

И.Г. Стороженко¹, С.С. Озеров¹, А.В. Нечеснюк¹, Е.А. Сальникова¹, М.И. Лившиц²,
С.В. Горбатовых², М.С. Кубиров², А.А. Меришавян¹, О.Б. Полушкина³, Т.В. Постникова³,
Н.М. Иванова³, Н.В. Жуков¹, А.Г. Румянцев¹, Э.В. Кумирова¹

БИФОКАЛЬНАЯ ГЕРМИНОМА: ВСЕГДА ЛИ ОДИН ПЛЮС ОДИН РАВНО ДВА?

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.М. Рогачева; ²Морозовская детская городская клиническая больница; ³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, РФ



Бифокальная герминома (БГ) является редким вариантом герминогенных опухолей ЦНС. Несмотря на казалось бы характерную рентгенологическую картину, определяемую синхронным выявлением двух опухолевых очагов в специфических областях ЦНС, диагноз БГ может вызывать затруднения и диагностические ошибки при распространенном заболевании, отсутствии типичных эндокринных симптомов и неоднозначной картине поражения по данным визуализации. Кроме того, природа бифокального поражения (синхронный единый процесс или первичная опухоль и метастаз) является далеко не «чисто академическим вопросом», а фактором, определяющим подходы к дальнейшей терапии этой группы больных. В статье представлен обзор литературы по теме БГ и случаи из практики. Предложен алгоритм ведения больных с бифокальными опухолями, учитывающий, кроме типичной картины при визуализации и уровня онкомаркеров, наличие метастазов и эндокринные нарушения.

Ключевые слова: дети, бифокальная герминома, герминогенные опухоли, опухоли ЦНС.

Цит.: И.Г. Стороженко, С.С. Озеров, А.В. Нечеснюк, Е.А. Сальникова, М.И. Лившиц, С.В. Горбатовых, М.С. Кубиров, А.А. Меришавян, О.Б. Полушкина, Т.В. Постникова, Н.М. Иванова, Н.В. Жуков, А.Г. Румянцев, Э.В. Кумирова. Бифокальная герминома: всегда ли один плюс один равно два? *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 189–195.

I.G. Storozhenko¹, S.S. Ozerov¹, A.V. Nechesnjuk¹, E.A. Salnikova¹, M.I. Livshitz²,
S.V. Gorbatykh², M.S. Kubirov², A.A. Merishavjan¹, O.B. Polushkina³, T.V. Postnikova³,
T.M. Ivanova³, N.V. Zhukov¹, A.G. Rumyantsev¹, E.V. Kumirova¹

BIFOCAL GERMINOMAS: DOES ONE PLUS ONE ALWAYS EQUAL TWO?

¹National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev;
²Morozov Children's City Clinical Hospital; ³Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow, Russia

Bifocal germinoma (BG) is a rare variant of CNS germ cell tumors. Despite the seemingly characteristic X-ray picture determined by simultaneous detection of two tumor foci in CNS specific areas, BG diagnosis can cause difficulties and diagnostic errors in a common disease, the absence of typical endocrine symptoms and an ambiguous lesion picture according to visualization

Контактная информация:

Кумирова Элла Вячеславовна – д.м.н., врач-детский онколог, зав. отд. нейроонкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (909) 655-63-02, E-mail: k_ella2004@mail.ru
Статья поступила 11.10.18, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Kumirova Ella Vyacheslavovna – MD., pediatric oncologist, head of Neurooncology Department, 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.: (909) 655-63-02, E-mail: k_ella2004@mail.ru
Received on Oct. 11, 2018, submitted for publication on May 15, 2019.

data. Besides, the nature of a bifocal lesion (synchronous single process or primary tumor and metastasis) is far from a «purely academic issue», but a factor determining approaches to the further treatment of this group of patients. The article presents literature review on the topic of BG and cases from practice. An algorithm for management of patients with bifocal tumors, which considers not only typical pattern in visualization and the level of tumor markers, but also metastases and endocrine disorders, is proposed.

Keywords: children, bifocal germinomas, germ cell tumors, CNS tumors.

Quote: I.G. Storozhenko, S.S. Ozerov, A.V. Nechesnjuk, E.A. Salnikova, M.I. Livshitz, S.V. Gorbatyh, M.S. Kubirov, A.A. Merishavjan, O.B. Polushkina, T.V. Postnikova, T.M. Ivanova, N.V. Zhukov, A.G. Rumjantsev, E.V. Kumirova. Bifocal germinomas: does one plus one always equal two? *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 189–195.

