая у 6-8% больных 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.

2.2.2. Лечение IIА стадии

При **нормальных** опухолевых маркерах и размерах забрюшинных лимфоузлов до 2 см (IIА) по данным КТ, в 10-20% случаев в них при патоморфологическом исследовании не обнаруживаются метастазы. Таким образом, выполнение НЗ-ЗЛАЭ при IIА стадии позволяет части больным избежать химиотерапии. При рN+ показано проведение 2 циклов ВЕР послеоперационно. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ является развитие ретроградной эякуляции, имеющей место даже при выполнении НЗ-ЛАЭ в 3-8%. Альтернативой НЗ-ЗЛАЭ является проведение 3 циклов химиотерапии по программе ВЕР или 4 цикла EP.

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

2.2.3. Лечение IIВ стадии

При нормальных маркерах, изолированных одной зоной, бессимптомных, малочисленных метастазах до 5 см, подходы соответствуют таковым при IIА стадии. При множественных, симптомных метастазах показано проведение 3 циклов 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 циклов ВЕР или 4 цикла EP.

Больные с **промежуточным прогнозом** согласно классификации IGCCCG должны получить 4 цикла химиотерапии комбинацией ВЕР, что позволяет добиться 5-летней выживаемости у 80% больных.

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, 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 циклов режимом РЕI. Однако при равной эффективности, последняя комбинация является более миелотоксичной.

Все циклы химиотерапии проводятся каждые 3 недели (считая от начала предыдущего цикла химиотерапии). Возможна задержка очередного цикла лечения при наличии лихорадки, нейтропении менее 500 клеток/мкл или тромбоцитопении менее 50000/мкл в 1 день планируемого цикла.

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

Если перед началом очередного цикла число нейтрофилов составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, или число тромбоцитов составляет менее $75 \times 10^9/\text{л}$, то начало цикла 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 $75 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$, то используется следующая схема модификации доз (табл. 3).

Таблица 3. Схема модификации доз режима ВЕР или ЕР при гематологической токсичности

% дозы препарата	VP-16	DDP	VP-16	DDP	VP-16	DDP
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ на 22 день	≥ 100000		75000 -99000		<75000	
Число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ на 22 день						
$\geq 1,0$	100	100	80	100	отсрочка	
0,5-0,99	100	100	50	100	отсрочка	
< 0,5	отсрочка		отсрочка		отсрочка	

Решение о модификации доз принимается только на основании анализов, полученных за день до начала очередного цикла, т.е. модификации доз с предыдущих циклов не используются. Показатели крови в промежутки между циклами химиотерапии также в расчет не берутся.

Не рекомендуется профилактическое назначение гранулоцитарного колонистимули-

рующего фактора (Г-КСФ) всем больным герминогенными опухолями, получающим химиотерапию комбинациями ВЕР или ЕР. Однако если при проведении предыдущего цикла химиотерапии отмечена фебрильная нейтропения (число нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мм^3), нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней или осложненная инфекцией, либо отсрочка в начале очередного цикла химиотерапии из-за нейтропении 4 ст., то в таком случае обосновано назначение Г-КСФ при проведении всех последующих циклов химиотерапии.

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, что редукция дозы этопозида на 20-40% должна быть использована во всех последующих циклах.

Модификация доз при почечной недостаточности

Доза цисплатина не снижается при клиренсе креатинина $> 40 \text{ мл/мин}$. Далее введение цисплатина отменяется. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от полной. Введение блеомицина прекращается при снижении клиренса креатинина $< 40 \text{ мл/мин}$. Для этопозида, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается.

Оценка эффекта, лечение после завершения химиотерапии

Необходимо перед каждым циклом химиотерапии определять опухолевые маркеры, по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения.

Остаточные образования свыше 1 см после окончания химиотерапии всегда следует стремиться удалить. Оптимальное время выполнения хирургического вмешательства – 4-6 недель после завершения химиотерапии.

В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение обычно выполняется в зоне максимального поражения.

Больные с полным регрессом, либо те, у которых 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 VeP или TP.

