



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
детей, больных герминогенными опухолями**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
И.В. Нечушкина**

Москва 2014

Определение

Герминогенные опухоли – типичные новообразования детского возраста. Источник этих опухолей – первичная половая клетка. Половая клетка в процессе эмбриогенеза не правильно развивается или мигрирует, т.е. эти опухоли – пороки развития первичной половой клетки.

Патогенез

Примордиальные герминогенные клетки начинают пролиферировать по мере миграции из желточного мешка в эмбрион. В отличии от других клеток примордиальные герминогенные клетки восстанавливают или сохраняют способность экспрессировать определенные гены, связанные с полипотентностью, такие как STELLA, OCT3/4, а также NANOG. Определенные гены полипотентности могут снова активироваться в герминогенных опухолях и стать причиной злокачественного перерождения. NANOG и OCT 3/4 используются как чувствительные маркеры злокачественных герминативных клеток в исследованиях герминогенных опухолей.

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

Опухоли чрезвычайно разнообразны по своему морфологическому строению, клиническому течению и прогнозу, могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Злокачественные герминогенные опухоли, по данным Rogers P.C. с соавторами, у детей (до 15 лет) составляют 3-4%. На схеме ниже представлено развитие половой клетки, которая в норме дает начало развития недифференцированным (мультипотентным) клеткам, формирующим в последующем эмбрион, и собственно половые клетки. При

нарушении любого периода дифференцировки клеток возможно развитие герминогенной опухоли (рис. 1)



Рис.1 Развитие половой клетки и формирование опухолевых клеток

Герминогенные опухоли различаются в зависимости от локализации процесса на гонадные и внегонадные опухоли. Герминогенные опухоли составляют до 7% всех опухолей у детей и подростков до 20 лет: 2-4% у детей до 15 лет и около 14% у подростков от 15 до 19 лет. Вероятность заболеть у мальчиков-подростков до 20 лет выше, чем у девочек (12 против 11,1 на миллион). Заболеваемость у детей герминогенными опухолями внегонадной локализации выше, чем у подростков, у которых преобладают опухоли гонадной локализации. Имеется два пика заболеваемости герминогенными опухолями: первый - до 2-х лет опухоли крестцово-копчиковой области (74% составляют девочки) и второй - 8-12 лет для девочек и 11-14 лет для мальчиков при поражении гонад. Число случаев герминогенных опухолей выросло с 3,4 на миллион в 1975-1979гг до 5,1 на миллион детей в возрасте до 15 лет в 1990-1995гг. Большинство исследователей отмечает увеличение заболеваемости герминогенными опухолями за последние годы. Особенно это выражено в группе мужского населения с герминогенными опухолями яичка. Заболеваемость выросла с 2 до 4,4 на 100 тыс. мужского населения.

Герминогенные опухоли обладают характерным генетическим маркером – наличием изохромосомы i (12p), которая появляется в результате потери длинного плеча и удвоения короткого плеча хромосомы 12p и определяется у большинства больных с герминогенными опухолями. Выявлены нарушения и в других хромосомах: увеличение материала в 1,2, 7, 8, 9, а также потеря материала в хромосомах 1, 4, 5, 11, 16 и 18 (117; 118). Потеря материала хромосом 19 и 22 и увеличение на хромосомах 5, 6 и 13, наиболее характерно для несеминомных герминогенных опухолей. Таким образом, имеются гены или группы генов, участвующие в развитии определенных герминогенных опухолей.

Частота морфологических типов герминогенных опухолей определяется локализацией и возрастом ребенка (данные Pinkerton C.R., Dehner L.P, 2004.). Описаны герминогенные опухоли желудка, печени, почек (табл. 1).

Таблица 1

Морфологические типы герминогенной опухоли в зависимости от ее локализации

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

ЦНС	дети до 5 лет	ЭР, герминома, зрелая тератома, ХК
-----	---------------	------------------------------------

ГО – герминогенная опухоль, ОЖМ – опухоль желточного мешка, ЭР – эмбриональный рак, ХК – хориокарцинома.

Диагностика

Клиническая картина заболевания определяется локализацией процесса, морфологическим строением опухоли и возрастом ребенка. Наиболее частыми жалобами являются увеличение размеров пораженного органа и болевой синдром. Могут быть жалобы на затрудненное мочеиспускание, кишечную непроходимость, появления клинических признаков сдавления органов средостения или поражения ЦНС.

Основные мероприятия в диагностический период:

Первичный осмотр больного с оценкой анамнеза, локализации процесса, соответствия анатомо-физиологического развития возрасту ребенка.

Необходимо провести на первом этапе обследования:

1. физикальный осмотр и история заболевания
2. морфологическое (гистологическое и/или иммуногистохимическое) исследование опухоли для незрелых тератом
3. пересмотр гистологических препаратов
4. определение уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ, ЛДГ)
5. УЗИ первичного очага, регионарных лимфоузлов
6. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки
7. магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости, малого таза, печени, КТ легких или первичного опухолевого очага при подозрении распространения опухоли в крестцовый канал (определение топика опухоли и объема опухолевых масс). При высоком уровне опухолевых маркеров МРТ головного мозга
8. сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc (детям в возрасте старше 1 года) при поражении легких и печени, подозрении на метастатическое поражение костей
9. рентгенография костей с очагами патологического накопления ^{99m}Tc
10. пальпация per rectum (при локализации в малом тазу)

- 11.пункция костного мозга с цитологическим исследованием
- 12.пункционная биопсия всех доступных пункции опухолевых очагов с цитологическим исследованием
- 13.функция внешнего дыхания (у пациентов старшего возраста, метастатическом поражении легких и при локализации в средостении)
- 14.Консультация специалистов смежных специальностей, в зависимости от локализации опухолевого процесса и показаний (гинеколог, нейрохирург, невропатолог, оториноларинголог, кардиолог и т.д.)
- 15.при наличии острого живота – решение вопроса о срочном оперативном вмешательстве.

Для оценки состояния жизненно важных систем и функций организма в начале специального лечения необходимо провести:

1. определение группы крови, резус фактора, исследования на RW, ВИЧ-инфекции
2. общий анализ крови и мочи
3. определение содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, Na^+ , K^+ , Ca^+ , Cl^- в сыворотке крови
4. определение уровня опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ)
5. рентгенография органов грудной клетки
6. ЭКГ и ЭХО-КГ *по необходимости
7. ультразвуковое исследование органов брюшной полости
8. специфическая серологическая диагностика вирусных гепатитов (В и С)

Морфологическая классификация герминогенных опухолей

Морфологическая классификация герминогенных **опухолей яичников** (ВОЗ, 2003г.):

Дисгерминома

Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса)

Поливезикулярная вителлиновая опухоль

Железистый вариант

Гепатоидный вариант

Эмбриональный рак

Полиэмбриома

Хориокарцинома, не связанная с беременностью
Смешанная герминогенная опухоль (указать компоненты)
 Двухфазная и трехфазная тератомы
Незрелая
Зрелая
 Солидная
 Кистозная (дермоидная киста)
 Эмбрионоподобная тератома (гомункулюс)
 Монодермальная тератома и опухоли соматического типа,
ассоциированные со зрелыми кистозными тератомами
Тиреоидные опухоли
 Струма яичника
 Доброкачественная
 Злокачественная
Карциноиды
 Инсулярный
 Трабекулярный
 Муцинозный
 Струмальный карциноид
 Смешанный
Нейроэктодермальные опухоли
 Эпендимома
 Примитивная нейроэктодермальная опухоль
 Медуллоэпителиома
 Глиобластома
 Другие
Эпителиальные опухоли
 Плоскоклеточный рак
 Аденокарцинома
 Другие
Меланоцитарные опухоли
 Меланома
 Невоклеточный невус
Саркомы
Опухоли сальных желез

Аденома сальных желез
Рак из сальных желез
Гипофизарные опухоли
Опухоли из закладок сетчатки
Другие опухоли
Морфологическая классификация герминогенных **опухолей яичка** (ВОЗ, 2004г.)

