

Клинические рекомендации

Герминогенные опухоли у мужчин

Кодирование по
Международной
статистической
классификации
болезней и проблем,
связанных
со здоровьем:

C38.1, C38.2, C38.3,
C38.8, C48.0, C48.8, C62.0,
C62.1, C62.9, D40.1

Возрастная группа:

взрослые

Год утверждения:

2024

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация онкологов России
- Российское общество клинической онкологии
- Российское общество онкоурологов
- Российское общество онкопатологов
- Российское общество урологов

Оглавление

Список сокращений	5	
Термины и определения	6	
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7	
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7	
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7	
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7	
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8	
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8	
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13	
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	13	
2.1 Жалобы и анамнез	14	
2.2 Физикальное обследование	14	
2.3 Лабораторные диагностические исследования	14	
2.4 Инструментальные диагностические исследования	15	
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	17	
3.1 Лекарственное лечение	17	
3.2 Хирургическое лечение	18	
3.3 Лучевая терапия	18	
3.4 Выбор метода лечения в зависимости от стадии заболевания	18	
3.4.1 Лечение 0 стадии заболевания (герминогенной опухоли <i>in situ</i>)	18	
3.4.2 Лечение I стадии заболевания (T1–T4N0M0), нормализация уровня маркеров после орхофуникулэктомии	19	
3.4.3 Лечение распространенных стадий заболевания (II–III стадии герминогенных опухолей яичка, всех первичных внегонадных злокачественных герминогенных опухолей)	21	
3.4.4 Принципы проведения химиотерапии	23	
3.4.5 Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга	24	
3.4.6 Оценка эффекта, лечение после завершения химиотерапии	24	
3.4.7 Лечение рецидивов герминогенных опухолей	26	
3.5. Обезболивание	27	
3.6. Сопроводительная терапия у пациентов с герминогенными опухолями	28	
3.7. Диетотерапия	29	
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	29	
4.1. Предреабилитация	29	
4.2. Реабилитация при хирургическом лечении	30	
4.2.1. Первый этап реабилитации при хирургическом лечении	30	
4.2.2. Второй этап реабилитации при хирургическом лечении	31	
4.2.3. Третий этап реабилитации при хирургическом лечении	31	

4.3. Реабилитация при химиотерапии	32
4.4. Реабилитация при лучевой терапии	34
4.5. Принципы психологической реабилитации пациентов с герминогенными опухолями	34
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	35
5.1 Наблюдение при I стадии несеминомы с динамическим наблюдением (химиотерапия не проводилась)	35
5.2 Наблюдение за пациентами после проведенной химиотерапии, а также при семиноме I стадии	35
6. Организация оказания медицинской помощи	36
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	39
Критерии оценки качества медицинской помощи	40
Список литературы	40
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	48
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	50
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	53

Список сокращений

АФП – альфа-фетопроtein
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛФК – лечебная физкультура
МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОФЭ – орхофуникулэктомия
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РФ – Российская Федерация
РФП – радиофармпрепарат
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека (свободная β -субъединица)
AJCC – American Joint Committee on Cancer
IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group
UICC – Union for International Cancer Control
TNM – (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей

Термины и определения

Забрюшинная лимфаденэктомия – хирургическое удаление забрюшинных лимфатических узлов (Лимфаденэктомия забрюшинная, Лимфаденэктомия забрюшинная с использованием видеоэндоскопических технологий, Лимфаденэктомия забрюшинная расширенная, Роботассистированная расширенная забрюшинная лимфаденэктомия, Удаление новообразования забрюшинного пространства, Лапароскопическое удаление новообразований брюшной полости и забрюшинного пространства).

Орхофуникулэктомия – хирургическое удаление пораженного первичной опухолью яичка.

Предреабилитация – реабилитация с момента постановки диагноза до начала хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии.

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

Резекция легкого – все варианты хирургических вмешательств по поводу их метастатического поражения (Лобэктомия (удаление доли легкого), Лобэктомия. Одномоментная двухсторонняя операция на легких, Лобэктомия расширенная при новообразованиях легких, илобэктомия расширенная при новообразованиях легких, Удаление новообразования легкого (атипичная резекция), Одномоментная двухсторонняя операция на легких, Роботассистированное удаление новообразования легкого (атипичная резекция), Удаление новообразования легкого (атипичная резекция) видеоторакоскопическое, Пневмонэктомия, Пневмонэктомия с резекцией и реконструкцией бифуркации трахеи, Комбинированная пневмонэктомия, Пневмонэктомия расширенная, Пневмонэктомия. Видеоторакоскопическая резекция легких, Пневмонэктомия видеоторакоскопическая, Резекция легкого (более одной доли), Резекция легких видеоторакоскопическая, Анатомическая сегментэктомия легкого, Сегментэктомия легкого. Одномоментная двухсторонняя операция на легких, Сегментэктомия легкого видеоторакоскопическая, Сублобарная атипичная резекция легких, Реконструктивно-пластические вмешательства на грудной стенке и диафрагме при опухолях легких)

Резекция печени – все варианты хирургического лечения при новообразованиях печени (Удаление доли печени, Лапароскопическая краевая (атипичная) резекция печени, Роботассистированная анатомическая резекция печени, Роботассистированная медианная резекция печени, Резекция сегмента (сегментов) печени с использованием видеоэндоскопических технологий, Резекция сегмента (сегментов) печени с реконструктивно-пластическим компонентом, Резекция сегмента (сегментов) печени комбинированная с ангиопластикой, Резекция сегмента печени S1, Резекция сегмента печени S7, S8, Левосторонняя кавальная лобэктомия печени (S2 + S3), Резекция двух сегментов печени (бисегментэктомия), Резекция трех сегментов печени (S5 + S6 + S4 или S5 + S6 + S7), Лапароскопическая бисегментэктомия печени, гемигепатэктомия, Радиочастотная абляция, термоабляция, криодеструкция опухолей печени).

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Герминогенные опухоли – группа злокачественных опухолей, исходящих из герминативных клеток.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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) [1]. 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) [2-4].

В соответствии с наиболее распространенной теорией герминогенные опухоли яичка происходят из примордиальных герминальных клеток PGCs/гоноцитов, которые находились в «аресте» дифференцировки [5, 6]. 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.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Герминогенные опухоли – редкое заболевание: в странах Европы и России они составляют около 1,3 % всех случаев опухолей у мужчин. Однако у пациентов 20–25 лет они являются (наряду с лимфомами) наиболее частыми злокачественными новообразованиями. Приблизительно в 90 % случаев герминогенные опухоли локализуются в яичке (составляя до 95 % всех злокачественных опухолей яичка), реже в забрюшинном пространстве, переднем средостении или головном мозге. Эпидемиологические данные о герминогенных опухолях внегонадной локализации в Российской Федерации (РФ) отсутствуют. В 2018 в России зарегистрировано 1480 новых случаев опухолей яичка и умерло (в 2018г) по этой причине 330 (22 %) пациентов, что в несколько раз превышает летальность в странах Западной Европы (4 %) [7].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (далее – МКБ-10) герминогенные опухоли классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения: например, герминогенная опухоль заднего средостения будет иметь код C38.2, герминогенная опухоль неопустившегося яичка – код C62.0.

Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры (C38)

C38.1 переднего средостения

C38.2 заднего средостения

C38.3 средостения неуточненной части

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

Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины (C48)

C48.0 злокачественное новообразование забрюшинного пространства

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

Злокачественное новообразование яичка (C62)

C62.0 злокачественное новообразование неопустившегося яичка

C62.1 злокачественное новообразование опущенного яичка

C62.9 Злокачественное новообразование яичка неуточненное

Новообразование неопределенного или неизвестного характера мужских половых органов (D40)

D40.1 Новообразование неопределенного или неизвестного характера яичка

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Международная гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация герминогенных опухолей яичка (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2016 г.) [8].

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 г.) (табл. 1) [9], 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) [10].

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 pTx).

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

N_x – 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

M_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

M1a – поражены метастазами нерегионарные лимфатические узлы или легкие.

M1b – имеются другие отдаленные метастазы.

S – опухолевые маркеры сыворотки крови

S_x – 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 TNM8 (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	Любое N	M1a	S0–1
Стадия IIIB	pT любая	pN1–3	M0	S2
	pT любая	Любое 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 IGCCG (для опухолей IS, II и III стадий по TNM, первичных опухолей забрюшинного пространства и средостения) [10]

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 сеиномы не предусмотрено

Примечание. АФП – альфа-фетопропротеин; ВГН – верхняя граница нормы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека.

* Для пересчета уровня АФП из МЕ/мл в нг/мл необходимо значение в МЕ/мл умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1210 нг/мл).

** Уровень ЛДГ > 2,5 × ВГН при сеинозных опухолях ассоциирован с ухудшением выживаемости пациентов и, вероятно, требует более интенсивной терапии (как для промежуточного прогноза).

1.6 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. Наиболее частым является метастазирование в регионарные – забрюшинные лимфоузлы. Из отдаленных метастазов наиболее часто встречается поражение легких, внутригрудных и надключичных лимфоузлов, при несеинозных опухолях встречаются и нелегочные висцеральные метастазы (в печени, головном мозге). 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, клиническая картина гипертиреоза. Метастатическое поражение легких и лимфатических узлов средостения может проявляться одышкой, кровохарканьем, синдромом сдавления верхней полой вены.

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

Критерии установления диагноза/состояния (см. приложения Б1, Б2, Б12):

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального обследования;
- 3) данные лабораторных исследований;
- 4) данные инструментального обследования;
- 5) данные патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала.

Клинический диагноз основан на комбинации результатов:

- 1) физикального осмотра (визуального осмотра и пальпации), при котором выявляют критерии, указывающие на возможное новообразование яичка;
- 2) лабораторных исследований, при которых выявляют повышенный уровень сывороточных онкомаркеров (АФП, исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови);
- 3) морфологической верификации диагноза.

У пациентов с типичной клинической картиной, высокими уровнями опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) при наличии клинически значимых симптомов заболевания вследствие распространенности опухолевого процесса начало химиотерапии возможно и при отсутствии морфологической верификации.

