

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Malignant germ cell tumors of the head and neck region in children

V.A. Degtyarev, N.S. Grachev, R.A. Moiseenko, T.V. Stradomskaya, M.V. Teleshova, N.V. Babaskina, A.M. Mitrofanova, I.N. Vorozhtsov, D.T. Utalieva, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov

FSBI National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contacts: Kachanov Denis Yurievich – e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Злокачественные герминогенные опухоли области головы и шеи у детей

В.А. Дегтярев, Н.С. Грачев, Р.А. Моисеенко, Т.В. Страдомская, М.В. Телешова, Н.В. Бабаскина, А.М. Митрофанова, И.Н. Ворожцов, Д.Т. Уталиева, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов

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

Контакты: Качанов Денис Юрьевич – e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

儿童头颈部的恶性生殖细胞肿瘤

V.A. Degtyarev, N.S. Grachev, R.A. Moiseenko, T.V. Stradomskaya, M.V. Teleshova, N.V. Babaskina, A.M. Mitrofanova, I.N. Vorozhtsov, D.T. Utalieva, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov

FSBI National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

通讯作者: Kachanov Denis Yurievich – e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Doi: 10.25792/HN.2022.10.1.35–45

Germ cell tumors (GCT) are a heterogeneous group of neoplasms occurring predominantly in childhood and including several histological types characterized by different lesion localization and different clinical symptoms. Malignant GCT, such as yolk sac tumor (YST), in the head and neck region are extremely rare, therefore, only few clinical observations have been described in the literature.

The aim of this study was to analyze the clinical data and treatment results of patients with yolk sac tumors of the head and neck region.

Material and methods. During the period from 02.2012 to 02.2021 (108 months), 4 patients with YST of the head and neck area were treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Median age at diagnosis was 22.2 months (range 6.9–36.2 months). Primary tumor was located in the orbit in 2 (50%) patients, in maxilla in 1 (25%) patient, and in nasal cavity in 1 (25%) case. Median alfa-fetoprotein (AFP) level before therapy was 4395 ng/ml (range 541–19453 ng/ml). The diagnosis was morphologically confirmed in all cases. Distant metastases in lungs were detected in 1 (25%) patient. The stage distribution was the following: II – 1 (25%), III – 2 (50%), IV – 1 (25%).

Results. All the patients have received combined treatment according to the protocols of the German MAKEI group. Orbito-facial resections were required in 2 (50%) cases. By the time of the analysis, all patients are alive with no signs of recurrence and the median follow-up of 30.9 months (range 12.7–89.0).

Conclusions. The main conclusion of this study is that the combined treatment, which is the standard of care, allows to achieve high overall survival rates, however, in some cases, complex anatomical localization of the tumor may require mutilation operations.

Key words: germ cell tumor, yolk sac tumor, head and neck, chemotherapy, surgery

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Degtyarev V.A., Grachev N.S., Moiseenko R.A., Stradomskaya T.V., Teleshova M.V., Babaskina N.V., Mitrofanova A.M., Vorozhtsov I.N., Utalieva D.T., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu. Malignant germ cell tumors of the head and neck region in children. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(1):35–45 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

Герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) – гетерогенная группа новообразований, которая наблюдается преимущественно в детском возрасте, включает несколько гистологических типов, характеризуется различной локализацией поражения и клинической симптоматикой. Злокачественные ГКО, такие как опухоль желточного мешка (ОЖМ), в области головы и шеи встречаются крайне редко, поэтому в литературе описано мало клинических наблюдений. **Целью** настоящего исследования является изучение клинических данных и результатов терапии у пациентов с ОЖМ в области головы и шеи.

Материал и методы. За период 02.2012–02.2021 гг. (108 месяцев) в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получали лечение 4 пациента с ОЖМ в области головы и шеи. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 22,2 месяца (разброс 6,9–36,2 месяца). Опухоль локализовалась в области орбиты у 2 (50%) пациентов, по 1 (25%) случаю пришлось на поражение верхней челюсти и полости носа. Медиана уровня α -фетопротейна до начала лечения – 4395 нг/мл (разброс 541–19453 нг/мл). Диагноз во всех случаях подтверждался результатами гистологического исследования. Отдаленные метастазы диагностированы у 1 (25%) пациента (легкие). Распределение по стадиям: II – 1 (25%), III – 2 (50%), IV – 1 (25%) пациент.

Результаты. Всем пациентам проведено комбинированное лечение по протоколу MAKEI. У двух пациентов потребовалось выполнение орбитофациальных резекций. На момент проведения настоящего анализа все пациенты живы без признаков заболевания, медиана длительности наблюдения составила 30,9 месяца (разброс 12,7–89,0).

Выводы. Основным выводом настоящего исследования является то, что комбинированное лечение, являющееся стандартом терапии, позволяет добиться высоких показателей общей выживаемости, однако в ряде случаев сложная анатомическая локализация опухоли может требовать выполнения калечащих операций.

Ключевые слова: герминогенно-клеточные опухоли, опухоль желточного мешка, голова и шея, химиотерапия, хирургия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дегтярев В.А., Грачев Н.С., Моисеенко Р.А., Страдомская Т.В., Телешова М.В., Бабаскина Н.В., Митрофанова А.М., Ворожцов И.Н., Уталиева Д.Т., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. Злокачественные герминогенные опухоли области головы и шеи у детей. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(1):35–45

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

生殖细胞瘤 (GCT) 是一组异质性的肿瘤，主要发生在儿童时期，包括几种组织学类型，具有不同的病变定位和不同的临床症状特征。头颈部的恶性GCT，如卵黄囊瘤 (YST)，极为罕见，因此，文献中只描述了少数临床观察。

