

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «14» декабря 2023 года
Протокол №198

КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ ЯИЧКА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

| МКБ-10 | |
|---------------|---|
| Код | Название |
| C.62 | Злокачественные новообразования яичка |
| C62.0 | Злокачественное новообразование неопустившегося яичка |
| C62.1 | Злокачественное новообразование опущенного яичка |
| C62.9 | Злокачественное новообразование яичка неуточненное |

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год/пересмотр 2023 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

| | |
|--------|---|
| АФП | альфа-фетопротеин |
| ВГН | верхняя граница нормы |
| Гр | Грей |
| ЗЛАЭ | забрюшинная лимфаденэктомия |
| КТ | компьютерная томография |
| UICC | Международный противораковый союз |
| ЛГ | лютеинизирующий гормон |
| ЛДГ | лактатдегидрогеназа |
| МРТ | магнитно-резонансная томография |
| НСЗЛАЭ | нервсберегающая забрюшинная лимфаденэктомия |
| ПЭТ | позитронно-эмиссионная томография |
| ВЕР | блеомицин, этопозид, цисплатин. |
| ЕР | этопозид, цисплатин. |
| СР | степень рекомендаций |
| ТИН | тестикулярная интраэпителиальная неоплазия |
| ФСГ | фолликулстимулирующий гормон |
| ХГЧ | хорионический гонадотропин человека |
| IMRT | (intensive modulated radiation therapy) - интенсивно-модулированная лучевая терапия |

| | |
|-------------------------------------|---|
| IGRT | (image guide radiation therapy) управляемая изображениями лучевая терапия |
| TNM Tumor Nodus Metastasis | международная классификация стадий злокачественных новообразований |
| ВГННТ | внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа |
| ПХТ | Полихимиотерапия |
| VIP | винblastин, ifосфамид, цисплатин |
| PEI | этопозид, ifосфамид, цисплатин |
| VeIP | винblastин, ifосфамид, месна, цисплатин |
| TIP | паклитаксел, ifосфамид, месна, цисплатин |
| TGO | паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин |
| GemOX | гемцитабин, оксалиплатин |
| Gem/Pac | гемцитабин, раклитаксел |

1.4 Пользователи протокола: онкологи, лучевые терапевты (радиологи), химиотерапевты, урологи, врачи общей практики, терапевты.

1.5 Категория пациентов: мужчины, старше 18 лет.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Таблица 1. Степень рекомендаций [1]:

| | |
|---|--|
| A | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| B | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| C | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов. |

1.7 Определение: [2,3,19] Злокачественное новообразование яичка – злокачественное новообразование формирующаяся из эпителиальных тканей мужских половых желез.

1.8 Классификация:

Гистологическая классификация:

Общий: патологическая классификация, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. [5]

- **Герминогенные опухоли:**

- производные внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ВГННТ).

- **Опухоли, развивающиеся из внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа:**

- семинома;
- эмбриональная карцинома;
- опухоль желточного мешка, постпубертатный тип;
- трофобластные опухоли;
- тератома, постпубертатный тип;
- тератома со злокачественным вторичным компонентом;
- смешанные герминогенные опухоли.

- **Герминогенные опухоли, не связанные с внутрипротоковой герминогенной неоплазией неклассифицированного типа:**

- сперматоцитарная опухоль;
- опухоль желточного мешка, препубертатный тип;
- смешанные герминогенные опухоли, препубертатный тип.

- **Опухоли стромы полового тяжа/гонадные стромальные опухоли:**

- опухоли из клеток Лейдига:

- злокачественные опухоли из клеток Лейдига;

- опухоли из клеток Сертоли:

- злокачественные опухоли из клеток Сертоли;

- крупноклеточная кальцифицирующая опухоль из клеток Сертоли;

- внутриканальцевая крупноклеточная гиалинизирующая неоплазия из клеток Сертоли;

- гранулезоклеточные опухоли:

- взрослого типа;

- ювенильного типа;

- опухоли группы теком-фибром;

- другие опухоли стромы полового тяжа/гонадные стромальные опухоли:

- смешанные;

- неклассифицированные;

- опухоли, содержащие герминогенные клетки и клетки стромы полового тяжа:

- гонадобластома.

- Редкие неспецифические стромальные опухоли:

- яичниковые эпителиальные опухоли;
- опухоли собирательных протоков и сети яичка:
- аденома;
- карцинома;
- опухоли паратестикулярных структур:
- аденоматоидная опухоль;
- мезотелиома (эпителиоидная, двухфазная);
- опухоли придатка;
- цистаденома придатка;
- папиллярная цистаденома;
- аденокарцинома придатка;
- мезенхимальные опухоли семенного канатика и поддерживающих структур яичка.

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

- гистологическое строение опухоли в соответствие с действующей классификацией ВОЗ. Желательно указание доли каждого компонента опухоли;
- размеры опухоли;
- pT (наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии, распространение в retetestis, оболочки яичка, семенной канатик);
- pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов);
- наличие поражения края резекции семенного канатика (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие лечебного патоморфоза (если ранее проводилась химиотерапия).

Классификация TNM (UICC, Международный противораковый союз 2016 год,

8 -е издание) [6] :

Классификация применяется только для герминогенных опухолей яичка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее выделить морфологический тип опухоли. Гистопатологическая градация не применяется.

T – первичная опухоль

Кроме категории pTis и pT4, когда орхицулиектомия не всегда необходима для стадирования процесса, распространенность опухоли устанавливается после орхицулиектомии (pT). Если орхиэктомия не производилась, употребляется символ TX.

pTX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (если орхицулиектомия не производилась, применяется символ TX).

pT0 – первичная опухоль не определяется.

pTis – внутриканальцевая герминогенная неоплазия (преинвазивная карцинома, ТИН).

pT1 – опухоль ограничена яичком и его придатком без признаков сосудистой/лимфатической инвазии, может прорастать в белочную, но не влагалищную оболочку.

pT2 – опухоль ограничена яичком и его придатком с сосудистой или лимфатической инвазией или распространяется за пределы белочной оболочки с вовлечением влагалищной оболочки.

pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик.

pT4 опухоль распространяется на мошонку.

N – регионарные лимфатические узлы (клиническая оценка)

Регионарными лимфатическими узлами для яичка являются абдоминальные парааортальные, преаортальные, интераортокавальные, паракавальные, прекавальные, позадикавальные и позадиаортальные узлы. Сторона поражения не учитывается при определении категории N. Внутритазовые и паховые узлы считаются регионарными, если ранее выполнялись операции на мошонке и паховой области.

NX недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатическихузлов.

N1 метастазы в одном или в нескольких лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении.

N2 метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах от 2 до 5 см в наибольшем измерении.

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

Требования к определению категории **pN** (патоморфологическая оценка) несколько отличаются от требований к определению категории N.

pNX недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

pN0 нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатическихузлов.

pN1 метастазы до 2 см в наибольшем измерении не более чем в 5 лимфатическихузлах.

pN2 метастазы от 2 до 5 см; или до 2 см более чем в 5 лимфатических узлах; или опухоль распространяется за пределы пораженного лимфатического узла.

pN3 метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении.

M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для оценки наличия отдаленных метастазов. **M0** – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

M1a – метастазы в нерегионарных лимфоатических узлах или метастазы в легких.**M1b** – отдаленные метастазы в других органах.

S – сывороточные опухолевые маркеры

Sx – исследование уровня сывороточных маркеров недоступно или не проводилось.

So – уровни маркеров соответствуют норме.

Таблица 2. Уровни опухолевых маркеров.

| Уровень маркеров, S | ЛДГ*(Ед/л) | | β -ХГ** (мМЕ/мл) | | АФП*** (нг/мл) |
|---------------------|------------|-----|------------------------|-----|----------------|
| S1 | < 1,5 N | и | < 5000 | и | < 1000 |
| S2 | 1,5–10 N | или | 5000–50000 | или | 1000 – 10000 |
| S3 | > 10 N | или | > 50000 | или | > 10000 |

*лактатдегидрогеназа; ** β -хорионический гонадотропин; *** α -фетопротеин.