Внутриканальцевая герминогенная неоплазия
Семинома (включая опухоли с клетками синцитиотрофобласта)
Сперматоцитная семинома (следует указать, имеется ли саркоматозный компонент)
Эмбриональная карцинома
Опухоль желточного мешка
Хориокарцинома
Тератома (зрелая, незрелая, со злокачественным компонентом)
Смешанные опухоли с наличием более одного гистологического типа (следует указать процентное содержание каждого компонента)

Внегонадные герминогенные опухоли:

Тератома зрелая и незрелая
Опухоль желточного мешка
Хориокарцинома
Эмбриональный рак
Герминома
Смешанная герминогенная опухоль

Учитывая, что герминогенные опухоли имеют различный прогноз, необходимо изучение иммуногистохимических маркеров в клетках опухоли, позволяющее правильно поставить морфологический диагноз. Проводится изучение различных генов в клетках опухоли и их возможного влияния на прогноз заболевания: OCT3/4, SOX2, SOX17, HMGA1, HMGA2, PATZ1, GPR30, Aurora B, estrogen β , SALL4, NANOG, UTF1, TCL1, karyopherin 2 (KPNA2). Исследуется роль генов-супрессоров опухолевого роста. Важный ген супрессии опухолевого роста P53 практически не поврежден в большинстве герминогенных опухолей, это, возможно, объясняет высокую чувствительность этих опухолей к

химиотерапии и лучевой терапии. Потеря гена супрессора опухоли PTEN ведет к инвазивному характеру опухоли. Высокие уровни karyopherin 2 (KPNA2) и SALL4 совпадают с плохим прогнозом заболевания у больных с герминогенными опухолями. Широкое и раннее метастазирование хориокарциномы обусловлено действием хорионического гонадотропина, который ряд авторов относят к пока еще не признанному ангиогенному фактору (табл. 2).

Табл. 2

Иммуногистохимические маркеры герминогенных опухолей

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

Опухолевые маркеры. Клетки желточного мешка эмбриона секретируют альфа-фетопротеин (АФП) и хорионический гонадотропин (ХГ). Эта способность сохраняется большинством герминогенных опухолей, но будет по-разному выражена в зависимости от морфологического строения опухоли. Определение АФП и ХГ значительно улучшает диагностику герминогенных опухолей у детей, так как этот метод высокоспецифичный, приближаясь к 100% . Кроме этого, при дисгерминоме необходимо динамическое определение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которая не является специфичным маркером, но отражает

распространенность процесса, т.е. объем опухолевых масс. После удаления опухоли и определения уровня опухолевых маркеров необходимо учитывать их период полураспада. Для АФП он составляет 5 суток, ХГ – 16 часов. Опухолевые маркеры определяются в период дифференциальной диагностики, после операции и перед началом каждого курса химиотерапии. При проведении динамического наблюдения определение маркеров – обязательное условие полноценного обследования.

Наличие повышенных уровней маркеров является не только диагностическим признаком герминогенной опухоли (гистологического типа опухоли), но и прогностическим фактором в процессе лечения. Способность герминогенных опухолей секретировать опухолевые маркеры (АФП, ХГ и ЛДГ) используется в дифференциальной диагностике, стадировании процесса, прогнозе заболевания и наблюдении за больными после лечения. Установлено, что АФП секретируют такие опухоли, как опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, смешанные герминогенные опухоли, содержащие в своем составе указанные выше опухоли. Хориокарцинома и дисгерминома с клетками синцитиотрофобласта секретируют ХГ.

Замедленное снижение уровня опухолевых маркеров в процессе лечения, а также волнообразное его снижение является плохим прогностическим признаком. Медленное снижение маркеров на протяжении первых двух курсов химиотерапии сочетается с ухудшением показателей 2-летней выживаемости с 83 до 68%.

При определении уровня АФП у ребенка до 1 года с герминогенной опухолью необходимо учитывать физиологическое повышение его после рождения. Уровни АФП значительно выше нормы сразу после рождения и нормализуются к году (табл.3).

Не приводим классификации процесса по TNM и FIGO, так как они широко известны, однако необходимо подчеркнуть, что они не совсем отражают специфику герминогенных опухолей у детей. Кроме необходимости контроля над уровнем опухолевых маркеров, установлено, что не всегда поражение лимфатических узлов следует рассматривать как диссеминацию процесса с более плохим прогнозом. Появление опухолевых клеток в брюшной полости наоборот сопровождается быстрой диссеминацией процесса и ухудшением прогноза заболевания. Все выше перечисленное привело к пересмотру классификации

Табл. 3

Средний показатель АФП у детей до 1 года (по данным CCG/POG 1990-1996гг.):

ВОЗРАСТ	(n)	НОРМЫ \pm SD(нг/мл)
пренатально	11	134 734 \pm 41 444
при рождении	55	48 406 \pm 34 718
от рождения - 2 недель	16	33 113 \pm 32 503
от рождения – 1 месяца	43	9 452 \pm 12 610
2 недели – 1 месяца	12	2 654 \pm 3 080
2 месяца	40	323 \pm 278
3 месяца	5	88 \pm 87
4 месяца	31	74 \pm 56
5 месяцев	6	46,5 \pm 19
6 месяцев	9	12,5 \pm 9,8
7 месяцев	5	9,7 \pm 7,1
8 месяцев	3	8,5 \pm 5,5
12 месяцев	4	5,0 \pm 2,1

герминогенных опухолей у детей. Как видно из таблицы 4, наличие опухолевых клеток в брюшной полости соответствует III стадии процесса, а не Ic по классификации FIGO герминогенных опухолей яичников. Поражение лимфатических узлов может быть и при II стадии процесса. При определении I

стадии процесса необходимо учитывать в послеоперационном периоде уровни опухолевых маркеров, определяемых после периода полураспада.

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

Табл. 4

Стадии герминогенных опухолей яичников у детей, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
I стадия	Опухоль ограничена яичником (яичниками), опухолевых клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры в N, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП – 5 дней, ХГ – 16 часов)
II стадия	Микроскопически остаточная опухоль или позитивные л/у (<2см), злокачественных клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры +/-, определенные после периода полураспада.
III стадия	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия опухоли, л/у (>2см), висцеральные поражения на сальнике, кишке, мочевом пузыре, опухолевые клетки в брюшной полости, опухолевые маркеры +/-.
IV стадия	Отдаленные метастазы, включая печень.

Табл. 5

Стадии герминогенных опухолей яичка у детей, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
I стадия	Опухоль ограничена яичком, опухоль полностью удалена через разрез в паховой области, нет пораженных лимфатических узлов, опухолевые маркеры в N, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП – 5 дней, ХГ – 16 часов)
II стадия	Опухоль удалена разрезом на мошонке, микроскопически остаточная опухоль в мошонке или удаление семенного канатика

	(менее 5 см от проксимального края резекции), забрюшинные л/у (<2см), опухолевые маркеры +/-,
III стадия	Опухолевое поражение забрюшинных л/у (>2см), нет висцерального или экстраабдоминального распространения опухоли, опухолевые маркеры +/-.
IV стадия	Отдаленные метастазы, включая печень.

Значение полного удаления опухоли отражено и в стадировании герминогенных опухолей внегонадной локализации, а опухоли крестцово-копчиковой локализации должны удаляться вместе с копчиком (табл. 6).

Табл. 6

Стадии герминогенных опухолей экстрагонадной локализации, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
I стадия	Полное удаление опухоли при любой локализации, удаление копчика вместе с опухолью крестцово-копчиковой локализации, отсутствие опухолевых клеток по границам иссечения опухоли
II стадия	Микроскопически остаточная опухоль, лимфоузлы не
III стадия	Макроскопически остаточная опухоль или биопсия опухоли, поражение региональных лимфоузлов есть или нет
IV стадия	Отдаленные метастазы, включая печень.

В зависимости от локализации различают четыре типа крестцово-копчиковых тератом:

1. постсакральные
2. постсакральные и пресакральные с преобладанием постсакрального компонента
3. ассиметричные «гантелеобразные» опухоли с преобладанием постсакрального компонента
4. полностью внутритазовые

Герминогенные опухоли различного морфологического строения имеют особенности клинического течения заболевания.

Тератомы

Морфологическая диагностика герминогенных опухолей сложна и определяется квалификацией патологоанатома. Особенно это важно при определении степени злокачественности тератомы. Разработана система определения степени злокачественности, которая может быть воспроизведена и другими специалистами. Она основана на определении нейроэпителиального компонента первичной опухоли и метастазов, включая глиальные имплантаты по брюшине и метастазы в лимфатических узлах. Степень злокачественности определяется в цифровых показателях от G I до G III. Steeper T.A. и Mukai K. определяли процентное содержание нейроэпителия и в зависимости от этого выставляли степень злокачественности: до 10% - I, до 1/3 – II, до 50% и более – III. Учитывая степень злокачественности, определяли риски течения опухолевого процесса: G I – низкий риск, G II-III – высокий риск. Выживаемость пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли G I, II и III составила 81, 60 и 30% соответственно.