本研究的目的是分析头颈部卵黄囊瘤患者的临床资料和治疗效果。

材料和方法: 在2012年2月至2021年2月 (108个月) 期间，德米特里-罗加乔夫国家小儿血液学、肿瘤学和免疫学医学研究中心治疗了4名头颈部YST患者。诊断时的中位年龄为22.2个月 (范围6.9–36.2个月)。2名 (50%) 患者的原发肿瘤位于眼眶内，1名 (25%) 患者位于上颌骨内，1名 (25%) 患者位于鼻腔。治疗前阿尔法-胎儿蛋白 (AFP) 的中位数为4395纳克/毫升 (范围为541–19453纳克/毫升)。所有病例的诊断都得到了形态学上的证实。1名 (25%) 患者发现肺部有远处转移。阶段分布如下。二期-1 (25%)，三期-2 (50%)，四期-1 (25%)。

结果: 所有患者都按照德国MAKEI小组的方案接受了联合治疗。有2个 (50%) 病例需要进行眼睑切除。在分析时，所有患者都活着，没有复发迹象，中位随访时间为30.9个月 (范围12.7–89.0)。

结论: 本研究的主要结论是，作为护理标准的联合治疗可以获得较高的总生存率，然而，在某些情况下，肿瘤的复杂解剖定位可能需要切割手术。

关键词: 生殖细胞瘤、卵黄囊瘤、头颈部、化疗、手术

利益冲突: 作者没有利益冲突需要声明。

资助: 本研究没有任何资金。

引用: Degtyarev V.A., Grachev N.S., Moiseenko R.A., Stradomskaya T.V., Teleshova M.V., Babaskina N.V., Mitrofanova A.M., Vorozhtsov I.N., Utalieva D.T., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu. Malignant germ cell tumors of the head and neck region in children. *Head and neck. Russian Journal*. 2022;10(1):35–45 (In Russian).

作者对所提交数据的独创性和发表说明性材料——表格、数字、病人照片的可能性负责。

Введение

Герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из плюрипотентных зародышевых клеток, с различным гистологическим строением, локализацией первичной опухоли и клинической симптоматикой. На долю ГКО приходится около 3% от всех злокачественных новообразований у детей 0–14 лет [1]. Наиболее часто поражаются репродуктивные органы, внегонадная локализация, за исключением центральной нервной системы, встречается редко [1]. Экстрагонадно и экстракраниально образование обычно локализуется по средней линии тела [2], при этом часто поражаются крестцово-копчиковая область, средостение, забрюшинное пространство [1]. В области головы и шеи ГКО составляют до 5% всех случаев заболевания и в большинстве представлены тератомами [3, 4]. Опухоль желточного мешка (ОЖМ) встречается реже и может определяться как в виде компонента смешанной ГКО (ГКО более одного гистологического типа), так и в виде самостоятельного гистологического варианта [4, 5].

Целью настоящей публикации явился анализ клинических случаев ОЖМ в области головы и шеи у пациентов, прошедших обследование и получавших лечение в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Материал и методы

За период 02.2012–02.2021 гг. (108 месяцев) в условиях ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева прошли обследование и получили лечение 4 пациента в возрасте 0–14 лет с гистологически верифицированной ОЖМ с локализацией в области

головы и шеи, прошедшие диагностику и лечение в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Соотношение по полу – Д:М=4:0. Медиана возраста на момент первых симптомов составила 18,4 месяца (разброс 5,9–35 месяцев). Медиана возраста на момент постановки диагноза была равна 22,2 месяца (разброс 6,9–36,2 месяца). При анализе длительности постановки диагноза было показано, что медиана интервала времени от первых симптомов до постановки диагноза составила 1,8 месяца (разброс 1,0–5,2 месяца). Опухоль локализовалась в области орбиты у 2 (50%) пациентов (рис. 1, 2), при этом в обоих случаях отмечено нарушение зрения на стороне поражения. По 1 случаю пришлось на поражение верхней челюсти (рис. 3, 5) и полости носа (рис. 4).

Диагностические и лечебные мероприятия проводились согласно протоколам группы MAKEI, подробно описанными в клинических рекомендациях по лечению экстракраниальных ГКО [6]. Оценка распространенности процесса осуществлялась по классификации TNM и по системе IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), которая основывается на результатах инициального хирургического вмешательства и зависит от его радикальности (табл. 1).

Проводился анализ демографических данных, клинических симптомов заболевания и длительности интервала от момента появления первых симптомов до постановки диагноза, сопутствующих патологий. Оценка уровня α -фетопroteина (АФП) осуществлялась в момент инициальной диагностики. При интерпретации результатов использовались референсные значения указанного показателя у детей в зависимости от возраста [7]. В дальнейшем уровень АФП в сыворотке крови оценивали с целью мониторинга ответа опухоли на проводимое лечение.

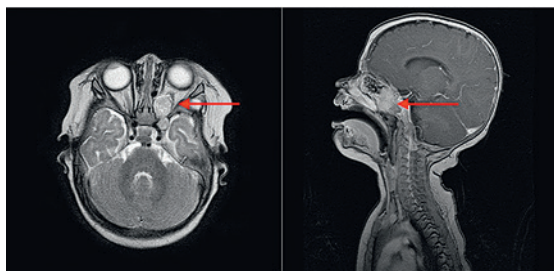


Рис. 1. Инициальное МРТ-исследование пациента №1 с контрастным усилением

Объемное образование левой глазницы с распространением в канал зрительного нерва, на область крылонебной и подвисочной ямок (обозначено стрелками). Аксиальная и сагиттальная проекции.

Fig. 1. Initial MRI scan of Patient No.1 with contrast enhancement
Tumor of the left orbit spreading to the optic nerve canal, to the region of the pterygopalatine and infratemporal fossae (indicated by arrows). Axial and sagittal projections.

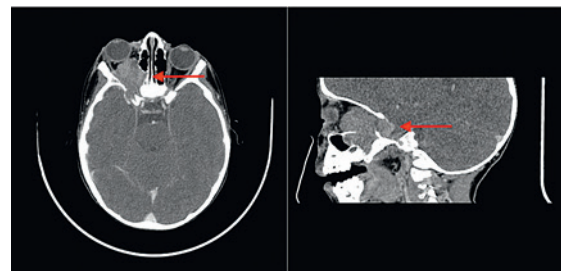


Рис. 2. Инициальное КТ-исследование пациента №2

Объемное образование правой глазницы с распространением в канал зрительного нерва, на клиновидную кость, решетчатый лабиринт, верхнечелюстную пазуху (обозначено стрелками). Аксиальная и сагиттальная проекции.

