

УДК 616.24-002.5+615.23

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-63-68>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ

*А.А.Благова\*, К.Е.Наталенко*

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

Герминогенные опухоли являются редкими злокачественными новообразованиями. Внегонадная локализация составляет около 10% от всех герминогенных опухолей, из них до 3% — медиастинальные. Низкая частота встречаемости, неспецифическая клиническая картина затрудняют первичную диагностику, приводят к несвоевременной постановке диагноза и началу специфического лечения. Огромную роль в выявлении таких опухолей и маршрутизации пациентов играет первичное звено. На амбулаторном этапе пациент должен быть обследован и направлен в профильное учреждение для специализированного лечения в кратчайшие сроки. С целью дифференциальной диагностики на начальных этапах между медиастинальными герминогенными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями, саркомами средостения, тимомы и др. необходим контроль онкомаркеров: альфафетопротеина (далее АФП), бета-хорионического гонадотропина человека (далее бета-ХГЧ), лактатдегидрогеназы (далее ЛДГ). При высоком уровне данных показателей, при дефиците времени допустимо начало специализированного противоопухолевого лечения без данных гистологического заключения. В настоящее время также не стоит забывать о роли новой коронавирусной инфекции, которая затрудняет дифференциальную диагностику на начальных этапах. В данной статье представлен клинический случай позднего выявления герминогенной опухоли, попытки проведения системной терапии на фоне осложненного течения заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная медиастинальная герминогенная опухоль, несеминома, эмбриональный рак

\* Для корреспонденции: Благова Арина Андреевна, e-mail: [arinablagova@mail.ru](mailto:arinablagova@mail.ru).

Для цитирования: Благова А.А., Наталенко К.Е. Клинический случай позднего выявления первичной медиастинальной герминогенной опухоли // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 2. С. 63–68, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-63-68>.

© А.А.Благова, К.Е.Наталенко, 2024 г.

## A CASE REPORT OF LATE DETECTION OF PRIMARY MEDIASTINUM HERM CELL TUMOR

*Arina A. Blagova\*, Kirill E. Natalenko*

City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

### Annotation

Germ cell tumors are rare malignant neoplasms. Extragonadal localization accounts for about 10% of all germ cell tumors, with up to 3% being mediastinal. The low incidence, along with a nonspecific clinical presentation, complicates initial diagnosis and leads to delays in diagnosis and the initiation of specific treatment. Primary care plays a crucial role in detecting such tumors and in patient routing. At the outpatient stage, the patient should be examined and referred to a specialized facility for specific treatment as quickly as possible. For differential diagnosis at the initial stages between mediastinal germ cell tumors and lymphoproliferative diseases, mediastinal sarcomas, thymomas, and others, monitoring tumor markers is necessary: alpha-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (beta-HCG), and lactate dehydrogenase (LDH). When these markers are elevated and time is critical, it is permissible to start specialized antitumor treatment without histological confirmation.

Currently, it is also important to consider the role of the new coronavirus infection, which complicates differential diagnosis at the initial stages. This article presents a clinical case of late detection of a germ cell tumor and attempts to conduct systemic therapy in the context of the disease's complicated progression.

**KEYWORDS:** primary mediastinum herm cell tumor, non-seminomatous germ-cell tumors, embryonal carcinoma

\* For correspondence: Blagova Arina Andreevna, e-mail: [arinablagova@mail.ru](mailto:arinablagova@mail.ru).

**For citation:** Blagova A.A., Natalenko K.E. A case report of late detection of primary mediastinum germ cell tumor // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 2. P. 63–68, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-63-68>.

## ВВЕДЕНИЕ

Герминогенные опухоли относятся к редким злокачественным новообразованиям. Они составляют 1–2% всех случаев злокачественных опухолей у мужчин по данным разных стран [1]. На долю первичных медиастинальных герминогенных опухолей приходится 1–3% всех герминогенных опухолей и 15% случаев новообразований переднего средостения у взрослых. В 60–70% случаев они представлены несеминомными герминогенными опухолями, а в 30–40% случаев — семиномами [2, 5]. Эпидемиологические данные о герминогенных опухолях внегонадной локализации в Российской Федерации (РФ) отсутствуют, что может быть связано с тем, что герминогенные опухоли по МКБ-10 классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения: например, герминогенная опухоль переднего средостения будет иметь код С38.1, а герминогенная опухоль неопустившегося яичка — код С62.0 [3].

