

ТЕРАТОМА III ЖЕЛУДОЧКА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИЕЙ

Ю.Р. Акчурина¹, В.А. Горожанин², Т.А. Шатохин³⁻⁵, В.А. Лукьянчиков³⁻⁵

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

²Медицинский центр «УНИКЛИНИК»; Россия, 127543 Москва, ул. Мурановская, 5;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Контакты: Юлия Ринатовна Акчурина julia.akchurina@gmail.com

Герминативноклеточные опухоли (ГКО) центральной нервной системы представляют собой редкую и гетерогенную группу первичных опухолей головного мозга, встречающихся в основном в педиатрической популяции и у лиц молодого возраста. Вопросы этиологии и оптимальный протокол лечения ГКО центральной нервной системы остаются спорными. Выбор схемы лечения определяется подтипом ГКО, однако может варьировать в зависимости от учреждения и специалиста. Для подтверждения диагноза негерминозных герминативноклеточных опухолей (НГГКО) центральной нервной системы часто требуется выполнение биопсии в сочетании с хирургической резекцией с последующим проведением химио- и лучевой терапии. Объем хирургической резекции является важным прогностическим фактором наряду с этиологией и генетическими параметрами НГГКО.

В статье представлен редкий клинический случай быстрорастущей тератомы задних отделов III желудочка у 17-летнего юноши с симптомами внутричерепной гипертензии. Тотальной хирургической резекции предшествовала эндоскопическая тривентрикулоцистерностомия. При иммуногистохимическом исследовании выявлено наличие клеток эмбриональной карциномы и незрелой тератомы, соответственно, опухоль отнесена к разряду смешанных ГКО с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на тотальную резекцию опухоли и своевременно начатую адьювантную терапию, спустя 3,6 мес после оперативного лечения отмечено быстро прогрессирующее течение заболевания с дальнейшим неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: герминативноклеточная опухоль центральной нервной системы, негерминозная герминативноклеточная опухоль центральной нервной системы, тератома со злокачественной трансформацией, внутрижелудочковая опухоль

Для цитирования: Акчурина Ю.Р., Горожанин В.А., Шатохин Т.А., Лукьянчиков В.А. Тератома III желудочка со злокачественной трансформацией. Нейрохирургия 2024;26(3):79–88.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-3-79-88>

Third ventricle teratoma with malignant transformation

Yu. R. Akchurina¹, V. A. Gorozhanin², T. A. Shatokhin³⁻⁵, V. A. Lukyanchikov³⁻⁵

¹Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²Medical Center "UNIKLINIK"; 5 Muranovskaya St., Moscow 127543, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia;

⁵N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia

Contacts: Yulia Rinatovna Akchurina julia.akchurina@gmail.com

Intracranial germ cell tumors (GCTs) are rare and heterogeneous group of primary brain tumors, mainly affecting pediatric population and young adults. The current understanding of the etiology of intracranial GCTs and their optimal management strategies remain controversial. Treatment plans differ depending on the subtype GCT and may vary among physicians and institutions. Central nervous system non-germinomatous germ cell tumor (NGGCT) usually requires

surgical resection with histological verification, chemotherapy, and radiation. The extent of surgical resection is an important prognostic factor alongside the etiology and genetics of NGGCT.

This article presents a rare clinical case of a rapidly growing teratoma located in the posterior part of third ventricle of a 17-year-old male presenting with symptoms of intracranial hypertension. Surgical total resection was preceded by endoscopic third ventriculostomy. Immunohistochemistry revealed the presence of embryonal carcinoma and immature teratoma cells turning the tumor into mixed type NGGCT with unfavorable prognosis. Despite the complete resection of the tumor and the timely initiation of adjuvant therapy, a rapid progression of the disease with subsequent unfavorable outcome was observed 3.6 months after the surgical treatment.

Keywords: intracranial germ cell tumor, non-germinomatous germ-cell tumor, teratoma with malignant transformation, intraventricular tumor

For citation: Akchurina Yu. R., Gorozhanin V. A., Shatokhin T. A., Lukyanchikov V. A. Third ventricle teratoma with malignant transformation. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(3):79–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-3-79-88>

ВВЕДЕНИЕ

Герминативноклеточные опухоли (ГКО) центральной нервной системы (ЦНС) представляют собой редкую и гистологически гетерогенную группу опухолей, преимущественно встречающихся у детей, подростков и молодых людей [1]. В детской и юношеской популяции они составляют от 3 до 5 % первичных опухолей головного мозга, с несколько более высокими показателями заболеваемости в некоторых регионах Азии [2–4].

Герминативноклеточные опухоли ЦНС делят на чистые герминомы и негерминозные герминативноклеточные опухоли (НГГКО). НГГКО включают следующие гистологические варианты: зрелая тератома, незрелая тератома, тератома со злокачественной трансформацией, эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома и смешанная ГКО (содержащая 2 и более злокачественных компонента) [5].

Пациенты с герминомами имеют более благоприятный прогноз с общей выживаемостью, превышающей 90 %, в то время как показатели выживаемости при НГГКО варьируют в пределах 40–70 %. Лечение чистых гермином включает консервативные методы с применением лучевой и химиотерапии; биопсия необходима лишь в случае отрицательных результатов анализов на опухолевые маркеры. НГГКО требуют более интенсивной терапии с максимально возможной резекцией опухоли в сочетании с лучевой и химиотерапией. Исключение составляют зрелые тератомы, считающиеся доброкачественными, при которых достаточно только хирургическая резекция опухоли [1, 5, 6].