Таблица 3. Распределение по стадиям (UICC, Международный противораковый союз 2016 год, 8 -е издание).

| | |
|------------|--|
| Стадия 0 | pTis N0, M0, S0, Sx |
| Стадия I | pT1–4, N0, M0, Sx |
| IA | pT1, N0, M0, S0 |
| IB | pT2–4, N0, M0, S0 |
| IS | pT1–4/Tx, N0, M0, S1–3 |
| Стадия II | Любая pT/Tx, N1–3, M0, Sx |
| IIA | pT1–4, N1, M0, S0–1 |
| IIB | pT1–4, N2, M0, S0–1 |
| IIC | pT1–4, N3, M0, S0–1 |
| Стадия III | Любая pT/Tx, N1–3, M1a, Sx |
| IIIA | pT1–4/Tx, N1–3, M1a, S0–1 |
| IIIB | pT1–4/Tx, N1–3, M0–1a, S2 |
| IIIC | pT1–4/Tx, N1–3, M0–1a, S3 pT1–4/Tx, N1–3, M1b, S0–3 |

Таблица 4. Прогностическая классификация метастатических герминогенных опухолей (IGCCCG) [7,8].

| Группа хорошего прогноза | |
|--|---|
| Несеминомные опухоли (56 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 90% Пятилетняя общая выживаемость 96% | Все перечисленные критерии: •локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно •отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП < 1000 нг/мл •ХГЧ < 5000 МЕ/л (1000 нг/мл) •ЛДГ < 1,5 × ВГН* |
| Семинома (90 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 89% Пятилетняя общая выживаемость 95% | Все перечисленные критерии: •любая локализация первичной опухоли •отсутствие нелегочных висцеральных метастазов •нормальный уровень АФП •любой уровень ХГЧ •любой уровень ЛДГ |
| Группа умеренного прогноза | |
| Несеминомные опухоли (28 %) | Все перечисленные критерии: |

| | |
|--|---|
| случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 78% Пятилетняя общая выживаемость 89% | <ul style="list-style-type: none"> локализация первичной опухоли в яичке или опухоли забрюшинной пространстве отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП 1000–10 000 нг/мл, либо • ХГЧ 5000–50 000 МЕ/л, либо • ЛДГ 1,5–10 × ВГН* |
| Семинома (10 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 79% Пятилетняя общая выживаемость 88% | <p>Любой из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> любая локализация первичной опухоли наличие нелегочных висцеральных метастазов нормальный уровень АФП любой уровень ХГЧ любой уровень ЛДГ |

| Группа плохого прогноза | |
|---|---|
| Несеминомные опухоли (16 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 54% Пятилетняя общая выживаемость 67% | <p>Любой из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> локализация первичной опухоли в средостении наличие нелегочных висцеральных метастазов АФП > 10 000 нг/мл, либо ХГЧ > 50 000 МЕ/л (10 000 нг/мл), либо ЛДГ > 10 × ВГН* |
| Семинома | Пациенты с семиномой в группу плохого прогноза не включаются |

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии [2,3]:

Жалобы и анамнез: Рак яичка проявляет симптомы вначале появлением плотной, иногда болезненной, опухоли в мошонке. Основная клиника связана с метастазированием в забрюшинные лимфатические узлы, что вызывает сильную боль в пояснице, и легкие, что приводит к кровохарканью и кашлю. Иногда наблюдается гинекомастия – увеличение грудных желез.

Факторы риска развития заболевания возрастают в следующих случаях:

- Крипторхизм - одно или оба яичка не опустились в мошонку. Даже если в детстве уже была проведена корректирующая операция по поводу крипторхизма и яички были помещены в мошонку, риск развития рака сохраняется.
- Наследственный фактор (дед, отец или брат болели раком яичка).
- Бесплодие.
- Недоразвиты одно или оба яичка (маленьких размеров, слишком мягкой или слишком плотной консистенции), или имеются включения рубцовой ткани врожденного характера.
- Уже было удалено с одной стороны яичко по поводу рака.

- Синдромом Кляйнфельтера.
- Травмы яичка.

Физикальное обследование: пальпация мошонки наиболее важным моментом в постановке диагноза. При осмотре кожа мошонки не изменена. Может быть асимметрия яичек, за счет увеличения в размере пораженной стороны. Иногда можно пропальпировать образование яичка.

Лабораторные исследования:

Основные:

- Исследование в крови уровня опухолевых маркеров: АФП, ХГЧ, ЛДГ. Отмечается повышение уровня вышеуказанных онкомаркеров.

Дополнительные (по показаниям): нет.

Инструментальные исследования:

Основные:

- УЗИ органов мошонки – определяется новообразование в яичке.
- МРТ органов мошонки: в сложных ситуациях связанных с дифференциальной диагностикой.
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастом – на предмет метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов и других органов брюшной полости.
- КТ органов грудной клетки с контрастом – на предмет метастатического поражения легкого и средостения.

Дополнительные:

- Остеосцинтиграфия костей скелета при наличии соответствующих симптомов.
- КТ/МРТ головного мозга при наличии симптомов или у пациентов с метастатической болезнью с множественными метастазами в легких и/или высоким уровнем ХГЧ.
- Рентгенография грудной клетки по показаниям.
- ПЭТ КТ всего тела – для обследования больных семиномой при наличии любых резидуальных новообразований через 4-6 недель после окончания химиотерапии (через 3 месяца после окончания лучевой терапии) с целью определения дальнейшей тактики – наблюдение или продолжение лечения. Не рекомендуется рутинное использование для стадирования рака яичка.
- Пункционная биопсия контралатерального яичка и цитологическая или гистологическая верификация диагноза ТИН. Рекомендуется при подозрении на ТИН контралатерального яичка (объем яичка <12мл, крипторхизм в анамнезе или плохом уровне сперматогенеза (шкала Джонсона 1-3). Не обязательно проводить биопсию контралатерального яичка у лиц старше 40 лет при отсутствии факторов риска.

Показания для консультации специалистов – консультация узких специалистов по показаниям.

Консультация врача андролога, обсуждение сохранения спермы в «банке спермы» (криоконсервация) со всеми мужчинами до начала лечения рака яичка.

Таблица 5. Рекомендуемые методы обследования для стадирования при постановке диагноза [2,3].

| Для стадирования рекомендуется | | |
|---|--|----|
| тест | рекомендация | СР |
| Сывороточные опухолевые маркеры | АФП ХГЧ ЛДГ | A |
| КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза | Всем пациентам | A |
| КТ грудной клетки | Всем пациентам | A |
| УЗИ яичек (с обеих сторон) | Всем пациентам | A |
| Остеосцинтиграфия костей скелета | При наличии симптомов | A |
| Сканирование головного мозга (КТ/МРТ) | При наличии симптомов или у пациентов с метастатической болезнью с множественными метастазами в легких и/или высоким уровнем ХГЧ | A |
| Дальнейшие исследования | | |
| Исследование фертильности: Общий тестостерон ЛГ ФСГ Спермограмма | | B |
| Обсуждение сохранения спермы в «банке спермы» (криоконсервация) со всеми мужчинами до начала лечения рака яичка | | A |

2.2 Диагностический алгоритм:



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 6. Дифференциальная диагностика рака яичка [9].

| Диагноз | Обоснование для дифференциальной диагностики | Обследования | Критерии исключения диагноза |
|-------------------------|--|------------------------------|--|
| Острый орхит-эпидидимит | Боль, увеличение в размере яичка | Визуальный осмотр, пальпация | Гиперемия соответствующей половины мошонки, гипертерmia локальная и общая, отсутствие складчатости – отек кожи мошонки, в некоторых ситуациях флюктуация |

| | | | |
|---|-----------------------------------|---|---|
| | | УЗИ яичек | Отсутствие образования в яичке, отек паренхимы, выпот в оболочках яичка |
| Хронический эпидидимит | Пальпируемое образование | Визуальный осмотр, пальпация | Как правило яички обычных размеров, симметричны, при пальпации придатка отмечается уплотненный болезненный участок придатка |
| | | УЗИ яичек | Отсутствие образования в яичке, наличие локального увеличения по ходу придатка |
| Орхит/эпидидимит специфический (брюцеллез) | Увеличение в размере яичка, | Анализ крови на брюцеллез, | При брюцеллезе сопровождается клиникой основного заболевания, как правило, орхит двухсторонний, положительный анализ на Райта-Хедельсона; |
| Орхит/эпидидимит специфический (туберкулез) | Увеличение в размере яичка, боль. | Визуальный осмотр, УЗИ яичек, Исследование гнойного отделяемого на микобактерии туберкулеза | Часто сопровождается наличием туберкулеза легких в активной фазе, боль бывает редко, часто гнойное воспаление яичка с прорывом через кожу мошонки, по УЗИ картина гнойного воспаления яичка |

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: наличие у больного рака яичка (либообразования яичка, требующее хирургической ревизии), подлежащего специализированному лечению.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: – см. приложение 1.

