

**Департамент здравоохранения г. Москвы**  
**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОЙ**  
**ПОМОЩИ ДЕТЯМ**  
**отделение нейрохирургии и хирургии солидных опухолей**

**ЛЕЧЕНИЕ ГЕРМИНОГЕННОКЛЕТОЧНЫХ**  
**ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ**  
(протокол исследования)

**Москва 2010 г.**

## *Оглавление*

Стр.

|   |  |
|---|--|
| 1. Список ответственных участников .....      |  |
| 2. Введение .....                             |  |
| 4. Используемая классификация .....           |  |
| 5. Объем диагностических исследований .....   |  |
| 7. Хирургический метод                        |  |
| 9. Химиотерапия                               |  |
| 9.1. Предоперационная химиотерапия .....      |  |
| 9.2. Послеоперационная химиотерапия .....     |  |
| 10. Послеоперационная лучевая терапия .....   |  |
| 11. Указатель использованной литературы ..... |  |
| 12. Приложения .....                          |  |

## ***1. Список ответственных участников:***

Хирургия: Т. А. Шароев

Д.В. Ковалев

А.В. Сухарев

Химиотерапия: Б.В.Холодов

Р. Т. Абдулаев,

О. Б. Полушкина,

О.В. Купцова

Е.М. Тарасова

Лучевая терапия: .....О. И. Щербенко

Радионуклидная диагностика: ..... С. Г. Аверинова

Лучевая диагностика ..... О. В. Климчук

Ультразвуковая томография: Антонов Н. Н.

Абасова А.А.

Компьютерная томография и ангиография: ..... О. В. Климчук

Магнитно-резонансная томография: ..... О. В. Климчук

Цитологическая диагностика: ..... И. И. Матвеева

Патоморфология: А. Г. Талалаев,

Д.М. Коновалов

Поликлиника: О. Б. Полушкина

О.В. Купцова

Биохимические исследования крови и мочи: .....М.А. Асадуллаева

## **Введение.**

Настоящий протокол лечения первичных герминогенноклеточных опухолей у детей составлен на основе «Стандартов оказания специализированной медицинской помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями» (Москва, 2008 г.), а также протоколов лечения герминогенноклеточных опухолей у детей MAKEI-1996, MAKEI-2005, Germinoma-2008.

## **Общая информация.**

Герминогенноклеточные опухоли (ГКО) происходят из плюропотентных зародышевых клеток. Нарушение дифференцировки этих клеток приводит к возникновению эмбриональной карциномы и тератомы (эмбриональная линия дифференцировки) или хориокарциномы и опухоли желточного мешка (экстраэмбриональный путь дифференцировки). Нарушение развития унипотентных примитивных зародышевых клеток приводит к развитию герминомы. Гистологическая структура этих опухолей обычно является нехарактерной для анатомической области, где они располагаются. ГКО могут возникать как в половых органах, так и вне их. Внегонадные герминогенноклеточные опухоли локализуются по срединной линии тела, т.е. вдоль пути миграции примордиальных зародышевых клеток. ГКО составляют менее 3% всех злокачественных новообразований у детей. При этом биологические особенности ГКО отличаются в различных возрастных группах.

Существуют несколько гистологических общепринятых классификаций ГКО. Ниже представлены гистологические классификации для экстракраниальных и интракраниальных ГКО, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения.

## **Гистологическая классификация экстракраниальных герминогенноклеточных опухолей у детей (ВОЗ, 2004).**

1. Герминома (называют семиномой при локализации в яичке, дисгерминомой - в яичнике и герминомой - при других локализациях).
2. Тератома:
  - Зрелая тератома
  - Незрелая тератома:
    - Тератома 1-й степени незрелости
    - Тератома 2-й степени незрелости
    - Тератома 3-й степени незрелости
3. Эмбриональная карцинома
4. Опухоль желточного мешка
5. Хориокарцинома
6. Гонадобластома
7. Смешанные герминогенные опухоли

## **Гистологическая классификация интракраниальных герминогенноклеточных опухолей у детей (ВОЗ, 2007).**

1. Герминома 9064/3
2. Тератома:
  - Тератома 9080/1
  - Зрелая тератома 9080/0
  - Незрелая тератома 9080/3:
    - Тератома 1-й степени незрелости
    - Тератома 2-й степени незрелости
    - Тератома 3-й степени незрелости
  - Тератома со злокачественной трансформацией 9084/3
3. Эмбриональная карцинома 9070/3
4. Опухоль желточного мешка 9071/3
5. Хориокарцинома 9100/3

Для детей младшего возраста характерны внегонадные герминогенные опухоли, большинство из которых представлено тератомами. Тератомы содержат элементы всех трех зародышевых листков (эктодермы, энтодермы и мезодермы). Зрелая тератома состоит из хорошо дифференцированных тканей. Незрелая тератома подразделяется на 3 гистологических типа в зависимости от содержания незрелой нейроглиальной или бластемной тканей. Тератомы – как зрелая, так и незрелая – могут содержать элементы различных ГКО, а в редких случаях, также элементы других опухолей (нейробластомы, ретинобластомы). Наиболее часто тератомы локализуются в крестцово-копчиковой области. У детей старшего возраста и подростков внегонадные ГКО чаще всего локализуются в средостении.

Большинство ГКО половых органов сочетается с пороками развития (смешанная и чистая дисгенезии гонад, гермафродитизм, крипторхизм и др).

Несмотря на гистологическое разнообразие ГКО, распространение этих опухолей происходит по схожему пути в независимости от первичной локализации: легкие, печень, регионарные лимфатические узлы, центральная нервная система, кости и костный мозг.

### **Цитогенетические аномалии.**

Характерной цитогенетической аномалией является изохромосома короткого плеча 12 хромосомы, которая обнаруживается в 80% случаев ГКО. Для ГКО яичка у детей характерны хромосомные аномалии в виде делеции короткого плеча 1 хромосомы, длинного плеча 4 или 6 хромосом, а также ди- и тетраплоидия. При семиномах часто обнаруживается анеуплоидия.

Дети с синдромом Кляйнфельтера имеют повышенный риск возникновения герминогенноклеточных опухолей средостения. При синдроме Свайра чаще, чем в общей популяции встречаются ГКО половых органов.

Первичные герминогенные опухоли ЦНС – редкая нозологическая форма, составляют около 1-2% от всех опухолей человека и 1-2 чел на 1,000,000 популяцию. Все эти опухоли злокачественные, склонны к метастазированию в пределах ЦНС, но имеют неодинаковую биологическую агрессивность и требуют разных подходов к лечению.

Первичная герминома ЦНС может иметь различную локализацию в головном мозге, но чаще поражает пинальную область, хиазмально-селлярную область, передние рога боковых желудочков, реже – зрительные бугры, кавернозный синус, ствол мозга, спинной мозг (1). Наблюдается также одновременное поражение одной или нескольких указанных

локализаций (отчасти за счет метастазирования, отчасти за счет мультифокального роста). Чаще заболевают молодые люди мужского пола (медиана возраста – 15 лет, соотношение м/ж 8:1) (2). Эти опухоли не продуцируют характерных для других герминогенных опухолей гормональных веществ, поэтому содержание в сыворотке крови хорионического гонадотропина и альфа-фетопротеина при чистой герминоме ЦНС остается в пределах нормы.

## **Протокол лечения экстракраниальных герминогенноклеточных опухолей у детей**

### **Инициальная диагностика.**

У пациентов с подозрением на ГКО инициальная диагностика включает проведение визуализационных методов исследования и определение концентрации опухолевых маркеров.

### **Визуализационные методы исследования.**

УЗИ-визуализация опухоли и органов брюшной полости и забрюшинного пространства с измерением опухоли в 3-х проекциях. Необходимо помнить, что опухоли яичка и яичников (в частности слева) чаще метастазируют в лимфатические узлы ворот почки. МРТ/КТ до и после в/в контрастирования (включая измерение размеров опухоли в трех измерениях). В случае с опухолями копчиковой локализации выполняется МРТ, которая должна включать сагиттальные снимки после контрастного усиления с целью выявления распространения опухоли в спинно-мозговой канал, так как это может повлиять на стратегию лечения.

Рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях или КТ органов грудной клетки  
Сцинтиграфия костей скелета у пациентов с отдаленными метастазами или опухолями малого таза

УЗИ мошонки у подростков с экстрагонадной ГКО

ЭКГ/ЭХО-КГ

### **Определение опухолевых маркеров**

До начала и в течение терапии, необходимо определение следующих опухолевых маркеров: АФП и бета-ХГЧ. Для сывороточного АФП, диагностическим считают повышение его концентрации выше 25 нг/мл у детей старше 2-х лет, а для сывороточного бета-ХГЧ – повышение концентрации выше 50 ЕД/л. ГКО при которых в сыворотке определяются повышенные концентрации АФП и бета-ХГЧ, называют секреторными. В течение первых 60 дней после начала терапии (операции, химиотерапии) опухолевые маркеры определяются по схеме, представленной на рисунках (рис .....). В дальнейшем, если концентрация онкомаркеров снизилась до нормальных значений, они определяются дважды в месяц в течение 6 месяцев, и далее ежемесячно в течение, по крайней мере, 2-х лет от начала терапии.

