

Диагностика синдрома растущей тератомы

И.В. Нечушкина^{✉1}, Н.А. Сусулева^{1,2}, Е.И. Бойченко^{1,2}, В.М. Нечушкина^{3,4}, П.А. Керимов², А.Б. Рябов⁵

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа «ЕАФО»», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Большое внимание в последние годы уделяется изучению клинического течения и своевременной диагностики синдрома растущей тератомы. Исследования показали, что поздняя диагностика процесса ведет к невозможности оперативного удаления опухоли, основного метода лечения больных с синдромом. В литературном обзоре указаны основные критерии для диагностики синдрома. Дифференциальная диагностика проводится с глиоматозом брюшины и злокачественными герминогенными опухолями. Огромное значение для правильной диагностики и своевременного выбора лечения имеет комплексное обследование.

Ключевые слова: синдром растущей тератомы, герминогенные опухоли, онкология, диагностика

Для цитирования: Нечушкина И.В., Сусулева Н.А., Бойченко Е.И., Нечушкина В.М., Керимов П.А., Рябов А.Б. Диагностика синдрома растущей тератомы. Современная Онкология. 2024;26(4):438–440. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202903

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Diagnosis of growing teratoma syndrome: A review

Innessa V. Nechushkina^{✉1}, Natalja A. Susuleva^{1,2}, Elena I. Boychenko^{1,2}, Valentina M. Nechushkina^{3,4}, Polad A. Kerimov², Andrey B. Ryabov⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Educational and Research Center "Eurasian Oncology Program "EAF0" ANO, Moscow, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁵National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

In recent years a lot of attention has been paid to the research of the clinical course and timely diagnosis of the growing teratoma syndrome. Late diagnosis makes surgery (which is the main treatment for the patients) impossible. The literature review presents the main diagnostic criteria of the syndrome. Differential diagnosis includes peritoneal gliomatosis and malignant germ cell tumors. A comprehensive evaluation is of great importance for the correct diagnosis and timely treatment.

Keywords: growing teratoma syndrome, germ cell tumors, oncology, diagnosis

For citation: Nechushkina IV, Susuleva NA, Boychenko EI, Nechushkina VM, Kerimov PA, Ryabov AB. Diagnosis of growing teratoma syndrome: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):438–440. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202903

Информация об авторах / Information about the authors

Нечушкина Иннеса Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivnechushkina@mail.ru; SPIN-код: 2727-9401

Сусулева Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – детский онколог отделения химиотерапии гемобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 4877-8120

Бойченко Елена Игоревна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, детский онколог хирургического отделения №2 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 3685-6147

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе, гл. науч. сотр. АНО ЕАФО, проф. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО ПИМУ. SPIN-код: 8523-6798

Керимов Полад Акшенович – д-р мед. наук, зав. детским онкологическим отделением хирургических методов лечения детей с опухолями торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 1985-1699

Рябов Андрей Борисович – д-р мед. наук, зам. ген. дир. по хирургии ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 9810-5315

Innessa V. Nechushkina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivnechushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9322-9466

Natalja A. Susuleva – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0678-1720

Elena I. Boychenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9216-7147

Valentina M. Nechushkina – D. Sci. (Med.), Educational and Research Center "Eurasian Oncology Program "EAF0" ANO, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0002-1855-9692

Polad A. Kerimov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3225-1109

Andrey B. Ryabov – D. Sci. (Med.), National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-1037-2364

Введение

В русскоязычной литературе за последние 10 лет найдено всего несколько публикаций, посвященных синдрому растущей тератомы. Авторы отмечают сложности диагностики и необходимость ранней диагностики для получения максимального эффекта от лечения [1–3]. Важно распространять знания о данном заболевании, так как в клинической картине синдрома растущей тератомы присутствует нарастание интенсивности роста образования по мере увеличения сроков его существования. Основным методом лечения на данный момент является хирургический, поэтому необходима своевременная диагностика до развития потенциальной неоперабельности опухоли.

Критерии синдрома

С. Logothetis и соавт. сформулировали основные критерии для диагностики синдрома растущей тератомы:

- нормализация сывороточных маркеров;
- увеличение размеров или числа поражений или одномоментное увеличение размеров и числа поражений в течение проведения химиотерапии (ХТ) или после ее завершения;
- наличие только зрелой тератомы в удаленной опухоли у пациентов с несеминомной герминогенной опухолью [4].

На этом основаны диагностика синдрома растущей тератомы и сроки дополнительных обследований с целью предотвращения запущенности процесса и невозможности удаления образования.

Однако очень сложно провести дифференциальную диагностику прогрессирования опухолевого процесса, оценить рост опухолевых масс на фоне лечения при нечувствительности опухолевых клеток к ХТ или рост глиоматозных опухолевых масс. В то же время это крайне важно для правильного выбора тактики лечения.