Патогенез развития первичной медиастинальной герминогенной опухоли (ПМГО) неясен. Считается, что они возникают из первичных половых клеток, которые остаются в средостении во время эмбрионального развития. Первичные половые клетки развиваются в желточном мешке и мигрируют в гребень гонад, где находят свою физиологическую нишу. Некоторые первичные зародышевые клетки могут находить другие ниши (например, в тимусе), где происходит эпигенетическое перепрограммирование. Выжившие первичные зародышевые клетки на разных стадиях эмбриональной дифференцировки могут в конечном итоге развиваться в ПМГО I типа (тератомы) либо II типа. В развитии ПМГО наблюдаются те же хромосомные изменения, что и в их аналогах в гонадах, но существуют и различия. Наиболее распространенным молекулярным изменением при ПМГО типа II является увеличение генетического материала на хромосоме 12p, обычно с дублированием ее p-плеча в форме i (12p), которое может быть обнаружено в 80–89%. Также наблюдается увеличение количества хромосом 7, 8, 12p, 21 и X и потерю хромосом 1p, 11, 13 и 18, в основном в дополнение к абберациям хромосомы 12p. Также отмеча-

ется более высокая распространенность наличия мутации в гене TP53 [4, 9].

Несеминомные опухоли, в свою очередь, могут быть представлены опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой, зрелой или незрелой тератомой и смешанными опухолями с любой комбинацией типов, включая семиному [6]. Также есть данные о предрасположенности к возникновению первичной медиастинальной герминогенной опухоли у пациентов с синдромом Кляйнфельтера [8].

При выполнении гистологического исследования могут возникнуть сложности из-за обширного морфологического спектра ПМГО и широкого спектра дифференциальных диагнозов. Сложность усугубляется тем, что полученный материал может быть единственной жизнеспособной тканью у пациентов с ПМГО, доступной для анализа. Остатки тимуса в небольших биопсиях можно ошибочно принять за эпителиальные новообразования [4].

Как правило, начальные симптомы связаны с увеличением полости средостения и выпячиванием в окружающие структуры. Общие клинические симптомы включают боль в груди, кашель, одышку, лихорадку, ночную потливость и потерю массы. Проявления зависят от размера опухоли и ее гистологического подтипа [4, 7].

Несеминомные медиастинальные герминогенные опухоли имеют неблагоприятный прогноз: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 40–50%. Стандартом лечения является химиотерапия на основе препаратов платины. В качестве 1-й линии терапии рекомендована комбинация блеомицина, этопозида и цисплатина (ВЕР) с последующим хирургическим лечением остаточной опухоли [5].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 34 лет, в марте 2021 г. отметил появление жалоб на кашель, одышку при обычной физической нагрузке, повышенную утомляемость. Была заподозрена новая коронавирусная инфекция с осложнением. По данным КТ органов грудной клетки от 05.04.2021 г.: Образование переднего средостения с признаками сдавления верхней полой вены, правой легочной артерии, верхней правой легочной вены, бифуркации тра-

хеи, правого главного бронха. Гидроперикард. Малый гидроторакс справа.

07.05.2021 г. в многопрофильном городском учреждении выполнена трансторакальная игловая биопсия образования переднего средостения. Гистологическое заключение (ГИ): капиллярная гемангиоэндотелиома.

18.06.2021 г. выполнена операция: стернотомия, удаление новообразования средостения. ГИ и ИГХ: гистологическая и иммунофенотипическая картина соответствуют тератоме со злокачественным компонентом тип IV (эмбриональная карцинома, ангиосаркома, карцинома, хондросаркома, рабдомиосаркома). T1b (WHO 2015). Пациент выписан под наблюдением онколога, хирурга по месту жительства.