Впервые наличие глиальных имплантатов по брюшине при тератоидных опухолях описано патологоанатомами Robboy S.J. и Scully R.E. в 1970г. **Глиоматоз брюшины** – это редкое явление, связанное, как правило, с тератомой яичника любой степени злокачественности. Иногда это приводило к клиническим ошибкам и решению о расширении объема оперативного вмешательства. Возможность существования глиоматоза брюшины, как при доброкачественных образованиях, так и злокачественных породила множество вопросов: какова природа данного явления и влияет ли это на прогноз заболевания? Первая теория происхождения глиоматоза брюшины генетически связана с тератомой яичника и поступлением ее содержимого через капсульные дефекты или лимфатические сосуды. По другой теории глиоматоз брюшины не связан генетически с тератомой и обусловлен метаплазией субмезотелиальных клеток в ответ на неблагоприятные эндогенные и экзогенные воздействия.

Злокачественная трансформация глиоматоза брюшины наблюдается, как правило, через 7 и более лет. Иногда этот диагноз ставиться после повторной лапаротомии и удаления рецидивирующей опухоли брюшной полости.

По данным исследования Международной группы по изучению рака у детей, чаще всего незрелая тератома у детей поражает яичники. У 30% больных с незрелой тератомой яичника установлено наличие глиоматоза брюшины.

O'Connor D.M. и Norris H.J. провели анализ влияния степени зрелости опухолевых клеток при I стадии незрелой тератомы яичника на прогноз заболевания. Ими было установлено, что большие размеры опухоли (более 1500г) даже при I степени злокачественности клеток незрелой тератомы являются плохим прогностическим признаком. Norris H.J. с соавторами установили, что удаление незрелой тератомы яичника с III степенью злокачественности сопровождалось у 70% больных рецидивом заболевания.

По данным Harms D. и Janig U., биологические особенности незрелой тератомы разные в зависимости от возраста и локализации процесса. Более плохой прогноз у старших детей с поражением яичника.

Опухоль желточного мешка

Синонимы: опухоль эндодермального синуса, эмбриональный рак инфантильного типа, рак желточного мешка, опухоль Тейлума. Термин опухоль желточного мешка был предложен N. J. Brown с соавторами, поскольку опухоль напоминает по строению желточный мешок на ранних стадиях эмбриогенеза. Термин опухоль эндодермального синуса предложил в 1959г. G. Teilum, так как структура опухоли схожа с эндодермальным синусом мышей.

У детей младшего возраста преобладают опухоли желточного мешка. Чаще всего опухоли имеют внегонадную локализацию: влагалище, крестцово-копчиковая область. Встречается у новорожденных и детей до 10 лет, пик выявляемости 1-4 года, средний возраст 1,5 года. В 10-20 % случаев обнаруживается в крестцово-копчиковой области. Однако это не исключает возможность выявления «чистой» опухоли желточного мешка яичника у

подростков. У детей старшего возраста при поражении гонад опухоль желточного мешка, как правило, является составляющей сложной герминогенной опухоли яичника, яичка и определяет в большинстве случаев прогноз заболевания. Установлено, что в половине случаев прогрессирования незрелой тератомы в составе первичной опухоли была обнаружена опухоль желточного мешка, которая и дала в последующем прогрессирование опухолевого процесса.

Важным диагностическим маркером опухоли является выявление в сыворотке крови, а при пинеальной локализации в спинномозговой жидкости АФП. Имеется корреляция между размерами опухоли и уровнем сывороточного АФП. После полного удаления опухоли АФП устанавливается через 5 дней после операции. Если это не происходит, то можно думать о неполном удалении опухоли или наличии метастазов.

«Чистая» **хориокарцинома** яичника, не связанная с беременностью, чрезвычайно редкое заболевание. К сожалению, хориокарцинома гонад может иметь первые клинические признаки заболевания, обусловленные метастатическим поражением головного мозга, легких или разрывом опухоли с последующим кровотечением. Опухоль имеет тенденцию к широкому метастазированию: легкие – 100%, печень – 86%, головной мозг – 56%. Такое широкое и раннее метастазирование хориокарциномы обусловлено действием хорионического гонадотропина. Чаще хориокарцинома является составляющей сложной герминогенной опухоли. Это облегчает диагностику заболевания, так как в этих случаях можно точно говорить о первичной хориокарциноме.

Смешанные герминогенные опухоли в структуре заболеваемости злокачественными герминогенными опухолями составляют 28,7%. В смешанных герминогенных опухолях наиболее часто определяются такие опухоли, как опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома, хориокарцинома. Полиэмбриома встречается только в составе смешанных герминогенных опухолей. Выявлен факт усложнения морфологического строения смешанных герминогенных опухолей яичников при увеличении возраста пациенток.

В клинической картине герминогенных опухолей яичников могут быть экстренные оперативные вмешательства. Частота экстренных оперативных вмешательств составляет от 24% до 30% случаев. Подтвержден плохой прогноз течения заболевания при интраоперационном разрыве доброкачественной тератомы с последующей ее трансформацией и диссеминацией по брюшной полости. При отсутствии лечения в ближайшем послеоперационном периоде наступает диссеминация по брюшной полости. Поражение брюшины и органов брюшной полости сопровождается достоверно худшими результатами лечения больных с герминогенными опухолями яичников по сравнению с поражением забрюшинных и медиастинальных лимфатических узлов. Именно факт поражения брюшины после разрыва капсулы опухоли влияет на ухудшение результатов лечения герминогенных опухолей яичников по сравнению с результатами лечения опухолей яичка.

Наиболее часто экстренно оперируются больные с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой. Основной причиной экстренных оперативных вмешательств являлись перекрут ножки опухоли и разрыв капсулы опухоли. Установлено, что при дисгерминоме и незрелой тератоме яичников достоверно чаще бывает перекрут ножки опухоли по сравнению с разрывом капсулы опухоли. При опухоли желточного мешка, эмбриональной карциноме, смешанной герминогенной опухоли достоверно чаще бывает разрыв капсулы опухоли по сравнению с перекрутом ножки опухоли (100,00%, 100,00%, 44,00% соответственно). Это крайне важно при планировании лечения. Ранняя диагностика и своевременная операция позволяют предотвратить разрыв опухоли и улучшить прогноз заболевания у ребенка.

Дисгерминома диагностируется в 32,8% случаев злокачественных герминогенных опухолей в США. 80% всех дисгермином яичника происходит во 2-3 декадах жизни, гораздо реже она встречается у детей до 10 лет. 20-30% злокачественных новообразований, обнаруженных во время беременности,

составляет дисгерминома. Дисгерминома имеет хороший прогноз, встречается реже, чем семинома при поражении яичка у мальчиков.

У 95% пациентов отмечается повышение лактат дегидрогеназы, могут повышаться щелочная фосфатаза и СА 125. Редко дисгерминома протекает с повышением ХГ при варианте опухоли с клетками синцитиотрофобласта.

У девочек при поражении гонады дисгерминомой чаще, чем у мальчиков с семиномой яичка, диагностируются пороки половой дифференцировки.

Герминогенные опухоли яичников и пороки развития

В группе детей с опухолями яичников отмечено наличие генетических заболеваний. Установлены определенные закономерности в сочетании пороков развития и морфологического строения опухоли. Герминогенные опухоли, особенно дисгерминома, часто сочетаются с пороками развития. Сочетание дисгерминомы и гонадобластомы (доброкачественной опухоли дисгенетичной гонады) - важный признак наличия порока половой дифференцировки. Опухоли желточного мешка и смешанные герминогенные опухоли также могут сочетаться с пороками развития. Гонадобластома и герминогенные опухоли яичников – основная группа опухолей, сочетающихся с пороками половой дифференцировки.

