



**БЪЛГАРСКО  
ХИРУРГИЧЕСКО  
ДРУЖЕСТВО**

# **НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ХИРУРГИЯ**

---

## **КРИТЕРИИ ЗА РЕШЕНИЯ В ОНКОЛОГИЧНАТА ХИРУРГИЯ**

---

**20 – 22 юни 2013, гр. Сангански**

## **ДОКЛАДИ**

**София - 2013 г.**

# **ПАТОХИСТОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА СОЛИДНИТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НОВООБРАЗУВАНИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ**

*Проф.Огнян Бранков<sup>1</sup>, доц.Искра Христовова<sup>2</sup>, доц.Христо Шивачев<sup>3</sup>, доц.Маргарита Каменова<sup>4</sup>, д-р Петя Мутафчиева<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Медицински университет – София,

<sup>2</sup>СБАЛДОХ – София,

<sup>3</sup>Клиника по детска хирургия, УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов” – София

<sup>4</sup>Отделение по патология, УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов” – София

## **ПАТОХИСТОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА СОЛИДНИТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НОВООБРАЗУВАНИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ**

### **(Резюме)**

Детските тумори са относително редки заболявания, но заемат трето място в структурата на детската смъртност след травматичните инциденти и вродените аномалии. По световни статистически данни годишно 15 - 16 на 100 000 деца заболяват от злокачествени новообразувания. През последните години се съобщават постигнати драматични резултати в преживяемостта при деца със солидни злокачествени тумори. Считани в миналото за безнадеждно болни, сега повече от 65 % от заболелите деца могат да бъдат излекувани.

### **КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА**

За период от 20 години (1994 - 2012) в Клиниката по детска онкохематология - София, са проследени и лекувани 445 деца със солидни злокачествени тумори. Оперативното лечение е проведено в клиниките по детска хирургия и детска урология на МБАЛСМ „Н.И. Пирогов”, както и в клиниката по костни тумори - Горна баня. Малък брой от децата са оперирани в детските хирургични отделения в различни областни болници в страната. Адювантната и неoadювантна терапия е провеждана предимно в СБАЛДОХ, както и в клиниките по детска онкохематология във Варна и Пловдив.

### **РЕЗУЛТАТИ**

Най-често срещани тумори са: невробластом (32,6 %), нефробластом (27,2 %), рабдомиосарком (16,6 %), както и герминативно-клетъчни тумори (12,3 %). Има статистически незначително преобладаване на мъжкия пол. По възраст се разпределя така: от 0 до 2 години са 175 деца (39,3 %), от 2 до 10 години – 209 (47 %) и над 10 години – 61 деца (13,7 %). С абдоминална или ретроперитонеална локализация са 339 (76,2 %), с гръдна 58 (13,1 %), глава, шия и меки тъкани 38 (8,5 %) и други 10 (2,2 %).

Първично оперирани са 387 деца (86,9 %), от които с радикална екстирпация и адювантна химиотерапия са били 339 деца (87,6 %). За неoadювантна (предоперативна) химиотерапия са насочени 48 деца (10,9 %), а като неоперабилни са преценени 10 деца (2,2 %).

Петгодишната преживяемост при тумора на Wilms е 72 %, при невробластома – 37 %. При останалите варианти преживяемостта е между 51 и 76 %

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИЗВОДИ

По своите биологични особености, хистологичен строеж и локализации злокачествените новообразувания в детската възраст се различават значително от неоплазмите при възрастните. За децата са характерни злокачествените ембрионални тумори, както и туморите с мезенхимна компонента. Те имат тенденция към бързо нарастване и метастазиране, което ги прави по-чувствителни и податливи на химиотерапия и лъчелечение.

## PATHOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF THE SOLID MALIGNANT NEOPLASMS IN PEDIATRIC PATIENTS

Brankov, O., I. Hristozova, H. Shivachev, M. Kamenova, P. Moutafchieva

### (Abstract)

Pediatric tumors are relatively rare disorders but at the same time they take third place in the structure of pediatric mortality (after trauma and congenital abnormalities). In the last years a dramatically increased survival rate is reported in the group of children with solid malignant tumors. Considered in the past with a hopeless prognosis, today more than 65% of these patients can be cured.

