

ВНЕГОНАДНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

В.Н. Клименко

Под внегонадными герминогенными опухолями (ВГО) понимают новообразования герминогенной природы, возникающие в средостении, забрюшинном пространстве или других местах при отсутствии первичной опухоли в гонадах.

Внегонадные герминогенные опухоли

Под внегонадными герминогенными опухолями (ВГО) понимают новообразования герминогенной природы, возникающие в средостении, забрюшинном пространстве или других местах при отсутствии первичной опухоли в гонадах [8]. Первичные ВГО довольно редкие опухоли и составляют 1–5% от общего числа истинных ГО яичка и яичников [3, 8]. Данные новообразования чаще встречаются у мужчин в возрасте от 15 до 35 лет [14]. По своей гистологической структуре ВГО аналогичны гонадным, но имеют отличную, как указывалось выше, локализацию. Чаще всего это средостение, забрюшинное пространство, крестцово-копчиковый отдел и шишковидное тело. Гистогенез и способы лечения подобных опухолей до сих пор вызывают множество противоречий. Основным вопросом заключался в правомерности существования подобной группы опухолей. Так, некоторые исследователи называют их метастазами первичной опухоли гонадной локализации [8]. Существует предположение, что при регрессии первичной опухоли в яичке (с образованием рубца или без него) метастазы в забрюшинные или средостенные лимфатические узлы принимают за ВГО. Однако есть доказательства и истинного внегонадного характера ГО. Во-первых, кроме возникновения в наиболее излюбленных зонах метастазирования ГО из гонад (средостение и забрюшинное пространство), внегонадные опухоли могут иметь необычную локализацию, например, гипофиз или крестцово-копчиковую зону. Во-вторых, желточный мешок как вариант гистологического строения ГО у взрослых встречается крайне редко, в то время как большинство ВГО средостения имеют именно это строение. На сегодняшний день считается, что если ВГО средостения в подавляющем большинстве случаев действительно являются самостоятельной опухолью, то у многих пациентов с ВГО забрюшинного пространства удастся найти рубец или микрокальцинаты в яичке, косвенно подтверждающие ее вторичный, метастатический характер (Scholz M., 2002).

Этиология и патогенез

Было предложено несколько гипотез возникновения ВГО, но до сих пор точный патогенез остается неясным. Так, считается, что они возникают из примордиальных герминогенных клеток, которые по неизвестной причине в ходе онтогенеза были перемещены. Согласно этой теории опухоли различных локализаций образуются из клеток-предшественников герминогенного эпителия на пути их миграции от желточного мешка эндодермы до гонадных складок с эктопированием их в средостение, шишковидное тело, крестцово-копчиковый отдел или забрюшинное пространство [17]. Демонстрация пути миграции этих клеток поддержала эту теорию, впервые предложенную Ашкинази в 1907 г. Склонность к центральному расположению опухолей объясняется срединным путем миграции примордиальных клеток. Альтернативная гипотеза предполагает, что ВГО возникают в результате местного смещения слоев герминогенных клеток во время эмбриогенеза. Неоплазия возникает в оставшихся полипотентных клетках на бластулярной или морулярной стадии. Например, согласно этой теории ВГО средостения будут образовываться из третьего жаберного кармана, являющегося зачатком тимуса [7].

ГО, независимо от их происхождения, обладают характерным генетическим маркером – наличием изохромосомы 12r[i(12p)], которая появляется в результате потери длинного плеча и удвоения короткого плеча хромосомы 12 и определяется у 95% больных [14].

Патоморфология

По своему патоморфологическому строению, согласно классификации ВОЗ (1998), ВГО делятся на семиному и несеминозные ГО, последние в свою очередь представлены тератомами различной степени зрелости (зрелая, дермоидная киста, незрелая, со злокачественной трансформацией), эмбриональным раком, хориокарциномой, опухолями желточного мешка и их сочетаниями. Среди тератом выделяют две основные группы: зрелые, или доброкачественные, и незрелые – злокачественные.