Период полураспада АФП на ранних этапах терапии равен примерно 6-ти дням. В течение первой недели предоперационной химиотерапии, значения АФП могут увеличиваться. Концентрация АФП у детей первых двух лет жизни представлена в Таб. 1.

Период полураспада бета-ХГЧ составляет примерно 22 часа.

У пациентов с ГКО нет убедительных данных о целесообразности определения таких онкомаркеров как раковоэмбриональный антиген, СА-125, СА-19-9.

**Таб. 1. Концентрация АФП у здоровых детей с момента рождения до 2-х летнего возраста.**

| Возраст (дни) | Концентрация АФП в медианах (нг/мл) | 95% доверительный интервал (нг/мл) |   |         | Время полураспада (дни) |
|---------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|---------|-------------------------|
| 0             | 158 125                             | 31 265                             | - | 799 834 | 6                       |
| 1             | 140 605                             | 27 797                             | - | 711 214 |                         |
| 2             | 125 026                             | 24 717                             | - | 732 412 |                         |
| 3             | 111 173                             | 21 979                             | - | 562 341 |                         |
| 4             | 98 855                              | 19 543                             | - | 500 035 |                         |
| 5             | 87 902                              | 17 371                             | - | 444 631 |                         |
| 6             | 77 625                              | 15 346                             | - | 392 645 |                         |
| 7             | 69 183                              | 12 589                             | - | 349 945 |                         |
| 8-14          | 43 401                              | 6 039                              | - | 311 889 | 14                      |
| 15-21         | 19 230                              | 2 667                              | - | 151 356 |                         |
| 22-28         | 12 246                              | 1 164                              | - | 118 850 |                         |
| 29-45         | 5 129                               | 389                                | - | 79 433  |                         |
| 46-60         | 2 443                               | 91                                 | - | 39 084  |                         |
| 61-90         | 1 047                               | 19                                 | - | 21 878  | 28                      |
| 91-120        | 398                                 | 9                                  | - | 18 620  |                         |
| 121-150       | 193                                 | 4                                  | - | 8 318   |                         |
| 151-180       | 108                                 | 3                                  | - | 4 365   |                         |
| 181-270       | 47                                  | 0,8                                | - | 2 630   | 100                     |
| 271-360       | 18                                  | 0,4                                | - | 832     |                         |
| 361-720       | 4                                   | 0                                  | - | 372     |                         |

#### **Лабораторные методы исследования.**

Исследование опухолевых маркеров: АФП, бета-ХГЧ.

Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов.

Общий анализ крови

Электролиты крови (Na, K, Ca, P, Mg)

Креатинин сыворотки, клиренс креатинина.

Общий белок.

Билирубин.

Ферменты (щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа)

Исследования на гепатиты, ВИЧ, CMV

Эндокринологическое исследование при опухолях яичников с симптомами преждевременного полового развития.

#### **Генетические методы исследования.**

Стандартная цитогенетика для определения генотипической половой принадлежности пациента.

#### **Решение вопроса о криоконсервации.**



У подростков мужского пола перед началом химиотерапии опция криоконсервации спермы должна быть обсуждена с родителями и пациентом. У девочек с синхронной билатеральной опухолью яичников, с родителями и пациенткой должен быть обсужден вопрос о возможности криоконсервации ткани яичника.

### **Биопсия.**

Биопсия опухоли несет риск диссеминации опухолевыми клетками. Таким образом, биопсия проводится только при массивной предоперационной инфильтрации опухоли, когда определена невозможность полной резекции опухоли, или в случае, когда концентрация опухолевых маркеров не изменена и тем самым, опухолевая природа может быть определена только гистологически.

- Если выполнение резекции первичной опухоли кажется маловероятным, особенно в случае если у пациента имеется местастатическое поражение, рекомендовано выполнение биопсии для морфологической диагностики, которую желательно выполнить одновременно с установкой центрального венозного доступа.
- Иначе, клинический диагноз может быть установлен по увеличенным концентрациям опухолевых маркеров (в отсутствии других состояний, таких как недоношенность или заболевания печени или повышение уровня бета-ХГЧ) и
- Если данные визуализационных методов исследования показывают, что необходимо срочно начать химиотерапию
- При несекретирующих опухолях биопсия должна быть выполнена.

При опухолях крестцово-копчиковой локализации обязательное выполнение ректального исследования для определения интритазового компонента опухоли и анатомических взаимоотношений опухоли с прямой кишкой.

### **TNM классификация герминогенноклеточных опухолей экстрагонадной локализации:**

#### **T – первичная опухоль**

TX – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – Первичная опухоль не определяется

T1 – Опухоль ограничена органом

T1a – Опухоль  $\leq 5$  см в наибольшем измерении

T1b – Опухоль диаметром  $> 5$  см в наибольшем измерении

T2 – Инфильтрация соседних органов

T2a – Опухоль диаметром  $\leq 5$  см в наибольшем измерении

T2b – Опухоль диаметром  $> 5$  см в наибольшем измерении

#### **N – Регионарные лимфатические узлы**

NX – Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 – Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – Регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

**М – Отдаленные метастазы**

**МХ – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов**

**М0 – Нет признаков отдаленных метастазов**

**М1 – Имеются отдаленные метастазы**

**Классификация герминогенноклеточных опухолей яичника по TNM- и FIGO**

| <b>TNM</b>         | <b>FIGO</b> |  |
|--------------------|-------------|--|
| <b>TX</b>          |             | первичная опухоль не может быть оценена  |
| <b>T0</b>          |             | нет данных о первичной опухоли   |
| <b>T1</b>          | <b>I</b>    | опухоль ограничена яичником (яичниками)  |
| <b>T1a</b>         | <b>IA</b>   | односторонняя опухоль, ограниченная яичником, микроскопически удалена полностью, капсула интактна  |
| <b>T1b</b>         | <b>IB</b>   | двусторонняя опухоль, ограничена яичником, микроскопически удалена полностью, капсула интактна   |
| <b>T1c</b>         | <b>IC</b>   | одно- или двусторонняя опухоль, злокачественные клетки в асцитической жидкости, интраоперационный разрыв опухоли или микроскопически неполное удаление   |
|                    |             |  |
| <b>T2</b>          | <b>II</b>   | поражение одного или обоих яичников с распространением в малый таз   |
| <b>T2a</b>         | <b>IIA</b>  | распространение в матку и/или в трубы, отсутствие злокачественных клеток в асцитической жидкости   |
| <b>T2b</b>         | <b>IIB</b>  | распространение в другие структуры малого таза, отсутствие злокачественных клеток в асцитической жидкости  |
| <b>T2c</b>         | <b>IIC</b>  | IIA или IIB и злокачественные клетки в асцитической жидкости   |
| <b>T3 и/или N1</b> | <b>III</b>  | поражение одного или обоих яичников с микроскопически подтвержденными перитонеальными метастазами за пределами малого таза и/или метастатическим злокачественным поражением регионарных лимфоузлов |
| <b>T3a</b>         | <b>IIIA</b> | микроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза   |
| <b>T3b</b>         | <b>IIIB</b> | макроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза ≤ 2 см в диаметре   |
| <b>T3c</b>         | <b>IIIC</b> | макроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза > 2 см в диаметре или метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов  |
|                    |             |  |
| <b>M1</b>          | <b>IV</b>   | отдаленные метастазы   |

## Классификация герминогенноклеточных опухолей яичника по LUGANO

| LUGANO     |             |   |
|------------|-------------|---|
| <b>I</b>   |             | Локализованная опухоль  |
|            | <b>IA</b>   | опухоль ограничена яичком   |
|            | <b>IB</b>   | инфильтрация семенного канатика или опухоль в неопущенном яичке   |
|            | <b>IC</b>   | инфильтрация мошонки или ранее проведена операция или опухоль была удалена или биопсирована транскротальным доступом  |
|            |             |   |
| <b>II</b>  |             | Распространение метастазов в поддиафрагмальные лимфоузлы  |
|            | <b>IIA</b>  | все узлы $\leq 2$ см  |
|            | <b>IIB</b>  | по крайней мере один узел размерами $2 - \leq 5$ см   |
|            | <b>IIC</b>  | по крайней мере один узел размерами $> 5$ см  |
|            | <b>IID</b>  | пальпируемая абдоминальная опухоль или неподвижные паховые лимфоузлы  |
|            |             |   |
| <b>III</b> |             | Распространение метастазов в наддиафрагмальные лимфоузлы или отдаленные метастазы   |
|            | <b>IIIA</b> | медиастинальные и/или надключичные лимфоузлы, но при отсутствии отдаленных гематогенных метастазов  |
|            | <b>IIIB</b> | отдаленные метастазы только в легкие:<br>«minimal»: $< 5$ метастазов в каждом легком, все размерами $\leq 2$ см<br><br>«advanced»: $> 5$ метастазов в каждом легком или $> 2$ см<br><br>наличие плеврального выпота |
|            | <b>IIIC</b> | гематогенное распространение за пределы легких  |
|            | <b>IIID</b> | определение персистирующих опухолевых маркеров после комплексной терапии, но без очевидно обнаруживаемой опухоли  |

## Лечение.

Резекция опухоли выполняется на первом этапе, если по данным комплексного обследования опухоль является локализованной.

