

ПЕРВИЧНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Б. В. Мартынов, Р. С. Мартынов, Д. В. Свистов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;
Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6

Контакты: Роман Сергеевич Мартынов rs_martin@mail.ru

Цель исследования — описать современные взгляды на патогенез, особенности молекулярной биологии, диагностику, лечение первичных герминогенных опухолей центральной нервной системы, а также прогноз их лечения.

Материалы и методы. В обзор включен 51 источник литературы (4 русскоязычных и 47 англоязычных). Все работы были опубликованы в течение последних 20 лет.

Результаты и заключение. В настоящем обзоре отражены как общепринятые положения, так и особенности национального протокола лечения герминогенных опухолей, нюансы лечения, определяемые гистологическим типом опухоли. Наиболее эффективным методом лечения гермином считается лучевая и неoadъювантная химиотерапия. Для негерминомных герминогенных опухолей оптимальна химиотерапия и облучение с последующим тотальным удалением. Тотальная резекция опухоли сама по себе — идеальный метод лечения зрелых тератом. Проведение молекулярных и цитогенетических исследований позволит дополнительно выделить различные подтипы герминогенных опухолей центральной нервной системы, что станет основой для новых направлений терапии, улучшения результатов лечения и методов прогнозирования.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, герминома, тератома, эмбриональная карцинома, хориокарцинома, опухоль желточного мешка, патогенез, диагностика, лечение, прогноз

Для цитирования: Мартынов Б. В., Мартынов Р. С., Свистов Д. В. Первичные герминогенные опухоли центральной нервной системы. *Нейрохирургия* 2019;21(3):73–82.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-73-82

Primary germ cell tumors of the central nervous system

B. V. Martynov, R. S. Martynov, D. V. Svistov

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

The study objective is to describe current views on pathogenesis, molecular biology, diagnosis, treatment of primary germ cell tumors of the central nervous system, as well as treatment prognosis.

Materials and methods. The review includes 51 literature sources (4 in Russian, 47 in English). All articles were published in the last 20 years.

Results and conclusion. The review reflects both established principles and characteristics of the national protocol of treatment of germ cell tumors, treatment nuances determined by histological type of the tumor. The most effective treatment method for germ cell tumors are radiation and neoadjuvant chemotherapy. For non-germinal germ cell tumors chemotherapy with subsequent complete removal is optimal. Total tumor resection by itself is the ideal treatment of mature teratomas. In the future, molecular and cytogenetic studies will allow to additionally identify subtypes of germ cell tumors of the central nervous system which will become the basis of new directions for therapy, improved treatment results and methods of prognosis.

Key words: germinoma, teratoma, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, yolk sac tumors, pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis

For citation: Martynov B. V., Martynov R. S., Svistov D. V. Primary germ cell tumors of the central nervous system. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(3):73–82.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ

Герминогенные опухоли (ГО) — редкая группа морфологически и иммунофенотипически подобных новообразований, развивающихся из эктопических зародышевых клеток и поражающих преимущественно детей.

Наиболее часто ГО обнаруживаются в гонадах, а внегонадные опухоли чаще поражают средостение, забрюшинную область и центральную нервную систему (ЦНС). ЦНС — вторая по частоте типичная локализация внегонадных ГО [1]. ГО составляют около

30 % всех опухолей пинеальной области. Первичные ГО ЦНС представляют собой гетерогенную группу опухолей, этиология и молекулярная биология которых до сих пор плохо изучены, что, в свою очередь, затрудняет их диагностику и лечение.

Распространенность ГО значительно варьирует в разных регионах. Наиболее распространены они на Дальнем Востоке, где составляют 2–3 % всех случаев первичных новообразований головного мозга и 8–15 % — у детей. В Северной Америке ГО составляют приблизительно 1 % от общего числа опухолей головного мозга у детей и молодых людей; средний возраст постановки диагноза — 16 лет [2]. В США заболеваемость ГО составляет 0,6 случая на 1 млн человек в год, в Европе — 1 случай, в Японии — 2,7 случая [3].

Всемирная организация здравоохранения выделяет 5 гистологических типов внутричерепных ГО: герминома и негерминозные герминогенные опухоли (НГГО), включающие эмбриональную карциному, опухоль желточного мешка, хориокарциному и зрелую или незрелую тератомы. В Соединенных Штатах и Европе герминомы являются наиболее распространенным типом, а НГГО составляют приблизительно 1/3 всех случаев ГО [3–7].

Первичные ГО ЦНС гистологически могут соответствовать как одному, так и сразу нескольким типам. Герминома и тератома часто встречаются «в чистом виде», тогда как другие типы в основном выявляют в смешанных опухолях. Патоморфолог должен уметь идентифицировать каждый компонент ГО. Когда постановка гистологического диагноза затруднена, могут быть использованы иммуногистохимические маркеры: OCT4, PLAP характерны для гермином, глипикан 3 — для опухолей желточного мешка, SALL4 — для внутричерепных ГО. Когда герминогенная природа опухоли шишковидной железы сомнительна, обнаружение изохромосомы 12p указывает на диагноз ГО [8].

Итак, в группу ГО входят:

- **герминома.** Является наиболее типичной ГО ЦНС, представлена крупными клетками, напоминающими первичные зародышевые элементы, с большим количеством митозов. Некроз нетипичен. Характерная особенность — инфильтрация Т-клетками;
- **эмбриональная карцинома.** В чистом виде встречается редко, чаще является компонентом смешанных ГО, сочетается с тератомой или хориокарциномой; в типичных случаях гистологически представлена тяжами и пластами железистых клеток с признаками анаплазии, большим количеством митозов и некрозом; отличается от герминомы отсутствием в цитоплазме клеток гликогена, лимфоцитарной инфильтрации и гранулематозной реакции;
- **хориокарцинома.** Наиболее редкая и злокачественная ГО, построенная из синцитиотрофобласта и цитотрофобласта; элементы синцитиотрофобласта встречаются при герминомах, эмбриональном раке,

тератомах, но лишь сочетание их с цитотрофобластом позволяет диагностировать хориокарциному; — **опухоль желточного мешка** (опухоль эндодермального синуса). По гистологическому строению близка к эмбриональному раку; отличительные признаки — наличие телец Шиллера–Дюваля (сосочков, образованных нежной фиброваскулярной стромой, которая покрыта 2 рядами клеток, и напоминающих развивающийся желточный мешок) и внутрицитоплазматических или расположенных в строме эозинофильных телец, содержащих α -фетопротеин;

— **тератомы.** Они могут быть как зрелыми, состоящими из полностью дифференцированных клеток (хряща, эпителия, гладких мышц и др.), нередко расположенных в виде органоидных структур (чаще кист, выстланных эпителием), так и незрелыми, представленными недифференцированными тканями, производными всех зародышевых листков [7]. К группе тератоидных относят близкие по происхождению новообразования — холестеатомы и липомы, изредка встречающиеся в пинеальной области.