Зрелые тератомы бывают, как правило, кистозными, имеют хорошо выраженную соединительнотканную капсулу. Вследствие перифокального воспаления по периферии опухоли развиваются выраженные рубцовые сращения с окружающими тканями, стенка кистозных тератом фиброзная, изнутри выстлана, как правило, многослойным эпителием, а содержимым является масса, напоминающая сало или слизь. В полости могут располагаться волосы, слущенный эпителий, сальные и потовые железы, кристаллы холестерина и другие тканевые элементы и органоподобные структуры. В стенке тератомы может быть один или несколько узлов, где обнаруживаются, как правило, хорошо развитые элементы всех трех зародышевых листков – экто-, мезо- и энтодермы – в виде соединительной, жировой, мышечной, хрящевой, костной и нервной тканей.

Незрелые тератомы, или тератобластомы (как правило – солидные), встречаются намного реже (1:10) доброкачественных, чаще у юношей и молодых мужчин. Эти опухоли построены из тканей, имеющих степень дифференцировки раннего зародышевого периода и атипичное строение, свойственное злокачественным опухолям.

По данным H.J.Schmoll (2002), семиномы при ВГО встречаются в 20% случаев, а несеминозные опухоли в 80% [14].

Гистология ВГО аналогична таковой при гонадных опухолях. Морфологический диагноз нередко представляет определенные трудности. В данном случае постановке правильного диагноза поможет иммуногистохимическое исследование и определение уровня опухолевых маркеров в крови. *Таким образом, при наличии у молодого пациента низкодифференцированной опухоли, локализующейся забрюшинно или в переднем средостении, врач всегда должен в первую очередь исключить диагноз ВГО.*

Клиническая картина

Клиническая картина ВГО чрезвычайно многообразна и в первую очередь определяется локализацией поражения и их морфологическим строением. Самыми частыми локализациями являются средостение, забрюшинное пространство, реже – крестцово-копчиковый отдел и головной мозг – пениальная область (шишковидная железа). Крайне редко ВГО локализуются в области влагалища, мочевого пузыря, печени и носоглотки.

Средостение

Первичные ВГО средостения относятся к довольно редким опухолям данной локализации и насчитывают

2–6 % всех новообразований средостения, при этом 5–13% из них являются злокачественными. Опухоли возникают с одинаковой частотой у обоих полов, но злокачественные встречаются много чаще у мужчин, в возрасте от 20 до 40 лет. ВГО также отмечают и у детей, где они составляют от 10% до 20 % всех медиастинальных опухолей. Тератомы и тератобластомы располагаются *в переднем средостении*, за грудиной, чаще справа на уровне основания сердца. Тератомы растут медленно, обычно имеют овоидную форму. Структуры тени опухолей однородные, могут содержать костные включения. Злокачественные ВГО имеют быстрый рост, нечеткие контуры, часто прорастают перикард, легкое, магистральные сосуды. Наиболее частыми симптомами являются: одышка (25%), боли в груди (23%), кашель (17%), лихорадка (13%), потеря массы тела (11%), синдром сдавления верхней полой вены (6%), слабость (6%) [14]. Данные симптомы обусловлены в первую очередь прилеганием опухоли к жизненно важным структурам в грудной клетке. У мужчин с хориокарциномой при высоком уровне ХГ может наблюдаться атрофия яичек и гинекомастия, у женщин – нагрубание молочных желез и выделение молозива. Гипогонадизм и деформации костей могут указывать на сочетание ВГО с синдромом Кляйнфельтера [3], что подчеркивает ее уникальность. Данное сочетание характерно для опухолей несеминозного типа у больных в возрасте 14–15 лет [8].

Спектр метастатического поражения – это легкие, бронхопульмональные и средостенные лимфатические узлы, плевра, печень, кости, надпочечники.

