

ОПУХОЛИ КОСТЕЙ



**По своей природе выделяют 3 вида
опухолей костей у детей:**

- Доброкачественные (62%)
- Злокачественные (30%)
- Метастатические (8%)

**В структуре злокачественных опухолей у
детей наиболее часто встречаются
остеогенная саркома (ОС), саркома Юинга
(СЮ) и хондросаркома.**



Основными особенностями злокачественных опухолей костей у детей являются:

- агрессивное течение: частое рецидивирование, быстрое метастазирование;
- плохо поддаются различным видам лечения;
- нередко требуют агрессивной тактики лечения.



ОСТЕОГЕННАЯ САРКОМА

ОС - наиболее частая первичная опухоль костей у детей, занимает 6-е место по частоте среди всех злокачественных опухолей детского возраста. Пик заболеваемости приходится на период 10-20 лет. Мальчики болеют чаще (1,4 : 1). В более раннем возрасте преимущественно болеют девочки.



Этиология

- быстрый рост кости;
- высокий рост ребенка;
- ионизирующее излучение;
- доброкачественные опухоли костей;
- мутация опухоль - супрессирующего гена p-53.



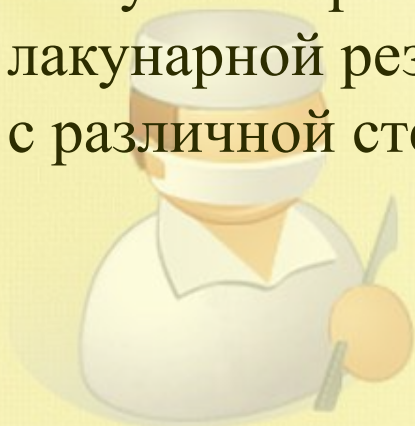
Морфологические варианты:

1)Остеопластическая (46%):

опухоли с выраженным неопластическим неоангиогенезом в виде атипических костных балок. Опухолевые клетки отличаются резким атипизмом и отсутствием правильной архитектоники.

2)Остеолитическая (15%):

в опухоли преобладают явления деструкции за счет лакунарной резорбции. Ткань опухоли представлена клетками с различной степенью пролиферации, атипии и полиморфизма.



3) Телеангиоэктазическая (1-5%): опухолевое костеобразование происходит в соединительнотканых прослойках, ограничивающих сосудистые полости.

4) Смешанная (40%): сочетает признаки вышеперечисленных форм.



Пути метастазирования

Гематогенный: легкие, печень, головной мозг, кости скелета.

Лимфогенный: поскольку кости не имеют развитой лимфатической системы, раннее распространение ОС в регионарные лимфоузлы встречается редко, но, если это имеет место, то является плохим прогностическим признаком



Клиника

По клиническому течению выделяют 2 типа ОС:

- Стремительное развитие опухоли с развернутой клинической картиной, быстрым прогрессированием и летальным исходом.
- Медленное развитие



1) Болевой синдром

Боль тупая, постоянная с постепенным нарастанием интенсивности. Характерным симптомом являются ночные боли. Болевой синдром очень выраженный, некупирующийся иммобилизацией, нестероидными анальгетиками. Патогенетически боль обусловлена сдавлением надкостницы и окружающих тканей.



2) Синдром пальпируемой опухоли

Вслед за болевым синдромом появляется опухоль мягких тканей (мягкотканый компонент).

Конечность увеличена в объеме, часто выглядит отечной. При пальпации отмечается болезненность.

Кожные покровы становятся напряженными, синюшными за счет венозного стаза. Появляется расширенная венозная сеть.



3) Нарушение функции конечности

Хромота, сгибательная контрактура в ближайшем суставе.

4) Синдром опухолевой интоксикации:

субфебрильная температура, слабость, вялость, изменения поведения, сонливость, плохой аппетит, тошнота, рвота.



ОС обладает огромной тенденцией к **развитию гематогенных метастазов**. К моменту установления диагноза 10%-20% пациентов уже имеют макрометастазы в легких, выявляемые рентгенологически.

Но уже около 80% пациентов к моменту установления диагноза имеют микрометастазы в легких, не выявляемые рентгенологически, но видимые при компьютерной томографии.



ОС обладает и локальным агрессивным ростом, может распространяться на эпифиз и близлежащий сустав (чаще всего поражаются коленный и плечевой суставы), распространяясь **вдоль внутрисуставных структур**, через суставной хрящ, через перикапсулярное пространство , или, **прямым путем**, вследствие патологического перелома.



