

donors in paediatric leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2014; 165 (5): 688–698.

5. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco M, Pende D, Rondelli R, Lucarelli B, Brescia LP, Masetti R, Milano GM, Bertaina V, Algeri M, Pinto RM, Strocchio L, Meazza R, Grapulin L, Handgretinger R, Moretta A, Bertaina A, Moretta L. Outcome of children with acute leukemia given HLA haploidentical HSCT after  $\alpha\beta$  T-cell and B-cell depletion. *Blood*. 2017; 130 (5): 677–685.

6. Peters C. Multicenter Therapy Study Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *International Therapy Protocol ALL SCTped 2012 FORUM*, 2015; Version 3.0.

7. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, Rousselot P, Cayuela JM, Gabert J, Fegueux N, Piguat C, Huguet-Rigal F, Berthou C, Boiron JM, Pautas C, Michel G, Fièrè D, Leverger G, Dombret H, Baruchel A. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALL-94 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21 (5): 774–780.

8. Ribera JM, Ribera J, Genescà E. Treatment of Adolescent and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014; 6 (1): e2014052.

9. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Hematology*. 2012; 87 (5): 472–478.

10. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, eds. *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 2012: 592.

11. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading, Bone Marrow Transplantation. 1995; 15 (6): 825–828.

12. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974; 18 (4): 295–304.

13. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, Hoodin F, Johnston L, Lawitschka A, McDonald GB, Opipari AW, Savani BN, Schultz KR, Smith SR, Syrjala KL, Treister N, Vogelsang GB, Williams KM, Pavletic SZ, Martin PJ, Lee SJ, Couriel DR. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21 (7): 1167–1187.

14. Gooley T, Leisenring W, Crowley J, Storer B. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in Medicine*. 1999; 18 (6): 695–706.

15. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *The Annals of Statistics*. 1998; 16 (3): 1140–1154.

16. Kaplan E, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958; 53 (282): 457–481.

17. Minakovskaya N, Mareika Yu, Prudnikau D, Kirsanova N, Alexeichik A, Hushchyna L, Kachan G, Isaikina Ya, Aleinikova O. Hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults in the Republic of Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2017; 3 (3): 472–478.

18. Lavrinenko VA, Meleshko AN, Lutskovich DV, Mareiko YE, Prudnikov DV, Belevtsev MV, Aleynikova OV, Barkhatov IM, Afanasyev BV. Minimal residual disease monitoring by RQPCR of Ig/TCR rearrangements: an effective method to predict relapse in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2018; 7 (4): 47–60.

19. Bakhtiar S, Salzmann-Manrique E, Hutter M, Krenn T, Duerken M, Faber J, Reinhard H, Kreyenberg H, Huenecke S, Cappel C, Bremm M, Pfirrmann V, Merker M, Barnbrock A, Schöning S, Willasch AM, Rettinger E, Soerensen J, Klingebiel TE, Jarisch A, Bader P. AlloHSCT in paediatric ALL and AML in complete remission: improvement over time impacted by accreditation? *Bone Marrow Transplantation*. 2019; 54 (5): 737–745.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-22-31  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-22-31>

Д.В. Шевцов, Д.Ю. Качанов, С.Б. Бабаханова, К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова,  
 А.М. Сулейманова, Е.Е. Курникова, М.В. Телешова, А.М. Митрофанова,  
 В.Ю. Рощин, С.Р. Варфоломеева

## ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫМИ ГЕРМИНОГЕННО-КЛЕТОЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ

### Контактная информация:

Шевцов Денис Валерьевич – врач детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
 Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1  
 Тел.: (495) 287-65-70,  
 E-mail: denis.shevtsov86@gmail.com  
 Статья поступила 3.06.19,  
 принята к печати 20.07.19.

### Contact Information:

Shevtsov Denis Valerievich – pediatric oncologist, Department of Clinical Oncology, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
 Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1  
 Tel.: (495) 287-65-70,  
 E-mail: denis.shevtsov86@gmail.com  
 Received on Jun. 3, 2019,  
 submitted for publication on Jul. 20, 2019.