В представленном клиническом случае у пациента со смешанной НГГКО ЦНС, гистологически верифицированной как тератома со злокачественной трансформацией, иммуногистохимический профиль которой определен как смешанная НГГКО с элементами эмбриональной карциномы и незрелой тератомы, наблюдалась клиническая картина быстрорастущего агрессивного объемного образования задних отделов III желудочка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 17 лет, госпитализирован с симптомами гипертензионно-гидроцефального синдрома: головной болью, рвотой, сонливостью. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением выявила округлое образование задних отделов III желудочка размерами 20 × 17 × 19 мм с признаками блокады ликворопроводящих путей (рис. 1). Предварительную дифференциальную диагностику проводили с учетом характерной клинической и радиологической картины опухолей задней трети III желудочка и пинеальной области (табл. 1).

На I-м этапе с целью разрешения гипертензионно-гидроцефального синдрома выполнена эндоскопическая тривентрикулоцистерностомия с одномоментной биопсией образования. По стандартной методике в точке Кохера справа наложено тrefинационное отверстие, выполнена перфорация дна III желудочка. В задних отделах III желудочка визуализирован передний край образования, представлявший собой опухоль розоватого цвета с плотной высокоvascularизированной капсулой. Попытки забора гистологического материала сопровождались труднокупируемым кровотечением, в связи с чем от биопсии образования было решено воздержаться.

В послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика. Пациент выписан с улучшением без признаков гипертензионно-гидроцефального синдрома, были рекомендованы консультация онколога по месту жительства, повторная плановая госпитализация для проведения открытого оперативного вмешательства. Однако спустя 1 мес после выписки пациент был госпитализирован в срочном порядке на фоне резкого ухудшения состояния (рекомендованная консультация онколога не проведена). При МРТ с контрастным усилением выявлено двукратное увеличение размеров образования (48 × 40 × 36 мм) (рис. 2). При оценке неврологического статуса отмечались угнетение бодрствования до умеренного оглушения, синдром Парино, нарушения кратковременной памяти, умеренно выраженный гипертензионный синдром. Общее состояние пациента по шкале Карновского — 60 %.

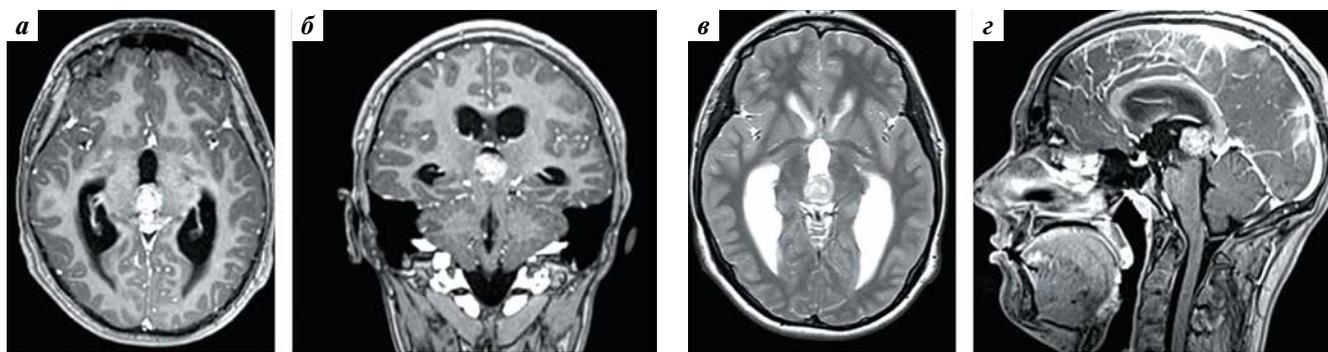


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением при поступлении. В задних отделах III желудочка определяется образование с нечеткими неровными контурами, неправильной округлой формы, размерами $20 \times 17 \times 19$ мм, неоднородно накапливающее контрастное вещество, с признаками компрессии водопровода мозга и блокады ликворопроводящих путей: а – T1-взвешенное изображение (ВИ), аксиальная проекция: образование практически полностью заполняет просвет задних отделов III желудочка; б – T1-ВИ, коронарная проекция; в – T2-FLAIR, аксиальная проекция: признаки гидроцефалии (ВКИ-2 = 22 %), расширение задних рогов боковых желудочков и перивентрикулярный отек; г – T1-ВИ сагиттальная проекция: компрессия водопровода мозга опухолью. Здесь и на рис. 2–5: ВКИ-2 – венрикулочраниальный индекс 2

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging with contrast-enhanced at admission. Well-defined irregular round shaped heterogeneous mass $20 \times 17 \times 19$ mm in size with irregular enhancement post contrast administration is observed in posterior part of third ventricle. Signs of aqueduct compression resulting in obstructive hydrocephalus: а – axial T1-weighted imaging (WI): the tumor fills the posterior third ventricle; б – coronal T1-WI; в – axial T2-FLAIR: hydrocephalus signs (VCR-2 = 22 %), lateral ventricles occipital horns dilation and periventricular edema; г – sagittal T1-WI: cerebral aqueduct compressed by a tumor. Here and on Fig. 2–5: VCR-2 – ventriculocranial ratio-2