Диагностика

1) Анамнез:

уточнить факт отягощенной наследственности, наличие ретинобластомы в анамнезе;

2) Объективный осмотр:

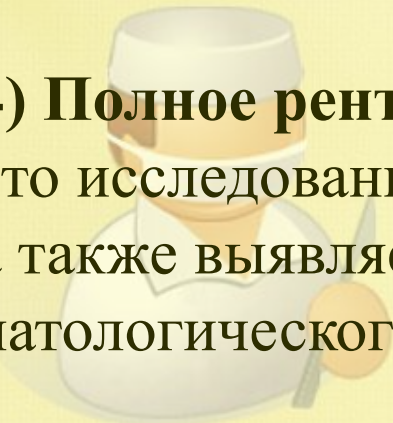
внешний вид больного не соответствует тяжести заболевания;

3) Общеклинические методы исследования:

в крови выявляются значительные изменения в виде лейкоцитоза, лимфоцитоза, моноцитоза, повышенной СОЭ;

4) Полное рентгенологическое исследование:

это исследование позволяет заподозрить наличие ОС у пациента, а также выявляет наличие мягкотканного компонента, патологического перелома, определяет размеры опухоли.



Рентгенологические признаки ОС:

- метафизарная локализация в длинных трубчатых костях;
- наличие склеротических и литических очагов в кости, наличие васкуляризации;
- очаги патологического костеобразования в мягких тканях;
- нарушение целостности надкостницы с образованием "козырька" или "треугольника Кодмена";
- игольчатый периостит-"спикулы" (разрастание периоста в виде иголочек, расположенных перпендикулярно поверхности кости);
- рентгенография легких позволяет выявить макрометастазы.



- 5) Морфологическое исследование опухоли;
- 6) Остеосцинтиграфия (ОСГ) с $Tc-99$;
- 7) Компьютерная томография (КТ) очага;
- 8) Магнитно-резонансная томография (МРТ);
- 9) Ангиография - проводится перед операцией;
- 10) УЗИ печени для диагностики (гематогенных метастазов).



Стадирование

Стадия IA- Высокодифференцированная опухоль. Очаг ограничен естественным барьером, препятствующим распространению опухоли, отсутствие метастазов.

Стадия IB - Высокодифференцированная опухоль. Очаг распространяется за пределы естественного барьера. Отсутствие метастазов.

Стадия IIA - Низкодифференцированная опухоль. Очаг ограничен естественным барьером. Отсутствие метастазов.

Стадия IIB - Низкодифференцированная опухоль. Очаг распространяется за пределы естественного барьера. Отсутствие метастазов.

Стадия III - Наличие регионарных и отдаленных метастазов, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли.



Факторы прогноза:

1) Определение объема опухолевой массы.

Производится до начала лечения.

Пациенты распределяются по группам, в зависимости от объема опухолевой массы:

1 группа - 70 мл и менее - благоприятная.

2 группа - 71 - 150 мл - промежуточная.

3 группа - более 150 мл - высокого риска.

При объеме опухоли более 200 мл у половины больных развиваются вторичные метастазы.



2) Гистологический ответ опухоли на химиотерапию

Этот показатель выражается в процентном содержании живых опухолевых клеток во всей опухолевой ткани. В зависимости от количества живых опухолевых клеток определяются **6 степеней гистологического ответа:**

I - полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток;

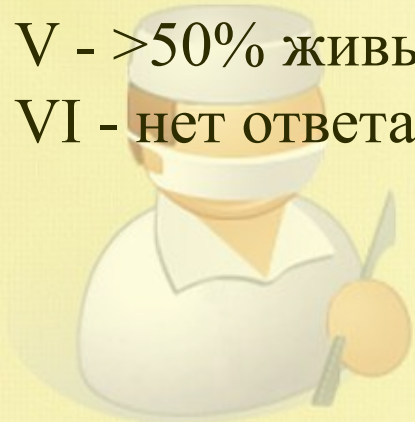
II - единичные живые опухолевые клетки или участок с живыми опухолевыми клетками $< 0,5$ см;

III - $< 10\%$ живых опухолевых клеток;

IV - $10\% - 50\%$ живых опухолевых клеток;

V - $> 50\%$ живых опухолевых клеток;

VI - нет ответа на химиотерапию.