Экстракраниальные герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) у детей представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний. Несмотря на успехи комбинированной терапии, случаи развития прогрессирования или рецидива заболевания требуют проведения более интенсивной терапии. Одной из опций интенсификации лечения может служить высокодозная полихимиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Цель исследования – проанализировать опыт Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ) в лечении детей в возрасте 0–10 лет с использованием ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Материалы и методы исследования: в период с 1.01.2012 по 15.02.2019 в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева наблюдались 57 пациентов с ГКО в возрасте 0–10 лет. У 4,6% (n=3) пациентов в качестве интенсификации терапии ввиду развития рецидива/прогрессии заболевания проведена ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. У одного из пациентов ВДХТ с ауто-ТГСК выполнена на этапе терапии 1-й линии ввиду невозможности радикального удаления опухоли. Объем инициального обследования, выбор тактики ведения, оценку ответа и констатацию рецидива/прогрессии заболевания определяли согласно критериям протоколов МАКЕИ 96/2005. Результаты: всего в анализ включены 4 пациента с ГКО, получивших ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Соотношение по полу – М:Д=1:3. Медиана возраста на момент постановки диагноза 22,8 мес (15,3–31,8 мес). У 3 пациентов первичная опухоль локализовалась в крестцово-копчиковой области, в одном случае – в области паха и лонного сочленения. Гистологический тип: в 3 случаях верифицирована опухоль желточного мешка (ОЖМ), в одном – опухоль более одного гистологического типа (зрелая тератома с фокусами ОЖМ). У всех пациентов на момент постановки диагноза установлена IV стадия заболевания. У 2 пациентов отмечено изолированное поражение легких, а у 2 других – как легочные, так и внелегочные метастазы (кости скелета, отдаленные лимфатические узлы). На этапе терапии 1-й линии всем пациентам проводили полихимиотерапию (ПХТ) по схеме PEI (цисплатин, этопозид и ифосфамид): 3 пациента – 6 курсов, один пациент – 4 курса. В качестве опции локального контроля выполнены second-look операции. В 2 (50%) случаях достигнута R0 резекция, в 2 (50%) – имело место нерадикальное удаление опухоли. Полный ответ был достигнут у 2 (50%) пациентов, у 2 (50%) – частичный, у одного из них не достигнута нормализация значений альфа-фетопroteина (АФП). Показания к ВДХТ с ауто-ТГСК: развитие рецидива/прогрессии – 3, в рамках терапии 1-й линии – 1. В 2 случаях проведена тандемная ауто-ТГСК. Режимы кондиционирования: карбоплатин+этопозид – 1, этопозид+тиотепа – 1, тандемная ауто-ТГСК по схеме карбоплатин+этопозид, затем этопозид+тиотепа – 2. Осложнения у всех пациентов: гематологическая токсичность 4-й степени, фебрильная нейтропения без высева патогенной флоры, мукозит 2–3-й степени, нейтропенический энтероколит 2–3-й степени. Медиана наблюдения – 31 мес (16–78 мес). Исход: 2 пациента живы в ремиссии после ВДХТ с ауто-ТГСК; у одного пациента – рецидив после ауто-ТГСК, жива после терапии 3-й линии (ПХТ, лучевая терапия); один пациент умер в результате развития изолированного ЦНС-рецидива. Заключение: ВДХТ с последующей ауто-ТГСК может рассматриваться как вариант консолидирующей терапии у пациентов с рецидивами/прогрессией ГКО. Токсичность терапии приемлемая. Требуется дальнейшие исследования на большей когорте пациентов для понимания ее места в 1-й линии терапии у детей в возрасте 0–10 лет.

**Ключевые слова:** герминогенно-клеточные опухоли, ауто-ТГСК, высокодозная химиотерапия, дети.

**Цит.:** Д.В. Шевцов, Д.Ю. Качанов, С.Б. Бабаханова, К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова, А.М. Сулейманова, Е.Е. Курникова, М.В. Телешова, А.М. Митрофанова, В.Ю. Рошин, С.Р. Варфоломеева. Применение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с экстракраниальными герминогенно-клеточными опухолями. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 22–31.

D.V. Shevtsov, D.Yu. Kachanov, S.B. Babakhanova, K.I. Kirgizov, G.M. Muftahova,  
A.M. Suleymanova, E.E. Kurnikova, M.V. Teleshova, A.M. Mitrofanova,  
V.Yu. Roshchin, S.R. Varfolomeeva

## HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH EXTRACRANIAL GERM CELL TUMORS

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Extracranial germ cell tumors (GCT) in children are an extremely heterogeneous group of diseases. Despite combination therapy success, cases of disease progression or recurrence require more intensive therapy. One of the options for intensifying treatment may be high-dose polychemotherapy (HDPC) followed by autologous transplantation of hematopoietic stem cells (auto-TGSC). Objective of the research: to analyze the experience of the National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev in treatment of children aged 0–10 years with HDPC followed by auto-HSCT. In one of the patients, HDPC with auto-HSCT was performed at the stage of 1<sup>st</sup> line therapy due to the impossibility of tumor radical removal. The scope of the initial examination, tactics choice, response assessment and disease relapse/progression declaration were determined according to MAKEI 96/2005 protocols criteria. Results: in total, the analysis included 4 patients with GCT who received HDPC followed by auto-HSCT. Gender ratio – M:F=1:3. Median age at the time of diagnosis is 22,8 months (15,3–31,8 months). In 3 patients, the primary tumor was localized in sacrococcygeal region, in one case – in groin region and pubic symphysis. Histological type: in 3 cases, yolk sac tumor (YST) was verified, in one case there was a tumor of more than one histological type (mature teratoma with YST foci). All patients at the time of diagnosis had stage IV disease. 2 patients had lungs isolated lesion, and 2 others had both pulmonary and extrapulmonary metastases (skeleton bones, distant lymph nodes). At the stage of 1<sup>st</sup> line therapy all patients underwent polychemotherapy (PCT) according to PEI scheme (cisplatin, etoposide and ifosfamide): 3 patients – 6 courses, one patient – 4 courses. As an option of local control, second-look surgeries were performed. In 2 (50%) cases, R0 resection was achieved, in 2 (50%) – non-radical tumor removal took place. A complete response was achieved in 2 (50%) patients, in 2 (50%) – partial, one of them did not achieve normalization of alpha-fetoprotein (AFP) values. Indications for HDPC with auto-HSCT: development of relapse/progression – 3, as part of the 1<sup>st</sup> line therapy – 1. In 2 cases, a tandem auto-HSC was performed. Conditioning regimens: carboplatin + etoposide – 1, etoposide + thiotepa – 1, tandem auto-TGSC according to the carboplatin + etoposide scheme, then etoposide + thio – 2. Complications in all patients: 4<sup>th</sup> degree hematologic toxicity, febrile neutropenia without seeding pathogenic flora, 2–3 degrees mucositis, 2–3 degrees neutropenic enterocolitis. The median observation: 31 months (16–78 months). Outcome: 2 patients are alive in remission after HDPC with auto-HSCT; one patient had a relapse after an auto-HSCT, alive after 3<sup>rd</sup> line therapy (PCT, radiation therapy); one patient died as a result of isolated CNS recurrence development. Conclusion: HDPC with subsequent auto-HSCT can be considered as a consolidation therapy option in patients with GCT relapses/progression. Therapy toxicity is acceptable. Further research is required on a larger cohort of patients to understand its place in the 1<sup>st</sup> line of therapy in children aged 0–10 years.