Таблица 4. Основные режимы химиотерапии при герминогенных опухолях

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
EP	Этопозид 100 мг/м ² Цисплатин# 20 мг/м ²	в/в, 40 мин. в/в, 1 час	1-5 дни 1-5 дни	4 цикла – благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину)
BEP	Блеомицин 30 мг Этопозид 100 мг/м ² Цисплатин# 20 мг/м ²	в/в, 2-20 мин. в/в, 40 мин. в/в, 1 час	1,3,5 дни 1-5 дни 1-5 дни	3 цикла – благоприятный прогноз, 4 цикла – промежуточный/неблагоприятный прогноз
PEI	Этопозид 75 мг/м ² Ифосфамид 1200 мг/м ² Цисплатин# 20 мг/м ² 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 цикла – промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива BEP)
Режимы второй линии химиотерапии				
VelP	Ифосфамид 1200 мг/м ² Цисплатин# 20 мг/м ² Уромитексан 800 мг Винбластин 0,11 мг/кг	в/в, 1-2 часа в/в, 1 час в/в, струйно* в/в струйно	1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни 1,2 дни	4 цикла – стандартный режим второй линии.
TIP	Ифосфамид 1200 мг/м ² Цисплатин# 20 мг/м ² Уромитексан 800 мг Паклитаксел 175 мг/м ²	в/в, 1-2 часа в/в, 1 час в/в, струйно* в/в, 3 часа	1-5 дни 1-5 дни 1-5 дни 1 день	4 цикла – стандартный режим второй линии.
Режимы третьей линии химиотерапии				
TGP	Паклитаксел 80 мг/м ² Гемцитабин 800 мг/м ² Цисплатин# 50 мг/м ²	в/в, 1 час в/в, 30 мин. в/в, 1 час	1,8 дни 1,8 дни 1,8 дни	
CisCA	Циклофосфамид 400 мг/м ² Доксорубин 40 мг/м ² Цисплатин# 50 мг/м ²	в/в, 30 мин. в/в, 30 мин. в/в, 1 час	1,2 дни 1,2 дни 1,2 дни	

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.

2.3 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.

Стандартной химиотерапией рецидива являются комбинации на основе ифосфамида – прежде всего – режим TIP, позволяющий 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 Velp. Обычно проводится 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной химиотерапии с поддержкой костномозгового кровообращения также не улучшает результаты лечения.

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 (Velp, 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, 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, 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 лока-

лизацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом ХГ оперативное лечение бессмысленно.

Лечение поздних рецидивов

К поздним рецидивам относятся рецидивы после 2 лет окончания 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.

3. НАБЛЮДЕНИЕ

3.1. ДЛЯ БОЛЬНЫХ I СТАДИЕЙ С ДИНАМИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ:

Физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – 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.

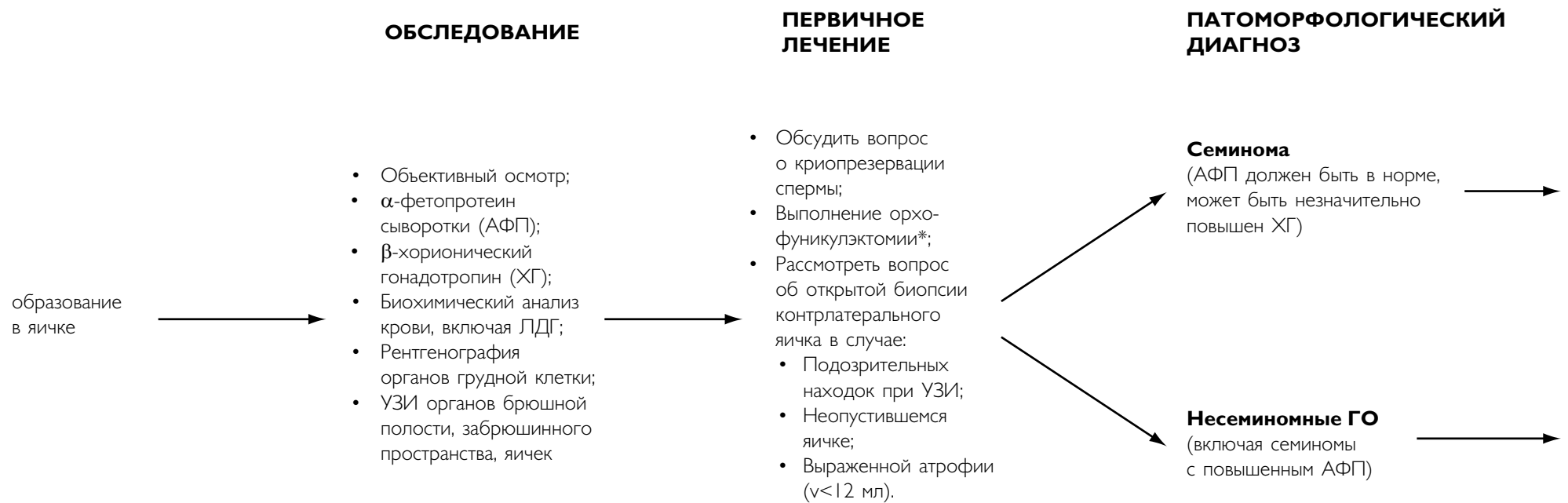
Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

3.2. ДЛЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ:

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.

Рисунок 1. Обследование и первичное лечение при опухоли яичка



* 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) ХГ. Орхофуникулэктомия выполняется позже.

