

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министра Здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**НАУЧНЫЙ ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ,
ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У
ДЕТЕЙ**

Ташкент – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор НИИМЦДОГиИ РУз

Полатова С.Ш.



« 2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ**

Ташкент – 2025

Оглавление

Национальный клинический протокол диагностики и лечения
по нозологии «герминогенных опухолей у детей» 5

Национальный клинический протокол медицинских вмешательств по нозологии
«герминогенных опухолей у детей»..... 28

Национальный клинический протокол по профилактике и реабилитации по
нозологии «герминогенных опухолей у детей»42

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПО НОЗОЛОГИИ ГЕРМИНОГЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Герминогенные опухоли - типичные новообразования детского возраста, обусловленные пороками развития первичной половой клетки, которая в процессе эмбриогенеза неправильно развивается или мигрирует. Герминогенные опухоли в зависимости от локализации процесса подразделяют на гонадные и внегонадные.

Вводная часть

Коды МКБ-10:

МКБ-10:		МКБ-11:	
C56	Злокачественными герминогенными опухоли яичники	2C73	Злокачественными герминогенными опухоли яичники
C62	Злокачественные герминогенными опухоли яичка	2C80.2	Герминогенная опухоль яичка
C38.1	Злокачественные герминогенными опухоли переднего средостения		
C48.0	Злокачественные герминогенными опухоли забрюшинного пространства		
C49.5	Злокачественные герминогенными опухоли соединительной и мягких тканей таза (крестца-копчиковый область)		
C52	Злокачественные герминогенными опухоли влагалища		
	https://mkb-10.com/		https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1915129755

Состав рабочей группы по созданию национального клинического протокола:

Руководитель рабочей группы – проф. Полатова Джамиля Шагайратовна, директор ННЦДОГиИ МЗ РУз.

Авторы:

1. Шукуллаев А.Т. - врач ординатор отделения детская хирургический онкологии ННЦДОГ и И МЗ РУз
2. Мустафаев Т.К. - к.м.н. врач ординатор отделения детская хирургический

онкологии НПЦДОГ и И МЗ РУз

3. Хайитов Ф.Э. - врач ординатор отделения детская хирургический онкологии НПЦДОГ и И МЗ РУз
4. Саитов Х.Х. заведующий отделения детская хирургический онкологии НПЦДОГ и И МЗ РУз
5. Нурддинов К.Р.- врач ординатор отделения детская химиотерапии НПЦДОГ и И МЗ РУз
6. Солиев Ё.Х. врач ординатор отделения детская химиотерапии НПЦДОГ и И МЗ РУз
7. Абдихаимова М.И. врач ординатор отделения детская химиотерапии НПЦДОГ и И МЗ РУз
8. Хайитова А.Т. врач ординатор отделения детская химиотерапии НПЦДОГ и И МЗ РУз
9. Искандаров К.З. заведующий отделения детская онкогематологии НДМЦ МЗ РУз
10. Каримова Н.М. к.м.н. ассистент кафедры онкологии и медицинский радиологии ГосМИ Стоматологии
11. Валиев С.Э. заведующий отделения консультативный поликлиники НПЦДОГ и И МЗ РУз

Рецензенты:

1. Джуманиёзов Хикмат Ибрагимович - к.м.н., доцент кафедры детской онкологии ТашПМИ.
2. Савкин Александр Владимирович - к.м.н. , ассистент кафедры онкологии и медицинский радиологии, ГосМИ Стоматологии

Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ– аланинаминотрансфераза

АСТ– аспартатаминотрансфераза

АФП – альфа-фетопротеин

β -ХГЧ – β -хорионического гонадотропина человека

БАК – биохимический анализ крови

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКО – герминогенно-клеточные опухоли

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МТС – метастатическое поражение

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СРП – С-реактивный протеин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон ЭКГ – электрокардиограмма

PEI – cisplatin, etoposide, ifosfamide (цисплатин, этопозид, ифосфамид)

BEP – bleomycin, etoposide, cisplatin (блеомицин, этопозид, цисплатин)

ЕС – эмбриональная карцинома

ChCa – хориокарцинома

GI – GIII – степень злокачественности незрелой тератомы

SIOP – Международное общество детских онкологов

TNM – Международная классификация по стадированию злокачественных опухолей

YST – опухоль желточного мешка

Пользователи протокола по данной нозологии; детские онкологи, ВОП, педиатры, гинекологи, детские хирурги, урологи, нефрологи, врачи скорой медицинской помощи.

Категория пациентов в данной нозологии: дети до 21 лет.

Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

- A** Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- B** Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- C** Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
- D** Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

2. Основная часть

1) Ведение: Герминогенные опухоли – это типичные новообразования детского возраста. Их источник – первичная половая клетка, т.е. эти опухоли – пороки развития первичной половой клетки. В процессе развития эмбриона зародышевые клетки мигрируют к генитальному гребню, и если происходит нарушение данного процесса, зародышевые клетки могут задерживаться на любом этапе своего следования, и в будущем здесь появляется шанс формирования опухоли.

Опухоли этого вида составляют до 7% всех опухолей у детей и подростков. 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 несколько выше, чем у девочек - 12 случаев против 11,1 на миллион. По некоторым данным, патологическое течение беременности и курение у матери увеличивают риск герминогенных опухолей у ребенка.

2) Определение

Герминогенные опухоли различают на гонадные, которые развиваются внутри половых желез, и внегонадные. 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.

Наиболее частые симптомы заболевания - увеличение размеров пораженного органа и болевой синдром. Могут быть жалобы на затрудненное мочеиспускание, кишечную непроходимость, появления клинических признаков сдавления органов средостения или поражения ЦНС.

Наиболее частые локализации герминогенных опухолей:

крестцово-копчиковая область;

яичник;

яичко;

эпифиз;

забрюшинное пространство;

средостение.

Опухоли чрезвычайно разнообразны по своему морфологическому строению, клиническому течению и прогнозу, могут быть как доброкачественными, так и злокачественными.

3) Классификация:

Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Гистологическая классификация герминогенно-клеточных опухолей

ВОЗ (Mostofi, Talerman) + классификации Gonzales–Crussi для тератом [3]:

- тератома

G0 – зрелая тератома (не содержит эмбриональной ткани), G1 –

незрелая тератома (эмбриональной ткани менее 10 %), G2 –

незрелая тератома (эмбриональной ткани 11–49 %),

G3 – злокачественная тератома (содержит более 50 % эмбриональной ткани);

- герминома (семинома яичка, дисгерминома яичника);

- опухоль желточного мешка (YST);

- эмбриональная карцинома (EC);

- хориокарцинома (ChCa)

Различные гистологические варианты могут проявляться как в чистой форме, так и в виде смешанных опухолей.

Встречаются гистологические варианты тератомы со злокачественным соматическим вариантом (+ карцинома, панкреатическая нервно-эндокринная опухоль, нейробластома, рабдомиосаркома , рабдомиосаркома + липосаркома, хондросаркома, нейрогенная саркома, хондросаркома + нейроэктодермальная саркома, злокачественная периферическая нервная оболочечная (sheath) опухоль), с более худшим прогнозом.