Ведущим синдромом, устанавливаемым у детей с пороками развития и опухолью яичников, является дисгенезия гонад. Генетическое обследование данной группы детей показало, что основной патологией, выявляемой у детей, является синдром Сваера и значительно реже определяется дисгенезия гонад с кариотипом, 46 XX. Определение уровня гормонов имеет большое диагностическое значение для подтверждения диагноза дисгенезии гонад. Следовательно, при обследовании детей с опухолями яичников необходимы консультация генетика, как правило, с определением пола ребенка, а также определение уровня гормонов для подтверждения нарушения функции гонады. Большинство детей с опухолями гонад и пороками развития имеет синдромы, сопровождающиеся наличием Y-хромосомы: дисгенезия гонад, тестикулярная феминизация, синдром Шершевского-Тернера.

ЛЕЧЕНИЕ

При формировании индивидуального лечения у взрослых больных с герминогенными опухолями используется сочетание классификаций TNM и IGCCCG, позволяющее учитывать морфологическое строение опухоли, локализацию первичной опухоли, локализацию метастазов и уровни опухолевых маркеров (АФП, ХГ и ЛДГ). Детскими онкологами проведен сравнительный анализ информативности такого подхода у детей. Оказалось, что использование классификации IGCCCG только в 49% совпадает с данными классификации POG/CCG. Анализ уровня опухолевых маркеров, локализации метастазов позволяет более четко выявить группу больных с плохим прогнозом. Хороший прогноз имели 21% больных с несеминомными герминогенными опухолями, промежуточный – 35% и плохой прогноз отмечен у 44% детей.

Лечение детей с герминогенными опухолями заключается в удалении опухоли и проведении химиотерапии, однако очередность оперативного вмешательства и химиотерапии зависит от локализации опухоли. Как правило, поражение гонад диктует удаление опухоли на первом этапе с проведением химиотерапии в послеоперационном периоде. Если при КТ - или МРТ - сканировании выявлены четкая инфильтрация в окружающую ткань или метастазы в лимфатические узлы или печень, легкие и др., первым терапевтическим шагом будет первичная химиотерапия после клинической диагностики с помощью опухолевых маркеров и рентгенологической визуализации. Для герминогенных опухолей внегонадной локализации наиболее целесообразно проведение пациентам химиотерапии для снижения риска рецидива опухоли, так как большинство этих опухолей имеют большие размеры, и их удаление сопровождается повышенным риском вскрытия капсулы опухоли. Особенно это важно для опухолей крестцово-копчиковой области.

Биопсия опухоли сопровождается риском диссеминации опухолевых клеток, поэтому биопсия показана только тогда, когда диагностируется массивный опухолевый инфильтрат при отсутствии возможности полного

удаления опухоли, а опухолевые маркеры не определяются. Морфология опухоли может быть диагностирована после биопсии опухоли. Это возможно при диагностике опухоли яичка, крестцово-копчиковой области, поражении периферических лимфоузлов. В этом случае важно избежать осложнений во время биопсии.

Определение радикальной/нерадикальной операции

Радикальная операция означает удаление всей опухоли, содержащей опухолевую ткань: яичник – срединная лапаротомия, удаление придатков на стороне поражения; яичко – орхфуникулэктомия из пахового доступа; крестцово-копчиковая область – удаление опухоли с копчиком единым блоком; также необходимо полное удаление метастатических лимфоузлов, если они есть.

Операция является нерадикальной, если повреждена капсула опухоли или имеется опухолевая инфильтрация окружающих тканей и полное удаление опухоли невозможно. Если ткань опухоли ограничена нечетко, обязательное исследование краев резекции для гистологического уточнения радикальности операции.

Первым этапом лечения опухоли **яичников** является операция. Только после получения заключения о морфологическом строении опухоли возможно решение вопроса о дальнейшем лечении. Для уменьшения размеров опухоли или с диагностической **пунктировать опухоль не следует**, так как капсула опухоли часто плотная и напряженная и может наступить разрыв капсулы. Морфологическое исследование пунктата весьма затруднено из-за наличия и доброкачественных компонентов опухоли. Определение при исследовании доброкачественных опухолевых клеток не означает отсутствие злокачественных клеток в других отделах опухоли. При пункции опухолевые клетки попадают в брюшную полость, а это значительно отражается на течении опухолевого процесса и прогнозе заболевания. В большинстве случаев даже огромные

опухоли удаляются без значительных трудностей. **Оптимальным является объем**, позволяющий сохранить менструальную и детородную функцию, - **удаление придатков на стороне поражения**. Данный объем оперативного вмешательства является стандартом хирургического лечения герминогенных опухолей яичников. Самое важное - сохранить возможность правильного развития вторичных половых признаков, что для ребенка имеет огромное психологическое значение. Нельзя делать **резекцию яичника** по поводу опухоли. После цистэктомий при пограничных двусторонних опухолях рецидивы отмечены у 30,3% больных, после удаления придатков только у 1,7% случаев. Удалить нерадикально герминогенную опухоль яичника – это обеспечить рецидив заболевания в ближайшие сроки после операции. Радикальное удаление опухоли у больных с III-IV стадиями процесса и последующей химиотерапией приводит к выздоровлению 78,4% больных, а при неполном удалении первичной опухоли только у 33,3% больных.

Удаление придатков с обеих сторон по поводу опухоли одного из яичников показано при выявлении генетических пороков. Наличие Y хромосомы является показанием для удаления другой гонады. Данный объем операции является профилактическим, так исследования показывают возможность развития второй опухоли в не удаленной гонаде. Кроме того, своевременное удаление второй гонады даст возможность проведения заместительной терапии без риска развития опухоли на фоне гормонотерапии в гонаде, что также подтверждено в наше исследование. Рекомендуется оставлять матку у больных с синдромом Сваера, так как существует возможность экстракорпорального оплодотворения и рождения ребенка.

Обсуждают возможности и целесообразность **лапароскопических операций** у детей с опухолевыми поражениями яичников. Условием для лапароскопического удаления является размер опухоли меньше 10см в диаметре и отсутствие злокачественного поражения яичников. Наиболее частым осложнением при лечении образований яичников является разрыв кист: при

удалении придатков данное осложнение встречается в 7,4% случаев, при консервативной цистэктомии оно увеличивается до 29,5% случаев. Исследования показали, что лапароскопические операции достоверно чаще по сравнению с лапаротомиями сопровождаются разрывами кистозных компонентов опухоли и прогрессированием по брюшине. Лапароскопические операции должны выполнять диагностическую роль у больных, получивших лечение по поводу опухоли яичников.

При удалении опухолей **яичка** стандартом лечения является **орхфуникулэктомия** из пахового доступа. Сначала выделяется семенной канатик и перевязывается у внутреннего отверстия пахового канала. Только затем выводится яичко из мошонки и производится удаление яичка вместе с придатком и семенным канатиком. Операционный доступ через мошонку и неполное удаление семенного канатика требуют рассматривать процесс как II стадию заболевания.

При **внегонадных опухолях** радикальное удаление опухоли с изучением краев операционной раны возможно после предоперационной химиотерапии, сокращения размеров опухоли и нормализации уровня опухолевых маркеров. Крестцово-копчиковые опухоли удаляются вместе с копчиком.

Хирургический при других локализациях таких, как средостение, забрюшинное пространство, должен быть запланирован в соответствии с полученным эффектом от химиотерапии. Изолированные забрюшинные опухоли удаляются блоком вместе с региональными лимфоузлами. Большинство опухолей средостения располагаются в переднем средостении, вызывая клинические симптомы вследствие смещения соседних структур. Оперативным доступом в основном является торакотомия, иногда - стернотомия. В некоторых случаях выделение опухоли из окружающих тканей является проблематичным, поэтому весьма важна информация, полученная с помощью визуализирующих методов, таких как КТ - или МРТ - сканирование.

Лечение рецидивов опухоли или метастазов.

Оперативное лечение рецидивов или метастазов проводится после химиотерапии и оценки ее эффекта. Объемы оперативного вмешательства решаются индивидуально. Весь смысл повторного оперативного вмешательства в радикальном удалении остаточной опухоли.

Очень важным является вопрос, когда оперировать остаточную опухоль? Количество курсов химиотерапии должно определяться эффектом проводимой химиотерапии: размером опухоли и уровнем маркеров. В тех случаях, когда операция проводится практически при нормальных показателях маркеров, результаты лечения в специализированном учреждении значительно не отличаются от результатов лечения первичной опухоли. Ishibashi M. с соавторами предлагают проводить до 6 курсов химиотерапии при резистентных опухолях, а затем удалять остаточную опухоль.

