

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

ГЕРМИНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616-053.2/.6-006(075.8)

ББК 55.6я73

Г84

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.09.2019 г., протокол № 1

А в т о р ы: Т. М. Литвинова, Н. Е. Конопля, Т. А. Корень, А. А. Косенко, С. Е. Шелкович

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета Л. Ф. Можейко; д-р мед. наук, проф. каф. онкологии Белорусской медицинской академии последиplomного образования Л. С. Яськевич

Герминоклeточные опухоли у детей и подростков : учебно-методическое пособие / Т. М. Литвинова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 44 с.

ISBN 978-985-21-0433-3.

На современном уровне изложены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, морфологии, диагностики и общие принципы используемых видов лечения наиболее часто встречающихся герминоклeточных опухолей у детей и подростков.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического и 6-го курса лечебного факультетов, а также медицинского факультета иностранных учащихся. Будет полезно врачам-интернам и врачам, проходящим обучение в ординатуре по онкологии, акушерству и гинекологии, детской онкологии и патологической анатомии.

УДК 616-053.2/.6-006(075.8)

ББК 55.6я73

Учебное издание

Литвинова Татьяна Михайловна
Конопля Наталья Евгеньевна
Корень Тамара Алексеевна и др.

ГЕРМИНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров

Редактор И. В. Дицко

Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 22.10.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,49. Тираж 50 экз. Заказ 643.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0433-3

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 6 часов.

Злокачественные и доброкачественные герминоклеточные опухоли (ГКЛО) встречаются у детей и подростков в различных тканях и органах. Среди этих опухолей преобладают новообразования крестцово-копчиковой области, яичек и яичников. В остальных органах ребенка они развиваются довольно редко. Трудности диагностики связаны с тем, что клинические симптомы ГКЛО в большинстве случаев появляются только при достижении опухолью больших размеров. Сложно обнаружить эти новообразования еще и потому, что они довольно часто встречаются у новорожденных и детей младшего возраста. Все это создает трудности в первую очередь для врачей-педиатров, не имеющих специализации по детской онкологии, и приводит к задержке постановки правильного диагноза у ребенка, что не позволяет своевременно начать специальное противоопухолевое лечение.

В данном учебно-методическом пособии будущий врач сможет познакомиться с современной информацией по клинике, диагностике и основам специальной терапии ГКЛО, встречающихся у детей и подростков. Полученные теоретические знания позволят своевременно обнаружить доброкачественные или злокачественные новообразования и в ближайшее время начать специальное лечение.

Цель занятия: приобретение студентами 5-го курса педиатрического факультета и 6-го курса лечебного факультета (субординаторов по онкологии, акушерству и гинекологии, патологической анатомии) и врачами-интернами онкологических, педиатрических и акушерско-гинекологических клиник современных знаний по эпидемиологии, факторам риска, патогенезу, клинике, диагностике, включая патогенетическую анатомию, дифференциальной диагностике, основным методам специального лечения, диспансеризации и профилактике ГКЛО, встречающихся у детей и подростков.

Задачи занятия:

1. Изучить группы опухолей, встречающихся у детей и подростков.
2. Познакомиться с эпидемиологией ГКЛО.
3. Изучить этиологию и патогенез ГКЛО у детей и подростков.
4. Познакомиться с классификациями ГКЛО и их характеристикой.
5. Изучить, в каких органах у мальчиков и девочек наиболее часто встречаются ГКЛО.
6. Приобрести знания по клинической симптоматике ГКЛО в зависимости от их локализации.
7. Познакомиться с современными методами обследования детей, имеющих ГКЛО, и уметь интерпретировать полученные данные.
8. Изучить стадирование ГКЛО.
9. Приобрести знания по основным принципам существующих методов специальной противоопухолевой терапии.

10. Познакомиться с прогнозом ГКЛО и диспансерным наблюдением за детьми и подростками, пролеченными по поводу ГКЛО.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студент должен повторить:

– из *нормальной анатомии*: особенности строения новорожденных, детей и подростков;

– *топографической анатомии*: особенности взаимоотношений у детей и подростков между органами, расположенными в брюшной полости, малом тазу, забрюшинном пространстве и в средостении;

– *акушерства и гинекологии*: эмбриогенез и внутриутробное развитие плода, строение женских половых органов;

– *онкологии*: биологическую и клиническую характеристику злокачественных опухолей, расположенных в забрюшинном пространстве, средостении, головном мозге, в половых органах, а также пути их метастазирования;

– *патологической анатомии*: морфологию герминоклеточных злокачественных и доброкачественных опухолей и основы их иммуногистохимии;

– *лабораторных исследований*: маркеры, характерные для злокачественных опухолей;

– *оперативного лечения*: современные технологии, используемые в детской хирургии при доброкачественных и злокачественных опухолях у детей и подростков.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение ГКЛО и причины, способствующие их возникновению.
2. ГКЛО, наиболее часто встречающиеся у детей и подростков, их эпидемиология.
3. Причины, способствующие развитию ГКЛО.
4. Патогенез ГКЛО.
5. Классификации, используемые для ГКЛО.
6. Частота встречаемости ГКЛО в различных органах, их характеристика.
7. Клиника и диагностика ГКЛО яичников.
8. Клиника и диагностика ГКЛО яичек.
9. Клиника и диагностика ГКЛО крестцово-копчиковой области.
10. ГКЛО средостения и головного мозга.
11. Онкомаркеры, характерные для ГКЛО.
12. Пути метастазирования ГКЛО различных локализаций.
13. Лечение ГКЛО яичников у детей и подростков.
14. Особенности терапии ГКЛО крестцово-копчиковой области.
15. Диспансеризация детей и подростков после лечения ГКЛО.

Вопросы для самоконтроля:

1. Группы детских опухолей.
2. Что такое ГКЛО?
3. Этиология и патогенез ГКЛО.
4. Какие врожденные пороки встречаются при ГКЛО у детей.

5. Перечислите гистотипы ГКЛО и степень их злокачественности.
6. Классификация ГКЛО, встречающихся у детей и подростков.
7. Клиника и диагностика ГКЛО яичников.
8. Дисгерминома яичников, диагностика, особенности лечения.
9. Характеристика и диагностика ГКЛО, возникающих у плода.
10. Опухоль желточного мешка (ОЖМ), ее локализация, характеристика, лечение.
11. Эмбриональный рак у детей и подростков, его характеристика.
12. Общие принципы лечения ГКЛО у детей и подростков.
13. Результаты лечения ГКЛО: рецидивы и метастазы, выживаемость.
14. Прогноз и диспансеризация детей и подростков, пролеченных по поводу ГКЛО.
15. ГКЛО, встречающиеся у детей в Республике Беларусь, их характеристика и диагностика.

Задание для самостоятельной работы. Для успешного изучения темы студенту следует внимательно ознакомиться с содержанием учебно-методического пособия. В процессе его чтения необходимо вести записи вопросов и замечаний, которые впоследствии можно выяснить в ходе дальнейшей работы с дополнительной литературой или на консультации у преподавателя. Решая ситуационные задачи, предложенные в качестве самоконтроля, студент, с одной стороны, может адекватно оценить собственные знания, полученные ранее, а с другой — продемонстрировать преподавателю их уровень, достигнутый в результате работы над учебным материалом.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ГЕРМИНОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ

Доброкачественные и злокачественные опухоли, возникающие у детей и подростков, в зависимости от возраста ребенка, в котором они диагностируются, и их гистологической структуры делятся на три большие группы: эмбриональные, ювенильные и опухоли взрослого типа. *Эмбриональные опухоли* возникают в связи с патологическим развитием зародышевых клеток, способных к персистенции и пролиферации, и встречаются у плода, новорожденных и детей различных возрастных групп. Сюда входят нефробластома (опухоль Вильмса), нейробластома, рабдомиосаркома, гепатобластома, ретинобластома, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЕТ-опухоль) и герминоклеточные новообразования. *Ювенильные опухоли* возникают в основном у подростков в результате злокачественной трансформации клеток зрелой ткани. В эту группу входят астроцитомы (эпендимомы) головного мозга, саркома Юинга, остеогенная саркома, неходжкинская лимфома и лимфогранулематоз. *Опухоли взрослого типа* — это новообразования, гистотип которых идентичен гистологическому строению опухолей, встречающихся у взрослых. К ним относятся гепатоцеллюлярная карцинома, светлоклеточный рак почки, синовиальная карцинома, шваннома, назофарингеальный рак и некоторые другие опухоли. Злокачественные заболевания

кровотворной ткани — лейкемии — не входят ни в одну из этих групп. В структуре онкологической заболеваемости детей и подростков наиболее часто встречаются опухоли, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Структура опухолей у детей и подростков

Наименование опухоли	%
Лейкемии	30,3
Опухоли ЦНС	22,1
Лимфомы	10,4
Мякотканые саркомы	7,7
Нейробластомы	6,1
Нефробластома (опухоль Вильмса)	5,9
Опухоль костей	5,7
Герминогенные опухоли	3,3
Ретинобластомы	1,8
Рак щитовидной железы	1,4
Опухоли печени	1,0
Гистиоцитоз	0,6
Меланома	0,6

ГКЛО входят в группу эмбриональных доброкачественных и злокачественных новообразований у детей и подростков, занимают лишь 8-е место, составляя в среднем 3,3 %. В последние годы их процент в целом по группе вырос до 7 %. У детей до 15 лет он равен 2–4 %, от 15 до 19 лет — 14 %. Однако их клинические особенности и результаты лечения свидетельствуют о необходимости знаний у будущих врачей-педиатров, акушеров-гинекологов и онкологов об этих редко встречающихся опухолях. ГКЛО возникают у плода и часто встречаются у детей до 1 года, а также в других возрастных группах. Они обладают быстрым ростом, высокоагрессивным течением, сочетаются с врожденными пороками и диагностируются чаще у девочек.

Герминоклеточные (герминогенные, герминативные) опухоли — это группа гетерогенных доброкачественных и злокачественных новообразований, имеющих характерный гистотип, происходящих из недифференцированных зародышевых клеток, способных в отдельных случаях к минимальной дифференцировке в сторону различной степени зрелости тканевых и органоидных структур, располагающихся как в половых железах, так и в других органах (экстрагонадно) ребенка. Название новообразований происходит от 2 английских слов: *germ* — зародыш и *cells* — клетка. Характерной особенностью зародышевой клетки является ее плюрипотентность, т. е. способность служить источником для развития всех тканей в человеческом организме. ГКЛО встречаются в любом органе, но чаще всего в яичниках и яичках, возникают, как правило, из недифференцированных зародышевых клеток. Экстрагонадно ГКЛО довольно часто локализуются в крестцово-копчиковой области, забрюшинной клетчатке, переднем средостении, пинальной области мозга, голове и шее. Редко их диагностируют в желудке, вла-

галище, вульве, матке, почке, мочевом пузыре, позвоночнике, печени, перикарде, предстательной железе и некоторых других органах. Возникновение экстрагонадных ГКЛЮ связано с аномалиями миграции зародышевых клеток в процессе эмбриогенеза. ГКЛЮ, независимо от их локализации, похожи друг на друга по своим этиопатогенетическим характеристикам.

Все ГКЛЮ, согласно классификации ВОЗ, делятся на 3 категории. К первой относятся новообразования, возникающие у новорожденных и детей раннего возраста. Наиболее часто это тератомы и ОЖМ, располагающиеся в яичниках, яичках, крестцово-копчиковой области, забрюшинном пространстве, средостении, головном мозге и ротовой полости. Возраст пациентов второй категории составляет 15–40 лет. У них преобладают семиномы и дисгерминомы, развивающиеся наиболее часто в яичках и яичниках. К третьей категории относятся люди старше 50 лет. У них возникают сперматоцитные семиномы, источником которых служат не эмбриональные зародышевые клетки, а сперматогонии и сперматоциты. Гомологами этих опухолей у женщин являются дермоидные кисты яичников, возникающие из ооцитов и ооцитов.

По частоте локализации в организме ребенка ГКЛЮ распределены следующим образом: крестцово-копчиковая область — 27 %, яичники — 26 %, яички — 18 %, головной мозг — 15 %, забрюшинное пространство — 4 %, средостение — 3 %, шея — 2 %, мочеполовой тракт — 2 %, малый таз — 1 %, другое расположение — 2 %.

ГКЛЮ делятся:

- по степени злокачественности: доброкачественные и злокачественные;
- локализации: гонадные, развивающиеся в яичниках, яичках, и экстрагонадные, диагностируемые в других органах;
- числу различных гистологических структур, встречающихся в одной опухоли: чистые (один гистотип), смешанные (несколько гистотипов).

В клинических протоколах по ГКЛЮ они делятся также на интракраниальные (локализация в ЦНС) и экстракраниальные, которые в свою очередь состоят из гонадных и экстрагонадных новообразований.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

До настоящего времени в мире не публикуются данные по эпидемиологии злокачественных опухолей у детей, о чем свидетельствуют данные GLOBOCAN 2008, 2012 и 2018 гг., однако при этом большинство исследователей отмечают рост заболеваемости. В Республике Беларусь за последние 5 лет заболело 60 детей (26 мальчиков, 34 девочки). Заболеваемость варьировала от 0,59 ‰ до 0,83 ‰, составляя в среднем 0,635 ‰. Смертность от ГКЛЮ колебалась от 0,03 ‰ до 0,05 ‰, составляя в среднем 0,03 ‰. Истинную заболеваемость всех ГКЛЮ установить трудно, т. к. доброкачественные ГКЛЮ в базе данных РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии не регистрируются. Известно, что в мире от всех злокачественных детских

опухолей ГКЛО составляют от 3,3 до 8 %. Показатель заболеваемости варьирует от 0,4 ‰ до 0,6 ‰. Заболеваемость в странах Африки и Азии у детей и подростков желтой и черной расы в 10 раз выше, чем белой. В США ежегодно диагностируется до 620 случаев с ГКЛО, в Республике Беларусь — от 8 до 15. ГКЛО встречаются у детей любого возраста, но наиболее часто (50 %) — у новорожденных.

В большинстве стран отмечено 2 пика заболеваемости ГКЛО у детей и подростков в возрасте до 3 лет и с 8 до 12 лет. Эти новообразования в 2–4 раза чаще встречаются у девочек до 3 лет, которые и умирают после лечения чаще, чем мальчики. У мальчиков после 12 лет преобладают ГКЛО яичек и средостения. Обнаружена определенная корреляция между возрастом ребенка и локализацией ГКЛО в различных органах (рис. 1).

