

Случай успешного применения тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у ребенка с рефрактерной формой герминогенно-клеточной опухоли

К.А. Сергеев¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, Т.З. Алиев¹, Н.А. Бурлака¹, О.А. Капкова¹, Т.И. Потемкина¹, К.В. Митраков¹, А.П. Казанцев¹, А.С. Темный¹, Д.С. Смирнова¹, И.Ю. Трушкова¹, В.С. Ермакова¹, П.А. Керимов¹, М.Д. Малова¹, Н.Г. Степанян¹, Г.Б. Сагоян¹, А.М. Сулейманова¹, Г.М. Муфтахова¹, И.О. Костарева¹, М.В. Рубанская¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Карина Андреевна Сергеев karina_s19@mail.ru

Герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, развивающихся из плюрипотентных зародышевых клеток, диагностируемых чаще у младенцев, детей раннего возраста, подростков и молодых взрослых, и характеризующихся различными локализацией, гистологической картиной, клиническим течением и прогнозом. Несмотря на достаточно высокую эффективность современных стандартных протоколов химиотерапии (ХТ) при ГКО, большую сложность представляет лечение их рецидивов и рефрактерных форм, составляющих до 30–40 % в структуре всех ГКО и имеющих крайне неблагоприятный прогноз. В настоящее время нет единой стратегии терапии рецидивов и рефрактерных форм ГКО, однако в мировой и отечественной литературе представлены данные об успешном применении у таких пациентов высокодозной ХТ (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Для разработки и оптимизации протоколов данного метода терапии, а, следовательно, и улучшения результатов лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ГКО, необходим анализ большего числа исследований различных трансплантационных центров, работающих в этом направлении. В статье представлены актуальные литературные данные по применению ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ГКО, а также клинический случай успешного проведения 2 курсов ВДХТ с ауто-ТГСК в тандемном режиме у ребенка с рефрактерной формой ГКО с последующим сохранением полной ремиссии в течение 2 лет.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, герминогенно-клеточные опухоли, дети

Для цитирования: Сергеев К.А., Мачнева Е.Б., Алиев Т.З., Бурлака Н.А., Капкова О.А., Потемкина Т.И., Митраков К.В., Казанцев А.П., Темный А.С., Смирнова Д.С., Трушкова И.Ю., Ермакова В.С., Керимов П.А., Малова М.Д., Степанян Н.Г., Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Муфтахова Г.М., Костарева И.О., Рубанская М.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Случай успешного применения тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у ребенка с рефрактерной формой герминогенно-клеточной опухоли. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):62–9.

Информация об авторах

К.А. Сергеев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Н.А. Бурлака: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Dreamfull2009@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

О.А. Капкова: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: olga.kap40@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

Т.И. Потемкина: врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tanyaBukharova0802@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

К.В. Митраков: врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: i@kmitrakov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

А.С. Темный: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

Д.С. Смирнова: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: stratostat55@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

И.Ю. Трушкова: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: irina_irina98@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>

В.С. Ермакова: врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: se-vrnk@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-3989-882X>

П.А. Керимов: д.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

М.Д. Малова: врач-трансфузиолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail.ru: maria_malova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>

Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail.ru: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Г.М. Муфтахова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvescova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

К.А. Сергеев, Е.Б. Мачнева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи

Т.З. Алиев, Н.А. Буллака, О.А. Капкова, А.С. Темный, Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, Г.М. Муфтахова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Т.И. Потемкина, К.В. Митраков, Д.С. Смирнова, И.Ю. Трушкова, В.С. Ермакова, М.Д. Малова, Н.Г. Степанян: анализ научного материала, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

А.П. Казанцев, П.А. Керимов, И.О. Костарева, М.В. Рубанская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи

A case of successful use of a tandem regimen of high-dose polychemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in a child with a refractory form of germ cell tumor

K.A. Sergeenko¹, E.B. Machneva^{1, 2}, T.Z. Aliev¹, N.A. Burlaka¹, O.A. Kapkova¹, T.I. Potemkina¹, K.V. Mitrakov¹, A.P. Kazantsev¹, A.S. Temnyy¹, D.S. Smirnova¹, I.Yu. Trushkova¹, V.S. Ermakova¹, P.A. Kerimov¹, M.D. Malova¹, N.G. Stepanyan¹, G.B. Sagoyan¹, A.M. Suleymanova¹, G.M. Muftakhova¹, I.O. Kostareva¹, M.V. Rubanskaya¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia

Germ cell tumors (GCTs) are a heterogeneous group of tumors that develop from pluripotent germ cells, diagnosed most often in infants, young children, adolescents and young adults, and are characterized by different localization, histological picture, clinical course and prognosis. Despite the fairly high efficiency of modern standard chemotherapy protocols for GCTs, the treatment of their relapses and refractory forms, which make up to 30–40 % of all GCTs and have an extremely unfavorable prognosis, is very difficult. Currently, there is no single strategy for the treatment of relapses and refractory forms of GCTs, however, the world and domestic literature presents data on the successful use of high-dose chemotherapy (HDCT) in such patients followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). To develop and optimize protocols for this therapy method, and therefore improve the treatment outcomes for patients with relapses and refractory forms of GCT, it is necessary to analyze a larger number of studies from various transplant centers working in this area. The article presents current literature data on the use of HDCT followed by auto-HSCT in patients with GCT, as well as a clinical case of successful 2 courses of HDCT with auto-HSCT in tandem mode in a child with a refractory form of GCT with subsequent maintenance of complete remission for 2 years.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, high-dose chemotherapy, germ cell tumors, children

For citation: Sergeenko K.A., Machneva E.B., Aliev T.Z., Burlaka N.A., Kapkova O.A., Potemkina T.I., Mitnikov K.V., Kazantsev A.P., Temnyy A.S., Smirnova D.S., Trushkova I.Yu., Ermakova V.S., Kerimov P.A., Malova M.D., Stepanyan N.G., Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Muftakhova G.M., Kostareva I.O., Rubanskaya M.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. A case of successful use of a tandem regimen of high-dose polychemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in a child with a refractory form of germ cell tumor. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):62–9.

Information about the authors

K.A. Sergeenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-code: 6143-8644

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

N.A. Burlaka: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Dreamfull2009@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

O.A. Kapkova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga.kap40@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

T.I. Potemkina: Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tanyaBukharova0802@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

K.V. Mitnikov: Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: i@kmitnikov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy (Young Children) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

A.S. Temnyy: Cand. of Sci. (Med.), pediatric oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods No. 2 (Tumors of the Thoracoabdominal Localization and Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

D.S. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: stratostat55@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

I.Yu. Trushkova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irina_irina98@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>

V.S. Ermakova: Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: se-vrnk@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-3989-882X>

P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods No. 2 (Tumors of the Thoracoabdominal Localization and Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

M.D. Malova: Transfusiologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria_malova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>

N.G. Stepanyan: Transfusiologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

G.M. Muftakhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy (Young Children) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: muftakhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

K.A. Sergeenko, E.B. Machneva: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article
T.Z. Aliev, N.A. Burlaka, O.A. Kapkova, A.S. Temnyy, G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, G.M. Muftakhova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing a list of references
T.I. Potemkina, K.V. Mitrov, D.S. Smirnova, I.Yu. Trushkova, V.S. Ermakova, M.D. Malova, N.G. Stepanyan: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, development of article design, preparation of a list of references, composing a resume
A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, I.O. Kostareva, M.V. Rubanskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: development of the article concept, analysis of literary data, scientific editing of the article

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, развивающихся из плюрипотентных зародышевых клеток, с различной гистологической структурой, локализацией и клиническим течением (таблица), диагностируемых чаще у новорожденных, младенцев, подростков и молодых взрослых. ГКО встречаются сравнительно редко, составляя 1–3 % всех опухолей детского возраста [1–7].

Благодаря современным протоколам лечения COG (Children Oncology Group, США) и MAKEI 2005 (Германия), основанным на химиотерапии (ХТ), включающей препараты цисплатин, эпозид, ифосфамид и блеомицин, удалось добиться значительного увеличения показателей как общей (ОВ), так и бессобытийной (БСВ) выживаемости при лечении пациентов с ГКО всех возрастных групп [8]. При этом прогноз для больных с рефрактерным течением ГКО и рецидивами остается неблагоприятным, а показатели ОВ низкими — от 40,0 до 45,0 % [4, 9].

В случае развития рецидива у пациентов с ГКО, как ее локализованной формы, так и при наличии отдаленных метастазов после проведения терапии 1-й линии с использованием платиносодержащих режимов полихимиотерапии (ПХТ), или в случае рефрактерного течения заболевания, проводится смена ПХТ, а также рассматриваются варианты применения дополнительных терапевтических опций, в том числе высокодозная ХТ (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [10–15], которая была описана еще в работах 1980-х годов при лечении рефрактерных форм/рецидивов ГКО, продемонстрировавших преодоление резистентности опухолевых клеток, приобретенной после терапии алкилирующими агентами, путем интенсификации дозы химиопрепаратов [15]. Введение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), полученных из периферической крови, после ВДХТ позволяет без риска последующей длительной аплазии кроветворения у пациента увеличивать дозу химиопрепаратов в десятки раз, исполь-

Морфологические типы ГКО в зависимости от ее локализации [1]

Morphological types of germ cell tumor (GCT) depending on its localizations [1]

Локализация Localization	Возрастная группа Age group	Тип опухоли Tumor type
Крестцово-копчиковая область Sacrococcygeal region	Новорожденные Newborns	Тератома: зрелая — 65 %, незрелая — 5 %, злокачественные — 30 % (чаще смешанные ГКО и опухоли желточного мешка (ОЖМ)) Teratoma: mature — 65 %, immature — 5 %, malignant — 30 % (most often mixed GCTs and yolk sac tumors (YST))
Средостение Mediastinum	Подростки Adolescents	Зрелая тератома — 60 %, смешанные ГКО — 20 %, эмбриональный рак (ЭР) — 20 % Mature teratoma — 60 %, mixed GCT — 20 %, embryonal carcinoma (EC) — 20 %
Забрюшинная клетчатка Retroperitoneal tissue	Дети до 2 лет Children up to 2 years	Зрелая, незрелая тератомы, редко — злокачественные ГКО Mature, immature teratomas, rarely malignant GCTs
Голова/шея Head/neck	Новорожденные и младенцы Newborns and infants	Зрелая, незрелая тератомы, редко — злокачественные ГКО Mature, immature teratomas, rarely malignant GCTs
Влагалище Vagina	Дети до 3 лет Children up to 3 years	ОЖМ YST
Яичники Ovaries	Дети 11–15 лет Children 11–15 years old	Тератома: зрелая — 65 %, незрелая — 5 %, злокачественные ГКО — 30 %: дисгерминома, ОЖМ, хориокарцинома (ХК), смешанные ГКО Teratoma: mature — 65 %, immature — 5 %, malignant GCT — 30 %: dysgerminoma, YST, choriocarcinoma (CC), mixed GCT
Яички Testicles	Младенцы, подростки Infants, adolescents	Зрелая тератома — 20 %, злокачественные ГКО — 80 %: ОЖМ, ЭР, семинома, смешанные ГКО Mature teratoma — 20 %, malignant GCT — 80 %: YST, EC, seminoma, mixed GCT
Центральная нервная система Central nervous system	Дети до 5 лет Children up to 5 years old	ЭР, герминома, зрелая тератома, ХК EC, germinoma, mature teratoma, CC

зую их дозозависимый противоопухолевый эффект. Данный метод лечения в настоящее время является лучшим вариантом терапии для пациентов с рефрактерными формами/рецидивами ГКО и значениями ОВ около 50,0–60,0 % [11].

Представленный ниже клинический случай демонстрирует эффективность и приемлемый уровень токсичности тандемного режима ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентки с рефрактерной формой ГКО.

Клинический случай

Заболевание у пациентки А. было выявлено в возрасте 1 года, когда мать обнаружила у ребенка образование в области крестца, что послужило поводом для обращения к врачу. По данным компьютерной томографии (КТ), выполненной по месту жительства, у ребенка в крестцово-копчиковой области от уровня S3 определялось мягкотканное образование с неровными и нечеткими контурами размерами 60 × 76 × 74 мм, тесно прилегающее к крестцово-копчиковым позвонкам, опускавшееся в ягодичную область. Кроме того, были выявлены метастатическое поражение легких, костей таза и позвонков, высокая концентрация альфа-фетопротейна (АФП) (525 600 МЕ/мл) и лактатдегидрогеназы (408 Ед/л) в крови. Учитывая диссеминацию опухолевого поражения, данные лабораторных исследований, пациентка была стратифицирована в высокую группу риска. В НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России ребенку было проведено 4 курса ПХТ по схеме C-BEP (блеомин, этопозид, цисплатин, циклофосфамид) с последующим оперативным лечением. После курсов ПХТ у пациентки отмечались значимое снижение уровня АФП до 24 МЕ/мл и сокращение размеров опухоли на 83,0 %. Следующим этапом выполнено оперативное лечение в объеме удаления опухоли, крестца и резекции S5-позвонка. По данным гистологического исследования операционного материала морфологическая картина соответствовала смешанной ГКО (ОЖМ + зрелая тератома) с индуцированными посттерапевтическими изменениями. После проведенной ПХТ и оперативного лечения у пациентки сохранялось повышение концентрации в крови АФП до 12,7 МЕ/мл, отмечено накопление радиофармпрепарата в теле L3-позвонка по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости. Таким образом был достигнут частичный ответ по основному заболеванию и принято решение о проведении адъювантной ПХТ в режиме CEP (этопозид, цисплатин, циклофосфамид).

После проведения ребенку 3 курсов адъювантной ПХТ по данным контрольных обследований (КТ органов грудной клетки, МРТ с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионная томография/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой) признаков опухолевого роста не выявлено, но сохранялся высокий уровень АФП – 20,53 МЕ/мл (референсные значения – 4–8 МЕ/мл). Учитывая группу высокого риска по прогрессии опухо-

левого процесса, в качестве консолидирующего лечения пациентке было выполнено 2 курса ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в тандемном режиме согласно клиническим рекомендациям по лечению экстракраниальных герминогенных опухолей, одобренных Научно-практическим советом Минздрава России в 2024 г. [12]. Первый курс ПХТ включал этопозид (350 мг/м² в дни –5, –4, –3) и карбоплатин (280 мг/м² в дни –5, –4, –3), 2-й курс – этопозид (400 мг/м² в дни –5, –4, –3) и тиопету (300 мг/м² однократно). ТГСК проводилась на фоне стандартной сопроводительной терапии, в том числе профилактики пневмоцистной, грибковой, бактериальной инфекций, реактивации герпесвирусной инфекции. Восстановление лейкопоза было зафиксировано на +12-й день после обеих ТГСК на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, тромбоцитопоза – на +14-й день после 1-й ауто-ТГСК и на +18-й день после 2-й трансплантации. В раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие стандартных инфекционных и токсических осложнений: орофарингеального мукозита III степени, нейтропенического энтероколита II степени, химиоиндуцированной токсидермии II степени. Посттрансплантационный период после 2-й ТГСК осложнился развитием двусторонней полисегментарной пневмонии грибковой этиологии. На фоне противомикробной и симптоматической терапии все осложнения были купированы, трансплантат функционировал удовлетворительно. По данным контрольного обследования после проведенного лечения констатированы нормализация уровня АФП, полная ремиссия по основному заболеванию. Длительность наблюдения за пациенткой в динамике составила 24 мес от окончания лечения, сохраняется полная ремиссия.

Обсуждение

В структуре ГКО опухоли диссеминированного характера и с недостаточным ответом на терапию (рецидивирующие/рефрактерные) составляют до 3–40 % [4], а ауто-ТГСК является неотъемлемым этапом их лечения. В крупных международных исследованиях ОВ пациентов с рецидивом/рефрактерным течением ГКО после ТГСК составляет до 60 %, а без ТГСК – всего 40–45 % [4, 9, 11]. Однако, учитывая редкость данной нозологии, на сегодняшний день ограничено число литературных данных о показателях, сроках и объеме ВДХТ с последующей ауто-ТГСК при ГКО, переносимости и возможных осложнениях данной терапии, особенно у детей.

Мировой опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток пациентам с герминогенно-клеточными опухолями

В 1986 г. ученые из Университета Индианы (США) впервые продемонстрировали эффективность и приемлемую токсичность ВДХТ у предлеченных пациентов с ГКО. В ключевом этапе I/II фазы исследования 33 больных с рецидивами или рефрактерными формами ГКО получили 2 блока монотерапии

высокими дозами этопозид [13] или карбоплатина [14] с последующей ауто-ТГСК [15]. В этом исследовании были определены максимально переносимые дозы карбоплатина (1500 мг/м^2) и этопозид (1200 мг/м^2), которые вводились в течение 3 дней до реинфузии аутологичных ГСК. Несмотря на высокую трансплантационно-ассоциированную летальность (умерли 7 (21,0 %) пациентов), частота полного ответа составила 25,0 %, при этом стойкая ремиссия достигнута у 13,0 % больных. С учетом того что лечение пациентам проводилось в качестве не менее чем 3-й линии терапии, результаты представлялись обнадеживающими [15]. В более позднем мультицентровом исследовании Eastern Cooperative Oncology Group 1988–1989 гг. [16] с использованием того же режима ВДХТ были получены схожие результаты. Среди 40 пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами ГКО (при этом у 95,0 % из них лечение проведено в качестве 3-й линии терапии и более) частота ответа составила 45,0 %, у 20,0 % достигнут полный ответ и у 13,0 % – стойкая ремиссия. Летальность, связанная с токсичностью терапии, составила 13,0 % [16]. Эти исследования подтвердили эффективность 2 последовательных циклов высокодозных карбоплатина и этопозид в качестве основы режима ВДХТ во 2-й и 3-й линиях терапии пациентов с ГКО.

Эффективность добавления 3-го препарата (циклофосфамида или ифосфамида) к карбоплатину и этопозиду была проанализирована в ряде последующих работ. Так, в исследовании немецких ученых при использовании ифосфамида, карбоплатина и этопозид у 74 пациентов с ГКО 2-летняя БСВ составила 35,0 %, в то время как смертность, связанная с лечением, – всего 3,0 % [17]. R.J. Mother et al. оценили 2 цикла комбинации циклофосфамида ($60\text{--}150 \text{ мг/кг}$) с высокодозными карбоплатином (1500 мг/м^2) и этопозидом (1200 мг/м^2) у 58 пациентов с рефрактерными ГКО. Полный ответ был достигнут у 23 (40,0 %) больных, у 17,0 % ремиссия сохранялась более 2 лет. Почечная токсичность наблюдалась у 10,0 % пациентов, гепатотоксичность – у 20,0 %, а смертность, связанная с лечением, составила 12,0 % [18].

Данные о применении ВДХТ с ауто-ТГСК у детей с ГКО немногочисленны. Наиболее крупное исследование проведено в 2019 г. M.D. De Pasquale et al., членами Итальянской ассоциации детской онкологии и гематологии (The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica). В исследовании был продемонстрирован опыт лечения 21 пациента (медиана возраста – 21 мес) с рефрактерными формами ($n = 11$) и рецидивами ГКО (локальный рецидив – в 6 случаях, метастатический или без выявленного очага с изолированным повышением АФП – в 4). В качестве терапии 1-й линии 20 пациентам проведены курсы РЕВ (цисплатин $25 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в 1–4-й дни, этопозид $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в 1–4-й дни, блеомицин $15 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ во 2-й день), в качестве терапии 2-й линии 19 больных получили курсы ICE (ифосфамид $1,8 \text{ г/м}^2/\text{сут}$ в дни 1–5; карбоплатин $400 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни 1 и 2; этопо-

зид $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни 1–5). ВДХТ с последующей ауто-ТГСК была проведена 16 пациентам. Режим кондиционирования в большинстве случаев ($n = 15$) включал тиотепа и циклофосфамид, 1 больному было проведено 2 курса ВДХТ: этопозид/тиотепа/циклофосфамид (1-й курс) и тиотепа/мелфалан (2-й курс). ОВ и 10-летняя БСВ всей группы пациентов составили 71,0 % и 66,6 % соответственно, ОВ в группе пациентов с рефрактерными опухолями – 54,5 %, в группе с рецидивом заболевания – 91,5 % [19].

Отечественный опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток пациентам с герминогенно-клеточными опухолями

В Российской Федерации опыт применения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК также очень ограничен. Одной из немногих опубликованных работ является опыт ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [20]. Среди 57 пациентов в возрасте 0–14 лет, получавших терапию по поводу экстракраниальных ГКО, 4 была проведена ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Три пациента получили ВДХТ с ауто-ТГСК в связи с развитием рецидива/прогрессии заболевания, 1 больной – в качестве терапии 1-й линии ввиду невозможности радикального удаления опухоли. После трансплантации 2 пациента живы в ремиссии: у 1 больной развился локальный рецидив, при этом она жива после терапии 3-й линии (ПХТ), и 1 пациент, получивший этап ВДХТ в качестве консолидации в рамках терапии 1-й линии, умер в результате развития изолированного рецидива центральной нервной системы [20].

Учитывая редкость данной нозологии, в настоящее время не существует общепринятого консенсуса в отношении показаний, сроков и объема ВДХТ с последующей ауто-ТГСК при рефрактерных формах/рецидивах ГКО. Каждый отдельный трансплантационный центр и клиническая группа применяют схемы терапии, основанные на внутренних протоколах лечения, собственном клиническом опыте и технических возможностях. Кроме того, отсутствуют сравнительные данные об оптимальном количестве трансплантаций (одиночная трансплантация по сравнению с тандемной) [21].

Попытки оптимизации эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК при ГКО включают эскалации доз цитотоксических препаратов, добавление 3-го химиоагента в кондиционирование, изменение предшествующей мобилизационной ХТ или увеличение количества циклов ВДХТ [17, 21, 22]. В настоящее время нет систематизированных данных об оптимальном количестве циклов ВДХТ при рефрактерных формах/рецидивах ГКО, однако большинство применяемых режимов включают в себя не менее 2 циклов такой терапии [22–24]. Во многих трансплантационных центрах ауто-ТГСК при ГКО выполняется с использованием препаратов карбоплатин, этопозид и тиотепа. Применяется также ауто-ТГСК в качестве 1-й линии терапии в целях повышения эффективности лечения в целом [25].

На основании опубликованных данных о результатах лечения ГКО как у взрослых, так и у детей, ведущие эксперты Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) в 2024 г. пришли к заключению, что ВДХТ с последующей ауто-ТГСК улучшает результаты терапии пациентов с рефрактерными формами/рецидивами ГКО, но не демонстрирует преимуществ в качестве терапии 1-й линии у больных группы низкого риска. Показаниями для проведения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК следует считать рецидив ГКО после достижения ремиссии и недостаточный ответ на первичную ХТ. Поскольку карбоплатин и этопозид включают в ХТ 1-й линии у детей с ГКО, эксперты рекомендуют рассмотреть другие комбинации препаратов для режимов кондиционирования, такие как мелфалан, тиотепа или паклитаксел [26].

В представленном нами клиническом случае были продемонстрированы эффективность и приемлемая токсичность ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентки с рефрактерным течением ГКО. Несмотря на неблагоприятный прогноз по основному заболеванию (наличие метастатического поражения при первичной диагностике, отсутствие полного ответа на стандартное лечение), нам удалось достичь у ребен-

ка стойкой ремиссии благодаря интенсификации лечения с применением ВДХТ с ауто-ТГСК, а также избежать развития тяжелых осложнений терапии. Схема предтрансплантационного кондиционирования, которое получила пациентка, с включением карбоплатина, этопозиды и тиотепы ранее была неоднократно успешно апробирована в международных исследованиях и показала высокую эффективность при диссеминированных формах ГКО, а также приемлемый уровень токсичности.

Заключение

Литературные данные и собственный опыт применения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у педиатрических пациентов с ГКО показывают высокую потенциальную значимость этого метода терапии в отношении улучшения показателей выживаемости в данной группе больных.

Таким образом, учитывая редкость ГКО, а также потребность в оптимизации и улучшении результатов терапии этого вида опухолей, необходимы дальнейшее проведение исследований эффективности и переносимости ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с ГКО и объединение опыта различных трансплантационных центров, работающих в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нечушкина И.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных герминогенными опухолями. [Электронный ресурс]: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_kids/germinogennye-opukholi.pdf. [Nechushkina I.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of children with germ cell tumors. [Electronic resource]: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_kids/germinogennye-opukholi.pdf. (In Russ.)].
2. Shaikh F, Murray M, Amatruda J, Coleman N, Nicholson J, Hale J, Pashankar F, Stoneham S, Poynter J, Olson T, Billmire D, Stark D, Rodriguez-Galindo C, Frazier L. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):e149–62. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00545-8.
3. Göbel U, Calaminus G, Schneider D.T., Schmidt P, Haas R.J. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie*. 2002;25(1):14–22. doi: 10.1159/000055197.
4. Bhuta R., Shah R., Gell J.J., Poynter J.N., Bagrodia A., Dicken B.J., Pashankar F., Frazier L., Shaikh F. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70 Suppl 6(Suppl 6):e30562. doi: 10.1002/pbc.30562.
5. Варфоломеева С.Р. Экстракраниальные герминогенноклеточные опухоли. Стандарты обследования и терапевтические подходы. [Электронный ресурс]: <https://nodgo.org/sites/default/files/TKO.pdf>. [Varfolomeeva S.R. Extracranial germ cell tumors. Standards of examination and therapeutic approaches. [Electronic resource]: <https://nodgo.org/sites/default/files/TKO.pdf>. (In Russ.)].
6. Kilari D., D'Souza A., Fraser R., Qayed M., Davila O., Agrawal V., Diaz M.A., Chhabra S., Cerny J., Copelan E., Farhadfar N., Freytes C.O., Gale R.P., Ganguly S., Hildebrandt G.C., Holmberg L., Kamble R.T., Kapoor P., Lazarus H., Lee C., Murthy H.S., Naik S., Nishihori T., Saad A., Savani B.N., Seo S., Warwick A., Wirk B., Yared J.A., Nieto Y., Hari P. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Male Germ Cell Tumors: Improved Outcomes Over 3 Decades. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1099–106. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.015.
7. Zambrano E., Reyes-Múgica M. Pediatric germ cell tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2023;40(1):52–62. doi: 10.1053/j.semdp.2022.09.002.
8. Nieto Y. Transplantation for refractory germ cell tumors: does it really make a difference? *Curr Oncol Rep*. 2013;15(3):232–8. doi: 10.1007/s11912-013-0309-5.
9. Le Cornet C., Lortet-Tieulent J., Forman D., Béranger R., Flechon A., Fervers B., Schüz J., Bray F. Testicular cancer incidence to rise by 25 % by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer*. 2014;50:831–9. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.035.
10. Pierantoni F. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for advanced germ cell tumors: State of the art and a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169:103568. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103568.
11. Hamid A.A., Markt S., Vicier C., McDermott K., Richardson P., Ho V.T., Sweeney C.J. Autologous Stem-Cell Transplantation Outcomes for Relapsed Metastatic Germ-Cell Tumors in the Modern Era. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):58–64.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2018.09.009.
12. Экстракраниальные герминогенные опухоли. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ekstrakranialnye-germinogennye-opukholi-odobreny-minzdravom-rossii/>. Extracranial germ cell tumors. Clinical guidelines. [Electronic resource]: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ekstrakranialnye-germinogennye-opukholi-odobreny-minzdravom-rossii/>. (In Russ.)].
13. Wolff S.N., Johnson D.H., Hainsworth J.D., Greco F.A. High-dose VP16-213 monotherapy for refractory germinal malignancies: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1984;2:271–4. doi: 10.1200/JCO.1984.2.4.271.
14. Shea T.C., Flaherty M., Elias A., Eder J.P., Antman K., Begg C., Schnipper L., Frei E. 3rd, Henner W.D. A phase I clinical and pharmacokinetic study of carboplatin and autologous bone marrow support. *J Clin Oncol*. 1989;7:651–61. doi: 10.1200/JCO.1989.7.5.651.

15. Nichols C.R., Tricot G., Williams S.D., van Besien K., Loehrer P.J., Roth B.J., Akard L., Hoffman R., Goulet R., Wolff S.N. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer – a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1989;7:932–9. doi: 10.1200/JCO.1989.7.932.
16. Nichols C.R., Andersen J., Lazarus H.M., Fisher H., Greer J., Stadtmayer E.A., Loehrer P.J., Trump D.L. High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. *J Clin Oncol.* 1992;10(4):558–63. doi: 10.1200/JCO.1992.10.4.558.
17. Siegert W., Beyer J., Strohscheer I. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol.* 1994;12:1223–31. doi: 10.1200/JCO.1994.12.6.1223.
18. Motzer R.J., Mazumdar M., Bosl G.J., Bajorin D.F., Amsterdam A., Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol.* 1996;14:1098–105. doi: 10.1200/JCO.1996.14.4.1098.
19. De Pasquale M.D., D'Angelo P., Crocoli A., Boldrini R., Conte M., Bisogno G., Spreafico F., Inserra A., Biondi D., Dall'Igna P., Siracusa F., Miele E., Terenziani M. Salvage treatment for children with relapsed/refractory germ cell tumors: The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(3):e28125. doi: 10.1002/pbc.28125.
20. Шевцов Д.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Митрофанова А.М., Рошин В.Ю., Телешова М.В., Киргизов К.И., Бабаханова С.Б., Муфтахова Г.М., Сулейманова А.М., Курникова Е.Е. Применение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с экстракраниальными герминогенно-клеточными опухолями. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(4):22–31. [Shevtsov D.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Y., Mitrofanova A.M., Roshin V.Yu., Teleshova M.V., Kirgizov K.I., Babakhanova S.B., Muftakhova G.M., Suleymanova A.M., Kurnikova E.E. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with extracranial germ cell tumors. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Peditria. Journal named after G.N. Speransky.* 2019;98(4):22–31. (In Russ.)].
21. Einhorn L.H., Williams S.D., Chamness A., Brames M.J., Perkins S.M., Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007;357:340–8. doi: 10.1056/NEJMoa067749.
22. Lorch A., Kleinhans A., Kramar A., Kollmannsberger C.K., Hartmann J.T., Bokemeyer C., Rick O., Beyer J. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:800–5. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6391.
23. Lorch A., Kollmannsberger C., Hartmann J.T., Metzner B., Schmidt Wolf I.G., Berdel W.E., Weissinger F., Schleicher J., Egerer G., Haas A., Schirren R., Beyer J., Bokemeyer C., Rick O. German Testicular Cancer Study Group. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:2778–84. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2148.
24. Lorch A., Bascoul-Mollevi C., Kramar A., Einhorn L., Necchi A., Massard C., De Giorgi U., Fléchon A., Margolin K., Lotz J.-P., Germà-Lluch J.R., Powles T., Kollmannsberger C., Beyer J. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. *J Clin Oncol.* 2011;29:2178–84. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6678.
25. Necchi A., Lanza F., Rosti G., Martino M., Farè E., Pedrazzoli P.; European Society for Blood and Marrow Transplantation, Solid Tumors Working Party (EBMT-STWP) and the Italian Germ Cell Cancer Group (IGG). High-dose chemotherapy for germ cell tumors: do we have a model? *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(1):33–44. doi: 10.1517/14712598.2015.963051.
26. Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., Kröger N., Carreras E. (eds.). *The EBMT Handbook. Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Springer, 2024. 862 p.

Статья поступила в редакцию: 23.12.2024. Принята в печать: 31.03.2025.

Article was received by the editorial staff: 23.12.2024. Accepted for publication: 31.03.2025.