В других ситуациях должна быть выбрана химиотерапия, а именно:

- при опухолях больших размеров, инфильтрирующие окружающие ткани и прилежащие органы, сосуды или
- если имеется метастатическое поражение регионарных и отдаленных лимфатических узлов.

Тактика лечения зависит от локализации опухоли, стадии процесса, объема резекции опухолевой ткани, гистологической принадлежности опухоли.

## Тератома.

Перед началом лечения тератомы должны быть распределены по группам в зависимости от предполагаемого риска их рецидива, основываясь на данных локализации первичного очага поражения, гистологии, концентрации в крови опухолевых маркеров и объема резекции опухоли.

Группа благоприятного риска: для пациентов с гонадной или негонадной чистой тератомой (степень незрелости - 0-3) с объемом резекции опухоли  $R_0$ , в качестве дальнейшей тактики ведения, должна быть выбрана тактика «наблюдай и жди» с частотой наблюдения 1 раз в 3 месяца.

Группа неопределенного риска: для пациентов с гонадной или негонадной чистой тератомой (степень незрелости - 0-3) с микроскопической или макроскопической выявляемой остаточной опухолью после резекции опухоли в объеме  $R_1$  или  $R_2$  должны также наблюдаться в соответствии с тактикой «наблюдай и жди», но с частотой наблюдения 1 раз в месяц.

Также, в эту группу должны быть включены тератомы с микрофокусами злокачественных клеток после резекции опухоли в объеме  $R_0$  или  $R_1$  имеющие более высокий риск рецидива в отличие от тератом без микрофокусов злокачественных клеток. Эта группа опухолей также наблюдаться в соответствии с тактикой «наблюдай и жди», с частотой наблюдения 1 раз в месяц.

Группа неблагоприятного риска: Из-за высокого риска рецидива, пациенты с макроскопически неполной резекцией ( $R_2$ ) тератомы, имеющие микрофокусы злокачественного компонента опухоли должны получать адъювантную химиотерапию согласно протоколу для злокачественных ГКО.

Основываясь на предыдущих наблюдениях, частота прогрессии опухоли после неполной резекции зависит от ее локализации (гонадная – менее 5%, копчиковая – около 50%, другие локализации – около 10%) и степени незрелости (0-1-я степень незрелости – около 5%, 2-я степень – около 10% и 3-я степень – около 30%).

## Таблица: Стратегия лечения тератом в зависимости от объема резекции и гистологии (скопление микрофокусов злокачественных клеток).

Зрелая (степень незрелости 0) и незрелая тератома (степень незрелости 1-3) и уровнем АФП < 25 нг/мл у детей старше 2-х лет и  $\beta$ -ХГЧ < 50 МЕ/л.

|  | Объем резекции | Наличие микрофокусов | Группа риска | Тактика лечения |
|--|----------------|----------------------|--------------|-----------------|
|--|----------------|----------------------|--------------|-----------------|

|  |                                      |                           |                 |                                      |
|--|--------------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------------|
|  |                                      | злокачественных<br>клеток |                 |                                      |
| Гонадная и<br>внегонадная<br>тератома, степень<br>незрелости 0-3 | R <sub>0</sub> или<br>R <sub>1</sub> | Да                        | благоприятная   | «наблюдай и жди»<br>1 раз в 3 месяца |
|  |                                      | Нет                       | неопределенная  | «наблюдай и жди»<br>1 раз в месяц    |
|  | R <sub>2</sub>                       | Да                        | неопределенная  | «наблюдай и жди»<br>1 раз в месяц    |
|  |                                      | Нет                       | неблагоприятная | Химиотерапия как<br>для ГКО          |

Примечание:

- тератома яичника с перитонеальным распространением (глиоматоз брюшины) классифицируется как FIGO 1с, что предполагает в плане лечения только операцию с последующим ежемесячным наблюдением
- «тератома» с повышенными опухолевыми маркерами, рассматриваются как злокачественная герминогенная опухоль, даже с отсутствием микрофокусов злокачественных клеток

### **Злокачественные экстракраниальные ГКО.**

#### **Яички.**

Опухоли яичек стратифицируются на 3 группы риска (рис)

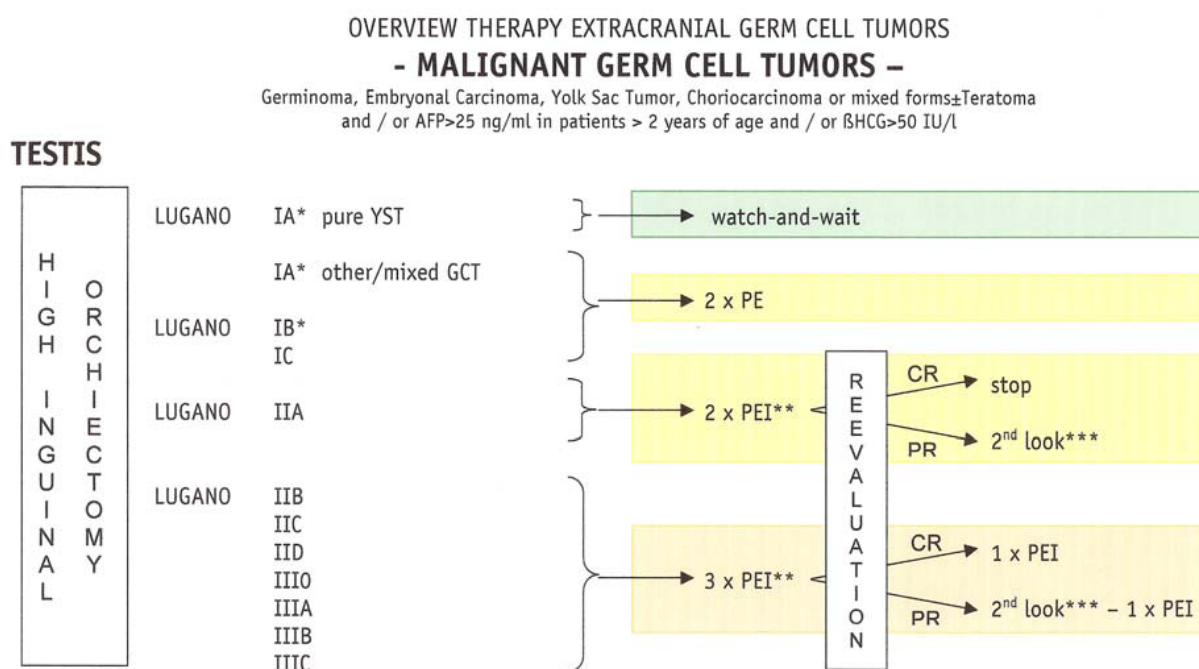
Группа низкого риска: относят пациентов со стадией IA по Lugano с опухолью желточного мешка, у которых в качестве лечебной тактика должна быть применена стратегия «наблюдай и жди».

Группа стандартного риска: относят пациентов со стадией IA по Lugano со злокачественной опухолью других гистологических групп, которые должны получить 2 курса химиотерапии по схеме PE. Также, к этой группе, относят пациентов со стадией IA по Lugano, у которых по данным морфологического заключения доказана инвазия сосудов.

Пациенты со стадиями IB-IIA по Lugano должны получить 2 курса химиотерапии по схеме PE или PEI в зависимости от объема резекции (R<sub>0</sub> от R<sub>1,2</sub>).

Группа высокого риска: мальчикам со стадией IIB-IIIС выполняются 4 курса химиотерапии по схеме PEI. После 3 курса химиотерапии желательно провести хирургическое удаление остаточной опухоли.

