

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕЗРЕЛОЙ ТЕРАТОМЫ ЯИЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**В.К. Лядов^{1,2,3}, В.А. Пушкарев⁴, Е.В. Черепанова¹,
Р.Р. Фаисханова⁴, Р.Р. Уразин⁴**

¹ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Новокузнецк

⁴ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», Уфа

Незрелая тератома яичников (НТЯ) — это редкий гистологический вариант герминогенных опухолей яичников, который составляет около 1% всех тератом и 35,6% всех злокачественных герминогенных опухолей яичников. Наиболее часто эти новообразования встречаются у девочек, в 60% случаев пациентки с герминогенными опухолями находятся в возрасте до 20 лет; при этом чем моложе пациентка, тем выше вероятность диагноза злокачественной опухоли [1–3]. В данной статье представлено клиническое наблюдение незрелой тератомы у молодой женщины, которая получила лечение в условиях гинекологического отделения городской больницы. Продемонстрированы ошибки в диагностике и определении тактики лечения. Показана целесообразность обследования и лечения пациенток с незрелыми тератомами в условиях специализированных онкологических учреждений.

Ключевые слова: незрелая тератома, яичники, альфа-фетопротейн, герминогенные опухоли.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IMMATURE OVARIAN TERATOMA: A CLINICAL CASE STUDY

V.K. Lyadov^{1,2,3}, V.A. Pushkaryov⁴, E.V. Cherepanova¹, R.R. Faiskhanova⁴, R.R. Urazin⁴

¹ State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncological Hospital № 1 of Moscow Department of Healthcare», Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Novokuznetsk State Institute for Advanced Physician Training — a Branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia

⁴ State Autonomous Healthcare Institution «Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Healthcare of Bashkortostan Republic»

Immature ovarian teratoma (IOT) — is a rare histological variant of germline ovarian tumors, which makes up about 1% of all teratomas and 35.6% of all malignant germline ovarian tumors. These neoplasms are more prevalent among girls, in 60% of cases patients with germline tumors are under 20 years old, therewith, the younger the patient, the higher the likelihood of malignant tumor diagnosis is [1, 2, 3]. This article presents a clinical observation of immature teratoma in a young woman who underwent treatment at gynecology department of a municipal hospital. Errors in diagnosis and determination of treatment strategy are outlined. The feasibility of examination and treatment of patients with immature teratomas at specialized cancer treatment centers is demonstrated.

Keywords: immature teratoma, ovaries, alpha-fetoprotein, germline tumors.

Введение

Незрелая тератома яичников (НТЯ) — это редкий гистологический вариант герминогенных опухолей яичников, которые наиболее часто поражают молодых женщин и девочек. Большинство этих новообразований продуцируют и экспрессируют на поверхности клетки опухолевые маркеры, такие как хорионический гонадотропин, альфа-фетопротеин, лактатдегидрогеназа и плацентарная алкалин фосфатаза [1–3].

По данным российских и международных клинических рекомендаций по лечению неэпителиальных опухолей яичников, план обследования при подозрении на злокачественные герминогенные опухоли включает сбор анамнеза, изучение клинических проявлений, исследование маркеров (альфа-фетопротеин, бета-ХГЧ, ЛДГ, СА-125, НЕ 4, СА-19–9 и РЭА), рентгенологическое исследование или КТ органов грудной клетки, УЗИ/КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза, обследование органов желудочно-кишечного тракта [2, 3].

Редкость НТЯ, отсутствие специфической манифестации, молодой возраст пациенток с данной патологией и отсутствие онкологической настороженности у гинекологов приводят во многих случаях к ошибочной диагностике и, соответственно, к неправильной тактике лечения [4].

Клиническое наблюдение

Пациентка 21 года обратилась в медицинское учреждение одного из городов РФ с жалобами на тянущие боли внизу отдела живота. Менархе с 14 лет, менструация по 4–5 дней с интервалом 21–60 дней, беременностей не было. Семейный анамнез — без особенностей. Исследование опухолевых маркеров в сыворотке крови β -ХГЧ, ЛДГ, АФП не проводилось. При УЗИ органов малого таза выявлено объемное образование левого яичника до 6 см в диаметре, по поводу которого в мае 2016 г. в гинекологическом отделении городской клинической больницы выполнено оперативное лечение в объеме аднексэктомии слева, цистэктомии справа. При гистологическом исследовании был поставлен диагноз дисгерминомы левого яичника. Данных о гистологическом варианте резеци-

рованного кистозного образования в правом яичнике не предоставлено.

