

Vaikų tarpuplaučio pirminiai germinogeniniai navikai

Primary germinative cell tumors in children

Stanislovas Jonas Maknavičius, Arūnas Valiulis, Žydrūnė Prapuolenienė

Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės Vaikų chirurgijos centras, Santariškių g. 7, LT-08406 Vilnius

El. paštas: stanislovas@b4net.lt

Vilnius University Children's Hospital, Centre of Surgery, Santariškių str. 7, LT-08406 Vilnius, Lithuania

E-mail: stanislovas@b4net.lt

Įvadas / tikslas

Germinogeniniai navikai yra ankstyvo embrioninio vystymosi užuomazginių germinogeninių ląstelių vartimo į gametą stadijos navikai. Šie navikai kyla ne tik gonadose, bet ir embriono vidurinės linijos organuose – kankorėžinėje liaukoje, priekiniame tarpuplaulyje, kryžkaulio ir uodegikaulio srityje, retroperitoniniame tarpe. Neretai germinogeninės ląstelės migruoja į organus ir juose išauga mišrių ektopinių germinogeninių ir negerminogeninių audinių navikai: teratomos, teratoblastomos, embrioninės karcinomos, endoderminio sinuso karcinomos, seminomos, disgerminomos ar mišrių ląstelių germinogeniniai navikai (dažniausiai). Darbo tikslas – išnagrinėti vaikų tarpuplaučio germinogeninių navikų diagnostikos, klinikos, tyrimo ir chirurginio gydymo taktikos ypatumus.

Ligoniai ir metodai

Retrospektyviai analizavome vaikų, 1995–2007 metais gydytų Vilniaus universiteto vaikų ligoninės 1-jame chirurgijos (torakalinės ir abdominalinės chirurgijos) skyriuje dėl tarpuplaučio germinogeninių navikų, ligos istorijas, operacijų protokolus, tyrimų duomenis. Ligoniai buvo tirti klinikiniais metodais, atlikti naviko žymenų tyrimai, rentgenogramos, kompiuterinės tomogramos, echoskopija, angiogramos.

Rezultatai

Mūsų gydytiems 8 vaikams brandūs navikai rasti penkiems ir nebrandūs – trims. Užkrūčio liaukoje navikai rasti 7 vaikams, ne užkrūčio liaukoje – 1 vaikui. Piktybiniai germinogeniniai navikai užkrūčio liaukoje buvo 3 vaikams, gerybiniai germinogeniniai navikai užkrūčio liaukoje rasti 4 vaikams ir 1 ligonei gerybinį germinogeninį naviką radome ant aortos kylančiosios dalies, suaugusį su užkrūčio liaukos užpakaliniu paviršiumi. Kvėpavimo sutrikimas, karščiavimas, obstrukcijos simptomai buvo visiems vaikams. Dėl šių simptomų tėvai kreipėsi į gydytojus. Septyni vaikai buvo operuoti ir navikai pašalinti, o vieno vaiko tėvai radikalios operacijos atsisakė (diagnozė nustatyta kliniškai, rentgeniškai). Sergantiesiems piktybiniais germinogeniniais navikais po operacijos taikyta chemoterapija. Dviem vaikams navikai šalinti atlikus sternotomiją, 5 vaikams – per torakotominius pjūvius. Saugiau operuoti atlikus sternotominį pjūvį, ypač jei navikas išplitęs ir yra užkrūčio liaukoje. Po operacijos vaikai pasveiko.

Išvados

Vaikų tarpuplaučio germinogeniniai navikai yra polipotentinės histologinės struktūros, jų augimas greitas, skvarbus. Pagrindiniai klinikiniai simptomai – krūtinės skausmas, kvėpavimo sutrikimas, *v. cava superior* sindromas, anemija, alfa-fetoproteino kiekio ir choriogonadotropinio hormono kiekio padidėjimas. Pagrindiniai diagnostikos metodai – rentgeniniai, echoskopija,

angiografiniai. Pagrindinis gydymo metodas yra chirurginis: naviko eksterpacija per sternotominę, torakotominį prieigą, ar videotorakoskopiniu būdu. Operavome 7 vaikus, navikai pašalinti, diagnozės pagrįstos histologiniais tyrimais.