По данным пересмотра операционного материала в специализированном учреждении от 21.07.2021 г. выявлена медиастиналь-

ного таза, не получено. МР-картина множественных очагово-инфильтративных изменений костей таза, бедренных костей, крестца. По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости от 06.08.2021 г.: образования по костальной плевре: на уровне S3 справа 19×15 мм, слева с деструкцией VII ребра 33×24 мм. Солидный очаг в S4 правого легкого 4×4 мм. В S6, S10 правого и S1+2, S4, S6, S10 левого легких в периферических отделах, периваскулярно визуализируются участки «матового стекла» до 13 мм. Зоны деструкции в проекции грудины до 19×14 мм. Селезенка в размерах увеличена до 123×122×83 мм. В селезенке образование 6×5 мм (рис. 1). По данным УЗИ органов мошонки от 11.08.2021 г. патологии не выявлено.

В начале августа 2021 г. пациенту установлен диагноз: Несеминозная медиастинальная



Рис. 1. КТ-визуализация образования костальной плевры справа, селезенки, тела позвонка

Fig. 1. CT imaging of the costal pleura formation on the right

ная герминативная опухоль, состоящая из незрелой нервной ткани, позитивной на GFAP, эмбрионального рака, позитивного на CK-Pan, CD30, SALL4, альфа-фетопротеин, часть желез экспрессирует CK-Pan, негативна на SALL4, элементов ангиосаркомы, позитивной на CD34, ERG, элементов хондросаркомы, позитивной на s100. Ki-67 — 40%, позитивная реакция в опухоли на MSH6, PMS2 (без признаков dMMR/MSI-H), с негативной реакцией на myoD1, фокально-позитивной реакцией на SMA, десмин.

По результатам пересмотра пациент направлен в Городской клинический онкологический диспансер г. Санкт-Петербурга. Дообследован.

Онкомаркеры от 03.08.2021 г.: АФП — 70400 нг/мл (норма: 0,00–7,00 нг/мл), бета-ХГЧ — 5,6 мМЕ/мл (норма: 0,00–2,00 мМЕ/мл), ЛДГ — 985 ед./л (норма: 62–248 ед./л). По данным МРТ малого таза от 04.08.2021 г.: МР-данных, свидетельствующих о патологических изменениях органов

герминогенная опухоль cTxNxM1a S3 IIIC st. IGCCCG неблагоприятный прогноз. Удаление образования переднего средостения от 18.06.2021 г. Прогрессирование заболевания от 08.2021 г. (плевра, кости).

Пациент госпитализирован в отделение противоопухолевой терапии для начала системной терапии в состоянии средней степени тяжести, ECOG 2, с жалобами на выраженную слабость, умеренные боли в поясничном и шейном отделе позвоночника, нижних конечностях, слабо купируемые НПВП. При поступлении выявлена тромбоцитопения 4 ст. ( $18 \times 10^9/\text{л}$  от 13.08.2021 г.) по данным клинического анализа крови, что является абсолютным противопоказанием к началу системной противоопухолевой терапии. При дальнейшем контроле анализов крови тромбоцитопения лишь усугублялась ( $6 \times 10^9/\text{л}$  от 16.08.2021 г.). Было заподозрено поражение костного мозга как основное заболевание, что встречается крайне редко. Для подтверждения опухолевого поражения костного мозга необходимо

выполнение стеральной пункции. Однако, учитывая тромбоцитопению 4 ст., высокие риски кровотечения, данные КТ, свидетельствующие о наличии очагов деструкции в грудине, от инвазивного вмешательства было принято решение воздержаться.

В условиях стационара проведен консилиум, решением которого было выполнить попытку проведения 1-го цикла 1-й линии системной терапии по схеме ВЕР в модифицированном режиме по жизненным показаниям на фоне трансфузии тромбоцитарной взвеси.

С 16.08.2021 г. начат 1-й цикл 1-й линии по схеме ВЕР, результатам которого было снижение уровня онкомаркеров (перед 2-м циклом: АФП — 5459 нг/мл, бета-ХГЧ — 0,63 мМЕ/мл, ЛДГ — 349 ед./л), восстано-

Также отмечен рост уровня АФП до 2854 нг/мл (норма: 0,00–7,00 нг/мл) (табл. 2). С 21.12.2021 г. начат 1-й цикл 2-й линии системной терапии по схеме ТР. На фоне терапии отмечено снижение уровня онкомаркеров (табл. 3).