Забрюшинные ВГО

Примерно 10 % всех первичных ретроперитонеальных опухолей – это ВГО, от 7% до 10 % из них – злокачественные. Забрюшинные нессеминозные ВГО в основном встречаются в подростковом возрасте у женщин, чаще всего это зрелая тератома, и только 10 % из всех имеют злокачественные черты. Семиномы, в отличие от тератом, обычно развиваются в более позднем возрасте – от 42 до 48 лет. Эти опухоли не имеют специфических клинических признаков и проявляются обычно симптомами поражения различных органов, нервных стволов и сосудов, вовлекаемых в процесс вторично. Заболевание характеризуется длинным бессимптомным периодом и это в первую очередь объясняется ростом опухоли в рыхлой забрюшинной клетчатке и довольно легкой смещаемостью близлежащих органов. Чаще всего забрюшинные ВГО доступны пальпации и обнаруживаются как самим пациентом, так и врачом в момент осмотра. Как правило, выявляется безболезненная или слабоболезненная опухоль, смещаемость которой ограничена или отсутствует. Забрюшинные ВГО малого таза обычно определяются при ректальных или вагинальных исследованиях. Самые частые симптомы: боль в животе (80 %), пальпируемое образование (40–75 %), а также вздутие живота (15–20 %), тошнота и рвота (5–10%), запоры (5%) [7]. Редко могут встречаться симптомы со стороны мочеполовой системы в виде дизу-

рических явлений, что вызвано сдавлением мочевого пузыря при низко расположенных опухолях. Компрессия крупных венозных стволов может приводить к развитию отеков нижних конечностей, расширению подкожных вен. При высоко расположенных опухолях возможен подъем диафрагмы, способствующий появлению одышки. Такие симптомы, как слабость, похудание, повышение температуры тела, обычно возникают на поздних этапах развития заболевания и являются результатом интоксикации вследствие распада опухоли или ее обширного метастазирования [4].

Забрюшинные злокачественные ВГО сравнительно редко метастазируют (15%), в то же время обладают высокой склонностью к рецидивированию (54,9%). Наиболее частыми органами метастазирования являются легкие и печень, значительно реже – регионарные лимфатические узлы и яичники.

Крестцово-копчиковая область

ВГО данной локализации достаточно редки и чаще возникают у новорожденных с частотой 1 на 40 тысяч. Среди детей преобладают девочки (4:1). У взрослых они крайне редки и, в основном, доброкачественные.

Клинически ВГО представляют большое мягкотканное образование в крестцово-копчиковой и пресакральной области, как правило, выявляемое пренатально или при рождении и чаще это зрелая доброкачественная тератома. Крестцово-копчиковые тератомы, особенно доброкачественные, протекают бессимптомно. При большом размере опухоли могут иметь место прогрессирующие симптомы обструкции с вовлечением прямой кишки и шейки мочевого пузыря. Ранний возраст, когда эти опухоли выявляются, объясняет малое количество сообщаемых симптомов. Иногда лишь слабость в нижних конечностях и боль могут свидетельствовать о вовлечении периферических нервов или о наличии спинального компонента, который выявляется как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях. Среди местных проявлений – кровотечение, некроз и присоединение инфекционных осложнений [7].

Остальные ВГО (эмбриональные карциномы, хориокарциномы и опухоли желточного мешка) встречаются редко и составляют от 2% до 5% всех новообразований у детей, являются высокозлокачественными, характеризуются быстрым ростом и метастазированием по ликворным пространствам.

Внутричерепные ВГО

Внутричерепные ВГО наиболее часто локализируются в проекции шишковидной железы (пинеальной области), иногда хиазмы, гипофиза и гипоталамуса. Самые частые опухоли этой группы – герминомы. Составляют примерно 0,5% от всех внутричерепных опухолей у европейцев и 3% у жителей Юго-Восточной Азии [2]. Чаще всего встречаются у мальчиков в период полового созревания. Нередки и смешанные опухоли, когда участки герминомы (семиномы) сочетаются с элементами эмбрионального

рака, хориокарциномы, опухолью желточного мешка. Злокачественные опухоли часто метастазируют в гипоталамическую область и по ликворным пространствам боковых желудочков. Для доброкачественных опухолей типичен долгий бессимптомный период. Шишковидные ВГО из-за своего близкого расположения к среднему мозгу часто сопровождаются головной болью (80–100%), рвотой и тошнотой (50–100%), повышением внутричерепного давления. Локализация основного узла в области шишковидной железы ведет к сдавлению водопровода мозга с развитием окклюзионной гидроцефалии [2], а также к компрессии четверохолмия, что проявляется глазодвигательными нарушениями, наиболее характерен парез зрения вверх, арефлексия зрачка, парез конвергенции – Parinaud's синдром.

