

Ali Abdelkareem Ali Eisa

12.03.2018

Иса Али Абдулкарим Али

Pediatric surgery

Детский хирург

Sudan

Судан

Выпускник СПбГПМУ (ПЕДИАТРИЯ 2016, ОРДИНАТУРА на кафедре детской хирургии 2018). alimedru1990@mail.ru. +79523704904

Статья : Экстракраниальные герминогенноклеточные опухоли у детей

(Ali Abdelkareem Ali Eisa)

(Иса Али Абдулкарим Али)

Sudan

Судан

Сокращения, используемые:

- ЭКГ- электрокардиография
- ЭхоКГ - эхокардиография
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- ФСГ-фолликулостимулирующий гормон
- АФП - альфафетопротеин
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- VZV варицелла зостер вирус
- ЭБВ –Эпштейн-Барр вирус
- ЦМВ - цитомегаловирусная инфекция
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВИЧ вирус иммунодефицита человека
- ПЦР- полимеразноцепная реакция
- CD – кластер дифференцировки
- ЛТ-лучевая терапия
- ГР –группа риска
- ПСКК.-периферические стволовые клетки
- ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АД -артериальное давление
- ЧД – частота дыхания
- КМ-костный мозг
- ПСКК
- РТПХ- реакция трансплантат против хозяина
- ХТ-химиотерапия
- ОЦК –объем циркулирующей крови
- ОАК –общий анализ крови

- УЗИ ультразвуковое исследование
- ПХТ –полихимиотерапия
- ЗГО – злокачественные герминогенные опухоли

Определение:

Герминогенные опухоли - охватывают исключительно и чрезвычайно различные группы опухолей, появляющихся из нескольких анатомических мест и с различным гистологическим спектром, распространяющемся от зрелой и незрелой тератомы на четыре различные злокачественные подтипы. Тем не менее, стало возможным стандартизировать хирургическую и химиотерапевтическую стратегии лечения по всем типам опухолей.

Злокачественные герминогенные опухоли

До введения неоадъювантной и адъювантной химиотерапии, выживаемость детей с злокачественными герминальными опухолями (ЗГО) была низкой. Комбинация из цисплатина, винбластина и блеомицина (ЦВБ) использовалась успешно у взрослых со злокачественными герминогенными опухолями яичек, но их применение у детей изначально была токсичной. Внедрение препаратов, содержащих гибридный цисплатин, у детей повысил показатель выживаемости на 47-87%. В последнее время французские, немецкие и американские авторы сообщают, что в педиатрии при лечении ЗГО цисплатином, этопозидом, блеомицином, ифосфамидом уровень общей выживаемости составляет 75-100%. Тератоидные опухоли встречаются до 6,0% случаев от опухолей у детей, а у новорожденных и грудных они обнаруживаются до 22,0% наблюдений, причем незрелые тератомы, у детей до 1 года наблюдаются до 30,0% случаев.

Тератоидные опухоли в основном встречаются у детей первых лет жизни, реже наблюдаются в препубертатном возрасте.

Тератомы новорожденных нередко построены из незрелых тканей (их называют эмбриональными тератомами, тератоидами и даже тератобластомами) и трудноотличимы от злокачественных опухолей. Поэтому некоторые исследователи считают, что присутствие незрелых тканей в тератоме новорожденных является показателем злокачественности. Вместе с тем (и это расценивается как одна из особенностей опухолей у детей) тератомы ведут себя клинически как доброкачественные опухоли, в очень редких случаях давая метастазы.

Все тератобластомы - многокомпонентные образования, в которых находящиеся ткани достигают разной степени дифференцировки и в которых присутствуют злокачественные элементы. Сложность строения тератобластомы объясняется присутствием в них мультипотентных клеток, которые могут развиваться в разных направлениях и с разной степенью дифференцировки.

Тератомы у новорожденных обнаруживаются обычно в крестцово-копчиковой области, в области шеи. Тератомы в области шеи или средостения могут приводить к смерти сразу же после родов. Тератомы у детей в возрасте до 1 года могут локализоваться как в крестцово-копчиковой области, так и пресакрально; в яичниках, яичке, средостении - практически во всех областях тела. Мы рассмотрим наиболее частую локализацию тератоидных опухолей у детей раннего возраста - крестцово-копчиковую.

Частоту тератоидных опухолей в крестцово-копчиковой области объясняют сложностью эмбрионального развития этой части человеческого эмбриона. Здесь встречаются все три зародышевых листка (эктодерма, мезодерма и энтодерма).

Наименее выражен энтодермальный компонент. Тератомы крестцово-копчиковой области возникают из внутренней или наружной поверхности крестца и копчика, либо из мягких тканей таза. Они могут содержать мозговую ткань, состоящую из глиальных элементов, а также небольшого числа нервных клеток. Эти опухоли неправильной формы, обычно с крупнобугристой поверхностью, покрытые тонкой соединительнотканной капсулой.

Злокачественные тератомы крестцово-копчиковой области, тератобластомы, содержат эмбриональные ткани в различной степени дифференцировки и образуют структуры, близко напоминающие все стадии эмбрионального и фетального развития.

Наиболее частым злокачественным компонентом незрелых тератом является опухоль желточного мешка, дисгерминомы, незрелая нейрогенная ткань, причем обычно незрелые тератомы содержат эмбриональные ткани различной степени дифференцировки и образуют структуры, сходные со всеми стадиями эмбрионального фетального развития.

Клиническая картина при тератоидных опухолях яичников характеризуется длительным малосимптомным течением. При этом первым признаком заболевания является увеличение размеров живота, иногда боли внизу живота. Нередко опухоль обнаруживается в результате возникновения синдрома «острого живота» (резкие боли, рвота, напряжение мышц передней брюшной стенки) из-за перекручивания ножки опухоли.