Первые 4 типа характеризуются высокой степенью злокачественности, склонностью к инфильтративному росту и диссеминации по ликворным пространствам.

Японская классификация ГО разделяет их на группы хорошего, промежуточного и плохого прогноза [9]. В группу хорошего прогноза входят «чистая» герминома и зрелая тератома; в группу промежуточного прогноза — смешанные опухоли, состоящие преимущественно из клеток герминомы или зрелой тератомы в сочетании с клетками незрелой тератомы; в группу плохого прогноза — хориокарцинома, опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома и смешанные опухоли из клеток любого из этих типов [10, 11].

Чаще ГО ЦНС встречаются у лиц монголоидной расы, преимущественно мужчин, с гораздо более высокой частотой в пинеальной области; тогда как супраселлярные герминомы чаще отмечали у женщин [1, 2, 4]. НГГО не ассоциируются с каким-либо полом, локализацией, расой или возрастом, за исключением пациентов грудного возраста [2].

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Определяющим фактором в патогенезе ГО считается повышенный уровень циркулирующих гонадотропинов.

Этиология первичных ГО ЦНС неясна, однако существует несколько гипотез [2]. Считается, что эмбриональные половые клетки плюрипотентны и способны дифференцироваться в клетки любого типа [12]. Эти клетки возникают в желточном мешке эмбриона примерно с 3-й по 4-ю неделю беременности, и в норме из них развиваются яичники или семенники, но они могут по неизвестным причинам мигрировать в другие

области зародыша [12]. Некоторые авторы считают, что предшественники половых клеток «ошибочно» мигрируют и попадают в область срединной линии вдоль переднезадней оси тела, что подтверждается локализацией экстракраниальных ГО в средостении и забрюшинном пространстве и общими их свойствами, такими как метилирование ДНК, экспрессия генов, секреция маркеров и хромосомные повреждения [10, 13].

Данные исследований показывают, что тератомы могут возникать из других зародышевых клеток, и предполагается, что другие подтипы ГО также могут развиваться из незародышевых клеточных линий [10]. Другая теория утверждает, что вероятным источником первичных ГО ЦНС являются эндогенные нейронные стволовые клетки головного мозга. Сверхэкспрессия одного специфического гена, *Oct4*, была способна стимулировать развитие нормальных клеток-предшественников головного мозга из нервных стволовых клеток; различные гистологические типы ГО, по-видимому, развиваются из соответствующей клеточной линии, о чем свидетельствует их рецидивирование после лечения в виде уже другого или же смешанного гистологического типа [10, 14].

Подобно другим экстракраниальным ГО, более чем в 80 % случаев герминомы ЦНС преимущественно локализируются по срединной линии, возникая в паравентрикулярных структурах III желудочка (наиболее типичная локализация – шишковидная железа). Другие области – супраселлярная, интравентрикулярная, диффузная перивентрикулярная, область базальных ганглиев и зрительный бугор. У 5–10 % пациентов опухоли располагаются как в пинеальной, так и в супраселлярных областях. Такой вариант чаще наблюдается у пациентов с герминомами [6].

При наличии 2 очагов заболевания неизвестно, появились ли они в результате метастазирования опухоли или одновременно и независимо возникли в 2 разных зонах [6]. Предполагается, что метастатическое распространение более вероятно, так как более высока частота обсеменения желудочков у пациентов с 2 очагами ГО ЦНС [15].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Своевременная диагностика первичной ГО ЦНС может быть сложна из-за неспецифичности симптоматики [15–17]. Кроме того, алгоритмы лечения могут различаться в зависимости от гистологического типа ГО и могут варьировать в разных медицинских учреждениях.

Внутричерепные герминомы обычно возникают между 7 и 30 годами, в то время как НГГО чаще диагностируются до 20 лет [14]. Одно из наиболее ранних и характерных проявлений ГО в области шишковидной железы – развитие гидроцефалии и внутричерепной гипертензии вследствие окклюзии водопровода мозга. Локальные симптомы связаны со сдавлением (или инфильтрацией) покрышки и крыши среднего

мозга. Наиболее яркими и постоянными являются глазодвигательные нарушения (синдром Парино). При инфильтрации среднего мозга возможны и другие глазодвигательные нарушения (например, нейропатия глазодвигательного нерва), обусловленные избирательным поражением ядерных структур. Пациенты могут также страдать от головной боли, тошноты, рвоты, пареза мимической мускулатуры или гемипареза [18, 19]. По мере развития заболевания присоединяются нарушения статики, походки, изменение тонуса мышц, нарушение слуха. Вторичный несахарный диабет, гипопитуитаризм могут возникать, когда ГО или дополнительный очаг присутствуют в супраселлярной области и поражают гипоталамус и нейрогипофиз. Возможно преждевременное половое созревание из-за секреции гормонов некоторыми ГО [6, 20]. На поздних стадиях развиваются децеребрационная ригидность и нарушения сознания. Сочетание внутричерепной гипертензии с симптомами поражения среднего мозга (синдромом Парино) позволяет достаточно обоснованно заподозрить наличие ГО области шишковидной железы. Однако для постановки окончательного диагноза и определения тактики лечения необходимы дополнительные исследования.

