



Клинические рекомендации

Неэпителиальные опухоли яичников

МКБ 10: C56

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP541**

Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации __

_____ 201_ г.

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
2. Диагностика	8
3. Лечение.....	9
4. Реабилитация	14
5. Профилактика	14
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	15
Критерии оценки качества медицинской помощи	17
Список литературы.....	18
Приложение А1. Состав рабочей группы	20
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	20
Приложение А3. Связанные документы	23
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	23
Приложение В. Информация для пациентов	23
Приложение Г.	24

Ключевые слова

- Герминогенные опухоли
- Опухоли стромы полового тяжа
- Дисгерминома
- Опухоль желточного мешка
- Тератома
- Гранулезоклеточная опухоль

Список сокращений

АФП - альфа-фетопротеин

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

КТ – компьютерная томография

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МРТ - магниторезонансная томография

ПЭТ-КТ позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ

УЗИ ультразвуковое исследование

β – ХГЧ – субъединица хорионического гонадотропина человека

ЭКГ – электрокардиография

Термины и определения

Неэпителиальные опухоли яичников – гетерогенная группа злокачественных опухолей яичников, исходящих не из покровного эпителия яичников.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Неэпителиальные опухоли яичников – гетерогенная группа злокачественных опухолей яичников, исходящих не из покровного эпителия яичников.

1.2 Этиология

Причина возникновения неэпителиальных опухолей яичников до сих пор четко не установлена.

1.3 Эпидемиология

Неэпителиальные опухоли яичников составляют 10 % всех злокачественных опухолей яичников (1). К ним относятся: герминогенные новообразования, опухоли стромы полового тяжа, редкие опухоли (саркомы, липидноклеточная и др.) и метастатические опухоли яичников. Герминогенные опухоли обычно диагностируются в первые 20 лет жизни, тогда как для опухолей стромы полового тяжа характерен возраст 40-50 лет.

1.5 Классификация

Международная гистологическая классификация (2010)

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

1.6 Стадирование

Стадирование опухолей яичка осуществляется в соответствии с классификацией TNM.

Стадирование опухолей яичка по системе TNM7 (2010)

T – первичная опухоль

- **Tx** – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

· **T0** – первичная опухоль не определяется.

·**Tis** – рак *in situ* (преинвазивный рак).

·**T1** – опухоль ограничена яичниками:

-**T1a** – опухоль ограничена одним яичником, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли;

-**T1b** – поражены оба яичника, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли;

-**T1c** – опухоль ограничена яичниками, имеются разрыв капсулы, опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости или сосочковые разрастания по наружной поверхности опухоли.

·**T2** – опухоль ограничена малым тазом:

-**T2a** – распространение на или метастазы в матку или маточные трубы, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

-**T2b** – распространение на другие структуры малого таза, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости;

-**T2c** – распространение в пределах малого таза, имеются опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.

·**T3** – Имеются метастазы по брюшине за пределами малого таза:

-**T3a** – микрометастазы по брюшине;

-**T3b** – метастазы по брюшине диаметром не более 2 см;

-**T3c** – метастазы по брюшине диаметром > 2 см.

N – регионарные лимфатические узлы

·**Nx** – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

·**N0** – метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.

·**N1** – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы

- **Mx** – недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов.

·**M0** – отдаленных метастазов нет.

·**M1** – отдаленные метастазы (включая метастазы в паренхиму печени и плевральный выпот, в котором выявлены опухолевые клетки).

Группировка по стадиям

Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T3c	N0	M0
	Любой T	N1	M0
Стадия IV	Любой T	Любой N	M1

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - IV)

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий гинекологическое исследование.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - IV)

При нарушении или отсутствии менструального цикла – консультация генетика, при установлении диагноза дисгенезии гонад – показано двустороннее удаление гонад

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнять: развернутые клинический и биохимический анализы крови, онкомаркеры АФП, β - ХГЧ и ЛДГ, ингибин В, Са 125, исследование

свёртывающей системы крови, анализ мочи. Патоморфологическое исследование готового, биопсийного или послеоперационного материала.