Опухоли ЦНС – самые частые солидные новообразования у детей в возрасте от 0 до 14 лет, ими представлено около $\frac{1}{4}$ всех солидных опухолей [1, 2]. Герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) ЦНС – 4-я по частоте встречаемости группа опухолей ЦНС, с большим распространением в Азии (2,6% случаев), чем в США (0,6%), пиком заболеваемости в возрасте 10–12 лет и преобладанием заболевания среди мальчиков в 2,5–3 раза [1, 3]. Согласно классификации опухолей ЦНС 2016 г., ГКО ЦНС подразделяются на герминомы и негерминомы, которые отличаются по течению, прогнозу и требуют терапию различной агрессивности [4].

Самые частые локализации ГКО ЦНС – пинеальная и супраселлярная области, что предопределено путями миграции герминогенных клеток из желточного мешка в область гонад в период эмбриогенеза. В редких случаях возможно поражение и других структур головного мозга [3, 5]. В 12,8–19,7% случаев встречается феномен бифокального поражения (бифокальная герминома – БГ), когда имеются синхронные образования пинеальной и супраселлярной областей головного мозга (рис. 1) [6, 7]. Подобная особенность ставит перед клиницистами и исследователями непростую задачу, так как стадирование ГКО, являющееся ключевым моментом, определяющим агрессивность последующего лечения, не отличается от стадирования других опухолей ЦНС и определяется наличием/отсутствием метастатических очагов, т.е. очагов, полностью разделенных между собой нормальными тканями [8]. В настоящий момент БГ является исключением из этого правила, так как несмотря на то, что по определению опухоль представлена двумя дискретными очагами, поражение считается метастатическим и оба очага признаются «единой болезнью», возникшей одновременно [9].

Одной из основных проблем, связанных с БГ, является определение достаточности данных визуализации для постановки диагноза или принятия решения о необходимости выполнения морфологического исследования. С одной стороны, типичное бифокальное поражение чаще всего наблюдается именно при БГ, однако в ряде случаев это могут оказаться опухоли другого гистогенеза (негерминомы, глиальные опухоли и др.), сформировавшие два очага (первичная опухоль и метастаз) и, несмотря на внешнюю

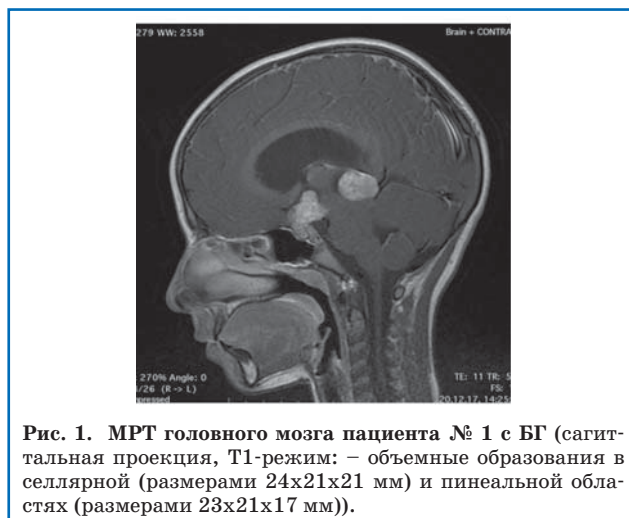
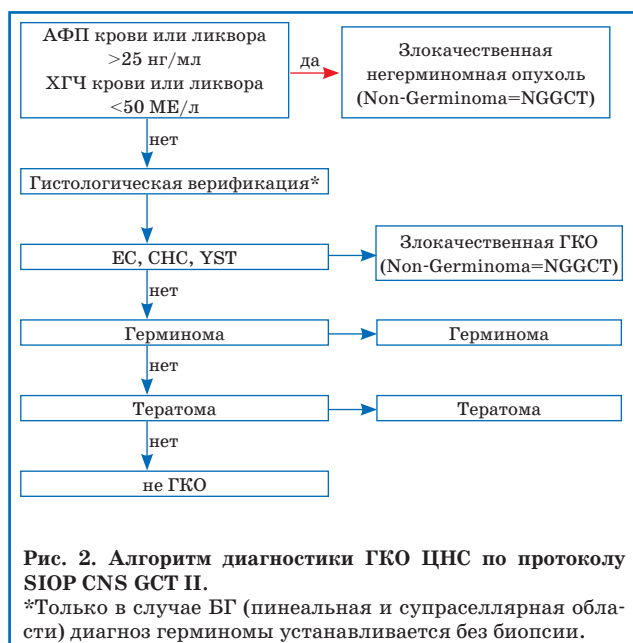


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента № 1 с БГ (сагиттальная проекция, T1-режим: – объемные образования в селлярной (размерами 24x21x21 мм) и пинеальной областях (размерами 23x21x17 мм)).

