

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФАСЕЕВА НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА

Оптимизация тактики лечения герминогенных  
опухолей у детей

14.01.12 – онкология

Диссертационная работа на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
С.А. Кулева

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения, принятые в диссертации.....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
Актуальность темы.....	6
Цель исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна.....	8
Теоретическая и практическая значимость работы.....	9
Методология и методы исследования.....	10
Положения, выносимые на защиту.....	10
Степень достоверности и апробация результатов.....	11
Личный вклад автора.....	11
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>13</b>
<b>Глава 2. Материал и методы.....</b>	<b>47</b>
<i>2.1. Общая характеристика материала.....</i>	<i>47</i>
<i>2.2. Классификация экстракраниальных герминогенных опухолей.....</i>	<i>56</i>
<i>2.3. Методы обследования.....</i>	<i>59</i>
<i>2.4. Методы лечения.....</i>	<i>60</i>
<i>2.5. Оценка результатов лечения.....</i>	<i>67</i>
<i>2.6. Статистические методы обработки материала.....</i>	<i>68</i>
<i>2.6.1. Описательная статистика.....</i>	<i>68</i>
<i>2.6.2. Чувствительность, специфичность и точность, построение ROC кривых.....</i>	<i>69</i>
<i>2.6.3. Однофакторный и многофакторный анализ.....</i>	<i>70</i>
<i>2.6.4. Анализ выживаемости.....</i>	<i>71</i>
<b>Глава 3. Выживаемость больных с экстракраниальными герминогенными опухолями.....</b>	<b>72</b>
<b>Глава 4. Однофакторный анализ степени влияния факторов на результатирующий признак.....</b>	<b>78</b>

<b>Глава 5. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.....</b>	<b>110</b>
<b>Глава 6. Создание номограммы для диагностики пролонгированной кинетики АФП.....</b>	<b>115</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>118</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>126</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>128</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>129</b>

## СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

БРВ – безрецидивная выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ПВН – прогнозируемое время нормализации маркера

ПП – период полуэлиминации

ПХТ – полихимиотерапия

AFIP – [A]rmed [F]orce [P]athology [I]nstitute – Институт вооруженных сил патологии)

AJCC – [A]merican [J]oint [C]ommittee on [C]ancer – Американский объединенный онкологический комитет стадирования опухолей яичек

ANZUP 1303 – Australia and New Zeland – Австралия и Новая Зеландия (протокол лечения)

AUC – [A]rea [U]nder [C]urve – площадь под кривой

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

CCLG – Children’s Cancer and Leukemia Group – группа изучения опухолей и лейкозов у детей (UK)

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)

GOG – [G]ynecologic [O]ncology [G]roup – гинекологическая онкологическая группа

HD PEb – [H]igh doses [P]latinum, [E]toposide, [B]leomycin – цисплатин, этопозид, блеомицин

HPE – [H]igh doses [P]latinum, [E]toposide – цисплатин, этопозид

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

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

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

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

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

ROC - [R]eceiver [O]perating [C]haracteristic - операционная характеристика приемника

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]ediatric [O]ncology – французская группа по детской онкологии

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

TIGER – Trial of Initial Salvage Chemotherapy for Patients with Germ Cell Tumors) (Alliance 0311102/EORTC 1407) – протокол инициальной терапии «спасения» для пациентов с герминогенными опухолями

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

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

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Герминогенные опухоли представляют собой доброкачественные или злокачественные образования, субстратом которых является зародышевая клетка. Традиционно выделяют гонадные и экстрагонадные локализации герминогенных опухолей, частота которых составляет 41% и 59% соответственно. Существует два пика заболеваемости: первый пик – у детей до 2-х лет (как правило, преобладает крестцово-копчиковая локализация) и второй пик у подростков (у девочек 8-12 лет и у мальчиков 11-14 лет). У подростков 15-19 лет превалируют гонадные локализации (тестикулярные и яичниковые). Плюрипотентные зародышевые клетки мигрируют из желточного мешка к урогенитальному гребню к 4-й неделе беременности. В силу каких-либо причин не все клетки имеют возможность завершить миграцию, оседая по ходу движения ближе к срединной линии тела и давая начало эмбриональным опухолям экстрагонадной локализации (головной мозг, шейная, медиастинальная, забрюшинная, крестцово-копчиковая локализации).

Герминогенные опухоли относятся к наиболее химиочувствительным заболеваниям и представляют собой модель курабельного злокачественного процесса. Около 80% пациентов с диссеминированными формами герминогенных опухолей могут быть излечены с применением платиносодержащих схем полихимиотерапии [117]. Терапия «спасения» с комбинацией стандартных доз цисплатина и препаратов, не использованных в индукционном лечении, дает возможность выйти в ремиссию еще 15-20% больных [93, 101].

Начиная с 80-х гг. прошлого века, ведутся попытки стратификации пациентов в зависимости от прогноза заболевания. Прогнозирование раннего ответа на инициальную полихимиотерапию опухолей стало одним из основных направлений в последние годы. Особое внимание уделяется опухолевым маркерам при секретирующих злокачественных процессах. В

прогностических классификациях нередко используются уровни сывороточных опухолевых маркеров (альфафетопротеина – АФП и хорионического гонадотропина человеческого – ХГЧ), повышение которых отмечается у 80% пациентов с диссеминированными формами герминогенных неоплазий [44]. Скорость нормализации опухолевых маркеров у каждого пациента различна и ее замедление нередко является прогностически неблагоприятным для исхода заболевания фактором [47]. Отсутствие исследований влияния пролонгированных периодов полуэлиминации (ПП) маркеров на отдаленные результаты лечения связано, вероятнее всего, с недостаточной доказательностью мультипараметрических моделей, различными подходами к определению скорости снижения маркеров. Тем не менее, у 25% пациентов после первых недель инициальной полихимиотерапии (ПХТ) уровни маркеров остаются повышенными [47, 48]. Прогнозируемое время нормализации (ПВН) опухолевых маркеров, определяемое после первых циклов ПХТ, также может коррелировать с ранним прогрессированием и выживаемостью пациентов с герминогенными опухолями.

**Степень разработанности темы.** В более ранних исследованиях на взрослой когорте К. Fizazi и др. (2004) проводилась оценка пролонгации концентрации АФП в сыворотке крови у пациентов с несеминомными герминогенными опухолями группы неблагоприятного прогноза [47]. Исследователи из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) М. Mazumdar и др. в 2001 г. дали оценку результатам своего исследования, в котором замедление скорости снижения опухолевых маркеров было предиктором непосредственных результатов лечения, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [104]. Однако некоторые моменты усложняли интерпретацию, в частности методология сбора образцов крови на концентрацию маркера не предполагала определенный интервал времени от начала лечения, разброс во времени составлял от 7 до 56 дней. Это

создавало трудности для расчета скорости снижения АФП. Научные работы Европейской организации изучения рака, включившие данные о 669 пациентах с несеминомными герминогенными опухолями, также показали значимое влияние независимого предиктивного фактора «скорость снижения АФП» на факт прогрессирования [44]. В доступной нам литературе не нашлось источников, касающихся проблемы изучения кинетических параметров опухолевых маркеров при герминогенных опухолях у детей. Данную исследовательскую работу, посвященную оценке периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у детей с герминогенными опухолями, можно считать пионерской.

**Цель исследования** – выделение группы резистентных форм герминогенных опухолей, требующих эскалации лечебной программы, с учетом кинетических параметров опухолевых маркеров.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить показатели выживаемости больных герминогенными опухолями в возрасте до 18 лет.
2. Рассчитать прогнозный «вклад» долечебных клинико-лабораторных и кинетических параметров опухолевых маркеров (периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации) в однофакторной и многофакторной моделях, созданных для оценки факторного влияния на отдаленные результаты лечения.
3. Создать номограмму для диагностики пролонгированных периодов полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации опухолевого маркера альфафетопротеина у пациентов с герминогенными опухолями.

#### **Научная новизна**

Впервые на детской когорте проведена оценка влияния кинетических параметров опухолевых маркеров герминогенных новообразований на отдаленные результаты лечения.



Впервые в уни- и мультивариантные модели были включены такие показатели нарушения скорости выведения маркеров, как период полуэлиминации и прогнозируемое время нормализации, показавшие значимое влияние на выживаемость больных герминогенными опухолями.

Созданная номограмма для диагностики пролонгированных значений периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями позволяет выявлять когорту больных с химиорезистентными процессами уже после индукционной полихимиотерапии и модифицировать их программу лечения с переходом на эскалированные и интенсифицированные режимы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты расширяют представления о роли кинетических параметров опухолевых маркеров у детей с герминогенными опухолями в планировании специфического лечения на основе «response-based» терапии.

Созданная номограмма, включившая в себя графические и числовые значения, имеет огромный практический интерес для диагностики пролонгированных значений периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями и позволяет вовремя выявить группу больных, требующих проведения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Результаты работы используются в практической деятельности отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и внедрены в лекционный цикл учебного процесса отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Методология и методы исследования**

Методологическая база исследования состояла из нескольких компонентов, включивших в себя определение цели и задач, направленность изучения проблемы, ознакомление с литературными данными, организацию и проведение самой научной работы. Материалом для исследования послужили сведения о 72 пациентах. Основным этапом работы можно назвать статистико-математическую обработку данных и построение одно- и многофакторных анализов влияния факторов-предикторов на признак-результат. Оценка собранной информации проводилась с формированием модели «причина – следствие». «Следствием» в данной работе являлась зависимая переменная «выживаемость». С помощью коэффициентов корреляции было определено качество модели взаимосвязей переменных и результирующего признака.

Кроме того, при проведении исследования использовались общенаучные методы, включившие логико-интуитивный анализ, индуктивные и дедуктивные методы, а также такие общенаучные принципы, как объективизм, наблюдаемость и соответствие.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Использование платиносодержащих схем в программах лечения герминогенных опухолей у детей позволяет увеличить показатели выживаемости до 75-80%.
2. Инициальные значения опухолевых маркеров секретирующих герминогенных опухолей необходимо использовать в прогностических классификациях и определении тактики лечения детей.
3. Пролонгация периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации опухолевых маркеров после 2 цикла полихимиотерапии является поводом для рассмотрения вопроса о ранней эскалации и интенсификации лечебной программы с возможным переходом на «ветку» с высокодозной полихимиотерапией.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность работы подтверждается репрезентативностью выборки, современными методами и результатами статистической обработки материала.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Петербургских онкологических форумах (I, II и III Российских онкологических научно-образовательных форумах с международным участием) «Белые Ночи, Санкт-Петербург (2015, 2016, 2017); IX Совещании Национального общества детских онкологов и гематологов «НОДГО», Санкт-Петербург (2018); Конкурсе молодых ученых ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, 2018).

Результаты диссертации были представлены 13 февраля 2018 года на объединенной научно-практической конференции отделений химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, радиотерапии и радионуклидной диагностики, лучевой диагностики, химиотерапии и инновационных технологий, онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клинико-диагностического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы исследования представлены в 10 научных изданиях, в том числе в 4 статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 4 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в проведенном исследовании и получении результатов заключается в обосновании цели работы, определении и решении задач, наборе и статистико-математической обработке материала, разработке методических и практических рекомендаций по лечебной стратегии герминогенных опухолей у детей. Автором самостоятельно создана

номограмма, используя графические и числовые значения которой можно оптимизировать терапию у больных с пролонгированным периодом полуэлиминации АФП.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

## ГЛАВА 1

### Обзор литературы

Экстракраниальные герминоклеточные опухоли – это группа достаточно редких заболеваний. У детей моложе 15 лет частота их встречаемости составляет 3%. Начиная с подросткового возраста, эта цифра увеличивается до 14% [46].

Герминогенные опухоли представляют собой доброкачественные или злокачественные образования, субстратом которых является зародышевая клетка. Традиционно выделяют гонадные и экстрагонадные локализации герминогенных опухолей, частота которых составляет 41% и 59% соответственно. Существует два пика заболеваемости: первый пик – у детей до 2-х лет (как правило, преобладает крестцово-копчиковая локализация) и второй пик у подростков (у девочек 8-12 лет и у мальчиков 11-14 лет). У подростков 15-19 лет превалируют гонадные локализации (тестикулярные и яичниковые) [28, 147] (рис. 1).

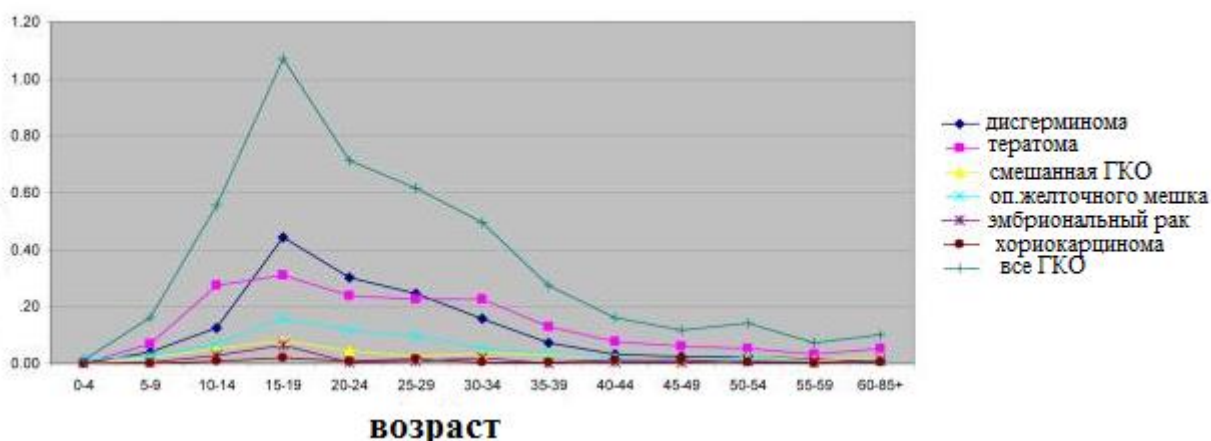


Рисунок 1. Заболеваемость герминогенными опухолями на 100.000 детского населения

Плюрипотентные зародышевые клетки мигрируют из желточного мешка к урогенитальному гребню к 4-й неделе беременности. В силу каких-либо причин не все клетки имеют возможность завершить миграцию, оседая

по ходу миграции ближе к срединной линии тела и давая начало эмбриональным опухолям экстрагонадной локализации (головной мозг, шейная, медиастинальная, забрюшинная, крестцово-копчиковая локализации). Выделяют доброкачественные и злокачественные образования [16-18, 24]. Во взрослой практике злокачественные опухоли разделены на две группы: семиномы и несеминомы [60].

В 1907 г. М. Askanazy впервые высказал предположение о происхождении эмбриональных тератом [53, 63, 126]. Дальнейшие клинико-патологические исследования лишь подтвердили его теорию. Клетки атипичных тестикулярных карцином отличались от нормальных зародышевых клеток размерами, образцами хроматина, увеличенными ДНК и митотическим индексами. Гистологически герминогенные опухоли имеют несколько подтипов согласно степени дифференцировки (рис. 2).

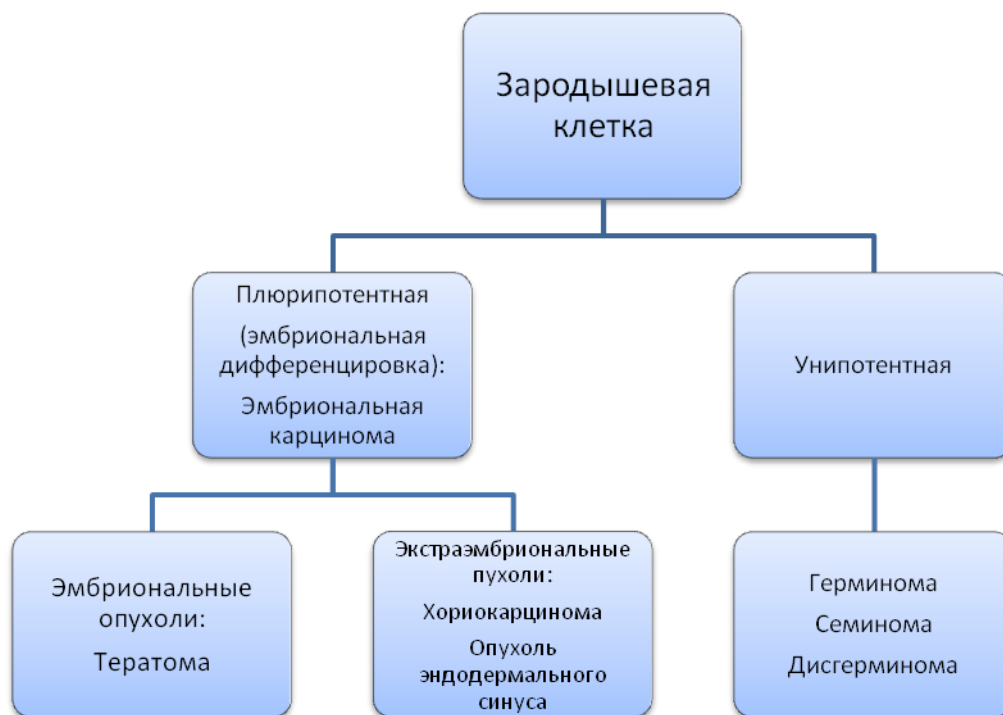


Рисунок 2. Гистогенез герминогенных опухолей

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

энтодермы. 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 и хориокарцинома) [9, 10-12, 66, 67, 135].

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

- 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;
  - B – незрелая 1-3 степени;
  - C – тератома, склонная к злокачественной трансформации.

Кроме того, герминогенные опухоли классифицируются по локализационному признаку: гонадные (тестикулярные, овариальные) и внегонадные.

Основными опухолевыми маркерами герминогенных новообразований являются альфа-фетопротеин (АФП) и  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Немаловажное значение имеет и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Опухоли желточного мешка, как правило, в избытке продуцируют АФП, а хориокарциномы – ХГЧ (табл. 1). Зрелые тератомы и герминомы отличаются от вышеупомянутых опухолей отсутствием гиперсекреции маркерных линий. Несеминомы же в 70-80%

случаев продуцируют маркеры, что позволяет проводить мониторинг активности опухоли во время лечения [110, 116, 150].

Табл. 1

Опухолевые маркеры, продуцируемые различными вариантами герминогенных опухолей

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

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 [5]. Пик концентрации АФП в сыворотке обнаруживается на 12-14 нед беременности со снижением его на 16 нед. Увеличенная концентрация данного опухолевого маркера наблюдается в течение всей беременности с постепенным снижением после рождения ребенка и нормализацией показателя к двум 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 [154]. 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 маркера в сыворотке крови составляет 5-7 дней.



АФП является опухолевым маркером не только герминогенных образований, но и гепатобластом и гепатокарцином, а также раков поджелудочной железы и желудка у взрослых. Г.И. Абелевым (1974) и E.L. Schneider и соавт. (2001) доказано клиническое значение этого маркера для диагностики и мониторинга ответа на лечение [5, 106, 137].

Хорионический гонадотропин – гликопротеин, продуцируемый клетками синцитиотрофобласта. Физиологическое значение ХГЧ состоит в поддержании желтого тела беременности. Данный гормон содержит две субъединицы:  $\alpha$ -субъединица связана с гормонами передней доли гипофиза (лютеинизирующим и фолликулостимулирующим),  $\beta$ -субъединица является маркером герминогенных опухолей, имеющих происхождение из трофобластической ткани (хориокарцинома и смешанные герминогенные опухоли) [132, 151]. 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 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 [132].

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 [78]. 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. 3).

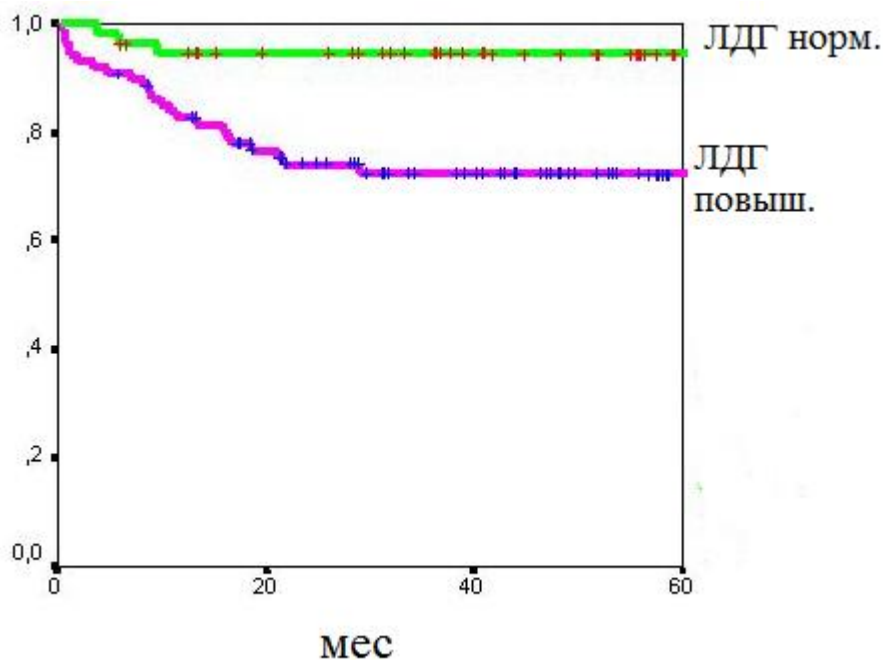


Рисунок 3. Кривые выживаемости пациентов с герминогенными опухолями в зависимости от уровня ЛДГ

Из других опухолевых маркеров герминогенных опухолей известны плацентарная щелочная фосфатаза, нейрон-специфическая енолаза, повышение которых чаще описывается при семиномах, раково-эмбриональный антиген, белок, выявляемый как при семиномах, так и при несеминозных опухолях, тератосвязанный антиген, свойственный, как правило, эмбриональной карциноме. Однако, эти маркеры, не обладают строгой специфичностью [78, 79].

На рис. 4 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 заглочном пространстве,

влагалище и др. местах (3%). По данным литературы описано всего два случая локализации герминогенной опухоли в околоушной железе [89].

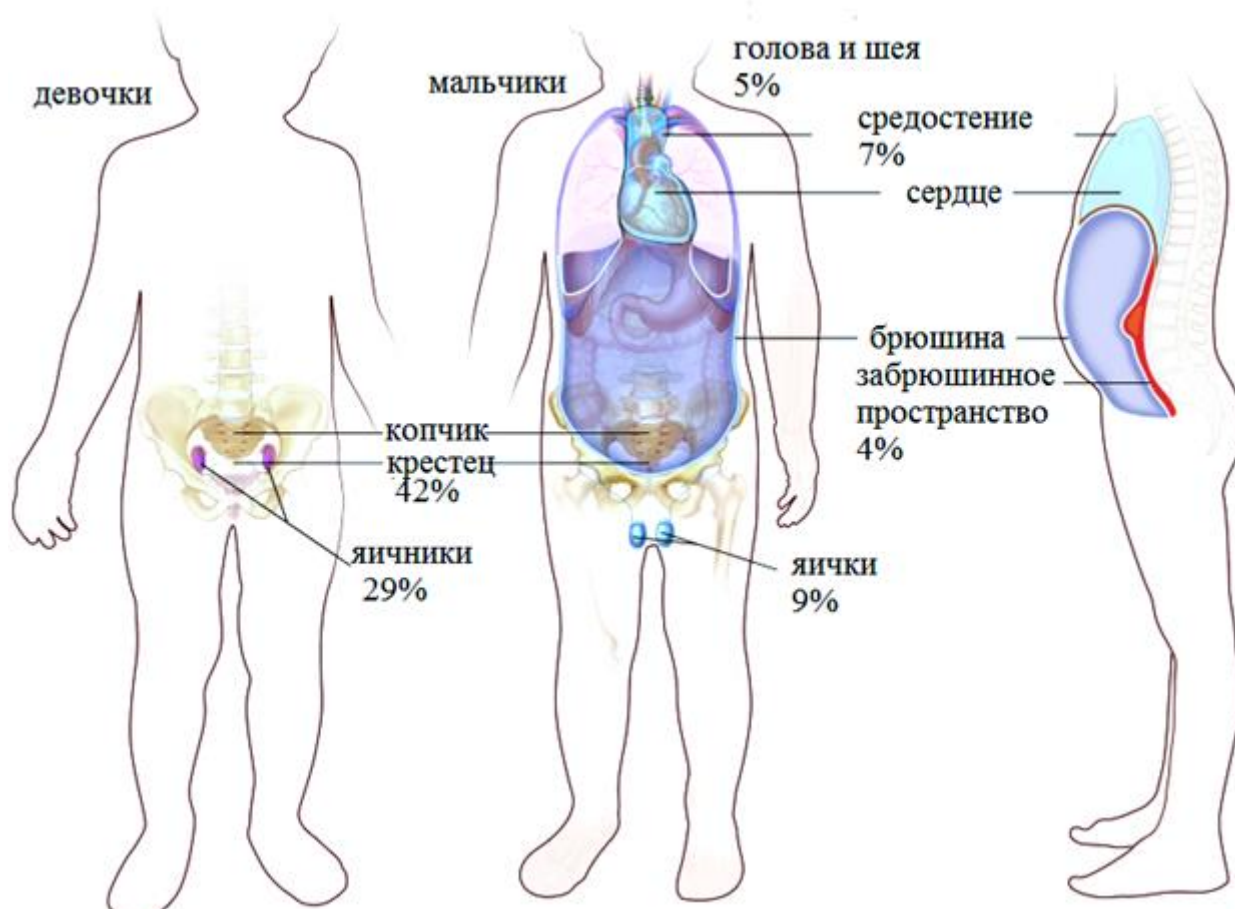


Рисунок 4. Локализация герминогенных опухолей у детей

Герминогенные опухоли относятся к наиболее химиочувствительным заболеваниям и представляют собой модель курабельного злокачественного процесса [129]. Около 80% пациентов с диссеминированными формами могут быть излечены с применением платиносодержащих схем полихимиотерапии [117, 123]. Терапия «спасения» с комбинацией стандартных доз цисплатина и препаратов, не использованных в индукционном лечении, дает возможность выйти в ремиссию еще 15-20% больных [65, 100].

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 табл. 2 представлены основные принципы послеоперационного стадирования герминогенных опухолей согласно этим разработкам.

Табл. 2

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

Стадия	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 маркеров	Микроскопическая остаточная болезнь, отсутствие нормализации опухолевых маркеров, 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 у взрослых сложны, особенно это касается тестикулярных локализаций герминогенных опухолей [7, 88, 89, 114, 131]. Разные исследовательские группы применяли разные факторы для стратификации пациентов. Например, в INT-0106 в группу наблюдения были отнесены пациенты моложе 10 лет с гистологической структурой незрелой тератомы I стадии тестикулярной локализации (табл. 3) [66, 70, 118, 131].

## Американские и Британские исследовательские протоколы по лечению герминогенных опухолей у детей

Исследование	Возраст/ локализация/ стадия	Количество больных/ средний возраст (или возрастной диапазон)	Лечение	Прогноз	Выводы
1	2	3	4	5	6
INT-0106/ POG9048/ CCG8891 [129]	< 21 года/ яичник/ I стадия	41/ медиана: 10,5 лет	PEб: цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> в 1 день, проводится 4 курса + 2 дополнительных курса после достижения полной ремиссии	6-летняя ОВ и БСВ 95%	Возможно ли хирургическое вмешательство с последующим динамическим наблюдением у пациентов с овариальной локализацией I стадией? Возможно ли редуцировать количество курсов у пациентов с овариальной локализацией II стадии? Хирургия и наблюдение в возрасте < 10 лет – самая подходящая стратегия Большинство пациентов со II стадией имели первоначально I стадию с последующим повышением АФП
	< 21 года/ яичник/ II стадия	16/ 16 мес-16,7 лет	4 курса PEб + 2 дополнительных курса после достижения полной ремиссии	6-летняя ОВ 93,8%, 6- летняя БСВ 87,5%	
	< 10 лет/ яичко/ I стадия	63 /медиана: 16 мес (1 мес- 6,5 лет)	Операция/наблюдение/ химиотерапия PEб	6-летняя ОВ 100%, 6-летняя БСВ 78,5%	
	< 10 лет/ яичко/ II стадия	17/ < 10 лет	4 курса PEб + 2 дополнительных курса после достижения полной ремиссии	6-летняя ОВ и БСВ 95%	

1	2	3	4	5	6
US INT-0097/ POG9049/ CCG8882 [38]	< 21 года/ яичник/ III стадия	18/< 10 лет	В рандомизированном исследовании: 1. PEb: цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> в 1 день, проводится 4 курса + 2 дополнительных курса после достижения полной ремиссии/ 2. HD PEb: цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> в 1 день, проводится 4 курса + 2 дополнительных курса после достижения полной ремиссии	6-летняя ОВ 100%, 6-летняя БСВ 94,4%, 6-летняя ОВ 97,5%, 6-летняя БСВ 97,5%, 6-летняя ОВ 83,3%, 6-летняя БСВ 66,7%, 6-летняя ОВ 97,5%, 6-летняя БСВ 97,5%	Возможно ли редуцировать количество курсов у пациентов с овариальной локализацией III стадии? Слишком мало пациентов, чтобы сделать выводы; нет доказательств, на основании которых количество курсов ВЕР может быть уменьшено Возможно ли редуцировать количество курсов у пациентов с тестикулярной локализацией III стадии? Уменьшение курсов возможно у мальчиков раннего возраста
	< 21 года/ яичник/ IV стадия	40/> 10 лет		6-летняя ОВ 100%, 6-летняя БСВ 100%, 6-летняя ОВ 100%, 6-летняя БСВ 100%	
	< 21 года/ яичко/ III стадия	8/< 10 лет		6-летняя ОВ 100%, 6-летняя БСВ 94,4%	
	< 21 года/ яичко/ IV стадия	10/< 10 лет		6-летняя ОВ 84%, 6-летняя БСВ 84%	
	< 21 года/ ЭГ/ I/II стадия	11/< 15 лет		6-летняя ОВ 92,8%, 6-летняя БСВ 89,4%	
	< 21 года/ /ЭГ /III стадия	61/< 21 лет		6-летняя ОВ 80,9%, 6-летняя БСВ 75,1%	
	< 21 года/ ЭГ/ I/II стадия	18/< 21 лет		6-летняя ОВ 81,5%, 6-летняя БСВ 78%	

1	2	3	4	5	6
POG 9749 [100]	< 15 лет/ ЭГ/ III/IV стадия	25/ 0.6-13.9 лет	HD PEB: цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> в 1 день + амифостин 825 мг/м <sup>2</sup> в сутки 1-5 (2 дополнительных курса после достижения полной ремиссии)	2-летняя ОВ 85,6%, 2-летняя БСВ 83,5%	ОВ и БСВ и аналогичны как и при исследовании US INT-0097
AGCT 01P1 [96]	< 15 лет/ ЭГ/ III/IV стадия	19/0-18 лет	PEB: цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> в 1 день, циклофосфан в 1 день в возрастающих дозах (1,2, 1,8 и 2,4 г/м <sup>2</sup> ), проводится 4 курса + 2 дополнительных курса после достижения полной ремиссии	6-летняя ОВ 89%, 4-летняя БСВ 74%	ОВ схожа с ОВ после HDPEP в INT-0097, но это было только статистическое обоснование, и цифры слишком малы, чтобы сделать какие-либо выводы
AGCT 0132 [21]	< 15 лет/ яичник/ I стадия  < 21 года/ яичник/ II/III стадия; ЭГ/I-IV стадия < 15 лет/яичко/ IV стадия	8/< 10 лет; 17/> 10 лет  Нет данных	Редуцированный PEB: цисплатин 33,3 мг/м <sup>2</sup> 1-3 дни, этопозид 167 мг/м <sup>2</sup> 1-3 дни, блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> в 1 день, проводится 3 курса + 3 дополнительных курса после достижения полной ремиссии  Операция/наблюдение/ Химиотерапия, редуцированный PEB	4-летняя ОВ 96%, 4-летняя БСВ 52%  Нет данных	Наблюдение и выздоровление могут быть возможны при опухолях яичников I стадии  Исследование в работе



1	2	3	4	5	6
UK GC1 [97]	< 16 лет	42 яичка/ все, кроме 1 < 6 лет 2 локализации в яичнике 1 ЭГ/< 4 лет	Наблюдение и выздоровление	5-летняя ОВ 100%	5-летняя ОВ для пациентов с I стадией было 97%; 12 пациентов с яичковой локализацией опухоли I стадии и один с яичниковой локализацией I стадии исключены из исследования, т.к. в связи с увеличением маркеров получали ПХТ Редукция числа введений блеомицина до одного введения за курс
	< 16 лет	16 II стадий 23 III стадий 20 IV стадий	Различные вариации РЕв, после нормализации онкомаркеров проводится дополнительно 2 курса	5-летняя ОВ 75% 5-летняя ОВ 62% 5-летняя ОВ 55%	
UK GC2 РЕв [98, 99]	< 16 лет/яички  < 16 лет/яичники  < 16 лет/ крестцово- копчиковая область	20/< 10 лет; 3/> 10 лет  17/< 10 лет; 31/> 10 лет 37/< 10 лет	Наблюдение при I стадии, JEв: карбоплатин 600 мг/м <sup>2</sup> 2 день, этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> 1-3 дни, блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> / день 3, проводится 2 дополнительных цикла после нормализации онкомаркеров	Яички: 5-летняя ОВ 100% Яичник: 5-летняя ОВ 92,3% Крестцово-копчиковая область: 5-летняя: ОВ 87,6%	5-летняя БСВ для стадий III и IV для всех групп составила 84,8% и 78% соответственно, ретроспективно; был поднят вопрос о том, сколько JEв циклов необходимо

В лечении этой группы применялось только оперативное пособие. Пациентам из группы низкого риска (II стадии тестикулярной моложе 10 лет или I/II овариальной локализации до 21 года) проводилась лекарственная терапия по схеме ВЕР с редукцией доз блеомицина [37, 39, 86, 83, 133]. «Педиатрический» ВЕР (PEb) представляет собой 4 цикла стандартных доз цисплатина ( $20 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни), этопозиды ( $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни) и ондократного введения блеомицина ( $15 \text{ мг/м}^2$ ) в первый день каждого цикла (во взрослых программах блеомицин вводится в этой же дозе еженедельно). Шестилетняя общая выживаемость при данной программе составила 95,7% [4, 6, 129]. В группу высокого риска включены пациенты с III/IV стадиями опухолей яичников и яичек, I-IV стадиями экстрагонадной локализации в возрасте до 21 года (протокол Intergroup Study INT-0097). Национальным Институтом рака в таких ситуациях было предложено использование высоких доз цисплатина ( $200 \text{ мг/м}^2$ ) [119]. Пациенты рандомизировались в группы с режимом введения высоких (HDPEb) и стандартных (PEb) доз химиопрепаратов [38]. Несмотря на улучшение показателей бессобытийной выживаемости, режим HDPEb не приносит увеличения общей выживаемости и при этом сопровождается высокой токсичностью, в т.ч. и ототоксичностью [38, 85].

В конце 90-х гг. прошлого столетия выяснилось, что сотрудничество различных исследовательских групп более перспективно в плане набора пациентов (увеличение когорты исследуемых) и финансовых затрат. После слияний 4 групп в COG (Children's Oncology Group – детская онкологическая группа) повторно были подняты вопросы о пересмотре групп риска и о развитии следующей версии протокольной программы по лечению герминогенных опухолей (табл. 3).

В исследовании AGCT0132 для стратификации пациентов в группу низкого риска необходимо было учитывать и I стадию заболевания с локализацией в яичнике [15, 98]. У 25 пациентов с яичниковой локализацией, включенных в исследование AGCT0132, 4-летняя ОВ и БСВ составили 96% и

52% соответственно [21]. У одного пациента из группы наблюдения развился рецидив заболевания, потребовавший проведения в последующем полихимиотерапии. Средняя группа риска была определена как II-IV стадии тестикулярной, II/III овариальной и I/II стадии экстрагонадной локализации. Лечение пациентов, статифицированных в эту группу, состояло из 3 циклов PEb (редукция числа циклов по сравнению с первичным исследованием). В высокую группу риска были включены больные с III/IV стадиями внегонадной локализации. Лечение их интенсифицировано (табл. 3). Попытка добавления в схемы отопротекторов (амифостина) в исследовании P9749 с использованием HDPEb не увенчалась успехом: риск ототоксичности не уменьшился [101]. Во втором пилотном протоколе AGCT01P1 эскалация доз циклофосфида не улучшила результаты лечения [96].

Первые протоколы для лечения герминогенных опухолей у детей имели различные режимы ПХТ (табл. 3). Начиная с 1989 г., начали регистрироваться нежелательные явления режимов цитостатического лечения, и в Великобритании впервые была проведена модификация схемы с переходом на карбоплатин, хотя, как показывала практика лечения опухолей яичек у взрослых, карбоплатин уступает цисплатину в эффективности [23, 35, 74]. Повышение дозы карбоплатина в детской практике дало обнадеживающие результаты [98, 114]. Во второй версии протокола CCG 17 пациентов моложе 15 лет получили схему лечения JEB. Пятилетняя ОВ составила 90,9%, БСВ – 87,6% [98]. Третья версия протокола группы CCLG (Children's Cancer and Leukemia Group – группа изучения опухолей и лейкозов у детей (UK)) была закрыта, в настоящее время проводится статистический анализ. В этом исследовании всем пациентам группы стандартного риска проведено 4 цикла, а группы высокого риска – 6 циклов ПХТ по схеме JEB. С целью избежать перелечивания больных перестали проводиться дополнительные 2 курса.

