

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
Ярославской области
«Клиническая
онкологическая больница»
(Ярославль, Россия)

ВНЕГОНАДНАЯ ГЕРМИНОГЕННАЯ ОПУХОЛЬ СРЕДОСТЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.Н. Роцин, П.В. Нестеров, О.А. Бартеньева, А.В. Ухарский*

EXTRAGONADAL GERMINOGENIC TUMOR OF THE MEDIASTINUM. A CLINICAL CASE

И.Н. Роцин

Кандидат медицинских наук, заведующий торакальным отделением
ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая
онкологическая больница»,
150054, г. Ярославль, проспект Октября, 67.
ORCID: 0009-0002-3855-153X.

П.В. Нестеров

Кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ Ярославской области
«Ярославская областная клиническая онкологическая больница»,
ORCID: 0000-0002-7405-0305.

О.А. Бартеньева

врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ Ярославской
области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница».
ORCID: 0009-0003-2447-4665.

А.В. Ухарский

Кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ Ярославской
области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница»
по стратегическому развитию
ORCID: 0000-0001-5777-2261.

I.N. Roshchin

Candidate of medical sciences, head of the Thoracic division of the Yaroslavl region
«Clinical oncological hospital»,
150054, Yaroslavl, Oktyabrya Avenue, 67.
ORCID: 0009-0002-3855-153X.

P.V. Nesterov

PhD, head of the state budgetary institution of health care of the Yaroslavl region
«Clinical oncological hospital».
ORCID: 0000-0002-7405-0305.

O.A. Bartenyeva

Pathologist at the Pathology department of the Yaroslavl region
«Clinical oncological hospital».
ORCID: 0009-0003-2447-4665.

A.V. Ukharsky

PhD, deputy head for strategic development of the state budgetary institution of health care
of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital».
ORCID: 0000-0001-5777-2261.

Актуальность. Внегонадные герминогенные опухоли (ВГО) встречаются редко, фактически носят казуистический характер и составляют от 3% до 10% всех герминогенных новообразований гонадной локализации. Этот факт обуславливает отсутствие четкого алгоритма лечения и наблюдения пациентов с подобным заболеванием. В случае возникновения внегонадной герминогенной опухоли в средостении заболевание длительно протекает бессимптомно и диагностируется либо случайно во время профилактических мероприятий, либо при появлении выраженных осложнений в виде медиастинальной гипертензии с

* Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

развитием перикардального и плеврального выпотов, легочной гипоплазией и сердечной недостаточностью. Все вышесказанное, а также отсутствие единых подходов к лечению, обуславливают высокую актуальность проблемы курации пациентов с данным заболеванием.

Описание клинического случая. В приведенной публикации представлен клинический случай пациента мужского пола 35 лет с медиастинальной внегонадной герминогенной опухолью, которая была впервые обнаружена на флюорографии при прохождении профилактического осмотра. Нами использовались клинические, морфологические, иммуногистохимические и радиологические методы исследования с целью максимально четкого определения локализации, распространенности и гистологического строения опухоли, но главное – для выбора индивидуальной тактики лечения пациента. Особенности представленного случая были: смешанный характер опухоли по данным гистологического исследования, значительный размер и бессимптомное протекание болезни. У пациента было выявлено кратное превышение уровней альфа-фетопroteина и хорионического гонадотропина человека. В качестве первого этапа лечения пациенту провели полихимиотерапию по схеме BEP, после которой был достигнут положительный ответ в виде значительного снижения объема опухоли. В дальнейшем было проведено радикальное хирургическое лечение. По результатам морфологического исследования удаленных тканей выяснилось, что на фоне химиотерапии достигнут полный патоморфоз опухоли.

Заключение. Внегонадная герминогенная опухоль в виде семиномы средостения – редкая опухоль, тактика обследования, лечения и дальнейшего наблюдения пациентов которой должна определяться индивидуально-коллективным решением мультипрофильной комиссии. Именно такой подход позволит достичь высоких результатов в лечении данной патологии.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, внегонадные опухоли, опухоли средостения, внеоганная семинома.

Relevance. Extragonadal germinogenic tumors are rare, are actually of a casuistic nature and account for 3% to 10% of all germinogenic tumors of gonadal localization. This fact causes the lack of a clear algorithm for the treatment and monitoring of patients with a similar disease. In the case of an extragonadal germinogenic tumor in the mediastinum, the disease is asymptomatic for a long time and is diagnosed either accidentally during preventive measures, or with the development of pronounced complications in the form of mediasthenal hypertension with the development of pericardial and pleural effusions, pulmonary hypoplasia and heart failure. All of the above, combined with the lack of unified approaches to treatment, determines the high relevance of the problem of curation of patients with this disease.