Диагностика

Главная цель диагностики при ВГО выявить локализацию первичной опухоли, установить ее гистологический тип и распространение. Начальное обследование выявляет локализацию первичной опухоли, степень распространения опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов. Рентгенография органов грудной клетки является обязательным методом исследования, позволяющим установить диагноз в случае первичного поражения средостения, а также показана для выявления метастатического поражения легких, что является весьма нередким органом отдаленного метастазирования. В настоящее время компьютерная томография (КТ) практически стала ведущим диагностическим методом при любой локализации опухоли. ГО – не исключение. Это наиболее чувствительный метод для определения метастатического поражения легочной ткани, особенно микрометастазов. КТ также показана при выявлении новообразований забрюшинного пространства, как первичной опухоли, так и для определения распространенности процесса на окружающие ткани и органы. Для крестцово-копчиковых опухолей КТ помогает определить распространение процесса на мягкие ткани малого таза, выявляет поражение костных структур, хотя и традиционное рентгенологическое исследование крестца и копчика также полезно и удобно для мониторингового наблюдения при данной локализации. Рентгенологическое исследование с введением контрастного вещества часто является необходимым для определения положения мочевого пузыря, мочеточников, прямой кишки по отношению к опухоли. КТ и магнитно-ядерная томография головного мозга необходимы для выявления ВГО внутричерепных локализаций (шишковидной железы). Однако следует помнить, что ВГО не имеют патогномоничных рентгенологических признаков. Лишь в казуистических ситуациях, в случае присутствия зубов в опухоли, рентгенолог может уверенно высказаться о тератоме средостения или забрюшинного пространства. Ультразвуковой метод исследования (УЗИ) используется как в диагностике первичного поражения, так и для контроля за эффективностью лечения. *Всегда следует исключить наличие первичной тестику-*

лярной опухоли, особенно в случае брюшинной локализации, для чего применяется УЗИ с датчиком 7,5 МГц.

Решающим компонентом в постановке диагноза ВГО является морфологическая верификация опухолевого процесса. С этой целью методом выбора при новообразованиях средостения является видеоторакоскопия, которая, с одной стороны, позволяет произвести биопсию опухоли, с другой – определить местно-регионарное распространение опухоли на предмет операбельности [1]. Под контролем ультразвуковой томографии и КТ путем выполнения пункционной биопсии производится морфологическое подтверждение диагноза при опухолях брюшинного пространства, крестцово-копчиковой области [4]. Верификация диагноза при внутричерепных ГО производится методом стереотаксической биопсии [2].

Опухолевые маркеры

В диагностике ВГО и на всех этапах ведения больных применяются онкомаркеры, главным образом альфа-фетопротеин (АФП) и хорионический гонадотропин человека (ХГ). Семиномы редко продуцируют маркеры (лишь до 15% имеют незначительно повышенный уровень ХГ). В то же время, около 80% больных с несеминомными ГО имеют повышенный АФП и/или ХГ [5]. *Продукция АФП у пациента с семиномой всегда свидетельствует о присутствии несеминомных компонентов.*

При внутричерепных ГО (в том числе, метастатических) иногда полезным диагностическим признаком является определение уровня маркеров в спинномозговой жидкости. Более высокий (>2,5%) уровень ХГ по сравнению с сывороточным, с большой вероятностью свидетельствует об опухолевом поражении головного мозга [7]. Однако меньший (<2%) уровень ХГ, так же, как изучение уровней АФП, не обладает диагностической значимостью.