ДИАГНОСТИКА

Главная цель диагностики внекраниальной ГО – выявить ее локализацию, установить ее гистологический тип и распространение. При начальном обследовании определяют локализацию первичной опухоли, степень распространения опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов. В настоящее время компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) – ведущие диагностические методы при любой локализации опухоли [21].

Обычно постановка диагноза внутричерепных ГО более чем у половины пациентов происходит не ранее чем через 6 мес с момента развития симптомов. Это связано с неспецифичностью клинических проявлений ГО. МРТ дает наиболее полную информацию о локализации опухоли и ее взаимоотношениях с близлежащими структурами. Магнитно-резонансная ангиография позволяет выявить взаимоотношения опухоли и важнейших венозных коллекторов – большой вены мозга (вены Галена) и ее притоков. Знание этих особенностей особенно важно для планирования и успешного проведения операции. Мало уступающие по информативности данные могут быть получены с помощью спиральной КТ, также позволяющей исследовать сосуды мозга. При оценке информации, полученной при МРТ и КТ, важно учитывать не только характеристику сигнала или плотность опухоли, но и ее взаимоотношения с мозговыми структурами. На основании анализа этих особенностей в достаточно большом числе случаев можно предположить ту или иную гистологическую природу опухоли.

Для герминомы типична симметричная инфильтрация задних отделов зрительных бугров в сочетании с центральным расположением петрификатов. Это дает характерную картину «бабочки с расправленными крыльями». Указанный рентгенографический признак наблюдается только при герминомах.

На КТ герминомы имеют слегка повышенную плотность, локализуются по срединной линии (в области шишковидной железы, III желудочка, супраселлярной области). Опухоль может окружать обызвествленную шишковидную железу или вращаться в нее. Характерным является сильное гомогенное усиление сигнала после внутривенного введения контрастного вещества (см. рисунок).

По данным МРТ герминомы обычно изоинтенсивны по отношению к серому веществу во всех последовательностях, включая T2-взвешенные изображения. Типично также гомогенное усиление после введения парамагнитного контрастного вещества. Большие опухоли могут содержать кисты или некрозы.

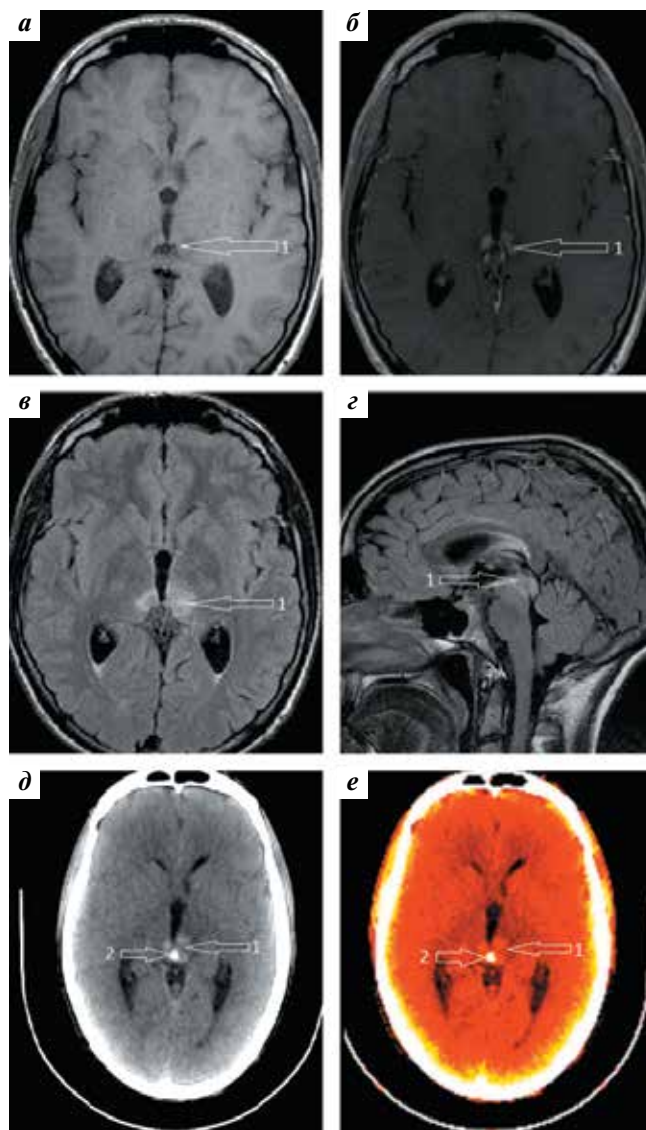
Герминомы, как и другие ГО, могут метастазировать в ликворные пространства. Характерно сочетание опухоли пинеальной области с новообразованием в области воронки III желудочка и хиазмы (10–15 % случаев). Метастазы в других областях головного и спинного мозга обнаруживают приблизительно у 10 % больных с ГО.

Зрелая тератома характеризуется наличием четких контуров. Она имеет гетерогенное строение с множественными кистами, жировыми скоплениями и кальцификатами. Накопление контраста происходит неинтенсивно. Характерно, что тератомы имеют гетерогенный МРТ-сигнал как в T1-, так и в T2-режиме с четко определяемыми множественными мелкими кистами. Картина незрелой или злокачественной тератомы схожа с картиной зрелой тератомы, с той лишь разницей, что границы последней менее четкие, вокруг опухоли наблюдается отек.

При КТ злокачественные ГО визуализируются как нечетко отграниченные образования повышенной плотности с интенсивным гетерогенным накоплением контраста и перитуморозным отеком.

На МРТ большинство из злокачественных ГО имеют мультилобулярное строение с нечеткими границами и наличием мелких кист в структуре опухоли. Введение парамагнитного контрастного вещества приводит к гетерогенному усилению сигнала [22, 23].