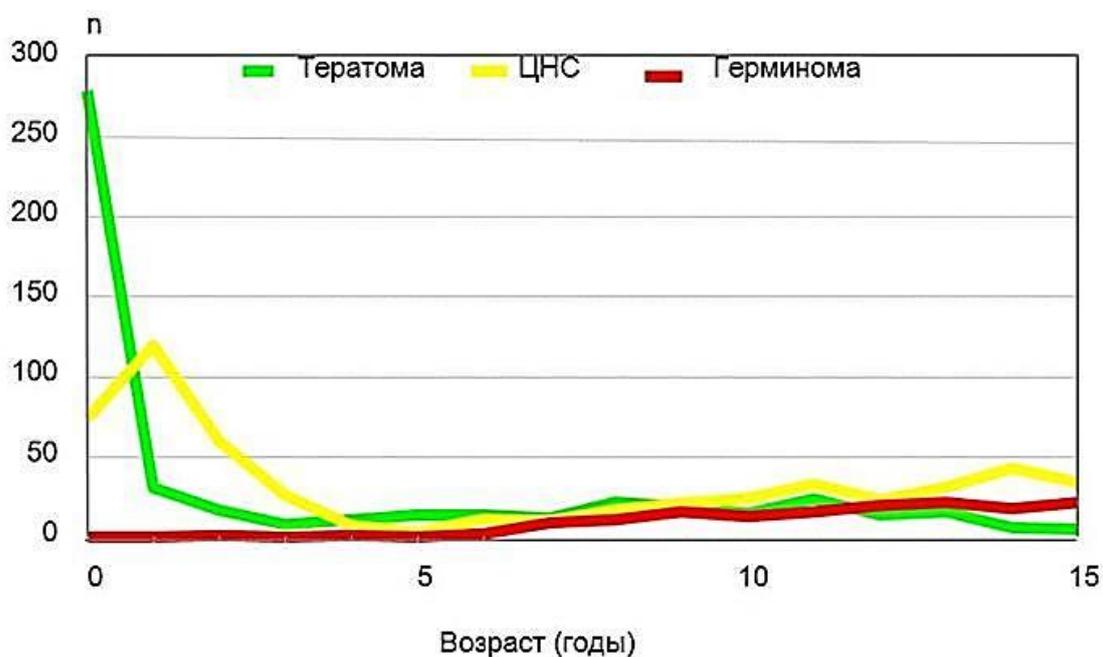


Рис. 1. Корреляция между возрастом и локализацией ГКЛО у детей (n = 1548)

Для каждого возраста ребенка характерен свой гистотип опухоли: для новорожденных и детей до 5 лет — тератомы, ОЖМ; для пубертатного возраста — эмбриональный рак, ОЖМ, хориокарцинома и герминома. Структура ГКЛО у девочек в Республике Беларусь представлена в табл. 2, из которой видно, что чаще всех новообразований они имеют дисгерминомы и зрелые тератомы. К герминогенным новообразованиям относятся $\frac{2}{3}$ опухолей яичников, при этом 30 % из них являются злокачественными.

Смертность от ГКЛО в целом по группе не представлена в литературе, но имеются данные по отдельным локализациям в совокупности с гистотипом. В Республике Беларусь в течение последних 10 лет показатель смертности от ГКЛО варьирует от 0,06 ‰ до 0,17 ‰, при этом за 2 последних года после лечения не умер ни один ребенок. Чаще заболевают девочки в возрасте от 10 до 14 лет, мальчики — до одного года. Умирают от этих заболеваний чаще девочки в возрасте от 1 до 4 лет и мальчики — до одного года.

Гистотипы герминогенных опухолей яичников у девочек в Республике Беларусь

Гистотипы	Число наблюдений	
	абс. ч.	%
Дисгерминома	50	58,8
Эмбриональный рак	5	5,9
Хориокарцинома	1	1,2
ОЖМ	1	1,2
Смешанные герминогенные опухоли	5	5,9
Зрелая тератома	18	21,1
Незрелая тератома	5	5,9
Итого	85	100

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

До настоящего времени не обнаружена основная причина, в результате которой развиваются ГКЛО. Однако доказана роль целого ряда факторов, способствующих их возникновению, таких как химические, физические и генетические. Среди химических факторов неблагоприятными являются растворители, сажа и дым; среди физических — радиация и электромагнитные поля. Играют также определенную роль пищевые продукты, в частности молочные, а также вредные привычки и вирусные заболевания, возникшие во время гестации. Способствует развитию ГКЛО употребление во время беременности продуктов, содержащих топоизомеразу (кофе, чай, какао и др.) и проживание женщин в сельской местности. Играет определенную роль в возникновении ГКЛО у детей увеличенное количество эстрогенов в организме женщины при беременности и превышение массы плода после рождения более 4000 г.

Все указанные факторы способны воздействовать на плод не только через плаценту, но и неоплацентарно, т. е. через организм матери и отца, в котором еще до гестации происходит депонирование канцерогенов. Способны также оказывать влияние на плод гены предков по материнской линии. В результате влияния на половые клетки будущих родителей ребенка, внешних факторов происходит мутация отдельных генов, которые передаются в зародышевые клетки плода, что приводит к развитию в некоторых органах ГКЛО. Пути, по которым возможно действие внешних факторов, представлены на рис. 2.

Возникновение ГКЛО связано, по мнению ряда авторов, с пороками развития. Установлено, что в 18 % случаев эти опухоли появляются при наличии у ребенка 6 пороков. К ним относятся:

1. Крипторхизм — нарушение нормального развития яичка, выражающееся в задержке его опускания в мошонку и остановке в брюшной полости или паховом канале.

2. Инфантилизм — задержка в развитии организма ребенка, проявляющаяся в сохранении у взрослого человека физических и психических черт, присущих детскому возрасту.

3. Псевдогермафродитизм — наличие в организме вторичных половых признаков противоположного пола.

4. Гипоспадия — врожденное недоразвитие мочеиспускательного канала. В этом случае его наружное отверстие открывается на нижней поверхности полового члена, мошонке или промежности.

5. Гинекомастия — чрезмерное увеличение у мальчиков молочных желез.

6. Гипоплазия половых органов — недоразвитие половых органов, связанное с нарушениями эмбриогенеза.

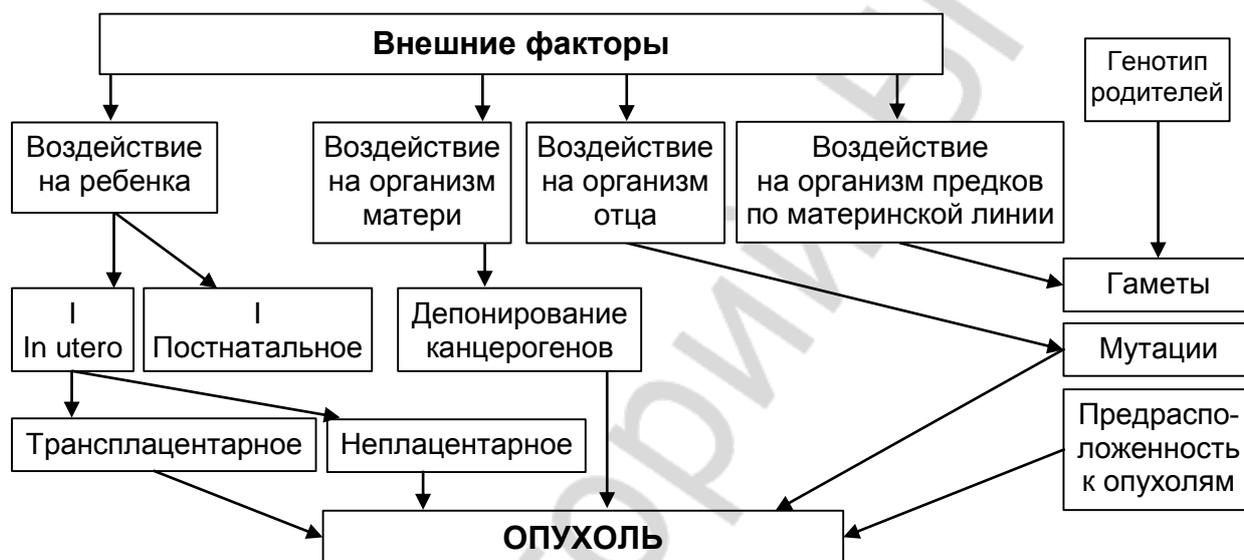


Рис. 2. Пути воздействия внешних факторов на зародышевые клетки

В литературе также описаны 6 синдромов, при которых встречаются ГКЛЮ, протекающие на первом этапе бессимптомно. Об имеющейся ГКЛЮ у ребенка может свидетельствовать наличие следующих синдромов:

1. Триада Currarino, которая включает стеноз или атрезию анального кольца, деформацию мочеочника и ГКЛЮ крестцово-копчиковой области.

2. Синдром Freisera, представленный мужским псевдогермафродитизмом, очаговым гломерулосклерозом и гонадобластомой.

3. Синдром Klinefelter, состоящий из первичного гипогонадизма, евнухоидного телосложения, высокого роста, гинекомастии, отставания в психическом развитии и наличия медиастинальной герминомы.

4. Синдром Turner, для которого характерен низкий рост, крыловидные складки шеи, бочкообразная грудная клетка, О-образное искривление рук, Х-образное искривление ног, птоз, нарушение пропорций лица, низкий рост волос на затылке. У девочек отсутствуют яичники, и вместо них имеются недифференцированные соединительнотканые тяжи без половых клеток

и фолликулов, в одном из которых возникает дисгерминома или гонадобластома.

5. Синдром тестикулярной феминизации, при котором отсутствует или имеет место дефект рецепторов к андрогенам. Для него характерно наличие мужского кариотипа (46XY), локализация яичек в паховом канале или брюшной полости и развитие семиномы.

6. Дисгенезия гонад, обусловленная точечными мутациями генов X-хромосомы и нарушением дифференцировки половых клеток, при этом, несмотря на женский фенотип, в гонадах нет ооцитов и фолликулов, матка недоразвита, отсутствует влагалище и развивается дисгерминома.

В последние годы обнаружены цитогенетические нарушения, связанные с возникновением герминоклеточных новообразований. Установлено, что большинство опухолей имеет свой генетический маркер — изохромосому 12 (i12). В 95 % случаев обнаружено удвоение короткого плеча и потеря длинного плеча 12 хромосомы, утрата участка короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосом 4 и 6, потеря из ДНК одного или нескольких нуклеотидов, а также увеличение числа хромосом в 2 или 4 раза. Ряд исследователей предполагают, что ген, ответственный за развитие гонадобластомы, находится на коротком плече Y-хромосомы. Обнаружено также, что при этих опухолях имеет место увеличение генетического материала 1, 2, 7 и 8 хромосом и его потеря 4, 5, 9, 11, 16 и 18 хромосомами.

ПАТОГЕНЕЗ

Существует 4 концепции развития ГКЛЮ, которые отличаются друг от друга первичным источником возникновения ГКЛЮ. До настоящего времени все предлагаемые теории остаются противоречивыми и до конца не убедительными.

Согласно первой концепции ГКЛЮ развиваются из плюрипотентных примордиальных зародышевых клеток. Согласно второй — они возникают из структур желточного мешка. В соответствии с третьей концепцией источником ГКЛЮ являются плюрипотентные эмбриональные клетки, а согласно четвертой они возникают из клеток уже самого эмбриона.

Однако выполненные в конце прошлого столетия экспериментальные исследования на крысах позволили установить, что различные по степени дифференцировки эмбриональные и экстраэмбриональные структуры могут возникать из недифференцированных зародышевых клеток только в желточном мешке, что сделало вторую концепцию происхождения ГКЛЮ наиболее убедительной. На рис. 3 показан путь продвижения зародышевых клеток (дифференцированных и недифференцированных) из желточного мешка и их остановка в различных участках эмбриона, в которых наиболее часто возникают герминогенные опухоли у детей (рис. 3).



Рис. 3. Миграция нормальных и недифференцированных зародышевых клеток с задержкой последних в местах образования ГКЛО

КЛАССИФИКАЦИЯ

Кроме деления ГКЛО на доброкачественные и злокачественные, гонадные и экстрагонадные, чистые и смешанные, дополнительно используют следующие классификации:

1. Международная классификация детских опухолей ВОЗ (2005 г.).
2. Морфологическая классификация для всех опухолей и отдельно для герминогенных опухолей яичника.
3. По стадиям для опухолей яичников (TNM и FIGO), яичек по «LUGANO» и «Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group» и для экстрагенитальных опухолей (TNM).
4. По степени дифференцировки.

ГКЛО согласно международной классификации детских опухолей по ВОЗ входят в группу под номером X и делятся на следующие подгруппы:

- Xa — интракраниальные и интраспинальные;
- Xb — злокачественные экстракраниальные и экстрагонадные;
- Xc — злокачественные ГКЛО гонад;
- Xd — карциномы гонад;
- Xe — другие и неуточненные ГКЛО.

В основу морфологической классификации ГКЛО положен гистогенетический принцип их происхождения из плюрипотентных зародышевых клеток. В группу ГКЛО входят:

1. ОЖМ.
2. Герминома:
 - внутритубулярная герминоклеточная неоплазия (герминома in situ);
 - инвазивная (семинома, дисгерминома).

3. Эмбриональный рак.

4. Хориокарцинома.

5. Полиэмбриома.

6. Гонадобластома.

7. Тератома:

– зрелая;

– незрелая;

– зрелая или незрелая тератома в сочетании со злокачественными компонентами 1–4 группы.

Герминома — злокачественная опухоль, возникающая из плюрипотентных зародышевых клеток, часть из которых может дифференцироваться в сторону как эмбриональной, так и экстраэмбриональной ткани. При локализации в яичках она называется семиномой, в яичниках — дисгерминомой, при экстрагонадном расположении — герминомой. Эта опухоль составляет 10 % от всех ГКЛО у детей и наиболее часто после половых органов локализуется в пинеальной области головного мозга и переднем средостении. В основном встречается у мальчиков в возрасте от 10 до 15 лет. Все герминомы неактивны, исключение составляют лишь смешанные, в которых обнаруживаются структуры других злокачественных ГКЛО, наиболее часто хориокарциномы.

Опухоли 1–5 группы — злокачественные, а зрелая и незрелая тератома — доброкачественная. Все смешанные опухоли, состоящие из нескольких гистотипов, злокачественные. Названия ГКЛО, перечисленные выше, зависят от того, в какую сторону начинается дифференцировка плюрипотентных клеток: в сторону желточного мешка или трофобласта. Однако плюрипотентные клетки, служащие источником этих опухолей, долгое время могут оставаться недифференцированными. Развитие различных гистотипов ГКЛО из зародышевой клетки схематично представлено на рис. 4.

