

Экстракраниальные герминогенноклеточные опухоли.

Стандарты обследования и терапевтические подходы.

Варфоломеева С.Р.

Основные характеристики и основная информация:

Герминогенноклеточные опухоли (ГКО) происходят из плюрипотентных зародышевых клеток. Нарушения дифференцировки этих клеток приводят к возникновению эмбриональной карциномы и тератомы (эмбриональная линия дифференцировки) или хориокарциномы и опухоли желточного мешка (экстраэмбриональный путь дифференцировки). Нарушение развития унипотентных примитивных зародышевых клеток приводит к развитию герминомы¹. Гистологическая структура этих опухолей обычно является нехарактерной для анатомической области, где они располагаются. ГКО могут возникать как в половых органах, так и вне их. Внегонадные герминогенноклеточные опухоли локализуются по срединной линии тела, т.е. вдоль пути миграции примордиальных зародышевых клеток. ГКО составляют менее 3% всех злокачественных новообразований у детей². При этом биологические особенности герминогенных опухолей отличаются в различных возрастных группах.

Существует несколько гистологических общепринятых классификаций ГКО, ниже представлена Гистологическая классификация экстракраниальных герминогенноклеточных опухолей у детей (WHO, 2004), которая является наиболее распространенной.

Классификация

Гистологическая классификация экстракраниальных герминогенноклеточных опухолей у детей (WHO, 2004).

1. Герминома (семинома при локализации в яичке, дисгерминома - в яичнике и герминома- при других локализациях).
2. Тератома:

- Зрелая тератома
- Незрелая тератома:
 - Тератома 1-й степени незрелости
 - Тератома 2-й степени незрелости
 - Тератома 3-й степени незрелости
- 3. Эмбриональная карцинома
- 4. Опухоль желточного мешка
- 5. Хориокарцинома
- 6. Гонадобластома
- 7. Смешанные герминогенные опухоли
- *Опухоли более чем одного гистологического типа.*

Для детей младшего возраста характерны внегонадные герминогенные опухоли, большинство из которых представлено тератомами. Тератомы содержат элементы всех трех зародышевых листков (эктодермы, энтодермы и мезодермы). Зрелая тератома состоит из хорошо дифференцированных тканей. Незрелая тератома подразделяется на три гистологических подтипа в зависимости от содержания незрелой нейроглиальной или бластемной тканей³. Тератомы – как зрелая, так и незрелая – могут содержать элементы различных ГКО, а в редких случаях также элементы других опухолей (нейробластомы, ретинобластомы)⁴. Наиболее часто тератомы локализуются в крестцово-копчиковой области^{5,6}.

У детей старшего возраста и подростков внегонадные ГКО чаще всего локализуются в средостении⁷.

Большинство ГКО половых органов сочетается с пороками развития (смешанная и чистая дисгенезии гонад, гермафродитизм, крипторхизм и др.).

Несмотря на гистологическое разнообразие ГКО распространение этих опухолей происходит по схожему пути в независимости от первичной локализации: легкие, печень, региональные лимфоузлы, центральная нервная система, кости и костный мозг.

Цитогенетические аномалии.

Характерной цитогенетической аномалией является изохромосома короткого плеча 12 хромосомы, которая обнаруживается в 80% случаев герминогенноклеточных опухолей^{8,9}.

Для ГКО яичка у детей характерны хромосомные аномалии в виде делеции короткого плеча 1 хромосомы, длинного плеча 4 или 6 хромосом, а также ди- или тетраплоидия^{10,11,12}. При семиномах часто обнаруживается анеуплоидия¹³.

Дети с синдромом Кляйнфельтера имеют повышенный риск возникновения герминогенноклеточных опухолей средостения¹⁴. При синдроме Свайра чаще, чем в общей популяции встречаются ГКО половых органов¹⁵.

Диагностика.

Диагностика ГКО должна быть тщательной и всесторонней для определения как гистологического вида опухоли так и группы риска, что определяет стратегию предлагаемого лечения.