С августа 2016 г. пациентка стала отмечать увеличение живота в объеме, боли внизу живота, нарастание общей слабости. При обследовании диагностировано прогрессирование заболевания. Уровень СА-125 — 155 МЕ/мл, анализ на маркеры герминогенных опухолей не проводился. В октябре 2016 г. в том же медицинском учреждении в отделении гинекологии была выполнена экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. Во время интраоперационной ревизии выявлено многокамерное кистозное образование до 20 см в диаметре с муцинозным содержимым, исходящее из правых придатков, левые придатки оперативно удалены, матка визуально и пальпаторно без патологических изменений, большой сальник включал множественные плотные образования серого цвета до 3 см в диаметре, в области париетальной брюшины передней брюшной стенки визуализируется многокамерное кистозное образование с муцинозным содержимым до 5 см в диаметре, множественные просовидные образования серого цвета по париетальной и висцеральной брюшине малого таза и брюшной полости. Гистологическое исследование операционного материала: многокомпонентная незрелая тератома яичника с озлокачествлением, множественные метастазы аналогичного строения в большом сальнике и по брюшине. Данных о наличии остаточной опухоли после оперативного лечения в медицинской документации нет.

При контрольном обследовании через месяц после операции, по данным МРТ малого таза, диагностированы: большое количество свободной жидкости, солидные образования по париетальной поверхности левого и правого латеральных каналов и кистозно-солидное образование до 25×26 мм в передней брюшной стенке. Исследование маркеров герминогенных опухолей вновь не проводилось. Больной по месту жительства проведены 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме Карбоплатин АУС 6 + Паклитаксел 175 мг/м² в 1 день в/в кап каждый 21 день. При контрольном МРТ малого таза в марте 2017 г. отмечена отрицательная

динамика: в правых отделах брюшной полости определялись множественные солидные образования до 13 см в диаметре. Проведены 2 курса ПХТ по схеме ВЕР, однако в связи с выраженной гематологической токсичностью (нейтропения 3–4-й степени) лечение остановлено. По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости в августе 2018 г. — отрицательная динамика: в левой плевральной полости определяется жидкость толщиной до 18 мм; субплеврально в S8 левого легкого определяется неправильной формы уплотнение до 5 мм в диаметре; в брюшной полости свободная жидкость; по брюшине определялись множественные образования с неровными контурами от 11×8 мм до 170×126 мм, частично сливающиеся между собой, часть из которых вращалась в паренхиму печени; в забрюшинном пространстве визуализировались аналогичные по структуре образования до 48 мм в диаметре. Проведены 3 курса лечения Дактиномицином в монорежиме.

По данным КТ органов брюшной полости от января 2019 г.: в толще передней брюшной стенки (в правом гипогастрии) определяется образование неоднородной кистозно-солидной структуры 92×64 мм; в левой плевральной полости определяется жидкость толщиной до 44 мм; в брюшной полости — свободная жидкость, дислокация органов; в брюшной

полости и забрюшинном пространстве — множественные образования с неровными контурами неоднородной кистозно-солидной структуры размерами от 21×13 мм до 209×185 мм, сливающиеся между собой; правый купол диафрагмы оттеснен кверху; базальные отделы легких компримированы, часть образований врастает в паренхиму печени, оттесняя ее влево (рис. 1, а–в).

Первоначально клиническая ситуация у больной была расценена как инкурабельная, и пациентка была направлена в отделение паллиативной помощи клинического онкологического диспансера для симптоматической терапии.

Однако, учитывая анамнез заболевания, клиническую картину, гистологический тип опухоли, соматический статус и молодой возраст пациентки, было принято решение произвести попытку хирургического лечения. После дообследования и коррекции соматического статуса 08.04.2019 в отделении онкологии № 4 ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» были выполнены лапаротомия и оптимальная циторедукция: удаление метастатических опухолей брюшной полости (до 15 кг), резекция купола слепой кишки, резекция диафрагмы справа, обструктивная резекция прямой кишки, резекция левого мочеочника, уретерокутанеостомия слева, иссечение метастаза передней брюшной стенки