### Material and methods

For a 20-years long period (1994 - 2012) in the Central Hospital for Pediatric Oncohematology in Sofia 445 children with solid malignant tumors were treated. The surgical treatment was performed in the Departments of Pediatric Surgery and Urology at University Hospital "N. I. Pirogov", also in the Orthopedic Clinic in Sofia. Some patients underwent surgical procedures in the pediatric surgical departments in different regional hospitals. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy was performed mainly in Sofia, as well as in the pediatric oncohematology clinics in Varna and Plovdiv.

### Results

The most frequent tumors in this group were neuroblastoma (32,6%), nephroblastoma (27,2%), rhabdomyosarcoma (16,6%) and germ cell tumors (12,3%). We observed statistically insignificant prevalence of the male gender. The distribution by age is as follows: 0 - 2 years of age – 175 patients (39,3%), 2 - 10 years - 209 patients (47%) and above the age of 10 – 61 children (13,7%). Abdominal and retroperitoneal localization was observed in 339 patients (76,2%), mediastinal in 58 children (13,1%), tumors of head, neck and soft tissue – 38 (8,5%) and other localizations in 10 patients (2,2%).

Primary surgical treatment was performed in 387 patients (86,9%), 339 (87,6 %) of them underwent radical extirpation of the tumor with adjuvant chemotherapy. 48 patients (10,9%) received neoadjuvant (preoperative) chemotherapy and 10 children (2,2%) were considered inoperable. The 5-year survival rate in the group with Wilms tumor was 69%, in neuroblastoma – 41%. For the other variants it was between 58 and 82%.

### Conclusion

Pediatric malignancies differ significantly from the neoplasms in adults by their biological features, histological structure and localization. In the pediatric population the typical malignant tumors have embryonic origin. They tend to grow and metastasize faster and are more sensitive to chemotherapy and radiotherapy.

Детските тумори са относително редки заболявания, но заемат трето място в структурата на детската смъртност след травматичните инциденти и вродените аномалии. По световни статистически данни годишно 15 - 16 на 100 000 деца заболяват от злокачествени новообразувания.

През последните години проблемът злокачествени новообразувания в детската възраст стана един от най-актуалните проблеми в педиатрията и детската хирургия. С развитието на цитогенетиката, имунологията и клетъчната биология, бяха разкрити основни принципи на патологичния цикъл на детските солидни тумори. Беше въведена костно-мозъчната трансплантация, както и по-достъпния метод на реинфузия на периферни стволови (прогениторни) клетки, което повиши преживяемостта даже и при най-безперспективните случаи. Разработват се принципите на генната терапия и анти-неоангиогенезата, прилагането на моноклонални антитела. Отчитат се добри резултати от онколитичната вирусна терапия.

В областта на хирургията навлизат комбинираните оперативни намеси с агресивно едноетапно отстраняване на тумора и неговите метастази, резекция *en block* със съдово протезиране, извършване на полиорганна експлантация с отстраняване на тумора и реимплантацията на здравите необхванати от него органи.

През последните години се съобщават постигнати драматични резултати в преживяемостта при деца със солидни злокачествени тумори. Считани в миналото за безнадежно болни, сега повече от 65 % от заболелите деца могат да бъдат излекувани. Счита се, че един от 1000 младежи достигнали 20 годишна възраст в 2010 г. ще е преживял онкологично заболяване в детството си.

### **КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА**

За период от 20 години (1994 - 2012) в Клиниката по детска онкохематология - София, са проследени и лекувани 445 деца със солидни злокачествени тумори. Оперативното лечение е провеждано в клиниките по детска хирургия и детска урология на МБАЛСМ „Н.И. Пирогов”, както и в клиниката по костни тумори - Горна баня. Малък брой от децата са оперирани в детските хирургични отделения в някои областни болници, или са били насочвани от ЦФЛД за операция в чужбина.

