



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Герминогенные опухоли у мужчин

МКБ 10: **C38/C48/C62**

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения: **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Российское общество клинической онкологии**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации ____
_____201_ г.

Оглавление

| | |
|--|-----|
| Ключевые слова | 3 |
| Список сокращений..... | 4 |
| Термины и определения..... | 5 |
| 1. Краткая информация | 6 |
| 2. Диагностика | 11 |
| 3. Лечение..... | 13 |
| 4. Реабилитация | 18 |
| 5. Профилактика | 18 |
| 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания..... | 18 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 199 |
| Список литературы..... | 19 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы | 21 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 21 |
| Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента | 24 |
| Приложение В. Информация для пациентов | 24 |
| Приложение Г | 24 |

Ключевые слова

- Герминогенные опухоли
- Семинома
- Несеминозные опухоли
- Эмбриональный рак
- Опухоль желточного мешка
- Тератома

Список сокращений

IGCCCG - International Germ Cell Cancer Collaborative Group

АФП - альфа-фетопротеин

ВГННТ - внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

КТ – компьютерная томография

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МРТ - магниторезонансная томография

НС-ЗЛАЭ - нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия

ОФЭ - орхофуникулэктомия

ПЭТ-КТ позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ

УЗИ ультразвуковое исследование

ХГЧ - β -субъединица хорионического гонадотропина человека

ЭКГ – электрокардиография

Термины и определения

Новые термины и определения не используются в рекомендациях.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Герминогенные опухоли – группа злокачественных опухолей, исходящих из герминативного эпителия.

1.2 Этиология

Причина возникновения герминогенных опухолей до сих пор четко не установлена. Сообщается о повышении риска возникновения опухолей при экзогенной гиперэстрогении (внутриутробной на фоне гестозов, поступление с пищей фитоэстрогенов) (1). Факторами, ассоциированными с возникновением герминогенных опухолей, являются крипторхизм (риск повышается в 5-10 раз), бесплодие (риск повышается в 10-20 раз), синдром тестикулярной дисгенезии, наличие герминогенной опухоли у родственника первой степени родства (риск повышается в 5-10 раз) (2) (3) (4).

1.3 Эпидемиология

Герминогенные опухоли являются редким заболеванием, составляя около 0,5% от всех опухолей у мужчин. Однако в возрастной группе 20-25 лет наряду с лимфомами являются наиболее частыми злокачественными новообразованиями. В ≈90% они локализируются в яичке (составляя до 95% всех злокачественных опухолей яичка), реже в забрюшинном пространстве, переднем средостении или головном мозге. Данных по эпидемиологии герминогенных опухолей внегонадной локализации в РФ нет. В 2012 году в России зарегистрировано 1330 новых случаев опухолей яичка и одновременно умерло по этой причине 400 больных, что в несколько раз хуже, чем в странах Западной Европы (5).

1.4 Кодирование по МКБ 10

Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры (C38):

C38.1 Переднего средостения;

C38.2 Заднего средостения;

C38.3 Средостения неуточненной части;

C38.8 Поражение сердца, средостения и плевры, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины (C48):

C48.0 Забрюшинного пространства;

С48.8 Поражение забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Злокачественное новообразование яичка (С62):

С62.0 Неопустившегося яичка;

С62.1 Опущенного яичка;

С62.9 Яичка неуточненное.

