doi: 10.17116/neiro201579369-74

Синдром растущей тератомы у пациента с интракраниальной герминативно-клеточной опухолью

Д.м.н., проф. О.Г. ЖЕЛУДКОВА*[1], к.м.н. Л.В. ШИШКИНА[2], д.м.н., акад. РАН, проф. А.Н. КОНОВАЛОВ[2], к.м.н. М.В. РЫЖОВА[2], А.Н. КИСЛЯКОВ[3], к.м.н. С.С. ОЗЕРОВ[4], к.м.н. Ю.Ю. ТРУНИН[2], д.м.н. Н.А. МАЗЕРКИНА[2], к.м.н. О.В. КЛИМЧУК[5], Е.М. ТАРАСОВА[6]

[1]ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва; [2]ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (дир. — акад. РАН А.А. Потапов); [3]ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва; [4] ФГБУ «Научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва; [5]ГБУЗ «НПЦ медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗМ», Москва; [6]ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия

Первыми симптомами заболевания у 6-летнего пациента с негерминомной герминативно-клеточной опухолью хиазмально-селлярной области были полиурия и полидипсия, затем присоединились признаки преждевременного полового созревания, снижение зрения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила опухоль хиазмально-селлярной области и окклюзионную гидроцефалию. Онкомаркеры в сыворотке крови были повышены: в 5 раз альфа-фетопротеин, в 20 раз хорионический гонадотропин человека, и в динамике уровень их нарастал. Пациент получил 2 цикла полихимиотерапии по схеме PEI (ифосфамид 1,5 г/м^2, цисплатин 20 мг/м^2 и этопозид 100 мг/м^2) в течение 5 дней и 1 цикл полихимиотерапии 2-й линии (цисплатин 100 мг/м^2 1 день и эндоксан 1500 мг/м^2 в течение 2 дней). Несмотря на снижение уровня онкомаркеров до нормы, зрение продолжало ухудшаться. МРТ выявила увеличение размеров опухоли и изменение ее структуры. В результате тотального удаления опухоли улучшились зрительные функции и регрессировала внутричерепная гипертензия. Гистологическое исследование ткани опухоли показало только наличие зрелой тератомы. Этот феномен, названный синдромом растущей тератомы, является очень редким при интракраниальных негерминомных герминативно-клеточных опухолях.

Ключевые слова: *интракраниальная герминативно-клеточная опухоль, полихимиотерапия, синдром растущей тератомы.*

Growing teratoma syndrome in a patient with intracranial germ cell tumor

O.G. ZHELUDKOVA[1], L.V. SHISHKINA[2], A.N. KONOVALOV[2], M.V. RYZHOVA[2], A.N. KISLYAKOV[3], S.S. OZEROV[4], YU.YU. TRUNIN[2], N.A. MAZERKINA[2], O.V. KLIMCHUK[5], E.M. TARASOVA[6]

[1]Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; [2]Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow; [3]Morozov children hospital; [4]Federal Scientific and Clinical Center for Childhood Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; [5]Scientific and Practical Center for Medical Aid to Children with Craniofacial Malformations and Nervous System Disorders, Moscow; [6]Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

A six-year-old patient with non-germinomatous germ cell tumor of the chiasmatic-sellar area developed polyuria and polydipsia as the first symptoms of the disease. Then there were signs of precocious puberty and vision impairment. MRI examination revealed a shiasmatic sellar tumor and occlusive hydrocephalus. Tumor marker levels in blood serum were elevated. The alpha-fetoprotein level was increased 5-fold; human chorionic gonadotropin 20-fold. These levels increased over time. The patient received 2 cycles of PEI multiagent chemotherapy (Ifosfamide 1.5 g/m^2, Cisplatin 20 mg/m^2, Etoposide 100 mg/m^2) during 5 days and 1 cycle of second-line multiagent chemotherapy (Cisplatin 100 mg/m^2 for 1 day and Endoxan 1500 mg/m^2 for 2 days). Despite the decrease in tumor marker levels to normal values, the patient's vision still deteriorated. MRI examination revealed that tumor size increased and its structure changed. Total tumor resection led to vision improvement and regression of intracranial hypertension. Histological analysis of tumor tissue only revealed a mature teratoma. This phenomenon, known as growing teratoma syndrome, is very rare among patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors.