В распознавании ГО имеет значение также определение в сыворотке и цереброспинальной жидкости α -фетопротеина (АФП) и хорионического β -гонадотропина человека (ХГЧ) [3]. Опухоль желточного мешка может секретировать АФП; хориокарцинома – ХГЧ [6]. У пациентов с герминомами только уровень ХГЧ оказывается слабо повышенным [6]. Повышенные уровни АФП и ХГЧ могут иногда наблюдаться у пациентов с незрелыми тератомами [24]. Чистые



Визуализационные исследования пациента с герминомой. а–с – магнитно-резонансная томография: а, б – аксиальные срезы, T1-взвешенное изображение без контрастного усиления (а) и с контрастным усилением (б); в, г – режим подавления сигнала от жидкости (fluid attenuation inversion recovery), аксиальный (в) и сагиттальный (г) срезы; д – компьютерная томография; е – компьютерная позитронная эмиссионная томография. Стрелками обозначены новообразование (1) и обызвествленный эпифиз (2)

Imaging of a patient with germinoma. а–с – magnetic resonance imaging: а, б – axial sections, T1-weighted image without contrast (а) and with contrast (б); в, г – fluid attenuation inversion recovery, axial (в) and sagittal (г) sections; д – computed tomography; е – computed positron emission tomography. Arrows indicate the tumor (1) and calcified pineal gland (2)

эмбриональные карциномы, как известно, не секретируют каких-либо опухолевых маркеров; однако они, как правило, содержат в своем составе другие подтипы ГО, особенно часто опухоли желточного мешка.

В современных условиях, когда решающими диагностическими критериями являются результаты МРТ и КТ, выявление биологических маркеров имеет лишь вспомогательное значение. Они более важны для

Таблица 1. Основные маркеры и методы диагностики первичных герминогенных опухолей центральной нервной системы (адаптировано из [23])

Table 1. Major diagnostic tools for primary central nervous system germ cell tumors (adapted from [23])

Нозологическая форма Nosological form	Маркеры опухоли (кровь/ликвор) Serum/liquor tumor markers	Иммуногистохимиче- ские маркеры опухоли Immunohistochemical staining of tumor markers	Нейровизуализационные исследования Imaging studies
Герминомы Germinomas	ХГЧ, ПЩФ HCG, PLAP	ПЩФ, c-kit, OCT3/4 PLAP, c-kit, OCT3/4	Компьютерная томография головного мозга, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга Computed tomography of the brain, magnetic resonance imaging of the brain, spine
Негерминозные герминогенные опухоли Non-germinomatous germ cell tumors			
Тератома: Teratoma: зрелая mature незрелая immature	— ХГЧ, АФП HCG, AFP	— —	
Эмбриональная карцинома Embryonal carcinomas	—	CD30, СКАЕ1/3	
Хориокарцинома Choriocarcinomas	ХГЧ HCG	ХГЧ HCG	
Опухоль желточного мешка Yolk sac tumors	АФП AFP	АФП AFP	

Примечание. АФП – α -фетопроtein; ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза; ХГЧ – хорионический β -гонадотропин человека.

Note. AFP – α -fetoprotein; HCG – human chorionic gonadotrophic hormone; PLAP – placental alkaline phosphatase.

оценки эффективности лечения и выявления рецидивирования опухоли.

ГО ЦНС имеют тенденцию распространяться по ликворопроводящим путям вдоль нейроаксиса, поэтому необходимо включать в обследование МРТ головного мозга с контрастным усилением, а также МРТ всех отделов позвоночника и спинного мозга с контрастным усилением [6]. Положительные маркеры опухолей могут указывать на их злокачественный характер, а уровень АФП >1000 нг/мл считается индикатором высокого риска злокачественности, что может потребовать проведения интенсивной химиотерапии и облучения [5, 6]. Даже при отрицательном результате или снижении уровней маркеров опухоли пациенты должны быть обследованы на наличие метастазов [25]. При отсутствии диагностически значимого повышения уровня онкомаркера требуется выполнение биопсии для постановки окончательного диагноза [6]. Если онкомаркеры обнаруживаются в крови или ликворе, то биопсия для уточнения диагноза не требуется [3, 13, 26]. Хотя повышение уровня ХГЧ и нормальный уровень АФП при бифокальных внутричерепных опухолях является патогномоничным для гермином, было показано, что у 21 % пациентов с бифокальной формой заболевания с повышенными значениями ХГЧ при нормальном и умеренно повышенном уровне АФП были диагностированы НГГО. Это следует учитывать для того, чтобы избежать неверной тактики

лечения [27]. Главные диагностические методики представлены в табл. 1 [23, 28].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение первичных ГО ЦНС может различаться, но обычно является комплексным. Химиотерапия без облучения оказывается малоэффективной, сопровождается высокой частотой рецидивов и худшими результатами [6, 29–31]. Кроме того, возможны осложнения в виде несахарного диабета, если для химиотерапии применяется цисплатин или ифосфамид [32]. Выживаемость значительно возрастает, когда пациенты проходят лучевую терапию [4]. Но хотя облучение обеспечивает отличную выживаемость пациентов, позже оно может привести к возникновению вторичных злокачественных новообразований или нейрокогнитивных и нейроэндокринных осложнений, таких как снижение кратковременной и зрительной памяти [6].

Герминомы излечимы при применении лучевой терапии или, как недавно было показано, комбинации неоадьювантной химиотерапии с облучением [26, 29, 33–35]. В исследовании S. Cheng и соавт. получены хорошие результаты комбинированного лечения 24 пациентов с герминомами ЦНС: 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 96 %, а общая выживаемость – 100 % [29]. Превосходные результаты комбинированного лечения представлены и в другом источнике [35].

При подозрении на герминому хирургическое вмешательство ограничивается операциями, направленными на получение гистологического материала и разрешение внутричерепной гипертензии, так как опухоль имеет высокую чувствительность к химио- и лучевой терапии [16].

При выявлении клинически значимого повышения одного или обоих маркеров (ХГЧ – в 5 раз, АФП – более чем в 2 раза в сравнении с нормой) лечение пациента с первичной ГО ЦНС рекомендовано начинать с химиотерапии без гистологической верификации опухоли [28].