Как было отмечено, ГО, особенно экстраэмбрионального происхождения, продуцируют маркеры, которые могут быть определены радиоиммунным методом и обычно используются как для первичной диагностики, так и при мониторинге для суждения об ответе на лечение. Опухоли с трофобластическим компонентом могут продуцировать ХГ, новообразования с элементами желточного мешка – дериваты АФП. Самое большое количество АФП синтезируется в раннем фетальном периоде жизни и наибольший уровень АФП определяется на 12–14-й неделях фетального периода. Содержание АФП падает к рождению, но его синтез продолжается еще в течение первого года жизни, прогрессивно снижаясь к 6–12-му мес жизни. Содержание в крови АФП и ХГ должно быть определено до операции и химиотерапии. После лечения, в случае полного удаления опухоли или её регресса после химиотерапии, уровень их падает, причем наполовину через 24–36 ч для ХГЧ и через 4–7 дней для АФП. Недостаточно быстрое снижение уровня опухолевых маркеров может свидетельствовать о рефрактерности опухоли к проводимой терапии.

Лечение и прогноз

Выбор метода лечения ВГО в первую очередь зависит от морфологического строения образования, распространения опухолевого процесса и его локализации.

Медиастинальные ВГО

Зрелые (доброкачественные) тератомы при нормальных маркерах являются показанием к хирургическому методу лечения. Операции по поводу данных новообразований имеют свои особенности и связаны с определенными техническими трудностями из-за выраженного фиброзно-спаечного процесса с перикардом, крупными сосудами средостения, трахеей, пищеводом. Зачастую опухоли приходится удалять фрагментарно или, вскрыв капсулу, интракапсулярно с последующим «добиранием» капсулы, особенно при больших новообразованиях [3]. Прогноз при зрелой тератоме после радикального удаления благоприятный, возможны местные рецидивы при нерадикальных вмешательствах.

При тератобластомах лечение необходимо начинать с комбинированных режимов химиотерапии, среди которых универсальными являются схемы, содержащие цисплатин, этопозид и блеомицин [16].

Семиномы средостения чувствительны к химиолучевой терапии. В настоящее время лечение начинают с полихимиотерапии. Оптимальным является проведение 4 курсов химиотерапии с включением цисплатина, этопозиды и блеомицина (комбинация ВЕР) [6]. При неэффективности химиотерапии показано проведение лучевой терапии [14]. Прогноз относительно благоприятный и 5-летняя выживаемость составляет от 70 до 100%. Наличие метастазов в легких, печени является неблагоприятным прогностическим фактором [13].

Несеминомные ВГО средостения, включающие опухоли эндодермального синуса, желточного мешка, эмбриональную карциному, хориокарциному, относят к числу высокоагрессивных. Независимо от уровня опухолевых маркеров и наличия метастазов всех больных с несеминомными ВГО средостения относят к плохому прогнозу в соответствии с классификацией IGCCCG, выздоравливает не более половины пациентов. На первом этапе показано проведение 4 курсов химиотерапии по программе ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) с интервалом в 3 нед. При достижении полного эффекта и нормализации маркеров, больные остаются под динамическим наблюдением. Если нормализация маркеров произошла на 4-м курсе, должно быть проведено еще 2 курса полихимиотерапии [10]. При наличии остаточной опухоли или ее метастазов (размером > 1 см) на фоне нормализации или значительном снижении уровня опухолевых маркеров показано хирургическое лечение [3]. Если в удаляемых тканях обнаруживаются элементы жизнеспособной злокачественной опухоли, то необходимо проведение еще 2–4 курсов химиотерапии второй линии. При рецидиве и резистентности к химиотерапии на базе препаратов платины используют схемы с ифосфамидом [11], однако выздоровление возможно у менее 10% больных.

Неутешительные результаты лечения медиастинальных несеминомных ВГО подтолкнули к изучению эффективности высокодозной химиотерапии, на фоне пересадки стволовых клеток и костного мозга. В настоящее время ведутся рандомизированные исследования, посвященные данному вопросу [7].