Адювантната и неoadювантна терапия е провеждана предимно в СБАЛДОХ (доц.И.Христозова), както и в клиниките по детска онкохематология във Варна (доц.В.Калева) и Пловдив (д-р А.Стоянова). Прилагани са стандартните схеми, съобразени с практиката на SIOP и други световни центрове. В някои напреднали стадии при деца над 3 години е извършвана лъчетерапия (д-р Л.Маринова).

### **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

От анализираниите 445 деца 227 са от мъжки пол (51 %) и 218 от женски пол (49 %). Възрастта им се разпределя както следва:

- от 0 до 2 години са 175 деца (39,3 %),
- от 2 до 10 години – 209 (47 %) и
- над 10 години – 61 деца (13,7 %).

Съобразно локализацията на туморния процес с абдоминална и ретроперитонеална такава са 339 (76,2 %), с гръдна 58 (13,1 %), глава, шия и меки тъкани 38 (8,5 %) и други 10 (2,2 %).

С множествено първични тумори са диагностицирани 3 деца с невробластом (медиастинална и коремна локализация), както и 8 деца с тумор на Wilms (двустранна локализация).

При първичната диагноза с далечни метастази се представят 71 деца (15,9 %). От тях 11 деца с тумор на Wilms - в белия дроб (9 %), с костни метастази са диагностицирани 43 деца с невробластом (29,6 %), а с чернодробни метастази (III или IV S стадий) – 17 деца с невробластом (11,7 %).

Първично оперирани са 387 деца (86,9 %), от които с радикална екстирпация и адювантна химиотерапия са били 339 деца (87,6 %). За неoadювантна (предоперативна) химиотерапия са насочени 48 деца (10,9 %), а като неоперабилни са преценени 10 деца (2,2 %).

Ранната оперативна смъртност е 0,7 % - 3 деца, като причина за това е била прогресираща туморна интоксикация и полиорганна недостатъчност.

Ранни локални рецидиви до 6 месец са установени при 31 деца (7,1 %).

Анализът на хистологичните и хистохимични изследвания дава следното разпределение на солидните злокачествени тумори при тези деца (*таб.1*):

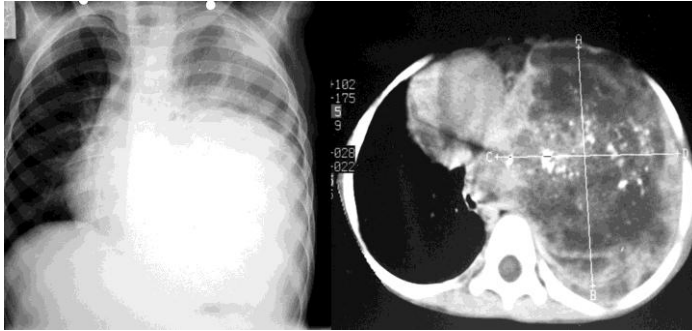
<b>Невробластом</b>	145	32,6 %
<b>Тумор на Wilms</b>	121	27,2 %
<b>Рабдомиосарком</b>	74	16,6 %
<b>Герминативно-клетъчни ТУ</b> <b>Гонадални – 16</b> <b>Екстрагонадални – 39</b> - <i>Сакрококцигеални – 13</i> - <i>Медиастинални – 14</i> - <i>Ретроперитонеални - 7</i> - <i>Глава/шия – 5</i>	55	12,3 %
<b>Сарком на Ewing</b>	26	6 %
<b>Бластоми</b> <b>Хепатобластом – 11</b> <b>Пулмобластом - 7</b>	18	4 %
<b>Други</b>	6	1,3 %
<b>ОБЩО</b>	445	100 %

Петгодишната преживяемост при тумора на Wilms е 72 %, при невробластома – 37 %. При останалите варианти се установява между 51 и 76 %. След проведена химиотерапия и дълготрайна преживяемост (средно 7,5 г.) при 5 деца са установени вторични неоплазми.