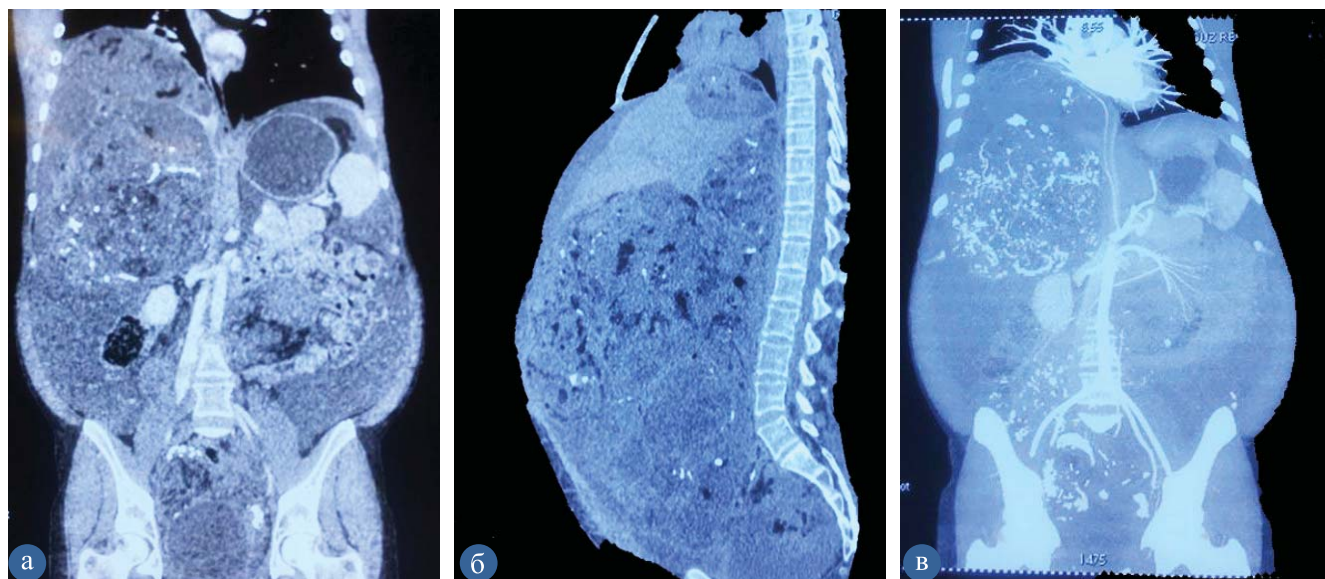


Рис. 1. КТ органов брюшной полости больной НТЯ: а — ; б — ; в —



Рис. 2. Операция больной НТЯ: а) общий вид пациентки на операционном столе; б) интраоперационная картина; в) макропрепарат НТЯ

с пластикой аллопротезом (рис. 2, а–в). Гистологическое исследование: незрелая тератома яичников. Послеоперационный период протекал гладко, пациентка была выписана через 12 сут после операции в удовлетворительном состоянии. Далее проведены 4 курса ПХТ по схеме ВЕР.

В феврале 2020 г. после исключения прогрессирования заболевания по данным лабораторного обследования (ЛДГ, альфа-фетопротеин, бета-ХГЧ, СА-125 и НЕ 4 — в пределах нормальных значений) и ПЭТ-КТ в нашей клинике была выполнена реконструктивно-

восстановительная операция на прямой кишке с формированием аппаратного десцендоректоанастомоза на высоте 4 см от ануса и превентивной двуствольной трансверзостомы, также сформирован уретероцистоанастомоз на мочеточниковом стенке.

Для исключения наличия остаточной опухоли проведено гистологическое исследование биоптатов фиброзно измененных участков брюшины и большого сальника, при котором данных за опухоль не получено. В июне 2020 г., через 14 мес после циторедуктивного вмешательства, пациентке проведена завершающая

реконструктивная операция: закрытие трансверзостомы. Период после двух реконструктивных операций протекал без осложнений.

Обсуждение

Впервые незрелая тератома была описана Thürlbeck и Scully в 1960 г. Основными клиническими проявлениями НТЯ являются молодой возраст, увеличение живота в объеме и наличие объемного образования в проекции придатков. Практически всегда эти образования односторонние, однако у 19% пациенток может встречаться зрелая тератома в контрлатеральном яичнике. Иногда у больных НТЯ наблюдается паранеопластический синдром в виде лимбического энцефалита [4, 5].

Основными методами диагностики НТЯ являются УЗИ, МРТ и КТ. Как правило, первым методом в диагностике опухолей яичников считается УЗИ. Ультразвуковые характеристики незрелых тератом в литературе встречаются гораздо реже по сравнению со зрелыми, которые представлены хорошо отграниченными округлыми образованиями яичников, содержащими жировую ткань и волосы. Однако существуют критерии, позволяющие дифференцировать эти новообразования (табл. 1 [5]).