2.1 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 [11,12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2 Физикальное обследование

Характерные для пациентов с герминогенными опухолями данные физикального обследования приведены в подразделе 1.6.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- У пациентов с герминогенными опухолями и подозрениями на них **рекомендуется** выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый и биохимический общетерапевтический анализ крови, определение активности ЛДГ в крови, исследование уровня ХГЧ в сыворотке крови, исследование уровня АФП в крови с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [12,13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: перед каждым курсом химиотерапии необходим общий (клинический) анализ крови развернутый, биохимический общетерапевтический анализ крови, а также исследование уровня опухолевых маркеров: АФП и ХГЧ в сыворотке крови, определение активности ЛДГ в крови (если ранее они были повышены). Остальные анализы выполняются по показаниям.

• У пациентов с герминогенными опухолями и подозрениями на них рекомендуется патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с отражением в заключении следующих характеристик для определения стадии заболевания, выбора терапии и прогноза:

- 1) гистологическое строение опухоли в соответствии с действующей классификацией ВОЗ и с указанием доли каждого компонента опухоли;
- 2) размеры опухоли;
- 3) стадию по критерию pT (наличие лимфоваскулярной инвазии, распространение в *rete testis*, оболочки яичка, семенной канатик);
- 4) стадию по критерию pN (общее число исследованных и пораженных лимфатических узлов, размеры поражения, наличие экстранодального распространения);
- 5) наличие поражения края резекции семенного канатика (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 6) наличие терапевтического патоморфоза по шкале TRG (если ранее проводилась химиотерапия) [14].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: 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 семиноме не может быть повышенного уровня АФП. Если уровень АФП повышен >20 нг/мл лечение должно осуществляться, несмотря на результат патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала, как при несеминомных опухолях. Высокий уровень В-ХГЧ в плазме крови (≥ 1000 мМЕ/мл) также может свидетельствовать в пользу наличия несеминомного компонента опухоли.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

• **Рекомендовано** выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки пациентам с герминогенными опухолями (датчиком >10 МГц) для оценки размера, структуры и расположения опухоли [11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

• Рекомендуется при недостаточных для точной диагностики данных УЗИ органов мошонки выполнять пациентам с герминогенными опухолями магнитно-резонансную томографию (МРТ) мошонки для уточнения характеристик опухоли [15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

• **Рекомендуется** проводить компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов таза у мужчин с контрастированием пациентам с герминогенными опухолями для оценки распространенности опухолевого процесса и определения стадии после установления диагноза [12,16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и грудной полости является стандартом уточняющей диагностики при герминогенных опухолях яичка, забрюшинного пространства и средостения в большинстве развитых стран.

• **Рекомендуется** с целью исключения метастатического поражения головного мозга у пациентов герминогенными опухолями и высоким уровнем ХГЧ (свыше 50 000 мМЕ/мл) и/или множественными метастазами в легких выполнить МРТ

головного мозга с контрастированием, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано, – в таких случаях исследование может быть заменено на КТ головного мозга с внутривенным контрастированием [12, 17] .

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: при невозможности выполнить МРТ головного мозга с контрастированием (срок ожидания очереди более 1 мес.) допускается выполнить КТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Выполнение КТ головного мозга без внутривенного контрастирования не рекомендуется.

- **Рекомендуется** выполнять сцинтиграфию костей всего тела пациентам с установленным диагнозом герминогенной опухоли при наличии клинических или инструментальных данных, подозрительных в отношении метастатического поражения костей скелета, вне зависимости от клинической стадии опухолевого процесса [11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: метастатическое поражение костей при герминогенной опухоли явление достаточно редкое. В связи с этим сцинтиграфия костей всего тела выполняется только в случаях выявления по данным КТ или МРТ подозрительных в отношении метастатических изменений в костях.

2.5 Иные диагностические исследования

При сомнительных данных УЗИ органов мошонки и(или) МРТ мошонки в отношении генеза очагового образования в яичке и при нормальных уровнях АФП и ХГЧ рекомендуется выполнение биопсии яичка [11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: вариантами биопсии яичка являются интраоперационная эксцизионная (предпочтительно) или чрескожная core биопсия. Последняя, теоретически, может способствовать диссеминации опухоли в мошонке, хотя убедительные данные, подтверждающие это, отсутствуют.

- **Не рекомендуется** рутинная биопсия контралатерального «здорового» яичка пациентам с герминогенными опухолями для диагностики герминогенной опухоли *in situ* [18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: 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 % [20].

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

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

3.1 Лекарственное лечение

- У пациентов с герминогенными опухолями рекомендуется проведение противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии с общими принципами, изложенными в «Практических рекомендациях по общим вопросам проведения противоопухолевой лекарственной терапии» Российского общества клинической онкологии [93]. У пациентов с герминогенными опухолями используется химиотерапия, включающая цисплатин**, этопозид**, блеомицин**, карбоплатин**, ифосфамид**, #паклитаксел**, #гемцитабин**, #оксалиплатин**, винбластин**

[11,13,21-27]. Принципы выбора препаратов, их комбинаций и числа курсов в зависимости от стадии представлены в разделе 3.4.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Перед проведением химиотерапии **рекомендуется** обсудить с пациентом необходимость криоконсервации гамет (ооцитов, сперматозоидов) для сохранения репродуктивной функции [11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Процедура криоконсервации должна быть выполнена до проведения химиотерапии.

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

См. алгоритмы лечения в приложениях Б3–Б11, Б13.

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* [28].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- 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) [28].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: выполнение двойной биопсии яичка повышает шанс обнаружения герминогенной опухоли *in situ*. При отсутствии лечения в течение 5 лет в 50 % случаев герминогенная опухоль *in situ* прогрессирует в инвазивную герминогенную опухоль. При выявлении герминогенной опухоли *in situ* при условии тщательного наблюдения возможна отсрочка в лечении до наступления у партнера беременности.

- При наличии герминогенной опухоли *in situ* в обоих яичках или поражении единственного яичка **рекомендуется** проведение дистанционной лучевой терапии опухолей мужских половых органов на пораженное яичко с целью эрадикации опухоли (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр) [29,30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.4.2 Лечение I стадии заболевания (pT1–T4N0M0), нормализация уровня маркеров после орхофуникулэктомии

- При клинически локализованных герминогенных опухолях яичка I стадии на первом этапе лечения **рекомендуется** выполнение ОФЭ в качестве радикальной терапии. Проведение органосохраняющего лечения (иссечение яичка) возможно по строгим показаниям [11,30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: резекция яичка не показана при наличии второго здорового яичка, но может быть рассмотрена как альтернатива ОФЭ у пациентов с синхронными двусторонними опухолями, метастатической опухолью контралатерального яичка, опухолью единственного яичка при нормальном дооперационном уровне тестостерона и размере опухоли <30 % от объема органа. С учетом высокой (не менее 82 %) частоты сопутствующей герминогенной опухоли *in situ* резекция яичка требует обязательного проведения адъювантной дистанционной лучевой терапии опухолей мужских половых органов на яичко в дозе 16–20 Гр с фракционированием 2 Гр для предотвращения рецидива. У мужчины, планирующего стать отцом, лучевая терапия может быть отложена до наступления беременности у женщины при условии регулярного УЗИ-контроля контралатерального здорового яичка. Лучевая терапия приводит к полной инфертильности и недостаточности функции клеток Лейдига, однако частично гормонопродуцирующая функция может быть сохранена, что уменьшает потребность в заместительной терапии тестостероном [29].

- 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 до нормализации или стабилизации/роста [11,12,31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Адекватное время полужизни АФП составляет менее 5–7 дней, ХГЧ – менее 3 дней. Показания к проведению адъювантной химиотерапии определяются факторами риска развития рецидива, возможностью и желанием пациента подвергнуться интенсивному наблюдению в случае отказа от химиотерапии. Важнейший фактор риска при несеминомных опухолях I стадии – наличие лимфоваскулярной инвазии. У пациентов с васкулярной инвазией риск развития рецидива составляет около 50 %, тогда как у пациентов без инвазии – около 20 % [20].

- **Не рекомендуется** пациентам с T1–T4N0M0 стадией опухоли яичка после ОФЭ начало химиотерапии до нормализации либо до стабилизации уровней АФП и ХГЧ для определения дальнейшей тактики лечения [11,12, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При отсутствии нормализации или стабилизации уровней АФП и ХГЧ у пациентов с T1–T4N0M0 стадией опухоли яичка диагностируется стадия IS, и **рекомендуется** проводить химиотерапию по принципам, разработанным для лечения II–III стадий, для предотвращения роста и метастазирования опухоли [11,12,31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При отсутствии лимфоваскулярной инвазии пациентам с несеминомными опухолями яичка **рекомендуется** наблюдение для профилактики рецидива опухоли [11, 12, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с несеминомными опухолями с наличием опухолевой инвазии в сосуды яичка **рекомендуется** проведение 1 курса химиотерапии комбинацией ВЕР (см. приложение А3) для предотвращения метастазирования опухоли в срок до 6 недель после удаления первичной опухоли [11, 12, 32].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: 1 курс ВЕР позволяет достичь 97-процентной 5-летней безрецидивной и 99-процентной общей выживаемости. Тем пациентам, которые отказываются от наблюдения или адъювантной химиотерапии, может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии

- Для большинства пациентов с семиномой с T1–T4N0M0 стадией **рекомендуется** динамическое наблюдение, которое должно проводиться на протяжении не менее 5 лет для ранней диагностики рецидива опухоли [32].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При семиоме к факторам риска относятся размер первичной опухоли ≥ 5 см, инвазия в rete testis (RTI), лимфоваскулярная инвазия (LVI). В зависимости от сочетания данных факторов риск рецидива варьирует от 8% до 44%.

Группа риска при семиоме I стадии	5-летний риск рецидива	Адъювантная терапия
Низкий <ul style="list-style-type: none"> Опухоль ≤ 5 см, нет LVI, нет RTI Опухоль ≤ 2 см есть LVI или RTI 	8%	Не показана
Промежуточный <ul style="list-style-type: none"> Опухоль ≤ 2 см, есть LVI и RTI Опухоль ≤ 5 см есть LVI или RTI Опухоль > 5 см, нет LVI, нет RTI 	20%	Обсуждается
Высокий <ul style="list-style-type: none"> Опухоль > 5 см, есть LVI и RTI 	44%	Рекомендуется

- При невозможности/нежелании наблюдения, желании пациента или высоком риске рецидива рекомендуется проведение адъювантной терапии по одному из вариантов, обладающих равной эффективностью:
 - Дистанционная лучевая терапия при новообразовании забрюшинного пространства на парааортальные лимфатические узлы (СОД 20 Гр) или
 - адъювантная химиотерапия карбоплатином** (1 курс в дозе AUC 7) [101].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: При проведении лучевой терапии важно обеспечить адекватное экранирование здорового яичка. Если пациенту ранее выполнялось хирургическое вмешательство на паховой области или мошонке, то поле облучения расширяется до ипсилатеральных пахово-подвздошных областей с СОД 20 Гр, 10 фракций за 2 нед. (так называемая Dogleg ЛТ). Проведение лучевой терапии ассоциируется с повышением риска вторичных злокачественных опухолей.

