

Герминоклеточные опухоли у детей





План лекции

- Общие положения
- Классификация
- Этиология
- Принципы лечения
- Стадирование
- Результаты и прогноз

Общие положения (1)

- Герминоклеточные опухоли составляют 2-3% от всех злокачественных новообразований детского возраста
- Встречаются с частотой 4-6: 1 000 000 детского населения
- Два пика заболеваемости: до 3 лет и после 12
- Чаще встречаются у девочек, реже - у мальчиков

Общие положения (2)

- Основная локализация - яичники, яички
- В 50% выявляются при рождении
- В 40% - развиваются в крестцово-копчиковой области

Злокачественные опухоли	%
Лейкемии	30,3
Опухоли ЦНС	22,1
Лимфомы	10,4
Мягкотканые саркомы	7,7
Нейробластома	6,1
Нефробластома (опухоль Вильмса)	5,9
Опухоли костей	5,7
Герминогенные опухоли	3,3
Ретинобластома	1,8
Рак щитовидной железы	1,4
Опухоли печени	1,0
Гистиоцитоз X	0,6
Меланома	0,6



(1)

(2)

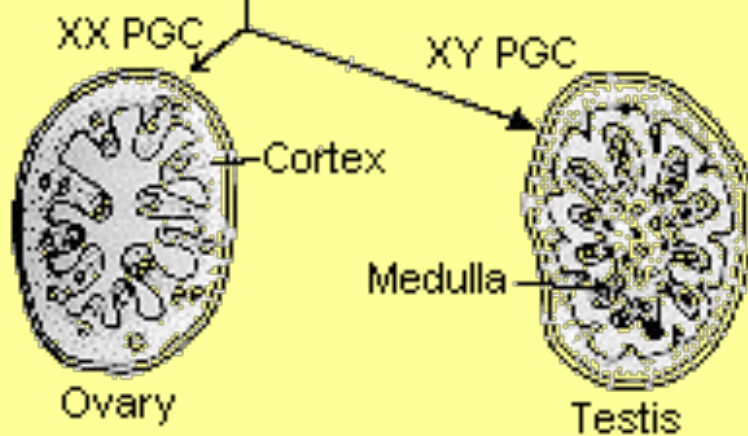
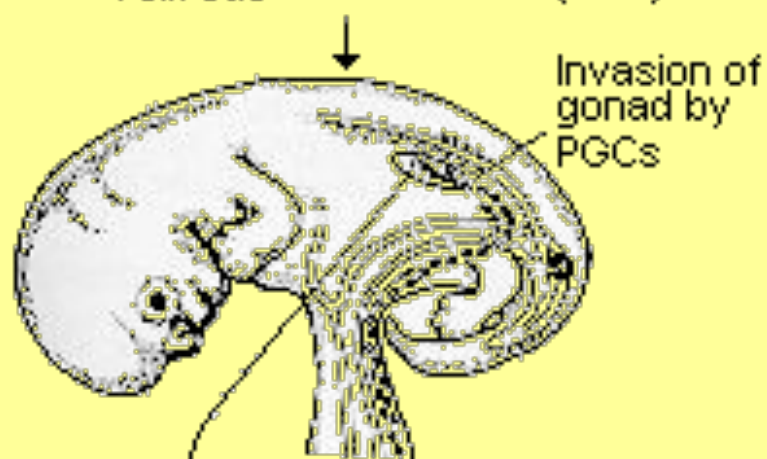
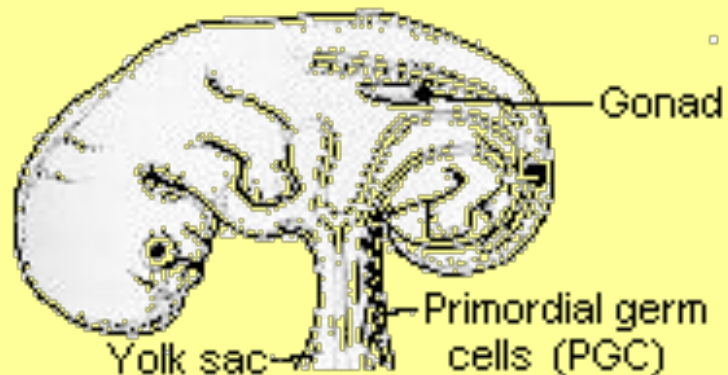
(3)