Забрюшинные тератоидные опухоли характеризуются наличием признаков сдавления опухолью окружающих органов и тканей, появлением симптома пальпируемой опухоли, периодическими болями, расширением венозной сети на передней брюшной стенке. Тератоидные опухоли наружной локализации (шея, конечности, яичко) дают, как правило, только местные изменения.

Незрелую тератому многие авторы считают следствием превращения доброкачественной тератомы. При этом трансформация возрастает с возрастом ребенка, причем процент озлокачествления тератом резко возрастает после 6 мес.

При незрелой тератоме, кроме местных проявлений, нередко страдает общее состояние больных. Метастазируют, как правило, незрелые тератомы у детей позже 6 мес. в регионарные лимфатические узлы, легкие, кости и печень.

Злокачественные опухоли половых органов составляют от 3 до 4 % от числа злокачественных новообразований детского возраста. Большинство опухолей половых органов у детей сочетается с пороками развития.

Злокачественные опухоли половых органов у девочек наблюдаются преимущественно в яичниках (С.56) (86 %); в 10 % случаев во влагалище (С.52) и шейке матки (С.56). Очень редко они локализуются в вульве (С.51).

Поражение тела матки не характерно для детского возраста.

Злокачественные опухоли половых органов у девочек встречаются в любом возрасте — от периода новорожденности до 15 лет. Однако имеются определенные закономерности в структуре заболеваемости в зависимости от возраста. До 5 лет чаще отмечено поражение влагалища и шейки матки, а в старшем возрасте (особенно в периоде полового созревания) — яичников.

В клинической картине новообразований яичника ведущими симптомами являются боли в животе, увеличение размеров живота и наличие "уплотнения" в брюшной полости. У ряда больных могут быть признаки преждевременного полового созревания или отсутствие признаков полового развития. Нередко больных с

опухолями яичника госпитализируют в хирургические стационары с картиной "острого живота", которая обусловлена перекрутом ножки опухоли или ее разрывом. Только при диссеминации процесса появляются симптомы интоксикации: вялость, бледность кожных покровов, снижение аппетита, похудание и т. д.

Опухоли яичка - относятся к опухолевым заболеваниям половых органов, относительно редко встречаются у мальчиков и составляют до 1% среди солидных злокачественных опухолей. Чаще всего страдают дети до 3 лет. При изучении анамнеза больных детей установлено значительное увеличение риска опухоли яичка при туберкулезе у матери во время беременности. Относительный риск опухолей яичка отмечен у мальчиков, матери которых больны эпилепсией или имели мертворожденных в анамнезе. Матери мальчиков с опухолью яичка страдали более часто выраженными токсикозами. К предрасполагающим факторам относят также различные врожденные аномалии и пороки развития (гипоплазия или атрофия яичка, крипторхизм, эктопия яичка). Имеет значение и травма, а также, возможно, семейная предрасположенность. По данным ряда авторов, частота злокачественного перерождения неопущенного яичка в 10—15 раз выше, чем яичек, нормально опустившихся в мошонку. Риск можно несколько уменьшить с помощью орхипексии, сделанной до 5 лет жизни. Некоторые клиницисты считают, что яички, не опущенные к периоду полового созревания, следует удалять. Не исключено, что семейная неоплазия яичек может быть результатом семейного крипторхизма, хотя последний, кроме как при интерсексуальных состояниях, не описан.

Необходимо подчеркнуть, что среди опухолей яичка преобладают злокачественные: опухоль желточного мешка и эмбриональный рак, эмбриональная рабдомиосаркома, незрелая тератома, зрелая тератома, затем более редко встречающиеся опухоли — злокачественные опухоли стромы полового тяжа, семиномы, лейдигомы, нейрофибромы, лейомиосаркомы. Семиномы в отличие от взрослых у детей встречаются крайне редко.

При опухоли яичка, как правило, ведущими симптомами являются плотное безболезненное образование и увеличение размеров яичка. Иногда опухоль является находкой во время операции по поводу водянки яичка. Общие симптомы интоксикации появляются только при диссеминации опухолевого процесса.

МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: Классификация:

В зависимости от гистологического типа строения тератоидные опухоли делят на три группы:

1. Гистиоидные тератомы, состоящие из одного вида ткани. К ним, относятся хориомы и гамартомы (например, рабдомиомы яичка и почки, в норме не имеющие поперечно-полосатых мышц, эпидермоидные кисты, выстланные эпителием и заполненные роговыми массами и представляющие собой отщепившиеся участки эпидермиса, внедрившиеся под кожу, в конъюнктиву глаза).
2. Органоидные тератомы, представленные несколькими тканями, например, дермоидные кисты, выстланные эпидермисом с расположенными под ним придатками и заполненные салом, смешанным с волосами (дермоидные кисты встречаются в коже, яичниках, средостении). У детей нередко бывают энтерокистомы, локализующиеся около пупка и представляющие собой остатки эмбрионального желточно-кишечного канала. К этому же виду тератом относятся бранхиогенные кисты шеи, представленные остатками жаберных щелей. Кисты выстланы то плоским, то цилиндрическим эпителием. В энтерокистомах и кистах

шеи часто встречаются незаживающие свищи.

3. Организмоидные тератомы (эмбриомы) могут быть солидного и кистозного типа. В них обнаруживаются остатки различных органов и тканей: легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, гладких и поперечно-полосатых мышц, ткани мозга, симпатических нервных узлов, лимфатической, костной, хрящевой ткани и т. д. Эти опухоли происходят из отщепленной бластомеры делящегося яйца или являются остатками зародыша близнеца, припаянного к развившемуся близнецу.

