

Опыт комплексного лечения диссеминированной дисгерминомы яичника (описание клинического случая)

М.А. Алябьева

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Мария Алексеевна Алябьева centrles.it@mail.ru

Герминогенно-клеточные опухоли являются редкими, но агрессивными новообразованиями у детей. Однако с использованием современных протоколов лечения достигнуты значительные успехи в выживаемости таких пациентов. В работе представлен разбор клинического случая диссеминированной дисгерминомы яичника с успешным применением комплексного лечения. Представлены литературные данные об эпидемиологии дисгерминомы яичника среди пациентов детского возраста, патогенезе дисгерминомы. Обсуждаются основные методы диагностики и принципы выбора тактики терапии.

Ключевые слова: педиатрия, онкология, герминогенно-клеточные опухоли, дисгерминома, яичники, операция, полихимиотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-71-75

Multimodal therapy of disseminated ovarian dysgerminoma (case report)

M.A. Alyabieva

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

Germ-cell tumors are rare, but aggressive tumors in children. The introduction of modern treatment protocols has significantly improved survival in this group of patients. This paper presents the analysis of clinical case of disseminated ovarian dysgerminoma successfully treated using multimodal therapeutic approach. The epidemiology of ovarian dysgerminoma among pediatric patients and the pathogenesis of the disease are discussed based on the analysis of the literature data. We also discuss the basic principles of diagnosis and choice of tactics of treatment.

Key words: paediatrics, oncology, germ cell tumors, dysgerminoma, ovary, surgery, polychemotherapy

Введение

В структуре детской смертности летальность от онкологических заболеваний занимает 2-е место после несчастных случаев [1]. Герминогенно-клеточные опухоли являются редким заболеванием в детском возрасте — около 2,9 % всех злокачественных новообразований [2]. До недавнего внедрения протоколов лечения на основе препаратов платины 5-летняя выживаемость пациентов даже с локализованной стадией была не более 20 %, но с началом применения блеомицина, этопозида и цисплатина выживаемость достигает 90 % [3]. Герминогенно-клеточные опухоли в 9 % случаев локализуются в брюшной полости и имеют различное гистологическое строение: дисгерминома, незрелая тератома, опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома, негестационная хориокарцинома [4]. Дисгерминома яичников диагностируется в 30 % случаев всех злокачественных герминативных опухолей [5]. Частота встречаемости новообразования пропорционально возрастает в пубертатном периоде с максималь-

ным пиком в возрасте от 15 до 19 лет и составляет две трети всех злокачественных новообразований яичников у женщин моложе 20 лет [6, 7]. Гистологически дисгерминома схожа с мужской тестикулярной семиномой и встречается билатерально у 15 % пациентов [8]. Хирургическое лечение, послеоперационная химиотерапия, лучевая терапия являются эффективными терапевтическими опциями, а при своевременной постановке диагноза возможен благоприятный прогноз с сохранением фертильности [6]. Так, при локализованной опухоли в яичнике, 5-летняя выживаемость составляет более 96 %, а при распространении процесса выживают не более 63 % пациентов [6, 9].

Гистологически дисгерминома состоит из примитивных, недифференцированных герминогенных клеток, берущих свое начало из премордиальных герминогенных клеток яичника. Точный патогенез развития опухоли до конца не определен, но перспективные исследования американских ученых указывают на потерю клетками функции гена опухолевого супрессора

TRC8/RNF139, что возможно и является одной из причин канцерогенеза [6, 10]. Опухоль имеет лимфатический и гематогенный пути метастазирования. При метастазировании по лимфатической системе поражаются лимфатические узлы (ЛУ) забрюшинной области, малого таза, при гематогенном распространении — легкие, печень и кости [10].