1.5 Классификация

1.5.1 Международная гистологическая классификация ВОЗ (2013)

9061/3 Семинома, БДУ (С62. _)

9062/3 Семинома, анапластическая (С62. _)

9063/3 Сперматоцитарная семинома (С62. _)

9064/2 Внутриканальцевые (интратубуляр- ные) злокачественные зародыше- вые клетки (С62. _)

9065/3 Герминогенная опухоль, несеминозная (С62. _)

9070/3 Эмбриональный рак, БДУ

9071/3 Опухоль желточного мешка

9072/3 Полиэмбриома

9073/1 Гонадобластома

9080/0 Тератома, доброкачественная

9080/1 Тератома, БДУ

9080/3 Тератома, злокачественная, БДУ

9081/3 Тератокарцинома

9082/3 Злокачественная тератома, недифференцированная

9083/3 Злокачественная тератома, промежуточная

9084/0 Дермоидная киста, БДУ

9084/3 Тератома со злокачественной трансформацией

9085/3 Смешанная герминогенная опухоль

1.6 Стадирование

Стадирование опухолей яичка осуществляется в соответствии с классификацией TNM, а внегонадных опухолей забрюшинного пространства и средостения, а также пациентов с

IS, II и III стадиями опухолей яичка - по классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).

1.6.1 Стадирование опухолей яичка по системе TNM7 (2009)

T – Первичная опухоль

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

Критерий pT:

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

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

pTis – Внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа (ВГННТ, бывшая carcinoma in situ);

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

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

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

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

N – Регионарные лимфатические узлы

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

Клиническая оценка:

NX – Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов;

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

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

N3 – Имеются метастазы в лимфатических узлах более 5см в наибольшем измерении.

Патоморфологическая оценка:

pNX – Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

pN0 – Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют;

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

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

pN3 – Метастазы в лимфатических узлах более 5см в наибольшем измерении.

М – Отдаленные метастазы:

MX – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – Нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – Имеются отдаленные метастазы:

M1a – Поражены метастазами нерегионарные лимфатические узлы или легкие;

M1b – Другие отдаленные метастазы.

S – Опухолевые маркеры сыворотки крови:

Sx – Невозможна оценка маркеров сыворотки;

S0 – Уровни маркеров соответствуют норме;

S1 – ЛДГ <1,5xN и ХГЧ <5,000 (мМЕ/мл) и АФП <1,000 (МЕ/мл);

S2 – ЛДГ 1,5-10xN или ХГЧ 5,000-50,000 (мМЕ/мл) или АФП 1,000-10,000 (МЕ/мл);

S3 – ЛДГ >10xN или ХГЧ >50,000 (мМЕ/мл) или АФП >10,000 (МЕ/мл).

Таблица 1. Группировка по стадиям в соответствии с классификацией TNM7 (2009).

| Стадия | Критерий T | Критерий N | Критерий M | Критерий S |
|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Стадия 0 | pTis | N0 | M0 | S0 |
| Стадия IA | pT1 | N0 | M0 | S0 |
| Стадия IB | pT2-4 | N0 | M0 | S0 |
| Стадия IS | pТлюбая | N0 | M0 | S1-3 |
| Стадия IIA | pТлюбая | N1 | M0 | S0-1 |
| Стадия IIB | pТлюбая | N2 | M0 | S0-1 |
| Стадия IIC | pТлюбая | N3 | M0 | S0-1 |
| Стадия IIIA | pТлюбая | Любое N | M1, M1a | S0-1 |
| | pТлюбая | Любое N | | |
| Стадия IIIB | pТлюбая | pN1-3 | M0 | S2 |
| | pТлюбая | Любое N | M1a | S2 |
| Стадия IIIC | pТлюбая | pN1-3 | M0 | S3 |
| | pТлюбая | Любое N | M1a | S3 |
| | pТлюбая | Любое N | M1b | Любое S |

1.6.2. Классификация International Germ Cell Cancer Collaborative Group

Таблица 2. Классификация IGCCCG (для опухолей IS, II и III стадиями TNM, первичных опухолей забрюшинного пространства и средостения) (6).