**Keywords:** germ cell tumors, auto-HSCT, high-dose chemotherapy, children.

**Quote:** D.V. Shevtsov, D.Yu. Kachanov, S.B. Babakhanova, K.I. Kirgizov, G.M. Muftahova, A.M. Suleymanova, E.E. Kurnikova, M.V. Teleshova, A.M. Mitrofanova, V.Yu. Roshchin, S.R. Varfolomeeva. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with extracranial germ cell tumors. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 22–31.

Экстракраниальные герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) у детей представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний, которая характеризуется не только различным паттерном гистологических типов, вариантами локализации, но и различным и весьма своеобразным биологическим поведением.

На сегодняшний день ГКО у детей являются истинно редкими видами злокачественных новообразований (ЗНО) и в возрасте 0–14 лет составляют не более 3% всех случаев ЗНО. В возрастной категории 15–19 лет ГКО встречаются несколько чаще – в 14% всех ЗНО [1, 2]. Благодаря успешному внедрению платиносодержащих режимов полихимиотерапии (ПХТ) в протоколы лечения ГКО, начиная с 70-х годов XX столетия, удалось добиться поистине выдающихся результатов с точки зрения увеличения показателей как общей (ОВ), так и бессобытийной выживаемости (БСВ) во всех возрастных группах [3–9]. Однако на сегодняшний день существует ряд пациентов, так или иначе не достигающих желаемых резуль-

татов в лечении болезни и в результате рецидива или рефрактерного течения погибающих, несмотря на все предпринимаемые попытки это предотвратить. Данный факт и послужил причиной поиска не только путей оптимизации терапии рефрактерных форм ГКО [11], но и попытки выделения группы пациентов с потенциально плохим прогнозом заболевания уже на этапе инициального обследования [12–14]. Исторически ввиду редкости данного вида ЗНО в детском возрасте не существовало общепринятых схем стратификации на группы риска, что привело к попытке трансляции таких технологий из взрослой практики. Малые когорты пациентов, входящих в моноцентровые исследования, являются одной из главных проблем в изучении и оптимизации лечения детей, в т.ч. с рефрактерными формами заболевания [15].

Развитие ГКО происходит на этапе эмбриогенеза, из примордиальных клеток, которые являются предшественниками половых клеток на различных этапах их дифференцировки и пере-

двигаются по нервному гребешку от каудального к головному концу. Данный факт и предопределяет широкую палитру локализаций первичной опухоли, а именно гонадные (яички, яичники) и внегонадные по срединной линии тела, где выделяют крестцово-копчиковую область, забрюшинное пространство, заднее средостение, шею, мягкие ткани головы, головной мозг. Не стоит забывать и о редких вариантах локализации, например, влагалище у девочек. Стоит помнить, что в силу биологических особенностей ГКО головного мозга вынесены в отдельную группу заболеваний [16, 17].

С точки зрения гистологических типов, следует обратить внимание на огромное разнообразие гистологических форм. Наиболее частым типом ГКО у детей в возрасте от 0 до 14 лет является тератома, которая представлена как зрелой, так и незрелой формами. С точки зрения злокачественных форм ГКО на первый план выходит опухоль эндодермального синуса, или опухоль желточного мешка (ОЖМ, Yolk Sac Tumor – YST). Тератомы разной степени зрелости, ОЖМ, а также их смешанные формы формируют подавляющее большинство случаев развития ГКО у детей в раннем возрасте (0–4 лет) и представляют собой по сути единственные гистологические варианты [10, 17]. Важно не забывать об уникальной способности ГКО формировать так называемые смешанные формы, при которых на почве казалось бы доброкачественного компонента зрелой тератомы развиваются фокусы ОЖМ [18]. Такие же сочетания возможны при развитии незрелой тератомы. Более того, в одном и том же очаге опухолевого роста могут развиваться 3 и более компонентов различных гистологических типов ГКО.

Как уже отмечалось выше, необходимо выделить пациентов группы плохого прогноза с целью ранней интенсификации терапии и, как следствие, повышения шансов достижения не только полного ответа, но и полного излечения от заболевания. Для этого разными научными группами на основе опыта работы с пациентами старшего возраста, в частности с ГКО яичек у взрослых мужчин, была разработана и внедрена в детскую прак-

тику прогностическая шкала оценки факторов риска плохого прогноза, таких как инициальный уровень онкомаркеров, наличие внелегочных, висцеральных метастазов, стадия и локализация первичной опухоли (табл. 1) (International Germ Cell Consensus Classification) [19]. На основе данной работы наши коллеги из Children Oncology Group (COG, США) провели адаптацию шкалы для детей. Одной из особенностей является отсутствие показателей биологической активности опухоли (уровень лактатдегидрогеназы – ЛДГ, альфа-фетопротеина – АФП, бета-хорионического гонадотропина человека – бета-ХГЧ) на момент постановки диагноза среди критериев оценки группы риска (табл. 2). Основную роль в формировании плохого ответа на проводимое лечение отводят возрасту на момент развития заболевания, стадии и локализации опухолевого процесса [15, 20, 21]. На сегодняшний день не существует единой позиции относительно подходов к стратификации пациентов с ГКО раннего детского возраста в ту или иную группу риска, что обусловлено редкостью данной группы опухолевых заболеваний и диктует необходимость создания крупных международных регистров и кооперированных исследований.