Забрюшинные ВГО

Семинома

Выбор тактики лечения внегонадных забрюшинных семином зависит от размеров опухолевого поражения. При размерах менее 5,0 см возможно как проведение лучевой терапии в сумарной дозе 30–36 Гр (но обязательно на линейных ускорителях!) [7], так и проведение химиотерапии в соответствии с хорошим прогнозом IGCCCG (3 курса ВЕР или 4 курса ЕР) [14]. При опухолях более 5,0 см проведение лучевой терапии сопряжено с риском поражения почек и высокой частотой локальных рецидивов. Этим больным показана только химиотерапия (3 курса ВЕР или 4 курса ЕР) [14]. У части больных по окончании индукционной терапии имеется остаточная опухоль, представленная в >90% фиброзно-некротической тканью, как следствие проведенной химиотерапии. В связи с этим в настоящее время при достижении частичной регрессии считается целесообразным наблюдение больного, а лучевую терапию на зоны оставшихся проявлений болезни проводят только в случае увеличения их размеров и/или маркеров [15]. Хирургический метод как самостоятельное лечение применяется довольно редко, так как инвазивный рост семином и раннее их метастазирование оставляет мало шансов для выполнения радикальной операции. Данная тактика приводит к излечению >90% больных с внегонадными семиномами забрюшинного пространства.

Несеминомные забрюшинные ГО

При доброкачественных тератомах показана радикальная хирургическая операция. В случае повышенного уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГ) и/или при морфологически подтвержденной несеминомной герминогенной злокачественной опухоли обязательным первым этапом лечения является проведение химиотерапии. В зависимости от прогноза по IGCCCG показано проведение 3 или 4 курсов химиотерапии по программе ВЕР. После нормализации опухолевых маркеров вторым этапом необходимо оперативное удаление резидуальной опухоли (при ее размерах > 1 см) [9]. При рецидивах обычно применяются схемы с включением цисплатина и ифосфамида (режимы VeP, TP). Отдельные авторы демонстрируют эффективность высокодозной полихимиотерапии (карбоплатин и этопозид) с аутологичной трансплан-

тацией костного мозга [12] в лечении рефрактерных опухолей, однако она не показала преимуществ над стандартными режимами с ифосфамидом. Больные с забрюшинной локализацией несеминомных ВГО имеют лучший прогноз по сравнению со средостенной.

Крестцово-копчиковые ВГО

Встречаясь в подавляющем большинстве случаев в раннем детском возрасте, крестцово-копчиковые ВГО составляют порядка 40% всех ГО у детей. Зрелые и незрелые тератомы, диагностируемые чаще всего сразу же после рождения ребенка, должны быть удалены немедленно, чтобы избежать малигнизации опухоли. Операция должна включать полное удаление копчика, что уменьшает вероятность рецидива заболевания. Результаты лечения пациентов с данными новообразованиями благоприятные.

В лечении злокачественных ВГО у детей используется та же тактика, что и принятая у взрослых. Проведение химиотерапии по программе ВЕР с последующим удалением резидуальной опухоли позволяет вылечить свыше 80% детей с крестцово-копчиковыми ВГО.

Внутричерепные ВГО

Герминома (семинома)

Внутричерепная герминома является радиочувствительной опухолью. Раньше традиционным методом ее лечения являлось проведение лучевой терапии на весь головной мозг в дозе 50 Гр. Это позволяло излечивать свыше 80% больных. Однако это достигалось ценой отсроченной токсичности, особенно выраженной у детей. Химиотерапия как единственный метод лечения, вследствие гематоэнцефалического барьера приводила к высокой частоте рецидивов болезни. В настоящее время в лечении гермином на первом этапе принято проводить 4 курса химиотерапии (обычно по программе ЕР) с последующей лучевой терапией. В случае локализованного процесса обычно достаточно дозы 30–40 Гр. Техника облучения довольно разнится по размерам полей и методам фракционирования. Так, лучевая терапия в СОД 5 Гр вызывает рассасывание опухоли, после чего проводится краниоспинальное облучение в СОД 30 Гр и дополнительно в СОД 10 Гр на пинеальную область. Ремиссия достигается практически в 100% случаев, излечение достижимо в большинстве случаев (результаты 5-летней выживаемости составляют от 60% до 90%) [7].

