

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

 Ю.Л. Горбич

  2025 г.

Регистрационный № 141-1224

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОТ 0 ДО 30 ЛЕТ
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧКА
С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ ПО ДАННЫМ
ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ IGCCSG**

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н.Александрова», государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, профессор Н.Е. Конопля, д-р мед. наук
А.И. Ролевич, Е.Л. Кофанов, д-р мед. наук Л.П. Киселев,
А.А. Волковыцкий, канд. мед. наук С.А. Семенов, Б.Б. Алоев, канд. мед.
наук Т.М. Михалевская, канд. биол. наук И.Е. Гурьянова, И.В. Пахомова,
В.Р. Вертелко, П.Ю. Бобрик, А.В. Любушкин, И.Е. Горбач,
А.С. Романцова, Е.И. Романейко, канд. биол. наук О.С. Вшивкова

Минск, 2024

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АФП – альфа-фетопротеин

БХГ – бета-хорионический гонадотропин

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактат-дегидрогеназа

ПСКК – периферические стволовые клетки крови

ПХТ – полихимиотерапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ЯСК – ядросодержащие клетки

IGCCCG – Международная объединенная группа по герминогенному раку
(International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкции) изложен метод лечения метастатических несеминомных герминогенных опухолей яичка (C62.0 – C62.9) с применением высокодозной полихимиотерапии в сочетании с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток крови.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-онкологов и врачей-гематологов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с герминогенными опухолями яичка группы в стационарных условиях.

1. Показания к применению

1.1 Метастатические несеминомные герминогенные опухоли яичка (C62.0 – C62.9);

1.2 Отсутствие предшествующей химиотерапии по поводу герминогенных опухолей, за исключением 1–2 курсов адъювантной химиотерапии;

1.3 Принадлежность к группе плохого прогноза по классификации IGCCCG, определяемая как наличие внелегочных висцеральных метастазов и / или повышение опухолевых маркеров в пределах категории S3 (уровень ЛДГ $>10 \times$ верхняя граница нормы и / или БХГ $>50\,000$ мМЕ/мл и / или АФП $>10\,000$ нг/мл) перед началом химиотерапии;

1.4 Замедленный клиренс онкомаркеров крови на фоне проведения стандартной полихимиотерапии.

2. Противопоказания к применению

2.1 Прогрессирование основного заболевания на фоне лечения, при котором риски летального исхода при дальнейшем проведении терапии превышают пользу (синдром растущей тератомы, проявляющийся увеличением размеров метастазов при снижении опухолевых маркеров, не является прогрессированием и не служит противопоказанием к применению метода);

2.2 Возникновение тяжелой органной дисфункции и/или сопутствующих заболеваний, не позволяющих проведение дальнейшей химиотерапии;

3. Перечень необходимых изделий медицинского назначения, медицинской техники

3.1 Продукт машинного афереза периферической крови пациента, полученный в соответствии с Приложением 4 клинического протокола

«Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (взрослое население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.12.2022 г. № 113) и пунктом 42 клинического протокола «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.12.2022 г. № 113), соответствующий следующим требованиям:

количество жизнеспособных клеток – не менее 85%;

количество ядросодержащих клеток (ЯСК) – не менее 2×10^8 на 1 кг массы пациента;

содержание периферических стволовых клеток крови (ПСКК), характеризующихся иммунофенотипом CD34+, среди ЯСК – не менее 2×10^6 на 1 кг массы пациента;

стерильность: отсутствие контаминации бактериями и дрожжеподобными грибами (в соответствии со статьей «Микробиологический контроль клеточных продуктов» Государственной фармакопеи Республики Беларусь).

3.2 Изделия медицинского назначения и медицинская техника, необходимые для внутривенной трансфузии ПСКК:

шприцы стерильные объемом от 10 до 20 мл с иглой однократного применения;

катетер внутривенный периферический 24G с инъекционным портом;

система инфузионная ПР-01 однократного применения с иглой 0,8×40;

лейкопластырь медицинский;

вата медицинская гигроскопическая;

дезинфицирующий раствор для обработки флаконов с ПСКК и кожных покровов;

средства индивидуальной защиты.

3.3 Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты и медицинская техника для проведения полихимиотерапии.

4 Технология выполнения метода

4.1 Пациент получает 2 курса полихимиотерапии по схеме ВЕР или РЕІ (при наличии метастатического поражения головного мозга или нежелательном применении блеомицина у конкретного пациента) с

последующей оценкой снижения опухолевых маркеров крови (АФП, БХГ).

