

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

ГБУ РД «Городская клиническая больница»		
Вид документа	Клинический протокол	
ГБУ РД «ГКБ»	Версия	№ 1
	Запись в Едином реестре документации	№ _____
	Экземпляр	№ _____
	Введен в действие	01.01.2022
Конфиденциально	Срок действия	3 года
Название документа	Клинический протокол « Герминогенные опухоли у мужчин » Код МКБ: С38.1, С38.2, С38.3, С38.8, С48.0, С48.8, С62 Возрастная группа – взрослые Год утверждения – 2020	

Утверждено приказом № _____
От «__» _____ 2021 г.

	Должность	Ф. И. О.	Подпись	Дата
Разработано:	Заведующий урологическим отделением	Катибов М.И.		
Согласовано:	Главный врач	Малаев Х.М.		
	Заместитель главного врача по лечебной работе	Гаджиева Л.Х.		
	Заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе	Адилханов Б.Г.		
	Заместитель главного врача по хирургической работе	Абдулмажидов Х.М.		
	Заведующий экспертным отделом	Махмудов Ф.Б.		
2021 г.				

I. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Герминогенные опухоли – группа злокачественных опухолей, исходящих из герминативных клеток. Причина возникновения герминогенных опухолей до сих пор четко не установлена. Имеются данные о повышении риска возникновения опухолей при экзогенной гиперэстрогении (внутриутробной на фоне гестозов, при поступлении с пищей фитоэстрогенов). Факторами, ассоциированными с возникновением герминогенных опухолей, являются крипторхизм (риск повышается в 5–10 раз), бесплодие (риск повышается в 10–20 раз), синдром тестикулярной дигенезии, наличие герминогенной опухоли у родственника 1-й степени родства (риск повышается в 5–10 раз). В соответствии с наиболее распространенной теорией герминогенные опухоли яичка происходят из примордиальных герминальных клеток PGCs/гоноцитов, которые находились в «аресте» дифференцировки. Клетки с заблокированной или отсроченной дифференцировкой преждевременно входят в мейоз, что ведет к полиплоидизации и накоплению генетической нестабильности. В процессе опухолевой трансформации PGCs и гоноциты формируют преинвазивные очаги герминогенной опухоли *in situ*, которая в последующем прогрессирует в инвазивную опухоль и приобретает метастатический потенциал. Герминогенные опухоли *in situ* всегда обнаруживаются по периферии инвазивных герминогенных опухолей и в 5% случаях – в контралатеральном яичке.

2. Классификация

Международная гистологическая классификация герминогенных опухолей яичка (классификация ВОЗ, 2016 г.):

Герминогенные опухоли, происходящие из герминогенной опухоли *in situ*

Неинвазивные герминогенные опухоли

9064/2 Герминогенная опухоль *in situ*

9064/2 Специфические формы интратубулярной герминогенной опухоли

Опухоли одного гистологического типа (чистые формы)

9061/3 Семинома

9061/3 Семинома с синцитиотрофобластическими клетками

Несеминозные герминогенные опухоли

9070/3 Эмбриональный рак

9071/3 Опухоль желточного мешка, постпубертатный тип

Трофобластические опухоли

9100/3 Хориокарцинома

Нехориокарциномные трофобластические опухоли

9104/3 Трофобластическая опухоль плацентарной площадки

9105/3 Эпителиоидная трофобластическая опухоль

Кистозная трофобластическая опухоль

9080/3 Тератома, постпубертатный тип

9084/3 Тератома со злокачественным компонентом соматического типа

Несеминозные герминогенные опухоли более одного гистологического типа

9080/3 Смешанная герминогенная опухоль

Герминогенные опухоли неизвестного типа

9080/1 Регрессированная герминогенная опухоль

Герминогенные опухоли, не родственные герминогенной опухоли *in situ*

9063/3 Сперматоцитная опухоль

9084/0 Тератома, препубертатный тип

Дермоидная киста

Эпидермоидная киста

8240/3 Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (монодермальная тератома)

9085/3 Смешанная тератома и опухоль желточного мешка, препубертатный тип

9071/3 Опухоль желточного мешка, препубертатный тип

Стадирование

Стадирование опухолей яичка осуществляется в соответствии с классификацией TNM AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer & Union for International Cancer Control) 8-го пересмотра (2017) (табл. 1), внегонадных опухолей забрюшинного пространства и средостения, а также пациентов с IS, II и III стадиями опухолей яичка – по классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (табл. 2).

Стадирование опухолей яичка по системе TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017 г.)

■ Т – первичная опухоль

За исключением pTis и pT4, при которых выполнение орхофуникулэктомии (ОФЭ) для классифицирования не является абсолютно необходимым, степень распространения первичной опухоли определяется после ОФЭ.

Критерий pT:

- pTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без ОФЭ применяется категория pT).
- pT0 – первичная опухоль не определяется (например, гистологически верифицирован рубец в яичке).
- pTis – герминогенная опухоль *in situ*.
- pT1 – опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой/лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку.
- pT2 – опухоль ограничена яичком и придатком, имеется сосудистая/лимфатическая инвазия или опухоль прорастает через белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку.
- pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик с наличием или без наличия сосудистой/лимфатической инвазии.
- pT4 – опухоль распространяется на мошонку с наличием или без наличия сосудистой/лимфатической инвазии.

■ N – регионарные лимфатические узлы

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

Клиническая оценка:

- Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 – имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах <2 см в наибольшем измерении.
- N2 – имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах <5 см в наибольшем измерении.
- N3 – имеются метастазы в лимфатических узлах >5 см в наибольшем измерении.

Патоморфологическая оценка:

- pNx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- pN0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.
- pN1 – имеются метастазы <2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов.
- pN2 – имеются метастазы <5 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла.
- pN3 – метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах >5 см в наибольшем измерении.

■ M – отдаленные метастазы

- Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.
- M0 – нет признаков отдаленных метастазов.
- M1 – имеются отдаленные метастазы.
- M1a – поражены метастазами нерезионарные лимфатические узлы или легкие.
- M1b – имеются другие отдаленные метастазы.

■ S – опухолевые маркеры сыворотки крови

Sx – невозможна оценка уровня маркеров в сыворотке крови.

- S0 – уровень маркеров соответствует норме.
- S1 – уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) <1,5 N, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) <5,000 мМЕ/мл, альфа-фетопротеина (АФП) <1,000 МЕ/мл.
- S2 – ЛДГ 1,5–10 N, или ХГЧ 5,000–50,000 мМЕ/мл, или АФП 1,000–10,000 МЕ/мл.
- S3 – ЛДГ >10 N, или ХГЧ >50,000 мМЕ/мл, или АФП >10,000 МЕ/мл.

Таблица 1. Группировка по стадиям в соответствии с классификацией TNM 8-го издания (2017)

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

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

Прогностическая группа	Клинико-лабораторная характеристика пациентов	
	Несеминома	Семинома
Благоприятный прогноз (56% пациентов, 5-летняя общая выживаемость - 92%)	<ul style="list-style-type: none"> - Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве - Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов - АФП <1000 нг/мл, ХГЧ <5000 мМЕ/мл и ЛДГ <1,5 ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> - Любая локализация первичной опухоли - Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов. - Нормальный уровень АФП, любые уровни ХГЧ и ЛДГ
Промежуточный прогноз (28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость - 80%)	<ul style="list-style-type: none"> - Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве - Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов - АФП 1000-10000 нг/мл и/или - ХГЧ 5000-50000 мМЕ/мл и/или - ЛДГ 1,5-10 ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> - Любая локализация первичной опухоли - Наличие нелегочных висцеральных метастазов
Неблагоприятный прогноз (16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость - 48%)	<ul style="list-style-type: none"> - Локализация первичной опухоли в средостении и/или - наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или - АФП >10000 нг/мл и/или - ХГЧ >50000 мМЕ/мл и/или - ЛДГ >10 ВГН 	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено

3. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Опухоль яичка проявляется безболезненным, реже малоболезненным образованием хрящевой плотности с бугристыми краями. Редко заболевание манифестирует остро, что может быть обусловлено перекрутом яичка или острым орхитом. Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах чаще проявляются болями в поясничной области, при больших размерах – болями в животе. Следствием высокого уровня ХГЧ может стать двусторонняя гинекомастия. Метастатическое поражение легких и лимфатических узлов средостения может проявляться одышкой, кровохарканьем, синдромом сдавления верхней полой вены.

II. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза у пациента с герминогенной опухолью для выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики.

2. Физикальное обследование

Характерные для пациентов с герминогенными опухолями данные физикального обследования приведены в подразделе, где описана клиническая картина заболевания.

3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнять общий клинический анализ крови развернутый и биохимический общетерапевтический анализ крови, исследование уровня ЛДГ в крови, исследование уровня ХГЧ в крови, исследование уровня АФП в крови.
- **Рекомендуется** патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с отражением в заключении следующих характеристик:
 - гистологическое строение опухоли в соответствии с действующей классификацией ВОЗ, желательное указание доли каждого компонента опухоли;
 - размеры опухоли;
 - стадию по критерию pT (наличие лимфоваскулярной инвазии, распространение в rete testis, оболочки яичка, семенной канатик);
 - стадию по критерию pN (общее число исследованных и пораженных лимфатических узлов, размеры поражения, наличие экстранодального распространения);
 - наличие поражения края резекции семенного канатика (отрицательный результат также должен быть констатирован);
 - наличие терапевтического патоморфоза по шкале TRG (если ранее проводилась химиотерапия).

Небольшую опухоль яичка необходимо взять для исследования полностью, а из опухоли до 10 см в наибольшем измерении берут 1 блок на каждый 1 см опухоли, из крупных опухолей - не менее 10 блоков. Необходимо взять ткань яичка на границе с опухолью и на отдалении от опухоли, яичко и опухоль с белочной оболочкой, так как сосудистую и лимфатическую инвазию лучше всего оценивать в перитуморальной зоне или под белочной оболочкой.

При семиоме не может быть повышенного уровня АФП. Если уровень АФП повышен, лечение должно осуществляться, несмотря на результат патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала, как при несеминомных опухолях. Высокий (свыше 1000 мМЕ/мл) уровень ХГЧ также позволяет заподозрить наличие несеминомного компонента, и данные опухоли также рекомендуется лечить как несеминомные.

4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** выполнять УЗИ органов мошонки пациентам с герминогенными опухолями (датчиком >10 МГц).
- Рекомендуется при недостаточных для точной диагностики данных УЗИ выполнять пациентам с герминогенными опухолями МРТ органов мошонки.

- **Рекомендуется** проводить КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов таза с внутривенным болюсным контрастированием пациентам с герминогенными опухолями.
- **Рекомендуется** врачу-радиологу с целью исключения метастатического поражения головного мозга у пациентов герминогенными опухолями и высоким уровнем ХГЧ (свыше 50000 мМЕ/мл) и/или множественными метастазами в легких выполнить МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано, - в таких случаях исследование может быть заменено на КТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
- **Рекомендуется** врачу-радиологу выполнять сцинтиграфию костей всего тела пациентам с установленным диагнозом герминогенной опухоли для диагностики метастатического поражения костей скелета вне зависимости от клинической стадии.

5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** для морфологической верификации диагноза у пациентов с внегонадной локализацией первичной опухоли выполнение core-биопсии под контролем УЗИ или КТ.
- **Не рекомендуется** рутинная биопсия контралатерального "здорового" яичка пациентам с герминогенными опухолями для диагностики герминогенной опухоли *in situ*.

Возможно выполнение биопсии здорового контралатерального яичка, особенно при его атрофии (объеме <12 мл) в молодом возрасте (до 30 лет), крипторхизме в анамнезе. В этом случае риск герминогенной опухоли *in situ* достигает 33%.

III. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Лекарственное лечение

У пациентов с герминогенными опухолями используется химиотерапия химиотерапия, включающая цисплатин, этопозид, блеомицин, карбоплатин, ифосфамид, паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин. Принципы выбора препаратов, их комбинаций и числа курсов в зависимости от стадии представлены в разделе 3.4.

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение при герминогенных опухолях в зависимости от клинической ситуации может включать ОФЭ, резекцию яичка, забрюшинную лимфаденэктомию, удаление новообразования (опухоли) средостения, резекцию легкого, резекцию печени. Показания к каждому вмешательству в зависимости от стадии заболевания представлены в разделе 3.4.

3.3 Лучевая терапия

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

3.4 Выбор метода лечения в зависимости от стадии заболевания

3.4.1 Лечение 0 стадии заболевания (герминогенной опухоли *in situ*)

- При выявлении в яичке герминогенной опухоли *in situ* при отсутствии инвазивного компонента опухоли (например, при случайной находке при биопсии по поводу бесплодия) **рекомендуется** биопсия контралатерального яичка для выявления герминогенной опухоли *in situ*.
- При наличии герминогенной опухоли *in situ* в одном яичке при наличии второго здорового яичка **рекомендуется** выполнение ОФЭ с целью эрадикации опухоли или тщательное наблюдение (при отказе пациента от ОФЭ).
- При наличии герминогенной опухоли *in situ* в обоих яичках или поражении единственного яичка **рекомендуется** проведение дистанционной лучевой терапии на пораженное яичко с целью эрадикации опухоли (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр).

3.4.2 Лечение I стадии заболевания (T1–T4N0M0), нормализация уровня маркеров после орхофуникулэктомии

- При герминогенных опухолях яичка I стадии на 1-м этапе лечения **рекомендуется** выполнение ОФЭ в качестве радикальной терапии. Проведение органосохраняющего лечения (резекции яичка) возможно по строгим показаниям.
- У пациентов с I стадией опухоли яичка и исходно повышенным уровнем АФП или ХГЧ после выполнения ОФЭ **рекомендуется** контроль его динамики каждые 7-10 дней.
- **Не рекомендуется** пациентам с T1-T4N0M0 стадией опухоли яичка после ОФЭ начало химиотерапии до нормализации либо до стабилизации уровней альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина.
- При отсутствии нормализации или стабилизации уровней альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина у пациентов с T1-T4N0M0 стадией опухоли яичка диагностируется стадия IC и **рекомендуется** проводить химиотерапию по принципам, разработанным для лечения II-III стадий.
- При отсутствии лимфоваскулярной инвазии пациентам с несеминомными опухолями яичка **рекомендуется** наблюдение для профилактики рецидива опухоли.
- Пациентам с наличием опухолевой инвазии в сосуды яичка **рекомендуется** проведение 1 курса химиотерапии комбинацией ВЕР для предотвращения метастазирования опухоли в срок до 6 недель после удаления первичной опухоли.
- Вне зависимости от наличия факторов риска у пациентов с T1-T4N0M0 стадией опухоли яичка **рекомендуется** динамическое наблюдение, которое должно проводиться на протяжении не менее 5 лет для ранней диагностики рецидива опухоли.
- В случае если планируется проведение химиотерапии или лучевой терапии у пациентов с T1-T4N0M0 стадией опухоли яичка, **рекомендуется** обсудить необходимость криоконсервации гамет (сперматозоидов) для сохранения репродуктивной функции.

3.4.3 Лечение распространенных стадий заболевания (II–III стадии герминогенных опухолей яичка, всех первичных внегонадных злокачественных герминогенных опухолей)

- На 1-м этапе с диагностической и лечебной целью **рекомендуется** выполнение ОФЭ.
- При злокачественных внегонадных герминогенных опухолях забрюшинного пространства или средостения на 1-м этапе **рекомендуется** проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по классификации IGCCCG.
- Пациентам со зрелой тератомой при нормальных уровнях АФП и ХГЧ **рекомендуется** выполнение радикального хирургического вмешательства без проведения химиотерапии.
- Пациентам с распространенными стадиями заболевания и благоприятным прогнозом **рекомендуется** проведение 3 курсов химиотерапии комбинацией ВЕР или 4 курсов лечения комбинацией EP.
- Пациентам с промежуточным и неблагоприятным прогнозом **рекомендуется** проведение 4 курсов химиотерапии комбинацией ВЕР.