Keywords: *intracranial germ cell tumor, multiagent chemotherapy, growing teratoma syndrome.*

Первичные интракраниальные герминативно-клеточные опухоли (ГКО) относятся к редким видам образований и наиболее часто встречаются у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами, составляя 0,5—1% в странах Востока, в Японии — 2—5% [1—3]. Распространение тератомы, включая злокачественные ее варианты, составляет 0,4% среди всех опухолей головного мозга (ОГМ) [4]. Интракраниальные ГКО наиболее часто локализуются в пинеальной и хиазмально-селлярной областях (нейрогипофиз) [2, 3]. Среди ГКО выделяют герминому и негерминомные герминативно-кле-

© Коллектив авторов, 2015

*e-mail: clelud@mail.ru

точные опухоли (НГКО) — зрелую и незрелую тератому, тератому со злокачественной трансформацией, эмбриональную карциному, опухоль желточного мешка и хориокарциному.

Диагностика ГКО включает проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) без и с контрастным усилением и мониторирование онкомаркеров: альфа-фетопротеина (α-ФП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови и ликворе. В лечении злокачественных интракраниальных ГКО наиболее эффективна полихимиотерапия (ПХТ) с включением цисплатина. Хороший непосредственный эффект (80%) достигается при комбинации цисплатина и этопозида [5, 6].

Случай растущей тератомы впервые описан C. Logothetis и соавт. [7] в 1982 г. для экстракраниальных ГКО и ассоциируется в литературе большей частью с ретроперитонеальными ГКО и только в нескольких случаях — с интракраниальными НГКО [7—10]. Синдром интракраниальной растущей тератомы (иСРТ) известен как редкий феномен, частота его доходит до 6,5% всех интракраниальных ГКО [9, 10]. Диагноз синдрома растущей тератомы основан на трех критериях: нормализация инициально повышенного α-ФП и/или ХГЧ, увеличение размеров опухоли на фоне или после ПХТ и гистологически подтвержденная зрелая тератома у пациентов с НГКО [5—7].

Развитие синдрома растущей тератомы отмечают преимущественно у больных со смешанной ГКО и незрелой тератомой [8—10]. В связи с увеличением опухоли на фоне ПХТ врачи в первую очередь предполагают продолженный рост опухоли.

Представляем случай лечения 6-летнего мальчика с синдромом интракраниальной растущей тератомы хиазмально-селлярной области (ХСО).

Клинический случай

У 6-летнего мальчика заболевание манифестировало жаждой и полиурией, диагностирован несахарный диабет. При МРТ выявлено утолщение стебля гипофиза. Через год присоединились симптомы преждевременного полового созревания (увеличение полового члена, появление полового оволосения, изменение тембра голоса, гинекомастия), снижение зрения, рвоты.

При офтальмологическом осмотре обнаружены значительное снижение остроты зрения OU (Vis OD=0,3, OS — 0,1) и височная гемианопсия, при неврологическом осмотре — симптомы внутричерепной гипертензии (рвоты, отек дисков зрительных нервов на глазном дне). При эндокринологическом обследовании помимо преждевременного полового созревания и несахарного диабета выявлен пангипопитуитаризм (соматотропная недостаточность, гипотиреоз, гипокортицизм). Уровень α-ФП в сыворотке крови был повышен до 26,67 нг/мл (при норме до 4,6 нг/мл), ХГЧ — до 200,1 МЕ/мл (при норме до 9 МЕ/мл). Результаты других биохимических показателей были в пределах нормальных значений. С этого времени пациент постоянно получает заместительную терапию — гидрокортизон (5—10 мг/сут), десмопрессин (0,05—0,1 мг в сутки в зависимости от диуреза), L-тироксин (50 мкг/сут).