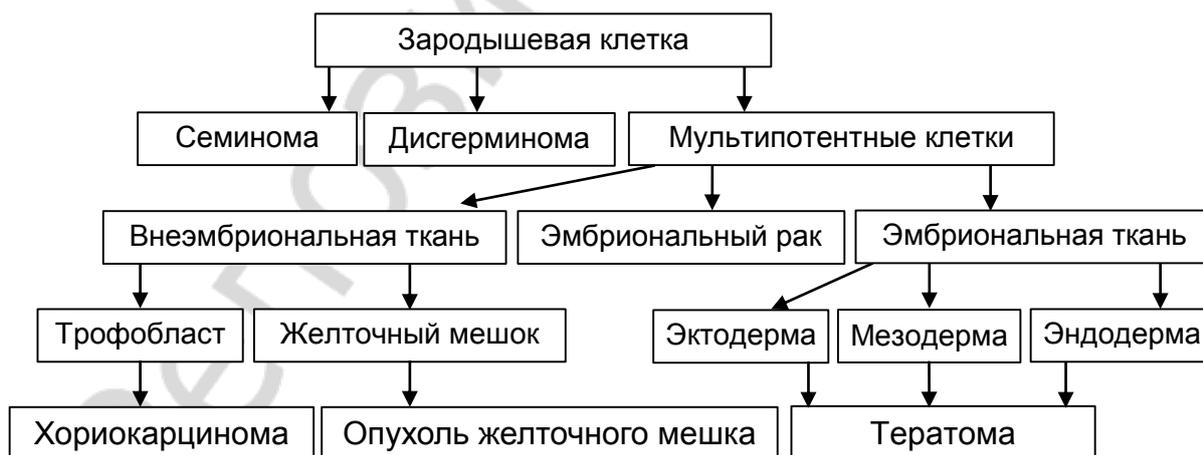


Рис. 4. Схема развития отдельных гистотипов ГКЛО

Для ГКЛО яичников в 2014 г. ВОЗ видоизменила морфологическую классификацию, согласно которой в них встречаются следующие новообразования:

- дисгерминома;
- ОЖМ;
- эмбриональная карцинома;
- негестационная хориокарцинома;
- зрелая тератома;
- незрелая тератома;
- смешанная герминогенная опухоль.

Отдельно выделена группа монодермальных тератом и опухолей соматического типа, в которую входят дермоидные кисты, струма яичника (доброкачественная и злокачественная), карциноиды, опухоли нейроэктодермального типа (аденома и карцинома) и некоторые другие редкие монодермальные тератомы.

В зависимости от степени дифференцировки ГКЛО делятся на:

1. Недифференцированные: дисгерминома, гонадобластома.

2. Дифференцированные:

– экстраэмбриональные: хориокарцинома, ОЖМ;

– эмбриональные: эмбриональный рак, семинома, полиэмбриома, тератома.

Единой классификации по стадиям для ГКЛО различных локализаций не существует. Отдельно стадировуются опухоли яичников, яичек и экстрагонадные опухоли (табл. 3). Для стадирования герминогенных опухолей яичников в 2014 г. предложена та же классификация, что и для карциномы яичника.

Таблица 3

Стадирование ГКЛО яичников

TNM	FIGO	Локализация опухоли
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена яичниками (одним или двумя) или маточной трубой (трубами)
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником или стенкой маточной трубы, без прорастания капсулы/поверхности яичника, маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости/смывах с брюшины
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками/маточными трубами, без прорастания капсулы яичника/поверхности маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T1c	IC	Опухоль ограничена одним/двумя яичниками или маточными трубами и сопровождается любым из следующих признаков:
T1c1	IC1	– повреждение капсулы опухоли во время операции;
T1c2	IC2	– капсула повреждена до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы;
T1c3	IC3	– наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах с брюшины

TNM	FIGO	Локализация опухоли
T2	II	Опухоль поражает один или оба яичника, или маточную(ые) трубу(ы) с распространением на брюшину малого таза, или первичная перитонеальная карцинома
T2a	IIA	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке, и/или маточной(ых) трубе(ах), и/или яичнике(ах)
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, включая кишку в пределах таза
T3 и/или N1	III ^a	Опухоль поражает один или оба яичника, или маточные трубы, или первичная перитонеальная карцинома с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределами таза и/или метастазами в ретроперитонеальных лимфоузлах
N1	IIIA1	Метастазы только в ретроперитонеальных лимфоузлах
N1a	IIIA1i	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
N1b	IIIA1ii	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a, любая N	IIIA2	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, включая поражение кишки за пределами таза
T3b, любая N	IIIB	Макроскопические метастазы по брюшине за пределами таза 2 см или менее в наибольшем измерении, с/без метастазов в ретроперитонеальных лимфатических узлах
T3c, любая N	IIIC	Метастазы по брюшине за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении, с/без метастазов в ретроперитонеальных лимфатических узлах (включая распространение опухоли по капсуле печени и селезенки, без вовлечения паренхимы этих органов)
M1 M1a M1b	IV IVA IVB ^b	Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине) Выпот в плевральной полости (верифицирован цитологически) Паренхиматозные метастазы и(или) метастазы в других органах, за пределами брюшной полости (включая метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

Примечание: ^a Поражение капсулы печени относится к T3/ стадия III; ^b Метастазы в паренхиме печени — M1/ стадия IV.

N — регионарные лимфатические узлы: NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены; N0 — нет метастазов в регионарных лимфоузлах; N1 IIIA1 — метастазы в регионарных лимфоузлах; N1a IIIA1i — метастазы в лимфатических узлах до 10 мм; N1b IIIA1ii — метастазы в лимфатических узлах более 10 мм.

M — отдаленные метастазы: M0 — нет отдаленных метастазов; M1 — отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине); M1a — выпот в плевральной полости (верифицирован цитологически); M1b — метастазы в паренхиме печени и/или селезенке, других органах за пределами брюшной полости (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости).

По мнению некоторых авторов, наиболее правильно отражает распространенность опухолевого процесса ГКЛЮ яичников классификация, предложенная детскими онкологами (POG/CCG):

– I стадия — опухоль ограничена яичником, опухолевых клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры в N, определение после периода полураспада, равного для АФП 5 дней, ХГ — 16 ч;

– II стадия — имеется микроскопическая остаточная опухоль или метастатические лимфоузлы в размерах < 2 см, отсутствие злокачественных клеток в брюшной полости и опухолевого маркера +/-;

– III стадия — имеет место наличие макроскопической остаточной опухоли или возможность выполнения только биопсии, лимфоузлы более 2 см, метастазы в большом сальнике, брюшине, покрывающей петли кишечника, мочевой пузырь, наличие опухолевых клеток в брюшной полости, лимфоузлах;

– IV стадия — отдаленные метастазы, включая печень.

Для стадирования ГКЛО яичек используют 2 системы: «Children’s Cancer Group and Pediatric Oncology Group» и «LUGANO». Последняя рекомендована к применению в Республике Беларусь (табл. 4):

– I стадия — локализованная опухоль, маркеры нормализовались после орхифуникулэктомии;

– II стадия — орхифуникулэктомия, опухолевые клетки в мошонке или в половом тяже (менее чем 5 см от проксимального края резекции), забрюшинные лимфатические узлы < 2 см в диаметре и стойко повышенные опухолевые маркеры;

– III стадия — забрюшинные лимфатические узлы > 2 см в диаметре;

– IV стадия — отдаленные метастазы.

Таблица 4

Стадирование опухоли яичка по LUGANO

LUGANO	TNM	Локализация опухоли
I		Локализованная опухоль
	IA	Опухоль ограничена яичком
	IB	Инфильтрация семенного канатика или опухоль в неопущенном яичке
	IC	Инфильтрация мошонки, или ранее проведена операция, или опухоль была удалена или биопсирована
II		Распространение метастазов в поддиафрагмальные лимфоузлы
	IIA	Все узлы ≤ 2 см
	IIB	По крайней мере один узел размерами 2–5 см
	IIC	По крайней мере один узел размерами > 5 см
	IID	Пальпируемая абдоминальная опухоль или неподвижные паховые лимфоузлы
III		Распространение метастазов в наддиафрагмальные лимфоузлы или отдаленные метастазы
	IIIA	Медиастинальные и/или надключичные лимфоузлы, но при отсутствии отдаленных гематогенных метастазов
	IIIB	Отдаленные метастазы только в легкие: «minimal» < 5 метастазов в каждом легком, все размерами ≤ 2 см; «advanced» > 5 метастазов в каждом легком, размерами > 2 см, или наличие плеврального выпота
	IIIC	Гематогенное распространение за пределы легких
	IIID	Определение персистирующих опухолевых маркеров после комплексной терапии, но без очевидно обнаруживаемой опухоли

Стадирование экстрагонадных ГКЛО по TNM:

– TX — первичная опухоль не может быть оценена;

- T0 — нет данных о первичной опухоли;
- T1 — опухоль ограничена органом;
- T1a — опухоль диаметром ≤ 5 см;
- T1b — опухоль диаметром >5 см;
- T2 — инфильтрация соседних органов;
- T2a ≤ 5 см;
- T2b >5 см;
- N — регионарные лимфоузлы;
- NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов;
- N0 — нет признаков поражения регионарных лимфоузлов;
- N1 — региональные лимфоузлы поражены;
- M — отдаленные метастазы;
- MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
- M0 — нет отдаленных метастазов;
- M1 — отдаленные метастазы.

КЛИНИКА И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Клинические проявления ГКЛО чрезвычайно многообразны. Они зависят от стадии, локализации и гистотипа злокачественного или доброкачественного новообразования, а также связаны с возрастом заболевшего. При I–II стадиях опухоли, независимо от ее расположения в организме ребенка, жалобы, как правило, отсутствуют. В табл. 5 представлены ГКЛО, наиболее часто встречающиеся у детей.

Таблица 5

ГКЛО у детей

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 %

Как видно из табл. 5, ГКЛО могут встречаться сразу после рождения и до 18-летнего возраста, располагаясь в основном в яичниках, яичках и крестцово-копчиковой области. Реже они бывают в средостении, головном мозге (пинеальная область), забрюшинном пространстве, шее и ротоглотке. Крайне редко ГКЛО локализуются во влагалище, мочевом пузыре, печени и некоторых других органах. Для каждой локализации существует свой гистотип злокачественной опухоли и определенная клиническая картина.

ГКЛО крестцово-копчиковой области встречаются у одного на 40 000 новорожденных, чаще у девочек, и представлены в основном зрелыми тератомами, которые возникают внутриутробно у плода, но встречаются ОЖМ и незрелая тератома. Впервые они диагностируются при рождении ребенка или в возрасте до одного года. В последнее время, особенно при больших размерах новообразования, их обнаруживают у беременных при эхоскопии органов таза, т. е. внутриутробно. В этих случаях в течение 9 месяцев ГКЛО развивается у плода, может достигать больших размеров и приводить к водянке. Опухоль располагается между ножками ребенка и иногда переходит на ягодицы (рис. 5).



Рис. 5. Большая крестцово-копчиковая тератома у плода

В случае разрыва кожи над тератомой возникает массивное кровотечение, а при наличии инфекции — некроз, сепсис и другие инфекционные осложнения.

Выделяют 4 типа крестцово-копчиковых опухолей: постсакральные, пост- и пресакральные, асимметричные, или «гантелевидные», и внутритазовые. Чаще всего наблюдаются постсакральные тератомы, располагающиеся между ножками ребенка, кнаружи от прямой кишки. В отдельных случаях опухоль распространяется на одну из ягодиц (рис. 6).

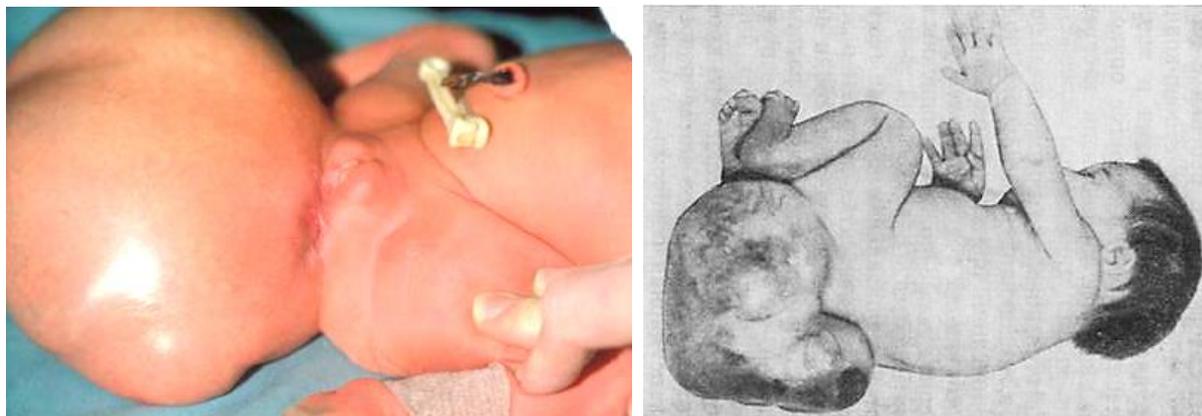


Рис. 6. Крестцово-копчиковая тератома у новорожденного

Для ГКЛО характерно сочетание с врожденными пороками позвоночника и мочеполовой системы.

Крестцово-копчиковые тератомы, имеющие небольшие размеры, протекают бессимптомно. О больших размерах опухоли свидетельствует нарушение функции мочевого пузыря и прямой кишки, симптомы интоксикации. При наличии видимого образования в области ягодиц у детей бывает острая задержка мочи и отсутствие стула. Крупные опухоли до 15–26 см в диаметре имеют капсулу и ограничены от окружающих тканей. Новообразования меньших размеров встречаются у детей старшего возраста. На разрезе опухоль кистозная или солидная. В кистах кроме серозной жидкости может быть слизь, белковые массы в виде хлопьев, редко — очаги обызвествления и зубы. Наличие солидного строения свидетельствует о злокачественности, при этом ребенок худеет, у него повышается температура тела, появляется анемия. В литературе имеются данные о семейных случаях пресакральных тератом, сочетающихся со стенозом анального отверстия и дефектом крестца. Гистологически опухоль представлена тремя видами тканей: эктодермальной (глия, сосудистые сплетения, ганглиозные клетки и эпидермис со всеми его производными); мезодермальной (жировая, соединительная и гладкомышечная ткань, ткани почек и сердца) и энтодермальной (ткани кишечной трубки, щитовидной и поджелудочной желез, печени, респираторного тракта). Незрелым компонентом этой опухоли является примитивная нейроэктодерма, которая представлена полями с маленькими гиперхромными клетками — нейробластами и нейроэпителиальными трубочками.

В 65–75 % случаев зрелые крестцово-копчиковые тератомы бывают доброкачественные. Незрелые и злокачественные тератомы встречаются реже, чем зрелые, и составляют соответственно 27,5 % и 7,5 % случаев.

ГКЛО средостения встречаются у подростков в виде тератом и семином (гермином) и составляют 6 % от всех ГКЛО и 20 % от всех опухолей средостения. Основным представителем ГКЛО средостения является тератома (68,4 %). Она локализуется в основном в переднем средостении и только в 3 % случаев — в заднем. Мальчики и девочки в различном возрасте заболевают одинаково часто, но диагностируется данная патология у них обычно

в 15–18 лет. Риск возникновения ГКЛО средостения повышен при синдроме Клайнфельтера. Протекают ГКЛО средостения на первых этапах своего развития бессимптомно и в большинстве случаев являются случайной находкой при рентгенографии или КТ легких (рис. 7).