4.2 Для расчета периода полувыведения опухолевых маркеров и построения индивидуальной кривой снижения концентрации используют концентрации маркеров АФП и БХГ конкретного пациента, измеренные в день 0 или -1 первого курса химиотерапии, и концентрации маркеров, измеренные на 18–21 день второго цикла химиотерапии. Дополнительно строят эталонные кривые снижения концентрации маркеров, исходя из известного периода полувыведения (для АФП период полувыведения составляет 7 дней, для БХГ – 3 дня) (рисунок 1, 2).

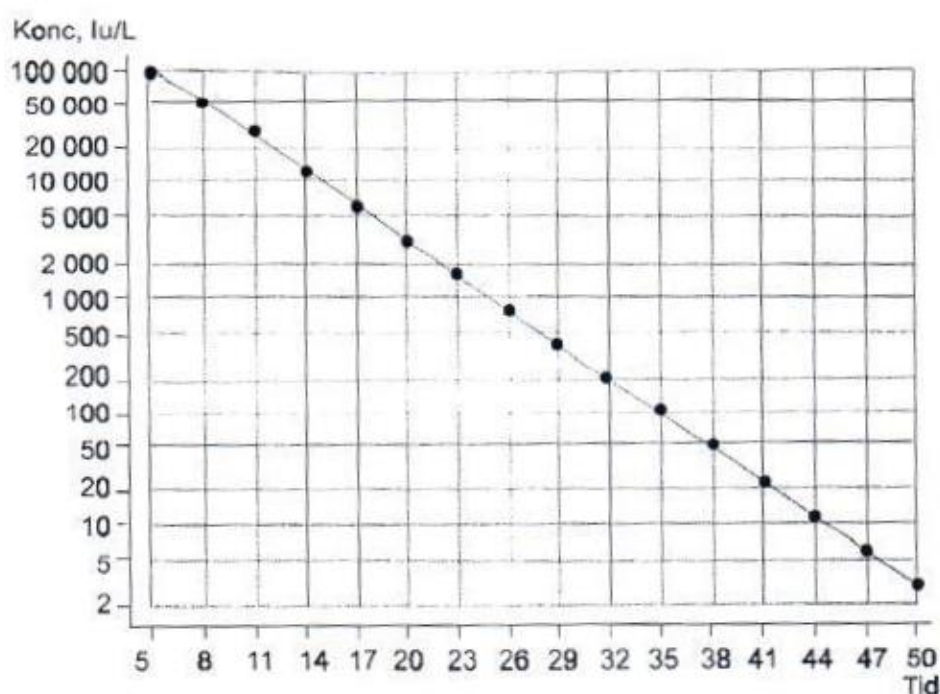


Рисунок 1 – Эталонная кривая снижения концентрации БХГ

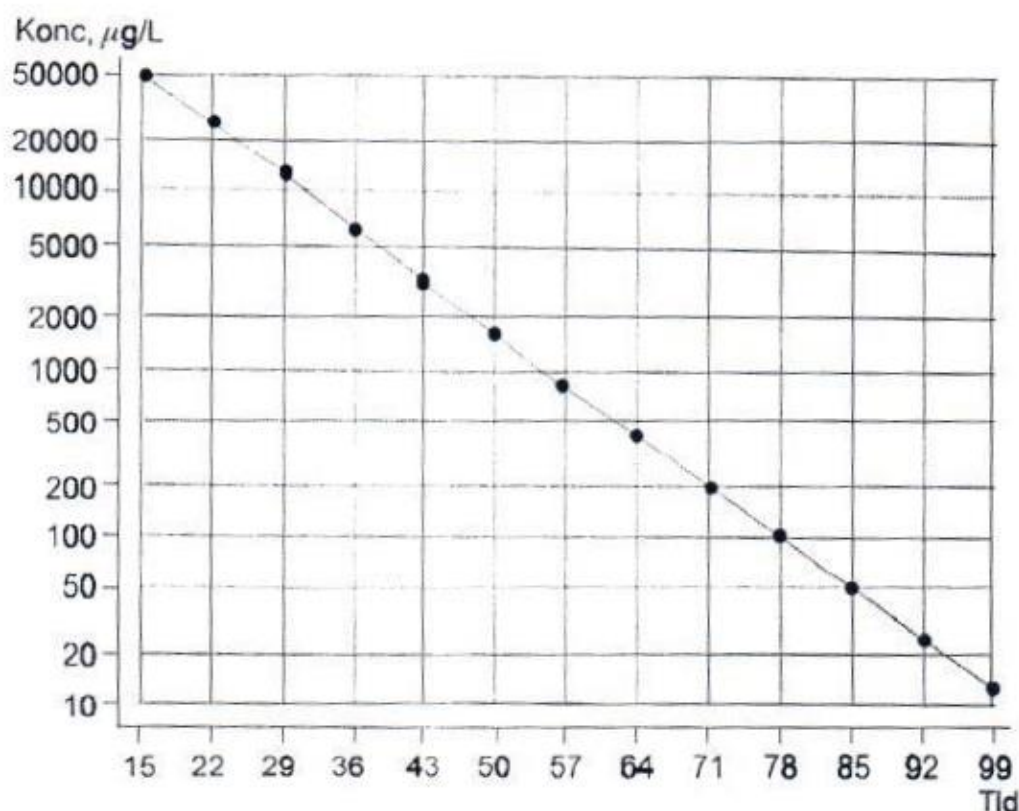


Рисунок 2 – Эталонная кривая снижения концентрации АФП

Если индивидуальная кривая снижения опухолевых маркеров пациента параллельна эталонной кривой или пересекает ее таким образом, что темп снижения опухолевых маркеров пациента опережает темп эталонного снижения, то оценка снижения опухолевых маркеров расценивают как удовлетворительная и, тем самым, продолжается лечение стандартными курсами полихимиотерапии согласно прогностической группе. Если индивидуальная кривая снижения опухолевых маркеров пациента не параллельна эталонной кривой и пересекает ее таким образом, что темп снижения опухолевых маркеров пациента не опережает темп эталонного снижения, то оценка снижения опухолевых маркеров расценивается как неудовлетворительная и тем самым пациенту показана интенсификация терапии. Альтернативно можно воспользоваться программным калькулятором по расчету скорости снижения опухолевых маркеров, который доступен для скачивания с сайта института онкологии Густава Русси (<https://www.gustaveroussy.fr/calcul-tumor/NSGCT.html>).