Общие положения (2)

- В 80% герминоклеточные опухоли детского возраста доброкачественные
- Редкие локализации - шея, средостение, брюшинное пространство и полость черепа
- Гистогенез остается неясным (примордиальные зародышевые клетки, клетки желточного мешка, плюрипотентные эмбриональные клетки и т.п.)

Общие положения (3)

- Зародышевые клетки (**germ cells**) впервые появляются в эндодерме желточного мешка и затем мигрируют в половой гребень эмбриона на заднюю поверхность брюшной стенки. Образуют скопления
- Опухоли могут возникать из этих скоплений, а также из мест, где миграция была неполной



Классификация

1. Опухоль желточного мешка
2. Герминома
3. Эмбриональный рак
4. Хориокарцинома
5. Полиэмбриома
6. Гонадобластома
7. Тератома
 - Зрелая
 - Незрелая

Злокачественные
опухоли

Злокачественные опухоли (1)

- Опухоли желточного мешка (эндодермального синуса)
 - Напоминает желточный мешок в ранних стадиях эмбриогенеза или эндодермальный синус мышей
 - На разрезе солидные структуры белого цвета с кистозными образованиями
 - Микроскопически – гетерогенные, состоят из производных желточного мешка, ретикулярных, псевдопапиллярных образований

Злокачественные опухоли (2)

- Опухоли желточного мешка (эндодермального синуса)
 - Пик выявляемости - 1-4 года (в среднем 1,5 года)
 - Описаны у мертворожденных
 - Основная локализация - корестцово-копчиковая область // яички и яичники
 - У мальчиков составляет 80% злокачественных опухолей яичка
 - У девочек - 10% от всех опухолей яичников

Злокачественные опухоли (3)

- Опухоли желточного мешка (эндодермального синуса)
 - Редкие локализации: средостение, влагалище, забрюшинное пространство
 - Крайне редкие локализации: тимус, желудок, печень, мочевой пузырь
 - М.б. Изолированными или частью тератом

Злокачественные опухоли (4)

- Эмбриональный рак (состоит из недифференцированных клеток)
 - Состоит из эмбриональных, железистых, папиллярных или светлоклеточных железистых структур эпителиального типа
 - Встречается у подростков
 - Часто сочетается с тератомой

Злокачественные опухоли (5)

- Хорионкарцинома

- Существует в 2 различных формах
 - Гестагенной (происходит из плаценты)
 - Негестагенной (происходит из неплацентарной ткани вне периода беременности)
- Оба варианта состоят из клеток хориона

- Продуцирует гонадотропин

Злокачественные опухоли (6)

- Герминома (семинома, дисгерминома)
 - Составляет 10% всех герминоклеточных опухолей
 - Экстрагонадные локализации – гипофиз и средостение
 - Прогноз плохой

Злокачественные опухоли (7)

- Семинома

- Чаще бывают у мальчиков в возрастной группе 10-15 лет
- Основная причина - крипторхизм и интратубулярная неоплазия

Злокачественные опухоли (8)

- Дисгерминома

- 30% всех злокачественных опухолей у детей
- Часто бывает при недоразвитии половых органов, инфантилизме и псевдогермафродитизме
- У части больных имеется аномальный кариотип (мозаицизм 45XO/46XY)

Злокачественные опухоли (10)

- Гонадобластома (Scully, 1952)
 - Чаще возникает при дисгенезии гонад
 - 80% больных фенотипически женского пола, 20% - мужского
 - Описан мужской гермафродитизм
 - У мальчиков сочетается с гипостадией, крипторхизмом, гинекомастией

Тератомы (1)

- Состоят из трех слоев: эктодермы, мезодермы и энтодермы
- Могут состоять из кистозных и солидных элементов
- Способны к малигнизации