5.2. Немедикаментозное лечение:

- режим общий;
- избегать тепловые, физиопроцедуры на органы малого таза.
- хирургическое лечение: лечение всех опухолей яичка оперативное, удаление первичной опухоли – орхофуникулэктомия. В случае, сомнения в постановке диагноза рака яичка, проводится хирургическая ревизия с биопсией яичка (энуклеация интрапаренхиматозной опухоли) для гистологической верификации. Исключение составляют угрожающие жизни диссеминированные заболевания.

Подход к лечению определяется в первую очередь стадией процесса и прогнозом (табл.8,9). Необходимо отметить, что если после гистологического

исследования выставлен диагноз семиномы, но имеется повышенный уровень АФП, подход к дальнейшему лечению такой же, как при лечении несеминомных опухолей. Это же относится и к опухолям яичка смешанного типа, содержащим элементы семиномы.

Таблица –7. Лечение семиномы яичка в зависимости от стадии

| Стадия заболевания | Методы лечения |
|--|---|
| Стадия IA (pT1N0M0S0) | Радикальная орхофуникулэктомия. Активное наблюдение. |
| Стадия IB (pT1–4, N0, M0, S0) | Радикальная орхофуникулэктомия. Химиотерапия карбоплатином (1 курс в дозе AUC7) (площадь под кривой) или лучевая терапия. |
| Стадия IC (pT1–4, N0, M0, S1–3) | Радикальная орхофуникулэктомия. Химиотерапия карбоплатином (1 курс в дозе AUC7) или лучевая терапия. |
| Стадия IIА (pT1–4, N1, M0, S0–1) | Радикальная орхофуникулэктомия. Лучевая терапия и/или ПХТ. Удаление резидуальных опухолей |
| Стадия IIВ (pT1–4, N2, M0, S0–1) | Радикальная орхофуникулэктомия. Лучевая терапия и/или ПХТ. Удаление резидуальных опухолей |
| Стадия IIС (pT1–4, N3, M0, S0–1) | Радикальная орхифуникулэктомия. ПХТ. Удаление резидуальных опухолей |
| Стадия IIIА (pT1–4, N1–3, M1a, S0–1) | Радикальная орхифуникулэктомия. ПХТ. Удаление резидуальных опухолей |
| Стадия IIIВ (pT1–4, N1–3, M0–1a, S2) | Радикальная орхифуникулэктомия. ПХТ. Удаление резидуальных опухолей |
| Стадия IIIС (pT1–4, N1–3, M0–1a, S3 pT1–4, N1–3, M1b, S0–3) | Радикальная орхифуникулэктомия. ПХТ. Удаление резидуальных опухолей |

Таблица – 8 Лечение несеминомного рака яичка в зависимости от стадии:

| Стадия заболевания | Методы лечения |
|---|--|
| Стадия IA (pT1N0M0 S0) | Радикальная орхифуникулэктомия. Активное наблюдение. Риск адаптированное лечение |
| Стадия IB (pT2–4, N0, M0, S0) | Радикальная орхифуникулэктомия с НСЗЛАЭ*. Активное наблюдение. ПХТ. |
| Стадия IS (pT1–4, N0, M0, S1–3) | Радикальная орхифуникулэктомия с ЗЛАЭ*. Активноенаблюдение. ПХТ |
| Стадия IIА (pT1–4, N1, M0, S0–1) | Радикальная орхифуникулэктомия. ПХТ. ЗЛАЭ*. |
| Стадия IIВ (pT1–4, N2, M0, S0–1) | Радикальная орхифуникулэктомия. ПХТ. ЗЛАЭ*. |
| Стадия IIС (pT1–4, N3, M0, S0–1) | Радикальная орхифуникулэктомия. ПХТ. ЗЛАЭ*. |
| Стадия IIIА | Радикальная орхифуникулэктомия. ПХТ. Удаление |

| | |
|--|---|
| (pT1–4, N1–3, M1a, S0–1) | резидуальных опухолей |
| Стадия IIIВ | Радикальная орхицулиектомия. ПХТ. Удаление резидуальных опухолей. |
| Стадия IIIС | Радикальная орхицулиектомия. ПХТ. Удаление резидуальных опухолей |
| (pT1–4, N1–3, M0–1a, S3 pT1–4, N1–3, M1b, S0–3) | |

ЗЛАЭ должна выполняться в специализированном отделении. Данная операция может выполняться в диспансерах при наличии специализированного отделения или коек, а также при наличии подготовленных специалистов.

Семинома

Учитывая малую вероятность развития рецидива заболевания на I стадии семиномы, может быть предложена тактика активного наблюдения. В случае если же существуют риски рецидива, принимается решение о необходимости проведения адъювантного лечения на I стадии семиномы, назначается химиотерапия или лучевая терапия.

Химиотерапия карбоплатином (1 курс в дозе AUC7) может быть рекомендована как альтернатива лучевой терапии и наблюдению (уровень рекомендации А) [2,3,10].

Любое решение должно обсуждаться с пациентом, с обсуждением преимуществ и недостатков того или иного метода, возможных осложнений и прогноза.

Лучевая терапия семином [12,13]:

I стадия:

После орхицулиектомии проводится лучевая терапия. При облучении больных семиномой I стадии в зону лучевого воздействия включают парааортальные и паракавальные лимфатические узлы и подвздошные лимфатические узлы на стороне расположения опухоли. При конвенциональном режиме обычно используют четыре встречных (передние и задние) или два L-образных поля.

При конформном (3D) облучении, IMRT границы и количество полей определяются в зависимости от обрисованного объема облучения, при индивидуальном планировании. Предлучевая топометрическая подготовка к объемному облучению базируется на специально проводимых рентгенологических, ультразвуковых, радиоизотопных, антропометрических. Она определяет объем облучаемых тканей, его глубину расположения в теле больного и соотношение с окружающими органами и тканями. На основании полученных результатов определяются поля облучения. Это достигается с помощью пространственного изображения в 3-х плоскостях. Проводится КТ-сканирование с шагом в 2-3,5мм, что позволяет получить более четкое изображение опухоли, ближайших тканей.

Этапы предлучевой подготовки должны включать в себя:

- иммобилизацию пациента;
- симуляцию с вынесением опорных точек;

- получение КТ и МРТ срезов области подлежащей облучению при идентичных условиях с переносом их в систему дозиметрического планирования;
- контурирование мишени и критических органов, реконструкция объемного 3-D виртуального изображения анатомических структур, попадающих в зону облучения, а также самой опухоли с сопоставлением их образов с данными КТ и МРТ томограмм;
- виртуальное дозиметрическое планирование с формированием защитных блоков с помощью встроенных защитных лепестков симулятора;
- верификация плана на симуляторе и линейном ускорителе с применением MLC;
- контроль качества облучения.

Рекомендуется применение IGRT – методики контроля облучения с помощью получения изображений и подготовки пациента.

Верхняя граница зоны облучения находится на уровне Т_{ХI}, нижняя – по нижнему краю запирательного отверстия. В объем облучения включаются лимфатические узлы в области почечной ножки на одноименной стороне. Внутривенная уrogramма важна для точного очерчивания такого поля. Для предупреждения возможного переоблучения почек после подведения к опухолевым узлам дозы 20Гр рекомендуется проводить повторное топометрическое исследование с целью определения возможной ширины полей и экранирования почек с помощью свинцовых блоков.

Латеральные границы парааортального поля должны находиться на 1см латеральнее поперечных отростков позвонков. Ширина полей – 8–10см. Подвздошные поля – по ходу подвздошных сосудов. Ширина полей облучения – 6–8см. Расстояние между раздельно используемыми парааортальным и подвздошным полями (0,5–1см) зависит от вида излучения и антропометрических данных больного. Суммарная очаговая доза 20- 30Гр (РОД – 1,8–2Гр). Блоками защищают головку бедра, контр- латеральное яичко. Контралатеральное яичко должно быть защищено от рассеянного излучения свинцовой пластинкой толщиной 1см.

Основанием для облучения паховой зоны (с одного переднего поля) являются следующие клинические ситуации:

- наличие опухолевых клеток в зоне операции по ходу семенного канатика;
- опухолевая инфильтрация общей влагалищной оболочки яичка и тканей мошонки;
- орхицулиэктомия выполнялась чрезмошоночным доступом;
- в анамнезе у пациента было низведение яичка по поводу крипторхизма.

ПА и В стадии [14, 15, 16]:

Незначительно увеличенные ретроперитонеальные лимфатические узлы <2см у пациентов без повышения опухолевых маркеров могут вызывать диагностические проблемы. Это могут быть доброкачественные лимфоузлы или метастазы. Период наблюдения в 8 недель с повторным стадированием, если биопсия подтверждает метастатическое заболевание. Лечение в данной ситуации не должно быть инициировано, пока однозначно не будет

подтверждено наличие метастазов (например, рост лимфоузлов или позитивная биопсия).