После 3 циклов 2-й линии терапии отмечен рост уровня АФП до 340,60 нг/мл.

Учитывая рост уровня онкомаркеров, отрицательную динамику по данным КТ, состояние было расценено как прогрессирование заболевания. Решено предпринять попытку «терапии спасения» — 3 линии системной терапии по схеме ТГО. После 1 цикла 3-й линии системной терапии наблюдались осложнения лечения в виде панцитопении (нейтропения 4 ст., тромбоцитопения 4 ст., анемия 3 ст.). В динамике отмечены повыше-

Динамика уровня тромбоцитов на фоне 1-го цикла паллиативной химиотерапии (ПХТ)

Таблица 1

Dynamics of Platelet Levels During the 1 <sup>st</sup> Cycle of Chemotherapy						
13.08.2021	16.08.2021	20.08.2021	26.08.2021	30.01.2021	06.09.2021	15.09.2021
18×10 <sup>9</sup> /л	6×10 <sup>9</sup> /л	22×10 <sup>9</sup> /л	27×10 <sup>9</sup> /л	28×10 <sup>9</sup> /л	8×10 <sup>9</sup> /л	137×10 <sup>9</sup> /л

ние уровня тромбоцитов (137×10<sup>9</sup>/л от 15.09.2021 г.), улучшение общего состояния (табл. 1). В связи с этим было принято решение о продолжении 1-й линии системной терапии по схеме ВЕР в полных дозах.

В период госпитализации в связи с тромбоцитопенией 4 ст. было выполнено 15 трансфузий тромбоцитарной массы.

С 16.08.2021 по 01.11.2021 г. проведено 4 цикла 1-й линии системной терапии по схеме ВЕР. По данным КТ после 4 циклов: справа по костальной плевре отмечается рост образований, на уровне S3 — 17×10 мм, на уровне средней доли 77×31 мм (ранее 33×34 мм); в VII сегменте печени отмечается появление очагового образования до 18×15 мм; селезенка увеличена до 151×54×92 мм, отмечаемое очаговое образование увеличилось до 11×6 мм (ранее 6 мм), а также появились новые очаги аналогичного характера, диаметром до 3 мм (№ 4); в костях зон сканирования сохраняются множественные очаги остеолитической деструкции с наличием мягкотканых компонентов, в том числе в теле позвонка Th<sub>II</sub> до 11×9 мм; наблюдается патологический компрессионно-оскольчатый перелом позвонка L<sub>IV</sub> со смещением задних структур в просвет позвоночного канала на 4 мм (рис. 2).

ние АФП до 927,70 нг/мл, прогрессивное ухудшение общего состояния пациента, нарастание болевого синдрома, в связи с чем от дальнейшего проведения системной терапии было принято решение отказаться. Пациенту рекомендована симптоматическая терапия в условиях центра паллиативной помощи.