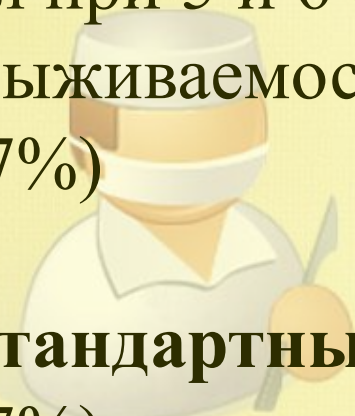


Распределение больных по группам риска (в зависимости от них определяется степень интенсивности лечения):

Группа низкого риска - пациенты с объемом опухоли 70 мл и менее, независимо от степени гистологического ответа опухоли на ХТ (выживаемость в этой группе при адекватном лечении составляет 97%)

Группа высокого риска - с объемом опухоли более 150 мл при 5 и 6 степени гистологического ответа (выживаемость при стандартном лечении составляет 17%)

Стандартный риск - все остальные (выживаемость - 67%).



Лечение

До недавнего времени лечение ОС ограничивалось операцией (в частности, ампутацией конечности). Но, несмотря на это, выживаемость была крайне низкой - 15%-20%.

Значительный прогресс в лечении достигнут в последние два десятилетия в результате развития адьювантной химиотерапии, а также технических средств диагностики.



Важнейшие компоненты лечения ОС:

1) **Предоперационная химиотерапия** всегда является первым этапом лечения и дает определенные преимущества:

- улучшение системного тумор-контроля - подавление микрометастазов в легких;
- улучшение контроля первичного очага, что расширяет возможности реконструктивных операций на конечностях;
- возможность объективно оценить гистологический ответ опухоли на химиотерапию, что часто определяет прогноз заболевания и тактику дальнейшего лечения.



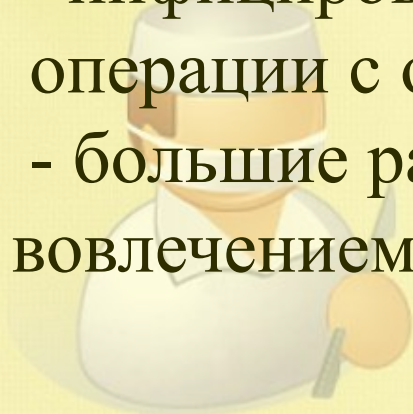
2) Операция - второй обязательный этап лечения.

Развитие возможностей современной хирургии, а также средств контроля первичного опухолевого очага, позволяют улучшить качество жизни пациентов, применяя органосохраняющие операции.



Однако, проведение органосохраняющих операций не всегда возможно по определенным причинам:

- поражение опухолью сосудисто-нервного пучка;
- патологический перелом (в настоящее время не является абсолютным противопоказанием к сохранению конечности);
- неправильно выбранное место проведения биопсии;
- инфицирование места биопсии: предшествующие операции с обсеменением мягких тканей;
- большие размеры опухоли со значительным вовлечением в процесс мягких тканей.



Наличие метастазов при современном лечении не является противопоказанием к органосохраняющей операции.



3) Послеоперационная химиотерапия -
проводится с учетом гистологического
ответа опухоли на химиотерапию
(продолжение лечения, либо смена схемы
терапии, либо прекращение терапии).

4) Лучевая терапия не эффективна.



**При неэффективности стандартной ХТ
используется высокодозная ХТ с
применением колониестимулирующего
фактора и пересадкой периферических
стволовых клеток.**



САРКОМА ЮИИИГА



Саркома Юинга (СЮ) является второй по частоте среди злокачественных опухолей костей у детей составляет 10-15%. Эта опухоль редко встречается у детей моложе 5 лет и у взрослых старше 30 лет.

Пик заболеваемости приходится на 10 -15 лет.

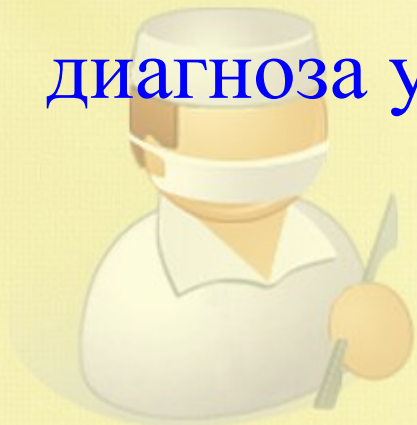


СЮ состоит из мелких круглых клеток со скудной цитоплазмой, круглым ядром, содержащим нежный хроматин и слабо просматривающиеся базофильные нуклеолы.