Между национальными группами, изучающими герминогенные опухоли у детей, длительное время не было консенсуса по поводу факторов

риска и стратификации пациентов. В табл. 4 представлены сведения об исследованиях в этом направлении французской, немецкой и бразильской групп. Основными аспектами этих изучений была попытка модификации программ лечения на основе эффективности первичной терапии, так называемая «response-adapted» модификация.

## Исследования национальных групп

Публикации	Критерии включения/возраст	Лечебная программа	Лечение	Исходы	Комментарий
1	2	3	4	5	6
Baranzelli M.C. и соавт., 2000 [14]	Секретирующие опухоли яичников, средний возраст 12 лет (от 3 мес до 18 лет)	TGM 85  TGM 90	Актиномицин 10 мкг/м <sup>2</sup> 1-5 день; циклофосфамид 300 мг/м <sup>2</sup> 1-5 день; винбластин 2 мг/м <sup>2</sup> день 22 и 23; блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> день 22 и 23; цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> день 24 (три цикла)  Винбластин 3 мг/м <sup>2</sup> день 1 и 2; блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> день 1 и 2; карбоплатин 400 мг/м <sup>2</sup> день 3; актиномицин 15 мг/м <sup>2</sup> день 22, 23, 24; циклофосфан 300 мг/м <sup>2</sup> день 22, 23, 24, показано проведение 2 курсов после выхода в полную ремиссию. При отсутствии нормализации опухолевых маркеров после 2 курсов рекомендовано проведение 2 линии ПХТ: цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> 1-5 день; этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 день; ифосфамид 1,8 г/м <sup>2</sup>	Исследованы 49 пациентов: 5-летняя ОВ 85%, БСВ 74%	Слишком мало пациентов, чтобы сделать выводы

1	2	3	4	5	6
Schneider D.T. и соавт., 2000 [133]	Секретирующие медиастинальные опухоли	MAКЕI 83/86  MAКЕI 89 MAКЕI 96	Для всех: этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 1- 3 день; цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> 1-5 день; ифосфамид 1,5 г/м <sup>2</sup> 1- 5 день; винбластин 3 мг/м <sup>2</sup> 1-2 день; блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> 1-3 день как непрерывная инфузия; 4 × PVB, хирургия, 4 × PEI 3-4 ВЕР, операция, 3-4 VIP 3-4 PEI, операция, 1-2 PEI	26 пациентов: 16 из них были < 10 лет и 10 были > 10 лет); 5-летняя ОВ 87%, БРВ 87%	Наиболее важным этапом было оперативное лечение; эта группа подтверждает, что неоадьювантная терапия необходима для улучшения условий хирургического вмешательства
Göbel U. и соавт., 2001 [61]	Крестцово-копчиковая тератома (злокачественная) медиана 17,4 мес (от 7 до 119 мес)	MAКЕI 83/86 MAКЕI 89	Дозы такие же, как изложено выше в протоколе MAКЕI, 4 × PVB, хирургия, 4 × PEI, 3 × ВЕР, хирургия, 3 × VIP	66 пациентов: 5-летняя ОВ 81%, БРВ 76%	Проведение неоадьювантной терапии способствует улучшению резектабельности опухоли.

1	2	3	4	5	6
Lopes L.F. и соавт., 2009 [94]	Промежуточный риск: экстрагонадные опухоли, стадия I-II, яички стадия II, яичники стадия I-II	GCT-91	Цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни, проводится 2 цикла, при достижении полной ремиссии + 2 аналогичных цикла, при отсутствии полной ремиссии проводится 2 курса 2 линии: ифосфамид 1,5 г/м <sup>2</sup> 1-3 день, винбластин 3 мг/м <sup>2</sup> 1 день, блеомицин 15 мг/м <sup>2</sup> 1 день.	5-летняя ОВ 88,9%; у 54 пациентов зафиксирована полная ремиссия после двух циклов; 5-летняя ОВ 85,2%; у 17 пациентов полная ремиссия не была достигнута после двух циклов, 5-летняя ОВ 56,8%.	Данное исследование охватило массивную группу пациентов, в данной группе можно достичь ремиссии, применяя более щадящую терапию.  PE – не самая адекватная терапия, так как многие пациенты не получают блеомицин, однако в этой схеме предложены высокие дозы цисплатина и ифосфамида.
	Высокий риск: стадия III/IV любой локализации	GCT-91	НРЕ: Цисплатин 30 мг /м <sup>2</sup> 1-5 день, этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> , проведение 3 циклов	5-летняя ОВ 73,5%; у 36 пациентов зафиксирована полная ремиссия после двух циклов; 5-летняя ОВ 83,3%; у 17 пациентов полная ремиссия не была достигнута после двух циклов, 5-летняя ОВ 58,8%.	

В немецкой программе использовалась неоадьювантная полихимиотерапия [14, 31, 61, 62, 64, 133]. В этом исследовании также в схему лечения был добавлен ифосфамид и исключен блеомицин. Выводами использования этой программы стала необходимость обязательного оперативного вмешательства и для повышения резектабельности опухоли – неоадьювантной полихимиотерапии. Во французской программе также были получены удовлетворительные результаты (5-летняя ОВ составила 85%, БСВ - 74%), но недостатком этой работы стала небольшая выборка пациентов и отсутствие группы сравнения [137, 152]. Бразильская группа исследователей предложила использовать схемы без блеомицина, но с высокими дозами платины и ифосфамида (HPE ([H]igh doses [P]latinum, [E]toposide – высокие дозы цисплатина и этопозид): цисплатин 30 мг /м<sup>2</sup> 1-5 день, этопозид 120 мг/м<sup>2</sup>). Пятилетняя ОВ при это варьировала от 58,8% до 73,5% в зависимости от достижения ремиссии после 2 циклов [57, 94].

При дальнейших клинических испытаниях необходимо было решить ряд вопросов. Можно ли не проводить химиотерапию у пациентов, которые могут быть излечены только операцией или заменить токсичный цисплатин на менее токсичные цитостатики с целью снижения поздних осложнений лечения? Можно ли улучшить результаты лечения у пациентов, не ответивших на стандартное лечение? Можно ли идентифицировать биологические маркеры прогноза? Для решения этих задач 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. 5) [25, 51]. 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. Эта параметрическая модель в настоящее время проходит валидацию в бразильском исследовании GCT-99 [94].

В базу данных MaGIC было включено незначительное число подростков (от 11 до 15 лет), еще меньше – в возрасте старше 15 лет и молодых взрослых, 3-летняя бессобытийная выживаемость которых составила 59,9%, у детей этот показатель был 87,2%, у взрослых – 80% [22, 90]. Для изучения когорты подростков и молодых взрослых в базу данных MaGIC были включены сведения об этой возрастной группе.

Стратификация по группам риска [22]

Группа риска	Возраст	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	83
	≥ 11	Экстрагонадная локализация	III	61
	≥ 11	Яичники	IV	60
	≥ 11	Экстрагонадная локализация	IV	40

Сведения о пациентах с гонадными опухолями были представлены гинекологической онкологической группой (GOG – [G]ynecologic [O]ncology [G]roup) и советом медицинских исследований Великобритании [87]. Были проанализированы исходы лечения подростков и молодых взрослых.

Недостатком сравнительных исследований был тот факт, что каждая кооперативная группа использовала свои классификационные дефиниции относительно стадии заболевания [30]. 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. 6), классификацией международного консенсуса герминогенных клеток (IGCCC – [I]nternational [G]erm [C]ell [C]onsensus [C]lassification) (табл. 7) и международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO – [I]nternational [F]ederation of [G]ynecology and [O]bstetrics) (табл. 8).

У взрослых общепринято разделение герминогенных опухолей яичка на локализованную (I) и распространенные (II-IV) стадии. Определение локализованной стадии однотипно для всех возрастных групп. Стадии II-IV в детской практике классифицируются в различных исследовательских программах как II и III стадии (AJCC). Различия между детскими и взрослыми подходами в классификациях опухолей яичка создают сложности при классификации этих образований у подростков, что ограничивает оценку данных об этой группе больных. К сожалению, сведения детских популяций не дают основной информации для стадирования по AJCC. В клинической практике IGCCC риск-обоснованное стадирование имеет более важное значение для определения тактики лечения. FIGO система несет информацию только о яичниковых локализациях и только об эпителиальных опухолях [13] (табл. 7).

## Рекомендации NCCN по стадированию герминогенных опухолей яичка (версия 1.2015)

Стадия	Первичная локализация	Стадия	Оценка лимфатических узлов
pTX	Первичная опухоль не может быть оценена Никаких доказательств первичной опухоли (например, гистологический рубец в яичке) Carcinoma in situ Опухоль яичка и в его придатке без инвазии сосудистой/лимфатической систем; опухоль может врастать в белочной оболочке, но не влагалищную оболочку Опухоль яичках и его придатка с прорастанием сосудистой/лимфатической системы, или опухоль, врастающая в белочную оболочку с вовлечением влагалищной оболочке Опухоль с инвазией в семенной канатик с или без поражения сосудистой/лимфатической систем Опухоль врастает в мошонку с или без сосудистой/лимфатической инвазии	pNX	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
pT0		pN0	Метастазы в регионарных л/узлах отсутствуют
pTis		pN1	Наличие пораженного лимфатического узла размером не более 2 см в наибольшем измерении/поражение не более 5 лимфатических узлов размером менее 2 см в наибольшем измерении
pT1		pN2	Наличие пораженного лимфатического узла размером более 2 см но менее 5 см в наибольшем измерении/поражение более 5 лимфатических узлов размером менее 5 см в наибольшем измерении/экстранодальное распространение опухоли
pT2			Метастазы в лимфатические узлы размером более 5 см в наибольшем измерении
pT3			pN3
pT4			
Стадия	Регионарные лимфатические узлы	Стадия	Отдаленные метастазы
NX	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены Метастазы в регионарных л/узлах отсутствуют Наличие пораженного лимфатического узла размером не более 2 см в наибольшем измерении/поражение нескольких лимфатических узлов размером менее 2 см в наибольшем измерении Наличие пораженного лимфатического узла размером более 2 см но менее 5 см в наибольшем измерении/ поражение нескольких лимфатических узлов размером более 2 см но менее 5 см в наибольшем измерении Метастазы в лимфатические узлы размером более 5 см в наибольшем измерении	M0	Отдаленных метастазов нет
N0		M1	Наличие отдаленных метастазов
N1		M1a	Отдаленные лимфатические узлы, метастазы в легкие
			Отдаленные метастазы (исключая отдаленные лимфатические узлы и метастазы в легкие)
N2		M1b	
N3			

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
	Любая pT/TX	N0	M0	S1-3
Стадия II	Любая pT/TX	N1-3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/TX	N1	M0	S0
	Любая pT/TX	N1	M0	S1
Стадия IIB	Любая pT/TX	N2	M0	S0
	Любая pT/TX	N2	M0	S1
Стадия IIC	Любая pT/TX	N3	M0	S0
	Любая pT/TX	N3	M0	S1
Стадия III	Любая pT/TX	Любая N	M1	SX
Стадия IIIA	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S0
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S1
Стадия IIIB	Любая pT/TX	N1-3	M0	S2
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S2
Стадия IIIC	Любая pT/TX	Любая N	M0	S3
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S3
	Любая pT/TX	Любая N	M1b	Любая S

Опухолевые маркеры сыворотки крови	
Группа	Уровень опухолевых маркеров сыворотки крови
SX	Определение опухолевых маркеров недоступно
S0	Уровень опухолевых маркеров в пределах нормы
S1	ХГЧ < 5,000 МЕ/мл; АФП < 1,000 нг/мл; ЛДГ < 1,5 x N
S2	ХГЧ $\geq 5,000$ но $\leq 50,000$ МЕ/мл; АФП $\geq 1,000$ но $\leq 10,000$ нг/мл; ЛДГ $\geq 1,5$ но $\leq 10$ x N
S3	ХГЧ > 50,000 МЕ/мл; АФП > 10,000 нг/мл; ЛДГ > 10 x N

Международные прогностическая система, используемая перед началом терапии

Гистологический вариант	Благоприятные	Промежуточные	Неблагоприятные
Семинома	Отсутствие метастазов во внутренних органах	Наличие метастазов во внутренних органах	Не значимо
Несеминозные герминогенные опухоли	Соответствует всем критериям ниже: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Локализация в гонадах или забрюшинно.</li> <li>2. Отсутствие метастазов во внутренних органах.</li> <li>3. Уровень онкомаркеров:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ХГЧ &lt; 5,000 МЕ/мл</li> <li>- АФП &lt; 1,000 нг/мл</li> <li>- ЛДГ &lt; 1,5 x N</li> </ul> </li> </ol>	Соответствует всем критериям ниже: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Локализация в гонадах или забрюшинно.</li> <li>2. Отсутствие метастазов во внутренних органах.</li> <li>3. Уровень онкомаркеров:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ХГЧ <math>\geq 5,000</math> но <math>\leq 50,000</math> МЕ/мл</li> <li>- АФП <math>\geq 1,000</math> но <math>\leq 10,000</math> нг/мл</li> <li>- ЛДГ <math>\geq 1,5</math> но <math>\leq 10</math> x N</li> </ul> </li> </ol>	Соответствует всем критериям ниже: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Медиастинальная локализация.</li> <li>2. Наличие отдаленных метастазов.</li> <li>3. Уровень онкомаркеров:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ХГЧ &gt; 50,000 МЕ/мл</li> <li>- АФП &gt; 10,000 нг/мл</li> <li>- ЛДГ &gt; 10 x N</li> </ul> </li> </ol>

## Стадирование опухолей яичников (FIGO)

Стадия	Характерные признаки
I	Опухоль ограничена яичником
IA	Ограничена одним яичником, капсула интактна, нет опухоли на поверхности отпечатков, отрицательные смывы
IB	Поражение обоих яичников, капсула интактна, нет опухоли на поверхности отпечатков, отрицательные смывы
IC1	Разрыв капсулы при хирургическом вмешательстве
IC2	Разрыв капсулы перед операцией или выход опухоли 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	Специфический плеврит
IVA	Метастазы в печень/селезенку и органы брюшной полости (в том числе паховые л/у и за пределами брюшной
IVB	полости)



FIGO система имеет как сходства, так и различия со стадированием герминогенных опухолей у детей. Одним из отличий является разрыв опухоли, который при детских подходах классифицируется как III стадия, а по FIGO – IC, однако, несмотря на эту разницу, в обеих когортах (и дети и взрослые) проводится одинаковая стратегия лечения [112, 134, 139, 140-143]. Стадия I у детей сравнима со стадиями IA/IB по FIGO. Взрослые подходы к классификации содержат больше подгрупп, чем у детей [20, 27, 102, 148, 149].

Успешное изучение герминогенных опухолей MaGIC дают основания к объединению исследовательских групп с целью проведения клинических испытаний.

Согласно принципам COG в группу низкого риска определяются пациенты с I стадией заболевания, включая гонадную и экстрагонадную локализации (табл. 2). Рекомендации по ведению этой группы больных – активное наблюдение [101, 114, 124, 131] (рис. 5).

Для группы среднего риска основной темой будущих исследований будет сравнительная оценка режимов с цисплатином и карбоплатином (рис. 5). В эту группу будут включаться все пациенты (кроме больных с I стадией) со всеми экстракраниальными локализациями, IA/IB стадии по FIGO и пациенты с плохим прогнозом (подростки  $\geq 11$  лет с яичниковой локализацией IV стадии, экстрагонадными локализациями III-IV стадий, больные  $> 15$  лет со средним и плохим прогнозом заболевания тестикулярной локализации по IGCCC). В анализе MaGIC достоверных отличий в исходах лечения после режимов с карбоплатином и цисплатином не обнаружено [71].

# Стратегии лечения

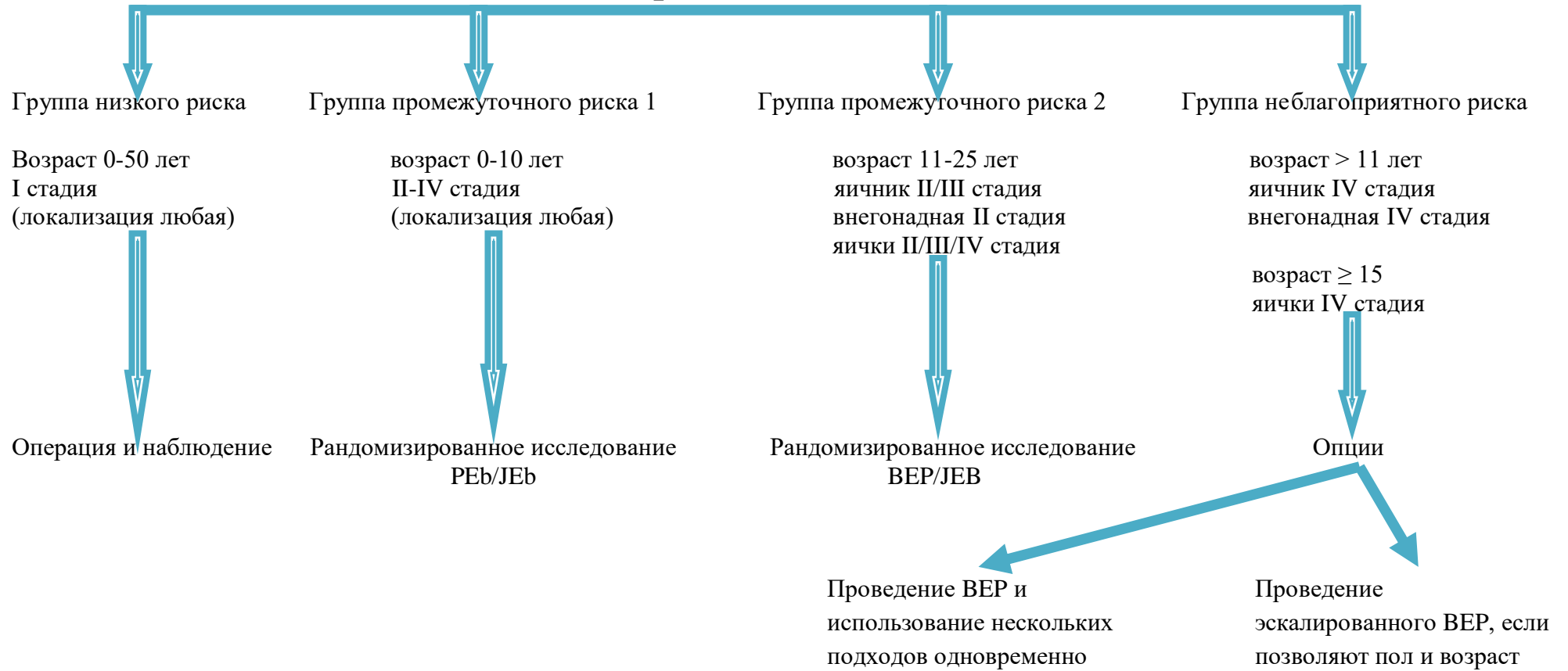


Рисунок 5. Стратегии лечения герминогенных опухолей

Проводились исследования различий между схемами PEb и JEb у детей моложе 11 лет и между схемами BEP и режимов с карбоплатином, этопозидом и блеомицином (еженедельным) у подростков 11-25 лет (рис. 5). Число циклов будет определено после анализа результатов COG AGCT0132.

Используя систему IGCCC, мальчики с метастатическими формами герминогенных опухолей могут быть стратифицированы на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза (табл. 7). Поэтому термин «IV стадия» при тестикулярных локализациях был исключен из большинства исследований. В педиатрических протоколах брюшинное распространение семинома отнесено к III стадии заболевания. В MaGIC исследовании юноши старше 11 лет с IV стадией по COG имеют LTDF, равную 83%. Даже при метастатической болезни у подростков LTDF не снижается ниже 80%. Возможно, это связано с тем, что большинство пациентов, включенных в это исследование, были в возрасте моложе 15 лет и лишь 22 – в возрасте от 15 до 19 лет. В контрасте, подростки старше 11 лет с IV стадией по COG с яичниковой локализацией или III-IV стадиями экстрагонадных герминогенных опухолей имели плохой прогноз с показателями LTDF 67%, 65% и 40% соответственно [29, 106, 111, 121, 122]. Хотя MaGIC и включает сведения достаточно большого контингента больных, все же данных для использования классификации IGCCC недостаточно [50, 51].

Схема BEP в последние 3 декады является стандартом лечения герминогенных опухолей яичка у взрослых, она позволяет добиться полных ремиссий после 3 циклов у 90% больных с благоприятным прогнозом [41, 54-56, 59, 72, 126, 146]. Для терапии опухолей групп неблагоприятного прогноза были использованы стратегии, включающие использование альтернативных режимов [26, 43, 49, 73, 76, 80, 127, 144], использование высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых кроветворных клеток [19, 40, 43, 95, 108]. К сожалению, все это не способствовало увеличению показателей выживаемости. Такие подходы

теоретически могут улучшить чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам благодаря увеличению дозно-временной интенсивности (либо за счет увеличения дозы препаратов либо за счет сокращения интервалов между циклами) [82]. Такие стратегии успешно используются при саркомах Юинга. При герминогенных опухолях в I/II фазах клинических исследований начал применяться эскалированный ВЕР, включающий 4 цикла сочетанного использования цисплатина и этопозида, вводившихся каждые 2 недели (вместо интервала в 3 недели), и блеомицина еженедельно с колониестимулирующими факторами. Применение такого режима показало эффективность дозно-временной интенсивности, но в то же время сопровождался выраженной токсичностью схемы [45, 58, 81].

В других клинических исследованиях практикуется отказ от стандартного лечения у мальчиков с герминогенными опухолями при недостаточной скорости снижения АФП и переход на интенсифицированные курсы после инициального лечения в группах с неблагоприятным прогнозом заболевания [104, 108, 138]. Недавнее рандомизированное исследование GETUG 13 показало, что переход на эскалированное лечение после 1 цикла ВЕР у пациентов с недостаточным снижением опухолевого маркера увеличил показатель бессобытийной выживаемости на 10% [48]. Сложность режима GETUG 13 и введение высокотоксичных препаратов в схему делает ее малоприменимой в практике, однако идея, основанная на «response-based» стратегиях должна быть использована в дальнейших исследованиях [33, 34, 48].

В зарубежной литературе продолжает обсуждаться вопрос о лечебных стратегиях у пациентов 11 лет и старше с неблагоприятным прогнозом заболевания. Предполагалось, что с увеличением образцов ткани опухолей подростков, результаты рандомизированных клинических исследований будут более достоверны. Планирование этих испытаний поможет оценить несколько терпевтических режимов, например, таких как эскалированный ВЕР, карбоплатин+блеомицин+винкристин+цисплатин с ВЕР (СВОР-ВЕР) и

паклитаксел+ифосфамид+цисплатин (TIP) [48, 52, 75, 77]. В некоторых исследованиях детские когорты, особенно это касается подростков, успешно включаются во взрослые рандомизированные исследования. Примером является протокол ANZUP 1303 ([A]ustralia and [N]ew [Z]eland), в котором проводится оценка эффективности стандартного и эскалированного ВЕР у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом по IGCCS классификации.

У пациентов с рецидивами герминогенных опухолей терапия 2 линии, как правило, бывает успешной. Лекарственное лечение в этих ситуациях включают в себя традиционные схемы, такие как TIP и высокодозная полихимиотерапия с/без трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [42, 84, 92, 108].

В настоящее время активно используется рандомизированное исследование TIGER ([T]rial of [I]nitial Salvage Chemotherapy for Patients with [Ger]m Cell Tumors) (Alliance 0311102/EORTC 1407), проводятся исследования его эффективности по сравнению со схемами TIP и паклитаксел+ифосфамид с последующей высокодозной полихимиотерапией карбоплатином+этопозид.

Прогнозирование раннего ответа на инициальную полихимиотерапию опухолей стало одним из основных направлений в последние годы [108, 119, 120]. Особое внимание уделяется опухолевым маркерам при секретирующих злокачественных процессах. Например, снижение простатспецифического антигена используется как предиктор эффективности и радикальности оперативного вмешательства при локализованном раке предстательной железы, а также после химиотерапии при распространенном процессе. Ранее снижение СА-125 предполагает наличие чувствительного рака яичников к цитостатическому лечению [1-3, 8, 110].

В более ранних исследованиях на взрослой когорте проводилась оценка пролонгации концентрации АФП в сыворотке крови у пациентов с несеминомными герминогенными опухолями группы неблагоприятного

прогноза [32, 36, 137, 147]. Исследователи из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) в 2001 г. дали оценку результатам своего исследования, в котором замедление скорости снижения опухолевых маркеров было предиктором непосредственных результатов лечения, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [103]. Однако некоторые моменты осложняли интерпретацию, в частности методология сбора образцов крови на концентрацию маркера не предполагала определенный интервал времени от начала лечения, разброс во времени составлял от 7 до 56 дней. Это создавало препятствия для расчета скорости снижения АФП. Научные работы Европейской организации изучения рака, включившие данные о 669 пациентах с несеминомными герминогенными опухолями, также показали значимое влияние независимого предиктивного фактора «скорость снижения АФП» на факт прогрессирования [44].

Резюмируя, можно назвать несколько проблем изучения герминогенных опухолей у детей: во-первых, это принципы стратификации пациентов на группы риска с поиском факторов прогноза; во-вторых, это выделение групп резистентных к полихимиотерапии опухолей; в-третьих, это использование системы «response-based» терапии, основанной на «вкладе» в эффективность факторов, связанных с самим лечением; в-четвертых, это роль опухолевых маркеров в прогнозе заболевания.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика материала

С 1996 по 2017 гг. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось лечение 72 пациентам до 18 лет с экстракраниальными герминогенными опухолями различной локализации.

Средний возраст больных составил  $8 \pm 5,6$  лет, медиана - 8,5 (2,5-14,5). Женский пол преобладал: девочек было 55 (73,4%), мальчиков - 17 (23,6%). Соотношение по полу - 3:1. В возрасте до 4 лет были 30 (41,7%) детей, от 5 до 9 лет – 8 (11,1%), от 10 до 14 лет – 17 (23,6%) и от 15 до 18 – тоже 17 (23,6%) больных (рис. 5).

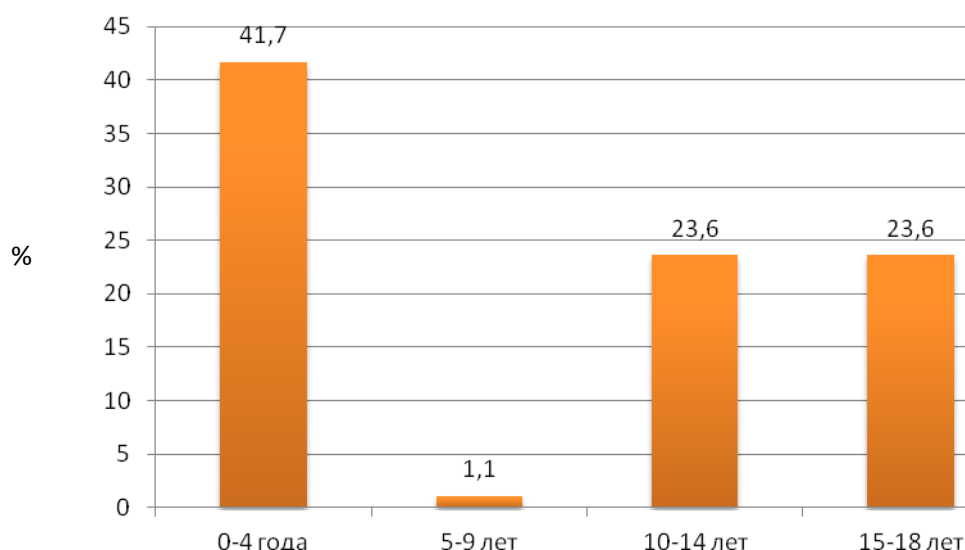


Рисунок 5. Распределение больных с герминогенными опухолями в зависимости от возраста

В 44 наблюдениях (61,1%) опухоли локализовались в половых органах: у 37 (51,4%) пациентов в процесс были вовлечены яичники, у 7 (9,7%) человек – яички (правый яичник – 23,6%, левый яичник 27,8%, правое яичко 5,5%, левое яичко 4,2%). Реже, у 28 (38,9%) пациентов поражались внегонадные отделы – крестцово-копчиковая область (19,4%), малый таз

(9,7%), забрюшинное пространство (5,5%), средостение (2,8%) и брюшная полость (1,4%) (рис. 6).

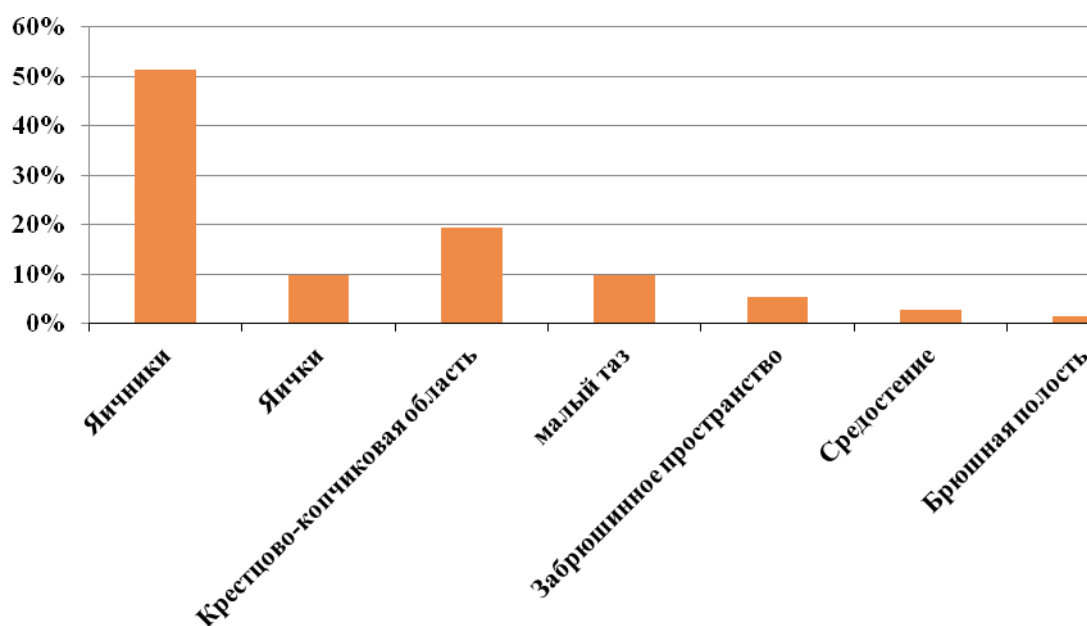


Рисунок 6. Локализация герминогенной опухоли

Длительность анамнеза варьировала от 0 до 6 мес: у 43 (59,7%) пациентов анамнез не превышал 1-го мес, у 19 (26,4%) длительность анамнеза составила от 1-го до 3-х мес, и у 10 (13,9%) анамнез был более 3 мес (рис. 7).

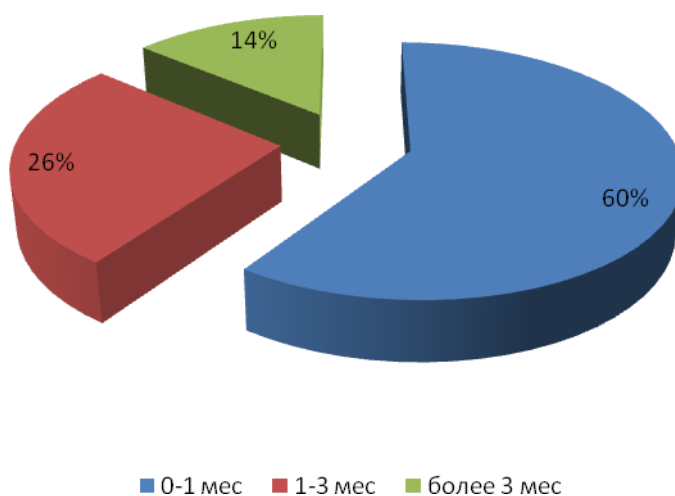


Рисунок 7. Длительность анамнеза заболевших герминогенными опухолями



У трети пациентов согласно гистологической классификации WHO ([W]orld [H]ealth [O]rganization – классификация ВОЗ), 2004 диагностирована незрелая тератома (25 или 34,7%), у 15 детей (20,8%) – опухоль эндодермального синуса, у 12 (16,7%) – дисгерминома/семинома и у 6 (8,3%) – эмбриональная карцинома, в 14 (19,4%) случаях встретилась смешанная форма герминогенной опухоли (рис. 8).

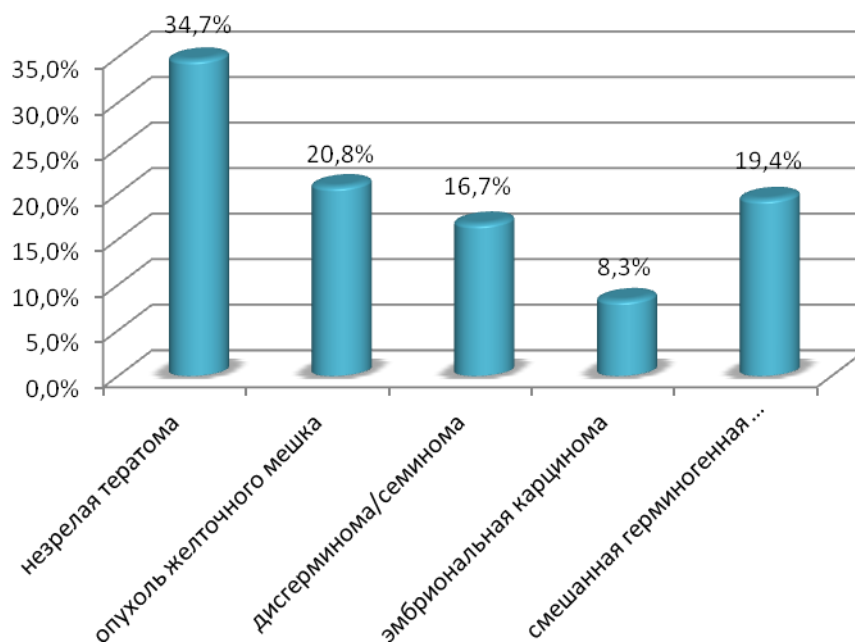


Рисунок 8. Морфологическая верификация злокачественного процесса

Локализованное заболевание (I-II стадии) выявлено у 41 (56,9%) ребенка, распространенное (III-IV стадии) – у 31 (43,1%) больных (рис. 9).

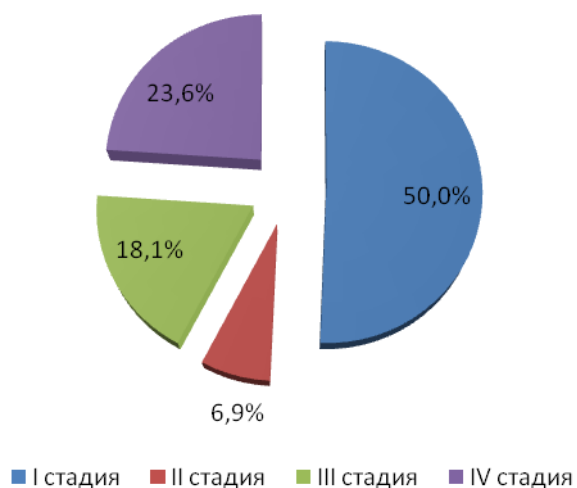


Рисунок 9. Стадии заболевания

Значение АФП варьировало от 0,63 до 328000 (нг/мл), медиана составила 815 нг/мл (рис. 10).

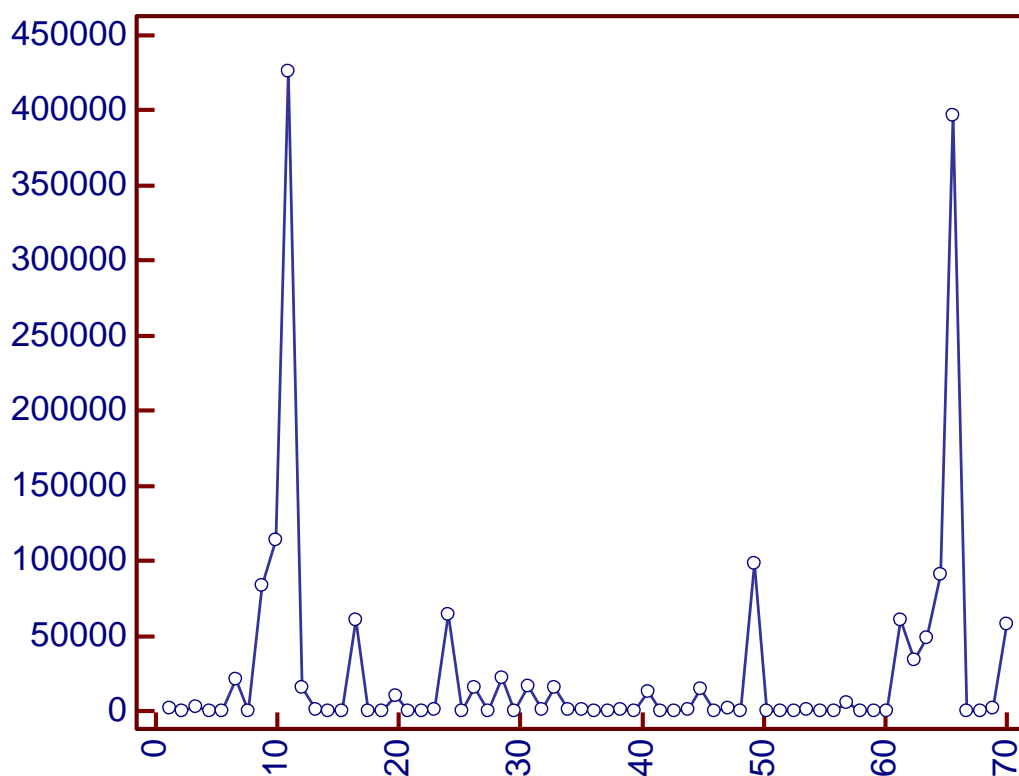


Рисунок 10. Значения АФП в заданной выборке пациентов (n=63)

У 45,2% пациентов выявлено повышение ХГЧ, значение которого укладывалось в диапазон от 0,04 до 52922 МЕ/мл, медиана составила 38,3 МЕ/мл (рис. 11).