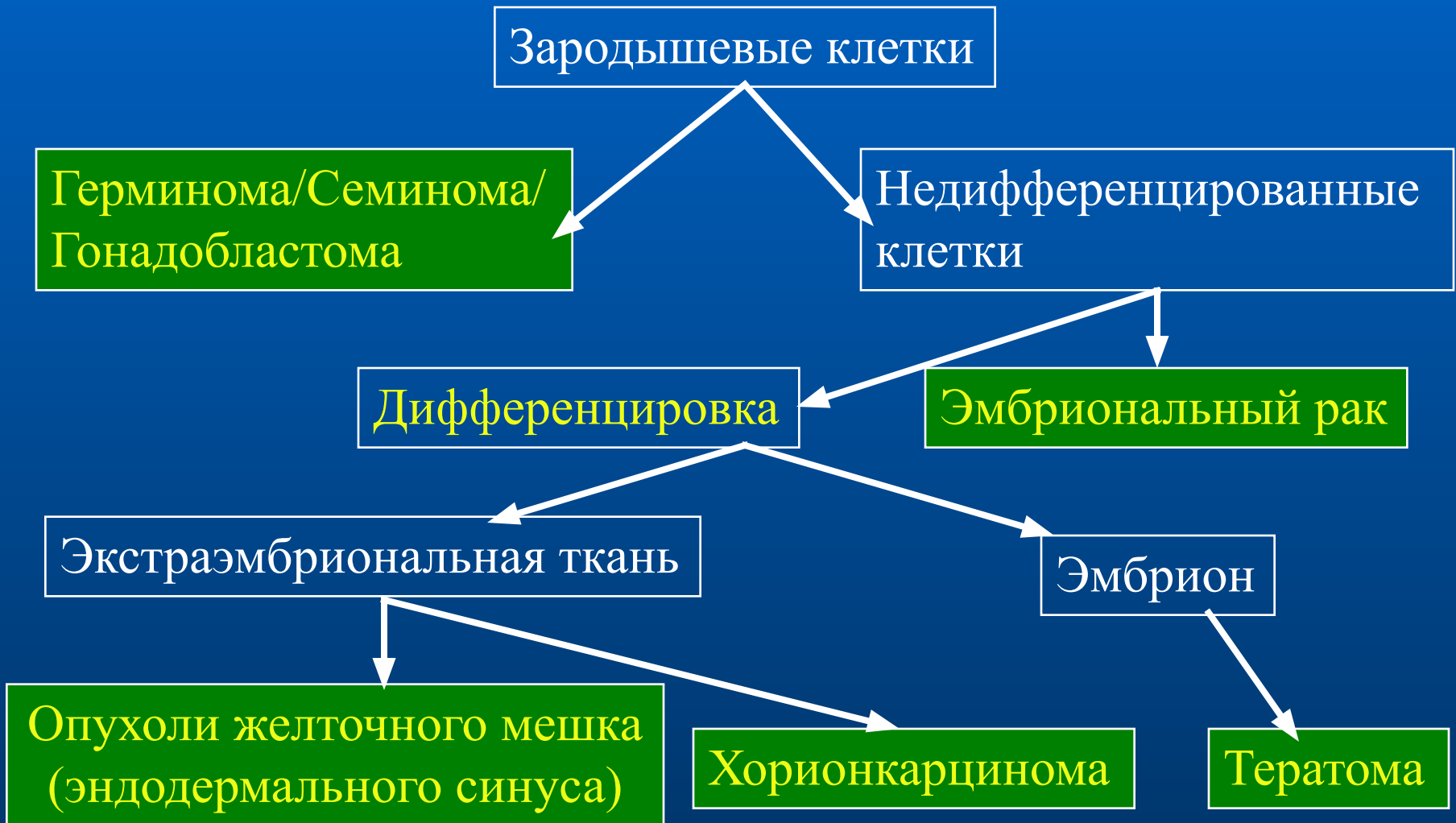
Тератомы (2)

- Чаще всего приводят к возникновению аденокарциномы и рабдомиосаркомы
- Из экстраэмбриональных структур могут возникать опухоли эндодермального синуса и хорионкарцинома