Определение опухолевых маркеров

Лабораторные признаки

Характерной особенностью герминогенноклеточных опухолей является их секреторная активность. При опухоли желточного мешка в крови обнаруживается повышенный уровень альфа-фетопротеина (АФП), при хориокарциноме – бета-хорионического гонадотропина (βХГТ). Для сывороточного АФП, диагностическим считают повышение его концентрации выше 25 нг/мл у детей старше 2-х лет, а для сывороточного бета-ХГЧ – повышение концентрации выше 50 ЕД/л. ГКО при которых в сыворотке определяются

повышенные концентрации АФП и бета-ХГЧ, называют секреторирующими. Герминома также может продуцировать βХГТ. Эти субстанции используются как маркеры для диагностики заболевания и динамической оценки опухолевого процесса. Большинство ГКО у детей имеют в своем составе элементы опухоли желточного мешка, что служит причиной повышения уровня АФП¹⁶. Динамическое определение этого маркера дает возможность оценивать ответ опухоли на терапию¹⁷. Уровень АФП у детей до 8-месячного возраста крайне изменчив и его оценка должна проводиться с учетом возрастных изменений этого показателя (табл.1), в целом у детей до 2-летнего возраста следует ориентироваться на динамически изменяющиеся показатели показателя АФП (табл.2).

Таблица 1. Средние показатели АФП в сыворотке крови в зависимости от возраста¹⁸.

Возраст	Среднее ± СО*, нг/мл
Недоношенные новорожденные	134,73 ± 41,44
Доношенные новорожденные	48,41 ± 34,72
До 2 недель	33,11 ± 32,5
От 2 недель до 1 месяца	9,45 ± 12,61
2 месяца	323 ± 278
3 месяца	88 ± 87
4 месяца	74 ± 56
5 месяцев	46,5 ± 19
6 месяцев	12,5 ± 9,8
7 месяцев	9,7 ± 7,1
8 месяцев	8,5 ± 5,5

* стандартное отклонение

Таблица 2. Концентрация АФП у здоровых детей с момента рождения до 2-х летнего возраста.

Возраст (дни)	Концентрация АФП в медианах (нг/мл)	95% доверительный интервал (нг/мл)			Время полураспада (дни)
0	158 125	31 265	-	799 834	6
1	140 605	27 797	-	711 214	
2	125 026	24 717	-	732 412	
3	111 173	21 979	-	562 341	
4	98 855	19 543	-	500 035	
5	87 902	17 371	-	444 631	
6	77 625	15 346	-	392 645	
7	69 183	12 589	-	349 945	
8-14	43 401	6 039	-	311 889	
15-21	19 230	2 667	-	151 356	14
22-28	12 246	1 164	-	118 850	
29-45	5 129	389	-	79 433	
46-60	2 443	91	-	39 084	
61-90	1 047	19	-	21 878	28
91-120	398	9	-	18 620	
121-150	193	4	-	8 318	
151-180	108	3	-	4 365	
181-270	47	0,8	-	2 630	
271-360	18	0,4	-	832	100

361-720	4	0	-	372	
---------	---	---	---	-----	--

Обязательным является определение уровней АФП и β ХГТ в сыворотке крови. Всем больным следует проводить подробное обследование мест возможного метастазирования (УЗИ, рентгенография и компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, малого таза, радиоизотопное исследование костей, морфологическое исследование костного мозга).

При герминогенноклеточных опухолях рекомендуется проведение цитогенетического исследования и генетического консультирования для выявления возможных генетических синдромов.

У пациентов с ГКО нет убедительных данных о целесообразности определения таких онкомаркеров как раковоэмбриональный антиген, СА-125, СА-19-9.

Визуализационные методы исследования.

- Ультразвуковое исследование опухоли, брюшной полости, печени, периферических лимфоузлов
- Компьютерная томография с контрастированием.
- Рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях.
- Рентгенография левой кисти
- Электроэнцефалография
- ЭКГ, ЭХО-КГ
- Сцинтиграфия костей скелета при отдаленных метастазах или при первичной локализации опухоли в малом тазу
- Пункционная биопсия костного мозга при диссеминированных стадиях заболевания.

Лабораторные методы исследования.

- Исследование опухолевых маркеров: АФП, бета-ХГЧ.
- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов.
- Электролиты крови (Na, K, Ca, P, Mg)
- Креатинин сыворотки, клиренс креатинина.
- Общий белок.
- Билирубин.
- Ферменты (щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа)
- Исследования на гепатиты, ВИЧ, CMV
- Эндокринологическое исследование при опухолях яичников с симптомами преждевременного полового развития.