Современные подходы к лечению ГКО у детей довольно сильно зависят от гистологического типа, локализации опухолевого процесса, его распространенности и возраста, включая в себя широкий спектр терапевтических опций, таких как хирургическое лечение, многокомпонентная ПХТ, в некоторых случаях возможно применение лучевой терапии (ЛТ) в качестве дополнительной опции локального контроля. Несмотря на успехи комбинированной терапии, в случае развития рефрактерного течения, прогрессировании или рецидива заболевания необходимо проведение более интенсивного лечения. Одной из опций интенсификации терапии может служить высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Нами был проанализирован опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в лечении детей

Таблица 1

## Классификация IGCCS\*

| Гистологический тип | Хороший прогноз   | Промежуточный прогноз  | Плохой прогноз  |
|---------------------|---|--|---|
| Семиномы            | Отсутствие внелегочных очагов метастазирования  | Наличие внелегочных очагов метастазирования  | –   |
| Несеминомы          | Соответствие всем критериям:<br>• Гонадная или забрюшинная локализация<br>• Отсутствие внелегочных очагов метастазирования<br><br>Онкомаркеры:<br>• Бета-ХГЧ менее 5000 Ед/мл<br>• АФП менее 1000 нг/мл<br>• ЛДГ менее 1,5хнорма Ед/л | Соответствие всем критериям:<br>• Гонадная или забрюшинная локализация<br>• Отсутствие внелегочных очагов метастазирования<br><br>Онкомаркеры:<br>• Бета-ХГЧ $\geq 5000 \leq 50\ 000$ Ед/мл<br>• АФП $\geq 1000 \leq 10\ 000$ нг/мл<br>• ЛДГ $\geq 1,5$ хнорма Ед/л и $\leq 10$ х норма Ед/л | Соответствие любому критерию:<br>• Локализация в заднем средостении<br>• Наличие внелегочных метастазов<br><br>Онкомаркеры:<br>• Бета-ХГЧ более 50 000 Ед/мл<br>• АФП более 10 000 нг/мл<br>• ЛДГ более 10хнорма Ед/л |

\*International Germ Cell Consensus Classification.

## Группы риска по COG\*

| Риск           | Возраст, годы | Локализация    | Стадия COG | Общая выживаемость, % |
|----------------|---------------|----------------|------------|-----------------------|
| Низкий         | <11           | Яички          | I          | 100                   |
|                | <11           | Яичники        | I          | 96                    |
|                | <11           | Экстрагонадная | I          | 93                    |
| Промежуточный  | <11           | Яички          | II/III     | 99                    |
|                | <11           | Яички          | IV         | 96                    |
|                | ≥11           | Яички          | II/III     | 93                    |
|                | ≥11           | Яички          | IV         | 83                    |
|                | <11           | Яичники        | II/III     | 97                    |
|                | <11           | Яичники        | IV         | 92                    |
|                | ≥11           | Яичники        | II/III     | 85                    |
|                | <11           | Экстрагонадная | II/III     | 91                    |
|                | <11           | Экстрагонадная | IV         | 79                    |
| Высокий (Poor) | ≥11           | Яички          | IV         | 83                    |
|                | ≥11           | Яичники        | II/III     | 65                    |
|                | ≥11           | Яичники        | IV         | 60                    |
|                | ≥11           | Экстрагонадная | IV         | 40                    |

\*Children's Oncology Group.

с ГКО с использованием ВДХТ с последующей ауто-ТГСК.

#### Материалы и методы исследования

В период с 1.01.2012 по 15.02.2019 в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева наблюдались 57 пациентов с экстракраниальными ГКО в возрасте 0–14 лет. У 27 (47,3%) пациентов отмечено развитие ОЖМ, в т.ч. смешанных форм в сочетании с тератомами разной степени зрелости. Из них у 17 (62,9%) пациентов установлены локализованные формы заболевания, у 10 (37,1%) – метастатические. Рецидивы/прогрессия заболевания после проведенного лечения выявлены у 12 (44,4%) пациентов. У 11,1% (n=3) пациентов в качестве интенсификации терапии ввиду развития рецидива/прогрессии заболевания проведена ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. У одного (3,7%) из пациентов ВДХТ с ауто-ТГСК выполнена на этапе терапии 1-й линии ввиду невозможности радикального удаления опухоли.

Объем инициального обследования, выбор тактики ведения, оценку ответа и констатацию рецидива/прогрессии заболевания определяли согласно критериям протоколов МАКЕ1 96/2005.

#### Результаты

Всего в анализ включены 4 пациента с ГКО, получивших ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Соотношение по полу – М:Д=1:3. Медиана возраста на момент постановки диагноза 22,8 мес (15,3–31,8 мес). У 3 пациентов первичная опухоль локализовалась в крестцово-копчиковой области, в одном случае – в области паха и лонного сочленения.

Гистологический тип: в 3 случаях верифицирована ОЖМ, в одном – опухоль более одного

гистологического типа (зрелая тератома с фокусами ОЖМ).

У всех пациентов на момент постановки диагноза установлена IV стадия заболевания. У 2 пациентов отмечено изолированное поражение легких, у 2 двух других – как легочные, так и внелегочные метастазы (кости скелета, отдаленные лимфоузлы).

На этапе терапии 1-й линии всем пациентам проводили ПХТ по схеме PEI: Цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> дни 1–5; Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> дни 1–5; Ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> дни 1–5. 3 пациента получили 6 курсов, один пациент – 4 курса.

На этапе терапии 2-й линии в рецидиве заболевания применяли схему CarboVE: Карбоплатин 600 мг/м<sup>2</sup> 1 день; Блеомицин 15 мг/м<sup>2</sup> дни 2, 9, 16; Этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> дни 1–3; от 3 до 5 курсов, в зависимости от переносимости терапии. В качестве локального контроля выполнены second-look операции. В 2 случаях (50%) достигнута R0 резекция, в одном случае (75%) имело место нерадикальное удаление опухоли. В одном случае (25%) second-look операция не выполнялась ввиду потенциально калечащего ее характера, а также невозможности достижения R0 резекции. В одном (25%) случае оперативное лечение в рецидиве заболевания проведено до начала ПХТ. В 2 остальных случаях (50%) достигнут патоморфоз 4-й степени. Одному пациенту в качестве интенсификации локального контроля проведена ЛТ после этапа ВДХТ и ауто-ТГСК, СОД=45 Гр.