Description of the clinical case. The above publication presents a clinical case of a 35-year-old male patient with a mediastinal extragonadal germinogenic tumor, which was first detected on fluorography during a preventive examination. We used clinical, morphological, immunohistochemical and radiological research methods in order to determine the localization, prevalence and histological structure of the tumor as clearly as possible, to select individual treatment tactics for the patient. The features of the presented case were the mixed nature of the tumor according to histological examination data, as well as the significant size and asymptomatic course of the disease. The patient showed a multiple excess of levels of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin. As the first stage of treatment, the patient underwent polychotherapy according to the BEP scheme, against which a positive response was achieved in the form of a significant decrease in tumor volume. Subsequently, radical surgical treatment was performed. According to the results of morphological examination of the removed tissues, it was noted that complete pathomorphosis of the tumor was achieved against the background of chemotherapy.

Conclusion. An extra-gonadal germinogenic tumor in the form of a mediastinal seminoma is a rare tumor, and the tactics of examination, treatment and further observation of patients of which are determined individually by a collegial decision of a multiprofile commission. It is this approach that allows us to achieve high results in the treatment of this pathology.

Key words: germinogenic tumors, extra-gonadal tumors, mediastinal tumors, extra-borderline seminoma.

Введение

Внегонадные герминогенные опухоли считаются редкими и в структуре всех герминогенных новообразований составляют 3–10% [1, 2]. Наиболее часто они развиваются в медиастинальной и забрюшинной областях. В случае первичных ВГО средостения поражается примерно в половине случаев [3–6]. ВГО средостения могут возникать в любом возрасте, но наибольшая заболеваемость ими наблюдается в 20–35 лет [7, 8]. Внегонадные герминогенные опухоли средостения имеют такую же гистологическую структуру, что и их тестикулярный аналог, однако они имеют тенденцию к более агрессивному злокачественному росту, раннему метастазированию и ассоциированы

с худшими показателями выживаемости [9, 10]. Около половины герминогенных опухолей являются смешанными и содержат более одного гистологического подтипа опухолей, а «чистая» семинома отмечается в 15–39% наблюдений [4, 11]. По одной из версий, внегонадные герминогенные опухоли являются результатом порока, возникающего во время эмбриогенеза и выраженного в отсеивании и последующем озлокачествлении герминогенных клеток, которых в норме не должно быть в средостении и забрюшинном пространстве. Как правило, внегонадные герминогенные злокачественные опухоли диагностируются в момент проявления осложнений в виде компрессии

внутренних органов грудной или брюшной полости из-за значительного размера ВГО. Среди компрессионных осложнений грудной полости чаще всего возникает сердечная недостаточность с развитием плеврального и перикардального выпота [9, 12].

Клинический случай

Пациент И., 1987 г.р., 08 декабря 2022 г. обратился к торакальному хирургу Ярославской областной онкологической больницы (ЯОКОБ).

Из анамнеза: в ноябре 2022 г. при выполнении профилактической флюорографии по месту жительства было выявлено новообразование грудной полости. Дообследован в центральной районной больнице г. Рыбинска Ярославской области. 15.11.2022 выполнена компьютерная томография органов грудной полости. Заключение: в переднем средостении справа определяется объемное образование негетерогенной плотности, с четкими неровными контурами, тесно прилежащее к аорте и верхней полой вене, размерами 122,3*126,6*117,3 мм. Увеличение внутригрудных лимфоузлов до 9–11 мм. Бронхоскопия 01.12.2022: органической патологии в трахеобронхиальном дереве не выявлено.

С 15 по 19 декабря 2022 находился на обследовании в торакальном отделении ЯОКОБ. 16 декабря 2022 выполнена трансторакальная трепан-биопсия опухоли средостения. Онкомаркеры: на 19.12.2022 уровень сывороточных маркеров: α -фетопrotein (АФП) 36,21 МЕ/мл (референсные значения <5,0), β -хорионический гонадотропин (β -ХГ) 153,8 мМЕ/мл (референсные значения – 0,0–5,0), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 263 Ед/л (референсные значения – 135–225).

Протокол прижизненного гистологического и ИГХ-исследования биопсийного материала № 2616554и/22 от 22.12.2022: ОСТ4 – положительный, PLAP – положительный. Иммунопрофиль соответствует семуине (рис. 1).

27.12.2022: ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи, надключичных лимфоузлов, подмышечных лимфоузлов: лимфаденопатия с обеих сторон, полученные данные скорее свидетельствуют о неспецифической этиологии.

27.12.2022: ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы.

27.12.2022: ультразвуковое исследование мошонки: кальцинаты яичек, картина может соответствовать хроническому орхиту.

27.12.2022: ультразвуковое исследование паховых лимфоузлов: лимфаденопатия с обеих сторон; полученные данные скорее свидетельствуют о неспецифической этиологии.

27.12.2022: ультразвуковое исследование предстательной железы: диффузные изменения предстательной железы.