В отличие от ОС она не продуцирует остеоид, ионизирующая irradiация не ассоциируется с возникновением СЮ.



СЮ является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей. До применения системной терапии почти у 90% больных развивались метастазы. Наиболее частая локализация метастазов на момент первичной диагностики- легкие, кости, костный мозг. 14%- 50% пациентов к моменту установления диагноза уже имеют метастазы.



Лимфогенное распространение метастазов встречается редко и всегда связано с плохим прогнозом.

Редко также имеет место ретроперитонеальное и медиастинальное распространение метастазов.



Клиника

Клиническими признаками СЮ являются:

- усиливающиеся боли;
- отек над пораженной областью с нарушением функции конечности;
- опухоль обычно болезненная при пальпации;
- быстро увеличивается в размерах;
- неврологическая симптоматика;
- лихорадка различной степени;
- часто встречаются геморрагии и некрозы;
- повышение местной температуры;
- эритема.



Наиболее частая локализация СЮ - кости таза, бедро, большеберцовая кость, малоберцовая кость, ребра, лопатка, позвонки, плечевая кость.

В противоположность ОС, СЮ чаще всего поражает плоские кости.



Диагностика

1) Биопсия опухоли

Проводится трепанобиопсия опухоли. Достаточное количество материала можно иногда получить из мягкотканного компонента, если это невозможно, материал получают из участка кости, граничащего с костномозговым каналом.

Биопсию лучше проводить по передней, задней или медиальной поверхности конечности нежели по латеральной (т.к. увеличивается риск патологического перелома).

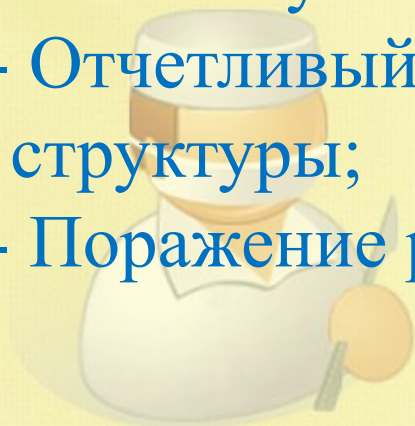
Место биопсии, а также все места дренирования раны впоследствии должны быть включены в зону облучения.



2) Рентгенография очага

Рентгенологические признаки саркомы Юинга:

- Деструкция кости ("изъеденная молью") без четких границ с тенденцией к распространению по костномозговому каналу;
- "Луковичный периостит" многослойный линейный периостит, который может сочетаться с игольчатым;
- В 5% случаев выявляется патологический перелом;
- Отчетливый мягкотканый компонент однородной структуры;
- Поражение ребер часто сочетается с плевритом.



- 3) Рентгенография и КТ легких;
- 4) Аспирационная биопсия или трепанобиопсия костного мозга из нескольких мест;
- 5) Остеосцинтиграфия с ^{99}Tc ;
- 6) Компьютерная томография и/или ЯМР-томография очага;
- 7) Ангиография.
- 8) Ультразвуковое исследование.



Прогностически неблагоприятные факторы:

- метастазы в кости и костный мозг (выживаемость этой группы больных составляет менее 10%);
- высокий уровень ЛДГ;
- поражение костей таза (особенно с высоким уровнем ЛДГ):
- метастазы в лимфатические узлы;
- объем опухолевой массы (включая мягкотканый компонент) 100 мл и более.



Лечение СЮ включает в себя:

- многокомпонентную химиотерапию (используются препараты винкристин, адриамицин, ифосфамид, циклофосфан, актиномицин в комбинации);
- лучевую терапию на очаг в высоких дозах - 45-55 Гр;
- радикальное удаление опухоли (включая кость и мягкотканый компонент).

Радикальная резекция возможна при очаге в малоберцовой кости, костях предплечья, ребрах, ключице, лопатке



Пациентам с плохим прогнозом, в частности с метастазами в кости и костный мозг, имеющих выживаемость менее 10%, в последнее время применяется более интенсивное лечение - химиотерапия мегадозами препаратов с тотальным облучением тела и трансплантацией аутологичного костного мозга или периферических стволовых клеток.



САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ



Злокачественные опухоли мягких тканей (СМТ) представляют собой группу ЗН, которые происходят из примитивной мезенхимальной ткани.

СМТ составляют 7-10% к общей структуре ЗН у детей.

