

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МУЖЧИН

**Коллектив авторов:** Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю.

**DOI:** 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-471-492

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли, семинома, несеминома, внегонадные опухоли, орхифуникулэктомия, рак яичка, АФП,  $\beta$ -ХГЧ, ЛДГ

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

### 1.1. Клиническая классификация

В связи с различными лечебными подходами герминогенные опухоли клинически подразделяются на семиномы и несеминозные опухоли. К последним относят опухоли, содержащие любой несеминозный вариант, а также «чистые» семиномы с повышенным уровнем АФП. Пациенты с семиномой II-III стадии и высоким уровнем  $\beta$ -ХГЧ ( $>200$  мМЕ/мл) имеют более неблагоприятный прогноз, на основании чего рекомендуется их лечить по принципам терапии несеминозных опухолей.

### 1.2. Стадирование опухолей яичка

Осуществляется в соответствии с классификацией UICC (TNM). Для больных с метастатическим процессом, а также для внегонадных опухолей обязательно определение прогностической группы по классификации IGCCCG (табл. 1).

---

**Цитирование:** Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Проценко С.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению герминогенных опухолей у мужчин // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 471-492

**Таблица 1.** Прогностические группы при герминогенных опухолях (классификация IGCCCG)

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 нг/мл<sup>1</sup>, β-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 уровень АФП, любые значения β-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 нг/мл<sup>1</sup> и/или</li> <li>β-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 нг/мл<sup>1</sup> и/или</li> <li>β-ХГЧ &gt; 50 000 мМЕ/мл и/или</li> <li>ЛДГ &gt;10 × ВГН</li> </ul>	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

<sup>1</sup> Для пересчёта уровня АФП из МЕ/мл в нг/мл необходимо значение в МЕ/мл умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1000 × 1,21 = 1210 нг/мл).

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании **гистологического исследования яичка после ОФЭ**.

**Выполнение биопсии** рекомендуется больным с первичными опухолями забрюшинного пространства или средостения. При метастазах низкодифференцированного рака без выявленной первичной локализации в забрюшинных и медиастинальных лимфоузлах, лёгких или печени рекомендуется **исследование АФП и β-ХГЧ**.

Пациентам в тяжёлом общем состоянии, обусловленном обширным метастатическим поражением лёгких или других органов, по жизненным показаниям **рекомендуется немедленное начало ХТ**. Диагноз в этих случаях может быть установлен на основании сочетания типичной клинической картины и значимо повышенных опухолевых маркёров — АФП и β-ХГЧ (без выполнения биопсии).

В план обследования входят:

- общий анализ крови, биохимический анализ крови** (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), **коагулограмма**;

- определение **уровней АФП,  $\beta$ -ХГЧ и ЛДГ** в сыворотке крови;
- **УЗИ мошонки**;
- **КТ органов грудной клетки, брюшной полости и подвздошных областей с в/в контрастированием**;
- **УЗИ вен нижних конечностей** рекомендуется первичным пациентам с метастазами в забрюшинных лимфоузлах размерами  $>3$  см и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG;
- **мониторинг ранее повышенных маркёров каждые 7–10 дней до их нормализации, стабилизации или роста** рекомендован у пациентов с I стадией после ОФЭ по поводу опухоли яичка. Нормализация уровня АФП и  $\beta$ -ХГЧ позволяет подтвердить I стадию заболевания, тогда как отсутствие снижения или рост их уровня свидетельствует о наличии метастазов;
- МРТ (при отсутствии возможности — КТ) головного мозга с в/в контрастированием у больных с высоким уровнем  $\beta$ -ХГЧ (свыше 50.000 мМЕ/мл) и/или с множественными метастазами в лёгких;
- радиоизотопная скintiграфия костей скелета выполняется лишь при наличии соответствующих клинических симптомов;
- ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется;
- биопсия здорового контралатерального яичка рекомендуется при его атрофии (объём  $<12$  мл) у пациентов молодого возраста (до 30 лет). В этом случае риск внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее обозначалась как CIS) достигает 33%.

При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедура должна быть выполнена до начала ХТ.

Патоморфологическое описание опухоли должно включать в себя локализацию и размер, распространение 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 кровеносных или лимфатических сосудов. При наличии в опухоли нескольких компонентов необходимо представить информацию об их количественном соотношении. Рекомендуемый алгоритм обследования представлен на рис. 1, 2.

Для полноценного гистологического исследования опухоли необходимо приготовление не менее трёх блоков:

- 1) из прилежащей к опухоли здоровой части яичка;
- 2) из канатика по краю резекции;
- 3) из ткани на расстоянии 1 см от яичка.

### 3. ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую курабельность опухолей и редкость патологии, лечением должен заниматься онколог, имеющий соответствующий опыт ведения больных герминогенными опухолями. При планировании ХТ необходимо обсудить с пациентом риск нарушения фертильности и необходимость криоконсервации спермы. Процедура должна быть выполнена до начала ХТ.

#### 3.1. Семинома

При «чистой» семиноме уровень АФП должен быть в пределах нормы. В случае повышенного уровня АФП, несмотря на формальное гистологическое заключение «семинома», лечение должно осуществляться, как при несеминомных опухолях. Высокий (свыше 200 мМЕ/мл) уровень  $\beta$ -ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, и данные опухоли также лучше лечить по принципам несеминомных.

##### 3.1.1. Семинома I стадии (поражение только яичка)

Факторами повышенного риска развития рецидива являются:

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

При отсутствии вышеуказанных факторов риск развития рецидива составляет около 4% без адъювантной терапии, а при наличии 1–2 факторов — около 15–20%. Практически все пациенты с рецидивами вылечиваются с помощью ХТ. По этой причине стандартным подходом является динамическое наблюдение, которое должно проводиться по определённому протоколу на протяжении не менее 5 лет. При отсутствии гарантированного наблюдения (невозможность/нежелание) показано проведение одного из следующих вариантов адъювантной терапии, обладающих равной эффективностью:

- ЛТ парааортальных лимфоузлов;
- адъювантная ХТ карбоплатином.

В качестве адъювантной ХТ используется один цикл карбоплатина АUC7 (доза в мг =  $7 \times$  (клиренс креатинина + 25)). Клиренс креатинина определяется по формуле Cockcroft-Gault.