3.4.4 Принципы проведения химиотерапии

Все циклы химиотерапии 1-й линии рекомендуется проводить каждые 3 нед. (считая от начала предыдущего курса химиотерапии). Рекомендуется задержка очередного курса лечения при наличии инфекции, нейтропении (числе нейтрофилов <500 в мкл) или тромбоцитопении (числе тромбоцитов <50000 в мкл) в 1-й день планируемого курса (табл. 3). Если при проведении предыдущего курса химиотерапии наблюдалась фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью более 7 дней или осложненная инфекцией, рекомендуется профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при проведении всех последующих курсов химиотерапии.

- **Не рекомендуется** необоснованная редукция дозы химиопрепаратов при проведении химиотерапии, так как это ведет к выраженному снижению показателей отдаленной выживаемости.
- В связи с высоким риском развития венозных тромбозов пациентам с метастатическим поражением забрюшинных лимфатических узлов >3,5 см и (или) неблагоприятным прогнозом по IGCCCG в 1-й линии терапии **рекомендуется** проведение профилактики тромбоэмболических осложнений (при отсутствии противопоказаний).

- У пациентов в тяжелом общем состоянии (3-4 балла по шкале ECOG), обусловленном распространенностью опухолевого процесса, 1-й курс химиотерапии **рекомендуется** проводить в редуцированном виде (например, этопозид и цисплатин в течение 2 дней) для снижения частоты побочных явлений.

Таблица 3. Схемы химиотерапии, применяемые в лечении герминогенных опухолей

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
Режимы 1-й линии химиотерапии				
EP	этопозид 100 мг/м ²	в/в, 40 мин	1-5-й дни	4 курса - благоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину), длительность курса - 21 день
	цисплатин 20 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-5-й дни	
VEP	блеомицин 30 мг	в/в, 2-20 мин	1, 3, 5-й дни	3 курса - благоприятный прогноз, 4 курса - промежуточный/неблагоприятный прогноз, длительность курса - 21 день
	этопозид 100 мг/м ²	в/в, 40 мин	1-5-й дни	
	цисплатин 20 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-5-й дни	
PEI	этопозид 75 мг/м ²	в/в, 40 мин	1-5-й дни	4 курса - промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива VEP), длительность курса - 21 день
	ифосфамид 1200 мг/м ²	в/в, 1-2 ч	1-5-й дни	
	цисплатин 20 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-5-й дни	
	месна	в/в, струйно	1-5-й дни	
Режимы 2-й линии химиотерапии				
TIP	ифосфамид 1500 мг/м ²	в/в, 1-2 ч	2-5-й дни	4 курса - предпочтительный режим 2-й линии, длительность курса - 21 день
	цисплатин 25 мг/м ²	в/в, 1 ч	2-5-й дни	
	месна	в/в, струйно	2-5-й дни	
	паклитаксел 120 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-й, 2-й дни	
	филграстим 5 мкг/кг	п/к	6-15-й дни	
VeIP	ифосфамид 1200 мг/м ²	в/в, 1-2 ч	1-5-й дни	4 курса - стандартный режим 2-й линии, длительность курса - 21 день
	месна	в/в, струйно	1-5-й дни	
	цисплатин 20 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-5-й дни	
	винбластин 0,11 мг/кг	в/в струйно	1-й, 2-й дни	
	филграстим 5 мкг/кг	п/к	6-15-й дни	
Режимы 3-й линии химиотерапии				
TGO	паклитаксел 80 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-й, 8-й дни	4 курса, длительность курса - 21 день
	гемцитабин 800 мг/м ²	в/в, 30 мин	1-й, 8-й дни	
	оксалиплатин 130 мг/м ²	в/в, 2 ч	1-й день	
GemOX	гемцитабин 1000 мг/м ²	в/в, 30 мин	1-й, 8-й дни	4 курса, длительность курса - 21 день
	оксалиплатин 130 мг/м ²	в/в, 2 ч	1-й день	
Высокодозная химиотерапия с трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (2-3-й линии)				
TI	паклитаксел 200 мг/м ²	в/в, 3 ч	1-й день	1-2 курса, длительность курса - 2 нед. (в перерыве - лейкоферез до сбора CD34+ клеток ≥ 8 х 10 ⁶ /кг)
	ифосфамид 2000 мг/м ²	в/в, 1-2 ч	1 - 3-й дни	
	месна	в/в, струйно	1-3-й дни	
	филграстим 10 мкг/кг	п/к	4-12-й дни	
SE	карбоплатин AUC 8	в/в	1-3-й дни	3 курса, длительность курса - 3 нед.
	этопозид 400 мг/м ²	в/в	1-3-й дни	
	филграстим 5 мкг/кг	п/к	4-12-й дни	
	CD34+ клетки ≥ 2 х 10 ⁶ /кг	в/в	5-й день	

3.4.5 Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга

- В качестве 1-й линии терапии пациентам с метастазами в головной мозг **рекомендуется** проведение 4 курсов химиотерапии по программе ВЕР или РЕИ.

3.4.6 Оценка эффекта, лечение после завершения химиотерапии

- **Рекомендуется** всем пациентам перед каждым курсом химиотерапии определять опухолевые маркеры (исследовать уровень ЛДГ, ХГЧ, АФП в крови), по окончании химиотерапии - повторить КТ исходных зон поражения для оценки эффективности терапии.
- У пациентов с несейномными опухолями после окончания химиотерапии первой линии **рекомендуется** удалить остаточные образования размером ≥ 1 см.
- У пациентов с остаточной опухолью размером < 1 см после химиотерапии 2-й и последующих линий риск наличия жизнеспособных злокачественных опухолевых клеток существенно выше, в связи с чем **рекомендуется** хирургически удалить все остаточные опухолевые массы вне зависимости от размеров.
- При полной регрессии сеиномы или резидуальных метастазах размером < 3 см **рекомендовано** наблюдение для раннего выявления прогрессирования заболевания. Выполнение биопсии резидуальной опухоли **не рекомендуется** ввиду малой информативности.
- При резидуальных метастазах размером > 3 см **рекомендуется** выполнение ПЭТ/КТ не ранее чем через 8 нед. после завершения химиотерапии.
- При повышенном накоплении радиофармпрепарата **рекомендуется** хирургическое лечение или наблюдение, при отсутствии накопления - наблюдение для профилактики рецидива опухоли.

3.4.7 Лечение рецидивов герминогенных опухолей

- **Рекомендуется** у пациентов с рецидивом опухоли перед началом химиотерапии исключить синдром растущей зрелой тератомы - появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающегося или нормального уровня опухолевых маркеров. В данной ситуации рекомендуется хирургическая резекция метастазов или, при невозможности, их биопсия.
- Для химиотерапии рецидива **рекомендуются** комбинации на основе ифосфамида и цисплатина (ТИР и др. режимы, см. табл. 3).
- После завершения химиотерапии рецидива **рекомендуется** хирургическое удаление всей резидуальной опухоли.
- В случае роста уровня опухолевых маркеров на фоне терапии, исчерпанности возможностей химиотерапии, локализации опухоли в одной анатомической области **рекомендуется** ее хирургическое удаление.
- При поздних рецидивах (возникших спустя более 2 лет после окончания химиотерапии) **рекомендуется** выполнение их радикальное хирургическое удаление, если оно возможно.

IV. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

4.1. Предреабилитация

- **Рекомендуется** при наличии показаний проведение предреабилитации пациентов с герминогенными опухолями, включающей лечебную физкультуру (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов для ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции и снижения частоты осложнений и летальных исходов.
- **Рекомендуется** увеличение физической активности пациента за 2 нед. до операции в целях сокращения сроков пребывания в стационаре и снижения риска развития послеоперационных осложнений, а также в целях повышения качества жизни в послеоперационном периоде.
- **Рекомендуется**, при наличии показаний, тренировка дыхательных мышц в ходе предреабилитации перед хирургическим лечением у пациентов, имеющих высокий риск развития легочных осложнений для снижения частоты послеоперационных легочных осложнений и сокращения срока пребывания в стационаре.
- **Рекомендуется**, при наличии показаний, нейропсихологическая реабилитация в ходе предреабилитации пациентов с герминогенными опухолями, у которых планируется хирургическое лечение для улучшения настроения, снижения уровня тревоги и депрессии, улучшения адаптации к повседневной жизни после хирургического лечения.

4.2. Реабилитации при хирургическом лечении

4.2.1. Первый этап реабилитации при хирургическом лечении:

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к обезболиванию в послеоперационном периоде с возможным включением физической реабилитации (ЛФК), лечения положением, клинико-психологической коррекции боли (релаксации), чрескожной электростимуляции, акупунктуры для улучшения результатов лечения.
- **Рекомендуется** использование тактики fast track rehabilitation ("быстрый путь") и программы ERAS (early rehabilitation after surgery - ранняя реабилитация после операции) в послеоперационном периоде у пациентов с герминогенными опухолями для улучшения результатов лечения.
- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход при проведении реабилитации пациентов после хирургического лечения с включением двигательной реабилитации, психологической поддержки, трудотерапии (взаимодействия с инструкторами по трудовой терапии) для улучшения результатов лечения.
- **Рекомендуется** ранняя вертикализация и активизация пациентов после хирургического лечения для улучшения функциональных возможностей в раннем послеоперационном периоде.
- **Рекомендуется** раннее начало восстановительного лечения после хирургической операции, поскольку оно улучшает функциональные результаты.
- **Рекомендуется** после хирургической операции при наличии показаний сочетать лечение положением, ЛФК, криотерапию на область операции, массаж, электротерапию в целях обезбоживания.

4.2.2. Второй этап реабилитации:

- **Рекомендовано** у пациентов после хирургического вмешательства использовать методики, направленные на устранение рубцов для профилактики формирования грубых рубцовых изменений, в том числе в глубоких слоях мягких тканей: глубокий массаж, упражнения на растяжку, ультразвуковую терапию.
- **Рекомендуется** при возникновении лимфедемы проводить терапию, включающую массаж медицинский (мануальный лимфодренаж), ношение компрессионного трикотажа, занятия ЛФК, уход за кожей с целью устранения отека синдрома.

4.2.3. Третий этап реабилитации:

- **Рекомендуется** у пациентов после хирургического вмешательства выполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований и качество жизни.
- Пациентам после хирургического вмешательства **рекомендуется** массаж для улучшения качества жизни, уменьшения выраженности болевого синдрома, слабости.

4.3. Реабилитация при химиотерапии

- **Рекомендуется** при наличии показаний раннее начало физических нагрузок на фоне химиотерапии, что способствует профилактике развития мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке.
- **Рекомендуется** при наличии показаний выполнение аэробной нагрузки на фоне химиотерапии, что повышает уровень гемоглобина, эритроцитов и снижает длительность лейко- и тромбоцитопении.
- **Рекомендуются** при наличии показаний занятия ЛФК на фоне химиотерапии, что позволяет уменьшать выраженность слабости и депрессии. Сочетание ЛФК с психологической поддержкой в коррекции слабости и депрессии на фоне химиотерапии более эффективно, чем только медикаментозное воздействие.
- **Рекомендуется** индивидуально подбирать объем и интенсивность ЛФК на фоне химиотерапии, исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая), и увеличивать интенсивность ЛФК при улучшении общего состояния. **Рекомендуется** сочетание аэробной и силовой нагрузки.
- **Рекомендуется** при наличии показаний курс массажа в течение 6 нед. после начала химиотерапии, что уменьшает слабость на фоне комбинированного лечения.
- **Рекомендуется** при наличии показаний выполнять упражнения на тренировку баланса, что более эффективно для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений.
- **Рекомендуется** при наличии показаний 6-недельный курс терренного лечения (лечения ходьбой) пациентам с герминогенными опухолями и полинейропатией, вызванной токсическим воздействием химиотерапии, как часть общего комплекса реабилитации с целью контроля клинических проявлений полинейропатии.
- **Рекомендуется** при наличии показаний применение низкоинтенсивной лазеротерапии для лечения периферической полинейропатии на фоне химиотерапии.
- **Рекомендуется** при наличии показаний низкочастотная магнитотерапия для лечения периферической полинейропатии на фоне химиотерапии.
- **Рекомендуется** при наличии показаний чрескожная короткоимпульсная электростимуляция в течение 20 мин в день на протяжении 4 нед. для лечения полинейропатии.
- **Рекомендуется** при наличии показаний низкоинтенсивная лазеротерапия для профилактики мукозитов полости рта на фоне химиотерапии.
- **Рекомендуются** при наличии показаний занятия ЛФК, что снижает частоту развития кардиальных осложнений на фоне химиотерапии.
- **Рекомендуется** при наличии показаний использование системы охлаждения кожи головы, что обеспечивает профилактику алопеции на фоне химиотерапии.

4.4. Реабилитация при лучевой терапии

- **Рекомендуется**, при наличии показаний, выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни у на фоне лучевой терапии.
- **Рекомендуются** при наличии показаний занятия ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость на фоне лучевой терапии в первую очередь у пациентов с костными метастазами.
- **Рекомендуется** при наличии показаний через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита.

4.5. Принципы психологической реабилитации пациентов с герминогенными опухолями

- **Рекомендуется** информировать пациентов о заболевании, психических реакциях, зоне ответственности в процессе лечения, способах коммуникации с родственниками, медицинским персоналом, способах получения дополнительной информации о своем заболевании или состоянии, способах получения социальной поддержки, что приводит к улучшению качества жизни и исхода заболевания.
- **Рекомендуется** добиваться комбинированного эффекта совладающего поведения и воспринимаемой социальной поддержки, что приводит к меньшему количеству навязчивых и избегающих мыслей до лечения и обеспечивает лучшую психологическую адаптацию через 1 мес. после лечения.

V. Показания для госпитализации

- **Показания для плановой госпитализации:**

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическому вмешательству, лучевой терапии, в том числе контактной, дистанционной и других видов, лекарственной терапии и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

- **Показания для экстренной госпитализации:**

- 1) наличие осложнений герминогенной опухоли, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургического вмешательства, лучевой терапии, лекарственной терапии и т.д.) герминогенной опухоли.

- **Показания к выписке пациента из стационара:**

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при отсутствии осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при отсутствии осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

VI. Критерии оценки качества медицинской помощи:

К (частота предоста вления)	Критерии качества	Выпол- нение	Уровень достоверности доказательств (при наличии)	Уровень убедительности рекомендаций (при наличии)
К 1	1) ОАК		5	С
	2) Биохимический анализ крови		5	С
	3) ЛДГ, ХГЧ, АФП в крови		5	С
	4) Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала		5	С
	5) УЗИ органов мошонки		5	С
	6) УЗИ паховых областей (всем пациентам)		5	С
	7) КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов таза с контрастированием		5	С
	8) Сцинтиграфия костей скелета		5	С
	9) Орхофуникулэктомия		5	С
К 0.05	МРТ головного мозга		4	С

Чек-лист для оценки качества медицинской помощи:

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев тяжелого состояния пациента	Да/нет
2	Перед орхифуникулэктомией и в послеоперационном периоде определены уровни альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина человека и лактатдегидрогеназы в крови	Да/нет
3	При I стадии в заключении патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала. содержится заключение о наличии или отсутствии сосудистой инвазии, прорастании в сеть яичка	Да/нет
4	Адьювантная химиотерапия начата в течение 6 нед. после орхифуникулэктомии (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний)	Да/нет
5	Пациенту предложена криоконсервация спермы до начала химиотерапии	Да/нет
6	Оценена прогностическая группа по IGCCCG перед началом химиотерапии 1-й линии в случае распространенного опухолевого процесса	Да/нет
7	Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 22-го дня с момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет

VII. Регламентирующие документы:

Нозологическая форма (Герминогенные опухоли у мужчин)			
Мероприятия	Стандарт (номер, наименование, дата)	Клинические протоколы (наименование, кем разработан, номер, дата)	Другое (национальные клинические руководства)
<p>Диагностика:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Изучение жалоб и анамнеза 2. Физикальное обследование 3. Лабораторные исследования 4. Инструментальные исследования <p>Лечение:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лекарственное лечение 2. Лучевая терапия 3. Хирургическое лечение 	<p>Стандарт медицинской помощи мужчинам при герминогенных опухолях. Утвержден Приказом МЗ РФ от 26.11.2020 г. № 1254н</p>	<p>Клинические рекомендации «Герминогенные опухоли у мужчин», КР584, разработаны Российским обществом урологов, Ассоциацией онкологов России, Российским обществом онкоурологов, Российским обществом клинической онкологии, Российским обществом онкопатологов, утверждены МЗ РФ в 2020 г.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "урология" (Приказ МЗ РФ от 12.11.2012 г. N 907н). 2) Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология» (Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 г. N 915н).

VIII. Информация для пациента (кратко о заболевании)

Рекомендация при осложнениях химиотерапии – связаться с врачом-онкологом.

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

- начать прием антибиотиков по назначению врача-онколога;
- клинический анализ крови.

2) При стоматите:

- диета – механическое, термическое щажение;
- частое полоскание полости рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей; смазывать слизистую полости рта облепиховым (персиковым) маслом;
- обрабатывать полость рта по назначению врача-онколога.

3) При диарее:

- диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку; можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар; обильное питье;
- принимать препараты по назначению врача-онколога.

4) При тошноте:

- принимать препараты по назначению врача-онколога.

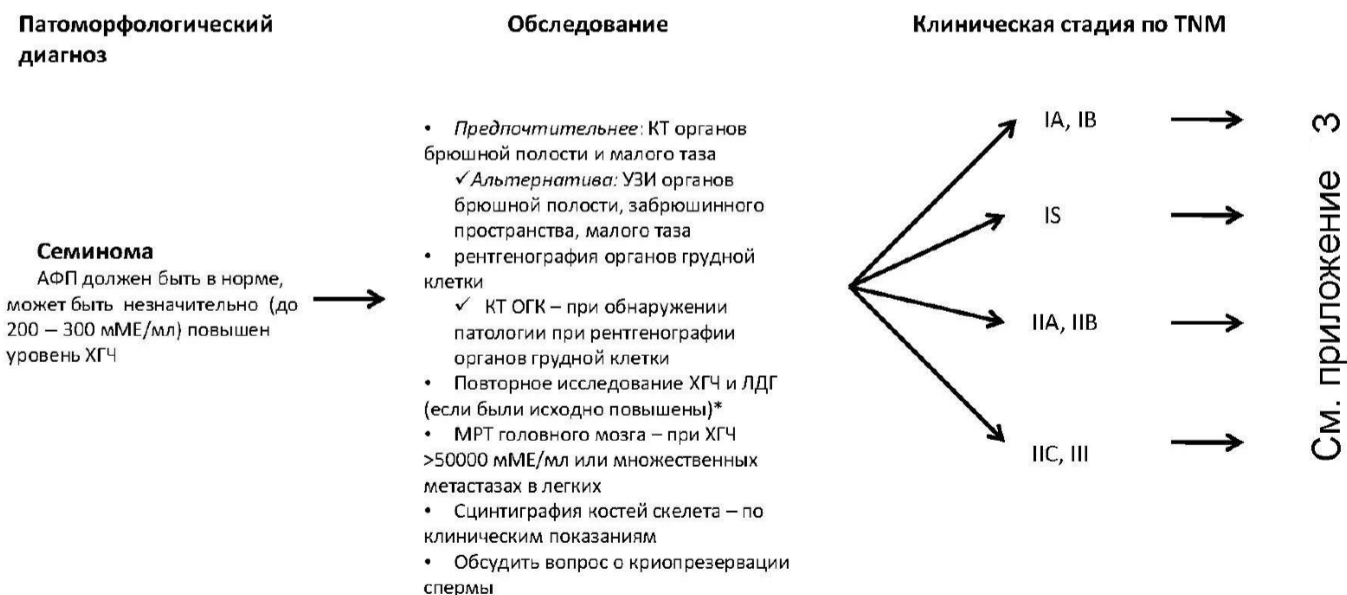
IX. Алгоритмы действий врача (схемы)

1. Обследование и первичное лечение пациентов с опухолями яичка



В случае тяжелого общего состояния пациента, обусловленного распространенным метастатическим процессом, показано немедленное начало системной химиотерапии. Диагноз в данной ситуации может основываться на типичной клинической картине и повышенных уровнях АФП и/или ХГЧ. Орхофуникулэктомия выполняется позже.

2. Обследование и первичное лечение при семиноме



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

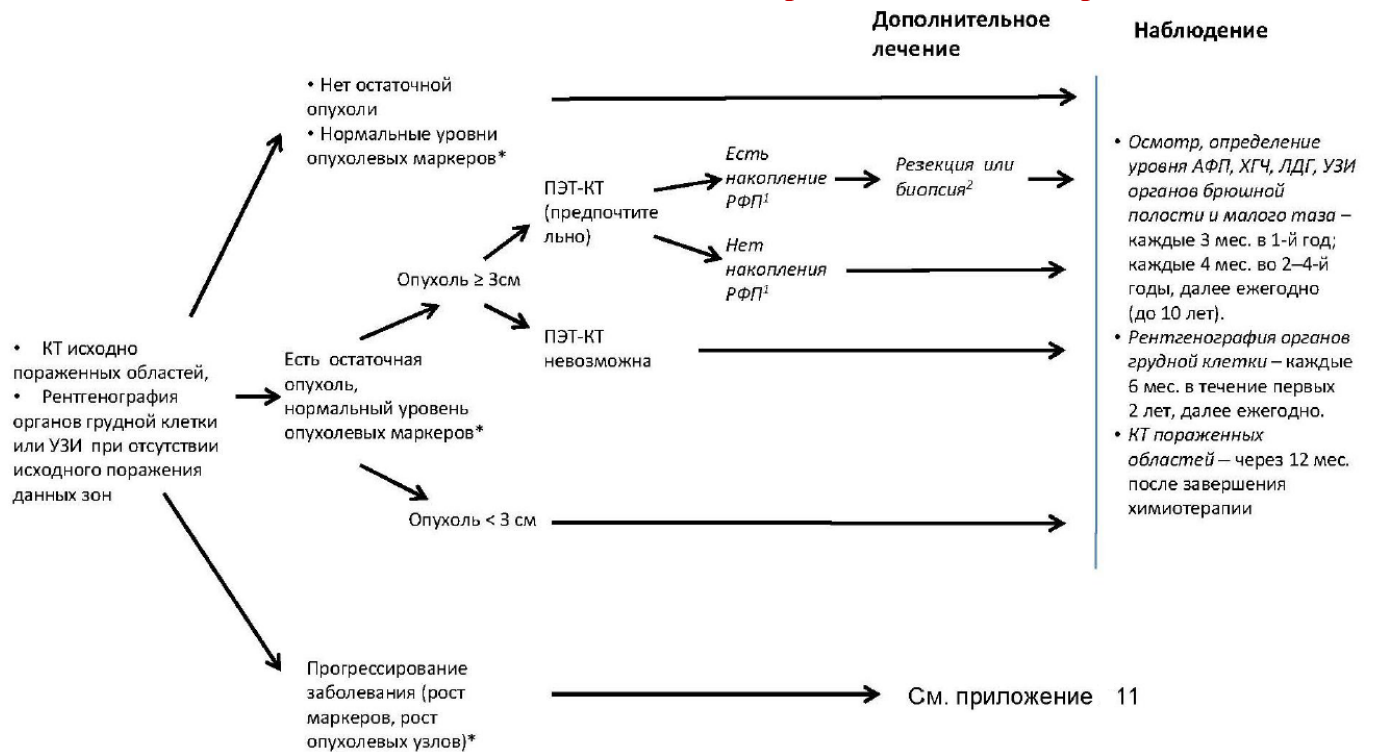
3. Лечение пациентов с семиномой

Клиническая стадия	Лечение	Наблюдение
IA, IB	<p>Наблюдение</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Для больных, согласных длительно и часто наблюдаться или <p>Адьювантная химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 курс карбоплатином в дозе AUC7 <p>или</p> <p>Лучевая терапия*</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 20Гр на парааортальную область ✓ Противопоказания: подковообразная почка, неспецифический язвенный колит, ранее проведенная лучевая терапия 	<p>Осмотр, определение уровня АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 2 мес. в 1-й год; каждые 4 мес. во 2-й и 3-й годы; каждые 6 мес. в 4-й и 5-й годы, далее ежегодно (до 10 лет).</p> <p>Рентгенография органов грудной клетки – 2 раза в год в первые 2 года, далее ежегодно</p>
	IS	<p>Лучевая терапия*</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 25-30Гр на парааортальную область или <p>Химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР.
IIA, IIB	<p>Лучевая терапия*</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 30Гр (IIA стадия) и 36Гр (IIB стадия) на парааортальную область + ипсилатеральная подвздошная область или <p>Химиотерапия</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР 	<p>Осмотр, определение уровня АФП, ХГЧ, ЛДГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 3 мес. в 1-й год; каждые 4 мес. во 2-й год; каждые 6 мес. в 3-й и 4-й годы, далее ежегодно (до 10 лет).</p> <p>КТ органов брюшной полости (предпочтительно) – через 2 мес. после завершения лучевой терапии.</p> <p>Рентгенография органов грудной клетки – 2 раза в год в течение 1-го года, далее ежегодно</p>
IIIC, III	<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. приложение 4</p>

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

* Лучевую терапию рекомендовано проводить на электронных ускорителях.

4. Стадии IB, IC, III семиномы после проведенной химиотерапии

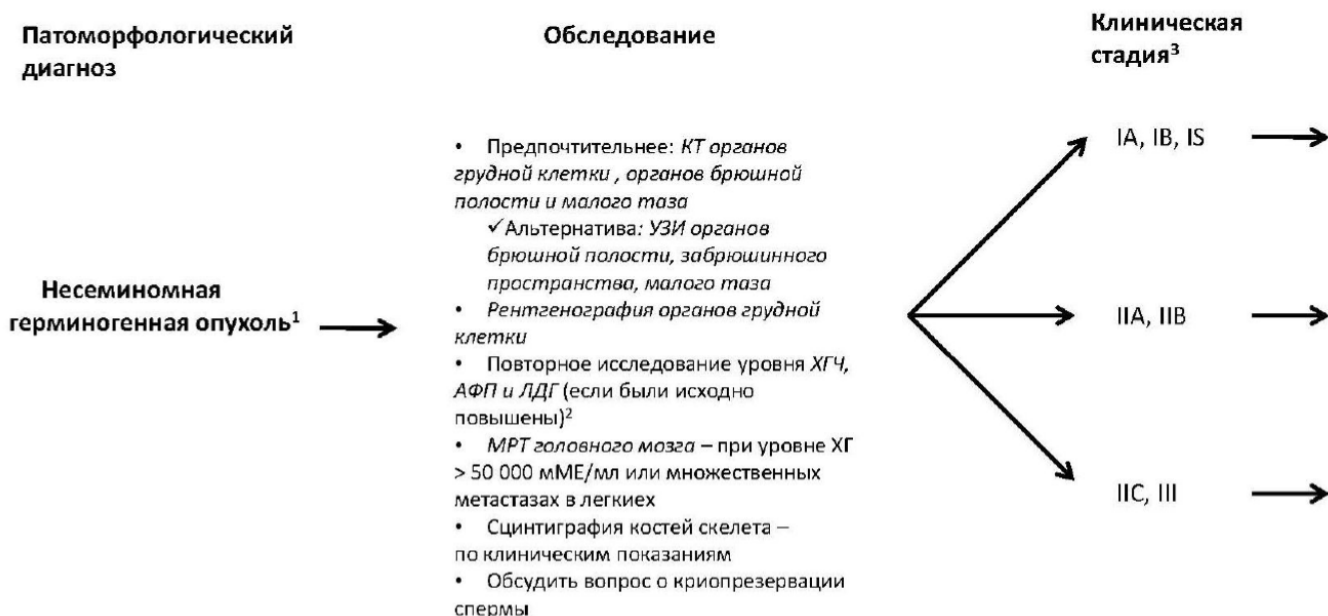


*При сохраняющемся повышенном (но не растущем) уровне ХГЧ – мониторинг его уровня, короткий курс заместительной терапии тестостероном, возможно – выполнение ПЭТ.

¹РФП – радиофармпрепарат (18-фтордезоксиглюкоза). ²При высоком риске хирургического вмешательства, малой вероятности достижения R0-резекции, возможно наблюдение с повтором ПЭТ/КТ через 3–6 мес. При сохранении накопления РФП – хирургическое лечение или биопсия.

5. Несеминозные герминогенные опухоли

Первичное лечение

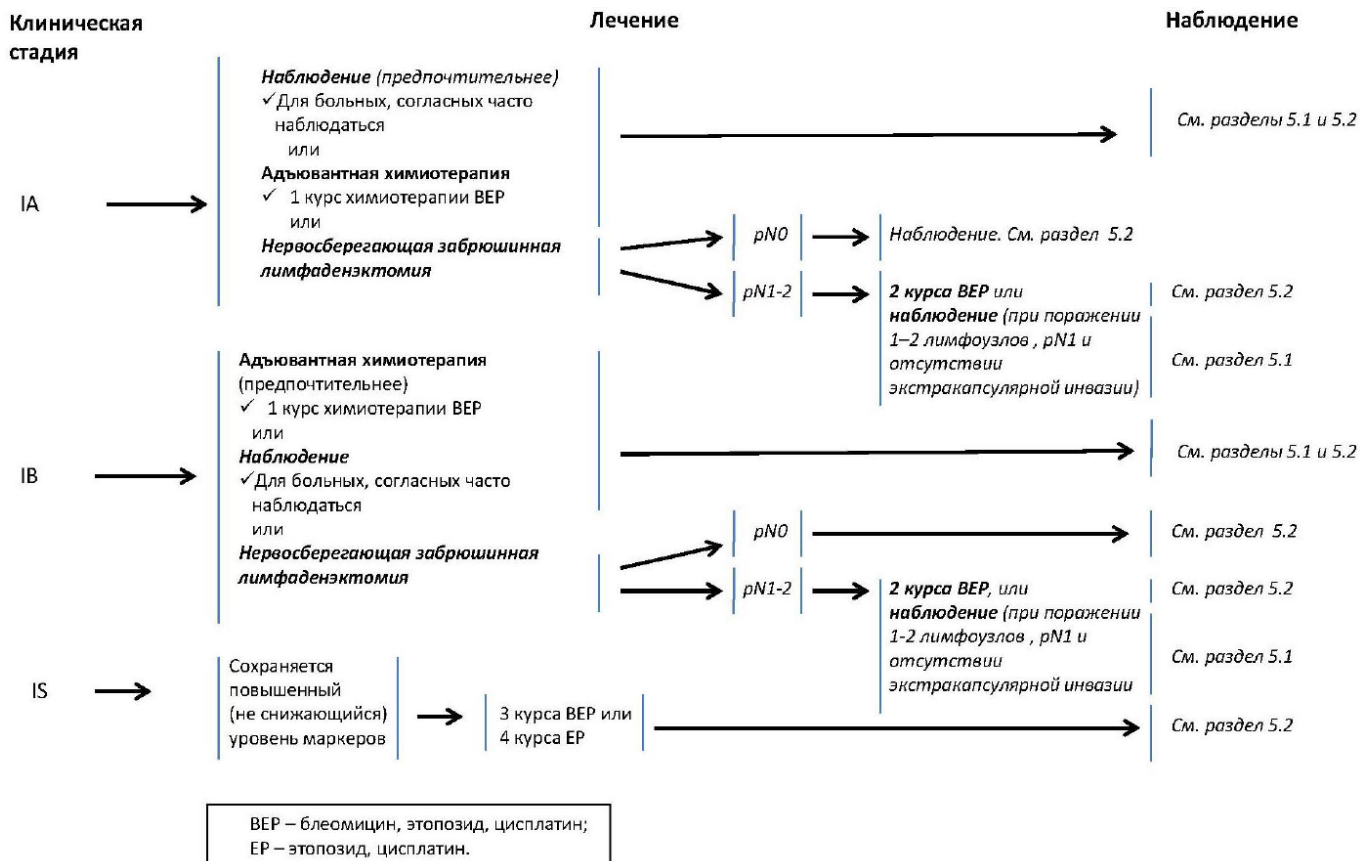


¹Включая семиному с повышенным уровнем АФП или высоким (>1000 мМЕ/мл) уровнем ХГЧ.

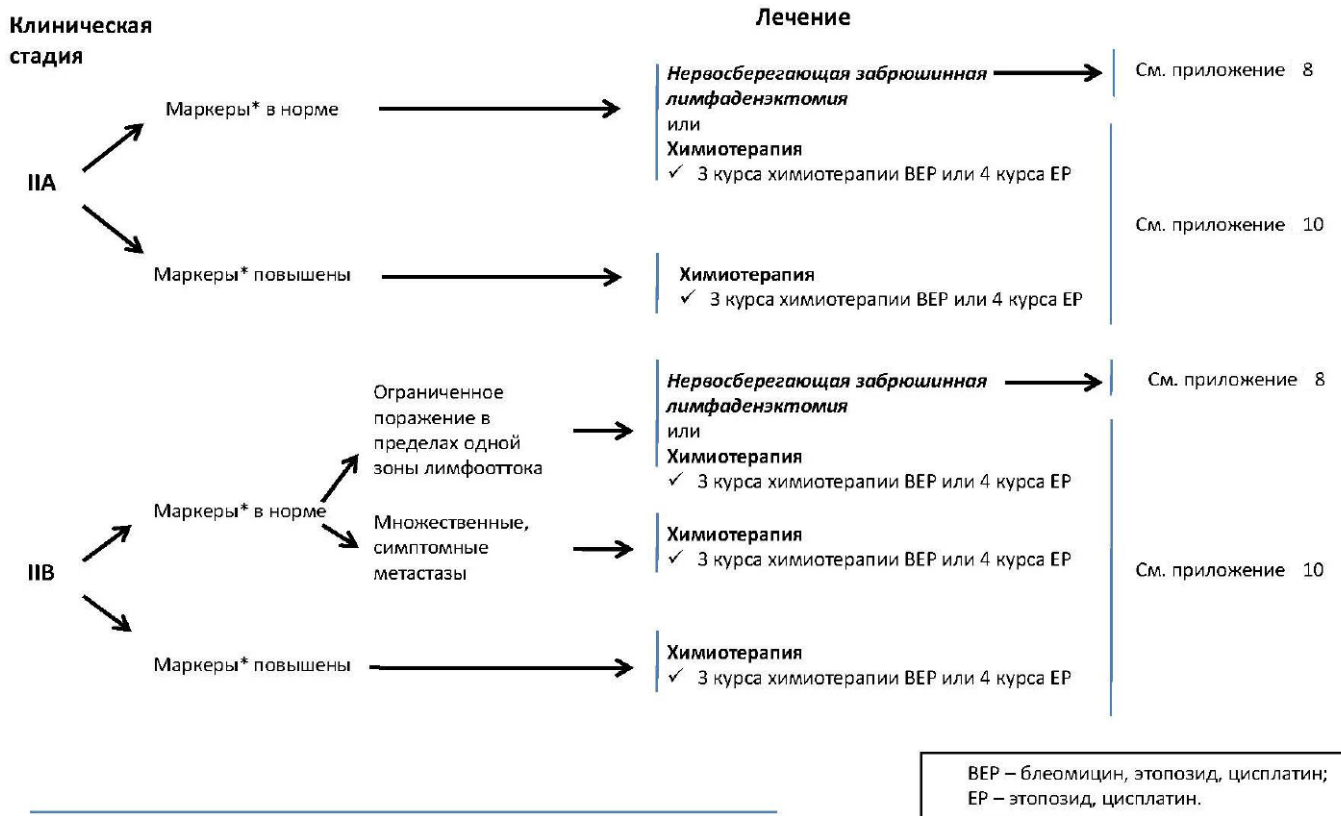
²В случае клинической I стадии заболевания (отсутствие проявлений заболевания) необходим мониторинг повышенных уровней маркеров каждые 7–14 дней до их нормализации или отсутствия их снижения для определения точной стадии заболевания.

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

6. Лечение I стадии несеминозных герминогенных опухолей

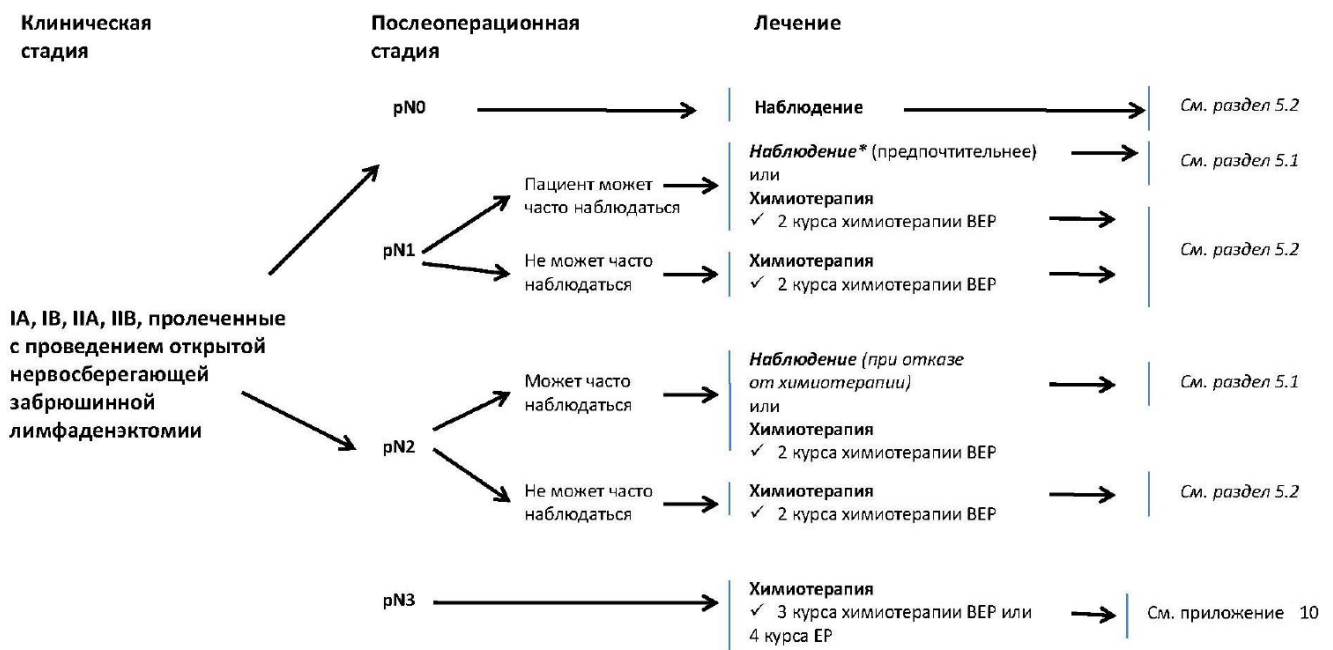


7. Лечение II A, B стадий несеминомных герминогенных опухолей



* Маркеры – АФП и ХГЧ

8. Лечение II A, B стадий после забрюшинной лимфаденэктомии при несеминомных герминогенных опухолях



* Наблюдение после забрюшинной лимфаденэктомии рекомендуется при поражении 1–2 лимфоузлов, pN1 и отсутствии экстракапсулярной инвазии

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

9. Лечение распространенных несеминозных герминогенных опухолей (II–III стадий)

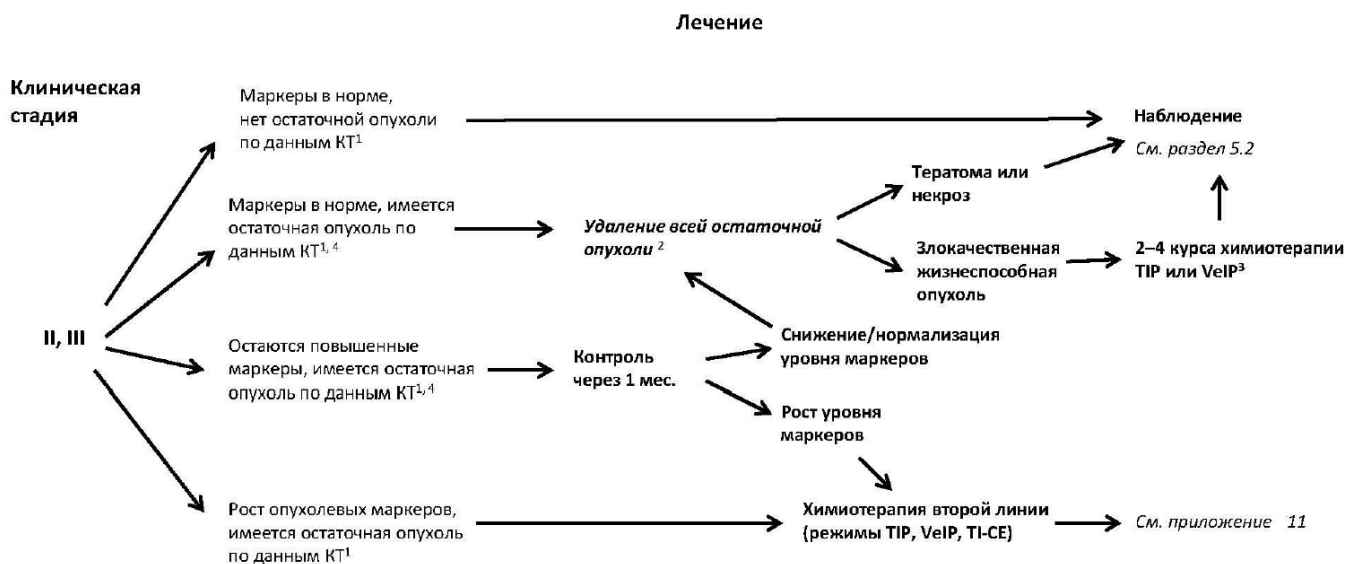
Прогноз по IGCCCG	Лечение	Наблюдение
благоприятный	Химиотерапия ✓ 3 курса химиотерапии ВЕР или 4 курса EP	См. приложение 10
промежуточный	Химиотерапия ✓ 4 курса химиотерапии ВЕР или 4 курса PEI ¹	
неблагоприятный	Химиотерапия ✓ 4 курса химиотерапии ВЕР или 4 курса PEI ¹	

ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин;
 EP – этопозид, цисплатин;
 PEI – цисплатин, этопозид, ифосфамид.

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

²В случае поражения нескольких анатомических областей, на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции – 4-6 нед. после последнего курса химиотерапии.

10. Лечение после химиотерапии несеминозных герминогенных опухолей



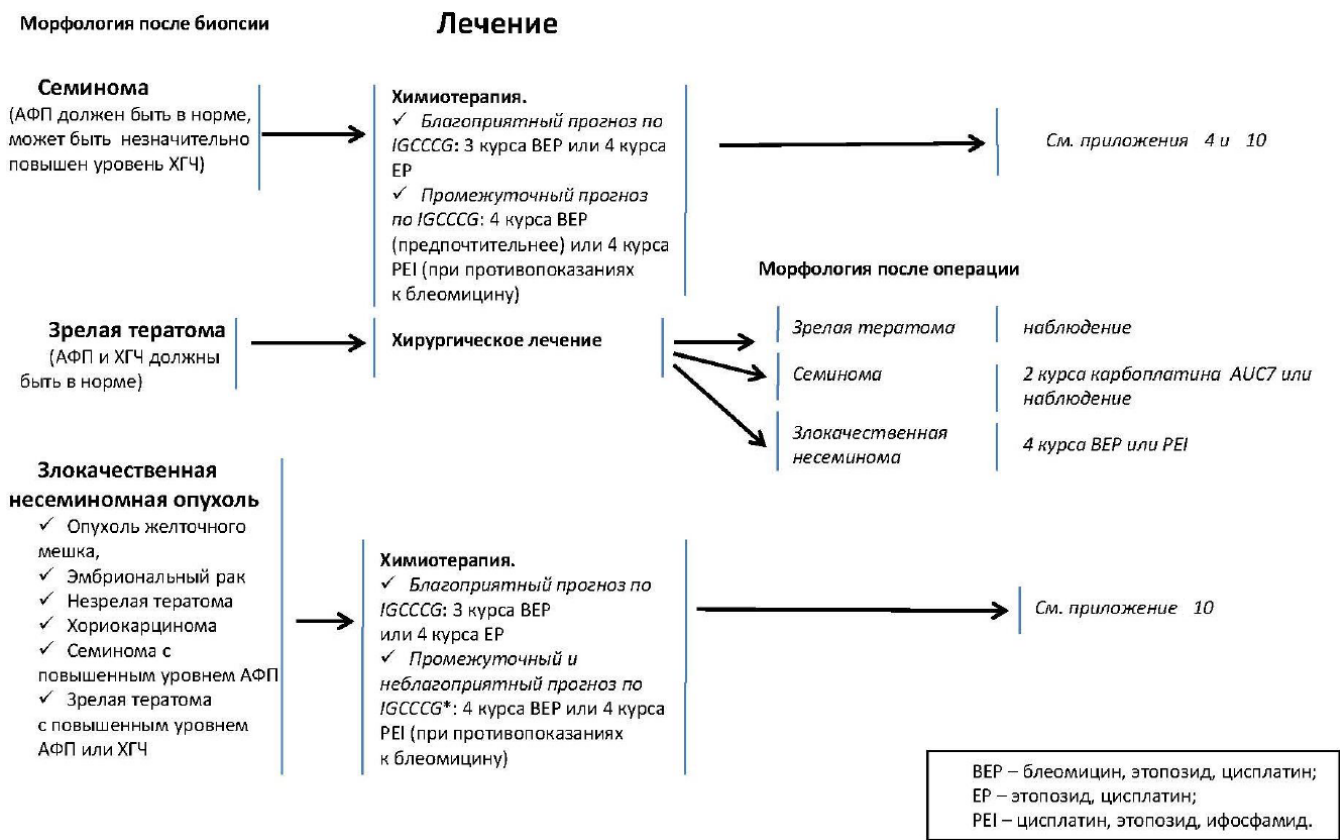
¹Резекции подлежит остаточная опухоль ≥ 1 см.

²В случае поражения нескольких анатомических областей, на первом этапе выполняется вмешательство на стороне максимального поражения. Оптимальный срок операции – 4-6 нед. после последнего курса химиотерапии.

³2 курса VeIP или TIP в случае радикального удаления всей остаточной опухоли; 4 курса – в случае нерадикального удаления резидуальной опухоли.

⁴Увеличение в размерах метастазов в процессе химиотерапии на фоне снижающегося уровня маркеров является, как правило, проявлением синдрома растущей зрелой тератомы и не должно расцениваться как прогрессирование заболевания.

13. Лечение внегонадных герминогенных опухолей



*Внегонадные несеминозные герминогенные опухоли средостения (за исключением зрелой тератомы) в соответствии с классификацией IGCCCG имеют неблагоприятный прогноз независимо от уровня опухолевых маркеров, наличия или отсутствия отдаленных метастазов.