Рис. 7. Герминома средостения

При больших размерах опухоли пациента беспокоит одышка (25 %), боли в грудной клетке (23 %), кашель (17 %), высокая температура (13 %), дисфагия, слабость (6 %), потеря массы тела (11 %). В отдельных случаях развивается синдром сдавления верхней полой вены, увеличиваются лимфатические узлы шейно-подключичной области. На злокачественность опухоли указывают наличие в ней кровоизлияний, некротических очагов и ее вес 700 г и более. Макроскопически тератома средостения похожа на тератомы других локализаций. Для нее наиболее характерно присутствие дериватов эктодермы, представленных в 70–80 % случаях кожей и нейроглией. В незрелых тератомах преобладает нейроэпителий. Злокачественные опухоли средостения представлены обычно ОЖМ, эмбриональным раком и герминомой, но иногда в них бывает и саркоматозная ткань. Новообразования быстро растут и распространяются на окружающие ткани, что свидетельствует об их агрессивности.

Герминомы (семиномы) средостения встречаются реже, чем тератомы, и по своим клиническим симптомам и рентгенологической картине от них не отличаются (рис. 8).

ГКЛО в средостении бывает и у новорожденных детей. Они проявляются, как правило, в виде синдрома дыхательных расстройств. Если опухоль располагается вблизи сердца, то у плода может быть сердечная недостаточность, кардиомегалия или отек. Внутрисердечные тератомы диагностируются крайне редко. Макроскопически они имеют капсулу с гладкой поверхностью, размеры колеблются от 5 до 15 см в диаметре, а вес — от 30 до 500 г. Опухоли весом более 750 г чаще всего бывают злокачественными. Тератомы состоят из кист, заполненных мукоидным содержимым или желтовато-белыми роговыми массами с наличием костной и хрящевой ткани.

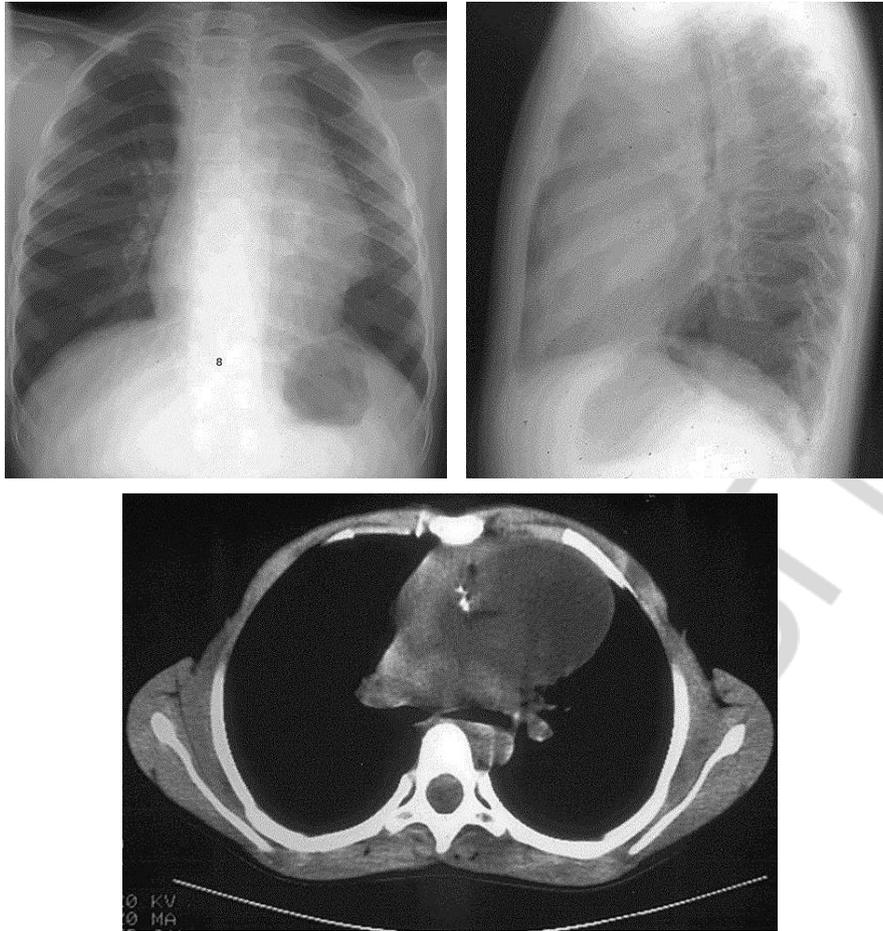


Рис. 8. Рентгенограмма и томограмма медиастинальных гермином

ГКЛО головного мозга встречаются редко и входят в группу интракраниальных (Ха) опухолей. Наблюдаются у детей в возрасте до 5 лет и составляют от всех новообразований 1–2 %. Они представлены чаще всего чистыми герминомами, но диагностируются иногда и хориокарцинома, ОЖМ, эмбриональный рак и тератомы. Локализируются в шишковидной железе, третьем желудочке, задней черепной ямке, стволе мозга, зрительных буграх и спинном мозге. Опухоль оказывает давление на структуры головного мозга, что проявляется тошнотой, рвотой, головной болью, судорогами и повышением внутричерепного давления. Иногда имеют место глазодвигательные нарушения и симптомы несахарного диабета. При наличии у ребенка триады симптомов, включающей несахарный диабет, нормальное содержание АФП и β -ХГТ и опухоль в пинеальной области, следует думать о первичной герминоме. Новообразования чаще встречаются у мальчиков и диагностируются в первые 20 лет жизни (рис. 9). Опухоль не продуцирует онкомаркеры, характерные для других ГКЛО: АФП и β -ХГТ.

Интракраниальные тератомы составляют 5 % от всех тератом, а от всех опухолей головного мозга — 1 %. У новорожденных эти опухоли сопровождаются вторичной гидроцефалией и атрофией мозговой ткани. Микроскопически они представлены нейросолидной или кистозной тканью, а герминомы — серовато-белой мягкой солидной тканью. К злокачественным компо-

нентам относится ОЖМ, эмбриональный рак, хориокарцинома и герминома. Смешанные тератомы так же, как и герминомы, быстро растут, прорастают кости черепа и метастазируют в кости скелета.

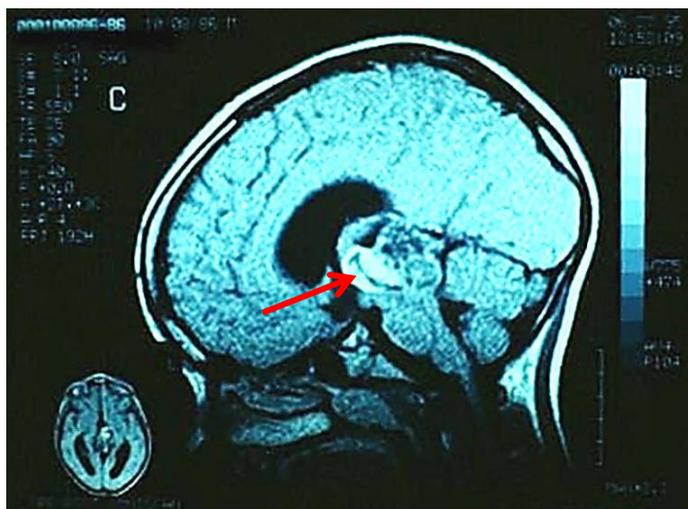


Рис. 9. Герминома головного мозга

Забрюшинные ГКЛО встречаются у детей в возрасте до 2-х лет и составляют 5 % от всех ГКЛО. Чаще представлены тератомами. Клинические симптомы заболевания появляются только при больших размерах опухоли, что связано с ее давлением на окружающие органы и ткани (рис. 10).



Рис. 10. Забрюшинная ГКЛО

Забрюшинные ГКЛО составляют 3–4 % от всех других тератом. Опухоль имеет размеры 10–15 см в диаметре с гладкой поверхностью и дольчатым строением, окружена капсулой, на разрезе представлена множеством кист и солидными участками. При микроскопическом исследовании она состоит из зрелых и незрелых тератоидных тканей, очагов незрелой почечной ткани, похожей на опухоль Вильямса, и клеток почечно-клеточного рака.

При больших размерах опухоль можно пропальпировать через переднюю брюшную стенку, чаще безболезненную и практически неподвижную. Основными симптомами являются тошнота и рвота, боль в животе, его вздутие, а также запоры.

ГКЛО желудка. В желудке из всех ГКЛО чаще всего встречаются тератомы, которые составляют менее 1 % и носят доброкачественный характер. В 80 % случаев ГКЛО выявляются в возрасте до одного года. В основном диагностируются у мальчиков. У девочек описаны единичные случаи. Опухоль растет эндо- и экзофитно, локализуется в области малой кривизны или задней стенки желудка и состоит из множества кист.

ГКЛО почек. У детей выявляется крайне редко и составляет менее 1 %. Основным признаком опухоли считается отсутствие в ней структур нейробластомы и других незрелых почечных тканей.

ГКЛО печени составляют менее 1 % от всех ГКЛО. Встречаются в виде тератомы у детей в первые дни или месяцы жизни. Опухоль состоит из множества кист, иногда содержит солидные участки, занимает часть или всю долю печени. При микроскопическом исследовании обнаруживают зрелые и незрелые соматические ткани, дериваты всех 3 зародышевых листов и печеночную ткань. В последнем случае ГКЛО нужно дифференцировать с тератоидной гепатобластомой. Большинство опухолей доброкачественные.

ГКЛО головы, шеи и лица (экстракраниальные). Локализуются в мягких тканях лица, шеи, в ротоглотке, на языке и в миндалинах, в носоглотке и орбите глаза. Они составляют 5 % от всех ГКЛО. Представлены зрелыми тератомами и встречаются в основном у новорожденных, приводя к высокой смертности в связи с обструкцией дыхательных путей. Клинически проявляются в виде расстройства дыхания и глотания. Во время беременности наблюдается многоводие и/или водянка плода. Роды следует вести только путем кесарева сечения, иначе плод погибнет, а у роженицы возникнут травмы, приводящие к кровотечению.

ГКЛО ротовой полости (эпигнатус) — солидное, реже кистозное образование больших размеров, которое выходит из полости рта. Опухоль бывает связана с основанием черепа через дефект в твердом небе, поэтому в этом случае отмечается высокая летальность новорожденных (рис. 11)

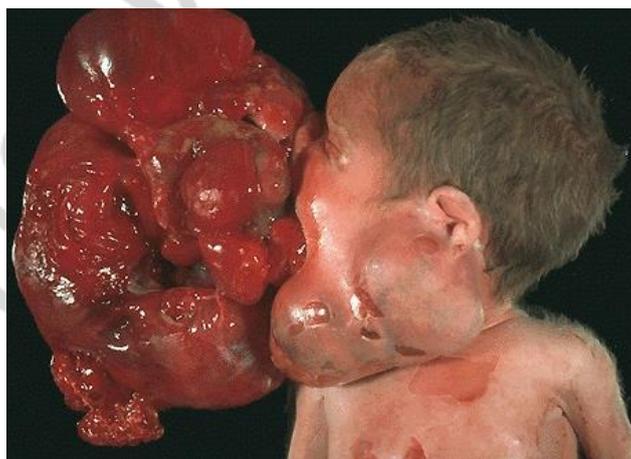


Рис. 11. ГКЛО ротовой полости

ГКЛО орбиты встречается крайне редко. Описано около 100 случаев. Опухоль односторонняя. Она в 2 раза чаще диагностируется у девочек.

ГКЛО шеи бывают наиболее часто у новорожденных, поражая в одинаковом проценте случаев мальчиков и девочек. Большинство тератом головы и шеи — зрелые. Незрелые тератомы встречаются несколько реже. Злокачественным компонентом, который присутствует в некоторых тератомах, является ОЖМ и эмбриональный рак. Герминома и хориокарцинома в шее не встречаются. Основная часть ГКЛО головы, шеи и лица нерезектабельны.

ГКЛО яичников. Диагностируются у девочек в возрасте 9–14 лет, а пик обнаружения опухоли — 9–11 лет. Новообразования представлены в основном зрелыми тератомами, реже бывают незрелая тератома, дисгерминома, ОЖМ, хориокарцинома и эмбриональный рак.

По классификации ВОЗ различают 3 типа тератом яичника: зрелые (доброкачественные и дермоидные кисты), состоящие из кистозных и солидных компонентов; незрелые (злокачественные); редкие монодермальные и высокоспециализированные (струма яичников и др.). Зрелые тератомы в свою очередь делятся на солидные и кистозные.

Зрелая солидная тератома растет медленно, располагается в одном яичнике, имеет различные размеры и доброкачественное течение. Ее внешний вид зависит от входящих в состав опухоли зрелых тканей. Обычно новообразование состоит из кожной эпидермы в виде эпидермиса и зрелой мозговой глии. Она может содержать структуры коры мозга, мозжечка и зачатки глаза. Постоянными компонентами, находящимися в небольшом количестве в тератоме, являются структуры, похожие на органы дыхания и пищеварения (фрагменты слизистой носа, гортани, трахеи, слюнных желез, трубочки образований с желудочным и кишечным эпителием и поджелудочной железы, мочеточников и мужских наружных половых органов). У пациентки встречается в редких случаях глиоматозный перитонит — обсеменение брюшины глиальной тканью и наличие ее в забрюшинных лимфатических узлах. При отсутствии асцита и метастазов этот процесс считается доброкачественным.

Зрелая кистозная тератома яичников (синоним — дермоидная киста) встречается у детей реже, чем у взрослых. Опухоль в большинстве случаев бывает доброкачественная. Злокачественной тератома становится только в тех случаях, когда входит в группу смешанных ГКЛО. Опухоль в 85 % одиночная и односторонняя. Она имеет различную форму: овальную, круглую или почкообразную. Размеры тератомы и ее вес колеблется в самых широких пределах. Поверхность гладкая, блестящая, цвет серовато-белесоватый, консистенция тестоватая или плотноэластичная, иногда содержит желеобразные массы и мутную жидкость. На разрезе тератома представлена однокамерным образованием, заполненным салными массами, пучками волос. На участке со стороны яичника есть дермоидный бугорок — это утолщение внутренней оболочки, у которого локализуются различные ткани: жировая, костная, рудиментарные петли кишечника, пальцы, конечности, но чаще многочисленные зубы. Из этого бугорка иногда растут жировые массы и волосы. Микроскопически стенка кисты представлена компонентами кожи, а также респираторным и кишечным эпителием (рис. 12).