Адъювантная ЛТ проводится на парааортальные лимфоузлы (Th10 — L5) в СОД 20 Гр, 10 фракций за 2 нед. Если пациенту ранее выполнялось хирургическое вмешательство на паховой области или мошонке, то поле облучения расширяется до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей с СОД 20 Гр, 10 фракций за 2 нед. (так называемая Dogleg ЛТ). ЛТ ассоциируется с по-

вышением риска вторичных злокачественных опухолей и в настоящее время становится все менее популярной.

Для лечения внутривенной герминогенной неоплазии неклассифицированного типа используют ЛТ поражённого яичка (СОД 20 Гр, 10 фракций в течение 2 нед.), ОФЭ или наблюдение. Выбор метода обсуждается с пациентом и основывается, главным образом, на гормональной функции яичек и желании сохранения фертильности. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3.

### **3.1.2. Семинома II–III стадий (диссеминированная)**

#### **3.1.2.1. IIA, B стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах ≤5 см)**

- ХТ по аналогии со IIC стадией (см. ниже) или
- ЛТ парааортальных и ипсилатеральных подвздошных областей (Dogleg) по 2 Гр в день, 5 дней в неделю до СОД 30 Гр (при IIA стадии) и 36 Гр (при IIB стадии). Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

#### **3.1.2.2. IIC–III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах >5 см или M1)**

У больных с благоприятным прогнозом по IGCCCG проводится ХТ: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР. Роль блеомицина в лечении ранних стадий семиномы точно не определена, поэтому у больных старше 40 лет или при нарушении функции лёгких в анамнезе можно отказаться от применения блеомицина. По данным некоторых исследований высокий уровень ЛДГ (>2 × ВГН) является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с благоприятным прогнозом и высоким уровнем ЛДГ рекомендовано проведение 4 курсов ХТ (3 курса ВЕР и 1 курс ЕР) При промежуточном прогнозе по IGCCCG назначаются 4 цикла ВЕР или 4 цикла РЕI (при противопоказаниях к назначению блеомицина). Размер забрюшинных узлов свыше 5 см является негативным прогностическим фактором развития венозных тромбозов. При отсутствии противопоказаний таким пациентам рекомендуется проведение тромбопрофилактики во время всех курсов химиотерапии.

Лечение внегонадных семином забрюшинного пространства и средостения обычно начинается с ХТ, выбор режима основывается на принадлежности к прогностической группе по классификации IGCCCG, как при IIC–III стадиях опухолей яичка. При выполнении на первом этапе хирургического вмешательства в объёме R0 рекомендовано проведение 2 курсов адьювантной ХТ по схеме ВЕР. Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы представлен на рис. 3 и 4.

Больным с рецидивом заболевания после ЛТ показана ХТ по аналогии с лечением IIC–III стадий.

### 3.1.2.3. Оценка эффекта при метастатическом процессе

Показана КТ органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза, определение опухолевых маркеров через 3–4 нед. после окончания всех курсов ХТ.

### 3.1.2.4. Лечение и наблюдение больных распространённой семиномой после химиотерапии

Больные с резидуальной опухолью максимальным размером менее 3 см остаются под наблюдением. Резидуальная опухоль по завершении ХТ в подавляющем большинстве случаев представлена некрозом. Кроме того, вследствие особенностей роста семиномы попытка удаления остаточных забрюшинных лимфоузлов лишь в половине случаев бывает радикальной. Проведение ЛТ резидуальной опухоли не улучшает результатов лечения и не рекомендуется. При остаточной опухоли >3 см рекомендуется ПЭТ-КТ (не ранее, чем через 8 нед. после завершения ХТ). При отсутствии накопления РФП рекомендуется наблюдение, при повышенном накоплении РФП — хирургическое лечение. При высоком риске хирургического вмешательства (например, из-за вовлечения магистральных сосудов) рекомендовано повторное выполнение ПЭТ-КТ через 3–4 мес. При снижении/нормализации уровня накопления РФП рекомендуется наблюдение, при сохраняющемся высоком уровне накопления — хирургическое вмешательство или биопсия.

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

## 3.2. Несеминозные герминогенные опухоли

### 3.2.1. I стадия (опухоль ограничена яичком)

При ОФЭ без адъювантной терапии прогрессирование заболевания наблюдается у 30% больных. Для I стадии несеминозных опухолей известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. Важнейшим из них является инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов. При опухолевой инвазии сосудов риск рецидива составляет около 50%, тогда как без инвазии — около 20%. Таким образом, после ОФЭ тактика лечения при I стадии определяется наличием опухолевой инвазии сосудов.

- Низкий риск рецидива (отсутствие инвазии): рекомендуется наблюдение. ОФЭ позволяет излечить 76–88% больных с I клинической стадией, а у 12–24% с рецидивом заболевания ранняя диагностика прогрессирования и своевременное начало ХТ в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Только при невозможности или отказе больного от наблюдения в группе низкого риска (отсутствие инвазии сосудов яичка) рекомендуется провести 1 цикл адъювантной ХТ комбинацией ВЕР.
- Высокий риск рецидива (наличие опухолевой инвазии сосудов яичка): рекомендовано проведение 1 цикла ХТ комбинацией ВЕР. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости, равной 97%

и 99% соответственно. Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50% больных проведение адъювантной ХТ является излишним и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать отсроченной токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет.

При отказе больных от наблюдения или адъювантной ХТ им может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей ЗЛАЭ. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, которое у 6–8% больных осложнится ретроградной эякуляцией вследствие повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдалённых метастазов (в основном, в лёгких) у 10% больных.

При планировании ХТ следует рассмотреть вопрос о криоконсервации спермы.

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

### **3.2.2. IIA стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах <2 см)**

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

Альтернативой нервосберегающей ЗЛАЭ является выполнение КТ в динамике и проведение при прогрессировании ХТ в соответствии с принадлежностью к той или иной прогностической группе (по IGCCCG).

- При повышенных опухолевых маркерах показана ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

### **3.2.3. IIB стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах 2–5 см)**

- При нормальном уровне маркеров и бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см, локализующихся в одной изолированной зоне, возможно два подхода: 1) выполнение ЗЛАЭ; 2) проведение ХТ как при IIC/III стадии в соответствии с прогнозом по IGCCCG. Во всех остальных случаях рекомендуется проведение ХТ в соответствии с прогнозом по IGCCCG.