**Рисунок: Общая схема лечения ГКО яичка.**



**IMPORTANT ADVICES:**

- \* Patients with vascular invasion (lymph- or blood vessels) are treated according to the next higher risk group (with Ifo).
- \*\* In case of delayed response immediate consultation of the study coordination centre:
  - tumor bulk stable / growing and normal marker response → growing teratoma syndrom = early operation
  - tumor bulk stable / growing and marker response delayed / missing → progression = change to the poor risk arm of nongonadal GCTs
- \*\*\* Patients with R<sub>1,2</sub> -resections and / or vital tumor cells in 2<sup>nd</sup> look = intensification of therapy (HD-PEI or Hyper-PEI)

**Яичники.**

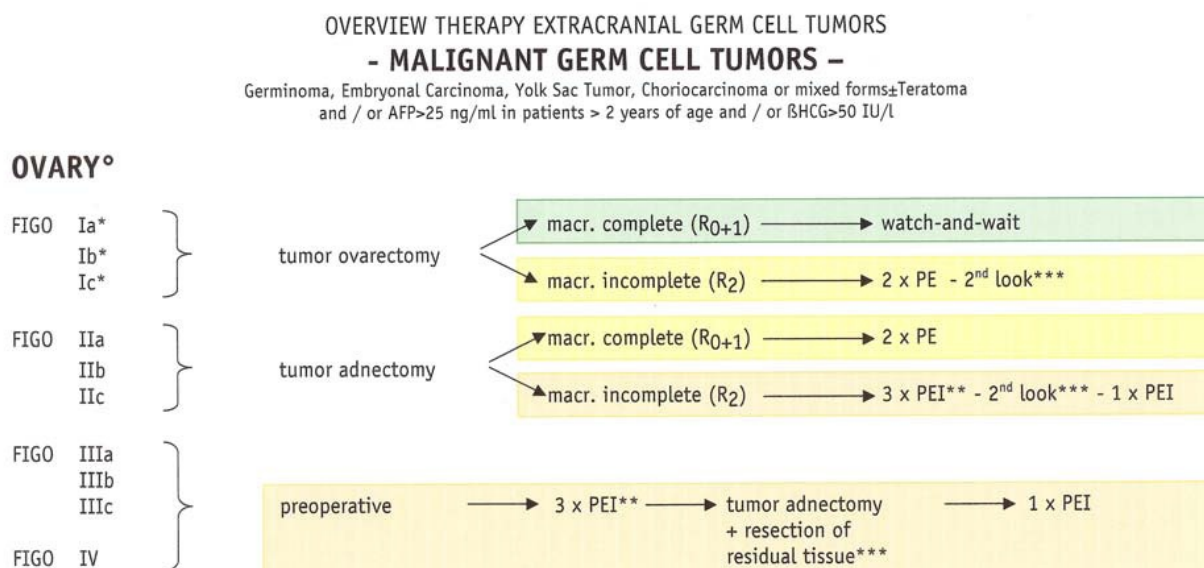
Данные о результатах лечения ГКО яичников у пациентов с I стадией показывают, что относительный риск рецидива при стадии Ia-с с применением стратегии «наблюдай и жди» такой же, или даже ниже, чем у пациентов с негонадаальной ГКО со стадией T1a (Рисунок).

Низкий риск: у всех пациентов с ГКО яичников имеющих локализованную стадию в качестве лечебной тактика применяется стратегия «наблюдай и жди» (FIGO I R<sub>0</sub> or R<sub>1</sub>: w&w).

Стандартный риск: Все пациенты с FIGO I R<sub>2</sub> и FIGO II R<sub>0</sub> должны получить 2 курса химиотерапии по схеме PE. Пациенты с FIGO I и инвазией сосудов, должны также получить 2 курса химиотерапии по схеме PE.

Высокий риск: Все пациенты с FIGO II R<sub>2</sub> и FIGO III/IV должны получить 4 курса химиотерапии по схеме PEI. При диссеминированном заболевании и большой по объему опухолевой массы рекомендуется проведение неадьювантной химиотерапии с последующей резекцией опухоли или повторной операции после 3-го курса PEI.

**Рисунок: Общая схема лечения ГКО яичников.**



**IMPORTANT ADVICES:**

° In case of hepatoid or endometroid yolk sac tumor differentiation therapy according to the next higher risk group (in stage III/IV according to the poor risk arm of the nongonadal GCTs)

\* Patients with FIGO I and vascular invasion (lymph- or blood vessels) are treated like FIGO II because of the elevated relapse risk

\*\* In case of delayed response immediate consultation of the study coordination centre:

- tumor bulk stable / growing and normal marker response → growing teratoma syndrom = early operation

- tumor bulk stable / growing and marker response delayed / missing → progression = change to the poor risk arm of the nongonadal GCTs

\*\*\* Patients with R<sub>1,2</sub> -resections and / or vital tumor cells in 2<sup>nd</sup> look = intensification of therapy (HD-PEI or Hyper-PEI)

Экстрагонадные ГКО. Эта группа пациентов с изначально плохим прогнозом (figure 25).

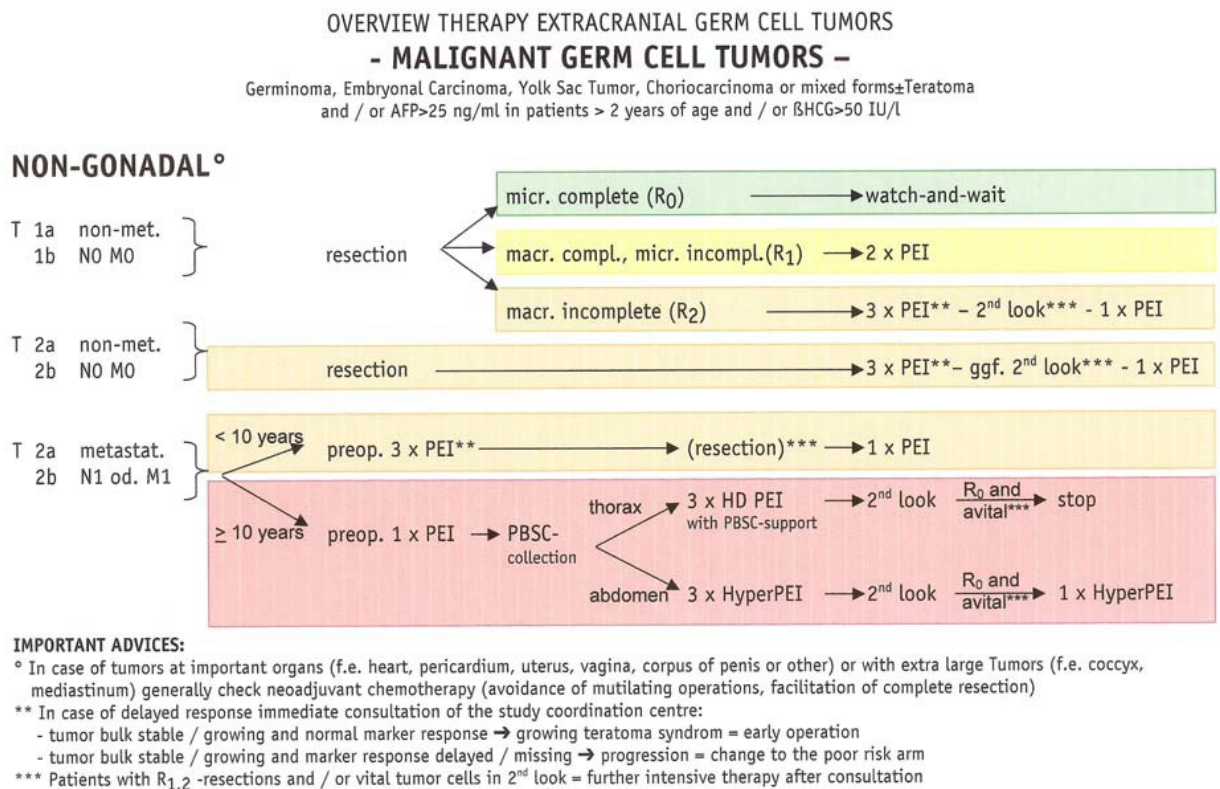
Низкий риск: для пациентов с T<sub>1</sub>M<sub>0</sub>N<sub>0</sub>R<sub>0</sub> должна быть выбрана тактика «наблюдай и жди»

Стандартный риск: пациентам с T<sub>1,2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>R<sub>1</sub> необходимо провести 2 курса химиотерапии по схеме PEI.

Высокий риск: пациентам со стадиями T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>R<sub>2</sub>, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub> и возрастом менее 10 лет, необходимо провести 4 курса химиотерапии по схеме PEI.

Группа неблагоприятного риска: пациенты со стадией T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub> и старше 10 лет. age > 10: После индукционной химиотерапии с проведением 1 курса PEI, терапия интенсифицируется с проведением блока химиотерапии HD-PEI с поддержкой ауто-ТГСК.