1.5.2 Стадирование ГКО

ЭКСТРАГОНАДНЫЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ: TNM (до лечения, после операции)

TNM

TX	первичная опухоль не может быть оценена
T0	нет данных о первичной опухоли
T1	опухоль ограничена органом
T1a	опухоль диаметром ≤ 5 см
T1b	опухоль диаметром > 5 см
T2	инфильтрация соседних органов
T2a	≤ 5 см
T2b	> 5 см

<u>N</u>	<u>регионарные лимфоузлы</u>
NX	недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов
N0	нет признаков поражения регионарных лимфоузлов
N1	регионарные лимфоузлы поражены

<u>M</u>	<u>отдаленные метастазы:</u>
MX	недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0	нет отдаленных метастазов
M1	отдаленные метастазы

ОПУХОЛЬ ЯИЧКА: LUGANO стадии

I	Локализованная опухоль
IA	опухоль ограничена яичком
IB	инфильтрация семенного канатика или опухоль внеопущенном яичке
IC	инфильтрация мошонки или ранее проведена операция или опухоль была удалена или биопсирована трансскротальным доступом
II	Распространение метастазов в поддиафрагмальные лимфоузлы
IIA	все узлы ≤ 2 см

IIВ	по крайней мере один узел размерами от 2 до 5 см
IIС	по крайней мере один узел размерами > 5 см
IIД	пальпируемая абдоминальная опухоль или неподвижные паховые лимфоузлы
III	Распространение метастазов в наддиафрагмальные лимфоузлы или отдаленные метастазы
IIIА	медиастинальные и/или надключичные лимфоузлы, но при отсутствии отдаленных гематогенных метастазов
IIIВ	отдаленные метастазы только в легкие: «minimal»: < 5 метастазов в каждом легком, все размерами ≤ 2 см «advanced»: > 5 метастазов в каждом легком или > 2 см плеврального выпота
IIIС	гематогенное распространение за пределы легких
IIIД	определение персистирующих опухолевых маркеров после комплексной терапии, но без очевидно обнаруживаемой опухоли

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА

pTNM – КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЕРМИНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА [UICC 1993] [UICC 1997]

pTNM	UICC 1992/93	UICC 1997
pT- первичная опухоль		
pTx	Размер первичной опухоли не может быть оценен. Если радикальная орхиэктомия невозможна, выставляют Tx	
pT0	Нет данных о первичной опухоли (например, гистологические рубцы в яичках)	
pTis	Интрадулярная герминальная опухоль (н-р, carcinoma <i>in situ</i>)	
pT1	Опухоль ограничена яичком (включая оболочку)	Опухоль ограничена яичком и придатком, нет инвазии в кровеносные и

		лимфатические сосуды (опухоль может инфильтрировать белочную оболочку, но не влагалищную оболочку яичка)
pT2	Опухоль прорастает белочную оболочку яичка или инфильтрирует придаток яичка	Опухоль ограничена яичком и придатком, с инвазией в кровяные и лимфатические сосуды, или опухоль с распространением через белочную оболочку с поражением влагалищной оболочки яичка
pT3	Опухоль инфильтрирует семенной канатик (с или без инвазии кровеносных и лимфатических сосудов)	
pT4	Опухоль инфильтрирует мошонку (с или без инвазии кровеносных и лимфатических сосудов)	
pN- региональные лимфоузлы		
pNx	невозможно провести экспертизу региональных лимфоузлов	
pN0	Нет метастазов в региональных лимфоузлах	
pN1	Метастаз в единичном лимфоузле, не более 2 см в максимальном измерении	Метастазирование в конгломерате лимфоузлов или в (единичном или в нескольких) лимфоузлах, но не превышают в размерах 2 см в максимальном измерении и 5 или менее позитивных л/узлов, не более чем 2 см в наибольшем измерении

pN2	<p>Метастаз в единичном лимфоузле, превышающий 2 см, но не более 5 см в максимальном измерении, или в нескольких лимфоузлах, не превышающих в размере 5 см</p>	<p>Метастазирование в конгломерате лимфоузлов или в нескольких лимфоузлах, превышающих в размерах 2 см, но не более 5 см в максимальном измерении, Или не более 5 позитивных лимфоузлов, не превышающих в максимальном размере 5 см или экстранодулярное распространение опухоли</p>
pN3	<p>Метастаз(ы) лимфатических узлов превышающий 5 см в максимальном измерении</p>	<p>Метастазирование в конгломераты лимфоузлов, превышающий в максимальном измерении 5 см</p>

рМ-отдаленные метастазы		
рMx	Отдаленные метастазы не могут быть оценены	
рM0	Нет отдаленных метастазов	
рM1	Отдаленные метастазы	Отдаленные метастазы: <ul style="list-style-type: none"> • M1a нерегиональные лимфоузлы или метастазы в легкие; • M1b другие отдаленные метастазы

СТАДИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЕРМИНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

СТАДИЯ	UICC 1992/93	UICC 1997	
Stadium 0	pTis N0 M0	pTis N0 M0 S0/ Sx	
Stadium I	pT 1-4 N0 M0	pT 1-4 N0 M0 Sx	
		I A	p T1 S0
		I B	p T2-4 S0
		I S	любой pT/Tx S1-3
Stadium II	любой pT N1-3 M0	любой pT/Tx N1-3 M0 S0/S1	
		II A	N1
		II B	N2
		II S	N3
Stadium III	любой pT любой N M1	любой pT/Tx любой N M1, 1a Sx	
		III A	любой N M1, 1a S0, 1
		III B	N1-3 M0 S2 любой N M1, 1a S2
		III C	N1-3 M0 S3 любой N M1, 1a S3 любой N M1b любой S

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ

Sx	Исследование не проводилось или не имеется в распоряжении				
S0	Маркеры в пределах нормы				
S1- S3	Повышение даже одного из маркеров				
	ЛДГ		В-ХГЧ		АФП
S1	Менее 1,5 N	и	Менее 5 000 mlU/ml	и	Менее 1 000 ng/ml
S2	1,5–10 N	или	5 000–50 000 mlU/ml	или	1 000–10 000 ng/ml
S3	Более 10 N	или	Более 50 000 mlU/ml	или	Более 10 000 ng/ml

Примечание. – UICC, 1997 г.; – верхняя граница нормального значения ЛДГ.