Тератомы (3)

- Морфологически могут быть:
 - Зрелые
 - Состоят из высоко дифференцированных тканевых структур
 - Незрелые
 - Содержат нейроглиальный или нейроэпителиальный элементы
 - Тератомы со злокачественными компонентами

Классификация герминоклеточных опухолей



Этиология (1)

- 12-18% детей с герминоклеточными опухолями страдают сопутствующими врожденными аномалиями
- Чаще всего - стеноз или атрезия анального кольца
- Пример - триада Currarino (1981):
 - Пресакральные герминоклеточные опухоли
 - Стеноз или атрезия анального кольца
 - Деформация мошонки

Этиология (2)

- Синдром Klinefelter (ассоциирован с медиастинальными герминоклеточными опухолями)
 - Клиническое проявление полисомии по X-хромосоме у мужчин (кариотипы 47,XXY; 48XXXY, 49 XXXXY; 48XXYY; 49XXYY)
 - Первичный гипогонадизм, евнухоидное телосложение, высокий рост, гинекомастия, расстройства поведения, отставание в психическом развитии

Этиология (3)

- Синдром Turner

- Аномалия одной из X-хромосом у женщин. Обычно отсутствует отцовская X-хромосома. В 60% случаев обусловлен моносомией X-хромосомы (кариотип 45, X), в 20% - мозаицизм (например 45,X/46,XX). В 20% - 46,X[delXp-]
- Низкий рост, крыловидные складки шеи, бочкообразная грудная клетка, O-образное искривление рук, X-образное искривление ног, птоз, нарушение пропорций лица, низкий рост волос на затылке
- Коарктация аорты, подковообразная почка, недоразвитие яичников (первичная аменорея), множественные пигментные невусы
- На месте яичников находятся недифференцированные соединительнотканые тяжи без половых клеток и фолликулов

Этиология (4)

- Синдром тестикулярной феминизации (синдром резистентности к андрогенам, AIS)
 - Причина - отсутствие или дефект рецепторов к андрогенам в клетках-мишенях
 - Мужской кариотип (46,XY)
 - Женский фенотип, отсутствие оволосения, аменорея в начале пубертатного возраста
 - Локализация яичек в паховом канале или в брюшной полости

Этиология (5)

- Дисгенезия гонад
 - Причина - точечные мутации генов X-хромосомы, что приводит к ранним нарушениям дифференцировки половых желез
 - Ооциты I порядка не вступают в первое деление мейоза, не формируются первичные фолликулы
 - У всех больных женский фенотип (46,XX; 46XY).
 - Гонады - тяжистые, без ооцитов и фолликулов. Матка и придатки недоразвиты

Общие свойства (1)

- Герминоклеточные опухоли часто производят белки - маркеры, определение которых используется в диагностике и мониторинге

Общие свойства (2)

- Альфа-фетопротейн (АФТ)
 - Опухоли желточного мешка
 - Эмбриональный рак
- Гликопротеин, который в физиологических условиях обнаруживается в желточном мешке, фетальной печени и ЖКТ
- Физиологическая роль АФТ - ингибирование протеаз, промоция роста клеток и органов, иммуносупрессия во время беременности
- В постнатальном периоде определяются только следы АФТ

Общие свойства (3)

- Бета хорионический гонадотропин
 - Хориокарцинома (100%)
 - Герминома
 - Эмбриональный рак

Общие свойства (4)

- Раково-эмбриональный антиген (РЭА)
 - Хориокарцинома (25%)
 - Опухоли желточного мешка
 - Эмбриональный рак
- Онкофетальный антиген, продуцируется в эмбриональном периоде и обнаруживается в ЖКТ и сыворотке плодов
- У взрослых имеются следы РЭА