4.3 При удовлетворительной оценке снижения опухолевых маркеров крови пациенту показано проведение еще двух курсов по схемам ВЕР или РЕИ (таблица 1).

Таблица 1 – Описание курсов полихимиотерапии по схемам ВЕР и РЕИ

Препарат	Режим введения	
	ВЕР	РЕИ
Этопозид	100 мг/м ² 1–5 дни	100 мг/м ² 1–5 дни
Цисплатин	20 мг/м ² 1–5 дни	20 мг/м ² 1–5 дни
Блеомицин	30 мг дни 1, 5, 15	–
Ифосфамид	–	1200 мг/м ² дни 1–5
Месна	–	1200 мг/м ² /сут дни 1–5
Инфузия	3 л/м ² /сут дни 1–6	3 л/м ² /сут дни 1–6

4.4 При замедленном клиренсе опухолевых маркеров после проведения двух курсов стандартной полихимиотерапии пациент подлежит интенсификации терапии в объеме от 2 до 4 курсов полихимиотерапии по схеме ТІР (таблица 2).

Таблица 2 – Описание курса полихимиотерапии по схеме ТІР

Препарат	Режим введения
Паклитаксел	250 мг/м ² /сут день 1
Цисплатин	25 мг/м ² 2–5 дни
Ифосфамид	1500 мг/м ² 2–5 дни
Месна	1500 мг/м ² /сут 2–5 дни
Инфузия	3 л/м ² /сут дни 1–6
Премедикация (клемастин, дексаметазон)	Перед введением паклитаксела

4.5 Каждый последующий курс ТІР начинается на 21 день от начала предыдущего. После каждого курса ТІР проводят оценку нарастания уровня лейкоцитов в общем анализе крови, контролируя восстановление гематологических показателей в динамике. При стабильном росте уровня лейкоцитов в течение 2–3 дней до уровня $1,5-2 \times 10^9/\text{л}$ проводят введение пациенту Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг раз в сутки в течение 3–5 дней для мобилизации ПСКК. При росте уровня лейкоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ и более на фоне стимуляции Г-КСФ, проводят взятие периферической крови пациента для определения уровня содержания ПСКК (CD34+ клетки). При содержании CD34+ клеток в периферической крови от 0,1% и выше,