Reikšminiai žodžiai: vaikų tarpuplaučio navikai, vaikų tarpuplaučio germinogeniniai navikai, gerybinė ir piktybinė tarpuplaučio teratoma

Background / objective

Primary germ cell tumour is the most common mediastinal tumour in children. It may be benign or malignant, or cystic and contain three types of embryonal developing tissue – ectoderm, mesoderm and endoderm. Germ cell tumour can be seminomatous, nonseminomatous and originate from ectopic tissues in the mediastinum. Malignant tumours lesions grow and invade the surrounding structures. Germ cell tumour of the mediastinum in children may present with early puberty in Klinefelter's syndrome. Children with malignant germ cell tumours often have elevated alpha-fetoprotein and serum beta-chorionic gonadotropin levels. The aim of this study was to review the spectrum of clinical symptoms, diagnostics methods and tactics of the surgical treatment.

Patients and methods

We analysed retrospectively 8 children's case histories with primary germ cell tumours in the period 1995–2007. Clinical symptoms, diagnostic methods, methods of surgical treatment and histological diagnoses were analysed.

Results

Three patients had malignant and five patients had benign tumours. Respiratory distress syndrome was present in all patients. Our data are based on histological analysis after operations. Seven patients were operated on. The tumours were removed.

Conclusions

Mediastinal germ cell tumours in children are embryonal multipotential histological structures of embryonic origin, developing of endodermal, mesodermal and ectodermal tissues. The most frequent symptoms were respiratory distress, chest pain, temperature, cough and wheezing. Patients with teratomas of germ cell tumours often have an elevated level of alpha-fetoprotein and serum beta-human gonadotropin. Seven patients were operated on, tumours were removed, and diagnoses were based on histological analysis.

Key words: mediastinal tumours in children, mediastinal germ cell tumour in children, benign and malignant mediastinal teratoma

Įvadas

Literatūros [1, 2] duomenimis, germinogeniniai vaikų tarpuplaučio navikai užima trečią vietą po limfomų ir neurogeninių navikų. Šių navikų histologinė struktūra multipotentinė, juose randama trijų užuomazginių sluoksnių – endodermos, mezodermos ir ektodermos ląstelių: smegenų, odos, plaučių, kaulų, vidaus organų užuomazgų ir audinių. Šie navikai kyla iš trečiųjų žiaurinių lankų ir jų vagų ir kartu su užkrūčio liauka leidžiasi į priekinį tarpuplautį. Tik retai germinogeniniai navikai būna užpakaliniame tarpuplaulyje arba atsiran-da iš aortos kylančiosios dalies ir gali būti suaugę su aorta, perikardu [3, 4].

Analizuojant vaikų tarpuplaučio navikų ir displazijų (bronchogeninių, enterogeninių cistų, plaučių sekvestrų) įvairovę, literatūroje [5–7] vyksta diskusijos dėl navikų diferencinės diagnostikos, chirurginio gydymo taktikos, operacinio pjūvio ir metodo (atvirosios torakotomijos ar videotorakoskopijos) pasirinkimo. Dau-

giausia neaiškumų ir diskusijų kyla dėl užkrūčio liaukos ligų diferencinės diagnostikos ir chirurginio gydymo taktikos. Net ir KT, MRT, echoskopijos būdu tiksliai diagnozė nustatoma retai, nes labai sunku atskirti dažniausiai pasitaikančias viduriniame tarpuplaulyje limfomas nuo priekinio tarpuplaučio navikų ir displazijų.

Šio tyrimo tikslas – panagrinėti tarpuplaučio germinogeninių navikų diagnostikos ir chirurginio gydymo taktiką.