схожесть с БГ, имеющие совсем другую биологию, прогноз и требующие другого лечения.

В большинстве случаев негерминомы (эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома, тератомы и смешанные ГКО) – секретирующие опухоли, в связи с чем ключевым в диагностике является определение уровня онкомаркеров в крови и ликворе. Согласно протоколу SIOP CNS GCT II, при повышении уровня α -фетопротеина (АФП) выше 25 нг/мл и β -хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) выше 50 МЕ/л (в крови и/или ликворе) диагноз негерминомы не вызывает сомнений, и биопсия новообразования считается нецелесообразной. Соответственно, по умолчанию, эти уровни маркеров без проведения биопсии исключают и диагноз БГ. Если у больного нормальные значения или незначительное повышение АФП (<25 нг/мл) и ХГЧ (<50 МЕ/л), то в большинстве случаев согласно протоколу больным показано проведение биопсии. Исключением является лишь наличие специфичного бифокального поражения в пинеальной и супраселлярной области (рис. 2), которое в соответствии с протоколом SIOP CNS GCT II даже в условиях ограниченного значения онкомаркеров (АФП<25 нг/мл и ХГЧ<50 МЕ/л) или при их нормальных значениях достаточно для постановки диагноза БГ [8]. Однако такой подход потенциально оставляет шанс на ошибку, когда очаги могут быть представлены негерминомной несекретирующей опухолью (опухолью с низким уровнем секреции) или вообще негерминогенной опухолью ЦНС.



К сожалению, ошибка в диагнозе (диагноз БГ у пациента, на самом деле имеющего другой вариант заболевания) может привести к выбору неправильной тактики лечения и значимому ухудшению его результатов. Даже на фоне более агрессивного лечения, предусмотренного протоколом SIOP CNS GCT 96, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных герминомой составляла 97–98%, в то время как при негерминомах этот показатель составлял 68–72% [9, 10]. Очевидно, что ошибочное лечение режимами, предусмотренными для герминомных опухолей, еще больше ухудшит прогноз этих больных. Таким образом, с нашей точки зрения, любые сомнения в диагнозе БГ, обусловленные незначительным повышением уровня маркеров и/или нетипичной клинической картиной и/или неоднозначностью данных визуализации должны побуждать врача к попытке морфологической верификации опухоли, что совпадает и с мнением ряда зарубежных авторов [6–8].

Бифокальная герминома – единый синхронный процесс или опухоль с метастазом? Есть ли показания к биопсии? Всегда ли БГ является чистой герминомой?

С учетом дифференцированного лечения ГКО ЦНС в зависимости от стадии заболевания (более агрессивная терапия для больных с негерминомой, метастатической болезнью) генез бифокального поражения является далеко не «чисто академическим вопросом», а фактором, определяющим подходы к дальнейшей терапии этой группы больных. Признание наличия второго очага следствием метастазирования автоматически должно было бы привести к использованию другого варианта лечения, в то время как принятие альтернативной гипотезы (оба очага являются единым, целым процессом, а не свидетельством реализации метастатического потенциала опухоли) позволило бы лечить пациентов в рамках ранних стадий заболевания [10–15]. Так, в отношении использования лучевой терапии

(ЛТ) у больных с синхронным поражением (БГ) показана локальная ЛТ или тотальное облучение головного мозга, а при определении заболевания как метастатического, больным должно проводиться кранио-спинальное облучение (КСО), с бустом на первичное поражение и метастатические очаги [10–12]. В еще более редких случаях при наличии классического бифокального поражения может быть повышение онкомаркеров, как при негерминоме, тогда речь может идти о смешанном гистологическом варианте опухоли, который также требует иных подходов терапии вплоть до использования высокодозных режимов полихимиотерапии (ПХТ) с поддержкой периферическими стволовыми клетками [8].

В группе SIOP (International Society of Paediatric Oncology; Международное общество детских онкологов), сравнивая результаты выживаемости пациентов с унифокальными и бифокальными герминомами, получившими лечение по протоколу SIOP CNS GCT-96, значимых различий отмечено не было: 10-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с унифокальной герминомой составила 94%, а у пациентов с БГ – 95% [8, 9]. В связи с этим, а также с учетом данных гистологического исследования одного из очагов у пациентов с бифокальными опухолями [9–15] в следующей версии протокола (SIOP CNS GCT II) было решено отказаться от проведения биопсии у этих больных в случае незначительного повышения онкомаркеров в крови и/или ликворе и было рекомендовано проведение ЛТ, как при неметастатической герминоме, т.е. области желудочков с бустом на первичное поражение [8, 9].