По данным многих авторов, нет точных рентгенологических признаков, указывающих на наличие синдрома растущей тератомы. Диагноз окончательно может быть поставлен только на основании клинических, лабораторных и рентгенологических данных. Каждое исследование в отдельности может позволить только заподозрить развитие синдрома.

В случае развития синдрома растущей тератомы у 40% больных отмечено уменьшение размеров опухоли в начале лечения, а затем увеличение на более поздних курсах. Этот клинический признак указывает на возможное развитие синдрома [5].

У больных с определяемыми маркерами и их снижением в процессе лечения следует заподозрить возможное развитие синдрома растущей тератомы. Повышение СА-125 также может указывать на этот процесс.

Появление дополнительных опухолевых образований или увеличение опухоли в размерах на фоне лечения у больных с герминогенными опухолями любой локализации требует дополнительного обследования пациентов.

Методы обследования

Синдром растущей тератомы не имеет специфических проявлений при компьютерно-томографическом (КТ) исследовании, но некоторые находки КТ могут указывать на развитие синдрома растущей тератомы [6, 7]. Признаки развития синдрома описаны Е. Moscovici и соавт. в 1991 г.: увеличение размеров опухолевых масс, четкие границы с окружающими тканями, появление кальцификатов и кистозных включений внутри образования [8]. Появление кист в растущих массах, установленных при КТ-исследовании, – одна из важных характеристик синдрома растущей тератомы [9]. Последующие исследования подтвердили значение указанных факторов, возникающих в процессе лечения больных или его окончания [6, 10, 11]. Данных за инвазию в окружающие органы или ткани нет. Изменения в опухоли сходны с проявлениями дермоидной кисты, которые хорошо описаны [12, 13]. Для незрелой тератомы типичны большие размеры, менее четкие контуры, преобладание солидного компонента, наличие фокусов геморрагий [12]. Однако все признаки синдрома растущей тератомы определяются в той или иной степени и при исследовании герминогенных опухолей, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику [6].

Оставалась надежда, что исследование методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с глюкозой может помочь в диагностике синдрома. По мнению N. Aide и соавт., положительные находки более характерны для различных опухолей, а отрицательные – для некроза опухоли или зрелой тератомы [14]. Дальнейшие исследования показали, что зрелая тератома при ПЭТ-исследовании тоже накапливает глюкозу. По мнению R. Nariprasad и соавт., ПЭТ-исследование также не может дифференцировать синдром растущей тератомы и рецидив герминогенной опухоли [15]. S. Kikawa и соавт. считают, что ПЭТ-исследование необходимо делать с определением уровней СА 19-9, что повышает возможности диагностики синдрома растущей тератомы [16].

Генетические исследования

Окончательный диагноз можно поставить только при изучении морфологического строения опухоли, но и здесь существуют свои трудности. Следует четко дифференцировать метастазы герминогенной опухоли, глиоматоз, особенно его узловую форму, и синдром растущей тератомы. Генетические исследования позволили преодолеть сложности дифференциальной диагностики. D. Best и соавт. в 2004 г. доказали путем ДНК-анализа различную природу тератом и глиоматоза. Изучение ДНК нормальных и опухолевых тканей глиоматоза показало наличие генетического материала материнского и отцовского, т.е. ткани являлись гетерозиготными, тогда как тератома – гомозиготной [17, 18]. Глиоматоз представляет отдельные независимые опухоли, не связанные с первичной тератомой. Дальнейшие исследования показали ведущую роль гена SOX2 в развитии глиоматоза [19–24]. Однако J. Phi и соавт. установили наличие гена SOX2 не только в клетках глиоматоза, но и в зрелых и незрелых тератомах [25]. Необходимыми стали дополнительные поиски для совершенствования дифференциальной диагностики. Определение глияльного фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein – GFAP) предложено L. Truong и соавт. для диагностики глиоматоза [26]. Спустя десятилетия значение белка GFAP для диагностики глиоматоза нашло свое подтверждение. Определение белков GFAP и S100 protein – важный фактор в диагностике глиоматоза [24]. Белок GFAP свидетельствует о доброкачественности опухолевых клеток [27, 28]. Для улучшения дифференциальной диагностики при проведении иммуногистохимических исследований необходимо исследование генов OCT4 и NANOG, которые характерны для герминогенных опухолей и их нет в глиоматозных разрастаниях.