Проводится лучевая терапия на те же области, что и при I стадии. При местно-распространенной опухоли с вовлечением мошонки или при использовании мошоночного разреза дополнительно облучается мошонка. При этом целесообразно использовать электронный пучок 6–18МэВ. Доза лучевой терапии – 30Гр плюс локально на пораженные зоны 6–10Гр до СОД 36–40Гр. В качестве альтернативы может быть использована химиотерапия 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР, если есть противопоказания для назначения блеомицина. В случае наличия остаточных образований необходимо рассмотреть вопрос о необходимости их удаления.

IIС–III стадии [17]:

Лечение начинается с химиотерапии. Больным с хорошим прогнозом проводятся 3 курса полихимиотерапии по схеме ВЕР или 4 курса ЕР, больным с промежуточным прогнозом – 4 курса ВЕР.

При достижении полной регрессии опухоли проводится наблюдение. В тех случаях, когда имеется резидуальная опухоль, показано ее удаление. При наличии опухолевой ткани в удаленном материале рекомендуется проведение двух курсов VIP (см. Приложение).

В случае выявления устойчивости опухоли к лечению или получения неполного эффекта следует использовать схемы и методы, применяемые при лечении несеминомных опухолей яичка.

Несеминомные опухоли:

Свыше 30% несеминомных герминогенных опухолей яичка в клинической стадии I имеют субклинические метастазы и могут приводить к рецидиву заболевания [2,3]. Поэтому дальнейшая тактика лечения с описанием преимуществ и недостатков адъювантного лечения должно обсуждаться с пациентом.

При I стадии несеминомных опухолях могут быть предложены следующие варианты лечения: наблюдение, адъювантная химиотерапия, риск адаптированное лечение, забрюшинная лимфаденэктомия.

I стадия:

Наблюдение (выжидательная тактика) возможно для IA стадии. Своевременно выявленные рецидивы высокочувствительны к химиотерапии и излечимы в 95% случаев [18,19]. При выявлении рецидива у больных, которым не проводилась ранее химиотерапия, проводится 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР.

На сегодняшний день в качестве адъювантного лечение может быть предложен один курс химиотерапии по схеме ВЕР.

Риск-адаптированное лечение используется как альтернатива наблюдению I стадии несеминомных опухолей. Риск адаптированное лечение основано на наличии такого фактора риска как сосудистая инвазия опухоли, выявленная в ходе гистологического исследования удаленного яичка. Таким образом, при наличии данного фактора риска рекомендуется назначить адъювантную химиотерапию (1 курс по схеме ВЕР), а при отсутствии – наблюдение. В

случаях развития рецидивов после 1 курса ВЕР рекомендуется 3 курса ВЕР [20].

После выполнения орхицулиэктомии и морфологического подтверждения диагноза одним из стандартных подходов является выполнение трансабдоминальной забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ), при которой единственным блоком удаляют клетчатку с лимфатическими узлами вдоль аорты и нижней полой вены от почечных сосудов до наружных подвздошных артерий. При не увеличенных лимфатических узлах без явных признаков метастазов должна выполняться нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (НСЗЛАЭ). [22,25,26].

Если после ЗЛАЭ не обнаружено метастазов в забрюшинных лимфатических узлах и уровень маркеров в норме, проводится наблюдение. При наличии сосудистой инвазии в первичной опухоли и/или при обнаружении метастазов в забрюшинных лимфатических узлах дальнейшая тактика аналогична таковой при лечении II стадии заболевания.

IIА и В стадии:

При распространенных случаях лечение должно начинаться с назначения химиотерапии, за исключением стадии IIА несеминомных опухолей яичка и зрелой тератомы без повышенных уровней опухолевых маркеров. В стадии IIА несеминомных опухолей может быть предложена следующая тактика.

А) При позитивных опухолевых маркерах назначают 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР, в случае остаточных опухолей проводится их удаление.

В) При отрицательных маркерах назначается либо НСЗЛАЭ (в дальнейшем либо наблюдение или 2 курса ВЕР), либо наблюдение.

Стандартным подходом является трансабдоминальная забрюшинная лимфаденэктомия. При выявлении метастазов в рамках pN1 возможно ограничиться хирургическим вмешательством. В тех случаях, когда поражение забрюшинных узлов определяется как pN2, проводится 2 курса химиотерапии по схеме ВЕР, у которых осталась резидуальная опухоль после забрюшинной лимфаденэктомии, проводится 3 курса ПХТ по схеме ВЕР.

При наличии остаточных опухолевых образований, резистентных к химиотерапии, обязательна попытка хирургического лечения.

IIС–III стадии:

После орхицулиэктомии проводятся 3 курса ВЕР (или 4 ЕР) больным с благоприятным прогнозом, 4 курса ВЕР больным с промежуточным и неблагоприятным прогнозом [30,31]. Забрюшинная лимфаденэктомия выполняется при наличии резидуальной опухоли в забрюшинных лимфатических узлах. При возможности удаляются оставшиеся отдаленные метастазы.

Лечение рецидивов у больных, ранее получавших химиотерапию, проводится с включением в цисплатин содержащие схемы ифосфамида и винбластина.

Риск адаптированное лечение у пациентов с клинической стадией 1 при несеминомных опухолях (схема-2)



5.3. Медикаментозное лечение:

Режимы химиотерапии

Схемы комбинированной химиотерапии, наиболее часто используемые при лечении больных с герминогенными опухолями яичка

Лечебные схемы I линии:

ЕР: Повторение циклов каждые 3 нед. 4 курса с 3-недельным интервалом для больных с хорошим прогнозом (припротивопоказаниях к блеомицину)

| | |
|-----------|--|
| Цисплатин | 20мг/м ² в/в капельно ежедневно в 1,2,3,4,5-й дни |
| Этопозид | 100мг/м ² в/в капельно ежедневно в 1,2,3,4, 5-й дни |

ВЕР: Повторение циклов каждые 3 нед 3 курса – благоприятный прогноз 4 курса – промежуточный прогноз

| | |
|-----------|--|
| Цисплатин | 20 мг/м ² , в/в капельно (в течении 40 минут) ежедневно в 1,2,3,4,5-й дни |
| Этопозид | 100 мг/м ² в/в капельно ежедневно в 1,2,3,4,5-й дни |
| Блеомицин | 30 мг в/в (2-20минут; 1,3,5 дни) или в/м 1 раз в неделю течение 12 |

| | |
|--|-----|
| | нед |
|--|-----|

Лечебные схемы II линии:

РЕI: Повторение цикла каждые 3 нед.

4 курса – промежуточный/неблагоприятный прогноз (может использоваться при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива ВЕР)

| | |
|-----------|---|
| Этопозид | 75 мг/м ² , в/в (40 минут) 1,2,3,4, 5-й дни |
| Ифосфамид | 1,2 г/м ² в/в капельно (1-2 часа) 1,2,3,4,5 дни + Месна 800мг в/в струйно до введения ифосфамида, через 4ч и 8ч после его инфузии 1,2,3,4,5 дни |
| Цисплатин | 20 мг/м ² в/в капельно (1 час) 1,2,3,4,5-й дни |

VeIP: Повторение цикла каждые 21 день. Гидратация 0,9% раствором натрия хлорида для достижения диуреза 100мл/ч до окончания химиотерапии, контроль электролитов и магния.

4 курса – стандартный режим второй линии

| | |
|------------|---|
| Винblastин | 0,11мг/кг в/в струйно, 1-й и 2-й дни |
| Ифосфамид | 1200 мг/м ² , в/в (60-120-минутная инфузия) в 1,2,3,4,5-й дни |
| Месна | 800 мг в/в струйно до введения ифосфамида, через 4 и 8ч после его инфузии в 1,2,3,4,5-й дни |
| Цисплатин | 20 мг/м ² в/в (1 час) 1,2,3,4,5-й дни |
| Филграстим | 5 мкг/кг п/к, 6-15дни |

TIP: Повторение цикла каждые 21 день.

4 курса – стандартный режим второй линии

| | |
|-------------|---|
| Паклитаксел | 175 мг/м ² в/в 3-часовая инфузия в 1-й день |
| Ифосфамид | 1200 мг/м ² в/в (30-60-минутная инфузия) в 1,2,3,4,5 дни |
| Месна | 800 мг в/в струйно до введения ифосфамида, через 4 и 8ч после его инфузии в 1,2,3,4,5-й дни |
| Цисплатин | 20 мг/м ² в/в (30-60-минутная инфузия) 1,2,3,4,5-й дни |
| Филграстим | 5 мкг/кг п/к, 6-15дни |

Лечебные схемы III линии:

TGO: 4 курса

| | |
|--------------|---|
| Паклитаксел | 80 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1,8 дни |
| Гемцитабин | 800 мг/м ² в/в (30-минутная инфузия) в 1,8 дни |
| Оксалиплатин | 130 мг/м ² в/в (120 мин) в 1 день |

GemOX: 4 курса

| | |
|--------------|---|
| Гемцитабин | 800 мг/м ² в/в (30-минутная инфузия) в 1,8 дни |
| Оксалиплатин | 130 мг/м ² в/в (120 мин) в 1 день |

Gem/Pac: 6 курсов – Повтор цикла каждые 28 дней

| | |
|-------------|--|
| Гемцитабин | 1000 мг/м ² в/в (30 минутная инфузия) в 1,8, 15 дни |
| Паклитаксел | 100 мг/м ² в/в (60 минут) в 1,8, 15 дни |

Этопозид р. о. До прогрессирования

| | |
|----------|---|
| Этопозид | 100 мг/сут. внутрь в 1–10 дни, перерыв 2 нед. |
|----------|---|

Высокодозная ПХТ (II–III линии терапии)

ТИ: 1–2 курса, длительность курса — 2 недели

| | |
|-------------|---|
| Паклитаксел | 200 мг/м ² в/в 3-часовая инфузия в 1-й день |
| Ифосфамид | 2000 мг/м ² в/в (30-60-минутная инфузия) в 1-3 дни |
| Месна | 100% от дозы ифосфамида в/в струйно в 1–3-й дни |
| Цисплатин | 20 мг/м ² в/в (30-60-минутная инфузия) 1,2,3,4,5-й дни |
| Филграстим | 10 мкг/кг п/к в 4–12-й дни |

СЕ: 3 курса, длительность курса — 3 недели

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| Карбоплатин | AUC8 в/в в 1–3-й дни |
| Этопозид | 400 мг/м ² в/в 1–3-й дни |
| Филграстим | 5 мкг/кг п/к в 4–12-й дни |

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% применения):

| Лекарственная группа | Международное непатентованное наименование ЛС | Дозировка и способ применения | УД |
|-----------------------------|---|--|----|
| Платиносодержащие препараты | Цисплатин | 20мг/м ² в/венно капельно | А |
| Производные подофилютаксина | Этопозид | 100 мг/м ² в/венно капельно | А |
| Гликопептидный антибиотик | Блеомицин | 30 мг в/венно (2-20 минут) или в/мышечно 1 раз в неделю | А |
| Таксаны | Паклитаксел | 175 мг/м ² в/венно | А |
| Алкилирующие агенты | Ифосфамид | 1200 мг/м ² в/венно | А |
| Уропротекторы | Месна | 800 мг в/венно | А |
| Винкоалколоиды | Винblastин | 0,11 мг/кг в/венно струйно | А |
| Стимуляторы гемопоэза. | Филграстим | 5 или 10 мкг/кг п/кожно | В |

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих вероятность менее 100% применения):

| Лекарственная группа | Международное непатентованное наименование ЛС | Дозировка и способ применения | УД |
|-----------------------------|---|-------------------------------|----|
| Антиметаболиты | Гемцитабин | 800 мг/м ² в/венно | В |
| Платиносодержащие препараты | Оксалиплатин | 130 мг/м ² в/венно | В |
| Платиносодержащие препараты | Карбоплатин | AUC 7 или AUC 8 в/венно | В |

Тактика наблюдения за больными:

Таблица 9. Рекомендуемый минимум обследований после выбора стратегии активного наблюдения при несеминомных опухолях яичка I стадии (выжидательная тактика).

| Процедура | Год |
|-----------|-----|
|-----------|-----|

| | 1-й | 2-й | 3-й | 4-5-й |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|-----------|
| Физикальное обследование | 4 раза | 4 раза | 4 раза | раз в год |
| Опухолевые маркеры | 4 раза | 4 раза | 4 раза | раз в год |
| Рентгенография грудной клетки | 2 раза | 2 раза | 2 раза | 2 раза |
| КТ брюшной полости и малого таза | дважды (через 3 и 12 месяцев) | 1 раз в 24 месяца | 1 раз в 36 месяцев | |

Таблица 10. Рекомендуемый режим наблюдения после ЗЛАЭ или химиотерапии при несеминомных опухолях яичка I стадии.

| Процедура | Год | | |
|----------------------------------|--------|---|---|
| | 1-3-й | 4-5-й | 6-10 |
| Физикальное обследование | 4 раза | 1 раз в год | 1 раз в год |
| Опухолевые маркеры | 4 раза | 1 раз в год | 1 раз в год |
| Рентгенография грудной клетки | 2 раза | По показаниям (нет необходимости в выполнении исследования) | |
| КТ брюшной полости и малого таза | | 1 раз в год | По показаниям (нет необходимости в выполнении исследования) |

Таблица 11. Наблюдение после орхиэктомии, лучевой терапии или химиотерапии при семиноме I стадии.

| Процедура | Годы | | |
|----------------------------------|--------|--------|-------------------|
| | 1-й | 2-й | 3-5-й |
| Физикальное обследование | 3 раза | 3 раза | раз в год |
| Опухолевые маркеры | 3 раза | 3 раза | раз в год |
| Рентгенография грудной клетки | 2 раза | 2 раза | |
| КТ брюшной полости и малого таза | 2 раза | 2 раза | в 36 и 60 месяцев |

Таблица 12. Рекомендуемый минимум обследований при метастатическом процессе у больных с семиномой и несеминомными метастатическими опухолями.

| Процедура | Год | | | |
|-------------|--------|--------|--------|----------------|
| | 1-й | 2-й | 3-5-й | В последую-щем |
| Физикальное | 4 раза | 4 раза | 2 раза | раз в год |

| | | | | |
|------------------------------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| обследование | | | | |
| Опухолевые маркеры | 4 раза | 4 раза | 2 раза | раз в год |
| Рентгенография грудной клетки | 4 раза | 4 раза | 2 раза год | раз в год |
| КТ брюшной полости ^{a, б} | 2 раза | 2 раза | раз в год | По показаниям |
| КТ грудной клетки | раз в год | раз в год | раз в год | |
| КТ головного мозга | раз в год | раз в год | раз в год | |

^aпосле ТЗЛАЭ выполняется исходная КТ, затем исследование повторяется, если имеются клинические показания;

^бпосле первичной химиотерапии забрюшинное пространство должно быть исследовано с помощью КТ как минимум 2раза в течение 1 года.

Таблица 13. Наблюдение при семиноме в стадии IIА–IIВ после лучевой терапии.

| Процедура | Год | | | | | |
|--|---------------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| | 1-й | 2-й | 3-й | 4-й | 5-й | >5 |
| Физикальное обследование | 6 раз | 4 раза | 3 раза | 2 раза | 2 раза | раз в год |
| Опухолевые маркеры | 6 раз | 4 раза | 3 раза | 2 раза | 2 раза | раз в год |
| Рентгенография грудной клетки | 6 раз | 4 раза | 3 раза | 2 раза | 2 раза | раз в год |
| КТ брюшной полости и таза ¹ | по показаниям | | | | | |
| КТ грудной клетки ² | | | | | | |

¹исходная КТ брюшной полости/таза после лечения и повторные только по показаниям;

²только если есть патология при рентгенографии грудной клетки или соответствующие клинические симптомы

Таблица 14. Наблюдение при распространенных несеминомных опухолях яичка и семиноме.

| Процедура | Год | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|----------------|--------|--------|--------|---------------|
| | 1-й | 2-й | 3-й | 4-й | 5-й | В последующем |
| Физикальное обследование | Раз в месяц | Раз в 2 месяца | 4 раза | 3 раза | 2 раза | раз в год |
| Опухолевые маркеры | Раз в месяц | Раз в 2 месяца | 4 раза | 3 раза | 2 раза | раз в год |
| Рентгенография грудной клетки | Раз в месяц | Раз в 2 месяца | 4 раза | 3 раза | 2 раза | раз в год |
| КТ брюшной полости ^{1,2} | по показаниям | | | | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| КТ грудной клетки ^{2,3} | |
| КТ головного мозга ⁴ | |

¹КТ брюшной полости должна выполняться 1 раз в год, если тератома обнаружена в забрюшинном пространстве;

²если при обследовании после химиотерапии обнаруживаются объемные образования менее 3 см, КТ должна быть повторена через 2 и 4 месяца для того, чтобы убедиться, что образование продолжает уменьшаться;

³КТ грудной клетки показана при патологии, обнаруженной при рентгенографии грудной клетки и после резекции легкого;

⁴у пациентов с головной болью, очаговыми неврологическими симптомами или любыми симптомами со стороны ЦНС.