Перед этапом ВДХТ полный ответ был достигнут у 2 пациентов (50%), у 2 (50%) – частичный, у одного из них не достигнута нормализация АФП. Показания к ВДХТ с ауто-ТГСК: развитие рецидива/прогрессии – 3, в контексте терапии 1-й линии – 1. В 2 случаях проведена tandemная ауто-ТГСК. Режимы кондиционирования: Карбоплатин 400

мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3 + Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3 – один пациент, Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3 + Тиотепа 300 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3 – один пациент, тандемная ауто-ТГСК по схеме Карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3 + Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3, затем Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3+ Тиотепа 300 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3 – 2 пациента. Осложнения у всех пациентов: гематологическая токсичность 4-й степени, фебрильная нейтропения без высева патогенной флоры, мукозит 2–3-й степени, нейтропенический энтероколит 2–3-й степени. Медиана наблюдения – 31 мес (11–82 мес).

Исход: 2 пациента живы в ремиссии после ВДХТ с ауто-ТГСК; у одной пациентки, получившей этап ВДХТ с ауто-ТГСК после развития рецидива заболевания в качестве консолидации терапии 2-й линии, развился локальный рецидив, жива после терапии 3-й линии (ПХТ); один пациент, получивший этап ВДХТ в качестве консолидации в рамках терапии 1-й линии, умер в результате развития изолированного ЦНС-рецидива (табл. 3).

#### Клинический случай № 1

У ребенка (девочка) в возрасте 1,5 лет мать заметила объемное образование в области копчика, появились жалобы на задержку стула. Проведено обследование, при котором по данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) в крестцово-копчиковой области с переходом на левую ягодицу визуализировалось образование неправильной формы с жидкостным компонентом. МРТ ОБП подтвердила наличие в области ягодичной области срединно и пресакрально в малом тазу объемного образования размерами 63x44x48 мм, в паховой области – слева подкожно аналогичной структуры объемное образование размерами 42x33x48

мм; в крестцовом канале на уровне S<sub>1-11</sub> – объемное солидное образование размерами 19x7мм. По данным рентгенографии органов грудной клетки, отмечались множественные очаги в обоих легких.

В условиях регионального стационара выполнено оперативное вмешательство – удаление образования крестцово-копчиковой области. Сагиттальным разрезом выделена опухоль, часть копчика резецирована. Опухолевое образование выделено полностью в капсуле. Интраоперационно около копчика вскрылась кистозная полость с серозным содержимым. Пакет некротизированных лимфатических узлов в паховой области удален.

При гистологическом исследовании морфологическая картина соответствовала ОЖМ с прорастанием капсулы, метастазом в лимфатический узел.

Ребенок был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При госпитализации состояние оценивали как тяжелое ввиду выраженного болевого синдрома. В неврологическом статусе обращало на себя внимание полное отсутствие самостоятельных движений – ребенок не сидел, не ходил. Тонус мышц в нижних конечностях снижен до атонии.

Ребенку проведено обследование.

АФП 6496,48 нг/мл.

По данным комплексного обследования, включающего МРТ ОБП и малого таза с контрастным усилением, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки с контрастным усилением, МРТ головного мозга, скинтиграфии всего тела с технецием, диагностировано метастатическое поражение легких (рис. 1 и 2).

Результаты пересмотра гистологических препаратов опухоли подтвердили диагноз ОЖМ.

Таким образом, на основании проведенного обследования, установлен диагноз: злокачественная герми-

Таблица 3

#### Характеристика наблюдаемых пациентов

| № | Возраст, мес | Пол | Гистология  | Стадия | Метастазы                                       | Инициальное значение АФП, нг/мл | Объем ПХТ 1-я линия | Этап              | Схема                                   | Обоснование для ВДХТ  | Статус на данный момент |
|---|--------------|-----|---|--------|---|---------------------------------|---------------------|-------------------|---|---|-------------------------|
| 1 | 26           | М   | Опухоль желточного мешка                            | IV     | Легкие/плевра                                   | 300                             | 6                   | Рецидив           | 1 -Carbo/<br>Eto<br>2 -Eto/<br>Thiotepa | ПХТ+<br>АФП-<br>Невозможность second look операции<br>В качестве консолидации   | Жив без событий         |
| 2 | 17           | Ж   | Опухоль желточного мешка                            | IV     | Легкие/плевра<br>Отдаленные л/у<br>Кости<br>ЦНС | 15262                           | 4                   | 1-я линия терапии | 1 -Carbo/<br>Eto<br>2 -Eto/<br>Thiotepa | ПХТ+<br>АФП-<br>Остаточный нерезектабельный компонент<br>ПМ 4 стадия            | Умерла в рецидиве       |
| 3 | 13           | Ж   | Зрелая тератома с фокусами опухоли желточного мешка | IV     | Легкие/плевра<br>Кости                          | 2479                            | 4                   | Прогрессия        | Eto/<br>Thiotepa                        | ПХТ-<br>АФП+<br>Остаточный нерезектабельный компонент<br>Интенсификация терапии | Жива без событий        |
| 4 | 29           | Ж   | Опухоль желточного мешка                            | IV     | Легкие/плевра                                   | 29340                           | 4                   | Рецидив           | Eto/<br>Carbo                           | ПХТ+<br>АФП-<br>В качестве консолидации   | Жива после 2 рецидива   |

ногенно-клеточная опухоль (ОЖМ) крестцово-копчиковой области с интраспинальным распространением на уровнях L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>, S<sub>1</sub>-S<sub>4</sub>, IV стадия, с метастатическим поражением легких, T2bN1M1.