При МРТ выявлено образование в ХСО, которое распространялось в III желудочек и левое отверстие Монро, обнаружены признаки окклюзионной гидроцефалии **(рис. 1)**. Клинико-рентгенологическая картина свидетельствовала о ГКО. Исследование спинного мозга исключило метастазирование опухоли, опухолевые клетки в люмбальном ликворе не исследовали, установлена Mx стадия. Повторное исследование онкомаркеров в крови перед началом ПХТ выявило повышение α-ФП от инициального уровня в 2 раза (до 55,86 нг/мл), ХГЧ — до 405,34 МЕ/мл.

Пациент получил 2 цикла ПХТ с интервалом в 3 нед по протоколу SIOP GCT-96 по схеме PEI: цисплатин 20 мг/м^2 (5 дней), этопозид 100 мг/м^2 (3 дня) и ифосфамид 1500 мг/м^2 (5 дней). Онкомаркеры в сыворотке крови нормализовались после 2-го цикла ПХТ и составляли: α-ФП — 6,13 нг/мл, ХГЧ — 0 МЕ/мл. Однако МРТ после 2 циклов ПХТ выявила увеличение размеров опухоли в ХСО, в ее структуре преобладал кистозный компонент. Метастазы в головном мозге отсутствовали **(рис. 2)**.

Дополнительно пациент получил 1 цикл ПХТ 2-й линии: цисплатин 100 мг/м^2 (1-й день) + эндоксан 1500 мг/м^2 (1-й и 2-й дни). Повторная МРТ, спустя 2 нед после ПХТ, выявила продолженный рост опухоли в ХСО, увеличение количества кист в структуре образования **(рис. 3)**. α-ФП и ХГЧ оставались стабильно в пределах нормальных значений: 3,4 нг/мл и 0 МЕ/мл соответственно.

Офтальмологический осмотр показал снижение остроты зрения OU: Vis OD=0,1—0,15, OS — светоощущение.

Учитывая увеличение размеров опухоли на фоне ПХТ, вызывающее прогрессирующее снижение зрения, больному в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко было проведено тотальное удаление опухоли в ХСО. Во время операции обнаружена опухоль очень плотной консистенции, которая состояла из соединительной ткани светло-серого цвета и содержала большое количество разных размеров кист.

Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования выявили зрелую тератому, отсутствовали незрелые и злокачественные элементы. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено отсутствие экспрессии α-ФП и ХГЧ в ткани опухоли **(рис. 4)**.

В первые дни после операции отмечалось резкое снижение всех видов произвольной активности, появилась пароксизмальная экстрапирамидная сим-