Генетические методы исследования.

Стандартная цитогенетика для определения генотипической половой принадлежности пациента.

Биопсия опухоли.

Биопсия опухоли несет риск диссеминации опухолевыми клетками. Таким образом, биопсия проводится только при массивной предоперационной инфильтрации опухоли, когда определена невозможность полной резекции опухоли, или в случае, когда концентрация опухолевых маркеров не изменена и тем самым, опухолевая природа может быть определена только гистологически.

Стадирование

Стадия опухоли определяется распространенностью опухоли и полнотой ее хирургического иссечения¹⁹.

Стадия I. Ограниченная опухоль иссеченная в пределах здоровых тканей.

Стадия II. Микроскопически неполностью удаленная опухоль. Опухоль, прорастающая капсулу, или наличие микрометастазов в регионарных лимфоузлах.

Стадия III. Макроскопически неполностью удаленная опухоль, вовлечение регионарных лимфоузлов (более 2 см в диаметре), наличие опухолевых клеток в асцитической или плевральной жидкости.

Стадия IV. Наличие отдаленных метастазов.

При опухолях яичников широко используется разделение по стадиям Международной федерации гинеколога-онкологов (FIGO)²⁰.

Стадия I. Опухоль ограничена яичниками.

Ia: поражение одного яичника, капсула интактна, нет асцита

Ib: поражение обоих яичников, капсула интактна, нет асцита

Ic: нарушение целостности капсулы, опухолевые клетки в перитонеальных смывах, опухолевый асцит

Стадия II. Опухоль яичников, ограниченная малым тазом

IIa: распространение только на матку или маточные трубы

IIb: распространение на другие органы малого таза (мочевой пузырь, прямая кишка, влагалище)

IIc: распространение на органы малого таза в сочетании с признаками, описанными для стадии Ic

Стадия III. Опухоль выходит за пределы малого таза или поражение лимфоузлов

IIIa: микроскопические опухолевые отсевы вне малого таза

IIIb: опухолевые узлы менее 2 см

IIIc: опухолевые узлы более 2 см или поражение лимфоузлов

Стадия IV. Отдаленное поражение

Анамнез

Не является определяющим. В группу риска по развитию ГКО могут быть отнесены пациенты, имеющие пороки развития мочеполовой системы, синдром Кляйнфельтера и другие генетически обусловленные заболевания.

Лечение.

Тактика лечения зависит от локализации опухоли, стадии процесса, объема резекции опухолевой ткани, гистологической принадлежности опухоли.

К 1-й группе относят пациентов с первичной резецированной опухолью, без метастазов.

У пациентов с опухолями яичников со стадиями (по FIGO) Ia и Ib или с экстрагонадной опухолью со стадией T1a (за исключением опухолей крестцово-копчиковой локализации), после полной резекции опухоли применима тактика «наблюдай и жди» с мониторингом опухолевых маркеров и проведением регулярных КТ и УЗИ для раннего выявления рецидивов.

Пациенты с опухолями яичников со стадиями Ic-IIc (по FIGO), после полной резекции опухоли должны получить 2 курса полихимиотерапии по схеме PE (цисплатин, этопозид).

При неполной резекции опухоли, проводятся 2 курса полихимиотерапии по схеме PEI (цисплатин, этопозид, ифосфамид).

При экстракраниальных опухолях, пациенты со стадиями T1b - T2b (за исключением опухолей крестцово-копчиковой локализации), после полной резекции опухоли должны получить 3 курса полихимиотерапии по схеме PE (цисплатин, этопозид). При неполной резекции опухоли, проводятся 3 курса полихимиотерапии по схеме PEI (цисплатин, этопозид, ифосфамид).

Мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала лечения: в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й дни.

Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й, 29-й, 50-й день от начала терапии.

К 2-й группе относят пациентов с отдаленными метастазами и/или опухолью больших размеров.

Пациентам с опухолями яичников IIIb – IV стадий и экстрагонадными опухолями T2NxM1, включая все злокачественные герминогенно-клеточные опухоли крестцово-копчиковой локализации, диагноз может быть установлен клинически (после КТ/МРТ и определения повышенной концентрации опухолевых маркеров) или с помощью биопсии в неясных ситуациях (когда концентрация опухолевых маркеров не повышена). Такие пациенты должны получить предоперационную химиотерапию.