Выявление мутации гена супрессора опухолевого роста (PTEN) может указывать на риск развития синдрома растущей тератомы. В исследованиях мутация гена PTEN у больных с герминогенными опухолями яичников сопровождается быстрым развитием синдрома растущей тератомы. Этот факт установлен у девочки 2 лет с герминогенной опухолью яичника и развитием синдрома растущей тератомы [29]. Девочка после удаления левых придатков матки по поводу опухоли яичника размером 9×8,8×5,6 см получила три курса ХТ по схеме ВЕР. Гистологическое исследование удаленной опухоли показало наличие зрелой тератомы, аденокарциномы, эмбриональной карциномы, опухоли желточного мешка и хориокарциномы. Уровень хорионического гонадотропина стал нормальным через 1,5 мес, а альфа-фетопротеина – через 4 мес после операции. Через 7 мес после завершения ХТ выявлено появление новых опухолевых масс брюшной полости. Морфологическое строение удаленных опухолевых масс соответствовало зрелой тератоме. При обследовании у данной пациентки выявлена мутация гена PTEN. Мутация указанного гена проявляется в виде PTEN-ассоциированного синдрома гамартонных опухолей с увеличением риска развития рака молочной железы, эндометрия, щитовидной железы, почек, кишки и редкими случаями рака яичников. В данном случае у больной диагностирована герминогенная опухоль яичника с наличием аденокарциномы.

Изучение всех данных дополнительных методов обследования делает возможным своевременную постановку правильного диагноза. Мутация гена PTEN ассоциируется у больных с герминогенными опухолями яичника с развитием осложнения

в виде синдрома растущей тератомы. Ранняя диагностика синдрома и своевременное удаление опухоли позволяют избежать неэффективных методов лечения, в том числе и ХТ [7].

Заключение

Для синдрома растущей тератомы характерно его развитие после проведения нескольких курсов ХТ или после завершения лечения. Сообщения о сроках диагностики синдрома очень разнятся от самых ранних на фоне начальных курсов ХТ до самых поздних через 12 лет после проведенной ХТ [8, 30, 31]. Учитывая все диагностические трудности, большинство специалистов настаивают на регулярном обследовании для оценки динамики процесса и своевременной диагностики синдрома растущей тератомы.

Таким образом, своевременная диагностика необходима до начала интенсивного роста образования и развития неоперабельности опухоли [32]. Для предупреждения этого Р. Spiess и соавт. предлагают регулярные осмотры пациентов, получивших ХТ, возможно, уже после II курса ХТ для обеспечения тщательного мониторинга изменений в размерах и структуре опухоли [31]. Радиологическое обследование для раннего выявления синдрома после двух курсов ХТ особенно показано больным из группы риска [33]. Рекомендованы регулярные обследования с КТ-исследованием каждые 6 мес первый год и ежегодно не менее 4 лет [9, 34]. Следует также подчеркнуть,