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

2.4 Инструментальная диагностика

- Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, почек, забрюшинного пространства.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - IIb)

- Рентгенография органов грудной клетки.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - IIb)

- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (у пациенток с недисгерминомой при подозрении на наличие метастазов по данным рентгенографии или УЗИ после завершения химиотерапии, либо с целью уточнения локализации метастатических очагов перед хирургическим лечением).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендуется выполнить МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при высоком уровне β - ХГЧ (свыше 50000 мМЕ/мл или множественных метастазах в легкие) в связи с высоким риском метастатического поражения головного мозга (2).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить биопсию под контролем УЗИ/КТ при внегонадной локализации первичной опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.5 Иная диагностика

по клиническим показаниям.

3. Лечение

3.1 Герминогенные опухоли яичников

Для выбора правильной тактики лечения принципиально разделение всех герминогенных опухолей яичников на дисгерминомы и недисгерминомы. К недисгерминомам относят опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарциному, полиэмбриому, незрелую тератому, смешанную герминогенную опухоль. Диагноз “дисгерминома” устанавливают не только на основании морфологического заключения. Для этого необходимы нормальный уровень АФП и уровень β - ХГЧ, не превышающий 200 Е/мл. В остальных случаях опухоль должна трактоваться как недисгерминома и лечиться соответственно.

Все стадии

3.1.1 Хирургический этап

- рекомендуемый объем хирургического вмешательства - аднексэктомия.

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

Комментарии: *резекция контрлатерального яичника выполняется только при макроскопических признаках поражения). При дисгенезии гонад (устанавливается на этапе обследования генетиком) производят двустороннюю аднексэктомию. Выполняется оментэктомия, удаление всех видимых метастатических опухолей без резекции смежных органов, хирургическое стадирование.*

Проводится срединно–нижнесрединная лапаротомия (лапароскопический доступ не рекомендован). С целью стадирования выполняется забор мазков с париетальной брюшины диафрагмы, латеральных каналов, малого таза для дальнейшего цитологического исследования. Производят биопсию подозрительных участков брюшины. Выполняют пункцию и/или селективное удаление подозрительных тазовых и парааортальных лимфатических узлов.

Пациенткам в постменопаузе выполняется пангистерэктомия, оментэктомия, удаление всех видимых метастатических опухолей без резекции смежных органов.

3.1.2 Динамическое наблюдение после хирургического лечения при IA стадии

Отказ от дальнейшей химиотерапии возможен у больных дисгерминомой I A стадии и незрелой тератомой I A стадии со степенью злокачественности G1.

Таким пациенткам необходимо тщательное динамическое наблюдение согласно графику при условии выполненного хирургического стадирования. Лимфодиссекция (поясничная и тазовая на стороне поражения) особенно важна в случаях увеличения лимфоузлов (визуальная и пальпаторная оценка), в особенности это касается больных дисгерминомой. Остальным больным лимфодиссекцию можно не выполнять. Крайне рекомендовано срочное интраоперационное гистологическое исследование удаленного яичника, для определения адекватного хирургического объема.

График наблюдения (проводится в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера или у районного онколога).

Физикальный и гинекологический осмотр, уровни АФП, β - ХГЧ, ЛДГ; УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 месяца – 1-й год; каждые 4 месяца – 2-й и 3-й год; далее – ежегодно (до 10 лет).

Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит, но не реже 1 раза в год.

3.1.3 Химиотерапия

- В случае отсутствия на момент завершения хирургического вмешательства макроскопических признаков заболевания, показано проведение 3 курсов химиотерапии по программе *ВЕР*. При наличии макроскопической опухоли после хирургического вмешательства – 4 курса по программе *ВЕР* (режимы химиотерапии см. в табл. 1).