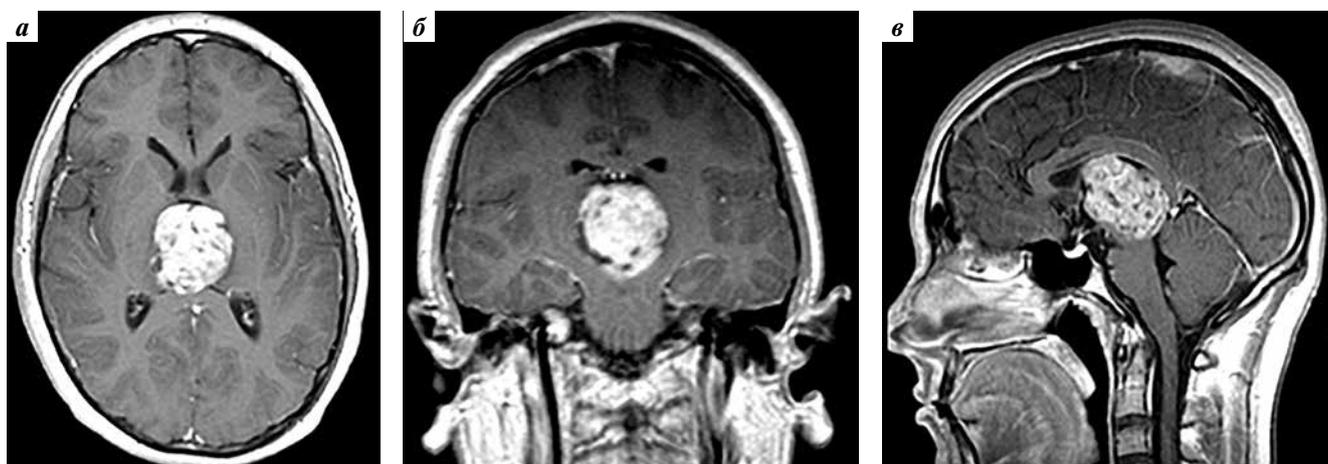


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением спустя 1 мес после эндоскопической тривентрикулостерностомии на фоне ухудшения клинико-неврологической картины (T1-взвешенные изображения): а – аксиальная проекция; б – коронарная проекция; в – сагиттальная проекция. Отрицательная динамика размеров опухоли. В полости III желудочка определяется округлое неоднородное образование размерами $48 \times 40 \times 36$ мм, неоднородно накапливающее контрастное вещество. Патологическое образование практически полностью заполняет всю полость III желудочка, оттесняет и компримирует ножки мозга, таламусы и пластинку четверохолмия. Боковые желудочки не расширены (ВКИ-2 = 19 %)

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging with contrast enhancement 1 month post endoscopic third ventriculostomy following neurological deterioration (T1-weighted imaging): а – axial view; б – coronal view; в – sagittal view. Tumor size expansion. Rounded heterogeneous tumor of the third ventricle $48 \times 40 \times 36$ mm in size, with irregular contrast enhancement. Tumor almost completely fills the entire third ventricle, pushes back and compresses the cerebral peduncles, thalamus and quadrigeminal plate. The lateral ventricles are not dilated (VCR-2 = 19 %)

При определении тактики оперативного вмешательства решающим в выборе открытой хирургии стало наличие высоковаккуляризированной капсулы образования. Выполнен передний межполушарный транскаллезный межфорникальный доступ справа. Обнаружена белесоватая опухолевая ткань неоднородной плотностной эластической консистенции, хорошо васкуляризованная; отмечена выраженная адгезия образования с обоими таламусами (рис. 3). Опухоль удалена фрагментами,

тотально. Финальный гемостаз осуществлен с применением топического гемостатика SurgiFlo. Для контроля радикальности резекции и оценки состоятельности перфорации дна III желудочка выполнена эндоскопическая ревизия. Визуально данных, указывающих на остаточные фрагменты опухоли, не выявлено. Сформированная во время предыдущей операции перфорация дна III желудочка функционировала. В полости III желудочка установлен вентрикулярный дренаж, выведенный на

Таблица 1. Опухоли пинеальной области/задней трети III желудочка
Table 1. Tumors of the pineal region/posterior 3rd ventricle

Вид опухоли Tumor type	Радиологические особенности Radiological features	Встречаемость у мужчин и женщин Male-female ratio	Средний возраст пациентов Patient's most common age	Скорость роста/ прогрессии Growth/progression rate	Распространенность среди опухолей пинеальной области Most common tumors
Герминома Germinoma	<p>КТ: гомогенное гиперденсное образование с однородным интенсивным контрастированием.</p> <p>МРТ: изоинтенсивное на T1-ВИ, гиперинтенсивное на T2-ВИ, FLAIR, ограничение диффузии за счет высокой клеточности. Возможна диссеминация по ликворпроводящим путям и инвазия в окружающие структуры</p> <p>CT: homogeneous hyperdense mass with uniform intense enhancement.</p> <p>MRI: isointense on T1-WI, hyperintense on T2-WI and FLAIR, restricted diffusion due to high cellularity. Dissemination along cerebrospinal fluid pathways and invasion into surrounding structures is common</p>	10:1	Подростковый Adolescence/young	Медленная Slow	50 %
Тератома Teratoma	<p>Гетерогенное образование (жировая ткань, мягкотканый компонент, кальцинаты, кистозные компоненты). Гиперинтенсивный сигнал от жировых компонентов на T1-ВИ, мягкотканый компонент изо-/гиперинтенсивный на T2-ВИ, ограниченные диффузии в области мягкотканых компонентов</p> <p>A heterogeneous mass consisting of adipose tissue, soft tissue components, calcifications, and cystic elements. Hyperintense signal from the fatty components on T1-WI, the soft tissue component is iso-/hyperintense on T2-WI, with restricted diffusion observed in the soft tissue components</p>	2:1	Подростковый, молодой Early adulthood	Может различаться Variable	До 20 % Up to 20 %
НГГКО NGGCT	<p>Радиологические характеристики могут варьировать.</p> <p>КТ: гетерогенное образование, интенсивно накапливающее контрастное вещество, возможно наличие кистозных компонентов, признаков кровоизлияний.</p> <p>МРТ: гипо-/изоинтенсивное на T1-ВИ, изо-/слегка гиперинтенсивное на T2-ВИ; солидные компоненты, гиперинтенсивные на FLAIR и демонстрирующие ограничение диффузии</p> <p>The radiological characteristics may vary.</p> <p>CT: a heterogeneous mass with intense contrast enhancement, possibly containing cystic components and signs of hemorrhage.</p> <p>MRI: hypo-/isointense appearance on T1-WI, iso-/slightly hyperintense on T2-WI, with solid components showing hyperintensity on FLAIR and exhibiting restricted diffusion</p>	14:1	Молодой Adulthood	Может различаться Variable	До 10 % Up to 10 %
Пинеобластома Pineoblastoma	<p>Высокоагрессивное, гетерогенное образование больших размеров, интенсивно накапливающее контрастное вещество.</p> <p>КТ: гиперинтенсивное образование с кальцинатами по периферии.</p> <p>МРТ: гетерогенное образование с некрозами/кровоизлияниями, кистозными компонентами. Выраженный масс-эффект</p> <p>A highly aggressive, large-sized, heterogeneous mass with intense contrast enhancement.</p> <p>CT: a hyperintense mass with peripheral calcifications.</p> <p>MRI: a heterogeneous mass with necrosis/hemorrhage areas and cystic components. Significant mass effect.</p>	1:1	Ранний детский Early childhood	Высокая Rapid	До 5–10 % Up to 5–10 %