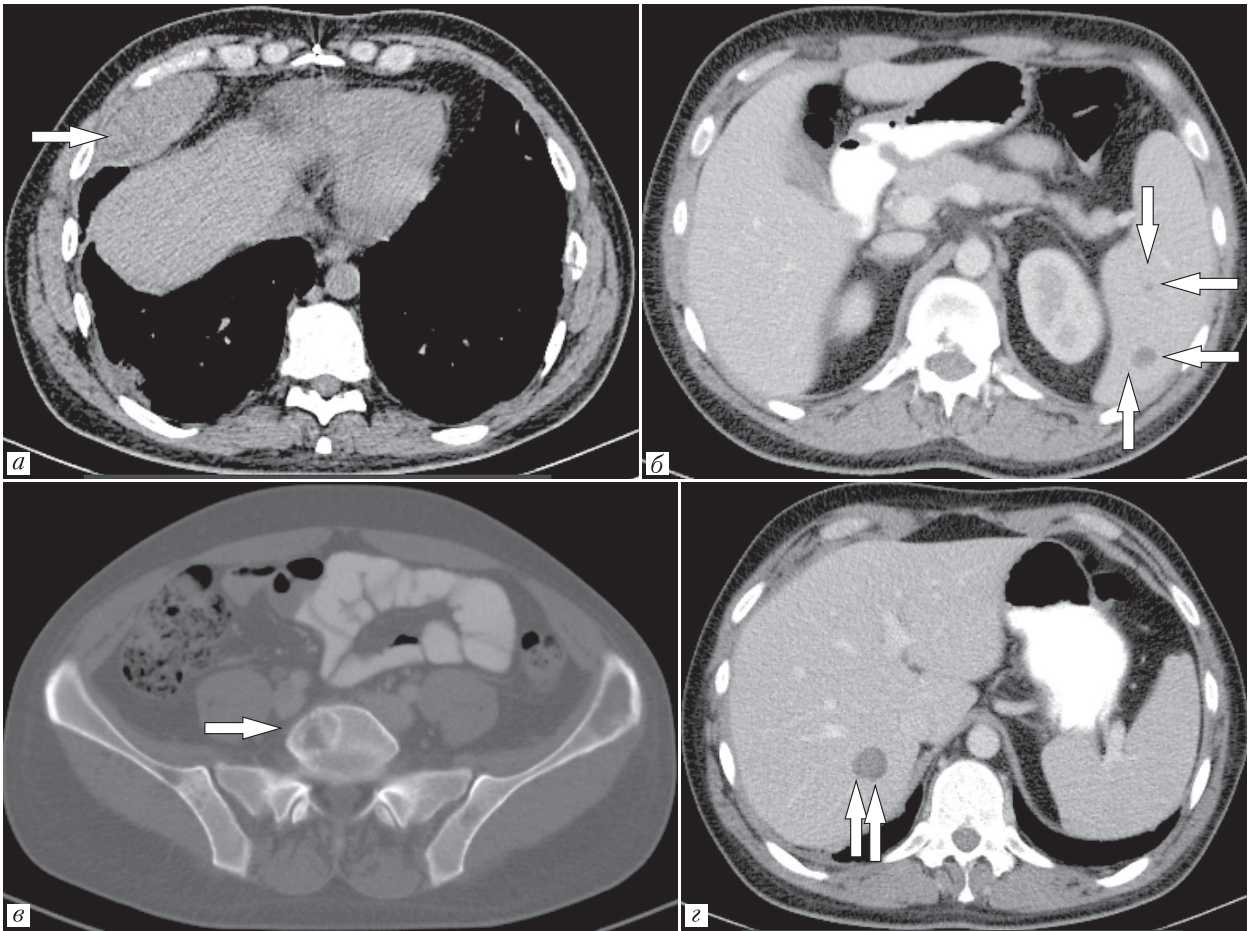
Смерть пациента наступила в апреле 2022 г. на фоне прогрессирования заболевания.

Общая выживаемость пациента на фоне трех линий терапии составила 9 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герминогенные опухоли, несмотря на относительную редкость возникновения, являются значимой проблемой современной онкологии. Высокая общая выживаемость у данной когорты пациентов достигается за счет своевременного выявления и быстрого начала лечения заболевания. Несеминозные медиастинальные герминогенные опухоли априори находятся в группе неблагоприятного прогноза. Они отличаются более агрессивным течением, хуже поддаются терапии, сопряжены с более высокими рисками возникновения осложнений как самого заболевания, так и лечения. В данном клиническом случае не были соблюдены сроки диагности-





**Рис. 2.** КТ-визуализация образований костальной плевры справа, селезенки, тела позвонка, печени  
**Fig. 2.** CT imaging of the costal pleura formations on the right, spleen, vertebral body, liver

Динамика уровня онкомаркеров на фоне 1-й линии системной терапии

Таблица 2

Dynamics of Tumor Marker Levels During the 1<sup>st</sup> Line of Systemic Therapy

Table 2

Онкомаркер	03.08.21	02.09.21	15.09.21	30.10.21	24.11.21	20.12.21
Альфа-фетопротеин, нг/мл	70 400,0	45 170,0	5459,0	46,53	28,63	2854,0
Хорионический гонадотропин человека, мМЕ/мл	5,6	2,75	0,63	0,17	Менее 2,0	0,19
Лактатдегидрогеназа, ед./л	985	876	349	188	190	153