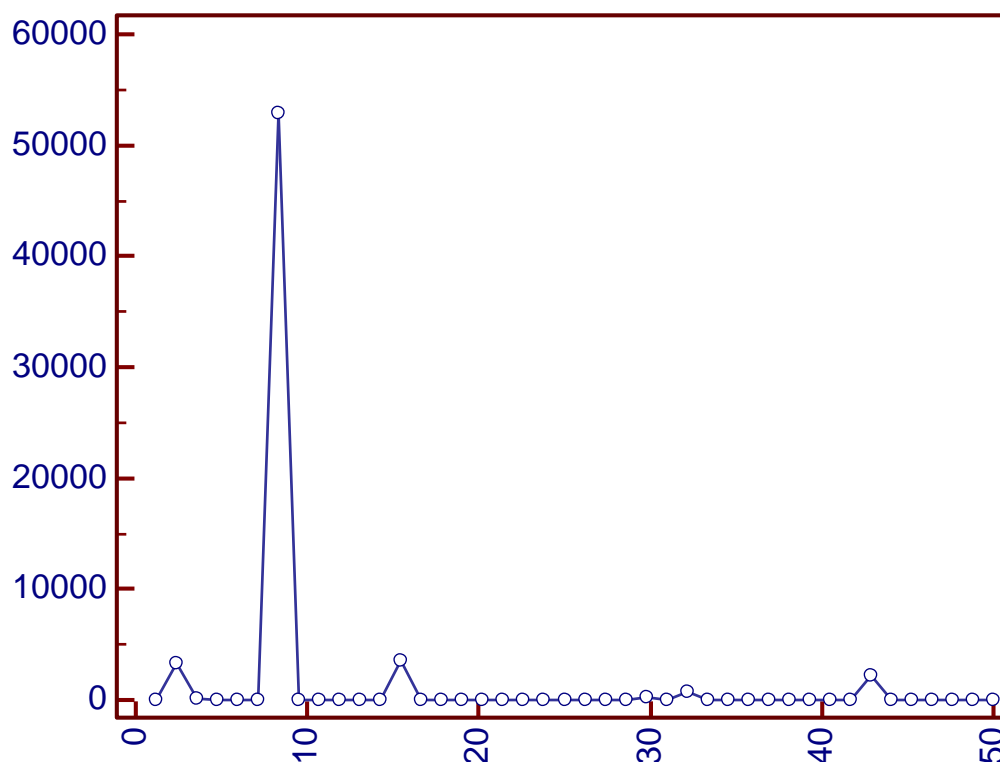


Рисунок 11. Значения ХГЧ в заданной выборке пациентов (n=42)

Уровень ЛДГ был в диапазоне от 119 до 1562 МЕ/мл, медиана этого значения равна 551,5 МЕ/мл (рис. 12). Повышенной концентрация ЛДГ была у 36 (69,2%) пациентов.

СА-125 был определен у 21 больного, повышенным он оказался у 10 (47,6%) детей. Диапазон значений этого маркера составил от 3 до 247,3 МЕ/мл, медиана – 31,5 МЕ/мл (рис. 13)

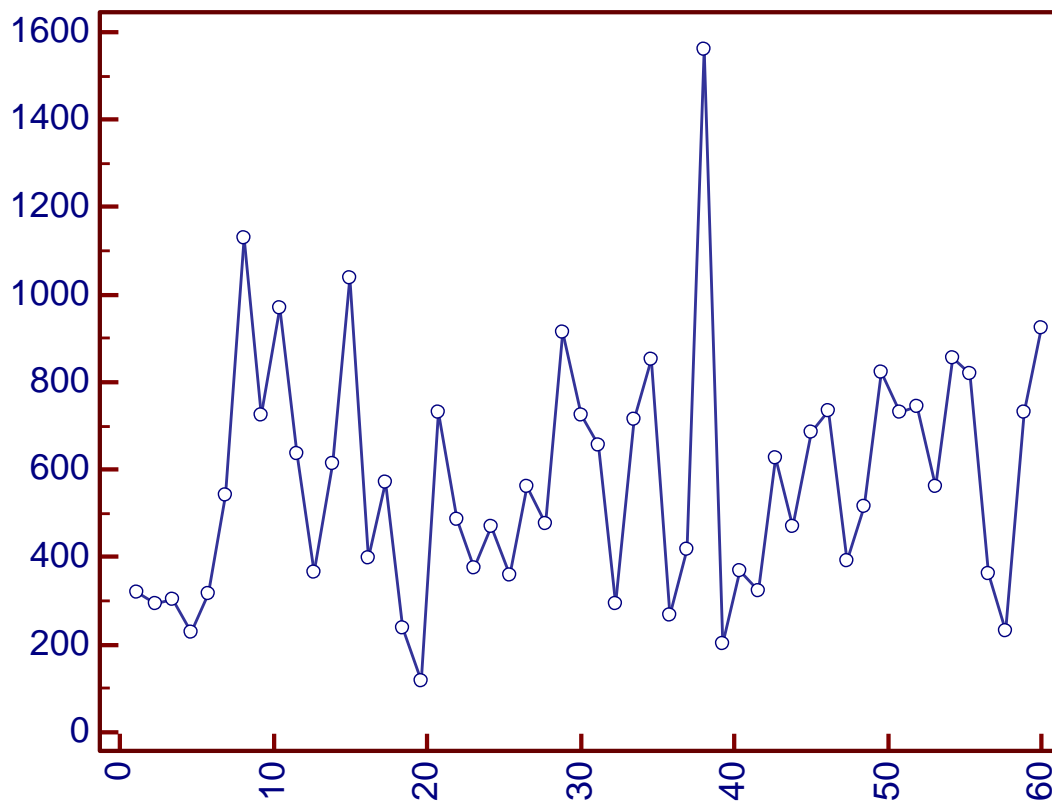


Рисунок 12. Значения ЛДГ (n=52)

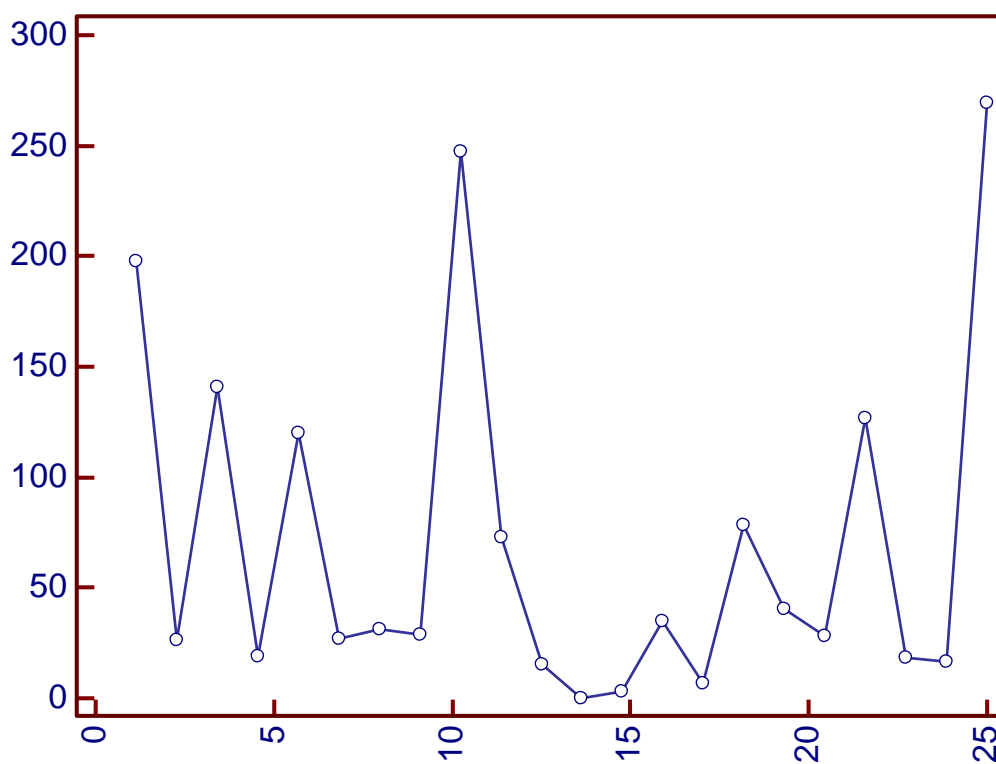


Рисунок 13. Значения СА-125 (n=21)

Значения раково-эмбрионального антигена (РЭА) определены лишь у 10 пациентов. Они варьировали от 0,38 до 28,9 нг/мл, медиана уровня РЭА составила 4,65 нг/мл (рис. 14).

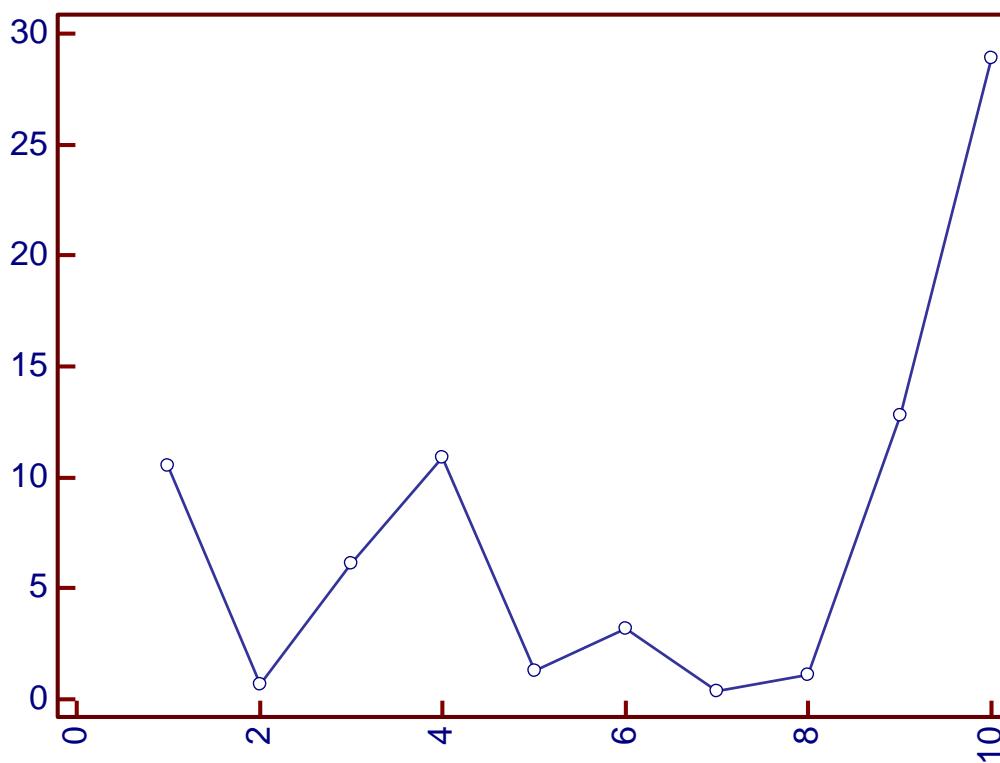


Рисунок 14. Значения РЭА (n=10)

Объем опухоли составлял от 2 до 3978 см<sup>3</sup>, медиана – 726 см<sup>3</sup> (рис. 15). При 95% доверительном интервале верхняя граница была равна 1603 см<sup>3</sup>, нижняя - 6 см<sup>3</sup>.

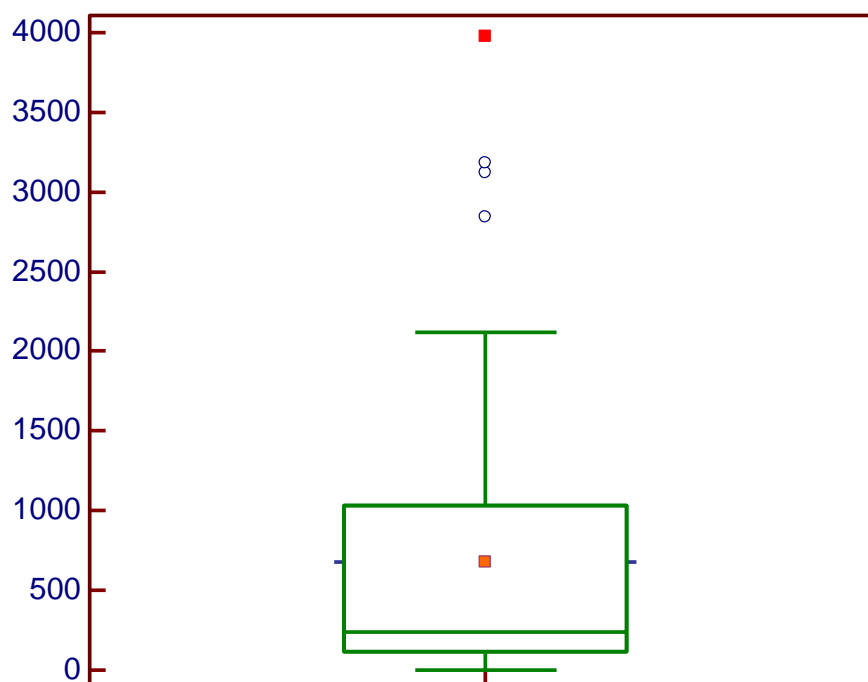


Рисунок 15. Среднее значение и количественные границы объема первичной опухоли (см<sup>3</sup>)

Оценивалось состояние регионарных лимфатических узлов, а также наличие отдаленных метастазов. У 17 (23,6%) пациентов выявлены лимфогенные метастазы, метастазы в легкие определены у 18 (25%) человек, у 5 (6,9%) диагностировано метастатическое поражение костей, у 2 (2,7%) пациентов определялись специфические очаги в печени и у одного (1,4%) больного в основной процесс был вовлечен костный мозг. В остальных 34 (47,2%) наблюдениях злокачественный процесс локализовался в пределах пораженного органа или области (рис. 16).

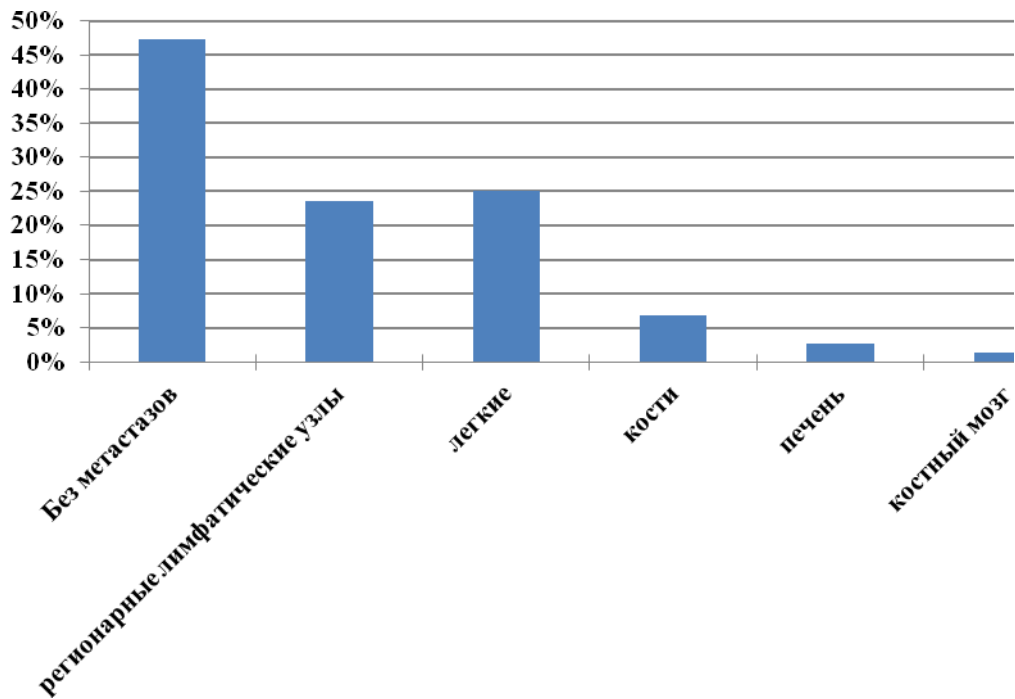


Рисунок 16. Локализация метастазов в исследуемой группе пациентов

В общей сложности количество больных с наличием гематогенных метастазов составило 26 человек (36,1%), лимфогенные метастазы выявлены у 17 пациентов (23,6%), наличие как лимфогенных, так и гематогенных вторичных очагов определялось у 9 человек (12,5%) (рис. 17).

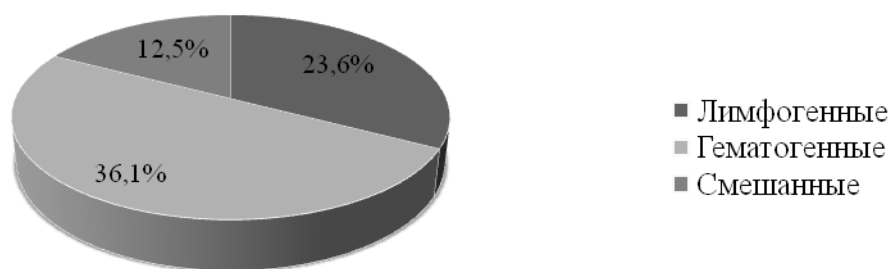


Рисунок 17. Варианты метастазирования герминогенных опухолей

## **2.2. Классификация экстракраниальных герминогенных опухолей**

Помимо гистологической классификации экстракраниальных герминогенных опухолей у детей WHO 2004, в стадировании злокачественного процесса были использованы классификации герминогенных опухолей яичника по TNM ([T]umor, [N]odus, [M]etastasis – опухоль, лимфатический узел, метастаз) и FIGO (табл. 9).

При стадировании опухолей яичка широко применяются Рекомендации NCCN ([N]ational [C]omprehensive [C]ancer [N]etwork - Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений) (табл. 6).



Классификация герминогенных опухолей яичника

TNM	FIGO	Описание
T1b	IB	Опухоль в пределах обоих яичников, при этом опухоль на его 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) метастазы в) матку и (или) маточные трубы. Опухолевые клетки в асцитической жидкости и промывных водах брюшной полости отсутствуют
T2b	IIB	Распространение на (и (или) метастазы 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 брюшину) имеются

Для стадирования экстрагонадных локализаций герминогенных опухолей использовалась TNM классификация (табл. 10).

Табл. 10

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 $\leq 5$ см
T1b	Опухоль диаметром $> 5$ см
T2	Инфильтрация соседних органов
T2a	$\leq 5$ 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. 11).

## SFOP-модифицированная TNM классификация

Стадия	Распространение
Клиническая стадия	
I	Опухоль $\leq 5$ см, N0, M0
II	Опухоль $> 5$ см, N0, M0
III	Любая локализация, N1, M0
IV	Любая локализация, N1, M1
Патоанатомическая стадия	
I	Опухоль без местно-регионарного распространения, полностью резецированная, M0
II	Опухоль с местно-регионарным распространением, полностью резецированная, M0
III	Опухоль с местно-регионарным распространением, не полностью резецированная, M0: IIIA – микроскопически резидуальная ткань, IIIB – макроскопически резидуальная ткань
IV	Нерезектабельная метастатическая болезнь

### 2.3. Методы обследования

Ниже представлен алгоритм обследования ребенка с подозрением на наличие у него экстракраниальной герминогенной опухоли.

1. Оценка анамнеза и сопутствующей патологии.
2. Физикальный осмотр.
3. Анализы крови и мочи для оценки функционального состояния внутренних органов, в частности, печени, почек системы гемостаза.
4. Выявление в крови маркеров герминогенной опухоли – альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина человека. Уровни этих веществ позволяет оценить эффективность проведенного лечения. Для этого содержание в крови АФП и ХГЧ определяется как до операции и химиотерапии, так и после.
5. ЭКГ, Эхо-КГ.
6. Рентгенография органов грудной клетки – является обязательным методом исследования, поскольку позволяет установить диагноз в случае первичного поражения средостения и метастазов в легких.

7. Ультразвуковое исследование (УЗИ). Используется для выявления первичного очага герминогенной опухоли как гонадной, так и внегонадной локализации, а также для контроля эффективности проводимого лечения.
8. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. С помощью данных методик, позволяющих послойно рассмотреть структуры организма, есть возможность хорошо визуализировать опухоль, а также определить распространение процесса на близлежащие органы и ткани, выявить поражение костных структур. КТ является наиболее чувствительным методом для определения метастатического поражения легочной ткани.
9. Радиоизотопная сцинтиграфия костей скелета.
10. Биопсия. Морфологическая верификация наличия опухоли из герминогенных клеток является решающим компонентом в постановке диагноза.
11. Пункционная биопсия костного мозга проводится при диссеминированных формах герминогенных опухолей.
12. Цитогенетическое исследование необходимо для определения половой принадлежности больного

#### **2.4. Методы лечения**

Тактика лечения исследуемой когорты была обусловлена локализацией образования, стадией, объемом оперативного вмешательства и гистологическим вариантом опухоли.

Всем пациентам, за исключением 5 (6,9%) человек были произведены оперативные вмешательства различного объема, который зависел от степени распространенности и локализации опухолевого процесса: 37 (51,4%) больным оперативное лечение выполнено 1 этапом, 22 (30,5%) пациента получили оперативное пособие на фоне или после проведения специфической полихимиотерапии. У 8 детей (11,1%) объем лечебных мероприятий этим и ограничился.

Характер послеоперационного лечения больных определялся гистологическим вариантом опухоли, стадией заболевания, наличием или отсутствием остаточной опухоли после ПХТ, а также динамикой снижения опухолевых маркеров.

В нашем исследовании 37 (51,4%) больных вторым этапом лечения проводилась полихимиотерапии (различные режимы с/без включения платиносодержащих препаратов). В качестве самостоятельного метода лечения химиотерапия была проведена 5 пациентам (6,9%), в плане комбинированного лечения — 62 (86,1%) больным, в рамках комплексного лечения — 3 (4,2%) больным.

Более половины больных (47 или 65,3%) получили терапию согласно принципам протокола TGM, основанным французской группой по детской онкологии (SFOP/SFCE – [S]ociété [F]rançaise d'[O]ncologie [P]édiatrique/[S]ociété [F]rançaise de lute contre les [C]ancers et leucémies de l'[E]nfant et de l'adolescent). Объем лечебной программы зависел от изначального распространения опухолевого процесса, рестадирования после оперативного вмешательства (согласно TNM классификации), уровня опухолевого маркера АФП и гистологического заключения. Пациенты были стратифицированы на 3 группы: группу низкого риска (АФП < 15000 нг/мл, локализованные и радикально удаленные опухоли), стандартную группу (АФП < 15000 нг/мл, отсутствие метастазов) и группу высокого риска (АФП ≥ 15000 нг/мл, с/без метастазов). В 1-й группе ПХТ в неоадьювантном режиме не проводилась, во 2-й группе дети получали цитостатическое лечение по схеме VBP ([V]inblastine, [B]leomycin, [P]latinum – винбластин, блеомицин, цисплатин), в 3-й – по схеме VIP ([V]epeside, [I]fosphamide, [P]latinum – вепезид, ифосфамид, цисплатин) (табл. 12). Количество циклов ПХТ зависело от скорости снижения уровня АФП: пациенты получали 2 дополнительных курса после нормализации АФП. Т.о., число циклов варьировало от 3 до 6, максимальное число циклов в группе стандартного риска – 5, в группе высокого риска – 6.

Схемы полихимиотерапии протокола SFOP/SFCE TGM

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

Ниже представлен алгоритм лечения согласно принципам протокола SFOP/SFCE TGM:

#### **Несекретирующие опухоли:**

- после проведения тотальной биопсии:

- Дальнейшей терапии не требуется.
- Мониторинг уровня АФП в случае:
  1. Крестцово-копчиковая локализация;
  2. У детей до года.

- местно-распространенные опухоли:

- Тератома grade I-II: терапии не требуется, даже после нерадикальной операции;
- Тератома grade III: 3 курса полихимиотерапии по схеме VBP, после чего производится оценка эффекта, удаление остаточной опухоли либо ревизия, если опухолевый остаток обнаружить не удастся.
- В случае плохого ответа проводится дополнительно 3 курса VIP.

#### **Стандартный риск (АФП менее 15 000 нг/мл и отсутствие метастазов):**

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

- 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.

- Первично неоперабельная местно-распространенная 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.

**Высокий риск (АФП более 15 000 нг/мл и/или наличие метастазов):**

- 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 – [В]леомусин, [С]арбоплатин, [А]дриамусин – блеомицин, карбоплатин, адриамицин) (табл. 12).

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

Лечебную программу по протоколу MAKEI (Германия) получили 8 пациентов (11,1%). Учитывая факторы риска (локализацию, стадию и полноту резекции) возможны 3 варианта лечения:

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 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. 13). При экстрагонадных опухолях T1b-T2b проводятся 3 курса полихимиотерапии по схеме PE, по схеме PEI при неполной резекции.

Табл. 13

Схемы полихимиотерапии протокола MAKEI-96

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

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

- Все пациенты с опухолями яичников стадии IIIb-IV и экстрагонадные опухоли T<sub>2</sub>NxM<sub>1</sub>, 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: пациенты с наличием отдаленных метастазов и/или распространенным опухолевым процессом после первично неполной резекции:

- При стадиях IIIa-IV для опухолей яичников и T<sub>2</sub> экстрагонадных опухолей и копчика пациенты должны получать 4 курса PEI после первичной резекции с тщательным мониторингом ответа.

Остальным больным лечение проводилось по следующим платиносодержащим схемам: BEP ([B]leomycin, [E]toposide, [P]latinum - блеомицин, этопозид, цисплатин) (8 или 11,1%), программа IGR (4 ребенка или 5,6%) и JEB ([J]M8a (Carboplatin), [E]toposide, ([B]leomycin – карбоплатин, этопозид, блеомицин) (один больной или 1,4%). Четыре ребенка (5,6%) лечились без использования препаратов платины (схемы CADO ([C]yclophosphamide, [D]oxorubicin, [O]ncovin – циклофосфамид, доксорубицин, онковин) и VAC ([V]incristine, [A]ctinomycin D, [C]yclophosphamide – винкристин, актиномицин-Д, циклофосфамид)) (табл. 14).

Лучевая терапия применялась крайне редко: 3 (4,1%) больных получили дистанционную лучевую терапию на крестцово-копчиковую область в СОД 42,5 и 45 Гр и один (1,5%) пациент – на брюшную полость и малый таз в СОД 10 Гр. В качестве самостоятельного метода, а также в плане комбинированного лечения лучевая терапия никому из пациентов не проводилась.

**Схемы полихимиотерапии, используемые при лечении герминогенных  
опухолей**

Схема	Промежуток между курсами	Препараты	Режим введения	Дни введения
ВЕР	21 день	Блеомицин Этопозид Цисплатин	15 мг/м <sup>2</sup> /сут 100 мг/м <sup>2</sup> /сут 20 мг/м <sup>2</sup> /сут	1, 3 и 5 1-5 1-5
IGR	42 дня (21 день между фазами)	<u>I фаза</u> Циклофосфан Космеген <u>II фаза</u> Винкристин Доксорубицин Блеомицин Цисплатин	300 мг/м <sup>2</sup> /сут 300 мкг/ м <sup>2</sup> /сут 1,5 мг/м <sup>2</sup> /сут 60 мг/м <sup>2</sup> /сут 15 мг/м <sup>2</sup> /сут 100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-5 1-5 1 1 1-2 4
ЖЕВ	21 день	Блеомицин Этопозид Карбоплатин	15 мг/м <sup>2</sup> /сут 100 мг/м <sup>2</sup> /сут 500 мг/м <sup>2</sup> /сут	1 1-3 3
CADO	21 день	Циклофосфан Доксорубицин Винкристин	300 мг/м <sup>2</sup> /сут 30 мг/м <sup>2</sup> /сут 1,5 мг/ м <sup>2</sup> /сут	1-5 4 и 5 1 и 5
VAC	21 день	Винкристин Космеген Циклофосфан	1,5 мг/м <sup>2</sup> /сут 15 мкг/кг/сут 0,5 г/м <sup>2</sup> /сут	1 1-5 1-3

### 2.5. Оценка результатов лечения

Критериями ответа на противоопухолевое лечение являются следующие:

- Полная ремиссия - полный регресс всех проявлений заболевания, подтвержденный теми же методами исследования, которыми эти изменения выявлялись, на срок не менее 4 недель.
- Частичная ремиссия - уменьшение размеров опухолевых очагов более чем на 50% от исходных, на срок не менее 4 недель при отсутствии новых очагов поражения или увеличения ранее существовавших.
- Стабилизация - уменьшение размеров опухолевых проявлений менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25% от исходных размеров.

- Прогрессирование - увеличение размеров опухолевых проявлений более чем на 25% от их минимальных размеров, достигнутых в процессе лечения.
- Рецидив - появление новых очагов опухолевого поражения после наступления полной ремиссии.

## 2.6. Статистические методы обработки материала

### 2.6.1. Описательная статистика

Все сведения о пациентах были внесены в реляционную базы данных Microsoft Exell, которая давала возможность сортировать, фильтровать, редактировать, систематизировать и структурировать информацию. С помощью программ Microsoft Exell и Statistica 10 создавались графики, таблицы, диаграммы, составление расчетов. Модуль «описательная статистика» позволила вычислить все используемые описательные статистики общего характера: медиану, среднее значение и стандартное отклонение, квартильный размах, доверительные интервалы для среднего, а также многие специальные описательные статистики. Оценить статистическую значимость изменений позволил парный коэффициент Стьюдента, для которого область отклонения нулевой гипотезы определялась уровнем значимости  $"p" \leq 0,05$ .

Кроме того, в настоящем исследовании были произведены расчеты периода полуэлиминации и скорость снижения АФП. Скорость снижения опухолевого маркера вычислялась у всех пациентов с повышенными значениями. За основы были взяты начальное значение маркера ( $M_0$ ) и его уровень после 2-х циклов ПХТ ( $M_1$ ). Для подсчета прогнозируемого времени нормализации опухолевых маркеров была использована следующая формула:

$$\text{ПВН} = 3 \frac{x}{y},$$

в которой  $x = \log (M_0) - \log (M_n)$ ,

$$y = \log (M_0) - \log(M_1),$$

при этом  $M_n$  – нормальное значение опухолевого маркера.

Период полуэлиминации был рассчитан по следующей формуле:

$$ПП = \frac{\log(2)}{c}$$

где  $c = y/3$

или

$$ПП = \frac{3 \times \log(2)}{y}$$

Таким образом, установлена прямая связь между прогнозируемым временем нормализации и периодом полужизни опухолевых маркеров:

$$ПВН = \frac{ПП \times x}{\log(2)}$$

В данном исследовании было также проведено вычисление показателей относительной дозой интенсивности (Rel DI) для каждого из вводимых препаратов и относительной дозой интенсивности для всей схемы (Co Rel DI) по формуле (Ornadel D. et al., 1994):

$$Rel DI = \frac{Rc D / Pl D}{Rc Du / Pl Du}$$

где Pl D – расчетная доза препарата

Rc D – фактическая доза препарата

Pl Du – расчетная длительность лечения

Rc Du – фактическая длительность лечения (количество дней между первым днем первого курса и первым днем последнего курса + 21 день).

Co Rel DI – относительная дозная интенсивность схемы представляет собой сумму Rel DI всех препаратов, входивших в схему, деленную на их абсолютное число.

#### 2.6.2. Чувствительность, специфичность и точность, построение ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника)

Были созданы несколько моделей информативности и создание ROC-кривых с порогом отсечения и оценкой площади под кривой (AUC – Area

Under Curve). Ниже представлена экспертная шкала для значений AUC (табл. 15).

Табл. 15

Значения AUC, рассчитанные с целью доказательности эффективности модели

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Для построения характеристических кривых был использован пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0.

### 2.6.3. Однофакторный и многофакторный анализ

В настоящем исследовании проведена оценка влияния факторов (долечebных и лечebных) на признаки-результаты, в качестве которых были представлены показатели выживаемости. С помощью коэффициентов связи было определено качество модели взаимосвязей переменных и результирующего признака (рис. 18).

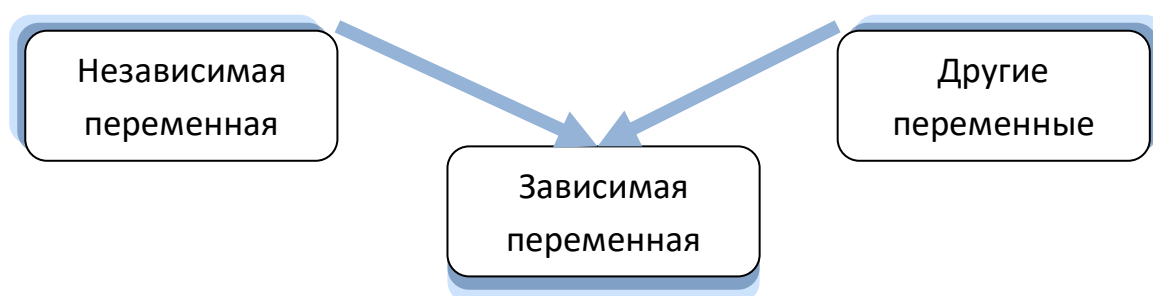


Рисунок 18. Модель «поведения» зависимой переменной

Совокупное межфакторное воздействие было оценено с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Результативным параметром этой модели являлись значения отношения

рисков (ОР) и его доверительный интервал. Отношение рисков - это оценка отношения интенсивностей риска в нескольких группах.

#### 2.6.4. Анализ выживаемости

Функция выживания (выживаемость) была оценена с помощью процедуры Каплана-Мейера. Логранговый критерий выявлял различия в параметрах выживаемости.

Эффективность лечения в отдаленном периоде была определена с использованием следующих показателей:

- Общая выживаемость (ОВ) – промежуток времени от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного.
- Безрецидивная выживаемость (БРВ) – промежуток времени от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или даты последней явки больного, если рецидив не выявляется.
- Бессобытийная выживаемость (БСВ) – промежуток времени от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или до даты последней явки больного, если «отрицательного события» не произошло. Под «отрицательным» событием понимаются прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания программы лечения, рецидив, смерть от любой причины, а также возникновение второй опухоли или любого другого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни больного.
- Выживаемость без прогрессирования (ВБП) – промежуток времени от даты начала до даты констатации рецидива или до даты прогрессирования заболевания.

### ГЛАВА 3

#### Выживаемость больных с экстракраниальными герминогенными опухолями

Полная ремиссия была достигнута у 59 пациентов (81,9%). Умерли 14 больных (19,4%). Средний срок наблюдения за больными составил 8 лет (медиана 5 лет, диапазон от 1 мес до 21 года). Общая 5-летняя выживаемость составила  $78,8 \pm 5\%$  (рис. 19).

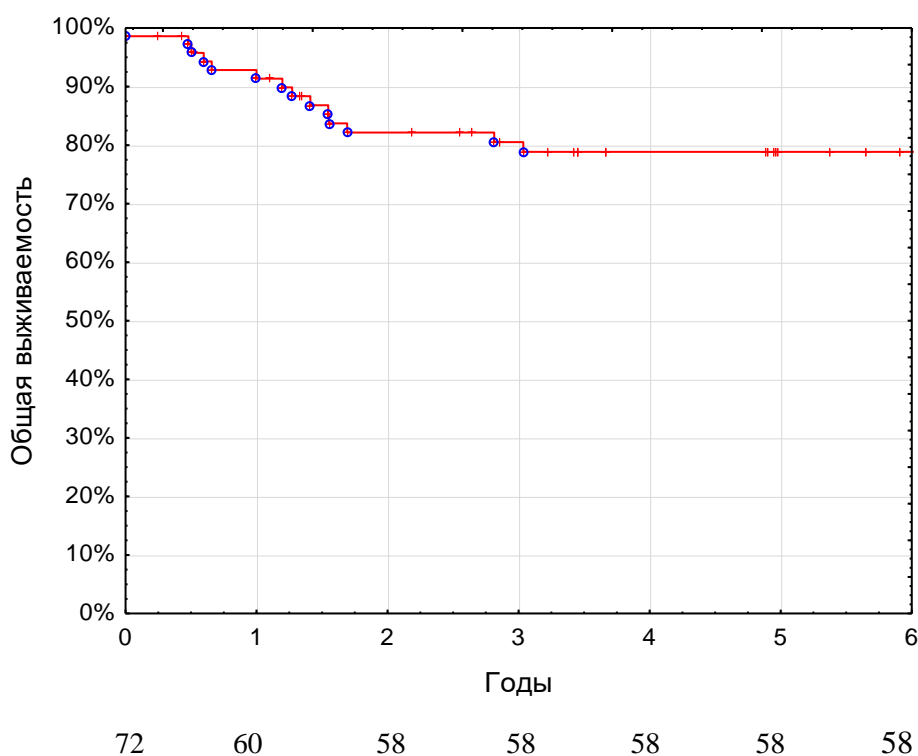


Рисунок 19. 5-летняя общая выживаемость пациентов  $78,8 \pm 5\%$

У 13 больных в среднем через 6 мес (диапазон от 2 мес до 2 лет) возникли рецидивы. При расчете показатели безрецидивной выживаемости 13 больных не учтены, т.к. у них на фоне лечения зарегистрировано прогрессирование заболевания. БРВ составила  $76,8 \pm 5,6\%$  (рис. 20).