Вид опухоли Tumor type	Радиологические особенности Radiological features	Встречаемость у мужчин и женщин Male-female ratio	Средний возраст пациентов Patient's most common age	Скорость роста/прогрессии Growth/progression rate	Распространенность среди опухолей пинеальной области Most common tumors
Примитивная нейроэктодермальная опухоль Primitive neuroectodermal tumor	Гетерогенное образование с неолдорным контрастированием. Минимальный перитуморозный отек. Характерно ограничение диффузии, наличие признаков кровоизлияний и некроза. Кальциаты (50–70 % случаев). Возможна инвазия в окружающие структуры и легкомингентальная диссеминация (определяется на серии постконтрастных FLAIR-изображений) A heterogeneous mass with heterogeneous contrast enhancement. Minimal peritumoral edema. Diffusion restriction is common, along with signs of hemorrhage and necrosis. Calcifications are present in 50–70 % of cases. Invasion into surrounding structures and leptomeningeal dissemination are common (identified on post-contrast FLAIR images)	1:1	Детский Childhood	Высокая Rapid	До 5–10 % Up to 5–10 %
Папиллярная опухоль пинеальной области Papillary tumor of pineal origin	Кистозное образование с накапливающим контрастное вещество солидным компонентом. КТ: гиперденсное образование, включающее кальциаты шишковидной железы. МРТ: гетерогенное изо-/гипоинтенсивное образование, имеющее дольчатое строение, характерно интенсивное накопление контрастного вещества солидным компонентом Cystic mass with enhancing solid component. CT: hyperdense mass, embedding pineal gland calcifications. MRI: heterogeneous iso-/hypointense mass with lobular architecture, characterized by intense contrast enhancement by solid component	1:1	Молодой/взрослый Young adulthood	Может различаться Variable	До 1–5 % Up to 1–5 %

Примечание. НТГКО – негерминомная герминативноклеточная опухоль; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; T1-ВИ – T1-взвешенное изображение; T2-ВИ – T2-взвешенное изображение.

Note. NGCO – non-germinous germ-cell tumor; CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; T1-W1 – T1-weighted imaging; T2-W1 – T2-weighted imaging.