Динамика уровня онкомаркеров на фоне 2-й линии системной терапии

Таблица 3

Dynamics of Tumor Marker Levels During the 2<sup>nd</sup> Line of Systemic Therapy

Table 3

Онкомаркер	20.12.21	11.01.22	03.02.22	15.03.22
Альфа-фетопротеин, нг/мл	2854,0	423,7	27,06	340,60
Хорионический гонадотропин человека, мМЕ/мл	0,19	0,21	0,43	0,54
Лактатдегидрогеназа, ед./л	153	136	157	197

ки и лечения на амбулаторном этапе, не оценены своевременно онкомаркеры, не был выполнен пересмотр операционного материала в специализированном онкологическом учреждении до выполнения хирургического вмешательства, сама операция выпол-

нена не по показаниям. В итоге время от начала проявлений заболевания до начала лечения составило 6 месяцев, а общая выживаемость — 9 месяцев.  
Все это говорит о том, как важно соблюдать сроки при диагностике и маршрутизации

пациентов на амбулаторном этапе для своевременного получения специализированной медицинской помощи. Особенно это касается случаев потенциально излечимых опухолей.

Также очень важно заниматься повышением уровня знаний и квалификации врачей первичного звена, диагностики, направленных на выявление таких заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Manecksha R.P., Fitzpatrick J.M. Epidemiology of Epidemology of testicular cancer // *BJU International*. 2009. Nov; Vol. 104. P. 1329–1333. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08854.x. PMID: 19840008.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2020 // *European Journal of Cancer*. 2021. Nov; Vol. 157. P. 308–347. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>.
3. Garner M.J., Turner M.C., Ghadirian P. et al. Epidemiology of testicular cancer: an overview // *International Journal of Cancer*. 2005. Sep; Vol. 116, P. 331–339. <https://doi.org/10.1002/ijc.21032>.
4. Fichtner A., Marx A., Ströbel Ph., Bremmer F. Primary germ cell tumours of the mediastinum: A review with emphasis on diagnostic challenges // *Histopathology*. 23 November 2023. <https://doi.org/10.1111/his.15090>.
5. Marandino L., Vogl U.M. Mediastinal germ cell tumours: where we are and where we are going — a narrative review // *Mediastinum*. 2022. March; Vol. 6. DOI: 10.21037/med-21-33. PMCID: PMC8841536.
6. El-Zaatari Z.M., Ro J.Y. Mediastinal Germ Cell Tumors: A Review and Update on Pathologic, Clinical, and Molecular Features // *Advances in Anatomic Pathology*. 2021. Vol. 28 (5). P. 335–350. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000304.
7. Kang J., Mashaal H., Anjum F. Mediastinal Germ Cell Tumors // *StatPearls Publishing*. 2024. Jan.
8. Bonouvrie K., van der Werff Ten Bosch J., van den Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature // *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2020. Article number: 18 (2020). PMID: 33005196 PMCID: PMC7526209 DOI: 10.1186/s13633-020-00088-0.
9. Ozgun G., Nichols C., Kollmannsberger C., Nappi L. Genomic features of mediastinal germ cell tumors: a narrative review // *Mediastinum*. 2022. Vol. 6 (Dec. 25). PMID: 36582975 PMCID: PMC9792832. DOI: 10.21037/med-22-4.

#### Сведения об авторах:

**Благова Арина Андреевна** — 31.08.57, врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) № 11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

**Наталенко Кирилл Евгеньевич** — 31.08.57, врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) № 11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56.

#### Information about the authors:

**Blagova Arina Andreevna** — 31.08.57, an oncologist at the Oncology Chemotherapy Department (Antitumor Drug Therapy) No. 11 of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56;

**Natalenko Kirill Evgenevich** — 31.08.57, an oncologist at the Oncology Chemotherapy Department (Antitumor Drug Therapy) No. 11 of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, Veteranov Ave, 56.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contributions.** All authors met the ICMJE authorship criteria.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 27.05.2024 г.