В дальнейшем, учитывая разницу в выживаемости у больных с герминомой и негерминомой, с 2013 г. в литературе вновь стали появляться публикации, поднимающие вопросы проведения биопсии и отнесения БГ к метастатическому процессу [6, 16]. Так, Jt Hoon Phi et al. в анализе 23 пациентов с бифокальным поражением обратили внимание на сравнение размеров очагов (298±279 мм² очаг в супраселлярной области и 125±158 мм² очаг в пинеальной области), результатов выживаемости (5-летняя БСВ у пациентов с пинеальной и супраселлярной герминомой – 91,9 и 88,4% соответственно, тогда как у больных с БГ – 62,8%; 5-летняя общая выживаемость у больных с пинеальной, супраселлярной герминомой и БГ – 94,4, 91,9 и 70,2% соответственно), а также представили клинический случай одного пациента с супраселлярной опухолью, предположительно герминомой, с трансформацией через 7 месяцев в бифокальную [6]. Т.е. если очаги имеют разные размеры, то возможно они все же возникли одновременно. Бифокальность поражения казалось бы объяснима с точки зрения процессов в эмбриогенезе. Однако возникают вопросы. Почему очаги имеют настолько разные размеры, с преобладанием в супраселлярной области? Почему заболевание манифестирует с поражения супраселлярной

области, а не сразу с синхронного поражения? Сколько пациентов с БГ истинно манифестируют с поражения обеих областей, а сколько с одной? Почему исследователи получили такие результаты выживаемости?

Ayal A. Aizer et al. в 2013 г. опубликовали исследование, включающее 71 пациента с ГКО ЦНС, у 14 из которых имелось (19,7%) бифокальное поражение, среди них у 7 гистологически была подтверждена герминома, у 3 – негерминома, а 4 пациентам биопсия не проводилась. Только у одного пациента из 3 с негерминомой отмечалось увеличение уровня АФП до 28 нг/мл. Имея такие интересные, хотя и редкие данные, авторы предположили, что картина бифокального поражения и характер повышения онкомаркеров могут быть недостаточны для постановки диагноза БГ без проведения биопсии [7].

Известна также публикация 2016 г. [16], где выделены 2 группы бифокальных опухолей на основе данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и визуализации при эндоскопической резекции супраселлярного компонента: «истинные» БГ (при которых характерен рост опухоли из области нейрогипофиза по направлению к гипоталамусу, в связи с чем практически вся ножка гипофиза оказывается вовлеченной в процесс, и первым клиническим проявлением заболевания становится несахарный диабет); «ложные» БГ, при которых второй очаг имеет метастатическую природу (метастаз в супраселлярную область обнаруживается в стенке III желудочка с последующим ростом в сторону нейрогипофиза, в связи с чем ножка гипофиза может быть не вовлечена в процесс, и, соответственно, симптомов несахарного диабета при манифестации заболевания может и не быть). Необходимо отметить, что отсутствие несахарного диабета у больных с таким редким заболеванием, как БГ – это крайне редкая ситуация [14, 16]. Поднимая вопрос о необходимости проведения биопсии, можно отметить также устный доклад Ryo Nishikawa (Сайтама, Япония) на ISPNO 2018 (International symposium on pediatric neurooncology), в котором среди 88 больных с МРТ-диагнозом БГ у 6 (6,9%) он был опровергнут биопсией, выявившей негерминомный характер опухоли. С учетом разных показателей выживаемости и, соответственно, разных подходов в лечении у больных с герминомой и негерминомой остается вопрос, в каких случаях все-таки показано проведение биопсии опухоли.

Клиническая картина ГКО ЦНС. Ключевые моменты, определяющие тактику ведения больных

На тактику ведения пациентов также влияет и симптоматика, с которой пациент обращается в стационар. Учитываются уровень сознания, наличие/отсутствие острой неврологической симптоматики и выраженность симптомов внутричерепной гипертензии, уровень онкомаркеров в крови и ликворе, играющих