Как правило, озлокачествление тератомы относится к какому-либо одному виду тканей из имеющихся в тератоме.

Факторы риска развития тератом начинаются после окончания органогенеза, когда возникают добавочные образования, которые тем богаче тканевыми элементами, чем раньше произошло отщепление бластомер.

Группы риска для экстракраниальных злокачественных герминальных опухолей (ЭЗГО):

1-Группа низкого риска

Опухоли исходящие из гонад Стадия I (независимо от уровня АФП, даже если гормональноактивные)

Мальчики, которым изначально была сделана биопсия через мошонку, эта группа может быть под очень тщательным наблюдением.

В общем экстрагонадные опухоли не могут быть полностью резецированы. Если выполнена радикальная резекция и сывороточные маркеры в пределах нормы эти пациенты отнесены в группу низкого риска.

2-Группа среднего риска

Яичко <5 лет и любой уровень АФП и стадия 2,3 или 4

Яичко <5 лет и АФП <10000 кЕд / л, стадия 2 или 3

Все другие расположения опухоли, АФП <10000 кЕд / л, стадия 2 или 3, за исключением опухолей грудной клетки.

Истинная герминома / семинома и любое расположение, стадия 2,3 или 4

Истинная ХГЧ-секретирующая опухоль, и любой уровень ХГЧ, стадия 2 или 3.

3-Группа высокого риска

Все опухоли 4 стадии КРОМЕ яичка <5 лет и герминома / семинома

АФП ≥ 10000 кЕд / л Кроме всех опухолей 1 стадии и опухолей яичка <5 лет, стадия 2,3 или 4

Все опухоли грудной клетки и стадии 2,3 или 4.

Стадирование

Клиническое / радиологическое стадирование должно быть использовано только для опухолей диагностируемых по маркерам. Для других опухолей, после оперативного лечения должны быть использованы биопсия или резекция.

Опухоли яичников с прорастанием в капсулу (до операции или во время операции) относятся к стадии 2.

Опухоли яичников с асцитом диагностированным визуально или хирургическим путем, и не отправленных на цитологию относятся к стадии 3.

Асцит / плевральный выпот в небольших и средних количествах с отрицательным результатом цитологии при стадировании не учитываются. Однако у пациентов с клинически значимым асцитом, даже если результат цитологии отрицательный, следует рассматривать как 3 стадию заболевания. Аналогичным образом,

клинически выявляемый плевральный выпот у больных с опухолями яичников, вне зависимости от сочетания с массивным асцитом рассматриваются как 4 стадия, независимо от отрицательного результата цитологии. Перитонеальный глиоматоз не влияет на постановку, но перитонеальные узелки незрелой тератомы относят опухоль к 3 стадии. Стадирование билатеральных опухолей яичников проводится индивидуально для каждого пораженного яичника.

Пациентов с первичным вовлечением средостения, с клинически определяемым плевральным выпотом следует рассматривать по крайней мере, как 3 стадию заболевания.

Для тестикулярной опухоли, если произведена биопсия мошонки, следует предполагать вовлечение стенок мошонки, и классифицировать как 2 стадию заболевания.

Если первично произведена орхидэктомия мошонки, и проксимальный семенной канатик является гистологически чистым от клеток опухоли, тогда опухоль классифицируется как 1 стадия, также если другие результаты исследования отрицательные и сывороточные маркеры вернулись к нормальным показателям для данного возраста.

Гистологическая классификация герминогенных опухолей:

I Герминома а)

интратубулярная

б) инвазивная

II Тератома а) зрелая б) незрелая: с)

злокачественная

тератома

(тератомы с

негерминогенным

злокачественным

компонентом)

Grade 1 Незрелая

ткань <1 при

малом увеличении

(x4) (LPF)/стеклах

Grade 2 Незрелая

ткань на 1-3

LPF/стеклах

Grade 3 Незрелая

ткань ≥ 4

LPF/стеклах

III Эмбриональная карцинома

Опухоль желточного мешка

Хориокарцинома

Гонадобластома

Смешанная злокачественная опухоль из клеток зародыша

IV

V

VI

VII

Примечани: ЗГО в настоящее время 7, а не 2с/2d, как раньше.

Таблица 3

Стадии для экстракраниальных злокачественных герминальных опухолей (ЭЗГО) –

ТНМ-классификация

Клиническая/радиологическая стадия

(используется у пациентов без первичной биопсии / хирургии)

Послеоперационная стадия

(используется у пациентов после первичной биопсии / хирургии)

T: Первичная опухоль

To: нет первичной опухоли

T1: локализованная опухоль < 5 см

T2: локаль-я опухоль > 5 см и < 10 см

T3: локаль-я опухоль > 10 см

T4 T любого размера с региональным расширением

T5 билатеральная

Tx неизвестная

pT1: нет опухоли по гистологически

pT1 полная резекция локализованной опухоли

pT2 полной резекция опухоли T4

pT3 остаточная опухоль

pT3a микроскопически (+ асцит при опухоли яичков)

pT3b макроскопически

pT3c только биопсия

pTx неизвестно

N: Региональный

лимфоузел

N0 без вовлечения лимфоузла

N1 клинически или визуальное вовлечение узла

Nx неизвестно

pNx неизвестно

pN0 нет региональных лимфоузлов

pN1 вовлечение регионального узла

pN1a полностью удаленный л/у

pN1b неполностью удаленный л/у

M: Метастазы M0 нет метастазов

M1 есть метастазы с

вовлечением отдаленных узлов

(узлы поясничного отдела

аорты, локорегиональные для

опухоля яичка)

Мх неизвестны

pM0 нет метастазов

M1 есть метастазы с вовлечением

отдаленных узлов

Мх неизвестны

Стадия Клиническая Послеоперационная

Стадия 1 CSI T1 N0Nx M0 pT1 pN0pNx pM0

Стадия 2 CSII T2T3 N0Nx M0 pT1

Онкомаркеры:

Альфапротеин (АФП) - это гликопротеин, который функционирует как фетальный сывороточный белок. Он продуцируется из желточного мешка, из фетальной печени и желудочно-кишечного тракта. Фетальный сывороточный АФП бывает высоким в 14-м гестационном периоде и затем снижается.