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Пб)

- При противопоказаниях к назначению блеомицина возможно проведение химиотерапии по программе *РЕИ* в количестве 3–4 курсов в зависимости от наличия остаточной опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)

3.1.4 Лечение остаточной опухоли после химиотерапии

Дисгерминома

При наличии остаточной опухоли (по брюшине, в забрюшинных лимфоузлах, легких, лимфоузлах средостения и др.) после завершения химиотерапии и нормализации опухолевых маркеров дальнейшее лечение не показано, проводится динамическое наблюдение.

При размере остаточной опухоли >3 см возможно выполнение ПЭТ. При патологическом накоплении РФП в остаточной опухоли рекомендовано ее удаление. При отказе пациентки или технической невозможности хирургического лечения показано динамическое наблюдение.

Недисгерминома (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, незрелая тератома, смешанная герминогенная опухоль).

При наличии остаточной опухоли (по брюшине, в забрюшинных лимфоузлах, легких, лимфоузлах средостения и др.) <1 см после завершения химиотерапии и нормализации опухолевых маркеров дальнейшее лечение не показано, проводится динамическое наблюдение.

При размере остаточной опухоли >1см показано ее удаление.

При обнаружении в остаточной опухоли элементов злокачественной герминогенной опухоли показано проведение химиотерапии второй линии (режимы *TIP* или *VeIP*): 2 курса в случае ее полного удаления, 4 курса – при неполном.

3.1.5 Наблюдение после комбинированного лечения (в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера или у районного онколога).

Физикальный и гинекологический осмотр; уровни АФП, β - ХГЧ, ЛДГ,

УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 месяца – 1–й год; каждые 4 месяца – 2–й и 3–й год; далее – ежегодно (до 10 лет).

Рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит, но не реже 1 раза в год.

3.2 Лечение особых категорий больных

А. Метастатическое поражение головного мозга

На первом этапе таким больным показано проведение 4 курсов химиотерапии по программе ВЕР или РЕI. При достижении полного эффекта в головном мозге дальнейшее лечение не показано. В связи с редкостью и отсутствием исследований значение локальных методов (лучевая терапия, хирургия) в отношении резидуальных метастазов в головном мозге до конца не определено. В недавнем большом ретроспективном анализе было показано, что хирургия или лучевая терапия улучшали выживаемость лишь при добавлении к химиотерапии второй-третьей, но не первой линии химиотерапии (5).

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

Проведение первого курса химиотерапии у таких больных сопряжено с высокой частотой осложнений (распад опухоли, кровотечение, инфекция). Особенно это характерно для метастатической хориокарциномы, когда уровень β - ХГЧ превышает 50000 мМЕ/мл. По этой причине с целью стабилизации состояния пациента в качестве первого курса может быть проведен редуцированный на 40-60% курс EP с дробным введением препаратов или монотерапия карбоплатином с последующим профилактическим назначением Г-КСФ. После улучшения состояния пациента, обычно отмечаемого в течение первой недели, проводится весь запланированный объем химиотерапии в соответствии с прогнозом IGCCCG (3).

3.2.1 Оценка эффекта, лечение после завершения химиотерапии.

- Необходимо перед каждым курсом химиотерапии определять опухолевые маркеры, по окончании химиотерапии – повторить КТ исходных зон поражения.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Несеминозные опухоли: остаточные образования после окончания химиотерапии размерами свыше 1см следует стремиться удалить (6).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

Комментарии: оптимальное время выполнения хирургического вмешательства – 4-6 недель после завершения химиотерапии. В случае поражения нескольких анатомических областей хирургическое лечение начинается с зоны максимального поражения. Больные с полным регрессом, либо те, у которых в резецированной резидуальной опухоли обнаружены некроз или тератома, подлежат наблюдению. При наличии в радикально резецированной опухоли жизнеспособной злокачественной опухоли рекомендовано проведение 2 курсов химиотерапии по программе TTP.