Локализация	%	Возраст	Тип
Крестцово-копчиковая область	~40	новорожденные	Тератома: зрелая~65% незрелая ~5%; Злокачественные ~30%
Яичники	~30	11-15 лет	Тератома: зрелая~65% незрелая ~5%; Злокачественные ~30%
Яички	5-7	15-18 лет	Тератома: зрелая~20% Злокачественные ~80%
ЦНС	5-7	Менее 5 лет	Зрелая тератома, герминома, хориокарцинома
Забрюшинное пр-во	5-7	Менее 2 лет	Тератомы (зрелая, незрелая)
Голова-шея	5-7	Менее 1 года	Тератомы (зрелая, незрелая)
Влагалище	1-2	Менее 3 лет	Тератомы (зрелая, незрелая)
Средостение	5-7	15-18 лет	Тератома зрелая~60% семинома ~20% Эмбриональный рак ~20%

Крестцово-копчиковые тератомы (2)

- Растут от передней поверхности крестца
- Чаще всего проявляются наружным новообразованием, располагающимся между анальным кольцом и крестцом
- Кожа над опухолью м.б. нормальной, атрофичной, напряженной или изъязвленной

Крестцово-копчиковые тератомы (3)

- Опухоль может состоять только из тазового компонента
- Тазовый компонент опухоли может вызвать обструкцию прямой кишки или способен сдавливать мочеточники и мочевой пузырь
- В диагностике имеет значение определение уровней АФП и ХГТ

Герминоклеточные опухоли головы и шеи

- Клинически проявляются наличием новообразования на шее или в полости рта, носоглотки и ротоглотки
- Часто бывают причиной обструкции респираторного тракта
- Продуцируют опухолевые маркеры

Медиастинальные герминоклеточные опухоли (2)

- Чаще всего развиваются бессимптомно и обнаруживаются случайно при рентгенологическом исследовании
- Тератомы и семинома могут достигать гигантских размеров

Медиастинальные герминоклеточные опухоли (3)

- Несеминозные герминоклеточные опухоли средостения характеризуются высоко агрессивным течением
- Производят маркеры - АФП и ХГТ

- Часто сочетается с гидроцефалией
- Основные проявления – повышение внутричерепного давления, головные боли, сонливость, тошнота
- АФТ и ХГТ

Абдоминальные и забрюшинные опухоли

- Проявляются пальпируемым новообразованием
- Другие признаки - тошнота, боль в животе, анорексия
- АФП и ХГТ

Герминоклеточные опухоли влагалища

- Основное проявление - кровянистые выделения из половых путей
- Чаще всего бывают в возрасте до 3 лет
- АФТ и ХГТ

Стадии заболевания (1)

- Экстрагонадные герминоклеточные опухоли:
 - I ст. - выполнение радикальной операции при любой локализации, удаление копчика при крестцово-копчиковых тератомах, отсутствие опухолевого роста в краях резецированных тканей и лимфатических узлах. Отсутствие опухолевых маркеров.
 - II ст. - микроскопические признаки резидуальной опухоли; вовлечение ЛУ и (или) наличие опухолевых маркеров

Стадии заболевания (2)

- Экстрагонадные герминоклеточные опухоли:
 - III ст. - Макроскопическая резидуальная ткань, массивное поражение ЛУ (> 2 см). Опухолевые маркеры могут выявляться или не выявляться
 - IV ст. - Висцеральные абдоминальные или отдаленные метастазы

Герминоклеточные опухоли яичника (2)

- Основное проявление в детском возрасте – пальпируемая опухоль в брюшной полости
- Другие проявления (обычно в возрасте 10-14 лет) – боль, тошнота, рвота (м.б. при отсутствии пальпируемого новообразования)

Герминоклеточные опухоли яичника (3)

- В 5% - двусторонние поражения
- Характерно повышение уровней АФТ и ХГТ

Стадии заболевания (1)

- **Опухоли яичника:**

- I ст. - опухоль ограничена одним или обоими яичками, отсутствие злокачественных клеток в смывах из брюшной полости. Показатели опухолевых маркеров не повышены в пределах времени их полужизни
- II ст. - микроскопические признаки распространения резидуальной опухоли или метастазы в лимфатических узлах, отсутствие злокачественных клеток в смывах из брюшной полости. Опухолевые маркеры могут определяться или не определяться