Компьютерная томография также может быть использована в дифференциальной диагностике незрелых и зрелых тератом. При этом НТЯ представлены кистозно-солидными образованиями, активно накапливающими контраст, с диффузно расположенными кальцинатами. По сравнению со зрелыми тератомами незрелые больше по размеру, с нечеткими контурами, с более выраженным солидным компонентом и часто включают участки кровоизлияний. Основной особенностью этих опухолей при МРТ-исследовании является наличие жирового и солидного компонентов с многочисленными кистами, причем солидный компонент представлен различной интенсивностью сигнала на T2-взвешенных снимках. В 50% случаев при данной патологии может быть повышен уровень альфа-фетопротеина в крови [5, 6].

Макроскопически НТЯ преимущественно солидные образования, средний размер которых составляет около 18 см в диаметре. На поверхности среза могут быть видны множественные мелкие кисты. Наличие в структуре кератиновых волокон или волос может напоминать по виду дермоидные кисты [4]. Эти новообразования встречаются как в чистом виде, так и в качестве компонента смешанных

Таблица 1

Критерии незрелых и зрелых тератом яичников

Критерий	Зрелые кистозные тератомы	Незрелые тератомы
Частота встречаемости	Наиболее часто встречаемая опухоль в репродуктивном возрасте	Составляют менее 1% тератом и встречаются у пациенток моложе 20 лет
Размер	Средний размер — 7 см	Как правило, размер больше: в среднем — 14–25 см
Контур	Хорошо отграниченный	Не всегда хорошо отграниченный, часто встречаются перфорации капсулы
Серая шкала ультразвука	Включает кистозные поражения с компактным экзогенным бугорком (так называемый узел Рокитанского), или могут быть представлены диффузно или частично экзогенными массами с участками поглощения жировой тканью или волосами в пределах кистозной полости	Солидные, преимущественно солидные с кистозным компонентом, или включают неправильной формы солидный компонент с включением кальцинатов
Кальцинаты — расположение	Кальцинаты располагаются в пределах стенки узла	Кальцинаты располагаются диффузно в пределах опухоли
Наличие жировой ткани	Жир вместе со скоплениями волос — экзогенные и часто поглощают ультразвуковой луч	Мелкие участки жировой ткани в пределах солидного компонента бывает трудно диагностировать
Допплер-картирование	Редко ассоциированы с кровотоком в пределах опухоли	Выраженный внутриопухолевый кровоток
	RI > 0,6; PI > 1	RI < 0,4; P I < 0,6

герминогенных опухолей яичников. Обычно эти опухоли состоят из клеток 2 или 3 зародышевых слоев: эктодермы, энтодермы и мезодермы. Гистологически НТЯ различаются по количеству содержащейся незрелой ткани, чаще всего нейроэктодермальной дифференцировки. Это единственные герминогенные опухоли, которые имеют различные степени дифференцировки в зависимости от пропорции содержащихся незрелых нейроэктодермальных элементов. Степень дифференцировки НТЯ — это важный прогностический признак, коррелирующий с распространенностью процесса и общей выживаемостью. Так, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 90–95%, при распространенных стадиях Grade 1, 2 снижается до 50%, а в случае Grade 3 — 25% и менее [4, 6, 7].

Методом лечения больных I стадией Grade 1 является только хирургический. Частота рецидивов в этой группе низкая и составляет 15–25%, по данным разных авторов. Стандартным объемом операции, по данным российских и международных клинических рекомендаций, при ранних стадиях НТЯ является односторонняя аднексэктомия с процедурой хирургического стадирования. Рутинная биопсия контрлатерального яичника при отсутствии его поражения нецелесообразна, учитывая, что НТЯ практически всегда односторонние. В литературе встречаются данные, что в случае ранних стадий процедурой хирургического стадирования можно пренебречь. Однако все же большинство исследователей полагают, что процедура хирургического стадирования позволяет избежать адьювантной химиотерапии у пациенток с высокодифференцированными НТЯ ранних стадий. Комбинированная ПХТ режимом ВЕР является терапией выбора при всех остальных стадиях заболевания и степенях дифференцировки.

Безрецидивная выживаемость при использовании этой опции терапии составляет более чем 95% в случае ранних стадий и 75% — в случае распространенных [4, 8, 9].