ОПУХОЛЬ ЯИЧНИКА: TNM- и FIGO стадии TNM FIGO

TX		первичная опухоль не может быть оценена
T0		нет данных о первичной опухоли
T1	I	опухоль ограничена яичником (яичниками)
T1a	I A	односторонняя опухоль, ограниченная яичником, микроскопически удалена полностью, капсула интактна
T1b	IB	двусторонняя опухоль, ограничена яичником, микроскопически удалена полностью, капсула интактна
T1c	I C	одно- или двусторонняя опухоль, злокачественные клетки в асцитической жидкости, интраоперационный разрыв опухоли или микроскопически неполное удаление
T2	II	поражение одного или обоих яичников с распространением в малый таз
T2a	IIA	распространение в матку и/или в трубы, отсутствие злокачественных клеток в асцитической жидкости
T2b	IIB	распространение в другие структуры малого таза, отсутствие злокачественных клеток в асцитической жидкости
T2c	IIC	IIA или IIB и злокачественные клетки в асцитической жидкости
T3 и/или N1	III	поражение одного или обоих яичников с микроскопически подтвержденными перитонеальными метастазами за пределами малого таза и/или метастатическим злокачественным поражением регионарных лимфоузлов
T3a	IIIA	микроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза
T3b	IIIB	макроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза ≤ 2 см в диаметре
T3c	IIIC	макроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза > 2 см в диаметре или метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов
M1	IV	отдаленные метастазы

Стадии герминогенных опухолей яичников у детей, POG/CCG

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

Табл. 5 – Стадии герминогенных опухолей яичка у детей, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
<i>I стадия</i>	<i>Опухоль ограничена яичком, полностью удалена через разрез в паховой области, нет пораженных лимфатических узлов, опухолевые маркеры в норме</i>
<i>II стадия</i>	<i>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 +/-</i>
<i>III стадия</i>	<i>Опухолевое поражение забрюшинных л/у >2см, отсутствует висцеральное или экстраабдоминальное распространение опухоли, опухолевые маркеры +/-</i>
<i>IV стадия</i>	<i>Отдаленные метастазы</i>

Табл. 6 – Стадии герминогенных опухолей экстрагонадной локализации, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
<i>I стадия</i>	<i>Радикальное удаление опухоли при любой локализации, удаление копчика вместе с опухолью крестцово-копчиковой локализации, отсутствие опухолевых клеток по границам иссечения опухоли</i>

<i>II стадия</i>	<i>Микроскопически остаточная опухоль</i>
<i>III стадия</i>	<i>Макроскопически остаточная опухоль или биопсия опухоли, поражение региональных л/у есть или нет</i>
<i>IV стадия</i>	<i>Отдаленные метастазы</i>

Помимо стадии заболевания у пациентов с герминогенными опухолями учитываются группы риска, определяемые не только стадией процесса, но и его локализацией (табл. 7)

Таблица 7 – Группы риска пациентов с герминогенными опухолями

<i>Группа риска</i>	<i>Локализация</i>	<i>Стадия</i>
<i>низкий риск</i>	<i>яичник</i>	<i>I</i>
	<i>яичко</i>	<i>I-II</i>
<i>средний риск</i>	<i>яичник</i>	<i>II-III</i>
	<i>яичко</i>	<i>III-IV</i>
	<i>экстрагонадные (исключая крестцово-копчиковые)</i>	<i>I-II</i>
<i>высокий риск</i>	<i>экстрагонадные</i>	<i>III – IV</i>
	<i>крестцово-копчиковые</i>	<i>I-IV</i>
	<i>яичник</i>	<i>IV</i>

1.2 Этиология и патогенез

Примордиальные герминогенные клетки начинают пролиферировать по мере миграции из желточного мешка в эмбрион. В отличие от других клеток, примордиальные герминогенные клетки восстанавливают или сохраняют способность экспрессировать гены, связанные с полипотентностью, которые могут стать причиной злокачественного перерождения. Гены NANOG и OCT 3/4 являются

важными факторами полипотентности и используются как чувствительные маркеры злокачественных герминативных клеток.

Персистенция в организме эктопических герминогенных клеток может быть одним из возможных механизмов появления внегонадных герминогенных опухолей. Развитие половой клетки, которая в норме дает начало развитию недифференцированным (мультипотентным) клеткам, формирующим в последующем эмбрион, и собственно половые клетки. При нарушении любого периода дифференцировки клеток возможно развитие герминогенной опухоли.

Герминогенные 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%.

1.3 Эпидемиология

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 1 млн. населения). Заболеваемость детей младшего возраста герминогенными опухолями внегонадной локализации выше, чем у подростков, у которых преобладают опухоли гонадной локализации.

Имеется два возрастных пика заболеваемости герминогенными опухолями: первый – до 2-х лет – преобладают опухоли крестцово-копчиковой области (74% составляют заболевших девочки) и второй – 8-12 лет – для девочек и 11-14 лет – для мальчиков, которых характеризуется наиболее частым поражением гонад.

Частота морфологических типов герминогенных опухолей определяется локализацией и возрастом ребенка. Описаны герминогенные опухоли желудка, печени, почек (табл. 1).

Таблица 1 – Морфологические типы герминогенных опухолей в зависимости от 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 – л 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.

Тератомы

Морфологическая диагностика герминогенных опухолей сложна и определяется квалификацией патологоанатома, что особенно это важно при определении степени злокачественности тератомы. Разработана система определения степени злокачественности, основанная на определении нейроэпителиального компонента первичной опухоли и метастазов, включая глиальные имплантанты 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 составила 81, 60 и 30% соответственно.

Впервые наличие глиальных имплантантов по брюшине при тератоидных опухолях было описано патологоанатомами Robboy S.J. и Scully R.E. в 1970 г. Глиоматоз брюшины – редкое явление, связанное, как правило, с тератомой яичника любой степени злокачественности. Первая теория происхождения глиоматоза брюшины генетически связана с тератомой яичника и поступлением ее содержимого через капсульные дефекты или лимфатические сосуды. По другой теории глиоматоз брюшины не связан генетически с тератомой 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. В некоторых случаях данный диагноз ставиться после повторной лапаротомии и удаления рецидивирующей опухоли брюшной полости.

По данным исследования Международной группы по изучению рака у детей, наиболее часто незрелая тератома 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 1500 г) даже при I степени злокачественности клеток незрелой тератомы являются неблагоприятным прогностическим признаком. Norris H.J. с соавторами установили, что удаление незрелой тератомы яичника с III степенью злокачественности сопровождалось у 70% больных рецидивом заболевания.

Опухоль желточного мешка (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.

Опухоли желточного мешка преобладают у детей младшего возраста. Наиболее часто опухоли имеют внегонадную локализацию: влагалище, крестцово-копчиковая область (10 – 20%). Встречается у новорожденных и детей до 10 лет, пик выявляемости – 1 – 4 года, средний возраст – 1,5 года. Однако это не исключает возможность выявления опухоли 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 привела в последующем к прогрессированию опухолевого процесса.

Важным диагностическим маркером опухоли является выявление в сыворотке крови, а при пинеальной локализации в – спинномозговой жидкости, альфафетопротеина (АФП). Имеется корреляция между размерами опухоли и уровнем сывороточного АФП. После радикального удаления опухоли АФП нормализуется через 5 дней после операции. Если этого не происходит, то, возможно, опухоль была удалена не радикально или имеются метастазы.

Хориокарцинома яичника, не связанная с беременностью, чрезвычайно редкое заболевание. Данный вид опухолей может манифестировать клиническими признаками, обусловленными метастатическим поражением головного мозга, легких или разрывом опухоли с последующим кровотечением. Опухоль имеет тенденцию к широкому метастазированию: легкие – 100%, печень – 86%, головной мозг – 56%. Столь широкое и раннее метастазирование обусловлено действием хорионического гонадотропина. Чаще хориокарцинома является составляющей сложной герминогенной опухоли. Это облегчает диагностику заболевания, так как в данных случаях имеет место первичная хориокарцинома.