Стадии заболевания (2)

- **Опухоли яичника:**

- III ст. - Вовлечение забрюшинных лимфатических узлов > 2 см при отсутствии висцеральных и экстраабдоминальных метастазов. Наличие злокачественных клеток в смывах из брюшной полости
- IV ст. - Висцеральные абдоминальные или отдаленные метастазы

Герминоклеточные опухоли яичка

Семинома



Герминоклеточные опухоли яичка (2)

- Основное проявление - бессимптомное новообразование мошонки
- В 15-25% опухоль ассоциирована с водянкой яичка
- Опухоль часто бывает двусторонней

Герминоклеточные опухоли яичка (3)

- Вероятность злокачественной опухоли увеличивается в 20-40 раз при неопущении яичка
- Герминоклеточные опухоли яичка часто производят АФТ и ХГТ

Стадии заболевания (1)

- Опухоли яичка:

- I ст. - опухоль ограничена одним или обоими яичками без признаков распространения опухоли за пределы органа. Показатели опухолевых маркеров не повышены в пределах времени их полужизни
- II ст. - микроскопические признаки распространения опухоли за пределы яичка в мошонке или по ходу семенного канатика на расстояние менее 5 см от проксимальной границы опухолевого роста. Метастатическое поражение забрюшинных ЛУ < 2 см и(или) повышение уровня опухолевых маркеров за пределами времени их полужизни

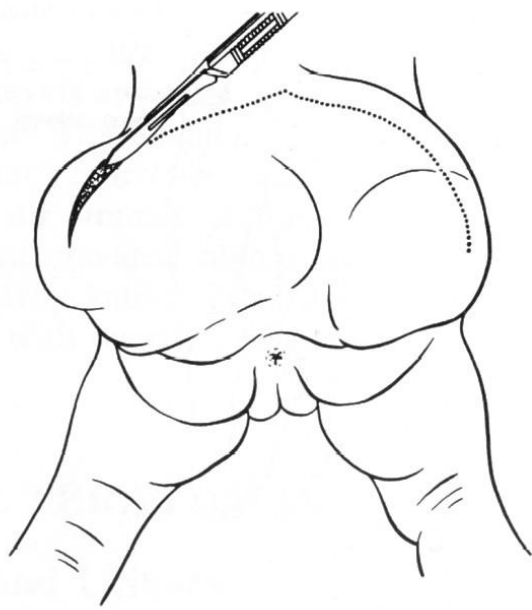
Стадии заболевания (2)

- Опухоли яичка:

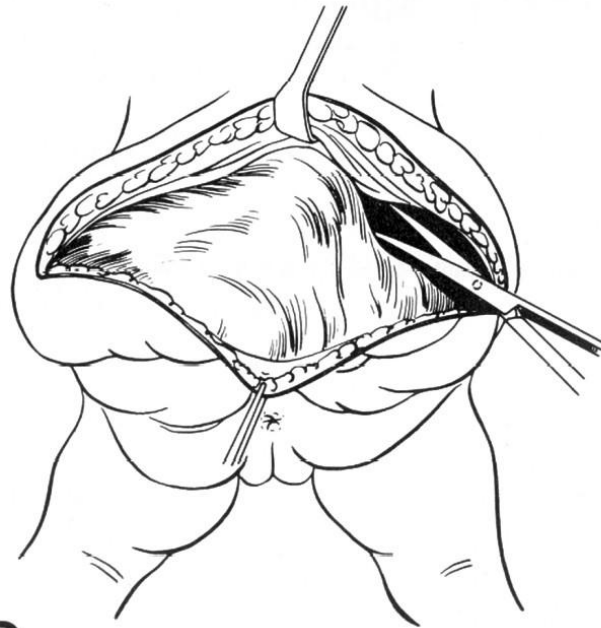
- III ст. - Вовлечение забрюшинных лимфатических узлов > 2 см при отсутствии висцеральных и экстраабдоминальных метастазов
- IV ст. - Висцеральные абдоминальные или отдаленные метастазы

Общие принципы лечения (1)