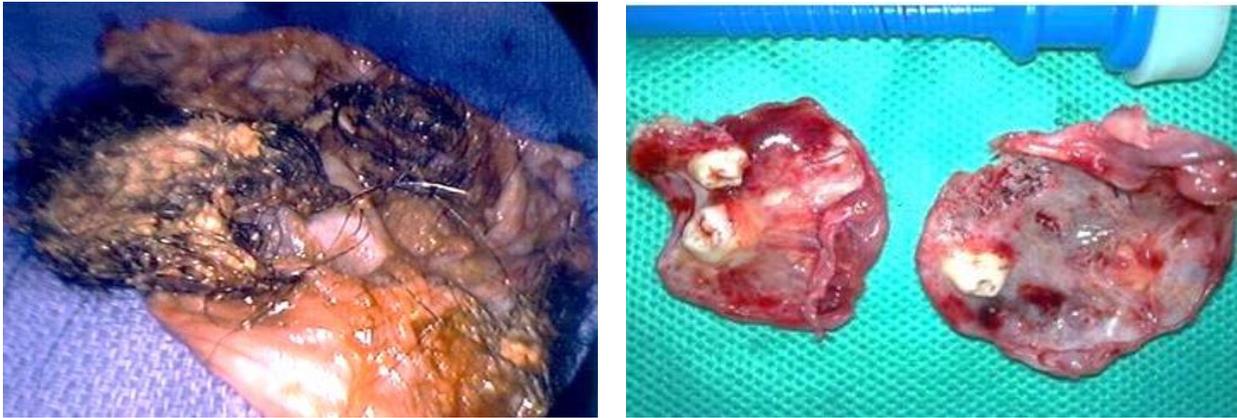


Рис. 12. Дермоидные кисты яичников на разрезе

Девочка может жаловаться на дискомфорт в брюшной полости, тошноту, рвоту, боли внизу живота и увеличение его в размерах. Боли могут быть ноющими, иногда острыми, что обусловлено либо перекрутом ножки опухоли, ее некрозом, либо разрывом капсулы, что приводит к пельвиоперитониту и требует срочного оперативного вмешательства. Разрыв капсулы опухоли чаще наблюдается при ОЖМ и эмбриональной карциноме. Болезнь может начинаться с обнаружения пальпируемого образования в брюшной полости и увеличения живота в объеме. У менструирующих девочек о наличии опухоли в яичнике иногда свидетельствует увеличение молочных желез, рост волос на лобке, раннее начало менструации, дисменорея либо вторичная аменорея. При больших опухолях у ребенка появляются дизурические расстройства и запоры. Довольно часто эти опухоли протекают длительное время без симптомов. Зрелые кистозные тератомы дают такие осложнения, как перекрут, разрыв и воспаление.

Незрелая тератома встречается у девочек в возрасте до 20 лет. Это одностороннее солидное образование, в котором изредка бывают мелкие кисты. Оно быстро растет, иногда достигает больших размеров и имеет различную форму. Опухоль содержит сальные массы, кости, хрящевую ткань и волосы. Микроскопически незрелая тератома выглядит, как и зрелая, но в ней все ткани различной степени зрелости. При наличии определенного количества незрелых тканей резко увеличивается возможность развития рецидива. Незрелые тератомы иногда сочетаются с ОЖМ, дисгерминомой, эмбриональным раком, хориокарциномой и полиэмбриомой. Они делятся на IV степени незрелости, которую определяет врач-патологоанатом. При III–IV степени незрелости тератомы и при обнаружении в них других опухолей эти ГКЛЮ считаются злокачественными. Основным клиническим признаком незрелой тератомы является наличие образования в малом тазу неравномерной консистенции, ограниченного в подвижности. Обычно опухоль находят, когда она занимает весь малый таз, выходит в брюшную полость и пальпируется через переднюю брюшную стенку или метастазирует в другие органы (рис. 13).



Рис. 13. Незрелая тератома яичника

Дисгерминома занимает 1-е место среди всех ГКЛЮ яичников у девочек и составляет 15 % от всех ГКЛЮ, 25–30 % от всех злокачественных опухолей и 11 % от всех новообразований в яичниках. Дисгерминома диагностируется в возрасте 6–20 лет. В 70–90 % случаев она поражает один яичник, но при этом в другом отмечается дисгенезия гонады. У этих девочек встречаются такие пороки развития, как инфантилизм, псевдогермафродитизм и недоразвитие половых органов (рис. 14).

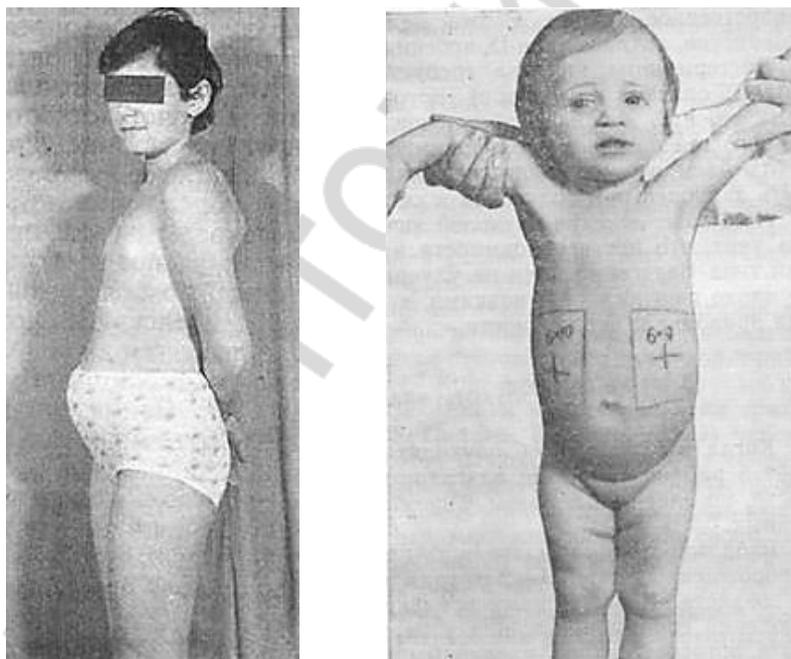


Рис. 14. Общий вид детей с дисгерминомой яичников

Дисгерминома относится к наиболее незрелым вариантам ГКЛЮ. Некоторые пациентки имеют аномальный кариотип (45,ХО/46,ХУ). Если дисгерминома чистая, она гормонально неактивна, что подтверждает клиническая картина заболевания. В случае присутствия в опухоли элементов хориокарциномы она становится гормонально активной, и у девочек появляются жалобы, соответствующие для хориокарциномы. Дисгерминома растет быстро,

метастазирует по кровеносным и лимфатическим сосудам в легкие, печень и по брюшине (рис. 15).

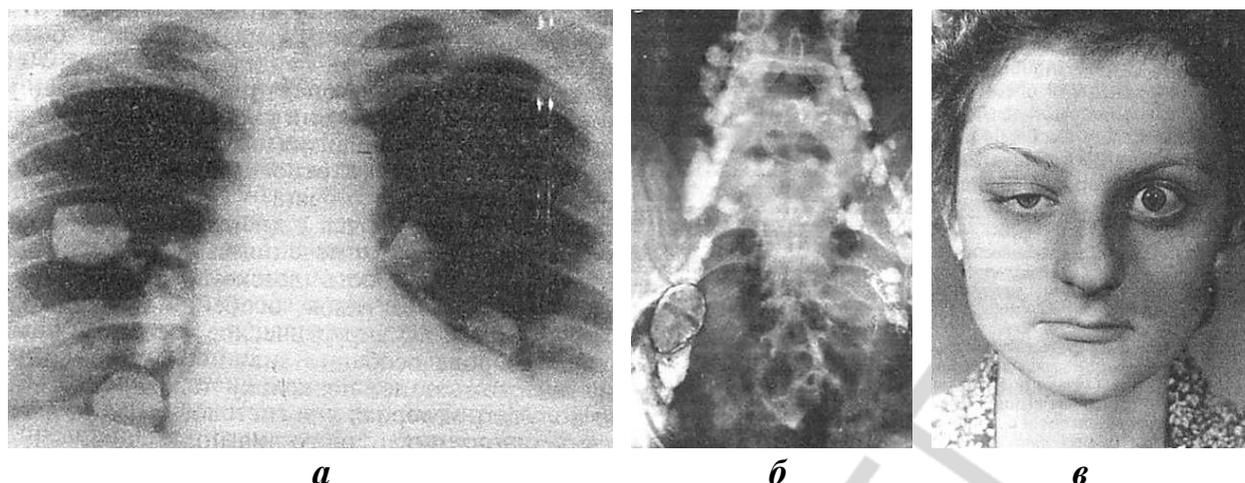


Рис. 15. Метастазы:

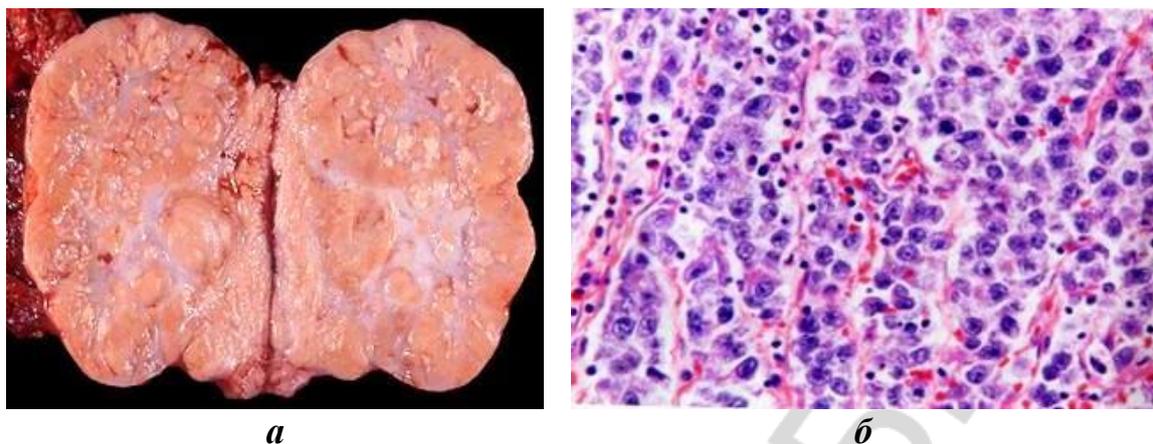
a — в легкие; *б* — в подвздошный лимфоузел справа; *в* — в глазное яблоко слева

В Республике Беларусь дисгерминомы чаще всего встречаются у девочек в возрасте 12–13 лет. У некоторых пациенток имеет место нарушение менструальной функции, что проявляется в виде аменореи, скудных месячных либо длительных мажущих выделений. Опухоль может некротизироваться, либо ее ножка перекручивается, что проявляется клиникой «острого живота». Возникают резкие боли в надлобковой области или по всему животу. При этом живот вздут, отхождение газов затруднено, мочеиспускание нарушено. Это требует экстренного хирургического вмешательства. При небольших опухолях жалобы либо отсутствуют, либо носят неопределенный характер. Девочек беспокоят тупые, тянущие боли внизу живота, учащенное мочеиспускание, расстройство менструального цикла. При запущенном злокачественном процессе жалобы пациентки свидетельствуют об интоксикации и выражаются в общем недомогании, слабости, потере аппетита, быстрой утомляемости, повышении температуры тела.

Макроскопически дисгерминома имеет округлую форму, бугристая. Цвет варьирует от бело-желтоватого до розово-сероватого (рис. 16, *a*). Масса опухоли в отдельных случаях достигает 4 кг, диаметр — 10–15 см. Она содержит очаги некроза и участки кровоизлияния. Консистенция дисгермином бывает мягкой либо плотно-эластичной. В начале заболевания опухоль подвижна, имеет ножку и располагается в прямокишечно-маточном углублении. Затем в результате роста дисгерминома переходит на матку, смежные органы, большой сальник и образует единый опухолевый конгломерат.

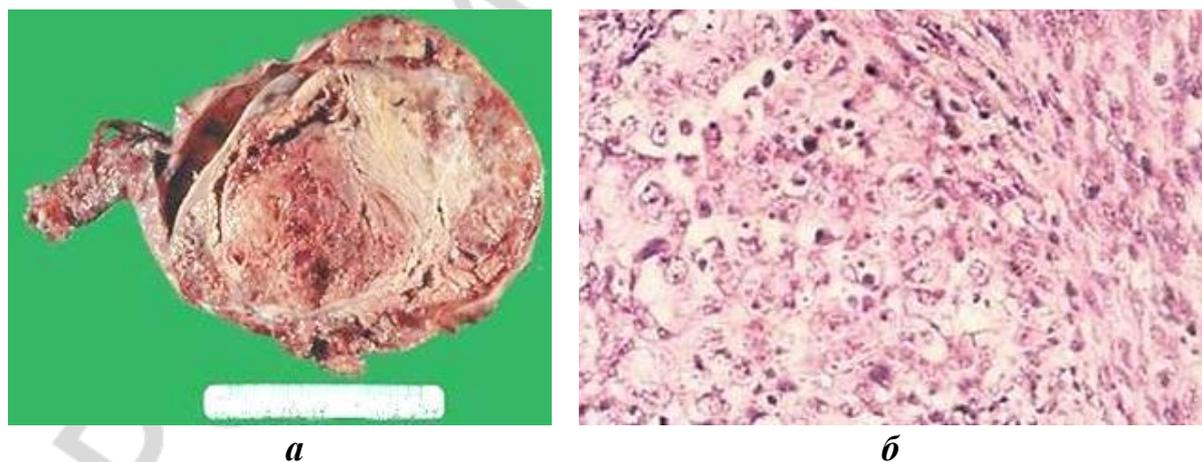
Микроскопически опухоль представлена одноклеточными крупными клетками с округлым ядром и отчетливо видимым ядрышком, светлой цитоплазмой, содержащей гранулы гликогена, хорошо выраженную цитологическую мембрану. Клетки образуют дольки, пласты и поля, разделенные стромой, в которой проходят мелкие сосуды. Характерными для дисгермином

являются реактивные инфильтраты, содержащие зрелые лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы. Иногда эти инфильтраты имеют гранулематозный характер и содержат многоядерные клетки типа клеток Пирогова-Лангханса (рис. 16, б).



а *б*
Рис. 16. Дисгерминома яичника:
а — на разрезе; *б* — гистологическое строение

Эмбриональный рак — злокачественная ГКЛО из недифференцированных клеток эпителиального типа. Он встречается в детском и юношеском возрасте от 10 до 15 лет. Чистый эмбриональный рак гормонально неактивный, диагностируется чаще в сочетании с тератомой, ОЖМ и дисгерминомой. Основное проявление заболевания — клиника «острого живота», что обусловлено частым разрывом этой опухоли. Карцинома быстро метастазирует в печень, легкие и по брюшине, что приводит к развитию канцероматоза и асцита. Размеры опухоли различные — от 5×7 см до 10×20 см, капсула отсутствует. На разрезе образование представлено волокнистыми перегородками и полостями, заполненными слизистым или жидким содержимым, имеет серовато-белый цвет, зернистость, очаги некроза и кровоизлияний (рис. 17).