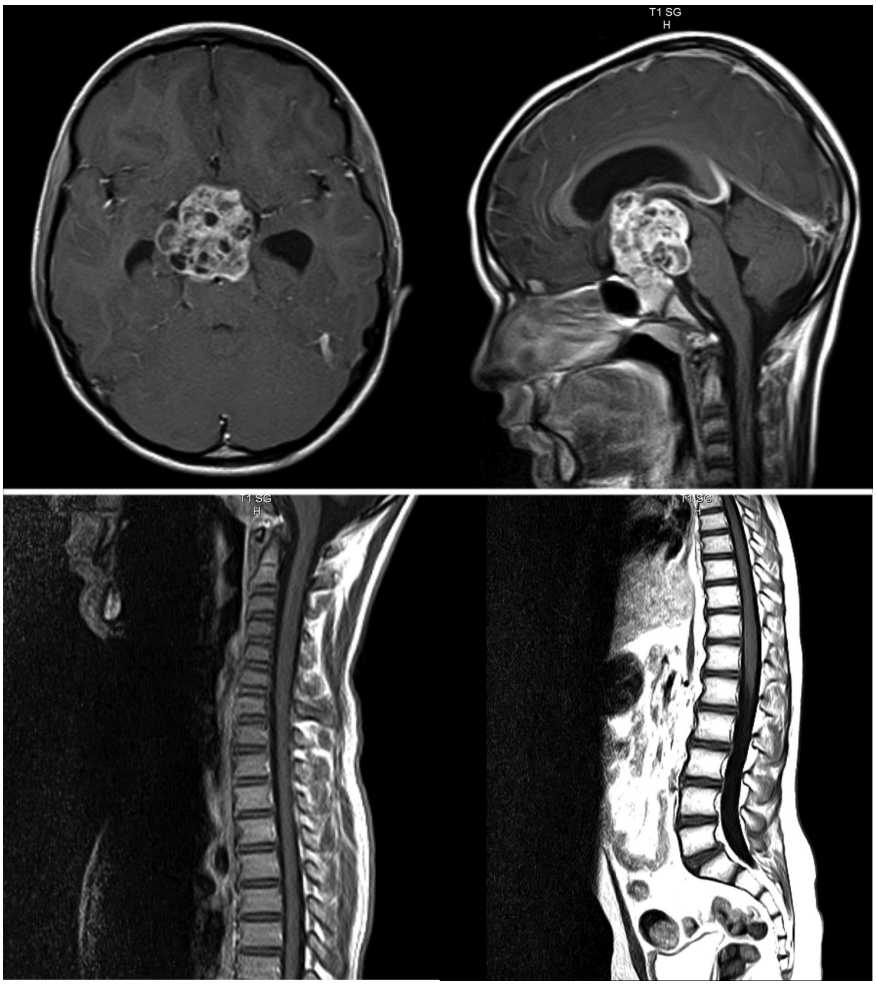


Рис. 1. **МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением перед началом химиотерапии.**

Образование в хиазмально-селлярной области (ХСО) распространяется в III желудочек и левое отверстие Монро; признаки окклюзионной гидроцефалии; отсутствие метастазов в спинном мозге.

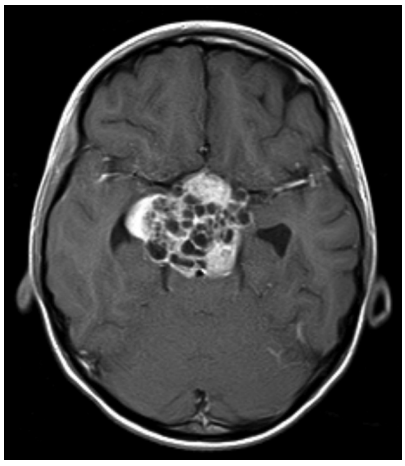


Рис. 2. **МРТ головного мозга с контрастированием после 2 циклов химиотерапии.**

Увеличение размеров опухоли в ХСО, преобладание кистозного компонента в структуре, отсутствие метастазов в спинном мозге.

птоматика в виде стереотипных движений в кистях и тремор рук, нарушение терморегуляции с фебрильной гипертермией. По данным электроэнцефалографии, эпилептиформная активность не обнаружена. С 3—5-го дня стала нарастать спонтанная активность: больной начал сидеть в кровати, ходить с поддержкой, общаться с окружающими. В динамике постепенно нарастал умеренно выраженный моторный дефицит в правых конечностях. Симптомы внутричерепной гипертензии после операции полностью регрессировали.

В связи с гипертермией и нарастанием правостороннего гемипареза и субдуральными скоплениями (больше слева) проведена операция — установка наружного субдурального дренажа слева. На фоне терапии состояние улучшилось, повысился уровень активности, стал расти объем движений в правых конечностях и объем речевой продукции. Спустя 5 дней наружный субдуральный дренаж удален.

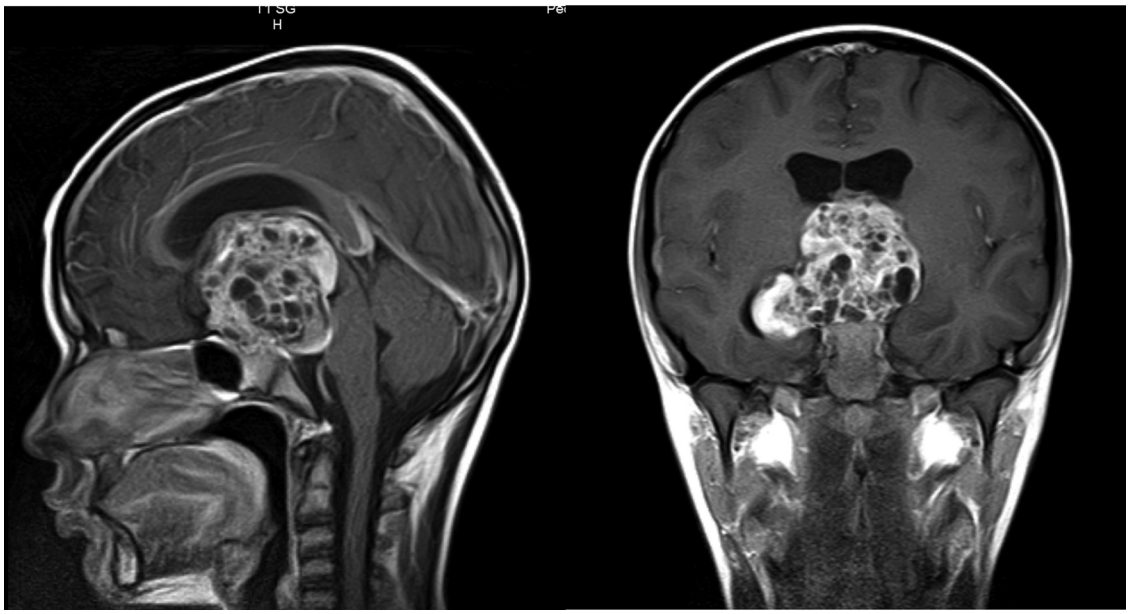


Рис. 3. **МРТ головного мозга с контрастированием после 3 циклов химиотерапии.**
Продолженный рост опухоли ХСО, увеличилось количество кист в структуре опухоли.

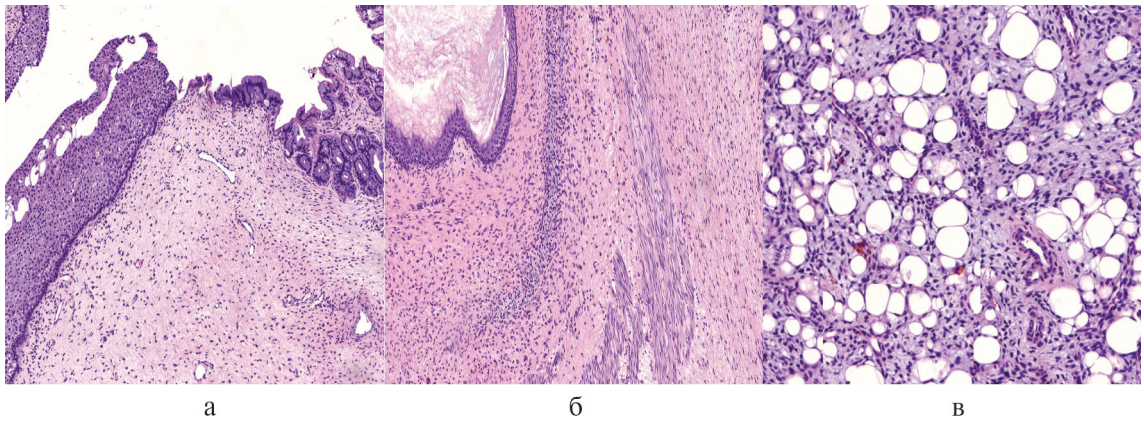


Рис. 4. **Зрелая тератома.**
а — железа, соединительная ткань, многослойный эпителий; б — участок, подобный эпидермоидной кисте (эпителий и бесструктурные массы), шванновские клетки, глиальная ткань; в — жировая ткань.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