Большинством исследователей в настоящее время не обсуждается вопрос удалять или не удалять остаточную опухоль. Остаточная опухоль должна быть удалена. Это стандарт в лечении больных с герминогенными опухолям. В исследовании Li J. с соавторами отмечено значение размеров остаточной опухоли после повторного хирургического вмешательства (surgical salvage). Пятилетняя выживаемость при полном удалении опухоли или наличии остаточной, равной или меньше 1 см, составила 60,95%, а при наличии остаточной опухоли более 1 см – 14,04%. Таким образом, остаточные опухоли должны удаляться. Операции должны проводиться без нарушения капсулы опухоли.

По настоящему **калечащий характер** операций выполняется у больных, получавших лечение по поводу **рецидива опухоли** яичника. Удаление матки с придатками показано при наличии остаточной опухоли после проведенной химиотерапии по поводу прогрессирования опухолевого процесса. Последствиями такого лечения являются нарушения развития вторичных половых признаков и репродуктивной функции, что резко ухудшает качество жизни излеченных детей в будущем. Это необходимо учитывать при определении риска

и последствий неадекватного на первом этапе лечения у больных с герминогенными опухолями яичников.

Объемы оперативных вмешательств зависят от локализации рецидивов и метастазов, а также количества этих метастазов. Все больные с 2-3 метастазами в легкие, сохраняющиеся после химиотерапии, должны быть оперированы с оценкой лечебного патоморфоза. При сохраняющихся метастазах в печени выполняется удаление метастаза или термоабляция. При метастатическом поражении головного мозга возможно удаление метастаза с оценкой лечебного патоморфоза.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Перед каждым последующим курсом полихимиотерапии:

1. общий ан. крови
2. определение содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, Na^+ , K^+ , Ca^+ , Cl^- в сыворотке крови
3. определения уровня опухолевых маркеров
4. общий ан. мочи
5. ЭКГ по необходимости
6. УЗИ первично определяемых опухолевых очагов
7. пункция костного мозга при поражении до первого отрицательного результата
8. после 2, 4, 6 курсов полихимиотерапии и в конце специального лечения детальное обследование первично определяемых опухолевых очагов
9. пальпация пальпация per rectum (при локализации в малом тазу)
10. при подозрении на отрицательную динамику и неожиданного повышения уровня опухолевых маркеров комплексное обследование детальное обследование не только первичной опухоли, но и выявление регионарных МТС

Эффект от проводимой химиотерапии оценивается после каждого курса химиотерапии по изменениям размеров опухоли и определению уровня маркеров.

Полный ответ (ПО)

Отсутствие всех ранее выявляемых очагов. У пациентов с повышенными уровнями маркеров должна произойти нормализация показателей.

Частичный ответ (ЧО)

Уменьшение размеров опухолевых очагов минимум на 30% по сравнению с таковыми на момент включения в исследование. Для пациентов с повышенными опухолевыми маркерами должно быть снижение их на 90%.

Стабилизация заболевания (СЗ)

Отсутствие сокращения размеров опухоли или их незначительное сокращение, не позволяющее констатировать ЧТ, или незначительное их увеличение, не позволяющее еще говорить о ПЗ (оценку размеров следует проводить по наименьшему очагу поражения на момент включения пациента в исследование)

Прогрессия заболевания (ПЗ)

Увеличение размеров опухолевых очагов минимум на 20%. Увеличение размеров следует оценивать по наименьшему очагу, который был определен на момент начала терапии. Появление одного и более нового очага. Увеличение опухолевых маркеров более чем на 90%.

Асцит, плеврит, перикардит, эти очаги следует отметить и отслеживать их динамику в процессе лечения.

Химиотерапия проводится в зависимости от групп риска.

Группы риска при ГО:

низкий риск	яичник	стадия I
	яичко	стадия I
средний риск	яичник	стадия II-III
	яичко	стадия II- IV
экстрагонадные (исключая крестцово-копчиковые и опухоли средостения)		стадия I-II

высокий риск	экстрагонадные	стадия III- IV
	крестцово-копчиковые	и опухоли средостения
	яичник	стадия I- IV стадия IV

Больным с низким риском заболевания, т.е. больным с герминогенными опухолями яичка и яичника I стадии опухолевого процесса, возможно только динамическое наблюдение при следующих условиях:

1. размеры опухоли не превышают 5 см
2. морфологическое строение опухоли соответствует незрелой тератоме G1
3. маркеры нормализовались после операции через 5 дней, что подтверждено определением их уровней в динамике через 10 дней после операции
4. опухоли внегонадной локализации в эту группу не входят
5. возможность регулярного динамического контроля

Больные с герминогенными опухолями яичников с размерами опухоли до 5 см, оперированные эндоскопически, получают 2 курса послеоперационной химиотерапии. Больные, оперированные эндоскопически с вскрытием капсулы опухоли, получают 3 курсов химиотерапии. Больные с герминогенными опухолями яичников среднего риска получают 3 курса химиотерапии, высокого риска – 4 курсов химиотерапии. Количество курсов химиотерапии определяется также уровнем опухолевых маркеров, характером их падения. Больные с герминогенными опухолями яичка получают 3 курса химиотерапии. Перед каждым последующим курсом – обязательный контроль уровня опухолевых маркеров.

На этапе индукции все пациенты с внегонадными герминогенными опухолями должны получить 3-4 курса ПХТ или до нормализации уровня опухолевых маркеров, если они были. Оценивается также эффект от лечения в

виде сокращения размеров опухоли и возможности радикального удаления опухоли. На 5-6 сутки после операции контролируется уровень опухолевых маркеров и в зависимости от локализации, стадии опухолевого процесса, уровня опухолевых маркеров, а так же степени лечебного патоморфоза после морфологического исследования операционного материала. Дальнейшая тактика определяется по данным морфологического исследования.

Примечание: интервал между курсами химиотерапии составляет 3 недели, 21-й день является 1.

Чтобы избежать легочной токсичности, у пациентов до 12 месяцев исключается блеомицин, затем его введение определяется возрастом и массой тела.

Схемы химиотерапии

EP – Химиотерапия

Цисплатина 20 мг/м²/день 1-5
 Этопозид 100 мг/м²/день 1-5

VEP – Химиотерапия

Цисплатина 20 мг/м²/день 1-5
 Этопозид 100 мг/м²/день 1-5
 Блеомицин * см. табл 7.

Табл. 7

Дозы препаратов в зависимости от возраста и веса ребенка

Возраст	Блеомицин	Этопозид	Цисплатин
0-12 месяцев	исключается	4 мг/кг 1-5 дни в/в капельно за 1-2 часа	0,8 мг/кг 1-5 дни в/в капельно за 4 часа
Старше 12 мес.	0,4 мг/кг 1 доза в 21 день в/в капельно за 30 минут	4 мг/кг 1-5 дни в/в капельно за 1-2 часа	0,8 мг/кг 1-5 дни в/в капельно за 4 часа
Старше 12 мес. с весом менее 10 кг	0,4 мг/кг 1 доза в 21 день в/в капельно за 30 минут	4 мг/кг 1-5 дни в/в капельно за 1-2 часа	0,8 мг/кг 1-5 дни в/в капельно за 4 часа
1-10 лет с весом более 10 кг	10 мг/м ² 1 доза в 21 день в/в капельно за 30 минут	100 мг/м ² 1-5 дни в/в капельно за 1-2 часа	20 мг/ м ² 1-5 дни в/в капельно за 4 часа

10-18 лет	15 мг/ м ² 1 доза в 21 день в/в капельно за 30 минут	100 мг/м ² 1-5 дни в/в капельно за 1-2 часа	20 мг/ м ² 1-5 дни в/в капельно за 4 часа
-----------	--	--	--

Для профилактики осложнений дозу этопозиды (вепезиды) не рекомендуется превышать более 2 г/кв.м в процессе лечения. При отсутствии эффекта от проведенных 4 курсов химиотерапии можно обсудить вопрос о проведении еще 2 курсов химиотерапии по прежней схеме.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Обязательна постановка центрального венозного катетера.

Профилактика инфекционных осложнений

Рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков в течение всего периода лечения во избежание пневмоцистной инфекции. Пероральное применение Колистина рекомендуется при уровне лейкоцитов $<1,0 \times 10^9$ /л. Для деконтаминации кишечника должны применяться пероральные антимиотики.

Пневмоцистная пневмония: профилактика проводится препаратом бисептол. Рекомендуемая доза по котримазолу 5 мг/кг 3 раза в неделю.