а *б*
Рис. 17. Эмбриональный рак яичника (*а*) и его гистологическое строение (*б*)

ГКЛО яичек. В яичках встречаются следующие герминогенные опухоли: семинома, ОЖМ, эмбриональный рак, ГКЛО сложного строения, а также зрелые и незрелые тератомы (рис. 18).

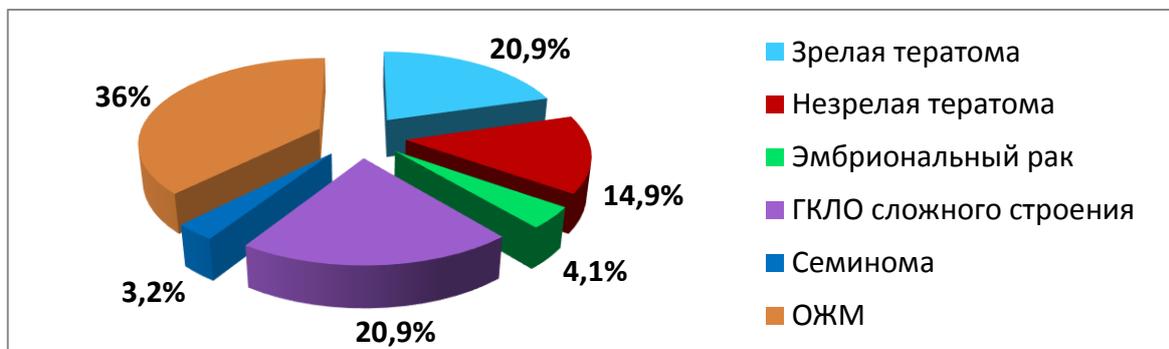
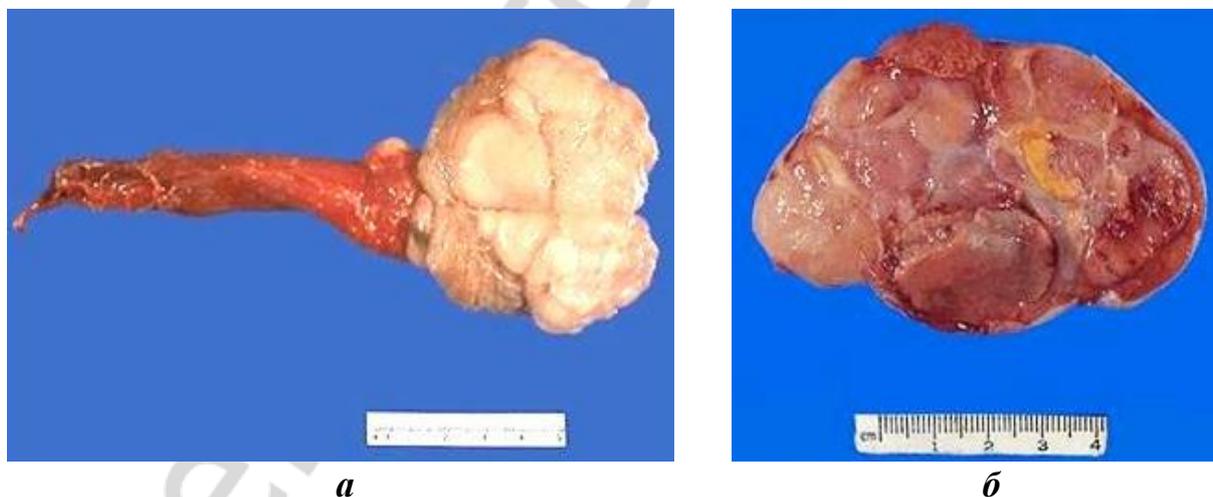


Рис. 18. Структура ГКЛО яичек

Одним из представителей ГКЛО яичек является *семинома*, входящая в группу гермином. Она диагностируется у детей в возрасте 2,5–15 лет. Встречается при крипторхизме и гермафродитизме. Риск развития семиномы в неопущенном яичке в 2,5–3,5 раз выше, чем в расположенном нормально. При крипторхизме в 2–8 % случаев гистологически диагностируется интра-тубулярная гиперпластическая неоплазия (ИГН), на фоне которой у 50 % мальчиков этой группы через 5 лет развивается семинома. Поэтому при крипторхизме из яичка необходимо брать биопсию и в случае ИГН удалять его. Из существующих 3 гистотипов опухоли у детей встречается классическая семинома, а ИГН бывает только у подростков 15–18 лет. При ИГН яички могут быть атрофичны, склерозированы и даже не изменены. Недифференцированный тип неоплазии относится к семиномам *in situ*.

При *классической семиноме* яичко может быть увеличено или оставаться нормальных размеров. Опухоль имеет желто-белый цвет и представлена одним или несколькими узлами (рис. 19).



а

б

Рис. 19. Семинома яичка:

а — в виде одного узла; *б* — в виде нескольких узлов

В 2–5 % случаев бывают пораженными оба яичка. Семинома метастазирует лимфогенным путем в подвздошные, забрюшинные и иногда медиастинальные лимфатические узлы. Гематогенное распространение встречается редко, в этом случае метастазы появляются в легких, печени и костях.

Микроскопически семинома состоит из полей и тяжей опухолевых клеток, разделенных стромой (рис. 20, *а*). Клетки овальной или округлой формы, диаметром 15–20 мкл, с обильной бледно окрашенной эозинофильной цитоплазмой и овальным или округлым ядром (рис. 20, *б*).

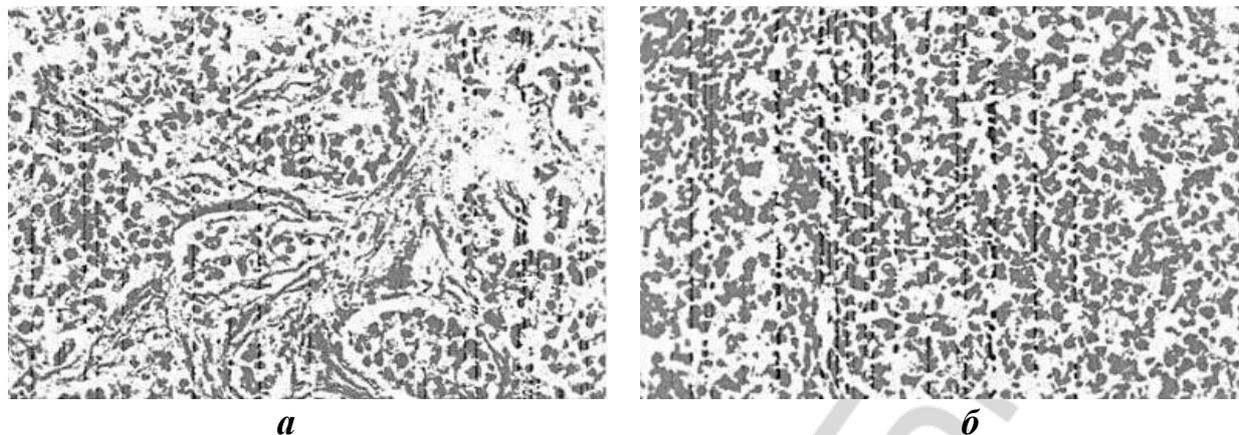


Рис. 20. Семинома:

а — гнездовые скопления опухолевых клеток, разделены фиброзной стромой; *б* — лимфоидно-клеточные скопления в строме

Тератома яичка составляет 14–18 % от опухолей яичка, 7 % от тератом у детей и 3 % от всех опухолей детского возраста. Это вторая по частоте ГКЛЮ у мальчиков. Встречается у детей до 4 лет. Сочетается иногда со спинномозговой и паховой грыжами и патологией мочеточников. У подростков входит в состав смешанных ГКЛЮ, составляет 50 % от них. Основным клиническим симптомом является увеличение яичка. При этом в некоторых случаях имеет место высокий уровень α -фетопротеина. В яичке так же, как в яичнике, встречаются 3 типа тератом: зрелые (дермоидные кисты), незрелые (и со злокачественным компонентом) и локодермальные (злокачественные), к которым относятся карциноид и ПНЭО. Дермоидная киста — очень редкий вид тератом яичка. Злокачественные тератомы — это смешанные ГКЛЮ, в которых иногда встречаются раки и саркомы.

Среди ГКЛЮ имеются такие гистотипы, которые встречаются у детей и подростков в различных органах как самостоятельно, так и в смешанном варианте. К ним относятся ОЖМ, хориокарцинома, полиэмбриома и гонадобластома.

Опухоль желточного мешка (ОЖМ). Синонимы: опухоль эндодермального синуса, эмбриональный рак инфантильного типа, рак желточного мешка, опухоль Тейлума, инфантильная орхиобластома. Это злокачественная опухоль, состоящая из незрелых плюрипотентных клеток с дифференцировкой в структуры, напоминающих экстраэмбриональную мезодерму. Она относится к группе чистых, но бывает и смешанной. Встречается у новорожденных и детей до 9 лет, пик заболеваемости — 1–4 года, средний возраст ребенка — 1,5 года. В 10–20 % случаев ОЖМ обнаруживается в новообразованиях крестцово-копчиковой области, а также яичнике и яичке. У мальчиков опухоль диагностируется в возрасте до 2-х лет и составляет от всех зло-

качественных новообразований яичек 82 %, у девочек — лишь 12 % и встречается в возрасте до 10 лет. Опухоль бывает также в орбите глаза, тимусе, желудке, печени, предстательной железе, мочевом пузыре, но чаще в средостении, пинеальной области головного мозга, влагалище и забрюшинной клетчатке. ОЖМ может сочетаться с эмбриональным раком, хориокарциномой и дисгерминомой. Клинические проявления выражены мало. Все зависит от скорости ее роста и распространения на окружающие ткани или от наличия метастазов. Макроскопически — это округлое образование без капсулы, размерами от 2 до 8 см, мягкой консистенции. На разрезе серовато-белого и серовато-желтого цвета, с очагами некроза и кровоизлияний, может состоять из кист со слизеподобным содержимым. Опухоль, поразив весь яичник, переходит на окружающие ткани и метастазирует лимфогенно и гематогенно.

Микроскопически опухоль полиморфна. Она состоит из микрокистозных, вакуализированных, ретикулярных, поливезикулярных желточных, папиллярных, париетальных, миксоматозных и солидных структур с наличием характерных для нее телец Шиллера–Дюваля (рис. 21).

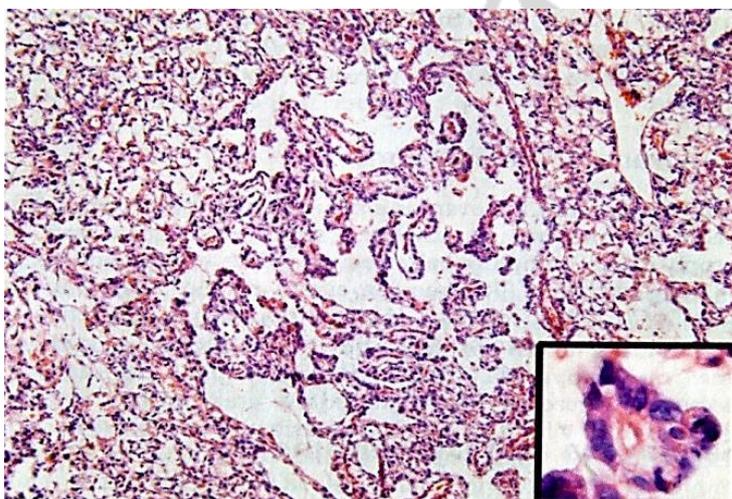


Рис. 21. Опухоль желточного мешка, тельце Шиллера–Дюваля

Хориокарцинома — злокачественная ГКЛО, возникающая из недифференцированных зародышевых клеток либо из экстраэмбриональной трофобластической ткани. Она наиболее часто локализуется в пинеальной области (шишковидная железа), переднем средостении, забрюшинной клетчатке, яичниках и яичках. Хориокарцинома имеет чистую форму, но может встречаться в сочетании с эмбриональным раком, дисгерминомой, ОЖМ, тератомой. Данный вид хориокарциномы не связан с беременностью, поэтому ее относят к негестационным злокачественным новообразованиями, однако она также гормонально активна и продуцирует β -ХГТ, который появляется в большом количестве в крови и моче. Опухоль встречается наиболее часто у девочек после 10 лет и составляет от всех ГКЛО в этом возрасте 40–50 %, а от всех первичных опухолей яичников ее процент не превышает 1 %. У мальчиков старше 10 лет в яичках эта опухоль в чистом виде диагностиру-

ется в 0,3 %, в смешанном — 15 % случаев. Метастазирует гематогенным путем наиболее часто в печень, легкие, головной мозг и некоторые другие органы. Опухоль имеет серо-белый цвет, большие размеры, много очагов некроза и кровоизлияний. Микроскопически хориокарцинома состоит из многоядерных и одноядерных цитотрофобластных клеток. Опухолевые клетки образуют обширные поля или гнезда. В центре опухоли имеются некрозы и кровоизлияния, а по периферии только кровоизлияния (рис. 22).

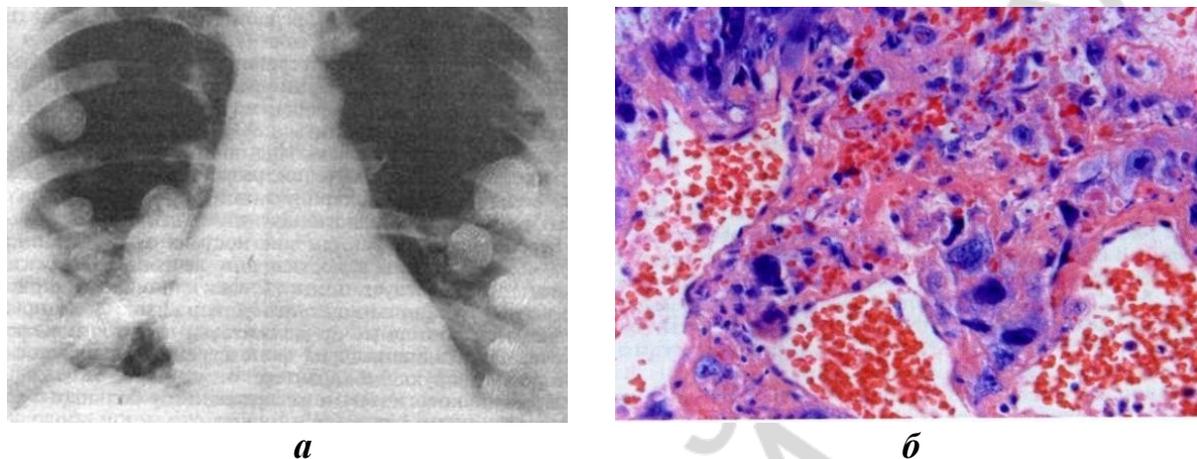


Рис. 22. Хориокарцинома:
а — множественные метастазы в легких; *б* — микростроение

Полиэмбриома встречается крайне редко и чаще всего в сочетании с другими ГКЛО. Входит в группу злокачественных тератом и имеет второе название полиэмбриоидная эмбриома. Опухоль гормонально активна, при ее наличии в крови повышен уровень онкомаркеров АФП и β -ХГТ. Микроскопически отличается от других ГКЛО наличием структур, похожих на ранний эмбрион, которые называются эмбриональными тельцами (рис. 23).