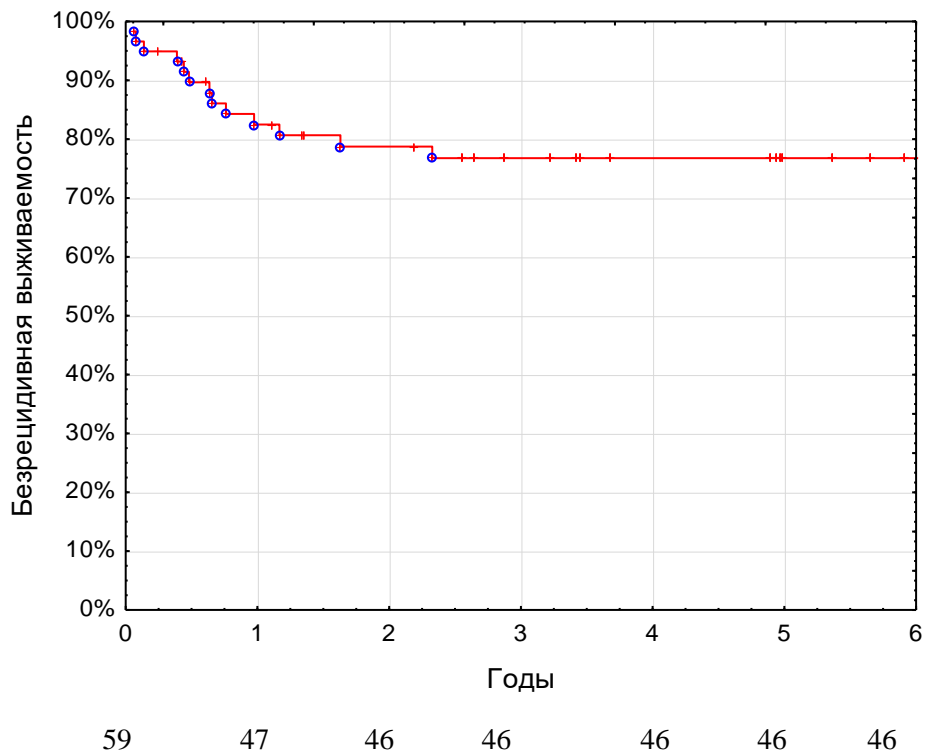


Рисунок 20. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов  $76,8 \pm 5,6\%$

Бессобытийная выживаемость (учитывая 13 пациентов с прогрессированием и 13 – с рецидивами) составила  $61,6 \pm 5,8\%$  (рис. 21).

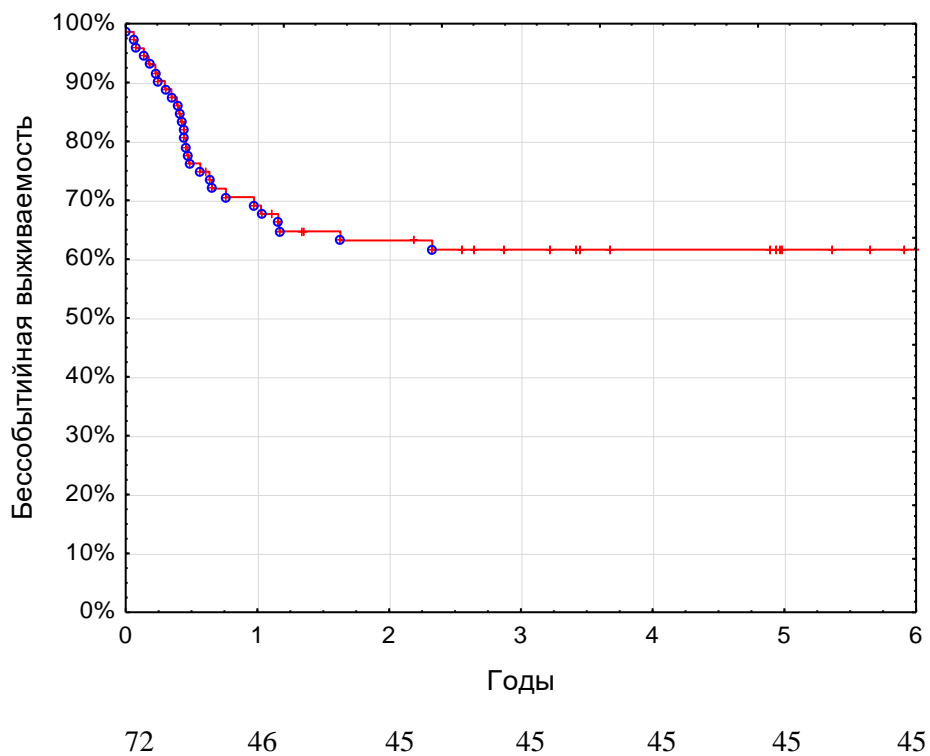


Рисунок 21. 5-летняя бессобытийная выживаемость пациентов  $61,6 \pm 5,8\%$

Выживаемость без прогрессирования составила  $62,5 \pm 5,8\%$  (рис. 22).

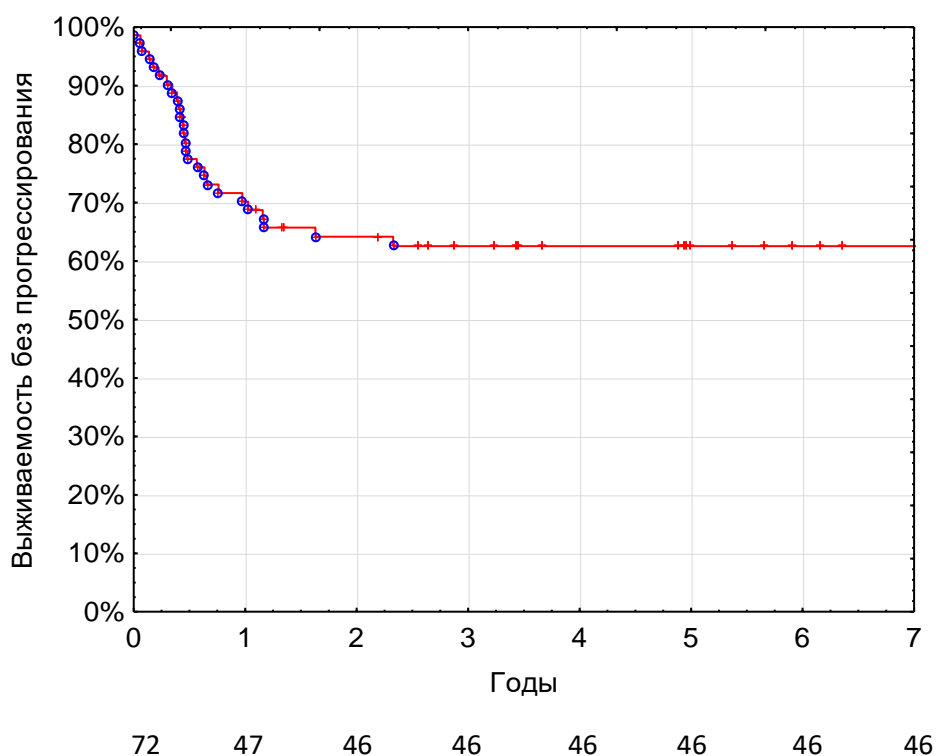


Рисунок 22. 4. 5-летняя выживаемость без прогрессирования пациентов  $62,5 \pm 5,8\%$

В группу низкого риска включено 8 больных (11,1%), в стандартную группу риска - 36 больных (50%), в группу высокого риска – 28 детей (38,9%). Общая выживаемость в первой группе составила 100%, во второй -  $92,8 \pm 3,7\%$ , во третьей –  $55,1 \pm 10,1\%$  ( $p=0,00097$ ). Значимая разница была и в показателях безрецидивной и бессобытийной выживаемости в группах стандартного и высокого риска: безрецидивная в группе стандартного риска -  $85,3 \pm 5,6\%$ , в группе высокого риска -  $53 \pm 13\%$  ( $p=0,0097$ ), бессобытийная -  $83,4 \pm 5,7\%$  и  $27,8 \pm 8,6\%$  соответственно ( $p=0,0000$ ) (табл. 16).

Показатели выживаемости в группах стандартного и высокого риска (%)

Показатели	Группа стандартного риска	Группа высокого риска	p
Общая выживаемость	92,8±3,7	55,1±10,1	0,00097
Безрецидивная выживаемость	85,3±5,6	53±13	0,0097
Бессобытийная выживаемость	83,4±5,7	27,8±8,6	0,0000
Выживаемость без прогрессирования	83,4±5,8	29±9	0,00000

Визуализировать значимые различия между показателями выживаемости можно на рис. 23-26.

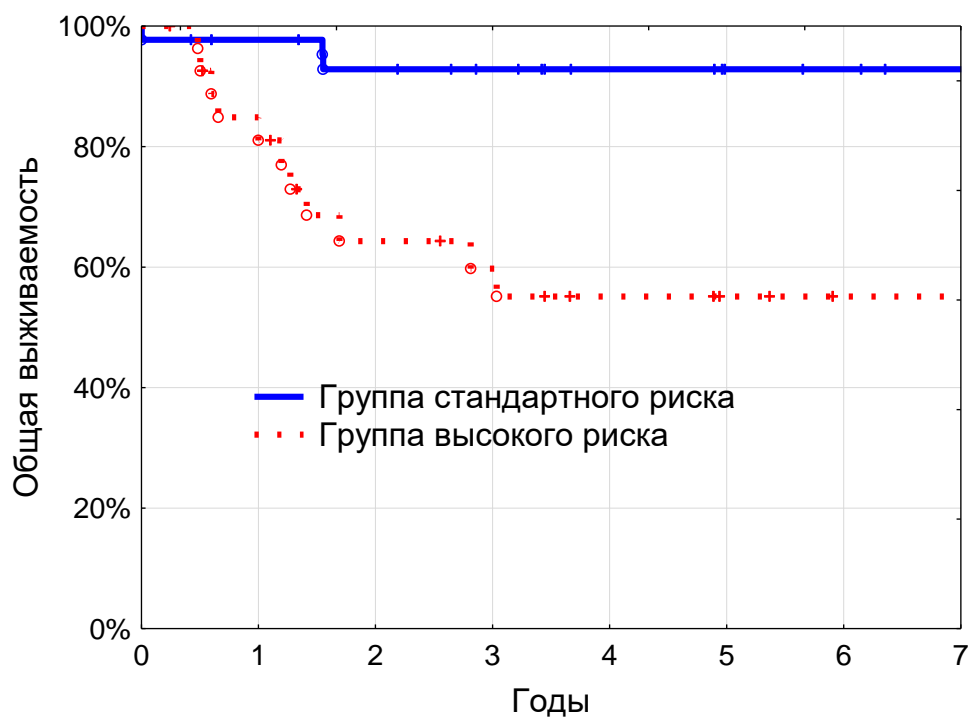


Рисунок 23. Общая выживаемость пациентов из групп стандартного и высокого ( $p=0,00097$  лог-ранк тест)

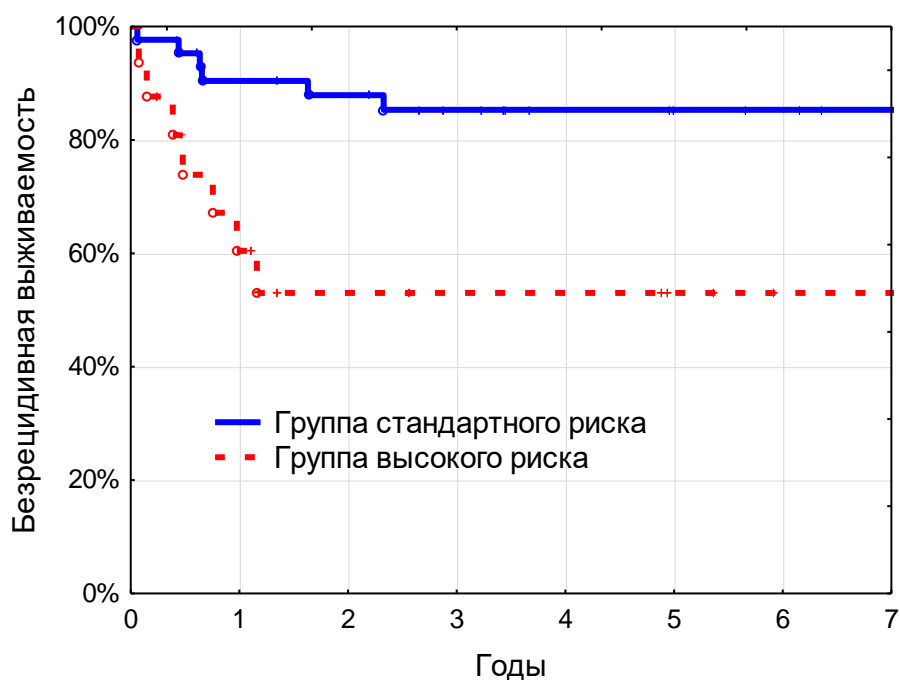


Рисунок 24. Безрецидивная выживаемость пациентов из групп стандартного и высокого ( $p=0,0097$  лог-ранк тест)

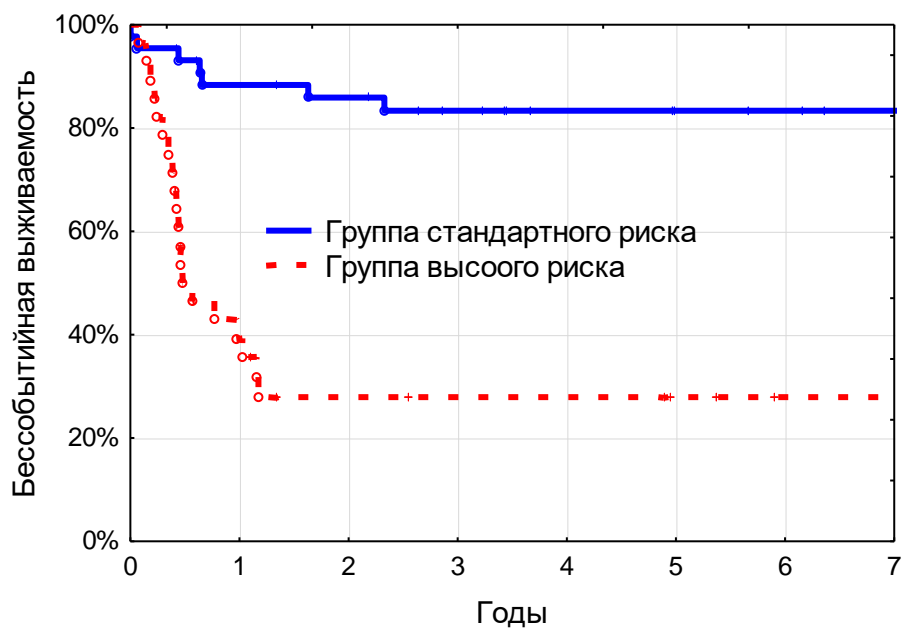


Рисунок 25. Бессобытийная выживаемость пациентов из групп стандартного и высокого ( $p=0,00000$  лог-ранк тест)

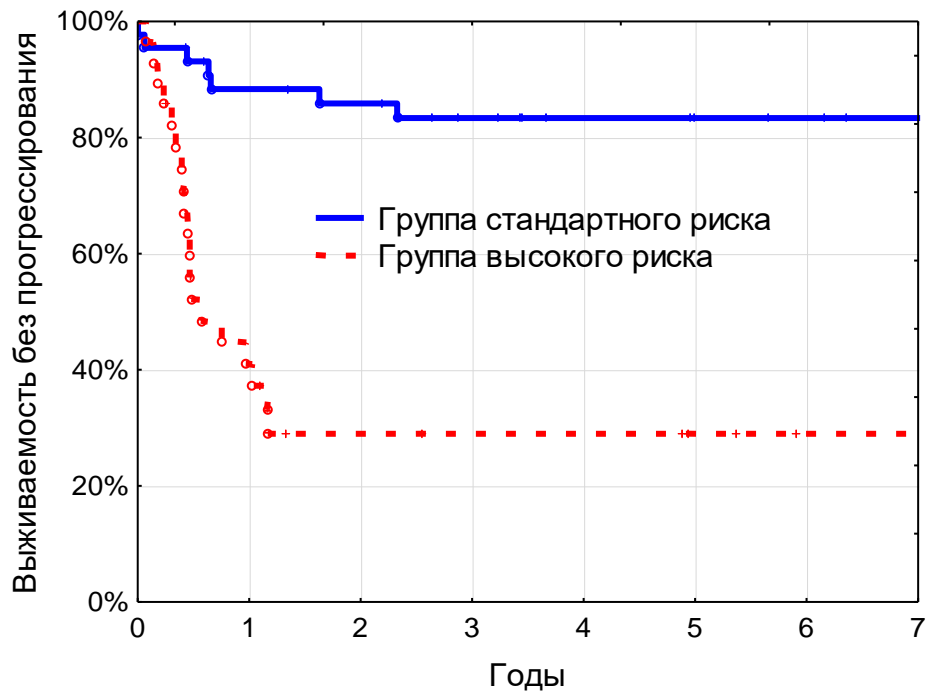


Рисунок 26. Выживаемость без прогрессирования пациентов из групп стандартного и высокого ( $p=0,00000$  лог-ранк тест)

## ГЛАВА 4

### Однофакторный анализ степени влияния факторов на результирующий признак

Анализ собранной информации проводился с формированием модели «причина – следствие». «Следствием» в данной работе являлась зависимая переменная «выживаемость». Проведена оценка влияния долечебных и лечебных факторов на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Ниже представлены модели с наличием тесной функции связи.

#### *Стадия заболевания.*

При проведении ROC анализа было выявлено, что неблагоприятными для отдаленных последствий являются III-IV стадии заболевания. Модель показала отличную информативность данного параметра.  $AUC=0,716$  (95% ДИ 0,745-0,922), при этом  $p<0,0001$  (рис. 27).

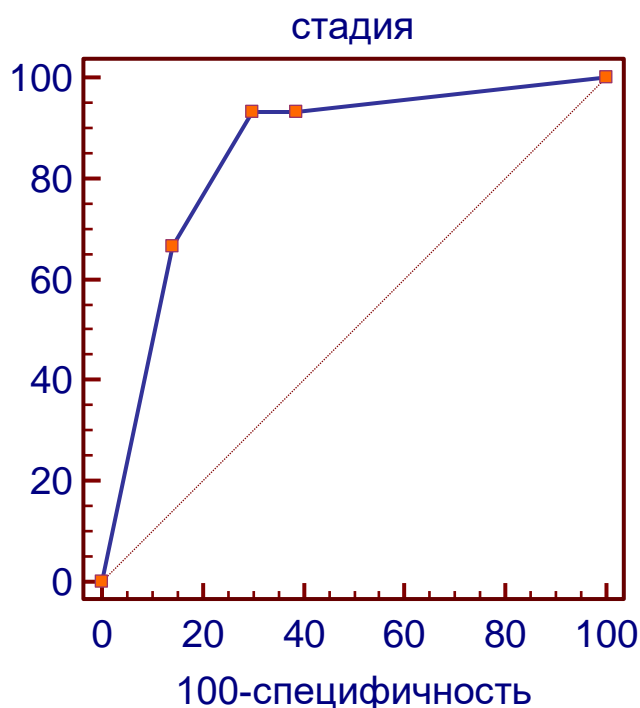


Рисунок 27. Информативность стадии заболевания (критическое значение III-IV стадия)

Показатели общей выживаемости при I-II стадии составили 100%, при III-IV -  $50,8 \pm 9,5\%$  ( $p=0,0001$ ) (рис. 28).

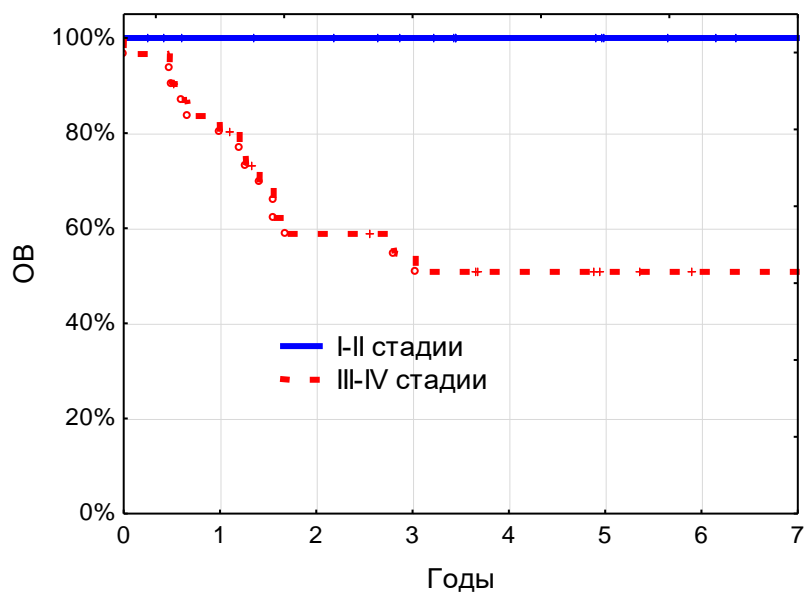


Рисунок 28. Общая выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания

Показатели выживаемости без прогрессирования были равны  $84,5 \pm 5,8\%$  и  $34,6 \pm 8,7\%$  соответственно для I-II стадии и III-IV стадии ( $p=0,00002$ ) (рис. 29).

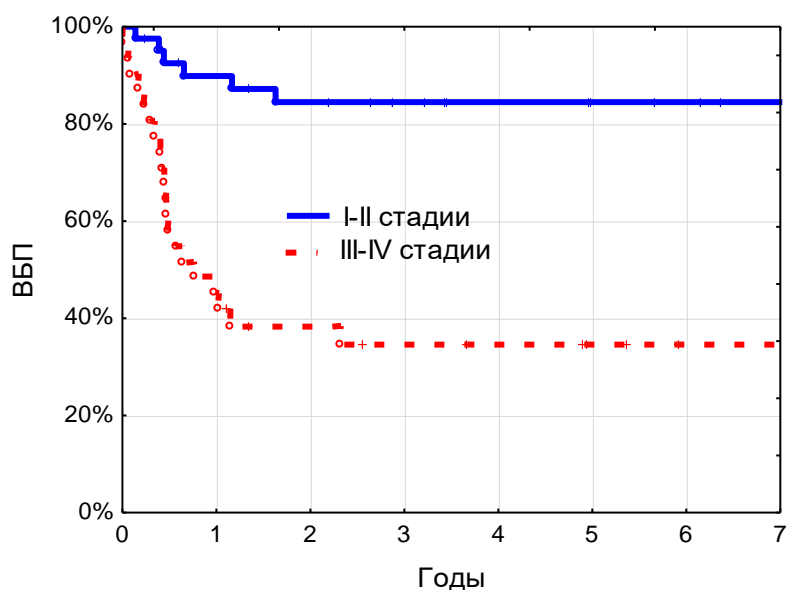


Рисунок 29. Выживаемость без прогрессирования больных в зависимости от стадии заболевания

### Морфологический вариант опухоли

На рис. 30 представлена ОВ пациентов с различными морфологическими вариантами опухоли.

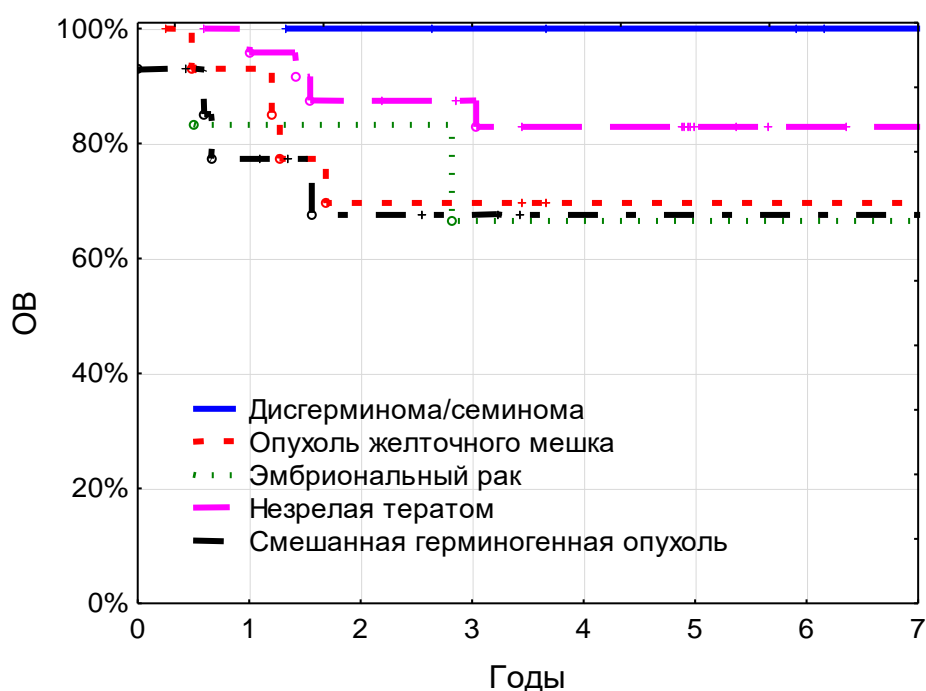


Рисунок 30. Общая выживаемость больных в зависимости от морфологического варианта опухоли

Значимые различия были выявлены в результирующих признаках (рис. 31, 32). ОВ у пациентов с дисгерминомой/семиномой была 100%, у пациентов с другими морфологическими вариантами -  $74,4 \pm 5,9\%$  ( $p=0,04161$ ). Та же закономерность выявлена и при оценке ВБР, которая у детей с дисгерминомой/семиномой составила 100%, с другими морфологическими вариантами -  $54,7 \pm 6,6\%$  ( $p=0,00354$ ).



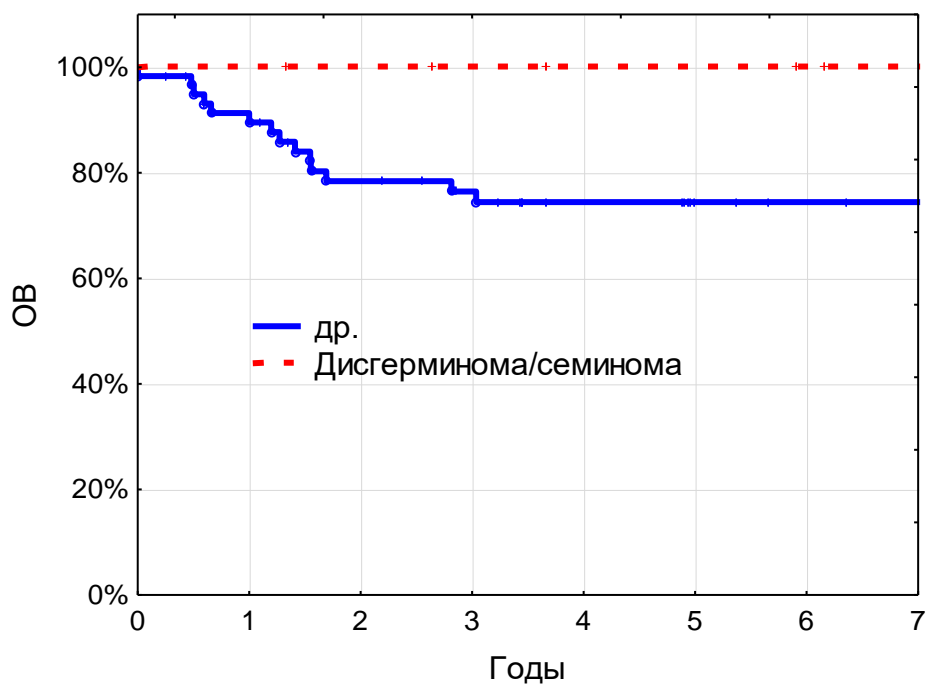


Рисунок 31. Общая выживаемость больных в зависимости от морфологического варианта опухоли

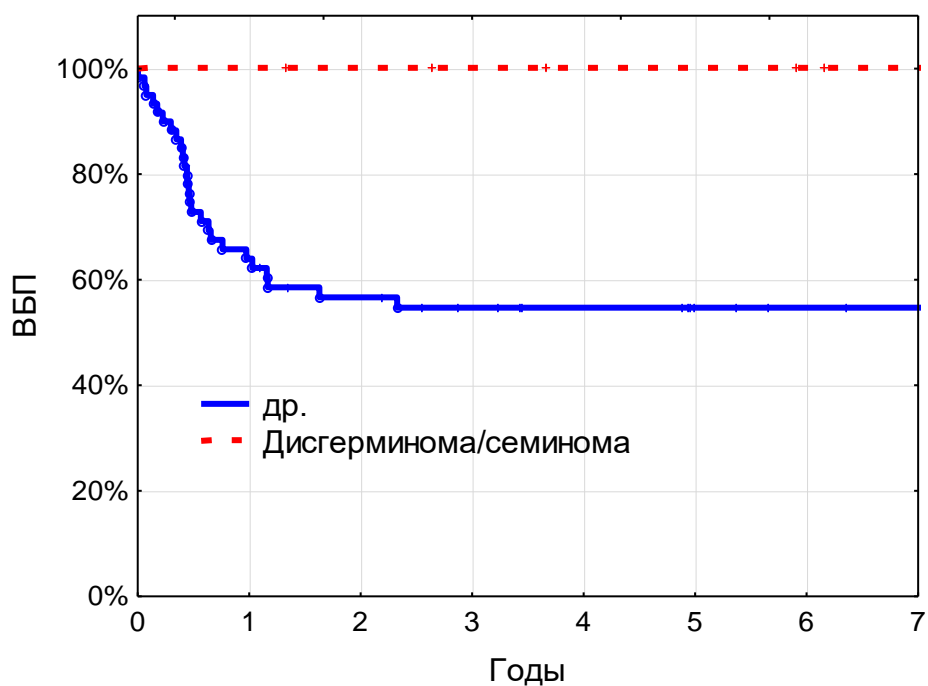


Рисунок 32. Выживаемость без прогрессирования больных в зависимости от стадии заболевания

## Локализация

Ниже представлена выживаемость пациентов с различными локализациями патологического процесса (рис. 33,  $p=0,03421$ ).

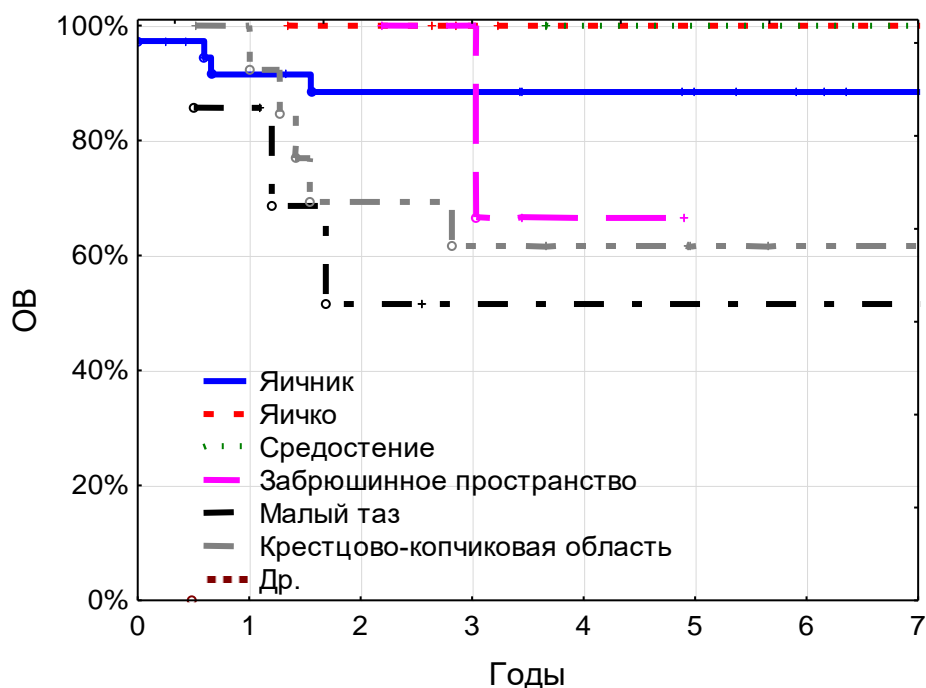


Рисунок 33. Общая выживаемость больных в зависимости от локализации опухоли

Показатель общей выживаемости для пациентов с гонадными локализациями составил  $90,3\pm 4,6\%$ , с внегонадными -  $61\pm 9,7\%$  ( $p=0,03425$ ), выживаемость без прогрессирования -  $83,4\pm 5,7\%$  и  $30,7\pm 9\%$  соответственно ( $p=0,00003$ ) (рис. 34, 35).

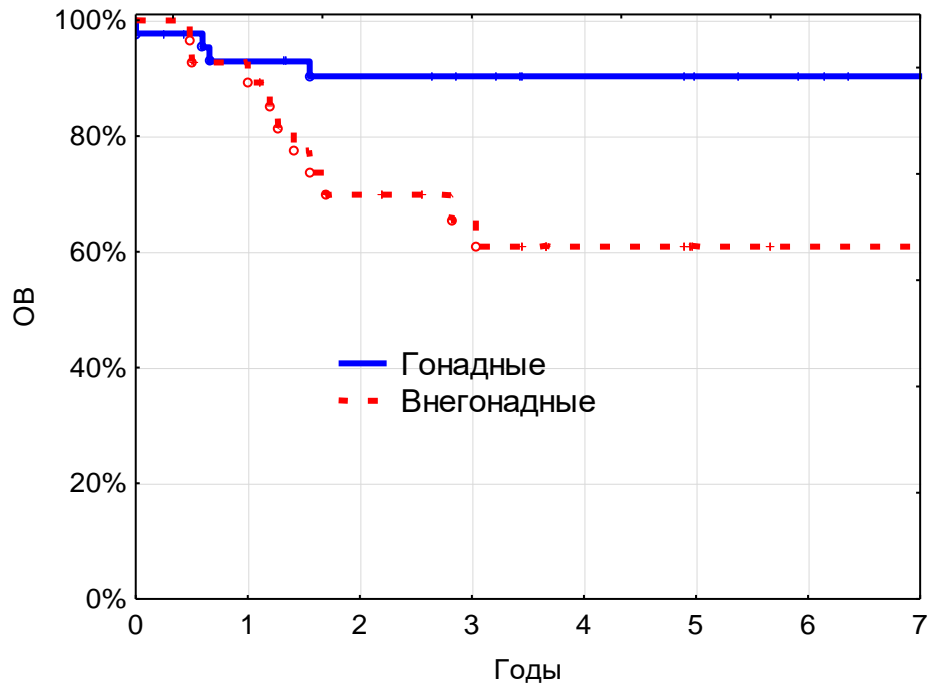


Рисунок 34. Общая выживаемость больных в зависимости от локализации опухоли

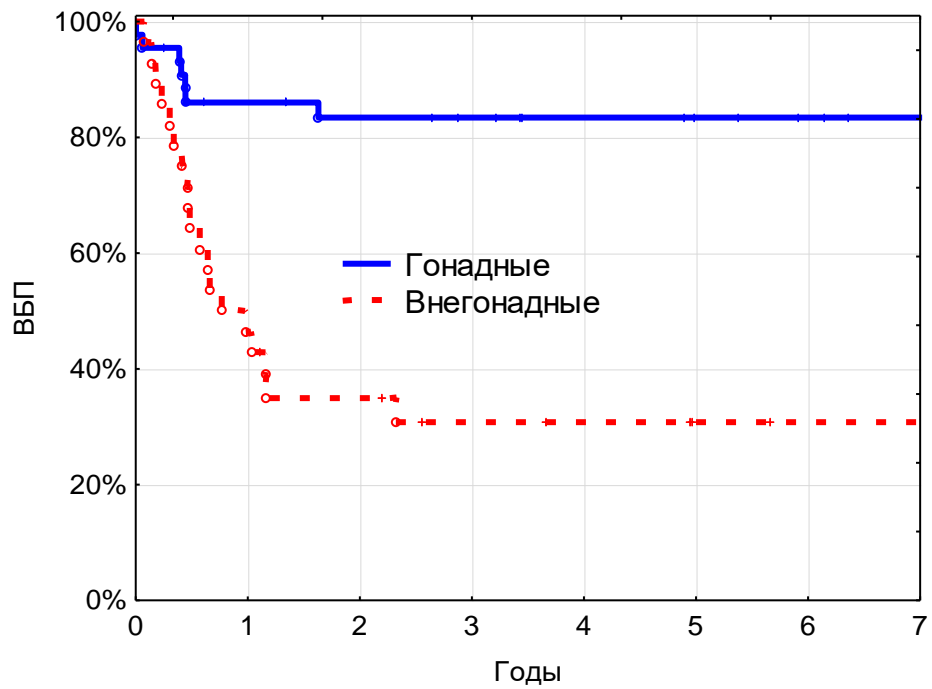


Рисунок 35. Выживаемость без прогрессирования больных в зависимости от локализации опухоли

### Метастатическое поражение легких

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от наличия метастатического поражения легких были следующими: ОВ больных без метастазов -  $90,2 \pm 4,2\%$ , с метастазами -  $40,8 \pm 13,1\%$  ( $p=0,00026$ ), ВВП -  $74,8 \pm 6\%$  и  $26,7 \pm 10,7\%$  ( $p=0,00014$ ) (рис. 36, 37).