В настоящее время в лечении гермином на 1-м этапе принято проводить 4 курса химиотерапии (обычно с применением платиносодержащих препаратов: этопозид, ифосфамид и карбоплатина или цисплатина) с последующей лучевой терапией. В случае локализованного процесса обычно достаточно дозы 30–40 Гр. Техника облучения довольно сильно различается по размерам полей и методам фракционирования. Так, лучевая терапия с суммарной очаговой дозой (СОД) 5 Гр вызывает рассасывание опухоли, после чего проводится краниоспинальное облучение с СОД 30 Гр и дополнительно облучение пинеальной области с СОД 10 Гр. Ремиссия достигается практически в 100 % случаев, излечение достижимо в большинстве случаев (5-летняя выживаемость варьирует от 60 до 90 %) [36]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2017) необходимо облучение всей желудочковой системы до уровня позвонка C₂ (разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр, СОД 24 Гр) [28].

У пациентов с НГГО прогноз хуже. Вследствие их редкости доступны лишь отдельные немногочисленные наблюдения. Только 20–40 % НГГО эффективно контролируются с помощью лучевой терапии и, следовательно, требуют комбинирования химиотерапии и облучения в дополнение к тотальному хирургическому удалению при возможности [26, 34, 37]. Резистентность к лучевой терапии выводит на первое место химиотерапию и агрессивную хирургию, которые позволяют излечить более половины больных. Химиотерапия перед лучевой терапией повышает выживаемость до 60–70 % у пациентов с НГГО [6, 38]. Наиболее активными препаратами для НГГО являются карбоплатин, цисплатин, этопозид, гемцитабин, ифосфамид, таксаны и винбластин [6].

Хирургическое удаление само по себе не является достаточным для лечения НГГО, за исключением зрелых тератом [3, 6, 18, 26].

Хотя в Соединенных Штатах и Японии результаты лечения сопоставимы, в Японии хирургическое вмешательство включается в протокол лечения ГО чаще, чем в Соединенных Штатах [1]. В Японии хирургическое вмешательство чаще применяется после завершения и химиотерапии, и лучевой терапии, в то время как в США и Европе, как правило, практикуется

резекция опухоли после химиотерапии, но перед последующим облучением [3]. Незрелые тератомы обычно плохо отвечают на химиотерапию цисплатином, но для достижения лучших результатов лечения по-прежнему требуется сочетание лучевой и химиотерапии наряду с хирургической резекцией, когда последняя возможна [24].

В США, как правило, используется для лечения НГГО краниоспинальное облучение и облучение ложа опухоли с бустом [26, 27]; в то время как японские протоколы рекомендуют проводить облучение ложа опухоли и фокусное облучение окружающих тканей при НГГО с промежуточным прогнозом, но рекомендуют краниоспинальное облучение для НГГО с плохим прогнозом [9, 11]. Европейским стандартом лечения неметастазирующих НГГО является только локальная лучевая терапия [39]. Анализ результатов краниоспинального облучения с дозой >36 Гр и облучения ложа опухоли с дозой 54 Гр или большей показал, что краниоспинальное облучение связано со значительным увеличением общей выживаемости пациентов НГГО с плохим прогнозом [40].

Согласно действующему дельфийскому консенсусу лечение НГГО должно включать химиолучевую терапию, краниоспинальное облучение, особенно при наличии метастазов, и резекцию остаточной опухоли [3].

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2017) у пациентов с НГГО после 4 курсов химиотерапии в режиме «цисплатин + ифосфамид + этопозид» проводится краниоспинальное облучение (разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр, СОД 36 Гр); в случае подозрения на остаточную опухоль (вероятнее всего – одну из разновидностей тератомы) вопрос о хирургическом вмешательстве решают до начала лучевой терапии [28].

Эндоскопическая тривентрикулостомия – метод выбора для лечения окклюзионной гидроцефалии и проведения эндоскопической биопсии ГО, имеющих преимущества перед открытой хирургией и наружным дренированием желудочков, так как характеризуется большей диагностической эффективностью и меньшей частотой осложнений и летальных исходов [10, 20]. Согласно действующему дельфийскому консенсусу в лечении пациентов с окклюзионной гидроцефалией эндоскопическая тривентрикулостомия, когда она может быть выполнена, является более предпочтительной, чем другие виды хирургического вмешательства [3].

Риски, которые следует учитывать при выполнении эндоскопической тривентрикулостомии, включают повреждение столбов свода и получение недостаточного количества биоптата для выполнения гистологического исследования, особенно при ГО смешанного типа, при которых уровень гормональных маркеров не повышен [10, 20]. Эффективность открытой хирургической резекции все еще обсуждается. В то время как

Таблица 2. Основные рекомендации по лечению герминогенных опухолей центральной нервной системы (адаптировано из [23])**Table 2.** Main treatments available for primary central nervous system germ cell tumors (adapted from [23])

Нозологическая форма Nosological form	Рекомендации Recommendations
Герминома Germinoma	<ul style="list-style-type: none"> – Четыре цикла химиотерапии, обычно включающей применение этопозиды, ифосфамида и карбоплатина/цисплатина [9, 43, 44]; – последующее облучение желудочковой системы (20–24 Гр) и облучение с бустом (12–16 Гр) ложа опухоли [28, 45, 46]; – при метастазировании по ликворопроводящим путям назначают краниоспинальное облучение [43, 47, 48] – 4 cycles of platinum based chemotherapy, usually including etoposide, ifosfamide, and either carboplatin or cisplatin [9, 43, 44]; – followed by whole ventricular radiotherapy (20–24 Gy) and boost radiation (12–16 Gy) to tumor bed [28, 45, 46]; – if cerebrospinal fluid metastasis detected, then craniospinal irradiation also administered [43, 47, 48]
Негерминозные герминогенные опухоли Non-germinomatous germ cell tumors	
Тератома зрелая Mature teratoma	Тотальное хирургическое удаление [6, 24, 26] Complete surgical resection [6, 24, 26]
Тератома незрелая Immature teratoma	Неoadъювантная химиотерапия (4–6 циклов), обычно включающая применение карбоплатина/цисплатина, этопозиды и ифосфамида, может также включать применение гемцитабина, таксанов или винбластина [6, 26, 28, 44]; незрелые тератомы плохо реагируют на лечение цисплатином [24] Neoadjuvant chemotherapy (4–6 cycles), usually including carboplatin/cisplatin, etoposide, and ifosfamide, but may include gemcitabine, taxanes, or vinblastine [6, 26, 28, 44]; however, immature teratomas do not respond well to cisplatin [24]
Эмбриональная карцинома Embryonal carcinoma	Для негерминозных герминогенных опухолей с плохим прогнозом рекомендуются более интенсивные режимы химиотерапии [11] More intensive chemotherapy regimens are recommended for worse prognosis nongerminomatous germ cell tumors [11]
Хориокарцинома Choriocarcinoma	Краниоспинальное облучение (≥ 36 Гр) и облучение с бустом (≥ 54 Гр) ложа опухоли [26, 27, 40] или облучение всего головного мозга/желудочковой системы (24–40 Гр) и облучение с бустом (15–30 Гр) ложа опухоли [49] Craniospinal irradiation (≥ 36 Gy) and boost radiation (≥ 54 Gy) to tumor bed [26, 27, 40] or whole brain/ventricular radiation (24–40 Gy) with boost radiation (15–30 Gy) to tumor bed [49]
Опухоль желточного мешка Yolk sac tumor	<ul style="list-style-type: none"> – Тотальное хирургическое удаление, когда оно возможно [3, 6, 27]; – для негерминозных герминогенных опухолей с плохим прогнозом – одновременное облучение и химиотерапия с последующим удалением оставшейся опухоли [3, 9] – Complete surgical resection when possible [3, 6, 27]; – some suggest best protocol for poor prognosis central nervous system germ cell tumors should include simultaneous radiation and chemotherapy followed by resection of remaining tumor [3, 9]