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

- Пациентам с опухолевым поражением яичка на первом этапе с диагностической и лечебной целью **рекомендуется** выполнение ОФЭ [11].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При злокачественных внегонадных герминогенных опухолях забрюшинного пространства или средостения на первом этапе рекомендуется проведение химиотерапии (режимы см. в приложении А3) в соответствии с прогнозом по классификации IGCCG для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов [11, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам со зрелой тератомой при нормальных уровнях АФП, ХГЧ и ЛДГ рекомендуется выполнение радикального хирургического вмешательства без проведения химиотерапии для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов [11, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Если у пациента, ранее не получавшего химиотерапии, в удаленной опухоли обнаружена злокачественная герминогенная опухоль, то ему рекомендуется проведение послеоперационной химиотерапии по программе ВЕР (2 курса после R0-резекции и 4 курса после R1-2 резекции)

- Пациентам с семиомой IIA/B стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах ≤ 5 см) рекомендуется лечение по одному из вариантов (см. схему в приложении Б3):

1) системная химиотерапия по аналогии с IIC стадией пациентов [11, 21, 24, 31];

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5);

2) дистанционная лучевая терапия при новообразовании забрюшинного пространства на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области (Dogleg) до СОД 30 Гр (при IIA стадии) и 36 Гр (при IIB стадии) [16, 94];
Уровень убедительности рекомендаций – В (Уровень достоверности доказательств – 3);

3) нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия [95, 96]

Уровень убедительности рекомендаций – С (Уровень достоверности доказательств – 4);

- У пациентов с несеминомными опухолями IIA/B стадии (метастазы в забрюшинных лимфоузлах ≤ 5 см) рекомендуется лечение по одному из вариантов (см. схему в приложении Б8):

1) системная химиотерапия по аналогии с IIC стадией пациентов [11, 21, 24, 31];

Уровень убедительности рекомендаций – А (Уровень достоверности доказательств – 2);

2) Нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия с последующим наблюдением или 2 курсами по схеме EP [97];

Уровень убедительности рекомендаций – С (Уровень достоверности доказательств – 3);

- Пациентам с распространенными стадиями заболевания и благоприятным прогнозом **рекомендуется** проведение 3 курсов химиотерапии комбинацией ВЕР или 4 курсов лечения комбинацией EP (режимы см. в приложении А3) для предотвращения роста и метастазирования опухоли. [11, 21, 24, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: у пациентов со II-III стадией сепиномы повышение уровня ЛДГ выше 2,5хВГН является неблагоприятным прогностическим признаком. В таких ситуациях с целью снижения риска прогрессирования рекомендуется интенсификация химиотерапии (проведение 3 курсов по программе ВЕР и 1 курса по программе EP) [34].

- Пациентам с промежуточным и неблагоприятным прогнозом **рекомендуется** проведение 4 курсов химиотерапии комбинацией ВЕР (режим см. в приложении А3) для улучшения выживаемости пациентов [11, 21, 24, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Основным видом лечения является химиотерапия. Выбор терапии осуществляется на основе прогностической классификации IGCCCG (см. приложение А3). Принадлежность к прогностической группе определяется по уровню маркеров **после** выполнения ОФЭ. Альтернатива режиму ВЕР – 4 курса комбинацией PEI или TIP (см. приложение А3). Комбинации PEI и TIP могут быть предпочтительнее ВЕР у пациентов, которым нежелателен блеомицин** (поражение легких вследствие сопутствующей патологии, кому после завершения химиотерапии планируется обширное хирургическое вмешательство на грудной клетке).

Необходимо помнить о различиях в дозировании препаратов блеомицина**, содержащих активные вещества блеомицетина гидрохлорида (курсовая доза 60 мг) и блеомицина сульфата (курсовая доза 90 мг) (см. приложение А3). У пациентов в тяжелом общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, при наличии типичной клинической картины и высокого уровня АФП или ХГЧ допускается проведение химиотерапии по срочным показаниям без морфологической верификации диагноза.

3.4.4 Принципы проведения химиотерапии

- **Не рекомендуется** необоснованная редукция дозы химиопрепаратов при проведении химиотерапии, так как это ведет к выраженному снижению показателей отдаленной выживаемости [31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Все циклы химиотерапии первой линии рекомендуется проводить каждые 3 нед. (считая от начала предыдущего курса химиотерапии) [31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Алгоритм редукции доз химиопрепаратов в зависимости от гематологической токсичности представлен в Приложении А3. Возможна задержка очередного курса лечения при наличии активной инфекции или глубокой тромбоцитопении (числе тромбоцитов $<50\,000$ в мкл) в 1-й день планируемого курса (табл. 3). Наличие неосложненной нейтропении, в т.ч. глубокой (количество нейтрофилов >500 в мкл) не является основанием для задержки очередного курса лечения. Возможно начало очередного курса химиотерапии по схеме ВЕР вне зависимости

от количества нейтрофилов перед началом курса лечения. У пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG рекомендуется применение с первого курса препаратов колониестимулирующих факторов при проведении первой линии терапии с целью первичной профилактики фебрильной нейтропении.

Если при проведении предыдущего курса химиотерапии наблюдалась фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью более 7 дней или осложненная инфекцией, рекомендуется профилактическое назначение препаратов колониестимулирующих факторов при проведении всех последующих курсов химиотерапии [31].

- У пациентов в тяжелом общем состоянии (3–4 балла по шкале ECOG), обусловленном распространенностью опухолевого процесса, 1-й курс «стабилизационной» химиотерапии рекомендуется проводить в редуцированном виде (например, этопозид** и цисплатин** в течение 2-3 дней) для снижения частоты побочных явлений [31, 36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: проведение 1-го курса химиотерапии у таких пациентов сопряжено с высокой частотой осложнений (распада опухоли, кровотечения, инфекция). Особенно это характерно для метастатической хориокарциномы, когда уровень ХГЧ превышает 50 000 мМЕ/мл. По этой причине с целью стабилизации состояния пациента в качестве 1-го курса рекомендуется проведение редуцированного на 40–60 % курса EP с дробным введением препаратов или монотерапия карбоплатином** в дозе AUC 5-7 с последующим профилактическим назначением препаратов колониестимулирующих факторов. После улучшения состояния пациента, обычно отмечаемого в течение 1-й недели, и восстановления показателей крови проводится химиотерапия во всем запланированном в соответствии с прогнозом IGCCCG объеме.

- При лечении пациентов с несеминомными герминогенными опухолями с промежуточным или неблагоприятным прогнозом по классификации IGCCCG целесообразно определение темпов снижения опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ, если были повышены исходно) после первого или второго курса химиотерапии для прогностической стратификации пациентов. Неблагоприятные темпы снижения концентрации АФП и/или ХГЧ могут рассматриваться в качестве фактора, ассоциированного со снижением эффективности первой линии терапии и быть основанием для изменения терапии [74].

- Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: результаты рандомизированных исследований продемонстрировали, что неблагоприятное снижение концентрации опухолевых маркеров ассоциируется со значительным повышением рисков прогрессирования заболевания после проведения химиотерапии первой линии при несеминомных герминогенных опухолях. Ранняя интенсификация химиотерапии может улучшать выживаемость без прогрессирования, без значимого влияния на общую выживаемость в данной популяции пациентов, хотя оптимальный режим на данный момент не определен.

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 BEP или PEI (режимы см. в приложении А3) для улучшения выживаемости пациентов [12,17,37].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При достижении полного эффекта в головном мозге дальнейшее локальное лечение не рекомендуется в связи с редкостью и отсутствием исследований значение локальных методов (лучевой терапии, хирургии) в отношении резидуальных метастазов в головном мозге до конца не определено. В большом ретроспективном анализе было показано, что хирургия или лучевая терапия улучшали выживаемость лишь при добавлении к химиотерапии 2-й и 3-й, но не 1-й линии [37].

3.4.6 Оценка эффекта, лечение после завершения химиотерапии

- **Рекомендуется** всем пациентам перед каждым курсом химиотерапии определять опухолевые маркеры (исследование уровней АФП, ХГЧ в сыворотке крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови), по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения для оценки эффективности терапии [11,31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- У пациентов с несеминомными опухолями после окончания химиотерапии первой линии **рекомендуется** хирургически удалить остаточные образования размером ≥ 1 см с целью снижения риска рецидива и прогрессирования [11,38,39].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

- 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 с целью снижения риска рецидива и прогрессирования [31, 40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: оптимальное время выполнения хирургического вмешательства – через 4–6 нед. после завершения химиотерапии. В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения. При выполнении забрюшинной лимфаденэктомии крайне важно максимально полно удалить все опухолевые массы. Резекция соседних органов и тканей, включая магистральные сосуды, является оправданной для достижения радикальности. При размере забрюшинных остаточных опухолевых узлов < 5 см предпочтительно использовать модифицированные односторонние трафареты для забрюшинной лимфаденэктомии, а также по возможности нервосберегающие методики для сохранения антеградной эякуляции. Пациенты с полным клиническим ответом либо те, у которых в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или тератома, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособных злокачественных клеток рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по программе TIP. У пациентов с наличием после 2-й и последующих линий терапии жизнеспособных злокачественных клеток в радикально резецированной опухоли проведение послеоперационной терапии не рекомендуется.

- При полной регрессии семиномы или резидуальных метастазах размером < 3 см **рекомендовано** наблюдение для раннего выявления прогрессирования заболевания. [11, 41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Выполнение биопсии резидуальной опухоли **не рекомендуется** ввиду малой информативности [11, 12,13].
- Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- При резидуальных метастазах семиномы размером > 3 см **рекомендуется** выполнение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F ДГ, совмещенной с компьютерной томографией, не ранее чем через 8 нед. после завершения химиотерапии для уточнения тактики дальнейшего ведения пациента [11, 41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- При повышенном накоплении радиофармпрепарата (РФП) **рекомендуется** хирургическое лечение или наблюдение, при отсутствии накопления – наблюдение для профилактики рецидива опухоли [11, 41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: отсутствие накопления РФП в резидуальных метастазах семиномы с большой вероятностью свидетельствует о полном патоморфологическом ответе (имеет высокое негативное предсказывающее значение). Однако накопление РФП чаще обусловлено реактивным воспалением в опухоли после химиотерапии (низкое позитивное предсказывающее значение). В случае накопления РФП в резидуальной опухоли выполнение хирургического вмешательства рекомендуется при условии его безопасности. В ситуациях, когда удаление резидуальной опухоли сопряжено с высоким риском осложнений (например, инвазии магистральных сосудов), возможным вариантом является динамическое наблюдение.