Ребенку начато проведение специфической терапии по протоколу МАКЕИ-2005, включающей в себя 3 курса ПХТ: блоки РЕИ (Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> – 1-3-й дни; Цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> – 1-5-й дни; Ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> – 1-5 дни).

На фоне проводимой терапии отмечались умеренный тренд к снижению значений АФП в динамике, уменьшение в размерах патологических очагов, однако сохранялись уплотнение и тяжесть в копчиковой области.

Принимая во внимание нерадикальный характер инициального хирургического вмешательства, ребенку проведена second-look операция – лапаротомия, подвздошная лимфодиссекция с двух сторон, сакротомия, резекция копчика и S<sub>5</sub> позвонка. Выполнена биопсия паховых лимфоузлов слева. Учитывая нарушение мочеиспускания по центральному типу, перианальный дерматит, выполнена пункционная цистостомия.

По результатам гистологического заключения, данных за витальную опухоль не получено. Изменения соответствовали патоморфозу 4-й степени.

Уровень АФП снизился до нормальных значений.

По данным проведенного контрольного обследования после 4 курсов ПХТ, ребенку был установлен частичный ответ за счет санации легочных метастазов, нормализации цифр АФП и наличие нерезектабельного интраспинального компонента.

Учитывая характер заболевания, массивную инициальную распространенность опухолевого процесса, химиочувствительный характер опухоли, а также наличие нерезектабельного остаточного интраспинального компонента опухоли, ребенку в рамках протокола МАКЕИ-2005 после 4 курсов ПХТ проведена интенсификация терапии – ВДХТ с проведением тандемной ауто-ТГСК. Карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup>, дни -5, -4, -3; Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup>, дни -5, -4, -3 (рис. 1-3).

Однако в течение 1 года наблюдения у ребенка констатирована системная прогрессия заболевания с изолированным поражением головного мозга, приведшая к гибели. Период наблюдения 11 мес.

#### Клинический случай № 2

У ребенка в возрасте 2 лет 3 мес родители обнаружили объемное образование в паховой области слева. Госпитализирован в стационар по месту жительства. По данным обследования, выявлены изменения в виде деструкции лонной кости с мягкотканым компонентом, множественные образования в легких.

Ребенку выполнено хирургическое вмешательство в объеме биопсии образования паховой области. По данным гистологического исследования, верифицирована ОЖМ. Начата терапия по протоколу МАКЕИ – 2005.

АФП более 300 нг/мл (точные значения не известны).

Проведены 6 блоков по схеме РЕИ, оперативное лечение, достигнут полный ответ. Однако через 9 мес, по данным контрольного обследования, у ребенка констатирован комбинированный рецидив с поражением костей таза, мошонки, пещеристых тел и корня полового члена, с билатеральным поражением легких.

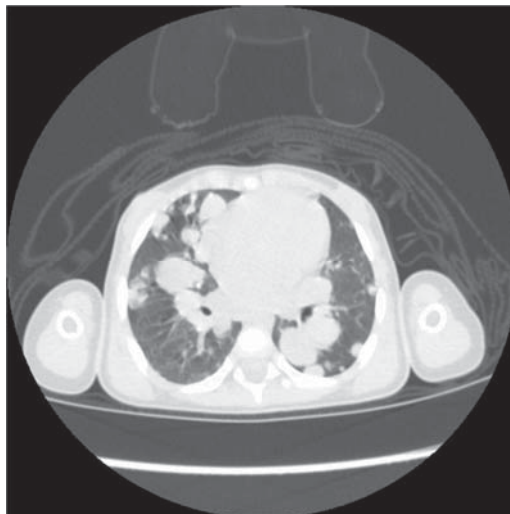


Рис. 1. Клинический случай № 1: метастатическое поражение легких.



Рис. 2. Клинический случай № 1: локализация первичной опухоли.



Рис. 3. Клинический случай № 1: метастатическое поражение головного мозга.

АФП 4068 нг/мл.

Проведено 5 курсов противорецидивной терапии по схеме Carbo-VE (Этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> – 1-3 дни; Карбоплатин 600 мг/м<sup>2</sup> – 1 день, Блеомицин 15 мг/м<sup>2</sup> – 2, 9, 16 дни).

По данным контрольного обследования, отмечалась разнонаправленная динамика: сокращение объемов опухоли более чем на 90% и появление новых патологических очагов в левой подвздошной кости, боковых массах крестца. При гистологической верификации вновь выявленных новообразований в тазовых костях данных за неопластический процесс не получено, изменения трактованы как явления остеопороза. Установлен вторичный синдром Фанкони. Нормализация АФП зафиксирована после 3 курсов ПХТ.

Учитывая агрессивный характер течения заболевания, распространенность опухолевого процесса, чувствительность опухоли к проводимой ХТ, а также наличие нерезектабельного остаточного компонента опухоли в области полового члена, было принято решение об интенсификации лечения с использованием ВДХТ с последующей ауто-ТГСК.

После завершения программной терапии ребенку успешно проведено 2 последовательных курса ВДХТ: Карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3 + этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3, Этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; -3 + Тиотепа 300 мг/м<sup>2</sup> дни -5; -4; с поддержкой стволовыми клетками после каждого курса. Приживление лейкоцитарного ростка зафиксировано на +13 сутки 1-го этапа и на +14 сутки 2-го этапа (рис. 4 и 5).

На основании результатов проведенного контрольного обследования пациенту был установлен частичный ответ за счет санации очагов метастатического роста, нормализации цифр АФП, наличия остаточного компонента опухоли. Период наблюдения 43 мес, пациент жив без признаков заболевания.