МРТ головного мозга без и с контрастным усилением после операции свидетельствовала об отсутствии остаточной опухоли в ХСО и третьем желудочке, не обнаружены метастазы в структурах головного мозга **(рис. 5)**. Опухолевые клетки в спинномозговой жидкости на 14-е сутки после операции не выявлены. α-ФП и ХГЧ в сыворотке крови были негативными. Нейроофтальмологом отмечено улучшение остроты зрения до 0,5 справа и 0,2 слева.

Больной получил лучевую терапию с профилактической целью спустя 4 нед после операции на головной мозг в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

В течение 37 мес пациент находится на динамическом наблюдении. В настоящее время мальчик хорошо себя чувствует, посещает общеобразовательную школу, занимается дополнительно английским языком, плаванием. Сохраняется снижение зрения до 0,7 справа, 0,04 слева, правосторонняя гомонимная гемианопсия, других неврологических нарушений нет. Недостаточность гормонов гипофиза компенсирована приемом L-тироксина (75 мкг/сут), гидрокортизона (2,5—10 мг/сут), десмопрессина (0,05—0,1 мг/сут).

МРТ в динамике свидетельствует об отсутствии опухоли и метастазов, α-ФП и ХГЧ остаются нега-

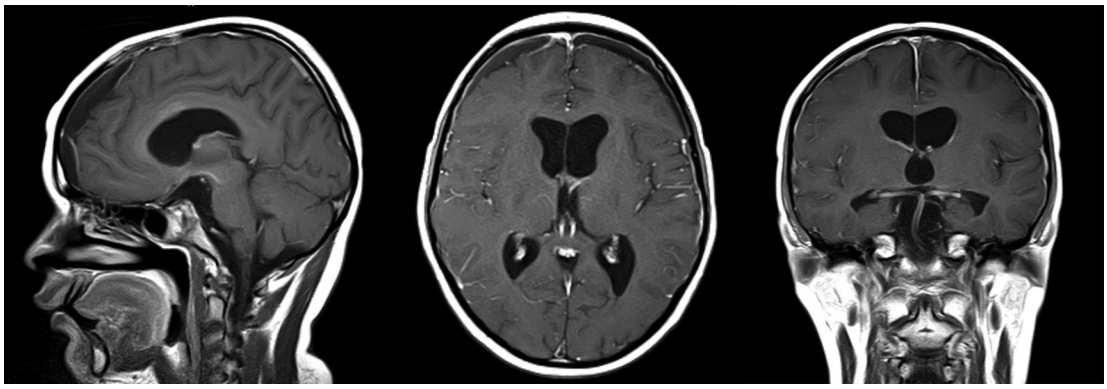


Рис. 5. **МРТ головного мозга с контрастированием после операции: отсутствие остаточной опухоли в ХСО и третьем желудочке.**

