

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

**Кулева С. А., Иванова С. В., Артемьева А. С.,
Хохлова А. В., Семиглазова Т. Ю.,
Рязанкина А. А., Борокшинова К. М.,
Рогачев М. В., Беляев А. М.**

Герминогенные опухоли у детей

Учебное пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования

Санкт-Петербург
2020

УДК: 616-006.88-053.2(07)

ББК: 55.6я7

Кулева С. А., Иванова С. В., Артемьева А. С., Хохлова А. В., Семиглазова Т. Ю., Рязанкина А. А., Борокшинова К. М., Рогачев М. В., Беляев А. М. Герминогенные опухоли: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. – 2020. – 80 с.

ISBN 978-5-6045022-1-1

Рецензент: доктор медицинских наук, доцент В. В. Семиглазов, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В учебном пособии представлена информация об особенностях герминогенных опухолей у детей, подробно изложена специфика клинической картины, диагностики и лечебной тактики. Учебное пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Герминогенные опухоли у детей».

Учебное пособие предназначено для врачей – детских онкологов, врачей-онкологов, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебно-методического пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 4 от 24 апреля 2020 г.

ISBN 978-5-6045022-1-1

©Кулева С. А. Коллектив авторов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Глава 1. Общая характеристика герминогенных опухолей у детей	7
1.1. Этиология и патогенез	7
1.2. Эпидемиология	9
1.3. Герминогенные опухоли яичников и пороки развития	11
Глава 2. Классификация герминогенных опухолей	13
2.1. Тератомы	15
2.2. Опухоль желточного мешка	16
2.3. Хориокарцинома	17
2.4. Смешанные герминогенные опухоли	17
2.5. Дисгерминома	18
Глава 3. Стадирование герминогенных опухолей	19
Глава 4. Клиническая картина герминогенных опухолей	32
Глава 5. Диагностика герминогенных опухолей	34
5.1. План обследования герминогенных опухолей	34
5.2. Опухолевые маркёры герминогенных опухолей	36
Глава 6. Лечение герминогенных опухолей	40
6.1. Полихимиотерапия	40
6.1.1. Лечебная программа по протоколу TGM	40
6.1.2. Лечебная программа по протоколу MAKEI	43
6.1.3. Понятие кинетических параметров опухолевых маркёров	45
6.2. Хирургическое лечение	47
Глава 7. Диспансерное наблюдение	49
Контрольные вопросы	50
Тестовые задания	53
Список литературы	75

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
АФП	– альфафетопротеин
БРВ	– безрецидивная выживаемость
БСВ	– бессобытийная выживаемость
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГемОкс	– гемцитабин, оксалиплатин
ГО	– герминогенные опухоли
ГКО	– герминоклеточные опухоли
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛУ	– лимфатический узел
МЕ	– международные единицы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОВ	– общая выживаемость
ОЖМ	– опухоль желточного мешка
ПВН	– прогнозируемое время нормализации маркера
ПП	– период полуэлиминации
ПХТ	– полихимиотерапия
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ХК	– хориокарцинома
ЦКР	– цитокератин
ЦНС	– центральная нервная система
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭР	– эмбриональный рак
AFIP	– [A]rmed [F]orce [P]athology [I]nstitute – Институт патологии вооруженных сил)
AJCC	– [A]merican [J]oint [C]ommittee on [C]ancer – Американский объединенный онкологический комитет стадирования

опухолей яичек

BCA – [B]leomycin, [C]arboptatin, [A]driamycin –
блеомицин, карбоплатин, адриамицин

BEP – [B]leomycin, [E]toposide, [P]latinum - блеомицин,
этопозид, цисплатин

CCG – [C]hildren’s [C]ancer [G]roup – детская
онкологическая группа

COG – [C]hildren’s [O]ncology [G]roup – детская
онкологическая группа

FIGO – [I]nternational [F]ederation of [G]ynecology and
[O]bstetrics – международная федерация гинекологии и акушерства

GCT – [G]erm [C]ell [T]umor – герминогенные опухоли
(протокол лечения)

IGCCC – [I]nternational [G]erm [C]ell [C]onsensus
[C]lassification) – классификация международного консенсуса
герминогенных клеток

JEB – [J]M8a (Carboplatin), [E]toposide, [B]leomycin –
карбоплатин, этопозид, блеомицин

LTDF – [L]ong-[t]erm [d]isease-[f]ree survival – долгосрочная
безрецидивная выживаемость

MaGIC – [M]alignant [G]erm [C]ell [I]nternational
[C]ollaborative – международное сотрудничество по исследованию
герминогенных опухолей

MAKEI – [MA]ligne [KEI]mzelltumoren – злокачественные
герминогенные опухоли

NCCN – [N]ational [C]omprehensive [C]ancer [N]etwork –
Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений

PEb – [P]latinum, [E]toposide, [B]leomycin – цисплатин,
этопозид, блеомицин

PE – ([P]latinum, [E]toposide – цисплатин, этопозид), если
операция проведена нерадикально, то 2 курса по схеме

PEI – [P]latinum, [E]toposide, [I]fosphamide – цисплатин,

этопозид, ифосфамид

POG – [P]édiatric [O]ncology [G]roup – детская онкологическая группа

SFCE – [S]ociété [F]rançaise de lute contre les [C]ancers et leucémies de l'[E]nfant et de l'adolescent (French: French Society for the Fight against Cancer and Leukemia in Children and Adolescents – французское общество борьбы против рака и лейкозов у детей и подростков)

SFOP – [S]ociété [F]rançaise d'[O]ncologie [P]édiatrique - [F]rench [S]ociety of [P]édiatric [O]ncology – французская группа по детской онкологии

TGM – [T]umor [G]erm [C]ell – герминогенные опухоли (протокол лечения)

TIP – [T]axol, [I]fosphamide, [P]latinum – таксол, ифосфамид, цисплатин

TNM – [T]umor, [N]odus, [M]etastasis – опухоль, лимфатический узел, метастаз

VBP – [V]inblastine, [B]leomycin, [P]latinum – винбластин, блеомицин, цисплатин)

VIP – [V]epeside, [I]fosphamide, [P]latinum – вепезид, ифосфамид, цисплатин PE – [P]latinum, [E]toposide – цисплатин, этопозид

Глава 1.

Общая характеристика герминогенных опухолей у детей

Герминогенные опухоли (ГО) – новообразования детского возраста, субстратом которых является зародышевая клетка.

Традиционно выделяют гонадные и экстрагонадные локализации герминогенных опухолей, частота которых составляет 41% и 59% соответственно.

1.1. Этиология и патогенез

Плюрипотентные зародышевые клетки мигрируют из желточного мешка к уrogenитальному гребню к 4-й неделе беременности.

В отличие от других клеток, примордиальные герминогенные клетки восстанавливают или сохраняют способность экспрессировать гены, связанные с полипотентностью, которые могут стать причиной злокачественного перерождения.

Гены NANOG и OCT 3/4 являются важными факторами полипотентности и используются как чувствительные маркёры злокачественных герминативных клеток.

Правильная миграция примордиальных герминогенных клеток является критически важным условием их выживания и формирования половых желез, в то время как неудачная миграция может стать причиной появления эктопических герминогенных клеток. Персистенция в организме эктопических герминогенных клеток может быть одним из возможных механизмов появления внегонадных герминогенных опухолей.

На рис. 1 представлено развитие половой клетки, которая в норме дает начало недифференцированным (плюрипотентным) клеткам, формирующим в последующем эмбрион, и собственно половые клетки.

При нарушении любого периода дифференцировки клеток возможно формирование герминогенной опухоли.

Плюрипотентность – свойство клеток дифференцироваться в производные всех трех зародышевых листков: эктодермы, мезодермы и энтодермы.

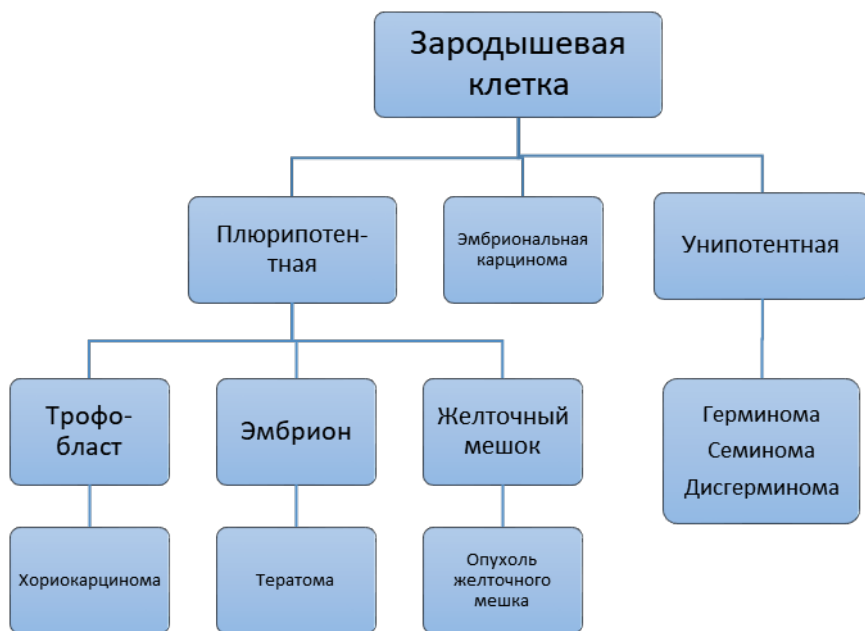


Рис. 1. Развитие половой клетки и формирование опухолевых клеток

Унипотентность – свойство клеток давать начало одному клеточному типу.

Таким образом, из унипотентной зародышевой клетки могут развиваться герминома, семинома или дисгерминома, из плюрипотентной – эмбриональная карцинома, эмбриональные (тератома) и экстраэмбриональные опухоли [опухоль желточного мешка (ОЖМ) и хориокарцинома (ХК)].

Герминогенные опухоли обладают характерным генетическим маркером – наличием изохромосомы $i(12p)$, которая появляется в результате потери длинного плеча и удвоения короткого плеча хромосомы $12p$ и определяется у большинства больных с герминогенными опухолями.

Выявлены нарушения и в других хромосомах: увеличение материала в 1, 2, 7, 8, 9, а также потеря материала в хромосомах 1, 4, 5, 11, 16 и 18.

Потеря материала хромосом 19 и 22 и увеличение материала на

хромосомах 5, 6 и 13 наиболее характерно для несейменных герминогенных опухолей.

Таким образом, имеются гены или группы генов, участвующие в развитии определенных герминогенных опухолей.

1.2. Эпидемиология

Герминогенные опухоли составляют до 7% всех опухолей у детей и подростков: 2-4% герминоклеточных опухолей (ГКО) встречаются у детей до 15 лет и около 14% – у подростков от 15 до 19 лет.

Вероятность заболеть у мальчиков-подростков до 20 лет выше, чем у девочек (12 и 11,1 на 1 млн. населения соответственно).

Существует два пика заболеваемости:

первый пик – у детей до 2-х лет (как правило, преобладает крестцово-копчиковая локализация);

второй пик – у подростков (у девочек 8-12 лет и у мальчиков 11-14 лет).

У подростков 15-19 лет преобладают гонадные локализации (тестикулярные и яичниковые) (рис. 2).

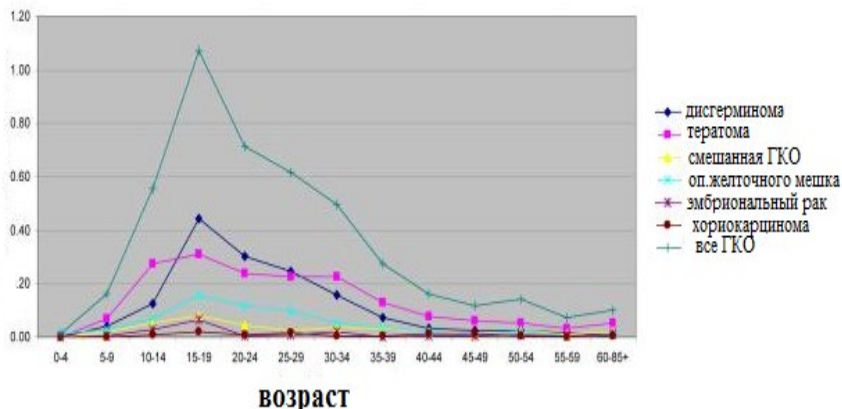


Рис. 2. Заболеваемость герминогенными опухолями на 100000 детского населения

В таблице 1 представлены корреляции между возрастом ребенка, локализацией и морфологическим типом опухоли.

Таблица 1

Корреляции между локализацией, возрастом ребенка и морфологическим типом опухоли

Локализация	Возраст	Тип опухоли
Крестцово- копчичиковая область	новорожденные	тератома: зрелая – 65%, незрелая – 5 %, злокачественные 30% (чаще смешанные ГО и ОЖМ)
Средостение	подростки	зрелая тератома – 60%, смешанные ГО – 20%, ЭР – 20%
Забрюшинная клетчатка	дети до 2 лет	зрелая, незрелая тератома, редко смешанные ГО
Голова/шея	новорожденные грудные дети	зрелая, незрелая тератома, редко смешанные ГО
Влагалище	дети до 3 лет	ОЖМ
Яичники	дети 11 – 15 лет	тератома: зрелая – 65%, незрелая – 5%, ГО – 30%: дисгерминома, ОЖМ, ХК, смешанные ГО
Яички	грудные дети подростки	зрелая тератома – 20%, ГО – 80%: ОЖМ, ЭР, семинома, смешанные ГКО
ЦНС	дети до 5 лет	ЭР, герминома, зрелая тератома, ХК

На рис. 3 наглядно представлены наиболее часто встречающиеся локализации герминогенных опухолей: 42% опухолей локализуются в крестцово-копчиковой области, 29% – в яичниках, 9% – в яичках, 7% – в средостении, в 6% случаев опухоли определяются в ЦНС, в 5% – в области головы и шеи, в 4% – забрюшинно, реже опухоли развиваются в заглоточном пространстве, влагалище и других местах (3%).

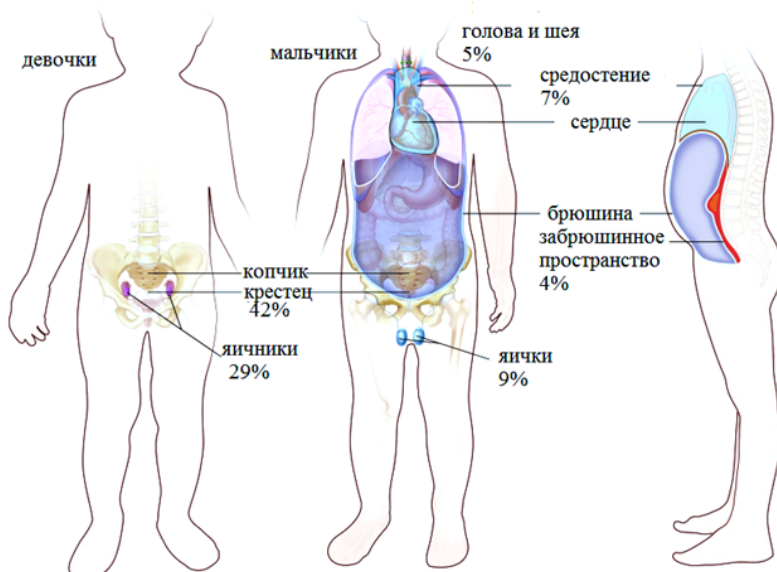


Рис. 3. Локализация герминогенных опухолей у детей

1.3. Герминогенные опухоли яичников и пороки развития

В группе пациентов с опухолями яичников нередко диагностируются генетические заболевания.

Установлены определенные закономерности в сочетании пороков развития и морфологического строения опухоли. Сочетание дисгерминомы и гонадобластомы (доброкачественной опухоли дисгенетичной гонады) – важный признак наличия порока половой дифференцировки.

Опухоли желточного мешка и смешанные герминогенные опухоли также могут сочетаться с пороками развития. Ведущим синдромом, устанавливаемым у детей с пороками развития и опухолью яичников, является дисгенезия гонад. Генетическое обследование данной группы детей показало, что основной патологией является синдром Сваера и значительно реже определяется дисгенезия гонад с кариотипом 46 XX.

Определение уровня гормонов имеет большое диагностическое значение для подтверждения диагноза дисгенезии гонад.

По этой причине при обследовании пациентов с опухолями яичников необходимы консультация генетика, как правило, с определе-

нием пола ребенка, а также уровня гормонов для подтверждения нарушения функции гонады. Большинство детей с опухолями гонад и пороками развития имеют синдромы, сопровождающиеся наличием Y-хромосомы: дисгенезия гонад, тестикулярная феминизация, синдром Шершевского-Тернера.

Глава 2. Классификация герминогенных опухолей

Существуют несколько классификаций герминогенных опухолей. Наибольшее распространение получили классификации ВОЗ и подклассификация AFIP (Armed Force Pathology Institute – Институт патологии вооруженных сил):

- I. Герминома (яички = семинома, яичники = дисгерминома, экстрагонадная локализация = герминома).
- II. Опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка).
- III. Эмбриональная карцинома.
- IV. Хориокарцинома.
- V. Смешанная герминогенная опухоль.
- VI. Тератома
 - A – зрелая (G0);
 - B – незрелая 1-3 степени (G1-3);
 - C – тератома, склонная к злокачественной трансформации.

В морфологической классификации герминогенных опухолей яичников выделяются следующие варианты (ВОЗ, 2003):

- Дисгерминома
- Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса)
 - Поливезикулярная вителлиновая опухоль
 - Железистый вариант
 - Гепатоидный вариант
- Эмбриональный рак
- Полиэмбриома
- Хориокарцинома, не связанная с беременностью
- Смешанная герминогенная опухоль
 - Двухфазная и трехфазная тератомы
 - Незрелая
 - Зрелая
 - Солидная
 - Кистозная (дермоидная киста)
 - Эмбрионоподобная тератома (гомункулос)
 - Монодермальная тератома и опухоли соматического ти-

па, ассоциированные со зрелыми кистозными тератомами

- Тиреоидные опухоли
 - Струма яичника
 - Доброкачественная
 - Злокачественная
- Карциноиды
 - Инсулярный
 - Трабекулярный
 - Муцинозный
 - Струмальный карциноид
 - Смешанный
- Нейроэктодермальные опухоли
 - Эпендимома
 - Примитивная нейроэктодермальная опухоль
 - Медуллоэпителиома
 - Глиобластома
 - Другие
- Эпителиальные опухоли
 - Плоскоклеточный рак
 - Аденокарцинома
 - Другие
- Меланоцитарные опухоли
 - Меланома
 - Невоклеточный невус
- Саркомы
- Опухоли сальных желез
 - Аденома сальных желез
 - Рак из сальных желез
- Гипофизарные опухоли
- Опухоли из закладок сетчатки
- Другие опухоли

При морфологической классификации герминогенных опухолей яичка определены следующие типы (ВОЗ, 2004):

1. Внутриканальцевая герминогенная неоплазия
2. Семинома (включая опухоли с клетками синцитиотрофобласта)
3. Сперматоцитная семинома

4. Эмбриональная карцинома
5. Опухоль желточного мешка
6. Хориокарцинома
7. Тераатома (зрелая, незрелая, со злокачественным компонентом)
8. Смешанные опухоли с наличием более одного гистологического типа

К внегонадным герминогенным опухолям отнесены

1. Тераатома зрелая и незрелая
2. Опухоль желточного мешка
3. Хориокарцинома
4. Эмбриональный рак
5. Герминома
6. Смешанная герминогенная опухоль

2.1. Тератомы

Морфологическая диагностика герминогенных опухолей сложна и определяется квалификацией патологоанатома, что особенно важно при определении степени злокачественности тераatomy. Разработана система степени злокачественности, основанная на определении нейроэпителиального компонента первичной опухоли и метастазов, включая глиальные метастазы по брюшине и в лимфатических узлах.

Степень злокачественности представляется в цифровых показателях от G1 до G3.

Т. А. Steeper и К. Mukai (1984) рассчитывали процентное содержание нейроэпителиа и, в зависимости от этого, выставляли степень злокачественности:

- до 10% – G1 (низкий риск злокачественности),
- до 1/3 – G2 (высокий риск злокачественности),
- до 50% и более – G3 (высокий риск злокачественности).

Выживаемость пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли составляет 81%, 60% и 30% соответственно.

Впервые наличие глиальных метастазов по брюшине при тераатоидных опухолях было описано патологоанатомами S. J. Robboy и R. E. Scully в 1970 г.

Глиоматоз брюшины – это редкое явление, связанное, как правило, с тераатомой яичника любой степени злокачественности. Первая теория происхождения глиоматоза брюшины генетически связана с

тератомой яичника и поступлением ее содержимого через капсульные дефекты или лимфатические сосуды. По другой теории глиоматоз брюшины не связан генетически с тератомой, а обусловлен метapлазией субмезотелиальных клеток в ответ на неблагоприятные эндогенные и экзогенные воздействия.

Злокачественная трансформация глиоматоза брюшины наблюдается, как правило, через 7 и более лет. В некоторых случаях данный диагноз ставится после повторной лапаротомии и удаления рецидивирующей опухоли брюшной полости.

D. M. O'Connor и H. J. Norris (1994) провели анализ связи степени зрелости опухолевых клеток при I стадии незрелой тератомы яичника и прогноза заболевания. Ими было установлено, что большие размеры опухоли (более 1500 г) даже при 1 степени злокачественности клеток незрелой тератомы являются неблагоприятным прогностическим признаком.

2.2. Опухоль желчного мешка

Опухоли желчного мешка (рис. 4) (опухоль эндодермального синуса, эмбриональный рак инфантильного типа, рак желчного мешка, опухоль Тейлума) преобладают у детей младшего возраста, наиболее часто имеют внегонадную локализацию (влагалище, крестцово-копчиковая область).

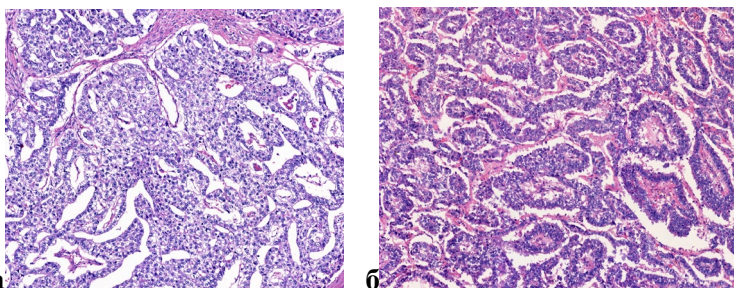


Рис. 4. Микропрепараты (а, б) опухоли желчного мешка, окраска гематоксилин-эозин, $\times 100$.

Опухоль встречается у новорожденных и детей до 10 лет, пик выявляемости – 1-4 года, средний возраст – 1,5 года. Однако это не исключает возможность выявления опухоли желчного мешка яичника и у подростков. У детей старшего возраста при поражении гонад опухоль желчного мешка, как правило, является составляющей смешанной

герминогенной неоплазии. Важным диагностическим маркером опухоли является выявление в сыворотке крови α -фетопротеина (АФП). При локализации в головном мозге повышение уровня этого маркера можно выявить и в спинномозговой жидкости. Имеется корреляция между размерами опухоли и уровнем сывороточного АФП.

2.3. Хориокарцинома

Хориокарцинома яичника, не связанная с беременностью – чрезвычайно редкое заболевание.

Опухоль имеет тенденцию к быстрому метастазированию в легкие (100%), печень (86%), головной мозг (56%). Опухолевым маркером при данном варианте заболевания является β -субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

2.4. Смешанные герминогенные опухоли

Смешанные герминогенные опухоли в структуре заболеваемости злокачественными герминогенными опухолями составляют 28,7%; наиболее часто среди компонентов выявляются опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома и хориокарцинома (рис. 5).

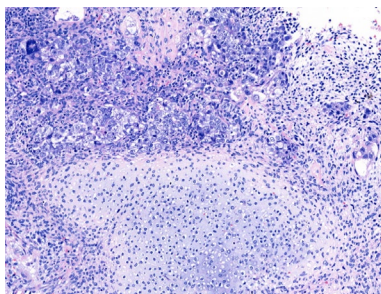


Рис. 5. Микропрепарат смешанной герминогенной опухоли (эмбриональная карцинома и тератома), окраска гематоксилин-эозин, $\times 100$.

Полиэмбриома встречается только в составе смешанных герминогенных опухолей.

2.5. Дисгерминома

Дисгерминома диагностируется в 32,8% случаев злокачественных герминогенных опухолей, она имеет благоприятный прогноз.

Восемьдесят процентов дисгермином выявляются во 2 и 3 декадах жизни.

Дисгерминома составляет 20-30% злокачественных новообразований, обнаруженных во время беременности.

Глава 3. Стадирование герминогенных опухолей

В связи с редкостью патологии большинство исследований, посвященных герминогенным опухолям, проводилось разрозненно, использовались свои собственные системы стратификации. В 1990 г. детские онкологические группы POG (Pediatric Oncology Group) и CCG (Children's Cancer Group) начали одно из первых международных исследований по созданию протокола для лечения герминогенных опухолей низкой (INT-0106) и высокой (INT-0097) групп риска, основными принципами которого должны были быть локализация опухоли и стадия заболевания. В таблице 2 представлены основные приемы послеоперационного стадирования герминогенных опухолей согласно этим разработкам.

Таблица 2

Стадирование герминогенных опухолей у детей и подростков на основании принципов COG (Children's Oncology Group)

Стадия	Локализация		
	Яички	Яичники	Экстрагонадная локализация
I	Полная резекция: паховая или высокая мошоночная орхэктомия, N0	Вовлечение только яичника, отсутствие других поражений	Полная резекция опухоли с отсутствием опухоли в краях резекции, удаление копчика при опухолях крестцово-копчиковой локализации
II	Биопсия мошоночным доступом, микроскопическая остаточная болезнь, отсутствие нормализации опухолевых маркёров	Микроскопическая остаточная болезнь, отсутствие нормализации опухолевых маркёров, забрюшинные лимфатические узлы негативны	Микроскопическая остаточная болезнь, отсутствие вовлечения регионарных лимфатических узлов
III	Вовлечение забрюшинных лимфатических узлов, без висцеральных и экстраабдоминальных метастазов	Поражение лимфатических узлов, только биопсия опухоли, вовлечение в злокачественный процесс сальника, кишечника или мочевого пузыря, положительные перитонеальные смывы	Поражение лимфатических узлов, только биопсия опухоли, остаточная опухоль
IV	Наличие отдаленных метастазов, включая печень	Наличие отдаленных метастазов, включая печень	Наличие отдаленных метастазов, включая печень

Принципы классификации герминогенных опухолей сложны.

Существенные различия были между COG, детской системой стадирования, Американским объединенным онкологическим комитетом (AJCC – [A]merican [J]oint [C]ommittee on [C]ancer) стадирования опухолей яичек (табл. 3), классификацией международного консенсуса герминогенных клеток (IGCCC – [I]nternational [G]erm [C]ell [C]onsensus [C]lassification) (табл. 4) и международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO – [I]nternational [F]ederation of [G]ynecology and [O]bstetrics) (табл. 5).

В 2009 г. был подписан меморандум об организации MaGIC ([M]alignant [G]erm [C]ell [I]nternational [C]ollaborative – международное сотрудничество по исследованию герминогенных опухолей). Первичной целью этой кооперации было определение неблагоприятных факторов риска для развития рецидива, включение их в общую схему стратификации на группы риска для развития дальнейших клинических испытаний.

С помощью параметрических моделей был определен показатель долгосрочной безрецидивной выживаемости (LTDF – long-term disease-free survival). Многофакторный анализ привел к пересмотру стратификационных групп, что было подтверждено bootstrap-методом (табл. 6). Плохой прогноз (LTDF менее 70%) был ассоциирован с возрастом 11 лет и старше, яичниковой и экстрагонадной локализацией и IV стадией заболевания. В этом исследовании ни уровень сывороточного АФП, ни тип лечения (PEb, JEB) не были предикторами исхода.

При планировании лечения пациентов с ГО используется сочетание классификаций TNM и IGCCC, позволяющее учитывать морфологическое строение опухоли, локализацию первичной опухоли, наличие метастазов и уровни опухолевых маркёров, а также возраст (рис. 6).

Таблица 3
 Рекомендации NCCN (National [C]omprehensive [C]ancer [N]etwork – Национальная сеть многопро-
 фильных онкологических учреждений) по стадированию герминогенных опухолей яичка
 (версия 1.2015)

Стадия	Первичная локализация	Стадия	Оценка лимфатических узлов
pTx	Первичная опухоль не может быть оценена	pNX	Региональные лимфатические узлы (ЛУ) не могут быть оценены
pT0	Нет доказательств первичной опухоли (гистологический рубец в яичке)	pN0	Метаастазы в регионарных ЛУ отсутствуют
pTis	Carcinoma in situ	pN1	Наличие пораженного ЛУ размером менее 2 см/поражение не более 5 ЛУ размером менее 2 см в наибольшем измерении
pT1	Опухоль яичка и в его придатке без инвазии сосудистой/лимфатической инвазии сосудистой/лимфатической систем; опухоль может врастать в белочную оболочку, но не влагалищную оболочку	pN2	Наличие пораженного ЛУ размером более 2 см но менее 5 см в наибольшем измерении/поражение более 5 ЛУ размером менее 5 см в наибольшем измерении/экстранодальное распространение опухоли
pT2	Опухоль яичках и его придатка с прорастанием сосудистой/ лимфатической системы, или опухоль, врастающая в белочную оболочку с вовлечением влагалищной оболочки	pN3	Метаастазы в ЛУ размером более 5 см в наибольшем измерении
pT3	Опухоль с инвазией в семенной канатик с или без поражения сосудистой/лимфатической систем		
pT4	Опухоль врастает в мошонку с или без сосуди-		

	стой/лимфатической инвазии				
Стадия	Регионарные лимфатические узлы		Стадия	Отдаленные метастазы	
NX	Региональные ЛУ не могут быть оценены		M0	Отдаленных метастазов нет	
N0	Метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют		M1	Наличие отдаленных метастазов	
N1	Наличие пораженного ЛУ размером не более 2 см в наибольшем измерении/ поражение нескольких ЛУ размером менее 2 см в наибольшем измерении		M1a	Метастазы в отдаленных ЛУ, метастазы в легких	
N2	Наличие пораженного ЛУ размером более 2 см но менее 5 см в наибольшем измерении/ поражение нескольких ЛУ размером более 2 см но менее 5 см в наибольшем измерении		M1b	Отдаленные метастазы (исключая метастазы в отдаленных ЛУ и метастазы в легких)	
N3	Метастазы в ЛУ размером более 5 см в наибольшем измерении				
Анатомическая стадия / Прогностические группы					
Группа	T	N	M	Опухолевые маркеры сыворотки крови	
Стадия 0	pTis	N0	M0	S0	
Стадия I	pT1-4	N0	M0	SX	
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0	
Стадия IB	pT2	N0	M0	S0	
	pT3	N0	M0	S0	
	pT4	N0	M0	S0	
Стадия IS	Любая pT/TX	N0	M0	S1-3	
Стадия II	Любая pT/TX	N1-3	M0	SX	
Стадия IIIA	Любая pT/TX	N1	M0	S0	
	Любая pT/TX	N1	M0	S1	
Стадия IIIB	Любая pT/TX	N2	M0	S0	

	Любая рТ/ГХ	N2	M0	S1
Стадия ПС	Любая рТ/ГХ	N3	M0	S0
	Любая рТ/ГХ	N3	M0	S1
Стадия Ш	Любая рТ/ГХ	Любая N	M1	SX
Стадия ША	Любая рТ/ГХ	Любая N	M1a	S0
	Любая рТ/ГХ	Любая N	M1a	S1
Стадия ШВ	Любая рТ/ГХ	N1-3	M0	S2
	Любая рТ/ГХ	Любая N	M1a	S2
Стадия ШС	Любая рТ/ГХ	Любая N	M0	S3
	Любая рТ/ГХ	Любая N	M1a	S3
	Любая рТ/ГХ	Любая N	M1b	Любая S
Опухолевые маркёры сыворотки крови				
Группа				
SX	Уровень опухолевых маркёров сыворотки крови			
	Определение опухолевых маркёров недоступно			
S0	Уровень опухолевых маркёров в пределах нормы			
S1	ХГЧ < 5,000 МЕ/мл; АФП < 1,000 нг/мл; ЛДГ < 1,5 × N			
S2	ХГЧ ≥ 5,000, но ≤ 50,000 МЕ/мл; АФП ≥ 1,000, но ≤ 10,000 нг/мл; ЛДГ ≥ 1,5, но ≤ 10 × N			
S3	ХГЧ > 50,000 МЕ/мл; АФП > 10,000 нг/мл; ЛДГ > 10 × N			

Таблица 4
Международная прогностическая система, используемая перед началом терапии

Гистологический вариант	Благоприятные	Промежуточные	Неблагоприятные
Семинома	Отсутствие метастазов во внутренних органах Соответствует всем критериям ниже:	Наличие метастазов во внутренних органах Соответствует всем критериям ниже:	Не значимо
Несеминомные ГО	Локализация в гонадах или забрюшинно. Отсутствие метастазов во внутренних органах. Уровень онкомаркёров: - ХГЧ < 5,000 МЕ/мл - АФП < 1,000 нг/мл - ЛДГ < 1,5 × N	Локализация в гонадах или забрюшинно. Отсутствие метастазов во внутренних органах. Уровень онкомаркёров: - ХГЧ ≥ 5,000, но ≤ 50,000 МЕ/мл - АФП ≥ 1,000, но ≤ 10,000 нг/мл - ЛДГ ≥ 1,5, но ≤ 10 × N	Соответствует всем критериям ниже: Медиастинальная локализация. Наличие отдаленных метастазов. Уровень онкомаркёров: - ХГЧ > 50,000 МЕ/мл - АФП > 10,000 нг/мл - ЛДГ > 10 × N

Таблица 5

Стадирование опухолей яичников (FIGO)

Стадия	Характерные признаки	
I	Опухоль ограничена яичником	
IA	Ограничена одним яичником, капсула интактна, нет опухолю на поверхности отпечатков, отрицательные смывы	
IB	Поражение обоих яичников, капсула интактна, нет опухолю на поверхности отпечатков, отрицательные смывы	
IC1	Разрыв капсулы при хирургическом вмешательстве	
IC2	Разрыв капсулы перед операцией или выход опухолю за пределы яичника	
IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или перитонеальных смывах	
II	Опухоль ограничена малым тазом	
IIA	Распространение только на матку или маточные трубы	
IIB	Распространение на другие органы малого таза (мочевой пузырь, прямая кишка, влагалище)	
III	Поражение забрюшинных лимфатических узлов/наличие микрометастаза за пределами малого таза	
IIIA1	Поражение забрюшинных лимфатических узлов < 10 мм	
IIIA2	Поражение забрюшинных лимфатических узлов > 10 мм	
IIIB	Наличие макрометастаза за пределами малого таза ≤ 2 см с/без вовлечения забрюшинных лимфатических узлов, включая увеличение печени и селезенки	
IIIC	Наличие макрометастаза за пределами малого таза > 2 см с/без вовлечения забрюшинных лимфатических узлов, включая увеличение печени и селезенки	
IV	IVA	Специфический плевроит
	IVB	Метастазы в печени/селезенке и органах брюшной полости (в том числе паховых ЛУ и за пределами брюшной полости)

Таблица 6

Стратификация опухолей по группам риска

Группа риска	Возраст (лет)	Локализация	Стадия	Общая выживаемость, %
Низкая	< 11	Яички	I	100
	< 11	Яичники	I	96
	< 11	Экстрагонадная локализация	I	93
Промежуточная	< 11	Яички	II/III	99
	< 11	Яички	IV	96
	≥ 11	Яички	II/III	93
	≥ 11	Яички	IV	83
	< 11	Яичники	II/III	97
	< 11	Яичники	IV	92
	≥ 11	Яичники	II/III	85
	< 11	Экстрагонадная локализация	II/III	91
	< 11	Экстрагонадная локализация	IV	79
	Высокая	≥ 11	Яички	IV
≥ 11		Экстрагонадная локализация	III	61
≥ 11		Яичники	IV	60
≥ 11		Экстрагонадная локализация	IV	40

Стратегии лечения

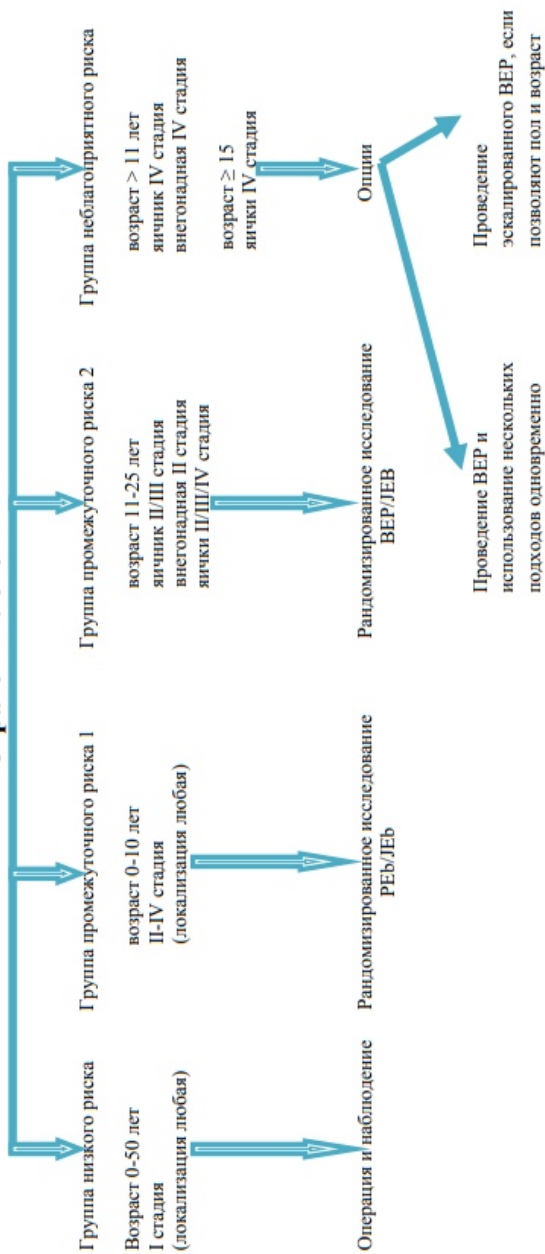


Рис. 6. Стратегии лечения герминогенных опухолей

Установлено, что поражение лимфатических узлов не во всех случаях следует рассматривать как диссеминацию процесса с неблагоприятным прогнозом. Диссеминация по брюшной полости, напротив, всегда является неблагоприятным фактором. Вышеперечисленное привело к пересмотру классификации герминогенных опухолей у детей.

Как видно из таблицы 7, наличие опухолевых клеток в брюшной полости соответствует III стадии процесса, а не Ic по классификации FIGO герминогенных опухолей яичников. Поражение лимфатических узлов может быть и при II стадии процесса. При I стадии процесса необходимо учитывать в послеоперационном периоде уровни опухолевых маркёров, определяемых после периода полураспада.

Таблица 7

Стадии герминогенных опухолей яичников у детей

Стадия	Распространенность поражения
I стадия	Опухоль ограничена яичником (яичниками), опухолевые клетки в брюшной полости не определяются, опухолевые маркёры в норме
II стадия	Микроскопически остаточная опухоль или позитивные лимфатические узлы (л/у) < 2см, опухолевые клетки в брюшной полости не определяются, опухолевые маркёры +/-
III стадия	Макроскопически остаточная опухоль или состояние после биопсии опухоли, л/у > 2см, опухолевые поражения сальника, кишки, мочевого пузыря, опухолевые клетки в брюшной полости, опухолевые маркёры +/-
IV стадия	Отдаленные метастазы

При стадировании герминогенных опухолей у детей имеет значение объем оперативного вмешательства и операционный доступ. Это отражено при определении стадии герминогенной опухоли яичка. Операционный доступ через разрез мошонки или удаление семенного канатика менее 5 см требует отнесения процесса ко II стадии (табл. 8).

Таблица 8

Стадии герминогенных опухолей яичка у детей

Стадия	Распространенность поражения
I стадия	Опухоль ограничена яичком, полностью удалена через разрез в паховой области, нет пораженных лимфатических узлов, опухолевые маркёры в норме
II стадия	Опухоль удалена разрезом на мошонке, микроскопически остаточная

	опухоль в мошонке или удаление семенного канатика (менее 5 см от проксимального края резекции), забрюшинные л/у <2см, опухолевые маркёры +/-
III стадия	Опухолевое поражение забрюшинных л/у >2см, отсутствует висцеральное или экстраабдоминальное распространение опухоли, опухолевые маркёры +/-
IV стадия	Отдаленные метастазы

Значение радикального удаления опухоли отражено и в стадировании герминогенных опухолей внегонадной локализации (табл. 9).

Таблица 9

Стадии герминогенных опухолей экстрагонадной локализации

Стадия	Распространенность поражения
I	Радикальное удаление опухоли при любой локализации, удаление копчика вместе с опухолью крестцово-копчиковой локализации, отсутствие опухолевых клеток по границам иссечения опухоли
II	Микроскопически остаточная опухоль
III	Макроскопически остаточная опухоль или биопсия опухоли, поражение региональных л/у есть или нет
IV	Отдаленные метастазы

Помимо гистологической классификации экстракраниальных герминогенных опухолей у детей ВОЗ 2004 в стадировании злокачественного процесса были использованы классификации герминогенных опухолей яичника по TNM и FIGO (табл. 10).

При стадировании опухолей яичка широко применяются Рекомендации NCCN (табл. 3).