**Рисунок: Общая схема лечения экстрагонадных ГКО.**



### Оперативное лечение.

Если, с помощью проведенных диагностических исследований удалось ясно установить локализацию первичной опухоли, ее взаимосвязь с окружающими тканями или метастазирование в периферические лимфатические узлы, печень, легкие, первым терапевтическим шагом, должна стать предоперационная химиотерапия, после определения концентрации опухолевых маркеров.

В случае локализованности опухолевого процесса, первым терапевтическим шагом может стать хирургическое удаление опухоли, после проведения визуализационных методов исследований и определения концентрации в крови опухолевых маркеров.

### Определение полной или неполной резекции опухоли.

В случае если опухоль локализована, выбором может стать полная резекция опухоли.

Под полной резекцией понимают удаление всего объема опухолевой ткани:

- При опухолях, локализованных в области копчика, проводится резекция опухоли, псевдокапсулы и копчиковой кости в одном блоке.
- При опухолях яичника, должны быть резецированы яичник (овариэктомия только при I стадии), придаток яичника и фаллопиева труба (унилатеральная сальпингоовариэктомия). Биопсия контралатерального яичника выполняться только при видимом его изменении.
- При необходимости, для правильного стадирования, удаляются регионарные лимфатические узлы.

Под неполной резекцией понимают, такую резекцию, если:



- до или во время операции произошел разрыв капсулы. Это определение включает ятрогенную пункцию тератоматозной кисты.
- обнаружена инфильтрация опухоли в окружающие ткани или наблюдается инфильтрация (прорастание) опухоли в окружающей ткани, в результате которой, полная резекция опухоли невозможна.
- если опухоль удалена несколькими частями

При инфильтрации опухоли в окружающую ткань необходимо выполнение гистологического исследования ткани в краях резекции.

Опухолевая псевдокапсула появляется в результате сдавления опухолью прилегающих структур. Только достаточная и безопасная дистанция гарантирует возможность полного удаления опухоли. Если возможна полная резекция опухоли, и точно диагностирована 1а стадия заболевания, на этом этапе лечение может быть завершено, в случае поражения яичника или другой экстракраниальной локализации, за исключением крестцово-копчиковой локализации. Однако такие пациенты должны тщательно наблюдаться в строго установленные сроки.

### **Оперативная техника.**

#### **Яички.**

##### *Общие хирургические рекомендации.*

Унилатеральная орхидэктомия выполняется при любых гистологических вариантах ГКО яичка. При гистологическом варианте опухоли желточного мешка и при стадии IA дальнейшего лечения не требуется.

Нет необходимости в проведении биопсии яичка. Такой подход считается устаревшим.

Высокая паховая сепарация семенного канатика является необходимым условием оперативного вмешательства. В случае ранее выполняемых оперативных вмешательствах на мошонке (операция или пункция при гидроцеле в анамнезе), должен быть обсужден вопрос об удалении паховых лимфатических узлов.

*Эксплоративная лапаротомия после 2-х курсов PE(I), соответственно 3-х курсов PEI.*

Оперативное вмешательство выполняется в случаях:

- А) Модифицированной лимфаденэктомии (МЛА)
- Б) Радикальной лимфаденэктомии
- С) Удаление опухолевых масс в ретроперитонеальной области.

Модифицированная лимфаденэктомия ретроперитонеальных лимфатических узлов из трансперитонеального доступа используется когда интраоперационно можно исключить макроскопическое поражение лимфатического узла.

А) МЛА различается в зависимости от стороны поражения яичка (правое или левое).

При опухолях яичка слева метастазирование ожидается латеральной аорты и в исключительных вдоль левой яичковой вены и левых подвздошных сосудов. Краниальной границей области диссекции является левая почечная вена, каудальная граница располагается рядом с выходом наружной подвздошной артерии. Латеральная граница

проходит по левой яичковой вене о медиальная граница ограничена аортой. За границами диссекции должна быть аккуратно исследована и пропальпирована ретроперитонеальная область. В случае подозрения на метастазирование в лимфатический узел, он должен быть удален и гистологически исследован с сохранением нижней брыжеечной артерии.

При поражении яичка справа ожидается метастазирование вентрально от аорты и справа. В исключительных случаях метастазы распространяются вдоль правой яичковой вены и подвздошных сосудов справа. МЛА следует вдоль правой почечной артерии к каудальной границе области разделения правой общей подвздошной артерии. Сплана операционная область определяется латеральной полуокружностью аорты и правой яичковой веной. Нижняя брыжеечная артерия должна быть сохранена.

В) Радикальная лимфаденэктомия показана, когда при эксплоративной лапаротомии отмечается макроскопическое поражение лимфатических узлов. Все ретроперитонеальные лимфатические узлы должны быть удалены.

С) Если после 2-3 циклов химиотерапии ретроперитонеальные массы все еще остаются, рекомендуется хирургическое удаление остаточной опухоли. В случае неоперабельной опухоли, операция выполняется с целью уменьшения опухоли в размерах, настолько, насколько это возможно.

### **Копчик.**

Область копчика: опухоли крестцово-копчиковой области часто выявляются в виде огромных масс. У большинства пациентов используется дорзальный доступ для удаления копчиковых позвонков. Кожные покровы, инфильтрированные опухолью, должны быть удалены в едином блоке с опухолью, так как в дальнейшем закрытие этого дефекта проходит, как правило, без проблем. Сепарация опухоли и прямой кишки в большинстве случаев возможна при пальцевом контроле. В послеоперационном периоде функции кишечника и мочевого пузыря обычно восстанавливаются. Резекция копчиковых позвонков вместе с опухолью является абсолютным условием при опухолях копчиковой области. Следует избегать разрыва капсулы опухоли при резекции копчиковых позвонков в едином блоке. Так называемые образования в виде «песочных часов» представлены опухолью, достигающих больших размеров, большая часть которой, локализуется в малом тазу, и объединена с копчиковой частью. В случае выявления таких опухолевых формаций, которые еще остаются после проведения предоперационной химиотерапии, при секретирующих злокачественных ГКО, используют вентральный доступ, для достижения полной резекции опухоли в едином блоке.

### **Яичники.**

Для опухолей яичников предпочтителен абдоминальный доступ со срединным разрезом, обеспечивающий лучший обзор операционного поля, чем традиционные методики. Критически важным является обязательная первичная перевязка яичниковых вен и артерий, для предотвращения диссеминации опухолевых клеток. Инфильтрированные придатки должны быть полностью резецированы в блоке с опухолью. При опухолях, которые ограничены только яичником, следует рассмотреть возможность проведения овариозэктомии, вместо аднэктомии.

При опухолях небольших размеров, при которых большая часть яичника остается непораженной, или при билатеральном поражении яичников, должны рассматриваться возможности проведения микрохирургических манипуляций направленных на сохранение органа. Однако, остается неизвестным эффективность применения таких подходов при ГКО яичников.

Для интраоперационного стадирования точные размеры опухоли, asservation и цитология внутрибрюшной жидкости, также как и обследование контралатерального яичника является важным. Должна быть выполнена биопсия всех подозрительных участков или отдаленных лимфатических узлов.

### **Другие локализации.**

Выбор хирургической тактики для других первичных локализаций, таких как средостение, забрюшинное пространство, должен планироваться исходя из ситуации.

Для медиастинальных ГКО, характерно поражение переднего средостения. Анализ серии случаев медиастинальных ГКО, показал, что срединная стернотомия или правосторонняя торакотомия обеспечивает хороший доступ к опухоли. У части пациента сепарация опухоли от магистральных сосудов и ворот легкого может быть проблематичным. Поэтому, информация об анатомическом расположении опухоли, должна быть получена до операции с помощью визуализационных методик, таких как КТ или МРТ. В большинстве случаев тимус, по крайней мере, частично, приходится резецировать с опухолью; и у большинства пациентов также могут удаляться участки плевры и перикарда.

Для ГКО влагалища при постановки диагноза достаточно только биопсия опухоли. Если опухолевые маркеры (АФП) повышены и по данным КТ и МРТ мы видим опухолевый объем в урогенитальной области (влагалище, матка, простата) клинический диагноз может быть выставлен без гистологической верификации.

ГКО головы и шеи обычно выявляются при рождении как тератома, или у детей старше 4-х месяцев как смешанно-клеточная ГКО, тератома и опухоль желточного мешка. Таким образом, объем терапии находится в зависимости от возраста. Детям младше 4-х месяцев должна быть выполнена резекция опухоли, тогда как детям старше 4-х месяцев может потребоваться адъювантная химиотерапия с последующей операцией.