30.12.2022: компьютерная томография органов

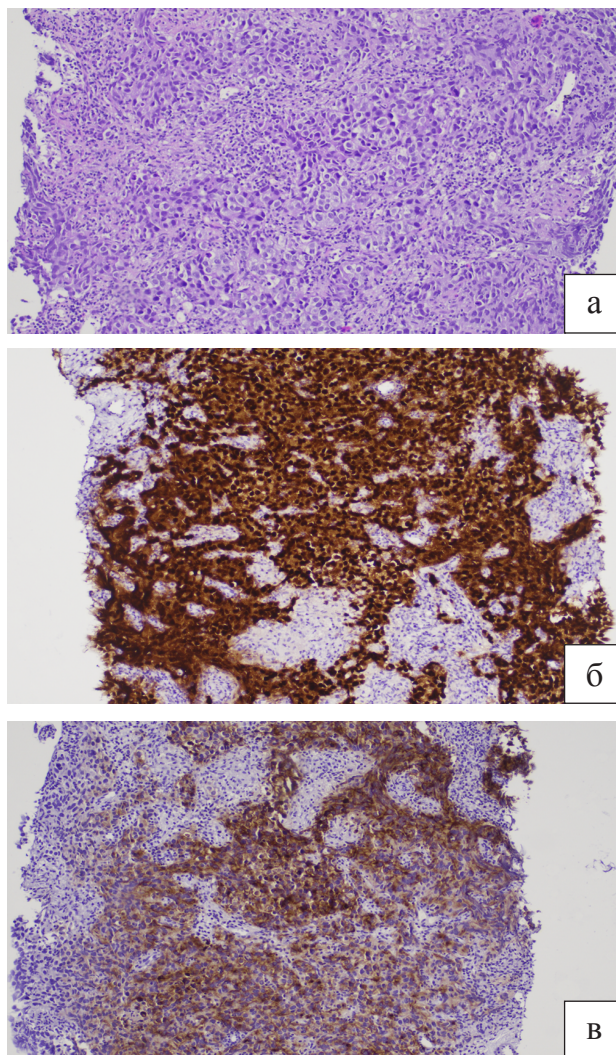


Рис. 1. Микропрепарат биопсийного материала, окраска гематоксилином эозином, X400: а. Рост солидной опухоли, состоящей из мономорфных опухолевых клеток с умеренно выраженной ядерной атипией; б. ИГХ-исследование с ОСТ-4* – положительный, диффузная экспрессия; в. ИГХ-исследование с PLAP** – положительный, диффузная экспрессия.

* ОСТ-4 – Octamer binding transcription factor
** PLAP – Placental-like alkaline phosphatase

грудной полости: в переднем средостении справа определяется объемное образование с четкими неровными контурами, тесно прилежащее к аорте, верхней полой вене. Размеры: 154,9*119,6*89,8 мм. Увеличение внутригрудных лимфоузлов до 10–12 мм (рис. 2).

09.01.2023: компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: органы брюшной полости и забрюшинного пространства без изменений вторичного характера. РКТ – признаки остеохондроза поясничного отдела позвоночника и ниже 2 ст.

Врачебная комиссия для определения тактики лечения проведена 13.02.2023. Решение консилиума врачей: проведение курса химиотерапии по схеме ВЕР, с оценкой динамики после 4-х циклов.

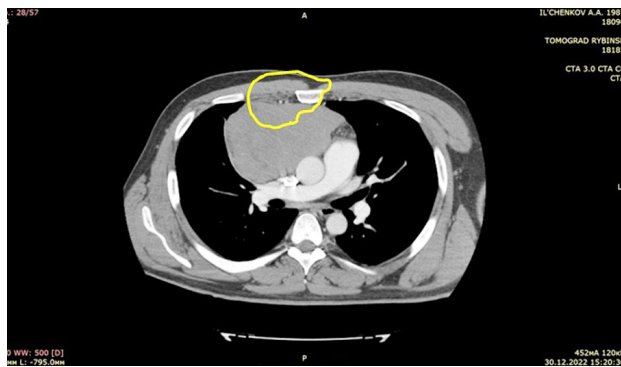


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной полости, аксиальный срез. Желтым цветом обозначены границы опухоли

С 16.02.2023 по 27.04.2023 проведено 4 курса по схеме ВЕР в суммарной дозе: цисплатин 48 мг внутривенно № 5; блеомицин 30 мг внутривенно № 3; этопозид 239 мг внутривенно № 5.

06.07.2023 выполнена контрольная компьютерная томография грудной клетки, показавшая положительную динамику: в верхнем этаже переднего средостения справа от срединной линии определяется мягкотканное образование вытянутой формы, с четкими и ровными контурами, размерами 29*66*83 мм., прилежащее широким основанием к восходящей дуге аорты и верхней полой вене. Образование накапливает контраст в отсроченную фазу. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены (рис. 3).

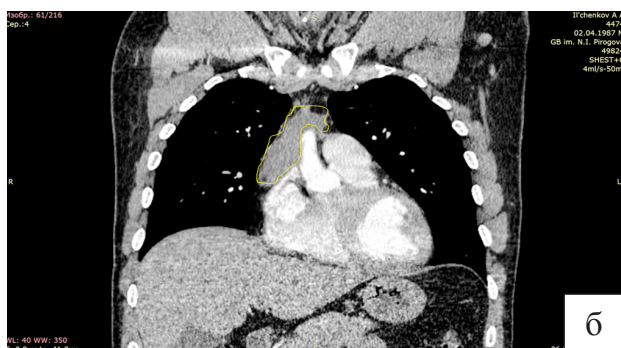
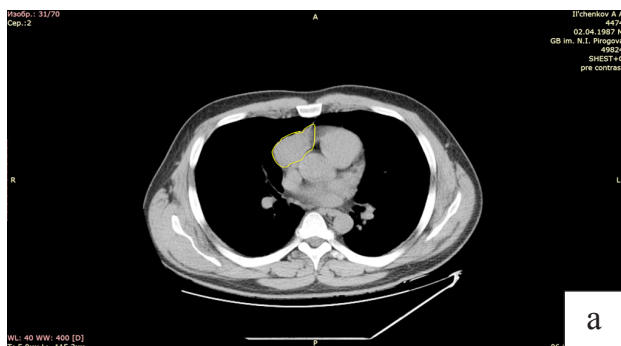


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной полости пациента И. от 06.07.23. В динамике отмечается значительное уменьшение размеров опухоли:
а. Аксиальный срез; б. Реконструкция во фронтальной проекции по средней подмышечной линии

11.07.2023: компьютерная томография брюшной полости: хронический холецистит с перегибом желчного пузыря. Диффузные изменения поджелудочной железы. Распространенный остеохондроз.

11.07.2023: Уровень сывороточных маркеров: α-фетопротеин 2,06 МЕ/мл (<5,0), β-хорионический гонадотропин 4,63 мМЕ/мл (0,0–5,0), лактатдегидрогеназа 144 Ед/л (135–225).

14.08.2023: решение консилиума врачей № 3686: хирургическое лечение в объеме удаления новообразования переднего средостения.

05.09.–15.09.2023: стационарное лечение в онкологическом торакальном отделении. 07.09.2023 – операция: продольная полная стернотомия: радикальное удаление опухоли средостения.

Протокол операции: в переднем средостении плотная опухоль 15х8 см, имеет солидное строение. Опухоль интимно спаена по передней поверхности с верхней полой веной, левой плечеголовной веной, дугой восходящей аорты, а также имеются сращения с верхней долей правого легкого. После мобилизации опухоли препарат удален с клетчаткой переднего средостения и лимфоузлами (рис. 4).

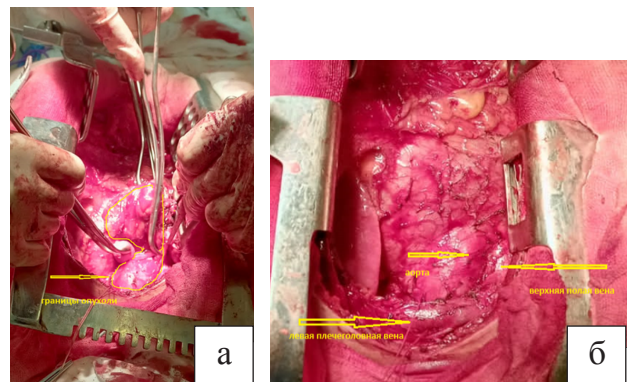


Рис. 4. Этапы операции: продольная полная стернотомия, радикальное удаление опухоли средостения. а. Ревизия опухоли. Желтым цветом обозначены границы опухоли; б. Вид ложа удаленной опухоли. Стрелками обозначены основные анатомические ориентиры; в. Вид удаленного макпрепарата

14.09.2023: 2613205(84910-20)23 патолого-анатомическое исследование биопсийного материала. Макроскопическое описание: фрагмент клетчатки средостения размерами 16,5*7,2*2 см. На разрезе узел неоднородной консистенции, белесо-желтого цвета, размерами 3,5*2,5*3 см. Микроскопическое описание: в исследованном материале опухолевого роста не обнаружено. Определяются обширные очаги некроза с перифокальным гранулематозным воспалением, очагами склероза и большим количеством ксантомных клеток. В краях резекции роста опухоли нет.

В исследованном материале опухолевого роста не обнаружено. Имеет место полный ответ опухоли на проведенное лечение (pCR) (рис. 5).