Предоперационная химиотерапия включает проведение 3-х курсов полихимиотерапии по схеме PEI. В некоторых случаях, у пациентов с далеко зашедшими стадиями может потребоваться проведение дополнительного 4-го курса полихимиотерапии по схеме PEI.

В случае, если опухоль полностью резецирована пациенты получают 4-й курс полихимиотерапии по схеме PEI. В случае неполной резекции и при сохраняющейся активности опухоли пациенты должны быть рассмотрены как кандидаты на высоккодозную химиотерапию с последующим проведением аутотрансплантации гемопоэтическими стволовыми клетками крови. Для этой цели, забор стволовых клеток костного мозга или периферической крови должен произойти на ранних этапах терапии.

Мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала лечения: в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й, 71-й, 78-й, 86-й дни.

Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й, 50-й день от начала терапии, и после проведения 4-го послеоперационного блока полихимиотерапии.

К 3-й группе относят пациентов с отдаленными метастазами и/или опухолью больших размеров после неполной резекции на 1-м этапе терапии.

Пациенты с опухолями яичников IIIa – IV стадий, экстрагонадными опухолями T2 и злокачественными герминогенно-клеточными опухолями крестцово-копчиковой локализации после проведения неполной резекции опухоли на первом этапе должны получить 4 курса химиотерапии по схеме PEI.

Мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала лечения: в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й, 71-й дни.

Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й и 71-й день от начала химиотерапии.

Оперативное лечение.

Если, с помощью проведенных диагностических исследований удалось ясно установить локализацию первичной опухоли, ее взаимосвязь с окружающими тканями или метастазирование в периферические лимфатические узлы, печень, легкие, первым терапевтическим шагом, должна стать предоперационная химиотерапия, после определения концентрации опухолевых маркеров.

В случае локального опухолевого процесса, первым терапевтическим шагом может стать хирургическое удаление опухоли, после проведения визуализационных и инструментальных методов исследований и определения концентрации в крови опухолевых маркеров.

Определение понятий полной или неполной резекции опухоли.

Под полной резекцией понимают удаление всего объема опухолевой ткани:

- При опухолях локализованных в области копчика, проводится резекция опухоли, капсулы и копчика в одном блоке.
- При опухолях яичника, должны быть резецированы яичник, придаток яичника и фаллопиева труба.
- Также, для правильного стадирования, если необходимо, удаляются регионарные лимфатические узлы.

Под неполной резекцией понимают, такую резекцию, если:

- во время или после операции произошел разрыв капсулы
- обнаружена инфильтрация опухоли в окружающие ткани или наблюдается прилегание (срастание) опухоли к (с) окружающей ткани, в результате которой, полная резекция опухоли невозможна.

При инфильтрации опухоли в окружающую ткань необходимо выполнение гистологического исследования ткани в краях резекции.

Опухолевая псевдокапсула появляется в результате сдавления опухолью прилегающих структур. Только достаточная и безопасная дистанция гарантирует возможность полного удаления опухоли. Если возможна полная резекция опухоли, и точно диагностирована 1а стадия заболевания, на этом этапе лечение может быть завершено, в случае поражения яичника или другой экстракраниальной локализации, за исключением крестцово-копчиковой локализации. Однако такие пациенты должны тщательно наблюдаться в строго установленные сроки.

Оперативная техника.

Область копчика: опухоли крестцово-копчиковой области часто выявляются в виде огромных масс. Поэтому используется дорзальный доступ для удаления копчиковых позвонков. Кожные покровы, инфильтрированные опухолью, должны быть удалены в едином блоке с опухолью, так как в дальнейшем закрытие этого дефекта проходит, как правило, без проблем. Сепарация опухоли и прямой кишки в большинстве случаев возможна при пальцевом контроле. В послеоперационном периоде функции кишечника и мочевого пузыря обычно восстанавливаются. Резекция копчиковых позвонков вместе с опухолью является абсолютным условием при опухолях копчиковой области. Следует избегать разрыва капсулы опухоли при резекции копчиковых позвонков в едином блоке. Так называемые образования в виде «песочных часов» представлены опухолью, достигающих больших размеров, большая часть которой, локализуется в малом тазу, и

объединена с копчиковой частью. В случае выявления таких опухолевых формаций, которые еще остаются после проведения предоперационной химиотерапии, при секретирующих злокачественных ГКО, используют вентральный доступ, для достижения полной резекции опухоли в едином блоке.

Для опухолей яичников предпочтителен абдоминальный доступ со срединным разрезом, обеспечивающий лучший обзор операционного поля, чем традиционные методики.

Критически важным является обязательное первичное лигирование (перевязка) яичниковых вен и артерий, для предотвращения диссеминации опухолевых клеток.

Инфильтрированные придатки должны быть полностью резецированы в блоке с опухолью

Для интраоперационного стадирования точные размеры опухоли, оценка резектабельности и цитологическое исследование внутрибрюшной жидкости, также как и обследование контралатерального яичника является важным. Должна быть выполнена биопсия всех подозрительных участков и/или отдаленных лимфатических узлов.

Выбор хирургической тактики для других первичных локализаций, таких как средостение, забрюшинное пространство, должен планироваться исходя из ситуации.

Изолированные опухоли расположенные забрюшинно, как правило, удаляются без осложнений. Большинство опухолей средостения обычно локализуются в переднем средостении, обуславливая клинические симптомы, связанные со смещением прилегающих структур. В качестве оперативного доступа чаще используют правостороннюю торакотомию, реже - стернотомию. В некоторых случаях отделение опухоли от центральных сосудов или корня легкого является проблематичным. Поэтому, информация об анатомическом расположении опухоли, должна быть получена до операции с помощью визуализационных методик, таких как КТ или МРТ.

Химиотерапия.

Схема PE

Цисплатин 20 мг/м² в 1-5 дни

Этопозид 100 мг/м² в 1-3 дни

Схема PEI

Цисплатин 20 мг/м² в 1-5 дни

Этопозид 100 мг/м² в 1-3 дни

Ифосфамид 1500 мг/м² в 1-5 дни

Интервал между курсами полихимиотерапии должен составлять 21 день, считая от начала предыдущего курса. Критерии начала химиотерапии: лейкоциты более $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты более 50×10^9 /л.

Этопозид в дозе 100 мг/м² в/в вводится первым в течение часовой инфузии. Далее вводится цисплатин в дозе 20 мг/м² в/в в течение часовой инфузии. Маннитол в дозе 40 мг/м² вводится в/в капельно за 3 часа, за 30 минут до введения цисплатина, и через 30 минут, 3 часа и 6 часов после окончания (от начала) введения цисплатина. Обязателен прием магнезии в дозе 180 мг/м² в день, в течение курса полихимиотерапии, а также в перерывах между курсами.

Ифосфамид в дозе 1500 мг/м² вводится после цисплатина в виде 22-х часовой инфузии. Параллельно с ифосфамидом вводится месна (урометаксан) в дозе 1500 мг/м², при этом 20% дозы месны вводится болюсно в момент начала инфузии ифосфамида, а 80% дозы месны назначается параллельной инфузией. Месна вводится с 1-го по 7-й день, на 2 дня дольше.

На протяжении всего курса химиотерапии проводится инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м².

Модификация доз химиопрепаратов:

У пациентов с индексом Карновского менее 50%, доза ифосфамида должна быть редуцирована до 1000 мг/м² в 1-5 дни.

Если клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин или концентрация сывороточного креатинина более 1,2 мг/дл к началу проведения курса полихимиотерапии, интервал между курсами полихимиотерапии может быть увеличен на одну неделю, доза цисплатина редуцируется до 3 дней вместо 5. Если функция почек не улучшается, цисплатин отменяется, доза ифосфамида редуцируется до 1000 мг/м².

Аудиометрия, если возможно, проводится перед началом каждого курса полихимиотерапии. Если слух снижен при более чем 50 к 2000 гертц, введение цисплатина отменяется. В этом случае назначается карбоплатин в дозе 600 мг/м². Общая трехлетняя выживаемость больных с ГКО при использовании только хирургического и/или лучевого лечения составляла 15-20%⁶⁰. Введение химиотерапии привело к повышению 5-летней выживаемости до 60-90%⁶¹.

Критерии ответа на противоопухолевое лечение.

Полный ответ (полная ремиссия).

Нет клинических, рентгенологических признаков опухоли, нормальные концентрации опухолевых маркеров. Опухолевые маркеры, если были повышены на момент диагноза, должны нормализоваться исходя из предположения о периоде их полураспада (АФП = 6 дней, бета-ХГЧ = 16 часов).

Частичный ответ (частичная ремиссия).

Сокращение суммарного объема опухоли во всех очагах более 50% (вычисленных исходя из максимального диаметра); отсутствие прогрессии в любом из очагов поражений, отсутствие данных за появление новых опухолевых очагов и/или снижение концентрации

опухолевых маркеров, если были повышены на момент диагноза (уровень АФП должен снизиться на 1-2, бета-ХГЧ, должен снизиться на 2-4 в течении 3-х недель).

Стабилизация заболевания.

Сокращение суммарного объема опухоли во всех очагах менее 50%; отсутствие прогрессии в любом из очагов поражений, отсутствие данных о появлении новых опухолевых очагов; концентрация опухолевых маркеров не изменилась, или снизилось менее тех показателей, которые были указаны выше

Прогрессия заболевания.

Увеличение объема любого опухолевого очага выше 25%, и/или появление новых очагов; повышение концентрации опухолевых маркеров (за исключением первой недели химиотерапии).

Диспансерное наблюдение за детьми с экстракраниальными ГКО

В силу сложности и многоэтапности проводимого лечения у больных с ГКО необходимо проводить мониторинг основных функций организма для исключения развития поздних токсических осложнений (табл.3)

Таблица 3. Диспансерное наблюдение за детьми с экстракраниальными ГКО

	1-й год	2-й год	С 3-го по 5-ый год
Оценка развития	1 раз в месяц	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
Клинический осмотр (если опухоль поражала крестцово-копчиковую область, включают манометрию прямой кишки)	1 раз в месяц	1 раз в 2 месяца	1 раз в 3 месяца
Сонография	1 раз в месяц	1 раз в 2 месяца	1 раз в 3 месяца

КТ/МРТ с контрастированием (если резекция не полная)	1 раз в 2 месяца	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
Аудиометрия (если пациент получал химиотерапию)	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев
Лабораторные исследования (если пациент получал химиотерапию: Mg, PO ₄ , клиренс креатинина)	1 раз в месяц	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
Опухолевые маркеры: АФП, бета-ХГЧ	1 раз в месяц	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев

Лечение рецидивов и рефрактерных форм заболевания.

ПХТ обязательно проводится при возникновении рецидива тератомы, наличии в тератоме элементов других ГКО или при повышении уровней опухолевых маркеров. При выборе тактики лечения следует также учитывать, что 17% всех тератом имеют злокачественную природу, а в 5% случаев инициально обнаруживаются отдаленные метастазы.

В настоящее время проводятся попытки повысить эффективность лечения у подростков с внегонадными ГКО с помощью высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В табл.4 представлены рекомендуемые альтернативные программы ПХТ.

Таблица 4. Рекомендуемые к использованию программы ПХТ при ГКО у детей.

PEI (включен в протоколы МАКЕI-96, МАНО-98)			
Цисплатин ¹	20 мг/м ²	За 1 час	Дни: 1,2,3,4,5
Этопозид	100 мг/м ²	За 3 часа	Дни: 1,2,3
Ифосфамид ²	1500 мг/м ²	За 20 часов	Дни: 1,2,3,4,5

2-4 цикла			
PVB (включен в протокол МАНО-98)			
Цисплатин ¹	20 мг/м ²	За 1 час	Дни: 4,5,6,7,8
Винбластин	3 мг/м ² или 0,15 мг/кг	В/в	Дни:1,2
Блеомицин ³	15 мг/м ²	За 24 часа	Дни:1,2,3
3 цикла			
ВЕР (включен в протокол МАНО-98)			
Блеомицин ³	15 мг/м ²	За 24 часа	Дни:1,2,3
Этопозид	80 мг/м ²	За 3 часа	Дни:1,2,3
Цисплатин ¹	20 мг/м ²	За 1 час	Дни: 4,5,6,7,8
3 цикла			
ЖЕВ (включен в протокол UKCCSG GCI)			
Карбоплатин	600 мг/м ²	За 1 час	День2
Этопозид	120 мг/м ²	За 1 часа	Дни:1,2,3
Блеомицин ³	15 мг/м ²	За 15 минут	Дни:3
5 цикла или 2 цикла после достижения полной ремиссии			

¹ диурез форсированный (маннитолом)

² месна (уропротектор)

³ исключаются дети до 1 года, если ребенок моложе 2 лет –7,5 мг/м²

Частота рецидивов ГКО у детей составляет 20-30%, при этом 90% рецидивов развивается в месте первичной опухоли. Поэтому, противорецидивная ПХТ должна сопровождаться интенсивным локальным контролем. Одним из эффективных методов локального контроля является региональная гипертермия с введением платиносодержащих препаратов⁷⁵. Если при первичной терапии не использовались платиносодержащие

режимы, то предпочтение должно быть отдано им. Согласно протоколу МАНО-98 для лечения этой группы больных предусмотрено проведение циклов РЕI. Ифосфамид в сочетании с этопозидом и цисплатином (схема ICE) также используется в противорецидивном лечении ГКО⁷⁶. В ряде исследований отмечена высокая нефротоксичность схемы ICE.

В настоящее время активно внедряется использование высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, однако роль данного вида терапии при рецидивах ГКО не выяснена. Данные, полученные в исследованиях у взрослых, предполагают достижение долговременных ремиссий при применении ТГСК, проведенной у больных в период ремиссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dehner LP: Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Hum Pathol* 14 (6): 493-511, 1983.
2. Miller RW, Young JL, Novakovic B: Childhood cancer. *Cancer* 75 (1 Suppl): 395-405, 1995.
3. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL: Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 37 (5): 2359-72, 1976.
4. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al.: Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 22 (9): 1115-24, 1998.

5. Malogolowkin MH, Mahour GH, Krailo M, et al.: Germ cell tumors in infancy and childhood: a 45-year experience. *Pediatr Pathol* 10 (1-2): 231-41, 1990
6. Marsden HB, Birch JM, Swindell R: Germ cell tumours of childhood: a review of 137 cases. *J Clin Pathol* 34 (8): 879-83, 1981.
7. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al.: Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997, pp 921-945.
8. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, et al.: Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 86 (5): 349-55, 1994.
9. Mostert MC, Verkerk AJ, van de Pol M, et al.: Identification of the critical region of 12p over-representation in testicular germ cell tumors of adolescents and adults.
10. Perlman EJ, Cushing B, Hawkins E, et al.: Cytogenetic analysis of childhood endodermal sinus tumors: a Pediatric Oncology Group study. *Pediatr Pathol* 14 (4): 695-708, 1994 Jul-Aug)
11. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, et al.: Genetic analysis of childhood germ cell tumors with comparative genomic hybridization. *Klin Padiatr* 213 (4): 204-11, 2001 Jul-Aug)
12. Silver SA, Wiley JM, Perlman EJ: DNA ploidy analysis of pediatric germ cell tumors. *Mod Pathol* 7 (9): 951-6, 1994).

13. Oosterhuis JW, Castedo SM, de Jong B, et al.: Ploidy of primary germ cell tumors of the testis. Pathogenetic and clinical relevance. *Lab Invest* 60 (1): 14-21, 1989.
14. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al.: Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 5 (8): 1290-4, 1987.
15. Amice V, Amice J, Bercovici JP, et al.: Gonadal tumor and H-Y antigen in 46,XY pure gonadal dysgenesis. *Cancer* 57 (7): 1313-7, 1986). *Oncogene* 16 (20): 2617-27, 1998.
16. Marina N, Fontanesi J, Kun L, et al.: Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. *Cancer* 70 (10): 2568-75, 1992.
17. Dehner LP: Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Hum Pathol* 14 (6): 493-511, 1983.
18. Wu JT, Book L, Sudar K: Serum α -fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* 15:50, 1981.
19. Brodeur GM, Howarth CB, Pratt CB, et al.: Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer* 48 (8): 1890-8, 1981).
20. Cannistra SA: Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 329 (21): 1550-9, 1993.
21. Ablin AR, Krailo MD, Ramsay NK, et al.: Results of treatment of malignant germ cell tumors in 93 children: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 9 (10): 1782-92, 1991.

22. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al.: Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 8 (4): 715-20, 1990.
23. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316 (23): 1435-40, 1987.
24. Pinkerton CR, Broadbent V, Horwich A, et al.: 'JEB'--a carboplatin based regimen for malignant germ cell tumours in children. *Br J Cancer* 62 (2): 257-62, 1990.
25. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al.: 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 Clin Oncol* 18 (22): 3809-18, 2000.
26. Göbel U, Calaminus G, Engert J, et al.: Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 31 (1): 8-15, 1998.
27. Koulos JP, Hoffman JS, Steinhoff MM: Immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 34 (1): 46-9, 1989.
28. Valdiserri RO, Yunis EJ: Sacrococcygeal teratomas: a review of 68 cases. *Cancer* 48 (1): 217-21, 1981.

29. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al.: Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 17 (7): 2137-43, 1999.
30. Pinkerton CR: Malignant germ cell tumours in childhood. *Eur J Cancer* 33 (6): 895-901; discussion 901-2, 1997.
31. Gershenson DM: Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 55 (3 Pt 2): S62-72, 1994.
32. Mitchell MF, Gershenson DM, Soeters RP, et al.: The long-term effects of radiation therapy on patients with ovarian dysgerminoma. *Cancer* 67 (4): 1084-90, 1991.
33. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, et al.: Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 9 (11): 1950-5, 1991,
34. Wu PC, Huang RL, Lang JH, et al.: Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: a report of 28 cases. *Gynecol Oncol* 40 (1): 2-6, 1991.
35. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al.: Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997, pp 921-945.
36. Mitchell PL, Al-Nasiri N, A'Hern R, et al.: Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors: an analysis of 69 cases. *Cancer* 85 (10): 2232-44, 1999.

37. Baranzelli MC, Flamant F, De Lumley L, et al.: Treatment of non-metastatic, non-seminomatous malignant germ-cell tumours in childhood: experience of the "Société Française d'Oncologie Pédiatrique" MGCT 1985-1989 study. *Med Pediatr Oncol* 21 (6): 395-401, 1993.
38. Dark GG, Bower M, Newlands ES, et al.: Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 15 (2): 620-4, 1997.
39. Cushing B, Giller R, Marina N, et al.: Results of surgery alone or surgery plus cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) in children with localized gonadal malignant germ cell tumor (MGCT): a pediatric intergroup report (POG9048/CCG8891). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 16:A1840, 511a, 1997).
40. Haas RJ, Schmidt P, Göbel U, et al.: Treatment of malignant testicular tumors in childhood: results of the German National Study 1982-1992. *Med Pediatr Oncol* 23 (5): 400-5, 1994.
41. Giller R, Cushing B, Lauer S, et al.: 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 (MGCT) at gonadal primary sites: a pediatric intergroup trial (POG9049/CCG8882). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 17: A2016, 525a, 1998).
42. Huddart SN, Mann JR, Gornall P, et al.: The UK Children's Cancer Study Group: testicular malignant germ cell tumours 1979-1988. *J Pediatr Surg* 25 (4): 406-10, 1990

43. Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, et al.: Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 17 (4): 1212, 1999.
44. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al.: Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 18 (4): 832-9, 2000.
45. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al.: Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 36 (1): 18-24, 2001.
46. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al.: Extragenital germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 20 (7): 1864-73, 2002.
47. Cushing B, Giller R, Lauer S, et al.: Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage I-IV extragenital malignant germ cell tumors (MGCT): a Pediatric Intergroup report (POG9049/CCG8882). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 17: A2017, 525a, 1998.
48. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al.: First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 17 (11): 3450-6, 1999).
49. Loehrer PJ, Einhorn LH, Williams SD: VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 4 (4): 528-36, 1986.

50. Farhat F, Culine S, Théodore C, et al.: Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients: the Institut Gustave Roussy experience. *Cancer* 77 (6): 1193-7, 1996.
51. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al.: Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 15 (7): 2559-63, 1997.
52. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al.: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 16 (7): 2500-4, 1998.
53. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al.: High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 14 (4): 1098-105, 1996.
54. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al.: High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 18 (19): 3346-51, 2000.
55. Margolin BK, Doroshow JH, Ahn C, et al.: Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol* 14 (10): 2631-7, 1996.

56. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al.: Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 18 (6): 1173-80, 2000).