Профилактика проводится на фоне проведения индуктивной химиотерапии у детей младше 2 лет по вышеописанной схеме. На фоне мукозита более 2 степени профилактика прекращается и возобновляется при подъеме лейкоцитов более $2,0 \times 10^9$ /л.

Вирусная инфекция: при наличии у больного рецидивирующей инфекции Herpes simplex или Varicella-zoster virus рекомендовано назначение ацикловира в дозе 250 мг per os 4 раза в день. При наличии выраженного мукозита рекомендовано введение препарата в/венно.

В качестве профилактики мукозита проводится кишечная деконтаминация с использованием внутрь противогрибковых препаратов (нистатин, флуконазол,

низорал) и препаратов, действующих на флору кишечника (фторхинолоны, полимиксин). Деконтаминация начинается одновременно с началом курса химиотерапии и продолжается до момента выхода больного из аплазии кроветворения.

Для полоскания полости рта применяют растворы антисептиков. Растворы могут быть как официальными (гексорал, тантум-верде, хлорфиллипт), так и готовиться на основе растворов фурацилина, хлоргексидина с добавлением амфотерицина В и нистатина.

При подозрении на вирусное поражение слизистых оболочек или при развитии мукозита > 3 степени продолжительностью > 7 дней рекомендуется назначение противовирусных препаратов в лечебных дозах.

Инфекционные осложнения

В подавляющем большинстве случаев речь идет о лихорадке без выявленного первичного очага. Подъем температуры выше 38,5 С на фоне лейкопении требует назначения внутривенных антибиотиков широкого спектра с предварительным забором крови, мочи и из всех подозрительных на наличие инфекции мест (слизистая полости рта и носа, мокрота, кал, асцитическая жидкость и т.д.) для бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам. Избегать применения аминогликозидов во время проведения ХТ цисплатином. Если через 5 дней положительного эффекта не отмечено, должно обсуждаться в/в применение антимикотиков. Обязательно проведение рентгенографии органов грудной клетки, КТ легких в 2-х проекциях и УЗИ брюшной полости с целью поиска очагов инфекции.

Трансфузии препаратов крови

Переливание эритроцитарной массы рекомендуется при уровне гемоглобина 7 г/л и менее. Эти границы могут быть изменены в зависимости от состояния больного. При условии отсутствия лихорадки и геморрагического синдрома плановое переливание тромбоконцентрата проводится при уровне тромбоцитов менее $10,0 \times 10^9/\text{л}$. Уровень тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ должен

поддерживаться у больных с инфекционным синдромом, а для проведения малых инвазивных манипуляций и при геморрагическом синдроме не менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

Гемопоэтические факторы роста

Г-КСФ (колониестимулирующие фактры) не назначается больным после окончания курса химиотерапии. Назначение Г-КСФ оправдано, если имеется угрожающая жизни инфекция, плохо поддающаяся лечению антибиотиками широкого спектра и/или противогрибковыми препаратами.

Гидратационная терапия

Объем инфузионной терапии во время проведения химиотерапии должен составлять $2000 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$ за счет назначения: 0,9% раствора NaCl ($1000 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$) и 5% раствора глюкозы ($1000 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$). Инфузионная терапия объемом $1000 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$ начинается за 12 часов до момента первого введения химиопрепаратов и продолжается в том же объеме в течение всех дней введения и 2-3 дня после последнего введения химиопрепаратов. При выраженных симптомах интоксикации объем инфузионной терапии увеличивается до $3000 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$, а также в течение 2-3 дней после последнего введения химиопрепаратов. У пациентов до 1 года с весом менее 10 кг объем инфузии во время проведения химиотерапии должен составлять 100 мл/кг/сутки под четким контролем суточного диуреза.

В суточную инфузию обязательно добавление растворов калия из расчета 2-3 ммоль/кг веса больного ($1 \text{ ммоль K}^+ = 2 \text{ мл } 4\% \text{ раствора KCl}$). Для поддержания адекватного диуреза при введении больших объемов жидкости применение петлевых диуретиков (фуросемид) может быть рекомендовано под контролем ионного состава крови с периодической коррекцией калия. Обязательным является добавление магнезии в течение лечения цисплатиной (180 мг/м^2).

Антиэметическая терапия

Начинается за 30-60 мин до первого введения химиопрепарата и продолжается на протяжении всего курса ПХТ. Антиэметическую терапию рекомендовано проводить препаратами блокаторами 5HT_3 рецепторов

серотонина (зофран, китрил, навобан) в рекомендованных дозировках. Их можно сочетать с глюкокортикоидами (дексаметазон) для усиления противорвотного эффекта.

Парентеральное питание

Парентеральное питание назначается больным, которые не способны питаться через рот и/или прогрессивно теряют в весе (потеря веса более 10% от оптимального). Полное парентеральное питание назначается с включением концентрированных растворов глюкозы, аминокислот. Жировые эмульсии подключаются при полном парентеральном питании продолжительностью более 2 недель. Рекомендовано назначение фолиевой кислоты, витаминов В₁ и В₂. Витамин К назначается при длительности полного парентерального питания более 21 дня.

Важным компонентом сопроводительной терапии является поддержание альбумина крови в пределах границ нормы, особенно у больных, находящихся в лейкопении и на фоне инфекционного синдрома.

Модификация доз

Гематология

Препараты назначаются в полной дозе, если в клиническом анализе крови на момент начала очередного курса ХТ имеется: абсолютное число: лейкоцитов > $1,5 \times 10^9$ /л нейтрофилов > $0,75 \times 10^9$ /л и тромбоцитов > 75×10^9 /л.

При меньших значениях химиотерапия откладывается до восстановления показателей кроветворения. Сокращения дозы должны иметь место в случае угрожающей жизни инфекции (например септический шок, многократные зарегистрированные эпизоды грамм отрицательного сепсиса). Неосложненная фебрильная нейтропения не является основанием для уменьшения дозы.

Нефротоксичность

Если клиренс креатинина менее 50 мл/мин или количество сывороточного креатинина более чем 1,2 mg/dl в начале следующего курса химиотерапии, интервал между курсами должен быть продлен еще на одну неделю, а цисплатина должна быть сокращена до 3 дней вместо 5. Если функция почек не улучшится, нужно отменить цисплатину.

Гепатотоксичность

Уровень АЛТ не должен превышать 5N (нормальных показателей) перед началом следующего курса химиотерапии. Если АЛТ превышает 5N, начало химиотерапии должно быть отложено.

Мукозит

У пациентов с развитием тяжелого мукозита, необходимо проводить полное парентеральное питание. Только при тяжелой форме мукозита химиотерапия откладывается до исчезновения симптомов (решается при индивидуальном обсуждении).

Ототоксичность

Если у пациента появились жалобы на снижение слуха, проводится аудиометрия. Если слуховая функция снизилась более чем на 50 децибел при 2000 Герц, цисплатина не должна вводиться. В таком случае, вместо цисплатины, пациент должен получать карбоплатину 600 мг/м^2 .

Легочная Токсичность

При появлении легочной токсичности в последующем курсе ПХТ исключается введение блеомицина, проводится курс РЕ. Химиотерапия с блеомицином откладывается до исчезновения симптомов (решается при индивидуальном обсуждении).

Кожная токсичность

Гиперпигментация и дерматиты не являются противопоказанием для проведения химиотерапии.

Результаты лечения герминогенных опухолей определяются не только распространенностью процесса, возможностью полного удаления опухоли и гистологическим строением опухоли, но и локализацией процесса.

Пятилетняя выживаемость при поражении яичка составили 93,4%, яичника – 86,7%, крестцово-копчиковой опухоли – 56,9%. При неполном удалении опухоли герминогенной опухоли 5-летняя выживаемость составляет 33,3%.

Пятилетняя выживаемость у пациенток со злокачественными герминогенными опухолями яичников в Америке составляет 83,9%. Результаты лечения хуже у больных старших возрастов и при наличии недисгерминомных герминогенных опухолей.

Качество жизни

Достигнуты огромные успехи в лечении детей с онкологическими заболеваниями. До 70-75% больных, получавших лечение в детстве по поводу злокачественных опухолей, живы через длительные сроки после окончания специальной терапии. Увеличение выживаемости достигнуто в результате использования более агрессивных методов лечения с применением лучевой терапии и сложных схем химиотерапии, включающих несколько химиотерапевтических агентов. Лучевая терапия и химиотерапия, проводимые детям по поводу злокачественных опухолей, могут воздействовать как непосредственно на гонады, так и опосредованно на гипоталамо-гипофизарную систему, регулирующую развитие и функцию гонад. Таким образом, существует высокий риск повреждения функции яичка и яичника при проведении специальной терапии у детей с онкологическими заболеваниями.