Для пациентов с несеминомами прогноз хуже. Вследствие их редкости доступны лишь отдельные немногочисленные наблюдения. Резистентность к лучевой терапии выводит на первое место химиотерапию и агрессивную хирургию, позволяющих излечить свыше половины больных.

Литература

1. Клименко В.Н., Барчук А.С., Лемехов В.Г. Видеоторакоскопия в онкологической практике. – СПб: ЭЛБИ, 2005. – С.150.
2. Коновалов А.Н., Козлов А.В., Черкаев В.А. и др. Опухоли шишковидной железы. Энциклопедия клинической онкологии // Под ред. Давыдова М.И. – М., 2004. – С.563-564.

3. Полоцкий Б.Е., Малаев С.Г., Мачаладзе З.О. и др. Новообразования средостения. Энциклопедия клинической онкологии // Под ред. Давыдова М.И. – М., 2004. – С.196-200.
4. Сельчук В.Ю. Внеорганные забрюшинные опухоли. Энциклопедия клинической онкологии // Под ред. Давыдова М.И. – М., 2004. – С.238-240.
5. Шелепов В.М. Основные опухолевые маркеры. Энциклопедия клинической онкологии // Под ред. Давыдова М.И. – М., 2004. – С.126-128.
6. Bokemeyer C., Hartmann J.T., Droz J.P. et al. Management of extragonadal seminoma - results of a multicenter analysis of 104 patients // *Europ. J. Cancer.* – 1999. – Vol.35 (Suppl.4). – P.342.
7. Boyer M.J., Raghavan D. Extragonadal germ cell tumours // *Oxford Text book of Oncology.* – 2002. – Vol.2. – P.2038-2045.
8. Chaganti R.S.K., Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors // *Cancer Research.* – 2000. – Vol. 60. – P.1475-1482.
9. Hartmann J.T., Nichols C.R., Droz J.-P. et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2000. – Vol.92. – P. 54-61.
10. Kesler K.A., Brooks J.A., Rieger K.M. et al. Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: Patterns of disseminations and predictors of long-term survival with surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol.125 – P.913-923.
11. Loebner J.Sr., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumors // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.2500-2504.
12. Lutke Holzik M.F., Hoekstra H.J., Mulder N.H. et al. Non-Germ Cell Malignancy in Residual of Recurrent Mass after Chemotherapy for Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumor // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol.10. – P.131-135.
13. Powles T., Bower M., Daugaard G. et al. Multicenter Study of Human Immunodeficiency Virus-Related Germ Cell Tumors // *J.Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.1922-1927.
14. Schmoll H.J. Extragonadal germ cell tumors // *European Society for Medical Oncology.* – 2002. – P.265-272.
15. Tjulandin S.A., Bulanov A.A., Titov D.A. et al. Management of residual mass after induction chemotherapy in advanced seminoma patients: Cancer Research Center Experience // *Germ Cell Tumours IV / Eds. Jones W.G., Appleyard I., Harnden P., Joffe J.K.* – 1998. – P.143-148.
16. Vergouwe Y., Steyerberg E.W., Eikemans M.J. et al. Predictory of Occult Metastasis in Clinical Stage. Nonseminoma: A Systematic Review // *J.Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.4092-4099.
17. Willis R.A. *Borderland of embryology and pathology.* 2nd ed. – Washington: Butterworth and Co Ltd, 1962. – P. 442.
18. Balmaceda C., Heller G., Rosenblum M. et al. Chemotherapy without irradiation a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14(11). – P.2908-2915.

Поступила в редакцию 28.02.2006 г.