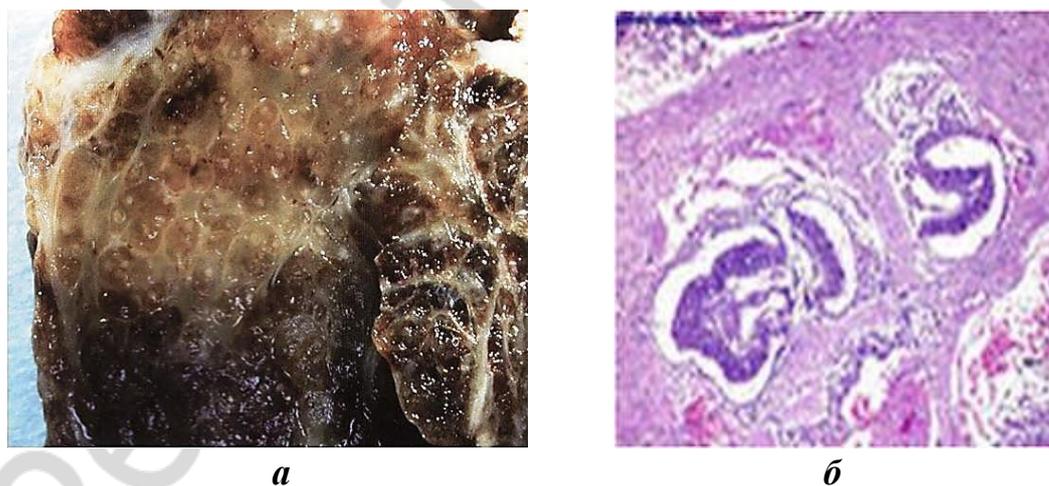


Рис. 23. Полиэмбриома:
а — общий вид; *б* — микростроение

Полиэмбриома бывает различной величины, в единичных случаях может занимать всю брюшную полость. Опухоль солидная, с очагами кровоизлияния и некроза. Чаще всего встречается в яичке.

Гонадобластома (синонимы: гоноцитома, опухоль дисгенетических гонад, опухоль Скалла) — опухоль, происходящая из зародышевых клеток, прекративших свою дифференцировку на ранних стадиях развития гонад. Впервые описана в 1952 г. R. Scally у девочки 8 лет. Гистологическое строение опухоли имеет сходство с развившимися гонадами эмбриона. Новообразование встречается редко и в основном у детей на фоне дисгенезии гонад в 25 % случаев, при этом 80 % имеет женский фенотип, 20 % — мужской. У мальчиков появляется на фоне крипторхизма, гипоспадии, гинекомастии, у девочек связана с дисгенезией гонад, при синдромах Тернера, Фрейзера, тестикулярной феминизации. Опухоль гормонально неактивна, но у девочек могут быть симптомы вирилизации. Размеры гонадобластомы колеблются от микроскопических до 8 см с наличием в 80 % случаев очагов обызвествления. Опухоль бывает различной консистенции, желтоватого цвета, с дольчатым строением. В 30–50 % случаев встречается в обоих яичниках. Микроскопически она представлена двумя типами клеток: зародышевыми и стромальными, похожими на клетки Сертоли. В 10–50 % случаев гонадобластома сочетается с очагами других ГКЛО.

Смешанные ГКЛО — опухоли, состоящие из нескольких гистотипов ГКЛО. Эти опухоли составляют от всех ГКЛО более 60 %. Наиболее часто сочетаются эмбриональный рак и тератома; эмбриональный рак, ОЖМ и тератома; эмбриональный рак, тератома и хориокарцинома; эмбриональный рак, герминома и тератома; тератома и герминома. Клинические проявления заболевания зависят от того, какой гистотип преобладает. У 60 % пациентов повышено в крови содержание АФП, у 55 % — β -ХГТ. При распространении в метастазах находят только один наиболее злокачественный гистотип. Макро- и микроскопическое строение опухоли зависит от того герминоклеточного новообразования, которое обладает наиболее агрессивными свойствами.

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ. ДИАГНОСТИКА

ГКЛО метастазируют преимущественно лимфогенным и гематогенным путями. Органы, в которых появляются метастазы, тесно связаны с первичной локализацией опухоли и описаны в предыдущем разделе.

Диагностика ГКЛО у детей и подростков в большинстве случаев сильно запаздывает, что связано, с одной стороны, с поздним появлением клинических симптомов, а с другой — с отсутствием информации у врачей о ГКЛО. Иногда диагноз ставится через 1–3 года после появления симптомов, а порой опухоль обнаруживают при вскрытии. Однако при знании клинической картины заболевания, данных осмотра, пальпации, правильного использования инструментальных методов обследования, а также определении титра опухолевых маркеров, характерных для этих опухолей, все-таки возможно определить локализацию и распространенность опухолевого процесса и отправить ребенка для лечения в онкопедиатрическое учреждение.

Диагностика ГКЛО у детей и подростков имеет ряд особенностей. К ним относятся отсутствие жалоб и их интерпретация ребенком, непонятная для взрослого, невозможность в отдельных случаях получить информацию у детей до 4–5 лет, небольшое число визуально обнаруживаемых опухолей, локализация их в труднодоступных для обследования местах, множество «масок», под которыми скрываются ГКЛО, невозможность в отдельных случаях обследовать ребенка без анестезиологического пособия и наличие паранеопластических синдромов, искажающих клинику течения герминогенных опухолей.

В плане обследования детей с ГКЛО яичников показана консультация специалиста по генетике, поскольку при герминогенных опухолях в яичнике в 64,7 % случаев имеет место синдром с наличием в опухоли Y-хромосомы, что встречается при дисгенезии гонад, тестикулярной феминизации и синдроме Тернера. В этих случаях необходимо удалять у девочки и второй яичник, в котором нет опухоли, так как, несмотря на комплексное лечение, в нем обязательно через 7 лет возникнет ГКЛО.

Диагностика ГКЛО включает целый ряд стандартных лабораторных и инструментальных методов, выбор которых зависит от локализации опухоли. У ребенка необходимо:

- собрать анамнез жизни и болезни, обязательно привлекая родителей;
- произвести осмотр, пальпацию и аускультацию;
- выполнить общий анализ крови, мочи, биохимический анализ сыворотки крови;
- определить содержание онкомаркеров в крови.

Провести по показаниям:

- консультацию окулиста, невролога, гинеколога, генетика;
- выполнить рентгенографию, но лучше компьютерную томографию органов грудной клетки;
- произвести эхоскопию органов брюшной полости, таза, забрюшинного пространства и первичного очага;
- выполнить МРТ головного мозга;
- произвести видеоторакоскопию с биопсией;
- под контролем УЗИ и/или КТ выполнить пункционную биопсию любого опухолевого измененного органа, кроме яичника.

Для диагностики и последующего мониторинга ГКЛО следует использовать определенные 4 опухолевых маркера, которые они продуцируют: α -фетопротеин (АФП); β -хорионический гонадотропин (β -ХГТ); раково-эмбриональный антиген (РЭА); лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Установлено, что уровень АФП в крови повышен при ОЖМ, эмбриональном раке; β -ХГТ — при хориокарциноме (100 %), герминоме, эмбриональном раке; РЭА — при хориокарциноме (25 %), ОЖМ, эмбриональном раке; ЛДГ — при дисгерминоме.

Для выявления ГКЛО различных локализаций следует согласно «Клиническим протоколам», утвержденным в Республике Беларусь, использовать указанные в них инструментальные методы.

Для определения локализации опухолевого процесса необходимо выполнить:

- при опухолях брюшной полости и забрюшинного пространства — УЗИ и МРТ без контрастирования;
- для исключения опухолей таза — УЗИ органов таза и МРТ;
- для исключения опухолей яичка и метастазов — УЗИ мошонки и периферических лимфатических узлов;
- для исключения опухоли средостения и метастазов в легких — КТ органов грудной клетки без и с контрастированием;
- при подозрении на опухоль головного мозга и наличие в нем метастазов — МРТ головного мозга с контрастированием и без;
- при проведении ПХТ — эхокардиография, аудиограмма, исследование функции почек.

По показаниям дополнительно необходимо выполнить следующие обследования: РЭГ, ЭЭГ, энцефалограмму, нейросонографию, ЭхоКГ, электрокардиомиографию, ПЭТ-КТ и взять кровь на коагулограмму и иммунограмму.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У детей и подростков с ГКЛЮ необходимо проводить дифференциальную диагностику с теми заболеваниями, которые внешне и по содержанию онкомаркеров бывают на них похожими.

Тератомы шеи и крестцово-копчиковой области следует отличать от спинномозговых грыж, которые наиболее часто у детей локализуются в области различных отделов позвоночного столба. В этом случае необходимо выполнить МРТ и КТ всех отделов позвоночника, контрастную миелографию и трансиллюминацию для определения содержания грыжевого мешка.

При локализации нейробластомы в средостении и забрюшинном пространстве ее необходимо дифференцировать с ГКЛЮ. В этом случае следует выполнить УЗИ, КТ или МРТ, а также определить онкомаркер НСЕ (нейроспецифическую енолазу) в крови и производные катехоламинов в моче, т. к. нейробластома развивается из симпатической нервной системы и поражает наиболее часто заднее средостение, а герминогенные опухоли — переднее.

Дифференцировать ГКЛЮ, расположившееся в переднем средостении, необходимо также от тимомы или тимомегалии. Для этого следует выполнить УЗИ вилочковой железы, КТ органов грудного отдела и сделать иммунограмму. Определив объем и массу опухоли, можно определить характер опухоли. Герминогенные опухоли, чаще всего ОЖМ и эмбриональная карцинома, при больших размерах дают картину пельвиоперитонита или перитонита с клиникой «острого живота». В этом случае сразу после выполнения УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства выполняется лапаротомия образования в малом тазу. Удаление опухоли со срочным гистологическим исследованием позволяет правильно поставить диагноз.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ГКЛЮ после госпитализации детей и подростков в специализированное онкопедиатрическое учреждение включает операцию, химиотерапию и для некоторых опухолей лучевую терапию и зависит от стадии злокачественного процесса и группы риска. В большинстве случаев, но чаще при заболеваниях яичника, яичка и новообразовании крестцово-копчиковой области, на I этапе проводят хирургическое вмешательство. Все операции в зависимости от их объема делятся на радикальные и нерадикальные. Радикальная операция предусматривает удаление всей опухоли и включает при ГКЛЮ яичника удаление придатков на стороне поражения, яичка — орхифуникулэктомию из пахового доступа, крестцово-копчиковой области — удаление опухоли и копчика в едином блоке. При верифицированных метастатических лимфатических узлах они также удаляются. Операция считается нерадикальной, если повреждена капсула опухоли или имеет место инфильтрация окружающих тканей.

ГКЛЮ яичников. Во время операции удаленные на стороне поражения придатки отправляются для срочного гистологического исследования, а перед этим берется перитонеальный смыв для цитологического исследования по cito. Опухоль во время операции нельзя пунктировать, поскольку попавшие в брюшную полость злокачественные клетки будут способствовать дальнейшему прогрессированию ГКЛЮ. Оптимальным объемом операции у девочек является удаление яичника с трубой на стороне поражения, что позволяет сохранить менструальную и детородную функции. Резекцию яичника делать недопустимо, т. к. в ближайшее время возникнет рецидив заболевания. При III–IV стадиях и последующей химиотерапии необходимо выполнение в полном объеме циторедуктивной операции, что приведет к выздоровлению в 78,4 % случаев. Наличие Y-хромосомы служит показанием удаления и здоровых придатков. Лапароскопия выполняется при размерах опухоли не более 10 см, т. к. в противном случае ГКЛЮ может разорваться, произойдет диссеминация по брюшине.

Химиотерапия назначается при опухолях яичника в зависимости от группы риска:

- при низком риске, который включает стадию T1N0M0R0, химиотерапия не показана;
- при промежуточном риске (пациентки со стадией T12N0M0R1) проводится 2 курса ПХТ по схеме PEI (цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й дни; этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни; ифосфамид 1500 мг/м² в 1–5-й дни);
- при высоком риске (T2N1M0R2; T2N0V0; T2N1M1 и возрасте менее 10 лет) выполняется 4 курса ПХТ по схеме PEI.

Лучевая терапия в дозе 30–45 Гр применяется при дисгерминоме яичника в случае нерадикальной операции и для лечения метастазов. Эта опухоль высокочувствительна к облучению, что позволяет получить хорошие результаты при распространенном злокачественном процессе.

ГКЛО яичек следует начинать с операции в объеме орхифуникулэктомии (ОФЭ). При обнаружении метастазов в забрюшинных лимфатических узлах выполняется забрюшинная лимфодиссекция. ПХТ проводится только при злокачественных опухолях. Назначается от 4 до 8 курсов (4 курса при метастазах в другие органы). ПХТ по схемам ВЕР (блеомицин, этопозид и цисплатин) и VAB-6 (винбластин, блеомицин, циклофосфан, цисплатин и дактиномицин). Дозы выбираются в зависимости от массы и возраста ребенка. Указанное лечение не зависит от гистотипа злокачественной ГКЛО.

После выполнения операции все пациенты делятся на группы риска: низкую, стандартную и высокую.

В группе низкого риска, куда относятся пациенты с IA стадией по LUGANO, имеющие ОЖМ, химиотерапия не проводится. За ними следует наблюдать.

Пациентам группы стандартного риска, имеющим IA стадию злокачественного процесса по LUGAN и другие гистотипы опухоли, следует назначать 2 курса ПХТ по схеме PE (цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й дни; этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни). В эту группу входят дети с IA стадией и наличием инвазии сосудов. Им также назначается 2 курса ПХТ по схеме PE или PEi.

Пациентам, вошедшим в группу высокого риска (IIВ–IIIС стадии), после нерадикальной операции проводится 4 курса ПХТ по схеме PEi, а при наличии нерезектабельной опухоли — еще 3 курса с последующим удалением остаточной опухоли.

ГКЛО крестцово-копчиковой области. Все опухоли крестцово-копчиковой области входят в группу высокого риска независимо от их гистологического строения. Лечение обычно начинается с хирургического вмешательства. Операция включает полное удаление опухоли с обязательной резекцией копчика, для того чтобы не возник рецидив заболевания (рис. 24).