Это гетерогенная группа опухолей, среди которых более 50% приходится на рабдомиосаркомы (РМС).



Приблизительное распределение частоты возникновения СМТ в организме ребенка таково:

- 37% - нижние конечности;
- 15% - верхние конечности;
- 14% - интраабдоминальные внеорганные опухоли;
- 13% - внутренние органы;
- 9% - туловище;
- 5% - голова и шея;
- 5% - грудная клетка;
- 2% - прочие.

Стой разнообразная локализации объясняется эмбриональным развитием человеческого организма.



В зависимости от локализации СМТ различают 2 прогностических группы больных:

1) С благоприятной локализацией:

орбита, паратестикулярная зона, поверхностные области головы и шеи, влагалище, матка, вульва;

2) С неблагоприятной локализацией:

туловище, конечности, мочевого пузырь, простата, забрюшинная область, брюшная, грудная полости, глубоко расположенный опухоли шеи и головы.



Самая частая саркома мягких тканей у детей - это **рабдомиосаркома**, которая составляет более половины всех СМТ у детей.

РМС - опухоль, которая возникает в любой части организма, где расположена поперечно-полосатая мускулатура.

Имеет два возрастных пика - **ранний** (около 2 лет) и **поздний** (15-19 лет)



Ранний пик, когда преимущественно диагностируются опухоли blastomного типа (**эмбриональная РМС**), соответствует возрасту диагностики всех классических эмбриональных опухолей, таких как НБ, гепатобластома.

Поздний, когда диагностируются собственно РМС (**саркомный тип**), совпадает с пиком диагностики ОС и фибросаркомы.



Не выявлено влияния факторов внешней среды на частоту возникновения РМС, но роль наследственного фактора исключить нельзя.

Так, РМС, как и другие виды СМТ встречаются в семьях, которые предрасположены к развитию злокачественных опухолей, таких как, **рак молочной железы, ОС, меланома, аденокортикальная карцинома, опухоли мозга.**



Клиническая картина

СМТ зависит от локализации первичного очага, скорости роста и степени распространения.

Наиболее часто встречающиеся симптомы это - увеличение объема тканей и боли.



- Поражение среднего уха;
- Опухоли носоглотки;
- Параменингеальных локализациях СМТ;
- Опухоли конечностей;
- РМС мочевого пузыря;
- Паратестикулярные поражения;
- Вагинальные и маточные локализации;
- РМС грудной и брюшной полости.



Прогностическую значимость при СМТ имеют:

- гистологический вариант;
- размер первичной опухоли (менее или более 5см);
- распространенность ее (отношение к соседним органам и тканям);
- резектабельность;
- степень вовлечения лимфоузлов;
- наличие метастазов.



Гистологически различают три группы РМС, которые отличаются по клиническому течению и прогнозу:

1) Эмбриональный тип:

- ботриоидный;

- неботриоидный.

2) Альвеолярный тип.

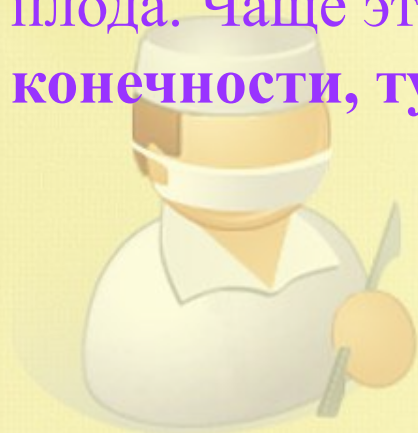
3) Недифференцированный тип.



Эмбриональный тип - (50-60% случаев)

Этот тип чаще поражает область головы и шеи и мочеполовой тракт. Особую подгруппу составляют ботриоидные опухоли, названные так из-за своеобразного роста, напоминающего гроздь винограда. Излюбленные локализации - **полые органы, такие как влагалище, мочевого пузыря, слуховой канал.** Прогноз этих опухолей сравнительно благоприятен.

Альвеолярный тип - (20%), характеризуется псевдоальвеолярным ростом и визуально напоминает легкие плода. Чаще этот тип встречается у подростков, поражает **конечности, туловище, промежность.**



Диагностика

1) Сбор жалоб и анамнеза.