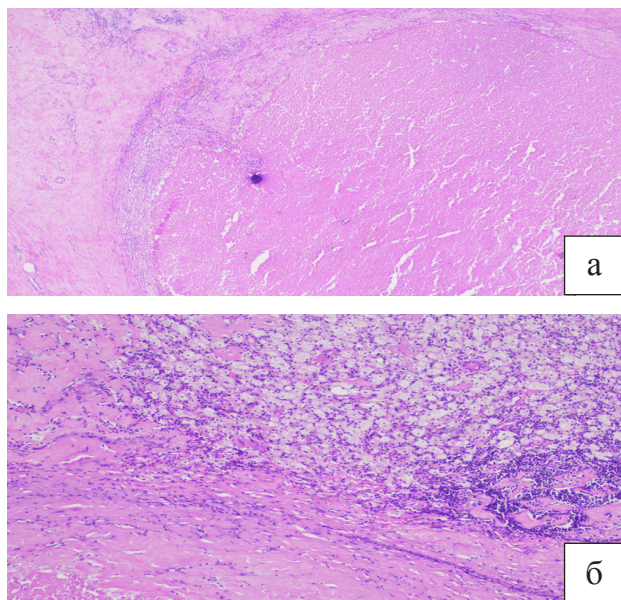


Рис. 5. Микропрепарат удаленной опухоли, окраска гематоксилином эозином, $\times 200$: а. Обширные очаги некроза с тенями клеток; б. Хроническое воспаление, ксантомные клетки

14.09.2023: решение консилиума врачей № 4820: динамическое наблюдение онколога.

Обсуждение

Злокачественные ВГО средостения, как правило, проявляются симптомами медиастинальной компрессии ввиду своего быстрого роста и достижения значительных размеров. При этом частота возникновения клинических симптомов зависит от морфологического типа и составляет 60% для семиномы и 91% для несеминомных опухолей [13, 14].

При диагностике ВГО обязательно нужно проводить компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости. Также всегда следует исключить наличие первичной тестикулярной опухоли, для чего важно выполнить ультразвуковое исследование яичек. Обязательным является и морфологическое подтверждение диагноза.

Для диагностики ВГО, оценки динамики лечения и последующего наблюдения проводится оценка уровня

онкомаркеров: α -фетопротеина и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Около 15% «чистых» семином сопровождаются повышением уровня ХГЧ. Одновременно с этим у 80% пациентов с несеминомными опухолями определяют эскалацию вышеуказанных маркеров [15].

У нашего пациента развитие заболевания проходило бессимптомно, лишь профилактический осмотр позволил обнаружить данную патологию. При проведенном обследовании, включающем морфологическую верификацию, мы отметили, что имелись нехарактерные для семиномы показатели онкомаркеров. Например, отмечалось повышение АФП в 7,2 раза, β -хорионического гонадотропина в 30,7 раз и лактатдегидрогеназы – чуть выше верхней границы нормы. Таким образом, не исключалось наличие у пациента несеминного компонента опухоли переднего средостения.

Стандартом первого этапа лечения медиастинальных семином является проведение 4-х курсов химиотерапии с использованием платиносодержащих препаратов (цисплатина), этопозиды и блеомицина (комбинация ВЕР) [16]. При недостаточном эффекте лекарственного лечения рекомендовано проведение лучевой терапии. При семиномной внегонадной герминогенной опухоли клинический прогноз является благоприятным, показатель пятилетней общей выживаемости доходит до 100% [17].

Значительно худший клинический прогноз имеют несеминомные внутригрудные ВГО. Эти опухоли, вне зависимости от уровня маркеров и распространенности по классификации IGCCCG, относятся к плохому прогнозу. В отличие от семином, излечения здесь удастся достигнуть не более чем у 50% пациентов. Стандартом лечения также является проведение четырех курсов по схеме ВЕР, интервал между введениями составляет 4 недели. В том случае, если удастся достичь полного ответа, а нормализация уровня онкомаркеров происходит во время проведения химиотерапии, пациент остается под динамическим наблюдением. Если же нормализация маркеров отмечается только после проведения четырех курсов, то дополнительно проводятся еще два [18]. В дальнейшем после проведения шести курсов в случае наличия резидуальной опухолевой массы размером более 1 см проводится плановое хирургическое лечение. Если при последующем гистологическом исследовании удаленной ткани обнаруживаются злокачественные клетки, проводятся дополнительно от двух до четырех курсов второй линии химиотерапии.

По опыту лечения больных внегонадной семином средостения в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, у двух из четырех больных с неполным эффектом лечения остаточная опухоль была радикально удалена и выявлены жизнеспособные клетки семиномы; этим пациентам были проведены 2 курса послеоперационной химиотерапии по схеме ВЕР [19].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению герминогенных опухолей у мужчин [20], прогноз по IGCCCG нашего пациента был расценен как промежуточный. На фоне четырех циклов химиотерапии комбинацией ВЕР мы получили положительные результаты в виде значительного уменьшения опухолевой массы в переднем средостении по данным контрольной КТ ОГК, также была отмечена нормализация уровня сывороточных маркеров АФП, β -ХГ, ЛДГ.

С учетом того, что у опухоли, возможно, был несеминозный компонент, а также имелась остаточная опухоль размерами 29*66*83 мм, было решено провести лечение по принципу несеминозной ВГО в виде хирургического удаления оставшейся опухоли средостения.