что лечение и обследование больных необходимо проводить на базе специализированных учреждений, имеющих опыт лечения таких пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Нечушкина, В.М. Нечушкина – сбор данных, написание текста; Н.А. Сусулева, Е.И. Бойченко, П.А. Керимов, А.Б. Рябов – замечания, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Nechushkina, V.M. Nechushkina – data collection, writing the text; N.A. Susuleva, E.I. Boychenko, P.A. Kerimov, A.B. Ryabov – comments, editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Желудкова О.Г., Шишкина А.В., Коновалов А.Н., и др. Синдром растущей тератомы у пациента с интракраниальной герминативно-клеточной опухолью. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2015;79(3):69-74 [Zheludkova OG, Shishkina LV, Kononov AN, et al. Growing teratoma syndrome in patient with intracranial germ cell tumor. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2015;79(3):69-74 (in Russian)]. DOI:10.17116/neiro201579369-74
2. Синиченкова К.Ю., Тютюкова У.С., Ликарь Ю.Н., и др. Сложности диагностики синдрома растущей тератомы на примере двух клинических наблюдений. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2020;19(4):126-52 [Sinichenkova KYu, Tyutikova ES, Likar YuN, et al. Challenges in the diagnosis of growing teratoma syndrome: two case reports. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):126-52 (in Russian)]. DOI:10.2428/1726-1708-2020-19-4-126-132
3. Калимуллин Б.А., Осипова И.В., Шапиро В.Ю., и др. Клинический случай синдрома растущей тератомы у подростка с герминогенной опухолью яичка. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2023;22(4):144-50 [Kalimullin BA, Osipova IV, Shapiro VYu, et al. Growing teratoma syndrome in an adolescent with a testicular germ cell tumor: a case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(4):144-50 (in Russian)]. DOI:10.2428/1726-1708-2023-22-4-144-150
4. Logothetis CJ, Samuels MI, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer*. 1982;50(8):1629-35.
5. Jeffery GM, Theaker JM, Lee AH, et al. The growing teratoma syndrome. *Br J Urol*. 1991;67(2):195-202.
6. Tangitgamol S, Manusirivithaya S, Leelahakom S, et al. The growing teratoma syndrome: a case report and a review of literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:384-90.
7. Soufi M, Lupinacci RM, Godiris-Petit G, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary presenting with liver metastasis: report of a case. *Eur J Gynecol Oncol*. 2015;36(4):473-6.
8. Moscovic E, Jobling T, Fisher C, et al. Retroconversion of immature teratoma of the ovary: CT appearances. *Clin Radiol*. 1991;43(6):402-8.
9. Andre F, Fizazi K, Culine S, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer*. 2000;36(11):1389-94.
10. Tongaonkar HB, Deshmone VH, Dalal AV, et al. Growing teratoma syndrome. *J Surg Oncol*. 1994;55(1):56-60.
11. Nimkin K, Gupta P, McCauley R, et al. The growing teratoma syndrome. *Pediatr Radiol*. 2004;34(3):259-62.
12. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics*. 2001;21:475-90.
13. Lee DJ, Djaladat H, Tadros NN, et al. Growing teratoma syndrome: clinical and radiographic characteristics. *Int J Urol*. 2014;21:905-8. DOI:10.1111/iju.12466
14. Aide N, Comoz F, Sevin E. Enlarging residual mass after treatment of a nonseminomatous germ cell tumor: growing teratoma syndrome or cancer recurrence? *J Clin Oncol*. 2007;25:4494-6. DOI:10.1200/JCO.2007.12.7530
15. Hariprasad R, Kumar L, Janga D, et al. Growing teratoma syndrome of ovary. *Int J Clin Oncol*. 2008;13:83-7.
16. Kikawa S, Todo Y, Minobe S, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary: a case report with FDG-PET findings. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(7):926-32.
17. Best DH, Butz GM, Moller K, et al. Molecular analysis of an immature ovarian teratoma with gliomatosis peritonei and recurrence suggest genetic independence of multiple tumors. *Int J Oncol*. 2004;25(1):17-25.
18. Kwan MY, Kalle W, Lau GT, Chan JK. Is gliomatosis peritonei derived from the associated ovarian teratoma. *Hum Pathol*. 2004;35:685-8.
19. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-76.
20. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861-72.
21. Nogales EF, Preda O, Dulcey I. Gliomatosis peritonei as a natural experiment in tissue differentiation. *Int J Dev Biol*. 2012;56:969-74.
22. Maucksch C, Jones KS, Connor B. Concise review: the involvement of Sox2 in direct reprogramming of induced neural stem/precursor cell. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2:579-83.
23. Liang L, Zhang Y, Malpica A, et al. Gliomatosis peritonei: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Mod Pathol*. 2015;28:1613-20.
24. Zhao T, Liu Y, Jiang H, et al. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: Experience of a single institute. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(2):383-7.
25. Phi JH, Park SH, Paek SH, et al. Expression of SOX2 in mature and immature teratomas of central nervous system. *Mod Pathol*. 2007;20:742-8. DOI:10.1038/modpathol.3800793
26. Truong LD, Jurco S, McGavran MH. Gliomatosis Peritonei: report of two cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1982;6:443-9.
27. Gu S, Wu YM, Hong L, et al. Glial fibrillary acidic protein expression is an indicator of teratoma maturation in children. *World J Pediatr*. 2011;7:262-5.
28. Wang D, Jia CW, Feng RE, et al. Gliomatosis peritonei: a series of eight cases and review of the literature. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):45-51. DOI:10.1186/s13048-016-0256-5
29. Tullius BP, Shankar SP, Cole S, et al. Novel heterozygous mutation in the PTEN gene associated with ovarian germ cell tumor complicated by growing teratoma syndrome and overgrowing in two-year-old female. *Pediatr Blood Cancer*. 2019:e27788. DOI:10.1002/pbc.27788
30. Willis GW, Hajdu SI. Histologically benign teratoid metastasis of testicular embryonal carcinoma: report of five cases. *Am J Clin Pathol*. 1973;59(3):338-43.
31. Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M.D. Anderson cancer center experience. *J Urol*. 2007;177(4):1330-4.
32. Gorbati V, Spiess PE, Pisters LL. The growing teratoma syndrome: current review of the literature. *Indian J Urol*. 2009;25:186-9.
33. Scavuzzo A, Santana Rios ZA, Noveron NR, Jimenez Rios MA. Growing teratoma syndrome. *Case Rep Urol*. 2014;2014:139425. DOI:10.1155/2014/139425
34. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(4):221-3. DOI:10.1159/000273205

Статья поступила в редакцию /

The article received: 09.03.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU