



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Герминогенные опухоли у мужчин

МКБ 10: **C38, C48, C62**

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

ID: **KP584**

URL

Профессиональные ассоциации

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

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

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

Список сокращений

IGCCCG - International Germ Cell Cancer Collaborative Group

АФП - альфа-фетопроtein

ВГННТ - внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа

ВДХТ - высокодозная химиотерапия с трансплантацией костного мозга

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим, ленограстим, пэгфилграстим)

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, происходящих из примордиальных половых клеток.

1.2 Этиология и патогенез

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) [2-4].

Процесс канцерогенеза герминогенных опухолей берет свое начало в раннем эмбриогенезе и является частью синдрома дисгенезии гонад, впервые описанного Skakkeback. Согласно его гипотезе, крипторхизм, гипоспадия, нарушенный сперматогенез и герминогенные опухоли являются следствием повреждения развития яичек в период раннего эмбриогенеза. Предполагается, что на этом этапе в отдельных премордиальных герминогенных клетках происходит формирование генетических дефектов и в образующихся из них гоноцитах блокируется процесс их дифференцировки, вследствие чего они сохраняют свойства и маркеры эмбриональных премордиальных герминогенных клеток. Считается, что причиной синдрома дисгенезии гонад является комбинация внешних факторов, а также генетических и эпигенетических нарушений. Блокированные в своей дифференцировке гоноциты в период полового созревания и повышения уровня тестостерона формируют carcinoma in situ.

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 пациентов, 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;

C48.8 Поражение забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Злокачественное новообразование яичка (C62):

C62.0 Неопустившегося яичка;

C62.1 Опущенного яичка;

C62.9 Яичка неуточненное.

1.5 Классификация

1.5.1 Международная гистологическая классификация (2010)

- внутрисекторная герминогенная неоплазия неспецифического типа;
- семинома (варианты - семинома с клетками синцитиотрофобласта, сперматоцитарная семинома и сперматоцитарная семинома с саркомой);
- эмбриональный рак;
- опухоль желточного мешка;
- трофобластические опухоли (варианты - хориокарцинома, монофазная хориокарцинома, трофобластическая опухоль места крепления плаценты);
- тератома (варианты – дермоидная киста, монодермальная тератома, тератома с соматической малигнизацией);
- смешанные опухоли (с более, чем одним гистологическим вариантом).

1.5.1 Международная гистологическая классификация ВОЗ (2013)

9061/3 Семинома, БДУ (C62._)

9062/3 Семинома, анапластическая (C62._)

9063/3 Сперматоцитарная семинома (C62._)

9064/2 Внутриканальцевые (интратубуляр- ные) злокачественные зародыше- вые клетки (C62._)

9065/3 Герминогенная опухоль, несеминозная (C62._)

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 I, 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 вращаться 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 вращается 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.

M – 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 (нг/мл или <826 МЕ/мл);;

S2 – ЛДГ 1,5-10xN или ХГЧ 5,000-50,000 (мМЕ/мл) или АФП 1,000-10,000 (нг/мл или 826-8260 МЕ/мл);

S3 – ЛДГ >10xN или ХГЧ >50,000 (мМЕ/мл) или АФП >10,000 (нг/мл, или >8260 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 нг/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 нг/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 16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость – 48%	
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 нг/мл и/или ХГЧ > 50000 мМЕ/ мл и/или ЛДГ > 10 x ВГН 	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

* ВГН – верхняя граница нормы. # - для пересчета уровня АФП из МЕ/мл в нг/мл необходимо первые умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1210 нг/мл).

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(III,B). .

2.2 Физикальное обследование

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

2.3 Лабораторная диагностика

- С целью диагностики, стадирования и мониторинга эффективности заболевания рекомендуется определять онкомаркеры АФП, β -субъединицу ХГЧ и ЛДГ, [7], (III,B).

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

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендовано выполнение УЗИ яичек (датчик 7,5МГц), позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, микрокальцинаты к контралатеральном яичке [7], (III,B).
- Рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием [7], (III,B)..

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], (III,B).
- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [7], (III,B).
- Рекомендуется выполнить биопсию под контролем УЗИ/КТ при внегонадной локализации первичной опухоли [7], (III,B).

Не рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ с целью стадирования герминогенных опухолей. ПЭТ-КТ рекомендуется к выполнению при сомнительных результатах КТ в случаях, когда это повлечет изменение тактики лечения (III,B).

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуется гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры [7], (III,B):

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).

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

3. Лечение

- Выбор терапии базируется на морфологическом варианте (семинома и несеминома) и **степени распространенности** заболевания (**классификации TNM и IGCCG**). В случае, когда планируется проведение химиотерапии или лучевой терапии, рекомендуется обсудить с пациентом необходимость криоконсервации спермы.

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

На первом этапе пациентам с опухолями яичка рекомендуется выполнение орхофуникулэктомии (ОФЭ) [7], (II,A). Хирургическое лечение рекомендуется в качестве единственной лечебной опции у пациентов со зрелой тератомой яичка и зрелой тератомой внегонадных локализаций [7], (III,A).

Комментарии: Показания к хирургическому лечению в зависимости от стадии заболевания представлены 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 морфологического варианта и стадии заболевания

3.4.1 Внутрипротоковая герминогенная неоплазия неспецифического типа (ВГННТ)

В случае выявления ВГННТ в яичке без опухолевого поражения рекомендуется терапия по одному из вариантов [7], (II,A): 1). наблюдение; 2). дистанционная лучевая терапия на пораженное яичко (РОД 2Гр, СОД 20Гр). Данный подход ассоциирован с риском рассеянного облучения здорового яичка; 3). ОФЭ.

В случае выявления ВГННТ в контралатеральном единственном яичке рекомендуется одна из следующих опций [7], (II,A): 1). выполнение ОФЭ (при гипогонадизме, проявляющемся пониженным уровнем тестостерона); или 2). дистанционная лучевая терапия на пораженное яичко (РОД 2Гр, СОД 20Гр), позволяющая в данной дозе сохранить функциональную активность клеток Лейдига, продуцирующих тестостерон.

В случае, если ВГННТ контралатерального яичка выявлена у пациента с диссеминированным процессом, в дальнейшем получившим 3-4 курса химиотерапии на основе цисплатина, то рекомендуется наблюдение [7], (III,B).

3.4.2 Семинома

3.4.2.1 IA-Встадии заболевания (T₁-T₄N₀M₀, нормализация маркеров после ОФЭ)

- При герминогенных опухолях яичка I стадии на первом этапе рекомендуется выполнение ОФЭ [7], (II,A).
- После ОФЭ рекомендуется динамическое наблюдение [7], (II,A). В случае невозможности или отказа пациента от наблюдения рекомендуется проведение 1 курса карбоплатина в дозе АUC7 или дистанционной лучевой терапии на парааортальные лимфоузлы (T_{h10} – L5) в СОД 20Гр за 10 фракций [7], (II,A).

Комментарии: факторами повышенного риска развития рецидива являются:

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

При отсутствии вышеуказанных факторов риск развития рецидива составляет около 6–8 % без адъювантной терапии, а при наличии 1–2 факторов – около 15–20 %. Практически все пациенты с рецидивами вылечиваются с помощью химиотерапии. Адъювантная лучевая терапия ассоциирована с повышенным риском развития вторичных опухолей, в связи с чем в последнее время становится все менее популярной.

3.4.2.2 IS стадия

Рекомендуется проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG как при IIС и III стадиях (см. раздел 3.4.2.4 и приложения Г1 и Г2)

3.4.2.3 IIА,В стадии (метастазы в забрюшинные лимфоузлы ≤ 2 см и ≤ 5 см соответственно)

Рекомендуется проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG (см. раздел 3.4.2.4) [7], (II,А) или дистанционная лучевая терапия на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (Dogleg) по 2 Гр в день, 5 дней в неделю до СОД 30 Гр (при IIА стадии) и 36 Гр (при IIВ стадии) [7], (II,А).

3.4.2.4 IIС и III стадии (метастазы в забрюшинные лимфоузлы > 5 см или M1)

Главным методом лечения пациентов с семиномой при IIС–III стадиях является химиотерапия, режимы и основные принципы которой изложены в **приложениях Г1 и Г2**.

У пациентов с благоприятным прогнозом по IGCCCG рекомендуется проведение 3 курсов химиотерапии по программе ВЕР или 4 курсов по программе ЕР [7], (I,А).

По данным некоторых исследований высокий уровень ЛДГ (>2хВГН) является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с благоприятным прогнозом и высоким уровнем ЛДГ рекомендовано проведение 4 курсов химиотерапии (3 курса ВЕР и 1 курс ЕР) (III,В).

При промежуточном прогнозе по IGCCCG рекомендуется применение 4 курсов ВЕР или 4 курсов РЕI (при противопоказаниях к назначению блеомицина) [7], (I,А). Лечение внегонадных семином забрюшинного пространства и средостения рекомендуется начинать с химиотерапии, выбор режима основывается на принадлежности к прогностической группе по классификации IGCCCG как при IIС–III стадиях опухолей яичка [7], (III,В). Если на первом этапе было выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0, рекомендуется проведение 2 курсов адъювантной ХТ по схеме ВЕР (III,В).

3.4.3 Несеминозные опухоли (включая семиномы с повышенным уровнем АФП или высоким (>200 мМЕ/мл) уровнем ХГЧ).

3.4.3.1 IA-В стадии (T₁–T₄N₀M₀, нормализация маркеров после ОФЭ)

- При герминогенных опухолях яичка I стадии на первом этапе рекомендуется выполнение ОФЭ [7], (II,А). В случае исходно повышенного уровня опухолевых маркеров рекомендуется их мониторинг каждые 7–10 дней до нормализации, прекращения падения или роста.

Комментарии: после ОФЭ без адъювантной терапии прогрессирование заболевания наблюдается у 30 % больных. Для I стадии нессеминозных 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 %.

- Низкий риск рецидива (отсутствие лимфоваскулярной инвазии): рекомендуется наблюдение. При невозможности или отказе пациента от наблюдения в группе низкого риска (отсутствие лимфоваскулярной инвазии) рекомендуется проведение 1 курса адъювантной химиотерапии комбинацией ВЕР (7,11) [II,А].
- При высоком риске рецидива (наличие лимфоваскулярной инвазии) рекомендовано проведение 1 курса химиотерапии комбинацией ВЕР, что позволяет снизить риск рецидива с 50% до 5% (7,11) [II,А].

Комментарии: ОФЭ позволяет излечить 76–88 % больных с I клинической стадией, а у 12–24 % с рецидивом заболевания ранняя диагностика прогрессирования и своевременное начало химиотерапии в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Проведение 1 курса адъювантной химиотерапии позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной и общей выживаемости, равной 97 и 99 % соответственно (11). Недостатком такого подхода является тот факт, что, по крайней мере, у 50 % больных проведение адъювантной химиотерапии является излишним и сопровождается побочными эффектами. Теоретически, один курс ВЕР может обладать отсроченной токсичностью, но данных, подтверждающих это, пока нет.

• При отказе пациентов с высоким риском рецидива от наблюдения или адъювантной химиотерапии им рекомендуется выполнение профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) (12) [II,A].

Комментарии: следует помнить, что при этом 50 % больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, которое у 6–8 % больных осложнится ретроградной яэкуляцией вследствие повреждения симпатических нервных волокон. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развитие отдаленных метастазов (в основном, в легких) у 10 % больных.

3.4.3.1 IS стадия (уровень маркеров не нормализовался после ОФЭ)

Рекомендуется проведение химиотерапии как при III стадии заболевания в соответствии с прогнозом IGCCCG и общими принципами, изложенными в разделе ... (7), [III,B].

3.4.3.3 IIA стадия (метастазы в забрюшинные лимфоузлы ≤ 2 см)

- При повышенных опухолевых маркерах **рекомендуется проведение химиотерапии как при III стадии заболевания в соответствии с прогнозом IGCCCG. Режимы и общие принципы изложены в приложениях Г1 и Г2 (7), [I,A].**
- **При нормальных уровнях АФП и ХГЧ после ОФЭ рекомендуется любой из двух равнозначных подходов: нервосберегающая ЗЛАЭ и выполнение КТ в динамике (проведение при прогрессировании химиотерапии в соответствии с прогнозом IGCCCG) (7), [III,B].**

Комментарии: 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 пациентам избежать химиотерапии. Важнейшим осложнением ЗЛАЭ является развитие ретроградной яэкуляции, имеющей место в 3–8 % случаев даже при выполнении нервосберегающей ЗЛАЭ. При морфологическом подтверждении метастазов в забрюшинных лимфоузлах возможно как наблюдение (при pN1, 1-2 пораженных лимфоузла без экстракапсулярной инвазии), так и проведение 2 циклов адъювантной химиотерапии по программе ВЕР.

3.4.3.4 IIB стадия (метастазы в забрюшинных лимфоузлах >2 см и ≤ 5 см)

- При нормальном уровне маркеров и бессимптомных малочисленных метастазах до 5 см, локализующихся в одной изолированной зоне, рекомендуется применять любой из двух равнозначных подходов: выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ или проведение химиотерапии **как при III стадии заболевания в соответствии с прогнозом IGCCCG. Режимы и общие принципы изложены в приложениях Г1 и Г2 (7), [II,B].**

Комментарии: при морфологическом подтверждении метастазов в забрюшинных лимфоузлах возможно как наблюдение (при pN1, 1-2 пораженных лимфоузла без экстракапсулярной инвазии), так и проведение 2 циклов адъювантной химиотерапии по программе ВЕР.

- При повышенном уровне опухолевых маркеров, либо при множественных, симптомных метастазах с нормальными маркерами рекомендуется проведение химиотерапии **как при III стадии заболевания в соответствии с прогнозом IGCCCG. Режимы и общие принципы изложены в приложениях Г1 и Г2 (7), [I,A].**

3.4.3.5 IIC, III стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах >5 см или M1)

- рекомендовано проведение химиотерапии **как при III стадии заболевания в соответствии с прогнозом IGCCCG и общими принципами, изложенными в разделе ... (7), [II,A]. При благоприятном прогнозе по IGCCCG рекомендуется проведение 3 курсов по программе ВЕР или 4 курсов по программе ЕР.**
- При промежуточном и неблагоприятном прогнозе по IGCCCG рекомендуется проведение 4 курсов по программе ВЕР. При противопоказаниях к назначению блеомицина, а также в случае планируемого в будущем хирургического вмешательства на грудной клетке (метастазы в легких, первичная опухоль средостения) вместо режима ВЕР рекомендуется проведение 4 курсов по программе РЕI.

Комментарии: 4 цикла по программе ВЕР позволяют добиться 5-летней выживаемости у 85% и 55% больных с промежуточным и неблагоприятным прогнозом соответственно. Добавление паклитаксела к режиму ВЕР (режим ТВЕР + филграстим) улучшило отдаленные результаты по сравнению со стандартным ВЕР у пациентов с промежуточным прогнозом (исследование EORTC40983), однако данный подход не рекомендуется к широкой рутинной практике. Отсутствуют убедительные свидетельства того, что применение в первой линии других режимов химиотерапии или высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей трансплантацией костного мозга улучшает результаты лечения этой группы больных по сравнению со стандартным режимом ВЕР.

3.4.4 Общие принципы проведения химиотерапии

- Все циклы химиотерапии рекомендуется проводить каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса химиотерапии) (14), [III,B].

- Рекомендуется 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 в приложении №) (14), [III,В].
- Рекомендуется назначение Г-КСФ с целью первичной профилактики пациентам с неблагоприятным прогнозом, получающим режим ВЕР или ЕР (14), [III,В].
- Если при проведении предыдущего курса химиотерапии отмечена фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней или осложненная инфекцией, рекомендовано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих курсов химиотерапии (14), [III,В].
- Не рекомендуется в качестве первой линии терапии проведение свыше 3 курсов (при благоприятном прогнозе) или 4 курсов (при промежуточном/неблагоприятном прогнозе) химиотерапии ВЕР (или РЕI) (14), [III,В].

Комментарии: увеличение числа курсов сверх рекомендуемых не приводит к улучшению отдаленных результатов даже в случае отсутствия нормализации уровня опухолевых маркеров и неполном объективном ответе, а лишь сопровождается достоверным повышением риска развития поздней токсичности (7,14).

Пациентам с размером забрюшинных лимфоузлов свыше 5 см рекомендуется на протяжении первой линии химиотерапии проведение тромбопрофилактики, учитывая высокий риск венозных тромбозов (21), [III,А].

3.4.5 Лечение особых категорий пациентов

А. Метастатическое поражение головного мозга

- На первом этапе таким пациентам рекомендуется проведение 4 курсов химиотерапии по программе ВЕР или РЕI (14,16) [III,А].

. При достижении полного эффекта в головном мозге дальнейшее лечение не рекомендуется (14,16) [III,А].

Комментарии: 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. Однако в данном исследовании лишь небольшая часть пациентов получала стереотаксическую лучевую терапию (16).

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

- 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) с последующим назначением Г-КСФ и началом следующего курса терапии в полных дозах после восстановления показателей крови (14), [III,А].

Комментарии: проведение первого курса химиотерапии у таких пациентов сопряжено с высокой частотой осложнений (распад опухоли, кровотечение, инфекция). Особенно это характерно для метастатической хориокарциномы, когда уровень ХГЧ превышает 50000 мМЕ/мл.

3.4.6 Оценка эффекта, лечение после завершения химиотерапии

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

Комментарии: рост уровня маркеров ко второму курсу химиотерапии чаще обусловлен не прогрессированием заболевания, а массивным лизисом опухоли, в связи с чем смена терапии таким пациентам не рекомендуется.

- При снижении уровня опухолевых маркеров в процессе химиотерапии и стабилизации (или даже увеличении) размеров метастазов (синдром "растущей зрелой тератомы") рекомендуется продолжение всего запланированного объема химиотерапии с последующим хирургическим лечением (7,14), [II,А].
- Пациентам, достигшим полного ответа (максимальные размеры резидуальных метастазов менее 1 см и нормализация опухолевых маркеров) рекомендуется динамическое наблюдение (7,14), [II,А].

3.4.6.1 Лечение пациентов с семиномой после завершения химиотерапии

- Пациентам с семиномой и максимальными размерами резидуальной опухоли после химиотерапии менее 3 см рекомендуется наблюдение (7), [II, В].
- При размере резидуальной опухоли свыше 3 см рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ в срок не ранее, чем через 8 недель после завершения химиотерапии (7, 17), [II,А]. При отсутствии накопления РФП рекомендуется наблюдение, при накоплении - хирургическое удаление опухоли (7, 17), [II,А].

- *Комментарии: при высоком риске хирургического вмешательства (например, вовлечение магистральных сосудов) и, учитывая высокую частоту ложноположительных результатов, возможной опцией при позитивном результате ПЭТ-КТ является динамическое наблюдение с контрольным выполнением ПЭТ-КТ через 3-6 мес. В случае сохраняющейся активности рекомендуется повторно рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. У пациентов с размерами резидуальной опухоли свыше 3 см и при невозможности выполнения ПЭТ-КТ рекомендуется наблюдение.*

3.4.6.2 Лечение пациентов с несеминомными опухолями после завершения химиотерапии

- При наличии резидуальных метастазов после химиотерапии максимальным размером свыше 1 см рекомендуется их хирургическое удаление (7,14), [II,A].
- **Комментарии:** оптимальное время выполнения хирургического вмешательства – 4-6 недель после завершения химиотерапии.
- 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 легких при их множественном характере.
- Пациенты, у которых в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или зрелая тератома, рекомендуется наблюдение (7,14), [II,A]. При наличии в резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли рекомендуется проведение 2 или 4 курсов химиотерапии по программе TTP в случае радикального или нерадикального удаления соответственно (7), [III,B].

3.4.6 Лечение рецидивов герминогенных опухолей

- Пациенту с рецидивом злокачественной герминогенной опухоли (гистологическое подтверждение либо рост уровня АФП/ХГЧ) рекомендуется проведение химиотерапии рецидива (режимы представлены в приложении Г1) (18-20), [II,A].
- **Комментарии:** 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). Наиболее оптимальный режим второй линии - TTP, позволяющий добиться длительной выживаемости у 25% пациентов 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 (23), [III,A].
- После завершения химиотерапии рекомендуется хирургическое удаление всей резидуальной опухоли (7,14), [II,B].
- В случае роста уровня маркеров, несмотря на проводимую терапию, при исчерпанности возможностей химиотерапии и локализации опухоли в одной анатомической области, рекомендуется ее удаление (7,14), [II,B].

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 (7,14), [III,B].

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 курабельность 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 (22), [III,В].

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

- Рекомендуется следующий график наблюдения (14), [III,В]:
- 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;
- 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;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

Комментарии: вместо положенных радиологических исследований через 6 и 12 мес. после ОФЭ может быть выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

5.2 Наблюдение за пациентами с несеминомными опухолями после проведенной химиотерапии

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

5.3 Наблюдение за пациентами с семиномой представлено в приложении Б3.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

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

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 несеминозных герминогенных опухолей у мужчин. Диссертация ... доктора медицин-ских наук: 14.00.12. ; [Место защиты: ФГБУ "РОИЦ им. Н.Н.Блохина" МЗ РФ] — 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.

**21. Srikanthan A (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Srikanthan%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2560584)
Tran B (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tran%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2560584)
Beausoleil M (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Beausoleil%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2560584)
et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605848>) 2015 Feb 20;33(6):582-7.**

**22. Kerns SL (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kerns%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2961718)
Fung C (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fung%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2961718)
Monahan PO (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monahan%20PO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2961718)
et al. Cumulative Burden of Morbidity Among Testicular Cancer Survivors After Standard Cisplatin-Based Chemotherapy: A Multi-Institutional Study.**

J Clin Oncol. 2018 Apr 4;JCO2017770735. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0735. [Epub ahead of print].

23. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010; 21: 820-825.

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. **Проценко С.А.**, профессор, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.
4. **Трякин А.А.**, д.м.н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
5. **Тюляндин С.А.**, профессор, д.м.н., заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
6. **Федянин М.Ю.**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

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.

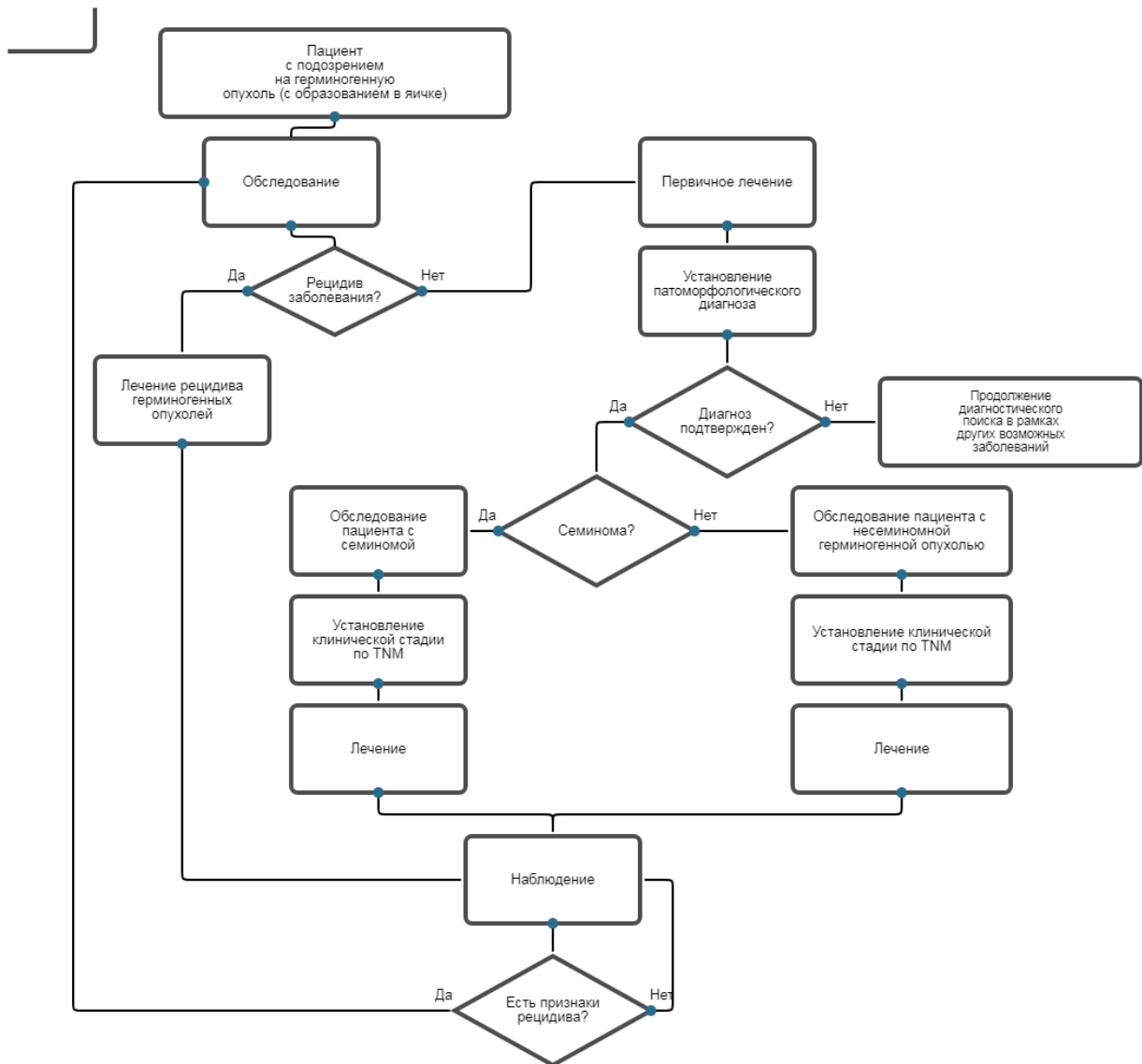
Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного герминогенной опухолью

undefined



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.

Приложение Г1. Рекомендуемые режимы химиотерапии герминогенных опухолей

Название режима	Схема введения препаратов	Примечания
Режимы I линии		
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1-5-й дни + цисплатин ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1-5-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; группа благоприятного прогноза (при противопоказаниях к блеомицину)
BER	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 ² в/в 40 мин. в 1-5-й дни + цисплатин ¹ 20 мг/м ² 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 ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1-5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в 40 мин. в 1-5-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1-2 часа (+ месна ² 800 мг в/в струйно) в 1-5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6-15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла – при промежуточном/неблагоприятном прогнозе (как альтернатива BER при противопоказаниях к блеомицину, либо в случаях, когда после химиотерапии планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке)
Режимы II линии		
VeIP	Винбластин 0,11 мг/кг в/в струйно в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в 1-2 часа (+ месна ² 80% дозы ифосфамида в/в струйно) в 1-5-й дни + цисплатин ¹ 20 мг/м ² в/в 1 час в 1-5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6-15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; стандартный режим II линии
TIP	Паклитаксел 120 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в 1-2 часа (+ месна ² 100% дозы ифосфамида в/в струйно) во 2-5-й дни + цисплатин ¹ 25 мг/м ² в/в 1 час во 2-5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6-15-й дни, каждые 3 нед.	4 цикла; режим выбора II линии
Режимы III линии		
TGO	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в 1 час в 1-й и 8-й дни + гемцитабин 800 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день, каждые 3 нед.	6 циклов
GemOX	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² 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

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

² Месна вводится в разовой дозе 25-40% от суммарной дозы ифосфамида непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после завершения инфузии ифосфамида.

¹ 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.

² месна** 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.

Приложение Г2. Рекомендуемый алгоритм редукции доз химиопрепаратов режима BER и EP в зависимости от гематологической токсичности*

Число тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	≥ 100		75-99		50-74		<50	
	Этопозид**	Цисплатин**	Этопозид**	Цисплатин**	Этопозид**	Цисплатин**	Этопозид**	Цисплатин**
≥ 1,0	100%	100%	75%	100%	50%	100%	отсрочка на 4 дня	
0,5-0,99	100%	100%	50%	100%	отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня	
< 0,5	отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня	

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

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 $<50,0 \times 10^9/\text{л}$).

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

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

- нейтропения, осложненная 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 этопозиды на 20–40% должна быть использована при проведении всех последующих курсов.

3.1.1. 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 АUC 5-6. При восстановлении почечной функции цисплатин вводится в дозе, составляющей 75% от первоначальной. Введение *блеомицина* прекращается при клиренсе креатинина <40 мл/мин. Для *этопозиды*, имеющего низкую почечную экскрецию, модификация доз в зависимости от почечной функции не предусматривается.