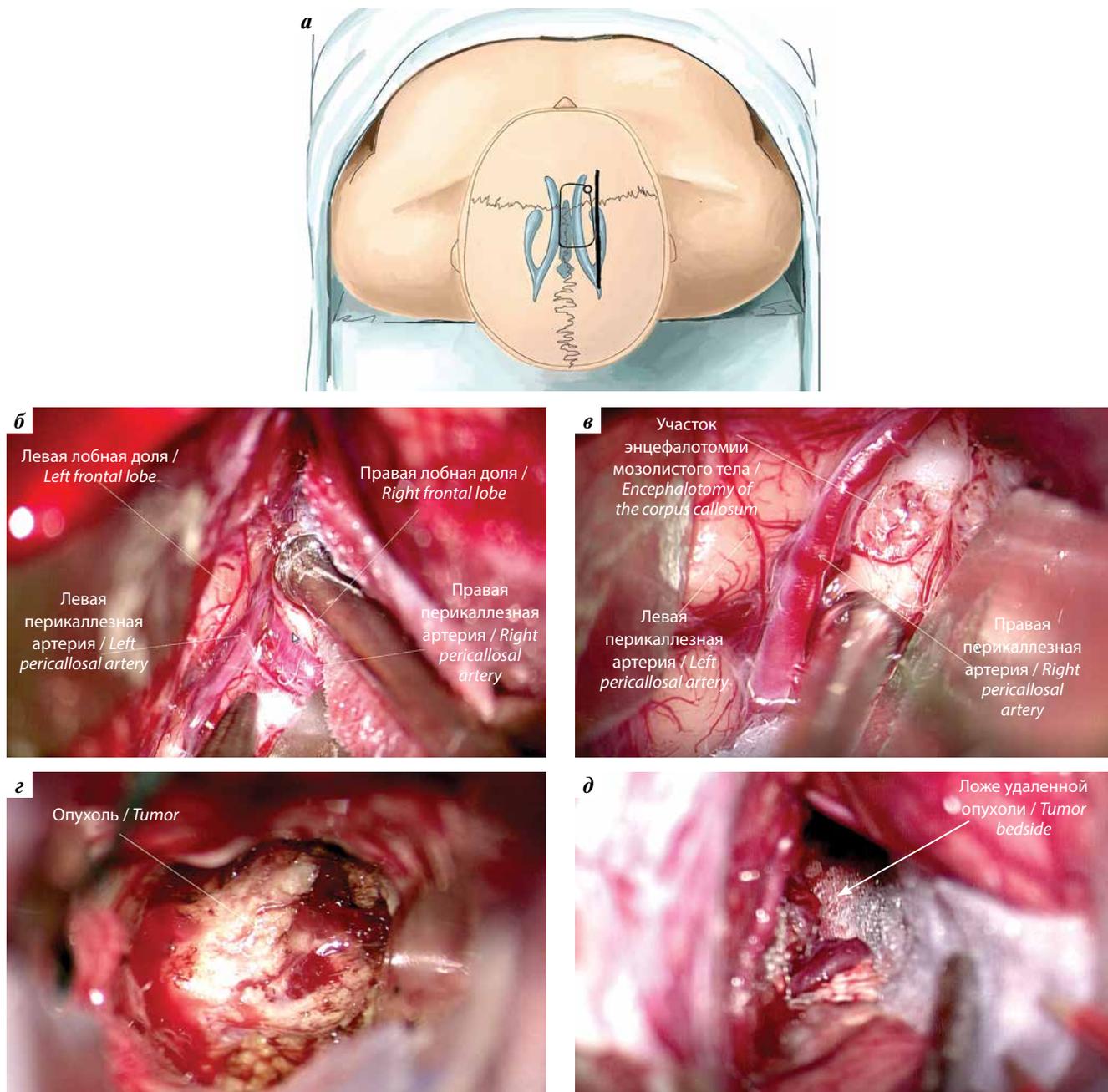


Рис. 3. Схематическое изображение доступа (а) и интраоперационные изображения (б–д): а – кожный разрез и краниотомия; б, в – этап доступа к опухоли; г – в полости III желудочка определяется объемное образование; д – тотальное удаление образования, остаточные фрагменты не определяются

Fig. 3. Schematic view of the surgical approach (a) and intraoperative images (б–д): а – skin incision and craniotomy; б, в – stages of surgical approach to the tumor; г – tumor in the cavity of the third ventricle; д – total resection of the tumor, residual tumor is not detected

кожу через контрапертуру. Все этапы операции проводили под контролем безрамной нейронавигации в условиях нейрофизиологического мониторинга.

По данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга, выполненной в 1-е сутки после операции, опухоль удалена, послеоперационных геморрагических/ишемических изменений, а также нарушений ликвороциркуляции не выявлено (рис. 4). Пациент переведен в палату отделения на 2-е сутки после оперативного вмешательства, вентрикулярный

дренаж удален на 3-и сутки, пациент активизирован. При ранней послеоперационной реабилитации наблюдалась неустойчивость при ходьбе, полностью разрешившаяся к моменту выписки.

Пациент выписан на 14-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с частичным регрессом диплопии, синдрома Парино. Оценка общего состояния пациента по шкале Карновского улучшилась и составила 80 %.

По результатам гистологического исследования описана картина тератомы со злокачественной

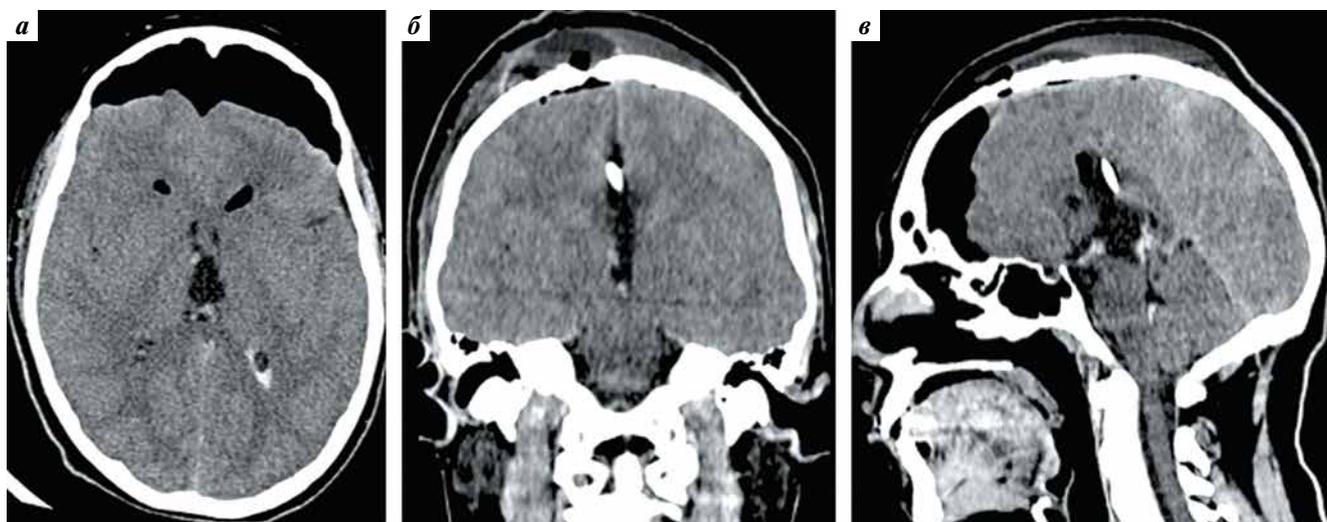


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга в 1-е сутки после операции: а – аксиальная проекция; б – коронарная проекция; в – сагиттальная проекция. Тотальная резекция опухоли. Послеоперационная ненатянутая пневмоцефалия. В полости III желудочка установлен вентрикулярный дренаж. Признаков геморрагических, ишемических осложнений нет. Боковые желудочки не расширены, ВКИ-2 = 15 %

Fig. 4. Brain multi-spiral computed tomography, post-operative day 1: а – axial view; б – coronal view; в – sagittal view. Total resection of the tumor. Post-operative no tension pneumocephalus. Ventricular drainage was inserted in the cavity of the third ventricle. There are no signs of hemorrhagic, ischemic complications. The lateral ventricles are not dilated, VCR-2 = 15 %