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** хирургическое удаление метастазов или, при невозможности, их биопсия [11,12,31,38].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Для химиотерапии рецидива **рекомендуются** комбинации на основе ифосфамида** и цисплатина** (режим TIP, VeIP) или высокодозная химиотерапия с трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза для улучшения выживаемости пациентов (режимы см. в приложении А3) [12, 43-45].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: оптимальный режим 2-й линии терапии – режим TIP, позволяющий добиться долговременной выживаемости у 25 % пациентов с несеминомными герминогенными опухолями и у половины пациентов с семиномой [43, 44]. Альтернативой могут быть режимы PEI (особенно если пациент не получал в 1-й линии терапии этопозид**) и VeIP [45]. Обычно проводится 4 цикла. Не доказано преимущество того или иного режима в качестве 2-й линии терапии. Высокодозная химиотерапия с поддержкой костномозгового кроветворения достоверно не улучшает результаты лечения, однако может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения. Лечение рецидивов заболевания у пациентов с соматической трансформацией тератомы (в саркому, аденокарциному и т. д.) при нормальном уровне опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) осуществляется по принципам лечения соответствующих морфологических вариантов [46].

- После завершения химиотерапии рецидива **рекомендуется** хирургическое удаление всей резидуальной опухоли вне зависимости от ее размера для улучшения выживаемости пациентов [12, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- В случае роста уровня опухолевых маркеров на фоне терапии, истощенности возможностей химиотерапии, локализации опухоли в одной анатомической области **рекомендуется** ее хирургическое удаление для улучшения выживаемости пациентов [47].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- При поздних рецидивах (возникших спустя более 2 лет после окончания химиотерапии) **рекомендуется** выполнение их радикальное хирургическое удаление, если оно возможно, для улучшения выживаемости пациентов [38, 47].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: доля поздних рецидивов от общего числа рецидивов не превышает 5 %. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к химиотерапии, что позволяет на 1-м этапе рекомендовать хирургическое лечение в случае потенциально резектабельных опухолей даже в случае повышенного уровня опухолевых маркеров. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенном уровне опухолевых маркеров необходимо начать химиотерапию 2-й линии с последующим выполнением операции.

3.5. Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с герминогенными опухолями и хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи».

3.6. Сопроводительная терапия у пациентов с герминогенными опухолями

- Пациентам рекомендуется профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений [107-109].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- В связи с высоким риском развития ВЕНОЗНЫХ тромбозов пациентам с метастатическим поражением забрюшинных лимфатических узлов >3,5 см, неблагоприятным прогнозом по IGCCCG в 1-й линии терапии и(или) наличием центрального

венозного катетера рекомендуется проведение профилактики тромбоэмболических осложнений (при отсутствии противопоказаний) [107].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при проведении медикаментозной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений следует учитывать высокие риски геморрагических осложнений на фоне реализации эффекта противоопухолевой терапии, в первую очередь — у пациентов с высоким уровнем ХГЧ, а также развитие тромбоцитопении в межкурсовом интервале. Предпочтительным может быть использование препаратов группы гепарина (низкомолекулярных гепаринов).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сомонова О. В. и соавт. Тромбоэмболические осложнения [110]. <https://rosoncweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии препаратами с эметогенным побочным действием пациентам рекомендуется проведение профилактики и лечения тошноты и рвоты [102-103].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой лекарственной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Владимирова Л. Ю. и соавт. Тошнота и рвота [104]. https://rosoncweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting

- У пациентов с метастатическим поражением костей рекомендуется профилактика и лечение костных осложнений [105].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения костных осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Багрова С. Г. и соавт. Патология костной ткани [106] https://rosoncweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений [111-113].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, принципы антибактериальной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении [114]. https://rosoncweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется коррекция гепатотоксичности [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения гепатотоксичности изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Ткаченко П. Е. и соавт. Гепатотоксичность [117] <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity>

- При проведении пациентам противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется профилактика и лечение кардиоваскулярных осложнений [118-121].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Виценя М. В. И соавт. Кардиоваскулярная токсичность [122]. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение дерматологических реакций [123, 124].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения кожных осложнений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Королева И. А. и соавт. Дерматологические реакции [124].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions

- Для поддержания метаболических резервов организма онкологического пациента и повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому) рекомендована нутритивная поддержка. Выбор метода нутритивной поддержки определяется различными видами нарушений питания у пациента. Может быть рекомендована установка назогастральной, назоинтестинальной, чрескожной, эндоскопической, лапароскопической, лапаротомной стомы, эндоскопическое стентирование при опухолевом стенозе, паллиативная лучевая терапия [125,126].

Уровень убедительности рекомендаций — 1 (уровень достоверности доказательств — А).

Комментарии. Принципы проведения нутритивной поддержки представлены в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Нутритивная поддержка [127]. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение нефротоксичности [128-130].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения нефротоксичности представлен в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Громова Е. Г. и соавт. Нефротоксичность [131]. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity>

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение иммуноопосредованных нежелательных явлений [132-135].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Проценко С. А. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления [136].
https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение мукозитов [137,138].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения мукозитов изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Семиглазова Т. Ю. и соавт. Мукозиты [139].
<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=mucositis>

- Пациентам рекомендуется лечение анемии, которая возникает как симптом злокачественного новообразования и как нежелательное явление при проведении противоопухолевой лекарственной терапии [140,141].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Порядок и принципы профилактики и лечения анемии соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: KP624, год утверждения 2020, www.cr.rosminzdrav.ru) и в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Анемия [142].

- При проведении лечения пациентам рекомендуется лечение синдрома анорексии-кахексии [143].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Детальный алгоритм диагностики и лечения синдрома анорексии-кахексии изложен в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных [144].

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anorexia-cachexia>

- При проведении пациентам цикловой противоопухолевой лекарственной терапии с включением непрерывных длительных (свыше 6 часов) инфузий противоопухолевых препаратов (фторурацила**, доксорубицина** и т.д.) или при неудовлетворительном состоянии периферических вен рекомендуется использование центрального венозного доступа и инфузионных помп (насос инфузионный волюметрический или насос для дозированного введения лекарственных препаратов)(145).

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Выбор варианта центрального доступа определяется запланированной длительностью всего курса лечения, предпочтениями пациента, анатомическими особенностями. При длительных (свыше 3 месяцев) курсах терапии наиболее удобным является имплантация подкожной венозной порт-системы (порт-система имплантируемая венозная, порт-система имплантируемая инфузионная). При меньших сроках альтернативой может служить периферически имплантируемый центральный венозный катетер. Принципы использования центрального венозного доступа изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Исянгулова А. З. и соавт. Центральный венозный доступ [146]. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=central_venous_access

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение экстравазатов противоопухолевых препаратов. При планировании противоопухолевой лекарственной терапии важен выбор сосудистого доступа для профилактики экстравазации противоопухолевых препаратов [147].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Алгоритмы выбора сосудистого доступа, профилактики, диагностики и лечения экстравазации изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Буйденко Ю.В. и соавт. Экстравазация противоопухолевых препаратов [148]. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs

- При проведении противоопухолевого лечения пациентам рекомендуется лечение хронического болевого синдрома [149, 150].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Алгоритмы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Когония Л.М. и соавт. Хронический болевой синдром [150]. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение инфузионных реакций [151].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Алгоритмы профилактики, диагностики и лечения инфузионных реакций изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Инфузионные реакции [152]. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=infusion_reactions

- При проведении терапии пациентам рекомендуется мониторинг и лечение реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов [153, 154].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Принципы мониторинга и лечебной тактики у онкологических пациентов с хроническим вирусным гепатитом изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии:

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_viral_hepatitis

- При проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение неврологических осложнений [155].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения неврологических осложнений противоопухолевой терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Латипова Д.Х. и соавт. Неврологические осложнения [156].
https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=neurological_complication

- При проведении противоопухолевой гормональной терапии пациентам рекомендуется профилактика и лечение гормоноопосредованных побочных явлений [157,158].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Принципы диагностики, профилактики и лечения гормоноопосредованных побочных явлений изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Стенина М.Б. и соавт. Гормоноопосредованные побочные явления [159].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hormone-mediated_side_events

3.7. Диетотерапия

По результатам корреляционных исследований выдвинуто предположение о роли питания, в частности потребления животных жиров, в этиологии герминогенных опухолей у мужчин.

Не рекомендованы какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний, купирования или профилактики осложнений лечения (хирургического, лекарственного или лучевого).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

В настоящее время для большинства видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с герминогенными опухолями. Данные рекомендации сделаны на основании того, что во многих исследованиях, в том числе метаанализах (Steffens D. et al. 2018 и др.) и систематических обзорах (Nicole L. Stout et al, 2017 и R. Segal et al, 2017 и др.) доказано, что различные виды медицинской реабилитации значительно ускоряют функциональное восстановление, сокращают сроки пребывания в стационаре после операции и снижают частоту развития осложнений и летальных исходов у пациентов с другими злокачественными новообразованиями

4.1. Предреабилитация

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [59].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Пациентам с герминогенными опухолями 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 [60].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [61].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

4.2. Реабилитация при хирургическом лечении

4.2.1. Первый этап реабилитации при хирургическом лечении

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [62].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [63].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [60, 64].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется ранняя вертикализация и активизация пациентов после хирургического лечения для улучшения функциональных возможностей в раннем послеоперационном периоде [65].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется раннее начало восстановительного лечения после хирургической операции, поскольку оно улучшает функциональные результаты [66].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется после хирургической операции при наличии показаний сочетать лечение положением, ЛФК, криотерапию на область операции, общий массаж медицинский, электротерапию в целях обезболивания [67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.2.2. Второй этап реабилитации при хирургическом лечении

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется 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 [69].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при возникновении лимфедемы проводить терапию, включающую общий массаж медицинский (мануальный лимфодренаж), ношение компрессионного трикотажа, занятия ЛФК, уход за кожей с целью устранения отека и отека синдрома [70].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.2.3. Третий этап реабилитации при хирургическом лечении

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [71].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам после хирургического вмешательства рекомендуется общий массаж медицинский для улучшения качества жизни, уменьшения выраженности болевого синдрома, слабости [72].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

4.3. Реабилитация при химиотерапии

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний раннее начало физических нагрузок на фоне химиотерапии, что способствует профилактике развития мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке [73].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется 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 [75].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [73].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний курс массажа в течение 6 нед. после начала химиотерапии, что уменьшает слабость на фоне комбинированного лечения [76].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний выполнять упражнения на тренировку баланса, что более эффективно для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [77].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности рекомендаций – 3).