Существует широкий диапазон значений АФП в норме у новорожденных при рождении.

Первоначальный период полувыведения АФП 5-7

дней, но скорость падения позже уменьшается из-за продолжающей продукции АФП в печени и в кишечнике младенца. Даже в 12-месячном возрасте у здоровых детей содержание сывороточного АФП выше нормы взрослых <10 кЕд / L.

11. Показания для госпитализации: плановое. Наличие клинических симптомов заболевания и данные инструментальных (УЗИ, КТ) и морфологическое подтверждения.

Диагностические критерии:

Наличие симптомов заболевания, инструментальных методов исследования и морфологической верификации.

Диагноз крестцово-копчиковой тератомы обычно нетруден. Определение опухоли в крестцово-копчиковой области сразу же наводит врача на мысль о крестцово-копчиковой тератоме. Дифференцировать приходится главным образом от спинномозговой грыжи, которая также может располагаться в указанной области. В этих случаях дифференцировать помогает рентгенография, при которой выявляется аномалия крестцовых позвонков при спинномозговой грыже; при тератоме нередко обнаруживаются различные включения. При надавливании на опухоль в случае спинномозговой грыжи отмечается повышение внутричерепного давления (синхронное выбухание родничка, беспокойство ребенка). Возможна дифференциальная диагностика с эпидермоидной кистой, однако в раннем детском возрасте эта киста, как правило, не встречается. Дифференциальная диагностика с липомами в этой области несложна, и требует гистологического исследования.

При озлокачествлении наряду с ухудшением общего состояния ребенка наблюдается уплотнение опухоли, "размывание" ее границ, повышение температуры кожи над ней, образование сосудистого рисунка над опухолью и вокруг нее. При лабораторном обследовании выявляется увеличение СОЭ, числа лейкоцитов, иногда анемия.

1. жалобы и анамнез: наличие солидно-кистозной опухоли в ягодично-крестцовой области, брюшной полости, малом тазу, нарушение функции органов малого таза, симптомы интоксикации.

2. Физикальные обследования:

1. Сбор необходимой информации о ребенке (анамнез, общеклиническое обследование).

2. осмотр per rectum, чрескожная пункция опухоли.

3. Лабораторные исследования:

ОАК (развернутый); ОАМ; определение уровня катехоламинов, нейроспицифическая энзолаза, ферритин, креатинина, остаточного азота.

Уточнение степени зрелости опухолевого процесса – морфологическая верификация опухоли и постановка реакции на определение а-фетопротеина. Этот тест носит название реакции Абелева- Татаринова и определяет в крови больного уровень эмбрионального а-фетопротеина (АФП), позволяет уточнить степень зрелости новообразования. Характерно, что указанная реакция наиболее чувствительна у больных с опухолями желточного мешка и у детей в возрасте до 1 года. .

АФП - специфический компонент а-глобулина сыворотки эмбриона и плода, продуцируется клетками эндодермы желточного мешка и печенью. В сыворотке ранних плодов человека его уровень достигает 3 мг/мл, у новорожденных-10-2 мг/мл, а у взрослых 1-5 мг/мл. Стойкое и интенсивное возобновление синтеза АФП характерно для тератокарцином герминального происхождения. Кроме того, динамика реакции на АФП позволяет судить об эффективности проводимого лечения. Необходимо помнить, что тератомы без признаков малигнизации дают отрицательную реакцию на а-фетопротеин.

Основные: клинический анализ крови; ОАМ; Определение уровня мочевины, креатинина, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови.

В том числе:

Цитогенетика Fish

Молекулярно-биологический анализ материала (на генные мутации)

Иммуногистохимическое исследование

Биопсия лимфоузлов

Гистологическое исследование лимфоузлов

Определение гемоглобина

Подсчет эритроцитов на КФК

Подсчет тромбоцитов

Определение гемоглобина

Подсчет эритроцитов на КФК

Подсчет тромбоцитов

Определение времени свертываемости капиллярной крови

Определение длительности кровотечения

Определение СОЭ

Подсчет лейкоцитарной формулы

Гематокрит

Коагулограмма 1 (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ)

Коагулограмма 2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегация тромбоцитов)

Время кровотечения

Время свертывания крови

Определение белковых фракций

Определение гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ)

Определение глюкозы

ЭКГ

Определение калия/натрия
Определение амилазы
Определение общего билирубина
Определение АсТ
ИФА - HBsAg
Определение общего белка
Определение креатинина
Определение мочевины
УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки
Определение АлТ
УЗИ лимфатических узлов
Рентгенография обзорная органов грудной клетки (одна проекция)
Иммунофенотипирование
Определение группы крови и резус-фактора
Общий анализ мочи
ПЦР HCV - РНК
Исследование кала на копрологию
УЗИ комплексное почек, мочевого пузыря, надпочечников и др.