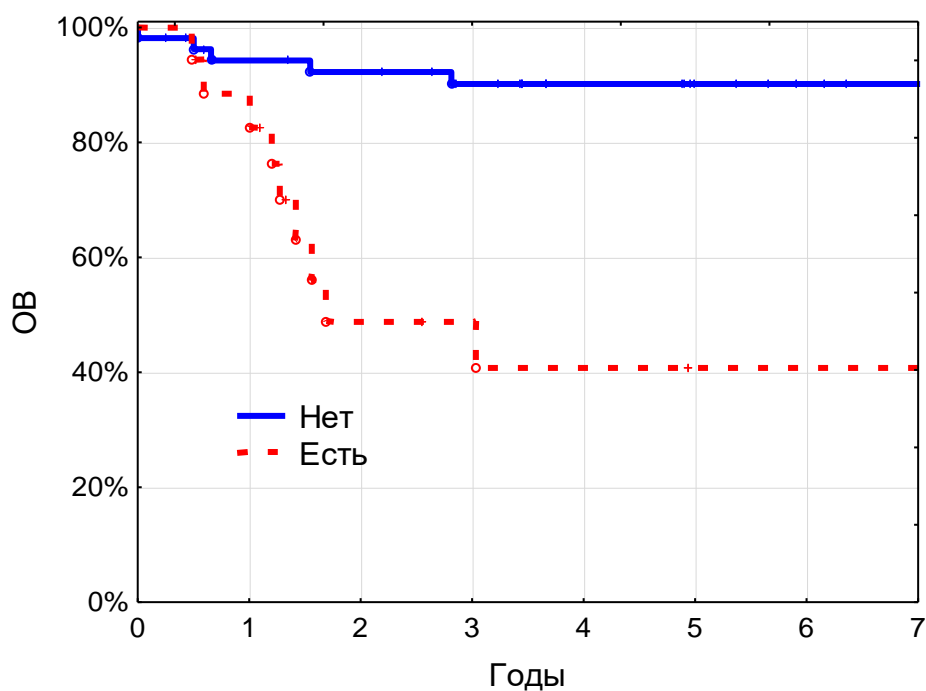


Рисунок 36. Общая выживаемость больных в зависимости от локализации опухоли (гонадные/внегонадные)

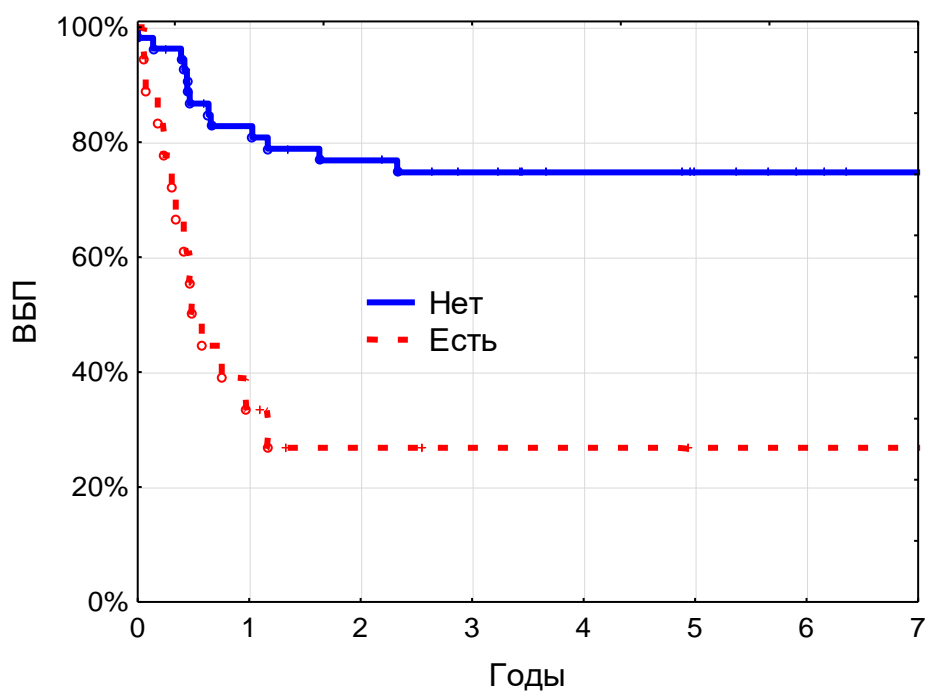


Рисунок 37. Выживаемость без прогрессирования больных в зависимости от локализации опухоли (гонадные/внегонадные)

#### *Метастатическое поражение костей*

При метастазах в кости ОВ была 0%, без метастатического поражения -  $82,4 \pm 4,8\%$  ( $p=0,02485$ ), ВБП -  $64,5 \pm 6\%$  и  $40 \pm 21,9\%$  соответственно ( $p=0,37038$ ) (рис. 38, 39).

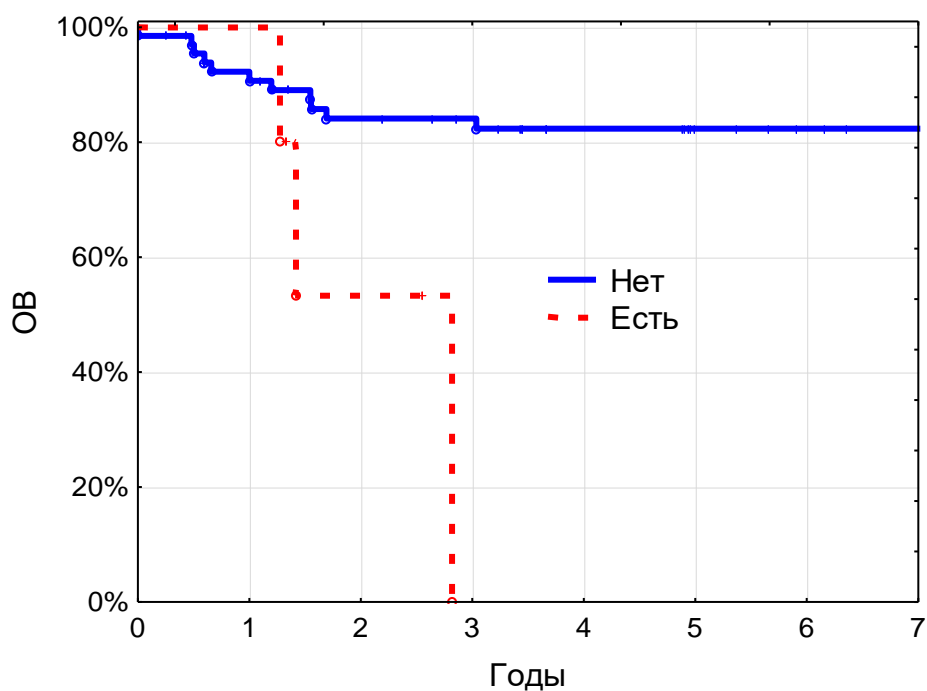


Рисунок 38. Общая выживаемость больных в зависимости от метастатического поражения костей

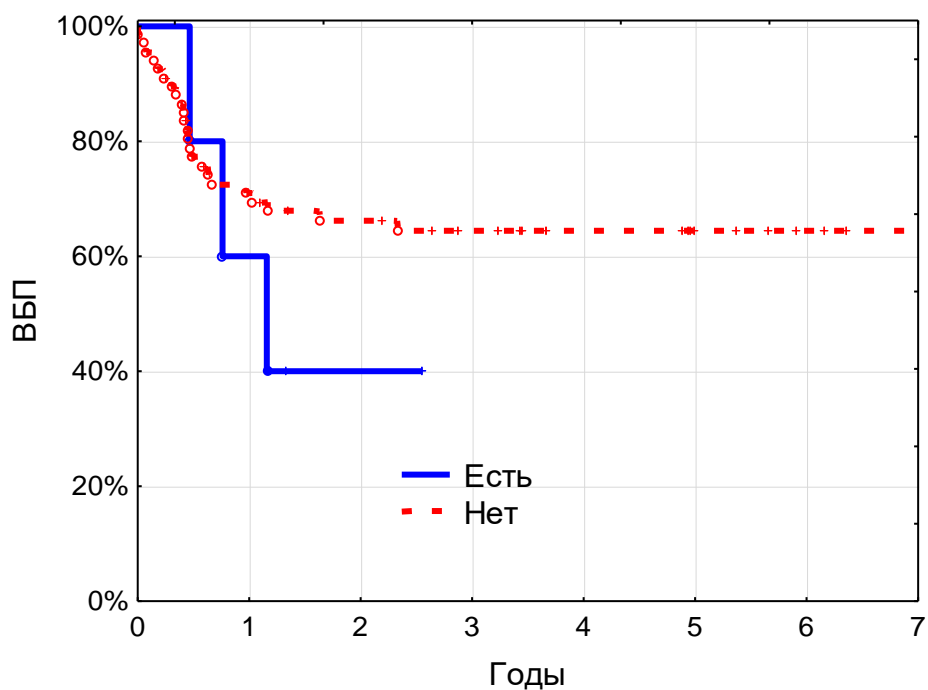


Рисунок 39. Выживаемость без прогрессирования больных в зависимости от метастатического поражения костей

### Метастатическое поражение печени

При метастатическом поражении печени показатели ОВ и ВБП были равны 0%, без метастазов -  $81,4 \pm 4,9\%$  и  $64,4 \pm 5,9\%$  соответственно ( $p=0,00627$  и  $0,06708$  соответственно) (рис. 40,41).

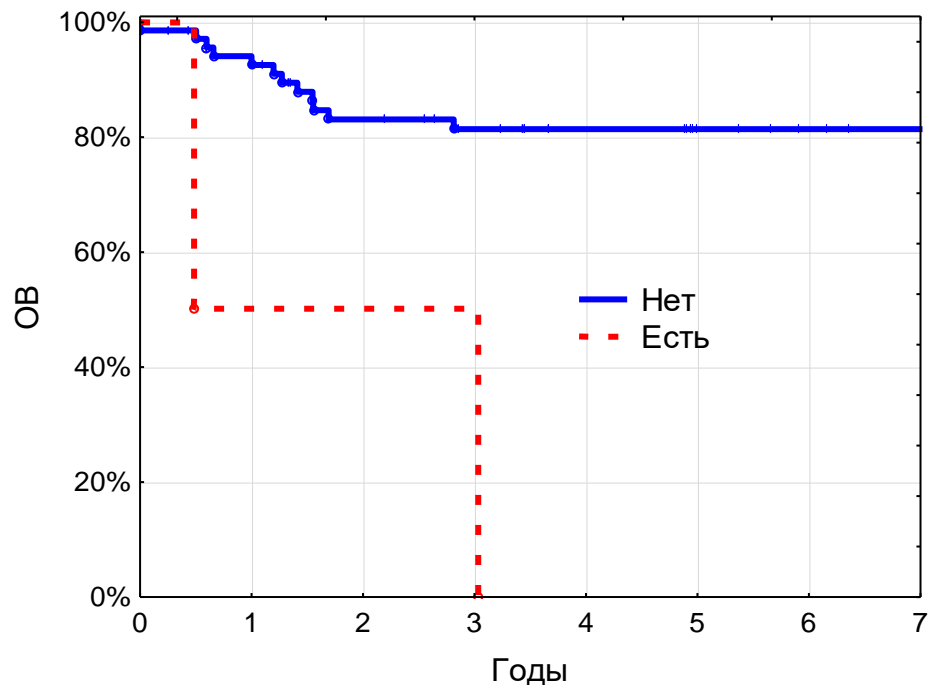


Рисунок 40. Общая выживаемость больных в зависимости от метастатического поражения печени

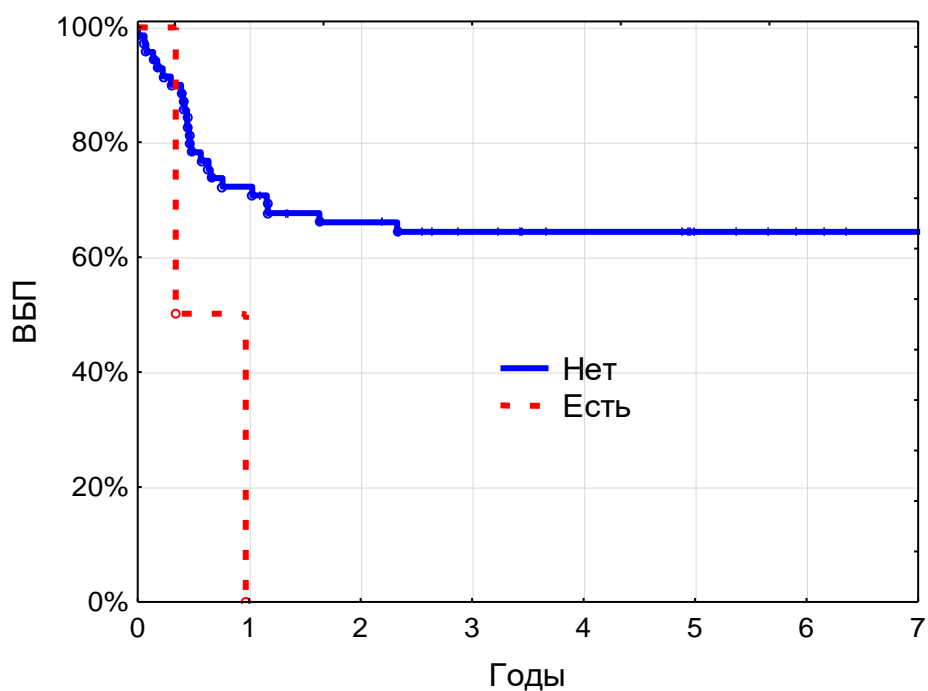


Рисунок 41. Выживаемость без прогрессирования больных в зависимости от метастатического поражения печени

*Висцеральные метастазы (кроме легких)*

При наличии висцеральных метастазов (кроме легких) ОВ и ВБП составила 0%, при их отсутствии -  $81,4 \pm 4,9\%$  и  $64,4 \pm 5,9\%$  соответственно ( $p=0,00001$  и  $0,00577$  соответственно (рис. 42, 43)).



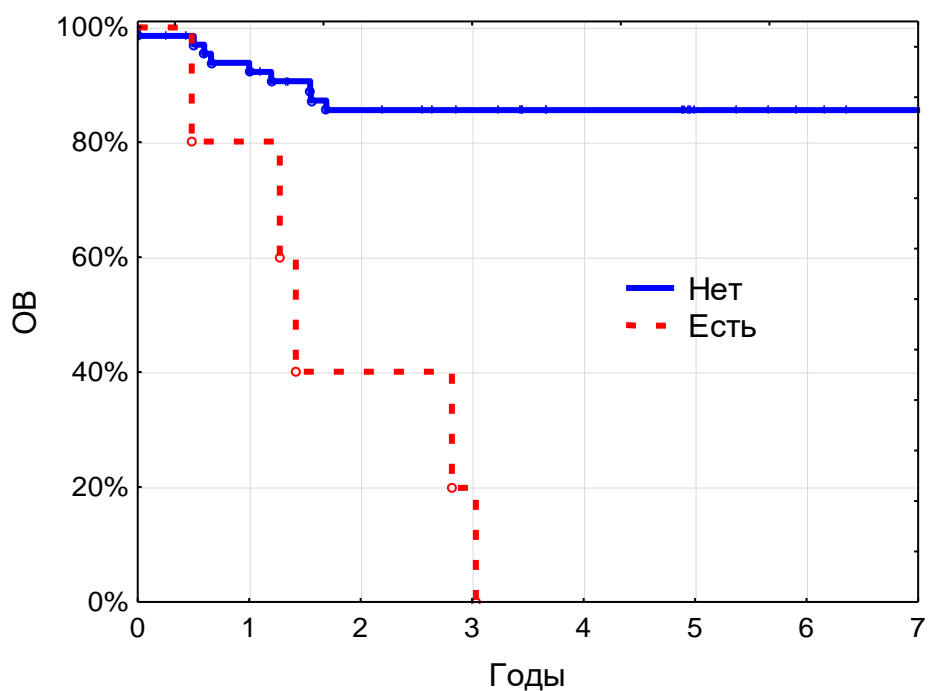


Рисунок 42. Общая выживаемость больных в зависимости от наличия внелегочных висцеральных метастазов

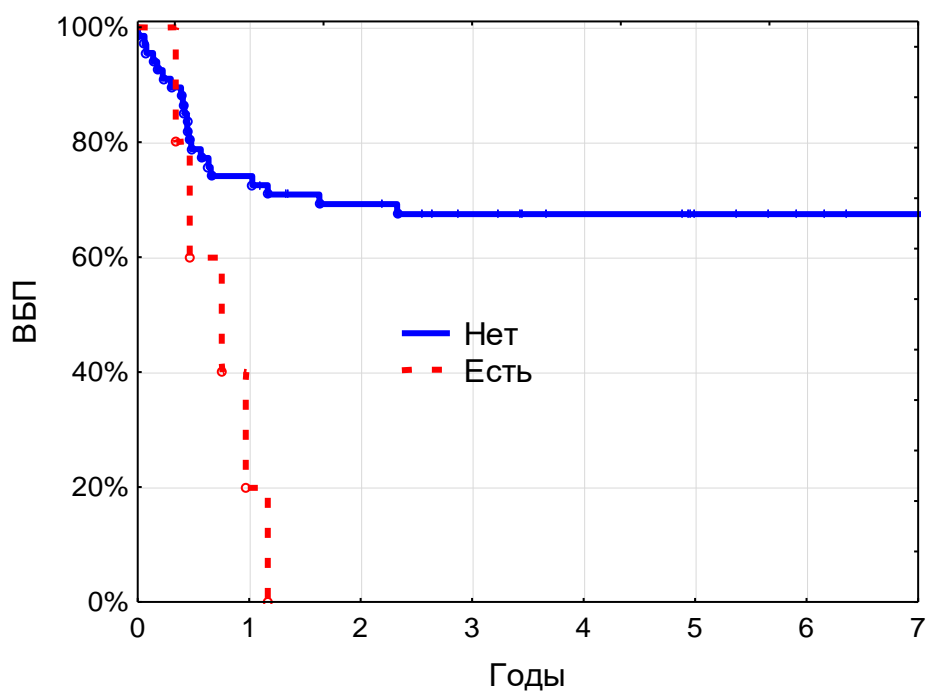


Рисунок 43. Выживаемость без прогрессирования больных в зависимости от наличия внелегочных висцеральных метастазов

### Инициальное значение АФП

При несекретирующих опухолях ОВ составила 100%, ВБП – 94%, при инициальном значении АФП < 15000 нг/мл - 83,3±7,7% и 76,8±8,3% соответственно, и при гиперпродукции АФП (≥15000 нг/мл) - 52,7±12,3% и 11,1±7,4% соответственно (p=0,00185 и 0,00000 соответственно) (рис. 44, 45).

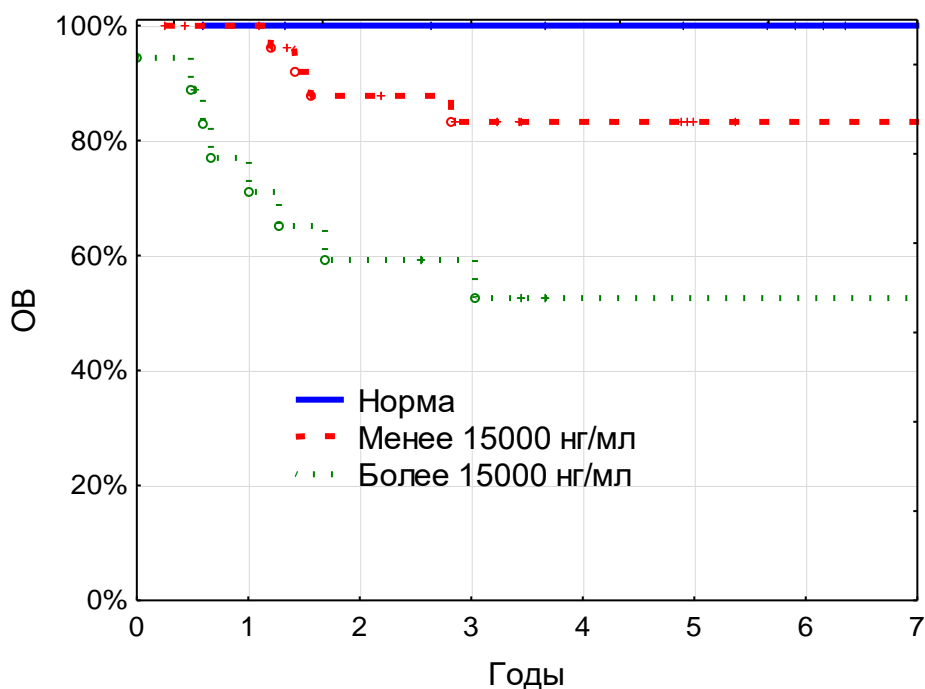


Рисунок 44. ОВ больных в зависимости от продукции АФП

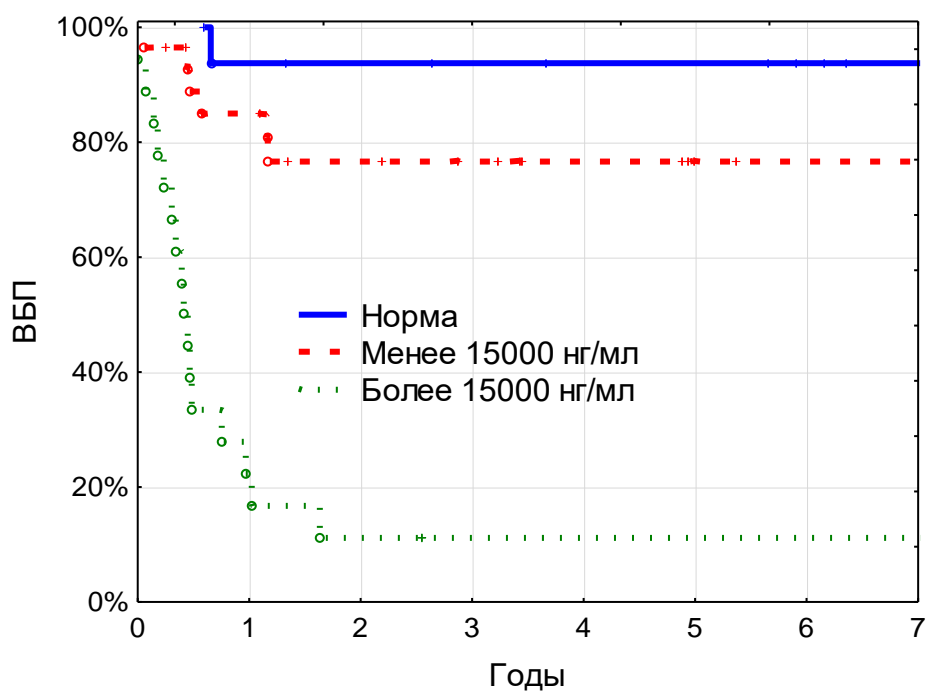


Рисунок 45. ВБП больных в зависимости от продукции АФП

#### *Инициальное значение ХГЧ*

Выживаемость больных с несекретирующими ХГЧ опухолями составила 100%, ВБП -  $90,2 \pm 6,6\%$ . Повышенная секреция ХГЧ сопровождалась значимым ухудшением отдаленных последствий: ОВ и ВБП были  $63,2 \pm 12,2\%$  и  $62 \pm 11,4\%$  ( $p=0,00311$  и  $62 \pm 11,4$  соответственно (рис. 46, 47)).

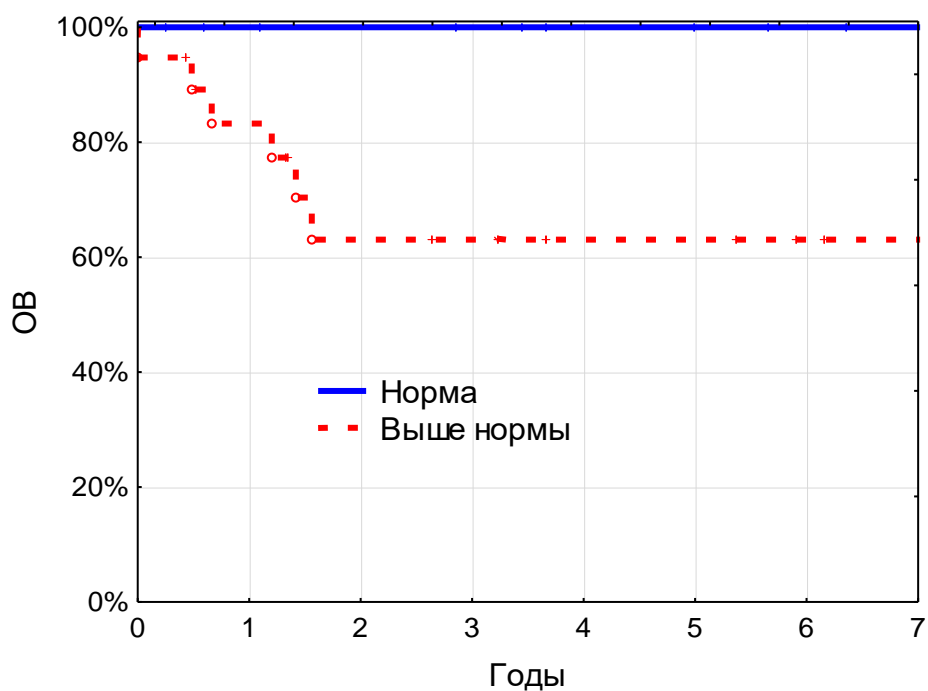


Рисунок 46. ОВ больных в зависимости от продукции ХГЧ

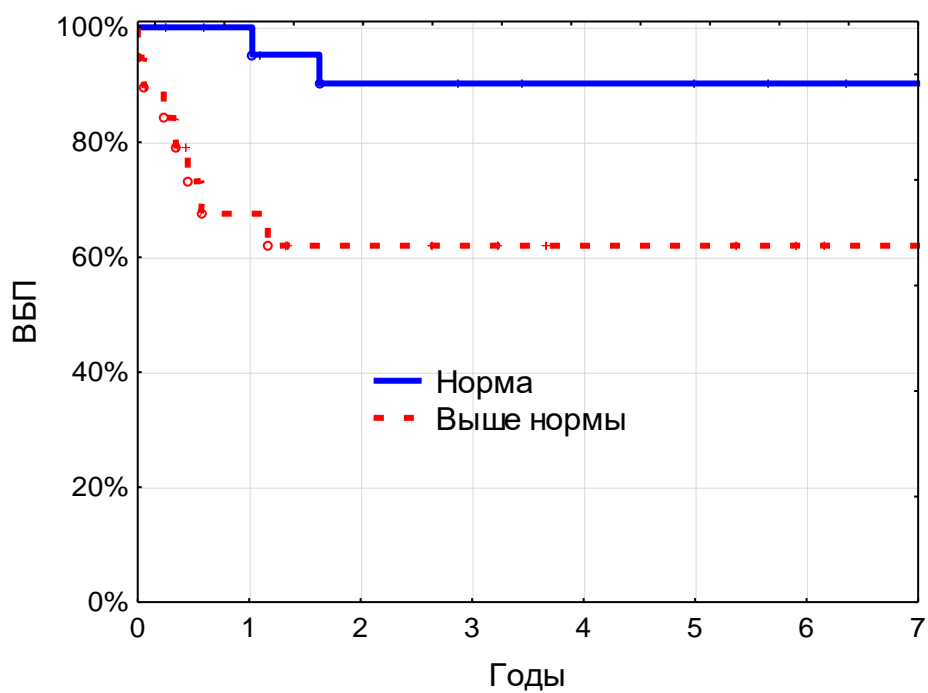


Рисунок 47. ВБП больных в зависимости от продукции ХГЧ

### *Показатели ЛДГ*

Значимое влияние на отдаленные результаты показало и значение ЛДГ при первичном обследовании детей. ОВ при нормальных значениях маркера

составила 100%, при повышенных -  $63,3 \pm 9,4\%$  ( $p=0,01297$ ), ВБП -  $90 \pm 6,7\%$  и  $39,8 \pm 9,1\%$  соответственно ( $p=0,00125$ ) (рис. 48, 49).

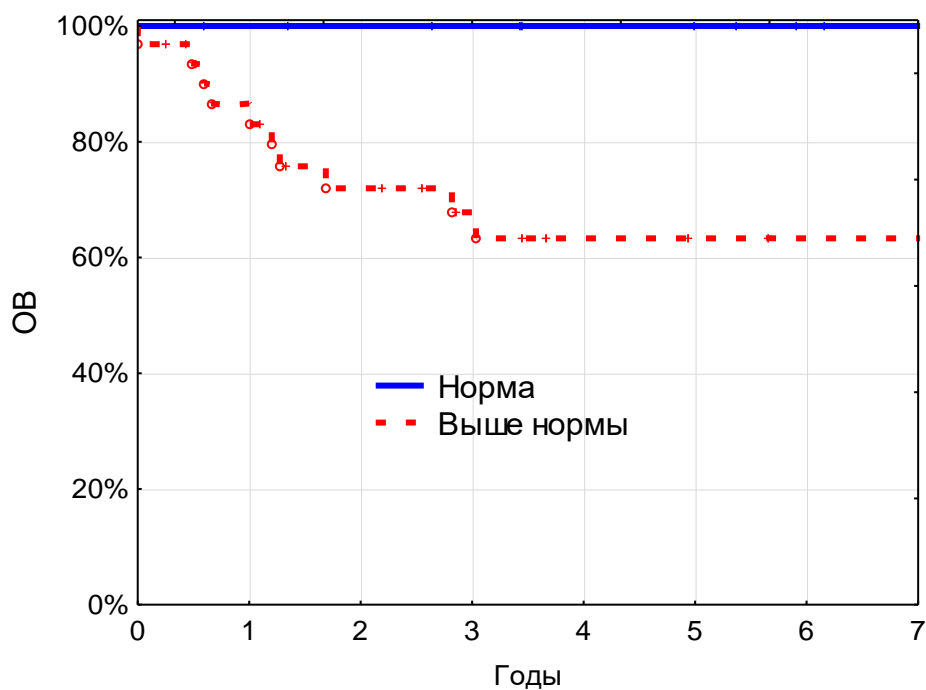


Рисунок 48. ОВ больных в зависимости от значений ЛДГ

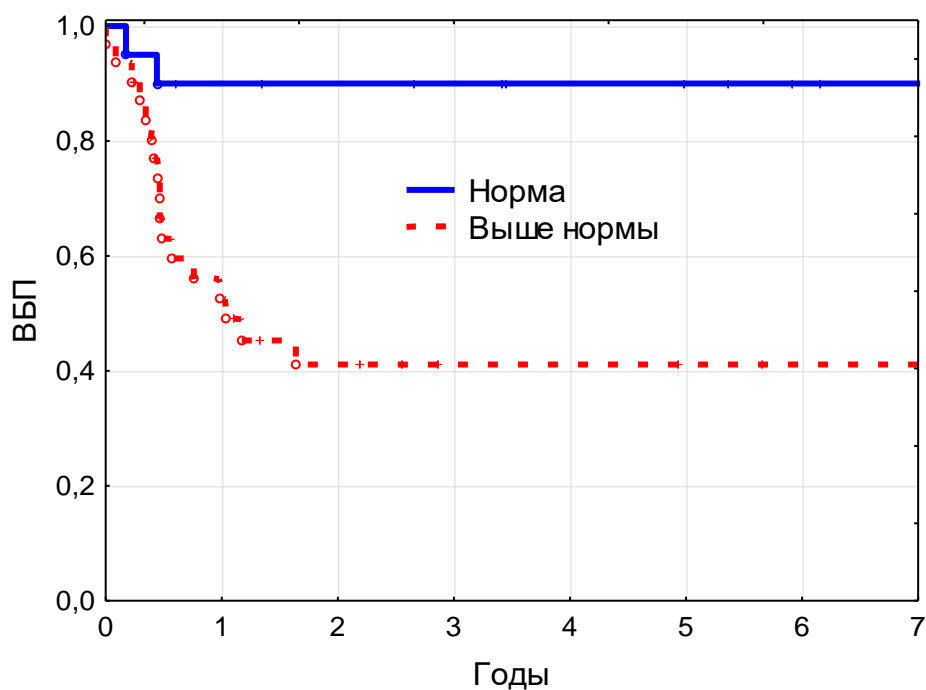


Рисунок 49. ВБП больных в зависимости от значений ЛДГ

### Группа риска

В группе стандартного риска ОВ и ВБП составили  $92,8 \pm 3,7\%$  и  $83,4 \pm 5,8\%$  соответственно, в группе высокого риска -  $55,1 \pm 10,1\%$  и  $29 \pm 9\%$  соответственно ( $p=0,00097$  и  $0,00000$  соответственно) (рис. 50, 51).

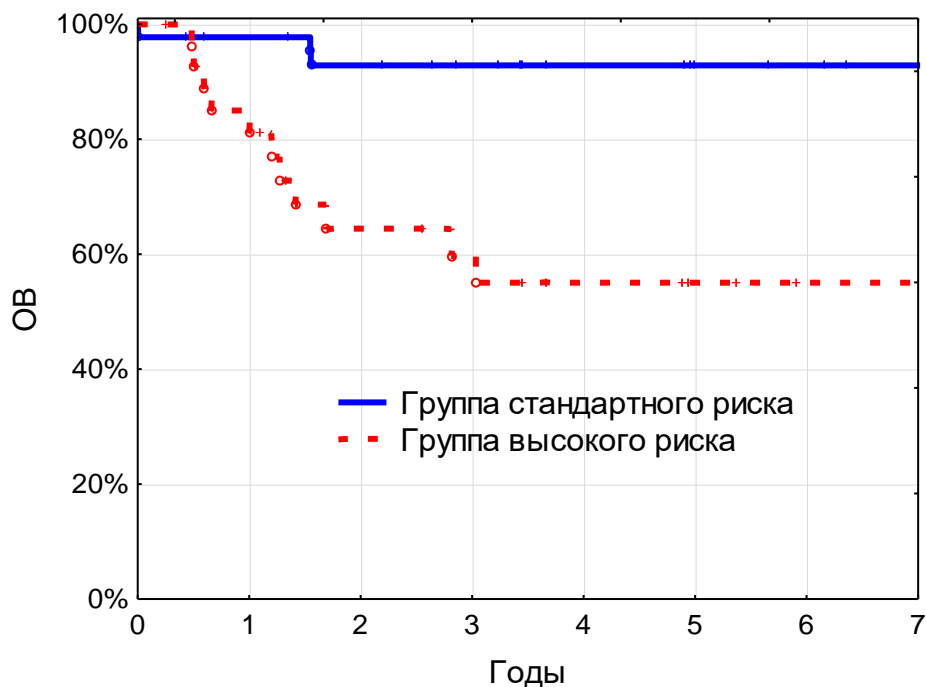


Рисунок 50. ОВ больных в зависимости от группы риска

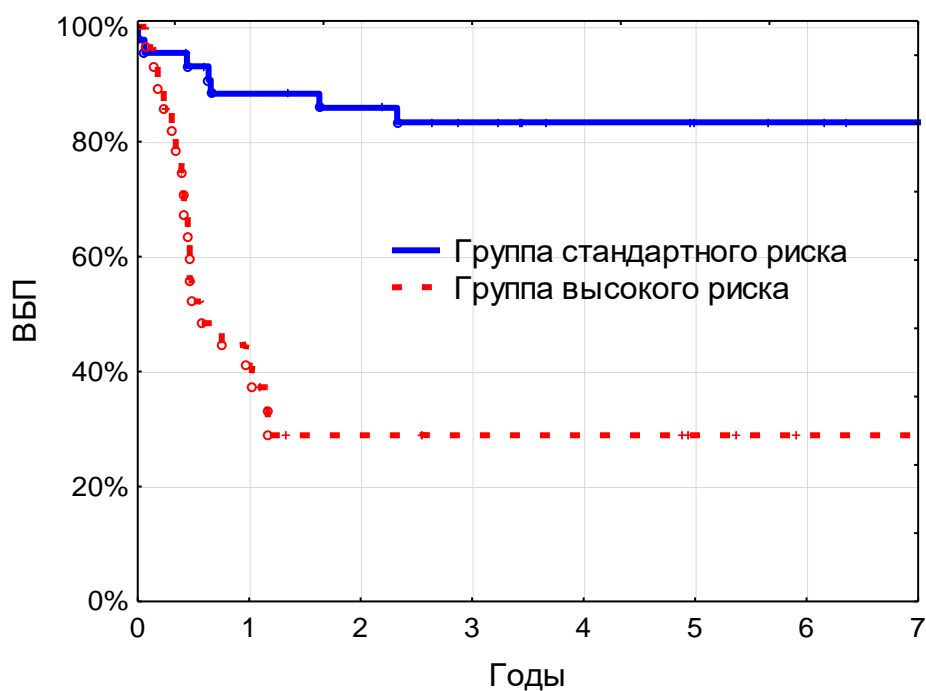


Рисунок 51. ВБП больных в зависимости от группы риска

### Период полуэлиминации АФП

ПП АФП варьировал от 3 до 138 нг/мл (среднее значение составило 15,6 нг/мл (рис. 52).