Длительные сроки наблюдения, свыше 10 лет после окончания лечения, позволили установить ухудшение качества жизни выживших пациентов. Средний возраст обследованных в этом исследовании составил около 22,8 лет. Изучение результатов лечения у пациентов, в детстве излеченных от рака, показало, что около 58% пациентов имеют, по крайней мере, одну медицинскую проблему со здоровьем, около 32% выздоровевших имеют две и более медицинские проблемы.

У более 85% больных данные проблемы обусловлены проведенной химиотерапией и лучевой терапией. Наиболее частым осложнением в данной группе больных были гормональные нарушения (41%), токсические эффекты отмечены у 26% больных.

Гормональные изменения приводили к нарушению полового созревания, отставанию в росте, что требовало для их коррекции назначения половых гормонов, гормонов щитовидной железы и гормона роста. Неправильное развитие вторичных половых признаков у детей сопровождается большим количеством психологических проблем и резко ухудшает качество их жизни, поэтому вопросы сохранения возможности правильного полового развития и сохранения детородной функции у выздоровевших детей приобрели в детской онкологии важнейшее значение.

Алкилирующие агенты (циклофосамид, бусульфан) обладают более выраженным токсическим эффектом на гонады. Циклофосамид способен повреждать не только делящиеся клетки, но и повреждать фолликулы, находящиеся в состоянии физиологического покоя. Повреждающее воздействие циклофосамида на яичник пропорционально увеличению дозы препарата. Повреждающим воздействием на яичник также обладают антиметаболиты и платиновые соединения.

Для детей с опухолями гонад следует выбирать химиотерапевтические режимы с меньшей токсичностью, щадящие методы хирургического вмешательства без необоснованного вмешательства на контралатеральной гонаде.

Аномальное количество сперматозоидов и их подвижность, а также повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что указывает на нарушение сперматогенеза, отмечались у 2/3 мужчин после орхиэктомии до начала адъювантной терапии. Одно исследование показало аналогичную клиническую картину даже до первичной орхиэктомии. Несмотря на эти нарушения сперматогенеза на момент постановки диагноза, у значительной доли мужчин количество спермы и ее функция восстанавливается после окончания

лечения. По результатам одного исследования 50% мужчин, страдающих азооспермией на исходном уровне, восстанавливали количество спермы до 10×10^6 /мл, а 80%, страдающих олигоспермией, восстанавливали нормальное количество спермы. Анализ эякулята обычно выполнялся в первые два года после окончания лечения, но улучшения наблюдались не ранее, чем по прошествии четырех лет после лечения. Обнадёживает высокий уровень отцовства после прохождения лечения; большинство мужчин (от 67% до 76%) становились родителями.

При повышенном риске нарушения функции яичников или появлении симптомов климактерического синдрома показана заместительная гормонотерапия. В течение 2-3 лет при необходимости после окончания лечения показана больным контрацепция. Беременность нежелательна первые 6 месяцев после лечения.

Анализ течения беременности и родов у женщин, в детстве излеченных от рака, не показал увеличенного риска уродств или смертности новорожденных. Установлен факт увеличения числа преждевременных родов и рождения детей с меньшей массой тела.

Анализ публикаций, посвященный вопросам состоянию репродуктивной функции у пациентов, леченных в детском возрасте от злокачественных новообразований, показывает сохранение репродуктивной функции у большинства пациентов. Однако эта функция имеет нарушения в виде возможного нарушения сперматогенеза, развития острой недостаточности яичников, преждевременной менопаузы и уменьшения детородного периода. При лечении детей следует учитывать возможные риски развития осложнений и проводить их своевременную коррекцию. Женщины должны иметь полную информацию о состоянии их репродуктивной системы и правильно планировать сроки наступления беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schneider D.T., Schuster A.E., Fritsch M.K. et al. Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and nongonadal pediatric germ cell tumors // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, N 19. – P. 7268 – 7276.
2. McLaren A. Germ and somatic cell lineages in the developing gonad. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;163:3-9.
3. Saitou M, Barton SC, Surani MA. A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. *Nature.* 2002; 418:293-300.
4. Scholer HR, Dressier GR, Balling R, et al. Oct-4: a germline-specific transcription factor mapping to the mouse t-complex. *EMBOJ.* 1990;9:2185-2195.
5. Hansis C, Grifo JA, Krey LC. Oct-4 expression in inner cell mass and trophectoderm of human blastocysts. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:999-1004.
6. Pesce M, Scholer HR. Oct-4: control of totipotency and germline determination. *Mol Reprod Dev.* 2000;55:452-457.
7. Pesce M, Scholer HR. Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development. *Stem Cells.* 2001;19:271-278.
8. Rajpert-De Meyts E, Hanstein R, Jorgensen N, et al. Developmental expression of POU5F1 (OCT-3/4) in normal and dysge-netic human gonads. *Hum Reprod.* 2004;19:1338-1344.
9. Hatano SY, Tada M, Kimura H, et al. Pluripotential competence of cells associated with Nanog activity. *Mech Dev.* 2005;122: 67-79.
10. Yamaguchi S, Kimura H, Tada M, et al. Nanog expression in mouse germ cell development. *Gene Expr Patterns.* 2005;5: 639-646.
11. Payer B, Chuva de Sousa Lopes SM, Barton SC, et al. Generation of stella-GFP transgenic mice: a novel tool to study germ cell development. *Genesis.* 2006;44:75-83.

12. Buitrago W, DR. Oct-4: the almighty POUripotent regulator?) Invest Dermatol. 2007;127:260-262.
13. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, et al. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. Cancer Res. 2003;63:2244-2250.
14. de Jong J, Stoop H, Dohle GR, et al. Diagnostic value of OCT3/4 for pre-invasive and invasive testicular germ cell tumours. J Pathol. 2005;206:242-249.
15. Hart AH, Hartley L, Parker K, et al. The pluripotency homeobox gene NANOG is expressed in human germ cell tumors. Cancer. 2005;104:2092-2098.
16. Kersemaekers AM, Honecker F, Stoop H, et al. Identification of germ cells at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY Hum Pathol. 2005;36:512-521.
17. Cheng L, Sung MT, Cossu-Rocca P, et al. OCT4: biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia. J Pathol. 2007;211:1-9.
18. Rogers P.S., Olson T.A., Cullen J.W. et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study – Pediatric Oncology Group 9048 and Children’s Cancer Group 8891 // J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22, N17. – P. 3663 – 3569.
19. Malogolowkin M.H., Monforte H.L., Kovanlikava A. et al. Pediatric germ cell tumors / Raghavan D. (eds). Germ cell tumors. – London: BC Decker Inc Hamilton, 2003. – P. 265 – 286.
20. Moller H., Evans H. Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females // APMIS. – 2003. – Vol. 111, N 1. – P. 43 – 46.
21. Canto P., Kofman-Alfaro S., Jiminez A.L. et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences // Cancer Genet Cytogenet. – 2004. – Vol. 150, N 1. – P. – 70 – 72.

22. Carli M., Colombatti R., Oberlin O. et al. European intergroup studies (MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22, N 23. – P. 4787 – 4794.
23. Fizazi K., Prow D.M., Do K.A. et al. Alternating dose-dense chemotherapy in patients with high volume disseminated non-seminomatous germ cell tumors // *Br J Cancer.* – 2002. – Vol. 86, N 10. – P. 1555 – 1560.
24. Guven S., Basaran M., Usubutum A. et al. Management of ovarian dysgerminoma during a pregnancy complicated by preeclampsia; a case report // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 2004. – Vol. 25, N 6. – P. 759 – 760.
25. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. International Germ Cell Cancer Collaborative Group // *J Clin Oncol.* – 1997. – Vol. 15, N 2. – P. 594 – 603.
26. Dumesnil C., Gatbois E., Leverger G. Infantile choriocarcinoma: an uncommon and curable tumor // *Arch Pediatr.* – 2005. – Vol. 12, N 12. – P. 1721 – 1725.
27. Amato R.J., Ro J.Y., Ayala A.G. et al. Risk-adapted treatment for patient with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of testis // *Urology.* – 2004. – Vol. 63, N 1. – P. 144 – 148.
28. Best D.H., Butz G.M., Moller K. et al. Molecular analysis of an immature ovarian teratoma with gliomatosis peritonei and recurrence suggests genetic independence of multiple tumors // *Int J Oncol.* – 2004. – Vol. 25, N 1. – P. 17 – 25.
29. Bhala N., Coleman J.M., Radstone C.R. et al. The management and survival of patients with advanced germ-cell tumors: improving outcome in intermediate and poor prognosis patients // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2004. – Vol. 16, N 1. – P. 40 – 47.
30. Chen Z., Robison L., Giller R. et al. Risk of childhood germ cell tumors in association with parental smoking and drinking // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103, N 5. – P. 1064 – 1071.