главенствующую роль в определении показаний к проведению биопсии [8]. По нашему опыту, при ГКО часто первыми симптомами являются полидипсия и полиурия. При локализации опухоли в пинеальной области отмечают симптомы внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота и рвота), синдром Парино (паралич вертикального зрения – невозможность перемещения глаза вверх или вниз); в супраселлярной – эндокринные (несахарный диабет, гипопитуитаризм, гипотиреоз, изолированные нарушения роста и полового развития) и зрительные нарушения (снижение зрения, выпадение полей зрения) [2, 6]. Бифокальные ГКО сочетают симптомы поражения пинеальной и супраселлярной областей, причем, по данным литературы, практически у всех больных отмечается несахарный диабет в дебюте заболевания [6, 12, 14, 17]. Иногда приходится сталкиваться с ситуациями, когда наличие бифокального поражения без должного анализа онкомаркеров, распространенности процесса и наличия/отсутствия тех или иных эндокринных нарушений ведет онколога/нейрохирурга по ложному пути. Поэтому в нашей статье мы бы хотели еще раз обратить внимание специалистов, что, несмотря на казалось бы однозначность термина «бифокальная герминома», имеются подводные камни, определяющие сложность диагностики, а, следовательно, и сложность выбора тактики ведения этой группы больных. Приведем несколько клинических наблюдений «бифокальных гермином» из нашей практики.

Клиническое наблюдение № 1. Девочка 8 лет. Заболевание манифестировало в 5 лет с появления симптомов несахарного диабета, сохраняющихся в течение 2 лет. В 7 лет присоединилась общемозговая симптоматика. МРТ головного мозга выявила бифокальную опухоль (рис. 1). В крови отмечалось увеличение АФП до 163 нг/мл и ХГЧ до 107,9 МЕ/л. МРТ спинного мозга не выявила метастатического поражения. С учетом отсутствия цитологического исследования ликвора на опухолевые клетки установлена Мх-стадия. Проведено 4 блока ПХТ по протоколу SIOP CNS GCT II. На фоне терапии – нормализация уровня онкомаркеров, значительное сокращение размеров очагов. Установлен частичный ответ (ЧО) (рис. 3). В настоящее время пациентка находится на этапе ЛТ в объеме КСО 30 Гр, с облучением области остаточной опухоли 24 Гр.

Клиническое наблюдение № 2. Мальчик 13 лет. Заболевание манифестировало с появления симптомов несахарного диабета в 13 лет, спустя 2 месяца присоединились общемозговые симптомы, снижение остроты зрения. МРТ головного мозга выявила 3 очага – в пинеальной, супраселлярной областях и по задней поверхности моста с распространением в полость IV желудочка (рис. 4). В крови и ликворе отмечалось незначительное увеличение ХГЧ, уровень АФП в норме. При госпитализации у пациента присоединился бульбарно-псевдобульбарный синдром. С учетом типичного бифокального поражения, показа-

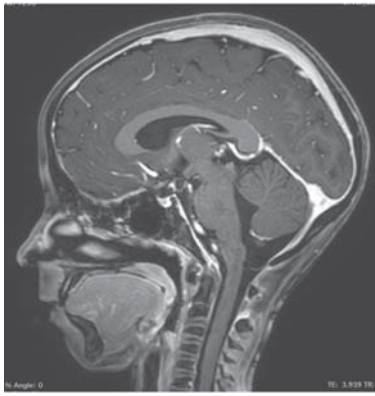


Рис. 3. Пациент № 1: МРТ головного мозга с контрастным усилением после 4 курсов ПХТ (сагиттальная проекция, T1-режим) – объемные образования в sellarной (размерами 13x11x10 мм) и пинеальной областях (размерами 12x11x10 мм).



Рис. 4. Пациент № 2: МРТ головного мозга с контрастным усилением (сагиттальная проекция, T1-режим) – объемные образования в пинеальной (размерами 21x22x17 мм), супраселлярной (размерами 19x26x17 мм) областях и по задней поверхности Варолиева моста, с распространением на полость IV желудочка.



Рис. 5. Пациент № 2: МРТ головного мозга с контрастным усилением (сагиттальная проекция, T1-режим) после ЛТ.

телей онкомаркеров биопсия не проводилась. Пациент получил лечение согласно схеме лечения больных с метастатической герминомой – ЛТ в объеме КСО 30 Гр с бустом на опухоль 16 Гр. По окончании лечения онкомаркеры в норме, значительный регресс очагов (рис. 5). По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга с метионином, патологической метаболической активности не выявлено. Подтвержден полный ответ. В настоящее время пациент в ремиссии в течение 2 лет.

Клиническое наблюдение № 3. Девочка 14 лет. В связи с эпизодом потери сознания была проведе-



Рис. 6. Пациент № 3: МРТ головного мозга с контрастным усилением (сагиттальная проекция, T1-режим): два кистозно-солидных очага в пинеальной и супраселлярной областях.