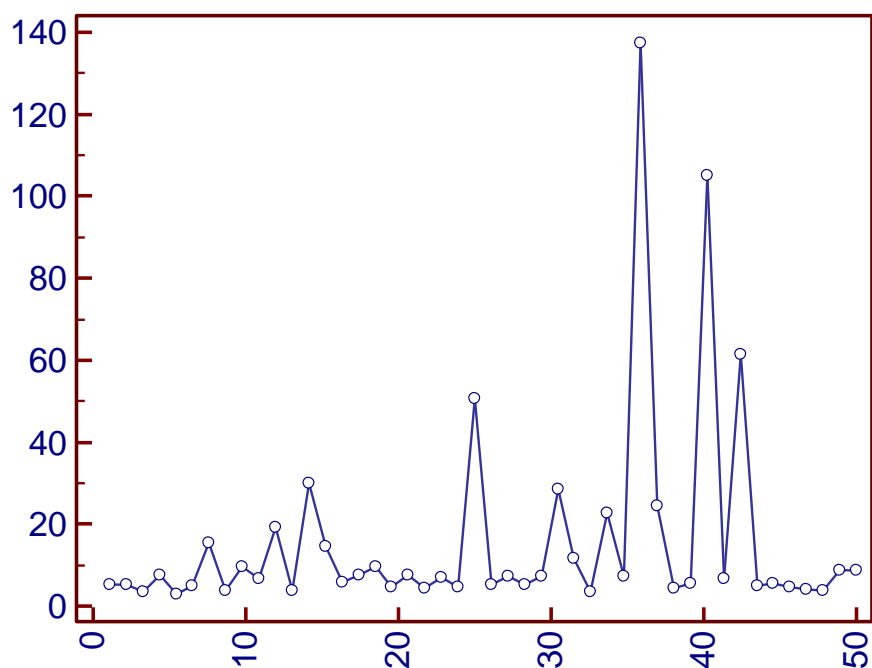


Рисунок 52. Значения ПП АФП в заданной выборке пациентов

Границы среднего значения при условии исключения «размаха» составили 4,8-11,5 нг/мл (рис. 53).

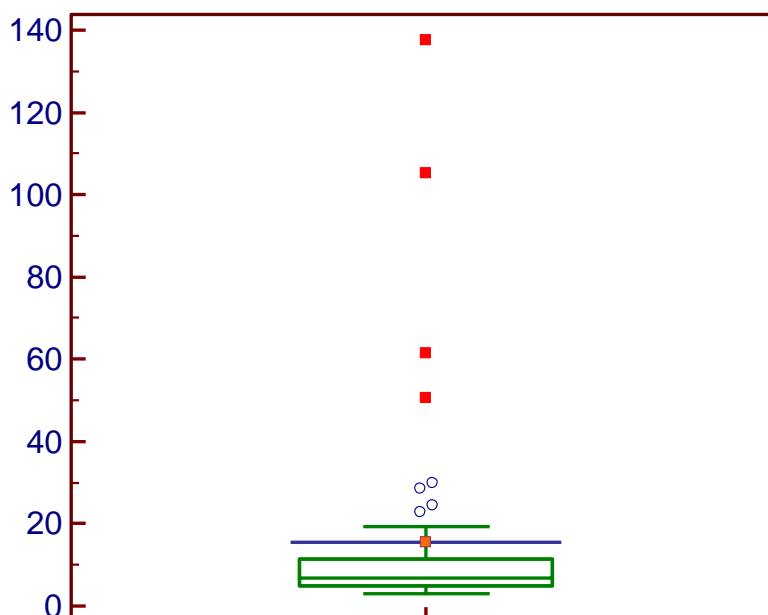


Рисунок 53. Значения ПП АФП: количественные границы среднего значения

Проведенный ROC анализ выявил пороговое значение, сопряженное с низкими показателями выживаемости. Критическое значение уровня ПП АФП, превышение которого было сопряжено со снижением показателей выживаемости, составило 6 дней. Площадь ROC-кривой AUC  $0,647 \pm 0,0896$ , максимальный индекс Юдена для этого показателя был  $0,3869$  (рис. 54).

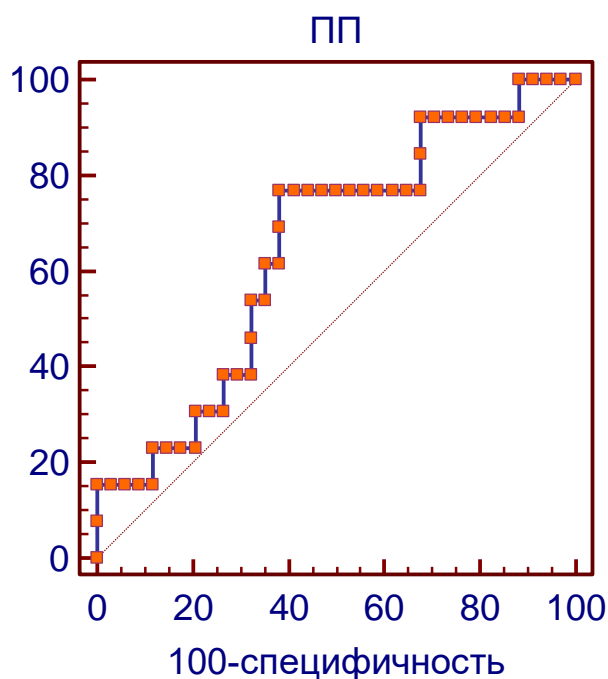


Рисунок 54. Прогностическое значение ПП АФП

Общая выживаемость при  $ПП \leq 6$  дней была равна  $85,2 \pm 7,9\%$ , при  $ПП > 6$  дней -  $50,1 \pm 12\%$  ( $p=0,01873$ ), показатели выживаемости без прогрессирования составили  $60,5 \pm 11,2\%$  и  $51,8 \pm 10,6\%$  соответственно ( $p=0,42038$ ) (рис. 55, 56).



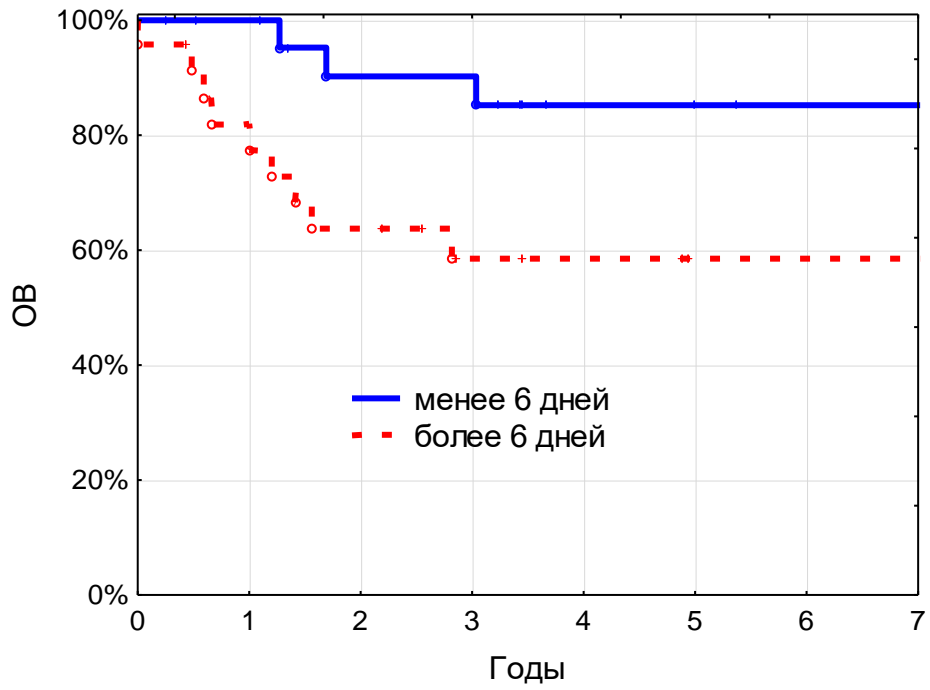


Рисунок 55. ОВ больных в зависимости от периода полуэлиминации АФП

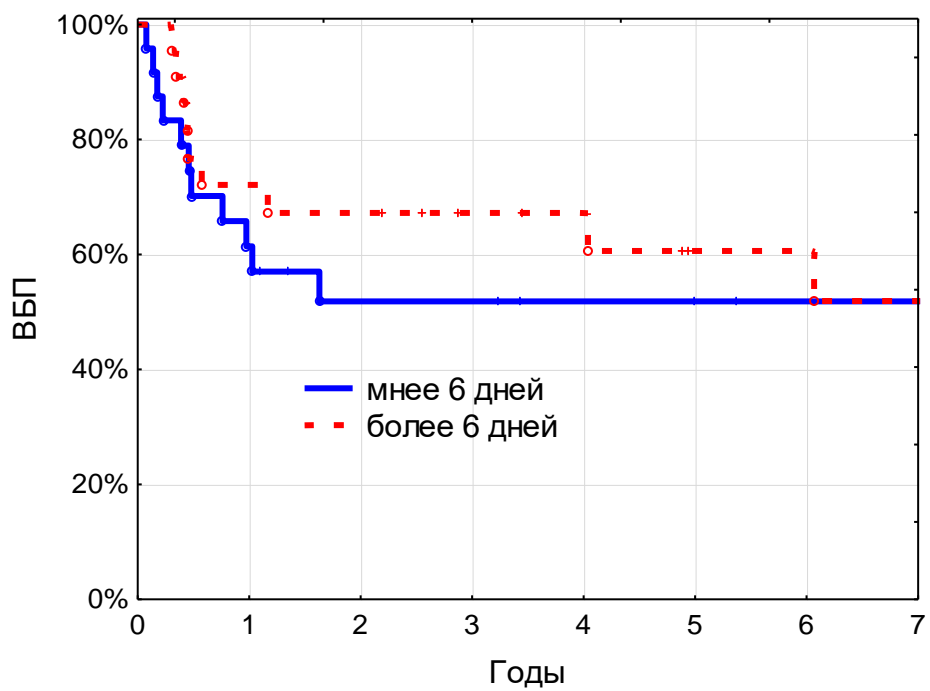


Рисунок 56. ВБП больных в зависимости от периода полуэлиминации АФП

### Прогнозируемое время нормализации АФП

Среднее значение ПВН АФП составило 7,9 нед (диапазон от -17 до 130,7 нед) (рис. 57). На рис. 58 представлен размах среднего значения ПВН АФП, который составил 2,4-6,9 нед.

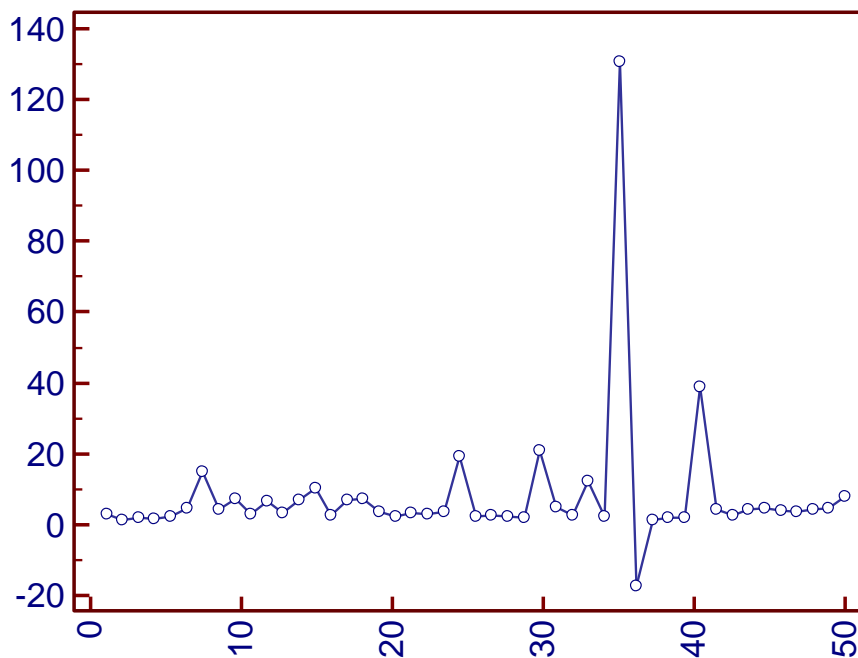


Рисунок 57. Значения ПВН АФП

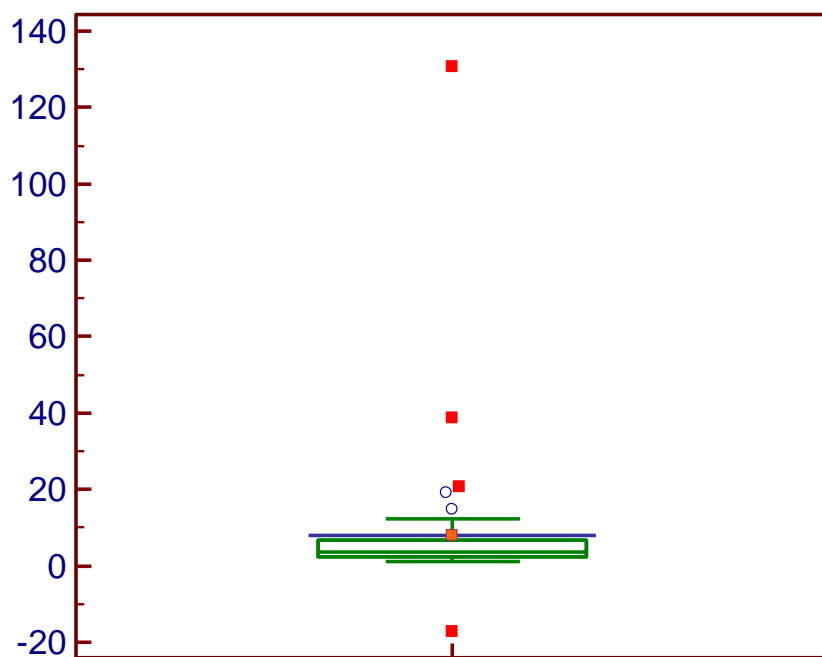


Рисунок 58. Значения ПП АФП: количественные границы среднего значения

Пороговым значение, снижающим показатели выживаемости, стало значение ПВН АФП 4 нед. AUC 0,756 (95% ДИ 0,608-0,869),  $p=0,0024$ , индекс Юдена 0,4751 (рис. 59).

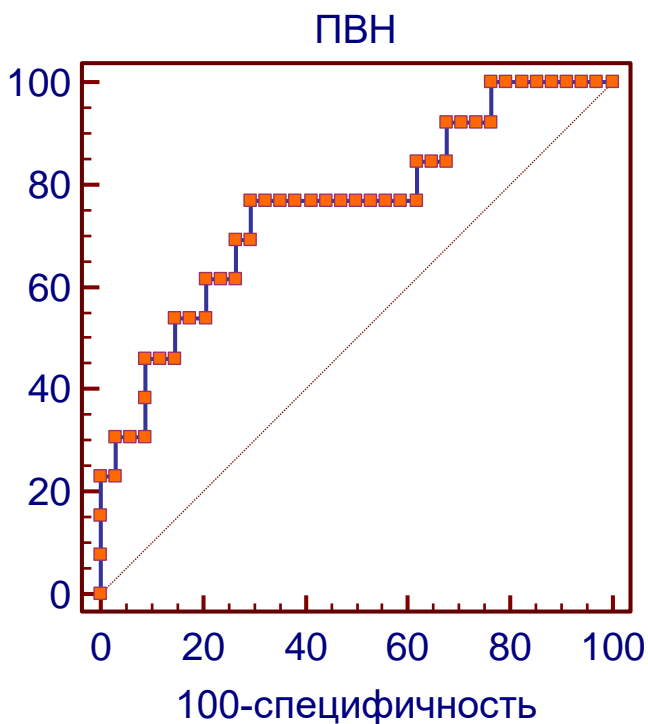


Рисунок 59. Прогностическое значение ПВН АФП

ОВ пациентов при ПВН  $\leq 4$  нед составила  $81,6 \pm 7,4\%$ , при ПВН  $> 4$  нед -  $51,4 \pm 13,4\%$  ( $p=0,03611$ ), ВБП -  $60,3 \pm 9\%$  и  $45,7 \pm 14,7\%$  соответственно ( $p=0,42817$ ) (рис. 60, 61).

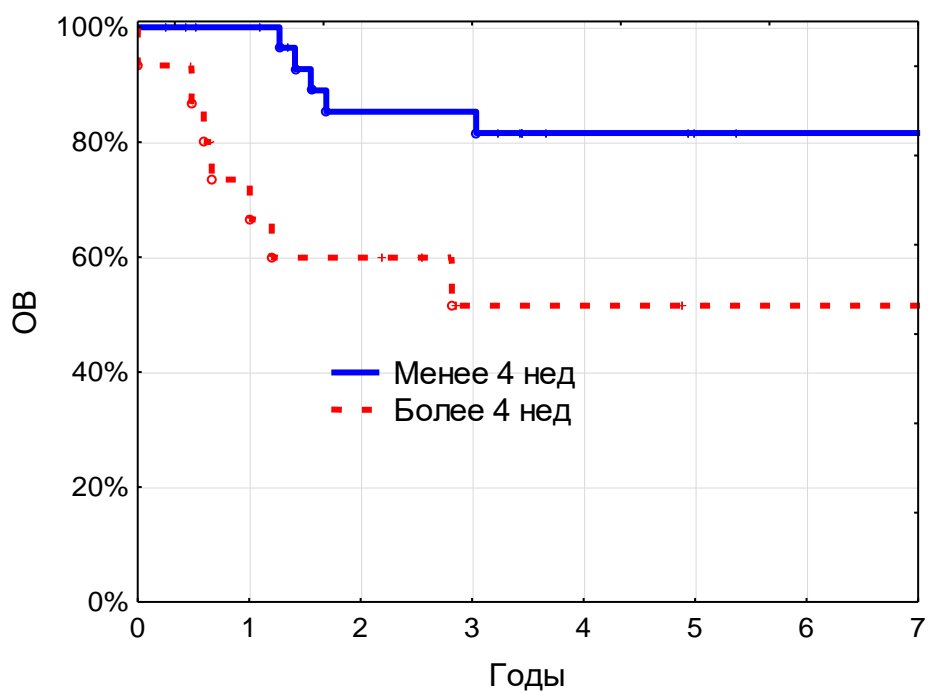


Рисунок 60. ОВ больных в зависимости от ПВН АФП

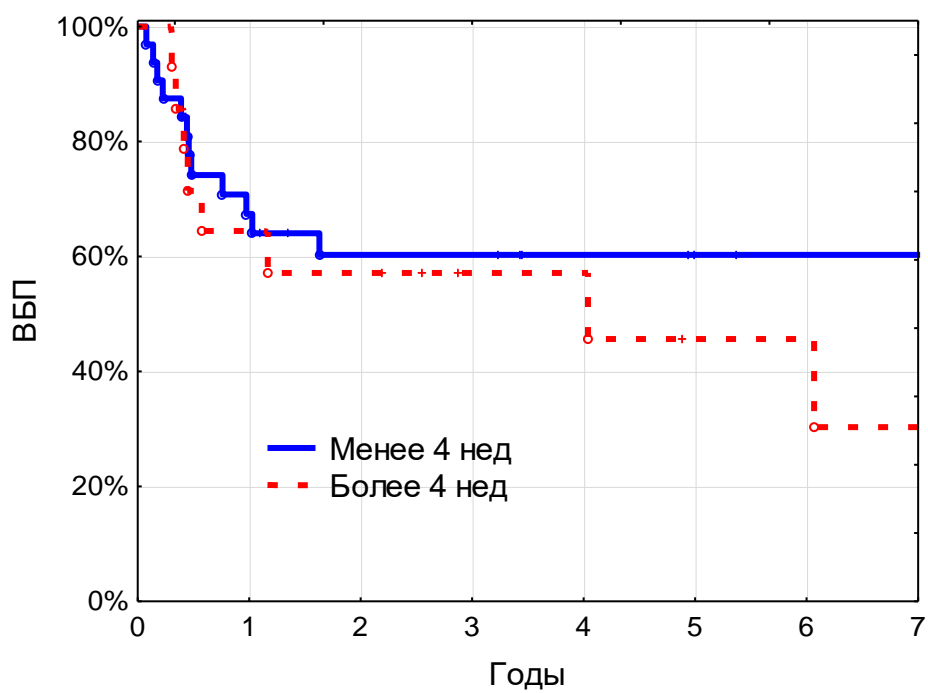


Рисунок 61. ВБП больных в зависимости от ПВН АФП

### Период полуэлиминации ХГЧ

Показатель полуэлиминации ХГЧ варьировал от -51 до 679 дней (среднее значение 79 дней) (рис. 62). Границы среднего составили 4-34 дня (рис. 63)

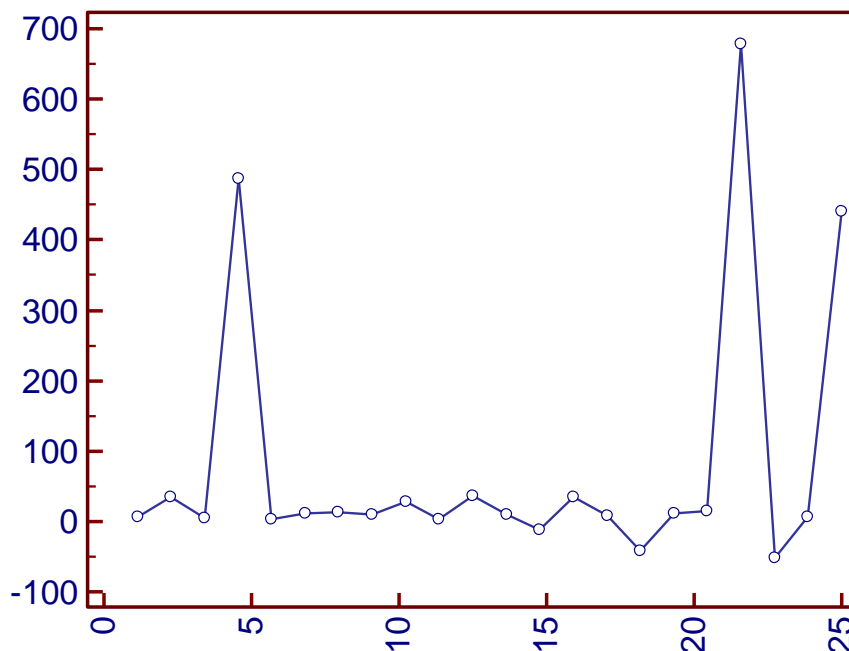


Рисунок 62. Значения ТТХ ХГЧ

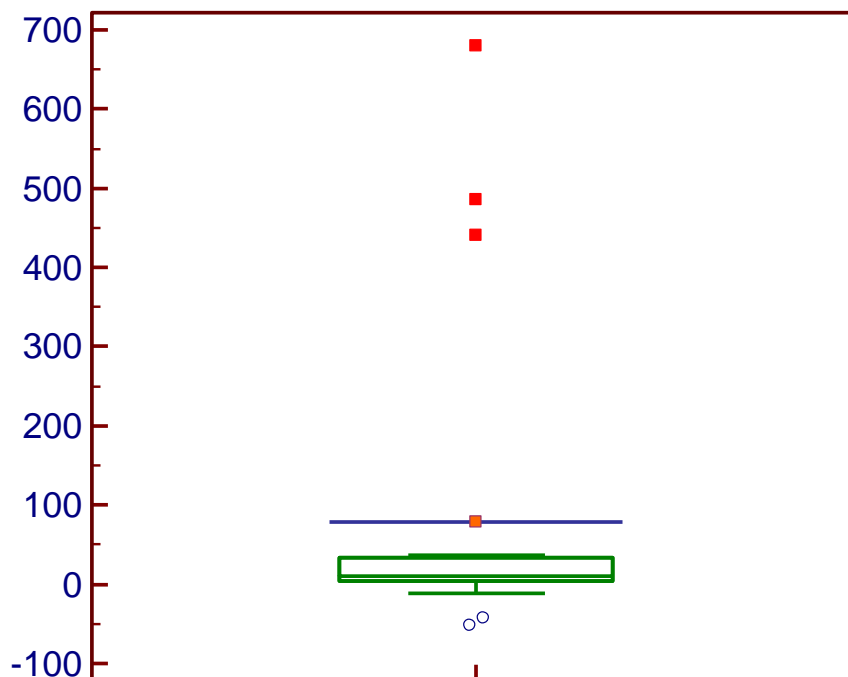


Рисунок 63. Значения ТТХ ХГЧ: количественные границы среднего значения

Пороговым значением оказалось 34 дня (AUC 0,798, 95% ДИ 0,555-0,944,  $p=0,0113$ , индекс Юдена 0,5714) (рис. 64).

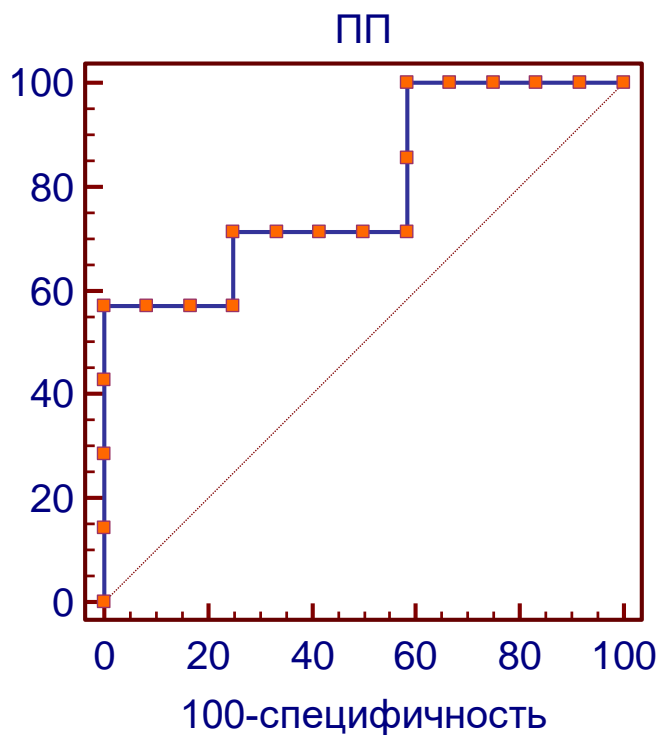


Рисунок 64. ROC кривая прогностической силы ПП ХГЧ

ОВ при ПВН ХГЧ  $\leq 34$  дня была  $79,3 \pm 10,7\%$ , более 34 дней – 0% ( $p=0,00054$ ), ВБР -  $77 \pm 10,1\%$  и 0% ( $p=0,00323$ ) (рис. 65, 66).

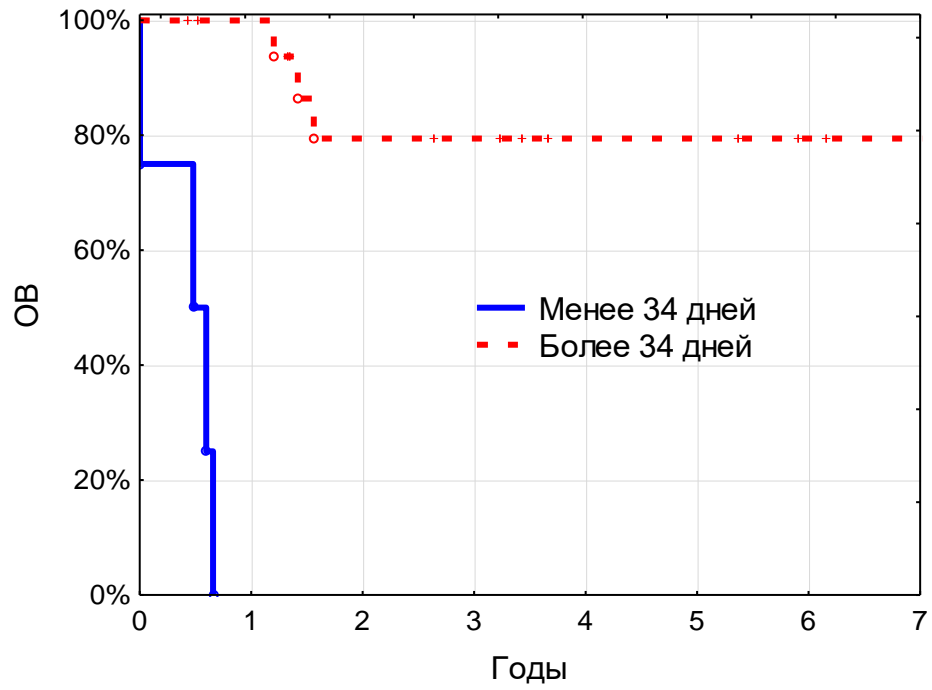


Рисунок 65. ОВ больных в зависимости от ПП ХГЧ

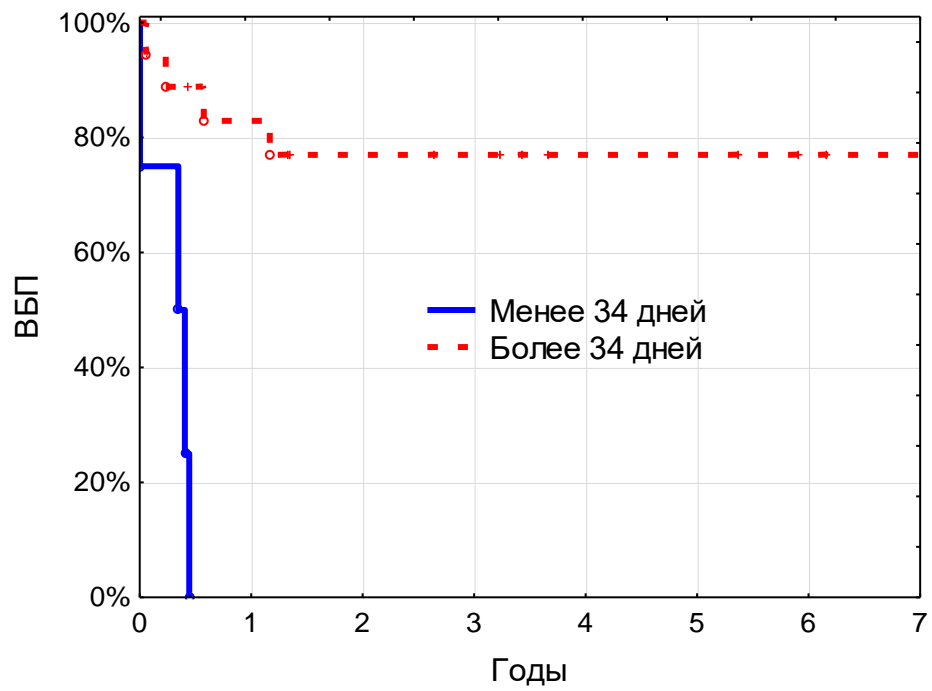


Рисунок 66. ВБП больных в зависимости от ПП ХГЧ

### Прогнозируемое время нормализации ХГЧ

Диапазон значений ПВН ХГБ был от -3 до 84 нед, среднее значение 12 нед (рис. 67). «Размах» среднего составил 2-6 нед (рис. 68).

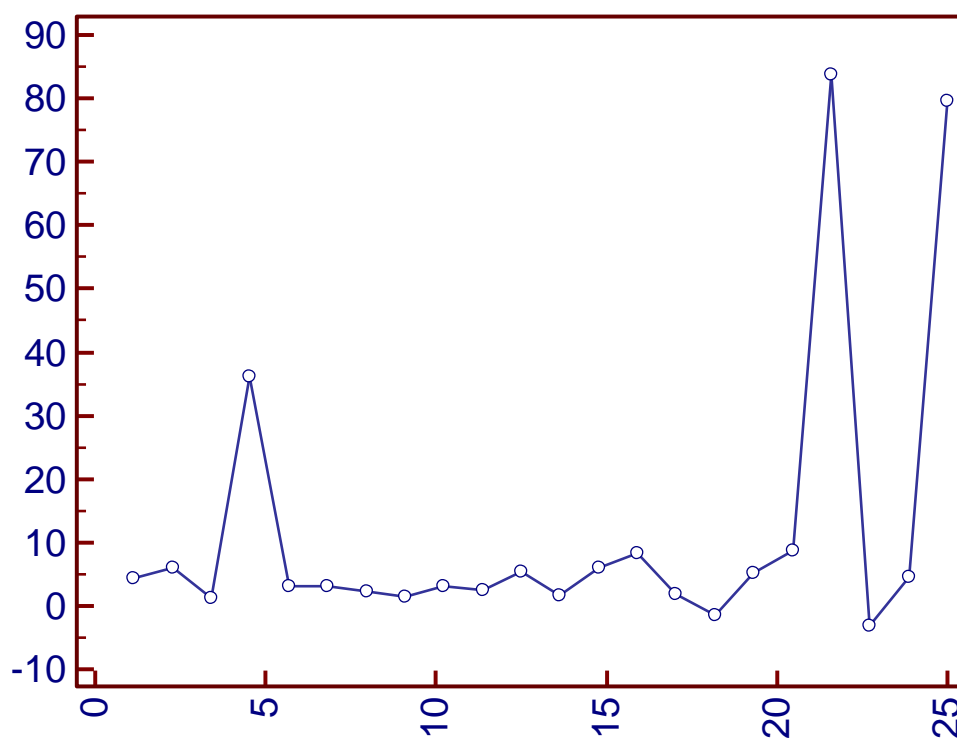


Рисунок 67. Значения ПВН ХГЧ

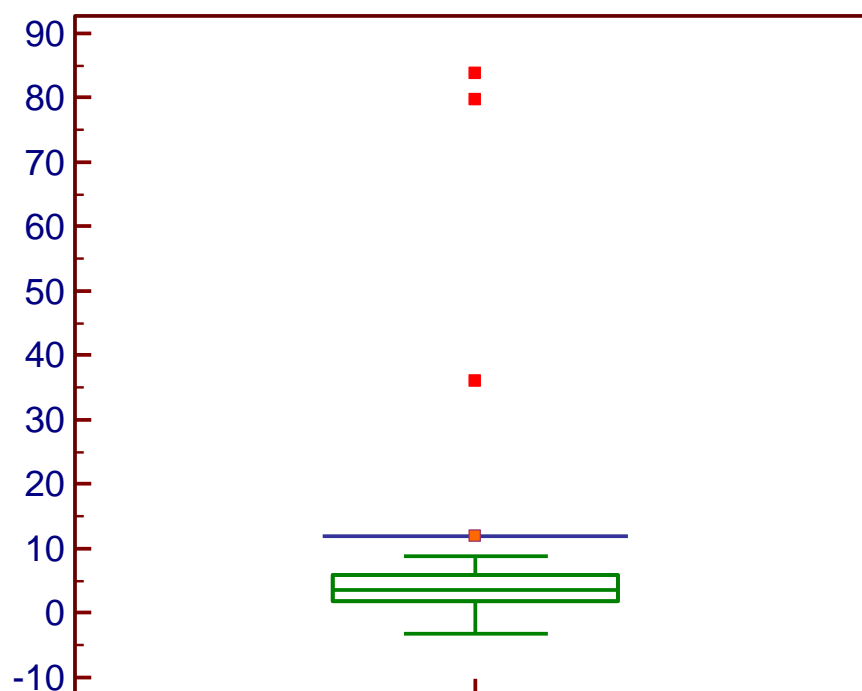


Рисунок 68. Значения ПВН ХГЧ: количественные границы среднего значения



ROC анализ выявил пороговое значение ПВН ХГЧ, которое оказалось равным 5 нед (AUC 0,846, 95% ДИ 0,609-0,968,  $p=0,0073$ , индекс Юдена 0,6795) (рис. 69).