Ligoniai ir metodai

Retrospektyviai analizavome aštuonių vaikų, 1995–2007 metais gydytų Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės 1-ajame chirurgijos (torakalinės ir abdominalinės chirurgijos) skyriuje dėl tarpuplaučio germinogeninių navikų, ligos istorijas, operacijų protokolus, histologinių tyrimų duomenis. Ligoniai buvo tiriami klinikiniais metodais, atliekamos krūtinės rentgenogramos, rentgenogramos kontrastavus stemplę, sonoskopija, KT, an-

giogramos, naviko žymenų tyrimai. Naudojomės J. Rosai, Y. Shimosato ir K. Mukai [8–12] klasifikacijomis. Navikų biopsinė ir operacinė medžiaga tirta Lietuvos valstybiniame patologijos centre, navikų diagnozės verifikuotos histologiniais ir histocheminiais tyrimais.

Rezultatai

Vaikų, sirgusių priekinio tarpuplaučio germinogeniniais navikais, amžius pateikiamas 1 lentelėje.

Tarpuplaučiuje germinogeniniai navikai pasitaiko visose vaikų amžiaus grupėse. Piktybiniai germinogeniniai navikai rasti penkiems vaikams: vienam naujagimiui, dviem kūdikiams, 3 metų vaikui ir 14 metų vaikui. Kuo vaikas mažesnis, tuo didesnė tikimybė, kad germinogeninis navikas bus nesupiktybėjęs.

Vaikų tarpuplaučio germinogeninių navikų histologinės diagnozės nurodytos 2 lentelėje.

Visi vaikai, sergantys gerybiniais ir piktybiniais navikais, buvo operuoti, 5 vaikams atliktos torakotomijos – mediastinotomijos ir 2 vaikams – sternotomijos, navikai pašalinti. 17 metų berniukui, sirgusiam nebran-

džia teratoma su trynio maišo piktybiniu naviku, navikas pašalintas su užkrūčio liauka, bet liko metastazinių mazgų diafragmoje, krūtinės sienoje, perikarde, dešiniame plautyje, apie aortą, *v. cava superior*. Pašalintas navikas svėrė 1500 gramų. Po operacijos nusiųstas chemoterapinio gydymo. Praėjus 7 mėn. po pirmos operacijos, operuotas pakartotinai, atlikta torakotomija, pašalinti 4 mazgai iš dešinio plaučio apatinės skilties, 1 mazgas iš užpakalinio tarpuplaučio, 1 navikinis mazgas iš priekinio tarpuplaučio ir 4 nedideli mazgai iš dešinės diafragmos. Pašalintuose audiniuose buvo tik brandžios teratomos ląstelės.

Visiems vaikams iki operacijos buvo karščiavimas, kvėpavimo takų obstrukcijos simptomų, dėl kurių atliktos krūtinės rentgenogramos, rastas išplitęs tarpuplaučio šešėlis. Diagnozės tikslintos atliekant KT, angiogramą, echoskopiją. Alfa-fetoproteino, laktatdehidrogenazės kiekis tirtiems vaikams buvo smarkiai padidėjęs. Ligoniuui, kuriam rasta gigantinė nebrandi teratoma ir trynio maišo navikas, alfa-fetoproteino buvo 4600 ng/ml (norma iki 10 ng/ml). Po operacijos alfa-fetoproteino kiekis greitai mažėjo, tai sveikimo ir operacijos radikalumo požymis. Po operacijos nė vienas vaikas nemirė. Sirgusieji piktybiniais germinogeniniais navikais nusiųsti atlikti chemoterapijos.

Diskusija

Germinogeniniai vaikų tarpuplaučio navikai gana reti ir sudaro 10–15% visų tarpuplaučio navikų, o supiktybėję germinogeniniai tarpuplaučio navikai – 1–4% visų tarpuplaučio navikų. Germinogeninių navikų grupę sudaro šie navikai: seminoma, embrioninė karcinoma, trynio maišo navikai, teratoblastoma, teratoma. Šie navikai yra polipotentiniai savo histologine sandara, nes juose būna trijų embrioninių lapelių – ektodermos,

1 lentelė. Vaikų, sirgusių priekinio tarpuplaučio germinogeniniais navikais, amžius

Vaikų amžius	Skaičius
Naujagimiai	1
Kūdikiai	2
2 metai	1
3 metai	1
14 metų	2
17 metų	1
Iš viso	8