5.4. Хирургическое вмешательство:

Название операции:

- орхофуникулэктомия.

Показание:

- наличие злокачественной опухоли яичка

Противопоказание:

- Тяжелое общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний, по которым противопоказано проведение оперативных вмешательств; угрожающие жизни диссеминированные заболевания.

2. Название операции:

- ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия (забрюшинная лимфодиссекция)

Показание:

- несеминомные опухоли яичка IB, IS стадии группы высокого риска, которые не хотят получать адьювантную химиотерапию. В данной ситуации должна проводится нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия;

- в качестве этапа комбинированного или комплексного лечения несеминомных опухолей яичка II стадии.

Противопоказание:

- Тяжелое общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний, по которым противопоказано проведение оперативных вмешательств; угрожающие жизни диссеминированные заболевания.

3. Название операции:

- Удаление резидуальных опухолей

Показание:

- наличие остаточных опухолей после проведения химио-, лучевой терапии

Противопоказание:

- Тяжелое общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний, по которым противопоказано проведение оперативных вмешательств; угрожающие жизни диссеминированные заболевания.

5.5 Дальнейшее ведение:

Оценка эффективности лечения проводится на основании следующих методов исследования:

- определение онкомаркеров в динамике (АФП, ХГЧ, ЛДГ);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинных л/узлов;
- КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, легких и средостенья;
- УЗИ мошонки.

Сроки наблюдения:

- первые полгода – ежемесячно;
- вторые полгода – через 1,-2 месяца;
- второй год – через 3-4 месяца;
- с третьего по пятый годы – через-6 месяцев;
- после пяти лет – через 6-12 месяцев.

При соблюдении указанных сроков рецидивы опухоли и регионарные метастазы будут обнаружены своевременно и всегда будет возможно выполнение хирургического вмешательства в необходимом объеме.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики лечения, описанных в протоколе.

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме физического состояния больного включает психологическое, эмоциональное и социальное функционирование человека.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

- **полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-хнедель;
- **частичный эффект** – уменьшение очагов на 30% и более;
- **прогрессирование** – увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
- **стабилизация** – нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение болеечем на 20%.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Умурзаков Хусан Талипбаевич - Магистр медицины Руководитель центра онкоурологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», PhD докторант.
- 2) Закарья Олжас Мұратұлы – врач онкоуролог, ординатор АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 3) Онгарбаев Бахытжан Тулигенович – Заместитель председателя по клинической работе АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».

- 4) Абдрахманов Рамиль Зуфарович – заведующий круглосуточного химиотерапевтического отделения, Председатель химиотерапевтического совета АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 5) Арыбжанов Давранбек Турсункулович – кандидат медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по лечебной работе ГКП на ПХВ «Областная многопрофильная клиника» Управление здравоохранения области Жетысу, доцент кафедры хирургических дисциплин №1 АО «Южно Казахстанская медицинская академия»
- 6) Новиков Игорь Игоревич - онкоуролог, хирург «Алматинской Региональной Многопрофильной Клиники».
- 7) Кабыкенов Асхат Амангелдынович – врач-онкоуролог, магистр медицины, ГКП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» Управление здравоохранения области Абай.
- 8) Рахманбердиева Эльвира Жайдаровна – врач, клинический фармаколог АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Шалекенов Булат Уахитович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби».
- 2) Кайдаров Бақыт Касенович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1 Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence.Update by Jeremy Howick March 2009.
- 2 Park, J.S., et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e12390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213007/>
- 3 Nigam, M., et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. World J Urol, 2014.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030752/>
- 4 Gurney, J.K., et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. Eur Urol, 2019. 76: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324498/>.
- 5 Williamson, S.R., et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of

Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology, 2017. 70: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747907>

6 Brierley, J.E., et al. The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016.
<https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>

7 Gillessen, S., et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol, 2021. 39: 1563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822655/>

8 Beyer, J., et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. J Clin Oncol, 2021. 39: 1553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729863/>

9 «Клиническая онкоурология» под редакцией Б.П. Матвеева (Москва, 2011 год)

10Aparicio, J., et al. Patterns of relapse and treatment outcome after active surveillance or adjuvant carboplatin for stage I seminoma: a retrospective study of the Spanish Germ Cell Cancer Group. Clin Transl Oncol, 2021. 23: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462393/>

11Nayan, M., et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527805/>

12Garcia-del-Muro, X., et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: Spanish Germ Cell Cancer Group Study. J Clin Oncol, 2008. 26: 5416

13Albers, P., et al. 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 Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol, 2008. 26: 2966

14Tandstad, T., et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. J Clin Oncol, 2008. 26: 2966

15Nicolai, N., et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. Eur urol, 2010. 58: 912

16Thibault, C., et al. Compliance with guidelines and correlation with outcome inpatients with advanced germ-cell tumours. Eur J Cancer, 2014. 50: 1284.

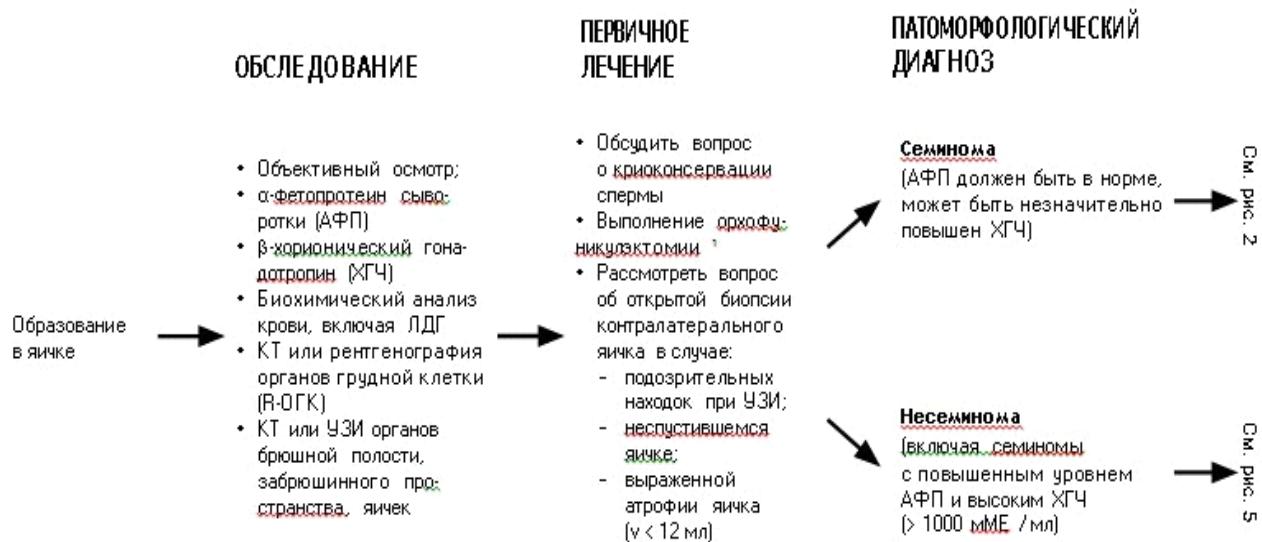
17Клинические рекомендации ESMO (утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO, 2016 года);

18Журнал Онкоурология 2005г-2017, Ежеквартальный научно практический журнал.

19Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2023г/
<http://www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>.

20NCCN клинические рекомендации 2023 года.

Приложение 1
к клиническому протоколу диагностики и лечения
«Рак яичка»



¹ В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало姑 *стимулирующей химиотерапии*. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и (или) ХГЧ. Орхопахикиулактомия выполняется позже.

Рисунок 1. Обследование и первичное лечение при опухоли яичка.

Ак
Что

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

ОБСЛЕДОВАНИЕ

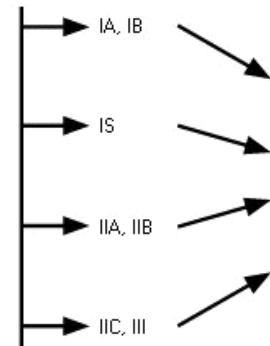
КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ ПО ТНМ

Семинома

(АФП должен быть в норме, уровень ХГЧ может быть повышен до 1000 мМЕ /мл)



- Предпочтительнее: КТ органов брюшной полости и малого таза
 - Альтернатива: УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза
- Р-ОГК:
 - КТ ОГК – при обнаружении патологии при Р-ОГК
 - Повторное исследование ХГЧ и ЛДГ (если были исходно повышенны)¹
- МРТ головного мозга – при ХГЧ > 50 000 мМЕ /мл или множественных метастазах в легкие
- Сцинтиграфия костей скелета – по клиническим показаниям
- Обсудить вопрос о криоконсервации спермы



См. рис. 3

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

Рисунок 2. Обследование и первичное лечение при семиноме.