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [78].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний низкоинтенсивного лазера для лечения периферической полинейропатии на фоне химиотерапии [79].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний низкочастотная магнитотерапия для лечения периферической полинейропатии на фоне химиотерапии [80].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний чрескожная короткоимпульсная электростимуляция (ЧЭНС) в течение 20 мин в день на протяжении 4 нед. для лечения полинейропатии на фоне химиотерапии [81].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний воздействие **лазерным** низкоинтенсивным излучением на область зева, десен для профилактики мукозитов полости рта на фоне химиотерапии [82].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний занятия ЛФК, что снижает частоту развития кардиальных осложнений на фоне химиотерапии [83].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний использование системы охлаждения кожи головы, что обеспечивает профилактику алопеции на фоне химиотерапии [84].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

4.4. Реабилитация при лучевой терапии

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется на фоне лучевой терапии, при наличии показаний, выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни [85].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний занятия ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость на фоне лучевой терапии в первую очередь у пациентов с костными метастазами [85].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с герминогенными опухолями рекомендуется при наличии показаний через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивное лазерное облучение кожи на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [86].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.5. Принципы психологической реабилитации пациентов с герминогенными опухолями

- Пациентам 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 [87-89].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с герминогенными опухолями 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 [90, 91].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Учитывая высокую курабельность герминогенных опухолей и длительную ожидаемую продолжительность жизни пациентов, **рекомендуется** профилактика и ранняя диагностика поздних осложнений химиотерапии (сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, гипогонадизма, инфертильности, легочной токсичности и др.) с привлечением соответствующих профильных специалистов [92].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

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

- Рекомендован** физикальный осмотр, опухолевые маркеры (исследование уровней АФП, ХГЧ в сыворотке крови, определение активности ЛДГ в крови) — каждые 2 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4–6 мес. — в третий год, каждые 6 мес. — в четвертый и пятый годы, каждые 12 мес. — в пятый и последующие годы;
- УЗИ органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей (ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)) — каждые 2 мес. в первый год, каждые 3 мес. — во второй год, каждые 4 мес. — в третий и четвертый годы, далее ежегодно;
 - Рентгенография легких выполняется на каждом втором визите;
 - альтернативой УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и рентгенография легких может являться выполнение КТ органов грудной полости, брюшной полости с внутривенным контрастированием через 3 и 12 мес. (при отсутствии лимфоваскулярной инвазии) или через 3, 6, 9, 12 и 24 мес. (при наличии лимфоваскулярной инвазии) [12, 31, 98] .

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

5.2 Наблюдение за пациентами с семиномой I стадии

Данные современных исследований показывают, что использование облегченного графика наблюдения обеспечивает достаточные показатели контроля опухолевого процесса и ранней диагностики рецидива, в связи с чем может быть рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, рентгенография легких, опухолевые маркеры (исследование уровней АФП, ХГЧ в сыворотке крови, определение активности ЛДГ в крови) — каждые 3 мес. в течение 2 лет, каждые 4 мес. — в течение третьего года, далее — каждые 6 мес. до завершения 6-летнего периода наблюдения (рентгенография может выполняться на каждом втором визите);

- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием — через 6, 18 и 36 мес. с момента завершения [12, 31, 99].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

5.3. Наблюдение за пациентами после химиотерапии

Рекомендован следующий график наблюдения:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры (исследование уровней АФП, ХГЧ в сыворотке крови, определение активности ЛДГ в крови), УЗИ (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование забрюшинного пространства) — каждые 2–3 мес. в первый год, каждые 3–4 мес. — во второй год, затем — каждые 4 мес. в третий и четвертый годы, раз в полгода — в пятый год и далее ежегодно;
- рентгенография легких — на каждом втором визите;
- альтернативой УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и рентгенография легких может являться выполнение КТ органов грудной полости, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием 2 раза в год в первые 2 года после завершения терапии, однократно — через 5 лет (при высоком риске рецидива — наличие сохраняющейся резидуальной опухоли, неблагоприятный прогноз по IGCCCG, проведенная ХТ второй и последующих линий — может быть использовано более интенсивное наблюдение) [12, 31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента новообразования яичка, забрюшинного пространства или средостения или при подозрении на него врачи-терапевты, участковые врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала (за исключением новообразования яичка), а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в

онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с герминогенными опухолями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для морфологической верификации герминогенной опухоли, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При выявлении у пациента герминогенной опухоли или при появлении подозрения на нее в ходе оказания скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с герминогенными опухолями, для определения тактики ведения и необходимости применения методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с герминогенными опухолями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с герминогенными опухолями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с герминогенными опухолями, не должен превышать 14 календарных дней с даты морфологической верификации герминогенной опухоли или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза герминогенной опухоли (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с герминогенными опухолями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение герминогенных опухолей, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с герминогенными опухолями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума и вносится в медицинскую документацию пациента.

Проведение химиотерапии пациентам с распространенными стадиями герминогенных опухолей должно проводиться в учреждениях, имеющих достаточный опыт ее проведения (не менее 5 пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG в год). При невозможности проведения химиотерапии в вышеуказанном учреждении – в онкологическом диспансере после определения тактики лечения специалистом центра, имеющего данный опыт (очно или посредством телемедицинской консультации).

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология», определяются консилиумом врачей-онкологов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Для проведения хирургического удаления резидуальной опухоли после химиотерапии (за исключением ОФЭ) пациент направляется в специализированный или федеральный центр, имеющий достаточный опыт данных вмешательств (не менее 10 хирургических вмешательств в год).

Показаниями к госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

- 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.

Показаниями к госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 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.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

- 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.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Известные прогностические факторы при герминогенных опухолях яичка IS, II и III стадии TNM, первичных опухолях забрюшинного пространства и средостения, которые рекомендуется регистрировать, приведены в табл. 2).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Перед орхифуникулэктомией, в послеоперационном периоде, перед началом и после завершения химиотерапии определены уровни альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина человека и лактатдегидрогеназы в крови	Да/Нет
2	При I стадии в заключении патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала содержится заключение о наличии или отсутствии сосудистой инвазии, прорастании в сеть яичка	Да/Нет
3	Адъювантная химиотерапия начата в течение 6 нед. после орхифуникулэктомии (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний)	Да/Нет
4	Пациенту предложена криоконсервация гамет до начала химиотерапии	Да/Нет
5	Оценена прогностическая группа по IGCCCG перед началом химиотерапии 1-й линии в случае распространенного опухолевого процесса	Да/Нет
6	Все курсы химиотерапии первой линии проведены в срок, без задержек (начало очередного курса не позднее 22-ого дня с момента начала предыдущего курса химиотерапии) (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
7	Курсы химиотерапии проведены без необоснованных редукций доз препаратов	Да/нет
8	Выполнено хирургическое удаление резидуальной опухоли при несеминоме	Да/Нет

Список литературы

1. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 1993;341:1392–5.
2. Garner M.J., Turner M.C., Ghadirian P., Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. Int J Cancer 2005;116:331–9.
3. Chieffi P., Franco R., Portella G. Molecular and cell biology of testicular germ cell tumors. Int Rev Cell Mol Biol 2009;278:277–308.
4. Hemminki K., Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. Int J Androl 2006;29(1):205–10.
5. Looijenga L.H., de Munnik H., Oosterhuis J.W. A molecular model for the development of germ cell cancer. Int J Cancer 1999;83:809–14.
6. Grigor K.M., Skakkebaek N.E. Pathogenesis and cell biology of germ cell neoplasia: general discussion. Eur Urol 1993;23:46–53.
7. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer 2018;103:356–87.
8. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Ed. by H. Moch et al. Lyon: IARC, 2016.
9. Testis. In: TNM classification of malignant tumours (8th ed.). Ed. by J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. Oxford: Wiley-Blackwell, 2017.

10. International Germ Cell Consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603.
11. Oldenburg J., Fosså S. D., Nuver J. et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(8):1658–86.
12. Румянцев А. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Матвеев В. Б., Проценко С. А., Трякин А. А. и соавт. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 661–694.
13. Gilligan T., Lin D.W., Aggarwal R., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Testicular Cancer. Version 1.2024 — March 15, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf.
14. International Collaboration On Cancer Reporting (ICCR). Neoplasia of the testis – orchidectomy histopathology reporting guide. Available at: <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Urinary-Male-Genital/Neoplasia-of-the-Testis-Orchidectomy-TNM8/Testis-Orchidectomy-bookmarked-1st-edition-FINAL-FOR-PUBLICATION.pdf>.
15. Tsili A.C., Sofikitis N., Stiliara E., Argyropoulou M.I. MRI of testicular malignancies. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(3):1070–82.
16. Hale G.R., Teplitzky S., Truong H. Lymph node imaging in testicular cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(5):864–74.
17. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Буланов А.А. и др. Метастазы герминогенных опухолей в головной мозг. Опыт Российского онкологического центра. *Онкоурология* 2013;(4):59–71.
18. Albers P., Göll A., Bierhoff E. et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Urology* 1999;54:714–8.
19. Tabernero J., Paz-Ares L., Salazar R. et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol* 2004;171:164–7.
20. Kollmannsberger C., Tandstad T., Bedard P. et al. Characterization of relapse in patients with clinical stage I (CSI) nonseminoma (NS-TC) managed with active surveillance (AS): a large multicenter study. *J Clin Oncol* 2013;(suppl):4503.
21. De Wit R., Roberts J.T., Wilkinson P.M. et al. Equivalence of three or four cycles of bleomy-cin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized trial of EORTC and MRC. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1629–40.
22. Mead G.M., Cullen M.H., Huddart R. et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with meta-static germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005;93:178–84.
23. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500–4.
24. De Wit R., Stoter G., Sleijfer D.T. et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998;78:828–32.
25. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:108–14.
26. Bokemeyer C., Oechsle K., Honecker F. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germcell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19:448–53.
27. Feldman D.R., Sheinfeld J., Bajorin D.F. et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1706–13. Erratum in: *J Clin Oncol* 2010;28(34):5126.
28. Hoei-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E., Daugaard G., Skakkebaek N.E. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* 2005;16:863–8.
29. Petersen P.M., Giwercman A., Daugaard G. et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol* 2002;20:1537–43.
30. Heidenreich A., Höltl W., Albrecht W. et al. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol* 1997;79:253–7.
31. Трякин А.А. Лекарственное и комбинированное лечение несеминозных герминогенных опухолей у мужчин. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 254 с.
32. Cohn-Cedermark G., Stahl O., Tandstad T. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors-a review and the SWENOTECA experience. *Andrology* 2015;3:102–10.
33. Albers P. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I NSGCT: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2966–72.
34. Fedyanin M., Tryakin A., Bulanov A. et al. Chemotherapy intensification in patients with advanced seminoma and adverse prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jul;141(7):1259–64.
35. Tran B., Ruiz-Morales J.M., Billalabeitia E.G. Large retroperitoneal lymphadenopathy and increased risk of venous thromboembolism in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic germ cell tumors: A study by the global germ cell cancer group (G3). *Cancer Med*. 2019 Nov 12. doi: 10.1002/cam4.2674. [Epub ahead of print].