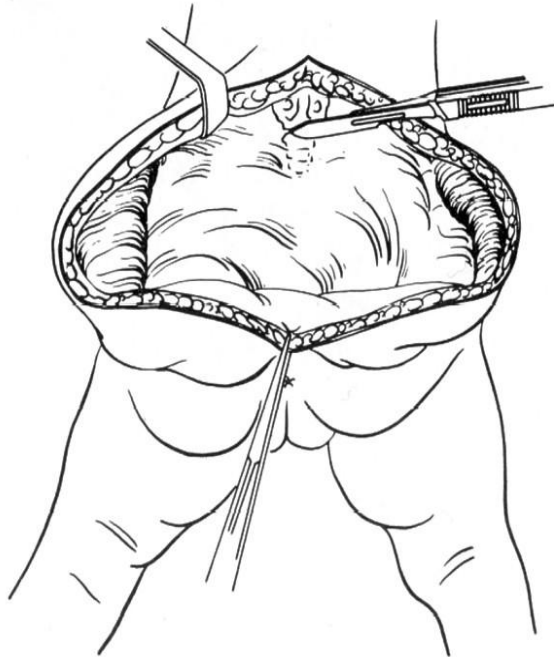
- Зрелые тератомы - операция
- Незрелые тератомы - в зависимости от степени дифференцировки подлежат только операции или операции и адъювантной ХТ
- Крестцово-копчиковые тератомы предполагают обязательное удаление копчика.
- Без удаления - вероятность рецидива - 40%



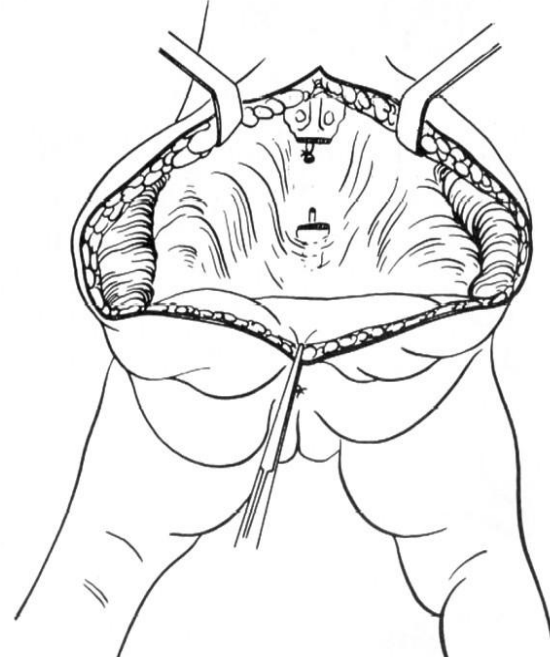
C "V" shaped skin incision



D



E transection of coccyx



F ligation of middle sacral a

Общие принципы лечения (2)

- Герминоклеточные опухоли головы и шеи удаляются *in utero* или в течение 50-60 минут после кесарева сечения
- Герминоклеточные опухоли яичников предполагают выполнение сальпингооовариоэктомии, оментэктомии, промывания брюшной полости и биопсии брюшины

Общие принципы лечения (3)