Рис. 24. Этапы операции крестцово-копчиковой тератомы

При нерадикально выполненной операции в ближайшие сроки необходимо провести от 1 до 4 курсов ПХТ по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин, дозы которых зависят от возраста и массы тела ребенка).

В случае наличия злокачественной или смешанной ГКЛО крестцово-копчиковой области необходимо провести 4 курса ПХТ до операции и 4 курса после операции по схеме ВЕР, и только при нормализации уровня опухолевого маркера АФП удаляется опухоль с резекцией копчика. При метастазах в регионарных лимфатических узлах показано их удаление. Через 5–7 дней после операции уровень АФП должен приходить к норме. Если этого не происходит — операция выполнена нерадикально. В этом случае необходимо в ближайшие сроки провести от одного до 4 курсов ПХТ.

ГКЛО головного мозга. Все интракраниальные опухоли входят в группу высокого риска. После хирургического вмешательства в объеме полного удаления опухоли и гистологической верификации диагноза проводится химиотерапия и лучевая терапия. Пациенту проводят 4 курса ПХТ (цисплатин 25 мг/м², этопозид 80 мг/м² 1–4-й дни). Лучевая терапия начинается через 22 дня после последнего курса ПХТ. Облучается желудочковая система мозга с захватом всех опухолевых очагов СОД — 24 Гр, РОД — 2 Гр. Доза увеличивается при наличии секретирующей герминогенной опухоли до 40 Гр.

Эффект от проводимого лечения оценивается по изменению размеров опухоли и определению уровня маркеров. Различают полный ответ ГКЛО на лечение, частичный ответ, стабилизацию заболевания и прогрессирование заболевания.

Полный ответ — отсутствие всех имеющих место ранее опухолевых очагов, информация уровня маркеров.

Частичный ответ — уменьшение опухоли на 30 % по сравнению с начальным размером. Снижение опухолевых маркеров на 90 %.

Стабилизация заболевания — опухоль остается таких же размеров, каких была до лечения.

Прогрессирование заболевания — увеличение размеров опухоли на 20 % и более, появление новых очагов. Рост опухолевых маркеров более чем на 90 %.

ПРОГНОЗ ПРИ ГЕРМИНОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ

Для ГКЛО, как и для других злокачественных новообразований, существует 3 вида прогноза: благоприятный, сомнительный и неблагоприятный. Последний всегда бывает при хориокарциноме и ОЖМ. Каждый из указанных прогнозов имеет свою характеристику. Так, благоприятный прогноз характерен для тех случаев, когда нет разрыва капсулы, отсутствуют опухолевые эмболы в сосудах, нет диссеминации по брюшине, уровни маркеров ЛДГ $\leq 1,5$ раза выше нормы, β -ХГТ < 5000 МЕ/мл, АФП < 1000 нг/мл, опухоль удалена полностью и в ней нет участков с наличием хориокарциномы или ОЖМ, при этом в течение одного месяца после операции уровень маркеров нормализуется. При сомнительном прогнозе капсула опухоли разорвана, нет опухолевых эмболов в сосудах, имеются микрометастазы по брюшине, содержание маркеров: ЛДГ в 1,5–10 раз выше нормы, β -ХГТ —

5000–50 000 МЕ/мл, АФП — 1000–10 000 нг/мл, опухоль полностью удалена и при гистологическом исследовании в ней не найдены участки хориокарциномы и ОЖМ, но уровень маркеров не нормализуется в течение одного месяца после лечения. Неблагоприятный прогноз ГКЛЮ характеризуется разорванной капсулой опухоли, резко повышенным содержанием маркеров (ЛДГ в 10 раз выше нормы, β -ХГТ > 50 000 МЕ/мл, АФП > 10 000 нг/мл), наличием опухолевых эмболов в сосудах и макрометастазами по брюшине, частичной резекцией опухоли, присутствием в ней элементов хориокарциномы, ОЖМ и отсутствием нормализации содержания маркеров в крови более одного месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРМИНОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ

На эффективность лечения влияет целый ряд факторов, но наиболее значима стадия ГКЛЮ и ее гистотип. Самые плохие непосредственные результаты лечения наблюдаются при ОЖМ и эмбриональном раке. После хирургического удаления зрелых тератом излеченность приближается к 94–100 %. При семиноме яичек и дисгерминоме яичников излеченность варьирует от 80 % до 100 %.

Показатель пятилетней выживаемости также тесно связан с гистотипом и стадией опухоли. Так, при зрелой тератоме этот показатель равен 94 %, при незрелой — 78 %, злокачественной — 43 % (рис. 25).

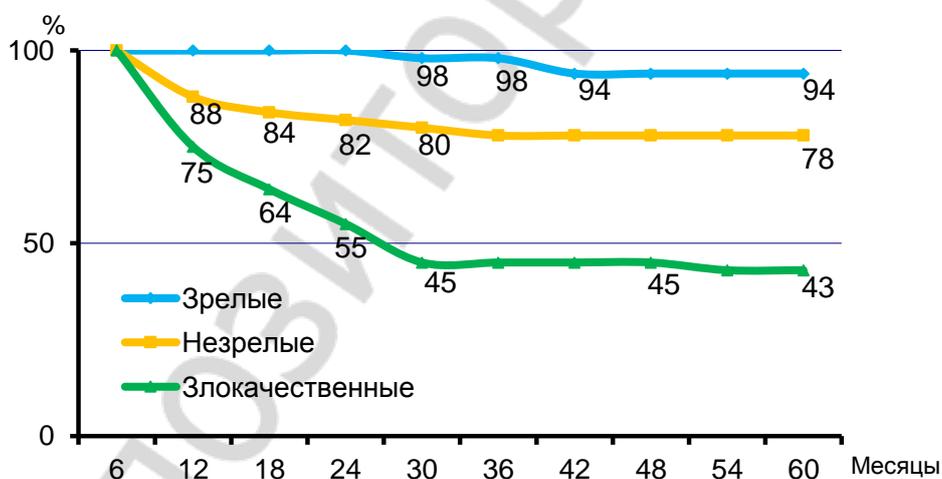


Рис. 25. Выживаемость пациентов, имеющих тератому

Пятилетняя выживаемость у пациентов с ОЖМ невысокая и резко снижается в зависимости от стадии злокачественного процесса (рис. 26).

Несколько выше показатель при смешанных ГКЛЮ, но он намного ниже, чем при зрелой тератоме (рис. 27).

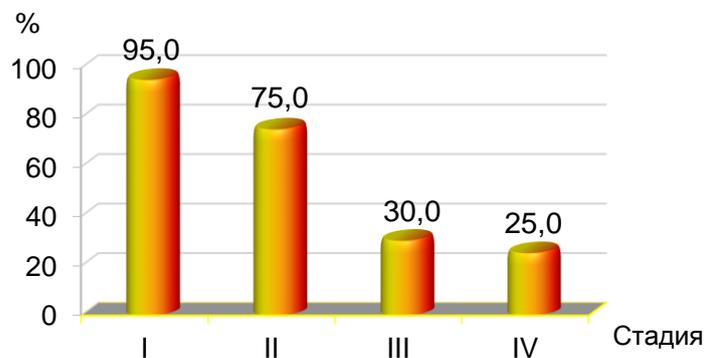


Рис. 26. Показатели 5-летней выживаемости при ОЖМ



Рис. 27. Показатели 5-летней выживаемости пациентов со смешанными ГКЛО

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. ВИДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками, пролеченными по поводу ГКЛО, осуществляется пожизненно. До 17 лет они состоят на учете в онкопедиатрическом учреждении, а затем в поликлинике по месту жительства.

Обследование пациентов с экстракраниальными опухолями представлено в табл. 6.

Посещение детского онколога пациентами с интракраниальными ГКЛО зависит от непосредственного эффекта проведенного лечения. В течение 1 года на прием приходят каждые 4 месяца дети с частичной регрессией и стабилизацией болезни, каждые 2 месяца — дети с прогрессированием опухоли, а каждые 6 месяцев — с полным ответом ГКЛО на проведенную терапию. В течение последующих трех лет при полном ответе на лечение ребенок осматривается 1 раз в год, при частичном ответе и стабилизации — каждые 6 месяцев в течение 2 лет.

Для ГКЛО существует 3 вида классической профилактики: первичная, вторичная и третичная. Для этих опухолей отсутствует вакцинация и популяционный скрининг. В последнем нет большой необходимости, так как заболеваемость ГКЛО в мире низкая.

Сроки и методы обследования пациентов с экстракраниальными ГКЛО

Годы наблюдения	Сроки и методы обследования				
	1 раз в мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 4 мес.	1 раз в 6 мес.
1-й год	Оценка развития, осмотр, УЗИ, лабораторные исследования, АФП, β-ХГТ	КТ/МРТ			Аудиометрия
2-й год		Осмотр, сонография		Оценка развития, осмотр, УЗИ, лабораторные исследования, АФП, β-ХГТ	Аудиометрия
3-й год			Осмотр, сонография		Оценка развития, осмотр, УЗИ, лабораторные исследования, АФП, β-ХГТ

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ

Задача № 1. При контрольной эхоскопии беременной в сроке 30 недель у плода в области ротовой полости обнаружено образование размерами 4×5 см.

Какая это опухоль? Как врач-акушер должен вести роды? Что делать с новорожденным?

Ответ. Опухоль — тератома ротоглотки. Роды следует вести путем кесарева сечения. Новорожденного необходимо немедленно оперировать детским онкологом или хирургом.

Задача № 2. У девочки 10 лет появились боли внизу живота, тошнота. Мама отметила, что живот вырос.

Как надо обследовать ребенка? О какой опухолевой патологии можно думать? Какое лечение следует провести?

Ответ. У девочки дисгерминома яичника, которая наиболее часто встречается именно в этом возрасте. Основные методы диагностики: эхоскопия органов таза и регионарных лимфатических узлов, а также определение в крови онкомаркера ЛДГ. Лечение оперативное: удаление опухолевого яичника и трубы со срочным гистологическим исследованием.

Задача № 3. У мальчика 2 лет имеется крипторхизм слева. В последнее время появились боли в нижнем отделе брюшной полости слева. Здесь же пальпируется плотное, неподвижное, безболезненное образование размерами 3×4 см.

Предположительный диагноз. План обследования. Лечение.

Ответ. У мальчика — семинома яичка, которая наиболее часто возникает на фоне крипторхизма. Диагностика — УЗИ мошонки и периферических лимфатических узлов. Лечение оперативное: орхифуникулэктомия. При наличии метастазов в забрюшинных лимфатических узлах их удаляют. При злокачественных опухолях назначают ПХТ в зависимости от группы риска.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. У девочки 3-х лет появились кашель, одышка, повышение температуры тела до 38 °С. Педиатром проведено обследование. На рентгенограмме обнаружены множественные метастазы в легких. Предположительный диагноз. Какие методы обследования надо провести? Лечение.

Задача № 2. После родов неонатологом у новорожденного в крестцовой области обнаружена опухоль размером 3×3 см, безболезненная, плотная, малоподвижная, бледно-розового цвета. Предположительный диагноз. Обследование. Лечение и сроки его проведения.

Задача № 3. Девочка 6 лет жалуется на тошноту, боли внизу живота, слабость. Мама показала ребенка педиатру, который отправил девочку к детскому гинекологу. При ректальном осмотре выявлено образование в левом яичнике 4×3 см, плотное, безболезненное. Предположительный диагноз. Дополнительное обследование. Исследование каких опухолевых маркеров нужно провести? Лечение.

Задача № 4. У девочки 15 лет левый глаз стал больше правого, глазное яблоко увеличилось в размерах, появились боли. Окулист обнаружил опухоль глазного яблока. При дополнительном обследовании образование оказалось метастатическим. О метастазе какой опухоли может идти речь? Обследование. Лечение.

Задача № 5. У мальчика 12 лет появились жалобы на одышку и сухой кашель. Осмотрен педиатром. На рентгенограмме легких в верхнем отделе средостения обнаружена опухоль размером 8×10 см. Предположительный диагноз. Дополнительные методы обследования. Лечение.

Задача № 6. Девочку 11 лет беспокоят сильные боли внизу живота, больше справа, тошнота, двукратная рвота. Пациентка с подозрением на аппендицит по экстренным показаниям госпитализирована в хирургическое отделение. При осмотре четких данных, подтверждающих, что это аппендицит, нет, имеется симптом раздражения брюшины. Предположительный диагноз. Обследование. Лечение.

Задача № 7. У мальчика 2-х лет появилась многократная рвота. Осмотрен педиатром. Ребенок плачет, указывает пальчиком на голову. Срочно вызван невролог. Заподозрена опухоль в пинеальной области. О какой опухоли может идти речь? Обследование. Лечение.

Задача № 8. Девочку 13 лет беспокоит тошнота, изредка рвота, боли внизу живота. Осмотрена детским гинекологом. Выполнено УЗИ. На эхограмме в области левого яичника солидное образование размером 6×5 см с костными структурами. Какая опухоль имеет такие проявления? Дополнительные методы диагностики. Лечение.

Задача № 9. У мальчика одного года диагностирована водянка яичка, которая за два месяца увеличилась в размерах. Заподозрена опухоль на фоне водянки. О какой опухоли может идти речь? Методы обследования. Лечение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Опухоли и опухолеподобные процессы у детей : классификация, морфология, гистогенез, молекулярная биология / Е. Д. Черствой [и др.] ; под ред. Е. Д. Черствого.* Минск : Асар, 2002. С. 204–230.

2. *Вишневская, Е. Е.* Детская онкогинекология / Е. Е. Вишневская. Минск : Вышэйшая школа, 1997. С. 69–147.

3. *Бохман, Я. В.* Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. Санкт-Петербург, 2002. С. 120–128.

Дополнительная

4. *Диагностика и лечение герминогенных опухолей яичка у детей : 19-летний опыт / М. А. Рохоев [и др.] ; НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН // Онкоурология.* Москва, 2014. № 1. С. 64–68.

5. *Злокачественные герминогенные опухоли яичников : эпидемиология, клиника, диагностика, лечение / Д. А. Чекини [и др.] ; НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» // Вестник ФГБУ.* Москва, 2016. № 2. С. 39–46.

6. *Нечушкина, И. В.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных герминогенными опухолями / И. В. Нечушкина // Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. Москва, 2014. 43 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Общие сведения о герминоклеточных опухолях	5
Эпидемиология.....	7
Этиология и факторы риска.....	9
Патогенез	11
Классификация.....	12
Клиника и патологическая анатомия.....	17
Пути метастазирования. Диагностика	33
Дифференциальная диагностика	35
Лечение	36
Прогноз при герминоклеточных опухолях	38
Результаты лечения герминоклеточных опухолей.....	39
Диспансерное наблюдение. Виды профилактики	40
Самоконтроль усвоения темы.....	41
Список использованной литературы	43