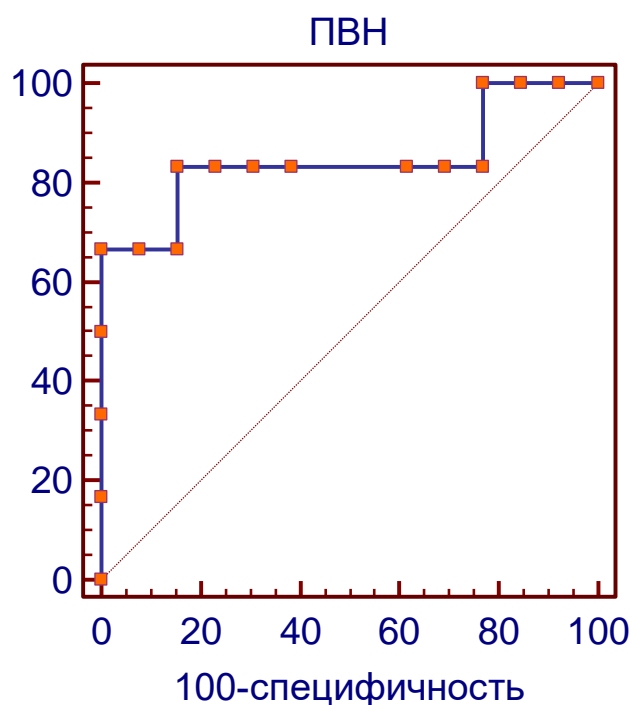


Рисунок 69. ROC кривая прогностической силы ПВН ХГЧ

ОВ пациентов с ПВН  $\leq 5$  нед составила  $77,1 \pm 11,7\%$ ,  $> 5$  нед -  $33,3 \pm 19,2\%$  ( $p=0,04412$ ), ВБП -  $74 \pm 11,2\%$  и  $33,3 \pm 19,2\%$  соответственно ( $p=0,05059$ ) (рис. 70, 71).

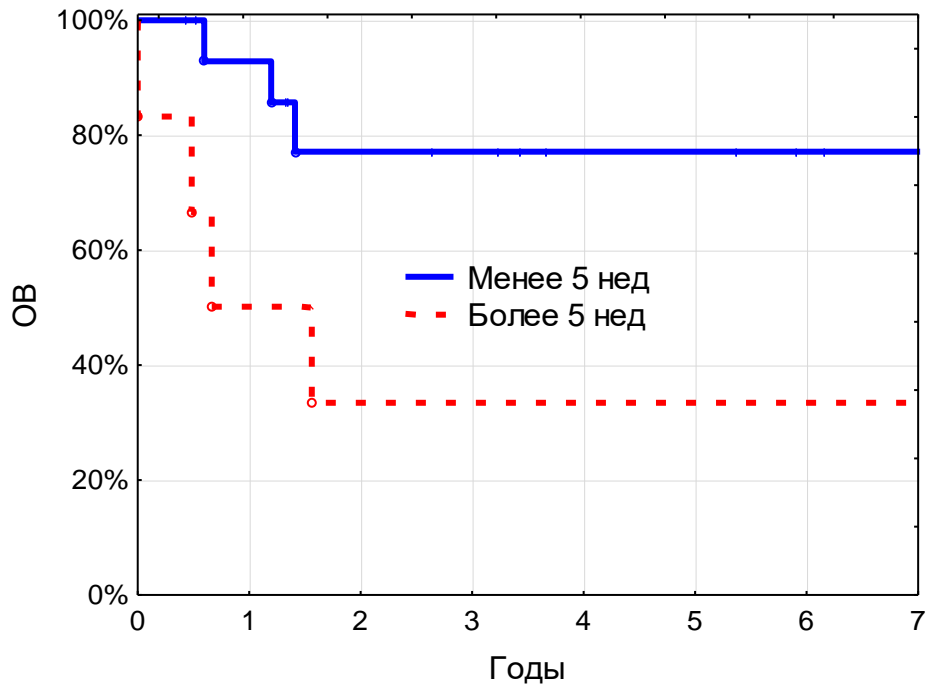


Рисунок 70. ОВ больных в зависимости от ПВН ХГЧ

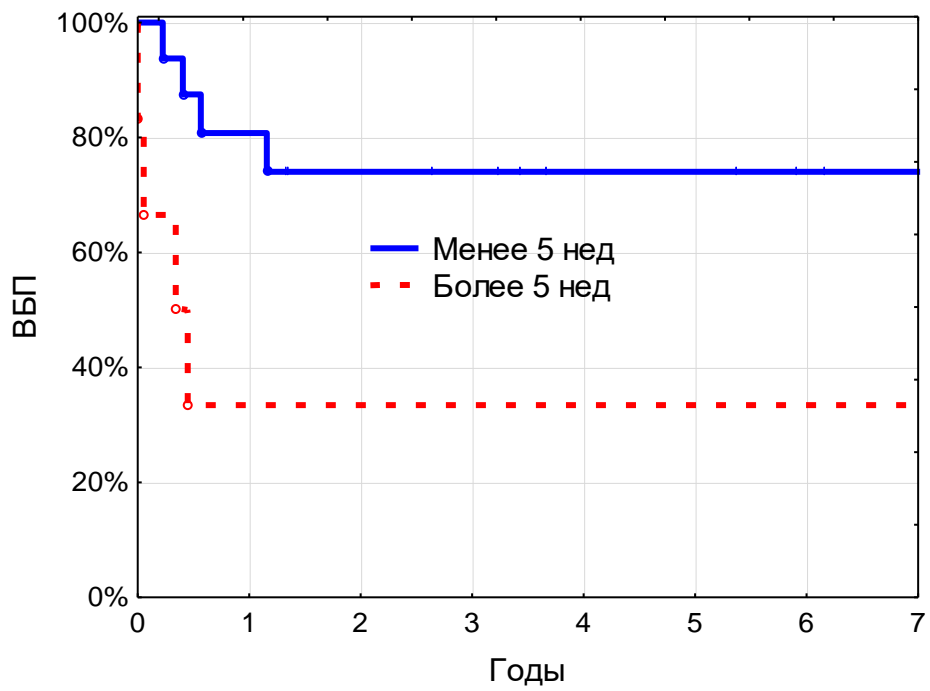


Рисунок 71. ВБП больных в зависимости от ПВН ХГЧ

### Дозно-временная интенсивность

Снижение дозно-временной интенсивности тесно коррелировало с выживаемостью больных. Пороговым значением являлась интенсивность 0,7 (AUC 0,786, 95% ДИ 0,652-0,887,  $p < 0,0001$ , индекс Юдена 0,5512) (рис. 72).

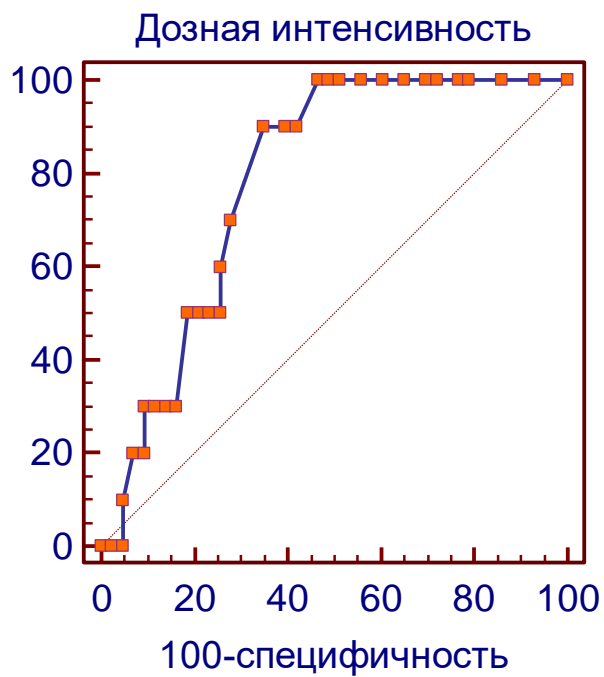


Рисунок 72. ROC кривая прогностической дозно-временной интенсивности

ОВ при сниженной дозно-временной интенсивности равна  $65,6 \pm 9,9\%$ , без снижения –  $96,2 \pm 3,3\%$  ( $p = 0,00427$ ), ВБП –  $44,9 \pm 10,3\%$  и  $75,3 \pm 8,1\%$  соответственно ( $p = 0,03154$ ) (рис. 73, 74).

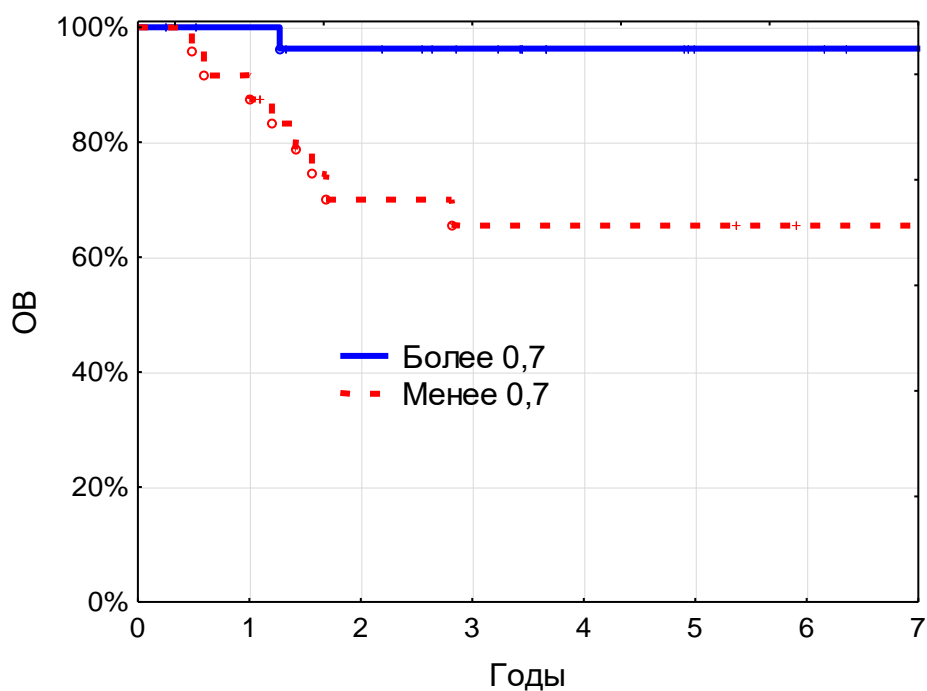


Рисунок 73. ОВ больных в зависимости от дозно-временной интенсивности

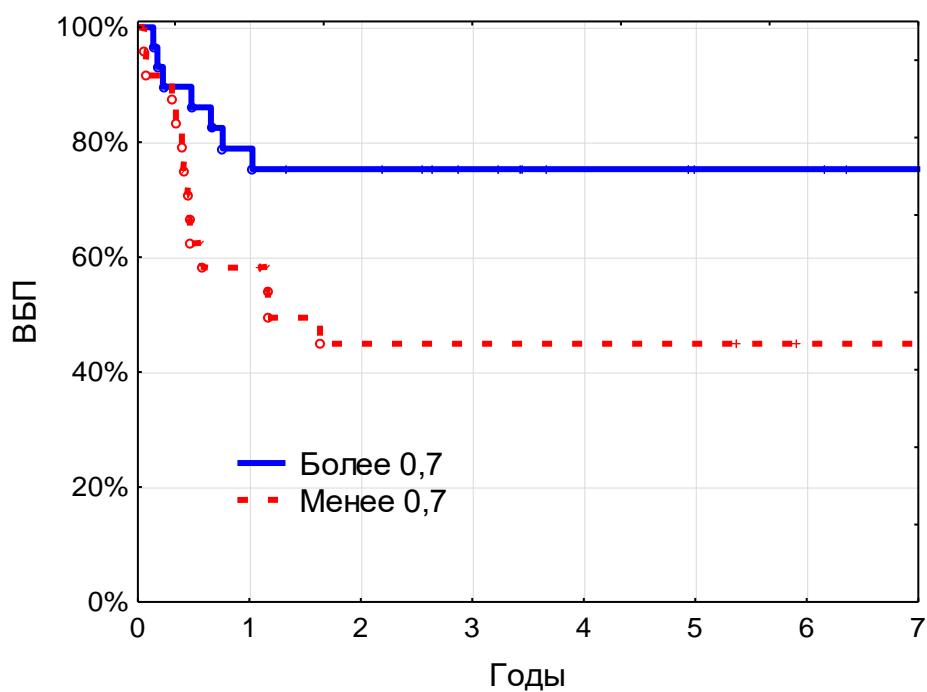


Рисунок 74. ВБП больных в зависимости от дозно-временной интенсивности

В табл. 17 представлены обобщенные данные об однофакторном анализе.

## Однофакторный анализ

Фактор	Число пациентов	ОВ	p	ВБП	p
Стадия I-II III-IV	41 31	100 50,8±9,5	0,0001	84,5±5,8 34,6±8,7	0,00002
Морфологический вариант Семинома/дисгерминома Другие	12 60	100 74,4±5,9	0,04161	100 54,7±6,6	0,00354
Локализация Гонадная Внегонадная	44 28	90,3±4,6 61±9,7	0,03425	83,4±5,7 30,7±9	0,00003
Поражение легких Нет Есть	54 18	90,2±4,2 40,8±13,1	0,00026	74,8±6 26,7±10,7	0,00014
Поражение костей Нет Есть	67 5	82,4±4,8 0	0,02485	64,5±6 40±21,9	0,37038
Поражение печени Нет Есть	70 2	81,4±4,9 0	0,00627	64,4±5,9 0	0,06708
Висцеральные метастазы (кроме легких) Нет Есть	67 5	85,6±4,6 0	0,00001	67,5±5,9 0	0,00577
АФП (нг/мл) Норма < 15000 ≥ 15000	17 28 18	100 83,3±7,7 52,7±12,3	0,00185	100 76,8±8,3 11,1±7,4	0,00000
ХГЧ (МЕ/мл) Норма Повышение	23 19	100 63,2±12,2	0,00311	90,2±6,6 62±11,4	0,02131
ЛДГ Норма Повышение	20 32	100 63,3±9,4	0,01297	90±6,7 39,8±9,1	0,00125
Группа риска Стандартная Высокая	44 28	92,8±3,7 55,1±10,1	0,00097	83,4±5,8 29±9	0,00000
ПП АФП ≤ 6 дней > 6 дней	24 23	85,2±7,9 50,1±12	0,01873	51,8±10,6 60,5±11,2	0,42038
ПП ХГЧ ≤ 34 дня > 34 дней	18 4	79,3±10,7 0	0,00054	77±10,1 0	0,00323
ПВН АФП ≤ 4 нед > 4 нед	32 15	81,6±7,4 51,4±13,4	0,03611	60,3±9 45,7±14,7	0,42817
ПВН ХГЧ ≤ 5 нед > 5 нед	16 6	77,1±11,7 33,3±19,2	0,04412	74±11,2 33,3±19,2	0,05059
Co Rel DI ≤ 0,7 > 0,7	24 28	65,6±9,9 96,2±3,8	0,00427	44,9±10,3 75,3±8,1	0,03154

## ГЛАВА 5

### Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса

Были созданы несколько мультивариантных анализов для оценки факторного влияния на отдаленные результаты лечения.

Первая модель состояла из долечebных клинико-лабораторных факторов (табл. 18). Обнаружено сильное влияние на выживаемость без прогрессирования только у инициальных значений АФП ( $p=0,045790$ ) и ХГЧ ( $p=0,020324$ ).

Вторая модель касалась кинетики опухолевых маркеров и включила в себя показатели инициального уровня, периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации маркеров, при этом созданы модели с ПП, ПВН, общие модели с АФП и ХГЧ (табл. 19). В модели с ПП существенное влияние на показатели выживаемости без прогрессирования оказывало инициальное значение ХГЧ ( $p=0,035810$ ) (табл. 19). В модели с ПВН значимой силы показателей выявлено не было (табл. 19). В модели с АФП выявлена тесная функциональная связь между показателями ОВ и значениями уровня АФП и ПП АФП ( $p=0,000140$  и  $0,001371$  соответственно) и ВБП и инициальным уровнем АФП ( $p=0,000003$ ) (табл. 20), в модели с ХГЧ – только связь между ВБП и уровнем ХГЧ в дебюте ( $p=0,019139$ ) (табл. 20).

В последнюю модель были включены клинико-лабораторные и кинетические факторы маркеров и исключены переменные с нерепрезентативными выборками. Окончательный многофакторный анализ представлен в табл. 21. Существенное влияние на показатели общей выживаемости оказывало наличие внелегочных висцеральных метастазов ( $p=0,003874$ ), инициальное повышение уровня АФП ( $p=0,038466$ ) и удлинение периода элиминации АФП ( $0,018125$ ), на выживаемость без прогрессирования – только уровень АФП в дебюте ( $p=0,001513$ ) (табл. 21).

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса для выживаемости больных с учетом долечебных факторов

Фактор	ОВ			ВБП		
	Отношение рисков	95% ДИ	p	Отношение рисков	95% ДИ	p
Стадия	0,265623	0,066924- 1,829365E+04	0,265623	0,74461	0,025275-2,193666E+01	0,864343
Гистологическое заключение	0,990337	0,000041- 2,163642E+04	0,990337	0,20225	0,000184-2,222613E+02	0,654607
Локализация	0,627425	0,000000- 1,860936E+05	0,627425	6,64209	0,110179-4,004155E+02	0,365287
Метастатическое поражение легких	0,771220	0,000002- 5,449472E+07	0,771220	0,60203	0,027995-1,294638E+01	0,745822
Метастатическое поражение костей	0,652938	0,000000- 5,289138E+13	0,652938	0,18425	0,000000-3,802883E+11	0,906927
Инициальный уровень АФП	0,871487	0,015032- 1,415782E+02	0,871487	29,58397	1,065412-8,214767E+02	0,045790
Инициальный уровень ХГЧ	0,382097	0,043348- 3,607404E+03	0,382097	73,77212	1,950210-2,790635E+03	0,020324
Инициальный уровень ЛДГ	0,311011	0,026092- 9,376121E+04	0,311011	3,57589	0,042544-3,005592E+02	0,573048

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса для выживаемости больных с учетом кинетики опухолевых маркеров

Фактор	ОВ			ВБП		
	Отношение рисков	95% ДИ	p	Отношение рисков	95% ДИ	p
Модель с ПП						
Инициальный уровень АФП	9,496405E+16	0,00	0,998036	86211422	0,000000	0,995541
Инициальный уровень ХГЧ	9,625486E+17	0,00	0,998619	15	1,194419-178,3306	0,035810
ПП АФП	5,851356E+09	0,00	0,999594	1	0,157315-12,1401	0,770449
ПП ХГЧ	4,701764E+08	0,00	0,998530	5	0,510020-46,9352	0,168724
Модель с ПВН						
Инициальный уровень АФП	1,157637E+17	0,000000	0,997380	113815540	0,000000	0,996046
Инициальный уровень ХГЧ	8,699078E+16	0,000000	0,997728	9	0,976365-89,04994	0,052478
ПВН АФП	7,364627E+08	0,000000	0,998045	2	0,292696-12,89578	0,491628
ПВН ХГЧ	1,224745E+00	0,075522-19,86169	0,886590	3	0,411869-23,61746	0,270810



Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса для выживаемости больных с повышенными опухолевыми маркерами

Фактор	ОВ			ВБП		
	Отношение рисков	95% ДИ	p	Отношение рисков	95% ДИ	p
Модель с АФП						
Инициальные значения АФП	20,72869	4,354921-98,6651	0,000140	9,652490	3,752290-24,83032	0,000003
ПП АФП	36,09069	4,015515-324,3763	0,001371	3,248531	0,728062-14,49458	0,122577
ПВН АФП	0,49228	0,086823-2,7912	0,423418	0,598414	0,141913-2,52337	0,484344
Модель с ХГЧ						
Инициальные значения ХГЧ	495,6015	0,000000-4,125693E+17	0,723311	14,68665	1,551271-139,0457	0,019139
ПП ХГЧ	3,9024	0,002109-7,219597E+03	0,722784	1,81787	0,192306-17,1843	0,602038
ПВН ХГЧ	0,0861	0,000101-7,348530E+01	0,476422	4,23664	0,380397-47,1851	0,240389

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса для выживаемости больных с герминогенными опухолями

Фактор	ОВ			ВБП		
	Отношение рисков	95% ДИ	p	Отношение рисков	95% ДИ	p
Стадия	38	0,866571-1631,077	0,059361	1	0,165011-4,8960	0,901849
Гистологическое заключение	2414785	0,000000	0,995755	2004617	0,000000	0,994394
Локализация	0	0,002763-1,419	0,081836	2	0,518004-10,0107	0,276024
Метастатическое поражение легких	2	0,165297-17,539	0,654694	1	0,160378-2,4013	0,489505
Метастатическое поражение костей	0	0,012107-2,502	0,198557	0	0,040684-1,2496	0,088216
Внелегочные висцеральные метастазы	25	2,826330-227,350	0,003874	2	0,472308-5,8343	0,429364
Инициальный уровень АФП	16	1,158206-218,333	0,038466	21	3,218214-140,9627	0,001513
Инициальный уровень ЛДГ	2	0,048521-66,768	0,749889	1	0,065283-4,0607	0,528684
ПП АФП	106	2,217167-5112,029	0,018125	3	0,206571-31,9119	0,463336
ПВН АФП	1	0,066086-20,520	0,917142	1	0,127576-16,7405	0,760406

## ГЛАВА 6

### Создание номограммы для диагностики пролонгированной кинетики АФП

Учитывая расчетные значения периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации, была создана функциональная шкала и построена номограмма (рис. 75.). 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.

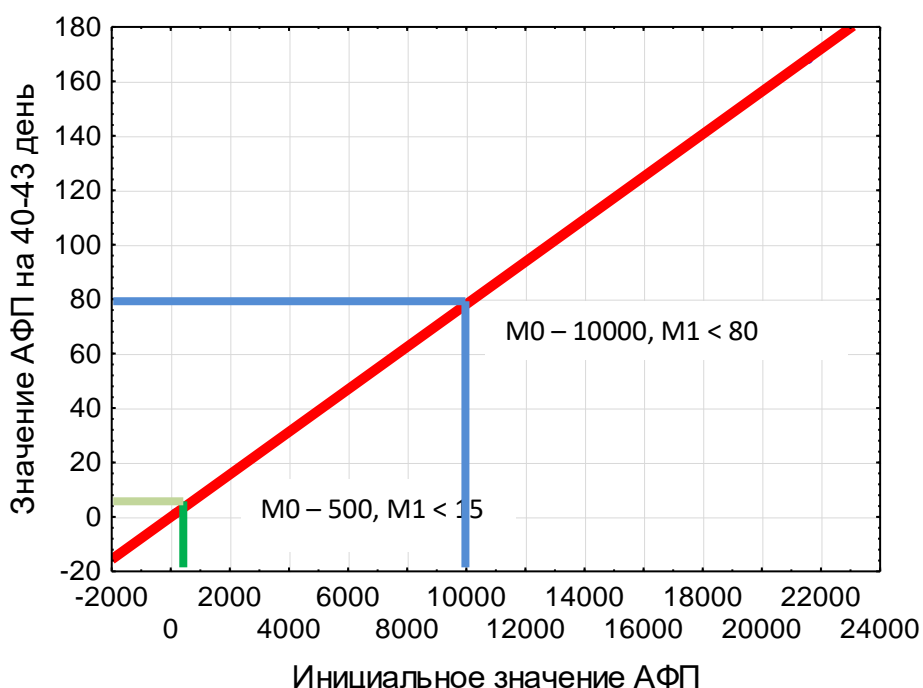


Рисунок 75. Номограмма для диагностики пролонгированных полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями (все значения выше линии считаются неблагоприятными в отношении чувствительности опухоли к инициальной полихимиотерапии). Примеры: при  $M_0$ , равном 10000 нг/мл, значения  $M_1$  должны быть менее 80 нг/мл (синяя линия), при  $M_0$ , равном 500 нг/мл,  $M_1 < 15$  нг/мл (зеленая линия)

Например, при значениях АПФ в дебюте 10000 нг/мл, значения М1 должны быть менее 80 нг/мл (синяя линия), при АФП, равном 500 нг/мл, М1 - < 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 (М1), попадающие в диапазон ниже красной линии, считаются нормой (элиминация АФП, прогнозируемое время его нормализации считается адекватным).

Следует отметить, что кинетика АФП и ХГЧ у детей до 2 лет отличается от таковой у более старших детей и взрослых (рис. 76). 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. 77 представлены нормальные показатели АФП у детей на протяжении первых двух лет жизни. Период полураспада, напротив, увеличивается с 6 до 100 дней. 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).

Имея эти данные, нужно с осторожностью относиться к применению этой номограммы у детей до 2 лет. Данная номограмма имеет большие перспективы, но требует валидации.

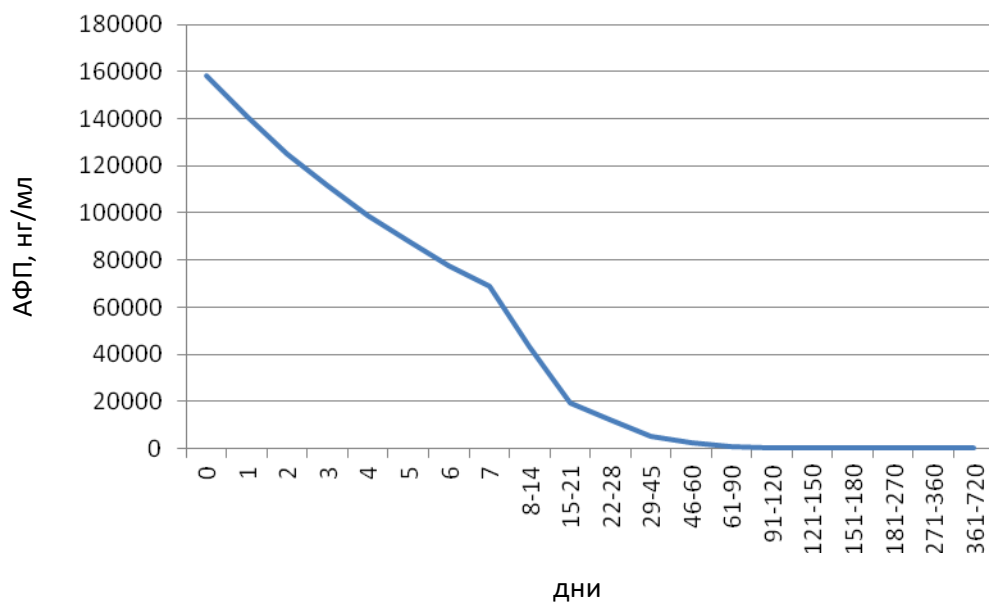


Рисунок 76. Средние показатели АФП в сыворотке крови в зависимости от возраста ребенка

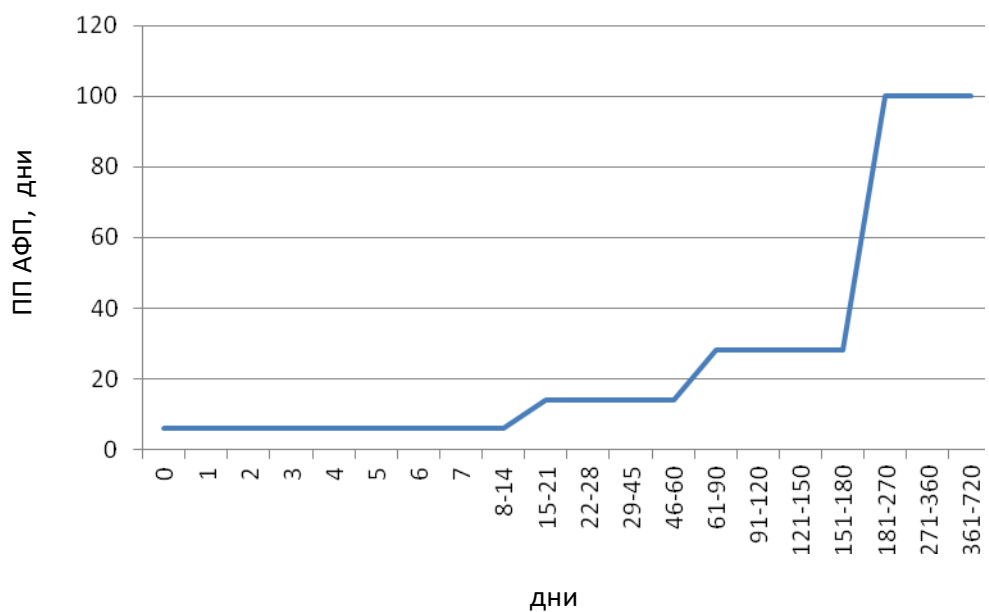


Рисунок 77. Период полураспада АФП в зависимости от возраста ребенка

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герминогенные опухоли представляют собой доброкачественные или злокачественные образования, субстратом которых является зародышевая клетка. Традиционно выделяют гонадные и экстрагонадные локализации герминогенных опухолей, частота которых составляет 41% и 59% соответственно. Существует два пика заболеваемости: первый пик – у детей до 2-х лет (как правило, преобладает крестцово-копчиковая локализация) и второй пик у подростков (у девочек 8-12 лет и у мальчиков 11-14 лет). У подростков 15-19 лет превалируют гонадные локализации (тестикулярные и яичниковые). Плюрипотентные зародышевые клетки мигрируют из желточного мешка к урогенитальному гребню к 4-й неделе беременности. В силу каких-либо причин не все клетки имеют возможность завершить миграцию, оседая по ходу миграции ближе к срединной линии тела и давая начало эмбриональным опухолям экстрагонадной локализации (головной мозг, шейная, медиастинальная, забрюшинная, крестцово-копчиковая локализации).

Герминогенные опухоли относятся к наиболее химиочувствительным заболеваниям и представляют собой модель курабельного злокачественного процесса. Около 80% пациентов с диссеминированными формами герминогенных опухолей могут быть излечены с применением платиносодержащих схем полихимиотерапии. Терапия «спасения» с комбинацией стандартных доз цисплатина и препаратов, не использованных в индукционном лечении, дает возможность выйти в ремиссию еще 15-20% больных.

Начиная с 80-х гг. прошлого века ведутся попытки стратификации пациентов в зависимости от прогноза заболевания. Прогнозирование раннего ответа на инициальную полихимиотерапию опухолей стало одним из основных направлений в последние годы. Особое внимание уделяется опухолевым маркерам при секретирующих злокачественных процессах. В прогностических классификациях нередко используются уровни

сывороточных опухолевых маркеров (альфафетопротеина – АФП и хорионического гонадотропина – ХГ), повышение которых отмечается у 80% пациентов с диссеминированными формами герминогенных неоплазий. Скорость нормализации опухолевых маркеров у каждого пациента различна и ее замедление нередко является прогностически неблагоприятным для исхода заболевания фактором. Отсутствие исследований влияния пролонгированных периодов полуэлиминации (ПП) маркеров на отдаленные результаты лечения связано, вероятнее всего, с недостаточной доказательностью мультипараметрических моделей, различными подходами к определению скорости снижения маркеров. Тем не менее, у 25% пациентов после первых недель инициальной полихимиотерапии (ПХТ) уровни маркеров остаются повышенными. Прогнозируемое время нормализации (ПВН) опухолевых маркеров, определяемое после первых циклов ПХТ, также может коррелировать с ранним прогрессированием и выживаемостью пациентов с герминогенными опухолями.

В более ранних исследованиях на взрослой когорте К. Fizazi и др. (2004) проводилась оценка пролонгации концентрации АФП в сыворотке крови у пациентов с несеминомными герминогенными опухолями группы неблагоприятного прогноза. Исследователи из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) М. Mazumdar и др. в 2001 г. дали оценку результатам своего исследования, в котором замедление скорости снижения опухолевых маркеров было предиктором непосредственных результатов лечения, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Однако некоторые моменты осложняли интерпретацию, в частности методология сбора образцов крови на концентрацию маркера не предполагала определенный интервал времени от начала лечения, разброс во времени составлял от 7 до 56 дней. Это создавало трудности для расчета скорости снижения АФП. Научные работы Европейской организации изучения рака, включившие данные о 669 пациентах с несеминомными герминогенными опухолями,

также показали значимое влияние независимого предиктивного фактора «скорость снижения АФП» на факт прогрессирования (De Wit R. и др. 1998). В доступной нам литературе не нашлось источников, касающихся проблеме изучения кинетических параметров опухолевых маркеров при герминогенных опухолях у детей. Данную исследовательскую работу, посвященную оценке периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у детей с герминогенными опухолями, можно считать пионерской.

Целью исследования стало выделение группы резистентных форм герминогенных опухолей, требующих эскалации лечебной программы, с учетом кинетических параметров опухолевых маркеров.

Средний возраст больных составил  $8 \pm 5,6$  лет, медиана - 8,5 (2,5-14,5). Женский пол преобладал: девочек было 55 (73,4%), мальчиков - 17 (23,6%). Соотношение по полу - 3:1. В возрасте до 4 лет были 30 (41,7%) детей, от 5 до 9 лет – 8 (11,1%), от 10 до 14 лет – 17 (23,6%) и от 15 до 18 – тоже 17 (23,6%) больных. Превалировали яичниковая (37 или 51,4%) и крестцово-копчиковая локализации (21 ребенок или 29,2%). Тестикулярное поражение выявлено в 7 случаях (9,7%). У трети пациентов морфологически диагностирована незрелая тератома (25 или 34,7%), у 15 детей (20,8%) – опухоль эндодермального синуса, у 12 (16,7) – дисгерминома/семинома и у 6 (8,3%) – эмбриональная карцинома, в 14 (19,4%) случаях встретилась смешанная форма герминогенной опухоли. Локализованное заболевание (I-II стадии) выявлено у 41 (56,9%) ребенка, распространенное (III-IV стадии) – у 31 (43,1%) больных. Повышение АФП, ХГЧ и ЛДГ отмечено в 47 (74,6%), 19 (45,2%) и 36 (69,2%) наблюдениях соответственно.

Более половины больных (47 или 65,3%) получили терапию согласно принципам протокола TGM, основанным французской группой по детской онкологии (SFOP/SFCE). Объем лечебной программы зависел от изначального распространения опухолевого процесса, рестадирования после оперативного вмешательства (согласно TNM классификации), уровня



опухолевого маркера АФП и гистологического заключения. Пациенты были стратифицированы на 3 группы: группу низкого риска (АФП < 15000 нг/мл, локализованной и радикально удаленной опухоли), стандартную группу (АФП < 15000 нг/мл, отсутствие метастазов) и группу высокого риска (АФП  $\geq$  15000 нг/мл, с/без метастазами). В 1-й группе ПХТ в неoadьювантном режиме не проводилась, во 2-й группе дети получали цитостатическое лечение по схеме VBR, в 3-й – по схеме VIP.

Количество циклов ПХТ зависело от скорости снижения уровня АФП: пациенты получали 2 дополнительных курса после нормализации АФП. Т.о., число циклов варьировало от 3 до 6, максимальное число циклов в группе стандартного риска – 5, в группе высокого риска – 6.

Лечебную программу по протоколу MAKEI-96 (Германия) получили 8 пациентов (11,1%). Остальным больным лечение проводилось по следующим платиносодержащим схемам: BEP (8 или 11,1%), программа IGR (4 ребенка или 5,6%) и JEB (один больной или 1,4%). Четыре ребенка (5,6%) лечились без использования препаратов платины (схемы CADO и VAC).

Все сведения о пациентах были внесены в реляционную базу данных Microsoft Exell, которая давала возможность сортировать, фильтровать, редактировать, систематизировать и структурировать информацию. С помощью программ Microsoft Exell и Statistica 10 создавались графики, таблицы, диаграммы, составление расчетов. Оценить статистическую значимость изменений позволил парный коэффициент Стьюдента, для которого область отклонения нулевой гипотезы определялась уровнем значимости "p"  $\leq$  0,05.

Кроме того, в настоящем исследовании были произведены расчеты периода полуэлиминации и скорость снижения АФП. Скорость снижения опухолевого маркера вычислялась у всех пациентов с повышенными значениями. За основы были взяты инициальное значение маркера (M0) и его уровень после 2-х циклов ПХТ (M1).

В данном исследовании было также проведено вычисление показателей относительной дозой интенсивности (Rel DI) для каждого из вводимых препаратов и относительной дозой интенсивности для всей схемы (Co Rel DI).

Для построения характеристических кривых был использован пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0.

В настоящем исследовании проведена оценка влияния факторов (долеченных и леченных) на признаки-результаты, в качестве которых были представлены показатели выживаемости. Совокупное межфакторное воздействие было оценено с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Функция выживания (выживаемость) была рассчитана с помощью процедуры Каплана-Мейера; логранговый критерий выявлял различия в параметрах выживаемости.

Полная ремиссия была достигнута у 59 пациентов (81,9%). Умерли 14 больных (19,4%). Средний срок наблюдения за больными составил 8 лет (медиана 5 лет, диапазон от 1 мес до 21 года). Общая 5-летняя выживаемость составила  $78,8 \pm 5\%$ . У 13 больных в среднем через 6 мес (диапазон от 2 мес до 2 лет) возникли рецидивы. При расчете показатели безрецидивной выживаемости 13 больных не учтены, т.к. у них на фоне лечения зарегистрировано прогрессирование заболевания. БРВ составила  $76,8 \pm 5,6\%$ . Бессобытийная выживаемость (учитывая 13 пациентов с прогрессированием и 13 – с рецидивами) составила  $61,6 \pm 5,8\%$ . Выживаемость без прогрессирования составила  $62,5 \pm 5,8\%$ .

В группу низкого риска включено 8 больных (11,1%), в стандартную группу риска - 36 больных (50%), в группу высокого риска – 28 детей (38,9%). Общая выживаемость в первой группе составила 100%, во второй -  $92,8 \pm 3,7\%$ , во третьей –  $55,1 \pm 10,1\%$  ( $p=0,00097$ ). Значимая разница была и в показателях безрецидивной и бессобытийной выживаемости в группах стандартного и высокого риска: безрецидивная в группе стандартного риска -

85,3±5,6%, в группе высокого риска - 53±13% (p=0,0097), бессобытийная - 83,4±5,7% и 27,8±8,6% соответственно (p=0,0000).