Таблица 10

Классификация герминогенных опухолей яичника

TNM	FIGO	Описание
T1b	IB	Опухоль в пределах обоих яичников, при этом опухоль на их поверхности отсутствует, а капсула яичника интактна. В асцитической жидкости и промывных водах брюшной полости злокачественные клетки отсутствуют
T1c	IC	Опухоль в пределах одного или обоих яичников с наличием следующих признаков: разрыв капсулы яичника, опухоль на поверхности яичника либо опухолевые клетки в асцитической жидкости и промывных водах брюшной полости
T2	II	Опухоль ограничена малым тазом
T2a	IIA	Распространение на (и/или метастазирование в) матку и/или маточные трубы. Опухолевые клетки в асцитической жидкости и

		промывных водах брюшной полости отсутствуют
T2b	IIb	Распространение на (и/или метастазирование в) другие органы малого таза. Опухолевые клетки в асцитической жидкости и промывных водах брюшной полости отсутствуют
T2c	IIc	Сочетание признаков T2a и T2b с обнаружением опухолевых клеток в асцитической жидкости и промывных водах брюшной полости
T3 и/или N1	III	Имеются метастазы по брюшине за пределами малого таза
T3a	IIIa	Имеются микроскопические метастазы по брюшине за пределами малого таза
T3b	IIIb	Имеются макроскопические метастазы по брюшине за пределами малого таза размером до 2 см в наибольшем измерении
T3c и/или N1	IIIc	Имеются макроскопические метастазы по брюшине за пределами малого таза размером более 2 см в наибольшем измерении
M1	IV	Отдаленные метастазы (за исключением метастазов в брюшине)

Для стадирования экстрагонадных локализаций герминогенных опухолей используется TNM-классификация (табл. 11).

Таблица 11

TNM классификация экстрагонадных герминогенных опухолей
(клиническая и патоморфологическая)

Компоненты	Распространение
T	Первичная опухоль
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет данных о первичной опухоли
T1	Опухоль ограничена органом
T1a	Опухоль диаметром ≤ 5 см
T1b	Опухоль диаметром > 5 см
T2	Инфильтрация соседних органов
T2a	≤ 5 см
T2b	> 5 см
N	Регионарные лимфатические узлы
Nx	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0	Нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Поражение регионарных лимфатических узлов
M	Отдаленные метастазы
Mx	Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Для стадирования пациентов согласно принципам протокола

TGM ([T]umor [G]erm Cell [M]alignant) используется SFOP-модифицированная TNM-классификация (табл. 12).

Таблица 12

SFOP-модифицированная TNM-классификация

Стадия	Распространение
Клиническая стадия	
I	Опухоль ≤ 5 см, N0, M0
II	Опухоль > 5 см, N0, M0
III	Любая локализация, N1, M0
IV	Любая локализация, N1, M1
Патологоанатомическая стадия	
I	Опухоль без местно-регионарного распространения, полностью резецированная, M0
II	Опухоль с местнорегионарным распространением, полностью резецированная, M0
III	Опухоль с местнорегионарным распространением, не полностью резецированная, M0: IIIА – микроскопически резидуальная ткань, IIIВ – макроскопически резидуальная ткань
IV	Нерезектабельная метастатическая болезнь

Глава 4.

Клиническая картина герминогенных опухолей

Клиническая картина герминогенных опухолей многообразна и, в первую очередь, определяется локализацией поражения. Самыми частыми локализациями являются головной мозг (15%), яичники (26%), копчик (27%), яички (18%). Гораздо реже эти опухоли диагностируются в забрюшинном пространстве, средостении, во влагалище, мочевом пузыре, желудке, печени, на шее (в носоглотке).

Крестцово-копчиковая область является конечной точкой оседания примордиальных полипотентных герминогенных клеток, поэтому именно здесь наиболее часто локализуются ГО. Чаще всего они представлены зрелыми тератомами и состоят из зрелых тканей, производных всех трех зародышевых листков (кожа и ее придатки, кости, участки различных органов и т.п.). В том случае, если один из компонентов опухоли представлен незрелой тканью (участки нейробластомы, рабдомиосаркомы и др.), тератома называется незрелой. Если в тератоме определяются фокусы опухоли желточного мешка, она относится к опухолям сложного строения. Как правило, эти опухоли располагаются кпереди от крестца и копчика, при больших размерах они распространяются из полости малого таза наружу между копчиком и анусом.

Опухоли яичников клинически манифестируют болями в животе, которые могут принимать характер острых при подкручивании ножки или разрыве опухоли. При больших размерах опухоли живот увеличивается в размерах, а при некоторых вариантах гистологического строения (дисгерминома, опухоль сложного строения) появляются признаки преждевременного полового развития или, наоборот, они отсутствуют в возрасте, когда уже должны быть. При осмотре можно обнаружить пальпируемую опухоль, расположенную в малом тазу, а нередко и в брюшной полости, увеличение объема живота за счет асцита. У таких девочек иногда возникает лихорадка.

Дисгерминома – наиболее частая герминогенная опухоль, которая преимущественно диагностируется во второй декаде жизни, и редко – у маленьких девочек. Заболевание достаточно быстро распространяется на второй яичник и брюшину. Опухоли обычно односторонние, больших размеров, поэтому разрыв капсулы опухоли – частое явление. Симптомы опухолевой интоксикации (вялость, бледность кожных покровов, снижение аппетита и др.) появляются лишь

при диссеминации опухолевого процесса.

Первичные тестикулярные образования редки в детском возрасте. Чаще всего они встречаются в возрасте до 2 лет и 25% их диагностируется уже при рождении. По гистологической структуре это либо доброкачественные тератомы, либо опухоли желточного мешка. Второй пик диагностики опухолей яичка – пубертатный период, когда возрастает частота злокачественных тератом.

Семиномы у детей крайне редки. Безболезненная, быстро увеличивающаяся припухлость яичка чаще всего замечается родителями ребенка. Десять процентов тестикулярных опухолей сочетается с гидроцеле и другими врожденными аномалиями, особенно мочевого тракта. При осмотре обнаруживается плотная, бугристая опухоль, признаки воспаления отсутствуют. Повышение уровня α -фетопротеина до операции подтверждает диагноз опухоли, содержащей элементы желточного мешка. Боли в поясничной области могут являться симптомами метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов.

Герминогенные опухоли средостения в большинстве случаев представляют опухоль крупных размеров, однако синдром сдавления верхней полой вены возникает редко. Гистологическая картина опухоли преимущественно смешанного генеза и имеет тератоидный компонент и опухолевые клетки, характерные для опухоли желточного мешка.

Герминогенные опухоли головного мозга составляют приблизительно 2-4% интракраниальных новообразований. В 75% случаев наблюдаются у мальчиков, за исключением области турецкого седла, где опухоли излюбленно локализуются у девочек.

Герминомы образуют большие инфильтрирующие опухоли, которые нередко являются источником вентрикулярных и субарахноидальных церебральных метастазов.

Во влагалище практически всегда встречаются опухоли желточного мешка, все описанные случаи имеют место в возрасте до 2 лет. Эти опухоли обычно проявляются вагинальными кровотечениями или кровянистыми выделениями. Новообразование исходит из латеральных или задней стенок влагалища и имеет вид полиповидных масс.

Глава 5. Диагностика герминогенных опухолей

В целях диагностики герминогенных опухолей первично рекомендуется выполнить физикальный осмотр с определением размеров, консистенции и подвижности пальпируемых опухолевых узлов.

5.1. План обследования герминогенных опухолей

Для подтверждения диагноза герминогенной опухоли и определения тактики лечения необходимо следующее обследование:

1. Морфологическая (гистологическая и иммуногистохимическая) верификация опухоли. При иммуногистохимическом исследовании проводится изучение различных генов в клетках опухоли и их возможное влияние на прогноз заболевания: OCT3/4, SOX2, SOX17, HMGA1, HMGA2, PATZ1, GPR30, Aurora B, estrogen β , SALL4, NANOG, UTF1, TCL1, karyopherin 2 (KPNA2); исследуется роль генов-супрессоров опухолевого роста. Ген супрессии опухолевого роста P53 практически не поврежден в большинстве герминогенных опухолей, что, возможно, объясняет высокую чувствительность данных опухолей к химиолучевой терапии.

Потеря гена-супрессора опухоли PTEN ведет к инвазивному характеру роста опухоли. Высокие уровни KPNA2 и SALL4 являются неблагоприятными факторами для прогноза заболевания.

Широкое и раннее метастазирование хориокарциномы обусловлено действием хорионического гонадотропина, который ряд авторов относят к ангиогенному фактору (табл. 13).

Таблица. 13

Иммуногистохимические маркёры герминогенных опухолей

Опухоли	Иммуногистохимические маркёры
Дисгерминома	PLAR-плацентарная щелочная фосфатаза, виметин, ХГЧ (если есть синцитиотрофобласт)
Опухоль желточного мешка	АФП, PLAR, a-1-антитрипсин, ЦКР- низкомолекулярные цитокератины № 8,18
Эмбриональный рак	ЦКР, PLAR, NSE-нейронспецифическая энолаза, CD30, АФП, ХГЧ (если есть синцитиотрофобласт)
Полиэмбриома	АФП, a-1-антитрипсин, ХГЧ (если есть синцитиотрофобласт)
Хориокарцинома	ХГЧ, ЦКР, плацентарный лактоген, SP1- β -1 гликопротеин, специфичный для беременных

2. Определение уровня опухолевых маркёров. Основными опухолевыми маркёрами герминогенных новообразований являются α -фетопротеин и β -субъединица хорионического гонадотропина человека. Немаловажное значение имеет и лактатдегидрогеназа. Опухоли желточного мешка, как правило, в избытке продуцируют АФП, а хориокарциномы – ХГЧ (табл. 14).

Таблица 14

Опухолевые маркёры, продуцируемые различными вариантами герминогенных опухолей

Вариант опухоли	АФП	ХГЧ
Опухоль эндодермального синуса	+++	-
Эмбриональная карцинома	+	+
Хориокарцинома	-	+++
Незрелая тератома	-	-
Герминома	-	+/-

Зрелые тератомы и герминомы отличаются от вышеупомянутых опухолей отсутствием гиперсекреции маркёрных линий.

Несеминомы же в 70-80% случаев продуцируют маркёры, что позволяет проводить мониторинг активности опухоли во время лечения.

3. Общий анализ крови и мочи.

4. Определение содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ, щелочной фосфатазы (ЩФ), Na^+ , K^+ , Ca^+ , Cl^- в сыроворотке крови.

5. Для уточнения локализации и размеров опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов необходимо выполнение УЗИ первичного очага, зон регионарного и отдаленного метастазирования; рентгенологические (рентгенография или компьютерная томография (КТ)) методы исследования органов грудной клетки; пункция костного мозга с цитологическим исследованием.

6. Для определения возможности радикального хирургического лечения рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости, малого таза, печени, КТ легких или первичного опухолевого очага.

Биопсия новообразования сопровождается риском диссемина-

ции опухолевых клеток и показана лишь в случаях наличия массивных опухолевых инфильтратов при отсутствии возможности радикального удаления опухоли, при негативном статусе опухолевых маркёров.

5.2. Опухолевые маркёры герминогенных опухолей

Рассмотрим опухолевые маркёры герминогенных опухолей.

Альфа-фетопроtein (α -фетопроtein, АФП) – гликопротеин, впервые выявленный С. Bergstrand в 1954 г. в сыворотке эмбриона, источником которого является сначала желточный мешок, а позднее – гепатоциты и желудочно-кишечный тракт. Пик концентрации АФП в сыворотке обнаруживается на 12-14 неделе беременности со снижением его на 16 неделе. Увеличенная концентрация данного опухолевого маркёра наблюдается в течение всей беременности с постепенным снижением после рождения ребенка и нормализацией показателя к 2 годам жизни.

А. Cochran и соавт. (1999) описали случай персистирующей наследственно-обусловленной гиперпродукции АФП у ребенка с герминогенной опухолью, сохраняющейся после оперативного вмешательства и полихимиотерапии. Обследование родителей ребенка показало также повышение уровня этого белка, в последующем молекулярными исследованиями доказан наследственный характер и наличие мутации в гене АФП.

Авторами предложено в случае с персистирующим увеличением уровня АФП после завершения лечения обследовать и родителей на предмет детекции данной мутации. Период полужизни маркёра в сыворотке крови составляет 5-7 дней.

АФП является опухолевым маркёром не только герминогенных образований, но и гепатобластом и гепатокарцином, а также раков поджелудочной железы и желудка у взрослых. Г. И. Абелевым (1974) и Е. L. Schneider и соавт. (2001) доказано клиническое значение этого маркёра для диагностики и мониторинга ответа на лечение.

Хорионический гонадотропин – гликопротеин, продуцируемый клетками синцитиотрофобласта. Физиологическое значение ХГЧ состоит в поддержании желтого тела беременности.

Данный гормон содержит две субъединицы: α -субъединица свя-

зана с гормонами передней доли гипофиза (лютеинизирующим и фолликулостимулирующим), β -субъединица является маркёром герминогенных опухолей, имеющих происхождение из трофобластической ткани (хориокарцинома и смешанные герминогенные опухоли). Подобно АФП этот гормон может быть патогномоничен для этих новообразований, связан с объемом опухолевого поражения, его уровень также полезен для оценки ответа на противоопухолевое лечение. Небольшое повышение ХГЧ может отмечаться при неоплазиях поджелудочной железы, печени, легких, молочной железы и др. Повышение ХГЧ до уровня более 10000 UI/l отмечают у беременных, у пациентов с герминогенными опухолями и, реже, с опухолями желудка и легких. Период полужизни составляет 24 ч, в норме уровень ХГЧ не превышает 1 мг/мл.

Следует отметить, что кинетика АФП и ХГЧ у детей до 2 лет отличается от таковой у более старших детей и взрослых. Оценивая уровень АФП у детей до года, всегда учитываются их физиологические особенности: АФП в эмбриональном периоде сходен с альбумином и выполняет его функции, а к моменту рождения ребенка его организм начинает продуцировать альбумин, который берет на себя функции плодного белка, и концентрация АФП постепенно снижается в течение первого года жизни.

На рис. 7 представлены нормальные показатели АФП у детей на протяжении первых двух лет жизни.

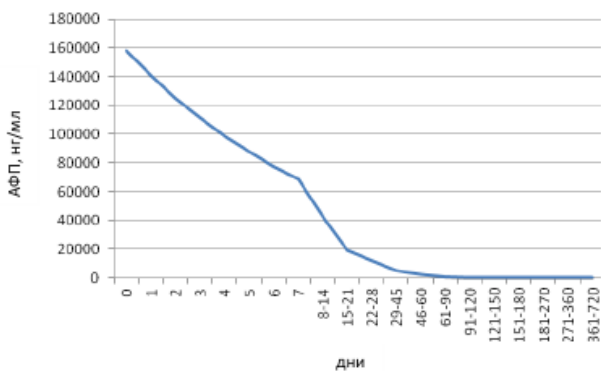


Рис. 7. Средние показатели АФП в сыворотке крови в зависимости от возраста ребенка.

Период полураспада, напротив, увеличивается с 6 до 100 дней (рис. 8).

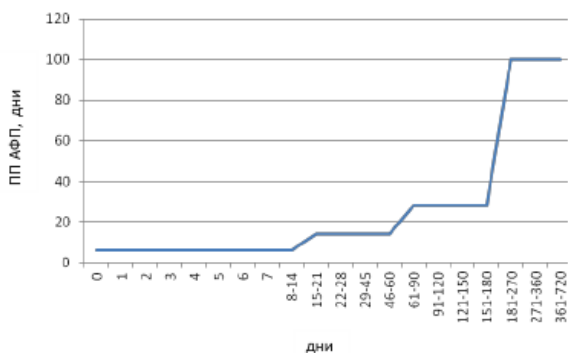


Рис. 8. Период полураспада АФП в зависимости от возраста ребенка.

ХГЧ у детей до года нормализуется к третьему месяцу жизни. От момента рождения до трех месяцев его концентрация составляет менее 50 МЕ/л, после трех месяцев уровень ХГЧ соответствует норме взрослого человека (0-5 МЕ/мл).

Лактатдегидрогеназа – белок, экспрессируемый мышцами, печенью, почками и головным мозгом. Он является маркером опухолевой массы, в т.ч. и при герминогенных опухолях.

N. Wollner и соавт. (1991) доказали, что у 10% больных с серонегативными опухолями (без повышения АФП и/или ХГЧ), в сыворотке крови повышается именно ЛДГ.

В исследовании авторов, включившем 185 больных с герминогенными опухолями и получавших терапию по протоколу TGM-99 ([T]umor [G]erm [C]ell – герминогенные опухоли (протокол лечения)), изучался уровень ЛДГ.

Было показано, что у пациентов с повышенной концентрацией маркера 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 74%, у больных без повышения – 94% ($p=0,002$) (рис. 9).

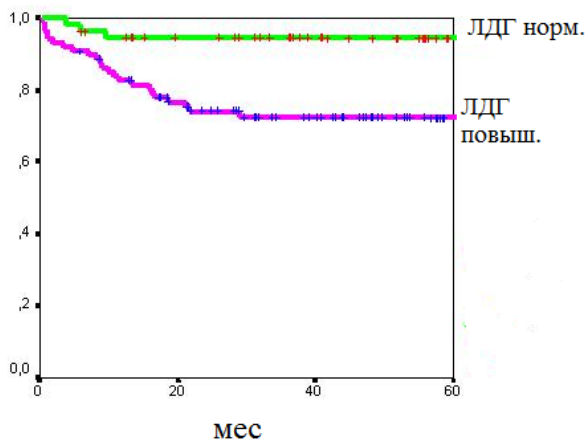


Рис. 9. Кривые выживаемости пациентов с герминогенными опухолями в зависимости от уровня ЛДГ.

Из других опухолевых маркёров герминогенных новообразований известны:

- плацентарная щелочная фосфатаза, нейрон-специфическая енолаза, повышение которых чаще описывается при семиномах;
- раково-эмбриональный антиген – белок, выявляемый как при семиномах, так и при несеминомных опухолях;
- тератосвязанный антиген, свойственный, как правило, эмбриональной карциноме.

Однако эти маркёры не обладают строгой специфичностью.

Глава 6. Лечение герминогенных опухолей

Частота экстренных оперативных вмешательств при герминогенных опухолях яичников составляет 24-30%. Подтвержден неблагоприятный прогноз течения заболевания при интраоперационном разрыве доброкачественной тератомы с последующей ее злокачественной трансформацией и диссеминацией по брюшной полости.

Чаще экстренно оперируются больные с опухолью желточного мешка и эмбриональной карциномой. Основной причиной экстренных оперативных вмешательств являются перекрут ножки опухоли и разрыв ее капсулы. Ранняя диагностика и своевременная операция позволяют предотвратить разрыв опухоли и улучшить прогноз заболевания.

6.1. Полихимиотерапия

6.1.1. Лечебная программа по протоколу TGM

Ниже представлен алгоритм лечения согласно принципам протокола SFOP/SFCE TGM (SFOP/SFCE – [S]ociété [F]rançaise d'[O]ncologie [P]édiatrique/[S]ociété [F]rançaise de lutte contre les [C]ancers et leucémies de l'[E]nfant et de l'adolescent):

Лечение несекретирующих опухолей

- I. После проведения тотальной биопсии:
 - Дальнейшей терапии не требуется.
 - Мониторинг уровня АФП в случае крестцово-копчиковая локализации и у детей до года.
- II. Местнораспространенные опухоли:
 - Тератома grade I-II: терапии не требуется, даже после нерадикальной операции;
 - Тератома grade III: 3 курса полихимиотерапии по схеме VBP ([V]inblastine, [B]leomycin, [P]latinum – винбластин, блеомицин, цисплатин), после чего производится оценка эффекта, удаление остаточной опухоли либо ревизия, если опухолевый остаток обнаружить не удается.
 - В случае плохого ответа проводится дополнительно 3 курса

VIP (табл. 15).

Таблица 15

Схемы полихимиотерапии протокола SFOP/SFCE TGM

Схема	Промежуток между курсами	Препараты	Режим введения	Дни введения
VBP	21 день	Винбластин	3 мг/м ² /сут	1-2
		Блеомицин	15 мг/м ² /сут	1-2
		Цисплатин	100 мг/м ² /сут	3
VIP	21 день	Этопозид	75 мг/м ² /сут	1-5
		Ифосфамид	3 г/м ² /сут	1-2
		Цисплатин	20 мг/м ² /сут	1-5
BCA	21 день	Блеомицин	15 мг/м ² /сут	1-2
		Адриамицин	60 мг/м ² /сут	3
		Карбоплатин	600 мг/м ² /сут	3

VBP – [V]inblastine, [B]leomycin, [P]latinum – винбластин, блеомицин, цисплатин)/

VIP – [V]epeside, [I]fosphamide, [P]latinum – вепезид, ифосфамид, цисплатин.

BCA – [B]leomycin, [C]arboplatin, [A]driamycin – блеомицин, карбоплатин, адриамицин.

*Лечение секретирующих опухолей стандартного риска
(АФП менее 15000 нг/мл и отсутствие метастазов)*

I. После проведения радикальной операции дальнейшей терапии не требуется, мониторинг показателей АФП 1 раз в 3 месяца.

II. При наличии остаточной опухоли либо положительном крае резекции:

- Проводится полихимиотерапия по схеме VBP, минимум 3 курса, максимум 5.

- После нормализации АФП проводится дополнительно 2 курса полихимиотерапии.

- В случае отсутствия ремиссии, низкой скорости снижения АФП после 3 курсов – переход на схему VIP.

- Повторное оперативное вмешательство выполняется после полихимиотерапии.

III. Первично неоперабельная местнораспространенная опухоль:

- Проводится полихимиотерапия по схеме VBP, минимум 3 курса, максимум 5.

- После нормализации АФП проводится дополнительно 2 курса полихимиотерапии.
- В случае отсутствия ремиссии, низкой скорости снижения АФП после 3 курсов – переход на схему VIP.
- Повторное оперативное вмешательство выполняется после полихимиотерапии. В случае обнаружения жизнеспособных опухолевых клеток проводится дополнительная химиотерапия по схеме VIP.

Лечение секретирующих опухолей высокого риска (АФП более 15000 нг/мл и/или наличие метастазов):

I. Локализованный процесс после проведения радикальной операции:

- Проводится полихимиотерапия по схеме VIP, минимум 4 курса, максимум 6.
- После нормализации АФП проводится дополнительно 2 курса полихимиотерапии.
- В случае отсутствия ремиссии, низкой скорости снижения АФП после 4 курсов – интенсификация полихимиотерапии (схема ВСА).

II. При наличии остаточной опухоли либо положительном крае резекции:

- Проводится полихимиотерапия по схеме VIP, минимум 4 курса, максимум – 6.
- После нормализации АФП проводится дополнительно 2 курса полихимиотерапии.
- В случае отсутствия ремиссии, низкой скорости снижения АФП после 4 курсов – интенсификация полихимиотерапии.
- Повторное оперативное вмешательство выполняется после полихимиотерапии.

III. Первично неоперабельная местно-распространенная опухоль/наличие отдаленных метастазов:

- Проводится полихимиотерапия по схеме VIP, минимум 4 курса, максимум – 6.
- После нормализации АФП проводится дополнительно 2 курса полихимиотерапии.
- В случае отсутствия ремиссии, низкой скорости снижения АФП после 4 курсов – интенсификация полихимиотерапии.

- Повторное оперативное вмешательство выполняется после полихимиотерапии. В случае обнаружения жизнеспособных опухолевых клеток проводится интенсификация лечебной программы.

6.1.2. Лечебная программа по протоколу MAKEI

Лечебная программа по протоколу MAKEI (Германия) с учетом факторов риска (локализация, стадия и полнота резекции) предусматривает 3 терапевтических варианта:

Тактика лечения А

Тактика лечения А: пациенты без метастазов и с первично удаленной опухолью:

- При опухолях яичников стадии Ia и Ib и экстрагонадных опухолях стадии I (исключая копчиковые опухоли) применяется тактика «наблюдения и выжидания» при тщательном контроле опухолевых маркеров с инструментальным исследованием пораженной области.

- При опухолях яичников стадии Ic-IIc после полного удаления опухоли пациенты должны получить 2 курса полихимиотерапии по схеме PE ([P]latinum, [E]toposide – цисплатин, этопозид), если операция проведена нерадикально, то 2 курса по схеме PEI ([P]latinum, [E]toposide, [I]fosphamide – цисплатин, этопозид, ифосфамид) (табл. 16). При экстрагонадных опухолях T1b-T2b проводятся 3 курса полихимиотерапии по схеме PE, при неполной резекции – по схеме PEI.

Таблица 16

Схемы полихимиотерапии протокола MAKEI-96

Схема	Промежуток между курсами	Препараты	Режим введения	Дни введения
PE	21 день	Цисплатин Этопозид	20 мг/м ² /сут 100 мг/м ² /сут	1-5 1-3
PEI	21 день	Цисплатин Этопозид Ифосфамид	20 мг/м ² /сут 100 мг/м ² /сут 1500 мг/м ² /сут	1-5 1-3 1-5

Тактика лечения В

Тактика лечения В: пациенты с наличием отдаленных метастазов и/или распространенным опухолевым процессом:

- Все пациенты с опухолями яичников стадии IIIb-IV и экстрагонадные опухоли T₂NxM₁, после предоперационной полихимиотерапии (1 курса по схеме PEI) должны быть стратифицированы для дальнейшей терапии. В случае ответа проводятся 2 дополнительных курса PEI. В случае отсутствия ответа – решение вопроса о проведении схемы PEI в комбинации с гипертермией. После проведения радикальной операции проводится 4 курса PEI. В случае не полностью резецированной опухоли пациенты исключаются из протокола, и в качестве альтернативного лечения проводится высокодозная полихимиотерапия с аутотрансплантацией стволовых клеток.

Тактика лечения С

Тактика лечения С: пациенты с наличием отдаленных метастазов и/или распространенным опухолевым процессом после первично неполной резекции:

- При стадиях IIIa-IV для опухолей яичников и T₂ экстрагонадных опухолей и копчика пациенты должны получать 4 курса PEI после первичной резекции с тщательным мониторингом ответа.

Из других платиносодержащих схем у пациентов с герминогенными опухолями используются ВЕР ([B]leomycin, [E]toposide, [P]latinum – блеомицин, этопозид, цисплатин), программа IGR и JEB ([J]M8a (Carboplatin), [E]toposide, ([B]leomycin – карбоплатин, этопозид, блеомицин) (табл. 17).

Таблица 17

Схемы полихимиотерапии,
используемые при лечении герминогенных опухолей

Схема	Промежуток между курсами	Препараты	Режим введения	Дни введения
ВЕР	21 день	Блеомицин	15 мг/м ² /сут	1, 3 и 5
		Этопозид	100 мг/м ² /сут	1-5
		Цисплатин	20 мг/м ² /сут	1-5

IGR	42 дня (21 день между фазами)	I фаза		
		Циклофосфан	300 мг/м ² /сут	1-5
		Космеген	300 мкг/ м ² /сут	1-5
		II фаза		
		Винкристин	1,5 мг/м ² /сут	1
		Доксорубин	60 мг/м ² /сут	1
JEB	21 день	Блеомицин	15 мг/м ² / сут	1
		Этопозид	100 мг/м ² / сут	1-3
		Карбоплатин	500 мг/м ² / сут	3
		Блеомицин	15 мг/м ² / сут	1
		Этопозид	100 мг/м ² / сут	1-3
		Карбоплатин	500 мг/м ² / сут	3

6.1.3. Понятие кинетических параметров опухолевых маркёров

Для раннего выявления химиорезистентного процесса используются кинетические параметры опухолевых маркёров АФП и ХГЧ. Замедленное снижение уровня опухолевых маркёров в процессе лечения, а также волнообразное его снижение является неблагоприятным прогностическим признаком.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проведен анализ пролонгации кинетических параметров АФП и ее влияние на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

На основании значения периода полуэлиминации (ПП) АФП была построена номограмма.

Значения ПП АФП определяли по следующей формуле:

$$ПП = \frac{3 \times \log(2)}{y}$$

где: $y = \log(M0) - \log(M1)$,

M0 – инициальный уровень АФП;

M1 – уровень АФП после 2-го цикла полихимиотерапии.