Fig. 2. Initial CT scan of Patient No.2

Tumor of the right orbit spreading to the optic nerve canal, to the sphenoid bone, ethmoid labyrinth, maxillary sinus (indicated by arrows). Axial and sagittal projections.



Рис. 3. Инициальное МРТ-исследование пациента №3 с контрастным усилением

Объемное образование верхней челюсти с распространением в мягкие ткани левой щечной области, на крылья носа и хрящевую часть носовой перегородки (обозначено стрелкой). Аксиальная проекция.
Fig. 3. Initial MRI scan of Patient No.3 with contrast enhancement
Tumor of the upper jaw with distribution to the soft tissues of the left buccal region, to the wings of the nose and the cartilaginous part of the nasal septum (indicated by an arrow). Axial projection.

Инструментальные методы исследования, включая мульти-спиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), были направлены на оценку локализации и размеров первичной опухоли. Диагноз верифицировали на основании типичной гистологической картины, включавшей выявление телец Шиллера–Дювала и иммуногистохимического (ИГХ) исследования, при этом характерным для ОЖМ являлась экспрессия рапСК (пан-цитокератин), АФП, Sall4. При выполнении отсроченного хирургического вмешательства определялась степень терапевтического патоморфоза после проведенной неoadъювантной терапии.

Основу терапии составляло комбинированное лечение, включающее в себя хирургический и полихимиотерапевтический этапы [6]. Согласно рекомендациям группы MAKEI, полихимиотерапию (ПХТ) проводили по схеме PEI, в состав которой входят цисплатин, эпозид, ифосфамид. Проводили оценку токсичности ПХТ с использованием стандартных критериев. Хирургическое лечение состояло из удаления новообразования с использованием различных техник. Радикальность хирургического вмешательства оценивали по следующим критериям: R0 – макроскопически и микроскопически радикальное уда-

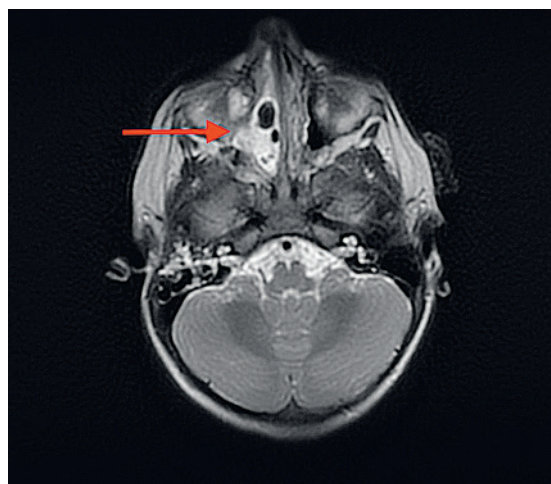


Рис. 4. Инициальное МРТ-исследование пациента №4 с контрастным усилением

Объемное образование среднего носового хода справа с распространением на клетки решетчатого лабиринта и в правую крылонебную ямку (обозначено стрелкой). Аксиальная проекция
Fig. 4. Initial MRI scan of Patient No.4 with contrast enhancement
Tumor of the middle nasal passage on the right with spread to the cells of the ethmoid labyrinth and into the right pterygopalatine fossa (indicated by an arrow). Axial projection

ление опухоли, R1 – микроскопически остаточная опухоль, R2 – макроскопически остаточная опухоль.

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни, выписанные эпикризы) и электронной базы данных ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Информация об этапах лечения, проводимых за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписные эпикризы, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования).

Результаты

Уровень АФП до начала специфической терапии был оценен у всех пациентов, медиана уровня АФП составила 4395 нг/мл (разброс 541–19453 нг/мл). Инициально медиана объема образования была равна 11,4 см³ (разброс 3,2–14,9 см³). Диагноз во всех 4 (100%) случаях подтверждался результатами гистологического исследования, где отмечался признак ОЖМ – тельца Шиллера–Дювала. У 4 (100%) пациентов иммуногистохимически подтверждена экспрессия рапСК, AFP, Sall4 и отсутствие

Таблица 1. Оценка распространенности процесса по системе IRS
Table 1. Assessment of the process spread according to the IRS system

Стадия Stage	Определение Definition
I	Макроскопически и микроскопически полностью удаленная опухоль, нет вовлечения регионарных лимфоузлов Macroscopic and microscopic complete resection, no involvement of regional lymph nodes
II	Макроскопически полностью удаленная, но микроскопически остаточная опухоль Macroscopic complete resection, but microscopically residual tumor present
III	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия Macroscopic residual tumor or biopsy alone
IV	Наличие отдаленных метастазов Distant metastases present

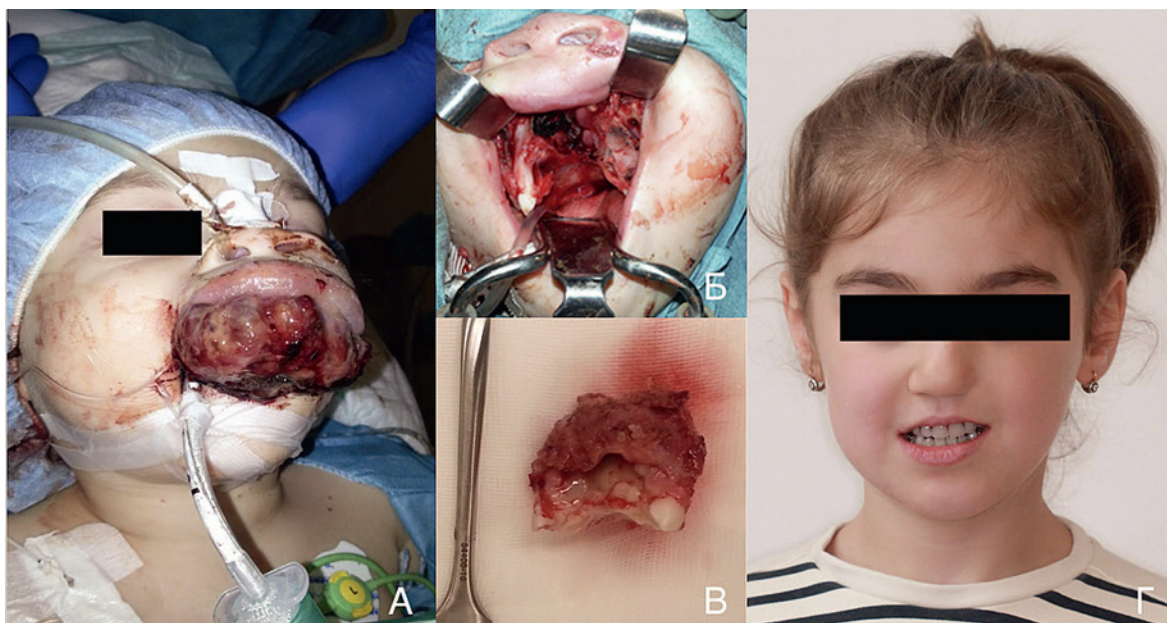


Рис. 5. Фотографии пациента №3. А – при поступлении; Б – интраоперационное состояние; В – макропрепарат удаленного образования; Г – после хирургического лечения, стоматологической реабилитации.

Fig. 5. Photographs of Patient No. 3. A - upon admission; B - intraoperative state; C - macropreparation of the removed tumor; D - after surgical treatment, dental rehabilitation.

экспрессии *oct3/4*, *CD30*. Случаев поражения региональных лимфатических узлов не отмечено, у 1 (25%) пациента отмечались реактивные изменения подвергнутых гистологическому исследованию лимфатических узлов, без признаков опухолевой инфильтрации. Отдаленные метастазы диагностированы у 1 (25%) пациента и локализовались в легких. Распределение по стадиям по системе IRS: II – 1 (25%), III – 2 (50%), IV – 1 (25%) пациент.

У 1 (25%) пациента отмечена сопутствующая патология в виде врожденного порока сердца – двустворчатый аортальный клапан, аортальная недостаточность I–II степеней. Более детально характеристики пациентов описаны в ниже представленных таблицах (табл. 2).

Все 4 (100%) пациента получили лечение в рамках протоколов Немецкой группы MAKEI, в объеме 4 курсов ПХТ по схеме PEI (цисплатин, этопозид, ифосфамид) и хирургического лечения. У 3 (75%) пациентов первично выполнена биопсия, далее проведены 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) и отсроченная операция (RO) с последующим адъювантным этапом, при этом во всех случаях отмечался терапевтический патоморфоз IV степени. Медиана объема образования после НАПХТ составила 4,8 см³ (разброс 3,5–7,0 см³). При этом медиана сокращения объема образования была равна 64,6% (разброс 45,7–67,7%). У 1 (25%) пациента изначально выполнена эксцизионная биопсия (R1 резекция), после чего проведена адъювантная полихимиотерапия (АПХТ) в объеме 4 курсов PEI. Следует отметить, что 2 (50%) пациентам в дебюте заболевания потребовались дополнительные симптоматические хирургические вмешательства (декомпрессия орбиты, эндоваскулярная окклюзия артерий), у 2 (50%) пациентов выполнена калечащая операция – орбитофациальная резекция. Необходимо подчеркнуть, что на момент выполнения хирургического вмешательства в обоих случаях была подтверждена тотальная атрофия

зрительного нерва и отсутствие зрения на стороне поражения, выявленное методом вызванных зрительных потенциалов, обусловленная инициальной распространенностью опухолевого процесса и компрессией зрительного нерва.

Медиана уровня АФП после проведенного лечения составила 4,15 нг/мл (разброс 2,6–6 нг/мл), что соответствовало нормальным значениям. Преобладающим осложнением ПХТ была гематологическая токсичность II–III степеней, которая проявилась у 4 (100%) пациентов, гастроинтестинальная токсичность I степени и геморрагический синдром выявлены у 3 (75%) и 1 (25%) пациента соответственно (табл. 3).

На момент проведения данного анализа все 4 (100%) пациента живы, без признаков опухоли. Медиана длительности наблюдения составила 30,9 месяца (разброс 12,7–89,0 месяцев).

Обсуждение

Типичные зоны поражения при экстрагонадных ГКО, включающие средостение, забрюшинное пространство, крестцово-копчиковую область, рассматриваются как следствие ошибок на стадии миграции плюрипотентных зародышевых клеток вдоль средней линии тела из энтодермы желточного мешка к генитальному гребню [2, 8]. В норме клетки, которые отклонились от миграционного пути, подвергаются апоптозу, но в случае нарушения апоптоза сохраняют свою способность к пролиферации и дифференцировке в нетипичном месте [8]. Поражение головы и шеи рассматривается как редкая локализация экстрагонадных ГКО [1, 3, 4, 9]. Редкость данной патологии подчеркивается в крупном популяционном исследовании, проведенном в Германии и охватывающем 1266 пациентов, среди которых экстрагонадные злокачественные ГКО определялись у 655 исследуемых, при этом область головы и шеи была поражена лишь в 32 (2,5%) случаях [3].

Таблица 2. Инициальная характеристика пациентов
Table 2. Initial characteristics of the patients