Ак

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ

ЛЕЧЕНИЕ

НАБЛЮДЕНИЕ

| | | |
|----------|---|---|
| IA, IB | <p>Наблюдение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться или <p>Адизантная химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 курс карбоплатина в дозе AUC7 или <p>Лучевая терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 Гр на зародышевую область; • Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, ранее проведенная лучевая терапия | <p>Наблюдение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: 1-й год – каждые 2 мес; 2-й и 3-й годы – каждые 4 мес; 4-й и 5-й годы – каждые 6 мес, далее – ежегодно (до 10 лет). Р-ОГК выполняется 2 раза в год в первые 2 года, далее – ежегодно. |
| | | |
| IS | <p>Лучевая терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25-30 Гр на зародышевую область или <p>Химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР | <p>Наблюдение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: 1-й год – каждые 3 мес; 2-й год – каждые 4 мес; 3-й год – каждые 6 мес, далее – ежегодно (до 10 лет). Р-ОГК выполняется 2 раза в год в течение 1-го года, далее – ежегодно. |
| | | |
| IIA, IIB | <p>Лучевая терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 Гр (IIA стадия) и 38 Гр (IIB стадия) на зародышевую область + косматеральное или • Химиотерапия <ul style="list-style-type: none"> • 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР | <p>Наблюдение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Осмотр, АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза: 1-й год – каждые 3 мес; 2-й год – каждые 4 мес; 3-й и 4-й годы – каждые 6 мес, далее – ежегодно (до 10 лет) • КТ органов брюшной полости (предпочтительно) – через 2 мес. после завершения лучевой терапии. Р-ОГК выполняется 2 раза в год в течение 1-го года, далее – ежегодно. |
| | | |
| III, IV | <p>Химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • Благоприятный прогноз по IGCCCG: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР • Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса ВЕР | <p>См. рис. 4</p> |

¹ Лучевую терапию рекомендовано проводить на электронных ускорителях.

ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;

ЕР — этопозид, цисплатин.

Рисунок 3. Лечение пациентов с семиномой.

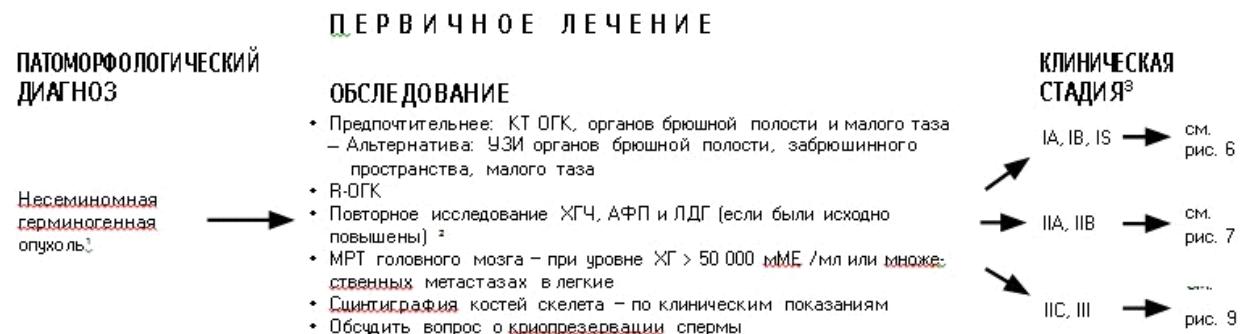


¹ При сохраняющемся повышенном (но не растущем) уровне ХГЧ — мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно — выполнение ПЭТ (позитрон-эмиссионная томография).

² РФП — радиофлудиновая флуоресценция (18-фтордегидоксиглюкоза).

³ При высоком риске хирургического вмешательства, малой вероятности достижения R0-резекции, возможна опция наблюдения с повторами ПЭТ-КТ через 3–6 мес. При сохранении накопления РФП — хирургическое лечение или открытая биопсия, если хирургическое вмешательство невозможно (см. биопсия малоинвазивного рака).

Рисунок 4. Семинома.



¹ Включая опухоли с повышенным уровнем АФП или выше 1000 мМЕ /мл уровнем ХГЧ.

² В случае клинической/стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7–14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.

³ В случае тяжелого общего состояния больного, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП (или) ХГЧ.

Рисунок 5. Несеминомные герминогенные опухоли.