Проведена оценка влияния долечebных и лечebных факторов на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. В табл. представлены обобщенные данные об однофакторном анализе, согласно которой на показатели общей выживаемости выявлены 16 переменных, значимо ее ухудшающих: III-IV стадия, несеминомная морфология, внегонадная локализация первичной опухоли, наличие метастазов в легких, костях, печени, внелегочных висцеральных метастазов, высокие уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ в дебюте, группа высокого риска, дозновременная интенсивность схемы  $\leq 0,7$  (AUC 0,786, 95% ДИ 0,652-0,887, p<0,0001, индекс Юдена 0,5512), периоды полуэлиминации АФП > 6 дней (AUC 0,647±0,0896, p=0,05, индекс Юдена 0,3754) и ХГЧ > 34 дней (AUC 0,798, 95% ДИ 0,555-0,944, p=0,0113, индекс Юдена 0,5714), прогнозируемое время нормализации АФП > 4 нед (AUC 0,756 (95% ДИ 0,608-0,869), p=0,0024, индекс Юдена 0,4751) и ХГЧ > 5 нед (AUC 0,846, 95% ДИ 0,609-0,968, p=0,0073, индекс Юдена 0,6795). С уменьшением показателя выживаемости без прогрессирования тесно коррелировали 11 переменных: стадия, морфология, локализация, метастазы в легких, внелегочные висцеральные метастазы, уровни АФП, ХГЧ, ЛДГ, группа риска, дозновременная интенсивность схемы и период полуэлиминации ХГЧ.

Были созданы несколько мультивариантных анализов для оценки факторного влияния на отдаленные результаты лечения. Первая модель состояла из долечebных клиничко-лабораторных факторов. Обнаружено сильное влияние на выживаемость без прогрессирования только у инициальных значений АФП (p=0,045790) и ХГЧ (p=0,020324).

Вторая модель касалась кинетики опухолевых маркеров и включила в себя показатели инициального уровня, периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации маркеров, при этом созданы модели с ПП, ПВН, общие модели с АФП и ХГЧ. В модели с ПП существенное

влияние на показатели выживаемости без прогрессирования оказывало инициальное значение ХГЧ ( $p=0,035810$ ). В модели с ПВН значимой силы показателей выявлено не было. В модели с АФП выявлена тесная функциональная связь между показателями ОБ и значениями уровня АФП и ПП АФП ( $p=0,000140$  и  $0,001371$  соответственно) и ВБП и инициальным уровнем АФП ( $p=0,000003$ ), в модели с ХГЧ – только связь между ВБП и уровнем ХГЧ в дебюте ( $p=0,019139$ ).

В последнюю модель были включены клиничко-лабораторные признаки и кинетические факторы маркеров и исключены переменные с нерепрезентативными выборками. Окончательный многофакторный анализ представлен в табл. Существенное влияние на показатели общей выживаемости оказывало наличие внелегочных висцеральных метастазов ( $p=0,003874$ ), инициальное повышение уровня АФП ( $p=0,038466$ ) и удлинение периода элиминации АФП ( $0,018125$ ), на выживаемость без прогрессирования – только уровень АФП в дебюте ( $p=0,001513$ ).

Учитывая расчетные значения периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации, была создана функциональная шкала и построена номограмма. 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.

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. представлены нормальные показатели АФП у детей на протяжении первых двух лет жизни. Период полураспада, напротив, увеличивается с 6 до

100 дней. 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).

Имея эти данные, нужно с осторожностью относиться к применению этой номограммы у детей до 2 лет. Данная номограмма имеет большие перспективы, но требует валидации.

Таким образом, при первичной стратификации больных секреторными герминогенными опухолями на группы риска необходимо использовать инициальные значения опухолевых маркеров, которые представляют собой некий индикатор опухолевой массы. Кроме того, онкомаркеры применяются и как показатели эффективности лечения. Вторичная стратификация пациентов должна проводиться после индукционного лечения уже с использованием принципов «response-based» терапии. В таких случаях для диагностики снижения скорости распада АФП помогает номограмма, позволяющая выявить когорту больных с пролонгацией периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации маркера, требующую ранней эскалации и интенсификации лечебных программ.

На основании проведенного нами исследования показателей выживаемости, совокупного факторного воздействия на отдаленные последствия, а также изучения кинетических параметров опухолевых маркеров сделаны следующие выводы и разработаны практические рекомендации:

## ВЫВОДЫ

1. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с герминогенными опухолями в возрасте до 18 лет составила  $78,8 \pm 5\%$ , безрецидивная –  $76,8 \pm 5,6\%$ , бессобытийная –  $61,6 \pm 5,8\%$  и выживаемость без прогрессирования –  $62,5 \pm 5,8\%$ .
2. Общая выживаемость в группе стандартного риска ( $n=44$ ) была равна  $92,8 \pm 3,7\%$ , в группе высокого риска ( $n=28$ ) –  $55,1 \pm 10,1\%$  ( $p=0,00097$ ); значимая разница существовала и в показателях безрецидивной, бессобытийной выживаемости и выживаемости без прогрессирования: безрецидивная в группе стандартного риска -  $85,3 \pm 5,6\%$ , в группе высокого риска -  $53 \pm 13\%$  ( $p=0,0097$ ), бессобытийная -  $83,4 \pm 5,7\%$  и  $27,8 \pm 8,6\%$  соответственно ( $p=0,0000$ ), выживаемость без прогрессирования -  $83,4 \pm 5,8\%$  и  $29 \pm 9\%$  соответственно ( $p=0,00000$ ).
3. При оценке влияния долечebных и лечebных факторов на показатели общей выживаемости выявлены 16 переменных, значимо ее ухудшающих: стадия ( $p=0,0001$ ), морфологический тип опухоли ( $p=0,0416$ ), локализация ( $p=0,0343$ ), метастазы в легких ( $p=0,0003$ ), метастазы в костях ( $p=0,0249$ ), метастазы в печени ( $p=0,0063$ ), внелегочные висцеральные метастазы ( $p=0,00001$ ), уровни АФП ( $p=0,0019$ ), ХГЧ ( $p=0,0031$ ), ЛДГ ( $p=0,013$ ), группа риска ( $p=0,001$ ), дозно-временная интенсивность схемы ( $p=0,0043$ ), периоды полуэлиминации АФП ( $p=0,0187$ ) и ХГЧ ( $p=0,0005$ ), прогнозируемое время нормализации АФП ( $p=0,0361$ ) и ХГЧ ( $p=0,0441$ ).
4. С уменьшением показателя выживаемости без прогрессирования тесно коррелировали 11 переменных: стадия ( $p=0,00002$ ), морфологический вариант опухоли ( $p=0,0035$ ), локализация ( $p=0,00003$ ), метастазы в легких ( $p=0,0001$ ), внелегочные висцеральные метастазы ( $p=0,0058$ ), уровни АФП ( $p=0,0000$ ), ХГЧ ( $p=0,0213$ ), ЛДГ ( $p=0,0013$ ), группа риска ( $p=0,0000$ ), дозно-временная интенсивность схемы ( $p=0,0315$ ) и период полуэлиминации ХГЧ ( $p=0,0032$ ).

5. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса для общей выживаемости выявил 3 фактора-предиктора: наличие внелегочных висцеральных метастазов ( $p=0,0039$ ), инициальный уровень АФП ( $p=0,0385$ ) и период полуэлиминации АФП ( $p=0,0181$ ).
6. В многофакторном анализе выживаемости без прогрессирования основной переменной, значимо ухудшающей этот показатель, оказался инициальный уровень АФП ( $p=0,0015$ ).
7. Для диагностики пролонгированных периодов полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями создана номограмма, с помощью которой можно выделить группу больных со снижением скорости выведения АФП, требующую эскалации и интенсификации лечебной программы.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Одним из условий успешного лечения больных герминогенными опухолями является соблюдение дозой интенсивности и «тайминга» терапии.

При лечении пациентов с герминогенными опухолями необходимо проводить как минимум две стратификации: первая, основанная на принципах «risk-adapted» терапии, учитывает значения опухолевых маркеров в дебюте, вторая («response-based» терапия) базируется на кинетических параметрах онкомаркеров.

Для диагностики пролонгированных периодов полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП целесообразно использовать созданную номограмму.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. — Д.: Медицина. — 1989. — 353 с.
2. Давыдов, М.И. Лекции по онкогинекологии / М.И. Давыдов, В.В. Кузнецов, В.М. Нечушкина. — М.: МЕДпресс-информ. — 2009. — 323 с.
3. Давыдов, М.И. Опухоли женской репродуктивной системы / М.И. Давыдов, Летягин, В.П., Кузнецов В.В. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2007. — 322 с.
4. Тюляндин, С.А. Герминогенные опухоли яичников / С.А. Тюляндин // Практическая онкология. — 2006. — Т.7, №1. — С. 52–61.
5. Abelev, G.I. Alpha-fetoprotein as a marker of embryo-specific differentiations in normal and tumor tissues / G.I. Abelev // Transplant. Rev. — 1974. — Vol. 20. — P. 3–37.
6. Ablin, A.R. Results of treatment of malignant germ cell tumors in 93 children: a report from the Childrens Cancer Study Group / A.R. Ablin, M.D. Krailo, N.K. Ramsay [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1991. — Vol. 10. — P. 1782–1792.
7. Algasem, K. Clinico-pathological outcomes of post-primary and salvage chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for mixed germ cell tumors, King Hussein Cancer Center experience / K. Algasem, I. Abukhram, J. Jasser [et al.] // Turkish Journal Of Urology. — 2016. — Vol. 42(4) — P. 256-260.
8. Altaras, M.M. The value of cancer antigen-125 as a tumor marker in malignant germ cell tumors of the ovary / M.M. Altaras, G.L. Goldberg, W. Levin [et al.] // Gynecol. Oncol. — 1986. — Vol. 25. — P. 150-159.
9. Altman, R. Sacrococcygeal teratoma-American Academy of Pediatrics-Surgical bection Survey, 1973 / R. Altman, J.C. Randolph, J.R. Lilly // J. Pediatr. Surg. — 1974. — Vol. 9. — P. 389–398.
10. Andre, F. The growing teratoma syndrome results of therapy and long-term fallow-up of 33 patients / F. Andre, K. Fizakik, S. Culine [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36. — P. 1389.

11. Aoki, Y. Yolk sac tumor of the ovary during pregnancy a case report. / Y. Aoki, M. Higashino, S. Isliii, K. Tanaka // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 497–499.
12. Arima, N. Ovarian yolk sac tumor with virilization during pregnancy: immunohistochemical demonstration of Leydig cells as functioning stroma / N. Arima, A. Tanimoto, R. Hayashi [et al.] // *Pathol. Int.* – 2000. – Vol. 50. – P. 520–525.
13. Baker, B.A. DNA content of ovarian immature teratomas and malignant germ cell tumors / B.A. Baker, L. Frickey, I.T. Yu [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 71. – P. 14–18.
14. Baranzelli, M. Non-seminomatous ovarian germ cell tumours in children / M. Baranzelli, E. Bouffet, E. Quintana [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 36. – P. 383.
15. Baranzelli, M.C. Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors / M.C. Baranzelli, A. Kramar, E. Bouffet [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1212.
16. Beiner, M.E. Cystectomy for immature teratoma of the ovary / M.E. Beiner, W.H. Gotlieb, Y. Korach [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 384.
17. Belmire, D.F. Teratomas in childhood: analysis of 142 cases / D.F. Belmire, J.L. Grosfeld // *J. Pediatr. Surg.* - 1986. - Vol. 21. – P. 548-551.
18. Benoit, M.F. Recurrent mature cystic ovarian teratoma in adolescence: atypical case of the growing teratoma syndrome / M.F. Benoit, E.V. Hannigan, J.L. Strickland // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 1264-1266.
19. Bhatia, S. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer / S. Bhatia, R. Abonour R., P. Porcu [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – P. 3346-3351.
20. Billmire, D. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: An intergroup study / D. Billmire, C. Vinocur, F. Rescorla [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2004. – P. 424-429.

21. Billmire, D.F. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: Report from the Children's Oncology Group / D.F.Billmire, J.W. Cullen, F.J. Rescorla [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 465–470.
22. Bleyer, A. Adolescent and young adult (AYA) oncology: The first A. / A. Bleyer // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2007. – Vol. 24. – P. 325–336.
23. Bokemeyer, C. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with “good-risk” metastatic non-seminomatous germ cell tumors / C. Bokemeyer, O. Kohrmann, J. Tischler [et al.] // *Ann. Oncol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 1015–1021.
24. Bonazzi, C. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. / C. Bonazzi, F. Peccatori, N. Colombo [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1994. – P. 598-604.
25. Boshoff, C. Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer / C. Boshoff, R.H. Begent, R.T. Oliver [et al.] // *Ann Oncol.* – 1995. – P. 35-40.
26. Bower, M. Chemotherapy for ovarian germ cell tumours / M. Bower, K. Fife, L. Holden [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1996. – P. 593-597.
27. Bridgewater, J.A. Management of nonepithelial ovarian tumours / J.A. Bridgewater, G.J. Rustin // *Oncology.* – 1999. – P. 89-98.
28. Brodeur, G.M. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents / G.M. Brodeur, C.B. Howarth, C.B. Pratt [et al.] // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48. – P. 1890-1898.
29. Busch, J. Male extragonadal germ cell tumors of the adult / J. Busch, C. Seidel, F. Zengerling // *Oncol. Res. Treat.* – 2016. – Vol. 39. – P. 140 – 144.
30. Bussey, K.J. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: sex-, age-, site-, and histopathology-related differences a Children's Cancer Group study / K.J. Bussey, H.J. Lawce, S.B. Olson [et al.] // *Genes. Chromosomes. Cancer.* – 1999. – Vol. 25. – P. 134–146.

31. Calaminus, G. Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89 / G. Calaminus, D.T. Schneider, J.P. Bokkerink [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 781–786
32. Calaminus, G. The prognostic significance of serum alpha 1-fetoprotein in children and adolescents with malignant extracranial nontesticular germ cell tumors / G. Calaminus, D. Vesterling-Horner, J.P. Bokkerink [et al.] // *Klin. Padiatr.* – 1991. – Vol. 203. – P. 246 – 250.
33. Cangir, A. Combination chemotherapy with Vinblastine sulfate (VBL) and bleomycin (Bleo) infusion in children with recurrent metastatic tumors / A. Cangir, K.A. Starling, E.P. Hawkins [et al.] // *Proc ASCO.* – 1982. – Vol. 1. – P. 172.
34. Carlson, R.W. Combination cisplatin, vinblastine, and bleomycin chemotherapy (PVB) for malignant germ-cell tumors of the ovary / R.W. Carlson, B.I. Sikic, M.M. Turbow [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1983. – P. 645-651.
35. Castleberry, R.P. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology / R.P. Castleberry, B. Cushing, E. Perlman [et al.] // Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. – 2006. – P. 1116-1138.
36. Cebotaru, C.L. Circulating tumor cells in germ cell tumors: are those biomarkers of real prognostic value? A review / C.L. Cebotaru, E.D. Olteanu, N.Z. Antone [et al.] // *Clujul Medical.* – 2016. – Vol. 89. – P. 203 – 211.
37. Cost, N.G. Risk stratification of pubertal children and postpubertal adolescents with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumors / N.G. Cost, J.D. Lubahn, M. Adibi [et al.] // *J. Urol.* – 2014. – Vol. 101. – P. 1485-1490.
38. Cushing, B. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: A pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882 / B.

- Cushing, R. Giller, J.W. Cullen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2691–2700
39. Dark, G.G. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumours / G.G. Dark, M. Bower, E.S. Newlands // *J Clin Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 620-624.
  40. Daugaard, G. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer: An intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974) / G. Daugaard, I. Skoneczna, N. Aass [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1054– 1061.
  41. De Backer, A. Influence of tumor site and histology on long-term survival in 193 children with extracranial germ cell tumors / A. De Backer, G.C. Madern, R. Pieters [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1 – 6.
  42. De Giorgi, U. Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours / U. De Giorgi, G. Rosti, S. Slavin [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 2005. – Vol. 93. – P. 412 – 417.
  43. De Wit, R. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: Intergroup study EORTC 30983 / R. de Wit, I. Skoneczna, G. Daugaard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 792–799.
  44. De Wit, R. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance / R. De Wit, L. Collette, R. Sylvester [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 78(10). –P. 1350-1355.
  45. Dechaphunkul, A. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: 10-Years' Experience at a Single Institution with a Bleomycin-Containing Regimen / A. Dechaphunkul, S. Sakdejayont, C. Sathitruangsak, P. Sunpaweravong [et al.] // *Oncol Res Treat.* – 2016. – Vol. 39. – P. 688-694.
  46. Drozynska, E. Characteristics of extracranial malignant germ cell tumours in two age groups of children (0-10 and 10-18 years). Multicentre experiences / E.

- Drożyńska, K. Połczyńska, S. Popadiuk [et al.] // *Medycyna Wieku Rozwojowego*. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 16-24.
47. Fizazi, K. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors / K. Fizazi, S. Culine, A. Kramar [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3868 – 3876.
48. Fizazi, K. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor-prognosis germ-cell tumours: results of the GETUG 13 phase III trial / K. Fizazi, L. Pagliaro, A. Laplanche [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1442 – 1450.
49. Fossa, S.D. Intensive induction chemotherapy with C-BOP/BEP for intermediate- and poor-risk metastatic germ cell tumours (EORTC trial 30948) / S.D. Fossa, B. Paluchowska, A. Horwich [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 93. – P. 1209–1214.
50. Frazier, A.L. 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 / A.L. Frazier, P. Rumcheva, T. Olson [et al.] // *Pediatr. Blood. Cancer.* – 2008. – Vol. 50. – P. 746–751.
51. Frazier, A.L. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States / A.L. Frazier, J.P. Hale, C. Rodriguez-Calindo [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 195 – 200.
52. Gershenson, D.M. Chemotherapeutic complete remission in patients with metastatic ovarian dysgerminoma. Potential for cure and preservation of reproductive capacity / D.M. Gershenson, J.T. Wharton, R. C. Kline [et al.] // *Cancer.* – 1986. – Vol. 58. – P. 2594-2599.
53. Gershenson, D.M. Immature teratoma of the ovary / D.M. Gershenson, G. del Junco, E. G. Silva [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 68. – P. 624-629.
54. Gershenson, D.M. Mixed germ cell tumors of the ovary / D.M. Gershenson, G. Del Junco, L.J. Copeland [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 64. – P. 200-206.

55. Gershenson, D.M. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin / D.M. Gershenson, M. Morris, A. Cangir [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 715-720.
56. Gershenson, D.M. Treatment: of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vinblastine, bleomycin, and cisplatin / D.M. Gershenson, J. J. Kavanagh, L.J. Copeland [et al.] // *Cancer.* – 1986. – Vol. 57. – P. 1731—1737.
57. Giller, R. Comparison of high dose or standard dose Cisplatin with Etoposide and Bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage III and IV malignant germ cell tumors at gonadal primary sites: a pediatric intergroup report (POG 9049/ CCG 8882) / R. Giller, B. Cushing, S. Lauer [et al.] // *Proc. ASCO.* – 1998. – Vol. 7. – P. 525.
58. Grimison, P.S. Accelerated BEP for metastatic germ cell tumours: A multicenter phase II trial by the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) / P.S. Grimison, M.R. Stockler, M. Chatfield [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 143– 148.
59. Grimison, P.S. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: Updated analysis of a randomized trial / P.S. Grimison, M.R. Stockler, D.B. Thomson [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – P. 1253– 1262.
60. Giwereman, A. Carcinoma in situ of the undescended testis / A. Giwereman, J. Muller, N.E. Skakkebaek // *Semin. Urol.* – 1988. – Vol. 6. – P. 110-119.
61. Gobel U. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: A prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89 / U. Gobel, D.T. Schneider, G. Calaminus [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1943–1950.
62. Gobel, U. Germ-cell tumors in childhood and adolescence: GPOH MAKEI and the MAHO study groups / U. Gobel, D.T. Schneider, G. Calaminus [et al.] // *Ann Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 263-271.

63. Göbel, U. Teratomas in infancy and childhood / U. Göbel, G. Calaminus, J. Engert [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 8–15.
64. Göbel, U. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol / U. Göbel, G. Calaminus, D.T. Schneider [et al.] // *Klin. Padiatr.* – 2006. – Vol. 218. – P. 309–314.
65. Golbery, R.S. Chemotherapy of metastatic germ cell tumors / R.S. Golbery, T.F. Reynolds, D. Vugrin // *Semin. Oncol.* - 1979. – Vol. 6. – P. 82–86.
66. Grapin, C. Tumors of the testis in children / C. Grapin, C. Boyer, M. Bruner, // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 100. – P. 8-16.
67. Green, D.M. The diagnosis and treatment of yolk sac tumors in infant and children / D.M. Green // *Cancer. Treat. Rev.* – 1983. – Vol. 10. – P. 265–288.
68. Green, D.M. The use of different induction and maintenance chemotherapy regimens for the treatment of advanced yolk sac tumors / D.M. Green, M.L. Brecher, M. Grossi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1983. – Vol. 1. – P. 111–116.
69. Grimison, P.S. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: Updated analysis of a randomized trial / P.S. Grimison, M.R. Stockler, D.B. Thomson [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – P. 1253–1262.
70. Guler, E. Testicular germ cell tumors in childhood: treatment results of 52 patients / E. Guler, M.T. Kutluk, N. Buyukpamukcu [et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol.* - 2004. – Vol. 21. – P. 49–56.
71. Hale, J. Carboplatin (CBP) versus cisplatin (CP) within prognostic groups in pediatric extracranial malignant germ cell tumors (MGCTs) / J. Hale, T.A. Olson, J. Nicholson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 615.
72. Harms, D. Germ cell tumors of childhood / Harms D., Ianing U. // *Virch. Arch. (Pathol. Anat).* – 1986. – Vol. 409. – P. 223–239.
73. Hinton, S. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: Final analysis of an intergroup trial / S. Hinton, P.J. Catalano, L.H. Einhorn [et al.] // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97. – P. 1869–1875.



74. Horwich, A. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial / A. Horwich, DT. Sleijfer, SD. Fossa [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1844–1852.
75. Hou, J.-Y. Treatment results of extracranial malignant germ cell tumor with regimens of cisplatin, vinblastin, bleomycin or carboplatin, etoposide, and bleomycin with special emphasis on the sites of vagina and testis / J.-Y. Hou, H.-C. Liu, T.-C. Yeh [et al.] // *Pediatrics and Neonatology.* – 2015. – Vol. 56. – P. 301 – 306.
76. Huang, J. Role of post-chemotherapy radiation in the management of children and adolescents with primary advanced malignant mediastinal germ cell tumors / J. Huang, Y. Tan, Z. Zhen, S. Lu, F. Sun, J. Zhu, J. Wang, R. Liao, X. Sun [et al.] // *PIOS ONE.* – August 16, 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183219>.
77. Huddart, R.A. A randomised phase 2 trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor-prognosis germ cell tumours (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604) / R.A. Huddart, R. Gabe, FH. Cafferty [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 534– 543.
78. Kawai, M. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary / M. Kawai, T. Kapo, F. Kikkawa [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 45. – P. 248-53.
79. Kawata, M. Neuron-specific enolase as a serum marker for immature teratoma and dys-germinoma / M. Kawata, S. Sekiya, R. Hatadeyama [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 1989. – Vol. 32. – P. 191—197.
80. Kaye, S.B. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: A randomized Medical Research Council.

- European Organization for Research and Treatment of Cancer study / S.B. Kaye, G.M. Mead, S. Fossa [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 692–701.
81. Kellie, S. J. Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary chemotherapy approach / S.J. Kellie, H. Boyce, I.J. Dunkel [et al.] // *Pediatr. Blood. Cancer.* – 2004. – Vol. 43. – P. 126–133.
82. Kim, J.S. Prognostic factors in children with extracranial germ cell tumors treated with cisplatin-based chemotherapy / J.S. Kim, N.H. Lee, S.H. Lee [at al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 58. – P. 386 – 391.
83. Kollmannsbberger, C. Pattern of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance / C. Kollmannsbberger, T. Tanstad, P.L. Bedard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 51–57.
84. Kondagunta, G.V. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors / G.V. Kondagunta, J. Bacik, J. Sheinfeld [at al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 85– 90.
85. Kraggerud, S.M. DNA copy number in malignant ovarian germ cell tumors / S.M. Kraggerud, J. Szymanska, V.M. Abeler [et al.] // *Cancer. Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 3025–3030.
86. Kunath, F. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance – protocol for a systematic review / F. Kunath, A. Speak, K. Jensen [et al.] // *Systematic Reviews.* – 2015. - Vol. 4. – P. 182-185.
87. Lawrence, M.R. Recent Advances in the Pathology and Classification of Ovarian Germ Cell Tumors / M.R. Lawrence, A. Talerman // *Int. J. of Gynecol. Pathology.* – 2006. – Vol. 25. – P. 305–320.
88. Lim, L.P. Pediatric extracranial germ cell tumours: a retrospective review / L.P. Lim, A.M. Tan, M.Y. Chan [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2002. – Vol. 31. – P. 206 – 211.
89. Lin, X. Gonadal germ cell tumors in children: A retrospective review of a 10-year single-center experience / X. Lin, D. Wu, N. Zheng [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 2017. – Vol. 26 – P. 7386.

90. Lo Curto, M. Malignant germ cell tumors in childhood: results of the first Italian cooperative study "TCG 91" / M. Lo Curto, F. Lumia, R. Alaggio [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 417 – 425.
91. Loehrer, P.J. Sr. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor / P.J.Sr. Loehrer, R. Gonin, C.R. Nichols [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2500–2504.
92. Loehrer, P.J.Sr. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: Ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide / P.J.Sr. Loehrer, R. Lauer, B.J. Roth [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1988. – Vol. 109. – P. 540–546.
93. Lopes, L.F. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: Brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91 / L.F. Lopes, C.R. Macedo, E.M. Pontes [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1297–1303.
94. Lorch, A. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database / A. Lorch, C. Bascoul-Mollevi, A. Kramar [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2178– 2184.
95. Malogolowkin, M.H. Pilot study of cisplatin, etoposide, bleomycin, and escalating dose cyclophosphamide therapy for children with high risk germ cell tumors: A report of the Children's Oncology Group (COG) / M.H. Malogolowkin, M. Krailo, N. Marina [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2013. – Vol. 60. – P. 1602–1605.
96. Mann, J.R. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies / J.R. Mann, D. Pearson, A. Barrett [et al.] // *Cancer.* – 1989. – Vol. 63. – P. 1657–1667.
97. Mann, J.R. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity / J.R. Mann, F. Raafat, K. Robinson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, № 22. – P. 3809-3818.
98. Mann, J.R. UKCCSG's germ cell tumour (GCT) studies: improving outcome for children with malignant extracranial non-gonadal tumours – carboplatin, etoposide,

- and bleomycin are effective and less toxic than previous regimens. United Kingdom Children's Cancer Study Group / J.R. Mann, F. Raafat, K. Robinson [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 217 – 227.
99. Mardiak, J. Paclitaxel, bleomycin, etoposide, and cisplatin (T-BEP) as initial treatment in patients with poor-prognosis germ cell tumors (GCT): a phase II study / J. Mardiak, T. Sálek, Z. Sycová-Milá [et al.] // *Neoplasma.* – 2007. – Vol. 54(3). – P. 240-245.
100. Marina, N., Chang KW, Malogolowkin M, et al. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: A Children's Oncology Group study / N. Marina, K.W. Chang, M. Malogolowkin [et al.] // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 841–847.
101. Marina, N. Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988 / N. Marina, J. Fontanesi, L. Kun [et al.] // *Cancer.* – 1992. – Vol. 70. – P. 2568–2575.
102. Mathew, G.K. Laparotomy for post chemotherapy residue in ovarian germ cell tumors / G.K. Mathew, S.S. Singh, R.G. Swaminathan [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 2006. – Vol. 52. – P. 262–265.
103. Mazumdar, M. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: The value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy / M. Mazumdar, D.F. Bajorin, J. Bacik [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 2534–2541.
104. McCaffrey, J.A. Ifosfamide and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors; response and survival / J.A. McCaffrey, M. Mazumdar, D.F. Bajorin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2559–2563.
105. Mego, M. Kinetics of tumor marker decline as an independent prognostic factor in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors / M. Mego, K. Rejlekova, M. Recova [et al.] // *Neoplasma.* – 2009. – Vol. 5. – P. 398 – 403.

106. Messing, M.J. Primary treatment failure in patients with malignant ovarian germ cell neoplasms / M.J. Messing, D.M. Gershenson, M. Morris [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1992. – Vol. 2. – P. 295–300.
107. Motzer, R.J. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors / R.J. Motzer, C.J. Nichols, K.A. Margolin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 247–256.
108. Murray, M.J. Biology of childhood germ cell tumours, focusing on the significance of microRNAs / M.J. Murray, J.C. Nicholson, N. Coleman // *Andrology.* – 2014. – Vol. 3. – P. 129–139.
109. Murray, M.J. Testicular cancer: A new generation of biomarkers for malignant germ cell tumours / M.J. Murray, N. Coleman // *Nat. Rev. Urol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 298–300.
110. Murugaesu, N. Malignant ovarian germ cell tumors: Identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment / N. Murugaesu, P. Schmid, G. Dancey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4862–4866.
111. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine: Mediastinal Nonseminoma [Electronic resource]. – Treasure Island (FL): StartPearls Publishing, 2017. - Available at: <http://knowledge.statpearls.com/chapter/0/24848>
112. Newlands, E.S. Management of Stage I and metastatic ovarian germ cell tumors (OGCT) / E.S. Newlands, M. Bower, L. Holden [et al.] // *Proc. ASCO.* – 1996. — Vol.15. — A774.
113. Nichols, C.R. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer / C.R. Nichols, B. Roth, P. Albers [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 3490–3493.
114. Niramis, R. Long-term outcomes of sacrococcygeal germ cell tumors in infancy and childhood. [Electronic resource]. - R. Niramis, M. Anunkosol, V.

- Buranakitjaroen [et al.] // *Surgery Research and Practice*. – 2015. – Available at: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4609489/>.
115. Olofsson, S. Population-based study of treatment guided by tumor marker decline in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a report the Swedish-Norwegian testicular cancer group / Olofsson, T. Tanstad, M. Jerkeman // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2032-2039.
116. Olson, T.A. Pediatric and adolescent extracranial germ cell tumors: the road to collaboration / T.A. Olson, M.J. Murray, C. Rodriguez-Calindo [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 3018 – 3028.
117. Ong, W.L. Long-term outcomes following post-operative radiotherapy for stage I/II testicular seminoma – an Australasian single-institution experience / W.L. Ong, L. Nazareth, B. Hindson [et al.] // *J. Med. Radiat. Sci.* – 2016. – Vol. 63. – P. 161 – 169.
118. Ozols, R.F. A randomized trial of standard chemotherapy v a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors / R.F. Ozols, D.C. Ihde, W.M. Linehan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6. – P. 1031 –1040.
119. Palmer, R.D. Malignant germ cell tumours of childhood: new associations of genomic imbalance / R.D. Palmer, N.A. Foster, S.L. Vowler [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 96. – P. 667–676.
120. Palmer, R.D. Pediatric malignant germ cell tumors show characteristic transcriptome profiles / R.D. Palmer, N.L. Barbosa-Morais, E.L. Gooding [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 4239–4247.
121. Patterson, D.M. Controversies in the management of germ cell tumors of the ovary / K. Ohama, K. Nomura, F. Okamoto [et al.] // *Current. Opinion. in Oncology.* – 2006. – Vol. 18. – P. 500-506.
122. PDQ Cancer Information Summaries: Ovarian Germ Cell Tumors Treatment [Electronic resource]. – Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66014>

123. Pinkerton, C.R. High complete response rate in children with advanced germ cell tumors using Cisplatin containing combination chemotherapy / C.R. Pinkerton, J. Pritchard, L. Spitz // *J. Clin. Oncol.* – 1986. – Vol. 4. – P. 194–199.
124. Popadiuk, S. Analysis of risk factor treatment failures in therapeutic programme for malignant germ cell tumours in children. Multicentre prospective study of Polish Pediatric Group for Solid Tumours 1998-2006 / S. Popadiuk, M. Korzon, A. Chybicka [et al.] // *Med. Wieku. Rozwoj.* – 2007. – P. 301-306.
125. Postovsky, S. Growing teratoma syndrome treated by interferon alpha-2b: case report and literature review / S. Postovsky, M. Epelbaum, B.O. Itzhak [et al.] // *Pediat. Hematology & Oncol.* – 2004. – Vol. 21. – P. 9–16.
126. Poynter, J.N. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006 / J.N. Poynter, J.F. Amatruda, J.A. Ross // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 4882–4891.
127. Pradhan, D. Mediastinal mixed germ cell tumor in an infertile male with Klinefelter syndrome: A case report and literature review / D. Pradhan, L. Kaman, J. Dhillon [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* – 2015. – Vol. 11. – P.1034.
128. Rogers, P.C. 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 / P.C. Rogers, T.A. Olson, J.W. Cullen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3563–3569.
129. Sanchez, A. Zebrafish germ cell tumors / A. Sanchez, J.F. Amatruda // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 916. – P. 479 – 494.
130. Schlatter, M. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: A study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group / M. Schlatter, F. Rescorla, R. Giller [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2003. – Vol. 38. – P. 319–324.
131. Schneider, D.T. Diagnostic value of alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood / D.T. Schneider, G. Calaminus, U. Gobel // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2001. – Vol. 18. – P. 11–26.

132. Schneider, D.T. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: Results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96 / D.T. Schneider, G. Calaminus, H. Reinhard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 832–839.
133. Segelov, E. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience / E. Segelov, J. Campbell, M. Ng, [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 378-84.
134. Slayton, R.E. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell; tumors of the ovary: A Gynecologic Oncology Group Study (a final report) / R.E. Slayton, R.C. Park, S.G. Silverberg [et al.] // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P. 243–248.
135. Spiess, P.E. Surgical Management of Growing Teratoma Syndrome: The M. D. Anderson, Cancer Center Experience / P.E. Spiess, W. Kassouf, G.A. Brown [et al.] // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 1330–1334.
136. Talerman, A. Serum alphafetoprotein (AFP) in diagnosis and management of endodermal sinus (yolk sac) tumor and mixed germ cell tumor of the ovary / A. Talerman, W.G. Haije, L. Baggerman // *Cancer.* – 1978. – Vol. 41. – P. 272–278.
137. Taylor, M.H. Vinblastine, bleomycin, and cisplatin in malignant germ cell tumors of the ovary / M.H. Taylor, A.D. Depetrillo, A.R. Turner // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P. 1341–1349.
138. Tejura, H. Growing teratoma syndrome after chemotherapy for germ cell tumour of the ovary / H. Tejura, A. O'Leary // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 296–297.
139. Tewari, K. Malignant germ cell tumors of the ovary / K. Tewari, F. Cappuccini, P. J. Disaia [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 128–133.
140. Wang, W. Evidence of metachronous development of ovarian teratomas: a case report of bilateral mature cystic teratomas of the ovaries and systematic literature review / W. Wang, Y. Lai // *J. Ovarian Research.* – 2017. – P. 10-17.
141. Williams, S. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: A trial of the Gynecologic Oncology Group / S.



- Williams, J.A. Blessing, S.Y. Liao [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 701–706.
142. Williams, S.D. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: A trial of the Gynecologic Oncology Group / S.D. Williams, J. Kauderer, A.F. Burnett [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 95. – P. 496–499.
143. Williams, S.D. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: Trials of the Gynecologic Oncology Group / S.D. Williams, J.A. Blessing, K.D. Hatch [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 1950–1955.
144. Williams, S.D. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors: A trial of the Gynecologic Oncology Group / S.D. Williams, J.A. Blessing, D.H. Moore [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 111. – P. 22–27.
145. Williams, S.D. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide / S.D. Williams, R. Birch, L.H. Einhorn [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1435-1440.
146. Wollner, N. Germ cell tumor in children: gonadal and extragonadal / N. Wollner, F. Ghavimi, A. Wachtel // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1991. – Vol. 19. – P. 228–239.
147. You, B. Predictive value of modeled AUG (AFP-HCG), a dynamic kinetic parameter characterizing serum tumor marker decline in patients with nonseminomatous germ cell tumor / B. You, L. Fronton, H. Boyle [et al.] // *Urology.* – 2010. – Vol.76. – P. 423-429.
148. Zanagnolo, V. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors / V. Zanagnolo, E. Sartori, G. Galleri [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 25. – P. 315–320.
149. Zanetta, G. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors / G. Zanetta, C. Bonazzi, M. Cantu [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1015–1020.

150. Zhao, T. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: Experience of a single institute / T. Zhao, Y. Liu, H. Jiang [et al.] // *Molecular and Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 5. – P. 383 – 387.
151. Zhu, R. Primary pulmonary choriocarcinoma in a male that was successfully diagnosed and treated: A case report and review of the literature / R. Zhu; C. Jia; J. Yan; Y. Luo; Z. Huo [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 2016 – Vol. 52. – P. 5693.
152. Zubizarreta, P. Malignant extra-cranial cell tumors in children and adolescents. Results following the guidelines of SFOP/SFCE 95 protocol / P. Zubizarreta, A. Rossa, M. Bailez [et al.] // *Medicina (Buenos Aires)*. – 2016. - Vol. 76. – P. 265–272.