### **Химиотерапия.**

#### **Схема PE**

Цисплатин  $20 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни  
Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-3 дни

#### **Схема PEI**

Цисплатин  $20 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни  
Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-3 дни  
Ифосфамид  $1500 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни

Интервал между курсами полихимиотерапии должен составлять 21 день, считая от начала предыдущего курса. Критерии начала химиотерапии: лейкоциты более  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты более  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Этопозид в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в вводится первым в течение часовой инфузии. Далее вводится цисплатин в дозе  $20 \text{ мг/м}^2$  в/в в течение часовой инфузии. Маннитол в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  вводится в/в капельно за 3 часа, за 30 минут до введения цисплатина, и через 30 минут, 3 часа и 6 часов после окончания (от начала) введения цисплатина. Обязателен прием магнезии в дозе  $180 \text{ мг/м}^2$  в день, в течение курса полихимиотерапии, а также в перерывах между курсами.

Ифосфамид в дозе  $1500 \text{ мг/м}^2$  вводится после цисплатина в виде 22-х часовой инфузии. Параллельно с ифосфамидом вводится месна (урометаксан) в дозе  $1500 \text{ мг/м}^2$ , при этом 20% дозы месны вводится болюсно в момент начала инфузии ифосфамида, а 80% дозы месны назначается параллельной инфузией. Месна вводится с 1-го по 7-й день, на 2 дня дольше.

На протяжении всего курса химиотерапии проводится инфузионная терапия из расчета  $3000 \text{ мл/м}^2$ .

#### Минимальные требования для начала химиотерапии

Нейтрофилы  $\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$

или Лейкоциты  $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$

Тромбоциты  $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$

Клиренс креатинина  $\geq 70 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ .

Моча – нет гематурии

#### Модификация лечения в случае развития токсичности.

##### Условия для модификации доз химиопрепаратов для курса РЕ

|  | Степень токсичности  | Действие  |
|--|--|---|
| Миелосупрессия   | На 1-й день цикла нейтрофилы $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты $< 75 \times 10^9/\text{л}$ . | Отмена химиотерапии, повторить анализы через 3-4 дня. При соответствии результатов анализов минимальным требованиям, начать химиотерапию в полном объеме, за исключением случаев, когда вводимые дозы химиопрепаратов были уже редуцированы. Если показатели крови не восстановились через 7 дней можно использовать Г-КСФ. Редуцировать дозу цисплатина на 25% |
| Фебрильная нейтропения с доказанным или недоказанным возбудителем. | При 4 степени, обсуждается при 3-й степени   | Отмена химиотерапии, повторить анализы через 3-4 дня. При соответствии результатов анализов минимальным требованиям, начать химиотерапию в полном объеме, за исключением случаев, когда вводимые дозы химиопрепаратов были уже редуцированы. Если показатели крови не восстановились через 7 дней можно использовать Г-КСФ. Редуцировать дозу цисплатина на 25% |
| Слух   | 2 степень  | Замена цисплатина на карбоплатин если потеря слуха достигает 2 кГц и ниже.  |
| Почечная токсичность   | Сывороточный креатинин в 1,5 раза больше нормального уровня или клиренс креатинина ниже  | Отмена химиотерапии на 1 неделю. Если функция почек не улучшилась, следует пропустить введение цисплатина заменив его на кароплатин. Отменить цисплатин, если перед последующими курсами  |

|            |                                |  |
|------------|--------------------------------|--|
|            | 70мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> . | клиренс креатинина оказывается ниже 70мл/мин/кв.м.                       |
| Нейропатия | 1-я степень                    | Снижение дозы цисплатина на 25% для всех последующих курсов химиотерапии |
|            | ≥2 степени                     | Отмена цисплатина для всех последующих курсов                            |

### Условия для модификации доз химиопрепаратов для курса PEI.

|  | Степень токсичности   | Действие   |
|--|---|--|
| Миелосупрессия   | На 1-й день цикла нейтрофилы < 0,75x10 <sup>9</sup> /л, лейкоциты < 2,0 x10 <sup>9</sup> /л, тромбоциты < 75 x10 <sup>9</sup> /л. | Отмена химиотерапии, повторить анализы через 3-4 дня.<br>При соответствии результатов анализов минимальным требованиям, начать химиотерапию в полном объеме, за исключением случаев, когда вводимые дозы химиопрепаратов были уже редуцированы.<br>Если показатели крови не восстановились через 7 дней можно использовать Г-КСФ. Редукция доз цисплатина на 20% путем отмены его введения на последний день курса химиотерапии. |
| Фебрильная нейтропения после предшествующего курса PEI   | При 4 степени, обсуждается при 3-й степени  | Редукция дозы ифосфамида на 20%, путем отмены его введения на последний день курса химиотерапии.<br>При возникновении повторной нейтропии, редуцировать дозу этопозида на 20%, путем отмены его введения на последний день курса химиотерапии  |
| Мукозит<br>Боли в животе<br>Диарея<br>Тифлит   | 4-я степень, после предыдущего курса химиотерапии.<br>Повторное проявление мукозита 3-й степени                                   | Снижение дозы этопозида на 50%   |
| Слух   | 2 степень   | Замена цисплатина на карбоплатин если потеря слуха достигает 2 кГц и ниже.   |
| Почечная токсичность – гломерулярная ( клубочковая).   | Сывороточный креатинин в 1,5 раза больше нормального уровня или клиренс креатинина ниже 70мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>              | Отмена химиотерапии на 1 неделю.<br>Если функция почек не улучшилась, следует отменить введение ифосфамида, повторно измерить клиренс креатинина и рассмотреть вопрос о введении циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни.   |
| Почечная токсичность – тубулярная (канальцевая) (основывается на измерении клиренса креатинина, бикорбанатов сыворотки, необходимости )        | 1-я степень   | Химиотерапия не изменяется   |
|  | 2-я степень   | Снижение дозы ифосфамида на 20%, путем отмены его введения на последний день.  |
|  | 3-4-я степень   | Отмена ифосфамида. Рассмотреть вопрос о введении циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни  |
| Геморрагии, гематурия, исключая случаи вагинального кровотечения и микроскопически выявленной гематурии (возможна, когда доступна микроскопия) | Позитивные до введения ифосфамида<br><br>Микроскопическая гематурия во время введения ифосфамида                                  | Исключить другие случаи; Увеличить дозу месны в два раза + /- увеличить объем инфузионной терапии.<br><br>Болюсно ввести месну в дозе 600 мг/кв.м., затем, продолжить инфузию с увеличенной дозой месны в 2 раза. Если гематурия продолжается – введение ифосфамида отменить.  |

|   |             |   |
|---|-------------|---|
|   | ≥2 степени  | Отмена введения ифосфамида, продолжить введение месны в дозе увеличенной в 2 раза, гидратация в течение 24 часов после отмены ифосфамида, рассмотреть (обсудить) возможность выполнения цистоскопии.<br>Запрет на введение аминокaproновой кислоты. |
| Неврологическая токсичность – апатия или депрессия      | 2-я степень | Нет изменений несмотря на терапию. Снижение дозы ифосфамида на 20%, путем отмены его введения на последний день. Если изменения остаются – снизить дозы ифосфамида еще дополнительно на 20% в последующих курсах химиотерапии.                      |
|   | 3-я степень | Отмена ифосфамида в текущем курсе химиотерапии. Снижить дозу ифосфамида на 20%, путем отмены его введения на последний день. Если изменения остаются – снизить дозы ифосфамида еще дополнительно на 20% в последующих курсах химиотерапии.          |
|   | 4-я степень | Отмена ифосфамида. Рассмотреть вопрос о введение циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни   |
| Неврологическая токсичность – судороги                  | 2-я степень | Рассмотреть назначение антиконвульсантов (бензодиазепинов) и/или остановить введение ифосфамида на весь текущий курс химиотерапии.  |
|   | 3-я степень | Остановить введение ифосфамида на весь текущий курс химиотерапии. Рассмотреть вопрос о назначение ифосфамида в последующих курсах в тех же дозах, но под прикрытием (с профилактическим) антиконвульсантов.   |
|   | 4-я степень | Отмена ифосфамида. Рассмотреть вопрос о введение циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни   |
| Неврологическая токсичность – периферическая нейропатия | ≥2 степени  | Отмена ифосфамида. Рассмотреть вопрос о введение циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни   |

У пациентов с индексом Карновского или Лански менее 50%, доза ифосфамида должна быть редуцирована до 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-5 дни.

Аудиометрия, если возможно, проводится перед началом каждого курса полихимиотерапии. Если слух снижен при более чем 50 к 2000 Герц, введение цисплатина отменяется. В этом случае назначается карбоплатин в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>.