4. Основные инструментальные исследования:

- . УЗИ, КТ, МРТ с целью уточнения локализации и степени местного распространения первичной опухоли, связи ее с прилежащими органами и тканями.
- . Выявление регионарных и отдаленных метастазов – Рентгенологический, УЗИ, КТ.
- . Определение распространенности заболевания – ПЭТ КТ.

Дополнительные обследования:

МРТ головного мозга без контрастирования
МРТ мягких тканей с контрастированием
ИФА исследование на грибы рода кандиды
Подсчет миелограммы
Цитохимическое исследование
Общий анализ ликвора
ПЦР на цитомегаловирус
Консультация анестезиолог-реаниматолог
Консультация офтальмолога
Микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам
Бактериальный посев из различных локусов (зева, носа, ротовой полости и др.)
Бактериальный посев кала
Исследование кислотно-основного состояния
ИФА на вирус простого герпеса
ИФА : ЦМВ
ИФА : краснуха
ИФА : токсоплазмоз
ИФА : Эпштейна-Барра Ig G
ИФА : Эпштейна-Барра Ig M
Определение кариотипа
Цитогенетическое исследование на хромосомные абберации
ПЦР HBV-ДНК

УЗИ предстательной железы и яичек

Консультация психолога

aHCV IgM

a-Hbcore-IgM

HBeAg

Консультация кардиолога

Консультация хирурга

Консультация пульмонолога

Консультация оториноларинголога

Консультация инфекциониста

Консультация невропатолога

ПЦР на вирус Эпштейн-Барр

лечения:

Всем пациентам с ЭЗГО должна проводиться оценка показателей АФП и ХГЧ. При отсутствии метастазов должна быть сделана оценка резектабельности. Большинство резектабельных опухолей имеют гонадное происхождение. При неоперабельности опухоли необходимо произвести первичную биопсию. Избежание нерадикальной хирургической операции имеет важное значение для прогноза заболевания.

Вторичная операция может быть произведена при наличии остаточной массы опухоли в конце химиотерапии, но важно избежать нерадикальной операции с распространением опухоли в близлежащие органы.

Предоперационное обследование:

- 1) УЗИ органов брюшной полости или КТ;
- 2) Рентгенография органов грудной клетки с оценкой резекционности в отсутствии видимых метастазов;
- 3) Результаты анализа крови на Альфапротеин и ХГЧ .

Операция:

- 1) Принцип оперативного лечения состоит в полном удалении опухоли без перфорации жидкого содержимого кисты в брюшную полость. Остальные принципы те же самые, несмотря на технику выполнения.
- 2) Собрать асцитическую жидкость или выполнить санацию брюшной полости. Отправить асцитическую жидкость на цитологию.
- 3) При биопсии любого увеличенного парааортального узла – не пытаться вскрыть лимфоузел.
- 4) Любой узел брюшины или сальника должен быть взят на биопсию. В случаях сложных узлов, 2/3 очень малых узлов подаются на биопсию. Узлы более 1 см иссекаются, если возможно, так как они вероятно являются тератомами с сомнительной химиочувствительностью и с потенциальным риском увеличения в последующем.
- 5) Огромные кистозные опухоли яичников могут быть извлечены безопасно через косметический разрез по Пфанненштилю, используя технику контролируемого отсасывания гноя/жидкости. Это гарантирует, что любое прорыв жидкости в брюшную полость не будет допущен благодаря использованию связывающих пластиковых листов и пакетов.
- 6) Неконтролируемое отсасывание жидкости или прободение кисты ведут к утечке жидкости в брюшную полость, и опухоль стадирована как 2 стадия.
- 7) Если опухоль неоперабельна или пациент стадирован как стадия 3 или 4. Производится биопсия опухоли. В противном случае должно быть выполнено одностороннее удаление

придатков матки.

8) Возможно отделить зрелую тератому (нормальные уровни АФП и ХГЧ и характерные изображения) от окружающей ткани яичников, при условии, что может быть идентифицирован нормальный яичник. Можно произвести лапароскопически или методом открытой хирургии в зависимости от опыта хирурга. Если есть уверенность, что может быть выполнена тотальная овариэктомия. Если контралатеральный яичник в норме, то проводить биопсию не следует. При наличии контралатерального узелка следует сделать биопсию.

9) Если имеет место билатеральная опухоль, то производится первичная биопсия одной опухоли. Пациенту проводится вторая операция после химиотерапии.

10) Пациенту производится двустороннее удаление придатков матки (ХУ половых гонад) только после соответствующего обсуждения.

11) Нет показаний к гистерэктомии или циторедукции, даже у пациентов с тазовой формой расположения опухоли.

12) Лапароскопический метод оперативного лечения может быть использован для удаления яичников менее 10 см в диаметре при условии, что хирург имеет соответствующий опыт и принципы ведения онкологической операции. Безопасное извлечение опухоли должно быть произведено путем размещения опухоли в органнй мешок до ее извлечения из брюшной полости.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

Опухоли яичек

Предоперационное обследование:

1) УЗИ мошонки и органов брюшной полости;

2) Анализ крови на Альфапротеин и ХГЧ для дифференциальной диагностики перекрута яичек.

Операция:

1) Орхиэктомия проводится через разрез в области паха с полным удалением яичек и наложением лигатуры на семенной канатик. Удаление яичек через мошонку является нецелесообразным. Контроль над сосудами и выводщими протоками яичек должен быть установлен перед иммобилизацией яичек. Надрез может быть расширен, если существует риск разрыва опухоли.

2) Если первично была произведена биопсия мошонки, то предполагается распространение в стенку мошонки, и опухоль стадируется как 2 стадия. Паховая орхиэктомия может быть выполнена, но при этом проведение адьювантной химиотерапии обязательно. В случае отсутствия метастазирования болезни, мальчик нуждается в надлежащем диспансерном наблюдении маркеров крови и применении химиотерапии при условии повышения уровня маркеров.

3) Если непреднамеренно произведена орхиэктомия через мошонку и проксимальный семенной канатик гистологически чист от клеток опухоли, опухоль стадируется как 1 стадия, при условии, что результаты остальных обследований отрицательные и маркеры крови в норме.

Если надрезанный конец канатика инфильтрирован остатками лигатуры, то опухоль стадируется как 2 стадия и при этом требуется адьювантная химиотерапия.

Удаление части мошонки не требуется.

4) Биопсия внутрибрюшного лимфоузла необходима в редких случаях. Если в несекреторных ЗГО (например, семинома, эмбриональная карцинома) визуализируется увеличение внутрибрюшного лимфоузла более 1 см, показатели крови в норме, биопсия

должна быть рассмотрена с учетом признаков продолженного роста. При гормональноактивных опухолях, если маркеры остаются повышенными, опухоль стадивируется как 3 стадия. Нет показаний для биопсии внутрибрюшного лимфоузла.

5) Остаточные внутрибрюшные массы могут быть найдены у мальчиков в препубертатном возрасте, но следует произвести резекцию у мальчиков в постпубертате со смешанными злокачественными герминальными опухолями.

Опухоли яичников.

Крестцово-копчиковые опухоли

Предоперационное обследование:

1) Результаты анализа крови на Альфапротеин и ХГЧ. У новорожденных уровень альфапротеина, как правило, возвышен по взрослым стандартам - см. Приложение А - и необязательно указывает на злокачественную гистологию. Однако базовый уровень полезен для наблюдения.

2) С одной стороны, МРТ является лучшим методом визуализации для опухолей, но проведение КТ производится по показаниям. Особое внимание должно быть уделено интраспинальному распространению опухоли.

Операция:

1) У новорожденных - большинство опухолей крестцово-копчиковой области являются зрелыми или незрелыми тератомами. Полное хирургическое иссечение с удалением копчиковой части ан-блока не требуется. При очень больших размерах опухолей рассматривается лапаротомия и контроль срединных сакральных сосудов, для использования аprotинина или возможной поддержки искусственного кровообращения – рекомендуется консультация специалиста.

Необходимо последующее онкологическое наблюдение с регулярным измерением уровня АФП по крайней мере 2/3 раза в месяц в течение 3-х лет, а около 14% опухолей рецидивирует в злокачественную крестцово-копчиковую опухоль.

2) У детей старшего возраста - большинство этих опухолей являются злокачественными. Если сывороточные маркеры повышены на момент постановки диагноза, должна быть выполнена начальная биопсия, а последующая резекция с удалением копчиковой части должно состояться после химиотерапии до тех пор, пока уровень маркеров не снизится соответствующим образом. Операция должна проводиться с минимальной травматизацией жизненно важных органов.

Если сывороточные маркеры в норме на момент постановки диагноза, должно быть произведено радикальное оперативное лечение с удалением копчиковой части ан-блока.

Медиастинальные/торакальные опухоли

Предоперационное обследование:

1) Результаты анализа крови на Альфапротеин и ХГЧ.

2) КТ-снимок грудной клетки.

Операция:

1) Если сывороточные маркеры однозначно повышены (см. нормы у маленьких детей - Приложение А) и клиническая картина соответствует злокачественному новообразованию, то начать химиотерапию без проведения биопсии. Если есть проблемы с дыхательной системой с O₂ оборудованием, химиотерапия может быть изменена - см. в назначении дыхательной недостаточности (раздел 8.7). Оперативное лечение должно проводиться в конце запланированного курса химиотерапии, если сывороточные маркеры снижаются соответствующим образом.

2) Если маркеры в норме на момент постановки диагноза, радикальная хирургическая

операция должна быть произведена по возможности через боковую торакотомию или срединную стернотомию, в противном случае должна быть выполнена биопсия.

Увеличенные региональные лимфоузлы следует взять на биопсию.

Влагалище/матка

Предоперационное обследование:

- 1) Результаты анализа крови на Альфапротеин и ХГЧ.
- 2) МРТ-снимок органов малого таза (или КТ по показаниям).

Предоперационное обследование:

- 1) Результаты анализа крови на Альфапротеин и ХГЧ;
- 2) Визуализация первичной опухоли (КТ или МРТ).

Операция:

- 1) Радикальная резекция с минимальной травматизацией близлежащих органов.

В противном случае биопсия и повторная резекция после курсов неоадъювантной химиотерапии.

Тактика лечения в соответствии с группой риска

Пациент должен быть отнесен к одной из трех групп риска с использованием результатов гистологии, уровня АФП, стадии, вида опухоли и возраста (см. табл.1). Это относится только к пациентам с ЗГО.

Любой пациент без первоначальной гистологии должен быть отнесен в группу риска по уровню маркера, вида и стадии. Любой пациент, у которого первичный уровень АФП после операции <10000, должен быть отнесен в группу риска в зависимости от локализации, гистологии и стадии.

Группа низкого риска

Пациенты этой группы имеют стадию 1 – радикально резецированные ЗГО, подтвержденные гистологическим исследованием. Результаты обследований не выявляют никаких признаков остаточного заболевания или метастазирования болезни. Наличие асцита стадируется как 3 стадия, и пре/интраоперационный разрыв опухоли стадируется как 2 стадия. Опухоли яичка с первичной биопсией через мошонку относятся к группе низкого риска.