Рисунок 2. Семинома

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИАГНОЗ**
Семинома

(АФП должен быть в норме, может быть незначительно повышен ХГ)

ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Предпочтительнее:
КТ органов брюшной полости и малого таза;
- Альтернатива:
УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- R-ОГК;
- КТ ОГК – при обнаружении патологии при R-ОГК;
- Повторное исследование ХГ и ЛДГ (если были исходно повышены)*;
- МРТ головного мозга – по клиническим показаниям;
- Сцинтиграфия костей скелета – по клиническим показаниям;
- Обсудить вопрос о криопрезервации спермы.

**КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ
ПОТНМ**

IA, IB

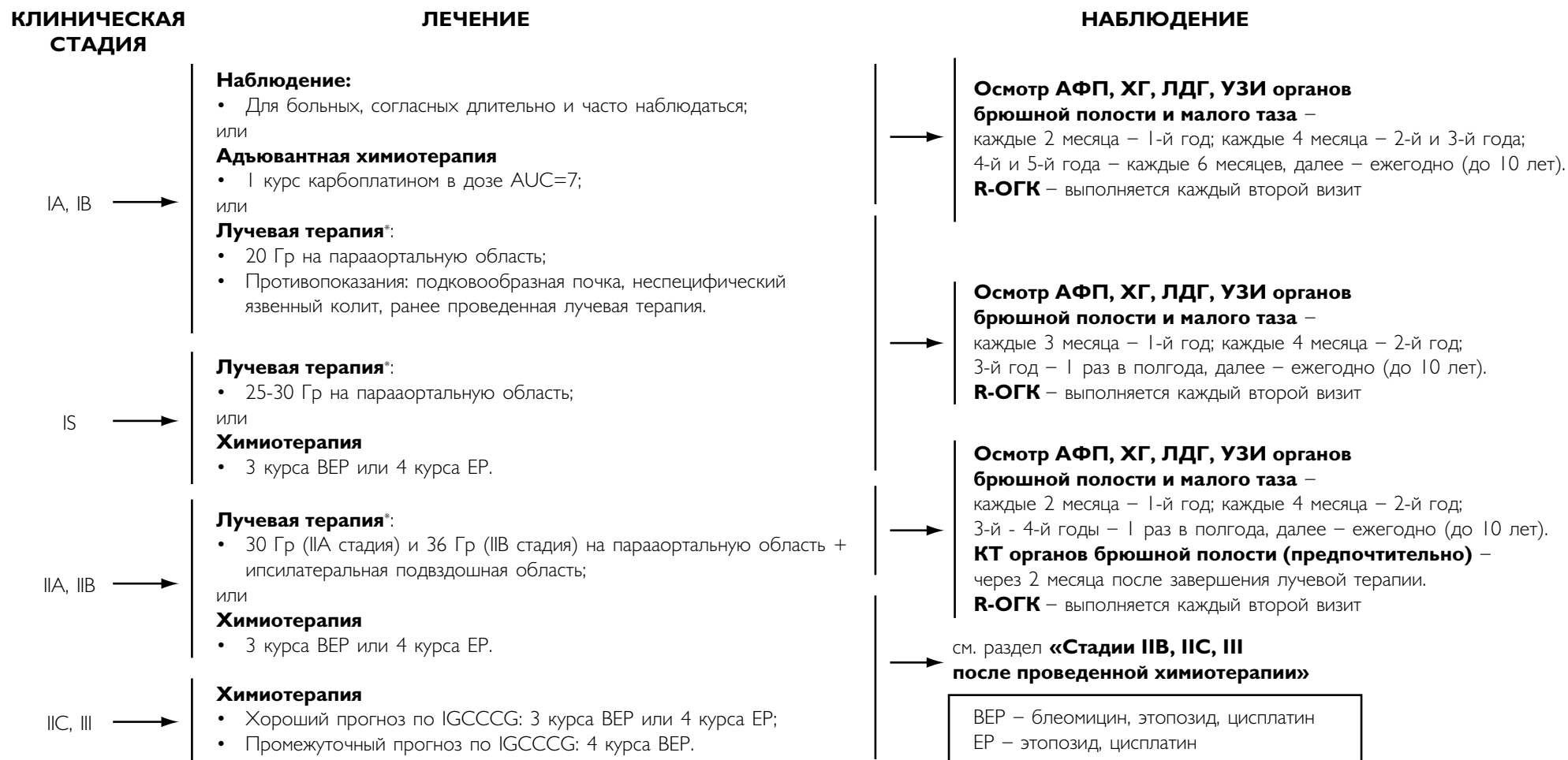
IS

IIA, IIB

IIC, III

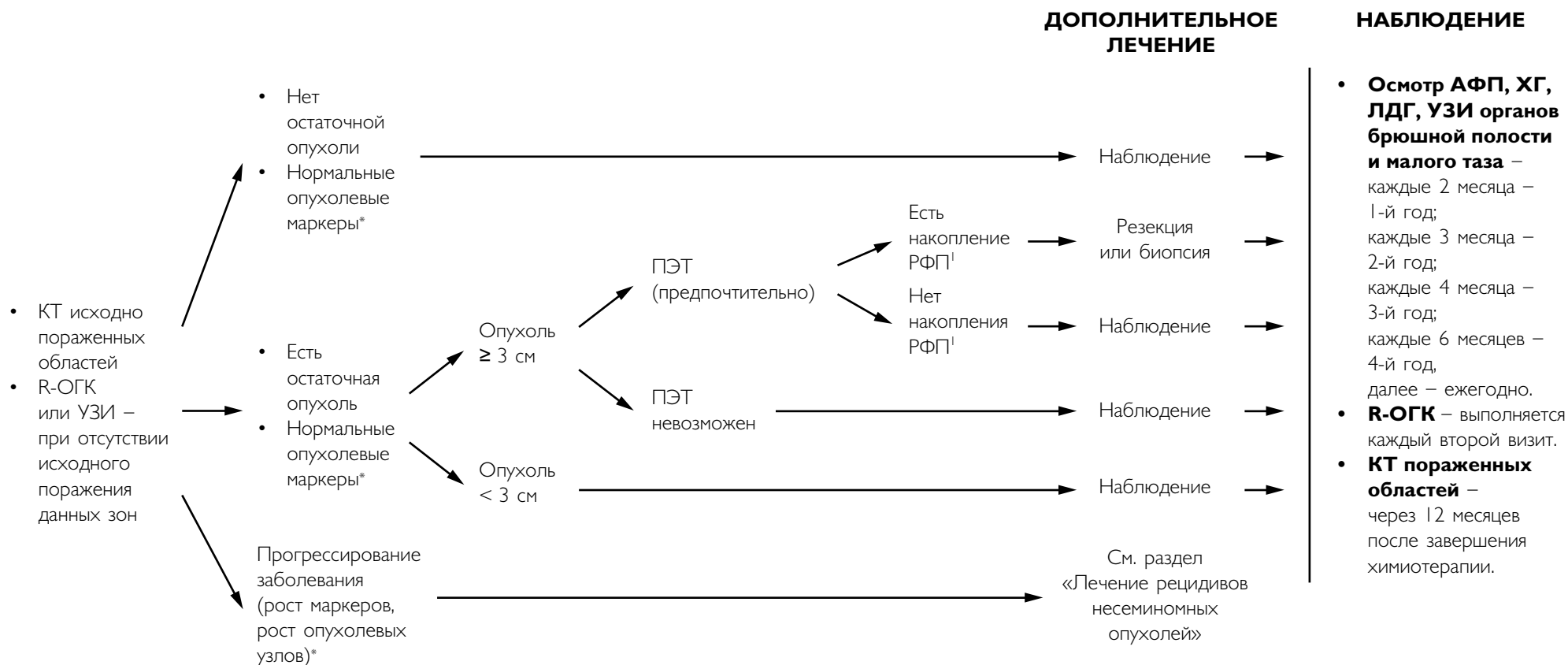
* В случае клинической I стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7-14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.

Рисунок 3. Семинома



* Лучевая терапия должна проводиться на электронных ускорителях.

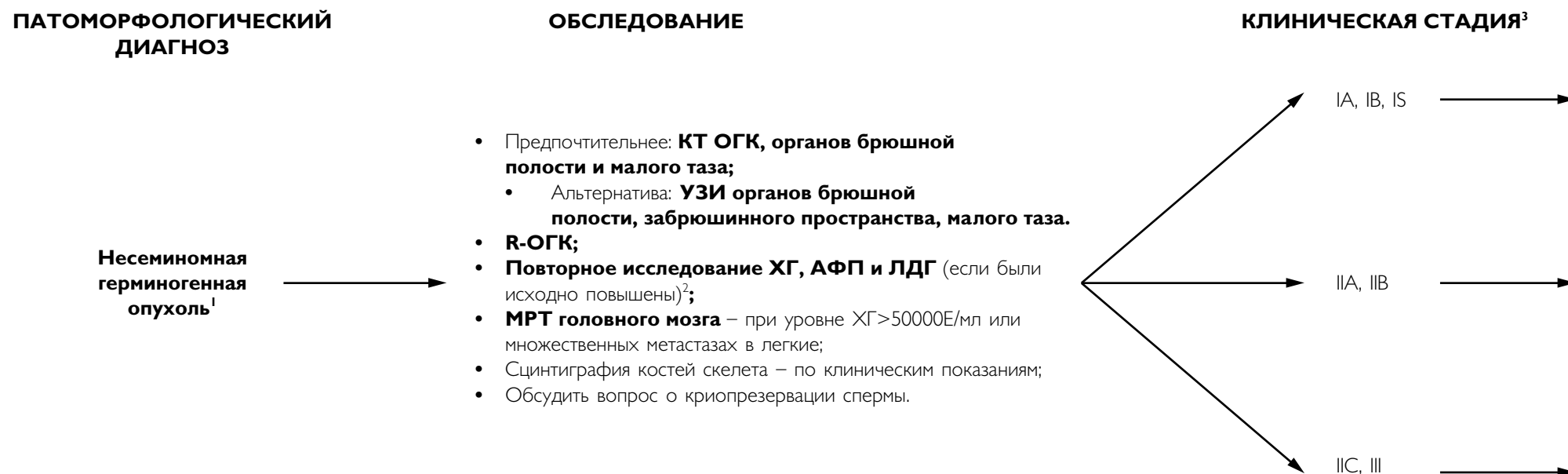
Рисунок 4. Семинома.
Стадии IIB, IIC, III после проведенной химиотерапии