Операции по поводу данных новообразований имеют свои особенности и связаны с определенными техническими трудностями из-за выраженного фиброзно-спаечного процесса с перикардом, крупными сосудами средостения, трахеей и пищеводом [21]. Наш случай не оказался исключением: интраоперационно возникли сложности мобилизации опухоли из-за спаечного процесса.

По результатам морфологического исследования, наблюдался полный патоморфоз опухоли.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под динамическое наблюдение онколога по месту жительства.

Заключение

Семинома средостения – редкая опухоль, которая часто подолгу не имеет клинических проявлений, что обуславливает ее позднюю диагностику. У пациентов с признаками медиастинальной компрессии необходимо проявлять настороженность в отношении ВГО. Низкая – практически казуистическая, – распространенность данной патологии определяет тот факт, что в настоящее время нет единого подхода к лечению внегонадных герминогенных опухолей. Данные немногочисленных проведенных исследований на эту тему свидетельствуют об эффективности химиолучевого лечения, однако ввиду редкости заболевания эта тактика на репрезентативных группах больных не изучалась. Поэтому подходы к лечению пациентов с ВГО всегда должны определяться коллегиально, что является залогом достижения максимальных онкологических результатов.

Список сокращений:

ВГО – внеорганные герминогенные опухоли;

АФП – α -фетопроtein;

β -ХГ – β -хорионический гонадотропин;

ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Список литературы

1. Тищенко Г.В., Шалыга А.И., Тищенко И.А. Экстрагонадная медиастинальная герминативно-клеточная опухоль // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Вып. 18, № 3. – С. 144–151.
2. Hainsworth J.D., Greco F.A. Germ cell neoplasms and other malignancies of the mediastinum // Cancer Treat Res. – 2021. – Vol. 105. – P. 303–25.
3. Atul B. Shinagare, Jyothi P. Jagannathan, Nikhil H. Ramaiya, Matthew N. Hall. Adult Extragonadal Germ Cell Tumors // AJR Am J Roentgenol. – 2010 Oct. – Vol. 195, № 4. – P. W274–80.
4. Ozgun G., Nappi L. Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: A Thorough Literature Review // Biomedicines. – 2023 Feb 8. – Vol. 11, № 2. – P. 487.
5. Winter C., Zengerling F., Busch J., Heinzelbecker J., Pfister D., Ruf C., Lackner J., Albers P., Kliesch S., Schmidt S., Bokemeyer C. How to classify, diagnose, treat and follow-up extragonadal germ cell tumors? A systematic review of available evidence // World J Urol. – 2022 Dec. – Vol. 40, № 12. – P. 2863–2878.
6. Yaegashi H., Nobara T., Shigehara K., Izumi K., Kadono Y., Makino T., Yamashita K., Obtsubo K., Ikeda H., Mizokami A. Survival Outcomes of Patients With Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: A Retrospective Single-institutional Experience // Cancer Diagn Progn. – 2022 May 3. – Vol. 2, № 3. – P. 352–359.
7. Kim S.G., Jeong W.G., Song S.Y., Lee T., Lee J.E., Park H.M., Kim Y.H. [Mediastinal Teratoma: A Pictorial Essay] // Taehan Yongsang Uihakhoe Chi. – 2022 May. – Vol. 83, № 3. – P. 597–607. Korean.
8. Escalon J.G., Arkin J., Chaump M., Harkin T.J., Wolf A.S., Legasto A. Ruptured anterior mediastinal teratoma with radiologic, pathologic, and bronchoscopic correlation // Clin Imaging. – 2015 Jul-Aug. – Vol. 39, № 4. – P. 689–91.
9. Williams C.M., Allison D.B., Coleman A.B., Bardhan R., Miller J.D., Myint Z.W. Primary mediastinal seminoma presenting with paraneoplastic anti-Hu encephalitis: a case report and literature review // Front Oncol. – 2023 Sep 15. – Vol. 13. – P. 1156566.
10. Rosti G., Secondino S., Necchi A., Fornarini G., Pedrazzoli P. Primary mediastinal germ cell tumors // Semin Oncol. – 2019 Apr. – Vol. 46, № 2. – P. 107–111.
11. Ronchi A., Cozzolino I., Montella M., Panarese I., Zito Marino F., Rossetti S., Chieffi P., Accardo M., Facchini G., Franco R. Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features // Cancer Med. – 2019 Nov. – Vol. 8, № 16. – P. 6832–6840.