### 3.2.4. IIС, III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах >5 см или М1)

Рекомендована ХТ в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.

- Благоприятный прогноз (по IGCCCG): 3 цикла ХТ ВЕР или 4 цикла ЕР.
- Промежуточный прогноз (по IGCCCG): 4 цикла ХТ ВЕР позволяют добиться 5-летней выживаемости у 80% больных. Добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР + филграстим) улучшило отдалённые результаты по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом (исследование EORTC).
- Неблагоприятный прогноз (по IGCCCG): стандартная ХТ включает 4 цикла ВЕР и позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость, равную 50% (анализ IGCCCG). Отсутствуют убедительные свидетельства того, что другие режимы ХТ или высокодозная ХТ (с последующей трансплантацией костного мозга) улучшают результаты лечения этой группы больных по сравнению со стандартным ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина, а также в случае планируемого в будущем хирургического вмешательства на грудной клетке (метастазы в лёгких, первичная опухоль средостения) вместо режима ВЕР рекомендовано проведение 4 курсов ХТ РЕI. При равной эффективности последняя комбинация является более миелотоксичной. Размер забрюшинных узлов свыше 5 см является негативным прогностическим фактором развития венозных тромбозов. При отсутствии противопоказаний таким пациентам рекомендуется проведение тромبوпрофилактики во время всех курсов химиотерапии.

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

## 3.3. Лечение особых категорий больных

### 3.3.1. Метастатическое поражение головного мозга

Риск поражения головного мозга повышен у пациентов с множественными (>10) метастазами в лёгких и (или) высоким (>50 000 мМЕ/мл) уровнем  $\beta$ -ХГЧ. На первом этапе показаны 4 курса ХТ ВЕР или РЕI. При достижении полного эффекта в головном мозге дальнейшее лечение не показано. В связи с редкостью патологии и отсутствием соответствующих исследований значение локальных методов (ЛТ, хирургические вмешательства) в отношении резидуальных метастазов в головном мозге до конца не определено. В недавнем большом ретроспективном анализе было показано, что локальные виды лечения (оперативное, лучевое) улучшали выживаемость лишь при добавлении к ХТ II–III, но не I линий.



### **3.3.2. Тяжёлое общее состояние (по шкале ECOG 3–4 балла) первичных пациентов вследствие массивной распространённости опухолевого процесса**

Проведение первого курса ХТ у таких больных сопряжено с высокой частотой осложнений (распад опухоли, кровотечение, инфекция). Это особенно характерно для метастатической хориокарциномы, когда уровень  $\beta$ -ХГЧ превышает 50 000 мМЕ/мл. По этой причине с целью стабилизации состояния пациента в качестве первого курса может быть проведён редуцированный на 40–60% курс EP с дробным введением препаратов с последующим профилактическим назначением Г-КСФ (филграстим). После улучшения состояния, которое обычно отмечается в течение первой недели, проводится весь запланированный объём ХТ в соответствии с прогнозом IGCCCG.

### **3.4. Особенности химиотерапии I линии; модификация доз**

Все циклы ХТ проводятся каждые 3 нед., считая от первого дня предыдущего курса. Задержка начала очередного курса возможна при наличии в 1-й день планируемого курса:

- инфекционных осложнений или
- нейтропении IV ст. (АЧН  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) или
- тромбоцитопении III ст. (число тромбоцитов  $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

Профилактическое назначение Г-КСФ всем больным, получающим ХТ ВЕР или EP, не рекомендуется. При развитии фебрильной нейтропении, нейтропении IV ст. длительностью  $>7$  дней или осложнённой инфекцией показано профилактическое назначение Г-КСФ (филграстим) при проведении всех последующих циклов ХТ.

#### **3.4.1. Схема редукции доз препаратов при индукционной ХТ по программе ВЕР/EP**

- Перед началом очередного курса АЧН  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$  или число тромбоцитов  $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ : начало курса откладывается до восстановления АЧН  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов  $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ .
- Перед началом очередного курса АЧН составляет  $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$ , а число тромбоцитов —  $50,0\text{--}100,0 \times 10^9/\text{л}$ : используется редукция доз препаратов (табл. 2).

**Таблица 2.** Схема редукции доз препаратов в режиме ВЕР/ЕР при гематологической токсичности

Число тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$\geq 100,0$		75–99		50–74		$< 50$	
АЧН ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин	Этопозид	Цисплатин
$\geq 1,0$	100%	100%	75%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	
0,5–0,99	100%	100%	50%	100%	Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$		Отсрочка до восстановления числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	
$< 0,5$	Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$		Отсрочка до восстановления АЧН $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	

Решение о редукции доз принимается только на основании анализов, полученных за день до начала очередного курса (результаты анализов и модификации доз на предыдущих курсах не используются).

При развитии фебрильной нейтропении или необходимости в отсрочке начала данного курса ХТ показано профилактическое назначение Г-КСФ (филграстима 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни).

В том случае, если, несмотря на профилактическое применение Г-КСФ, развились следующие состояния:

- нейтропения, осложнённая инфекцией 3/4 ст. или
- нейтропения IV ст. длительностью свыше 7 дней или
- тромбоцитопения IV ст. длительностью свыше 3 дней или потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата

Редукция дозы этопозида на 20–40% должна быть использована при проведении всех последующих курсов.

### 3.4.2. Модификация доз при почечной недостаточности

При почечной недостаточности, обусловленной компрессией мочеточников, на первом этапе показано наложение нефростомы или стентирование мочеточника. При клиренсе креатинина  $> 40$  мл/мин. доза цисплатина не снижается. При снижении клиренса креатинина  $< 40$  мл/мин. цисплатин отменяется. В таком случае возможна замена его на карбоплатин в дозе АУС 5–6. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% первоначальной. Введение блеомицина прекращается при клиренсе креатинина  $< 40$  мл/мин. Для этопозида, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается. Рекомендуемые режимы ХТ герминогенных опухолей представлены в табл. 3.