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

^I РФП – радиофармпрепарат (18-фтордезоксиглюкоза).

**Рисунок 5. Несеминозные герминогенные опухоли.
Первичное лечение**



¹ Включая семиномы с повышенным АФП.

² В случае клинической 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) ХГ.

Рисунок 6. Несеминозные герминогенные опухоли.
Лечение I стадии несеминозных герминогенных опухолей



**Рисунок 7. Несеминозные герминогенные опухоли.
Лечение II А, В стадий несеминозных герминогенных опухолей**

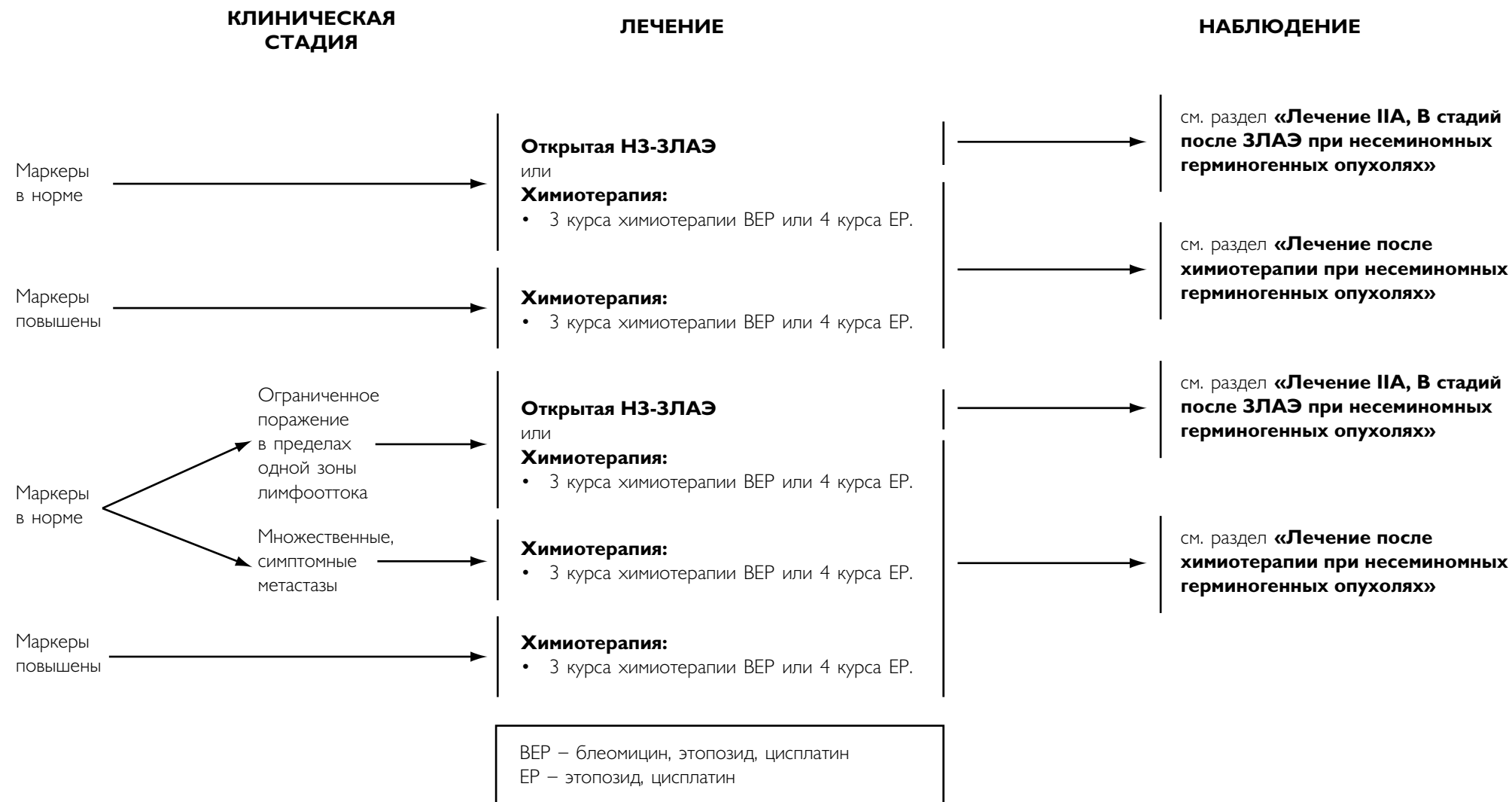
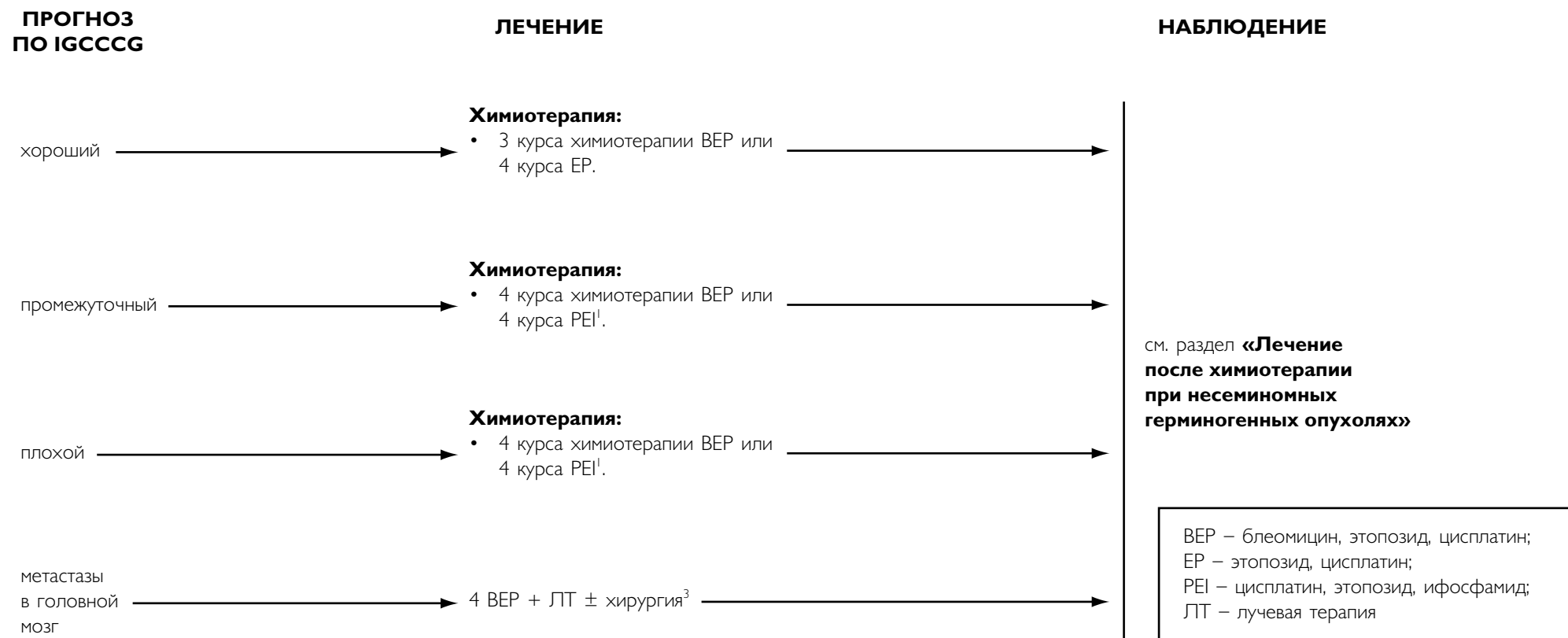


Рисунок 8. Несеминозные герминогенные опухоли.
Лечение распространенных несеминозных герминогенных опухолей (стадия II-III)



¹ Режим РЕI более токсичен, чем ВЕР. Однако возможно лечение режимом РЕI 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 цикла химиотерапии.

³ Одновременное химиолучевое лечение показано при симптомных метастазах. При бессимптомном поражении головного мозга – проведение лучевой терапии после завершения химиотерапии (снижается риск лучевых некрозов). В случае крупных метастазов с выраженной симптоматикой возможно хирургическое лечение с последующей химио(лучевой) терапией.