#### **ОБСЪЖДАНЕ**

По време на ембрионалното развитие много външни фактори (вируси, инфекции, токсични вещества) предизвикват различни дефекти на мултипотентните зародишни клетки. В ембрионалния период действат и някои наследствени фактори (генетични

дефекти), които могат да стимулират канцерогенезата. Известно е, че някои тератогенни фактори действащи в ембрионалния период, могат постнатално да се превърнат в онкогенни, като пример за такава малигнена трансформация е възникването на пулмобластом на базата на вродената кистична малформация на белия дроб. (фиг.1)



**Фиг.1 Левостранен пулмобластом**

Солидните злокачествени тумори могат да бъдат фамилни само при малък брой пациенти, като причината за това е генен дефект, който се предават автозомно-рецесивно. След двустранния ретинобластом, туморът на Wilms е вторият по честота детски тумор, представящ се като мутация на наследствена неоплазма. Хромозомни аномалии се наблюдават при някои тумори от групата на Ewing саркома, както и при някои форми на невробластом.

Често се наблюдават злокачествени новообразувания в съчетание с вродени малформации, което говори за едновременно вътреутробно действие както на тератогенни, така и канцерогенни фактори. Туморът на Wilms е най-честия ембрионален тумор, който се съчетава с вродени аномалии на пикочно-половата система, телесна хемихипертрофия или конгенитална аниридия.

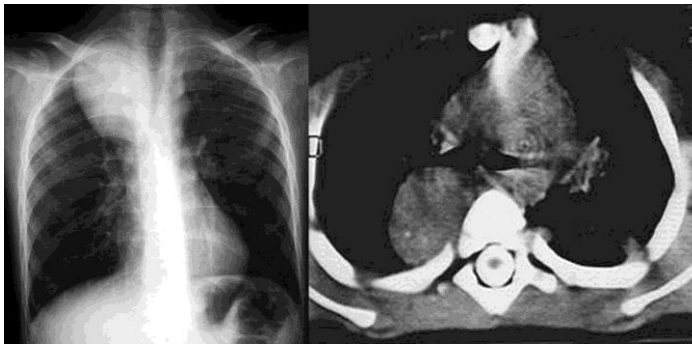
При децата множествените първични тумори са казуистика. В около 2 до 5 % солидните тумори могат да бъдат двустранни, засягащи чифтни органи (ретинобластом, тумор на Wilms). До 2% от случаите с невробластом се наблюдават множествени първични локализации, или едновременно възникнали тумори с различна степен на клетъчна диференциация - невробластом, ганглионевробластом, ганглионевром.

Рискът от възникване на вторична неоплазма в късен период при преживели онкологично болни деца, получавали противотуморно лечение, е 10-20 пъти по-голям в сравнение с възрастните. Най-застрашени са тези с невробластом, ретинобластом, тумор на Wilms и сарком на Ewing.

Стандартната класификация, която групира солидните тумори съобразно тяхната локализация, е удобна за практиката, но не отговаря напълно на особеностите на тази патология в детската възраст. Освен органните локализации (пулмобластом, хепатобластом, тумор на Wilms - нефробластом, овариален тератом, остеосарком) съществуват редица извънорганни образувания в медиастинума и ретроперитонеалното пространство, като герминативно-клетъчните тумори и рабдомиосаркома. Голям процент са туморите на периферната нервна система (невробластом). Затова е нужно да се вземат пред вид и морфологичната характеристика на злокачествените новообразувания.