Учитывая расчетные значения периода полуэлиминации, была создана функциональная шкала и построена номограмма (рис. 10). По оси абсцисс отложены инициальные параметры АФП, по оси ординат – уровень АФП после 2 цикла полихимиотерапии (40-42 день). Основными характеристиками такой номограммы являются наглядность, простота и высокая точность результата.

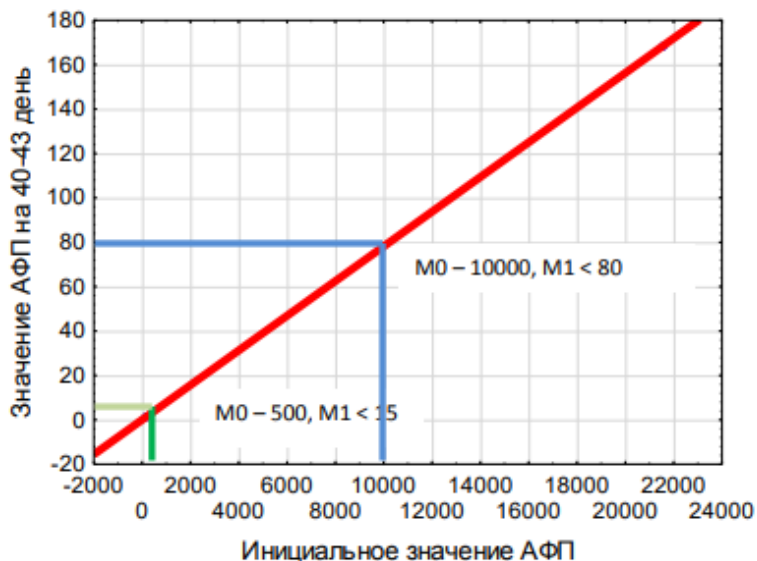


Рис. 10. Номограмма для диагностики пролонгированных полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями (все значения выше линии считаются неблагоприятными в отношении чувствительности опухоли к инициальной полихимиотерапии).

Например, как представлено на рисунке 10, при значениях АФП в дебюте (M_0) 10000 нг/мл, значения M_1 должны быть менее 80 нг/мл (синяя линия), при АФП, равном 500 нг/мл, $M_1 < 15$ нг/мл (зеленая линия). Все значения, которые попадают выше красной (диагональной) линии, являются патологическими, т.е. снижение уровня АФП проходит очень медленно, что может быть причиной химиорезистентности процесса.

В таких ситуациях необходимо рассматривать вопрос о ранней эскалации лечебной программы с возможным переходом на «ветку» с высокодозной полихимиотерапией. Все значения переменной АФП (M_1), попадающие в диапазон ниже красной линии, считаются нормой (элиминация АФП, прогнозируемое время его нормализации считается адекватным).

При рецидиве заболевания у пациентов, получавших на предыдущих этапах химиотерапевтическое лечение, рекомендуется ис-

пользование противорецидивных курсов ПХТ (табл. 18).

Таблица 18

Схемы полихимиотерапии, используемые при лечении рецидивов герминогенных опухолей

Схема	Интервал	Препараты	Режим введения	Дни введения
VeIP	21 день	Винбластин	0,1 мг/кг	1
		Ифосфамид	1,2 г/м ² (40 мг/кг)	1-5
		Цисплатин	20 мг/м ² (0,8 мг/кг)	1-5
TIP	21 день	Паклитаксел	135 мг/м ²	1
		Ифосфамид	1,2 г/м ²	1-5
		Цисплатин	20 мг/м ²	1-5
ГемОкс	21 день	Гемцитабин	1000 мг/м ²	1 и 8
		Оксалиплатин	130 мг/м ²	2

6.2. Хирургическое лечение

Радикальной считается операция при следующих условиях:

- При локализации в яичнике: срединная лапаротомия, удаление придатков на стороне поражения (при этом сохраняется возможность правильного развития вторичных половых признаков и детородная функция).
- При локализации в яичке: орхфуникулэктомия из пахового доступа.
- При локализации в крестцово-копчиковой области: удаление опухоли с копчиком единым блоком.

Дополнительно необходимо рассматривать вопрос о радикальном удалении метастатически пораженных лимфатических узлов. Операция считается нерадикальной, если повреждена капсула опухоли или имеется опухолевая инфильтрация окружающих тканей и полное удаление опухоли невозможно. Если ткань опухоли ограничена нечетко, рекомендуется гистологическое исследование краев резекции для исключения их опухолевого поражения.

Так как дополнительные диагностические вмешательства (аспирационные, трепанбиопсии) могут привести к разрыву капсулы опухоли, проводить их при секретирующих герминогенных опухолях не рекомендуется. Кроме того, морфологическое исследование пунктата нередко весьма затруднено из-за наличия в нем доброкачественных компонентов опухоли, при этом выявление доброкачественных элементов не означает отсутствие злокачественных в других отделах

опухоли. Не исключается и контаминация брюшной полости при пункционных вмешательствах, что значительно ухудшает прогноз заболевания.

Наличие Y-хромосомы является абсолютным показанием для удаления противоположной гонады, так как в таких ситуациях высока вероятность развития второй опухоли в неудаленной гонаде. У больных с синдромом Сваера возможно проведение органосохраняющего хирургического лечения с сохранением матки. В последующем у этих пациентов при их желании можно проводить экстракорпоральное оплодотворение.

Условиями для лапароскопического доступа являются размер опухоли меньше 10 см в диаметре и отсутствие злокачественного поражения яичников. Лапароскопические операции достоверно чаще, по сравнению с лапаротомиями, сопровождаются разрывами кистозных компонентов опухоли и прогрессированием по брюшине. Миниинвазивные операции должны выполняться только с диагностической целью у больных, уже получивших лечение по поводу опухоли яичников.

Орхфуникулэктомия должна проводиться только из пахового доступа. На первом этапе выделяется семенной канатик и перевязывается у внутреннего отверстия пахового канала. Затем яичко выводится из мошонки и производится его удаление вместе с придатком и семенным канатиком. Операционный доступ через мошонку запрещен. Если в силу обстоятельств (например, в непрофильном стационаре) семенной канатик удален не полностью из мошоночного доступа, злокачественное заболевание сразу же стадивируется как 2 стадия.

При внегонадных локализациях оперативный этап планируется после неoadьювантного системного лечения, которая позволяет уменьшить размеры опухолевой массы до операбельных. Крестцово-копчиковые образования удаляются вместе с копчиком. Сроки и объем хирургического этапа лечения при медиастинальных и забрюшинных локализациях зависит от эффекта, полученного от предоперационной полихимиотерапии. Как правило, забрюшинные опухоли удаляются единым блоком вместе с региональными лимфатическими узлами. Большинство образований средостения располагаются в переднем отделе. Оперативным доступом в таких случаях является торакотомия, иногда – стернотомия.

Глава 7. Диспансерное наблюдение

Динамическое наблюдение детского онколога за пациентами осуществляется до достижения им 18 лет. Необходимые методы контрольного обследования в первые 2 года представлены в табл. 19. В последующие годы диспансеризации осмотр и инструментальное обследование рекомендуется проводить с интервальными промежутками в год.

Таблица 19

Динамическое наблюдение пациентов с герминогенными опухолями после завершения лечебной программы

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.							
	3	6	9	12	15	18	21	24
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x
Определение опухолевых маркёров	x	x	x	x	x	x	x	x
КТ органов грудной клетки	x	x	x	x	x	x	x	x
УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства	x	x	x	x	x	x	x	x
Пальпация per rectum	x	x	x	x	x	x	x	x
МРТ малого таза и брюшной полости		x		x				x

Контрольные вопросы

1. Определение герминогенных опухолей.
2. Роль генов NANOG и OCT 3/4 в этиологии развития герминогенных опухолей.
3. Понятие плюрипотентности.
4. Понятие унипотентности.
5. Патогенез развития половой и опухолевых клеток.
6. Генетические маркёры герминогенных опухолей.
7. Место герминогенных опухолей в структуре детской онкологической заболеваемости.
8. Структура герминогенных опухолей у детей.
9. Корреляции между локализацией, возрастом ребенка и морфологическим типом опухоли.
10. Связь герминогенных опухолей яичников с пороками развития.
11. Подклассификация герминогенных опухолей AFIP.
12. Морфологическая классификация герминогенных опухолей яичников.
13. Морфологическая классификация герминогенных опухолей яичка.
14. Морфологическая классификация внегонадных герминогенных опухолей.
15. Степени злокачественности тератомы.
16. Понятие глиоматоза брюшины.
17. Клиническо-лабораторные и морфологические особенности опухоли желточного мешка.
18. Клиническо-лабораторные и морфологические особенности хориокарциномы.
19. Понятие смешанных герминогенных опухолей и дисгерминомы.
20. Принципы стадирования герминогенных опухолей.
21. Стадирование герминогенных опухолей у детей и подростков по системе COG.
22. Роль меморандума об организации международного сотрудничества по исследованию герминогенных опухолей.
23. Основные принципы стратификации пациентов на группы риска.
24. Принципы стадирования герминогенных опухолей яичка.

25. Связь уровня опухолевых маркеров и стадии герминогенной опухоли яичка.
26. Понятие о международной прогностической системе.
27. Принципы стадирования герминогенных опухолей яичников по системе FIGO.
28. Отличия в стадировании герминогенных опухолей яичников у детей.
29. Связь стадии опухоли яичка у детей и объема оперативного вмешательства и операционного доступа.
30. Принципы стадирования герминогенных опухолей экстрагонадной локализации.
31. Клинические особенности опухолей крестцово-копчиковой локализации.
32. Клиническая картина герминогенных опухолей яичников у детей.
33. Клиническая картина дисгерминомы у девочек.
34. Герминогенные опухоли средостения у детей.
35. Герминогенные опухоли головного мозга у детей.
36. Стратегии лечения герминогенных опухолей у детей.
37. Наиболее частые локализации герминогенных опухолей.
38. Пик заболеваемости тестикулярных опухолей в детском возрасте.
39. Герминогенные опухоли влагалища у детей.
40. Морфологическая верификация герминогенных опухолей.
41. Иммуногистохимические маркёры герминогенных опухолей.
42. Основные сывороточные маркёры герминогенных опухолей.
43. Основные методы лучевой диагностики герминогенных опухолей.
44. Показания к биопсии герминогенных опухолей.
45. Понятие об альфа-фетопротеине.
46. Понятие о хорионическом гонадотропине.
47. Особенности возрастной кинетики опухолевых маркёров.
48. Понятие о лактатдегидрогеназе.
49. Тактика лечения при несекретирующих герминогенных опухолей по протоколу TGM.
50. Тактика лечения секретирующих опухолей стандартного риска по протоколу TGM.

51. Тактика лечения секретирующих опухолей высокого риска по протоколу TGM.
52. Основные схемы полихимиотерапии герминогенных опухолей.
53. Тактика лечения пациентов по протоколу немецкой группы MAKEI.
54. Оценка результатов лечения. Номограмма, её значение, формула оценки результата.
55. Подходы к терапии рецидивов заболевания.
56. Особенности радикального удаления герминогенных опухолей у детей.
57. Тактика ведения пациенток при наличии у них Y хромосомы.
58. Показания к оперативному вмешательству с использованием лапароскопического доступа.
59. Тактика проведения орхфуникулэктомии.
60. Принципы диспансерного наблюдения за излеченными пациентами.

Тестовые задания:

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов.

1. Субстрат герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	зародышевая клетка	+
б	клетки плаценты	
в	клетки глии	
г	половые клетки	+

2. Гены, отвечающие за полипотентность клеток

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	NANOG, OCT3/4	+
б	N-MYC	
в	PTEN	
г	SOX	

3. Причина появления эктопических герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушение миграции примордиальных герминогенных опухолей	+
б	мутация в герминогенных опухолях	
в	потеря гена супрессора	
г	эндокринные нарушения	

4. Определение плюрипотентности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	свойство клеток дифференцироваться в производные всех трех зародышевых листков	+
б	свойство клеток дифференцироваться в производные эктодермы	
в	свойство клеток дифференцироваться в производные энтодермы	
г	свойство клеток дифференцироваться в производные мезодермы	

5. Определение унипотентности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	свойство клеток давать начало одному клеточному типу	+
б	свойство клеток давать начало опухолевым клеткам	
в	свойство клеток дифференцироваться во все 3 зародышевых листка	
г	свойство клеток дифференцироваться в половые клетки	

6. Из унипотентных зародышевых клеток развиваются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	герминома, семинома, дисгерминома	+
б	тератома	
в	рабдомиосаркома	
г	кроветворные клетки	

7. Из каких клеток развивается хориокарцинома

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	полипотентные клетки	+
б	унипотентные клетки	
в	все варианты верны	

8. Генетические маркёры герминогенных опухолей:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	делеция 1p	
б	N-MYC	
в	изохромосома i(12p)	+
г	BRAF-мутация	

9. Процент герминогенных опухолей от всех опухолей у детей всех возрастных групп

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	до 2-3%	
б	до 7%	+
в	до 20 %	
г	до 50%	

10. Самая частая локализация герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	половые органы	
б	ЦНС	
в	средостение	
г	крестцово-копчиковая	+

11. Пик заболеваемости герминогенными опухолями:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	старше 20 л	
б	8-19 л	+
в	3-5 л	
г	до 2 л	

12. С какими пороками развития чаще связаны герминогенные опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синдром Сваера	+
б	синдром Горнера	
в	синдром Шерешевского-Тернера	+
г	синдром Дауна	

13. Оценка степени злокачественности тератом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	G1-G3	+
б	G0-G4	
в	T1-T3	
г	Tis-T4	

14. Каков риск злокачественности при наличии до 10% нейроэпителия при тератоме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	очень низкий	
б	низкий	+
в	высокий	
г	очень высокий	

15. Каков риск злокачественности при наличии до 50% нейроэпителия при тератоме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	очень низкий	
б	низкий	
в	высокий	+
г	очень высокий	

16. При какой локализации герминогенных опухолей чаще встречается глиоматоз брюшины

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	яичники	+
б	крестцово-копчиковая	
в	забрюшинные лимфоузлы	
г	яичники и крестцово-копчиковая	

17. Пик заболеваемости опухолью желточного мешка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1-4 года	+
б	5-10 лет	
в	8-12 лет	
г	старше 15 лет	

18. Локализация метастазов при хориокарциноме яичника

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	легкие	+
б	другой яичник	
в	кости	
г	костный мозг	

19. Какой маркер повышен при хориокарциноме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	β -ХГЧ	+
б	α -ХГЧ	
в	АФП	
г	NSE	

20. Удельный вес смешанных герминогенных опухолей в структуре заболеваемости всех герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	
б	30%	+
в	50%	
г	75%	

21. Удельный вес дисгермином в структуре заболеваемости всех герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	
б	20%	
в	30%	+
г	50%	

22. При каком размере злокачественных образований яичников используется лапароскопический доступ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	до 5 см	
б	до 10 см	+
в	10-15 см	
г	до 20 см	

23. Как стадировать пациента с герминогенной опухолью яичка, если во время операции семенной канатик удален частично

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	I ст.	
б	II ст.	+
в	IIIa ст.	
г	IIIb ст.	