- Семинома: резидуальные метастазы < 3см или полная регрессия - показано наблюдение. При резидуальных метастазах > 3см рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ. При повышенном накоплении РФП рекомендуется хирургическое лечение, при отсутствии накопления - наблюдение (7) (6).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Пб)

3.2.2 Лечение рецидивов герминогенных опухолей

- Перед началом химиотерапии рецидива необходимо исключить синдром «растущей зрелой тератомы» – появление или увеличение в размерах метастазов на фоне снижающихся/нормальных опухолевых маркеров. В данной ситуации показано хирургическое лечение в виде резекции метастазов или, при невозможности, их биопсии (3).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Стандартной химиотерапией рецидива являются комбинации на основе ифосфамида и цисплатина (см. таблицу 1)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

Комментарии: наиболее оптимальный режим - TTP, позволяющий добиться длительной выживаемости у 25% больных с несеминозной опухолью и у половины пациентов с семиномой (8) (9). Альтернативой могут служить режимы PEI (особенно если пациент не получал в первой линии терапии этопозид) и VeIP (10). Обычно проводится 4 цикла. Не показано преимущество того или иного режима в качестве второй линии терапии. Применение высокодозной химиотерапии с поддержкой костномозгового кроветворения достоверно не улучшает результаты лечения, однако может применяться в центрах, имеющих опыт ее проведения.

- После завершения химиотерапии показано хирургическое удаление всей резидуальной опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае роста маркеров несмотря на проводимую терапию, исчерпанности возможностей химиотерапии, локализации опухоли в одной анатомической области возможна попытка ее удаления.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - П)

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 β - ХГЧ оперативное лечение бессмысленно.*

- Рекомендуется в лечении поздних рецидивов (после 2 лет по окончании предшествующей химиотерапии) применять хирургический метод лечения.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - П)

Комментарии: *доля поздних рецидивов от общего числа рецидивов не превышает 5%. Особенностью поздних рецидивов является низкая чувствительность к химиотерапии, что позволяет рекомендовать в случае потенциально резектабельных опухолей на первом этапе выполнять хирургическое лечение даже в случае повышенных маркеров. При невозможности радикального удаления опухоли и повышенных маркерах необходимо начинать химиотерапию второй линии с последующим выполнением операции.*

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

5. Профилактика

Учитывая высокую курабельность герминогенных опухолей и длительную ожидаемую продолжительность жизни пациентов, необходима профилактика и ранняя диагностика поздних осложнений химиотерапии (сердечно-сосудистых заболеваний, метаболический синдром, гипогонадизм, инфертильность, легочная токсичность и др.) с привлечением соответствующих профильных специалистов.

Для больных I стадией несеминомы с динамическим наблюдением (химиотерапия не проводилась):

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры – ежемесячно в первый год, каждые 2 месяца во второй год, каждые 3 месяца в третий год, каждые 4 месяца в четвертый год, каждые 6 месяцев в пятый год, далее – ежегодно;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2 месяца в первый год, каждые 3 месяца – во второй год, каждые 4 месяца – в третий и четвертый годы, далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

Для больных после проведенной химиотерапии, а также для семиномы I стадии:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей – каждые 2–3 месяца в первый год, каждые 3 месяца во второй год, затем каждые 4 месяца в третий и четвертый годы, раз в полгода в пятый год и далее ежегодно;
- рентгенография органов грудной клетки выполняется каждый второй визит.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Принципы проведения химиотерапии

- *Все циклы химиотерапии проводятся каждые 3 недели (считая от начала предыдущего курса химиотерапии). Возможна задержка очередного курса лечения при наличии инфекции, нейтропении менее 500/мкл или тромбоцитопении менее 50000/мкл в первый день планируемого курса (см. таблицу редукции доз препаратов). Если при проведении предыдущего курса химиотерапии отмечена фебрильная нейтропения, нейтропения IV степени длительностью свыше 7 дней или осложненная инфекцией, обосновано профилактическое назначение Г-КСФ при проведении всех последующих курсов химиотерапии.*
- *У пациентов в тяжелом общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, первый курс может быть проведен в редуцированном виде (например, этопозид и цисплатин в течение двух дней) (3).*

Таблица 1. Основные режимы химиотерапии при герминогенных опухолях.