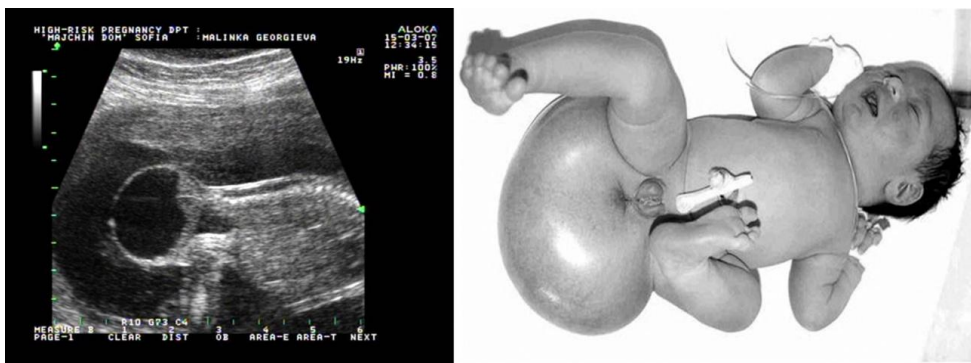


Анализът на нашия материал показва голям процент на солидните неоплазми, диагностицирани в неонаталния период и във възрастовата група до 2 години. Това са т.н. „вродени тумори”, които имат ембрионален характер, но могат да се проявят и в по-късна възраст. Дължи се на неопластични трансформации на ембрионалните клетки, вследствие нарушена координация между клетъчната диференциация и пролиферация. В тази група влизат тератомите (в сакрококцигеалната област, главата и шията, ретроперитонеалното пространство), невробластомите с техния подвариант кистичен невробластом, бъбречните тумори (Wilms, мезобластен нефром), туморите на черния дроб (хепатобластом, хемангиоперицитом), мекотъканныте саркоми (рабдомио- и нерабдомиосаркомите), ретинобластома. (фиг.2)



**Фиг.2 Десностраниен медиастинален невробластом**

Към ембрионалните тумори спада интересната група на герминативно-клетъчните тумори. Те заемат 12,3 % от солидните неоплазми по нашия материал, като най-характерни са тези с ембрионална диференциация (медиастинални и сакрококцигеални тератоми) и с екстраембрионална диференциация с произход от жълтъчния мехур – какъвто е ендодермалния синусов тумор (тумор на Teillum). Наблюдават се и смесени тумори с различни компоненти, които често малигнизират. Първичните герминативно-клетъчни тумори възникват от всяка част на репродуктивния апарат или от ектопични области, проектирани по срединната линия на тялото – интракраниална, медиастинална, ретроперитонеална и сакрококцигеална. (фиг.3)



**Фиг.3 Сакро-кокцигеален тератом – пренатална ехография и вид след раждането**

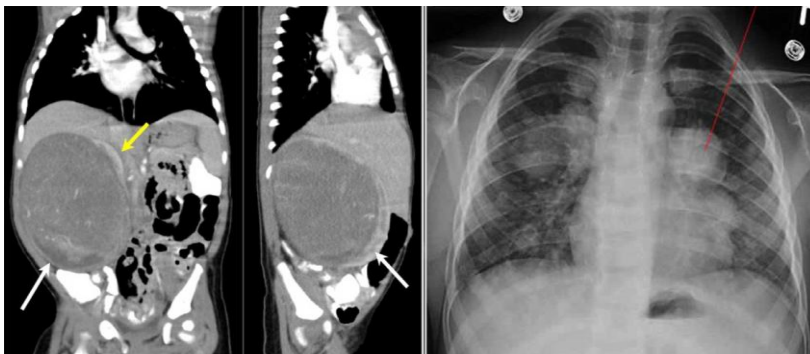
Относно определяне на резултата от комплексното лечение, от съществено значение са няколко прогностичните фактора. Хистологичният вариант на тумора и степента на неговата зрялост са водещ критерий, който определя резултата от лечението и дълготрайната преживяемост. Дългосрочната преживяемост при деца с ганглионевробластом е 73%, докато при невробластома е 31 %.

Клиничния стадий по времето на диагнозата и особено наличието на метастази и обхващане на съседни структури е втория по значимост фактор. Всички деца с тумор на Wilms в III клиничен стадий и с неблагоприятна хистология не са преживели 1 годишен период.

Локализацията на туморния процес е също важен фактор. Много добра прогноза имат деца с шийна и медиастинална локализация, докато прогнозата при деца с коремна локализация е по-лоша.