24. Наличие Y хромосомы при герминогенных опухолях гонад является абсолютным показанием для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	удаления противоположной гонады	+
б	сохранения гонад	
в	никак не влияет на прогноз и тактику лечения	

25. Как еще называется опухоль Тейлума

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	семинома	
б	дисгерминома	
в	хориокарцинома	
г	опухоль желточного мешка	+

26. План обследования при герминоме головного мозга, необходимо выполнить

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	МРТ ГМ и СМ, определение маркёров в крови	
б	МРТ ГМ и СМ, определение маркёров в ликворе	
в	МРТ ГМ и СМ, определение маркёров в крови, ликворе	+

27. Куда не метастазируют герминогенные опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	печень	
б	легкие	
в	костный мозг	+
г	головной мозг	

28. Имеется ли связь герминогенных опухолей с полом у детей в подростковом возрасте

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мальчики болеют чаще девочек	+
б	девочки болеют чаще мальчиков	
в	ГО не имеет связи с полом	

29. Самые часты локализации герминогенных опухолей у подростков

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	головной мозг	
б	забрюшинная клетчатка	
в	гонады (яичники, яичко)	+
г	голова, шея	

30. Наиболее часто встречающиеся локализации опухолей желточного мешка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	забрюшинная клетчатка	
б	яичники, яичко	
в	средостение	
г	крестцово-копчиковая	+

31. Средний возраст развития опухоли желточного мешка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	7-8 мес.	
б	1,5 года	+
в	5 лет	
г	10 лет	

32. Главный маркёр опухоли желточного мешка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	α -ХГЧ	
б	β -ХГЧ	
в	АФП	+
г	NSE	

33. Критерии I стадии опухоли яичка согласно классификации COG

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	биопсия мошоночным доступом, края резекции вне опухоли	
б	биопсия мошоночным доступом, отсутствие нормализации маркёров	
в	полная резекция мошоночным доступом, p0	+
г	полная резекция мошоночным доступом, p1	

34. Критерии IV стадии опухоли яичка согласно классификации COG

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	биопсия мошоночным доступом, отсутствие нормализации маркёров	
б	полная резекция мошоночным доступом, N0	
в	полная резекция мошоночным доступом, N1	
г	наличие метастазов в печени	+

35. Критерии II стадии опухоли яичника согласно классификации COG

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	удаление опухоли яичника, края резекции вне опухоли	
б	отсутствие нормализации опухолевых маркёров	+
в	биопсия опухоли	
г	поражение забрюшинных лимфоузлов	

36. Критерии III стадии опухоли экстрагонадной локализации согласно классификации COG

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	полная резекция опухоли, края резекции вне опухоли	
б	полная резекция опухоли, n0	
в	биопсия опухоли	+
г	наличие метастазов в печени	

37. К какой группе риска относится пациент 14 лет с герминогенной опухолью яичка II ст.

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкая	
б	промежуточная	+
в	высокая	

38. К какой группе риска относится пациент 7 лет с герминогенной опухолью экстрагонадной локализации IV ст.

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкая	
б	промежуточная	+
в	высокая	

39. Согласно классификации NCCN герминогенных опухолей яичка N1 соответствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	регионарные лимфоузлы не могут быть оценены	
б	регионарные лимфоузлы поражены до 2 см	+
в	регионарные лимфоузлы поражены от 2 до 5 см	

40. Согласно классификации NCCN герминогенных опухолей яичка M1a соответствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	отсутствие метастазов	
б	отдаленные метастазы в лимфоузлы	+
в	отдаленные метастазы в легкие	+
г	отдаленные метастазы (исключая легкие)	

41. Согласно классификации NCCN герминогенных опухолей яичка II а стадия соответствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	T2N0M0S0	
б	T3N0M0S1	
в	T1N1M0S1	+
г	T3N0M0S3	

42. Согласно классификации NCCN герминогенных опухолей яичка S1 соответствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	определение опухолевых маркеров недоступно	
б	уровень маркеров в норме	
в	ХГЧ до 5000 МЕ/мл, АФП до 1000 нг/мл, ЛДГ менее $1,5 \times N$	+
г	ХГЧ более 5000 МЕ/мл, АФП до 1000 нг/мл, ЛДГ более $1,5 \times N$	

43. Для II стадии герминогенных опухолей яичников у детей характерно

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль отграничена яичником, опухолевые маркёры в норме	
б	микроскопически остаточная опухоль. злокачественные клетки в перитонеальных смывах	
в	микроскопически остаточная опухоль. злокачественные клетки в перитонеальных смывах не определяются	+
г	отдаленные метастазы	

44. Определение II стадии опухоли яичников в соответствии с классификацией FIGO

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль отграничена яичником, капсула интактна	
б	поражение обоих яичников	
в	разрыв капсулы яичника перед операцией	
г	распространение опухоли на маточные трубы	+

45. Определение III стадии опухоли яичников в соответствии с классификацией FIGO

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	разрыв капсулы яичника перед операцией	
б	распространение опухоли на маточные трубы	
в	злокачественные клетки в перитонеальных смывах	
г	распространение на забрюшинные лимфоузлы	+

46. Для III стадии герминогенных опухолей яичников у детей характерно

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль отграничена яичником, опухолевые маркёры в норме	
б	микроскопически остаточная опухоль. злокачественные клетки в перитонеальных смывах	+
в	микроскопически остаточная опухоль. злокачественные клетки в перитонеальных смывах не определяются	
г	отдаленные метастазы	

47. Для I стадии герминогенных опухолей яичка у детей характерно

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль ограничена яичком, удалена паховым доступом, опухолевые маркёры повышены, лимфатические узлы не вовлечены	
б	опухоль ограничена яичком, удалена паховым доступом, опухолевые маркёры в норме, лимфатические узлы не вовлечены	+
в	опухоль удалена мошоночным доступом	
г	поражение забрюшинных лимфоузлов	

48. Для III стадии герминогенных опухолей яичка у детей характерно

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль ограничена яичком, удалена паховым доступом, опухолевые маркёры повышены, лимфатические узлы не вовлечены	
б	опухоль ограничена яичком, удалена паховым доступом, опухолевые маркёры в норме, лимфатические узлы не вовлечены	
в	опухоль удалена мошоночным доступом	
г	поражение забрюшинных лимфоузлов, отсутствует экстраабдоминального распространения опухоли	+

49. Для II стадии герминогенных опухолей экстрагонадной локализации у детей характерно

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	радикальная операция	
б	микроскопически остаточная опухоль	+
в	биопсия опухоли	
г	наличие отдаленных метастазов	

50. Категория T2b при герминогенных опухолях яичника по системе TNM выставляется, если

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	разрыве капсулы яичника	
б	опухолевые клетки в асцитической жидкости	
в	распространение на матку/маточные трубы	
г	распространение на другие опухоли малого таза	+

51. Категория T1c при герминогенных опухолях яичника по системе TNM выстав-
ляется, если

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	опухоль в пределах яичника, опухолевые клетки в асцитической жидкости отсутствуют	
б	опухоль в пределах яичника, наличие опухоле-вых клеток в асцитической жидкости	+
в	разрыв капсулы яичника, распространение опу-холи на маточные трубы	
г	наличие микроскопических метастазов по брю-шине малого таза	

52. Категория T3c при герминогенных опухолях яичника по системе TNM выстав-
ляется, если

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	распространение на другие опухоли малого таза	
б	наличие микроскопических метастазов по брю-шине малого таза	
в	наличие макроскопических метастазов по брю-шине за пределами малого таза до 2 см	
г	наличие макроскопических метастазов по брю-шине за пределами малого таза более 2 см	+

53. Самые частые локализации герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	забрюшинное пространство, средостение	
б	яичники, головной мозг	+
в	мочевой пузырь, печень	
г	влагалище	

54. Какой тип герминогенных опухолей чаще локализуется в крестцово-
копчиковой области

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	опухоль желточного мешка	
б	зрелая тератома	+
в	незрелая тератома	
г	герминома	

55. Какой тип герминогенных опухолей чаще локализуется в головном мозге

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	герминома	+
б	семинома	
в	тератома	
г	ОЖМ	

56. Какой тип герминогенных опухолей чаще локализуется во влагалище

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	герминома	
б	семинома	
в	тератома	
г	опухоль желточного мешка	+

57. Какие клинические проявления характерны для опухоли с локализацией в средостении

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синдром сдавления верхней полой вены	+
б	боль в животе	
в	гидроторакс	
г	бессимптомная клиника	

58. Где чаще всего локализируются герминогенные опухоли ЦНС

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мозжечок	
б	турецкое седло	+
в	полушария головного мозга	
г	спинной мозг	

59. Какой тип герминогенных опухолей встречается во влагалище

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль желточного мешка	+
б	дисгерминома	
в	тератома	
г	хориокарцинома	

60. Какой тип герминогенных опухолей характеризуется низким уровнем опухолевых маркёров

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль желточного мешка	
б	дисгерминома	
в	зрелая тератома	+
г	хориокарцинома	

61. Последствия утраты функции гена-супрессора опухолевого роста

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышенная чувствительность к химиолучевой терапии	
б	резистентность к химиотерапии	
в	способность к инвазивному характеру роста	+
г	способность к раннему метастазированию	

62. Какие онкологические маркёры характерны для герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	α -ХГЧ, АФП, ЛДГ	
б	β -ХГЧ, АФП, ЛДГ	+
в	ЛДГ, ферритин	
г	NSE, ЛДГ	

63. Какой маркёр продуцируется клетками опухоли желточного мешка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	α -ХГЧ	
б	β -ХГЧ	
в	ЛДГ	
г	АФП	+

64. Где продуцируется АФП у плода

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	плацента	
б	желточный мешок	+
в	печень	

65. Где продуцируется АФП после рождения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	печень	+
б	половые органы	
в	гипофиз	

66. Период полураспада АФП

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1-5 часов	
б	24 часа	
в	5-7 дней	+
г	10-14 дней	

67. Для каких опухолей характерен повышенный уровень АФП

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гепатобластома	+
б	нейробластома	
в	нефробластома	
г	герминогенные опухоли	+

68. Какими клетками продуцируется ХГЧ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	клетками желточного мешка	
б	клетками синцитиотрофобласта	+
в	клетки плаценты	
г	половые клетки	

69. Сколько субъединиц содержит хорионический гонадотропин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	
б	2	+
в	3	
г	4	

70. Какая субъединица ХГЧ является маркёром герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	α	
б	β	+
в	α и β	

71. Период полураспада β -ХГЧ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30 минут	
б	1-5 часа	
в	24 часа	+
г	5-7 дней	

72. К какому возрасту у детей нормализуется уровень АФП

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	к 3 мес.	
б	к 6 мес.	
в	к 1 году	
г	к 2 годам	+

73. К какому возрасту у детей нормализуется уровень ХГЧ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	к 3 мес.	+
б	к 6 мес.	
в	к 1 году	
г	к 2 годам	

74. Какими клетками продуцируется ЛДГ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мышцы, печень	+
б	легкие, половые клетки	
в	клетки желточного мешка	
г	клетки головного мозга и почек	+

75. Частота экстренных операций при герминогенных опухолях яичников составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	до 50%	
б	20-30%	+
в	до 10 %	
г	менее 5 %	

76. Основные причины экстренных операций при герминогенных опухолях

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	перекрут ножки опухоли	+
б	гигантские размеры опухоли	
в	разрыв капсулы опухоли	+

77. Тактика ведения пациента с тератомой grade II после нерадикальной операции

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повторное оперативное вмешательство	
б	химиотерапия	
в	динамическое наблюдение	+

78. Тактика ведения пациента с тератомой grade III

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повторное оперативное вмешательство	
б	химиотерапия	+
в	динамическое наблюдение	

79. Тактика дальнейшего ведения пациента с герминогенной опухолью стандартного риска после оперативного вмешательства при микроскопически положительном крае резекции

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повторное оперативное вмешательство	
б	химиотерапия	+
в	динамическое наблюдение	

80. Тактика дальнейшего ведения пациента с герминогенной опухолью высокого риска

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	повторное оперативное вмешательство	
б	химиотерапия	+
в	динамическое наблюдение	

81. У пациентов с герминогенными опухолями высокого риска после завершения химиотерапии следующим этапом последует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	повторное оперативное вмешательство	+
б	химиотерапия	
в	динамическое наблюдение	
г	интенсификация химиотерапии	

82. Сколько терапевтических вариантов предусматривает протокол МАКЕI?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	2 терапевтических варианта	
б	3 терапевтических варианта	+
в	4 терапевтических варианта	
г	5 терапевтических варианта	

83. Тактика лечения герминогенных опухолей яичника со стадией Ib по протоколу МАКЕI

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	химиотерапия	
б	химиолучевая терапия	
в	повторное оперативное вмешательство	
г	динамическое наблюдение	+

84. Терапевтическому варианту «А» протокола МАКЕI соответствуют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	пациенты без метастазов	+
б	пациенты с первично удаленной опухолью	+
в	пациенты без метастазов, с остаточной опухолью	

85. Для терапевтического варианта «С» согласно протоколу MAKEI соответствуют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пациенты с первично удаленной опухолью	
б	пациенты без метастазов, с остаточной опухолью	
в	пациенты с наличием отдаленных метастазов	+