2 lentelė. Vaikų priekinio tarpuplaučio germinogeninių navikų histologinės diagnozės

Piktybiniai navikai	Skaičius	Gerybiniai navikai	Skaičius
Užkrūčio liaukos nebrandi teratoma	1	Aortos kylančiosios dalies brandi teratoma	1
Teratoblastoma (priekiniame tarpuplaučiuje)	1	Užkrūčio liaukos brandi teratoma	3
Užkrūčio liaukos nebrandi nebrandi teratoma su trynio maišo naviku	1	Užkrūčio liaukos teratodermoidinė cista	1
Iš viso	3	Iš viso	5

endodermos ir mezodermos – audiniai. Dažnesni yra gerybiniai germinogeniniai navikai. Kadangi germinogeninius navikus sudaro įvairūs audiniai, todėl neretai dėl germinogeninių navikų atsiranda ankstyvas lytinis brendimas, padidėjusi chorioninio gonadotropino sekrecija, smarkiai padidėja alfa-fetoproteino kiekis. Navikai vaikams linkę pasireikšti iki dvejų metų amžiaus ir 10–18 metų amžiaus tarpsniu. Vyresnio amžiaus vaikams dažnesni supiktybėję germinogeniniai navikai. Dėl embrioninio trynio maišo ir ryklinės žarnos ląstelių ektoepijos į užkrūčio liauką atsiranda trynio maišo navikai, embrioninė karcinoma užkrūčio liaukoje.

Kliniškai tarpuplaučio germinogeniniai navikai pasireiškia karščiavimu, kvėpavimo sutrikimu, anemija, krūtinės skausmu ir deformacija, alfa-fetoproteino ir lytinių hormonų produkcija, ypač jei naviko histologinėse struktūrose yra choriokarcinomos, trynio maišo, lytinių liaukų audinių. Kadangi dauguma navikų yra užkrūčio liaukoje ar priekiniame tarpuplaučyje, todėl, be minėtų simptomų, būna *v. cava superior*, *truncus brachiocephalicus* spaudimo simptomai, širdies ritmo sutrikimai [13]. Jei į teratodermoidines cistas prikraujuoja, jos sparčiai didėja, dislokuoja širdį, perlenkia stambias kraujagysles, įvyksta kardiopulmoninis šokas, 6,3% atvejų būna eksudacinis specifinis pleuritas dėl naviko plyšimo į pleuros ertmę ar metastazavimo į plaučius, pleuras, diafragmą. Gretutnės ligos: stuburo, krūtinės deformacijos, Klinefelterio sindromas. Klinikiniai simptomai ryškėja didėjant navikui. Literatūros duomenimis [13], klinikiniai simptomai – krūtinės skausmas, kosulys, karščiavimas – būna 33,8% sergančių vaikų ir tik 19% suaugusiųjų. Rentgeniniai simptomai: tarpuplaučio šešėlis, išplitęs į plaučių lauką, tarpuplaučio dislokacija į sveiką pusę, kalcinatus šešėliai (24,2% atv.) [13, 14], sukritęs ar mažiau ventiliuojamas pataloginės pusės plautis.

LITERATŪRA

1. Fraga JC, Komlos M, Takamatu E, Camargo L, Contelli F, Brunetto A, Antunes C. Mediastinal tumors in children. *Journal de Pneumologia* 2003; 5(29): 2–8.
2. Eggerstedt JM, Thurer R, Talavera F, Schwartz DS, McKenna R, Mancini MC. Thymic Tumors. *eMedicine* 2006; 6(14): 1–20.
3. Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Kubokura H, Yamagishi S, Kawashima T, Yoshino N, Meda M,

Pagrindinis gydymo metodas yra chirurginis – naviko ekstirpacija [3, 5]. Jeigu navikas yra gerybinis, neišplitęs, nėra kvėpavimo sutrikimo, taikoma videotorakoskopinė ekstirpacija. Literatūros duomenimis [5–6, 13], navike randama ektoderminių audinių – odos, plaukų, mezoderminių audinių – kaulų, raumenų, kremzlių, riebalų, ir endoderminių audinių – kvėpavimo organų, žarnų, skrandžio epitelio, kasos. Seminomų atvejais (10% atv.) dominuoja dispnėja, *v. cava superior* sindromas, kosulys, *haemoptysis*, lytinių hormonų ir beta-chorioninio gonadotropino gamyba [13].