Смешанные герминогенные опухоли в структуре заболеваемости злокачественными герминогенными опухолями составляют 28,7%: наиболее часто определяются 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.

Частота экстренных оперативных вмешательств при герминогенных опухолях яичников составляет 24 – 30%. Подтвержден неблагоприятный 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, что 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 пациентов с герминогенными опухолями яичников по сравнению с результатами лечения пациентов с опухолями яичка.

Наиболее часто экстренно оперируются больные с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой. Основной причиной экстренных оперативных вмешательств являются 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%, 100%, 44% соответственно. Ранняя диагностика и своевременная операция позволяют предотвратить разрыв опухоли и улучшить прогноз заболевания.

Дисгерминома диагностируется в 32,8% случаев злокачественных герминогенных опухолей, имеет благоприятный прогноз, встречается реже, чем семинома при поражении яичка у мальчиков. Во 2-3 декадах жизни выявляется 80% всех дисгермином яичника, гораздо реже она встречается у детей до 10 лет. Дисгерминома составляет 20 – 30% злокачественных новообразований, обнаруженных во время беременности.

У 95% пациентов отмечается повышение лактатдегидрогеназы, могут повышаться щелочная фосфатаза и СА125. Дисгерминома редко протекает с повышением хорионического гонадотропина (ХГ) – при варианте опухоли с клетками синцитиотрофобласта.

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

Герминогенные опухоли яичников и пороки развития

В группе пациентов 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 является синдром Сваера и значительно реже определяется дисгенезия гонад с кариотипом 46 XX.

Определение уровня гормонов имеет большое диагностическое значение для подтверждения диагноза дисгенезии гонад. По этой причине при обследовании пациентов с опухолями яичников необходимы консультация генетика, как правило, с 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.

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Злокачественные ГКО могут секретировать опухолевые маркеры. Повышенный уровень альфа-фетопротеина (АФП) говорит за наличие тканей желточного мешка (YST), в то время как повышение уровня β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) характерно для хориокарциномы (ChCa). Уровни АФП и β -ХГЧ пропорциональны количеству продуцирующих их опухолевых клеток.

У здоровых доношенных новорожденных концентрация АФП в сыворотке крови может колебаться в больших пределах и быть значительно повышенной, но в норме уровень маркера снижается по мере взросления ребенка. Таким образом, нарастание АФП в динамике у младенцев может служить диагностическим критерием наличия компонента YST без гистологического подтверждения.

Маркеры АФП и β -ХГЧ используются для клинической диагностики ГКО,

оценки ответа на терапию и определения рецидива.

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

3. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ.

ДИАГНОСТИКА НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: А [1]

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального обследования;
- 3) данные лабораторных исследований;
- 4) данные инструментального обследования;
- 5) данные патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала.

Клинический диагноз основан на комбинации результатов:

- 1) физикального осмотра (визуального осмотра и пальпации), при котором выявляют критерии, указывающие на возможное новообразование яичка;
- 2) лабораторных исследований, при которых выявляют повышенный уровень сывороточных онкомаркеров (АФП, ХГЧ);
- 3) морфологической верификации диагноза.

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациента с герминогенной опухолью для выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [5,6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств)

Комментарии: подробный сбор семейного анамнеза, детальное выяснение акушерского анамнеза матери, особенности беременности и развития пациента от рождения до момента обследования. Уточнение онкологического анамнеза - наличие доброкачественных, или злокачественных опухолей у членов семьи, а также наличие в семье или у пациента врождённых пороков развития.

Локализация опухоли в мягких тканях черепа

Нарушения жевания, глотания, дыхания. Чувство помехи во рту (при соответствующей локализации опухоли). В зависимости от характера распространения: болевой синдром, в том числе «головная боль».

Локализация опухоли в ККО

Беспокойство, боль при попытке усадить ребенка, нарушение ритма дефекации и мочеиспускания, появление «+» ткани в перианальной и крестцово-копчиковой области в далеко зашедших случаях.

Локализация опухоли в яичках

Увеличение яичка безболезненное или болезненное в раннем возрасте и чаще болезненное у подростков.

Достаточно часто образование яичка у детей до 7 лет жизни обнаруживают при прохождении медицинского осмотра с последующим проведением УЗИ мошонки

(в декретированные сроки осмотра осмотра врача-детского хирурга и врача- детского андролога-уролога). Дифференциальную диагностику необходимо проводить с варикоцеле, гематомой яичка.

Локализация опухоли в яичнике/яичниках

Боли в животе, клиника острого живота, увеличение живота при относительно хорошем самочувствии, появление выделений из влагалища, нарушение пубертатного развития

Локализация опухоли в забрюшинном пространстве

Увеличение живота в объеме, боли в животе, пальпируемое образование, нарушение стула, дизурические расстройства.

Локализация опухоли в средостении

Кашель, нарушение глотания, нарушение сердечного ритма. Образование может быть выявлено случайно при прохождении рентгенологических видов исследования и, или УЗИ щитовидной железы в декретированные сроки. ведение в подраздел(по желанию)

2.2 Физикальное обследование

Первичный осмотр включает:

- 1) Полное физикальное обследование
 - a. антропометрические измерения (вес, рост и площадь поверхности тела)
 - b. оценка нутритивного статуса (процентили)
 - c. оценка физического развития
 - d. оценка наличия пороков развития и стигм дизэмбриогенеза
- 2) Оценка кожных покровов и слизистых
 - a. выявление пятен «кофе с молоком»

антигена D системы Резус (резус-фактор)

- Молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus);
- Молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1);
- Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
- Исследование уровня иммуноглобулинов А, М, G в крови;
- Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) у детей первого года при необходимости проведения ПХТ;
- Скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина или по уровню цистатина С в сыворотке крови;
- Тесты тубулярной реабсорбции по уровню реабсорбции фосфатов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств)

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала лечения (до хирургического вмешательства, в том числе до биопсии), а также, в случае «секретирующих опухолей», перед каждым этапом лечения оценивать следующие опухолевые маркеры [7,10,11]:
 - Исследование уровня альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови
 - Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови (β-ХГЧ)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств)

Комментарии: маркеры определяют до начала лечения (до хирургического вмешательства, в том числе до проведения биопсии).

При оценке результатов анализов необходимо ориентироваться на нормы лаборатории.

У детей первого года жизни необходимо исследовать онкомаркеры в динамике с интервалом в 5–7 дней. Нарастание опухолевых маркеров в случае типичной локализации делает диагноз секретирующей ГКО несомненным.

В случае «секретирующих опухолей» исследование онкомаркеров повторять перед каждым этапом лечения.а фоне проведения ПХТ контроль онкомаркеров проводят 1 раз в 7 дней.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется выполнять следующие инструментальные методы диагностики для оценки распространенности заболевания, определения общего состояния пациента, возможности проведения хирургического вмешательства и лекарственного лечения, необходимости назначения сопутствующей и сопроводительной терапии

- ЭКГ, Эхо-КГ.
- УЗИ опухоли (определение объема опухоли) – при возможности, в зависимости от локализации.
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.
- Рентгенография грудной клетки в 2 проекциях.
- МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением включая 3 фазы контрастирования (артериальная, венозная, паренхиматозная); шаг 0,5–1,2 мм.
- МРТ малого таза и брюшной полости с контрастным усилением при локализации опухоли и /или метастазов в малом тазу или брюшной полости, в том числе у новорожденных детей и младенцев при крестцово-копчиковой локализации опухоли.
- МРТ головного мозга с контрастным усилением при подозрении на 4-ю стадию заболевания, у подростков с первичной локализацией опухоли в яичке или в средостении, а также в случае гистологического диагноза хориокарцинома.

- Сцинтиграфия костей всего тела с Технецием⁹⁹ для опухолей с отдаленными метастазами, а также при подозрении на локальное поражение костей.
- При необходимости и/или в сложных случаях возможно рассмотрение вопроса о проведении ПЭТ-КТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

–Иные диагностические исследования

Рекомендуется для морфологической верификации диагноза выполнение у пациентов с внегонадной локализацией первичной опухоли выполнение core-биопсии под контролем УЗИ или КТ [13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется при метастатических формах ГКО следует рассмотреть вопрос о получении цитологического препарата костного мозга путем пункции строго из 4 точек, ввиду очаговости поражения костного мозга при метастазировании солидных новообразований у детей.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств

Комментарии: следует помнить, что ввиду особенностей костномозгового кроветворения у детей до 6 месяцев жизни, в качестве анатомических структур для проведения пункции следует выбирать пяточную кость и бугристы большеберцовых костей. В остальных случаях возможно рассмотрение вопроса

проведение пункций из передних и задних гребней тазовых костей. Следует приготовить по 10 стекол из каждой точки.

Рекомендуется детям первого года жизни с ГКО выполнение стандартного цитогенетического исследования (кариотип).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Национальный клинический протокол медицинских вмешательств по нозологии «герминогенных опухолей у детей»

Полихимиотерапия

- Рекомендуется ПХТ по схеме ВЕР [32, 59, 60].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1b).

Комментарии:

ВЕР:

- Цисплатин 20 мг/м²/день в/в 1-5 дни
- Этопозид 100 мг/м²/день в/в 1-5 дни
- Блеомицин (см. табл 7.)

Для предотвращения легочной токсичности у пациентов в возрасте до 12 месяцев из схемы лечения исключается блеомицин.

- Рекомендуется проводить лечение с учетом возраста и веса ребенка.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Доза блеомицина определяется возрастом и массой тела (табл. 8).

Таблица 8 – 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.	0,4 мг/кг 1 доза	4 мг/кг 1-5 дни	0,8 мг/кг 1-5 дни

с весом менее 10 кг	в 21 день в/в капельно за 30 минут	в/в капельно за 1-2 часа	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

- Рекомендуется проведение химиотерапии после удаления опухоли эндоскопически.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Больным с герминогенными опухолями яичников с размерами опухоли до 5 см, оперированным эндоскопически без вскрытия капсулы опухоли, проводят 1-2 курса послеоперационной ПХТ, с вскрытием капсулы опухоли – 3 курса ПХТ.

- Рекомендуется проведение ПХТ в зависимости от группы риска.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Больные с герминогенными опухолями яичников группы среднего риска получают до 4 курса ПХТ, высокого до 6 курса ПХТ. Количество курсов ПХТ определяется также уровнем опухолевых маркеров, характером их снижения. Больные с герминогенными опухолями яичка получают от 1 до 4 курсов ПХТ в зависимости от стадии процесса и уровня опухолевых маркеров.

- Рекомендуется перед каждым последующим курсом контроль уровня опухолевых маркеров.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется больным с внегонадными опухолями на первом этапе лечения ПХТ.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: На этапе индукции все пациенты с внегонадными герминогенными опухолями должны получить 4 курса ПХТ до нормализации уровня опухолевых маркеров, если они определялись. Также оценивается эффект от лечения в виде сокращения размеров опухоли и возможности ее радикального удаления. На 5-6 сутки после операции контролируется уровень опухолевых маркеров.

- Рекомендуется строго соблюдать дозы вводимых препаратов и интервалы между курсами.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Интервал между курсами ПХТ составляет 3 недели, 21-й день является первым днем следующего курса ПХТ (при отсутствии противопоказаний).*

- Рекомендуется начать ПХТ через 5 суток после операции и определения уровня опухолевых маркеров у больных с определяемыми до операции опухолевыми маркерами.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *маркеры определяют радикальность оперативного лечения.*

- Рекомендуемое обследование перед началом курсов ПХТ:
 1. общий анализ 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 анализ мочи;
 5. ЭКГ по необходимости;
 6. УЗИ первично определяемых опухолевых очагов;
 7. пункция костного мозга при поражении его метастатическом поражении.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуемое обследование после завершения лечения:
 1. УЗИ области первичной опухоли, брюшной полости, забрюшинного пространства;
 2. КТ грудной полости;
 3. МРТ области первичной опухоли;

4. пальпация per rectum (при локализации первичного очага в малом тазу);

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется коррекция доз химиопрепаратов при проявлениях гематологической токсичности.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Препараты назначаются в полной дозе, если в клиническом анализе крови на момент начала очередного курса ПХТ лейкоцитов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $> 0,75 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$.

При меньших значениях ПХТ откладывается до восстановления данных показателей. Редукции доз обоснованы также в случае развития инфекционных осложнений (например, септический шок, многократные зарегистрированные эпизоды грамм отрицательного сепсиса). Неосложненная фебрильная нейтропения не является основанием для корректировки доз.

- Рекомендуется определение клиренса креатинина или сывороточного креатинина.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: если клиренс креатинина менее 50 мл/мин или количество сывороточного креатинина более чем 1,2 мг/дл перед началом курса ПХТ, интервал между курсами должен быть увеличен на одну неделю, а суммарная дозировка цисплатина должна быть сокращена – 3 дня введения вместо 5. Если функция почек не улучшится, цисплатин следует отменить.

- Рекомендуется для контроля гепатотоксичности определение АЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Уровень АЛТ не должен превышать нормальный показатель более, чем в 5 раз перед началом курса ПХТ. В противном случае следует отложить начало очередного курса ПХТ.

- Рекомендуется в процессе лечения оценивать состояние желудочно-кишечного тракта.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: у пациентов с развитием мукозита необходимо проводить полное парентеральное питание. При развитии тяжелых форм мукозита ПХТ откладывается (решается индивидуально).

- Рекомендуется контроль ототоксичности.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется контролировать легочную токсичность.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при появлении легочной токсичности в последующем курсе ПХТ исключается введение блеомицина, проводится курс ЕР-химиотерапии. Вопрос о последующем назначении схемы ВЕР решается индивидуально.

ЕР – Химиотерапия:

- Цисплатин 20 мг/м²/день в/в 1-5 дни
- Этопозид 100 мг/м²/день в/в 1-5 дни

Не рекомендуется прерывать лечение при появлении гиперпигментации.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *гиперпигментация и дерматиты не являются противопоказанием для проведения ПХТ.*

- Рекомендуется оценивать эффект после каждого курса ПХТ.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: эффект оценивается 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 изначальными. Для пациентов с повышенными опухолевыми маркерами должно быть их снижение на 90%.

Стабилизация заболевания (СЗ): Отсутствие сокращения размеров опухоли или и незначительное сокращение, не позволяющее констатировать ЧО или незначительное их увеличение, не позволяющее ПЗ (оценку размеров следует проводить по наименьшему очагу поражения)

Прогрессия заболевания (ПЗ): Увеличение размеров опухолевых очагов минимум на 20%. Появление одного и более нового очага. Увеличение опухолевых маркеров более, чем на 90%.

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется радикальное удаление опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1b).

Комментарии: Радикальная операция: яичник – срединная лапаротомия, удаление придатков на стороне поражения (при этом сохраняется возможность правильного развития вторичных половых признаков и детородная функция.); яичко – орхфуникулэктомия из пахового доступа; крестцово-копчиковая область – удаление опухоли с копчиком единым блоком; также необходимо радикальное удаление метастатически пораженных 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, рекомендуется гистологическое исследование краев резекции для исключения их опухолевого поражения.

- Не рекомендуется пунктировать опухоль для уменьшения ее размеров.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Для уменьшения размеров опухоли или с диагностической целью пунктировать опухоль не следует, так как это может привести к разрыву капсулы опухоли. Морфологическое исследование пунктата нередко весьма затруднено из-за наличия и доброкачественных компонентов опухоли, при этом выявление доброкачественных опухолевых клеток не означает отсутствие злокачественных в других отделах опухоли. Кроме этого, при пункции опухолевые клетки могут привести к контаминации брюшной полости, что значительно ухудшает прогноз заболевания.

- Не рекомендуется выполнять резекцию яичника по поводу злокачественной герминогенной опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: После цистэктомий при пограничных двусторонних опухолях рецидивы отмечаются у 30,3% больных, после удаления придатков – лишь у 1,7%. При этом нерадикальное хирургическое лечение герминогенной опухоли яичника сопровождается высокими рисками развития рецидива. Радикальное удаление опухоли у больных с III-IV стадиями процесса и последующей ПХТ приводит к

достижению ремиссии у 78,4% пациентов, нерадикальное – лишь у 33,3%. Прогрессирование после нерадикально удаленной опухоли сопровождается повреждением оставшегося яичника и кастрацией пациента.

- Рекомендовано удаление придатков с обеих сторон при наличии пороков половой дифференцировки.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Наличие Y хромосомы является показанием для удаления другой гонады. Данный объем операции является профилактическим, так как исследования показывают возможность развития второй опухоли в не удаленной гонаде. Кроме того, своевременное удаление второй гонады делает возможным проведение заместительной гормонотерапии без риска развития опухоли.

- Рекомендуется оставлять матку у больных с синдромом Сваера, так как существует возможность экстракорпорального оплодотворения и рождения ребенка у данной категории пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- Не рекомендуется удаление герминогенных опухолей лапароскопически.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Условием для лапароскопического удаления является размер опухоли меньше 10 см в диаметре и отсутствие злокачественного поражения яичников. Лапароскопические операции достоверно чаще, по сравнению с лапаротомиями, сопровождаются разрывами кистозных компонентов опухоли и прогрессированием по брюшине. Лапароскопические операции должны выполнять диагностическую роль у больных, получивших лечение по поводу опухоли яичников.

- Рекомендуется при удалении опухолей яичка орхифуниктулэктомия из пахового доступа.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: На первом этапе выделяется семенной канатик и перевязывается у внутреннего отверстия пахового канала. Затем яичко выводится из мошонки и производится его удаление вместе с придатком и семенным канатиком.

- Не рекомендуется операционный доступ через мошонку.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Операционный доступ через мошонку и неполное удаление семенного канатика требуют рассматривать процесс как II стадию заболевания.

- Рекомендуется радикальное удаление опухоли без нарушения ее капсулы.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при внегонадных опухолях радикальное удаление возможно после предоперационной ПХТ, сокращения размеров опухоли и нормализации уровня опухолевых маркеров. Крестцово-копчиковые опухоли удаляются вместе с копчиком. Хирургический этап лечения при других локализациях таких, как средостение, забрюшинное пространство, должен быть запланирован в соответствии с полученным эффектом от ПХТ. Изолированные забрюшинные опухоли удаляются единым блоком вместе с региональными лимфоузлами. Большинство опухолей средостения располагаются в переднем средостении, вызывая клинические симптомы вследствие смещения соседних структур. Оперативным доступом в большинстве случаев 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.

- Рекомендуется хирургическое лечение рецидивов опухоли или метастазов после проведения ПХТ.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется удалять остаточную опухоль.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Количество курсов ПХТ должно определяться в соответствии с размером опухоли и уровнем маркеров. Ishibashi M. с соавторами рекомендуют проводить до 6 курсов ПХТ при резистентных опухолях, а затем удалять остаточную опухоль. В исследовании Li J. с соавторами отмечено значение размеров остаточной опухоли после повторного хирургического вмешательства: 5-летняя ОВ при радикальном удалении опухоли или наличии остаточной размерами ? 1 см составила 60,95%, > 1 см – 14,04%.

- Не рекомендуется проведение калечащих операций.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется только хирургическое лечение больным со зрелыми тератомами различных локализаций и больным из групп низкого риска.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: только хирургическое лечение показано, если:

1. размеры опухоли не превышают 5 см;
2. морфологическое строение опухоли соответствует дисгерминоме или незрелой тератоме GI
3. низкие уровни митотической активности в опухолевых клетках;
4. отсутствие некрозов в опухоли;
5. отсутствие эндолимфатической инвазии;
6. отсутствие нарушения капсулы опухоли;

3.3 Иное лечение - сопроводительная терапия

- Рекомендуется установка центрального венозного катетера или имплантация венозного порта до начала первого курса ПХТ.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- В процессе лечения рекомендуется своевременная профилактика инфекционных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: профилактика пневмоцистной пневмонии проводится препаратом ко-тримоксазол (5 мг/кг 3 раза в неделю). При наличии у больного рецидивирующей инфекции Herpes simplex или Varicella-zoster virus рекомендовано назначение ацикловира в дозе 250 мг внутрь 4 раза в день. При наличии выраженного мукозита рекомендовано введение ацикловира в/в. При подозрении на вирусное поражение слизистых оболочек или при развитии мукозита > 3 степени продолжительностью > 7 дней рекомендуется назначение противовирусных препаратов.