некоторые авторы сообщают об отсутствии существенных различий в выживаемости при любых типах ГО вне зависимости от степени хирургического удаления, другие исследователи приходят к выводу, что продолжительность жизни у пациентов, особенно с НГГО, после тотального удаления выше, чем после биопсии или субтотальной резекции [4, 6]. Однако при герминомах почти никогда не требуется хирургическое удаление, за исключением случаев, когда сохраняется остаточная опухоль после того, как все другие методы лечения оказались неэффективными [26].

Радиохирургия – еще один метод воздействия, который может принести пользу при лечении ГО. Хотя проспективного исследования не проводилось, 1 ретроспективное исследование показало, что средний размер опухоли шишковидной железы уменьшился примерно наполовину через 6 мес после лечения,

полное исчезновение опухоли наблюдалось у 39 % пациентов через 1 год. Трехлетняя выживаемость пациентов с ГО составила 62,4 %, 5-летняя – 54,4 % [41].

Другая область исследований лечения первичных ГО ЦНС – терапия стволовыми клетками. Идея применения высокодозной химиотерапии с пересадкой аутологичных стволовых клеток призвана исключить лучевую терапию или хотя бы уменьшить дозу облучения у маленьких детей с опухолями головного мозга для снижения риска отсроченных побочных эффектов [42].

Согласно дельфийскому консенсусу при рецидиве злокачественной НГГО, наряду с хирургическим удалением и облучением, следует использовать высокодозную химиотерапию с последующей пересадкой гемопоэтических стволовых клеток [3].

В общем виде современные методы лечения описаны в табл. 2 [23, 28].

НАБЛЮДЕНИЕ

После завершения лечения пациента с первичной чистой герминомой ЦНС рекомендовано проводить контрольную МРТ головного и спинного мозга каждые 3 мес в течение 1-го года наблюдения, затем каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, затем — 1 раз в год или при выявлении неврологической симптоматики.

После завершения лечения пациента с первичной НГГО ЦНС рекомендовано контрольную МРТ головного и спинного мозга проводить каждые 3 мес (в сочетании с определением уровня опухолевых маркеров вне зависимости от их первичных значений) в течение первых 2 лет наблюдения, затем каждые 6 мес в течение 3-го и 4-го годов наблюдения, затем — 1 раз в год или при выявлении неврологической симптоматики [28].

ПРОГНОЗ

При ГО 5-летняя общая выживаемость пациентов составляет 80 %, это высокий показатель: выживаемость пациентов с другими типами опухолей шишковидной железы ниже [4]. У детей прогноз выживаемости лучше, чем у взрослых. Негативные прогностические факторы — женский пол, возраст старше 18 лет, НГГО и отказ от использования лучевой терапии. Прогноз относительно благоприятен для пациентов с герминомами, 5-летняя выживаемость которых превышает 90 %, а общая выживаемость даже при наличии метастазов лучше, чем выживаемость пациентов с НГГО, которая составляет 30–70 % [6, 29, 43]. Тем не менее в 1 исследовании было показано, что неoadъювантная комбинированная химиотерапия и лучевая терапия с последующей полной резекцией остаточной опухоли привели к 93 % 5-летней вы-

живаемости пациентов с НГГО [50]. В исследовании Токийского университета установлено, что 10- и 20-летняя выживаемость больных с чистыми герминомами составляет 92,7 и 81 %, а у пациентов с герминомами с синцитиотрофобластическими гигантскими клетками прогноз хуже: 10-летняя выживаемость составила 83,3 %, несмотря на химиолучевую терапию. В этом же исследовании было продемонстрировано, что 10-летняя выживаемость пациентов со зрелыми и незрелыми тератомами составляет 93 и 71 % соответственно, а 3-летняя выживаемость пациентов с эмбриональными карциномами, опухолями желточного мешка и хориокарциномами — 27 % [11].