Режим	Препараты	Введение	Дни лечения	Показания
EP	Этопозид 100 мг/м ²	в/в, 40 мин.	1-5 дни	4 курса –альтернатива 3 курсам ВЕР при противопоказаниях к блеомицину
	Цисплатин [#] 20 мг/м ²	в/в, 1 час	1-5 дни	

ВЕР	Блеомицин 30 мг	в/в, 2-20 мин.	1,3,5 дни	3 курса – благоприятный прогноз,
	Этопозид 100 мг/м ²	в/в, 40 мин.	1-5 дни	4 курса –
	цисплатин [#] 20 мг/м ²	в/в, 1 час	1-5 дни	промежуточный/неблагоприятный прогноз
ВЕI	этопозид 75 мг/м ²	в/в, 40 мин.	1-5 дни	4 курса –
	ифосфамид 1200 мг/м ²	в/в, 1-2 часа	1-5 дни	промежуточный/неблагоприятный прогноз (при противопоказаниях к блеомицину как альтернатива ВЕР)
	цисплатин [#] 20 мг/м ²	в/в, струйно*	1-5 дни	
	уромитексан*			
Режимы второй линии химиотерапии				
ТИР	ифосфамид 1500 мг/м ²	в/в, 1-2 часа	2-5 дни	4 курса – стандартный режим второй линии.
	цисплатин [#] 25 мг/м ²	в/в, 1 час	2-5 дни	
	уромитексан	в/в, струйно*	2-5 дни	
	паклитаксел 120 мг/м ²	в/в, 1 час	1,2 дни	
	филграстим 5 мкг/кг	п/к	6-15 дни	
VeIP	ифосфамид 1200 мг/м ²	в/в, 1-2 часа	1-5 дни	4 курса – стандартный режим второй линии.
	цисплатин [#] 20 мг/м ²	в/в, 1 час	1-5 дни	
	уромитексан	в/в, струйно*	1-5 дни	
	винбластин 0,11 мг/кг	в/в струйно	1,2 дни	
	филграстим 5 мкг/кг	п/к	6-15 дни	
Режимы третьей линии химиотерапии				

TGO	наклитаксел 80 мг/м ²	в/в, 1 час	1,8 дни	4 курса
		в/в, 30 мин.	1,8 дни	
	гемцитабин 800 мг/м ²	в/в, 2 часа	1 день	
	оксалиплатин 130 мг/м ²			
GemOX	Гемцитабин 1000 мг/м ²	в/в, 30 мин	1,8 дни	4 курса
	Оксалиплатин 130 мг/м ²	в/в, 2 часа	1 день	

#

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

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

Таблица 2. Алгоритм редукции доз химиопрепаратов в режиме ВЕР в зависимости от гематологической токсичности* (4)

Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	³ 100		75-99		50-74		<50	
	этопози д	цисплатин н	этопози д	цисплатин н	этопози д	цисплатин н	этопози д	цисплатин н
³ 1,0	100%	100%	75%	100%	50%	100%	отсрочка на 4 дня	
0,5-0,99	100%	100%	50%	100%	отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня	
< 0,5	отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня		отсрочка на 4 дня	