### Сопроводительная терапия:

#### Центральный венозный доступ.

У новорожденных и детей раннего возраста для проведения химиотерапии необходима постановка центрального венозного порта (например, катетеров Hickman или Broviac). При наличии центрального венозного доступа минимизируется риск параваскулярной инфузии, упрощается процедура взятия анализов крови, а в тяжелых случаях нарушения аппетита, тошноты и рвоты, возможно назначения парентерального питания. С другой стороны, постановка таких катетеров требует проведения хирургической процедуры с известными сопутствующими рисками; их наличие ведет к появлению риска тромбоза

катетеров и развития катетерных инфекций, которые могут быть жизнеугрожающими. Напротив, если пациент подросткового возраста, если у него хорошие вены, или если пациенту планируется провести 2 курса химиотерапии, то следует рассмотреть возможность проведения химиотерапии через периферический венозный доступ. Вышеупомянутые возможности проведения химиотерапии должны быть обсуждены с родителями пациентов.

### **Инфузионная терапия.**

Химиотерапевтические режимы рекомендуемые протоколом MAKEI включают потенциально нефротоксичные химиопрепараты. Поэтому, строгое следование предписанной в протоколе инфузионной терапии является обязательным. Эти режимы включают введение маннитола и уромитексана. Учитывая высокую инфузионную нагрузку, учитывается и подсчитывается жидкость, введенная и выведенная из организма. Профилактика пневмоцистной пневмонии на протяжении всего курса лечения. Желательно ежедневное измерение массы тела.

У некоторых пациентов, проведение химиотерапии может сопровождаться развитием тяжелой тошноты и рвоты. Для этой группы пациентов возможно назначение парентерального питания, для профилактики потери веса и недоедания.

### **Терапия фебрильных инфекций.**

Обязательное использование антибактериальных препаратов при фебрильных подъемах температуры, после посева крови. Если в течение 5 дней антибактериальная терапия неэффективна, должна рассматриваться возможность назначения в/венных антимикотиков.

Использование гранулоцитарного (G-CSF) или гранулоцитарно-макрофагального (GM-CSF) факторов роста не рекомендуется.

### **Профилактика инфекций.**

Учитывая продолжительность и интенсивность химиотерапии используемой в протоколе MAKEI системная профилактика грибковых инфекций, при отсутствии факторов риска не рекомендуется. У всех пациентов должна проводится профилактика пневмоцистной пневмонии Триметоприм/Сульфаметоксазолом в дозе 5 мг/кг по Триметоприму разделенных на 2 приема в течение 2-х дней в неделю (например, в выходные).

### **Профилактика после контакта с вирусом ветряной оспы.**

Следует опасаться контакта пациента в течение химиотерапии с больным ветряной оспой. Если контакт произошел, то следует ожидать проявления заболевания ветряной оспы в течение 28 дней, независимо от серологического статуса, хотя у серопозитивных пациентов риск заболевания существенно снижен. После контакта, пациента следует изолировать от других детей, по крайней мере, на 28 дней. Далее следуют рекомендациям приведенных в таблице №

Таблица №

| Статус пациента  | Рекомендации   |
|--|--|
| Пациент ранее переболел вирусом ветряной оспы.                               | Наблюдение   |
| Пациент ранее не болел вирусом ветряной оспы, и находится в иммуносупрессии. | Специфический гипериммуноглобин в дозе 1 мл/кг в течение первых 96 часов после |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>контакта.</p> <p>Альтернативно: ацикловир в дозе 80 мг/кг/в день р.о. разделенной на 4 приема, в течение, по крайней мере 5 дней, начиная с 5-7 дня после контакта.</p> |
|--|--|

### **Критерии ответа на противоопухолевое лечение.**

#### **Полный ответ (полная ремиссия).**

Нет клинических, R-логических признаков заболевания, нормальные концентрации опухолевых маркеров. Опухолевые маркеры, если были повышены на момент диагноза, должны нормализоваться исходя из предположения о периоде их полураспада (АФП = 6-7 дней, бета-ХГЧ = 22 часа).

#### **Частичный ответ (частичная ремиссия).**

Сокращение суммарного объема опухоли во всех очагах более 50% (вычисленных исходя из максимального диаметра); отсутствие прогрессии в любом из очагов поражений, отсутствие данных за появление новых опухолевых очагов и/или снижение концентрации опухолевых маркеров, если были повышены на момент диагноза (уровень АФП должен снизиться на 1-2, бета-ХГЧ, должен снизиться на 2-4 в течении 3-х недель).

#### **Стабилизация заболевания.**

Сокращение суммарного объема опухоли во всех очагах менее 50%; отсутствие прогрессии в любом из очагов поражений, отсутствие данных за появление новых опухолевых очагов; концентрация опухолевых маркеров не изменилась, или снизилось менее тех показателей, которые были указаны выше

#### **Прогрессия заболевания.**

Увеличение объема любого опухолевого очага выше 25%, и/или появление новых очагов; повышение концентрации опухолевых маркеров (за исключением первой недели химиотерапии).

#### **Оценка опухолевого ответа.**

Регулярное измерение опухолевых маркеров до начала, и в течение терапии является необходимым условием. Опухоли при которых отмечается увеличение опухолевых маркеров ( $> 25$  нг/л для АФП у детей старше 2-х лет, и/или  $> 50$  МЕ/к для  $\beta$ -ХГЧ) называют «секретирующими». В первые 60 дней после начала лечения, концентрация опухолевых маркеров должны измеряться в соответствии с таблицей (). После нормализации показателей, опухолевые маркеры можно определять 2 раза в месяц в течение 6 месяцев, и далее 1 раз в месяц. В течение ранней фазы химиотерапии скорость полураспада АФП составляет 6-7 дней. У части пациентов, интерпретация концентрации АФП после химиотерапии, может быть затруднительна, так как возможно ее увеличение после начала цитостатического лечения. Также, интерпретация концентрации АФП может быть затруднительно у детей 1-го года жизни.

**В группе пациентов с первичной резецированной опухолью, без метастазов,** мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала



лечения: в 1-й , 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й дни. Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й, 29-й, 50-й день от начала терапии.

**В группе пациентов с отдаленными метастазами и/или опухолью больших размеров** мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала лечения: в 1-й , 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й, 71-й, 78-й, 86-й дни. Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й, 50-й день от начала терапии, и после проведения 4-го послеоперационного блока химиотерапии.

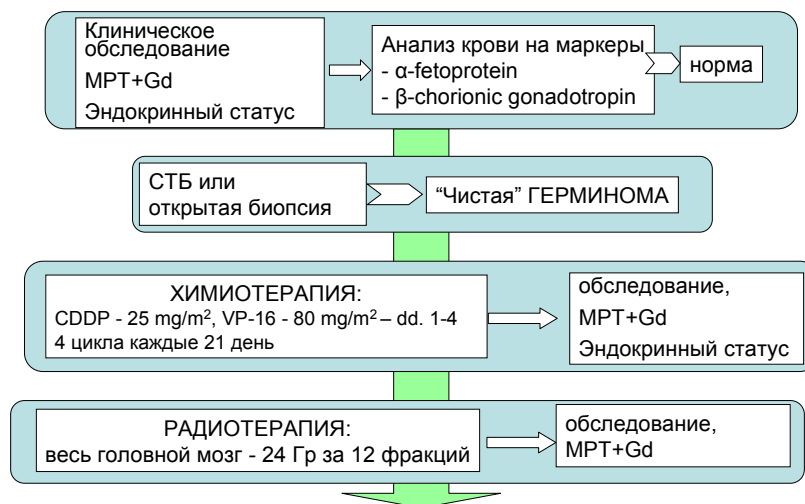
**В группе пациентов с отдаленными метастазами и/или опухолью больших размеров после неполной резекции,** мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала лечения: в 1-й , 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й, 71-й дни. Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й и 71-й день от начала химиотерапии.