В другом исследовании оценивались отдаленные исходы у 455 пациентов с герминомами и 94 пациентов с НГГО и было установлено, что 20- и 30-летняя выживаемость при герминомах составила 84,1 и 61,9 % соответственно, а при НГГО — 86,7 % [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные ГО ЦНС — гетерогенная группа редких злокачественных новообразований, которые преимущественно поражают пациентов в детском и подростковом возрасте. Наиболее эффективным методом лечения гермином являются лучевая и неoadъювантная химиотерапия [10]. НГГО лучше всего лечить химиотерапией и облучением с последующим тотальным удалением; тотальная резекция опухоли является идеальным лечением зрелых тератом [6, 10]. Проведение цитогенетических и молекулярных исследований позволит дополнительно выделить различные подтипы ГО, что поможет разработать новые направления исследований для улучшения результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McCarthy B.J., Shibui S., Kayama T. et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol* 2012;14(9):1194–200. DOI: 10.1093/neuonc/nos155.
- Goodwin T.L., Sainani K., Fisher P.G. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(8): 541–4. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181983af5.
- Murray M.J., Bartels U., Nishikawa R. et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 2015;16(9):e470–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00244-2.
- Al-Hussaini M., Sultan I., Abuirmileh N. et al. Pineal gland tumors: experience from the SEER database. *J Neurooncol* 2009;94(3):351–8. DOI: 10.1007/s11060-009-9881-9.
- Böhrnsen F., Enders C., Ludwig H.C. et al. Common molecular/cytogenetic alterations in tumors originating from the pineal region. *Oncol Lett* 2015; 10(3):1853–7. DOI: 10.3892/ol.2015.3383.
- Dufour C., Guerrini-Rousseau L., Grill J. Central nervous system germ cell tumors: an update. *Curr Opin Oncol* 2014;26(6):622–6. DOI: 10.1097/CCO.000000000000140.
- Georgiu C., Opincariu I., Cebotaru C.L. et al. Intracranial immature teratoma with a primitive neuroectodermal malignant transformation — case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol* 2016;57(4):1389–95.
- Vasiljevic A., Szathmari A., Champier J. et al. Histopathology of pineal germ cell tumors. *Neurochirurgie* 2015;61(2–3): 130–7.
- Matsutani M. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors — the Japanese experience. *J Neurooncol* 2001;54(3):311–6.
- Huang X., Zhang R., Mao Y. et al. Recent advances in molecular biology and treatment strategies for intracranial germ cell tumors. *World J Pediatr* 2016;12(3): 275–82. DOI: 10.1007/s12519-016-0021-2.
- Matsutani M., Sano K., Takakura K. et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86(3):446–55. DOI: 10.3171/jns.1997.86.3.0446.
- Villano J.L., Propp J.M., Porter K.R. et al. Malignant pineal germ-cell tumors: an analysis of cases from three tumor registries. *Neuro Oncol* 2008;10(2):121–30. DOI: 10.1215/15228517-2007-054.
- Jorsal T., Rørth M. Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations. *Acta Oncol* 2012;51(1):3–9. DOI: 10.3109/0284186X.2011.586000.