36. Tryakin A, Fedyanin M, Bulanov A, et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Sep;144(9):1817-1823.
37. Feldman D.R., Lorch A., Kramar A. et al. Brain metastases in patients with germ cell tumors: prognostic factors and treatment options-an analysis from the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016;34(4):345–51.
38. Daneshmand S., Albers P., Fossa S.D. et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *EurUrol* 2012;62:867–76.
39. Tryakin A., Fedyanin M., Mitin A. et al. Complete disappearance of retroperitoneal lymph nodes after induction chemotherapy in advanced nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): is there a place for adjunctive surgery? *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl).
40. Kollmannsberger C. et. al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. . *J Clin Oncol* 2010;28:537.
41. De Santis M., Becherer A., Bokemeyer C. et al. 2-18Fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1034–9.
42. Cathomas R., Klingbiel D., Bernard B. et al. Questioning the value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for residual lesions after chemotherapy for metastatic seminoma: results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. *J Clin Oncol* 2018;4:JCO1800210. .
43. Motzer R.J., Sheinfeld J., Mazumdar M. et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2413–8. .
44. Varuni Kondagunta, Jennifer Bacik, Alessia Donadio, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 20;23(27):6549-55..
45. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500–4.
46. Donadio A.C., Motzer R.J., Bajorin D.F. et al. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. . *J Clin Oncol* 2003;21(23):4285–91.
47. S., Daneshmand. Role of surgical resection for refractory germ cell tumors. *Urol Oncol* 2015;33(8):370–8.
58. Silver J.K., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92(8):715–27.
59. Nilsson H., Angeras U., Bock D. et al. Is preoperative physical activity related to post-surgery recovery? A cohort study of patients with breast cancer. *BMJ Open* 2016;6(1):e007997.
60. Nicole L Stout, Daniel Santa Mina, Kathleen D Lyons, Karen Robb, Julie K Silver A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2021 Mar;71(2):149-175. doi: 10.3322/caac.21639.
61. Tsimopoulou I., Pasquali S., Howard R. et al. Psychological Prehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4117–23.
62. Swarm R., Abernethy A.P., Angheliescu D.L. et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1046–86.
63. Azhar R.A., Bochner B., Catto J. et al. Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. *Eur Urol* 2016;70(1):176–87.
64. Nilsson H., Angeras U., Bock D. et al. Is preoperative physical activity related to post-surgery recovery? A cohort study of patients with breast cancer. *BMJ Open* 2016;6(1):e007997.
65. Shin K.Y., Guo Y., Konzen B. et al. Inpatient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(5):63–8.
66. Shehadeh A., El Dahleh M., Salem A. et al. Standardization of rehabilitation after limb salvage surgery for sarcomas improves patients' outcome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2013;6(3–4):105–11.
67. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. . *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv166–91.
68. Cox C.L., Montgomery M., Oeffinger K.C. et al. Promoting physical activity in childhood cancer survivors: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009;115(3):642–54.
69. *Musculoskeletal Cancer Surgery*. Ed. by M. Malawer. Dordrecht: Springer, 2013. Pp. 583–593.
70. Committee NMA: The diagnosis and treatment of lymphedema. Position Statement of the National Lymphedema Network. 2011. 19 p.
71. Segal R., Zwaal C., Green E. et al. Exercise for People with Cancer Guideline Development G: Exercise for people with cancer: a systematic review. . *Curr Oncol* 2017;24(4):e290–315.
72. Boyd C., Crawford C., Paat C.F. et al. Evidence for Massage Therapy Working G: The impact of massage therapy on function in pain populations-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Part II, Cancer pain populations. *Pain Med* 2016;17(8):1553–68.
73. Stout N.L., Baima J., Swisher A.K. et al. A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005–2017). *PM R* 2017;9(9S2):S347–84.
74. Fizazi, K., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germcell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1442.

75. Mustian K.M., Alfano C.M., Heckler C. et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(7):961–8.
76. Freeman Jodie, Klingele Anna, Wolf Ursula. Effectiveness of music therapy, aromatherapy, and massage therapy on people in palliative care with end-of-life needs: A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2024 Aug 12;S0885-3924(24)00903-5.
77. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med* 2014;44(9):1289–304.
78. Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S. et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26(4):1019–28.
79. Lee J.M., Look R.M., Turner C. et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl):9019.
80. Rick O., von Hehn U., Mikus E. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics* 2017;38(2):85–94.
81. Kilinc M., Livanelioglu A., Yildirim S.A., Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med* 2014;46(5):454–60.
82. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107418.
83. Westphal J.G., Schulze P.C. Exercise training in cancer related cardiomyopathy. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl35):S4391–9.
84. Ross M., Fischer-Carlidge E. Scalp cooling: a literature review of efficacy, safety, and tolerability for chemotherapy-induced alopecia. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(2):226–33.
85. Rief H., Omlor G., Akbar M. et al. Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy – first results of a randomized pilot trial. *BMC Cancer* 2014;14:6.
86. Bensadoun R.J., Nair R.G. Low-level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy. *Photomed Laser Surg* 2015;33(10):487–91.
87. Temoshok L. Biopsychosocial studies on cutaneous malignant melanoma: psychosocial factors associated with prognostic indicators, progression, psychophysiology and tumor-host response. *Soc Sci Med* 1985;20(8):833–40.
88. Solveigh Paola Lingens, Georgia Schilling, Holger Schulz, and Christiane Bleich. Effectiveness of brief psychosocial support for patients with cancer and their relatives: a quasi-experimental evaluation of cancer counselling centres. *BMJ Open*. 2023; 13(3): e068963.
89. Lichtenthal W.G., Cruess D.G., Schuchter L.M., Ming M.E. Psychosocial factors related to the correspondence of recipient and provider perceptions of social support among patients diagnosed with or at risk for malignant melanoma. *J Health Psychol* 2003;8(6):705–19.
90. Sollner W., Zschocke I., Zingg-Schir M. et al. Interactive patterns of social support and individual coping strategies in melanoma patients and their correlations with adjustment to illness. *Psychosomatics* 1999;40(3):239–50.
91. Devine D., Parker P.A., Fouladi R.T., Cohen L. The association between social support, intrusive thoughts, avoidance, and adjustment following an experimental cancer treatment. *Psychooncology* 2003;12(5):453–62.
92. Chovanec M., Abu Zaid M., Hanna N. et al. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Ann Oncol* 2017;28(11):2670–9.
93. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. и соавт. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 28–41.
94. P Giannatempo, T Greco, L Mariani, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* . 2015 Apr;26(4):657-668. doi: 10.1093/annonc/mdu447.
95. Isamu Tachibana, Sean Q Kern, Antoin Douglawi, et al. Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumor-N1, N2, and N3 Disease: Is Adjuvant Chemotherapy Necessary? *J Clin Oncol* . 2022 Nov 10;40(32):3762-3769. doi: 10.1200/JCO.22.00118
96. Axel Heidenreich, Pia Paffenholz, Florian Hartmann, et al. Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage IIA/B Metastatic Seminoma: Results of the COlogne Trial of Retroperitoneal Lymphadenectomy In Metastatic Seminoma (COTRIMS). *Eur Urol Oncol*. 2024 Feb;7(1):122-127. doi: 10.1016/j.euo.2023.06.004.
97. Anne Neuenschwander, Chiara Lonati, Luca Antonelli, et al. Treatment Outcomes for Men with Clinical Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumours Treated with Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* . 2023 May;9(3):541-546. doi: 10.1016/j.euf.2022.11.003.
98. Gordon J Rustin, Graham M Mead, Sally P Stenning, et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197--the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* . 2007 Apr 10;25(11):1310-5. doi: 10.1200/JCO.2006.08.4889.
99. Johnathan K Joffe, Fay H Cafferty, Laura Murphy, et al. Imaging Modality and Frequency in Surveillance of Stage I Seminoma Testicular Cancer: Results From a Randomized, Phase III, Noninferiority Trial (TRISST). *J Clin Oncol* . 2022 Aug 1;40(22):2468-2478. doi: 10.1200/JCO.21.01199.
100. Andrea Necchi, Nicola Nicolai, Luigi Mariani, et al. Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Feb;12(1):63-69.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2013.07.005.