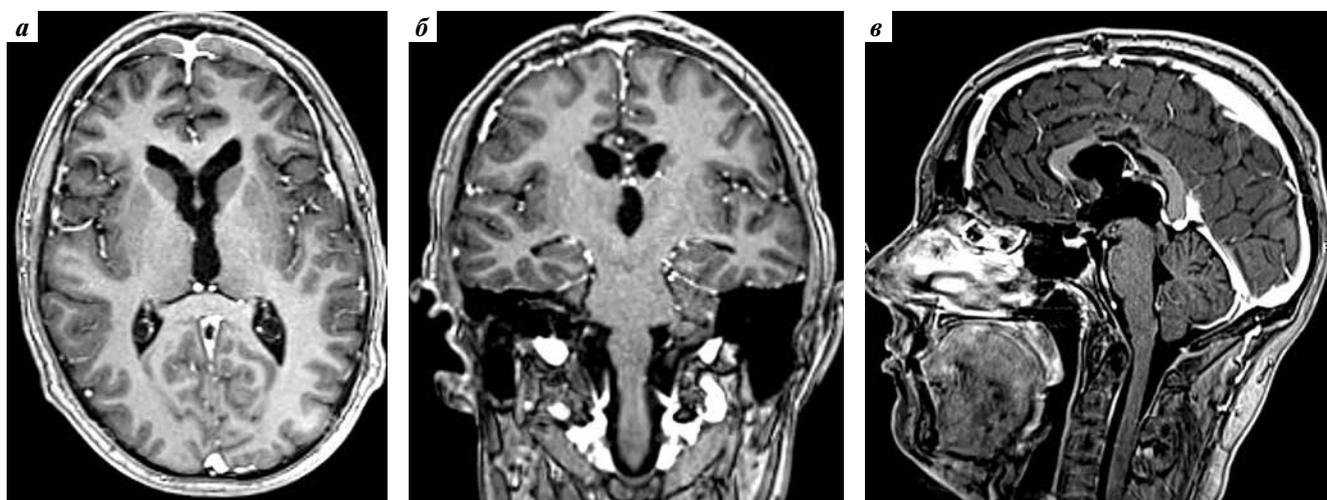


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением через 3 мес после удаления опухоли (T1-взвешенные изображения): а – аксиальная проекция; б – коронарная проекция; в – сагиттальная проекция. Тотальная резекция опухоли. Признаков гидроцефалии нет (ВКИ-2 = 16 %)

Fig. 5. Brain magnetic resonance imaging with contrast enhancement 3 months post operative (T1-weighted imaging): а – axial view; б – coronal view; в – sagittal view. Total resection of the tumor. There are no signs of hydrocephalus, VCR-2=16 %

трансформацией. При иммуногистохимическом исследовании гистологического материала дано заключение о наличии клеток эмбрионального рака и незрелой тератомы. Онкомаркеры в крови, взятой через 2 нед после операции, находились в пределах нормы (α -фетопротейн – 3,91 нг/мл, β -субъединица хорионического гонадотропина человека – 1,7 мМЕ/мл); при компьютерной томографии всех отделов позвоночника с контрастным усилением не выявлено метастатических поражений. После консультации онколога проведено 4 курса 1-й линии химиотерапии в соответствии с протоколом SIOP CNS GCT II,

в качестве следующего этапа была запланирована лучевая терапия.

На фоне проводимой химиотерапии через 3 мес после выписки из стационара состояние пациента оценивалось как стабильное. Онкомаркеры крови оставались в пределах референсных значений. По результатам контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением данных, указывающих на рецидив опухоли, выявлено не было (рис. 5). По данным компьютерной томографии с контрастным усилением всех отделов позвоночника, органов грудной клетки, органов брюшной полости, органов малого таза

данных, указывающих на метастатическое поражение, также не выявлено.

На 4-й месяц после оперативного вмешательства, при обследовании перед проведением лучевой терапии начал отмечаться рост онкомаркеров: α -фетопротеин — 278 нг/мл, спустя месяц — 712 нг/мл. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, выявлены дистантные отсевы опухоли по желудочковой системе с лептоменингеальным поражением головного мозга и на уровне шейного отдела позвоночника. При МРТ через 6 мес после операции обнаружены объемные образования III желудочка в области гипоталамуса и прозрачной перегородки. Начат курс 2-й линии химиотерапии, на фоне которого показатели онкомаркеров снизились, но не достигли референсных значений. С учетом метастатического локального и дистантного поражения ЦНС химиотерапевтическое лечение, радиотерапия, а также хирургическое лечение не были показаны. Пациент выписан из онкологической клиники с рекомендациями по проведению симптоматической терапии. При выписке состояние по шкале Карновского — 40 %, по шкале ECOG — 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отсутствует единый стандарт лечения НГГКО ЦНС. Онкологи из различных стран и регионов (США и Канада (Группа детской онкологии (Children's Oncology Group, COG)), Европа (Международное общество детской онкологии (International Society of Pediatric Oncology, SIOP)), Французское общество детской онкологии (Société Française d'Onco-logie Pédiatrique, SFOP) и Азия) применяют свои диагностические критерии и протоколы лечения.

Тем не менее общепринятой считается необходимость комплексного подхода к лечению НГГКО ЦНС. Данные, полученные в ходе мультицентровых североамериканских и европейских исследований, указывают на то, что мультимодальная терапия, включающая химиотерапию, максимально безопасную хирургическую резекцию и лучевую терапию, способствует достижению 5-летних показателей общей выживаемости у пациентов с НГГКО ЦНС в диапазоне от 82 до 92 % [6–8]. Подобные результаты были зафиксированы и в азиатских исследованиях, где 5-летние показатели бессобытийной и общей выживаемости составили 78,2 и 85,4 % соответственно [7].

Примечательно, что 5-летняя выживаемость пациентов, получавших исключительно полнодозную краниоспинальную лучевую терапию или только химиотерапию, значительно ниже и находится в пределах 20–40 % [8–12]. Важно подчеркнуть, что вопросы, связанные с объемом и режимом проведения радиотерапии, до сих пор остаются предметом «разногласий» между европейскими и североамериканскими протоколами.

Проведение комплексной терапии не всегда гарантирует успешность лечения. У части пациентов со зло-

качественными интракраниальными НГГКО ЦНС либо отсутствует ответ на терапию, либо наблюдается прогрессирование заболевания в процессе лечения или рецидив после завершения терапии [13, 14]. Неэффективность терапии отмечается у 30–35 % пациентов с НГГКО интракраниальной локализации [15–17]. Пациенты с НГГКО ЦНС, у которых отсутствует ответ на терапию, занимают значительное место в общей статистике онкологической смертности в педиатрической и особенно в подростковой возрастной группе [18].

Исследование, направленное на изучение причин неблагоприятного исхода у пациентов с НГГКО ЦНС, проведено группой онкологов под руководством А. Fonseca. Проанализированы клинические исследования, проведенные в Европе и Северной Америке в течение 30-летнего периода. В когорте пациентов, включенных в проспективные исследования, неэффективность лечения наблюдалась в 95 (23,5 %) из 404 случаев. Авторами выделены 3 варианта неэффективности терапии: прогрессирование заболевания, синдром растущей тератомы и рецидив заболевания. Прогрессирование заболевания определяли как ухудшение во время терапии (в течение менее чем 6 мес после постановки диагноза). Для синдрома растущей тератомы были характерны признаки радиологического прогрессирования при одновременной нормализации уровня онкомаркеров и гистологически подтвержденное наличие преимущественно зрелых компонентов тератомы. Рецидив заболевания рассматривали как событие, произошедшее после завершения терапии [19].

Наиболее часто неэффективность терапии проявлялась рецидивом заболевания (70 % случаев) с медианой времени от завершения лечения до рецидива 14 (9–28) мес, в значительно меньшей степени отмечалось прогрессирование заболевания (~20 % пациентов), самым редким вариантом был синдром растущей тератомы (~9 % пациентов), как правило встречающийся у детей младшего возраста.

Сравнив случай нашего пациента с данными группы пациентов с прогрессированием заболевания, описанными в исследовании А. Fonseca и соавт. [19], мы обнаружили схожесть во многих характеристиках, но также выявили параметры, выходящие за рамки общего описания. Мужской пол, подростковый возраст и прогрессивное повышение уровня онкомаркеров соответствуют общей характеристике подгруппы. Также стоит отметить, что в группе с прогрессированием заболевания большинство опухолей (69,3 %) имели смешанную структуру (2 и более злокачественных компонента). Среднее время до прогрессирования составило 5 мес. Большинство пациентов с прогрессированием заболевания (87,5 %), как и пациент в нашем наблюдении, не успели получить радиотерапию (прогрессирование заболевания не позволило начать лучевую терапию). Несовпадения наблюдались по следующим аспектам. У нашего пациента имела место

нетипичная комбинация локального прогрессирования с локальным, лептоменингеальным и спинальным метастазированием, что позволяет сделать вывод о более агрессивном течении заболевания с более неблагоприятным прогнозом. Признаки метастазирования на момент установления диагноза в исследовании A. Fonseca и соавт. были выявлены в подавляющем большинстве случаев (95,8 %) [19], что выделяет нашего пациента, у которого визуализация всего нейроксиса не показала признаков рецидива или метастазирования в течение 3,5 мес после оперативного лечения.

Что касается рецидивов заболевания, стоит отметить, что метастатические рецидивы, как правило, проявлялись в более короткие сроки по сравнению с локальными рецидивами. Вероятно, это свидетельствует о наличии специфического механизма резистентности к терапии и неэффективности лечения. В ходе исследования возможных факторов риска, связанных с метастатическими рецидивами, авторы не обнаружили статистически значимой корреляции ни с одним из следующих факторов: возраст, пол, локализация первичной опухоли, уровень онкомаркеров на момент постановки диагноза, гистологическое заключение, объем лучевой терапии или применяемый терапевтический протокол [19].

У пациента в рамках нашего наблюдения зафиксировано прогрессирование заболевания, несмотря на тотальное удаление опухоли и проведение курса 1-й линии химиотерапии в короткие сроки. В соответствии с иммуногистохимическим заключением (эмбриональный рак и незрелая тератома согласно классификации M. Matsutani и соавт. [4]) пациент изначально был отнесен к группе неблагоприятного прогноза с повышенным риском диссеминации опухоли по субарахноидальным пространствам и спинального метастазирования. Значительное увеличение размеров образования за короткий период также свидетельствовало о выраженной агрессивности опухолевого процесса.

Согласно результатам исследования A. Fonseca и соавт. [19], прогрессирование заболевания при интракраниальных НГГКО ЦНС может быть обусловлено секреторирующими компонентами опухоли, отвечающими за устойчивость к терапии. Что касается смешанных НГГКО, таких как эмбриональная карцинома и незрелая тератома, как в представленном нами случае, сложно утверждать, какой именно компонент опухоли является секреторирующим и ответственным за устойчивость к терапии, — для этого требуется проведение более подробного иммуногистохимического исследования с выделением клеточных линий.

Персонализированная и таргетная терапии, опирающиеся на уникальные молекулярные и генетические характеристики опухоли, представляют собой потенциальные методы преодоления резистентности к лечению. Среди новых подходов в современной онкологической практике, таких как молекулярная таргетированная терапия, иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, лечение препаратами — ингибиторами ангиогенеза, эпигенетическая и гормональная терапия, возможно, найдутся варианты, способные изменить текущую неблагоприятную статистику и стать обнадеживающей перспективой для пациентов с НГГКО ЦНС. Примером может служить исследование J.K. Woods и соавт. [20], в котором после успешного лечения смешанной формы НГГКО ЦНС с преобладающим компонентом хориокарциномы был проведен пересмотр архивных данных пациентов с НГГКО ЦНС. Пересмотр подтвердил экспрессию белков PD-1 и PD-L1 (рецептора программируемой клеточной гибели 1 и его лиганда соответственно) в клетках НГГКО ЦНС, свидетельствуя об их иммунной активности. Это позволяет объяснить эффективность иммунотерапии с использованием ингибиторов PD-1/PD-L1, представляющих собой ингибиторы белков контрольных точек иммунного ответа. Подобные исследования пока немногочисленны, но дальнейший анализ и проведение масштабных исследований могут предоставить возможность внедрения новых методов с доказанной эффективностью в случаях безуспешного лечения согласно текущим терапевтическим протоколам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Негерминозные герминативноклеточные опухоли ЦНС редко встречаются в клинической практике. Несмотря на улучшение результатов лечения благодаря современным мультимодальным протоколам, у 17–35 % пациентов отсутствует ответ на комплексную терапию, как в описанном нами случае, что обуславливает крайне неблагоприятный прогноз даже при тотальном удалении опухоли и проведении химио- и радиотерапии.