Рис. 7. Пациент № 4: МРТ головного мозга с контрастным усилением (сагиттальная проекция, T1-режим), инициальная визуализация: мультифокальное объемное образование, распространяющееся в хиазмально-селлярную, пинеальную области и по передним рогам боковых желудочков.

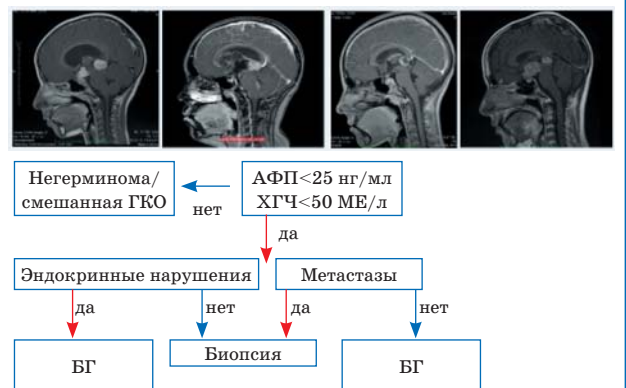


Рис. 8. Предлагаемый алгоритм ведения больных с бифокальными опухолями.

на МРТ головного мозга, выявлено два небольших кистозно-солидных очага в пинеальной и супраселлярной областях (рис. 6). Онкомаркеры в пределах нормы. Учитывая нетипичный для БГ характер очагов, снимки были пересмотрены в референс-центре по МРТ-диагностике опухолей ЦНС (Германия), а также с руководителем протокола SIOP CNS GCT II. В связи с отсутствием какой-либо дополнительной симптоматики, неоднозначной картиной по данным МРТ, нормальным уровнем онкомаркеров планировалось про-

ведение биопсии. От биопсии родители отказались. В другом стационаре пациентка получила 4 курса ПХТ по протоколу SIOP CNS GCT II. После окончания ПХТ по результатам контрольной МРТ ЦНС какой-либо существенной динамики выявлено не было. В настоящее время проводится ЛТ, биопсия с целью верификации гистологического диагноза также не проводилась.

Клиническое наблюдение № 4. Мальчик 11 лет. Заболевание манифестировало в 11-летнем возрасте с появления симптомов несахарного диабета, не обследовался. Через 1 месяц присоединились снижение остроты зрения OS, повышенная утомляемость. МРТ выявила мультифокальное объемное образование в хиазмально-селлярной, пинеальной областях, по передним рогам боковых желудочков (рис. 7). Онкомаркеры в крови и ликворе не превышали допустимых значений. Поражения спинного мозга выявлено не было. Учитывая наличие метастатических очагов в пределах головного мозга, установлена М2-стадия. При дообследовании выявлены пангипопитуитаризм, несахарный диабет. Начата заместительная гормональная терапия, терапия десмопрессинном. Биопсия опухоли не проводилась, учитывая бифокальность поражения. Получил 4 курса ПХТ, после чего констатирован полный ответ. Следующим этапом проведена ЛТ в объеме КСО с бустом на области первичного поражения.

Обсуждение

Представленные клинические случаи, на первый взгляд, для детского онколога, умеющего читать лечебные протоколы и владеющего стандартами ПХТ и ЛТ, казалось бы, не должны были вызвать сомнений в определении тактики ведения при условии бифокального поражения. Однако при анализе работы с каждым конкретным пациентом стало понятно, что были сложности в принятии стратегических решений по диагностике и лечению.

В первом случае в связи с повышенными онкомаркерами не вызывает сомнений наличие у пациента смешанной ГКО, однако изначально установлен диагноз БГ, ориентируясь лишь на утверждение считать бифокальную опухоль герминомой. Несмотря на уверенность в том, что это негерминома, возникает как минимум два вопроса в определении стадии заболевания: будем ли мы расценивать второй очаг как метастаз, или, учитывая бифокальность, это неметастатическое синхронное поражение; показано ли пациентке хирургическое лечение остаточных очагов после проведенного лечения. Во втором и четвертом случаях особенностью было наличие 3-го очага при нормальных показателях онкомаркеров. Насколько мы можем без проведения биопсии утверждать, что это не ГКО, а какая-либо другая опухоль? Показано ли проведение

биопсии таким больным? Бифокальная опухоль у 3-й больной без эндокринных нарушений и с нормальными показателями онкомаркеров, по данным МРТ, не ответила на ПХТ, в связи с чем диагноз ГКО у этой больной под сомнением, так как ГКО являются высоко химио- и радиочувствительными. Возможно, с учетом относительно «доброкачественного» течения заболевания у данного пациента имеет место глиома.