После операции сывороточные маркеры (АФП / ХГЧ) должны быть определены раз в неделю до нормального уровня, а затем каждые 4 недели. Обратите внимание, что "нормальный" АФП может быть высоким для детей до 2 лет (см. Приложение А для нормальных значений <2 лет). Эти пациенты не получают курсы адъювантной химиотерапии.

Если сывороточные маркеры впоследствии поднимаются и/или опухоль рецидивирует радиологически, они должны быть отнесены к соответствующей группе риска при рецидиве. Пациентов с повышением сывороточных маркеров и радиологически не очевидной болезнью следует рассматривать в группе среднего риска.

Группа среднего риска

Эти пациенты должны получить в общей сложности 4 курса JEB с 21-дневными интервалами. Проведение большего количества курсов не показано для того, чтобы достичь нормализации маркеров.

Четыре курса JEB является достаточным для достижения «нормальных» показателей АФП (см. Приложение А для нормального значения <2 лет). Если уровень АФП еще не совсем вернулся в норму для данного возраста после 4 курсов, то продолжать следить за уровнем маркеров еженедельно.

Если остаточная масса присутствует после 4 курса JEB и уровень маркеров нормальный, нужно рассмотреть возможность повторной операции .

Группа высокого риска

Эти пациенты должны получить в общей сложности 6 курсов JEB с 21-дневными интервалами. Проведение большего количества курсов не показано для того, чтобы достичь нормализации маркеров.

Шесть курсов JEB является достаточным для достижения «нормальных» показателей АФП (см. Приложение А для нормального значения <2 лет). Если уровень АФП еще не совсем вернулся в норму для данного возраста после 6 курсов, то продолжать следить за уровнем маркеров еженедельно.

Если остаточная масса присутствует после 6 курса JEB и уровень маркеров нормальный, нужно рассмотреть возможность повторной операции .

Операция:

1) Опухоли в этих местах почти всегда с гистологией опухоли желточного мешка с повышенным уровнем АФП. Биопсия проводится только на момент постановки диагноза. После неоадъювантной химиотерапии, если визуализация опухоли показывает, что по-прежнему присутствует остаточная масса, под наркозом выполняется оперативное лечение с минимальной травматизацией жизненно важных органов, если это возможно. Если радикальная резекция возможна только с повреждением жизненно важных органов, производится биопсия, тщательное наблюдение за уровнем сывороточных маркеров, при условии, что биопсия не показывает жизнеспособной опухоли.

ХИМИОТЕРАПИЯ:

Химиотерапия назначается с 21-ми интервалами, если нейтрофилы больше 1×10^9 /л и тромбоциты более 100×10^9 /л.

Каждый курс JEB будет проводится по схеме (см. Приложение 1):

День 1 - Этопозид 120 мг/м² внутривенно на 2-4 часа в концентрации 0,25-0,4 мг / мл на 0,9% физиологическом растворе.

День 2 - Этопозид в дозировке как в день 1

Карбоплатин 600мг/м² внутривенно на 1 час в 50-100 мл 5%-ой глюкозы.

День 3 - Этопозид в дозировке как в день 1

Блеомицин 15,000 МЕ/м² внутривенно в течение 30 минут.

СХЕМЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ:

Схема 1: - цисплатин- 20 мг\м², в\в 1-5 дни;

- винбластин- 0,2 мг\кг, в\в, 1-2 дни.

- блеомицин- 15-30 Ед\м², в\в , 2, 9 и 16 дни, через каждые 3 недели.

Схема 2: - цисплатин – 100 мг\м² , в\в, 1 день;

- Этопозид- 100 мг\м², в\в, 1-3 дни;

- блеомицин- 15 Ед\м², в\в, 2 день., через каждые 3 недели.

Схема 3: - карбоплатин- 600 мг\м², в\в, 1 день,

- этопозид- 120 мг\м², в\в, 1-3 дни,

- блеомицин – 15 Ед\м², в\в, 2,9, 16 дни , через каждые 3 недели.

Примечание: Значения АФП в этой таблице находятся в нг / мл. Большинство значений АФП.

Дальнейшее ведение:

После завершения лечения больные наблюдаются в течение 10 лет.

1-й год- 1 раз в мес; 2-й год- 1 раз в 2 мес.; 3-й год- 1 раз в 3 мес.; 4-й и 5-й год – 1 раз в 6 мес.;

Далее - 1 раз в год,

Клинические, биохимические анализы крови, сывороточный уровень меди, Рентгенография грудной клетки, ЭКГ, УЗИ и КТ первичных очагов опухоли, определение функции внешнего дыхания, определение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона по показаниям.

Индикатор эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

Эффективность лечения оценивается после окончания первых двух курсов. При недостаточном эффекте целесообразно изменить схемы химиотерапии, замена отдельных препаратов или схемы лечения препаратами второго ряда, применяемых при возникновении резистентности и рецидивов заболевания. Критериями оценки эффективности проведено лечения является регрессия процесса по основным очагам.

Дальнейшее ведение:

Первый год- Общий физический осмотр- 1 раз в мес., и обследования по показаниям.

Специфические онкомаркеры.

Второй год- каждые 2 мес., и обследования по показаниям. Специфические онкомаркеры.

Третий год- 3 мес., и обследования по показаниям.