| Клинико-морфологический вариант | Несеминома | Семинома |
|---|---|---|
| Прогностическая группа | Благоприятный прогноз | |
| | 56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 92% | |
| Клинико-лабораторная характеристика пациентов | <ul style="list-style-type: none"> • Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП < 1000 МЕ/мл, ХГЧ < 5000 мМЕ/мл и ЛДГ < 1,5 x ВГН | <ul style="list-style-type: none"> • Любая локализация первичной опухоли • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • Нормальный АФП, любые ХГЧ и ЛДГ |
| Прогностическая группа | Промежуточный прогноз | |
| | 28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 80% | |

| | | |
|---|--|---|
| Клинико-лабораторная характеристика пациентов | <ul style="list-style-type: none"> • Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве • Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП 1000–10000 МЕ/мл и/или • ХГЧ 5000–50000 мМЕ/мл и/или • ЛДГ 1,5–10 x ВГН | <ul style="list-style-type: none"> • Любая локализация первичной опухоли • Наличие нелегочных висцеральных метастазов |
| Прогностическая группа | Неблагоприятный прогноз | |
| Клинико-лабораторная характеристика пациентов | <ul style="list-style-type: none"> • Локализация первичной опухоли в средостении и/или • Наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или • АФП > 10000 МЕ/мл и/или • ХГЧ > 50000 мМЕ/мл и/или • ЛДГ > 10 x ВГН | Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено |

* ВГН – верхняя граница нормы.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения (7).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий пальпацию яичек (7).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнять: развернутые клинический и биохимический анализы крови, онкомаркеры АФП, ХГЧ и ЛДГ, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи (7).

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia).

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендовано выполнение УЗИ яичек (датчик 7,5МГц), позволяющий непосредственно визуализировать опухоль (7).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Ib)

- Рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (7).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарии: КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при герминогенных опухолях яичка, забрюшинного пространства и средостения в большинстве развитых стран. На практике данные исследования могут быть отчасти заменены УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях).

- Рекомендуется выполнить МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при высоком уровне ХГЧ (свыше 50000 мМЕ/мл или множественных метастазах в легкие) в связи с высоким риском метастатического поражения головного мозга (8).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета (7).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить биопсию под контролем УЗИ/КТ при внегонадной локализации первичной опухоли (7).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуется гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

1. Гистологическое строение опухоли в соответствии с действующей классификацией ВОЗ. Желательно указание доли каждого компонента опухоли;

2. Размеры опухоли;
3. pT (наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии, распространение в rete testis, оболочки яичка, семенной канатик);
4. pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов);
5. Наличие поражения края резекции семенного канатика (отрицательный результат также должен быть констатирован);
6. Наличие лечебного патоморфоза (если ранее проводилась химиотерапия) (7).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – Па).

Комментарии: при семиноме не может быть повышенного уровня АФП. В последнем случае, несмотря на гистологическое заключение, лечение должно осуществляться, как при несеминомных опухолях. Высокий (свыше 200 мМЕ/мл) уровень ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, и данные опухоли также лучше лечить по принципам несеминомных. Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объем <12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет). В этом случае риск ВГННТ (внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа, ранее - carcinoma in situ) достигает 33% (9).

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

В качестве консервативного лечения рекомендуется химиотерапия, включающая препараты цисплатин, этопозид, блеомицин, карбоплатин, ифосфамид, паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин. Выбор препаратов, их комбинации и число курсов в зависимости от стадии представлено в разделе 3.4.

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение при герминогенных опухолях в зависимости от клинической ситуации может включать орхофуникулэктомию, забрюшинную лимфаденэктомию, удаление опухоли средостения, резекции легких, печени. Показания к каждому вмешательству в зависимости от стадии заболевания представлено в разделе 3.4.

3.3 Лучевая терапия

- Лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия) рекомендуется к применению в лечении герминогенных опухолей редко. Показания к применению, поля облучения и дозы в зависимости от стадии заболевания представлены в разделе 3.4.

3.4 Выбор метода лечения в зависимости от стадии заболевания

3.4.1 I стадия заболевания (T₁–T₄N₀M₀, нормализация маркеров после ОФЭ)

- При герминогенных опухолях яичка I стадии на первом этапе рекомендуется выполнение ОФЭ.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: показания к проведению адъювантной химиотерапии определяются факторами риска развития рецидива, возможностью и желанием пациента к интенсивному наблюдению в случае отказа от химиотерапии. Важнейший фактор риска при несеминомных опухолях I стадии: наличие лимфоваскулярной инвазии. Пациенты с опухолевой инвазией в сосуды имеют риск развития рецидива около 50%, тогда как без инвазии – около 20% (10).

- При отсутствии инвазии рекомендуется наблюдение. Больным с наличием опухолевой инвазии в сосуды яичка рекомендуется проведение 1 курса химиотерапии комбинацией ВЕР. Это позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 97% и 99%, соответственно (11). Тем больным, которые отказываются от наблюдения или адъювантной химиотерапии, может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (НС-ЗЛАЭ) (12) (7).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При семиноме факторами риска являются размер первичной опухоли свыше 4 см, инвазия в rete testis. Рекомендуется динамическое наблюдение, которое должно проводиться по определенному протоколу на протяжении не менее 5 лет (7).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

Комментарии: при невозможности/нежелании наблюдения показано проведение адъювантной терапии по одному из вариантов, обладающих равной эффективностью:

- лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы (СОД 20Гр) и

- адъювантная химиотерапия карбоплатином (1 курс в дозе АUC7).

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

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.4.2 Лечение распространенных стадий заболевания (II–III стадии герминогенных опухолей яичка, все первичные внегонадные злокачественные герминогенные опухоли)

- На первом этапе с диагностической и лечебной целью рекомендуется выполнение ОФЭ. Основным видом лечения является химиотерапия. Выбор терапии осуществляется на основе прогностической классификации IGCCCG. Больным с благоприятным прогнозом показано проведение 3 курсов ВЕР или 4 курса ЕР (см.

таблицу 1) (13). Больные с промежуточным и неблагоприятным прогнозом согласно классификации IGCCCG должны получить 4 курса химиотерапии комбинацией ВЕР (7).

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: *альтернатива режиму ВЕР - 4 курса комбинацией РЕI (см. таблицу 1 с режимами химиотерапии).*

Зрелая тератома при нормальных уровнях АФП и ХГЧ: в таких ситуациях показано выполнение радикального хирургического вмешательства, проведение химиотерапии не требуется.

3.4.3 Принципы проведения химиотерапии

- Все циклы химиотерапии рекомендуется проводить каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса химиотерапии). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии инфекции, нейтропении менее 500/мкл или тромбоцитопении менее 50000/мкл в первый день планируемого курса (см. таблицу редукции доз препаратов). Если при проведении предыдущего курса химиотерапии отмечена фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней или осложненная инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих курсов химиотерапии.
- в связи с высоким риском развития венозных тромбозов, пациентам с метастатическим поражением забрюшинных лимфоузлов свыше 3,5см и(или) неблагоприятным прогнозом по IGCCCG во первой линии терапии рекомендуется профилактическое применение антикоагулянтов (при отсутствии противопоказаний)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- У пациентов в тяжелом общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, первый курс рекомендуется проводить в редуцированном виде (например, этопозид и цисплатин в течение двух дней) (14).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.4.4 Лечение особых категорий больных

А. Метастатическое поражение головного мозга

На первом этапе таким больным рекомендуется 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 к химиотерапии второй-третьей, но не первой линии химиотерапии (16).

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 50000 мМЕ/мл. По этой причине с целью стабилизации состояния пациента в качестве первого курса рекомендуется проведение редуцированного на 40-60% курса 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 (14).

3.4.5 Оценка эффекта, лечение после завершения химиотерапии

- Рекомендуется перед каждым курсом химиотерапии определять опухолевые маркеры, по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения (7).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Несеминозные опухоли: остаточные образования после окончания химиотерапии размерами свыше 1см рекомендуется удалить (7).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

Комментарии: *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 которых в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или тератома, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по программе TTP.*

- Семинома: резидуальные метастазы < 3см или полная регрессия - рекомендуется наблюдение. При резидуальных метастазах > 3см рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ не ранее, чем через 8 недель после завершения химиотерапии. При повышенном накоплении РФП рекомендуется хирургическое лечение, при отсутствии накопления - наблюдение (17) (7).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Пб)

3.4.6 Лечение рецидивов герминогенных опухолей

- Перед началом химиотерапии рецидива необходимо 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 (14).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В качестве химиотерапии рецидива рекомендуются к применению комбинации на основе ифосфамида и цисплатина (см. таблицу 3)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

Комментарии: *наиболее оптимальный режим - TIP, позволяющий добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминомной опухолью и у половины пациентов с семиномой (18) (19). Альтернативой могут служить режимы PEI (особенно если пациент не получал в первой линии терапии этопозид) и VeIP (20). 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.*

- После завершения химиотерапии рекомендуется хирургическое удаление всей резидуальной опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае роста маркеров несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей химиотерапии, локализации опухоли в одной анатомической области рекомендуется ее удаление.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарии: *этот подход дает шанс спасти около 25% пациентов, особенно с поздними рецидивами, умеренно повышенным уровнем АФП и забрюшинной локализацией резидуальной опухоли. При бурном прогрессировании с ростом ХГЧ оперативное лечение бессмысленно.*

- В лечении поздних рецидивов (после 2 лет по окончании предшествующей химиотерапии) в случае возможности выполнения R0-резекции рекомендуется хирургическое лечение.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарии: *доля поздних рецидивов 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.*

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии (7).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

5. Профилактика

Учитывая высокую курбельность герминогенных опухолей и длительную ожидаемую продолжительность жизни пациентов, необходима профилактика и ранняя диагностика поздних осложнений химиотерапии (сердечно-сосудистых заболеваний, метаболический синдром, гипогонадизм, инфертильность, легочная токсичность и др.) с привлечением соответствующих профильных специалистов (14).

5.1 Наблюдение при I стадии несеминомы с динамическим наблюдением (химиотерапия не проводилась)

- Рекомендован следующий график наблюдения:
- физикальный осмотр, опухолевые маркеры – ежемесячно в первый год, каждые 2 месяца во второй год, каждые 3 месяца в третий год, каждые 4 месяца в четвертый год, каждые 6 месяцев в пятый год, далее – ежегодно (14);
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2 месяца в первый год, каждые 3 месяца – во второй год, каждые 4 месяца – в третий и четвертый годы, далее ежегодно (14);
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит (14).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

5.2 Наблюдение за пациентами после проведенной химиотерапии, а также при семиноме I стадии

- Рекомендован следующий график наблюдения:
- 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 в третий и четвертый годы, раз в полгода в пятый год и далее ежегодно (14);
- рентгенография органов грудной клетки – каждый второй визит (14).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев тяжелого состояния пациента | IV | C |
| 2 | До ОФЭ и после нее определены уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ | Ia | A |
| 3 | При I стадии в патоморфологическом заключении содержится заключение о наличии или отсутствии сосудистой инвазии, прорастание в сеть яичка | Ia | A |
| 3 | Адьювантная химиотерапия начата в течение 4 недель после ОФЭ (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний) | III | A |
| 4 | Пациенту предложена криопрезервация спермы до начала химиотерапии | IV | C |
| 5 | Оценена прогностическая группа по IGCCCG перед началом химиотерапии первой линии в случае распространенного опухолевого процесса | Ia | A |
| 6 | Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 22 дня от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при отсутствии медицинских противопоказаний) | II | A |
| 7 | Выполнено удаление резидуальной опухоли при несеминоме | IIa | B |

Список литературы

1. **Sharpe RM, Skakkebaek NE.** Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993,341:1392-1395. .
2. **Garner, M. J., Turner, M. C., Ghadirian, P. & Krewski, D.** Epidemiology of testicular cancer: an overview. . [book auth.] . *Int. J. Cancer* (2005) 116 331–339.
3. **Chieffi P, Franco R, Portella G.** Molecular and cell biology of testicular germ cell tumors. . *Int Rev Cell Mol Biol* 2009;278:277–308. .
4. **Hemminki K, Chen B.** Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. . *Int J Androl.* 2006 Feb; 29(1):205-10. .
5. **Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al.** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.*2013 Apr;49(6):1374-403. .

6. International Germ Cell Collaborative Group. . International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. *J. Clin Oncol*, 1997, 15: pp 594-603. .
7. **J. Oldenburg, S. D. Fosså, J. Nuver, et al.** Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi125–vi132, 2013.*
8. **Трякин А.А., Федянин М.Ю., Буланов А.А., с соавт.** Метастазы герминогенных опухолей в головной мозг. Опыт Российского онкологического центра. *Онкоурология, 2013 (4): с.59-71.*
9. **Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, et al.** Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol. 1998 Oct;160(4):1353-7.*
10. **C. Kollmannsberger, T. Tandstad, P. Bedard, et al.** Characterization of relapse in patients with clinical stage I (CSI) nonseminoma (NS-TC) managed with active surveillance (AS): A large multicenter study. . *J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4503).* .
11. **Tandstad T., Cavallin-Stahl E., Dahl O, et al.** One course of adjuvant BEP in clinical stage I, nonseminoma: Mature and expanded results from the SWENOTECA group. *J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4553).* .
12. **Albers, P.** Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I NSGCT: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study. *J Clin Oncol. — 2008. — 26(18). — P. 2966-72.*
13. **de Wit, R, J.T. Roberts, P.M. Wilkinson et al.** Equivalence of Three or Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Chemotherapy and of a 3- or 5-Day Schedule in Good-Prognosis Germ Cell Cancer: A randomized trial of EORTC and MRC /. // *J Clin Oncol. — 2001. — P. 1629-1640.* .
14. **А.А., Трякин.** Лекарственное и комбинированное лечение несеминомных герминогенных опухолей у мужчин. *Диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.12.* ; [Место защиты: ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина" Минздрава России] — Москва, 2015. — 254 с.
15. **Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б. с соавт.** Практические рекомендации по лекарственному лечению герминогенных опухолей яичка. *Злокачественные опухоли. - 2016. - №4, спецвыпуск 2, - С. 353-366.*
16. **Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al.** Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options—An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):345-51.*

17. **De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al.** 2-18Fluoro-deoxy-d-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034–1039.
18. **Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al.** Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer. . *J Clin Oncol*, 2000, 18, (12): 2413-2418. .
19. **Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al.** A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005; 93: 178–184. .
20. **P.J. Loehrer, R. Gonin, C.R. Nichols, et al.** Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*, 16 (1998), pp. 2500–2504.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Гладков О.А.**, профессор, д.м.н., ООО “ЭВИМЕД”, г. Челябинск.
2. **Матвеев В.Б.**, профессор, д.м.н., заведующий отделением урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России
3. **Моисеенко Ф.В.**, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург;
4. **Полоцкий Б.Е.**, профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник торакального отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России;
5. **Проценко С.А.**, профессор, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.
6. **Трякин А.А.**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России;
7. **Тюляндин С.А.**, профессор, д.м.н., заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России;
8. **Федянин М.Ю.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи–онкологи;
2. Врачи-урологи;
3. Врачи-хирурги;
4. Врачи-радиологи;
5. Врачи-радиотерапевты;
6. Врачи-детские онкологи;
7. Врачи-генетики;
8. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме герминогенных опухолей в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

| Уровни достоверности доказательств | Описание |
|------------------------------------|---|
| Ia | Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований |
| Ib | Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном |
| IIa | Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании |
| IIb | Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном |
| III | Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль |
| IV | Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов |

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

| Уровень убедительности рекомендации | Уровни достоверности доказательств | Описание |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| A | Ia, Ib | Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном |
| B | IIa, IIb, III | Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях |
| C | IV | Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества |

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов и урологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения мужчин с герминогенными опухолями. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее

достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложения Б1-Б13. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

1) При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Рекомендовано применение прием противомикробной терапии по рекомендации химиотерапевта.