Po chirurginio gerybinių germinogeninių navikų gydymo vaikai jaučiasi gerai, o pašalinus piktybinius germinogeninius navikus jie siunčiami chemoterapijos ir radioterapijos.

Literatūros [3, 5] ir mūsų patirtis rodo, kad vaikų tarpuplaučio germinogeninį naviką reikia šalinti, kai tik nustatoma diagnozė, kol nėra kardiopulmoninių komplikacijų, sunkaus kvėpavimo sutrikimo, kardiopulmoninio kolapso, kol navikas neplyšo ar nėra kraujavimo, kol nėra kvėpavimo takų infekcijos, obstrukcijos simptomų.

Išvados

Vaikų tarpuplaučio germinogeniniai navikai yra polipotentinės histologinės struktūros, jų augimas greitas, skvarbus. Pagrindiniai klinikiniai simptomai – krūtinės skausmas, kvėpavimo sutrikimas, *v. cava superior* sindromas, anemija, alfa-fetoproteino kiekio padidėjimas. Pagrindiniai diagnostikos metodai – rentgeniniai, echoskopija, angiografiniai. Pagrindinis gydymo metodas yra chirurginis: naviko ekstirpacija per sternotominę, torakotominę prieigą ar videotorakoskopiniu būdu. Po piktybinių germinogeninių navikų operacijos ligoniniai siunčiami chemoterapijos ir radioterapijos.

Shimizu K. Thoracoscopic surgery in children. *J Nippon Med Sch* 2005; 72(1): 34–42.

4. Kondo K, Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1089 patients from Japan. *Am Thorac Surg* 2005; 79 (1): 219–24.

5. Koizumi K, Haraguchi S, Mikami I, Kubokura H, Okada D, Yamagishi S, Kinoshita H, Enomoto Y, Shimizu K, Maeda M. Video-assisted thoracic surgery for Ewing sarcoma of the mediastinum

in a 3-year-old girl. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 79(1): 219–224.

6. Dinesh R, Weinberg AG. Multilocular thymic cyst associated with mature mediastinal teratoma. A report of 2 cases. *Archiv Pathol and Laboratory Med* 2004; 2: 128.

7. Lam JL, Chui CH, Jacobsen AS, Tan AM, Joseph VT. When is a mediastinal mass critical in child. Analysis of 29 patients. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 180–184.

8. Williams HJ, and Alton HM. Imaging of pediatric mediastinal abnormalities. *Ped Resp Rev* 2003; 4: 55–66.

9. Freud E, Ben-Ari JJ, Schonfeld T, Blumenfeld A, Steinberg R, Dlugy E, Yaniv I, Katz J, Schwartz M, Zer M. Mediastinal tumors in children: a single institution experience. *Clin Pediatr* 2002; 41: 219–223.

10. Spigland N, Di Lorenzo M, Youssef S, Russo P, Brandt

M. Malignant thymoma in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1990; 25(11): 1143–1146.

11. Koopman LP, Plotz FB, Meuzelaar JJ, Knoestr H. Thymic cyst haemorrhages and cholestasis in 4 week-old infant. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 236–238.

12. Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum. In: Rosai J., Sobin L. H. Atlas of Tumors Pathology. 3rd series, fascicle 21. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1997; 35: 183–249.

13. Takeda S, Miyshi S, Ohta M, Minami M, Masaoka A, Matsuda H. Primary germ cell tumors in the mediastinum. *Cancer* 2003; 2(97): 367–376.

14. Kolodziejcki L, Duda K, Niezabitowski A, Dyczek S, Stanieces B. Occurrence of malignant non-germ components in primary mediastinal germ cell tumors. *Cat Inist Fr* 2007; 1(27): 1–2.

Gauta: 2008-03-10

Priimta spaudai: 2008-11-10