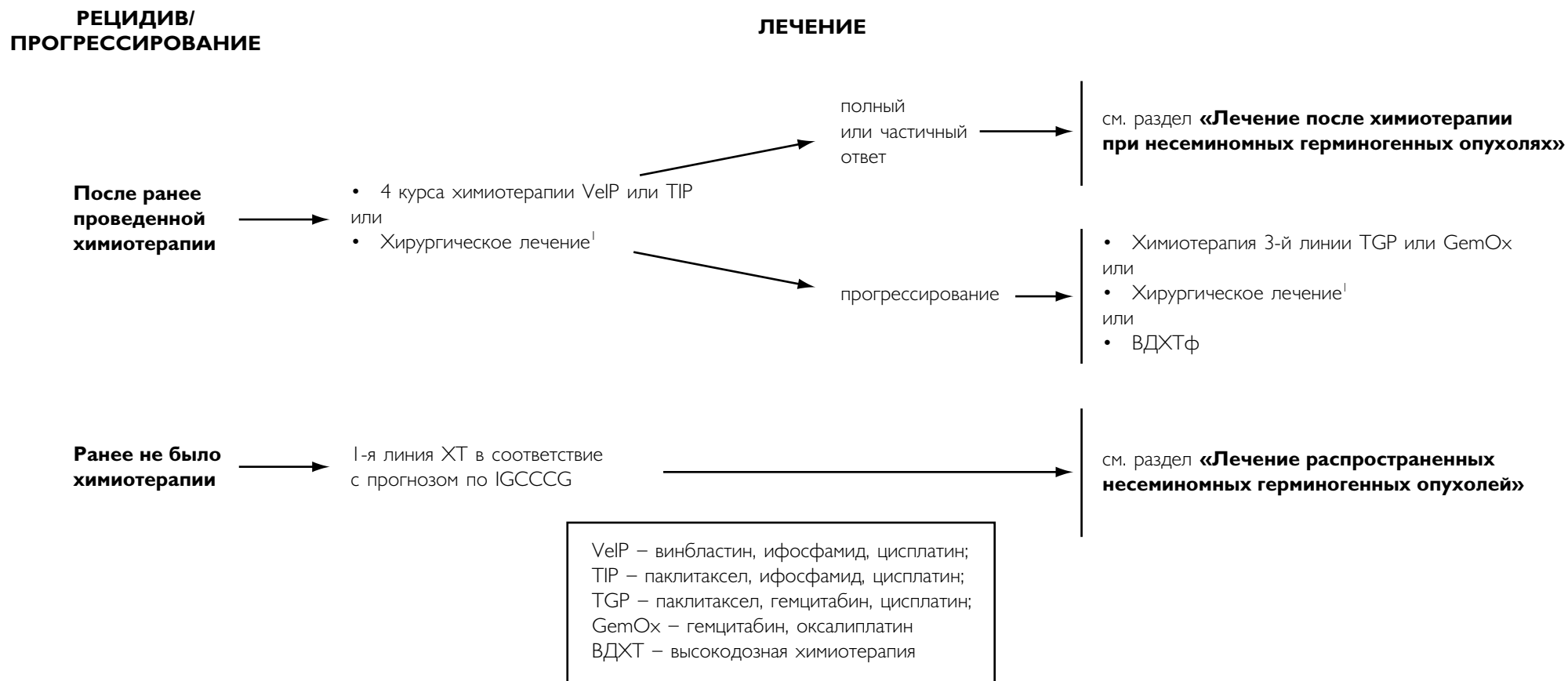
**Рисунок 9. Несеминозные герминогенные опухоли.
Лечение после химиотерапии несеминозных герминогенных опухолей**

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	ЛЕЧЕНИЕ	НАБЛЮДЕНИЕ
IA, IB →	<p>Наблюдение: Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться; или</p> <p>Адювантная химиотерапия: 1 курс карбоплатином в дозе AUC=7; или</p> <p>Лучевая терапия*: 20 Гр на парааортальную область;</p> <ul style="list-style-type: none"> Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, ранее проведенная лучевая терапия. 	<p>Осмотр АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – 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). R-ОГК – выполняется каждый второй визит</p>
IS →	<p>Лучевая терапия*: 25-30 Гр на парааортальную область; или</p> <p>Химиотерапия: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР.</p>	<p>Осмотр АФП, ХГ, 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). R-ОГК – выполняется каждый второй визит</p>
IIA, IIB →	<p>Лучевая терапия*: 30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия) на парааортальную область + ипсилатеральная подвздошная область; или</p> <p>Химиотерапия: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР.</p>	<p>Осмотр АФП, ХГ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й год; 3-й - 4-й годы – 1 раз в полгода, далее – ежегодно (до 10 лет). КТ органов брюшной полости (предпочтительно) – через 2 месяца после завершения лучевой терапии. R-ОГК – выполняется каждый второй визит</p>
IIC, III →	<p>Химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> Хороший прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР; Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР. 	<p>см. раздел «Стадии IIB, IIC, III после проведенной химиотерапии»</p>

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин
ЕР – этопозид, цисплатин

- 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 цикла химиотерапии.
- 3 2 цикла VеlP или T1P в случае радикального удаления всей остаточной опухоли; 4 цикла – в случае нерадикально 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.