Пациент № Patient No.	Пол Sex	Возраст на момент симптомов, мес. Age at symptom onset, months	Возраст на момент диагноза, мес. Age at diagnosis, months	Сопутствующая патология Concomitant disease	Клиническая симптоматика Clinical symptoms	Уровень АФП инициально, нг/мл AFP initial level, ng/ml	Локализация Location	Размеры, объем инициально Initial size, volume	Стадия IRS, TNM IRS, TNM stage	Гистология Pathology
1	Ж F	5.9	6.9	—	Цефалгия. На стороне поражения: остро возникшее расходящееся косоглазие, экзофтальм, птоз, амвроз, перiorбитальный отек <i>Cephalgia. On the side of the lesion: acute divergent strabismus, exophthalmos, ptosis, amaurosis, periorbital edema</i>	19453	Левая глазница, канал зрительного нерва, распространение на область крылоносовой и подвисочной ямок. (рис. 1) <i>Left orbit, optic nerve canal, extension to the area of the pterygopalatine and infratemporal fossae.</i> (Fig. 1)	3,7x2,4x2,8 см (V=12,9 см ³) 3,7x2,4x2,8 см (V=12,9 см ³)	III по IRS, T2aN0M0 III according to IRS, T2aN0M0	ОЖМ, panCK+, AFP+, Sall4+, YST, panCK+, AFP+, Sall4+.
2	Ж F	35.0	36.2	Врожденный порок сердца (двустворчатый клапан аорты, недостаточность аортального клапана II степени) <i>Congenital heart disease (bicuspid aortic valve, aortic valve insufficiency grade I-II)</i>	Интоксикация. Астения. На стороне поражения: страбизм, экзофтальм, амвроз, перiorбитальный отек <i>Intoxication. Asthenia. On the affected side: strabismus, exophthalmos, amaurosis, periorbital edema</i>	6802	Правая глазница, канал зрительного нерва, распространение на клиновидную кость, решетчатый лабиринт, верхнечелюстную пазуху. (рис. 2) <i>Right orbit, optic nerve canal, extension to the sphenoid bone, ethmoid labyrinth, maxillary sinus</i> (Fig. 2)	3,9x3,2x2,3 см (V=14,9 см ³) 3,9x3,2x2,3 см (V=14,9 см ³)	III по IRS, T2aN0M0 III according to IRS, T2aN0M0	ОЖМ, panCK+, AFP+, Sall4+, YST, panCK+, AFP+, Sall4+.
3	Ж F	22.5	27.7	—	Интоксикация. Астения. Объемное кровотокающее образование, деформация верхней челюсти. Частичная обтурация дыхательных путей <i>Fatigue. Asthenia. A bleeding tumor, deformation of the upper jaw. Partial airway obstruction</i>	1988	Верхняя челюсть, область носогубного треугольника. Метастатическое поражение легких. (рис. 3) <i>Upper jaw, area of the nasolabial triangle. Metastatic lung disease</i> (Fig. 3)	4,8x2,5x1,6 см (V=9,9 см ³) 4,8x2,5x1,6 см (V=9,9 см ³)	IV по IRS, T2bN0M1 IV according to IRS, T2bN0M1	ОЖМ, panCK+, AFP+, Sall4+, YST, panCK+, AFP+, Sall4+.
4	Ж F	14.3	16.8	—	Затрудненное носовое дыхание на стороне поражения, носовые кровотечения <i>Difficulty in nasal breathing on the side of the lesion, nosebleeds</i>	541	Средний носовой ход справа, распространение на клетки решетчатого лабиринта и в правую крылоносовую ямку. (рис. 4) <i>The middle nasal passage on the right, extending to the cells of the ethmoid labyrinth and into the right pterygopalatine fossa</i> (Fig. 4)	1,8x1,3x2,7 см (V=3,2 см ³) 1,8x1,3x2,7 см (V=3,2 см ³)	II по IRS, T2aN0M0 II according to IRS, T2aN0M0	ОЖМ, panCK+, AFP+, Sall4+, YST, panCK+, AFP+, Sall4+.

Таблица 3. Характеристики проводимого лечения
Table 3. Characteristics of the treatment

Пациент № Patient No.	Схема ПХТ PCT scheme	Хирургическое лечение, объем резекции Surgical treatment, resection volume	Размеры, объем После НАПХТ Size, volume after NARCT	Гистология после отсроченной операции Pathology after delayed operation	Уровень АФП после лечения, нг/мл AFP level after treatment, ng/ml	Статус Status	Длительность наблюдения Follow-up duration
1	PEI (3 НАПХТ + 1 АПХТ) PEI (3 NARCT + 1 ARCT)	1. Трансоральная-трансназальная биопсия. 2. Декомпрессия орбиты (1 сутки после биопсии). 3. Отсроченная (после 3 курсов НАПХТ) орбитофациальная резекция слева. Туморэктомия, RO. 1. Transoral-transnasal biopsy. 2. Orbital decompression (1 day after biopsy). 3. Delayed (after 3 courses of NARCT) orbitofacial resection — on the left. Tumorectomy, RO.	2,9x2,6x1,8 см (V=7,0 см3). Сокращение на 45,7%. 2,9x2,6x1,8 см (V=7,0 см3). 45,7% reduction	ОЖМ с терапевтическим патоморфозом IV степени YST with IV degree therapeutic pathomorphosis	6	Полный ответ. Жива, без признаков опухоли Complete response. Alive, no tumor signs	43 мес. 43 months
2	PEI (3 НАПХТ + 1 АПХТ) PEI (3 NARCT + 1 ARCT)	Трансназальная эндоскопическая биопсия. Отсроченная (после 3 курсов НАПХТ) орбитофациальная резекция справа. Туморэктомия, RO. Transnasal endoscopic biopsy. Delayed (after 3 courses of NARCT) orbitofacial resection on the right. Tumorectomy, RO.	1,3x1,6x1,9 см (V=4,8 см3). Сокращение на 67,7%. 1,3x1,6x1,9 см (V=4,8 см3). 67,7% reduction	ОЖМ с терапевтическим патоморфозом IV степени YST with IV degree therapeutic pathomorphosis	3,9	Полный ответ. Жива, без признаков опухоли Complete response. Alive, no tumor signs	42,8 мес. 42.8 months
3	PEI (3 НАПХТ + 1 АПХТ) PEI (3 NARCT + 1 ARCT)	Биопсия опухоли. Двусторонняя эндovasкулярная окклюзия бассейнов лицевых и верхнечелюстных артерий. Расширенная биопсия новообразования верхней челюсти, двусторонняя биопсия лимфатических узлов шеи. Отсроченная (после 3 курсов НАПХТ) резекция верхней челюсти. Туморэктомия, RO. Tumor biopsy, bilateral endovascular occlusion of the basins of the facial and maxillary arteries. Extended biopsy of the neoplasm of the upper jaw, bilateral biopsy of the lymph nodes of the neck. Delayed (after 3 courses of NARCT) resection of the upper jaw. Tumorectomy, RO	2,0x1,8x1,8 см (V=3,5 см3). Сокращение на 64,6%. 2,0x1,8x1,8 см (V=3,5 см3). 64,6% reduction	ОЖМ с терапевтическим патоморфозом IV степени YST with IV degree therapeutic pathomorphosis	4,4	Полный ответ. Жива, без признаков опухоли Complete response. Alive, no tumor signs	89 мес. 89 months
4	PEI (4 АПХТ) PEI (4 ARCT)	Инициальная резекция черепно-лицевого комплекса с реконструктивно-пластическим компонентом (эксцизионная биопсия). Туморэктомия, R1. Initial resection of the craniofacial complex with a reconstructive plastic component (excisional biopsy). Tumorectomy, R1.	—	—	2,6	Полный ответ. Жива, без признаков опухоли Complete response. Alive, no tumor signs	12,7 мес. 12.7 months