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев тяжелого состояния пациента	IV	C
2.	До ОФЭ и после нее определены уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ	Ia	A
3.	Патоморфологическое заключение после ОФЭ отражает все рекомендованные показатели	Ia	A
4.	Пациенту предложена криопрезервация спермы до начала химиотерапии	IV	C
5.	Соблюдение доз и интервалов режимов химиотерапии в соответствии с рекомендациями	III	B
6.	Оценка прогностической группы по IGCCCG перед началом химиотерапии первой линии в случае распространенного опухолевого процесса	Ia	A
7.	Выполнено удаление резидуальной опухоли при несеминоме	IIa	B
8.	Выполнение периоперационной антибиотикопрофилактики (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Ia	A
9.	Выполнение тромбопрофилактики послеоперационных осложнений (при условии отсутствия противопоказаний к её проведению; у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Ia	A
10.	Отсутствие кровотечения в раннем послеоперационном периоде (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IV	C
11.	Отсутствие незапланированного инородного тела в области операционного поля (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IV	C
12.	Выполнение хирургического лечения в течение 14 дней с момента госпитализации (перевода) в хирургическое отделение (в случае если состояние больного тяжелое ECOG 3-4, этот период мог быть увеличен до 28 дней)	IV	C

Список литературы

1. **Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF et al.** Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. . *Obstet Gynecol* 2006; 107(5): 1075–1085.

2. **Трякин А.А., Федянин М.Ю., Буланов А.А., с соавт.** Метастазы герминогенных опухолей в головной мозг. Опыт Российского онкологического центра. *Онкоурология*, 2013 (4): с.59-71.
3. **А.А., Трякин.** Лекарственное и комбинированное лечение несеминомных герминогенных опухолей у мужчин. *Диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.12.*; [Место защиты: ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н.Блохина" МЗ РФ] — Москва, 2015. — 254 с.
4. **Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б. с соавт.** Практические рекомендации по лекарственному лечению герминогенных опухолей яичка. *Злокачественные опухоли*. - 2016. - №4, спецвыпуск 2, - С. 353-366.
5. **Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al.** Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options—An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):345-51.
6. **J. Oldenburg, S. D. Fosså, J. Nuver, et al.** Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi125–vi132, 2013.
7. **De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al.** 2-18Fluoro-deoxy-d-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034–1039.
8. **Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al.** Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer. *J Clin Oncol*, 2000, 18, (12): 2413-2418. .
9. **Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al.** A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005; 93: 178–184. .
10. **P.J. Loehrer, R. Gonin, C.R. Nichols, et al.** Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*, 16 (1998), pp. 2500–2504. .
11. **Sharpe RM, Skakkebaek NE.** Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993,341:1392-1395. .
12. **Garner, M. J., Turner, M. C., Ghadirian, P. & Krewski, D.** Epidemiology of testicular cancer: an overview. . [book auth.] . *Int. J. Cancer* (2005) 116 331–339.
13. **Chieffi P, Franco R, Portella G.** Molecular and cell biology of testicular germ cell tumors. . *Int Rev Cell Mol Biol* 2009;278:277–308. .
14. **Hemminki K, Chen B.** Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. . *Int J Androl*. 2006 Feb; 29(1):205-10. .

15. **Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al.** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403.
16. International Germ Cell Collaborative Group. . International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. *J Clin Oncol*, 1997, 15: pp 594-603. .
17. **C. Kollmannsberger, T. Tandstad, P. Bedard, et al.** Characterization of relapse in patients with clinical stage I (CSI) nonseminoma (NS-TC) managed with active surveillance (AS): A large multicenter study. . *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4503). .
18. **Tandstad T., Cavallin-Stahl E., Dahl O, et al.** One course of adjuvant BEP in clinical stage I, nonseminoma: Mature and expanded results from the SWENOTECA group. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4553). .
19. **Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, et al.** Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol.* 1998 Oct;160(4):1353-7.
20. **Albers, P.** Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I NSGCT: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study. *J Clin Oncol.* — 2008. — 26(18). — P. 2966-72.
21. **de Wit, R, J.T. Roberts, P.M. Wilkinson et al.** Equivalence of Three or Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Chemotherapy and of a 3- or 5-Day Schedule in Good-Prognosis Germ Cell Cancer: A randomized trial of EORTC and MRC /. // *J Clin Oncol.* — 2001. — P. 1629-1640. .