101. R T D Oliver, M D Mason, G M Mead, H von der Maase, G J S Rustin, J K Joffe, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Jul;366(9482):293-300. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66984-X.
102. Meghan Mastrangelo. Cisplatin-Based Therapy and CINV: Optimal Antiemetics During Germ Cell Testicular Cancer Treatment. *CJON* 2018, 22(2), E31-E36. DOI: 10.1188/18.CJON.E31-E36
103. Vanessa Piechotta, Anne Adams, Madhuri Haque, Benjamin Scheckel, Nina Kreuzberger, Ina Monsef, Karin Jordan, Kathrin Kuhr, Nicole Skoetz. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021 Nov 16;11(11):CD012775
104. Владимиров Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А., Кутукова С.И., Овчинникова Е.Г., Новикова О.Ю., Корниецкая А.Л. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting
105. Chaoyang Chen, Ruoming Li, Ting Yang. Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Prevention of Skeletal-related Events in Vulnerable Cancer Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clinical Therapeutics* 2020, 42(8): 1494–1507.e1.
106. Баргова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н. В., Копп М.В., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Семиглазова Т.Ю. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology
107. Fankhauser CD, Tran B, Pedregal M, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E, et al.. A Risk-benefit Analysis of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Metastatic Germ Cell Tumours Undergoing First-line Chemotherapy *Eur Urol Focus*. 2021 Sep;7(5):1130-1136. doi: 10.1016/j.euf.2020.09.017.
108. Chinthaka B Samaranayake, James Anderson, Colm McCabe, Syeda Farah Zahir, John W Upham, Gregory Keir, Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolisms: a systematic review and network meta-analysis, *Intern Med J*, 2022 Feb;52(2):272-281.
109. William Knoll, Nathan Fergusson, Victoria Ivankovic , Tzu-Fei Wang, Lucia Caiano, Rebecca Auer, Marc Carrier, Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: A systematic review and meta-analysis of the literature, *Thromb Res*, 2021 Aug;204:114-122.
110. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>
111. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. v.1, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.
112. Yoshimasa Kosaka, Yoshiaki Rai, Norikazu Masuda, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer* 2015 Apr;23(4):1137–43.
113. Mical Paul, Dafna Yahav, Abigail Fraser, Leonard Leibovici. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 57, Issue 2, February 2006, Pages 176–189.
114. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаева М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia
115. B Vincenzi, A Russo, A Terenzio, et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018 Oct;130:70–77.
116. Devika Remash, David S Prince, Catriona McKenzie, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol* 2021 Aug 28;27(32):5376–5391.
117. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity>
118. Zhujun Mao, Keping Shen, Limin Zhu, et al. Comparisons of Cardiotoxicity and Efficacy of Anthracycline-Based Therapies in Breast Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Oncol Res Treat* 2019;42(7-8):405–413.
119. Albakri, Aref. Systolic heart failure: A review of clinical status and metaanalysis of diagnosis and clinical management methods. *Trends in Res*, 2018, 1(4), doi: 10.15761/TR.1000124.
120. Jasper Tromp, Wouter Ouwerkerk, Dirk J. van Veldhuisen, et al. A Systematic Review and Network-Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. Dec 08, 2021.
121. Kashif Kalam, Thomas H. Marwick. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013 Sep;49(13):2900–9.
122. Виценя М.В., Агеев Ф. Т., Орлова Р. В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity

123. Jing Li, Hengxiu Yan. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018 Oct;82(4):571–583.
124. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Когония Л.М., Круглова Л.С., Орлова Е.В., Орлова Р.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions
125. Emily J Martin, Andrew R Bruggeman, Vinit V Nalawade, et al. Palliative Radiotherapy Versus Esophageal Stent Placement in the Management of Patients With Metastatic Esophageal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020 May;18(5):569–574.
126. M A E de van der Schueren, A Laviano, H Blanchard, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol*. 2018 May; 29(5): 1141–1153.
127. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support
128. Perazella, Mark A. Onco-Nephrology. Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012 October, 7(10):p 1713-1721.
129. Han Li, Jinsheng Xu, Yaling Bai, Shenglei Zhang, Meijuan Cheng, Jingjing Jin. Nephrotoxicity in patients with solid tumors treated with anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Investigational New Drugs*, 2021, Volume 39, pages 860–870.
130. Songtao Li, Xiuyun He, Linjie Ruan, Ting Ye, Yulong Wen, Zhihua Song, Siying Hu, Yu Chen, Bo Peng, Shijie Li. Protective Effect of Mannitol on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021; 11, Published online 2021 Dec 16.
131. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity>
132. NCCN guidelines. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 1, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
133. Daniel H Johnson, Chrystia M Zobniw, Van A Trinh, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2018, article number: 103.
134. Guillermo De Velasco, Youjin Je, Dominick Bossé, Mark M. Awad, Patrick A. Ott, Raphael B. Moreira, Fabio Schutz, Joaquim Bellmunt, Guru P. Sonpavde, F. Stephen Hodi, Toni K. Choueiri. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5 (4): 312–318
135. Hongchuan Zhang MD, Xuemei Li MD, Xingliang Huang MD, Junfeng Li MD, Hong Ma MD, Rui Zeng MD, Impact of corticosteroid use on outcomes of non–small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Volume 46, Issue4, August 2021, Pages 927-935
136. Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events
137. P.Bossi, A.Antonuzzo, N.I.Cherny, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 2018, 29(4): pages iv126-iv142.
138. D. E. Peterson, R.-J. Bensadoun, F. Roila. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v261–v265, 2010.
139. Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю., Корниецкая А.Л., Королева И.А., Нечаева М.Н., Раджабова З.А., Телетаева Г.М., Ткаченко Е.В. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=mucositis>
140. Yasuo Ohashi, Yukari Uemura, Yasuhito Fujisaka, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Sci* 2013 Apr;104(4):481–5.
141. Anat Gafter-Gvili 1, Benaya Rozen-Zvi, Liat Vidal, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia — systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 2013 Jan;52(1):18–29.
142. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anemia>
143. Fangyuan Zhang, Aomei Shen, Yinghui Jin, Wanmin Qiang. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med*. 2018; 18: 236.

144. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. <https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anorexia-cachexia>
145. Marcus Yeow, Shauna Soh, Ryan Yap, Serene Si Ning Goh, Charleen Shanwen Yeo, Zhiwen Joseph Lo. A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials on choice of central venous access device for delivery of chemotherapy. *Journal of Vascular Surgery_ Venous and lymphatic disorders*. V 10, issue 4, p 1184-1191
146. Исянгулова А.З., Шин А.Р., Петкай В.В. Центральный венозный доступ. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=central_venous_access
147. Firas Y Kreidieh, Hiba A Moukadem, and Nagi S El Saghir
Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation
World J Clin Oncol. 2016 Feb 10; 7(1): 87–97.
148. Буйденко Ю.В., Обухова О.А. Рекомендации по профилактике и лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2.
https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs
149. Margaux Evenepoel, Vincent Haenen, Tom De Baerdemaeker, Mira Meeus, Nele Devoogdt, Lore Dams, Sophie Van Dijck, Elien Van der Gucht, An De Groef. Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Symptom Manage*, 2022 Mar;63(3):e317-e335
150. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., Сидоров А.В., Королева И.А., Сакаева Д.Д.
Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome
151. S. Rosello, I. Blasco, L. Garcia Fabregat, A. Cervantes, K. Jordan. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv100–iv118, 2017
152. Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К., Наталенко К.Е., Телетаева Г.М. Практические рекомендации по лечению инфузионных реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2.
https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=infusion_reactions
153. Jessica P Hwang, Andy S Artz, Parth Shah, Banu Symington, Jordan J Feld, et al. Practical Implementation of Universal Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer. *JCO Oncol Pract* 2022 Sep;18(9):636-644. doi: 10.1200/OP.22.00074.
154. Феоктистова П.С., Винницкая Е.В., Нурмухаметова Е.А., Тихонов И.Н. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_viral_hepatitis
155. Paola Alberti, Alessandro Salvalaggio, Andreas A. Argyriou, Jordi Bruna, Andrea Visentin, Guido Cavaletti, and Chiara Briani. Neurological Complications of Conventional and Novel Anticancer Treatments. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec; 14(24): 6088.
156. Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., Новик А.В., Проценко С.А. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2.
https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=neurological_complication
157. Y. Andreu, A. Soto-Rubio, M. Ramos-Campos, A. Escriche-Saura, M. Martínez, and J. Gavilá. Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors. *Scientific Reports*, 2022; 12: 18673.
158. E D Kreuser, W D Hetzel, D O Billia, E Thiel. Gonadal toxicity following cancer therapy in adults: significance, diagnosis, prevention and treatment. *Cancer Treat Rev*. 1990 Sep;17(2-3):169-75. doi: 10.1016/0305-7372(90)90043-f.
159. Стенина М.Б., Протасова А.Э., Самушия М.А., Юренева С.В. Практические рекомендации по коррекции гормоноопосредованных побочных явлений противоопухолевой терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hormone-mediated_side_events
58. Walsh JS, Marshall H, Smith IL, et al. Testosterone replacement in young male cancer survivors: A 6-month double-blind randomised placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(11):1-18. doi:10.1371/journal.pmed.1002960

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Каприн Андрей Дмитриевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия).
2. **Матвеев Всеволод Борисович**, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной работе и заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов.

3. **Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
4. **Пушкарь Дмитрий Юрьевич**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия), главный специалист-уролог МЗ РФ, Российское общество урологов.
5. **Говоров Александр Викторович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия), Российское общество урологов.
6. **Горбань Нина Андреевна**, к.м.н., начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Российское общество онкопатологов
7. **Киричек Андрей Андреевич**, ассистент кафедры хирургических болезней с курсом онкологии АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза», врач-онколог МГОБ № 62 (Москва, Россия), Российское общество онкоурологов.
8. **Трякин Алексей Александрович**, д.м.н., зам. директора по научной работе (НИИ КО), заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ "НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина"Минздрава России, член Российского общества клинической онкологии.
9. **Тюляндин Сергей Алексеевич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ "НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина"Минздрава России, председатель Российского общества клинической онкологии.
10. **Моисеенко Владимир Михайлович**, д.м.н., заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи», главный внештатный онколог-химиотерапевт г. Санкт-Петербурга, член Российского общества клинической онкологии.
11. **Семенова Анна Игоревна**, «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).
12. **Федянин Михаил Юрьевич**, д.м.н., руководителя службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ».
13. **Румянцев Алексей Александрович**, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ "НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина"Минздрава России
14. **Волкова Мария Игоревна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
15. **Гладков О.А.**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, ООО «ЭВИМЕД» (г. Челябинск).
16. **Костин Андрей Александрович**, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
17. **Хмелевский Евгений Витальевич**, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
18. **Феденко Александр Александрович**, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
19. **Болотина Лариса Владимировна**, заведующий отделением химиотерапии Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
20. **Фалалеева Наталья Александровна**, заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
21. **Филоненко Елена Вячеславовна**, заведующий Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
22. **Нюшко Кирилл Михайлович**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена

Блок по организации медицинской помощи

1. **Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель директора по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
2. **Иванов Сергей Анатольевич**, профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-онкологи;
- 2) врачи-урологи;
- 3) врачи-радиологи;
- 4) врачи-радиотерапевты;
- 5) врачи-хирурги;
- 6) врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- 7) врачи-терапевты;
- 8) врачи общей врачебной практики (семейный врач);
- 9) врачи-неврологи;
- 10) врачи-детские онкологи;
- 11) врачи-генетики;
- 12) врачи-патологоанатомы;

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

Уровни достоверности доказательств в соответствии с методическими рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)

- В Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
- С Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ. Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии врачей-онкологов и урологов первичного звена о доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

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

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

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

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения мужчин с герминогенными опухолями, но не чаще 1 раза в 6 месяцев. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, внесенных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Схемы химиотерапии, применяемые в лечении герминогенных опухолей [12]

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
Режимы 1-й линии химиотерапии				
ЕР	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	
ЕР + Г-КСФ	этопозид** 100 мг/м ²	в/в, 40 мин	1–5-й дни	4 курса – благоприятный прогноз, длительность курса – 21 день

	#цисплатин** 20 мг/м ²	в/в, 1 ч	1–5-й дни	
	филграстим** 5 мкг/кг ⁴ или эмпэгфилграстим** 7,5 мг	п/к	6–12-й дни	
		п/к	6-й день	
ЕР + Г-КСФ (3 дня)	этопозид** 100 мг/м ²	в/в, 40 мин	1–3-й дни	Режим используется в качестве первого курса химиотерапии при лечении пациентов с тяжелым общим состоянием (ECOG 3-4), высокой концентрацией В-ХГЧ в плазме крови (>50000 МЕ/л), наличием массивного метастатического поражения легких или лимфатических узлов забрюшинного пространства. На усмотрение лечащего врача возможно проведение указанного курса лечения в «дробном режиме», например, введение в первый день химиотерапии только этопозиды**, а на второй день – только цисплатина**. После проведения курса лечения по указанной схеме проводится 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР или РЕI в стандартных терапевтических дозах.
	#цисплатин** 20 мг/м ²	в/в, 1 ч	1–3-й дни	
	филграстим** 5 мкг/кг ⁴ или эмпэгфилграстим** 7,5 мг	п/к	4–10-й дни	
		п/к	4-й день	
ВЕР	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	
ВЕР + Г-КСФ [12]	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	
	филграстим** 5 мкг/кг ⁴ или эмпэгфилграстим** 7,5 мг	п/к	6–12-й дни	
		п/к	6-й день	
РЕI	этопозид** 75 мг/м ²	в/в, 40 мин	1–5-й дни	4 курса – промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину** как альтернатива ВЕР), 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 ²	1–5-й дни	
РЕI + Г-КСФ [12]	этопозид** 75 мг/м ²	в/в, 40 мин	1–5-й дни	4 курса – промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину** как альтернатива ВЕР), 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 ²	1–5-й дни	
	филграстим** 5 мкг/кг ⁴ или эмпэгфилграстим** 7,5 мг	п/к	6–12-й дни	
		п/к	6-й день	
Режимы 2-й линии химиотерапии				
ТIP [12,31]	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**2	в/в, струйно ²	2–5-й дни	
	#паклитаксел** 120 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-й, 2-й дни	
TIP + Г-КСФ [12,31]	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**2	в/в, струйно ²	2–5-й дни	
	#паклитаксел** 120 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-й, 2-й дни	
	филграстим** 5 мкг/кг ⁴ или эмпэгфилграстим** 7,5 мг	п/к п/к	6–15-й дни 6-й день	
VelP [12]	ифосфамид** 1200 мг/м ² месна**2	в/в, 1–2 ч в/в, струйно ²	1–5-й дни 1–5-й дни	4 курса – стандартный режим 2-й линии, длительность курса – 21 день
	#цисплатин**1 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 ⁴ или эмпэгфилграстим** 7,5 мг	п/к п/к	6–12-й дни 6-й день	

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
Режимы 3-й линии химиотерапии				
TGO [12,39]	#паклитаксел** 80 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-й, 8-й дни	до 8 курсов, 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	
TGP [100]	#паклитаксел** 80 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-й, 8-й дни	до 8 курсов, длительность курса – 21 день
	#гемцитабин** 800 мг/м ²	в/в, 30 мин	1-й, 8-й дни	
	#цисплатин** 50 мг/м ²	в/в, 1 ч	1-й, 8-й дни	
GemOX [11]	#гемцитабин** 1000 мг/м ²	в/в, 30 мин	1-й, 8-й дни	до 8 курсов, 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) [27]				
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 × 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	
СЕ [12]	#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 × 10 ⁶ /кг	в/в	5-й день	

¹Ведение цисплатина** осуществляется на фоне внутривенной гидратации физиологическим раствором натрия хлорида (суммарный суточный объем 2,5 л), необходимой для поддержания диуреза >100 мл/ч в процессе введения цисплатина** и в последующие 3 ч.

² Месна** применяется в суточной дозе, составляющей 100 % от дозы ифосфамида** и разделенной на 3 введения в течение дня: непосредственно перед ифосфамидом** и далее через 4 и 8 ч после начала его инфузии.

³ Активные вещества блеомицетина гидрохлорид (изомер А5) и блеомицина сульфат (смесь изомеров А2 и В2) не являются идентичными лекарственными средствами. При использовании блеомицина сульфата в режиме ВЕР используются дозы по 30 мг 1, 3, 5-й (или 1, 8, 15-й) дни. При использовании менее изученного блеомицетина гидрохлорида рекомендуется применять меньшие на 30–40 % курсовые дозы препарата, например, по 30 мг 1-й, 5-й дни [12].

⁴ Допускается округление разовой дозы филграстима** до 300 или 480 мкг. Продолжительность терапии определяется скоростью восстановления числа нейтрофилов, но не должна составлять менее 5 дней [93].

Алгоритм редукции доз химиопрепаратов в зависимости от гематологической токсичности* [15]

Число нейтрофилов, 10 ⁹ /л	Величина редукции дозы, %, при числе тромбоцитов, 10 ⁹ /л							
	≥100		75–99		50–74		<50	
	Этопозид **	Цисплатин**	Этопозид **	Цисплатин**	Этопозид **	Цисплатин**	Этопозид **	Цисплатин**
≥1,0	100 %	100 %	75 %	100 %	50 %	100 %	отсрочка	
0,50–0,99	100 %	100 %	50 %	100 %	отсрочка		отсрочка	
<0,5	отсрочка**		отсрочка**		отсрочка		отсрочка	

* Определяется по результатам анализов в день начала очередного курса химиотерапии.

**в отдельных ситуациях возможно начало очередного курса лечения с поддержкой колониестимулирующих факторов без задержки при отсутствии данных за активную инфекцию

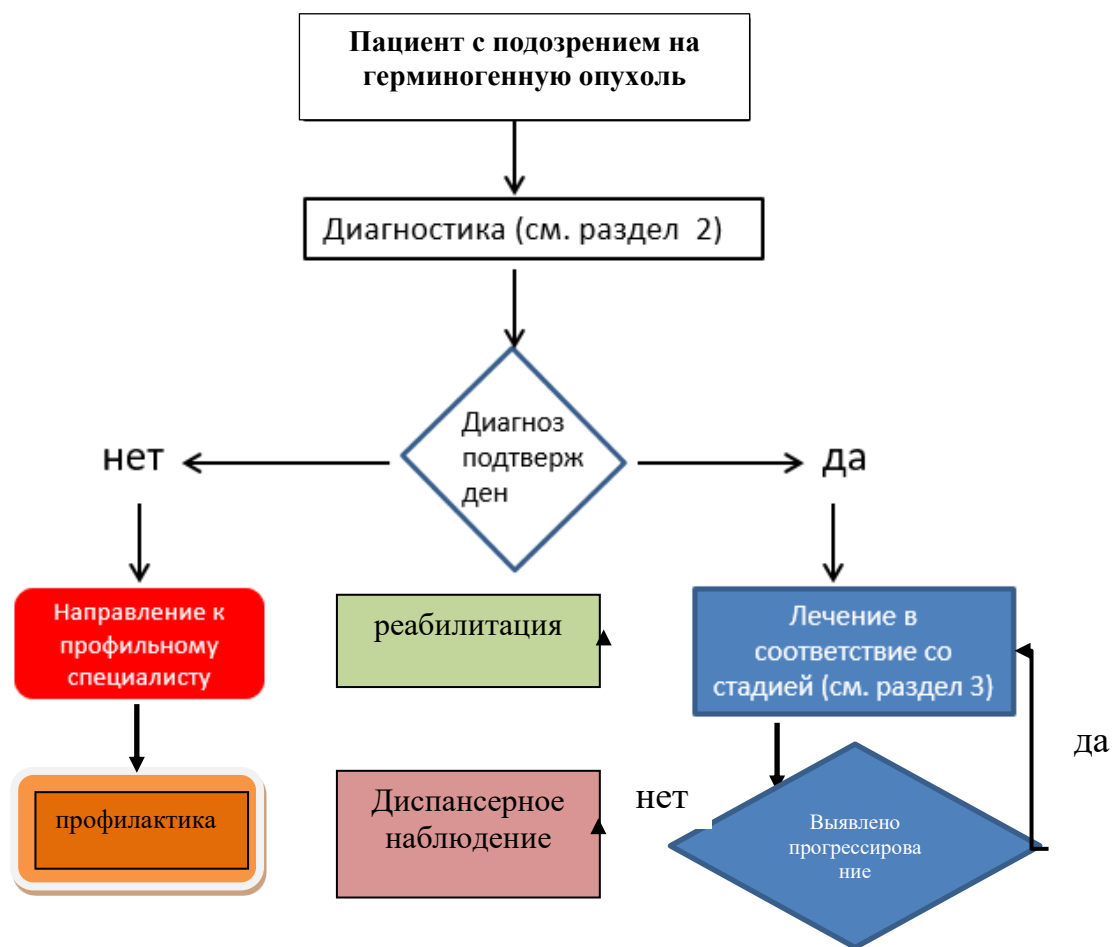


Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения пациента с герминогенной опухолью

Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендация при осложнениях химиотерапии – прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный, выполнение назначений врача-специалиста.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.

Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG.

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>.

Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55.

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все действия так же, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 % по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского)

Примечание. Ключ (интерпретация) приведен в самой шкале.