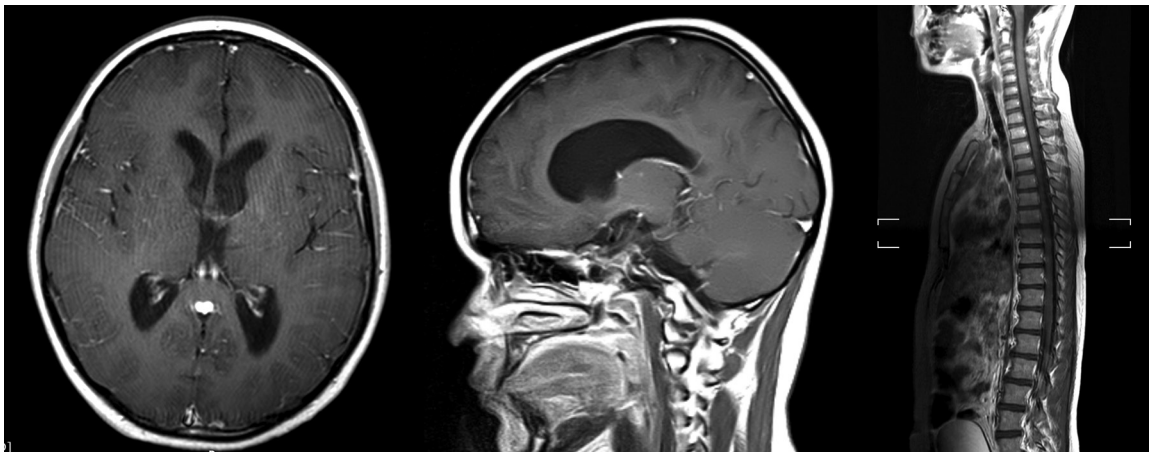


Рис. 6. **МРТ головного и спинного мозга с контрастированием (18 мес после отмены терапии): отсутствие рецидива (метастазов).**

тивными, т.е. сохраняется ремиссия заболевания **(рис. 6)**.

Обсуждение

Тератомы составляют около 0,5% среди всех интракраниальных опухолей. Десятилетняя выживаемость пациентов со зрелой и незрелой тератомой составляет 90 и 70% соответственно. У пациентов с тератомой со злокачественной трансформацией выживаемость хуже — менее 50% [4, 6].

Снижение уровня онкомаркеров α-ФП и ХГЧ в крови, парадоксальное увеличение размеров опухоли на фоне ПХТ и верифицированный гистологический диагноз зрелой тератомы после удаления опухоли демонстрирует синдром растущей тератомы. Синдром интракраниальной растущей тератомы встречается очень редко, в литературе описаны единичные случаи.

У нашего пациента синдром растущей тератомы манифестировал после 2-го цикла ПХТ. Период от выявления опухоли до установления диагноза синдрома растущей тератомы составил 3,6 мес.

Этиология синдрома растущей тератомы остается не выясненной. Химиотерапия играет потенциально важную роль в этиологии этого синдрома. Наиболее цитируемые причины этого синдрома представляют три аспекта:

1. Химиотерапия уничтожает только злокачественные клетки, оставляя зрелые доброкачественные элементы.

2. Химиотерапия приводит к изменению кинетики клетки и трансформации злокачественной опухоли в доброкачественную зрелую тератому.

3. Третья гипотеза (W. Hong и соавт. [11]) предполагает, что под действием химиотерапии отмечается дифференцировка злокачественных клеток в доброкачественные [9, 11].

Растущая тератома представляет собой смешанную секретирующую ГКО, которая отвечает на химиотерапию, и несекретирующую зрелую тератому, которая продолжает увеличиваться на фоне химиотерапии.

Некоторые факторы могут быть предикторами синдрома растущей тератомы, к ним относят увеличение размеров опухоли на фоне химиотерапии и нормализацию онкомаркеров на фоне лечения.

Терапия интракраниальной растущей тератомы должна включать хирургию. При тотальном удалении опухоли и отсутствии метастазирования лучевая терапия не требуется [8—10]. Наличие остаточной опухоли и/или метастазов после неполного удаления имеет плохой прогноз, так как растущая опухоль, гистологически представленная зрелой тератомой, нечувствительна ни к лучевой терапии, ни к химиотерапии [9]. Раннее выявление феномена синдрома растущей тератомы и раннее удаление опухоли являются крайне важными для излечения пациента.

Хорошие результаты терапии синдрома растущей тератомы зависят от четырех факторов: 1) знания этого феномена, 2) тщательного диагностического обследования пациентов с ГКО при проведении химиотерапии, 3) раннего выявления парадоксального ответа на химиотерапию (увеличение размеров опухоли и нормализация опухолевых маркеров в крови), 4) тотального удаления опухоли.

В публикации C. Kim и соавт. [9] показано, что среди 9 пациентов с тотально удаленной растущей тератомой только у 1 больного развился рецидив ГКО, остальные 8 пациентов живы без рецидива (продолженного роста опухоли).

Таким образом, прогноз при интракраниальной растущей тератоме зависит от объема оперативного вмешательства.

Заключение

Раннее распознавание интракраниальной растущей тератомы в течение или после химиотерапии негерминомной ГКО основано на анализе томограмм в динамике. Типичные признаки интракраниальной растущей тератомы — мультикистозная трансформация и увеличение размеров опухоли, по данным МРТ, и нормализация онкомаркеров на фоне химиотерапии. Хирургическое лечение с тотальным удалением опухоли является излечивающим методом для больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dearneley DP, A'Hearn RP, Whittaker S, Bloom HJG. Pineal and CNS germ cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962—1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18:773-781.
2. Friedman JA, Lynch JJ, Buckner JC, Scheithauer BW, Raffel C. Management of malignant pineal germ cell tumors with residual mature teratoma. *Neurosurgery.* 2001;48:518-523.
3. Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrik EB, Humphreus RP, Drake JM, Becker LE, Greenberg M, Jenkin D. Intracranial germ cell tumors in children. *J Neurosurg.* 1991;74:545-551.
4. Sawamura Y, Kato T, Ikeda J, Murata J, Tada M, Shirato H. Teratomas of the central nervous system: treatment consideration based on 34 cases. *J Neurosurg.* 1998;89:728-737.
5. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol.* 2004;22:846-853.
6. Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata T, Seto T. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg.* 1997;86:446-455.
7. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Jonson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer.* 1982;50:1629-1635.
8. Andre F, Fizazi K, Culine S. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer.* 2000;36:1389-1394.
9. Kim CY, Choi JW, Lee JY, Kim SK, Wang KC, Park SH, Choe G, Ahn HS, Kim IH, Cho BK. Intracranial growing teratoma syndrome: clinical characteristics and treatment strategy. *J Neurooncol.* 2011;101:109-115.
10. Yagi K, Kageji T, Nagahiro S, Horiguchi H. Growing teratoma syndrome in a patient with a nongerminomatous germ cell tumors in the neurohypophysis. *Neurol Med Chir.* (Tokyo) 2004;44:33-37.
11. Hong WK, Wittes RE, Hajdu ST, Cvitcovic E, Whitmore WF, Golbey RB. The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors. *Cancer.* 1977;40:2987-2992.

Комментарий

Исследования в области нейроонкологии актуальны, так как позволяют обосновать эффективные программы лечения опухолей ЦНС.

Анализ редкого случая из практики представляет интерес для практического врача, так как показывает наиболее эффективное лечение заболевания.

Известно, что прогноз у больных с герминативноклеточными опухолями различается и зависит в первую очередь от гистологического варианта опухоли, а также от ответа на химиолучевое лечение. Увеличение опухоли на фоне ПХТ в первую очередь предлагает продолженный рост опухоли. Раннее выявление феномена синдрома растущей тератомы и раннее удаление опухоли являются крайне важными для излечения пациента.

В статье представлен редкий случай интракраниальной растущей тератомы хиазмально-селлярной области у ребенка 6 лет.

Тщательное диагностическое обследование пациента с ГКО при проведении химиотерапии выявило продолженный рост опухоли и мультикистозную трансформацию при нормализации уровня α-ФП.

Хирургическое лечение с тотальным удалением опухоли явилось излечивающим методом для больного ребенка.

В статье представлены литературные данные, свидетельствующие том, что хорошие результаты лечения синдрома растущей тератомы зависят от следующих факторов: 1. Знание этого феномена. 2. Тщательное обследование на фоне проведения химиотерапии. 3. Раннее выявление парадоксального ответа на химиотерапию (увеличение размеров опухоли и нормализация опухолевых маркеров в крови). 4. Тотальное удаление опухоли.

Статья представляет большой интерес для читателей журнала.

В.Е. Попов (Москва)