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Давыдова И.Ю., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологического, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
2. Кузнецов В.В., профессор, д.м.н., заведующий отделением гинекологическим ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
3. Трякин А.А., д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
4. Хохлова С.В., д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр 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-геникологи;
3. Врачи-хирурги;
4. Врачи-радиологи;
5. Врачи-радиотерапевты;
6. Врачи-детские онкологи;
7. Врачи-генетики;
8. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

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

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований, исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
		нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов и урологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

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

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

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

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

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

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

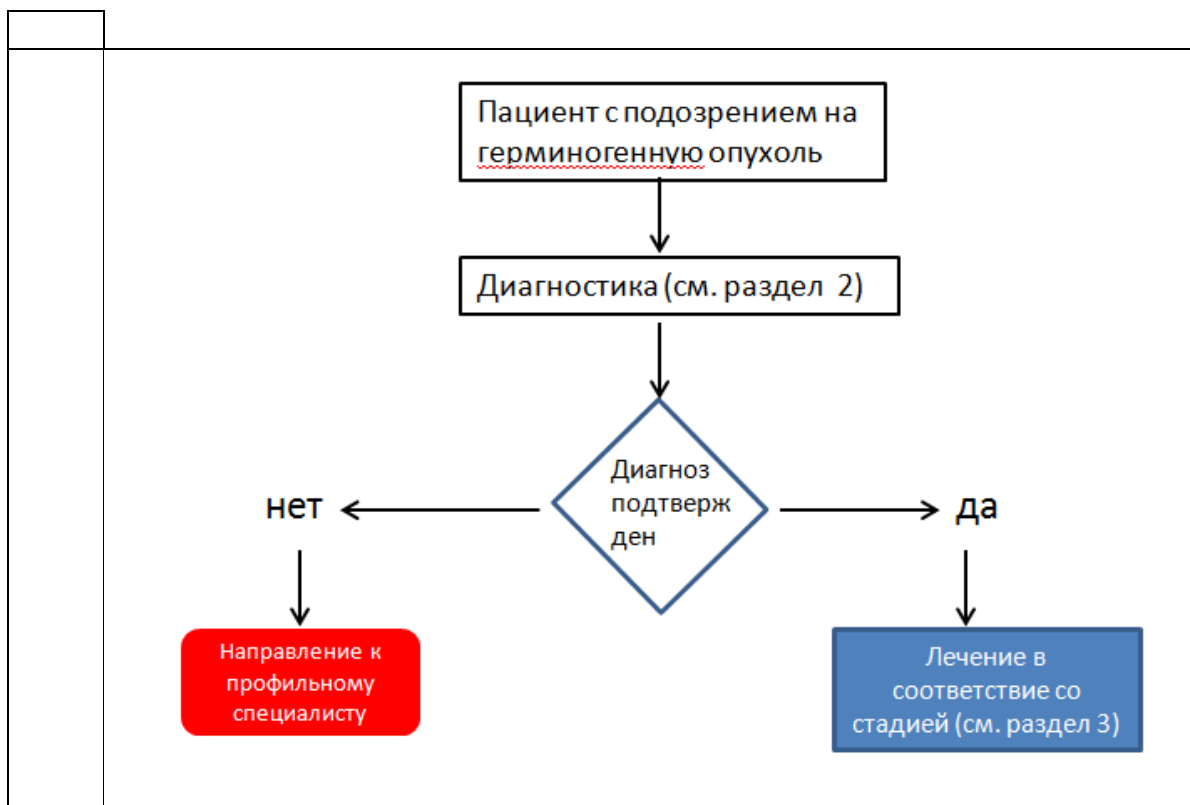


Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного герминогенной опухолью

Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

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

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта

2). При стоматите.

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта

3). При диарее.

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

4). При тошноте.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

Приложение Г.