Възрастта играе съществена роля - при деца до 2 годишна възраст преживяемостта е значително по-добра. Също така полът оказва влияние - при момичетата прогнозата е по-благоприятна.

Клиничната симптоматика се определя от локализацията и големината на първичния тумор и разпространението на метастазите. Клиничната картина в началните стадии е оскъдна и нехарактерна, доловими клинични признаци почти липсват. По тази причина повече деца, специално тези с интраабдоминална локализация на туморния процес, се диагностицират в напреднал стадий. Често са налице метастази, което влошава прогнозата и възможностите за лечение. (фиг.4)



*Фиг.4 Пермагнен десностранен тумор и белодробни метастази при друго дете с тумор на Wilms*

#### **ИЗВОДИ**

По своите биологични особености, хистологичен строеж и локализации злокачествените новообразувания в детската възраст се различават значително от неоплазмите при възрастните:

1. Характерни за детската възраст са злокачествените ембрионални тумори – бластоми и герминативни тумори, които не се срещат при възрастни, както и туморите с мезенхимна компонента - саркоми от различен характер. Те представляват обособена група с оглед вродения им характер и особеностите в биологичното поведение на тумора. Типичните за възрастните епителиални тумори (карциноми) са казуистика при децата (под 2 %).

2. Най-честа локализация на солидните злокачествени тумори е ретроперитонеалното пространство, медиастинума и централната нервна система. Характерните първични локализации при възрастни - бял дроб, стомах, млечна жлеза, кожа, матка, простата почти не се срещат при деца.

3. Детският организъм се отличава с относителна физиологична незрялост на органите и с формираща се хемопоетична и имунна система, които се характеризират с



бърз растеж. Когато на този терен възникне злокачествено новообразувание, то нараства и метастазира с много по-бързи темпове, отколкото при възрастния индивид.

4. Тези биологични и хистоморфологични особености са предпоставка, обуславяща много по-голямата чувствителност и податливост на детските неоплазми на химиотерапия и лъчелечение.

5. Туморният процес при децата рядко е локализиран и не може да се контролира само с локални средства (операция, лъчелечение). За това допринася и късната диагноза на тумора във фазата на близките и далечни метастази. Това изисква прилагането на съвременна адювантна химиотерапия за предотвратяване на рецидиви и далечни метастази, или неoadювантна за предоперативно намаляване на размерите на големи неоперабилни тумори.

## КНИГОПИС

1. Бранков, О., С. Стоилов, М. Панов, Т. Пенушлиев, Цв. Георгиев *Злокачествени невrogenни тумори с ретроперитонеална и медиастинална локализация в ранната детска възраст*. Хирургия, LX, 1-2, 2007, 5-8
2. Христозова И., О.Бранков *Злокачествени тумори в детската възраст*. В: Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания, София, БНАО, 2009 г., 316 – 332 стр.
3. Христозова,И., О. Бранков, Ив. Щърбанов, Д. Константинов, Др. Бобев *Три случая на невробластом IV-S стадий с чернодробни метастази*. Педиатрия, 4,2006,21-23
4. Brankov,O., I.Christosova, L.Marinova *Long term survival in five cases with multiple primary neuroblastomas*. J.of BUON, 11,2006,313-316
5. Kim, S. D.H.Chung *Pediatric Solid Malignancies: Neuroblastoma and Wilms' Tumor*. Surg Cl North America, 86,2,2006,
6. Litten,J.B., G.E.Tomlinson *Liver Tumors in Children*. The Oncologist 13,6,2008,812–820
7. Miniati,.D.N., M.Chintagumpala, C.Langston, M.K.Dishop, O.Olutoye, J.G.Nuchtern, D.L.Cass *Prenatal presentation and outcome of children with pleuropulmonary blastoma*. J.Ped Surg, 41,1,2006,66–71
8. Park,J.R., A.Eggert, H.Caron *Neuroblastoma: Biology, Prognosis and Treatment*. Hematol Oncol Clin N Am 24,2010,65–86