- Рекомендованы трансфузии компонентов крови при уровне гемоглобина 7 г/л и ниже, тромбоцитах менее 10×10^9 /л.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: 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 $10 \times 10^9/\text{л}$. 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 $50 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендуется проведение ПХТ на фоне инфузионной терапии. Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4). Комментарии: объем инфузионной терапии во время проведения ПХТ должен составлять $2000 \text{ мл}/\text{м}^2$ в сутки за счет назначения 0,9% раствора NaCl ($1000 \text{ мл}/\text{м}^2$ в сутки) и 5% раствора глюкозы ($1000 \text{ мл}/\text{м}^2$ в сутки). Инфузионная терапия объемом $1000 \text{ мл}/\text{м}^2$ в 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 $3000 \text{ мл}/\text{м}^2$ в сутки. У пациентов в возрасте до 1 года с весом менее 10 кг объем инфузии во время проведения ПХТ должен составлять $100 \text{ мл}/\text{кг}$ в сутки под контролем суточного диуреза. В суточную инфузию обязательно добавление растворов калия из расчета 2-3 ммоль/кг веса больного ($1 \text{ ммоль } \text{K}^+ = 2 \text{ мл } 4\% \text{ раствора } \text{KCl}$). Для поддержания адекватного диуреза при введении больших объемов жидкости применение петлевых диуретиков (фуросемид**) может быть рекомендовано под контролем ионного состава крови с периодической коррекцией уровня калия. Рекомендуется проведение ПХТ на фоне антиэметической терапии. Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4). Комментарии: начинается за 30-60 мин до первого введения химиопрепарата и продолжается на протяжении всего курса ПХТ. Антиэметическую терапию рекомендовано проводить препаратами из группы блокаторов 5HT_3 рецепторов серотонина в рекомендованных дозировках, которые можно сочетать с глюкокортикостероидами для усиления противорвотного эффекта. Рекомендовано парентеральное питание при невозможности приема пищи через рот. Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств). Комментарии: 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 B_1 и B_2 . 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. При рецидиве заболевания у пациентов, получавших на предыдущих этапах химиотерапевтическое лечение, рекомендуются противорецидивные курсы ПХТ. Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств).

Комментарии: в случае развития рецидива у больных, не получавших химиотерапию, лечение начинают со стандартной химиотерапии в режиме ВЕР.

Приложение А3.1. Схемы химиотерапии с сопроводительной терапией

5.3.1. Цисплатин / этопозид** (РЕ)

Препарат	Доза, сут	Продолжительность инфузии	Дни курса	Кумулятивная Доза за курс
Цисплатин (Р)	20 мг/м ²	1 ч	1,2,3,4,5	100 мг/м ²
#Этопозид(Е)	100 мг/м ²	1 ч (до цисплатина**)	1,2,3	300 мг/м ²

Инфузионная терапия 3 000 л/м²/24 ч (дни 1-5):

Состав инфузионной терапии	декстроза**	1 500 мл / м ² / 24 ч.
	натрия хлорид**	1 500 мл / м ² / 24 ч.
	калия хлорид**	60 мл / м ² / 24 ч.
	кальция глюконат**	20 мл / м ² / 24 ч.
	магния сульфат**	8 мл / м ² / 24 ч.

#Противорвотные препараты согласно профильным рекомендациям

5.3.2. Цисплатин** / этопозид** / ифосфамид** (РЕI) [5,11]

Препарат	Доза, сут	Продолжительность инфузии	Дни курса	Кумулятивная Доза за курс
Цисплатин* (Р)	20 мг/м ²	1 ч	1, 2, 3, 4, 5	100 мг/м ²
#Этопозид** (Е)	100 мг/м ²	1 ч (до цисплатина**)	1, 2, 3	300 мг/м ²
Ифосфамид** (I)	1500 мг/м ²	22 ч	1, 2, 3, 4, 5	7 500 мг/м ²

Инфузионная терапия 3 000 л/м²/24 ч (дни 1-7):

Состав	декстроза**	1 500 мл / м ² /
--------	-------------	-----------------------------

инфузионной терапии	натрия хлорид**	1 500 мл / м2 /	24 ч.
	калия хлорид**	60 мл / м2 /	24 ч.
	кальция глюконат**	20 мл / м2 /	24 ч.
	магния сульфат**	8 мл / м2 /	24 ч.
	месна**	1 500 мл / м2 /	24 ч.
Противорвотные рекомендации	препараты	согласно	профильным

Приложение А3.2. Рекомендации по проведению химиотерапии

- интервал между курсами ХТ – 21 день;
- детям младше 2 лет, либо меньше 10 кг доза должна быть рассчитана на кг ($30 \text{ кг} = 1 \text{ м}^2$);
- при индексе Карновского менее 50 – доза ифосфамида $1000 \text{ мг/м}^2/\text{день}$, дни 1–5;
- в возрасте менее 4 месяцев ифосфамид исключается из схемы лечения;
- условия для продолжения ХТ:
 - количество лейкоцитов более $1,5 \times 10^9/\text{л}$
 - количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$;
- если клиренс креатинина менее 50 мл/мин или количество сывороточного креатинина более чем $1,2 \text{ мг/дл}$ в начале следующего курса ХТ, интервал между курсами должен быть продлен еще на одну неделю, а цисплатин должен быть сокращен до 3 дней (вместо 5);
- если функция почек не улучшится, цисплатин отменяется, а ифосфамид сокращается до 1 г/м^2 ;
- аудиометрия является обязательной перед каждым курсом ХТ. Если слуховая функция снизилась более чем на 50 децибел при 2000 Герц, цисплатин не должен вводиться. В таком случае вместо него пациент должен получать карбоплатин 600 мг/м^2 .

Национальный клинический протокол по профилактике и реабилитации по нозологии «герминогенных опухолей у детей»

Реабилитация

- Рекомендуется включить в план реабилитационных мероприятий на всем протяжении специального лечения оказание социально-педагогической помощи пациенту, а также социально-психологическую поддержку семьи.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- При жалобах на снижение слуха рекомендуется провести консультацию сурдолога и, при необходимости, сурдологическую коррекцию.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

- После окончания лечения рекомендуется динамическое наблюдение детского онколога в течение первого года 1 раз в 3 месяца, затем 1 раз в 6 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Анализ публикаций, посвященный вопросам состоянию репродуктивной функции у пациентов, леченных в детском возрасте от злокачественных новообразований, показывает сохранение репродуктивной функции у большинства пациентов. Однако возможно нарушения сперматогенеза, развития острой недостаточности яичников, преждевременной менопаузы и уменьшения детородного периода. При лечении пациентов следует учитывать возможные риски развития осложнений и проводить их своевременную коррекцию.

Анализ течения беременности и родов у женщин, в детстве достигших ремиссии, не показал увеличения риска развития уродств или смертности новорожденных.

Установлен факт увеличения числа преждевременных родов и рождения детей с меньшей массой тела.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	1. Этап диагностики		
1	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом	4	D
2	Выполнена магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов малого таза и брюшной полости и забрюшинного пространства	4	D
3	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости и забрюшинного пространства и первичного опухолевого очага	4	D
4	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	4	D
5	Выполнена радиоизотопная диагностика костей	4	D
6	Выполнена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография зон, накапливающих радиофармпрепарат по данным радиоизотопного исследования костей	IV	C
7	Выполнено исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови	1b	A
8	Выполнено исследование уровня хорионического гонадотропина в крови	1b	A
9	Выполнено исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1b	A
10	Выполнено морфологическое исследование ткани первичной опухоли	1b	A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	и/или очагов, подозрительных на метастатические (при биопсии и/или при хирургическом вмешательстве на этапе диагностики)		
11	Выполнен просмотр/пересмотр гистологических препаратов врачом-патологоанатомом в профильной медицинской организации	4	D
<p>2.</p> <p style="text-align: center;">2. Этап лечения</p>			
12	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом перед каждым курсом полихимиотерапии	4	D
13	Выполнено удаление опухоли без повреждения ее капсулы (при радикальном хирургическом вмешательстве)	1b	A
14	Выполнено морфологическое исследование удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	4	D
15	Выполнена имплантация венозной порт-системы или установка центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса полихимиотерапии)	2a	B
16	Выполнено удаление центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену не позднее 6 месяцев от момента установки	2a	B
17	Выполнена рентгенография грудной клетки не позднее 2 часов от момента установки центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену		
18	Проведена полихимиотерапия не ранее 5 суток и не позднее 7 суток от момента хирургического вмешательства (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	4	D

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
19	Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 21 дня от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	1b	A
20	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 2 или 3 л/м ² /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)	1b	A
21	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости и забрюшинного пространства и первичного опухолевого очага перед началом каждого курса полихимиотерапии	4	D
22	Выполнена повторная магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов малого таза и брюшной полости и забрюшинного пространства (перед хирургическим вмешательством)		
23	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки не реже 1 раза в 2 месяца	4	D
24	Выполнено исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови перед каждым курсом полихимиотерапии	1b	A
25	Выполнено исследование уровня хорионического гонадотропина в крови перед каждым курсом полихимиотерапии	1b	A
26	Выполнено исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови перед каждым курсом полихимиотерапии	1b	A
27	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы перед каждым курсом полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии	4	D

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	или полихимиотерапии		
28	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, натрий, калий, хлор) перед каждым курсом полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	4	D
29	Выполнен анализ мочи общий перед каждым курсом полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	4	D
30	Проведена терапия антибактериальными лекарственными препаратами (при фебрильной нейтропении)	1a	A
31	Отсутствие гнойно-септических осложнений	4	D

Список литературы

1. Dehner L.P. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood // *Hum. Pathol.* 1983. Vol. 14, № 6. P. 493–511.
2. Miller R.W., Young J.L., Novakovic B. Childhood cancer // *Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 1995. Vol. 75, № S1. P. 395–405.
3. Castleberry R.P., Cushing B., Perlman E. Germ cell tumors // *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3rd ed. / ed. Pizzo P.A., Poplack D.G. 1997. P. 921–945.
4. Malogolowkin M.H. et al. Germ cell tumors in infancy and childhood: A 45-year experience // *Fetal Pediatr. Pathol. Informa Healthcare*, 1990. Vol. 10, № 1–2. P. 231–241.
5. Фасеева Н.Д. Оптимизация тактики лечения герминогенных опухолей у детей. Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2018. 146 p.
6. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. 684 p.
7. Calaminus G. et al. Age-Dependent Presentation and Clinical Course of 1465 Patients Aged 0 to Less than 18 Years with Ovarian or Testicular Germ Cell Tumors; Data of the MAKEI 96 Protocol Revisited in the Light of Prenatal Germ Cell Biology // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, № 3. P. 611.
8. Герминогенноклеточные опухоли // *Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями*. 2009. P. 525–538.
9. Gray A. et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in testis of patients with testicular germ cell tumours // *J. Gen. Virol. Microbiology Society*, 1998. Vol. 79, № 3. P. 573–579.
10. Cecchetto G. Gonadal germ cell tumors in children and adolescents // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. Medknow Publications, 2014. Vol. 19, № 4. P. 189–194.
11. Göbel U. et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence // *Annals of Oncology*. 2000. Vol. 11, № 3. P. 263–271.
12. Варфоломеева С.Р. Экстракраниальные герминогенноклеточные опухоли. Стандарты обследования и терапевтические подходы. [Electronic resource]. P. 27.
13. Hussain H.K. et al. Imaging-guided core biopsy for the diagnosis of malignant tumors in pediatric patients // *Am. J. Roentgenol. American Roentgen Ray Society*, 2001. Vol. 176, № 1. P. 43–47.
14. Penchansky L. Bone marrow biopsy in the metastatic work-up of solid tumors in children. //

- Cancer. 1984. Vol. 54, № 7. P. 1447–1448.
15. Piazza M.J., Urbanetz A.A. Germ Cell Tumors in Dysgenetic Gonads // Clinics. Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, 2019. Vol. 74.
 16. Cunha S.C. et al. Early development of a gonadal tumor in a patient with mixed gonadal dysgenesis // Arch. Endocrinol. Metab. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2018. Vol. 62, № 6. P. 644–647.
 17. Marina N. et al. Treatment of childhood germ cell tumors: Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988 // Cancer. 1992. Vol. 70, № 10. P. 2568–2575.
 18. Thorsteinsson T. et al. Study protocol: Rehabilitation including social and physical activity and education in children and teenagers with cancer (RESPECT) // BMC Cancer. BioMed Central, 2013. Vol. 13. P. 544.
 19. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. Медпрактика-М, Москва, 2004.
 20. Marina N.M. 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, № 7. P. 2137–2143.
 21. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 502–511.
 22. Wu J.T., Book L., Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants // Pediatr. Res. Nature Publishing Group, 1981. Vol. 15, № 1. P. 50–52.
 23. Детская онкология национальное руководство под редакцией Л.П.Нечушкина, М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой Москва 2012г
 24. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой Москва 2017г
 25. **Дурнов, Л.А.** Руководство по детской онкологии [текст] / Л.А. Дурнов и др.; под ред. Л.А. Дурнова - М.: Миклош, 2003. - 503 с.
 26. **Румянцева А.Г.** Гематология [текст] /онкология детского возраста: практическое руководство по детским болезням /под ред. А.Г. Румянцева – М.: ИД Медпрактика, - Т4 - 792с.
 27. **9. Дурнов, Л.А** Клинические лекции по детской онкологии. В 2-х ч [текст] / Л.А Дурнов. - М.: МИА, 2004. - 271 с.

28. Детская онкология : клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями / Под ред. М. Ю. Рыкова, В. Г. Полякова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
29. 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.
30. McLaren A. Germ and somatic cell lineages in the developing gonad. *Mol Cell Endocrinol.* 2000; 163:3-9.
31. Saitou M, Barton SC, Surani MA. A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. *Nature.* 2002; 418:293-300.
32. 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.
33. 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.
34. Pesce M, Scholer HR. Oct-4: control of totipotency and germline determination. *Mol Reprod Dev.* 2000; 55:452-457.
35. Pesce M, Scholer HR. Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development. *Stem Cells.* 2001;19:271-278.