Дальнейшие исследования, направленные на понимание механизмов резистентности и биомолекулярных особенностей НГГКО ЦНС, могут значительно улучшить результаты лечения и прогноз для пациентов, у которых наблюдаются признаки прогрессирования заболевания даже при проведении стандартной терапии. Введение новых терапевтических направлений лечения, таких как иммунотерапия, может стать перспективным вариантом преодоления неэффективности стандартных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Murray M.J., Bartels U., Nishikawa R. et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 2015;16(9):e470–e7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00244-2
- Goodwin T.L., Sainani K., Fisher P.G. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(8):541–4. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181983af5
- Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol* 2019;21(Suppl 5):v1–v100. DOI: 10.1093/neuonc/noz150
- Matsutani M., Sano K., Takakura K. et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86(3):446–55. DOI: 10.3171/jns.1997.86.3.0446
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
- Intracranial germ cell tumors. Ed. by Y. Sawamura, H. Shirato, N. de Tribolet. Springer, Vienna, 1998. DOI: 10.1007/978-3-7091-6821-9
- Hong K.T., Han J.W., Fuji H. et al. Outcomes of intracranial non-germinomatous germ cell tumors: a retrospective Asian multinational study on treatment strategies and prognostic factors. *J Neurooncol* 2022;160(1):41–53. DOI: 10.1007/s11060-022-04100-w
- Fujimaki T. Central nervous system germ cell tumors: classification, clinical features, and treatment with a historical overview. *J Child Neurol* 2009;24(11):1439–45. DOI: 10.1177/0883073809342127
- Calaminus G., Bamberg M., Baranzelli M. et al. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data. *Neuropediatrics* 1994;25(01):26–32. DOI: 10.1055/s-2008-1071577
- Kellie S.J., Boyce H., Dunkel L.J. et al. Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary chemotherapy approach. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(2):126–33. DOI: 10.1002/psc.20026
- Balmaceda C., Finlay J. Current advances in the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4(3):253–62. DOI: 10.1007/s11910-004-0046-0
- Da Silva N.S., Cappellano A.M., Diez B. et al. Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(3):377–83. DOI: 10.1002/pbc.22381
- Murray M.J., Bailey S., Heinemann K. et al. Treatment and outcomes of UK and German patients with relapsed intracranial germ cell tumors following uniform first-line therapy: relapsed intracranial germ cell tumors. *Int J Cancer* 2017;141(3):621–35. DOI: 10.1002/ijc.30755
- Yeo K.K., MacDonald S.M. CNS non-germinomatous germ cell tumor (NGGCT): lessons from the recent past. *Neuro Oncol* 2022;24(11):1962–3. DOI: 10.1093/neuonc/noac119
- Fangusaro J., Wu S., MacDonald S. et al. GERM-15. A phase 2 trial of response-based radiation therapy for patients with localized central nervous system germ cell tumors (CNS GCT): a Children Oncology Group (COG) study. *Neuro Oncol* 2018;20(suppl_2):i86. DOI: 10.1093/neuonc/nyy059.262
- Calaminus G., Frappaz D., Kortmann R.D. et al. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors – lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol* 2017;19(12):1661–72. DOI: 10.1093/neuonc/nox122
- Goldman S., Bouffet E., Fisher P.G. et al. Phase II trial assessing the ability of neoadjuvant chemotherapy with or without second-look surgery to eliminate measurable disease for nongerminomatous germ cell tumors: a Children’s Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2464–71. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5132
- Curtin S.C., Minino A.M., Anderson R.N. Declines in cancer death rates among children and adolescents in the United States, 1999–2014. *NCHS Data Brief* 2016;(257):1–8.
- Fonseca A., Faure-Contier C., Murray M.J. et al. Pattern of treatment failures in patients with central nervous system non-germinomatous germ cell tumors (CNS-NGGCT): a pooled analysis of clinical trials. *Neuro Oncol* 2022;24(11):1950–61. DOI: 10.1093/neuonc/noac057
- Woods J.K., Lidov H.G., Ligon K.L. et al. PD-L1 and PD-1 expression in pediatric central nervous system germ cell tumors. *Mod Pathol* 2022;35(12):1770–4. DOI: 10.1038/s41379-022-01142-3

Вклад авторов

Ю.Р. Акчурина: сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.А. Горожанин: сбор данных для анализа, анализ публикаций по теме статьи, наблюдение за пациентом;
Т.А. Шатохин, В.А. Лукьянчиков: анализ данных, научное консультирование, научное редактирование.

Authors’ contributions

Yu.R. Akchurina: collecting data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;
V.A. Gorozhanin: data collection for analysis, analysis of publications on the topic of the article, patient monitoring;
T.A. Shatokhin, V.A. Lukyanchikov: data analysis, scientific consulting, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Р. Акчурина / Yu.R. Akchurina: <https://orcid.org/0000-0001-6403-4910>
В.А. Горожанин / V.A. Gorozhanin: <https://orcid.org/0000-0002-7629-7934>
Т.А. Шатохин / T.A. Shatokhin: <https://orcid.org/0000-0002-2864-9675>
В.А. Лукьянчиков / V.A. Lukyanchikov: <https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родитель пациента подписал информированное согласие на публикацию данных пациента.

Compliance with patient rights. The patient’s parent gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 29.07.2022. **Принята к публикации:** 05.06.2024. **Опубликована онлайн:** 27.08.2024.

Article submitted: 29.07.2022. **Accepted for publication:** 05.06.2024. **Published online:** 27.08.2024.