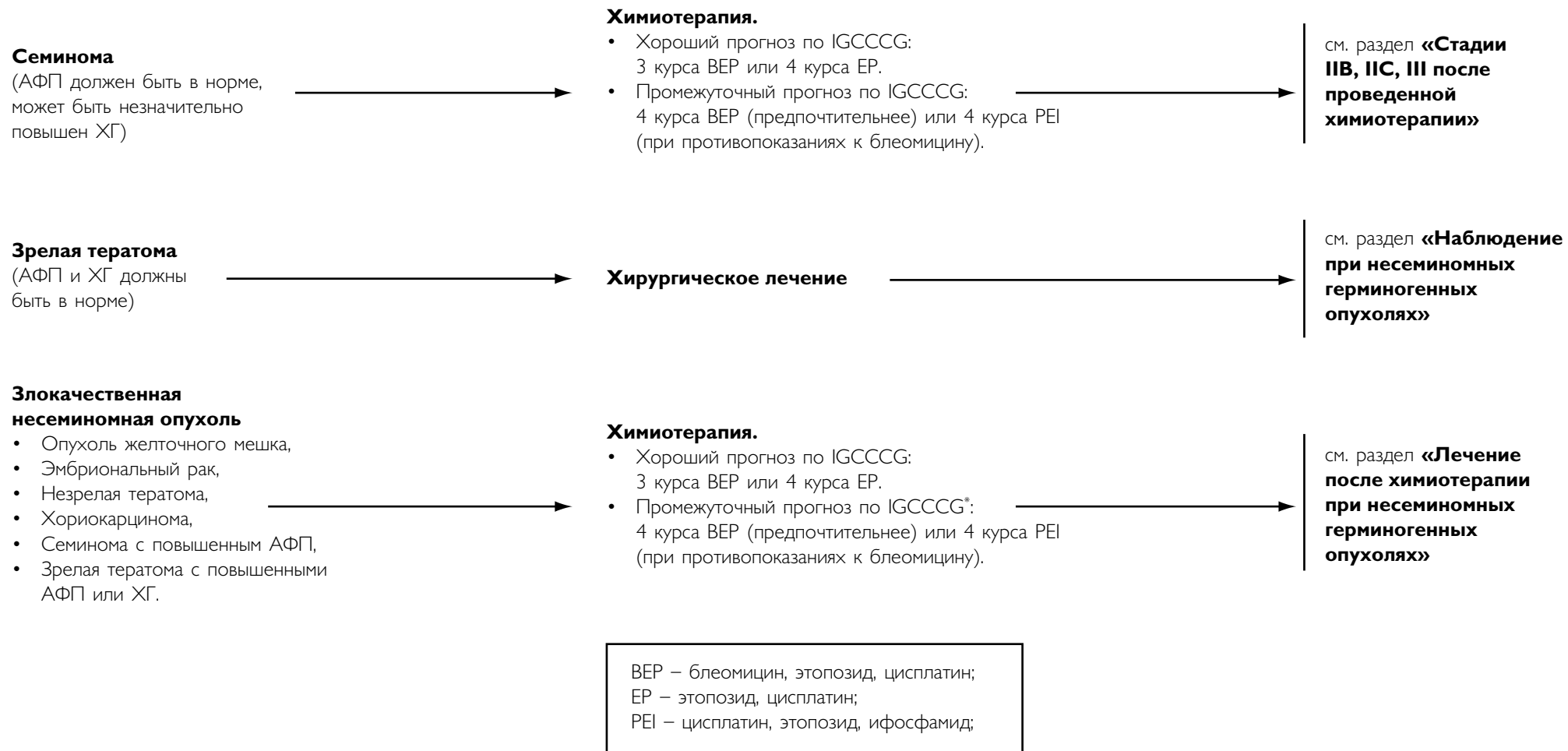
**Рисунок 10. Несеминозные герминогенные опухоли.
Лечение рецидивов несеминозных герминогенных опухолей**



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» факторов.

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

**Рисунок 11. Внегонадные герминогенные опухоли.
Лечение**



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

Таблица 5. Несеминозные герминогенные опухоли.
Наблюдение при несеминозных герминогенных опухолях

Наблюдение у больных I стадией, не получавших адьювантного лечения	
Года	Интервал между визитами, мес. *
1	1
2	2
3	3
4	4
5	6
6+	12

Наблюдение у больных I-III стадиями, после химиотерапии и(или) НЗ-ЗЛАЭ	
Года	Интервал между визитами, мес. *
1	2-3
2	2-3
3	4
4	4
5	6
6+	12

* Каждый визит выполняется объективный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей. Р-графия органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

При внегонадных несеминозных опухолях средостения частота визитов как при опухолях яичка. Дополнительно выполняется КТ органов грудной клетки через 2 мес., 6 мес., 1 и 2 года после завершения химиотерапии.