Как и большинство новообразований брюшной полости у детей, дисгерминома яичника не имеет специфических симптомов, а клиническая картина во многом зависит от объема опухоли, степени вовлечения в патологический процесс соседних анатомических структур и органов, наличия метастазов. Зачастую, одним из первых симптомов при обнаружении новообразования является пальпируемая опухоль в брюшной полости (35 %) и увеличение живота в размерах [9, 10]. Имеют место и паранеопластические синдромы: гипертермия, интоксикация, абдоминальный синдром, снижение веса, желтушность кожных покровов (обструктивная гипербилирубинемия), кишечная непроходимость, симптомы обструкции мочевыводящих путей, вагинальное кровотечение, асцит [9, 10]. Опухоль может обладать необычайно быстрым ростом и манифестировать увеличением размеров живота, болевым синдромом, вызванным разрывом опухоли с гемоперитонеумом или перекрутом яичника (5–10 %) [6]. Гормонально-активная опухоль может проявляться нарушениями менструального цикла [8]. При биохимическом исследовании крови в 20–36 % случаев отмечается повышение плацентарной щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 60 % случаев [11]. Иногда отмечается повышение бета-хорионического гонадотропина (β -ХГЧ), но практически никогда опухоль не продуцирует альфафетопротеин (АФП) [8]. Использование инструментальных методов обследования — ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) — позволяет выявить опухоль в брюшной полости, определить степень инвазии в соседние анатомические структуры, обнаружить метастатическое поражение.

Поскольку клинические, лабораторные и инструментальные исследования не являются специфичными, практически во всех случаях с целью гистологической верификации патологического процесса показано хирургическое лечение в объеме биопсии или удаления опухоли [8]. Дисгерминома в 75–80 % случаев диагностируется на I стадии заболевания, в таком случае используется только хирургическое лечение в объеме односторонней резекции маточной трубы и яичника [6]. При распространенном опухолевом процессе и метастазировании перед радикальным хирургическим лечением проводится предоперационная химиотерапия с целью редукции объема опухоли и санирования метастатических очагов. Полихимиотерапевтическое

лечение (ПХТ) проводится согласно протоколу MAKEI-96 с использованием различных комбинаций химиотерапевтических препаратов в зависимости от объема поражения. Цисплатинсодержащие протоколы терапии позволяют добиться устойчивой ремиссии у 80 % пациентов, включая больных с обширными и метастазирующими опухолями [2, 6]. Лучевая терапия также является эффективной терапевтической опцией, однако применение ее ограничено в связи со значительными нарушениями фертильности [6]. Полная клиническая ремиссия определяется как нормализация уровня опухолевых маркеров и отсутствие резидуальных опухолевых структур. Большинство рецидивов происходит в течение первых 2 лет после лечения, что требует интенсификации терапии. После завершения комплексного лечения необходим контроль опухолевых маркеров и повторные инструментальные исследования области первичной локализации опухоли [2].

Клинический случай

Пациентка в возрасте 13 лет поступила в отделение онкогематологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с диагнозом «Объемное образование брюшной полости (левого яичника?), опухолевый асцит, двусторонний плеврит. Дыхательная недостаточность». Из анамнеза известно, что за 10 дней до заболевания отмечено нарастание массы тела, за 4 дня бабушкой было замечено увеличение размеров живота. Заболевание началось остро — с повышения температуры тела до пиретических цифр (39,6 °C). Получала симптоматическую терапию (антигриппин), без эффекта. На 3-й день болезни отмечалась однократная рвота, дизурия (мочевыпускание малыми объемами 2–3 раза в сутки).

На 6-й день от начала заболевания пациентка поступила в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При поступлении состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности, вызванной выраженным полисерозитом. Жалобы на боли в животе. При осмотре живот резко увеличен в объеме. При пальпации в левой половине живота определяется образование, занимающее всю левую половину, смещаемое, безболезненное. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности (II–III степени) пациентка госпитализирована в отделение реанимации. Дыхательная недостаточность обусловлена гидротораксом и гидроперитонеумом.

В ходе проведенных лабораторных исследований выявлен лейкоцитоз ($19,12 \times 10^9/\text{л}$, нормальные значения — $4-9 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез ($16,798 \times 10^9/\text{л}$, нормальные значения — $1,8-6,5 \times 10^9/\text{л}$), гипоальбуминемия (до 26 г/л , нормальные значения — $38-54 \text{ г/л}$), гиперурикемия (мочевая кислота 739 мкмоль/л , нормальные значения — $120-320 \text{ мкмоль/л}$), повышение ЛДГ в 7 раз (1774 Е/л , нормальные значения — до 279 Е/л), повышение креатинина до $62,8 \text{ мкмоль/л}$ (нормальные значения — $27-$

60 мкмоль/л). Повышение онкомаркеров: раковый эмбриональный антиген (СА-125) — 805,2 Ед/мл (нормальные значения — 0–35 Ед/мл), нейронспецифическая енолаза — 163 нг/мл (нормальные значения — 16,3 нг/мл). При УЗИ выявлено образование в брюшной полости размерами 163 × 96 × 129 мм, гидроторакс. При КТ органов брюшной полости обнаружено крупное, неоднородное, кистозно-солидное объемное образование с наличием кровотока, размерами 155 × 118 × 100 мм, с возможным вовлечением левого яичника, слабо контраст-позитивное, гидроторакс, увеличение ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, гепатоспленомегалии (рис. 1). При КТ органов грудной клетки выявлен гидроторакс, патологически измененные ЛУ средостения, наддиафрагмального пространства, подключичной области справа.



Рис. 1. КТ органов брюшной полости и малого таза (до оперативного лечения). На серии томограмм органов брюшной полости определяется крупное, неоднородное, кистозно-солидное объемное образование с наличием кровотока, размерами 155 × 118 × 100 мм, слабо контраст-позитивное. Возможно, исходит из левого яичника. Признаки внутрибрюшной лимфаденопатии, гидроторакса

Проведена костномозговая пункция — данных за поражение костного мозга нет.

В связи с наличием у пациентки выраженного плеврита и асцита было решено выполнить плевральную пункцию и лапароцентез с забором жидкости и последующим цитологическим и гистологическим исследованием. Больной выполнены плевральная пункция и лапароцентез. По результатам цитологического исследования плевральной и асцитической жидкости диагноз поставить не удалось, так как были обнаружены опухолевые клетки по морфологическим и иммунофенотипическим характеристикам не относящиеся к гемопоэтическим клеткам.

Имеющиеся клинические признаки у пациентки — фебрильная лихорадка, боли в животе, дизурия, рвота — не являлись специфическими. Возраст данной больной (13 лет) характерен как для дисгерминомы яичника, так и для лимфомы. Так, пик заболеваемости лимфомой Беркитта наблюдается в 7 и 11 лет [12]. Максимальная частота встречаемости дисгерминомы — в возрасте от 15 до 19 лет [6, 7].

Однако быстрое развитие симптомов, выраженный полисерозит, лимфаденопатия, указывали на возможную онкогематологическую патологию, которая не подтвердилась при цитологическом исследовании асцитической и плевральной жидкости, анализе костного мозга. Учитывая топографию опухоли, повышение уровня онкомаркера СА-125, данные инструментальных исследований, рассматривался дифференциальный диагноз герминогенно-клеточной опухоли брюшной полости, возможно исходящей из яичника. Таким образом, клинические признаки, данные лабораторных и инструментальных исследований оказались неспецифическими и не указывали на лимфому. Ввиду необходимости гистологического исследования субстрата для верификации диагноза было принято решение о проведении хирургического этапа терапии в объеме удаления опухоли единым блоком с левым яичником и трубой, биопсия контралатерального придатка, сальника и других визуально измененных участков брюшной полости.

Выполнена срединная лапаротомия. По вскрытии брюшной полости — большое количество асцитической жидкости с геморрагическим содержимым. Всю нижнюю половину брюшной полости занимала гигантская опухоль размерами 20 × 13 × 15 см синюшного цвета с капсулой, исходящая из левого яичника (рис. 2). Выявлено, что имеется дефект капсулы опухоли с массивным обсеменением серозной оболочки в дугласовом пространстве, на передней стенке прямой кишки, задней стенке влагалища, в подпузырном пространстве, в области фаллопиевой трубы справа. Учитывая диссеминацию патологического процесса, выполнить радикальное оперативное вмешательство не представлялось возможным. Выполнено удаление левой фаллопиевой трубы, левого яичника с опухолью, проксимальная резекция большого сальника, биопсия образования.



Рис. 2. Интраоперационное фото опухоли левого яичника. Гигантская опухоль левого яичника размерами 20 × 13 × 15 см вывихнута в рану. Образование синюшного цвета, плотное, с капсулой. По задней стенке опухоли, в месте прилегания к прямой кишке и дугласову пространству, выявлен дефект капсулы размером 3 × 5 см

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования установлен диагноз «Смешанная герминативно-клеточная опухоль — анаплазированная дисгерминома с фокусами эмбриональной карциномы. Метастазы в сальник, выделенный ЛУ. Имплантаты/метастазы в пространстве перед и за маткой» (рис. 3, 4). Таким образом, на основании данных анамнеза, клинических, данных физикального исследования, лабораторной, инструментальной диагностики, цитологического исследования плевральной и асцитической жидкостей, гистологического и иммуногистохимического исследования установлен диагноз «Злокачественная смешанная герминативно-клеточная опухоль левого яичника (анаплазиро-

ванная дисгерминома с фокусами эмбриональной карциномы), T3N1M1, стадия по FIGO IV (метастазы в сальник, забрюшинные, внутригрудные, подключичные ЛУ, имплантационные метастазы по брюшине малого таза, опухолевый асцит, опухолевый двусторонний плеврит)».

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. На 8-е сутки от операции ребенку начато проведение специфической терапии по протоколу MAKEI. При контрольном исследовании после 6-го курса зафиксирован полный ответ на терапию. На КТ органов грудной клетки структурных изменений не выявлено. На КТ органов брюшной полости патологических объемных образований не определяется (рис. 5). При проведении МРТ органов

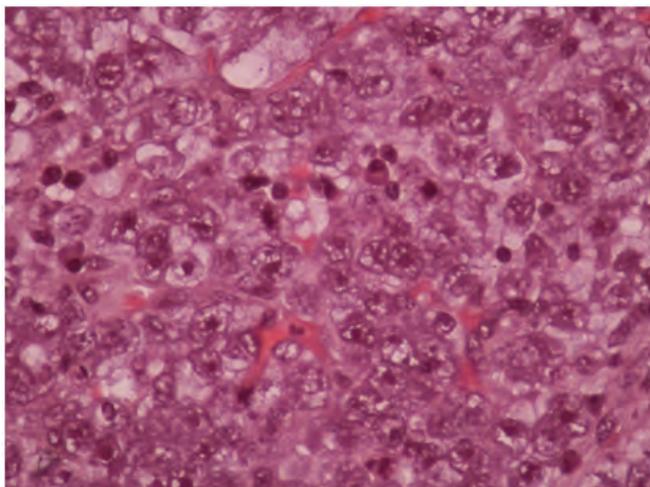


Рис. 3. Гистологическая картина материала. Неопластические крупные клетки, с обильной светлой или амфифильной цитоплазмой. Ядра полиморфны, преимущественно вакуолизированы, с крупными нечеткими ядрышками. Митотическая активность — до 5 и более фигур митозов (в том числе патологических) в одном поле зрения при увеличении $\times 400$

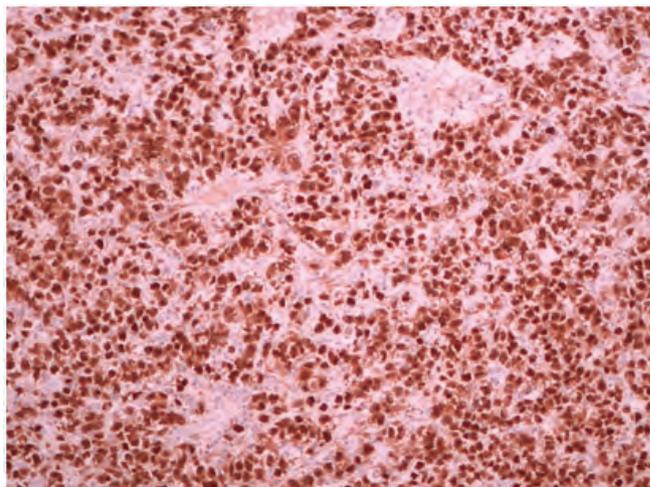


Рис. 4. Гистологическая картина материала. Иммуногистохимическая окраска с Oct $3/4$, $\times 100$. Клетки опухоли диффузно экспрессируют Oct $3/4$



Рис. 5. КТ органов брюшной полости и малого таза (после операции и 6 курсов ПХТ). Достоверных признаков остатков опухоли в дугласовом пространстве не визуализируется. Увеличения ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства живота, области малого таза не выявлено. Признаков наличия свободной жидкости в брюшной полости нет

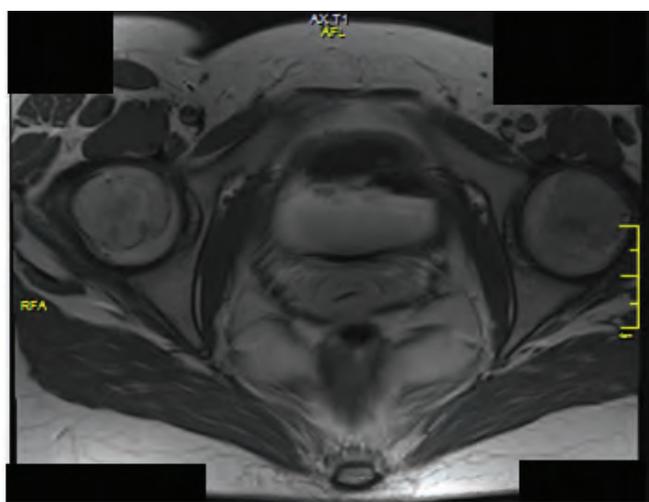


Рис. 6. МРТ (после операции и 6 курсов ПХТ). На серии томограмм в дугласовом пространстве достоверных признаков остатков опухоли не определяется. Правый яичник обычно расположен. ЛУ забрюшинного пространства не увеличены. Свободной жидкости в области малого таза не определяется

малога таза признаков остаточной опухоли в дугласовом пространстве не определяется (рис. б).

Заключение

Результат лечения пациентки с диагнозом «Злокачественная смешанная герминативно-клеточная опухоль левого яичника (анаплазированная дисгерминома с фокусами эмбриональной карциномы)» продемонстрировал успехи комплексного программного лечения дисгерминомы яичника с применением курсов ПХТ, радикального хирургического лечения при своевременном начале адекватной терапии. Прогностическими факторами при данном заболевании являются уровень АФП, β -ХГЧ и ЛДГ, первичная локализация, наличие или отсутствие внелегочного метастатического пораже-

ния внутренних органов (костный мозг, печень, селезенка) [13]. Данная пациентка имеет промежуточный прогноз, поскольку уровень АФП и β -ХГЧ не повышен, уровень ЛДГ превышает нормальные показатели менее, чем в 10 раз, отмечена немедиастинальная первичная локализация опухоли, отсутствует метастатическое поражение внутренних органов. Пятилетняя выживаемость пациентов промежуточной группы – 80–83 % [14].

Несмотря на то, что постановка окончательного диагноза возможна только с учетом данных морфологического исследования, необходимо провести полное клиническое обследование с учетом данных анамнеза, осмотра, лабораторных данных и инструментальных исследований для установления верного диагноза, стадии заболевания и выбора адекватной тактики терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2014. Atlanta, GA: American Cancer Society. <http://www.cancer.org/>.
2. Gobel U., Schneider D.T., Calaminus G. et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol* 2000;11(3):263–71.
3. Mangili G., Sigismondi C., Lorusso D., Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2814–5.
4. Hanif J. Intra-abdominal tumors in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14(8):478–80.
5. Weinberg L.E., Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2011;121(2):285–9.
6. Michener C.M., Huh W.K., Wu A.Y. et al. Ovarian Dysgerminomas. Medscape, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/253701>.
7. Bidus M.A., Elkas J.C., Rose G.S. Clinical Gynecologic Oncology, 8th ed: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2012. Pp. 329–356.
8. Beryl R.B., Steven R.G., Yvette S.G. Gynecologic Ultrasound: A Problem-Based Approach: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2014. Pp. 56–57.
9. Hyseni N., Llullaku S., Jashari H. et al. Advanced ovarian dysgerminoma infiltrating both ovaries and uterus in a 7-year-old girl. *Case Rep Oncol Med* 2014;2014:910852.
10. Florette K., Teri A. Ovarian Dysgerminomas Pathology Overview of Ovarian Dysgerminomas. Medscape, 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/1951026>.
11. Eleftherios P.D., Hervert A.F., Hans L. et al. Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications. Washington, DC: AACCC Press, 2002. P. 52.
12. Young G., Toretsky J., Campbell A., Eskenazi A. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000;61(7):2144–54.
13. Leman E., Gonzalgo M. Prognostic features and markers for testicular cancer management. *Indian J Urol* 2010;26(1):76–81.
14. Steyerberg E.W., Habbema J.D. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42(7):820–6.