**Диспансерное наблюдение за детьми с экстракраниальными ГКО.**

|  | 1-й год           | 2-й год           | С 3-го по 5-ый год |
|--|-------------------|-------------------|--------------------|
| Оценка развития  | 1 раз в месяц     | 1 раз в 4 месяца  | 1 раз в 6 месяцев  |
| Клинический осмотр<br>(если опухоль поражала крестцово-копчиковую область, включают манометрию прямой кишки) | 1 раз в месяц     | 1 раз в 2 месяца  | 1 раз в 3 месяца   |
| Сонография   | 1 раз в месяц     | 1 раз в 2 месяца  | 1 раз в 3 месяца   |
| КТ/МРТ с контрастированием<br>(если резекция не полная)  | 1 раз в 2 месяца  | 1 раз в 4 месяца  | 1 раз в 6 месяцев  |
| Аудиометрия (если пациент получал химиотерапию)  | 1 раз в 6 месяцев | 1 раз в 6 месяцев | 1 раз в 6 месяцев  |
| Лабораторные исследования<br>(если пациент получал химиотерапию: Mg, PO <sub>4</sub> , клиренс креатинина)   | 1 раз в месяц     | 1 раз в 4 месяца  | 1 раз в 6 месяцев  |
| Опухолевые маркеры:<br>АФП, бета-ХГЧ   | 1 раз в месяц     | 1 раз в 4 месяца  | 1 раз в 6 месяцев  |

## Протокол лечения детей с интракраниальными герминогенноклеточными опухолями (Герминома).

### Протокол лечения гермином ЦНС.



### Протокол лечения гермином состоит из 3-х этапов

1. Диагностический этап (14 дней)
2. Терапевтический этап
  - а) Химиотерапия – 4 цикла (курса)
  - б) Лучевая терапия (СОД 24 Гр)
3. Этап длительного наблюдения

### Диагностический этап.

Длительность диагностического этапа составляет примерно 14 дней, считая от дня гистологической верификации опухоли до начала первого курса химиотерапии. Во время этого этапа пациенты проходят комплексное обследование, которое включает:

- 1) Сбор анамнеза заболевания и жизни, включая все подробности развития и документальное подтверждение наличие и динамики роста опухоли, сведения о предшествующей терапии, характеристику симптомов, связанных с опухолью и т.д.
- 2) Сопутствующие болезни и сопутствующая терапия
- 3) Сбор демографических данных
- 4) Оценку локализации и размеров опухолевых очагов. Выполняется МРТ исследования всех отделов головного и спинного мозга до и после контрастного усиления для исходной размеров, в течение 14-28 дней до начала химиотерапии. Выполнение МРТ с контрастированием спинного мозга является обязательным. В случаях противопоказаний к выполнению МРТ исследования используют КТ головного и спинного мозга до и после контрастного усиления. При этом в последующем, опухолевые очаги должны измеряться тем же самым методом, который был использован для их измерения во время исходной оценки.

- 5) Физикальное обследование
- 6) Неврологический осмотр
- 7) Соматический статус (по шкале Карновского)
- 8) Вес, рост, расчет площади поверхности тела
- 9) Жизненно важные показатели (АД, пульс) измеряются после 5 минут отдыха в положении сидя
- 10) Кровь на опухолевые маркеры (АФП, ХГЧ)
- 11) Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, общее кол-во лейкоцитов, нейтрофилы, тромбоциты)
- 12) Б/х анализ крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, креатинин, глюкоза)
- 13) Кровь на гормоны
- 14) Анализ мочи (белок, глюкоза, микроскопическое исследование осадка)
- 15) Тест на беременность у женщин репродуктивного возраста

Клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови должны быть сделаны в течение 7 дней до начала химиотерапии, анализ крови на гормоны и опухолевые маркеры – не более чем за 28 дней до первого курса химиотерапии.

#### **Терапевтический этап.**

Терапевтический этап лечения интракраниальных ГКО включает проведение химиотерапии и лучевой терапии.

##### **а) Химиотерапия.**

Всего планируется проведение 4-х циклов химиотерапии. Каждый последующий курс химиотерапии проводится через 21 день, считая с 1-го дня предыдущего курса химиотерапии.

Режим химиотерапии: цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-4  
Противорвотная терапия: ондансетрон 8мг в/в перед введением цисплатина - дни 1-4.

#### ***Минимальные требования для начала химиотерапии***

- Нейтрофилы  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкоциты  $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$
- Тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
- Гемоглобин  $> 80 \text{ г/л}$
- Клиренс креатинина  $\geq 70 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ .
- Моча – нет гематурии

б) Лучевая терапия начинается с 85-го дня от 1 дня первого цикла (точнее – с 22 дня от первого дня 4-го цикла). Объем облучения – желудочковая система, с захватом всех опухолевых очагов. Разовая доза – 2 Гр. Суммарная очаговая доза – 24 Гр. Облучение ежедневно, однократно, 5 дней в неделю, в течение 2,5 недель

#### ***Минимальные требования для проведения лучевой терапии.***

- Нейтрофилы  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкоциты  $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$
- Тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
- Гемоглобин  $> 80 \text{ г/л}$

**Таблица . Определение ответа опухоли на проведение химиотерапии. (Macdonald DR, 1990).**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Полный ответ                 | полное отсутствие опухоли по данным КТ и МРТ головного мозга, стабильный неврологический статус, либо с положительной динамикой  |
| Частичный ответ              | уменьшение суммы максимальных диаметров всех поддающихся измерению образований при КТ и/или МРТ на 50% и более, неврологический статус стабильный либо с положительной динамикой |
| Стабилизация заболевания     | уменьшение размеров первичной опухоли или любого из метастазов на КТ/МРТ менее, чем на 50%, неврологический статус стабильный либо с положительной динамикой                     |
| Прогрессирование заболевания | увеличение размеров первичного очага опухоли или метастазов более чем на 25% или появление новых очагов, неврологический статус стабильный либо с отрицательной динамикой        |

#### **Этап диспансерного наблюдения.**

После окончания лечения на диспансерном этапе пациент наблюдается:

- В течение 1-го года от окончания лечения - каждые 4 месяца у пациентов с частичным ответом или стабилизацией заболевания (каждые 2 месяца для пациентов с прогрессированием заболевания и каждые 6 месяцев для пациентов с полным ответом
- Далее в случае полного ответа – 1 раз в год в течение последующих 3-х лет, каждые 6 месяцев в течение 2-го года при частичном ответе и стабилизацией заболевания, по мере изменения клинической ситуации – у пациентов с прогрессированием. Телефонные контакты в качестве подтверждения информации о дальнейшем течении болезни разрешаются для пациентов с документированным прогрессированием болезни.
- В дополнение ко всем обследованиям, требуемым для всех пациентов, пациенты с ПР, ЧР или СБ должны проходить измерения опухолевых очагов каждые 2 месяца до прогрессирования болезни.

### Модификация доз химиопрепаратов

**Табл.                    Схема уменьшения дозы химиопрепаратов при гематологической токсичности (тромбоциты)**

| Число тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) | Степень токсичности по NCI | Доза химиопрепаратов (%)   |
|--|----------------------------|--|
| $\text{Тр} \geq 100,0$                       | 0                          | 100  |
| $75 \leq \text{Тр} < 100,0$                  | 1                          | Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 100% доза, если степень токсичности становится 0 |
| $50,0 \leq \text{Тр} < 75,0$                 | 2                          | Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 80% доза, если степень токсичности становится 0  |
| $10,0 \leq \text{Тр} < 50,0$                 | 3                          | Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 60% доза, если степень токсичности становится 0  |
| $\text{Тр} < 10,0$                           | 4                          |  |

**Табл.                    Схема уменьшения дозы препарата при гематологической токсичности (нейтрофилы)**

| Число нейтрофилов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) | Степень токсичности по NCI | Доза препарата (%)  |
|--|----------------------------|---|
| $\text{Н} \geq 2,0$                          | 0                          | 100   |
| $1,5 \leq \text{Н} < 2,0$                    | 1                          | 100   |
| $1,0 \leq \text{Н} < 1,5$                    | 2                          | Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 100 %, если степень токсичности становится $\leq 1$ |
| $0,5 \leq \text{Н} < 1,0$                    | 3                          | Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 80%, если степень токсичности становится $\leq 1$   |
| $\text{Н} < 0,5$                             | 4                          | Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 60 %, если степень токсичности становится $\leq 1$  |

#### **Негематологическая токсичность**

При развитии негематологической токсичности 3, 4 степени (кроме алопеции и тошноты/рвоты 3 степени) обратимого характера, введение химиопрепаратов продолжить только после снижения токсичности до 2 степени и ниже.

Введение химиопрепаратов прекращается в случае развития негематологической токсичности 3, 4 степени (кроме алопеции и тошноты/рвоты 3 степени), сохраняющейся >2 недель или рецидивирующей после двухкратных попыток снижения дозы (Табл. )

**Табл.                    Схема уменьшения дозы препарата при негематологической токсичности**

| <b>Степень токсичности по NCI</b>  | <b>Доза химиопрепаратов (%)</b>   |
|--|---|
| От 0 до 1и тошнота/рвота 2 степени   | 100   |
| 2 (кроме тошноты/рвоты 2 степени) и тошноты/рвоты 3 степени  | 80  |
| 3, 4 (кроме тошноты/рвоты 3 степени и алопеции)  | Введение откладывается на 1 неделю. Далее вводится 60% дозы, если степень токсичности становится $\leq 2$ |
| Степень 3 или 4 (кроме тошноты/рвоты 3 степени и алопеции) сохраняющаяся >2 недель или рецидивирующая после двукратных попыток снижения дозы | Анализ токсичности, с возможной сменой курсов химиотерапии.   |