14. Tan C., Scotting P.J. Stem cell research points the way to the cell of origin for intracranial germ cell tumours. *J Pathol* 2013;229(1):4–11. DOI: 10.1002/path.4098.
15. Phi J.H., Kim S.K., Lee Y.A. et al. Latency of intracranial germ cell tumors and diagnosis delay. *Childs Nerv Syst* 2013;29(10):1871–81. DOI: 10.1007/s00381-013-2164-y.
16. Коновалов А.Н., Кадыров Ш.У., Тарасова Е.М. и др. Герминомы подкорковых узлов у детей. 4 клинических случая и обзор литературы. Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» 2016;80(1):71–82. [Konovalov A.N., Kadyrov Sh.U., Tarasova E.M. et al. Basal ganglia germinomas in children. Four clinical cases and a literature review. *Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko" = Problems of Neurosurgery n. a. N.N. Burdenko* 2016;80(1):71–82. (In Russ.)].
17. Sethi R.V., Marino R., Niemierko A. et al. Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors. *J Pediatr* 2013;163(5):1448–53. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.024.
18. Cardellicchio S., Farina S., Buccoliero A.M. et al. Successful treatment of metastatic β HCG-secreting germ cell tumor occurring 3 years after total resection of a pineal mature teratoma. *Eur J Pediatr* 2014;173(8):1011–5. DOI: 10.1007/s00431-014-2282-x.
19. Raiyawa T., Khorprasert C., Lertbutsayanukul C. et al. Management of intracranial germ cell tumors at the King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012;95(10):1327–34.
20. Herrada-Pineda T., Revilla-Pacheco F., Manrique-Guzman S. Endoscopic approach for the treatment of pineal region tumors. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2015;76(1):8–12. DOI: 10.1055/s-0032-1330958.
21. Клименко В.Н. Внегонадные герминомы опухоли. *Практическая онкология* 2006;7(1):63–8. [Klimenko V.N. Extragonadal germ cell tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2006;7(1):63–8. (In Russ.)].
22. Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И. Опухоли пинеальной области. В кн.: Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 т. Т. 3 (часть II). Основы нейрохирургии. Под ред. А.Н. Коновалова. М.: Медицина, 2004. С. 318–335. [Konovalov A.N., Pitskhelauri D.I. Tumors of the pineal region. In: Nikiforov A.S., Konovalov A.N., Gusev E.I. *Clinical neurology*. In 3 vol. Vol. 3 (Part 2). *Fundamentals of Neurosurgery*. Ed. by A.N. Konovalov. Moscow: Meditsina, 2004. Pp. 318–335. (In Russ.)].
23. Fetcko K., Dey M. Primary central nervous system germ cell tumors: a review and update. *Med Res Arch* 2018;6(3):1719. DOI: 10.18103/mra.v6i3.1719.
24. Huang X., Zhang R., Zhou L.F. Diagnosis and treatment of intracranial immature teratoma. *Pediatr Neurosurg* 2009;45(5):354–60. DOI: 10.1159/000257524.
25. Jeong Y.B., Wang K.C., Phi J.H. et al. A case of nongerminomatous germ cell tumor with fulminant course concomitant leptomeningeal metastasis. *Brain Tumor Res Treat* 2016;4(1):21–5. DOI: 10.14791/btrt.2016.4.1.21.
26. Frappaz D., Conter C.F., Szathmari A. et al. The management of pineal tumors as a model for a multidisciplinary approach in neuro-oncology. *Neurochirurgie* 2015;61(2–3):208–11. DOI: 10.1016/j.neuchi.2014.03.003.
27. Aizer A.A., Sethi R.V., Hedley-Whyte E.T. et al. Bifocal intracranial tumors of nongerminomatous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications. *Neuro Oncol* 2013;15(7):955–60. DOI: 10.1093/neuonc/not050.
28. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации. Год пересмотра: 2017. 43 с. Доступ по: http://www.oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines-new/pervichnye_opukholi_centralnoy_nervnoy_sistemy.pdf. [Primary tumors of the central nervous system. Clinical recommendations. Year of approval: 2017. 43 p. Available at: http://www.oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines-new/pervichnye_opukholi_centralnoy_nervnoy_sistemy.pdf. (In Russ.)].
29. Cheng S., Kilday J.P., Laperriere N. et al. Outcomes of children with central nervous system germinoma treated with multi-agent chemotherapy followed by reduced radiation. *J Neurooncol* 2016;127(1):173–80. DOI: 10.1007/s11060-015-2029-1.
30. Robertson P.L., Jakacki R., Hukin J. et al. Multimodality therapy for CNS mixed malignant germ cell tumors (MMGCT): results of a phase II multi-institutional study. *J Neurooncol* 2014;118(1):93–100. DOI: 10.1007/s11060-013-1306-0.
31. Sun X.F., Zhang F., Zhen Z.J. et al. The clinical characteristics and treatment outcome of 57 children and adolescents with primary central nervous system germ cell tumors. *Chin J Cancer* 2014;33(8):395–401. DOI: 10.5732/cjc.013.10112.
32. Afzal S., Wherrett D., Bartels U. et al. Challenges in management of patients with intracranial germ cell tumor and diabetes insipidus treated with cisplatin and/or ifosfamide based chemotherapy. *J Neurooncol* 2010;97(3):393–9. DOI: 10.1007/s11060-009-0033-z.
33. Wong K., Opimo A.B., Olch A.J. et al. Re-irradiation of recurrent pineal germ cell tumors with radiosurgery: report of two cases and review of literature. *Cureus* 2016;8(4):e585. DOI: 10.7759/cureus.585.
34. Claude L., Faure-Contier C., Frappaz D. et al. Radiation therapy in pediatric pineal tumors. *Neurochirurgie* 2015;61(2–3):212–5. DOI: 10.1016/j.neuchi.2014.11.002.
35. Bouffet E., Baranzelli M.C., Patte C. et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multi-centre SFOP experience. *Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Br J Cancer* 1999;79(7–8):1199–204. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690192.
36. Boyer M.J., Raghavan D. Extragonadal germ cell tumours. In: *Oxford text book of oncology*. Oxford University Press, 2002. Vol. 2. Pp. 2038–2045.
37. Jinguji S., Yoshimura J., Nishiyama K. et al. Long-term outcomes in patients with pineal nongerminomatous malignant germ cell tumors treated by radical resection during initial treatment combined with adjuvant therapy. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(12):2175–83. DOI: 10.1007/s00701-015-2614-2.
38. Kellie S.J., Boyce H., Dunkel I.J. et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol* 2004;22(5):846–53. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.006.
39. Calaminus G., Frappaz D., Kortmann R.D. et al. Outcome of patients with intracranial nongerminomatous germ cell tumors—lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol* 2017;19(12):1661–72. DOI: 10.1093/neuonc/nox122.
40. Kim J.W., Kim W.C., Cho J.H. et al. A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):625–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.077.
41. Li W., Zhang B., Kang W. et al. Gamma knife radiosurgery (GKRS) for pineal region tumors: a study of 147 cases. *World J Surg Oncol* 2015;13:304. DOI: 10.1186/s12957-015-0720-5.
42. Gardner S.L. Application of stem cell transplant for brain tumors. *Pediatr Transplant* 2004;8 Suppl 5:28–32. DOI: 10.1111/j.1398-2265.2004.00202.x.
43. Foo A.S., Lim C., Chong D.Q. et al. Primary intracranial germ cell tumours: experience of a single South-East Asian institution. *J Clin Neurosci* 2014;21(10):1761–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.01.021.
44. Goldman S., Bouffet E., Fisher P.G. et al. Phase II trial assessing the ability of neo-adjuvant chemotherapy with or without second-look surgery to eliminate measurable disease for nongerminomatous germ cell tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2464–71. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5132.

45. Chen Y.W., Huang P.I., Ho D.M. et al. Change in treatment strategy for intracranial germinoma: long-term follow-up experience at a single institute. *Cancer* 2012;118(10):2752–62. DOI: 10.1002/cncr.26564.
46. Alapetite C., Brisse H., Patte C. et al. Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. *Neuro Oncol* 2010;12(12):1318–25. DOI: 10.1093/neuonc/noq093.
47. Calaminus G., Kortmann R., Worch J. et al. 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. *Neuro Oncol* 2013;15(6):788–96. DOI: 10.1093/neuonc/not019.
48. Smith A.A., Weng E., Handler M., Foreman N.K. Intracranial germ cell tumors: a single institution experience and review of the literature. *J Neurooncol* 2004;68(2):153–9.
49. Kochi M., Itoyama Y., Shiraishi S. et al. Successful treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors by administering neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy before excision of residual tumors. *J Neurosurg* 2003;99(1):106–14. DOI: 10.3171/jns.2003.99.1.0106.
50. Nakamura H., Makino K., Kochi M. et al. Evaluation of neoadjuvant therapy in patients with nongerminomatous malignant germ cell tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7(4):431–8. DOI: 10.3171/2011.1.PEDS10433.
51. Acharya S., DeWees T., Shinohara E.T., Perkins S.M. Long-term outcomes and late effects for childhood and young adulthood intracranial germinomas. *Neuro Oncol* 2015;17(5):741–6. DOI: 10.1093/neuonc/nou311.

Вклад авторов

Б.В. Мартынов: обзор и анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Р.С. Мартынов: научное редактирование текста статьи;
 Д.В. Свистов: научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

B.V. Martynov: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing;
 R.S. Martynov: article scientific editing;
 D.V. Svistov: article scientific editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.В. Мартынов/B.V. Martynov: <https://orcid.org/0000-0002-8459-2466>
 Р.С. Мартынов/R.S. Martynov: <https://orcid.org/0000-0002-2769-3551>
 Д.В. Свистов/D.V. Svistov: <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. The patients gave written informed consent to participate in the study.