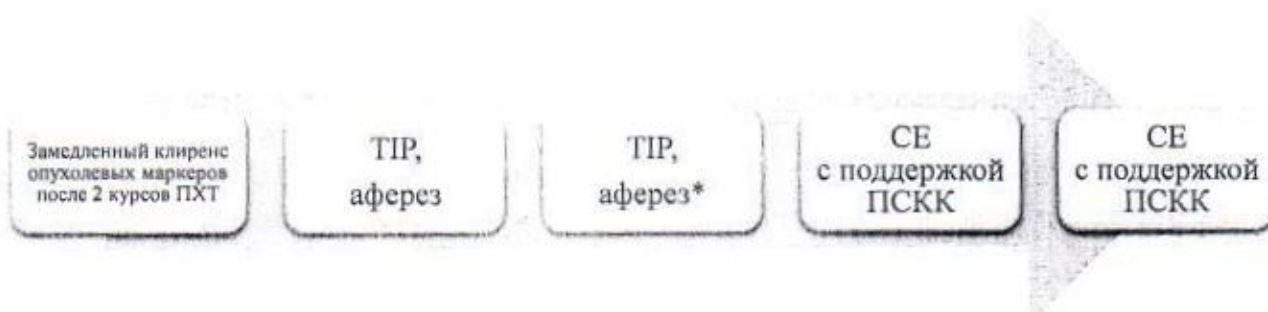
проводят машинный аферез периферической крови пациента для получения ПСКК и последующей трансфузии.

4.6 Пациент получает 2 курса высокодозной полихимиотерапии СЕ с внутривенной трансфузией ПСКК с перерывом в 6–8 недель между началом одного и началом второго курсов:

СЕ: день – 6: этопозид 560 мг/м^2 , карбоплатин $8 \times (\text{СКФ} + 25) \text{ мг}$;
день – 5: этопозид 560 мг/м^2 , карбоплатин $8 \times (\text{СКФ} + 25) \text{ мг}$;
день – 4: этопозид 560 мг/м^2 , карбоплатин $8 \times (\text{СКФ} + 25) \text{ мг}$;
день – 3: этопозид 560 мг/м^2 , карбоплатин $8 \times (\text{СКФ} + 25) \text{ мг}$;
день 0: трансфузия ПСКК через 72 часа после окончания химиотерапии;

день 1: старт Г-КСФ 5–10 мкг/кг до достижения уровня лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$. Схема сопроводительной терапии представлена в приложении 1.

Этапы метода схематично представлены на рисунке 3.



** – при ранее неудачной попытке афереза*

Рисунок 3 – Основные этапы технологии выполнения метода (схематично)

5. Контроль эффективности

5.1 Контроль эффективности проводимой терапии осуществляют после проведения лечения через 4–6 недель.

5.2 Критериями эффективности терапии являются:

- снижение уровня АФП, БХГ в периферической крови;
- отсутствие прогрессирования заболевания по результатам КТ-исследования.

6. Перечень возможных осложнений или ошибок при выполнении и пути их устранения

После введения цитостатиков в течение 1–3 суток допускаются субфебрильная температура, которая купируется путем приема нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Увеличение интервалов между курсами химиотерапии более 6 недель или другие нарушения проведения схемы протокола не допускаются.

Для медицинской профилактики осложнений, связанных с катетеризацией вены при введении цитостатиков (гематома, инфильтрация, флебит и тромбоз вены, септицемия, сепсис) требуется выполнение всех манипуляций опытными медицинскими работниками при строгом соблюдении правил асептики.

Приложение 1

Схема сопроводительной терапии при проведении курсов стандартной полихимиотерапии

Инфузионная терапия

- Гидратация 3 л/м²
- Мониторинг АД, ЧСС, диуреза
- Форсированный диурез

Антиэметическая терапия

- Антагонисты серотониновых рецепторов каждые 12 часов на время проведения химиотерапии

Трансфузионная терапия

- Уровень тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$ и менее и/или геморрагический синдром- трансфузия тромбоцитарной массы
- Уровень гемоглобина 70 г/л и менее и/или выраженный анемический синдром – трансфузия эритроцитарной массы

Медицинская профилактика инфекционных осложнений

- Флуконазол 3-4 мг/кг ежедневно
- Ко-тримоксазола 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу 3 раза в неделю

Колонiestимулирующие факторы

- Г-КСФ 5-10 мкг/кг 1 раз в сутки подкожно под контролем ОАК

Иные аспекты сопроводительной терапии

- При применении ифосфамида уромитексан 1200 мг/м² в сутки
- При применении паклитаксела премедикация дексаметазоном, клемастином
- Урсодезоксихолевая кислота ежедневно
- Гастропротекторы на время химиотерапии