12. Zheng Z., Wu Z., Hu Y., Zhang Y., Ding C., Zou X. [Development of A Nomogram for Predicting Survival of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumor Based on SEER Database] // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. – 2023 Mar 20. – Vol. 26, № 3. – P. 193–203.
13. Takeda S., Miyoshi S., Akashi A., Ohta M., Minami M., Okumura M., Masaoka A., Matsuda H. Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution // *J Surg Oncol*. – 2003 May. – Vol. 83, № 1. – P. 24–30.
14. Mardani P., Kamran H., Ghaderpanah R., Geramizadeh B., Fouladi D., Shabrianirad R., Amirian A. A massive immature mediastinal teratoma treated with chemotherapy and surgical resection: a case report // *J Cardiothorac Surg*. – 2023 Oct 16. – Vol. 18, № 1. – P. 294.
15. Кушкун А.А. Опухолевые маркеры. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 100 с.
16. Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P., Schmoll H.J., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Kanz L., Einhorn L., Hartmann J.T. Extragenital germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis // *J Clin Oncol*. – 2002 Apr 1. – Vol. 20, № 7. – P. 1864–73.
17. Chovanec M., De Giorgi U., Mego M. Immune-Related Concepts in Biology and Treatment of Germ-Cell Tumors // *Adv Urol*. – 2018 Mar 13. – Vol. 2018. – P. 3718165.
18. Kesler K.A., Brooks J.A., Rieger K.M., Fineberg N.S., Einhorn L.H., Brown J.W. Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2003 Apr. – Vol. 125, № 4. – P. 913–23.
19. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Тюлядин С.А., Ахмедов Б.Б., Трякин А.А., Карселадзе А.И., Савелов Н.А. Внегонадные герминогенные опухоли средостения // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 43–48.
20. Honecker F., Aparicio J., Berney D., Beyer J., Bokemeyer C., Cathomas R., Clarke N., Cohn-Cedermark G., Daugaard G., Dieckmann K.P., Fizazi K., Fosså S., Germa-Lluch J.R., Giannatempo P., Gietema J.A., Gillissen S., Haugnes H.S., Heidenreich A., Hemminki K., Huddart R., Jewett M.A.S., Joly F., Lauritsen J., Lorch A., Necchi A., Nicolai N., Oing C., Oldenburg J., Ondrus D., Papachristofilou A., Powles T., Sobaib A., Ståhl O., Tandstad T., Toner G., Horwich A. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. – 2018 Aug 1. – Vol. 29, № 8. – P. 1658–1686.
21. Al-Ezzi E.M., Zabraliyali A., Hansen A.R., Hamilton R.J., Crump M., Kuruwilla J., Wood L., Nappi L., Kollmannsberger C.K., North S.A., Winquist E., Soulières D., Hotte S.J., Jiang D.M. The Use of Salvage Chemotherapy for Patients with Relapsed Testicular Germ Cell Tumor (GCT) in Canada: A National Survey // *Curr Oncol*. – 2023 Jun 27. – Vol. 30, № 7. – P. 6166–6176.

Reference

1. [Tishchenko G.V., Shalyga A.I., Tsishchanka I.A. Extragenital mediastinal germ cell tumor. Health and Ecology Issues. 2021; 18(3): 144–151. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-18>.
2. Hainsworth J.D., Greco F.A. Germ cell neoplasms and other malignancies of the mediastinum // *Cancer Treat Res*. 2021; 105: 303–25. Doi: 10.1007/978-1-4615-1589-0_12.
3. Atul B. Shinagare, Jyothi P. Jagannathan, Nikhil H. Ramaiya, Matthew N. Hall. Adult Extragenital Germ Cell Tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Oct; 195(4): W274–80. Doi: 10.2214/AJR.09.4103.
4. Ozgun G., Nappi L. Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: A Thorough Literature Review. *Biomedicines*. 2023 Feb 8; 11(2): 487. Doi: 10.3390/biomedicines11020487. PMID: 36831022; PMCID: PMC9953372.
5. Winter C., Zengerling F., Busch J., Heinzlbecker J., Pfister D., Ruf C., Lackner J., Albers P., Kliesch S., Schmidt S., Bokemeyer C. How to classify, diagnose, treat and follow-up extragenital germ cell tumors? A systematic review of available evidence. *World J Urol*. 2022 Dec; 40(12): 2863–2878. Doi: 10.1007/s00345-022-04009-z. Epub 2022 May 12. PMID: 35554637; PMCID: PMC9712285.
6. Yaegashi H., Nobara T., Shigehara K., Izumi K., Kadono Y., Makino T., Yamashita K., Ohtsubo K., Ikeda H., Mizokami A. Survival Outcomes of Patients With Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: A Retrospective Single-institutional Experience. *Cancer Diagn Progn*. 2022 May 3; 2(3): 352–359. Doi: 10.21873/cdp.10116. PMID: 35530648; PMCID: PMC9066546.
7. Kim S.G., Jeong W.G., Song S.Y., Lee T., Lee J.E., Park H.M., Kim Y.H. [Mediastinal Teratoma: A Pictorial Essay]. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi*. 2022 May; 83(3): 597–607. Korean. Doi: 10.3348/jksr.2021.0186. Epub 2022 May 25. PMID: 36238516; PMCID: PMC9514525.
8. Escalon J.G., Arkin J., Chaump M., Harkin T.J., Wolf A.S., Legasto A. Ruptured anterior mediastinal teratoma with radiologic, pathologic, and bronchoscopic correlation. *Clin Imaging*. 2015 Jul-Aug; 39(4): 689–91. Doi: 10.1016/j.clinimag.2015.03.007. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25863875.
9. Williams C.M., Allison D.B., Coleman A.B., Bardhan R., Miller J.D., Myint Z.W. Primary mediastinal seminoma presenting with paraneoplastic anti-Hu encephalitis: a case report and literature review. *Front Oncol*. 2023 Sep 15; 13: 1156566. Doi: 10.3389/fonc.2023.1156566. PMID: 37781193; PMCID: PMC10540842.
10. Rosti G., Secondino S., Necchi A., Fornarini G., Pedrazzoli P. Primary mediastinal germ cell tumors. *Semin Oncol*. 2019 Apr; 46(2): 107–111. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.04.001. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31076171.
11. Ronchi A., Cozzolino I., Montella M., Panarese I., Zito Marino F., Rossetti S., Chieffi P., Accardo M., Facchini G., Franco R. Extragenital germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and