### Обсуждение

Как уже говорилось выше, ГКО у детей – чрезвычайно разнородная группа опухолевых заболеваний. Модели биологического поведения также пестрят разнообразием, начиная от возможности малигнизации доброкачественных опухолей, развития смешанных форм (более одного гистологического типа) и заканчивая биохимически «немыми» ОЖМ, формированием резистентности к цитостатической терапии, крайне агрессивным течением и инвазивным ростом. К сожалению, несмотря на очевидные успехи применения платиносодержащих режимов ПХТ в лечении ГКО, не всегда удается достичь желаемого эффекта. В настоящее время существует возможность четко охарактеризовать опухолевый процесс в момент постановки диагноза по нескольким характеристикам: клеточный состав, биологическая активность, локализация первичного очага, размеры и распространенность опухолевого процесса, включая наличие метастатической болезни. Все эти характеристики могут служить не только возможными предикторами плохого прогноза по заболеванию, но и могут быть отличными реперными точками в оценке эффективности проводимого лечения. Таким образом, можно сформировать следующие критерии оценки – наличие лекарственного патоморфоза при выполнении



Рис. 5. Клинический случай № 2: опухолевое поражение пещеристых тел полового члена.



Рис. 4. Клинический случай № 2: метастатическое поражение легких.

отсроченной операции; редукция объемов опухоли, включая нивелирование метастатических очагов и радикальность оперативного лечения; нормализация онкомаркеров, в т.ч. с оценкой времени ее констатации. Отсутствие международной кооперации и крупных проспективных рандомизированных исследований при ГКО у детей является одним из ключевых факторов, замедляющих внедрение универсальных критериев оценки ответа, выделения подгрупп больных с резистентным течением заболевания и изучение новых методов терапии при данной группе ЗНО. Тем не менее, перечисленные ключевые параметры так или иначе являются общепринятыми, с точки зрения оценки ответа на проводимое лечение у детей с ГКО. Рецидив или прогрессия заболевания, а также рефрактерное течение вне всяких сомнений являются предикторами плохого прогноза [8, 10, 11, 15, 19–21]. Основой противорецидивной терапии является возможность проведения радикального хирургического лечения, а также системной терапии 2-й линии, хотя стоит отметить, что единого стандарта на сегодняшний день не существует. ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в структуре лечения злокачественных форм ГКО у детей может рассматриваться как вариант консолидирующего лечения терапии 1-й линии, в случае недоста-



точного ответа на проводимую терапию, а также как одна из опций противорецидивного лечения у пациентов с плохим прогнозом [11, 22, 23].

В нашей когорте пациентов решение о необходимости интенсификации терапии основывалось на химиочувствительности опухоли (все пациенты), как особенно важном аспекте достижения конечного результата, при невозможности достижения полного ответа. Одними из критериев отбора пациентов для проведения ВДХТ стали отсутствие нормализации уровня АФП (пациент № 3), невозможность радикального удаления опухоли (пациент № 1 и № 3) и как следствие наличие остаточного компонента, а также факт рецидива заболевания (пациент № 1 и № 4). Стоит отдельно подчеркнуть важность проведения радикальной операции. Как показывают работы наших коллег из группы MAKEI, анализирувавших свой опыт лечения рецидивов злокачественных ГКО крестцово-копчиковой локализации, возможность полной элиминации опухолевой ткани значимо влияет на прогноз по заболеванию [23]. Другая работа французской группы под руководством Cecile Faure-Contier показала и вовсе прямую зависимость радикальных оперативных вмешательств и прогноза по заболеванию – все пациенты с остаточным компонентом опухоли после хирургического лечения в рецидиве погибли, несмотря на проводимую системную терапию [22]. Таким образом, остаточный нерезектабельный компонент опухоли является одним из краеугольных камней принятия решения об интенсификации терапии пациентам с злокачественными формами ГКО.

Уровень АФП как маркер опухолевой активности также включен в критерии формирования групп риска. Сохранение повышенного уровня АФП в периферической крови после окончания системной ПХТ, оперативного лечения, даже при отсутствии данных визуализации о наличии остаточного компонента опухоли является крайне грозным симптомом и говорит об однозначном наличии опухолевых клеток. Так, у пациента № 3 при сохранении остаточного компонента на момент окончания системной ПХТ сохранялись повышенные значения АФП. Данный факт стал одним из критериев принятия решения об

интенсификации терапии. Стоит отметить, что его нормализация наступила только после проведения ВДХТ.

Так или иначе в нашей когорте пациентов решение о проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК принималось индивидуально. Это касалось не только включения данной опции в план терапии, но и выбора режима кондиционирования. При этом учитывалась не только органная токсичность уже проведенной ПХТ, но и инфекционный анамнез пациентов. Таким образом, возможны редукция этапов ВДХТ до одного, а также отказ от применения препаратов, обладающих выраженной органной токсичностью. 3 пациентов из нашей когорты живы без признаков заболевания. Следует отметить, что у пациента № 4 после этапа ВДХТ с ауто-ТГСК был констатирован 3-й локальный рецидив заболевания. Таким образом, у 2 наших больных интенсификация терапии с применением этапа ВДХТ с ауто-ТГСК не привела к желаемому результату, что еще раз подчеркивает необходимость формирования более крупных групп пациентов для тщательного изучения эффективности данного вида терапии у пациентов со злокачественными ГКО детского возраста.

### Заключение

ВДХТ с последующей ауто-ТГСК может рассматриваться как вариант консолидирующей терапии у пациентов с рецидивами/прогрессией ГКО. Требуются дальнейшие исследования на больших когортах пациентов.