86. Какие схемы химиотерапии применяются в протоколе MAKEI

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	VIP	
б	PE	+
в	BEF	+
г	VBP	

87. Что необходимо для вычисления номограммы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	уровень АФП перед лечением	+
б	уровень АФП после 1 курса ПХТ	
в	уровень АФП после 2 курса ПХТ	+
г	уровень АФП после 4 курса ПХТ	

88. На какой день необходимо определение уровня АФП для вычисления номограммы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	на 7 день	
б	на 21 день	
в	на 40-43 день	+
г	на 52 день	

89. Какой показатель определяется с помощью номограммы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	период полуэлиминации АФП	+
б	период полуэлиминации β ХГЧ	
в	процент выживаемости	
г	процент остаточной опухолевой массы	

90. Какие препараты входят в схемы ПХТ при рецидивах герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блеомицин	
б	гемцитабин	+
в	доксорубицин	
г	оксалиплатин	+

91. Объем операции при опухолях яичника

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лапароскопия с удалением яичника и придатков	
б	лапаротомия с удалением яичника и придатков	+
в	биопсия яичника	
г	частичная резекция яичника с опухолью	

92. Что не относится к последствиям биопсии опухоли яичника

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	разрыв капсулы опухоли	
б	контаминация опухолевыми клетками брюшной полости	
в	трудности в морфологической диагностике	
г	болевого синдром	+

93. Какие препараты применяются для лечения герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	+
б	этопозид	+
в	ифосфамид	+
г	иринотекан	

94. Объем оперативного лечения герминогенных опухолей гонад у пациента с синдромом Сваера

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лапароскопия с удалением яичника и придатков	
б	лапаротомия с удалением яичника и придатков, матки	
в	лапаротомия с удалением яичника и придатков с сохранением матки	+
г	частичная резекция яичника с опухолью	

95. В каком отделе средостения локализуются герминогенные опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	переднее	+
б	среднее	
в	заднее	

96. Кто осуществляет динамическое наблюдение за излеченными пациентами с герминогенными опухолями яичников?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	детский онколог	+
б	педиатр	+
в	гинеколог	+
г	уролог	

97. Сроки динамического наблюдения детского онколога за детьми, излеченными от герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	до 18 лет	+
б	до 21 года	
в	до 25 лет	
г	пожизненно	

98. С какой частотой контролируется уровень опухолевых маркёров после завершения лечения герминогенных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 раз в 2 месяца	
б	1 раз в 3 месяца	+
в	1 раз в 6 месяцев	
г	ежемесячно	

99. С какой частотой детский онколог осматривает пациента, излеченного от герминогенной опухоли, на первом году диспансерного наблюдения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 раз в 2 месяца	
б	1 раз в 3 месяца	+
в	1 раз в 6 месяцев	
г	ежемесячно	

100. С какой частотой необходимо выполнять МРТ малого таза и брюшной полости пациенту, излеченному от герминогенной опухоли яичников на первом году диспансерного наблюдения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 раз в 2 месяца	
б	1 раз в 3 месяца	
в	1 раз в 6 месяцев	+
г	ежемесячно	

Список литературы

1. Adcock L.L., Oakley G.J. A pure brain metastasis of choriocarcinoma from a mixed germ cell tumor of ovary // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 64, N 2. – P. 252 – 255.
2. Aisenberg J., Hsiah K., Kataitzoglou G. et al. Bone mineral density (BMD) in long-term survivors of childhood cancer // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 1998. – Vol. 20. – P. 241 – 245.
3. Amato R.J., Ro J.Y., Ayala A.G. et al. Risk-adapted treatment for patient with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of testis // *Urology.* – 2004. – Vol. 63, N 1. – P. 144 – 148.
4. Best D.H., Butz G.M., Moller K. et al. Molecular analysis of an immature ovarian teratoma with gliomatosis peritonei and recurrence suggests genetic independence of multiple tumors // *Int. J. Oncol.* – 2004. – Vol. 25, N 1. – P. 17 – 25.
5. Bhala N., Coleman J.M., Radstone C.R. et al. The management and survival of patients with advanced germ-cell tumors: improving outcome in intermediate and poor prognosis patients // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 2004. – Vol. 16, N 1. – P. 40 – 47.
6. Billmire D., Vinocur C., Rescorla F. et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study // *J. Pediatr. Surg.* – 2004. – Vol. 30, N 3. – P. 424 – 429.
7. Canto P., Kofman-Alfaro S., Jimenez A.L. et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2004. – Vol. 150, N 1. – P. 70 – 72. 38
8. Carli M., Colombatti R., Oberlin O. et al. European intergroup studies (MMT4- 91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, N 23. – P. 4787 – 4794.
9. Challis D.E., Rew K.J., Steigrad S.J. Choriocarcinoma complicated by splenic rupture: an unusual presentation // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 1996. – Vol. 22, N 4. – P. 395 – 400.
10. Chen Z., Robison L., Giller R. et al. Risk of childhood germ cell tumors in association with parental smoking and drinking // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103, N 5. – P. 1064 – 1071. 39
11. Critchley H.O. Factors of importance for implantation and after treatment for childhood cancer // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1999. – Vol. 33,

N 1. – P 9 – 14.

12. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. - Vol. 181, P 353 - 358.

13. Cushing B., Giller R., Cullen J.W., et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescent with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study-Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882 // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, N 13. – P. 2691 – 700.

14. Dumesnil C., Gatbois E., Leverger G. Infantile choriocarcinoma: an uncommon and curable tumor // *Arch. Pediatr.* – 2005. –Vol. 12, N 12. – P. 1721 – 1725.

15. Fizazi K., Prow D.M., Do K.A. et al. Alternating dose-dense chemotherapy in patients with high volume disseminated non-seminomatous germ cell tumors // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 86, N 10. – P. 1555 – 1560.

16. Frazier A.L., Rumcheva P., Olson T. et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2008. – Vol. 50, N 4. – P. 746 – 751.

17. Gabrys M., Blok K., Rabczynski J. et al. Gliomatosis peritonei with mature of the ovary // *Ginecol. Pol.* – 2002. – Vol. 73, N 12. – P. 1224 – 1227.

18. Gobel U., Calaminus G., Schneider D.T. et al. The malignant potential of teratomas in infancy and children: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol // *Klin. Padiatr.* – 2006. – Vol. 218, N 6. – P. 309 – 314.

19. Goswami D., Sharma K., Zutshi V. et al. Nongestational pure ovarian choriocarcinoma with contralateral teratoma // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 80, N 2. – P. 262 – 266.

20. Guven S., Basaran M., Usubutum A. et al. Management of ovarian dysgerminoma during a pregnancy complicated by preeclampsia; a case report // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 25, N 6. – P. 759 – 760.

21. Habuchi T., Kamoto T., Hara I. et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell car-

cinomas with elevated tumor markers // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98, N 8. – P. 1635 – 1642.

22. Harms D., Zahn S., Gobel U. et al. Pathology and molecular biology of teratomas in children and adolescence // *Klin. Padiatr.* – 2006. – Vol. 218, N 6. – P. 296 – 302.

23. Hart A.H., Hartley L., Parker K., et al. The pluripotency homeobox gene NANOG is expressed in human germ cell tumors. *Cancer*. 2005. - Vol.104, P. 2092 - 2098.

24. Hudson N.M., Greenwald C., Thompson E. et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 100 – 108.

25. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. International Germ Cell Cancer Collaborative Group // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15, N 2. – P. 594 – 603.

26. Ishibashi M., Nakayama K., Oride A. et al. A case of PEP(BEP)-resistant ovarian dysgerminoma successfully treated by VeIP therapy // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2009. – Vol. 36, N 3. – P. 513 – 517.

27. Kersemaekers A.M., Honecker F., Stoop H. et al. Identification of germ cells at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY // *Hum. Pathol.* – 2005. - Vol. 36, P. 512 - 521.

28. Kooijman C.D. Immature teratomas in children. // *Histopathology*. 1988. – Vol. 12, P. 491 - 502.

29. Li J., Yang W., Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patients // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 105, N 3. – P. 769 – 775.

30. Malogolowkin M.H., Monforte H.L., Kovanlikava A. et al. Pediatric germ cell tumors / Raghavan D. (eds). *Germ cell tumors*. – London: BC Decker Inc Hamilton, 2003. – P. 265 – 286.

31. Marina N.M., Cushing B., Giller R. et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a Pediatric Oncology Group / Children's Cancer Group Intergroup Study // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17, N 7. – P. 2137 – 2145.

32. Moller H., Evans H. Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females // *APMIS*. – 2003. – Vol. 111, N 1. – P. 43 – 46.

33. Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases // *Cancer*. – 1976. – Vol. 37, N 5. – P. 2359 – 2372.
34. O'Connor D.M., Norris H.J. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1994. – Vol. 13, N 4. – P. 283 – 289.
35. Odegaard E., Staff A.C., Langebrekke A. et al. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – Vol. 86, N 5. – P. 620 – 626.
36. Payer B., Chuva de Sousa Lopes S.M., Barton S.C. et al. Generation of stella-GFP transgenic mice: a novel tool to study germ cell development. // *Genesis*. – 2006. - Vol. 44, P. 75 - 83.
37. Pectasides D., Pectasides E., Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary // *Cancer Treat. Rev.* – 2008. – Vol. 34, N 5. – P. 427 – 441.
38. Pesce M, Scholer HR. Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development. // *Stem. Cells*. - 2001. – Vol. 19, P. 271-278.
39. Poncelet C., Fauvet R., Boccaro J. Et al. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13, N 4. – P. 565 – 571.
40. Rajpert-De Meyts E., Hanstein R., Jorgensen N. et al. Developmental expression of POU5F1 (OCT-3/4) in normal and dysgenetic human gonads. // *Hum. Reprod.* - 2004. – Vol. 19, P. 1338 - 1344.
41. Rasmussen F., Gunnell D., Ekblom A. et al. Birth weight, adult height, and testicular cancer: cohort study of 337,249 Swedish young men. // *Cancer Causes Control*. - 2003. – Vol. 14, P. 595 - 598.
42. Richiardi L., Askling J., Granath F., Akre O. Body size at birth and adulthood and the risk for germ-cell testicular cancer. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2003. – Vol. 12, P. 669 - 673.
43. Robboy S.J., Scully R.E. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. An analysis of 12 cases // *Hum. Pathol.* – 1970. – Vol. 1, N 4. – P. 643 – 653.
44. Rogers P.S., Olson T.A., Cullen J.W. et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study – Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891 // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, N17. – P. 3663 – 3569.
45. Saitou M, Barton SC, Surani MA. A molecular programme for

the specification of germ cell fate in mice. // *Nature*. - 2002. – Vol. 418, P. 293 - 300.

46. Salani R., Goodrich K., Song C. et al. Three cases reports of laparoscopic management of granulose cell tumor with intraoperative rupture and subsequent upstaging // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 511 – 513.

47. Schneider D.T., Calaminus G., Koch S. et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2004. – Vol. 42, N2. – P. 169 – 175.

48. Schneider D.T., Schuster A.E., Fritsch M.K. et al. Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and nongonadal pediatric germ cell tumors // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, N 19. – P. 7268 – 7276.

49. Sim H.G., Lange P.H., Lin D.W. Role of post-chemotherapy surgery in germ cell tumors // *Urol. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 34, N 2. – P. 199 – 217.

50. Smith H.O., Berwick M., Verschraegen C.F. et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, N 5. – P. 1075 – 1085.

51. Smith H.O., Berwick M., Verschraegen C.F. et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, N 5. – P. 1075 – 1085.

52. Smith H.O., Berwick M., Verschraegen C.F. et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, N 5. – P. 1075 – 1085.

53. Smorqick N., Barel O., Halperin R. et al. Laparoscopic removal of adnexal cysts: is it possible to decrease inadvertent intraoperative rupture rate // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, N 3. – P. 237- 240.

54. Song Y.N., Zhu L., Lang J.H. Recurrent mature ovarian teratomas: retrospective analysis of 20 cases // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2007. – Vol. 87, N 17. – P. 1184 – 1186.

55. Steeper T.A., Mukai K. Solid ovarian teratomas: an immunocytochemical study of thirteen cases with clinicopathologic correlation // *Pathol. Annu.* – 1984. – Vol. 19, N 1. – P. 81 – 92.

56. Suita S., Shono K., Tajiri T. et al. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment and outcome. A report from the study group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan // *J. Pediatr. Surg.* – 2002. – Vol. 37, N 12. – P. 1703 – 1706.

57. Suita S., Shono K., Tajiri T. et al. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment and outcome. A report from the study group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan // J. Pediatr Surg. – 2002. – Vol. 37, N 12. – P. 1703 – 1706.

58. Trabelsi A., Conan-Charlet V., Lhomme C. et al. Peritoneal glioblastoma: recurrence of ovarian immature teratoma (report of a case) // Ann. Pathol. – 2002. – Vol. 22, N 2. – P. 130 – 133.

59. Umekawa T., Tabata T., Tanida K. et al. Growing teratoma syndrome as an unusual cause of gliomatosis peritonei: a case report // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 99, N 3. – P. 761 – 763.

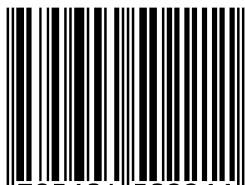
60. Wen K.C., Hu W.M., Twu N.F. et al. Poor prognosis of intraoperative rupture of mature cystic teratoma with malignant transformation // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2006.- Vol. 45, N 3. – P. 253 – 256. 41

61. Yamaguchi S., Kimura H., Tada M. et al. Nanog expression in mouse germ cell development // Gene Expr Patterns. - 2005. – Vol. 5, P. 639 - 646.

62. Zhang Y., Graubard B. I., Longnecker M. P. et al. Maternal hormone levels and perinatal characteristics: implications for testicular cancer. // Ann. Epidemiol. - 2007. – Vol. 17, P. 85 - 92.

Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, Университетская наб., д. 19
Подписано в печать 20.09.20
Формат 60х90/16. Печ. л. 10.
Тираж 100 экз.

ISBN 978-5-6045022-1-1



9 785604 502211