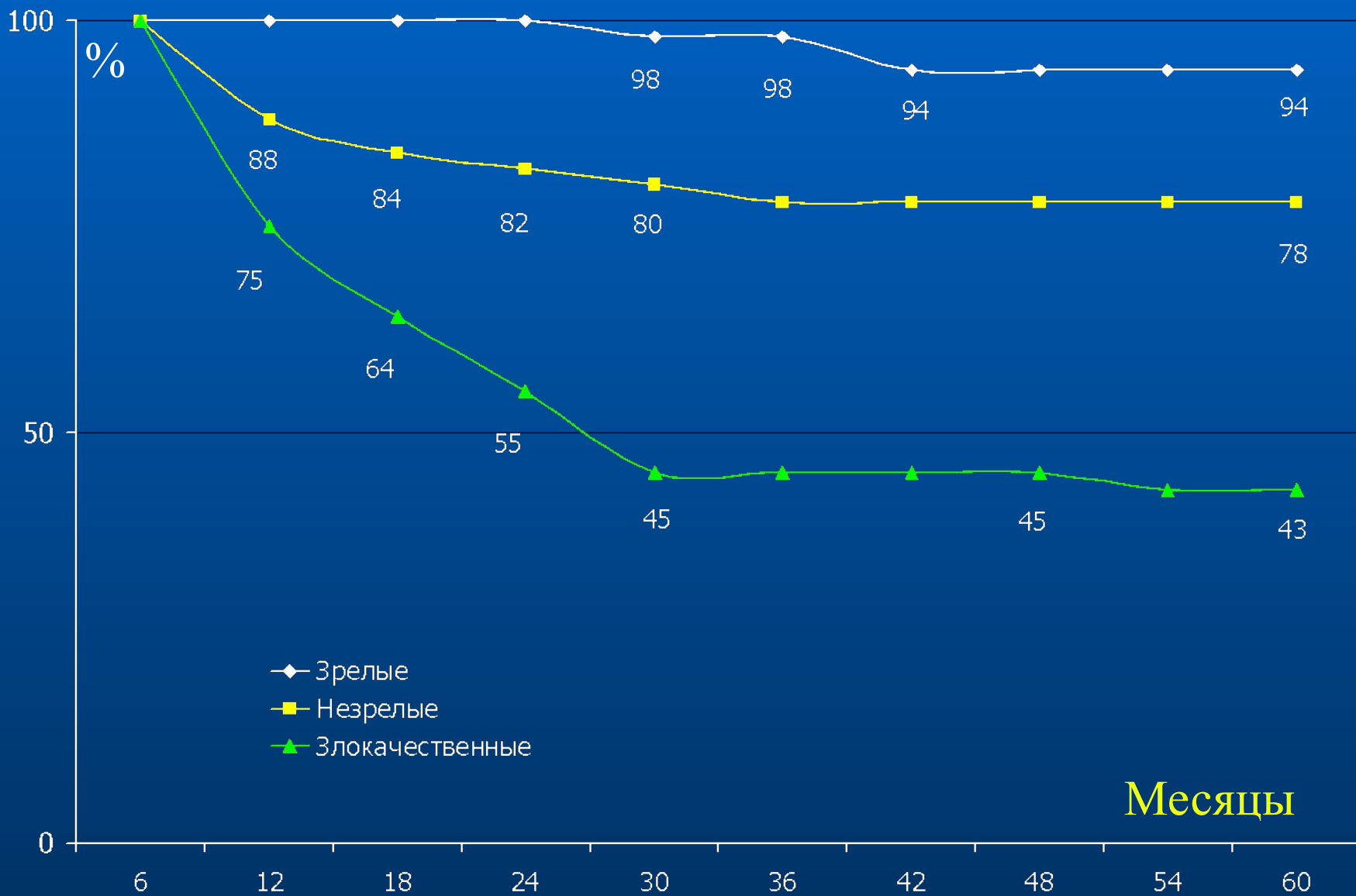
- Герминоклеточные опухоли яичек - ингвинальная орхэктомия с удалением оболочек
- При эмбриональном раке яичек всегда следует выполнять радикальную лимфодиссекцию (паховые, подвздошные и парааортальные лимфоузлы)

Гистоформа	Локализация	Стадия	Лечение
Тератома	Любая	-	Операция
Герминомы / Семиномы / Дисгерминомы	Яички	I	Операция
		II	Операция+РЕВ
		III - IV	
	Остальные	I-IV	
Несеминозные опухоли	Яички	I	Операция
		II - IV	Операция+РЕВ
	Яичники	I - IV	Операция+РЕВ
		Экстрагонадные	I - II
	III - IV		Операция+РЕВ [^]

Результаты и прогноз

- После хирургического лечения зрелых тератом - излеченность достигает 100%
- Семиномы яичек и дисгерминомы яичников у девочек - от 80 до 100%
- Плохой прогноз наблюдается при опухолях эндодермального синуса, эмбриональном раке

Выживаемость больных тератомой



Благодарю за внимание...