Заключение

Таким образом, незрелая тератома яичников — это злокачественная опухоль, которая чаще всего встречается у пациенток в течение первых двух декад жизни, для которых особенно актуальным является не только прогноз, качество жизни, но и сохранение репродуктивной функции. Представленное выше клиническое наблюдение ярко демонстрирует неправильный алгоритм обследования и определения тактики лечения. При первичной диагностике не было исследований уровня маркеров (альфа-фетопротеина, бета-ХГЧ, ЛДГ), которые бы позволили заподозрить злокачественное новообразование яичника и мониторировать в дальнейшем течение заболевания. Обращает на себя внимание неиспользование пересмотра микропрепаратов операционного материала в специализированном онкологическом учреждении, что привело к неточности гистологического заключения и отсутствию данных о степени дифференцировки опухоли. Неоднозначным выглядит решение о проведении ПХТ по схеме Карбоплатин АУС 6 + Паклитаксел 175 мг/м² в первой линии, хотя терапией выбора при данной патологии является режим ВЕР. Отсутствие возможности проведения режима ВЕР на фоне стимуляции гемопоэза привело к гематологической токсичности III–IV стадий и завершению лечения после проведенных 2 курсов. Таким образом, описанное выше клиническое наблюдение иллюстрирует необходимость обследования и лечения пациенток с данной патологией в специализированных онкологических учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sharma I., Chaliha T. Histopathological Patterns of Germ Cell Tumours of Ovary in a Tertiary Level Hospital // International Journal of Pharmaceutical Science Invention. 2014;3(10): 14–24.
2. Хохлова С.В., Давыдова И.Ю., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников // Злокачественные опухоли. — 2019. — Т. 9. — № 3-S2. — С. 177–191.
3. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 1.2020 — March 11, 2020.

4. *Alwazzan A.B., Popowich S., Dean E., et al.* Pure immature teratoma of the ovary in adults: thirty-year experience of a single Tertiary Care Center // *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015;25:1616–1622.
5. *Shen Z.Y., Hu B., Xia G.L., Shen K.* Ultrasonography of immature teratomas: 11 case reports // *International Journal of Radiation Research*. 2014;12(3):203–209.
6. *Nishida M., Kawano Y., Yuge A., et al.* Three cases of immature teratoma diagnosed after laparoscopic operation // *Clinical medicine insights: case reports*. 2014;7:91–94.
7. *Heda S.A., Patrikar A.D., Bothale K.A., Mahore S.D.* A Rare Case of Immature Ovarian Teratoma with Gliomatosis Peritonei // *Journal of Basic and Clinical Reproductive Sciences*. 2014;3(2):126–129.
8. *Divyaa A., Saraswathi K.* Rare case report on immature ovarian teratoma in a pregnant woman // *International Journal of Gynecology, Infertility and Obstetrics*. 2017;1:15–18.
9. *Zhao T., Liu Y., Wang X., et al.* Ovarian cystectomy in the treatment of apparent early-stage immature teratoma // *Journal of International Medical Research*. 2017;45(2):771–780.

АВТОРЫ

Лядов Владимир Константинович, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Бауманская ул., 17/1, e-mail: vlyadov@gmail.com

Lyadov Vladimir K., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Oncological Hospital № 1 of Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russia, Baumanskaya street, 17/1, e-mail: vlyadov@gmail.com

Пушкарев Василий Александрович, доктор медицинских наук, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», Уфа, проспект Октября, 73/1, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Pushkaryov Vasily A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, State Autonomous Healthcare Institution “Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Healthcare of Bashkortostan Republic”, Russia, prospect Oktyabrya, 73/1, Ufa, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Черепанова Екатерина Викторовна, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Бауманская ул., 17/1, e-mail: kata268@rambler.ru

Cherepanova Ekaterina V., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Oncological Hospital № 1 of Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russia, Baumanskaya street, 17/1, e-mail: kata268@rambler.ru

Фаисханова Рания Разяповна, врач-онколог, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», Уфа, проспект Октября, 73/1, e-mail: urinat@mail.ru

Faiskhanova R.R., State Autonomous Healthcare Institution “Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Healthcare of Bashkortostan Republic”, Russia, prospect Oktyabrya, 73/1, Ufa, e-mail: urinat@mail.ru

Уразин Ринат Рафаэлевич, врач-онколог, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», Уфа, проспект Октября, 73/1, e-mail: urinat@mail.ru

Urazin Rinat R., State Autonomous Healthcare Institution “Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Healthcare of Bashkortostan Republic”, Russia, prospect Oktyabrya, 73/1, Ufa, e-mail: urinat@mail.ru