2) Объективный осмотр

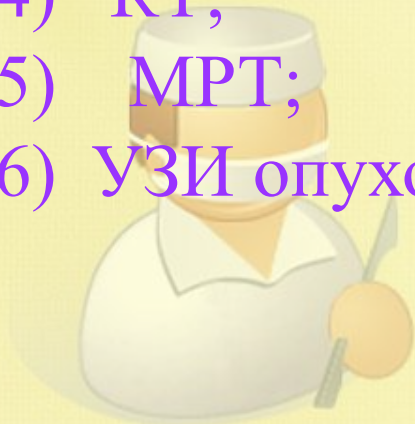
Определение локализации опухоли, ее размеров, темпов роста, консистенции и поверхности, состояние кожных покровов над ней, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов.

3) Рентген;

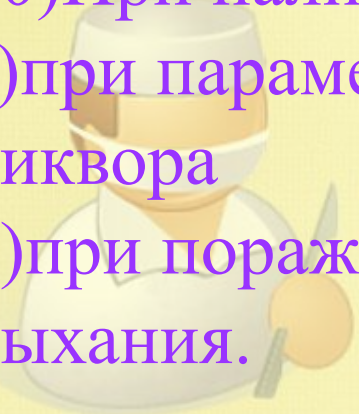
4) КТ;

5) МРТ;

6) УЗИ опухоли;



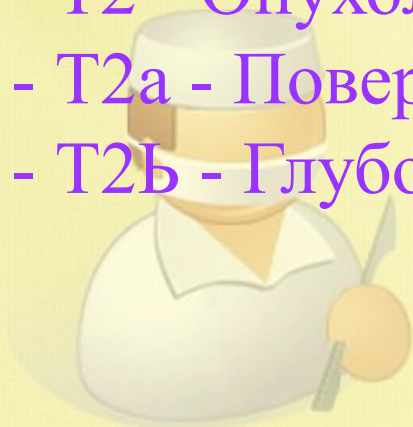
- 5) морфологическая верификация диагноза (пункция опухоли для цитологического исследования, трепанобиопсия под контролем ультразвукового исследования, ножевая биопсия);
- 6) Рентгенография и КТ легких;
- 7) УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства;
- 8) Остеосцинтиграфия;
- 9) Трепанобиопсия или аспирационная биопсия костного мозга;
- 10) При наличии специальных показаний:
 - а) при параменнгеальных поражениях исследование ликвора
 - б) при поражении грудной клетки - функция внешнего дыхания.



TNM классификация сарком мягких тканей

Первичная опухоль(T)

- Tx - Недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 - Первичная опухоль не определяется;
- T1- Опухоль до 5 см в наибольшем измерении;
- T1a - Поверхностная опухоль;
- T1b - Глубокая опухоль
- T2 - Опухоль более 5 см в наибольшем измерении;
- T2a - Поверхностная опухоль;
- T2b - Глубокая опухоль



Регионарные метастазы (N)

- Nx - Регионарные метастазы не могут быть установлены;
- N0 - Нет регионарных метастазов;
- N1 - Наличие регионарных метастазов.

Отдаленные метастаз (M)

- M0 - Нет отдаленных метастазов;
- M1 - Наличие отдаленных метастазов.



Лечение

Комплекс лечебных мероприятий зависит в первую очередь **гистологического типа опухоли и стадии процесса.**

В лечебную программу всех СМТ обязательно должно входить **оперативное лечение** (по возможности, радикальное) и **локальная лучевая терапия (ЛТ)** в высоких дозах (45-55 Гр), а при ряде СМТ показана **химиотерапия (ХТ).**



В лечении СМТ, чувствительных к ХТ, используются викристин, ифосфамид, дактиномицин, адрибластин, карбоплатин. У этой группы опухолей применяется предоперационная химиотерапия, в результате чего размеры опухоли значительно уменьшаются и становится возможной радикальная операция без большого повреждения окружающих тканей, а в ряде случаев высокой чувствительности опухоли ХТ способна полностью уничтожить злокачественные клетки.



В послеоперационном периоде применяется ЛТ в высоких дозах (44-45 Гр) и продолжается ХТ. Длительность лечения зависит от стадии заболевания и колеблется от 4-5 мес до 10-12мес.

Для опухолей, слабо чувствительных к ХТ, главная роль в излечении принадлежит **оперативному методу.**



При 4 стадии заболевания в связи с неудовлетворительными результатами лечения показана мегадозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга или периферических стволовых клеток.



При местно распространенном процессе, если при использовании ХТ в сочетании с ЛТ и операцией удастся достичь полной ремиссии, 5-летняя выживаемость этих больных составляет **около 70%**.



**Спасибо за
внимание!!!**