### 3.5. Оценка эффекта. Лечение несеминомных опухолей после завершения химиотерапии

- Перед каждым циклом ХТ рекомендуется определять опухолевые маркёры, по окончании ХТ — повторить КТ зон исходного поражения.
- При остаточных (после окончания ХТ) образованиях >1 см следует стремиться их удалить. Это касается и первичных внегонадных несеминомных опухолей. Оптимальное время хирургического вмешательства — 4–6 нед. после завершения ХТ.
- При поражении нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения. Морфологическая картина в различных анатомических областях может различаться, поэтому необходимо стремиться к выполнению полной циторедукции во всех анатомических областях. При наличии некроза в забрюшинных лимфоузлах возможно отказаться от удаления метастазов в лёгких при их множественном характере.
- Больные с полной регрессией, а также наличием в резецированной резидуальной опухоли некроза или тератомы, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли возможно проведение 2 циклов ХТ VeIP или TIP.

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

**Таблица 3.** Рекомендуемые режимы химиотерапии герминогенных опухолей

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
<b>Режимы I линии</b>		
EP	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин <sup>1</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; группа благоприятного прогноза (при противопоказаниях к блеомицину)
VEP	Блеомицин 30 мг в/в 2–20 мин. в 1-й, 3-й и 5-й (или 1-й, 8-й и 15-й) дни + этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в 40 мин. в 1–5-й дни + цисплатин <sup>2</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1–5-й дни, каждые 3 нед.	3 цикла — при благоприятном прогнозе, 4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе
PEI	Цисплатин <sup>1</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 40 мин. в 1–5-й дни + ифосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1–2 часа (+ месна <sup>2</sup> 800 мг в/в струйно) в 1–5-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла — при промежуточном/неблагоприятном прогнозе (в качестве альтернативы VEP при противопоказаниях к использованию блеомицина, либо в случаях, когда после ХТ планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке)

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
<b>Режимы II линии</b>		
VeIP	Винбластин 0,11 мг/кг в/в струйно в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в 1–2 часа (+ месна <sup>1</sup> 80% дозы ифосфамида в/в струйно) в 1–5-й дни + цисплатин <sup>1</sup> 20 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1–5-й дни + филграстим 5 мг/кг п/к в 6–15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии
TIP	Паклитаксел 120 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м <sup>2</sup> в/в 1–2 часа (+ месна <sup>2</sup> 100% дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин <sup>1</sup> 25 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час во 2–5-й дни + филграстим 5 мг/кг п/к в 6–15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии
<b>Режимы III линии</b>		
TGO	Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1-й и 8-й дни + гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup> в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 нед.	6 циклов
GemOx	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 нед.	6 циклов
	Этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1–10 дни, перерыв 2 нед.	До прогрессирования

<sup>1</sup> Введение цисплатина осуществляется на фоне в/в гидратации физ. р-ром (0,9% р-р NaCl), суммарный суточный объём составляет 2,5 л, что необходимо для поддержания диуреза >100 мл/час в процессе введения цисплатина и в последующие 3 часа.

<sup>2</sup> Месна вводится в разовой дозе 25–40% суммарной дозы ифосфамида непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после завершения инфузии ифосфамида.

### 3.6. Лечение рецидивов герминогенных опухолей

Перед началом ХТ рецидива важно исключить синдром «растущей зрелой тератомы» — появление или увеличение размеров метастазов на фоне снижения/нормальные опухолевых маркёров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в виде резекции метастазов или, при невозможности, их биопсия.

Стандартной ХТ 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 I линии терапии этопозид) и VeIP. Обычно проводятся 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве II линии терапии. Высокодозная ХТ (с поддержкой костномозгового кроветворения) по данным единственного рандомизированного исследования не улучшает отдалённых результатов лечения, однако, по данным ряда исследований II фазы, обладает большей эффективностью по сравнению с обычной ХТ и может применяться в центрах, имеющих опыт её проведения.

Прогноз при рецидивах семиномы существенно лучше, II линия цисплатин-содержащей ХТ излечивает около 50% больных. Применяются те же режимы, что и для несеминомных опухолей. После завершения ХТ рецидива и при наличии остаточной опухоли рекомендовано её удаление. При обнаружении

в удалённых массах жизнеспособной семиномы рекомендуется послеоперационная ЛТ.

Таким образом, ХТ II линии на основе ифосфамида (VeIP, PEI или TIP) является обязательной для больных с рецидивами, имеющих благоприятный прогноз (достигнутый ранее эффект с нормализацией маркёров, бесплатиновый интервал более 1 мес., исходно благоприятный прогноз по IGCCCG). 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 рекомендуется проведение высокодозной ХТ, ХТ с включением новых, в т.ч. экспериментальных препаратов, а при невозможности или противопоказаниях — ХТ второй-третьей линий (табл. 3). Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов герминогенных опухолей представлен на рис. 11.

### 3.6.1. Хирургическое лечение рецидивов

Принципы хирургических вмешательств при рецидивах остаются такими же, как и после индукционной ХТ: в случае нормализации опухолевых маркёров или персистенции их на низком уровне показано удаление всей резидуальной опухоли. В случае роста маркёров, несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей ХТ, локализации опухоли в одной анатомической области целесообразно её удаление в объёме R0. Этот подход даёт шанс спасти около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом  $\beta$ -ХГЧ оперативное лечение не показано.

### 3.6.2. Лечение поздних рецидивов

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

## 4. НАБЛЮДЕНИЕ

### 4.1. Наблюдение за больными семиномой I стадии

Больные, не получавшие адъювантную терапию: осмотр, АФП,  $\beta$ -ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, подвздошных областей — каждые 2 мес. в течение 1-го года; каждые 4 мес. — в течение 2-го и 3-го года; каждые 6 мес. — в течение 4-го и 5-го года, далее — ежегодно (до

10 лет). R-графия органов грудной клетки выполняется 2 раза в год в первые 2 года, далее — ежегодно.

Больные, получавшие адъювантную терапию: осмотр, АФП,  $\beta$ -ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 мес. — в течение 1-го года; каждые 4 мес. — в течение 2-го года; 1 раз в 6 мес. — в течение 3-го года, далее — ежегодно (до 10 лет). R-графия органов грудной клетки выполняется 2 раза в год — в течение 1-го года, далее — ежегодно.

## **4.2. Наблюдение за больными семиномой после лечения по поводу метастатического процесса**

Физикальный осмотр, АФП,  $\beta$ -ХГЧ, ЛДГ; УЗИ органов брюшной полости и малого таза — каждые 3 мес. в течение 1-го года; каждые 4 мес. — в течение 2-го года; каждые 6 мес. — в течение 3–4-го годов, далее — ежегодно; R-графия органов грудной клетки — каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — ежегодно; КТ поражённых областей — через 12 мес. после завершения ХТ.

## **4.3. Наблюдение за больными несеминомыми опухолями с I стадией**

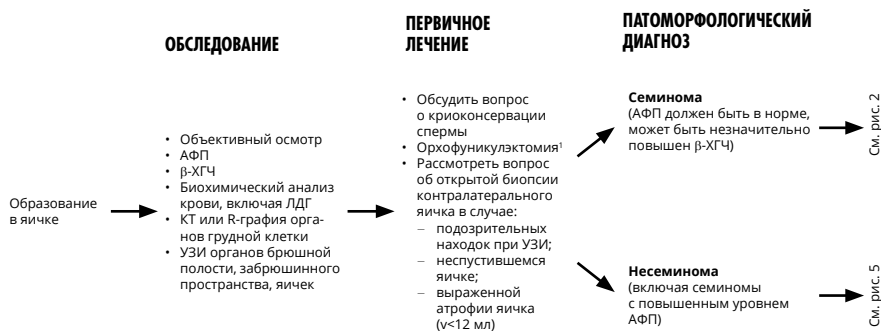
Больные, не получавшие адъювантную терапию: физикальный осмотр, опухолевые маркёры — ежемесячно в 1-й год, каждые 2 мес. — во 2-й год, каждые 3 мес. — в 3-й год, каждые 4 мес. — в 4-й год, каждые 6 мес. — в 5-й год, далее — ежегодно; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей — каждые 2 мес. в 1-й год, каждые 3 мес. — во 2-й год, каждые 4 мес. — в 3-й и 4-й годы, далее — ежегодно; R-графия органов грудной клетки — каждые 2 мес. в 1-й год, каждые 3 мес. — во 2-й год, каждые 4 мес. — в 3-й и 4-й годы, далее — ежегодно; КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости с в/в контрастированием — через 3 и 12 мес. после завершения лечения.

Больные, получавшие адъювантную терапию: физикальный осмотр, опухолевые маркёры — каждые 2 мес. в 1-й год, каждые 3 мес. — во 2-й год, каждые 4 мес. — в 3-й год, каждые 6 мес. — в 4-й год, далее — ежегодно; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей — каждые 3 мес. в 1-й год, каждые 4 мес. — во 2-й год, каждые 6 мес. — в 3-й и 4-й годы, далее — ежегодно; R-графия органов грудной клетки — каждые 4 мес. в 1-й год, каждые 6 мес. — во 2-й и 3-й годы, далее — ежегодно; КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием — через 3 и 12 мес. после завершения лечения.

## **4.4. Больные несеминомыми опухолями II–III стадии после химиотерапии**

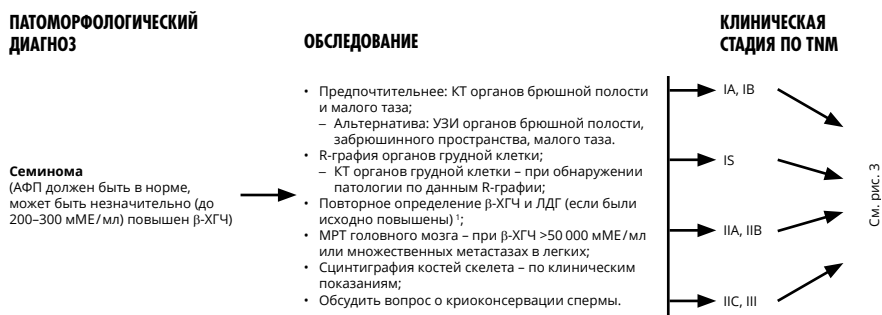
Физикальный осмотр, АФП и  $\beta$ -ХГЧ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных областей — каждые 2 мес. в 1-й год, каждые 3 мес. — во 2-й год, затем каждые 4 мес. — в 3-й и 4-й годы, каждые

6 мес. — в 5-й год и далее — ежегодно; R-графия органов грудной клетки выполняется на каждом втором визите в первые 2 года наблюдения, далее — на каждом визите; КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием — через 3 и 12 мес. после завершения лечения. При наличии не удалённой резидуальной опухоли рекомендовано выполнение КТ данной анатомической области каждые 3 мес. в 1-й год, каждые 6 мес. — во 2-й год, далее — ежегодно до 5 лет.



<sup>1</sup> В случае тяжёлого общего состояния больного, обусловленного распространённым метастатическим процессом, показано немедленное начало системной ХТ. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и (или)  $\beta$ -ХГЧ. Орхофуникулектомия выполняется позже.

**Рисунок 1.** Рекомендуемый алгоритм обследования и первичного лечения опухолей яичка.



<sup>1</sup> В случае клинической I стадии заболевания (отсутствии проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7–14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.

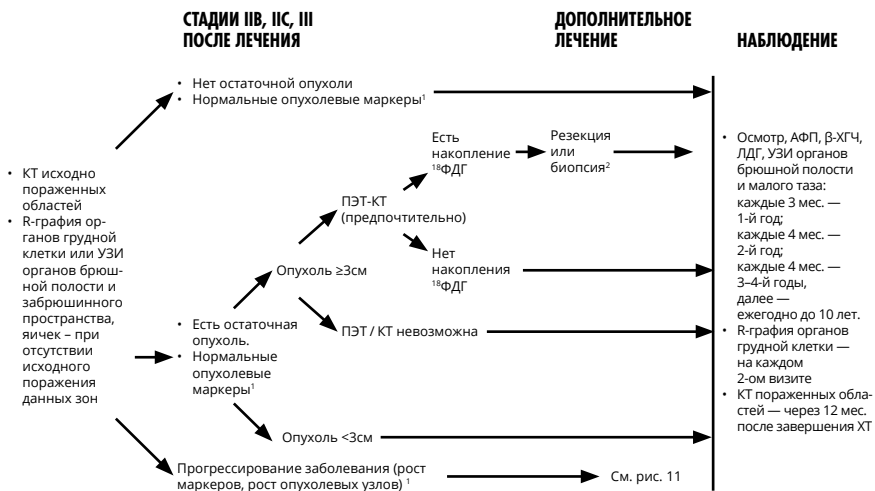
**Рисунок 2.** Рекомендуемый алгоритм обследования и первичного лечения семиномы.

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	ЛЕЧЕНИЕ	НАБЛЮДЕНИЕ
IA, IB	<p><b>Наблюдение</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться или</li> </ul> <p><b>Адьювантная химиотерапия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 курс карбоплатином АУС7</li> </ul> <p>или</p> <p><b>Лучевая терапия<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>СОД 20 Гр на парааортальную область;</li> <li>Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, ранее проведенная ЛТ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Осмотр, АФП, β-ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: каждые 2 мес. — 1-й год; каждые 4 мес. — 2-й и 3-й годы; каждые 6 мес. — 4-й и 5-й годы, далее — ежегодно (до 10 лет).</li> <li>Р-графия органов грудной клетки — на каждом 2-м визите</li> </ul>
IS	<p><b>Лучевая терапия<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>25–30 Гр на парааортальную область</li> </ul> <p>или</p> <p><b>Химиотерапия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 курса ВЕР или 4 курса ЕР</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Осмотр, АФП, β-ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: каждые 3 мес. — 1-й год; каждые 4 мес. — 2-й год; каждые 6 мес. — 3-й год, далее — ежегодно (до 10 лет)</li> <li>Р-графия органов грудной клетки — на каждом 2-ом визите</li> </ul>
IIA, IIB	<p><b>Лучевая терапия<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>30 Гр (IIA стадия) и 36 Гр (IIB стадия) на парааортальную область + ипсилатеральная подвздошная область</li> </ul> <p>или</p> <p><b>Химиотерапия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 курса ВЕР или 4 курса ЕР</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Осмотр, АФП, β-ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: каждые 3 мес. — 1-й год; каждые 4 мес. — 2-й год; 1 раз в 6 мес. — 3-й и 4-й годы, далее — ежегодно (до 10 лет).</li> <li>КТ органов брюшной полости (предпочтительно) — через 2 мес. после завершения ЛТ</li> <li>Р-графия органов грудной клетки — на каждом втором визите</li> </ul>
IIIC, III	<p><b>Химиотерапия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Благоприятный прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР</li> <li>Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР</li> </ul>	См. рис. 4

<sup>1</sup> Лучевую терапию рекомендовано проводить на линейных ускорителях.

**Рисунок 3.** Рекомендуемый алгоритм лечения семиномы в зависимости от стадии.

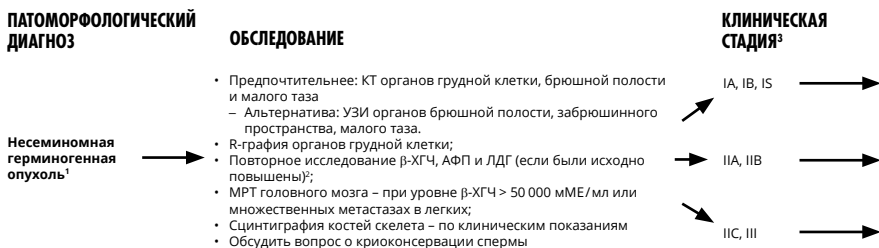




<sup>1</sup> При сохраняющемся повышенном (но не растущем) уровне β-ХГЧ – мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно выполнение ПЭТ/КТ.

<sup>2</sup> При высоком риске хирургического вмешательства, малой вероятности достижения R0-резекции возможно наблюдение с повтором ПЭТ/КТ через 3-6 мес. При сохранении накопления РФП - хирургическое лечение или биопсия.

**Рисунок 4.** Рекомендуемый алгоритм лечения и наблюдения при семиноме IIB, IIC, III стадий после химиотерапии.

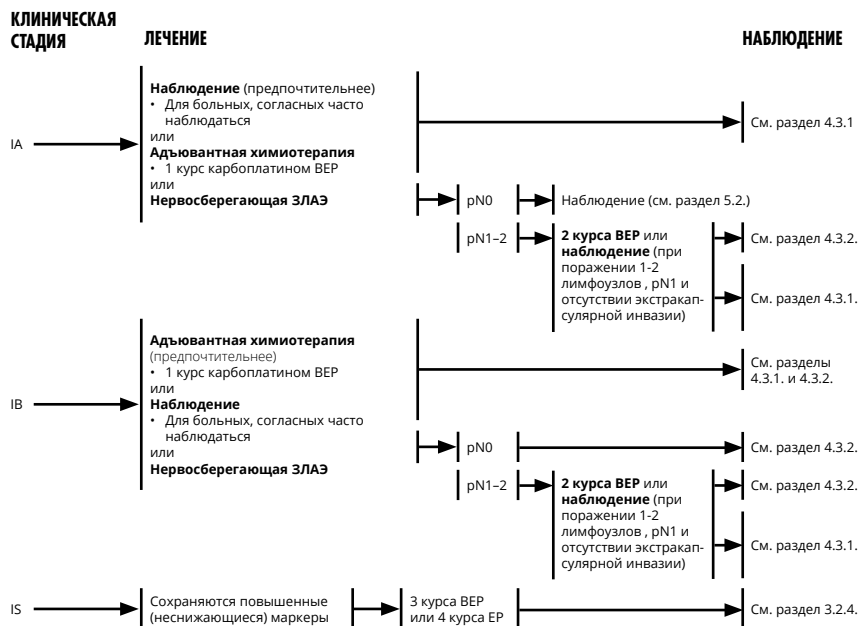


<sup>1</sup> Включая семиному с повышенным уровнем АФП или высоким (>200 мМЕ/мл) уровнем β-ХГЧ.

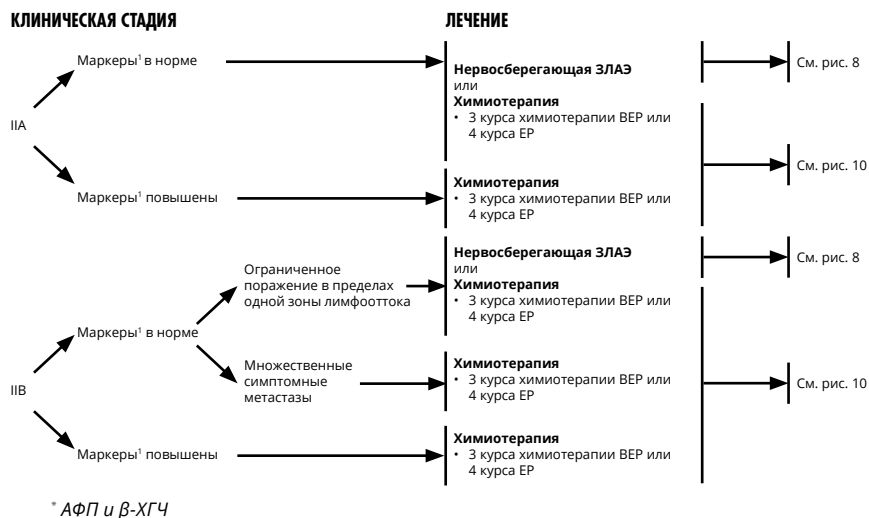
<sup>2</sup> При клинической I стадии (отсутствие проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркёров каждые 7-14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.

<sup>3</sup> В случае тяжёлого общего состояния больного, обусловленного распространённым метастатическим процессом, показано немедленное начало системной ХТ; диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и(или) β-ХГЧ.

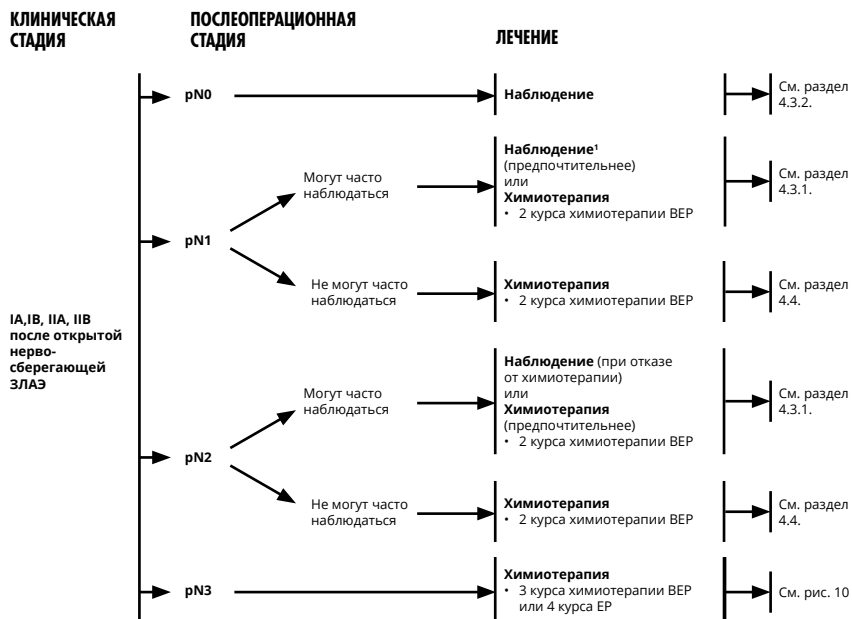
**Рисунок 5.** Рекомендуемый алгоритм первичного обследования при несеминозной герминогенной опухоли.



**Рисунок 6.** Рекомендуемый алгоритм лечения I стадии несеминомных герминогенных опухолей.

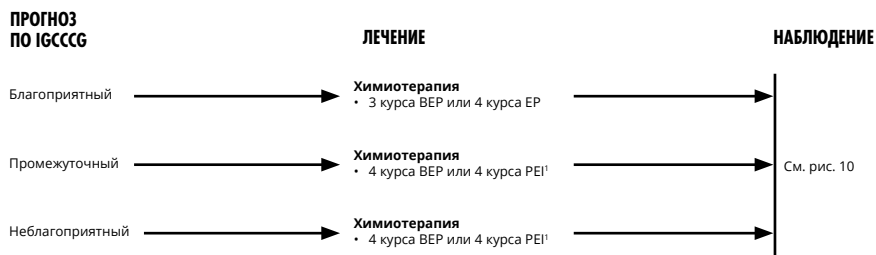


**Рисунок 7.** Рекомендуемый алгоритм лечения II A,B стадий несеминомных герминогенных опухолей.



<sup>1</sup> Наблюдение после ЗЛАЭ рекомендуется при поражении 1-2 лимфоузлов, pN1 и отсутствии экстракапсулярной инвазии.

**Рисунок 8.** Рекомендуемый алгоритм лечения II A,B стадий несеминомных герминогенных опухолей после ЗЛАЭ.

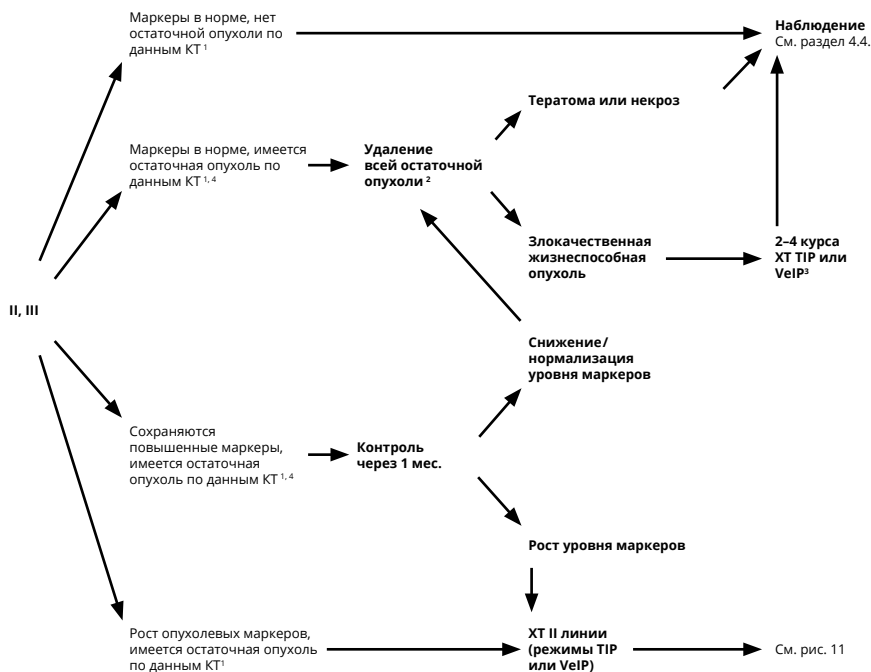


<sup>1</sup> Режим PEI обладает большей миелотоксичностью, чем ВЕР, однако возможно использование режима PEI при противопоказаниях к применению блеомицина.

**Рисунок 9.** Рекомендуемый алгоритм лечения распространённых несеминомных герминогенных опухолей (стадии II-III).

КЛИНИЧЕСКАЯ  
СТАДИЯ

## ЛЕЧЕНИЕ



<sup>1</sup> Резекции подлежит остаточная опухоль  $\geq 1$  см.

<sup>2</sup> При поражении нескольких анатомических областей на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения; оптимальный срок операции — 4–6 нед. после последнего курса ХТ.

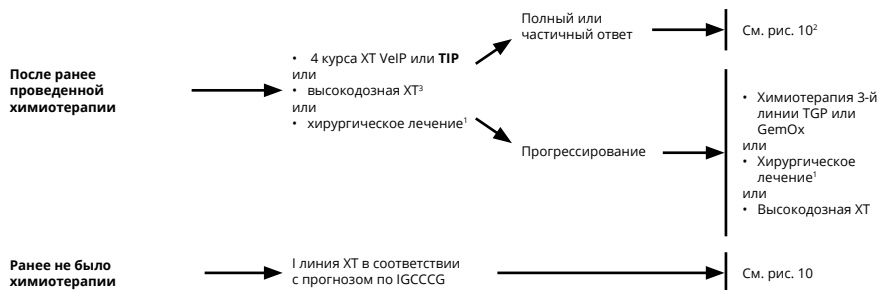
<sup>3</sup> 2 курса VeIP или TIP в случае радикального удаления всей остаточной опухоли; 4 курса — в случае нерадикально удаленной резидуальной опухоли.

<sup>4</sup> Увеличение в размерах метастазов в процессе ХТ на фоне снижающихся маркеров является, как правило, признаком синдрома «растущей зрелой тератомы» и не должно расцениваться как прогрессирование заболевания.

**Рисунок 10.** Рекомендуемый алгоритм лечения несеминозных герминогенных опухолей после химиотерапии.

**РЕЦИДИВ / ПРОГРЕССИРОВАНИЕ**

**ЛЕЧЕНИЕ**

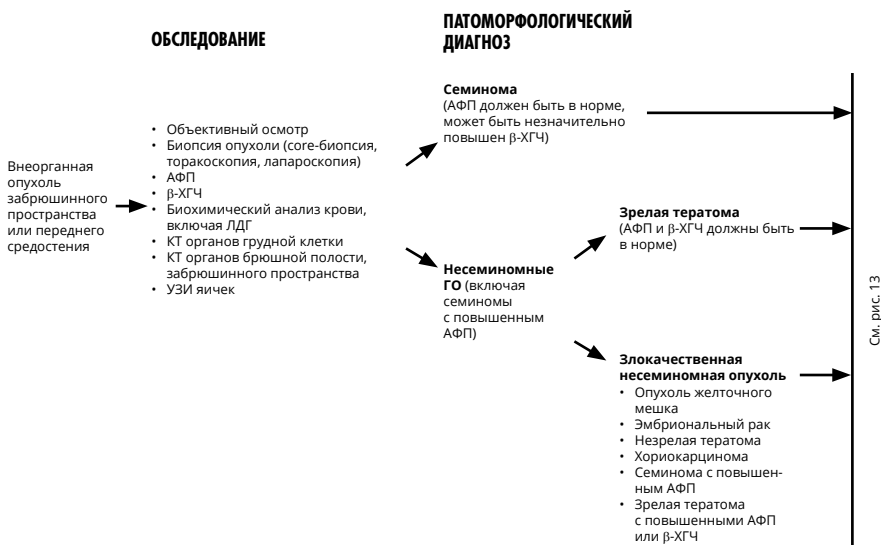


<sup>1</sup> Хирургическое лечение является методом выбора при поздних рецидивах ввиду их низкой чувствительности к ХТ, а также возможно и при изолированном поражении одной анатомической области при наличии других «неблагоприятных» факторах.

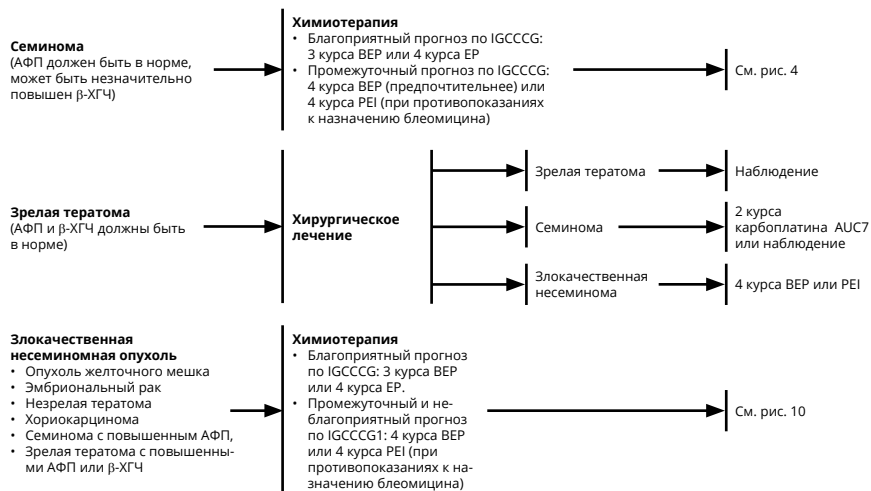
<sup>2</sup> Даже при достижении полного эффекта после ХТ 2-й линии необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (нервосберегающая ЗЛАЭ в месте ранее расположенного рецидива).

<sup>3</sup> Отсутствуют убедительные данные о преимуществе высокодозной ХТ над обычной ХТ в лечении рецидивов герминогенных опухолей; высокодозная ХТ может применяться в центрах, имеющих соответствующий опыт.

**Рисунок 11.** Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов герминогенных опухолей.



**Рисунок 12.** Рекомендуемый алгоритм первичного обследования при внегонадных герминогенных опухолях.

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ  
ЗАКЛЮЧЕНИЕ  
БИОПСИИ****ЛЕЧЕНИЕ**

<sup>1</sup> Внегонадные несеминозные герминогенные опухоли средостения (за исключением зрелой тератомы) в соответствии с классификацией IGCCCG относятся к прогностически неблагоприятным независимо от уровня опухолевых маркеров, наличия или отсутствия отдалённых метастазов.

**Рисунок 13.** Рекомендуемый алгоритм лечения внегонадных герминогенных опухолей.