*Финансирование и конфликт интересов: отсутствуют.*

Shevtsov D.V.  0000-0002-7439-4431  
 Kachanov D.Y.  0000-0002-3704-8783  
 Babakhanova S.B.  0000-0002-3864-7403  
 Kirgizof K.I.  0000-0002-2945-284X  
 Muftakhova G.M.  0000-0002-8487-1879  
 Suleymanova A.M.  0000-0002-5489-1879  
 Kurnikova E.E.  0000-0003-4767-5382  
 Teleshova M.V.  0000-0003-4042-0125  
 Mitrofanova A.M.  0000-0003-0368-2708  
 Roshchin V.Y.  0000-0002-9375-7517  
 Varfolomeeva S.R.  0000-0001-6131-1783

### Литература

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, eds. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, MD, National Cancer Institute, NIH publication 99-4649, 1999.
2. Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer*. 2010; 116: 4882–4891.
3. Einhorn LH, Donohue J. Cisplatin, bleomycin, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* 1977; 87: 293–298.
4. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with

5. cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1435–1440.
5. Ablin AR, Krailo MD, Ramsay NK, Malogolowkin MH, Isaacs H, Raney J, Adkins RB, Hays DM, Benjamin DR, Grosfeld JL. Results of treatment of malignant germ cell tumors in 93 children: A report from the Childrens Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1782–1792.
6. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Jürgens H, Spaar HJ, Sternschulte W, Waag K, Harms D. Multimodal Treatment of Malignant Sacrococcygeal Germ Cell Tumors: A Prospective Analysis of 66 Patients of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86 and 89. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (7): 1943–1950.
7. Green DM, Brecher ML, Grossi M, Simpson L, Fisher JE, Allen JE, Cooney DR, Jewett TC Jr, Freeman AI. The use of different induction and maintenance chemotherapy regimens for

the treatment of advanced yolk sac tumors. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 111–116.

8. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, Gray E, McKeever P, Hale J, Bailey S, Oakhill A. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: Carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3809–3818.

9. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, Rogers PC, Colombani P, Rescorla F, Billmire DF, Vinocur CD, Hawkins EP, Davis MM, Perlman EJ, London WB, Castleberry RP. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: A pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2691–2700.

10. Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Schmidt P, Haas RJ. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie.* 2002; 25 (1): 14–22.

11. De Giorgi U, Rosti G, Slaviv S, Yaniv I, Harousseau JL, Ladenstein R, Demirer T, Dini G. Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. *Br. J. Cancer.* 2005; 93 (4): 412–417.

12. Marina N, London WB, Frazier AL, Lauer S, Rescorla F, Cushing B, Malogolowkin MH, Castleberry RP, Womer RB, Olson T. Prognostic Factors in Children With Extragonadal Malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2544–2548.

13. McKenzie HS, Mead G, Huddart R, White JD, Rustin GJS, Hennig IM, Cozens K, Cross N, Bowers M, Wheeler MJ. Salvage Chemotherapy With Gemcitabine, Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin for Relapsed Germ Cell Cancer Clinical Genitourinary. *Cancer.* 2018; 16 (6): 458–465.

14. Feldman DR, Glezerman I, Patil S, Van Alstine L, Bajorin DF, Fischer P, Hughes A, Sheinfeld J, Bains M, Riech L, Woo K, Giral S, Bosl GJ, Motzer RJ. Phase I/II Trial of Paclitaxel With Ifosfamide Followed by High-Dose Paclitaxel, Ifosfamide, and Carboplatin (TI-TIC) With Autologous Stem Cell Reinfusion for Salvage Treatment of Germ Cell Tumors. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2015; 13 (5): 453–460.

15. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, Dang H, Olson T, Murray MJ, Amatruda JF, Thornton C, Arul GS, Billmire D, Shaikh F, Pashankar F, Stoneham S, Krailo M, Nicholson JC.

Revised Risk Classification for Pediatric Extracranial Germ Cell Tumors Based on 25 Years of Clinical Trial Data From the United Kingdom and United States. *J. Clin. Oncol.* 2014; 33: 195–201.

16. Pierce JL, Frazier AL, Amatruda JF. Pediatric Germ Cell Tumors: A Developmental Perspective. *Advances in Urology.* 2018; Article ID 9059382: 8 p.

17. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, Harms D, Göbel U. Epidemiologic Analysis of 1,442 Children and Adolescents Registered in the German Germ Cell Tumor Protocols. *Pediatr. Blood Cancer.* 2004; 42: 169–175.

18. Сагоян Г.Б., Качанов Д.Ю., Грачев Н.С., Митрофанова А.М., Моисеенко Р.А., Ворожцов И.Н., Терещенко Г.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Случай врожденной незрелой тератомы головы и шеи. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (3): 73–80.

19. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 594–603.

20. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T, Giller R, Cushing B, Cullen J, Marina N, London WB. 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; 50: 746–751.

21. Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C, Nicholson JC, Billmire D, Krailo MD, Dang HM, Amatruda JF, Thornton CM, Arul GS, Stoneham SJ, Pashankar F, Stark D, Shaikh F, Gershenson DM, Covens A, Hurteau J, Stenning SP, Feldman DR, Grimison PS, Huddart RA, Sweeney C, Powles T, Fernando L, dos Santos Agular S, Chinnaswamy G, Khaleel S, Abouelnaga S, Hale JP, Frazier AL. Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The Road to Collaboration. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (27): 3018–3028.

22. Faure-Contier C, Orbach D, Cropet C, Baranzelli MC, Martelli H, Thebaud E, Ve'rite C, Rome A, Fasola S, Corradini N, Rocourt N, Frappaz D, Kalfa N, Patte C. Salvage Therapy for Refractory or Recurrent Pediatric Germ Cell Tumors: The French SFCE Experience. *Pediatr. Blood Cancer.* 2014; 61: 253–259.

23. Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, Pape H, Bamberg M, Engert J, Waag K, Gardner H, Göbel U. Treatment of Recurrent Malignant Sacrococcygeal Germ Cell Tumors: Analysis of 22 Patients Registered in the German Protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (7): 1951–1960.