Заключение

Проанализировав данные литературы и собственные данные, мы склоняемся к тому, что классическое определение БГ требует уточнения, так как при наличии/отсутствии других проявлений заболевания эти утверждения не могут быть достаточны для постановки диагноза БГ без проведения биопсии, а соответственно и принятия адекватных лечебных решений. В связи с этим мы предлагаем алгоритм ведения больных с «бифокальными опухолями», учитывающий, помимо «бифокальности» и показателей онкомаркеров, наличие метастазов и эндокринных нарушений (несахарный диабет, гипопитуитаризм, изолированные нарушения роста или полового развития) (рис. 8). Вопрос о трактовке бифокальной смешанной ГКО как неметастатической остается открытым, так как четкого ответа нами не было найдено в литературных источниках, за исключением одной публикации с описанием характера роста супраселлярного очага [16]. Возможно, именно чрезвычайная чувствительность опухоли к лечению и типичная картина визуализации во многих случаях, с одной стороны, позволяют в последние годы следовать общепринятой тактике – не оперировать больных с ГКО, с другой стороны – ограничивает пациента в доступности получения адекватного лечения. В связи с этим необходимы продолжение изучения таких больных и совместное определение тактики ведения в связи с редкостью патологии в практике детского онколога.

Конфликт интересов: отсутствует.

Storozhenko I.G.  0000-0001-6296-4305
 Ozerov S.S.  0000-0001-7891-402X
 Nechesnjuk A.V.  0000-0002-2537-6157
 Salnikova E.A.  0000-0002-9846-2793
 Livshitz M.I.  0000-0001-7010-0101
 Gorbatyh S.V.  0000-0002-3327-3772
 Kubirov M.S.  0000-0003-1308-2175
 Merishavjan A.A.  0000-0002-5310-5928
 Polushkina O.B.  0000-0002-9364-5881
 Postnikova T.V.  0000-0002-1664-7103
 Ivanova T.M.  0000-0002-6184-7075
 Zhukov N.V.  0000-0002-9054-5068
 Rumjantsev A.G.  0000-0002-1643-5960
 Kumirova E.V.  0000-0001-6125-2410

1. Arora RS, Alston RD, Eden TO, Estlin EJ, Moran A, Birch JM. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents and adults in England. *Neurooncology*. 2009; 11 (4): 403–413.
2. Детская онкология. Национальное руководство. М.Д. Алиев, В.Г. Поляков, Г.Л. Менткевич, С.А. Маякова, ред. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012: 684.
3. M.A. Hayat, ed. *Tumors of the Central Nervous System*. Springer Science+Business Media B.V. 2012; 4: 71–77.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th ed.)*. IARC; Lyon, 2016.
5. Halin Gupta, Anuradha Banerjee, Daphne Haas-Kogan, eds. *Pediatric CNS Tumors*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004, 2010.
6. Ji Hoon Phi, Kim SK, Lee J, Park CK, Kim IH, Ahn HS, Shin HY, Kim IO, Jung HW, Kim DG, Paek SH, Wang KC. The enigma of bifocal germ cell tumors in the suprasellar and pineal regions: synchronous lesions or metastasis? *J. Neurosurg. Pediatrics*. 2013; 11: 107–114.
7. Aizer AA, Sethi RV, Hedley-Whyte ET, Ebb D, Tarbell NJ, Yock TI, Macdonald SM. Bifocal intracranial tumors of nongerminomatous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications. *Neurooncology*. 2013; 15 (7): 955–960.
8. Gabriele Calaminus, Christian Vokuhl, Torsten Pietsch, Monika Warmuth-Metz. SIOP CNS GCT II. Prospective Trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Intracranial Germ Cell Tumours. Version 3. *ClinicalTrials.gov*: NCTNCT01424839. 15.02.2010.
9. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, Nicholson JC, Alapetite C, Garre ML, Patte C, Ricardi U, Saran F, Frappaz D. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neurooncology*. 2013; 15 (6): 788–796.
10. Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, Krefeld B, Saran F, Pietsch T, Vasiljevic A, Garre ML, Ricardi U, Mann JR, Gobel U, Alapetite C, Murray MJ, Nicholson JC. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors—lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neurooncology*. 2017; 19 (12): 1661–1672.
11. Chang CH, Housepian EM, Herbert CJr. An operative system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 1969; 93: 1351–1359.
12. Lafay-Cousin L, Millar BA, Mabbott D, Spiegler B, Drake J, Bartels U, Huang A, Bouffet E. Limited-field radiation for bifocal germinoma. I. *J. Radiation Oncology. Biology. Physics*. 2006; 65 (2): 486–492.
13. Lee L, Saran F, Hargrave D, Bodi I, Bassi S, Hortobagyi T. Germinoma with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions. *Childs Nerv. Syst*. 2006; 22: 1513–1518.
14. Pin-I Huang, Yi-Wei Chen, Tai-Tong Wong, Lee YY, Chang KP, Guo WY, Chang FC, Liang ML, Chen HH, Chiou SH, Yen SH. Extended focal radiotherapy of 30 Gy alone for intracranial synchronous bifocal germinoma: a single institute experience. *Childs Nerv. Syst*. 2008; 24: 1315–1321.
15. Weksberg DC, Shibamoto Y, Paulino AC. Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature. I. *J. Radiation Oncology. Biology. Physics*. Volume 2012; 82 (4): 1341–1351.
16. Zhang H, Qi ST, Fan J, Fang LX, Qiu BH, Liu Y, Qiu XY. Bifocal germinomas in the pineal region and hypothalamo-neurohypophyseal axis: Primary or metastasis? *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016; 34: 151–157.
17. Сальникова Е.А., Озеров С.С., Самарин А.Е., Ананьева Н.П., Кобызева Д.А., Нечеснюк А.В., Емцова В.В., Алексеев М.А., Хомякова С.П., Богинская О.А., Литвинов Д.В., Кумирова Э.В. Сочетание бифокальной герминомы и артериовенозной мальформации головного мозга в детском возрасте. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4 (1): 71–76.

РЕФЕРАТЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЗДАНИЯ ДЕЛЕЦИИ CCR5DDELTA32 МЕТОДОМ CRISPR-CAS9 В ЭМБРИОНАХ ЧЕЛОВЕКА

Российские ученые (НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; МГУ им. М.В. Ломоносова; РНИМУ им. Н.И. Пирогова) выполнили сенсационное «бомбическое» исследование, ставшее новой вехой на пути возможности защиты плода от ВИЧ-инфекции во время внутриутробного развития. На сегодня в мире существует лишь 11 научных публикаций по данной проблеме.

Изменение гена CCR5 путем редактирования генома CD4⁺-Т-клеток является одним из способов предотвращения распространения ВИЧ-1-инфекции. Однако похожая стратегия защиты от ВИЧ может быть использована и для защиты плода ВИЧ-инфицированных женщин со слабым ответом на антиретровирусную терапию. Создание «естественного» аллеля CCR5delta32 на стадии зиготы может защитить плод от ВИЧ-инфекции во время внутриутробного развития и родов. Целью данного исследования была оптимизация системы CRISPR-Cas9 под создание гомозиготной 32-нуклеотидной делеции (аналогичной природному варианту CCR5delta32) в S-фазе развития человека. Для редактирования генома были использованы зиготы с аномальным числом прохлоридов (более двух), непригодные для ЭКО. 16 аномальных зигот от доноров с WT CCR5 были инъецированы разработанной системой CRISPR-Cas9 в

S-фазе. После инъекции зиготы помещали в культуральную среду Blastocyst (COOK) и культивировали в течение 5 дней в CO₂-инкубаторе до стадии бластоцисты (приблизительно 250 клеток). Для анализа эффективности редактирования генома 8 успешно развивавшихся эмбрионов были генотипированы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Из 16 зигот, инъецированных системой CRISPR-Cas9, лишь 8 достигли стадии бластоцисты. ПЦР-генотипирование показало отсутствие исходного варианта WT CCR5 в 5 из 8 бластоцист (100% гомозиготы по CCR5delta32). Два эмбриона продемонстрировали около 3% и один — около 20% мозаицизма по WT CCR5. Таким образом, эффективность разработанной CRISPR-Cas9 системы для создания аллеля CCR5delta32 в эмбрионах человека довольно высока: более половины эмбрионов оказываются полностью модифицированными.

Кодылева Т.А., Кириллова А.О., Тыщук Е.А., Макаров В.В., Хромов А.В., Гуцин В.А., Абубакиров А.Н., Ребриков Д.В., Сухих Г.Т. Эффективность создания делеции CCR5Ddelta32 методом CRISPR-Cas9 в эмбрионах человека. *Вестник РГМУ*. 2018; 4: 80–84. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.052

Опубликовано on-line: 16.10.2018: https://vestnikrgmu.ru/files/issues/2018/4/2018-4-10_ru.pdf