2) При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта.

3) При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;
- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

4) При тошноте:

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

Приложение Г.

| Режим | Препараты | Введение | Дни лечения | Показания |
|-------|---------------------------------|----------------|-------------|--|
| ЕР | Этопозид 100 мг/м ² | в/в, 40 мин. | 1-5 дни | 4 курса – благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину) |
| | Цисплатин# 20 мг/м ² | в/в, 1 час | 1-5 дни | |
| ВЕР | Блеомицин 30 мг | в/в, 2-20 мин. | 1,3,5 дни | 3 курса – благоприятный прогноз, |
| | Этопозид 100 мг/м ² | в/в, 40 мин. | 1-5 дни | 4 курса – промежуточный/ неблагоприятный прогноз |

| | | | | |
|--|--------------------------------------|------------------|----------|---|
| | цисплатин# 20 мг/м ² | в/в, 1 час | | |
| PEI | этопозид 75 мг/м ² | в/в, 40 мин. | 1-5 дни | 4 курса – промежуточный/ неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива ВЕР) |
| | ифосфамид 1200 мг/м ² | в/в, 1-2 часа | 1-5 дни | |
| | цисплатин# 20 мг/м ² | в/в, 1 час | 1-5 дни | |
| | уромитексан* | в/в, струйно* | 1-5 дни | |
| Режимы второй линии химиотерапии | | | | |
| TIP | ифосфамид 1500 мг/м ² | в/в, 1-2 часа | 2-5 дни | 4 курса – стандартный режим второй линии. |
| | цисплатин# 25 мг/м ² | в/в, 1 час | 2-5 дни | |
| | уромитексан | в/в, струйно* | 2-5 дни | |
| | паклитаксел 120 мг/м ² | в/в, 1 час | 1,2 дни | |
| | филграстим 5 мкг/кг | п/к | 6-15 дни | |
| VeIP | ифосфамид 1200 мг/м ² | в/в, 1-2 часа | 1-5 дни | 4 курса – стандартный режим второй линии. |
| | цисплатин# 20 мг/м ² | в/в, 1 час | 1-5 дни | |
| | уромитексан | в/в, струйно* | 1-5 дни | |
| | винбластин 0,11 мг/кг | в/в струйно | 1,2 дни | |
| | филграстим 5 мкг/кг | п/к | 6-15 дни | |
| Режимы третьей линии химиотерапии | | | | |
| TGO | паклитаксел 80 мг/м ² | в/в, 1 час | 1,8 дни | 4 курса |

| | | | | |
|-------|------------------------------------|--------------|---------|---------|
| | гемцитабин 800 мг/м ² | в/в, 30 мин. | 1,8 дни | |
| | оксалиплатин 130 мг/м ² | в/в, 2 часа | 1 день | |
| GemOX | Гемцитабин 1000 мг/м ² | в/в, 30 мин | 1,8 дни | 4 курса |
| | Оксалиплатин 130 мг/м ² | в/в, 2 часа | 1 день | |

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.

*урумитексан применяется в суточной дозе, составляющей 100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед ифосфамидом и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии.

Алгоритм редукции доз химиопрепаратов в зависимости от гематологической токсичности* (15)

| Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | ³ 100 | | 75-99 | | 50-74 | | <50 | |
|---|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | этопози | цисплатин | этопози | цисплатин | этопози | цисплатин | этопози | цисплатин |
| Число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ | д | н | д | н | д | н | д | н |
| ³ 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 | |

*определяется по анализам на день начала очередного курса химиотерапии, указан % дозы препарата.