Список использованной литературы:

1. Extracranial Germ Cell Tumour Guidelines January 2011, CCLG
2. Exelby PR. Testicular cancer in children. Cancer 1980; 45: 1803-1809
3. Ablin A, Krailo M, Ramsay NK. Results of treatment of malignant germ cell tumours in 93 children: A report from the Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 1991; 9: 1782-1792
4. Flamant F, Schwartz L, Delons E, et al. Non-seminomatous malignant germ cell tumours in children. Multidrug therapy in stages III and IV. Cancer 1984; 54: 1687-1691
5. Etcubanas E, Thompson E, Jenkins J, et al. Clinical management of childhood malignant germ cell tumours. Med Pediatr Oncol 1987; 15: 305-306
6. Wollner N, Luks E, Wachtel T, Ghavimi F. Malignant germ cell tumours (MGCT) in children. Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre experience. Med Pediatr Oncol 1987; 15: 306
7. Mann JR, Pearson D, Barrett A, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumour studies. Cancer 1989; 3: 1657-1667
8. Baranzelli MC, Patte C. The French experience in paediatric malignant germ cell tumours. In Germ Cell Tumours IV eds: WG Jones, I Appleyard, P Harnden, JK Joffe. John Libbey & Co. Ltd, London, 1998, 219-226
9. Haas RJ, Schmidt P, Gobel U, Harms D. Testicular germ cell tumours. Results of the GPO MAHO studies 82, 88, 92. Klin Padiatr 1995; 207: 145-150
10. Gobel U, Calaminus G, Engert J, et al. Malignant paediatric extracranial nontesticular germ cell tumours (GCTs), the German experience. In Germ Cell Tumours IV eds: WG Jones, I Appleyard, P Harnden, JK Joffe. John Libbey & Co. Ltd, London,

1998, 205-211

11. Giller R, Cushing B, Lauer S, et al. Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage III and IV malignant germ cell tumours (MGCT) at gonadal primary sites: A paediatric Intergroup trial (POG9049/CCG8882). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 525a (abstr 2016)
12. Cushing B, Giller R, Lauer S, et al. Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage I-IV extragonadal malignant germ cell tumours (MGCT): A paediatric Intergroup trial (POG9049/CCG8882). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 525a (abstr 2017)
13. Patte C, Baranzelli MC, Quintana E, et al. on behalf of SFOP. Carboplatin (400mg/m²) is not as efficient as cisplatin (100mg/m²) in childhood non-metastatic non-seminomatous germ cell tumour (NSGCT). Experience of the SFOP. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 245 Extracranial Germ Cell Tumour Guidelines January 2011 30
14. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG et al. Randomised trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumours: A multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598-606
15. Bokemeyer C, Kohrmann O, Tischler J, et al. A randomised trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) vs carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with „good risk“ metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 1996; 7: 1015-1021
16. Horwich A, Sleijfer D, Fossa S, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844-1852
17. Mann JR, Raafat F, Robinson K et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's Second Germ Cell Tumour Study: Carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumours, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3809-3818
18. Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, et al. Prognostic factors in children with localised malignant nonseminomatous germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1212-1219
19. Schneider DT, Behnisch W, Calaminus G et al. Acute myelogenous leukaemia after treatment for malignant germ cell tumours in children. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3226-3233
20. Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasms: teratomas in childhood. In Finegold MJ, Bennington J, eds. *Pathology of neoplasia in children and adolescents*. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 282-312
21. Loehrer P, Nichols C, Weathers T et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumour. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500-2504
22. MacCaffray JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumours: Response and survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2559-2563
23. Wheeler B, Loehrer P, Williams S, et al. Ifosfamide in refractory male germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1986; 4: 28-34
24. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C et al. First-line high-dose

chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumours: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450-3456

25. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ et al. High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumours: Treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1098-1105

26. Bhatia S, Abonour R, Porcu P et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer *J Clin Oncol* 200; 18: 3346-3351 Extracranial Germ Cell Tumour Guidelines January 2011 31

27. Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G et al. Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumours: Analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1951-1960

28. Heifetz SA, Cushing B, Giller R et al. Immature teratomas in children: pathological considerations. A report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Amer J Surg Pathol* 1998; 22: 1115-1124

29. Marina NM, Cushing B, Giller R et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Paediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2137-2143

30. Motzer RJ, Amsterdam A, Pneto V et al. Teratoma with malignant transformation: Diverse malignant histology arising in men with germ cell tumours. *J Urol* 1998; 159: 133-138

31. Blok M, Gilbert E, Davis C. Metastatic neuroblastoma arising in an ovarian teratoma with long-term survival. *Cancer* 1984; 54: 590-595

32. Robboy SJ, Scully RE. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. *Hum Pathol* 1970; 1: 43-653

33. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: A clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37: 2359-2372

34. Gonzalez-Crussi F. Extragonadal teratomas. In *Atlas of Tumour Pathology*, 2nd Series, Fascicle 18. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1982 pp 1,44,129.

35. Nielsen SNJ, Scheithauer EW, Gaffey TA. Gliomatosis peritonei. *Cancer* 1985; 56: 2499-2503

36. Boanazzi C, Peccatori F, Colombo N et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 598-604

37. Mann JR, Gray ES, Thornton C, Raafat F, Robinson K, Collins GS, Gornall P, Huddart SN, Hale JP, Oakhill A Mature and immature extracranial teratomas in children: the UK Children's Cancer Study Group Experience *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26(21):3590-7.

38. Gobel U, Calaminus G, Engert J et al. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 8-15

39. Huddart SN, Mann JR, Robinson K, Raafat F, Imeson J, Gornall P, Sokal M, Gray E, McKeever P, Oakhill A. Sacrococcygeal teratomas: the UK Children's Cancer Study Group's experience. I. Neonatal. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 47-51

40. Blohm MEG, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Gobel U. Alpha-1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to two years in age. *Klin Padiatr* 1991; 203: 246-250 Extracranial Germ Cell Tumour Guidelines January 2011 32