31. Billmire D., Vinocur C., Rescoria F. et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study // *J Pediatr Surg.* – 2004. – Vol. 30, N 3. – P. 424 – 429.
32. Cushing B., Giller R., Cullen J.W., et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescent with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study-Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882 // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22, N 13. – P. 2691 – 700.
33. O'Connor D.M., Norris H.J. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading // *Int J Gynecol Pathol.* – 1994. – Vol. 13, N 4. – P. 283 – 289.
34. Steeper T.A., Mukai K. Solid ovarian teratomas: an immunocytochemical study of thirteen cases with clinicopathologic correlation // *Pathol Annu.* – 1984. – Vol. 19, N 1. – P. 81 – 92.
35. Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases // *Cancer.* – 1976. – Vol. 37, N 5. – P. 2359 – 2372.
36. Robboy S.J., Scully R.E. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. An analysis of 12 cases // *Hum Pathol.* – 1970. – Vol. 1, N 4. – P. 643 – 653.
37. Umekawa T., Tabata T., Tanida K. et al. Growing teratoma syndrome as an unusual cause of gliomatosis peritonei: a case report // *Gynecol Oncol.* – 2005. – Vol. 99, N 3. – P. 761 – 763.
38. Gabrys M., Blok K., Rabczynski J. et al. Gliomatosis peritonei with mature of the ovary // *Ginecol Pol.* – 2002. – Vol. 73, N 12. – P. 1224 – 1227.
39. Trabelsi A., Conan-Charlet V., Lhomme C. et al. Peritoneal glioblastoma: recurrence of ovarian immature teratoma (report of a case) // *Ann Pathol.* – 2002. – Vol. 22, N 2. – P. 130 – 133.

40. Marina N.M., Cushing B., Giller R. et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a Pediatric Oncology Group / Children's Cancer Group Intergroup Study // *J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 17, N 7. – P. 2137 – 2145.
41. Harms D., Zahn S., Gobel U. et al. Pathology and molecular biology of teratomas in children and adolescence // *Klin Padiatr.* – 2006. – Vol. 218, N 6. – P. 296 – 302.
42. Schneider D.T., Calaminus G., Koch S. et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols // *Pediatr Blood Cancer.* – 2004. – Vol. 42, N2. – P. 169 – 175.
43. Gobel U., Calaminus G., Schneider D.T. et al. The malignant potential of teratomas in infancy and children: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol // *Klin Padiatr.* – 2006. – Vol. 218, N 6. – P. 309 – 314.
44. Adcock L.L., Oakley G.J. A pure brain metastasis of choriocarcinoma from a mixed germ cell tumor of ovary // *Gynecol Oncol.* – 1997. – Vol. 64, N 2. – P. 252 – 255.
45. Challis D.E., Rew K.J., Steigrad S.J. Choriocarcinoma complicated by splenic rupture: an unusual presentation // *J Obstet Gynaecol Res.* – 1996. – Vol 22, N 4. – P. 395 – 400.
46. Goswami D., Sharma K., Zutshi V. et al. Nongestational pure ovarian choriocarcinoma with contralateral teratoma // *Gynecol Oncol.* – 2001. – Vol. 80, N 2. – P. 262 – 266.
47. Smith H.O., Berwick M., Verschraegen C.F. et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, N 5. – P. 1075 – 1085.
48. Wen K.C., Hu W.M., Twu N.F. et al. Poor prognosis of intraoperative rupture of mature cystic teratoma with malignant transformation // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2006.- Vol. 45, N 3. – P. 253 – 256.

49. Habuchi T., Kamoto T., Hara I. et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98, N 8. – P. 1635 – 1642.
50. Smith H.O., Berwick M., Verschraegen C.F. et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors // *Obstet Gynecol*. – 2006. – Vol. 107, N 5. – P. 1075 – 1085.
51. Frazier A.L., Rumcheva P., Olson T. et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group // *Pediatr Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 50, N 4. – P. 746 – 751.
52. Pectasides D., Pectasides E., Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary // *Cancer Treat Rev*. – 2008. – Vol. 34, N 5. – P. 427 – 441.
53. Poncelet C., Fauvet R., Boccaro J. Et al. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study // *Ann Surg Oncol*. – 2006. – Vol. 13, N 4. – P. 565 – 571.
54. Suita S., Shono K., Tajiri T. et al. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment and outcome. A report from the study group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan // *J Pediatr Surg*. – 2002. – Vol. 37, N 12. – P. 1703 – 1706.
55. Odegaard E., Staff A.C., Langebrekke A. et al. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2007. – Vol. 86, N 5. – P. 620 – 626.
56. Song Y.N., Zhu L., Lang J.H. Recurrent mature ovarian teratomas: retrospective analysis of 20 cases // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2007. – Vol. 87, N 17. – P. 1184 – 1186.
57. Smorqick N., Barel O., Halperin R. et al. Laparoscopic removal of adnexal cysts: is it possible to decrease inadvertent intraoperative rupture rate // *Am J Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol. 200, N 3. – P. 237- 240.

58. Salani R., Goodrich K., Song C. et al. Three cases reports of laparoscopic management of granulose cell tumor with intraoperative rupture and subsequent upstaging // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 511 – 513.
59. Ishibashi M., Nakayama K., Oride A. et al. A case of PEP(BEP)-resistant ovarian dysgerminoma successfully treated by VeIP therapy // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2009. – Vol. 36, N 3. – P. 513 – 517.
60. Sim H.G., Lange P.H., Lin D.W. Role of post-chemotherapy surgery in germ cell tumors // *Urol Clin North Am.* – 2007. – Vol. 34, N 2. – P. 199 – 217.
61. Li J., Yang W., Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patients // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 105, N 3. – P. 769 – 775.
62. Suita S., Shono K., Tajiri T. et al. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment and outcome. A report from the study group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan // *J Pediatr Surg.* – 2002. – Vol. 37, N 12. – P. 1703 – 1706.
63. Smith H.O., Berwick M., Verschraegen C.F. et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, N 5. – P. 1075 – 1085.
64. Aisenberg J., Hsiah K., Kataitzoglou G. et al. Bone mineral density (BMD) in long-term survivors of childhood cancer // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 1998. – Vol. 20. – P. 241 – 245.
65. Critchley H.O. Factors of importance for implantation and after treatment for childhood cancer // *Med Pediatr Oncol.* – 1999. – Vol. 33, N 1. – P 9 – 14.
66. Hudson N.M., Greenwald C., Thompson E. et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease // *J Clin Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 100 – 108.

67. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol.* 1994;13:283-289.
68. Kooijman CD. Immature teratomas in children. *Histopathology.* 1988;12:491-502.
69. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:353-358.
70. Zhang Y, Graubard BI, Longnecker MP, et al. Maternal hormone levels and perinatal characteristics: implications for testicular cancer. *Ann Epidemiol.* 2007;17:85-92.
71. Aschim EL, Grotmol T, Tretli S, Haugen TB. Is there an association between maternal weight and the risk of testicular cancer? An epidemiologic study of Norwegian data with emphasis on World War II. *Int J Cancer.* 2005;116:327-330.
72. Rasmussen F, Gunnell D, Ekblom A, et al. Birth weight, adult height, and testicular cancer: cohort study of 337,249 Swedish young men. *Cancer Causes Control.* 2003; 14:595-598.
73. Richiardi L, Askling J, Granath F, Akte O. Body size at birth and adulthood and the risk for germ-cell testicular cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:669-673.
74. Shu XO, Nesbit ME, Buckley JD, et al. An exploratory analysis of risk factors for childhood malignant germ-cell tumors: report from the Children's Cancer Group (Canada, United States). *Cancer Causes Control.* 1995;6:187-198.