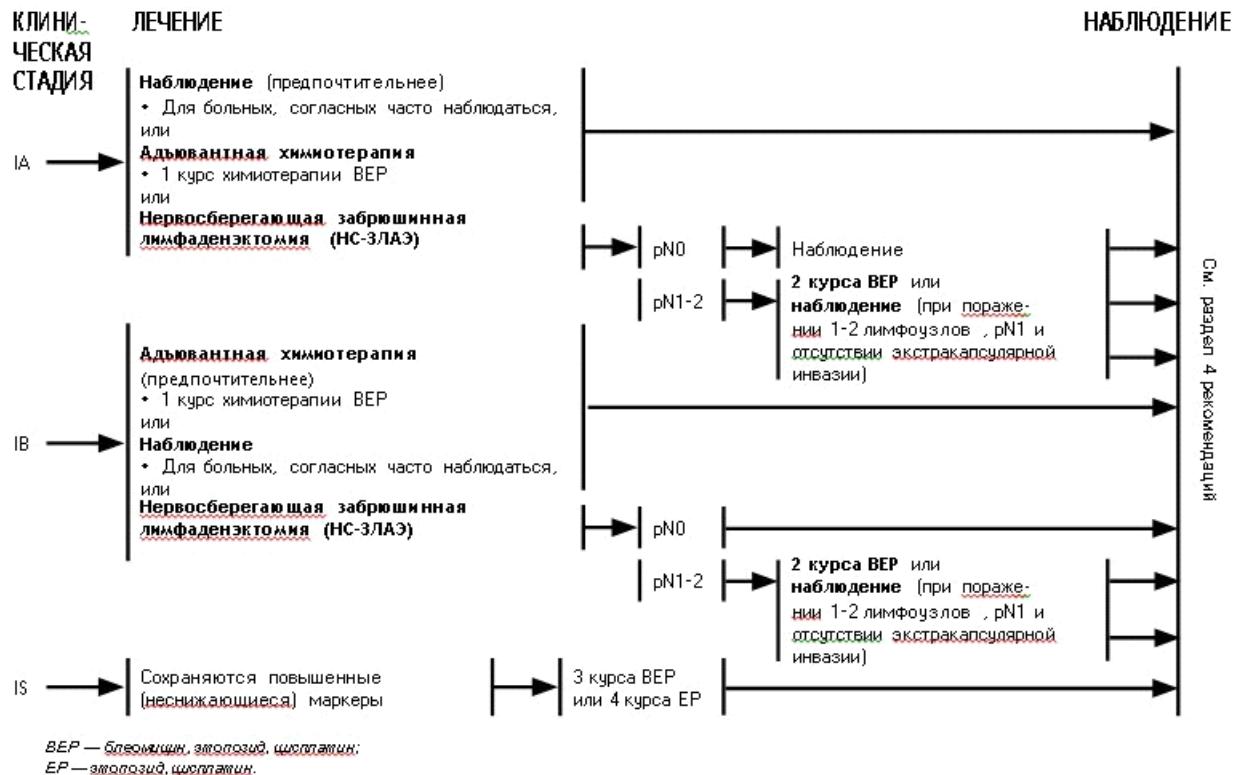


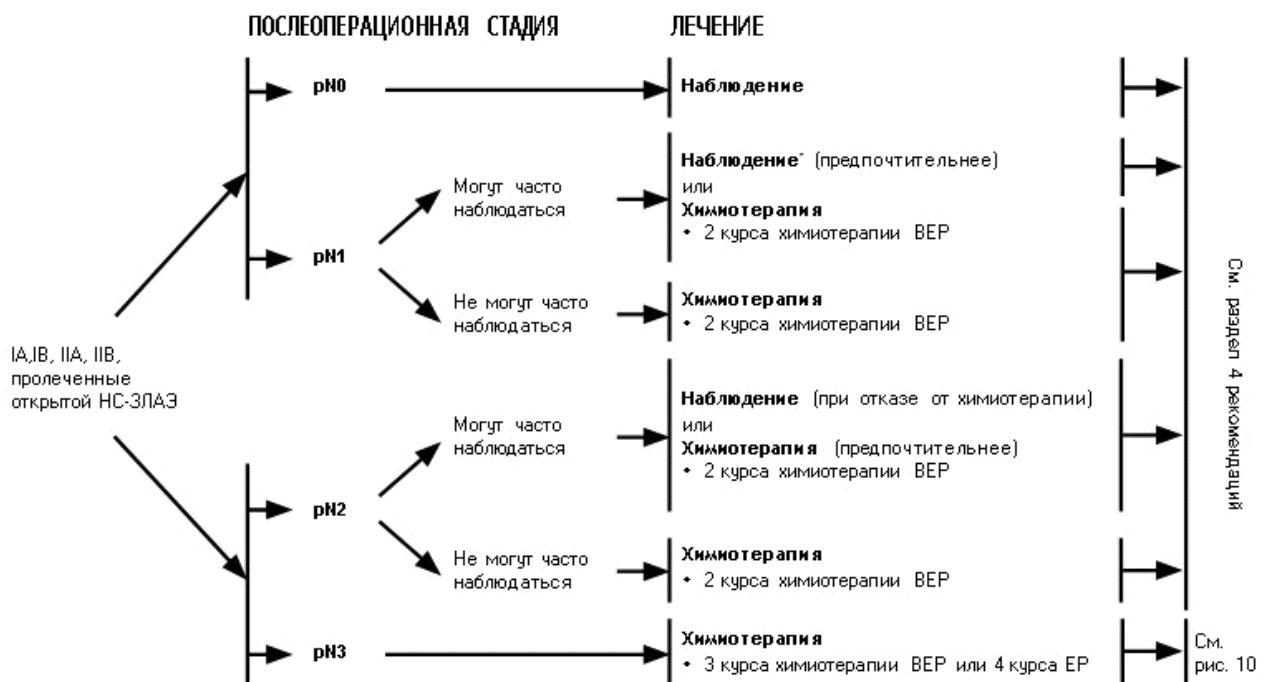
Рисунок 6. Лечение I стадии несеминомных герминогенных опухолей.



- Маркет - АПЛ и ХРЧ

ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин;
ЕР — этопозид, цисплатин.

Рисунок 7. Лечение II A, B стадий несеминомных герминогенных опухолей.



* Наблюдение после ЗЛАЭ рекомендуется при поражении 1–2 лимфоузлов, *пN1* и отсутствии экстракапсулярной инвазии.

НС-ЗЛАЭ – первообразующая забрюшинная лимфаденектомия;

BEP – блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP – этопозид, цисплатин.

Рисунок 8. Лечение II A, B стадий после ЗЛАЭ при несеминомных герминогенных опухолях.

Ак



¹ Режим PEI обладает большей миелотоксичностью, чем BEP. Однако, возможно лечение режимом PEI при противопоказаниях к применению блеомицина.

¹ В случае поражения нескольких анатомических областей на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Относительный срок операции — 4–6 недель от последнего курса химиотерапии.

BEP – блеомицин, этопозид, цисплатин;

EP – этопозид, цисплатин;

PEI – цитостатик, этопозид, цисплатин;

ЛТ – лучевая терапия.

Рисунок 9. Лечение распространенных несеминомных герминогенных опухолей (стадии IS, II, III).

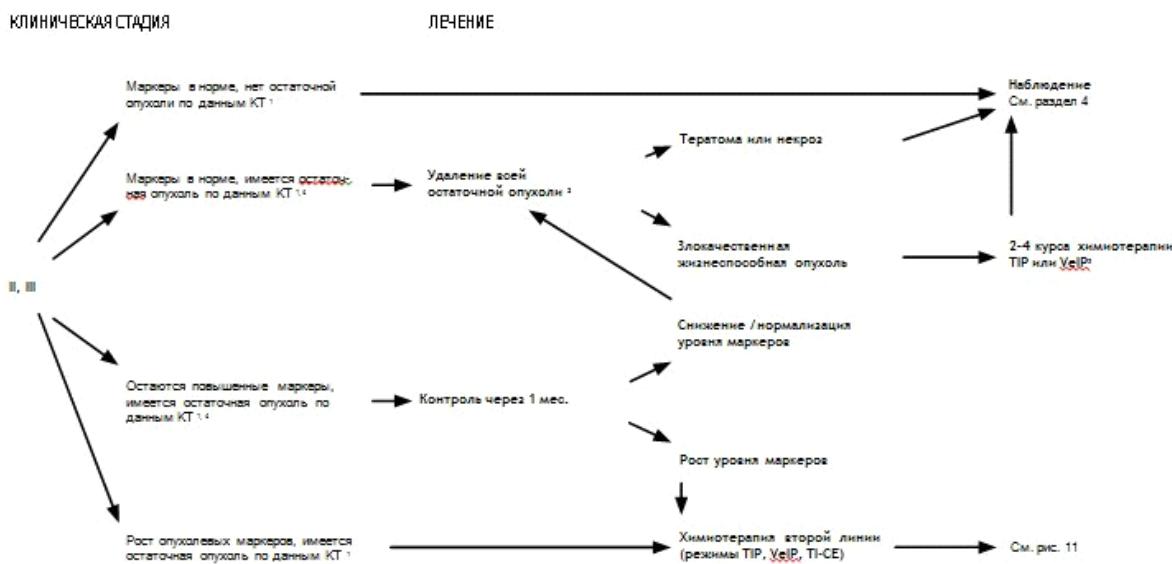


Рисунок 10. Лечение после химиотерапии **несеминомных герминогенных опухолей**.



¹ Отсутствуют убедительные данные о преимуществе ВДХТ над обычной химиотерапией в лечении рецидивов ГО. ВДХТ может использоваться в центрах, имеющих опыт ее применения.

VelP — антитопик, флуфеницид, цисплатик

TIP — антитопик, флуфеницид, цисплатик

TGO — паклитаксел, винцестабин, оксалиплатин;

GemOx — гемцитабин, сокаллиплатин;

ВДХТ — винкодоловая химиотерапия.

Рисунок 11. Лечение рецидивов **герминогенных опухолей**.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

- Внеорганская опухоль забрюшинного пространства или переднего средостения**
- Объективный осмотр
 - Биопсия опухоли (соге-биопсия, торакоскопия, лапароскопия)
 - α -фетопротеин сыворотки (АФП)
 - β -хорионический гонадотропин (ХГЧ)
 - Биохимический анализ крови, включая ЛДГ
 - КТ органов грудной клетки
 - КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства
 - УЗИ яичек

Семинома

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

Несеминомные ГО (включая семиномы с повышенным АФП и высоким ХГЧ)

Зрелая тератома
(АФП и ХГЧ должны быть в норме)

Злокачественная несеминомная опухоль

- Опухоль желточного мешка
- Эмбриональный рак
- Незрелая тератома
- Хориокарцинома
- Семинома с повышенным АФП
- Зрелая тератома с повышенными АФП или ХГЧ

См. рис. 13

Рисунок 12. Внегонадные герминогенные опухоли.

МОРФОЛОГИЯ ПОСЛЕ БИОПСИИ

ЛЕЧЕНИЕ

Семинома.
(АФП должен быть в норме, может быть незначительно повышен ХГЧ)

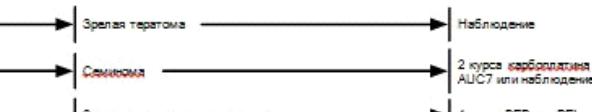
Химиотерапия

- Благоприятный прогноз по IGCCCG: 3 курса BEP или 4 курса EP
- Промежуточный прогноз по IGCCCG: 4 курса BEP (предпочтительнее) или 4 курса PEI (при противопоказаниях к блеомицину)

См. рис. 4 и 10

Зрелая тератома
(АФП и ХГЧ должны быть в норме)

Хирургическое лечение



Злокачественная несеминомная опухоль

- Опухоль желточного мешка
- Эмбриональный рак
- Незрелая тератома
- Хориокарцинома
- Семинома с повышенным АФП
- Зрелая тератома с повышенными АФП или ХГЧ

Химиотерапия

- Благоприятный прогноз по IGCCCG: 3 курса BEP или 4 курса EP
- Промежуточный и **неблагоприятный** прогноз по IGCCCG: 4 курса BEP или 4 курса PEI (при противопоказаниях к блеомицину)

См. рис. 10

* Внегонадные несеминомные герминогенные опухоли предстепения (а также зрелой тератомы) в соответствии с классификацией IGCCCG относятся к неблагоприятному прогнозу независимо от уровня опухолевых маркеров, наличия или отсутствия отдаленных метастазов.

BEP – блеомицин, этоподиод, цисплатин;

EP – этоподиод, цисплатин;

PEI – цисплатин, этоподиод, ifosfamide.

Рисунок 13. Внегонадные герминогенные опухоли.