Как уже отмечалось выше, подавляющее большинство случаев поражения области головы и шеи при ГКО представлено зрелыми и незрелыми тератомами [3–5]. Истинные злокачественные ГКО, включая ОЖМ, с локализацией в данной области рассматриваются как редкая патология. В ранее процитированном исследовании группы MAKEI в Германии в области головы и шеи локализовалось 26 (4%) из 611 тератом, но только 6 (1%) из 655 злокачественных ГКО [3], при этом во всех случаях гистологически была верифицирована ОЖМ.

В международной литературе имеется ограниченное число публикаций, описывающих пациентов с ОЖМ в области головы и шеи. Существуют описания отдельных клинических случаев экстраганальной локализации ОЖМ с поражением орбиты, верхнечелюстной пазухи, носоглотки, полости рта, уха и околоушной области [10–14].

Наиболее крупное исследование, посвященное ОЖМ с поражением области головы и шеи, было опубликовано K.O. Devaney, A. Ferlito в 1997 г. и обобщило опыт лечения 27 хорошо документированных случаев в англоязычной литературе [14]. Авторам удалось выявить несколько клинических особенностей, включающих превалирование пациентов детского возраста (25/27 случаев), при этом во всех педиатрических случаях диагноз был установлен в возрасте менее 7 лет, а в 68% (17/25) случаев в возрасте младше 2 лет. При распределении по полу характерным являлось преобладание лиц женского пола. Опухоль локализовалась в различных анатомических областях головы и шеи, однако было показано, что орбита может рассматриваться как самая частая локализация, на долю которой пришлось 28% случаев. Как правило, ОЖМ развивалась у пациентов без предшествующего указания на наличие тератомы в зоне поражения. Клиническая симптоматика варьировалась от локализации опухоли и могла включать нарушения зрения, слуха, затруднение дыхания и глотания [14].

Полученные в нашем исследовании данные согласуются с международными. Все описанные нами пациенты были девочками, медиана возраста на момент постановки диагноза составила 22,2 месяца, при этом в двух случаях отмечалось вовлечение орбиты и зрительного нерва, что повлекло потерю зрения на стороне поражения. У всех пациентов ГКО была представлена только элементами ОЖМ, элементы тератомы выявлены не были.

У одного пациента в нашем исследовании была отмечена сопутствующая патология в виде врожденного порока сердца, однако указаний на наследственный синдром, предрасполагающий к развитию опухоли, получено не было. В последние годы появились сообщения о возможной ассоциации ОЖМ в области головы и шеи с синдромом Айкарди, редким X-сцепленным наследственным заболеванием, характеризующимся частичной или полной агенезией мозолистого тела, хориоретинальными лакунарными очагами, инфантильными спазмами и челюстно-лицевыми дисморфиями [15, 16]. В настоящее время описано 4 случая ГКО с поражением головы и шеи у пациентов с синдромом Айкарди, включая 2 случая ОЖМ [15, 16].

Помимо анатомической визуализации, которая позволяет оценить топографию поражения и распространенность опухолевого процесса, а также взаимосвязь опухоли с различными жизненно-важными структурами, немаловажное значение в диагностике ОЖМ отводится оценке уровня АФП, который рассматривается как характерный для данного типа опухоли онкомаркер. Известно, что АФП обнаруживают в сыворотке крови плода с 4-й недели внутриутробного развития, его концентрация

достигает максимума к 14-й неделе, а затем нормализуется к первому году жизни у большинства детей [7]. Определение уровня АФП облегчает диагностику, позволяет оценить прогноз, динамику и эффективность лечения [17]. Чрезвычайно важно подчеркнуть, что с учетом развития ОЖМ преимущественно у детей раннего возраста, для корректной интерпретации результатов данного исследования у детей первого года жизни необходимо использовать возрастные референсные значения данного показателя [7]. В рамках разработанного алгоритма первичной диагностики пациентов с подозрением на солидные опухоли в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева у всех пациентов изначально оценивается уровень АФП, что позволило определить данный показатель в описанных нами случаях. У всех пациентов отмечалось повышение уровня АФП (медиана – 4395 нг/мл, разброс 541–19453 нг/мл), что позволило, несмотря на нетипичную локализацию поражения, заподозрить ОЖМ.

Диагноз ОЖМ требует гистологической верификации, поскольку АФП сыворотки крови не может рассматриваться как абсолютно патогномоничный онкомаркер для данного гистологического типа опухоли [17]. Следует отметить, что постановка морфологического диагноза ОЖМ в ряде случаев может быть затруднительна: гистологическая картина, представленная тельцами Шиллера–Дювала, встречается также при эмбриональной карциноме. Поэтому окончательная верификация ОЖМ требует проведения ИГХ-исследования. Показано, что наряду с хорошо описанными и давно применяющимися в клинической практике ИГХ маркерами, такими как плацентарно-подобная щелочная фосфатаза (PLAP – Placental-Like Alkaline Phosphatase), глипикан-3 и АФП, высокой чувствительностью для данного вида опухоли обладает SALL4 [18]. Более того, чувствительность SALL4 доходит до 100% и превышает таковую трех вышеупомянутых маркеров, составляющую, например для АФП, 95%. Кроме этого необходимо подчеркнуть, что для ОЖМ характерно отсутствие экспрессии *oct3/4*, CD30. Представленные в настоящей публикации случаи ОЖМ характеризовались типичной гистологической картиной и ИГХ профилем.

Необходимо отметить, что ОЖМ рассматриваются как высокоагрессивные опухоли, характеризующиеся способностью к отдаленному метастазированию [19]. Так, у 1 (25%) пациента в нашей серии случаев было отмечено инициальное метастатическое поражение легких. Способность ОЖМ метастазировать в различные органы и ткани в случае ее выявления в области головы и шеи требует исключения вторичного характера поражения данной анатомической области путем проведения визуализационных исследований с захватом зон типичной локализации ГКО.

Комбинированное лечение в настоящее время рассматривается как стандарт терапии злокачественных ГКО. Внедрение режимов ПХТ, основанных на применении цисплатина, привело к значительному улучшению результатов лечения [20]. Хирургическое лечение является важным компонентом мультимодальной терапии, при этом сроки операции определяются распространенностью опухолевого процесса. Основной целью хирургического лечения является радикальное удаление опухоли без нарушения целостности капсулы для исключения интраоперационной контаминации зоны хирургического вмешательства [21]. В случае выраженного инфильтративного роста и вовлечения жизненно важных структур на первом этапе предпочтение отдается проведению НАПХТ с последующим выполнением отсроченной операции [21]. При этом сроки выполнения хирургического вмешательства (инициальная или отсроченная) не влияют на отдаленные результаты терапии [22].

В описанной нами когорте пациентов в одном случае была предпринята попытка первичной резекции опухоли, которая привела к макроскопически полному ее удалению при положительных краях резекции (R1 резекция). У трех других пациентов, включая ребенка с метастатической формой заболевания, на первом этапе после выполнения биопсии образования, было начато проведение НАПХТ, что привело к значительному регрессу опухоли. Необходимо отметить, что в последующем пациентам проведены отсроченные хирургические вмешательства, при этом опухоль во всех случаях была удалена радикально (R0 резекция). У двух пациентов с расположением опухоли в области основания черепа, компрессией зрительного нерва, повлекшей за собой полную потерю зрения на стороне поражения, были выполнены орбитофациальные резекции. Объем операции был обусловлен как анатомическим расположением новообразования, так и потерей функции зрительного анализатора на момент принятия решения об объеме операции. Сложности поливисцеральных резекций в области лица связаны с возможным прорастанием образования в жизненно-важные структуры, такие как магистральные сосуды и черепно-мозговые нервы, а также с необходимостью последующего многоэтапного реконструктивного лечения. Задача реконструктивного компонента – вернуть как функциональные возможности челюстно-лицевой области, так и эстетические. Восстановление после орбитофациальных и орофациальных резекций проходит в несколько этапов и является сложной задачей челюстно-лицевой хирургии. На представленных ниже фотографиях (рис. 5) изображен пациент №3 на различных этапах лечения.

Прогноз заболевания при ГКО значительно улучшился в результате внедрения полидисциплинарного подхода и мультиформальной программной терапии [23]. Так, в публикации К.О. Devaney, A. Ferlito 10 из 25 описанных пациентов педиатрического возраста с ОЖМ погибли, что может объясняться включением в анализ больных за длительный период времени, многие из которых не получали цисплатин-содержащие режимы терапии [14]. Напротив, проведение программной терапии позволило добиться положительных результатов у 5 из 6 пациентов, включенных в публикацию В. Bergbeck [3]. Эта тенденция прослеживается и в нашей когорте больных: все пациенты по завершении программной терапии достигли полного ответа и живы без признаков заболевания с медианой наблюдения 30,9 месяца.

Заключение

Злокачественные ГКО в области головы и шеи являются крайне редкой патологией. Тем не менее ГКО должны быть включены в дифференциальную диагностику объемных образований головы и шеи, особенно у детей раннего возраста. АФП является чувствительным маркером, позволяющим ускорить постановку диагноза и мониторировать эффективность проводимой специфической терапии. Комбинированное лечение, являющееся стандартом терапии, позволяет добиться высоких показателей общей выживаемости, однако в ряде случаев анатомическая локализация опухоли может потребовать выполнения сложных реконструктивно-пластических операций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schneider D., Calaminus G., Koch S., et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr. Blood Cancer.* 2004;42(2):169–75.

2. Mamsen L.S., Brochner C.B., Byskov A.G., Mollgard K. The migration and loss of human primordial germ stem cells from the hind gut epithelium towards the gonadal ridge. *Int. J. Development. Biol.* 2012;56(10–12):771–8.
3. Bernbeck B., Schneider D.T., Bernbeck B., et al. Germ cell tumors of the head and neck: Report from the MAKEI study group. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009;52:223–6.
4. Lack E.E. Extragonadal germ cell tumors of the head and neck region: review of 16 cases. *Hum. Pathol.* 1985;16(1):56–64.
5. Dehner L.P., Mills A., Talerman A., et al. Germ cell neoplasms of head and neck soft tissues: a pathologic spectrum of teratomatous and endodermal sinus tumors. *Hum. Pathol.* 1990;21:309–18.
6. Clinical practice guidelines “Extracranial germinogenic cell tumors”. ID 69. National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. 2020. Access: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/69>. [Клинические рекомендации «Экстракраниальные герминогенно-клеточные опухоли». ID 69. Национальное общество детских гематологов, онкологов. 2020. Доступ: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/69> (In Russ.)].
7. Blohm M.E., Vesterling-Hörner D., Calaminus G., Göbel U. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998;15(2):135–42.
8. Pierce J.L., Frazier A.L., Amatruda J.F. Pediatric Germ Cell Tumors: A Developmental Perspective. *Adv. Urol.* 2018;2018:9059382.
9. De Backer A., Madern G.C., Pieters R., et al. Influence of tumor site and histology on long-term survival in 193 children with extracranial germ cell tumors. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2008;18(1):1–6.
10. Kusumakumari P., Geetha N., Chellam V.G., et al. Endodermal sinus tumors in the head and neck region. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997;29(4):303–7.
11. Dragan L.R., Aghaian E., Vora R., et al. Orbital, middle cranial fossa, and pterygopalatine fossa yolk sac tumor in an infant. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20(6):469–71.
12. Bresters D., Zwaan Ch.M., Leemans R. A three years old girl with a Yolk Sac tumor in the orbit/maxillary sinus. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003;40:70–1.
13. Devaney K.O., Ferlito A., Rinaldo A. Endodermal sinus tumor (yolk sac tumor) of the temporal bone: an exotic disease for otorhinolaryngologists and head and neck surgeons. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(6):747–8.
14. Devaney K.O., Ferlito A. Yolk sac tumors (endodermal sinus tumors) of the extracranial head and neck regions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(3):254–60.
15. Epperson M.V., Born H.L., Wang D., Myer C.M. 4th. Yolk Sac Tumors of the Head and Neck in Aicardi Syndrome. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2020;129(3):301–5.
16. Burch-Smith R., Ordóñez N.G., Ginsberg L.E., et al. Oral extragonadal yolk sac tumor in a patient with Aicardi syndrome: putative origin and differential diagnosis. *Hum. Pathol.* 2012;43(6):939–42.
17. Schneider D.T., Calaminus G., Göbel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001;18(1):11–26.
18. Wang F., Liu A., Peng Y., et al. Diagnostic utility of SALL4 in extragonadal yolk sac tumors: an immunohistochemical study of 59 cases with comparison to placental-like alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, and glypican-3. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33(10):1529–39.
19. Calaminus G., Schneider D.T., Bökkerink J.P., et al. Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(5):781–6.
20. Göbel U., Calaminus G., Schneider D.T., et al. MAKEI and MAHO Study Groups of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology, and the SIOP CNS GCT Study Group. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkol.* 2002;25(1):14–22.

21. Weil B.R., Billmire D.F. Management of Germ Cell Tumors in Pediatric Patients. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2021;30(2):325–38.
22. Rescorla F., Billmire D., Stolar C., et al. The effect of cisplatin dose and surgical resection in children with malignant germ cell tumors at the sacrococcygeal region: a pediatric intergroup trial (POG 9049/CCG 8882). *J. Pediatr. Surg.* 2001;36(1):12–7.
23. Shaikh F., Murray M.J., Amatruda J.F., et al. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *Lancet. Oncol.* 2016;17(4):e149–62.

Поступила 10.06.2021

Получены положительные рецензии 15.12.2021

Принята в печать 24.01.2022

Received 10.06.2021

Positive reviews received 15.12.2021

Accepted 24.01.2022

Вклад авторов: В.А. Дегтярев — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи. Р.А. Моисеенко, Т.В. Страдомская, М.В. Телешова, Н.В. Бабаскина, А.М. Митрофанова, И.Н. Ворожцов, Д.Т. Уталиева — сбор и обработка материалов, предоставление данных. Н.С. Грачев Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов — редактирование текста рукописи.

Contribution of the authors: V.A. Degtyarev — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript. R.A. Moiseenko, T.V. Stradomskaya, M.V. Telezhova, N.V. Babaskina, A.M. Mitrofanova, I.N. Vorozhtsov, D.T. Utalieva — collection and processing of materials, data provision. N.S. Grachev T.V. Shamanskaya, D.Y. Kachanov — editing the text of the manuscript.

Информация об авторах:

Дегтярев Виталий Александрович — ординатор по специальности 31.08.14 «Детская онкология» ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: degtyarev.vitaly@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>

Грачев Николай Сергеевич — д.м.н., заместитель генерального директора, заведующий отделением онкологии и детской хирургии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: surgeryfnkc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Моисеенко Роман Алексеевич — врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 664-77-40; e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Страдомская Татьяна Валерьевна — врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: stv-sergeeva@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0621-191X>

Телешова Маргарита Викторовна — врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: clinoncology@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Бабаскина Наталья Владимировна — врач-детский онколог отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ Национальный медицинский

исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: surgeryfnkc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4264-1423>

Митрофанова Анна Михайловна — врач патологоанатом отделения патологической анатомии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: pathmorf@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Ворожцов Игорь Николаевич — к.м.н., руководитель отдела хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (925) 201-93-32; e-mail: dr.vorozhtsov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

Уталиева Динара Тиморкановна — врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, тел.: +7 (929) 777-33-88; e-mail: clinoncology@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Шаманская Татьяна Викторовна — к.м.н., заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 664-77-40; e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Качанов Денис Юрьевич — д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 (495) 664-77-40; e-mail: Denis.Kachanov@fcho-moscow.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Information about the authors:

Degtyarev Vitaly Alexandrovich — MD, Resident, Specialty 31.08.14 “Pediatric Oncology”, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: degtyarev.vitaly@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>

Grachev Nikolai Sergeevich — Doctor of Medical Sciences, Deputy General Director, Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: surgeryfnkc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Moiseenko Roman Alekseevich — MD, Pediatric Oncologist, Department of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117198, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 664-77-40; e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Stradomskaya Tatyana Valerievna — MD, Pediatric Oncologist, Department of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997,

Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: stv-sergeeva@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0621-191X>

Teleshova Margarita Viktorovna – MD, Pediatric Oncologist, Department of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: clinoncology@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Babaskina Natalia Vladimirovna – MD, Pediatric Oncologist, Department of Oncology and Pediatric Surgery, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: surgeryfnkc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4264-1423>

Mitrofanova Anna Mikhailovna – MD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: pathmorf@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Vorozhtsov Igor Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry

of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (925) 201-93-32; e-mail: dr.vorozhtsov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

Utaliyeva Dinara Timorkanovna – MD, Pediatric Oncologist, Department of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, st. Samory Mashela, 1, tel.: +7 (929) 777-33-88; e-mail: clinoncology@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Shamanskaya Tatyana Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for the Study of Embryonic Tumors, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117198, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 664-77-40; e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Kachanov Denis Yuryevich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117198, Moscow, st. Samory Mashela, 1; tel.: +7 (495) 664-77-40; e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>