pathological features. *Cancer Med.* 2019 Nov; 8(16): 6832-6840. Doi: 10.1002/cam4.2195. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568647; PMCID: PMC6853824.

12. Zheng Z., Wu Z., Hu Y., Zhang Y., Ding C., Zou X. [Development of A Nomogram for Predicting Survival of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumor Based on SEER Database]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2023 Mar 20; 26(3): 193-203. Chinese. Doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2023.102.11. PMID: 37035882; PMCID: PMC10106794.

13. Takeda S., Miyoshi S., Akashi A., Ohta M., Minami M., Okumura M., Masaoka A., Matsuda H. Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution. *J Surg Oncol.* 2003 May; 83(1): 24-30. Doi: 10.1002/jso.10231. PMID: 12722093.

14. Mardani P., Kamran H., Ghaderpanah R., Geramizadeh B., Fouladi D., Shabriarirad R., Amirian A. A massive immature mediastinal teratoma treated with chemotherapy and surgical resection: a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2023 Oct 16; 18(1): 294. Doi: 10.1186/s13019-023-02389-w. PMID: 37845684; PMCID: PMC10580578.

15. [Kishkun A.A. Tumor markers. Guide for doctors. GEOTAR-Media. M. 2019. 100 pp. (In Russ.)].

16. Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P., Schmoll H.J., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Kanz L., Einhorn L., Hartmann J.T. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1; 20(7): 1864-73. Doi: 10.1200/JCO.2002.07.062. PMID: 11919246.

17. Chovanec M., De Giorgi U., Mego M. Immune-Related Concepts in Biology and Treatment of Germ-Cell Tumors. *Adv Urol.* 2018 Mar 13; 2018: 3718165. Doi: 10.1155/2018/3718165. PMID: 29725351; PMCID: PMC5872660.

18. Kesler K.A., Brooks J.A., Rieger K.M., Fineberg N.S., Einhorn L.H., Brown J.W. Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Apr; 125(4): 913-23. Doi: 10.1067/mtc.2003.407. PMID: 12698156.

19. [Davydov M.I., Polockij B.E., Machaladze Z.O., Tjuljandin S.A., Ahmedov B.B., Trjakin A.A., Karseladze A.I., Savelov N.A. Extragonadal germinogenic tumors of the mediastinum. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences. 2007; 8(4): 43-48 (In Russ.)].

20. Honecker F., Aparicio J., Berney D., Beyer J., Bokemeyer C., Cathomas R., Clarke N., Cohn-Cedermark G., Daugaard G., Dieckmann K.P., Fizazi K., Fosså S., Germa-Lluch J.R., Giannatempo P., Gietema J.A., Gillessen S., Haugnes H.S., Heidenreich A., Hemminki K., Huddart R., Jewett M.A.S., Joly F., Lauritsen J., Lorch A., Necchi A., Nicolai N., Oing C., Oldenburg J., Ondrus D., Papachristofilou A., Powles T., Sobaib A., Ståhl O., Tandstad T., Toner G., Horwich A. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Aug 1; 29(8): 1658-1686. Doi: 10.1093/annonc/mdy217. PMID: 30113631.

21. Al-Ezzi E.M., Zabraliyali A., Hansen A.R., Hamilton R.J., Crump M., Kuruvilla J., Wood L., Nappi L., Kollmannsberger C.K., North S.A., Winkquist E., Soulières D., Hotte S.J., Jiang D.M. The Use of Salvage Chemotherapy for Patients with Relapsed Testicular Germ Cell Tumor (GCT) in Canada: A National Survey. *Curr Oncol.* 2023 Jun 27; 30(7): 6166-6176. Doi: 10.3390/currenol30070458. PMID: 37504318; PMCID: PMC10378146.